

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

HMG-C o A還元酵素阻害剤
－高脂血症治療剤－

日本薬局方 シンバスタチン錠

シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」

シンバスタチン錠 10mg「オーハラ」

シンバスタチン錠 20mg「オーハラ」

SIMVASTATIN TABLETS 5mg「OHARA」

SIMVASTATIN TABLETS 10mg「OHARA」

SIMVASTATIN TABLETS 20mg「OHARA」

剤	形	錠剤（裸錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	5mg錠：1錠中日局シンバスタチン5mgを含有する。 10mg錠：1錠中日局シンバスタチン10mgを含有する。 20mg錠：1錠中日局シンバスタチン20mgを含有する。	
一般名	和名：シンバスタチン [JAN] 洋名：Simvastatin [INN]	
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年7月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2013年12月13日（販売名変更による） 発売年月日：（5mg錠）2003年7月4日 （10mg・20mg錠）2004年7月9日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp	

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13
10. 製剤中の有効成分の定量法	13
11. 力価	13
12. 混入する可能性のある夾雑物	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	13
14. その他	14
V 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	15
2. 用法及び用量	15
3. 臨床成績	15
VI 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 吸収	24
4. 分布	24
5. 代謝	25
6. 排泄	25
7. トランスポーターに関する情報	25
8. 透析等による除去率	25
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	27
8. 副作用	29
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	34
16. その他	34
IX 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35
X 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	39
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	39
14. 再審査期間	39

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

X I 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

X III 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての 参考情報	42
2. その他の関連資料	43

付表	44
----	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シンバスタチン(一般名)は、HMG-CoA 還元酵素阻害し、高脂血症治療する薬剤であり、本邦では1991年から上市されている。

本製剤は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、それぞれ「医薬発第481号(平成11年4月8日)」(付表参照)に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、5mg錠は2003年3月に、10mg、20mg錠は2004年2月に承認を取得、5mg錠は2003年7月4日に、10mg、20mg錠は2004年7月9日に発売する運びとなった。

なお、医療事故防止対策に基づき、2013年12月に販売名をシンバスタチン錠5mg、10mg、20mg「OHARA」からシンバスタチン錠5mg、10mg、20mg「オーハラ」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、高脂血症、家族性高コレステロール血症の治療薬である。「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) コレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 成分名、含量、屋号が印字された錠剤である。
- (4) 成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。
- (5) 個装箱には QR コード(添付文書)、錠剤イメージ図、製品情報カード、新バーコードの4つの製品情報が盛り込まれている。
- (6) 重大な副作用として、**横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝炎、肝機能障害、黄疸、末梢神経障害、血小板減少、過敏症候群、間質性肺炎(いずれも頻度不明)**が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」

(2) 洋名

SIMVASTATIN TABLETS 5mg 「OHARA」
SIMVASTATIN TABLETS 10mg 「OHARA」
SIMVASTATIN TABLETS 20mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

シンバスタチン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

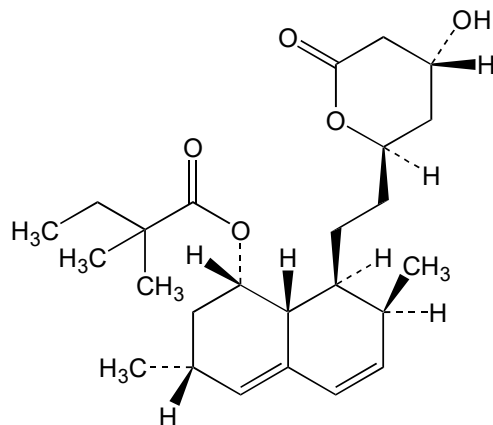
Simvastatin(INN)

(3) ステム

-vastatin : antihyperlipidaemic substances、HMG-CoA reductase inhibitors

(抗高脂血症薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : $C_{25}H_{38}O_5$

(2) 分子量 : 418.57

5. 化学名 (命名法)

(1*S*, 3*R*, 7*S*, 8*S*, 8*aR*)-8-{2-[(2*R*, 4*R*)-4-Hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl
]ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl
2,2-dimethylbutanoate (IUPAC 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK4881 (シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」)

OHK4882 (シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」)

OHK4883 (シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」)

7. CAS 登録番号

79902-63-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はアセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶解度(37°C)¹⁾

水			0.00012mg/mL
pH6.8	0.05%	ポリソルベート 80	0.023mg/mL
pH6.8	0.1%	ポリソルベート 80	0.046mg/mL
pH6.8	0.2%	ポリソルベート 80	0.092mg/mL
pH6.8	0.3%	ポリソルベート 80	0.14 mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 135~138°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

解離基を有さない中性化合物

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値²⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +285~+300° (乾燥物に換算したもの 50mg、アセトニトリル、10mL、100mm)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (231nm) : 528 (本品のメタノール溶液)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (238nm) : 591 (本品のメタノール溶液)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (247nm) : 396 (本品のメタノール溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

溶解後の安定性²⁾

pH1.2 で速やかに分解する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「シンバスタチン」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日局「シンバスタチン」による。









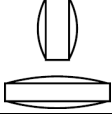
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠(裸錠)

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード※		
			表面	裏面	側面
シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」	錠剤 (片面割線入り裸錠)	白色			
			直径：6.5mm 厚さ：2.3mm 重量：100mg 識別コード：シンバスタチン 5 オーハラ		
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」	錠剤 (裸錠)	白色～ 帯黄白色			
			直径：8.0mm 厚さ：3.0mm 重量：200mg 識別コード：シンバスタチン 10 オーハラ		
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」	錠剤 (裸錠)	白色～ 帯黄白色			
			長径：14.0mm 短径：7.5mm 厚さ：4.5mm 重量：400mg 識別コード：シンバスタチン 20 オーハラ		

※錠剤に印刷表示

(2) 製剤の物性³⁾

品名	硬度※(kp, n=5)
シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」	5.9
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」	9.3
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」	12.5(長径) 10.1(短径)

※平均値

(3) 識別コード

シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」 : シンバスタチン 5 オーハラ

シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」 : シンバスタチン 10 オーハラ

シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」 : シンバスタチン 20 オーハラ

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」 : 1錠中日局シンバスタチンを 5mg 含有

シンバスタチン錠 10mg「オーハラ」 : 1錠中日局シンバスタチンを 10mg 含有

シンバスタチン錠 20mg「オーハラ」 : 1錠中日局シンバスタチンを 20mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速条件下での安定性試験⁴⁾

