

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

HMG-CoA 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, 10mg, 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	錠 5mg:1 錠中日局シンバスタチン 5mg を含有する。 錠 10mg:1 錠中日局シンバスタチン 10mg を含有する。 錠 20mg: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 [JAN, 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: 錠 5mg 2003年7月4日 錠 10mg、20mg 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 2024 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

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

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(<https://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に審査・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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 4

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 13
11. 別途提供される資材類…………… 14
12. その他…………… 14

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 15
3. 用法及び用量…………… 15
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 15
5. 臨床成績…………… 15

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…………… 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…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 25
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 25
4. 吸収…………… 25
5. 分布…………… 25
6. 代謝…………… 26
7. 排泄…………… 26
8. トランスポーターに関する情報…………… 27
9. 透析等による除去率…………… 27
10. 特定の背景を有する患者…………… 27
11. その他…………… 27

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…………… 28
2. 禁忌内容とその理由…………… 28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 28
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 28
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 33
10. 過量投与…………… 34
11. 適用上の注意…………… 34
12. その他の注意…………… 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…………… 37
3. 包装状態での貯法…………… 37
4. 取扱い上の注意…………… 37
5. 患者向け資材…………… 37
6. 同一成分・同効薬…………… 37
7. 国際誕生年月日…………… 37
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…………… 38
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…………… 38
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 38
11. 再審査期間…………… 38
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 38
13. 各種コード…………… 39
14. 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…………… 42
2. 海外における臨床支援情報…………… 42

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…………… 43
2. その他の関連資料…………… 43

付表…………… 44

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白質
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
t_{max}	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白質

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 還元酵素阻害剤であり、本邦では 1991 年に上市されている。

シンバスタチン錠 5mg、10mg 及び 20mg 「オーハラ」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、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、錠 5mg は 2003 年 3 月に、錠 10mg、20mg は 2004 年 2 月に承認を取得、錠 5mg は 2003 年 7 月に、錠 10mg、20mg は 2004 年 7 月に上市した。

その後、2013 年 12 月に医療事故防止のための販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は高脂血症及び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) 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(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 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、重症筋無力症が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号が両面印字された錠剤である。
- (2) 成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。
- (3) 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。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

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)

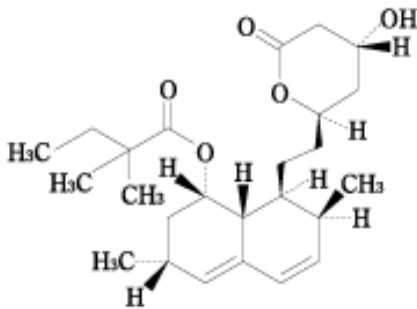
(2) 洋名（命名法）

Simvastatin (JAN, 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）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 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」)

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

溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
アセトニトリル	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい
水	ほとんど溶けない

溶解度(37℃)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

該当資料なし

(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、定量法

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)

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









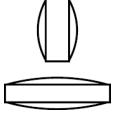
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(裸錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	性状	外形・サイズ		
			表面	裏面	側面
シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」	片面割線 入り裸錠	白色			
			直径：6.5mm	厚さ：2.3mm	質量：100 mg
シンバスタチン錠 20mg「オーハラ」	裸錠	白色～ 帯黄白色			
			直径：8.0mm	厚さ：3.0mm	質量：200 mg
シンバスタチン錠 20mg「オーハラ」	裸錠	白色～ 帯黄白色			
			長径：14.0mm	短径：7.5mm	厚さ：4.5mm 質量：400 mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

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) 製剤の物性^{3~5)}

販売名	硬度*(kp, n=5)
シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」 ³⁾	5.9
シンバスタチン錠 10mg「オーハラ」 ⁴⁾	9.3
シンバスタチン錠 20mg「オーハラ」 ⁵⁾	12.5(長径) 10.1(短径)

※平均値

(5) その他

該当しない

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	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」
有効成分	1錠中日局シンバスタチン 5mg を含有	1錠中日局シンバスタチン 10mg を含有	1錠中日局シンバスタチン 20mg を含有
添加剤	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		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

