

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成



剤形	錠剤（裸錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リポバス®錠 5：1 錠中に日局シンバスタチン 5mg を含有する。 リポバス®錠 10：1 錠中に日局シンバスタチン 10mg を含有する。 リポバス®錠 20：1 錠中に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（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1991 年 10 月 04 日（リポバス®錠 5） 2001 年 12 月 26 日（リポバス®錠 10・20） 薬価基準収載年月日：1991 年 11 月 29 日（リポバス®錠 5） 2002 年 06 月 14 日（リポバス®錠 10・20） 販売開始年月日：1991 年 12 月 05 日（リポバス®錠 5） 2002 年 06 月 21 日（リポバス®錠 10・20）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/ja-jp/

本 IF は 2024 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	3	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	12
6. RMP の概要.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	19
II. 名称に関する項目	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..	19
1. 販売名	4	2. 薬理作用	19
2. 一般名	4	VII. 薬物動態に関する項目	21
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移	21
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ	23
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	24
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	25
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	8. トランスポーターに関する情報.....	31
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	31
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者	31
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	31
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	32
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	32
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	33
10. 容器・包装.....	9	7. 相互作用	35
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用	37
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
		10. 過量投与	43

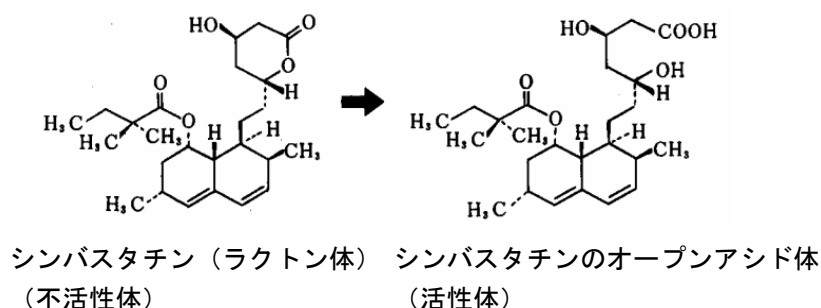
11. 適用上の注意	44	XI. 文献.....	51
12. その他の注意	44	1. 引用文献	51
IX. 非臨床試験に関する項目	45	2. その他の参考文献	52
1. 薬理試験	45	XII. 参考資料	53
2. 毒性試験	47	1. 主な外国での発売状況	53
X. 管理的事項に関する項目	49	2. 海外における臨床支援情報	55
1. 規制区分	49	XIII. 備考.....	58
2. 有効期間	49	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	58
3. 包装状態での貯法	49	2. その他の関連資料	58
4. 取扱い上の注意	49		
5. 患者向け資材	49		
6. 同一成分・同効薬	49		
7. 国際誕生年月日	49		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49		
9. 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	49		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49		
11. 再審査期間	49		
12. 投薬期間制限に関する情報	50		
13. 各種コード	50		
14. 保険給付上の注意	50		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Framingham study などの多くの疫学調査により、血清総コレステロール (LDL-コレステロール) の上昇と虚血性心疾患の増加は密接に関連していることが示されて以来、服用が簡便で、強力に血清コレステロールを低下させる薬剤の研究が行われてきた。特に、コレステロール合成阻害物質の検索がさかんに行われた結果、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的に拮抗阻害して、コレステロールの合成を阻害する薬剤・HMG-CoA 還元酵素阻害薬が発見された。

Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) は、1978 年に酵母 *Aspergillus terreus* が産生するロバスタチンの活性体が、強力な HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有することを見出し、さらに、同社で、より強力な阻害物質を求めて各種誘導体のスクリーニングが行われた結果、ロバスタチンの約 2 倍の HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有する化合物、シンバスタチンが 1979 年に発見された。



シンバスタチンは活性体であるオープンアシド体と比較して、ターゲット臓器-コレステロール合成の主要臓器である肝臓-により選択的に分布し、全身循環への移行が少ないことから、本剤はプロドラッグ (ラクトン体) として開発された。

本剤は、1988 年 4 月スウェーデンで発売されて以来、フランス、イタリア、イギリス、ドイツ、カナダ、米国など世界 117 カ国以上で使用されている。

本邦における開発は 1985 年に着手され、基礎試験成績を基に 1986 年 1 月より Phase I 試験を開始し、その後、オープン試験、用量検索試験、朝夕投与比較試験などを経て 1988 年 12 月より Phase III 二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が明らかにされた。これらの試験成績により、本剤は家族性高コレステロール血症を含む高脂血症に対し、通常用量 1 日 1 回 5mg、重症例では 1 日 10mg までの投与で優れた有用性が確認されたため、「リポバス®錠 5」として 1991 年 10 月 4 日に承認された。

その後、海外で実施された大規模臨床試験である 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) と同様の冠動脈疾患の二次予防効果を期待したり、日本において提唱された高脂血症診療ガイドラインの治療目標値を達成するには、現在の承認用量の 1 日 1 回通常 5mg、最高 10mg では血清脂質低下効果が不十分な場合があると考えられ、さらに強力な血清脂質低下効果を示す用量を再検討する必要があると考えた。そこで、1996 年 9 月より Phase I 試験を開始し、その後 Phase III 二重盲検比較試験、長期投与試験を実施した結果、本剤 20mg 投与の有用性が確認された。

これらの試験成績により、2001 年 12 月に本剤の用法用量の追加が承認され、家族性高コレステロール血症を含む高脂血症に対し、通常用量 1 日 1 回 5mg、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には 1 日 20mg まで増量できることとなった。また、本剤の 5mg 錠に加えて 10mg 錠、20mg 錠が開発され、新たに使用できるようになった。

2021 年 7 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 優れた血清脂質低下効果

通常用量（5mg/日）で総コレステロール 21%、LDL-コレステロール 29%、トリグリセライド 20% * の低下が示されている。（「V. 5. 臨床成績」を参照）

(2) 用量依存的な効果

脂質低下不十分例**に対して 20mg に増量することにより、さらに総コレステロール 13%、LDL-コレステロール 19%、トリグリセライド 23%の低下が示されている。（「V. 5. 臨床成績」を参照）

(3) HDL-コレステロール上昇効果

通常用量（5mg/日）で投与前値異常例*に対して HDL-コレステロール 23%の上昇が示されている。（「V. 5. 臨床成績」を参照）

(4) 副作用発現頻度

リポバス®20mg、10mg は安全性において 5mg と差がないことが示されている。

臨床試験

※承認時

1. 治験（2.5～10mg/日投与）

総症例 1,002 例中、副作用は 44 例（4.39%）に認められ、主なものは、腹痛、発疹・瘙痒、嘔気・嘔吐であった。また、臨床検査値異常は 159 例（15.87%）に認められ、主なものは、CK（CPK）上昇、LDH 上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇であった。

2. 用量拡大治験（5～20mg/日投与）

総症例 531 例中、副作用は 48 例（9.04%）に認められ、主なものは、筋肉痛、倦怠感、便秘、瘙痒、発疹、浮腫であった。また、臨床検査値の異常変動は、86 例（16.20%）に認められ、主なものは CK（CPK）上昇、ミオグロビン上昇、LDH 上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇であった。

※再審査終了時

1. 使用成績調査

総症例 8,123 例中、副作用（副作用と判定した臨床検査値異常含む）は 219 例（2.70%）に認められ、主なものは、CK（CPK）上昇、ALT（GPT）上昇、肝機能障害、AST（GOT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、瘙痒、倦怠感、嘔気・嘔吐、貧血であった。

2. 使用成績調査に準じる調査

用量拡大承認後に実施した高用量（10mg/日を超えた）投与例を対象とした調査において、総症例 764 例中、副作用（副作用と判定した臨床検査値異常含む）は 40 例（5.24%）に認められ、主なものは CK（CPK）上昇 11 件、肝機能障害 7 件、倦怠感 3 件であった。

（「V. 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果及び「VIII. 8. 副作用」を参照）

* 投与前値異常例（トリグリセライド $\geq$ 150mg/dL、HDL-コレステロール $<$ 40mg/dL）での解析

**脂質低下効果不十分例：冠動脈疾患患者；LDL-コレステロール $\geq$ 120mg/dL、高血圧症又は耐糖能異常の患者；LDL-コレステロール $\geq$ 140mg/dL（リポバス®5mg/日あるいはプラバスタチン 10mg/日を 3 ヶ月以上服用後の値）

本剤は上記特徴を有し、高脂血症患者及び家族性高コレステロール血症患者に対して優れた有用性が認められている。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

円形（錠 5、錠 10）、楕円形（錠 20）の裸錠である。（7 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

リポバス®錠 5

リポバス®錠 10

リポバス®錠 20

(2) 洋 名

LIPOVAS® Tablets 5

LIPOVAS® Tablets 10

LIPOVAS® Tablets 20

(3) 名称の由来

本剤はリポ蛋白の異常を改善するとともに血管病変（動脈硬化）を改善することが期待されることから、lipoprotein（リポ蛋白）の LIPO と vascular（血管）の VAS をあわせて LIPOVAS とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シンバスタチン（JAN）

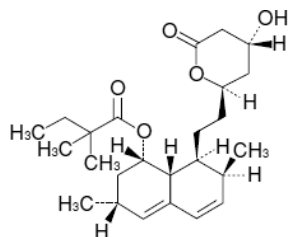
(2) 洋名（命名法）

Simvastatin（JAN, INN）

(3) ステム（stem）

HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-statin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₃₈O₅

分子量：418.57

5. 化学名（命名法）又は本質

(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）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：L-644,128

治験番号：MK-733

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度

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。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：135～138℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

本品の水・メタノール混液（1：1）の溶液における酸塩基滴定の結果、pH2 から 10 までの領域で緩衝化現象は認められず、本品は解離基を有さない中性化合物である。

(6) 分配係数

水 層	分配係数
水	1.0×10^5
pH 5.0 酢酸塩緩衝液（0.05M）	1.0×10^5
pH 7.0 リン酸塩緩衝液（0.05M）	1.1×10^5
pH 9.0 ホウ酸塩緩衝液（0.05M）	2.3×10^5

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：+285～+298°

（乾燥物に換算したもの：0.05g、アセトニトリル：10mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

BHA 添加シンバスタチンの安定性

試験区分		容 器	保存条件	期 間	結 果
長期保存		内ぶた付 褐色ガラス瓶	室温	36 ヶ月	溶状のわずかな着色、薄層クロマトグラフ上 わずかな分解物を認めた。また、BHA 含量及 び比旋光度にわずかな低下傾向を認めた。
加 速		内ぶた付 褐色ガラス瓶	40℃、75% RH	6 ヶ月	BHA 含量の低下傾向及び薄層クロマトグラ フ上で酸化分解物と思われるわずかなスポッ トを認めた。
苛 酷	温度	内ぶた付 褐色ガラス瓶	50℃	3 ヶ月	同 上
	光	シャーレ	10,000Lux	60 時間	同 上
	湿度	褐色ガラス瓶 （開放）	25℃、81% RH	3 ヶ月	同 上

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「シンバスタチン確認試験」による。

定量法

日局「シンバスタチン定量法」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

裸錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		リポバス®錠 5	リポバス®錠 10	リポバス®錠 20
剤形・色調		円形・裸錠・白色		
外形	表面	 直径：6.4mm	 直径：8.0mm	 長径：14.0mm
	裏面	 	 	 短径：7.5mm
	側面	 厚さ：2.4mm	 厚さ：3.0mm	 厚さ：4.6mm

(3) 識別コード

販売名		リポバス®錠 5	リポバス®錠 10	リポバス®錠 20
識別コード	表示部位	表面	表面	表面
	表示内容	Ⓜ726	Ⓜ735	Ⓜ740

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法、崩壊試験法に適合する。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リポバス®錠 5	リポバス®錠 10	リポバス®錠 20
有効成分	日本薬局方 シンバスタチン		
分量	5mg	10mg	20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、加水分解ゼラチン、クロスポビドン、クエン酸水和物、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		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

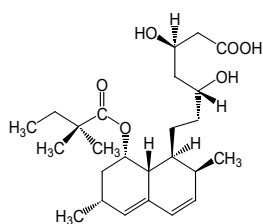
該当しない

4. 力価

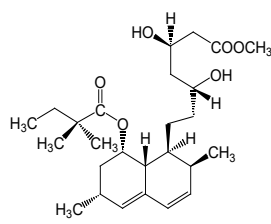
化学物質（シンバスタチン）全体による。

5. 混入する可能性のある夾雑物

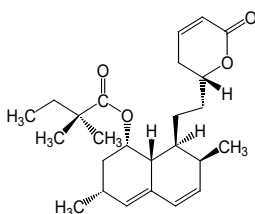
合成過程上混入する可能性のある化合物は次の通りである。



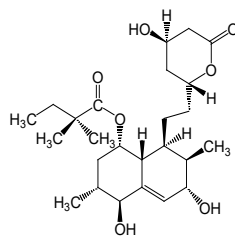
オープンアシド体



メチルエステル体



デヒドロ体



ジヒドロキシシンバスタチン (DHS)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) リポバス錠5

試験区分		容器	保存条件	期 間	結 果
長期保存		PTP/アルミ袋	室温	36 ヶ月	含量の低下傾向と薄層クロマトグラフ上で酸化分解物と思われるごくわずかなスポットを認めたがその他の項目には変化を認めず設定した規格を満足する結果であった。
加速		PTP/アルミ袋	40℃、75% RH	6 ヶ月	同 上
		ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)	40℃、75% RH	6 ヶ月	同 上
苛酷	温度	PTP/アルミ袋	50℃	3 ヶ月	同 上
	光	PTP	10,000Lux	60 時間	変化なし。
	湿度	PTP	25℃、81% RH	3 ヶ月	同 上