・ 保存形態 :

PTP 包装 : PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものとシート型乾燥剤を、アルミ多層フィルム袋に入れ、紙箱に入れ封をした。

バラ包装 : ポリエチレン製容器(シリカゲル入り)に入れ、封をした。

(5mg 錠のみ)

- ・ 保存条件 : 40°C(±2°C)、75%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間 : 6 ヶ月
- ・ 試験項目 : 性状、確認試験、質量偏差試験、純度試験、溶出試験、定量
- ・ 試験方法 : 製剤の規格及び試験方法に従った。

1) シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
40°C(±2°C)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。
		バラ包装	類縁物質増加(規格内)及び含量低下(規格内)。その他は変化なし。

2) シンバスタチン錠 10mg、20mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
40°C(±2°C)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。

(2) 長期保存試験^{5),6)}

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものとシート型乾燥剤を、アルミ多層フィルム袋に入れ、紙箱に入れ封をした。

バラ包装：ポリエチレン製容器(シリカゲル入り)に入れ、封をした。
(5mg錠のみ)

- ・ 保存条件：25°C(±2°C)、60%RH(±5%RH)
- ・ 保存期間：36 ヶ月
- ・ 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、純度試験、溶出試験、定量
- ・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

1) シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
25°C(±2°C)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)及び含量低下(規格内)。その他は変化なし。
		バラ包装	類縁物質増加(規格内)及び含量低下(規格内)。その他は変化なし。

2) シンバスタチン錠 10mg、20mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
25°C(±2°C)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)及び含量低下(規格内)。その他は変化なし。

(3) 無包装状態の安定性³⁾

シンバスタチン錠 5mg、10mg、20mg「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、硬度、溶出試験、定量)を行った。

1) シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40°C、3 ヶ月(遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	30°C、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 120 万 lx・hr(30°C、75%RH)(開放)	含量低下(規格内)。その他の項目は変化なし。

2) シンバスタチン錠 10mg、20mg「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40°C、3 ヶ月(遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	30°C、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 120 万 lx・hr(30°C、75%RH)(開放)	全て変化なし。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 日局溶出試験⁷⁾

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm

試験液 ポリソルベート 80 3g に水 1000mL を加えた液 900mL

試験結果：日本薬局方医薬品各条に定められたシンバスタチン錠の溶出規格
(45 分間の溶出率が 70%以上)に適合する。

	時間	溶出率※ (最小値～最大値)
シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」	45 分	95.8% (93.0～98.0%)
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」	45 分	96.3% (95.1～98.7%)
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」	45 分	92.9% (89.3～94.8%)

※：3Lot 平均値

(2) 品質再評価における溶出挙動の同等性⁸⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」の溶出試験の項に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりシンバスタチン錠 5mg、10mg 及び 20mg 「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と同等と判定された。

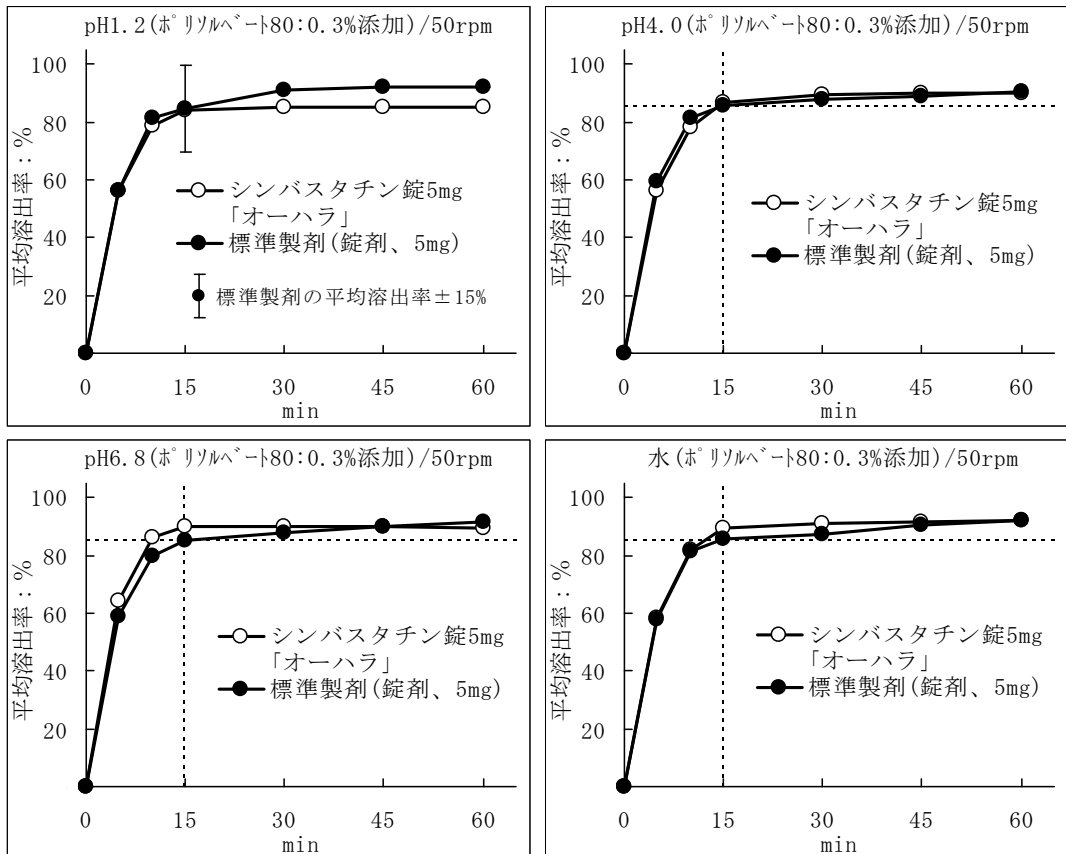
1) シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」 (ポリソルベート 80 : 0.3%添加)

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率 (%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤 (錠剤、5mg)			
50rpm	pH1.2	15	84.3	84.8	15 分間の試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
	pH4.0	15	87.0	85.8	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	89.8	85.3		同等
	水	15	89.3	85.5		同等