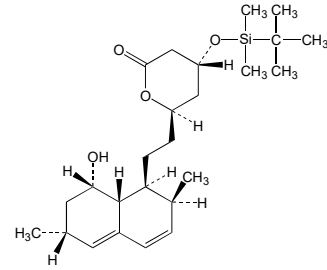
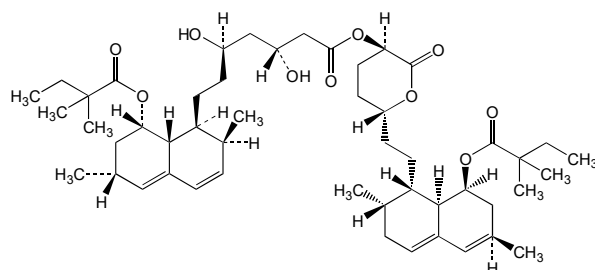
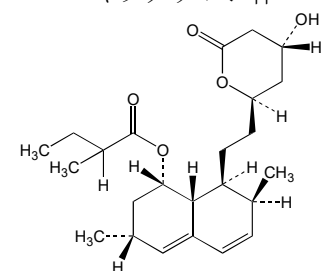
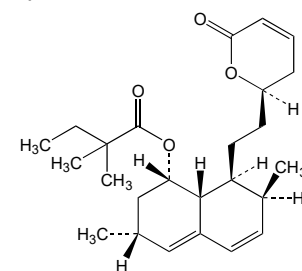
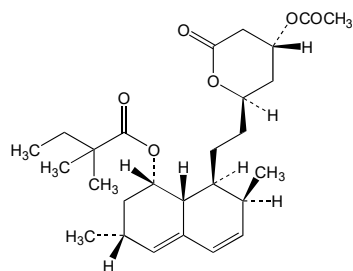
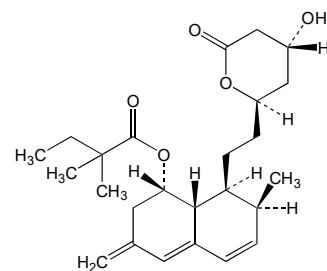
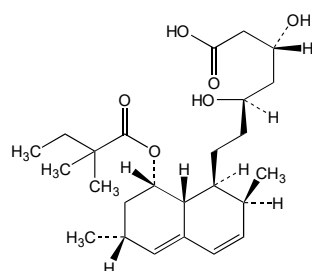
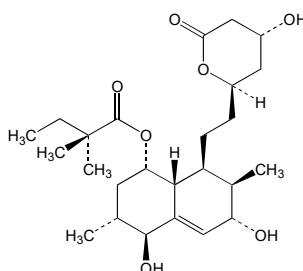
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験^{6~8)}

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装したものとシート型乾燥剤をアルミ多層フィルム製袋に入れ封を施し、紙箱に入れた。

- 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。

シンバスタチン錠 5mg、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。

(2) 加速条件下での安定性試験^{9~11)}

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装したものとシート型乾燥剤をアルミ多層フィルム製袋に入れ封を施し、紙箱に入れた。

- 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、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。

シンバスタチン錠 5mg、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。

(3) 無包装状態での安定性試験^{3~5)}

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、溶出試験、定量、硬度)を行った。

1) シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」³⁾

	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)。その他は変化なし。

2) シンバスタチン錠 10mg、20mg 「オーハラ」^{4,5)}

	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。

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）

該当しない

9. 溶出性

(1) 日局溶出試験¹²⁾

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

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)に適合した。

	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^{13~15)}

「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786号)」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(リポバス錠 5、10 及び 20)と同等であると判定された。