IV. 製剤に関する項目

(2) リポバス錠 10、リポバス錠 20

試験区分	容器	保存条件	期 間	結 果
長期保存	PTP/アルミ袋	25℃、60% RH	6 ヶ月	分解物のわずかな増加及び崩壊時間のわずかな短縮が認められたが、品質には問題ない程度であった。その他の項目には顕著な変化を認めず設定した規格を満足する結果であった。
	高密度ポリエチレン瓶			同 上
加速	PTP/アルミ袋	40℃、75% RH	6 ヶ月	含量の低下、類縁物質や分解物の増加などが認められたが、いずれも規定値の範囲内での変動であった。その他の項目には顕著な変化は認められず設定した規格を満足する結果であった。
	高密度ポリエチレン瓶			同 上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法： 本操作は試験液に pH7.0 のラウリル硫酸ナトリウム・リン酸塩緩衝液を用い、溶出試験法第 2 法（パドル法）により行う。
（15 分間の溶出率が 80%以上）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈リポバス錠 5〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈リポバス錠 10〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈リポバス錠 20〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル (PVC) 、ポリ塩化ビニリデン (PVDC) 、金属

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

家族性高コレステロール血症などのように血清総コレステロール値が高い場合には、早期からの薬物療法を考慮する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅱ相用量検索試験で、リポバスの 5mg 群が 2.5mg 群と比較し有意に改善度が高く用量依存性も認められ、また安全性はプラセボ群との比較で有意差はなく、このことからリポバスの至適用量を 5mg とした¹⁾。10mg までの用量でほとんどの高脂血症患者の血清脂質コントロールが可能であるが、冠動脈疾患合併患者や LDL コレステロール高値の重症例では、より強力で安全な個人の病態を踏まえた最適な治療の選択肢を増やす必要があると考えられるようになったことから、1 日 20mg での臨床試験を実施し²⁾、20mg 錠の承認取得に至った。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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、本剤の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。

(解説)

コレステロールの生合成には日内変動がみられ、夜間に亢進することが明らかにされており³⁾、リポバスの朝食後 1 回投与と夕食後 1 回投与の比較試験を行った結果、夕食後投与で血清コレステロール低下率が優れているとの成績が得られている⁴⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

[製造承認申請時 第 I 相試験]²⁾

健康成人男子 12 例を対象に、プラセボもしくは本剤 2.5mg、5mg、10mg、20mg を朝 9 時の空腹時に単回経口投与した。その結果、本剤投与によると思われる検査値異常並びに自他覚症状は認められなかった。

2) 中谷 矩章 他：臨床医薬 5(6)：1097-1121, 1989

2) 投与試験

[製造承認申請時 第 I 相試験]²⁾

健康成人男子 12 例（うちプラセボ 4 例）を対象に、本剤 20mg を 1 日 1 回朝食後、又は 10mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後（20mg/日）、7 日間反復経口投与した。その結果、薬剤投与によると考えられる自覚症状、他覚所見は認められなかった。また、本剤との関連性が否定できない AST（GOT）、ALT（GPT）上昇が 3 例みられたが、いずれも軽度の上昇であった。総コレステロール及び LDL-コレステロールの有意な低下が認められ、1 日 1 回投与と 2 回投与の低下率に差は認められなかった。

2) 中谷 矩章 他：臨床医薬 5(6)：1097-1121, 1989

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

(3) 用量反応探索試験

[製造承認申請時 第 II 相多施設共同オープン試験]⁵⁾

高脂血症患者（家族性を含む）280 例を対象に本剤 2.5mg から 5mg を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与し、血清脂質低下作用を指標とした有効性及び安全性を検討した。その結果、総コレステロール値は本剤投与により有意に低下し、投与前値からの平均低下率は投与 4 週後で既に 17.1%であり、投与 12 週後も 17.2%と効果が維持されていた。

LDL-コレステロールは投与 12 週後に 24.2%の低下が認められ、HDL-コレステロールの有意な上昇及びトリグリセライドの有意な低下も認められた。一方、本剤との関連性が否定できない副作用及び臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 3.6%及び 12.2%であり、重篤な副作用、臨床検査値異常はみられなかった。

5) 中谷 矩章 他：臨床医薬 5(8)：1651-1684, 1989

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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、LD 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

〔製造承認申請時 第Ⅱ相用法・用量検索試験〕¹⁾

高脂血症患者（家族性を含む）252 例を対象にプラセボ又は本剤 2.5mg、5mg を二重盲検群間比較法により、1 日 1 回夕食後に 12 週間投与し、本剤の至適用量を検討した。その結果、5mg では総コレステロールで 21%、LDL-コレステロールで 29%の低下、及びトリグリセライドの有意な低下、ならびに HDL-コレステロールの有意な上昇が認められた。また、2.5mg に比して 5mg で総コレステロール、トリグリセライドの低下が認められた。一方、副作用及び臨床検査値異常の発現率はプラセボ群と両投与群に差異はなかった。以上より本剤の至適投与量は 5mg の 1 日 1 回投与が妥当と考えられた。

1) 板倉 弘重 他：臨床医薬 5(10)：2011-2040, 1989

〔製造承認申請時 第Ⅱ相朝・夕投与比較試験〕⁴⁾

高脂血症患者（家族性を含む）172 例を対象に、プラセボもしくは本剤 2.5mg を朝食後もしくは夕食後、5mg を朝食後もしくは夕食後に 1 日 1 回、12 週間経口投与し二重盲検法により効果を比較した。その結果、総コレステロール値の期間平均低下率は、2.5mg 朝投与群 10.9%、2.5mg 夕投与群 15.4%、5mg 朝投与群 13.7%、5mg 夕投与群 20.7%であり 2.5mg、5mg とも夕投与が朝投与に比較して低下率が大きく、この傾向は LDL-コレステロール低下率についても同様であった。一方、副作用及び臨床検査値異常について本剤とプラセボ群に発現率の差はみられなかった。以上の成績から、本剤を 1 日 1 回投与する際、夕食後投与が効果的な投与方法であると結論できる。

4) 齋藤 康 他：臨床医薬 5(10)：2041-2074, 1989

②比較試験

〔製造承認申請時 第Ⅲ相二重盲検比較試験〕

クリノフィブラート及びプロブコールを対照薬とした二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。

〔高用量承認申請時 5mg、10mg を対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験〕⁶⁾

HMG-CoA 還元酵素阻害薬による通常治療（シンバスタチン 5mg もしくはプラバスタチン 10mg）で効果不十分な高脂血症患者 380 例を対象とし、休薬期間を設けずに本剤 5mg、10mg、20mg に切り替え、3 用量群による 12 週間の二重盲検比較試験を行った。その結果、本剤への切り替え前後の LDL-コレステロールの平均変化率は、20mg 群で-18.9%、10mg 群で-10.9%、5mg 群で-2.0%であり用量依存性が認められた。一方、本剤との関連性が否定できない自・他覚所見の副作用発現率及び臨床検査値異常変動発現率はそれぞれ、20mg 群で 7.3%及び 12.2%、10mg 群で 7.9%及び 15.2%、5mg 群で 9.6%及び 15.4%であり、各用量間に有意差は認められなかった。

6) 中谷 矩章 他：臨床医薬 17(11)：1501-1547, 2001

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

2) 安全性試験

長期投与試験

[製造承認申請時 第Ⅲ相長期試験]⁷⁾

高脂血症患者（家族性を含む）271 例を対象に本剤 1 日 2.5～10mg を 1 年以上投与し、その有効性及び安全性を多施設共同研究により評価した。その結果、投与 12 ヶ月後の総コレステロール、LDL-コレステロール及びトリグリセライドの平均低下率はそれぞれ 18.8%、25.0%、8.5%であった。また、投与 12 ヶ月後の HDL-コレステロール平均上昇率は 8.9%であった。一方、主治医が概括安全度「安全性に問題なし」としたものを除いた副作用は 8 例（3.0%）9 件、臨床検査値異常は 10 例（3.7%）17 件であった。

7) 中谷 矩章 他：臨床医薬 5(12)：2627-2653, 1989

[高用量承認申請時 第Ⅲ相長期試験]⁸⁾

少なくとも 1 つの冠危険因子を有する高脂血症患者で HMG-CoA 還元酵素阻害薬（本剤又はプラバスタチン）の単独又は他の高脂血症治療薬との併用等で効果不十分であった 151 例を対象に、休薬期間を設けずに投与中の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を本剤 20mg/日に切り替え 52 週間投与した。その結果、LDL-コレステロールの平均変化率は本剤への切り替え後 2 週時で-12.7%、24 週時で-12.2%、52 週時で-13.1%と推移し、効果は本剤への切り替え後 2 週時にほぼ最大に達し、52 週まで安定して持続した。副作用発現率は 11.9%であり、また因果関係を否定できない重篤な副作用は 2 例「間質性肺炎」「白内障の悪化」、因果関係を否定できない臨床検査値異常変動発現率は 21.9%であった。以上の成績より、本剤 1 日 20mg への増量投与により LDL-コレステロール低下作用が増強され、また、長期に投与を継続してもその作用が持続し、かつ安全に投与出来ることが確認された。

8) 中谷 矩章 他：臨床医薬 17(11)：1549-1604, 2001

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

(5) 患者・病態別試験

家族性高コレステロール血症患者

[製造承認申請時 第Ⅲ相試験]⁹⁾

家族性高コレステロール血症患者（ヘテロ接合体）57 例を対象に本剤を 1 日 2.5mg～10mg を 1 年以上投与し、有効性と安全性を検討した。その結果、総コレステロール及び LDL-コレステロールは投与 1 ヶ月以降安定した低下を示し投与 24 ヶ月後の平均低下率はそれぞれ 21.0%及び 26.8%であった。また、本剤の投与中止を必要とする副作用もしくは臨床検査値異常の発現は認められなかった。

9) 馬淵 宏 他：臨床医薬 6(3)：519-540, 1990

V. 治療に関する項目

糖代謝に及ぼす影響

[製造承認申請時 第Ⅲ相試験]¹⁰⁾

高コレステロール血症を合併したインスリン非依存性糖尿病患者 9 例に本剤 2.5mg を 1 日 1 回 3 ヶ月間投与し、血清脂質、空腹時血糖、HbA1c、Body Mass Index (BMI) に与える影響を検討した結果、総コレステロールは 20.1%低下し、空腹時血糖、HbA1c、BMI は有意な変化を示さなかった。以上の結果から本剤は糖尿病のコントロール状態に影響を与えることなく総コレステロール値を低下させることが示された。

10) 田中 明 他：糖尿病 32(12)：859-865, 1989

ステロイドホルモンに及ぼす影響

[製造承認申請時 第Ⅲ相試験]¹¹⁾

高脂血症を有する閉経後の女性 7 例に本剤 2.5mg/日を 6 ヶ月間、次いで 5mg/日を 4 ヶ月間、さらに 2.5mg/日を 2 ヶ月間投与したとき、最後の 4 ヶ月間にアルドステロンの正常範囲内での低下がみられたが、ヒドロコルチゾン、ACTH、テストステロン、エストラジオールには影響を与えなかった。

11) 井出 肇 他：動脈硬化 18(7,8)：767-774, 1990

胆汁脂質に及ぼす影響

[製造承認申請時 第Ⅲ相試験]¹²⁾

Ⅱa、Ⅱb 型の高脂血症患者 33 例に、本剤 5mg を 12 週間投与したとき、胆汁中最大コレステロール溶存能はほとんど変化せず、胆汁中コレステロール濃度及び胆石形成指数はやや低下する傾向がみられた。

また、胆汁酸分画にも変化はみられず、胆石形成性は認められなかった。

12) 梶山 梧朗 他：臨床医薬 6(3)：541-551, 1990

高齢者

参考 市販後データ^{13), 14), 15)}

65 歳以上の高齢者高コレステロール血症患者 21 例に本剤 5mg を 1 日 1 回 12 週間投与し、血清脂質値に対する効果を 60 歳以下の壮年者 27 例に対する効果と比較した。その結果、高齢者群では総コレステロールは 23%、LDL-コレステロールは 31%低下し、壮年者群に比し低下率が大きい傾向がみられた。両群ともに重篤な副作用や検査値の異常変動は認められなかった。

13) 田代 淳 他：Geriatr. Med. 33(8)：1069-1075, 1995

70 歳以上の高齢高コレステロール血症患者で非糖尿病患者 16 例及びインスリン非依存型糖尿病患者 14 例を対象に、本剤 5mg を 1 日 1 回 24 週間投与し血清脂質に対する有効性と安全性を検討した。その結果、投与後 4 週目には非糖尿病群及び糖尿病群ともに総コレステロール、LDL-コレステロールの有意な低下が認められ、この効果は 24 週目まで持続した。糖尿病群における空腹時血糖及び HbA1c ともに有意な変動は認められなかった。また、臨床上問題となる副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

14) 二宮 一見 他：診療と新薬 32(9)：1575-1589, 1995

V. 治療に関する項目

65 歳以上の高齢高脂血症患者 29 例を対象に、本剤 5mg（年齢・症状により適宜増減）を 1 日 1 回 18 ヶ月間投与した。その結果、総コレステロール及び LDL-コレステロール、トリグリセライドの有意な低下、また、HDL-コレステロールの有意な上昇が確認された。投与中止を必要とした副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