(n=6)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
水=日本薬局方精製水

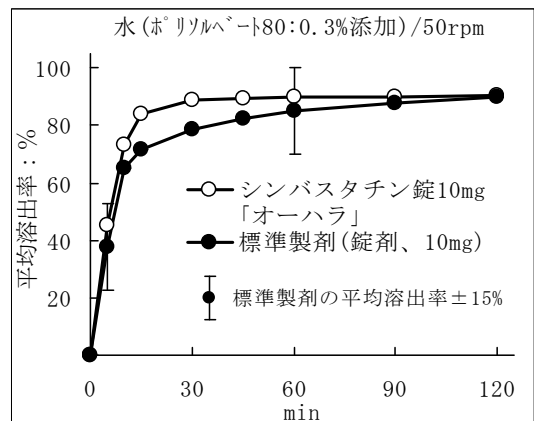
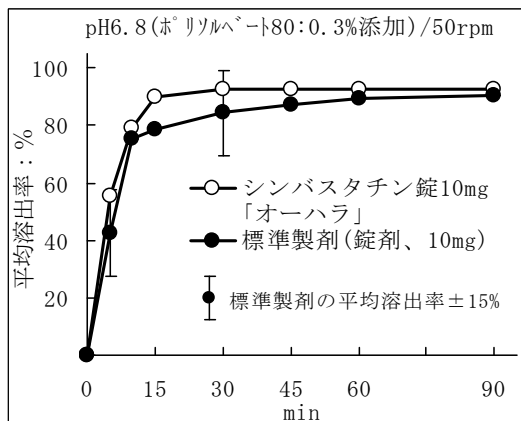
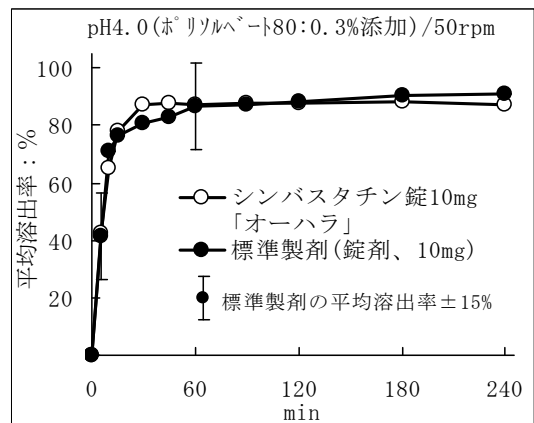
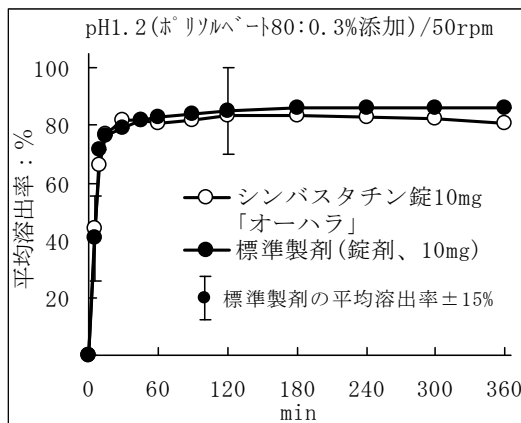
2) シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」 (ポリソルベート 80 : 0.3%添加)

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率 (%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤 (錠剤、10mg)			
50rpm	pH1.2	5	44.3	40.7	5 及び 120 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
		120	83.4	85.2		
	pH4.0	5	42.8	41.5	5 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
		60	87.5	86.7		
	pH6.8	5	55.2	42.6	5 及び 30 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
		30	92.4	84.3		
水	5	45.5	37.7	5 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等	
	60	89.9	84.9			

(n=6)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
水=日本薬局方精製水

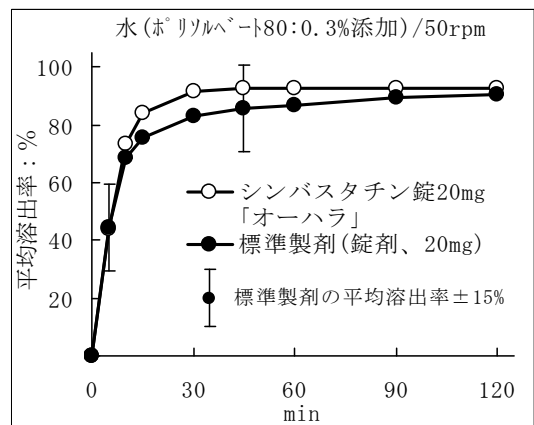
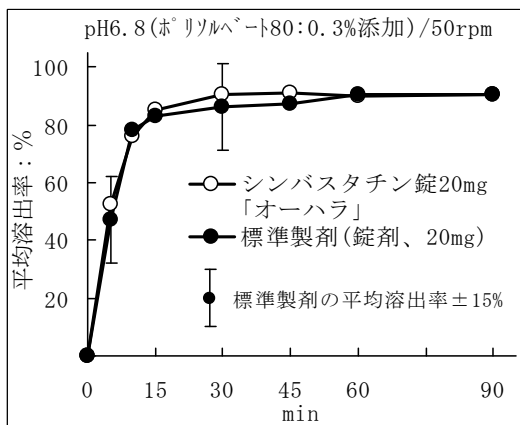
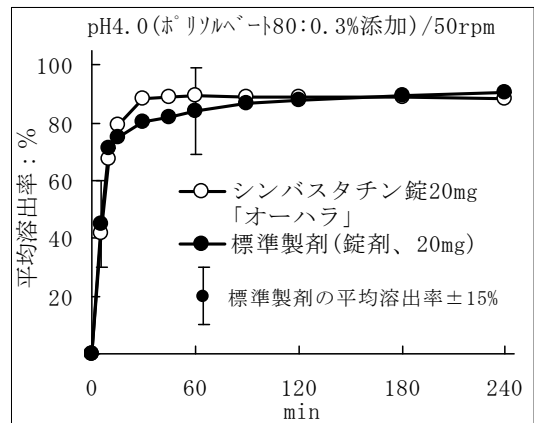
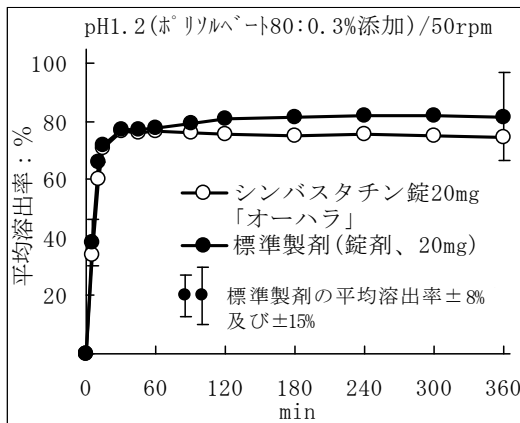
3) シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」 (ポリソルベート 80 : 0.3%添加)