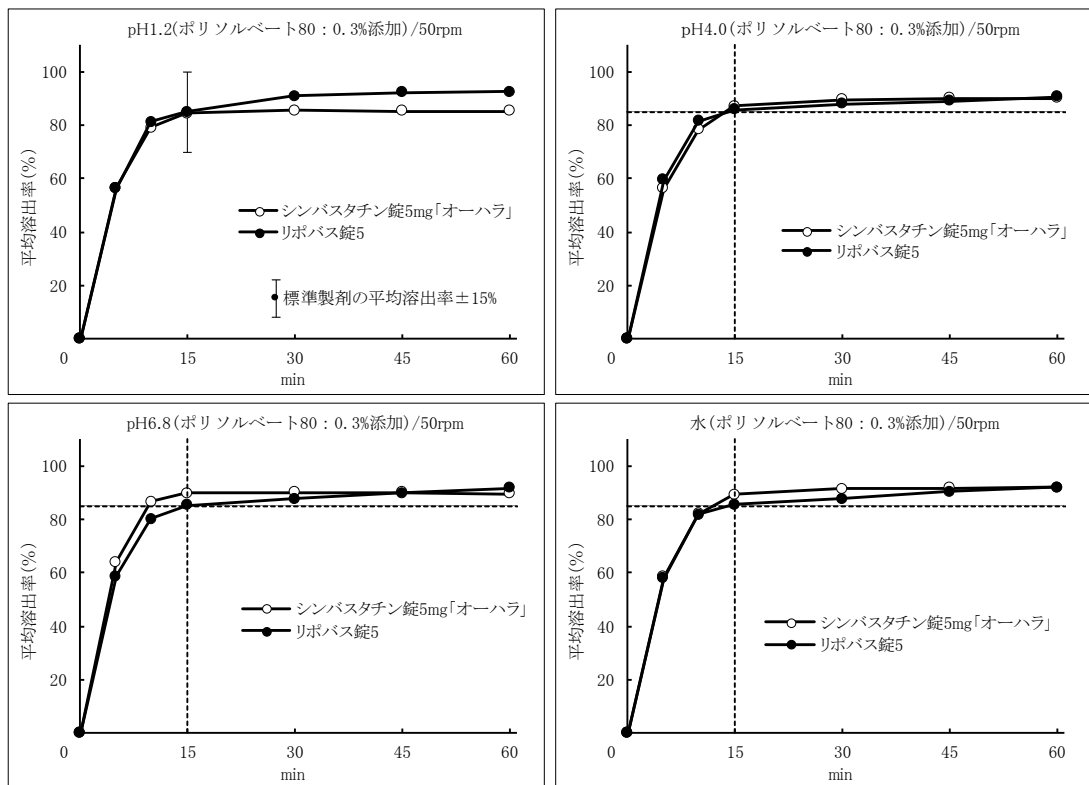
1) シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」¹³⁾

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	リポバス錠 5			
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	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	水	15	89.3	85.5	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	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

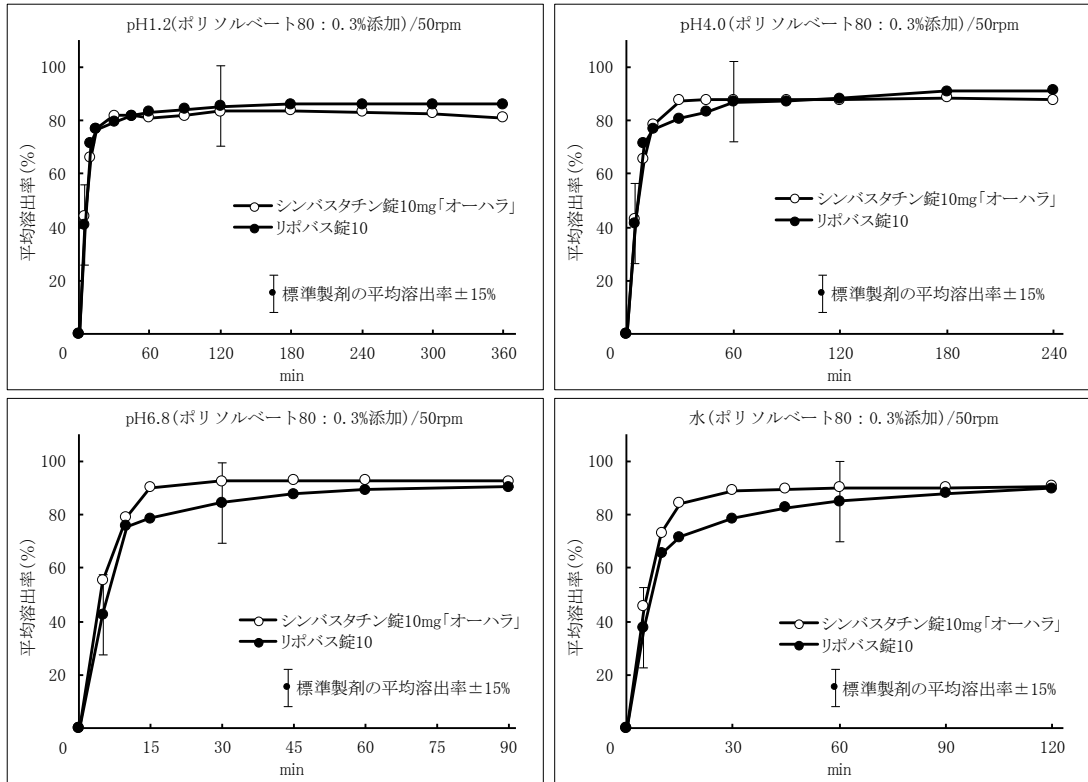
2) シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」¹⁴⁾