15) 岡本 好司 他 : Geriat. Med. 34(2) : 249-258, 1996

血圧に及ぼす影響

参考 市販後データ ¹⁶⁾

高血圧を合併する高脂血症患者 40 例及び合併のない高脂血症患者 30 例を対象に、本剤 5～10mg を 1 日 1 回 3 年間継続投与し血圧に対する影響を検討した結果、高血圧群、非高血圧群ともに血圧の有意な変動は認められなかった。また、試験期間中本剤投与による副作用は認められず、臨床検査値異常は 3 例（4.3%）に認められたが、いずれも一過性であり臨床症状もなく継続投与が可能であった。

16) 天野 昌彦 他 : 臨床成人病 28(4) : 459-464, 1998

血液凝固能に及ぼす影響

参考 外国データ ¹⁷⁾

血小板凝集能及びトロンボキサン合成能が亢進している WHO 分類 II a 型の高脂血症患者 12 例に本剤 10mg/日を 4 週間、その後、総コレステロール値 240mg/dL 未満への低下を目標として 20mg/日を 20 週間投与したとき、本剤は血小板凝集能及びトロンボキサン合成能を抑制した。

17) Davi, G., et al. : Atherosclerosis 79(1) : 79-83, 1989

眼科検査に及ぼす影響

参考 外国データ ¹⁸⁾

38～74 歳の II a、II b 型高脂血症患者 29 例に本剤 20～40mg/日を 2 年間投与し、スリットランプによる眼科検査を行った結果、本剤は水晶体に影響を与えなかった。

18) Lundh, B.L., et al. : Acta Ophthalmol(Copenh). 68(6) : 658-660, 1990

冠動脈硬化に及ぼす影響

参考 外国データ ¹⁹⁾

血清総コレステロール値が 212～309mg/dL を示した冠動脈疾患患者 404 例を対象とし、冠動脈硬化に対する本剤 20mg/日の効果が、二重盲検試験（対照薬はプラセボ）により検討（定量的冠動脈造影による評価）されている。4 年間にわたる試験の結果、本剤は総コレステロールを 23%低下させるなど血清脂質を改善するとともに、最小血管内径、平均血管内径、狭窄率を指標とした冠動脈硬化の進展を有意に抑制した。また、新規病変、新規完全閉塞発現例の割合も有意に減少させた。

19) MAAS investigators : Lancet 344(8923) : 633-638, 1994

V. 治療に関する項目

冠動脈疾患患者の総死亡率に及ぼす影響

参考 外国データ²⁰⁾

血清コレステロール値が 212～309mg/dL を示した冠動脈疾患患者 4,444 例を対象とし、総死亡率に及ぼす本剤の効果が、プラセボを対照とした二重盲検試験により検討されている。5.4 年間（中央値）にわたる試験の結果、本剤は総コレステロールを 25%低下させるなど血清脂質を改善するとともに、死亡のリスクを 30%、冠動脈疾患死のリスクを 34%、冠血行再建術（冠動脈バイパス術、経皮経管的冠動脈形成術）施行のリスクを 37%と有意に低下させた。心血管系疾患以外の死亡には影響を与えなかった。

20) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Lancet 344(8934) : 1383-1389, 1994

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〔再審査結果〕

厚生労働省発薬食第 1003060 号（平成 20 年 10 月 3 日付）により再審査結果が通知され、「効能・効果」及び「用法・用量」は承認のとおり認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〔高用量承認時〕

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、市販後 3 年間重点的に調査し、その結果を報告した。

(7) その他

1) 臨床効果

国内で実施された臨床試験（二重盲検比較試験を含む）の総症例 1,002 例のうち、家族性高コレステロール血症患者 170 例を含む高脂血症患者 545 例に対し、本剤 5～10mg を 1 日 1 回投与した臨床試験において、85.0%（463/545 例）の有効率を示した。このうち最長 27 ヶ月まで投与した長期試験においても、本剤の優れた血清脂質改善効果及び安全性が認められ、有効率 88.7%（134/151 例）を示した。

本剤の投与により血清総コレステロール及び LDL-コレステロールの著明な低下がみられ、HDL-コレステロールの上昇が認められた。また、高値のトリグリセライドに対しても低下作用が認められた。また、二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている^{1),4),7),9)}。

本剤 5～20mg を 1 日 1 回投与した別の二重盲検比較試験において、10mg 又は 20mg 投与群で用量依存的な LDL-コレステロールの低下がみられ、5mg 1 日 1 回投与時に比較して明らかな増量効果が認められている。なお、用量間に安全性についての差異は認められなかった⁶⁾。

V. 治療に関する項目

背景因子別有効率（製造承認申請時社内集計）

項目			有効率（％）	
総症例			85.0（463/545 例）	
性別	男		80.4（123/153）	
	女		86.7（340/392）	
年齢（歳）	～29		93.3（14 / 15）	
	30～39		85.3（29 / 34）	
	40～49		84.0（63 / 75）	
	50～59		84.0（163/194）	
	60～69		83.4（156/187）	
	70～		95.0（38 / 40）	
WHO 分類	Ⅱ a		85.2（287/337）	
	Ⅱ b		85.6（172/201）	
家族性	FH*		89.4（152/170）	
	non FH		81.4（236/290）	
合併症	なし		87.9（218/248）	
	あり	高血圧	83.3（95 / 114）	82.5（245/297）
		糖尿病	81.5（53 / 65）	
		虚血性心疾患	90.2（55 / 61）	
		その他	81.2（125/154）	
併用薬	なし		85.4（264/309）	
	あり	降圧薬	86.9（106/122）	84.3（199/236）
		糖尿病治療薬	100（14 / 14）	
		その他	83.0（127/153）	

* FH(Familial Hypercholesterolemia)：家族性高コレステロール血症

2) HMG-CoA 還元酵素阻害剤の脂溶性・水溶性に基づく臨床的有効性及び安全性への影響

HMG-CoA 還元酵素阻害剤の臨床における有効性及び安全性は、脂溶性又は水溶性に基づくものではない。即ち、生化学的性質、薬理作用、経口投与後の体内動態等から総合的に得られる結果である。臨床試験の結果から脂溶性、水溶性の違いにより筋、睡眠への影響等、安全性に差異がみられるとの確証は得られていない^{21)～24)}。

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

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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子電文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シンバスタチンは吸収後、コレステロール合成の主要臓器である肝臓に選択的に分布し、活性型のオープンアシド体に加水分解される。オープンアシド体はコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害し、肝臓の LDL 受容体活性を増強させることによって、血清総コレステロールを速やかにかつ強力に低下させる。また、VLDL の生成を減少させる結果、VLDL の代謝産物である LDL が減少し、血清コレステロールが低下することも考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用

(*in vitro* : ラット肝ミクロソーム分画)

ラット肝臓の HMG-CoA 還元酵素に対する IC₅₀ 値は、シンバスタチン（オープンアシド体）で 163ng/mL、プラバスタチンでは 1,061ng/mL であり、シンバスタチンはプラバスタチンの約 6 倍の阻害作用を有することが示された²⁵⁾。

2) コレステロール合成阻害作用

(*in vitro* : Hep G2 細胞、*in vivo* : ラット)

Hep G2 細胞を用いた試験で [¹⁴C]酢酸からの [¹⁴C]コレステロール合成量について検討した結果、シンバスタチン（オープンアシド体）、プラバスタチンの IC₅₀ 値はそれぞれ 6.6nM、680nM であり、シンバスタチン（オープンアシド体）はプラバスタチンの約 100 倍の阻害作用を有することが示された²⁶⁾。

また、ラットにシンバスタチンを単回経口投与した時、シンバスタチンは用量依存的にコレステロール合成を阻害し、ID₅₀ 値は 0.15~0.2mg/kg であると推察された²⁷⁾。

3) LDL レセプター活性増強作用

(*in vitro* : Hep G2 細胞、*in vivo* : コレステロール負荷ウサギ)

Hep G2 細胞を用いて、LDL レセプターによる [¹²⁵I]LDL の異化について検討した結果、シンバスタチンは [¹²⁵I]LDL の特異的結合（LDL レセプターへの結合）、内部化（細胞内への取込み）及び分解を促進させ、これらの作用はプラバスタチンに比し強力であった²⁶⁾。

また、コレステロール負荷ウサギにシンバスタチン（0.7、2、6mg/kg/日）を 6 週間経口投与し、肝の [¹²⁵I]LDL のレセプター結合量を求めた。シンバスタチンは、コレステロール負荷により低下した [¹²⁵I]LDL のレセプター結合量を用量依存的に増加させ（2mg/kg/日以上で有意）、この結合量の増加は LDL レセプター数の増加に基づくことが示された²⁸⁾。

一方、プラバスタチンは 18mg/kg/日群においてのみ有意な増加作用を示した²⁸⁾。

4) 脂質低下作用

(*in vivo* : イヌ、コレステロール負荷ウサギ、WHHL ウサギ^{注)})

シンバスタチンは経口投与によりイヌ、コレステロール負荷ウサギ^{28),29)}及び WHHL ウサギの血清総コレステロールを有意に低下させた。シンバスタチンはコレステロール負荷ウサギ²⁹⁾、

VI. 薬効薬理に関する項目

WHHL ウサギに投与したとき LDL-コレステロール及び VLDL-コレステロールを有意に低下させた。また、コレステロール負荷ウサギにおいてシンバスタチン 0.7mg/kg/日はプラバスタチン 18mg/kg/日とほぼ同等の血清脂質低下作用を示した²⁸⁾。

注) Watanabe Heritable Hyperlipidemic ウサギ：渡辺嘉雄先生が発見したヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物

5) 参考：動脈硬化進展抑制作用

(*in vivo*：コレステロール負荷ウサギ、WHHL ウサギ)

シンバスタチンはコレステロール負荷ウサギ (2.5、5、10mg/kg/日、12 週間)²⁹⁾、WHHL ウサギ (10mg/kg/日、24 週間)³⁰⁾における大動脈及び冠動脈硬化の進展を有意に抑制した。

また、コレステロール負荷ウサギでは、大動脈における泡沫細胞増加などの抑制が認められた²⁹⁾。

さらに、シンバスタチン (10mg/kg/日、24 週間) は、WHHL ウサギの前後肢の黄色腫発生を抑制した。

6) 参考：外因性コレステロール吸収抑制作用

(*in vivo*：コレステロール負荷ウサギ)

コレステロール負荷ウサギにシンバスタチン (10mg/kg/日) を 8 日間連続経口投与して、8 日目に g [³H]コレステロールを摂食させたところ、血清中放射性活性は著明に低下し糞中放射性活性は著明に増加したことからシンバスタチンは消化管からの [³H] コレステロールの吸収を抑制することが認められた³¹⁾。なお、このときの外因性コレステロール吸収率は約 1/2 (65.9%→30.2%) に低下した³¹⁾。

7) 参考：ACAT (アシル CoA コレステロールアシル転移酵素) 活性抑制作用

(*in vivo*：コレステロール負荷ウサギ)

コレステロール負荷ウサギにシンバスタチン (10mg/kg/日) を 1 週間連続経口投与したとき、コレステロール負荷による腸管粘膜細胞ミクロソームの ACAT^{注1)} 活性上昇は抑制された³²⁾。

注 1) 小腸の ACAT はコレステロール吸収に重要な役割を果たしていると考えられている。

(*in vitro*：ウサギ腸管ミクロソーム)

シンバスタチンはウサギ腸管ミクロソームの ACAT を拮抗的に阻害し、IC₅₀ 値は 20μM を示したが、シンバスタチンのオープンアシド体あるいはプラバスタチンでは ACAT 阻害作用を認めなかった³³⁾。

(*in vitro*：ヒト単球由来マクロファージ)

シンバスタチンは *in vitro* でヒト単球由来のマクロファージにおけるコレステロールのエステル化^{注2)} を阻害し、その作用はプラバスタチンよりも 100 倍強力であった³⁴⁾。

注 2) 粥状硬化病変にはコレステロールエステルを大量に含んだ単球由来のマクロファージを主体とした泡沫細胞が大量に含まれている。

(3)作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間：2 日目²⁾

2) 作用持続時間：48 時間²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

本剤の血漿中濃度及び尿中排泄率は総阻害物質（オープンアシド型の活性阻害物質とラクトン型の潜在阻害物質の総和）と活性阻害物質の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定することにより求めた。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回投与時の血中濃度

健康成人男子 12 名にクロスオーバー法にて本剤 2.5、5、10 及び 20mg（各用量 6 名）を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体とともに活性代謝物として、オープンアシド体が確認された³⁵⁾。また、血漿中総阻害物質濃度及び活性阻害物質濃度は投与後 1.4～3.7 時間及び 2.0～3.7 時間で最高値に達した³⁵⁾。