表 溶出挙動における同等性

試験条件	判定 時点 (分)	平均溶出率 (%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤 (錠剤、20mg)			
50rpm	pH1.2	5	34.0	38.3	5 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±8 及び±15%の範囲	同等
		360	74.6	81.8		
	pH4.0	5	41.9	44.9	5 及び 60 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
		60	89.3	83.9		
	pH6.8	5	52.3	47.3	5 及び 30 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等
		30	90.4	86.3		
水	5	43.7	44.5	5 及び 45 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	同等	
	45	92.6	85.8			

(n=6)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
水=日本薬局方精製水

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シンバスタチン錠」による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

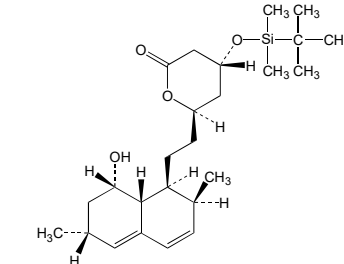
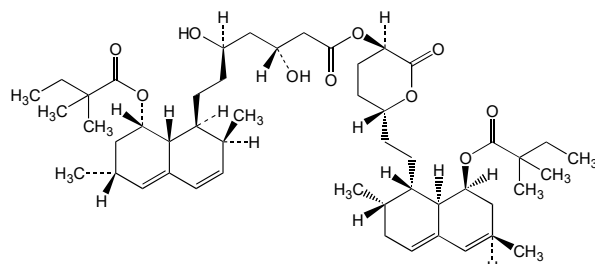
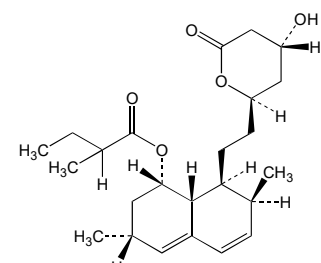
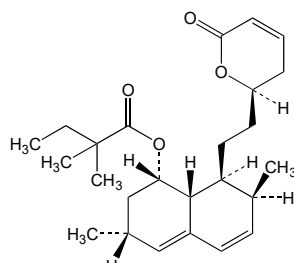
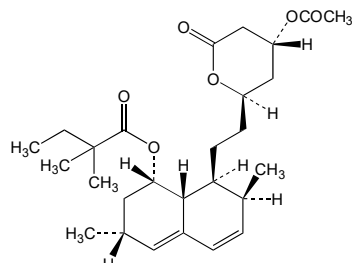
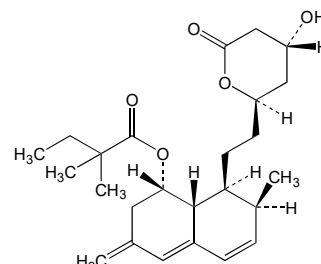
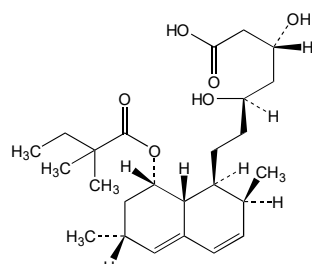
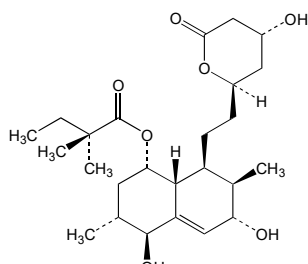
日局「シンバスタチン錠」による。

液体クロマトグラフィー

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物²⁾



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高脂血症、家族性高コレステロール血症

2. 用法及び用量

通常、成人にはシンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20mgまで増量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) あらかじめ高脂血症治療の基本である**食事療法**を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2) **服用時間**：コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、臨床試験においても、朝食後に比べ、夕食後投与がより効果的であることが確認されている。したがって、本剤の適用にあたっては、1日1回夕食後投与とすることが望ましい。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

承認条件に基づき下記の使用成績調査を実施した。

【承認条件】

本剤の増量時における横紋筋融解症関連症例の発現については、市販開始後から平成 17 年 6 月 30 日までに重点的に調査し、その結果を報告すること。

<使用成績調査の概要>⁹⁾

目的：高脂血症もしくは家族性高コレステロール血症の患者において、シンバスタチン錠「OHARA」を 10mg/日もしくはそれ以上の量を投与中に、横紋筋融解症発現の可能性を検討する。

方法：本調査は、プロスペクティブなデータ収集方法で約 2 年間に亘って行った。条件としてシンバスタチン錠「OHARA」を 10mg/日もしくはそれ以上の投与量で 12 週間以上投与された患者の臨床データを収集した。本調査における収集予定症例数は、解析に必要な 340 症例以上とした。

結果：119 の契約施設にてシンバスタチン錠「OHARA」による治療を開始された 1,581 症例が登録された。登録症例のうち 444 症例が条件に合致し、解析を行った。安全性解析対象は、登録症例のうち副作用（ADRs）が発現した 2 症例を加えた 446 症例とした。

安全性の解析における全 ADRs 発現率は 1.79%であった。主な副作用は癢痒（2 件、0.45%）とクレアチンホスホキナーゼ増加（2 件、0.45%）であった。未知の副作用としては、胃不快感及び肩こりが各 1 件（各 0.22%）認められた。

結論：本調査では、横紋筋融解症、筋肉痛、脱力もしくは他の重篤 ADR は認められなかった。10mg もしくはそれ以上のシンバスタチン錠「OHARA」による治療は、安全性において特に問題がないことが示唆された。

表 副作用発現頻度

時 期	使用成績調査
	平成15年7月4日 ～ 平成17年6月30日
調査施設数	119
調査症例数	446
副作用の発現症例数	8
副作用の発現件数	16
副作用の発現症例率	1.79%
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)
消化器	3 (0.67)
嘔気	1 (0.22)
嘔吐	1 (0.22)
便秘	1 (0.22)
腹痛	1 (0.22)
胃不快感	1 (0.22)
皮膚	2 (0.45)
発疹	1 (0.22)
痒痒	2 (0.45)
その他	2 (0.45)
肩こり	1 (0.22)
倦怠感	1 (0.22)
顔面浮腫	1 (0.22)
眼瞼浮腫	1 (0.22)
臨床検査	2 (0.45)
クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.45)
肝機能検査値異常	1 (0.22)
腎機能検査値異常	1 (0.22)