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	リポバス錠 10		
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

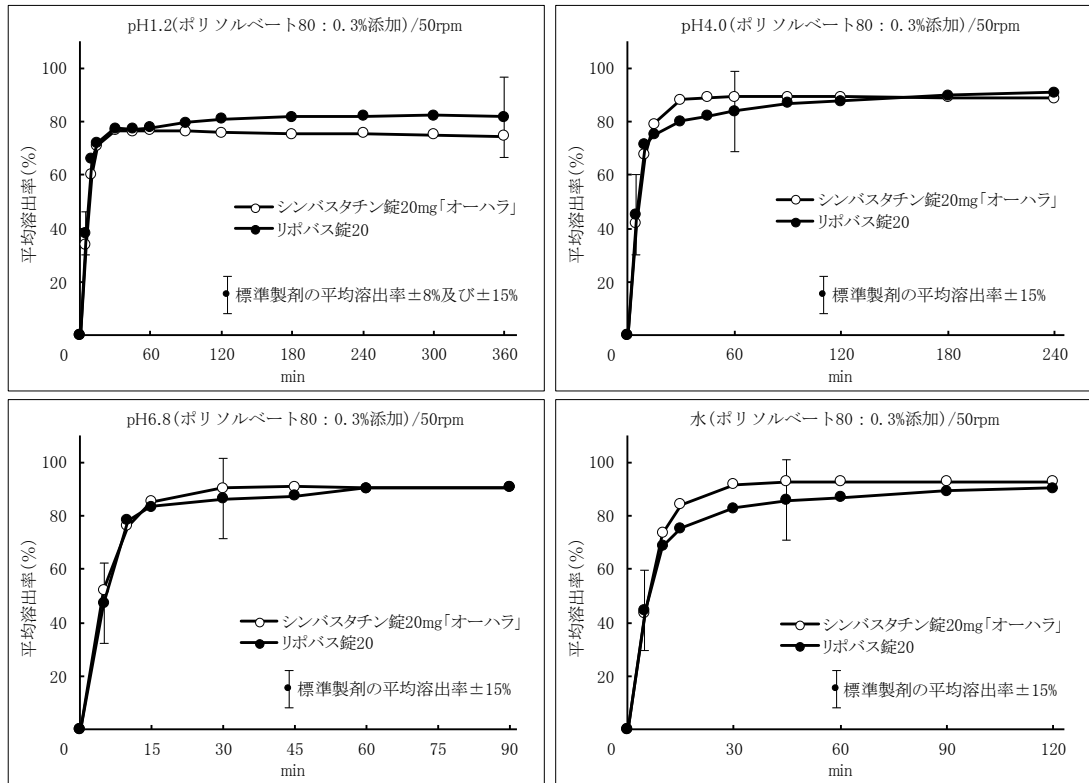
3) シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」¹⁵⁾

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	リポバス錠 20			
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

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

シンバスタチン錠 5mg「オーハラ」：(PTP) 100錠(10錠×10)

シンバスタチン錠 10mg「オーハラ」：(PTP) 100錠(10錠×10)

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル及びアルミ箔

アルミ多層フィルム袋：ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 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。

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

該当資料なし

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験(5~20mg/日投与)

シンバスタチン 5~20mg を 1 日 1 回投与した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¹⁶⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(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

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>¹⁷⁾

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)
瘙痒	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)} (n. s.)
	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調査・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。

(7) その他

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^{18~21)}。

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、ロスバスタチンカルシウム等)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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^{2, 22, 23)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) コレステロール合成阻害作用