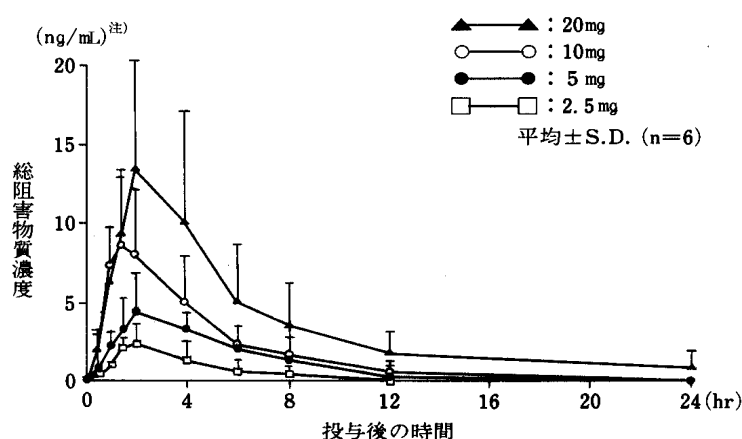
①総阻害物質

単回投与時の血漿中総阻害物質の薬物動態パラメータ³⁵⁾

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
			2～12hr	12～24hr	
2.5mg	1.9±1.1	3.2±0.8	-	-	-
5mg	3.7±2.3	5.1±2.0	2.3±0.9	-	26.7±16.9
10mg	1.4±0.5	9.4±3.8	2.2±0.6	-	44.5±22.3
20mg	2.6±1.1	15.8±7.4	3.1±0.3**	15.6±7.5**	90.0±46.8

平均±S.D. (n=6, **: n=4)

-: (データポイント不足のため) 算出しなかった。



単回投与時の血漿中総阻害物質濃度³⁵⁾

注) 濃度は血漿 1mL あたりのシンバスタチンのオープンアシド体のアンモニウム塩当量として表示。

VII. 薬物動態に関する項目

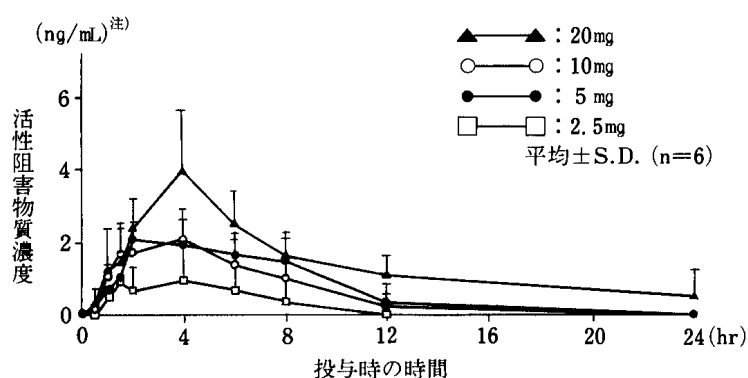
②活性阻害物質

単回投与時の血漿中活性阻害物質の薬物動態パラメータ³⁵⁾

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)		AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
			2～12hr	12～24hr	
2.5mg	2.0±1.2*	1.5±0.8*	-	-	-
5mg	3.7±2.3	2.7±0.5	3.2±1.0**	-	17.3±5.7
10mg	3.2±1.3	2.2±0.9	3.7±1.5*	-	15.3±7.6
20mg	3.7±0.8	4.1±1.6	4.4±0.8**	-	35.6±12.3

平均±S.D. (n=6, *: n=5, **: n=4)

-: (データポイント不足のため) 算出しなかった



単回投与時の血漿中活性阻害物質濃度³⁵⁾

注) 濃度は血漿 1mL あたりのシンバスタチンのオープンアシド体のアンモニウム塩当量として表示。

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

2) 健康成人における連続投与時の血中濃度

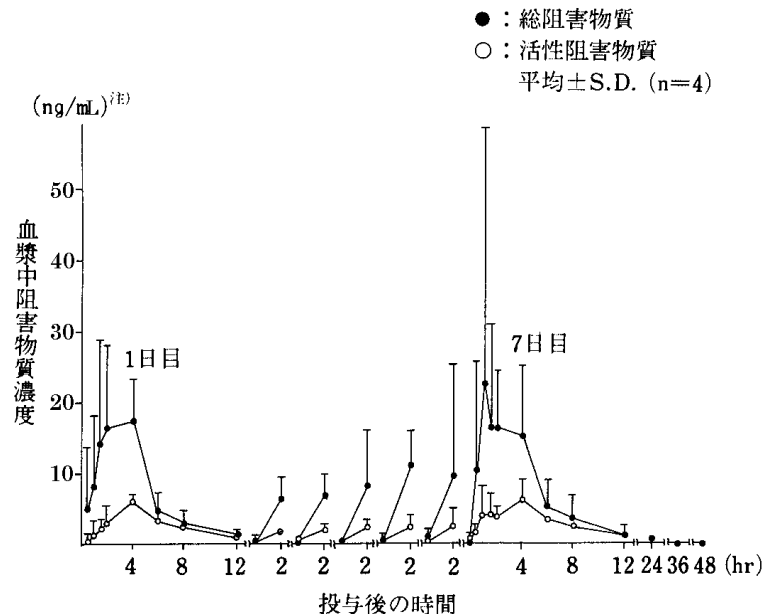
健康成人 4 名に本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与したとき、投与 7 日目の血漿中阻害物質濃度から求めた薬物動態パラメータは、投与 1 日目と比較して有意な変動はみられなかった。また投与期間中、各回投与後 2 時間の血漿中総阻害物質及び活性阻害物質濃度は投与回数の増加に伴う増加傾向は認められなかった。また、各投与日における投与 24 時間後の総阻害物質の濃度は、平均値でいずれも 1ng/mL 以下であり、蓄積性を示す傾向は認められなかった³⁵⁾。

連続投与時の血漿中阻害物質の薬物動態力学パラメータ³⁵⁾

		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (2～12hr) (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
総阻害物質	第 1 日	2.9±1.3	22.6±8.4	3.2±0.4	101.5±44.3
	第 7 日	2.8±1.5	33.4±29.4	2.6±1.1	108.4±56.1
活性阻害物質	第 1 日	4.0±0.0	6.1±0.9	4.4±0.7	46.5±8.0
	第 7 日	3.3±1.5	8.0±2.1	4.9±2.5	50.2±14.8

平均±S.D. (n=4)

VII. 薬物動態に関する項目



20mg1 日 1 回 7 日間連続投与時の血漿中阻害物質濃度³⁵⁾

注) 濃度は血漿 1mL あたりのシンバスタチンのオープンアシド体のアンモニウム塩当量として表示。

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人 16 名にシンバスタチン 10mg をクロスオーバー法にて経口投与し、本剤の吸収に与える食事の影響について検討した結果、食後投与では空腹時投与に比べて本剤の消化管吸収過程のわずかな遅延と吸収の軽度亢進が認められたが、血漿中薬物動態パラメータの変化はいずれも大きなものではなく、食事による顕著な影響はないと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

参考 外国人データ

全身クリアランス：530mL/min³⁶⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

健康成人男性に 2.5、5、10 及び 20mg を 1 回経口投与したとき、速やかに吸収された³⁵⁾。

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

参考 外国人データ

5%未満（シンバスタチンのオープンアシド体として）²⁷⁾

吸収部位

該当資料なし

参考 動物データ（ラット）

ラットを用いて消化管結紮ループを作成し、*in situ* における [¹⁴C]シンバスタチンの吸収部位について検討した結果、経口投与後のシンバスタチンは小腸各部位で広い範囲にわたり吸収されると考えられた。

吸収率

該当資料なし

参考 動物データ（イヌ）

イヌに [¹⁴C]シンバスタチンを経口投与したときの吸収率は、静脈内投与時と経口投与時の胆汁中からの放射能回収量の比率から、約 85%であった。

5. 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

参考 動物データ（ラット）

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ シンバスタチン 10mg/kg を単回経口投与し、母体及び胎児の組織内放射能濃度を測定した結果、投与 2 時間後の胎児放射能濃度はいずれの組織でも母体血漿中濃度の 1/2 以下であった。投与 8 時間後には、胎児肝に母体血漿の 1.3 倍の、また、胎児心臓には母体血漿とほぼ同等の放射能が認められたが、投与 24 時間後の胎児にはごく微量の放射能しか認められなかった。組織内濃度が最も高値を示した投与 2 時間後の胎児への放射能移行率は、投与量の 0.02% と極めて少量であった³⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考 動物データ（ラット）

分娩後 11 日目の授乳中ラットに $[^{14}\text{C}]$ シンバスタチン 10mg/kg を単回経口投与し、乳汁中及び血漿中の放射能濃度を測定した結果、乳汁中の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 20～54% の範囲で推移し、48 時間後に検出限界以下となった。シンバスタチン及びその代謝物の乳汁中への移行性は低く、残留性もないと考えられた³⁷⁾。

(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

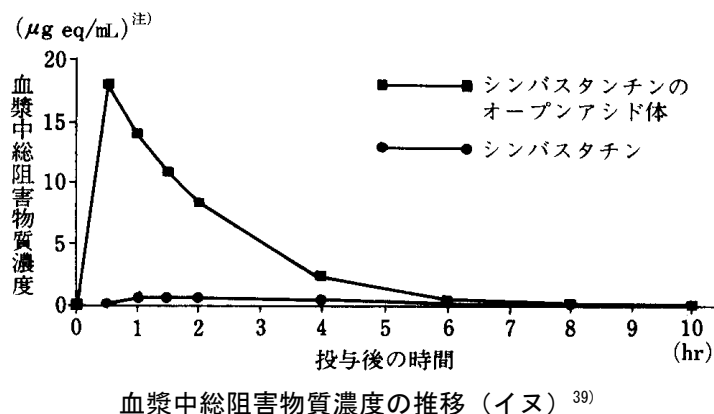
該当資料なし

参考 動物データ（イヌ）

イヌにシンバスタチン 60mg/kg を 14 日間連続経口投与した後、 $[^{14}\text{C}]$ シンバスタチン 60mg/kg を単回経口投与し、その 4 時間後に血漿中及び組織内放射能濃度を測定した³⁸⁾。

その結果、胆汁、肝、腎、及び空腸に高濃度の放射能が認められたが、精巣、筋肉、脳、水晶体及び眼房水には血漿に比し、低濃度の放射能しか認められず、シンバスタチンは肝臓に選択的に分布しそのほとんどが胆汁中に排泄されることが示唆された。胆汁中の $[^{14}\text{C}]$ シンバスタチンの比活性は投与した $[^{14}\text{C}]$ シンバスタチンの比活性とほぼ同等であり、連続投与による蓄積性はないものと思われる。

また、イヌに $[^{14}\text{C}]$ シンバスタチン、又はそのオープンアシド体をそれぞれ 50mg/kg 単回経口投与し、血漿中総阻害物質濃度を HMG-CoA 還元酵素阻害活性より求めた。シンバスタチン投与後の平均血漿中総阻害物質濃度はオープンアシド体に比べはるかに低値で推移し、末梢への移行は極めて少ないことが示された³⁹⁾。



注) シンバスタチンのオープンアシド体換算量として表示

さらに、シンバスタチンは血漿蛋白結合率が高いことも報告されている。³⁸⁾

なお、以上のように、シンバスタチンとそのオープンアシド体とは、体内動態が異なるため、ヒトと同様血漿中で加水分解を受けにくく、血漿中主代謝物の組成が類似しているイヌがヒトの体内動態のモデルとしては望ましい³⁸⁾。

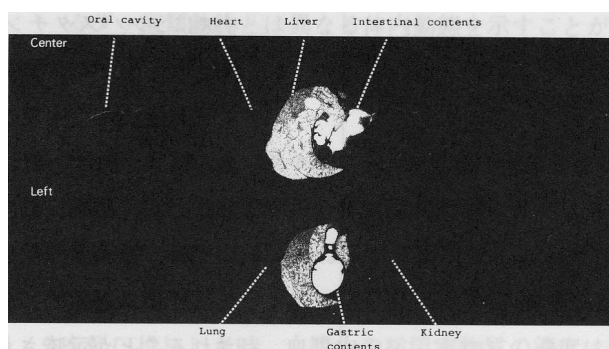
(「VII. 6. (1) 1 血漿中での加水分解」の項参照)

参考 動物データ (ラット)

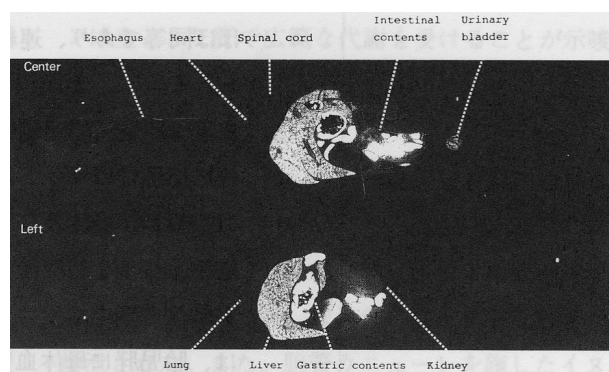
ラットに^[14C]シンバスタチン 10mg/kg を経口投与し、経時的に全身オートラジオグラムを作製した。投与 30 分後、肝及び胃、小腸の内容物に高い放射能が認められた。一方、腎に弱い、肺、心臓には痕跡程度の放射能が認められた。投与 2 時間後には腎の放射能が増し、膀胱内にも弱い放射能が認められるようになった。放射能の消失は速やかで、24 時間後には大腸内容物の他は肝に痕跡程度の放射能が認められたのみであった。投与 72 時間後には、シンバスタチン及びその代謝物はほぼ完全にラット体内から消失していた。このように^[14C]シンバスタチンの組織内分布は肝に特異的に高く、消失は速やかであった⁴⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