表 安全性解析対象症例 (446 症例) における副作用発現症例率

要因		症例数	副作用発現			検定
			症例数	件数	症例率	
対象全体		446	8	16	1.79%	—
性	男	158	1	3	0.63%	p=0.2696 ^{a)} (n. s.)
	女	288	7	13	2.43%	
年齢	49 歳以下	45	1	2	2.22%	p=0.9689 ^{b)} (n. s.)
	50 歳以上 65 歳未満	164	3	5	1.83%	
	65 歳以上	237	4	9	1.69%	
喫煙	喫煙	69	2	5	2.90%	p=0.6200 ^{a)} (n. s.)
	非喫煙	361	6	11	1.66%	
	不明	16	0	0	0.00%	—
疾患名	高脂血症	442	8	16	1.81%	p=1.0000 ^{a)} (n. s.)
	家族性高コレステロール血症	4	0	0	0.00%	
投与前 重症度	軽症	129	3	6	2.33%	p=0.7028 ^{b)} (n. s.)
	中等症	289	5	10	1.73%	
	重症	27	0	0	0.00%	
	不明	1	0	0	0.00%	—
罹病期間	1 年未満	90	3	5	3.33%	p=0.3104 ^{b)} (n. s.)
	1~3 年	73	0	0	0.00%	
	3 年以上	84	2	5	2.38%	
	不明	199	3	6	1.51%	—
合併症	有	318	8	16	2.52%	p=0.1120 ^{a)} (n. s.)
	無	128	0	0	0.00%	
肝機能障害	有	62	0	0	0.00%	p=0.6068 ^{a)} (n. s.)
	無	384	8	16	2.08%	
腎機能障害	有	14	0	0	0.00%	p=1.0000 ^{a)} (n. s.)
	無	432	8	16	1.85%	
高血圧症	有	189	2	3	1.06%	p=0.4762 ^{a)} (n. s.)
	無	257	6	13	2.33%	
心疾患	有	46	1	2	2.17%	p=0.5844 ^{a)} (n. s.)
	無	400	7	14	1.75%	
糖尿病	有	81	3	5	3.70%	p=0.1624 ^{a)} (n. s.)
	無	365	5	11	1.37%	
その他	有	107	5	11	4.67%	p=0.0219* ^{a)}
	無	339	3	5	0.88%	
本剤投与前の 循環器系治療薬	有	139	5	8	3.60%	p=0.1147 ^{a)} (n. s.)
	無	307	3	8	0.98%	
併用薬剤	有	297	8	16	2.69%	p=0.0564 ^{a)} (n. s.)
	無	149	0	0	0.00%	
アレルギー歴	有	31	1	3	3.23%	p=0.4407 ^{a)} (n. s.)
	無	415	7	13	1.69%	
副作用歴	有	6	0	0	0.00%	p=1.0000 ^{a)} (n. s.)
	無	440	8	16	1.82%	

a) Fisher の正確確率検定 b) χ^2 検定 *; p<0.05 n. s. ; 有意差なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、上記使用成績調査を実施した。

なお、当該承認条件については、厚生労働省医薬食品局審査管理課より「承認条件」削除の通知（平成 22 年 12 月 20 日付事務連絡）があり、削除済みである。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害剤(プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

コレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの生合成を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」を1錠：2.2時間¹⁰⁾

シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」を1錠：1.3時間¹¹⁾

シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」を1錠：1.1時間¹¹⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{10),11)}

生物学的同等性試験

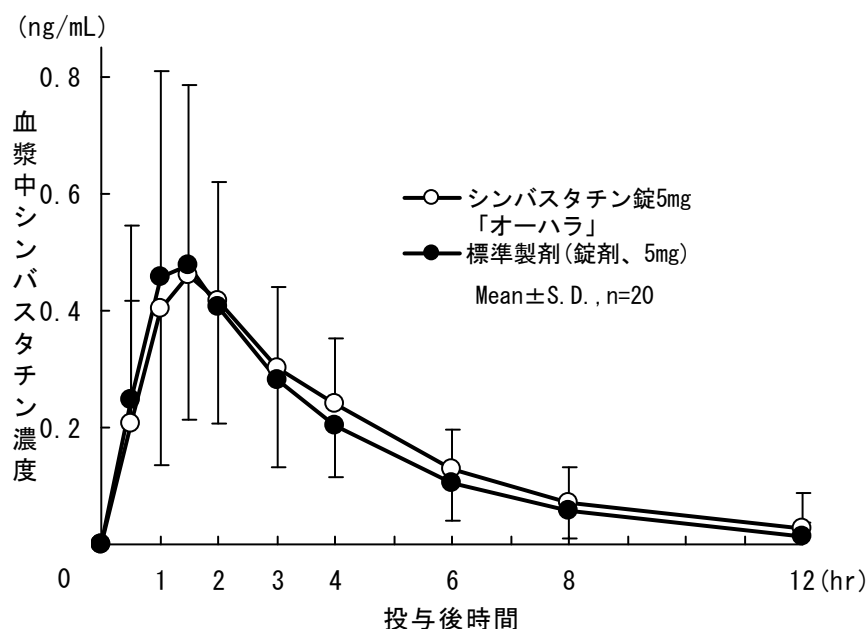
シンバスタチン錠 5mg、10mg 及び 20mg 「オーハラ」と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(シンバスタチンとして 5mg、10mg 及び 20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」¹⁰⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→12} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」	20	2.04±0.88	0.51±0.24	2.2±2.5	3.4±2.6
標準製剤(錠剤、5mg)	20	1.89±0.95	0.55±0.33	1.6±0.7	2.8±1.5

(Mean±S. D.)