*in vitro*においてシンバスタチンのオープンアシド体はHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害した。シンバスタチンは各種培養細胞を用いた試験及びラットに経口投与した試験²⁴⁾において^[14C]酢酸からの^[14C]コレステロール合成を阻害した。また、ヒト肝癌細胞由来のHep G2細胞を用いた試験²²⁾及びコレステロール負荷ウサギに経口投与した試験²³⁾において、シンバスタチンは肝LDL受容体活性を増強させた。

2) 脂質低下作用

シンバスタチンは経口投与によりコレステロール負荷ウサギ^{23, 25)}及びWHHLウサギ(ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物)²⁴⁾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²³⁾。

3) 動脈硬化進展抑制作用

シンバスタチンは、コレステロール負荷ウサギにおける大動脈及び冠状動脈硬化の進展を有意に抑制した²⁵⁾。

4) 外因性コレステロール吸収抑制作用

コレステロール負荷ウサギにおいてシンバスタチンを連続経口投与したとき、消化管からの^[3H]コレステロールの吸収が抑制された²⁶⁾。

(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

(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) 単回投与

健康成人男性に2.5^{注)}、5、10及び20mgを1回経口投与したとき、HMG-CoA還元酵素阻害活性より求めた血漿中薬物濃度は投与量に依存して増加し、投与後1.4～3.7時間で最高値に達した²⁷⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、シンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与である。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) 連続投与時の蓄積性

健康成人に20mg 1日1回又は10mg 1日2回^{注)}を7日間連続経口投与したとき、投与7日目の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ず、蓄積性は認められなかった²⁷⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、シンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与である。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) 生物学的同等性試験^{28~30)}

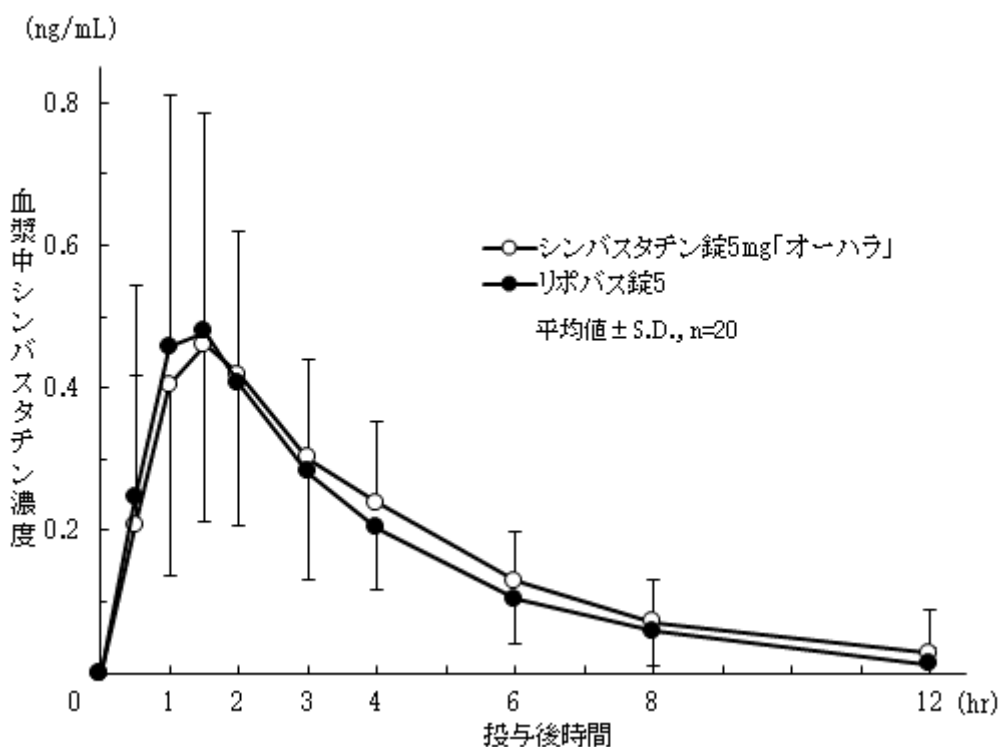
シンバスタチン錠5mg、10mg及び20mg「オーハラ」とリポバス錠5、10及び20を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(シンバスタチンとしてそれぞれ5mg、10mg及び20mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

<シンバスタチン錠5mg「オーハラ」>²⁸⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→12} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
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
リポバス錠5	20	1.89±0.95	0.55±0.33	1.6±0.7	2.8±1.5

(平均値±S.D.)