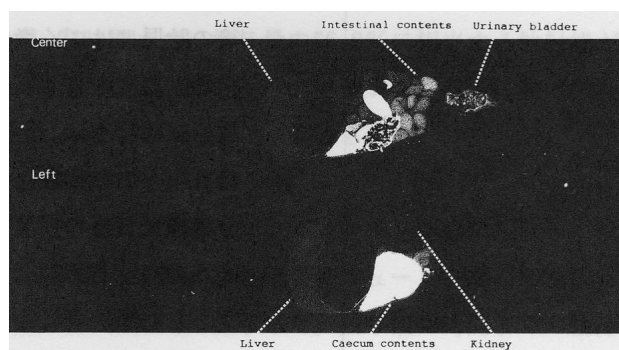
〔投与 30 分後〕



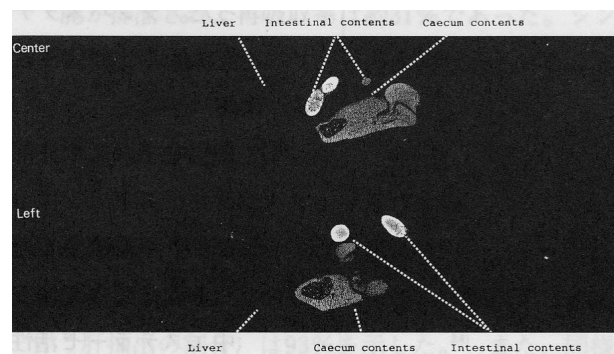
〔投与 2 時間後〕



〔投与 8 時間後〕



〔投与 24 時間後〕



全身オートラジオグラフィー（ラット）⁴⁰⁾

(6) 血漿蛋白結合率

シンバスタチン及びシンバスタチンのオープンアシド体のヒト血清（血漿）蛋白結合率はそれぞれ約 98%（平衡透析法）³⁸⁾、及び約 94%（平衡透析法）³⁸⁾、98%以上（限外濾過法）と高率であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 血漿中での加水分解

参考 *in vitro* データ（ヒト血漿）

シンバスタチンは *in vitro* において、マウス、ラット及びウサギ血漿中で速やかに加水分解されたが、イヌ及びヒトの血漿中では安定であった³⁸⁾。これらの種差は血漿中エステラーゼ活性の差によるものである。シンバスタチンはイヌ及びヒトでは経口投与後、そのままの形で肝臓に移行する。一方、げっ歯類動物では門脈血漿中でオープンアシド体に変換されるため、ヒト及びイヌとは異なる体内動態を示すことが示唆された³⁸⁾。

2) 代謝部位

該当資料なし

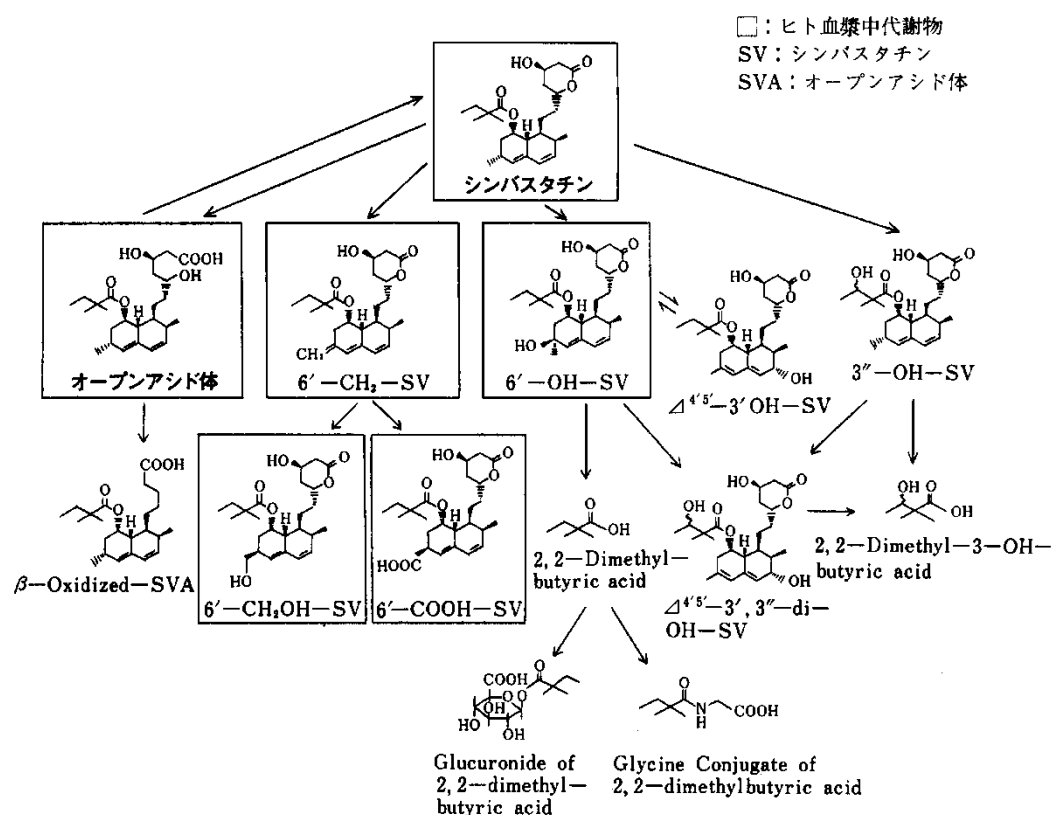
参考 動物データ（ラット）

ラットにシンバスタチン 10mg/kg を単回経口投与した時、門脈血漿中の総阻害物質は全身循環血漿中に比べはるかに高い濃度で推移し、C_{max} はそれぞれ 1,260ng/mL 及び 40ng/mL であり、肝での広範な代謝が示唆された。

参考 動物データ（イヌ）

イヌに[¹⁴C]シンバスタチン 10mg/kg を単回経口投与した時、血漿中の総阻害物質の濃度は血漿中の総放射能濃度の約 50%しか認められず、シンバスタチンは主として肝で代謝を受けることが示唆された。

3) 代謝経路



シンバスタチンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

各種ヒトチトクローム P450 発現系を用いた実験などからシンバスタチンの代謝に関与する酵素の分子種は主に CYP3A4 であることが示された⁴¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

参考 動物データ (イヌ)

イヌ門脈内に [¹⁴C]シンバスタチンを、静脈内に [³H]シンバスタチン 0.2mg/kg を投与し、それぞれの AUC を比較して求めたシンバスタチンの肝抽出率（初回通過に伴う肝抽出の割合）は 93%を示した³⁸⁾。また、同様の方法で求めたシンバスタチンのオープンアシド体の肝抽出率は 80%であり³⁸⁾、オープンアシド体よりもシンバスタチンを経口投与した方が標的臓器である肝臓により効率的（選択的）に分布することが認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

シンバスタチンのオープンアシド体（SVA）の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を 100%としてシンバスタチン代謝物のオープンアシド体について、酵素阻害活性を表に示す。

なお、それぞれのラクトン体はそのままの形では活性を示さない。

シンバスタチン代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害活性

代謝物	阻害活性 (%)
シンバスタチンのオープンアシド体 (SVA)	100
6'-CH ₂ OH-SVA	87
6'-OH-SVA	55
6'-CH ₂ -SVA	50
6'-COOH-SVA	39

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) 排泄部位

該当資料なし

（「VII. 7. 排泄(2)」の項参照）

参考 外国人データ

海外において高コレステロール血症患者に[¹⁴C]シンバスタチン 100mg を経口投与したとき、投与後 96 時間までに投与量の約 13%の放射能が尿中に排泄され、糞中には約 60%の放射能が排泄された^{27),35)}。

参考 動物データ（イヌ）

イヌに[¹⁴C]シンバスタチン 10mg/kg を経口投与ならびに 1mg/kg を静脈内投与したところ、投与後 72 時間までにそれぞれ投与量の 10.7%、12.6%に相当する放射能が尿中に、また投与量の 74.3%、79.8%に相当する放射能が糞中に排泄された。また、胆管カニューレを施したイヌに[³H]シンバスタチン 0.2mg/kg を経口投与したところ、投与後 24 時間までに投与量の 56.8%に相当する放射能が胆汁中に排泄された³⁸⁾。

2) 腸肝循環

参考 動物データ（ラット）

ラットに[¹⁴C]シンバスタチンを経口投与し、投与後 24 時間までの胆汁を胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸内に投与した。投与後 48 時間までの胆汁中には投与量の 24.7%、尿中には 6.0%、糞中には 63.6%の放射能が排泄され、再吸収率は約 31%であった。シンバスタチンは腸肝循環により、一部が再吸収されることが示唆された⁴⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

1) 単回投与時

本剤の主排泄経路は胆汁排泄であると考えられ、健康成人男性に本剤 2.5、5、10 及び 20mg（各用量 6 名）を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの総阻害物質及び活性阻害物質の累積尿中排泄率は投与量の 0.34～0.42%及び 0.20～0.35%と極めて低値であった³⁵⁾。

阻害物質の投与後 24 時間までの累積尿中排泄率（%）³⁵⁾

測定物質 \ 投与量	2.5mg	5mg	10mg	20mg
総阻害物質	0.37	0.42	0.34	0.41
活性阻害物質	0.20	0.30	0.29	0.35

（「VII. 7. (1) 1) 排泄部位」の項参照）

2) 連続投与時

健康成人 4 名に本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間連続経口投与したとき、阻害物質の 24 時間ごとの累積尿中排泄率はほぼ一定で推移した。また最終投与後 48 時間までの総阻害物質及び活性阻害物質の累積尿中排泄率は総投与量の 0.27 及び 0.25%であった³⁵⁾。

本剤の承認された用法及び用量は下記の通りである。

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。

8. トランスポーターに関する情報

本剤の活性代謝物であるオープンアシド体は OATP1B1 の基質である⁴²⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]
- 2.4 イトラコナゾール、ミコナゾール、ボサコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、コビススタットを含有する製剤を投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 2.1 本剤投与による過敏症の発現はまれであるが、過敏症状を呈した患者では再投与により再発するおそれがある。
- 2.2 本剤は主に肝臓において作用すること、また本剤により肝炎、黄疸等の肝機能障害がみられること等を考慮した。
- 2.3 「VIII. 6. (5) 妊婦」及び「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照
- 2.4 イトラコナゾールはチトクローム P450 3A4（CYP3A4）を強く阻害するため、併用により本剤の代謝が抑制される可能性がある。また、併用による横紋筋融解症が報告されていることから、イトラコナゾール投与中の患者は禁忌とした（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。ミコナゾールでは併用による横紋筋融解症の報告はないものの、CYP3A4を阻害するため、本剤との相互作用の可能性を否定できず、イトラコナゾールと同様に禁忌とした。なお、ミコナゾールの電子添文では注射剤、ゲル経口用製剤においてのみ本剤を禁忌としている。ボサコナゾール（ノクサフィル）は、併用により本剤の代謝が抑制される可能性がある。また、併用により急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすくなることから、ボサコナゾール（ノクサフィル）投与中の患者は禁忌及び併用禁忌とした。なお、ボサコナゾール（ノクサフィル）の電子添文では、本剤を禁忌及び併用禁忌としている。アタザナビル、サキナビルメシル酸塩は抗 HIV 薬であり、CYP3A4を阻害する。コビススタットは CYP3A 阻害剤に分類される薬剤である。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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うこと。 [11.1.3 参照]
- 8.4 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うこと。 [11.1.5 参照]

（解説）

- 8.1 食事療法は高脂血症の治療にあたっての常識であり、高脂血症治療剤に共通した注意事項である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アルコール中毒患者

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。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・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
- ・アルコール中毒患者

[11.1.1 参照]

9.1.3 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。[11.1.8 参照]

（解説）

9.1.1 アルコール中毒患者は肝障害を起こしている場合が多いと考えられるので、定期的に肝機能検査を行い慎重に投与する必要がある。

9.1.3 国内外のガイドラインで重症筋無力症において注意を要する薬剤として HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）が記載されていること、また、スタチン服用後に『重症筋無力症（眼筋型、全身型）』が発症又は悪化したとの報告があることから追記した。なお、スタチン投与中止後に同じ又は異なるスタチンを再投与又は投与した症例で、症状が再発したとの報告があるため注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

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 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。[10.2 参照]

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.2.1 高脂血症治療剤による横紋筋融解症発現例の多くが腎障害患者であり、また、横紋筋融解症に伴って腎機能が悪化することがある。

9.2.2 本剤の海外添付文書ではフィブラート系薬剤との併用において、本剤を 10mg/日を超えて増量するとミオパチー又は横紋筋融解症のリスクが上昇すると記載されていることから、やむを得ず併用する場合には「本剤の投与量は 10mg/日を超えないこと」としている。

ベザフィブラート製剤の再審査結果では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤の併用による横紋筋融解症の発現に関して、腎機能に異常が認められる場合にリスクが高まると報告されている。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。〔2.2 参照〕

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

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。

（解説）

9.3.2 肝障害を起こしている患者又は肝障害の既往歴のある患者では定期的に肝機能検査を行い慎重に投与する必要がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。〔2.3 参照〕

（解説）

本剤は妊婦に対する使用経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないこと、動物で胎児に移行することが報告されており³⁷⁾、更にコレステロールやコレステロールから合成されるステロイドホルモンなどは胎児の発育には必須のものであることから妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。〔2.3 参照〕