血漿中シンバスタチン濃度の推移

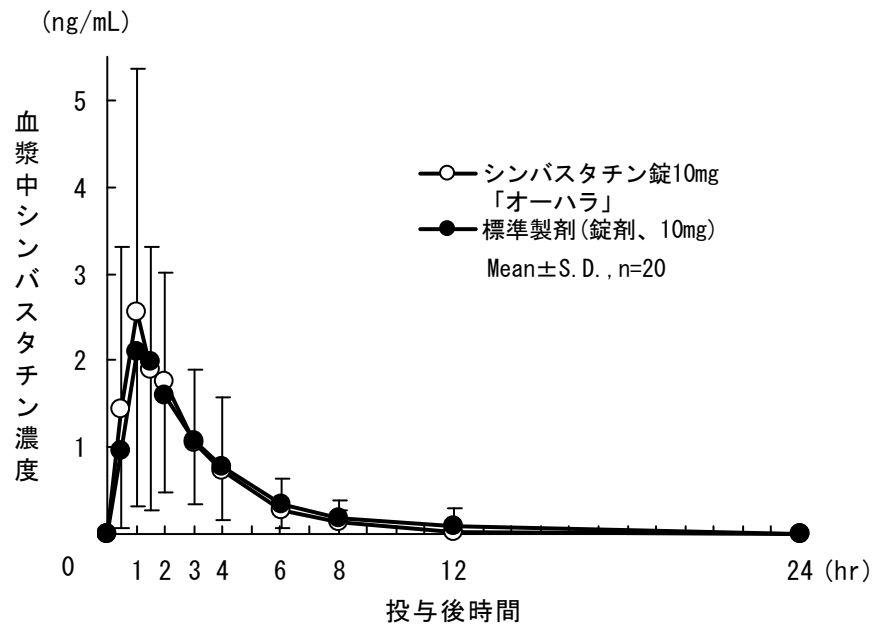
血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」¹¹⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」	20	7.50±5.78	2.70±2.76	1.3±0.6	2.1±1.2
標準製剤(錠剤、10mg)	20	8.07±6.62	2.48±1.82	1.5±0.8	3.1±2.4

(Mean±S. D.)



血漿中シンバスタチン濃度の推移

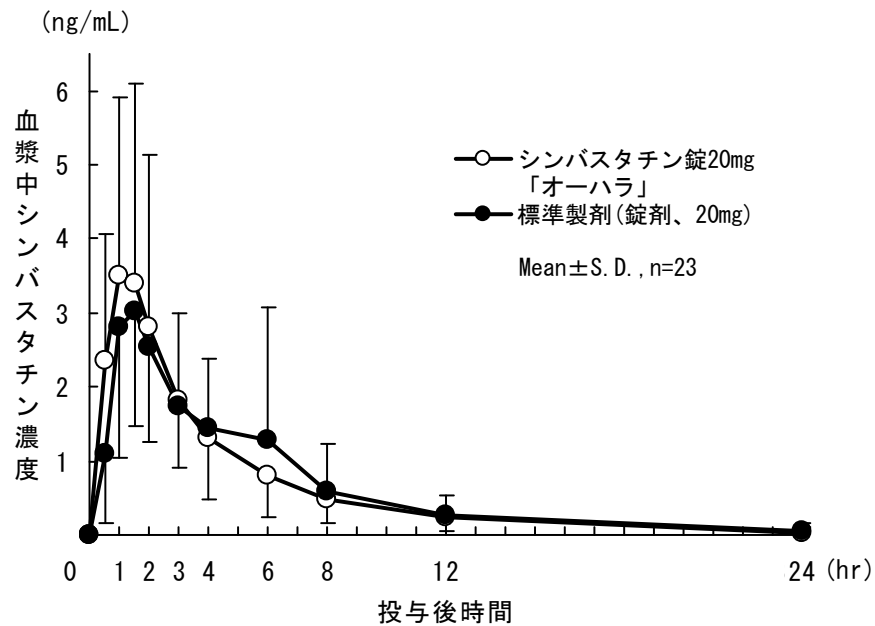
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」¹¹⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」	23	15.61±7.96	4.31±2.98	1.1±0.6	4.0±2.1
標準製剤(錠剤、20mg)	23	16.11±9.00	3.97±1.74	2.0±1.5	3.7±2.4

(Mean±S. D.)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(4) 消失速度定数^{10),11)}

健康成人男子単回投与

投与量	5mg (n=20)	10mg (n=20)	20mg (n=23)
Ke1 (/hr)	0.27 ± 0.15	0.39 ± 0.14	0.21 ± 0.09

(Mean ± S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収⁷⁾

健康成人に経口投与したとき、速やかに吸収される。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<参考>

ラットで乳汁中への移行が観察されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹²⁾

主に肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種¹²⁾

チトクローム P450 3A4 (CYP3A4)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率⁸⁾

健康成人に経口投与したとき、速やかに吸収され、血漿中にはシンバスタチンと共に、活性代謝物のオープンアシッド体が確認された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁾

健康成人に経口投与したとき、主な排泄経路は胆汁中であり、投与後 24 時間までの総阻害物質(シンバスタチン+オープンアシッド体)の尿中排泄率は投与量の 0.34~0.42%である。

(2) 排泄率

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄(1)」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (4) イトラコナゾール、ミコナゾール、ポサコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、テラプレビル、コビシスタットを含有する製剤、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。(「副作用 重大な副作用」の項参照)〕
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕
- (3) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。(「副作用 重大な副作用」の項参照)〕
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (5) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。(「相互作用」の項参照)〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症、家族性高コレステロール血症**であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。
- (2) 投与中は**血中脂質値を定期的に検査**し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- (3) 近位筋脱力、CK (CKP) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。
なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「副作用重大な副作用」の項参照)
- (4) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用することとし、本剤の投与量は 10mg/日を超えないこと。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

7. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。本剤の活性代謝物であるオープンアシド体は OAP1B1 の基質である¹³⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール イトリゾール ミコナゾール フロリード ポサコナゾール ノクサフィル	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	これらの薬剤は CYP3A4 を阻害し、本剤の代謝が抑制される。
アタザナビル レイアタツ サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ テラプレビル テラビック コビシスタットを含有する製剤 スタリビルド	横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用が起きるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を阻害し、本剤の代謝が抑制される。