血漿中シンバスタチン濃度の推移

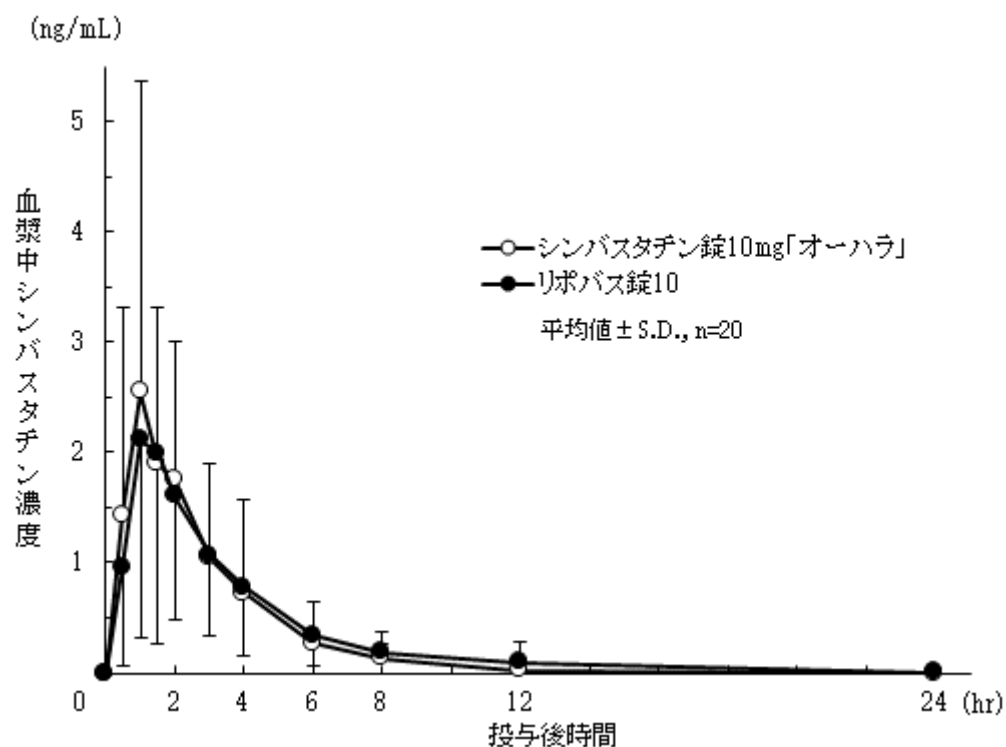
血漿中濃度ならびに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<シンバスタチン錠10mg「オーハラ」>²⁹⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→24} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
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
リポバス錠 10	20	8.07±6.62	2.48±1.82	1.5±0.8	3.1±2.4

(平均値±S.D.)



血漿中シンバスタチン濃度の推移

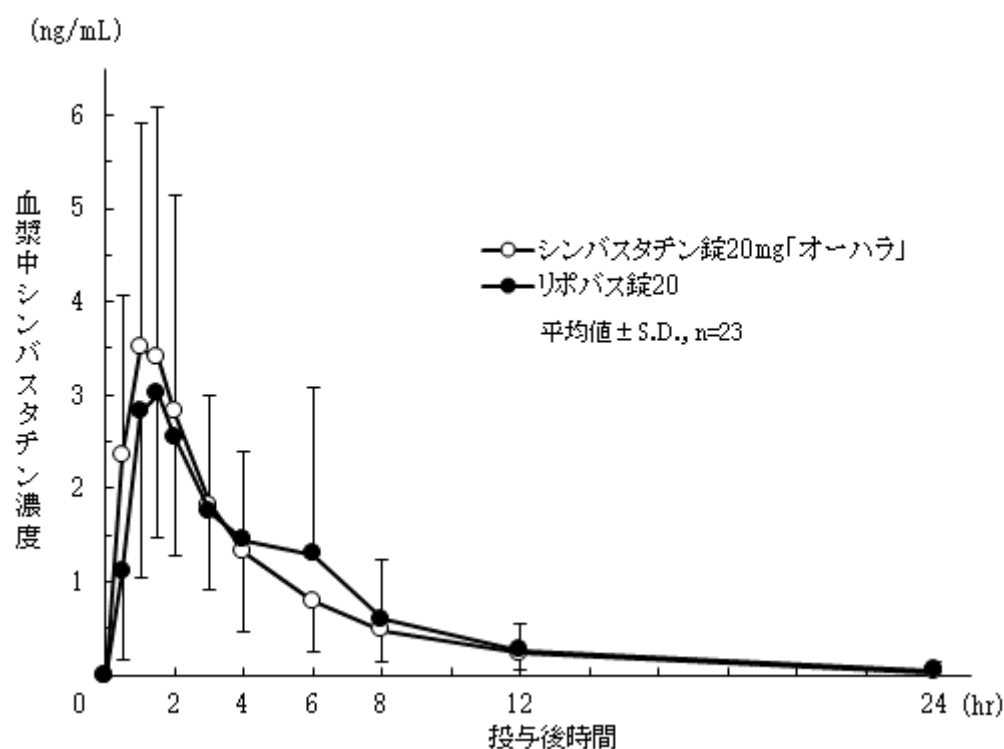
血漿中濃度ならびに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<シンバスタチン錠20mg「オーハラ」>³⁰⁾