（解説）

本剤は授乳婦に対する使用経験がなく、また動物で乳汁中へ移行することが報告されており³⁷⁾、胎児に対する場合と同様、乳児の発育にコレステロール及びメバロン酸の代謝物は必須であると考えられるため、授乳中の女性への投与は禁忌である。なお、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は小児等に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〔11.1.1 参照〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤の投与により、高齢者で特に副作用の発現頻度が高くなるとの報告は現在までのところないが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから、注意を喚起することとした。

7. 相互作用

10. 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 OATP1B1 の基質である⁴²⁾。また、本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である⁴³⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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 [2.4 参照]	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 コビススタットを含有する製剤： ゲンボイヤ プレジコビックス シムツーザ [2.4 参照]	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。

（解説）

イトラコナゾールとの相互作用 参考 海外データ

70 歳の腎移植後の男性。3 年間、シンバスタチン 40mg/日、シクロスポリン、メチルプレドニゾロン、クロニジン、エナラプリル、グリキドン、ジギトキシン、アロプリノールが投与されていたが、CK（CPK）値は正常で筋症状もなかった。アルテルナリア菌感染症に対しイトラコナゾール 200mg/日を投与し、イトラコナゾールによる代謝の影響を考慮してシクロスポリンの投与量を減らした。イトラコナゾール投与 2 週間後、倦怠感と筋力低下のため入院となり、立ったり歩いたりすることも困難であった。イトラコナゾール、シンバスタチン、エナラプリルの投与を中止したが翌週には筋力低下が悪化し、CK（CPK）値は 14,000 IU/mL まで上昇した後、10 日で正常値に戻った。筋力も戻り、2 週間後歩行可能となり症状は回復した。⁴⁴⁾

ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザとの相互作用

相互作用の相手薬との整合性を図り、コビススタットを含有する製剤の代表薬剤である『ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ』を追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
クマリン系抗凝固剤： ワルファリンカリウム	抗凝血作用がわずかに増強する。 クマリン系抗凝固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固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 [9.2.2 参照]	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 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。
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 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抑制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 ⁴⁵⁾ 。
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。
バダデスタット		バダデスタットが BCRP を阻害する。
ダプトマイシン	併用した場合 CK 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

シクロスポリンとの相互作用

参考 海外データ

58 歳、男性。心臓移植後シクロスポリン 390mg/日が投与されており、IIb 型家族性高コレステロール血症に対してコレステラミンとコレステポールが投与されていた。心臓移植から 1.5 年以上経過した後、両薬剤をシンバスタチン（20mg/日）に変更した。その他の併用薬は、アザチオプリン、プレドニゾロン、ラニチジン、カルシウム、ニフェジピンであった。シンバスタチンの投与を開始して 4 ヶ月後に、ニフェジピンをニカルジピンに変更した。シンバスタチンを開始して 5 ヶ月後に筋痛を訴え、その症状は悪化していった。筋肉の強度の低下はみられなかったが、CK（CPK）値が異常に高いため、筋変性と診断された。また、ミオグロビン尿症を伴う腎不全（クレアチニン上昇）が認められた。シンバスタチンの血清レベルは、最終投与の 30 時間後で 10ng/mL であった。シンバスタチン投与を中止すると筋痛は数日で完全に消失した。また、CK（CPK）値は正常化し、クレアチニン値も低下した⁴⁶⁾。

エリスロマイシンとの相互作用

参考 海外データ

無作為割付二重盲検クロスオーバー試験。12 名の健常者に 1.5 g/日のエリスロマイシン又はプラセボを 2 日間投与し、2 日目に 40mg/日のシンバスタチンを経口投与した後の血清中のシンバスタチン、シンバスタチンのオープンアシド体、エリスロマイシンの濃度を 24 時間後まで測定した。エリスロマイシンは、シンバスタチンの最高血清濃度（ C_{max} ）を 3.4 倍上昇させ、0～24 時間後までの血清シンバスタチンの AUC（0～24）を 6.2 倍増大させた。エリスロマイシンはシンバスタチンのオープンアシド体の C_{max} を 5 倍上昇させ、AUC（0～24）を 3.9 倍増大させた⁴⁷⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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 上昇などに注意すること。
[9.1.2、9.8 参照]

11.1.2 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

近位筋脱力、CK 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。

11.1.3 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

まれに肝不全に至ることがある。[8.3 参照]

11.1.4 末梢神経障害（頻度不明）

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。

11.1.5 血小板減少（0.2%）

[8.4 参照]

11.1.6 過敏症候群（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性肺炎（0.07%）

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。

11.1.8 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。[9.1.3 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
消化器		腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、消化不良、食欲不振、便秘、腹部膨満感、口内炎	腭炎、鼓腸放屁、舌炎
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇	Al-P 上昇、総ビリルビン値上昇	
皮膚		そう痒、発疹、蕁麻疹、脱毛、紅斑	光線過敏、扁平苔癬
筋肉	CK 上昇、ミオグロビン上昇	筋肉痛、筋痙攣	
血液		白血球減少	貧血
精神神経系		頭痛、めまい、しびれ	不眠、認知機能障害（記憶障害、混乱等）、抑うつ
その他		倦怠感、BUN 上昇、浮腫、関節痛、ほてり、胸痛、味覚異常、勃起不全、HbA1c 上昇、血糖値上昇、テストステロン低下	心悸亢進、頻尿、口渇、耳鳴、発熱

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用、臨床検査値異常の概要

	承認時迄の状況 治験 2.5～10mg/日	使用成績調査 の累計	承認時迄の状況 用量拡大試験	使用成績調査に 準じる調査の累 計（高用量）	合計
調査施設数	122	968	108	106*	1,297
調査症例数	1,002	8,123	531	764	10,420
副作用等の発現症例数	192	219	120	40	571
副作用等の発現件数	310	299	222	52	883
副作用等の発現症例率	20.26%	2.70%	22.60%	5.24%	5.48%

2) 発現件数一覧

		承認時迄の 状況治験 2.5～10mg/日	使用成績調 査の累計	承認時迄の 状況用量 拡大試験	使用成績調 査に準じる 調査の累計 (高用量)	合計
器官分類	副作用の種類 ^{注)}	副作用の種類別発現症例（件数）率%				
血液および リンパ系障害	血小板減少症	2(0.20)	0	0	0	2(0.02)
	貧血	0	2(0.02)	0	2(0.26)	4(0.04)
代謝および 栄養障害	アルコール不耐性	0	1(0.01)	0	0	1(0.01)
	食欲不振	2(0.20)	3(0.04)	0	0	5(0.05)
	低血糖症	0	0	0	1(0.13)	1(0.01)
	低蛋白血症	0	0	0	1(0.13)	1(0.01)
	糖尿病	0	1(0.01)	0	0	1(0.01)
精神障害	リビドー減退	1(0.10)	0	0	0	1(0.01)
	不眠症	0	1(0.01)	0	0	1(0.01)
神経系障害	異常感覚	0	0	1(0.19)	0	1(0.01)
	感覚鈍磨	1(0.10)	1(0.01)	2(0.38)	0	4(0.04)
	筋緊張亢進	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
	筋痙直	0	1(0.01)	0	0	1 (0.01)
	傾眠	0	1(0.01)	0	0	1 (0.01)
	錯感覚	2(0.20)	0	1(0.19)	0	3 (0.03)
	視野欠損	0	1(0.01)	0	0	1 (0.01)
	頭痛	1(0.10)	6 (0.07)	2(0.38)	0	9 (0.09)
	浮動性めまい	1(0.10)	3 (0.04)	1(0.19)	0	5 (0.05)
	味覚異常	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
眼障害	白内障	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
耳および 迷路障害	回転性めまい	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	耳鳴	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
心臓障害	不整脈	0	0	0	1(0.13)	1 (0.01)
血管障害	ほてり	2(0.20)	0	0	0	2 (0.02)
呼吸器、胸隔お よび縦隔障害	咽頭乾燥	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	咽頭浮腫	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
	間質性肺疾患	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		承認時迄の 状況治験 2.5～10mg/日	使用成績調 査の累計	承認時迄の 状況用量 拡大試験	使用成績調 査に準じる 調査の累計 (高用量)	合計
器官分類	副作用の種類 ^(注)	副作用の種類別発現症例 (件数) 率%				
胃腸障害	おくび	1(0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	悪心	2(0.20)	7 (0.09)	1(0.19)	0	10 (0.10)
	胃腸音異常	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	胃腸障害	1(0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	胃潰瘍	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	胃不快感	1(0.10)	5 (0.06)	1(0.19)	0	7 (0.07)
	下痢	3(0.30)	5 (0.06)	2(0.38)	1(0.13)	11 (0.11)
	鼓腸	0	0	0	2(0.26)	2 (0.02)
	口腔内不快感	1(0.10)	1 (0.01)	0	0	2 (0.02)
	口内炎	0	2 (0.02)	1(0.19)	0	3 (0.03)
	口内乾燥	1(0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	歯肉腫脹	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
	痔核	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
	消化管運動障害	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
	消化不良	3(0.30)	2 (0.02)	1(0.19)	0	6 (0.06)
	上腹部痛	4(0.40)	2 (0.02)	2(0.38)	0	8 (0.08)
	心窩部不快感	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	舌炎	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	舌障害	0	0	1(0.19)	0	1 (0.01)
	腹痛	3 (0.30)	1 (0.01)	0	0	4 (0.04)
	腹部不快感	1 (0.10)	1 (0.01)	1(0.19)	0	3 (0.03)
	腹部膨満	0	1 (0.01)	1(0.19)	0	2 (0.02)
	便秘	1 (0.10)	2 (0.02)	4(0.75)	0	7 (0.07)
	嘔吐	2 (0.20)	1 (0.01)	0	1(0.13)	4 (0.04)
肝胆道系障害	肝機能異常	0	21 (0.26)	0	6(0.79)	27 (0.26)
	肝障害	0	0	0	1(0.13)	1 (0.01)
	高ビリルビン血症	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
皮膚および 皮下組織障害	そう痒症	4 (0.40)	9 (0.11)	3 (0.56)	0	16 (0.15)
	顔面腫脹	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	紅班	2 (0.20)	1 (0.01)	0	0	3 (0.03)
	湿疹	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	全身性そう痒症	0	0	0	1(0.13)	1 (0.01)
	脱毛症	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	発疹	1 (0.10)	3 (0.04)	3 (0.56)	1(0.13)	8 (0.08)
	毛髪変色	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	蕁麻疹	1 (0.10)	1 (0.01)	0	0	2 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		承認時迄の 状況治験 2.5～10mg/日	使用成績調 査の累計	承認時迄の 状況用量 拡大試験	使用成績調 査に準じる 調査の累計 (高用量)	合計
器官分類	副作用の種類 ^(注)	副作用の種類別発現症例 (件数) 率%				
筋骨格系および結合組織 障害	ミオパチー	0	0	0	1(0.13)	1 (0.01)
	横紋筋融解	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	関節腫脹	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	関節痛	1 (0.10)	1 (0.01)	2 (0.38)	0	4 (0.04)
	筋骨格硬直	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	筋骨格不快感	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	筋痛	0	5 (0.06)	7 (1.32)	2(0.26)	14 (0.13)
	筋力低下	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	筋痙縮	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	腱炎	3 (0.30)	0	1 (0.19)	0	4 (0.04)
腎および 尿路障害	腎機能障害	0	0	0	1(0.13)	1 (0.01)
生殖系および 乳房障害	月経障害	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	勃起不全	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
全身障害 および 投与局所様態	異常感	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	顔面浮腫	2 (0.20)	1 (0.01)	0	0	3 (0.03)
	胸痛	1 (0.10)	2 (0.02)	2 (0.38)	0	5 (0.05)
	倦怠感	2 (0.20)	6 (0.07)	6 (1.13)	3(0.39)	17 (0.16)
	口渇	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	発熱	0	2 (0.02)	0	0	2 (0.02)
	不快感	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	浮腫	0	0	3 (0.56)	0	3 (0.03)
	末梢性浮腫	1 (0.10)	0	2 (0.38)	1(0.13)	4 (0.04)
	疼痛	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
臨床検査	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	15 (1.50)	15 (0.18)	15 (2.82)	2(0.26)	47 (0.45)
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	27 (2.69)	22 (0.27)	11 (2.07)	1(0.13)	61 (0.59)
	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増加	31 (3.09)	30 (0.37)	16 (3.01)	2(0.26)	79 (0.76)
	アルブミン・グロブリン 比異常	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	ヘマトクリット減少	2 (0.20)	2 (0.02)	3 (0.56)	0	7 (0.07)
	ヘモグロビン減少	3 (0.30)	2 (0.02)	3 (0.56)	0	8 (0.08)
	肝機能検査異常	0	2 (0.02)	0	0	2 (0.02)
	血圧上昇	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		承認時迄の 状況治験 2.5～10mg/日	使用成績調 査の累計	承認時迄の 状況用量 拡大試験	使用成績調 査に準じる 調査の累計 (高用量)	合計
器官分類	副作用の種類 ^{注)}	副作用の種類別発現症例 (件数) 率%				
臨床検査 (前ページの 続き)	血小板数減少	0	0	1 (0.19)	1 (0.13)	2 (0.02)
	血小板数増加	0	1 (0.01)	0	0	1 (0.01)
	血中アルカリホスファ ターゼ増加	12 (1.20)	9 (0.11)	1 (0.19)	1 (0.13)	23 (0.22)
	血中カリウム減少	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	血中カリウム増加	3 (0.30)	1 (0.01)	0	0	4 (0.04)
	血中カルシウム減少	1 (0.10)	0	2 (0.38)	0	3 (0.03)
	血中クレアチニン増加	2 (0.20)	0	2 (0.38)	2 (0.26)	6 (0.06)
	血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	42 (4.19)	65 (0.80)	26 (4.90)	11 (1.44)	144 (1.38)
	血中コルチゾール減少	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	血中コルチゾール増加	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	血中テストステロン減少	0	0	10 (1.88)	0	10 (0.10)
	血中テストステロン増加	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	血中ビリルビン減少	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	血中ビリルビン増加	1 (0.10)	3 (0.04)	4 (0.75)	0	8 (0.08)
	血中ブドウ糖増加	4 (0.40)	0	2 (0.38)	0	6 (0.06)
	血中ミオグロビン増加	0	0	20 (3.77)	2 (0.26)	22 (0.21)
	血中乳酸脱水素酵素増加	39 (3.89)	19 (0.23)	16 (3.01)	2 (0.26)	76 (0.73)
	血中尿酸増加	2 (0.20)	2 (0.02)	4 (0.75)	0	8 (0.08)
	血中尿素増加	10 (1.00)	2 (0.02)	3 (0.56)	0	15 (0.14)
	好酸球数増加	7 (0.70)	0	1 (0.19)	0	8 (0.08)
	好中球数減少	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	抗核抗体陽性	30 (2.99)	0	4 (0.75)	0	34 (0.33)
	赤血球数減少	2 (0.20)	2 (0.02)	3 (0.56)	0	7 (0.07)
	総蛋白減少	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	体重減少	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	単球数増加	1 (0.10)	0	2 (0.38)	0	3 (0.03)
	直接クームス試験陽性	6 (0.60)	0	0	0	6 (0.06)
	尿検査異常	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.01)
	尿中血陽性	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	尿中蛋白陽性	0	0	2 (0.38)	1 (0.13)	3 (0.03)
	尿中白血球陽性	0	0	1 (0.19)	0	1 (0.01)
	白血球減少	1 (0.10)	1 (0.01)	0	0	2 (0.02)
	白血球増加	1 (0.10)	2 (0.02)	0	1 (0.13)	4 (0.04)
	顆粒球増加	3 (0.30)	0	0	0	3 (0.03)