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル ヴィキラックス	横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用が起きるおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用により、本剤の代謝及び肝への取り込みが抑制されるおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血作用がわずかに増強する。 クマリン系抗凝血剤を併用する場合はプロトロンビン時間をモニターし抗凝血剤の量を調節すること。	機序不明
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。併用を必要とする場合には、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。〔自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	これらの薬剤も横紋筋融解症が知られている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ダナゾール		腎障害のある患者には特に注意すること。
シクロスポリン		シクロスポリンはCYP3A4を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。シクロスポリンのOATP1B1阻害作用により、本剤のオープンアシド体の肝取り込みが抑制され、血漿中濃度が上昇するおそれがある。腎障害のある患者には特に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン クラリスロマイシン HIVプロテアーゼ阻 害剤 リトナビル等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。 〔自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	これらの薬剤は CYP3A4 を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。腎障害のある患者には特に注意すること。
ニコチン酸		腎障害のある患者には特に注意すること。
エファビレンツ	併用により本剤の血漿中濃度が低下したとの報告がある。	エファビレンツの CYP3A4 誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。
アミオダロン アムロジピン ベラパミル	併用により本剤の AUC が上昇し、横紋筋融解症又はミオパチーが起きるおそれがある。	機序不明
ジルチアゼム		ジルチアゼムにより CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進されるおそれがある。
グレープフルーツ ジュース	併用により本剤の AUC が上昇したとの報告がある。本剤の投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害し、本剤の代謝が抑制されるおそれがある。
グラゾプレビル	併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	グラゾプレビルが腸管の CYP3A 及び BCRP を阻害する。
ダプトマイシン	併用した場合 CK(CPK)が上昇する可能性があることから、ダプトマイシン投与中は本剤の休薬を考慮すること。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) **横紋筋融解症、ミオパチー**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCK(CPK)上昇などに注意すること。異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (2) **免疫介在性壊死性ミオパチー**：免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (3) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがある。また、まれに肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (4) **末梢神経障害**：四肢の感覚鈍麻、しびれ感・冷感等の感覚障害、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (5) **血小板減少**：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (6) **過敏症候群**：ループス様症候群、血管炎等を含む過敏症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (7) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度
	頻度不明
消化器	腹痛、嘔気、下痢、消化不良、嘔吐、食欲不振、便秘、鼓腸放屁、腹部膨満感、口内炎、舌炎、腭炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、総ビリルビン値上昇
皮膚	掻痒、発疹、蕁麻疹、脱毛、紅斑、光線過敏
筋肉	CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛、筋痙攣
血液	貧血、白血球減少
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、しびれ、認知機能障害(記憶障害、混乱等)、抑うつ
その他	テストステロン低下、倦怠感、BUN上昇、浮腫、口渇、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常、心悸亢進、頻尿、勃起不全、HbA1c上昇、血糖値上昇

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧⁹⁾

承認条件に基づき2年間の使用成績調査を実施した結果、安全性解析対象446症例における副作用発現例数は8症例、発現件数は16件で副作用発現症例率は1.79%であった。主な副作用は痒疹(2件、0.45%)とクレアチンホスホキナーゼ増加(2件、0.45%)であった。未知の副作用としては、胃不快感及び肩こりが各1件(各0.22%)認められた。

表 副作用発現頻度

時 期	使用成績調査
	平成15年7月4日 ～ 平成17年6月30日
調査施設数	119
調査症例数	446
副作用の発現症例数	8
副作用の発現件数	16
副作用の発現症例率	1.79%
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)
消化器	3 (0.67)
嘔気	1 (0.22)
嘔吐	1 (0.22)
便秘	1 (0.22)
腹痛	1 (0.22)
胃不快感	1 (0.22)
皮膚	2 (0.45)
発疹	1 (0.22)
痒疹	2 (0.45)
その他	2 (0.45)
肩こり	1 (0.22)
倦怠感	1 (0.22)
顔面浮腫	1 (0.22)
眼瞼浮腫	1 (0.22)
臨床検査	2 (0.45)
クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.45)
肝機能検査値異常	1 (0.22)
腎機能検査値異常	1 (0.22)

表 安全性解析対象症例 (446 症例) における副作用発現症例率

要因		症例数	副作用発現			検定
			症例数	件数	症例率	
対象全体		446	8	16	1.79%	—
性	男	158	1	3	0.63%	p=0.2696 ^{a)} (n. s.)
	女	288	7	13	2.43%	
年齢	49 歳以下	45	1	2	2.22%	p=0.9689 ^{b)} (n. s.)
	50 歳以上 65 歳未満	164	3	5	1.83%	
	65 歳以上	237	4	9	1.69%	
喫煙	喫煙	69	2	5	2.90%	p=0.6200 ^{a)} (n. s.)
	非喫煙	361	6	11	1.66%	
	不明	16	0	0	0.00%	
疾患名	高脂血症	442	8	16	1.81%	p=1.0000 ^{a)} (n. s.)
	家族性高コレステロール血症	4	0	0	0.00%	
投与前 重症度	軽症	129	3	6	2.33%	p=0.7028 ^{b)} (n. s.)
	中等症	289	5	10	1.73%	
	重症	27	0	0	0.00%	
	不明	1	0	0	0.00%	
罹病期間	1 年未満	90	3	5	3.33%	p=0.3104 ^{b)} (n. s.)
	1~3 年	73	0	0	0.00%	
	3 年以上	84	2	5	2.38%	
	不明	199	3	6	1.51%	
合併症	有	318	8	16	2.52%	p=0.1120 ^{a)} (n. s.)
	無	128	0	0	0.00%	
肝機能障害	有	62	0	0	0.00%	p=0.6068 ^{a)} (n. s.)
	無	384	8	16	2.08%	
腎機能障害	有	14	0	0	0.00%	p=1.0000 ^{a)} (n. s.)
	無	432	8	16	1.85%	
高血圧症	有	189	2	3	1.06%	p=0.4762 ^{a)} (n. s.)
	無	257	6	13	2.33%	
心疾患	有	46	1	2	2.17%	p=0.5844 ^{a)} (n. s.)
	無	400	7	14	1.75%	
糖尿病	有	81	3	5	3.70%	p=0.1624 ^{a)} (n. s.)
	無	365	5	11	1.37%	
その他	有	107	5	11	4.67%	p=0.0219* ^{a)}
	無	339	3	5	0.88%	
本剤投与前の 循環器系治療薬	有	139	5	8	3.60%	p=0.1147 ^{a)} (n. s.)
	無	307	3	8	0.98%	
併用薬剤	有	297	8	16	2.69%	p=0.0564 ^{a)} (n. s.)
	無	149	0	0	0.00%	
アレルギー歴	有	31	1	3	3.23%	p=0.4407 ^{a)} (n. s.)
	無	415	7	13	1.69%	
副作用歴	有	6	0	0	0.00%	p=1.0000 ^{a)} (n. s.)
	無	440	8	16	1.82%	

a) Fisher の正確確率検定 b) χ^2 検定 * ; p<0.05 n. s. ; 有意差なし

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用 (頻度不明)

(5) **過敏症候群** : ループス様症候群、血管炎等を含む過敏症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。(「副作用 重大な副作用」の項参照)〕

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔ラットでシンバスタチンの活性代謝物(オープンアシド体)及び他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の大量投与で胎児の骨格奇形が報告されている。〕
(2) 授乳中の女性には投与しないこと。〔ラットで乳汁中への移行が観察されている。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時 : PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

海外において、本剤を含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{14),15)}

1 群各 10 例の ICR 系雄性マウスまたは SD 系雄性ラットにシンバスタチンを単回投与し、14 日間観察した。

1) LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物	性	投与経路
マウス	雄	629(腹腔内)
ラット	雄	1120(皮下)

2) 中毒症状

マウス腹腔内投与：投与直後から自発運動の減少、もだえ反応、呼吸不整、呼吸緩徐及び眼瞼下垂がみられ、投与翌日以降には振戦及び立毛が観察された。自発運動の減少、呼吸緩徐及び呼吸不整は、投与後 7 日までみられ、立毛は投与後 12 日までみられた。死亡例では上記諸症状のほか体温低下が認められた。

ラット皮下投与：投与 2 日後から投与部位の浮腫がみられ、多くの動物では自発運動の減少、立毛及び体温低下がみられ、その後チアノーゼが観察された。投与部位の浮腫は、投与後 5 日までに、その他の症状は投与後 5～7 日まで観察された。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性¹⁶⁾

変異原性試験

復帰変異試験 (*in vitro*) で異常所見はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：シンバスタチン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）※

※ 安定性試験：最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、シンバスタチン錠 5mg、10mg 及び 20mg 「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された⁴⁾。

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器(開封後は湿気を避けて保存すること。)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

- ・「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参
- ・患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
- ・患者用指導箋：有り

「シンバスタチン錠「オーハラ」を服用される患者様へ」を参照
大原薬品工業株式会社ホームページ(<https://www.ohara-ch.co.jp>)

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠 (10 錠×10×1 袋)
(バラ) 500 錠
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠 (10 錠×10×1 袋)
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」 : (PTP) 100 錠 (10 錠×10×1 袋)

7. 容器の材質

PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミ多層フィルム
バラ包装 : ポリエチレン、ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : リポバス[®]錠5、10、20
同効薬 : プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバ
スタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロ
スバスタチンカルシウム

9. 国際誕生年月日

1988 年 4 月 6 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2013 年 7 月 22 日 (販売名変更による)

承認番号 シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」 : 22500AMX01225000

シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」 : 22500AMX01226000

シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」 : 22500AMX01227000

旧販売名 (平成 26 年 4 月 1 日から、平成 26 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

	承認年月日	承認番号
シンバスタチン錠 5mg 「OHARA」	2003 年 3 月 14 日	21500AMZ00327000
シンバスタチン錠 10mg 「OHARA」	2004 年 2 月 13 日	21600AMZ00199000
シンバスタチン錠 20mg 「OHARA」	2004 年 2 月 13 日	21600AMZ00200000

11. 薬価基準収載年月日

2013年12月13日

旧販売名(平成26年4月1日から、平成26年9月30日経過措置期間終了)

シンバスタチン錠5mg「OHARA」：2003年7月4日

シンバスタチン錠10mg「OHARA」：2004年7月9日

シンバスタチン錠20mg「OHARA」：2004年7月9日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
シンバスタチン錠5mg「オーハラ」	115244902	2189011F1262	621524402
シンバスタチン錠10mg「オーハラ」	116352002	2189011F2226	621635202
シンバスタチン錠20mg「オーハラ」	116353701	2189011F3206	621635301

旧販売名(平成26年4月1日から、平成26年9月30日に経過措置期間延長)

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
シンバスタチン錠5mg「OHARA」	115244902	2189011F1033	620000054
シンバスタチン錠10mg「OHARA」	116352002	2189011F2030	620002049
シンバスタチン錠20mg「OHARA」	116353701	2189011F3036	620002050

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 29(薬事日報社) p201 (2008)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書 C-2374(2016)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2007年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(2007年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(2019年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(2020年)
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2013年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 品質再評価における溶出挙動の同等性(2007年)
- 9) 山岸 孝ほか: ジェネリック研究 2(1)、29-36(2008)
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(2002年)
- 11) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(2003年)
- 12) グッドマンギルマン薬理書 第11版[上]: p1181、廣川書店(2007)
- 13) Niemi M.: Pharmacogenomics, 8(7): 787(2007)
- 14) 大原薬品工業株式会社 社内資料: Simvastatin のマウスにおける単回腹腔内投与毒性試験(2003年)
- 15) 大原薬品工業株式会社 社内資料: Simvastatin のラットにおける単回皮下投与毒性試験(2003年)
- 16) 大原薬品工業株式会社 社内資料: Simvastatin の細菌を用いる復帰突然変異試験(2003年)
- 17) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 粉碎後の安定性試験(2006年)
- 18) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 経管通過性試験(2007年)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、シンバスタチン製剤としては海外で販売されている。

(2021年11月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎¹⁷⁾

シンバスタチン錠 5mg、10mg 及び 20mg 「オーハラ」の粉碎品について保存し、安定性試験(性状、定量)を行った。

シンバスタチン錠 5mg、10mg、20mg 「オーハラ」

試験条件	結果
25°C、60%RH、2週間(遮光・開放)	全て変化なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性¹⁸⁾

試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサー内に試料1錠を入れ、約55°Cの温湯20mLをディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを90度横転(15往復)させてかき混ぜた後、崩壊・懸濁の状態を観察した。

なお、5分後に崩壊・懸濁しない場合は、更に5分間放置した後の崩壊・懸濁の状態を観察した。

また、10分以内に崩壊・懸濁しない場合は、錠剤を破碎した後に注射器内に入れ、同様に操作した。

[通過性試験]

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より2~3mL/秒の速度で注入し、チューブ(サイズ; 8フレンチ)の通過性を確認した。

なお、8フレンチのチューブを通過しない場合は、18フレンチのチューブを用いて同様に通過性を確認した。

シンバスタチン錠 5mg、10mg、20mg 「オーハラ」

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

2. その他の関連資料

特になし

付表

平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号「医薬品の承認申請について」*

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

※注 平成 12 年 4 月 1 日から平成 17 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○添付 ×添付不要 △個々の医薬品により判断される。

*本通知は平成 17 年 3 月 31 日 薬食発 0331015 号により改正された。