*：調査施設数は、用量拡大治験及び使用成績調査に準じる調査（高用量）で7施設が重複していた。

注）副作用の種類は MedDRA（ver11.0）を使用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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

使用成績調査 8,123 例における患者背景別の副作用発現頻度の比較 ⁴⁸⁾

患者背景		症例数	副作用発現			備考
			症例数	件数	症例率 (%)	
性別	男	2,910	79	118	2.71	N.S.
	女	5,213	139	180	2.67	
年齢別	～39 歳	364	14	19	3.85	N.S.
	～64 歳	4,690	130	179	2.77	
	≥65 歳	3,069	74	100	2.41	
使用理由別	高脂血症	7,962	215	294	2.70	N.S.
	FH	143	3	4	2.10	
	その他	18	0	0	0.00	
1 日投与量別	～5mg	7,496	203	281	2.71	N.S.
	>5mg	627	15	17	2.39	
総投与量別	～250mg	8,123	87	129	1.07	対象症例数は累積 検定せず
	～500mg	7,978	55	75	0.69	
	～1000mg	6,543	48	60	0.73	
	～2000mg	2,921	24	30	0.82	
	>2000mg	928	4	4	0.43	
使用期間別	～1 ヶ月	8,123	65	89	0.80	対象症例数は累積 検定せず
	～3 ヶ月	8,038	71	108	0.88	
	～6 ヶ月	7,290	51	65	0.70	
	～1 年	3,158	27	32	0.85	
	>1 年	937	4	4	0.43	
併用薬剤	なし	2,719	71	90	2.61	N.S.
	あり	5,404	147	208	2.72	
合併症	なし	2,482	52	63	2.10	P<0.05
	あり	5,641	166	235	2.94	
腎障害	なし	7,811	207	284	2.65	N.S.
	あり	312	11	14	3.53	
肝障害	なし	7,566	194	255	2.56	P<0.05
	あり	557	24	43	4.31	
アレルギー歴	なし	7,924	206	280	2.60	P<0.01
	あり	199	12	18	6.03	
合 計		8,123	218	298	2.68	

N.S. : not significant (P≥0.05)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

一般的な措置を実施し、肝機能について観察すること。

(参考)

PDR (Physician's Desk Reference) 59 Edition 2005 年に以下の記載がある。

シンバスタチンにおいて数例の過量投与の報告があり、最大服用量は 3.6g であった。全ての症例において後遺症は認められず回復した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項であるため、本項にその旨を記載することとした。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

イヌにオープンアシド体 5mg/kg/日を静注したとき、わずかな一過性の血圧低下がみられた以外には、シンバスタチン及びそのオープンアシド体は中枢及び自律神経系、呼吸器系、消化器系、腎機能などに著明な影響を与えなかった⁴⁹⁾。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
一般症状	マウス	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	一般症状に影響なし
抗痙攣作用	マウス	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	電撃痙攣、Strychnine 及び Pentylentetrazol 誘発痙攣に影響なし
睡眠延長作用	ラット	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	単回、連続投与で thiamylal 誘発睡眠時間に 影響なし
体温	ラット	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	直腸体温に影響なし
鎮痛	マウス	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	酢酸誘発 writhing 回数に影響なし
脳波	ウサギ	シンバスタチン：30 オープンアシド体：30 <経口>	前頭葉皮質、海馬、扁桃 核、視床下部前野脳波、行 動に影響なし
自発運動量	ラット	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	自発運動量に 影響なし
条件回避反応	ラット	シンバスタチン：30 オープンアシド体：30 <経口>	自由回避反応数、弁別回 避反応数、ショック数、回 避率に影響なし

2) 呼吸、循環器系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
呼吸数 血圧 心電図 心拍数	イヌ	オープンアシド体：2.5、5 <静脈内>	2.5mg で影響なし 5mg で一過性の血圧低 下、心拍数、呼吸数増加

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) 自律神経系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
摘出回腸	ウサギ	オープンアシド体： 0.1～10μg/mL <in vitro>	回腸の自発運動に影響なし
生体位腸管運動	ウサギ	シンバスタチン：30 <十二指腸内> オープンアシド体：0.5、1、3 <静脈内> 30 <十二指腸内>	3mg 静脈内投与で 6 例中 1 例にわずかに一過性の腸管運動抑制
瞬膜収縮	ネコ	オープンアシド体：2、6<静脈内>	6mg で軽度の収縮抑制

4) 消化器系に及ぼす影響

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
炭末輸送能	マウス	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	消化管の炭末輸送能に影響なし
胃液分泌	ラット	シンバスタチン：3、10、30 オープンアシド体：30 <経口>	胃液分泌量、胃液 pH、酸度、総酸排出量に影響なし

5) その他

試験項目	動物種	投与量 (mg/kg) 及び投与経路	試験成績
抗炎症作用	ラット	シンバスタチン：3、10、30 <経口>	carrageenin 誘発足蹠浮腫に影響なし
神経筋接合部	ラット	シンバスタチン：10、30 <経口> オープンアシド体：30 <十二指腸内>	総腓骨神経刺激による腓腹筋収縮反応に影響なし
局所麻酔作用	モルモット	オープンアシド体：1、2.5、5 <点眼><皮内>	表面麻酔作用、 湿潤麻酔作用なし
血小板凝集	ラット血液	オープンアシド体：1～100μM	コラーゲン凝集、ADP 凝集に影響なし
	ウサギ血液	オープンアシド体：1～100μM	10μM 以上でコラーゲン凝集を抑制 ADP 凝集、アラキドン酸凝集に影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg) ⁵⁰⁾

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	3,000	4,411	4,438	>5,000

一般症状としてマウス、ラットともに高用量群で活動性の減少がみられたが、これに加えて死亡前には消瘦や衰弱などが観察された。死亡は投与後数日から 10 日以上にわたってやや遅延的に認められた。生存例における体重は、マウスでは全投与群で 14 日間にわたり抑制がみられたが、ラットでは投与後早期に減少した場合でも 15 日後には投与日の体重と同等あるいはそれを上回る回復がみられた。

剖検では、マウス、ラットともに高用量群で前胃部粘膜の白色化及び肥厚が、病理組織学的には角化症、棘細胞症や粘膜下浮腫などが認められた。また、マウスの死亡例では肝の腫大と脆弱化がみられ病理組織学的には肝細胞の壊死と空胞化が認められた ⁵⁰⁾。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット：1、5、30 及び 180mg/kg/日を 3 ヶ月経口投与した試験では、5mg/kg/日以上用量群で体重増加抑制が、30mg/kg/日以上用量群で血清トランスアミナーゼ等の検査値異常及び前胃部粘膜の肥厚が認められた。最高用量の 180mg/kg/日群で死亡例が発現したほか、極めて軽度の肝細胞壊死、骨格筋変性等が観察された。

サル：2、10 及び 25mg/kg/日を 12 週間投与した試験において、薬物投与に関連した毒性はみられなかった。

2) 慢性毒性

ラット：1、5、25mg/kg/日を 53 週間経口投与した試験では、5mg/kg/日以上用量群で前胃部粘膜の肥厚が、また同群の雌で肝及び甲状腺の重量増加が観察された ⁵¹⁾。

イヌ：10、30、90mg/kg/日を 28 週間経口投与した試験及び 2、10、50mg/kg/日を 105 週間経口投与した試験ではそれぞれ 30mg/kg/日及び 2mg/kg/日以上用量群で病理組織学的変化を伴わない血清トランスアミナーゼの一過性の上昇が認められた。それぞれの最高用量群である 90mg/kg/日群及び 50mg/kg/日群（最高臨床用量のそれぞれ 450 倍及び 250 倍）で体重の減少や増加抑制、摂餌量の減少及び低頻度の白内障が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞及びマウス骨髓細胞を用いた染色体異常試験において変異原性を示す所見は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウス：1、5、及び 25mg/kg/日を 92 週間経口投与した試験では投与と関連のある腫瘍の発生は認められなかった。

ラット：1、5、及び 25mg/kg/日を 105 週間経口投与した試験で、25mg/kg/日群の雌に甲状腺濾胞腺腫が有意に認められたのみであった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット：妊娠前及び妊娠初期に 1～25mg/kg/日を経口投与した試験において、雌雄ラットの繁殖能に対する有害作用は認められなかった⁵²⁾。

器官形成期に 6.25～40mg/kg/日を経口投与した場合、25mg/kg/日以上で胎児及び産児体重の軽度減少がみられたが、催奇形作用は認められなかった⁵³⁾。

周産期及び授乳期に 6.25～25mg/kg/日を経口投与した場合、産児の成長、発達、行動及び繁殖能に有害な影響は認められなかった⁵⁴⁾。

ウサギ：器官形成期に 2.5～10mg/kg/日を経口投与したとき、胚毒性及び催奇形性はみられなかった⁵⁵⁾。

なお、シンバスタチンのオープンアシド体 60mg/kg/日及び他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の大量をラットに経口投与したとき、胎児の骨格奇形が観察された。これらの奇形は、メバロン酸の併用投与により防止・軽減されたことから、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の生化学的作用機序に直接関連するものと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

マウス、モルモット：シンバスタチンの経口投与は免疫原性を示さず、また、感作動物に対して誘発原性を示さなかった⁵⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リポバス錠 5, 10, 20：処方箋医薬品（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（日本薬局方） 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：HMG-CoA 還元酵素阻害薬（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、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム水和物）

7. 国際誕生年月日

1988 年 4 月 6 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リポバス®錠 5	1991 年 10 月 4 日	20300AMZ00735000	1991 年 11 月 29 日	1991 年 12 月 5 日
リポバス®錠 10	2001 年 12 月 26 日	21300AMZ00847000	2002 年 6 月 14 日	2002 年 6 月 21 日
リポバス®錠 20	2001 年 12 月 26 日	21300AMZ00848000	2002 年 6 月 14 日	2002 年 6 月 21 日

9. 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

変更年月日：2001 年 12 月 26 日

変更内容：初回承認時では最大 10mg までの投与が承認されていたが、用法・用量の追加承認により最大 20mg までの投与が承認された。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果（平成 20 年 10 月 3 日）

「効能・効果」及び「用法・用量」は承認のとおり

11. 再審査期間

10 年（1991 年 10 月 4 日～2001 年 10 月 3 日）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省令第 23 号（平成 14 年 3 月 8 日付）及び厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）による薬剤投与期間の制限をうけない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リポバス®錠 5	2189011F1025	2189011F1025	103466002	612180263
リポバス®錠 10	2189011F2021	2189011F2021	114967802	610462015
リポバス®錠 20	2189011F3028	2189011F3028	114968502	610462016

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 板倉弘重、他. 臨床医薬. 1989; 5: 2011-40.
- 2) 中谷矩章、他. 臨床医薬. 1989; 5: 1097-121.
- 3) Jones PJ, et al. J Lipid Res. 1990; 31: 667-73. (PMID: 2351871)
- 4) 齋藤康、他. 臨床医薬. 1989; 5: 2041-74.
- 5) 中谷矩章、他. 臨床医薬. 1989; 5: 1651-84.
- 6) 中谷矩章、他. 臨床医薬. 2001; 17: 1501-47.
- 7) 中谷矩章、他. 臨床医薬. 1989; 5: 2627-53.
- 8) 中谷矩章、他. 臨床医薬. 2001; 17: 1549-604.
- 9) 馬淵宏、他. 臨床医薬. 1990; 6: 519-40.
- 10) 田中明、他. 糖尿病. 1989; 32: 859-65.
- 11) 井出肇、他. 動脈硬化. 1990; 18: 767-74.
- 12) 梶山梧朗、他. 臨床医薬. 1990; 6: 541-51.
- 13) 田代淳、他. Geriat Med. 1995; 33: 1069-75.
- 14) 二宮一見、他. 診療と新薬. 1995; 32: 1575-89.
- 15) 岡本好司、他. Geriat Med. 1996; 34: 249-58.
- 16) 天野昌彦、他. 臨床成人病. 1998; 28: 459-64.
- 17) Davi G, et al. Atherosclerosis. 1989; 79: 79-83. (PMID: 2803348)
- 18) Lundh BL, et al. Acta Ophthalmol(Copenh). 1990; 68: 658-60. (PMID: 2080693)
- 19) MAAS investigators. Lancet. 1994; 344: 633-8. (PMID: 7864934)
- 20) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet. 1994; 344: 1383-9. (PMID: 7968073)
- 21) Eckernäs SA, et al. Br J Clin Pharmacol. 1993; 35: 284-9. (PMID: 8471404)
- 22) Bradford RH, et al. Arch Intern Med. 1991; 151: 43-9. (PMID: 1985608)
- 23) The European Study Group. Am J Cardiol. 1992; 70: 1281-6. (PMID: 1442579)
- 24) Di Veroli C, et al. Curr Ther Res. 1992; 52: 1-6.
- 25) Gernershausen JJ, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1989; 158: 667-75. (PMID: 2493245)
- 26) Nagata Y, et al. Biochem Pharmacol. 1990; 40: 843-50. (PMID: 2167097)
- 27) Todd PA, et al. Drugs. 1990; 40: 583-607. (PMID: 2083515)
- 28) Ishida F, et al. Biochim Biophys Acta. 1990; 1042: 365-73. (PMID: 2106347)
- 29) Kobayashi M, et al. Jpn J Pharmacol. 1989; 49: 125-33. (PMID: 2724674)
- 30) Fukuo Y, et al. Clin Ther. 1991; 13: 417-24. (PMID: 1954642)
- 31) Ishida F, et al. Biochim Biophys Acta. 1988; 963: 35-41. (PMID: 3179328)
- 32) Ishida F, et al. Biochim Biophys Acta. 1989; 1004: 117-23. (PMID: 2742865)
- 33) Ishida F, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1989; 37: 1635-6. (PMID: 2776246)
- 34) Kempen HJ, et al. Arterioscler Thromb. 1991; 11: 146-53. (PMID: 1987992)
- 35) 大多和昌克、他. 臨床医薬. 1989; 5: 1123-40.
- 36) Plosker GL, et al. Drugs. 1995; 50: 334-63. (PMID: 8521762)
- 37) 大多和昌克、他. 薬物動態. 1990; 5: 151-63.
- 38) Vickers S, et al. Drug Metab Dispos. 1990; 18: 138-45. (PMID: 1971563)
- 39) Stubbs RJ, et al. Drug Invest. 1990; 2: 18-28.
- 40) 内山尚孝、他. 薬物動態. 1990; 5: 133-49.
- 41) Prueksaritanont T, et al. Drug Metab Dispos. 1997; 25: 1191-9. (PMID: 9321523)
- 42) Niemi M. Pharmacogenomics. 2007; 8: 787-802. (PMID: 18240907)
- 43) Niemi M. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87: 130-3. (PMID: 19890253)
- 44) Segart MF, et al. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11: 1846-7. (PMID: 8918636)

X I . 文献

- 45) Lilja JJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64: 477-83. (PMID: 9834039)
- 46) Blaison G, et al. Rev Med Interne. 1992; 13: 61-3. (PMID: 1410877)
- 47) Kantola T, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64: 177-82. (PMID: 9728898)
- 48) 関野実、他. 新薬と臨床. 1999; 48: 1569-93.
- 49) 成瀬友裕、他. 医薬品研究. 1989; 20: 1255-71.
- 50) 臼居敏仁、他. 応用薬理. 1990; 39: 95-101.
- 51) Gerson RJ, et al. 応用薬理. 1990; 39: 103-26.
- 52) Wise LD, et al. 応用薬理. 1990; 39: 127-41.
- 53) Wise LD, et al. 応用薬理. 1990; 39: 143-58.
- 54) Minsker DH, et al. 応用薬理. 1990; 39: 169-79.
- 55) Wise LD, et al. 応用薬理. 1990; 39: 159-67.
- 56) Maki E, et al. 応用薬理. 1990; 39: 181-9.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

高脂血症、家族性高コレステロール血症

6. 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。

外国における発売状況

外国において下記的主要な国で発売を開始した。（2020 年 9 月時点）

名称	国名	販売年	国名	販売年
ZOCOR	イギリス	1989	ブラジル	1990
	イタリア	1989	ベルギー	1990
	オランダ	1989	メキシコ	1990
	ニュージーランド	1989	オーストリア	1991
	フランス	1989	スペイン	1991
	オーストラリア	1990	タイ	1991
	カナダ	1990	フィンランド	1991
	シンガポール	1990	ポルトガル	1991
	スイス	1990	香港	1991
	ドイツ	1990	米国	1992
ZOCORD	スウェーデン	1988	デンマーク	1990
SINVACOR SIVASTIN LIPONORM	イタリア	1989		
LIPEX	オーストラリア	1990		
LODALES	フランス	1989		
DENAN	ドイツ	1990		

X II. 参考資料

外国での添付文書：

米国添付文書の概略 (2024 年 5 月時点)

国 名	米 国
販 売 名	ZOCOR
会 社 名	Organon LLC, a subsidiary of Organon & Co., Jersey City, NJ, USA
剤型・含量	錠剤 (1 錠中シンバスタチンとして 10、20、40mg 含有)
効能・効果	・冠状動脈性心疾患による死亡、非致死性心筋梗塞及び脳卒中のリスクの軽減による総死亡率のリスクの低下。また、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患及び/又は冠状動脈性心疾患イベントのリスクが高い糖尿病の既往がある成人における冠状動脈及び非冠状動脈の血行再建術の必要性の低下。 ・下記患者における低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) を低下させる食事療法の補助 ○原発性高脂血症の成人 ○ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (HeFH) の成人及び 10 歳以上の小児患者 ・ホモ接合性家族性高コレステロール血症 (HoFH) の成人における他の LDL-C を低下させるための食事療法の補助 ・下記の成人患者における食事療法の補助 ○原発性異常 β リポ蛋白血症患者 ○高トリグリセリド血症患者
用法・用量	用量及び用量に関する重要情報 ・ZOCOR の 5mg 及び 80mg 製剤は販売されていない。5mg の投与には、別のシンバスタチン製品を使用すること。 ・1 日 1 回夕方経口で服用すること。 ・推奨される最大用量は、1 日 1 回 40mg である。ZOCOR の 1 日 80mg 服用は、シンバスタチン 80mg を慢性的に (12 ヶ月以上など) 服用しており筋毒性のエビデンスがない患者に限定される。 ・飲み忘れた場合は、できるだけ早く飲み忘れた分を服用すること。次回服用時に 2 回分を服用しないこと。 ・高強度スタチンを必要とする患者、又は毎日 ZOCOR 40mg を投与しても LDL-C 目標を達成できない患者には、代替の LDL-C 低下治療を処方すること。 ・臨床的に適切な場合、ZOCOR 開始後 4 週間以内に LDL-C を評価し、必要に応じて用量を調整すること。 成人患者における推奨用量：1 日 1 回 20mg～40mg 10 歳以上の HeFH 小児患者における推奨用量：1 日あたり 10mg～40mg 腎障害患者における推奨用量： ・重度の腎障害 [クレアチニンクリアランス (CLcr) 15～29mL/分] の患者 シンバスタチンの推奨開始用量は 1 日 1 回 5mg である。このような患者への投与を開始する場合は、別のシンバスタチン製品を使用すること。 ・軽度又は中等度の腎障害のある患者 用量調整の推奨事項はない。

X II. 参考資料

	薬物相互作用による用量の変更 以下の薬剤と併用する場合は、ZOCOR の用量を変更すること。 ・ロミタピド ZOCOR の投与量を 50%減らすこと。ZOCOR 20mg を 1 日 1 回（又は、ロミタピドを服用中に 1 日 80mg の ZOCOR を慢性的に服用していた患者の場合は 1 日 1 回 40mg）を超えないようにすること。 ・ベラパミル、ジルチアゼム、又はドロネダロン* 1 日 1 回 ZOCOR 10mg を超えないようにすること。 ・アミオダロン、アムロジピン、又はラノラジン* 1 日 1 回 ZOCOR 20mg を超えないようにすること。 * 日本では未承認である
--	--

米国添付文書 2023 年 8 月版より引用

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

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。[2.3 参照]

出 典	記 載 内 容
米国添付文書 (2023 年 8 月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Discontinue ZOCOR when pregnancy is recognized. Alternatively, consider the ongoing therapeutic needs of the individual patient. ZOCOR decreases synthesis of cholesterol and possibly other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, ZOCOR may cause fetal harm when administered to pregnant patients based on the mechanism of action [see Clinical Pharmacology (12.1)]. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients. Available data from case series and prospective and retrospective observational cohort studies over decades of use with statins in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major congenital malformations. Published data from prospective and retrospective observational cohort studies with ZOCOR use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drug-associated risk of miscarriage (see Data). In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed in pregnant rats or rabbits orally administered simvastatin during the period of organogenesis at doses that resulted in 2.5 and 2 times, respectively, the

	human exposure at the maximum recommended human dosage of 80 mg/day, based on body surface area (mg/m²) (see Data). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Data</u> <i>Human Data</i> A Medicaid cohort linkage study of 1152 statin-exposed pregnant women compared to 886,996 controls did not find a significant teratogenic effect from maternal use of statins in the first trimester of pregnancy, after adjusting for potential confounders – including maternal age, diabetes mellitus, hypertension, obesity, and alcohol and tobacco use – using propensity score-based methods. The relative risk of congenital malformations between the group with statin use and the group with no statin use in the first trimester was 1.07 (95% confidence interval 0.85 to 1.37) after controlling for confounders, particularly pre-existing diabetes mellitus. There were also no statistically significant increases in any of the organ-specific malformations assessed after accounting for confounders. In the majority of pregnancies, statin treatment was initiated prior to pregnancy and was discontinued at some point in the first trimester when pregnancy was identified. Study limitations include reliance on physician coding to define the presence of a malformation, lack of control for certain confounders such as body mass index, use of prescription dispensing as verification for the use of a statin, and lack of information on non-live births. <i>Animal Data</i> Simvastatin was given to pregnant rats at doses of 6.25, 12.5 and 25 mg/kg/day (0.6 times, 1.3 times, and 2.5 times, respectively, the maximum recommended dosage of 80 mg/day when normalized to body surface area) from gestation days 6-17 and to pregnant rabbits from gestation days 6-18 at doses of 2.5, 5, and 10 mg/kg/day (0.5 times, 1 times, and 2 times, respectively, the maximum recommended dosage of 80 mg/day when normalized to body surface area). For both species, there was no evidence of maternal toxicity or embryoletality. In rats, mean fetal body weights in the 25 mg/kg/day group were decreased 5.4%. Similar fetal body weight effects were not observed in rabbits. Simvastatin doses of 6.25, 12.5 and 25 mg/kg/day (0.6 times, 1.3 times, and 2.5 times, respectively, the maximum recommended dosage of 80 mg/day when normalized to body surface area) were given to pregnant rats from gestation day 15 to lactation day 21. Slight decreases in maternal body weight gain and pup postnatal day 0 weight were observed in the 25 mg/kg/day dose group. Mean body weight gain of pups during lactation was slightly decreased at doses $\geq$12.5 mg/kg/day. Post weaning weight, behavior, reproductive performance and fertility of the offspring were not affected at any dose tested. Placental transfer of simvastatin was not evaluated in rats or rabbits. However, it has been shown that other drugs in this class cross the placenta. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information about the presence of simvastatin in human or animal milk, the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. However, it has been shown that another drug in this class passes into human milk. Statins, including ZOCOR, decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol and may cause harm to the breastfed infant. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, based on the mechanism of action, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with ZOCOR [see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1)].
--	--

X II. 参考資料

	分類
オーストラリア分類	カテゴリーD (2023 年 9 月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出 典	記 載 内 容
米国の添付文書 (2023 年 8 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ZOCOR as an adjunct to diet to reduce LDL-C have been established in pediatric patients 10 years of age and older with HeFH. Use of ZOCOR for this indication is based on a double-blind, placebo-controlled clinical study in 175 pediatric patients (99 boys and 76 girls at least 1 year post-menarche) 10 years of age and older with HeFH. In this limited controlled study, there was no significant effect on growth or sexual maturation in the boys or girls, or on menstrual cycle length in girls. The safety and effectiveness of ZOCOR have not been established in pediatric patients younger than 10 years of age with HeFH or in pediatric patients with other types of hyperlipidemia (other than HeFH).

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

(1) 粉碎

錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<https://organonpro.com/ja-jp/product/zetiafamily/index/>

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2024 年 6 月改訂