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→24} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
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
リポバス錠 20	23	16.11±9.00	3.97±1.74	2.0±1.5	3.7±2.4

(平均値±S.D.)



血漿中シンバスタチン濃度の推移

血漿中濃度ならびに 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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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

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) 消失速度定数^{28~30)}

健康成人男子単回投与

投与量	5mg (n=20) ²⁸⁾	10mg (n=20) ²⁹⁾	20mg (n=23) ³⁰⁾
Kel (/hr)	0.27 ± 0.15	0.39 ± 0.14	0.21 ± 0.09

(平均値 ± S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(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^{注)}、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²⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、シンバスタチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与である。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. 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>

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。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットで乳汁中への移行が観察されている。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6)授乳婦」の項参照)

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³¹⁾

主に肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率³¹⁾

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活性比, 存在比率

健康成人男性に2.5^{注)}、5、10及び20mgを1回経口投与したとき、血漿中にはシンバスタチンとともに、活性代謝物としてオープンアシド体が確認された^{2,27)}。

注)本剤の承認された用法及び用量は、シンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与である。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。

7. 排泄

シンバスタチン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2.5^{注)}、5、10及び20mgを1回経口投与したとき、投与後24時間までの総阻害物質の尿中排泄率は投与量の0.34~0.42%であった²⁷⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、シンバスタチンとして5mgを1日1回経口投与である。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

該当資料なし

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、ポサコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者[10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 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. 治療に関する項目 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]

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 合併症・既往歴等のある患者

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]

(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]

(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。

(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]

(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]

(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。

(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]

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 OAP1B1 の基質である³²⁾。また、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である³³⁾。

(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。

(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

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
ジルチアゼム	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。	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。
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。
バダデュスタット		バダデュスタットが 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

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）</p> <p>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]</p> <p>11.1.2 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）</p> <p>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。</p> <p>11.1.3 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）</p> <p>まれに肝不全に至ることがある。[8.3 参照]</p>
--

11.1 重大な副作用

11.1.4 末梢神経障害(頻度不明)

四肢の感覚鈍麻、しびれ感・冷感等を含む感覚障害、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	脾炎、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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

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。

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

該当資料なし

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) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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^{34,35)}

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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性³⁶⁾

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

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. 患者向け資材

- ・ 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」（大原薬品工業株式会社ホームページ(<https://www.ohara-ch.co.jp>)に掲載)

6. 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

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

シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」

履歴	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
旧販売名 シンバスタチン錠 5mg 「OHARA」	2003年 3月 14日	21500AMZ00327000	2003年 7月 4日	2003年 7月 4日
販売名変更 シンバスタチン錠 5mg 「オーハラ」	2013年 7月 22日	22500AMX01225000	2013年 12月 13日	2013年 12月 13日

シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」

履歴	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
旧販売名 シンバスタチン錠 10mg 「OHARA」	2004年 2月 13日	21600AMZ00199000	2004年 7月 9日	2004年 7月 9日
販売名変更 シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」	2013年 7月 22日	22500AMX01226000	2013年 12月 13日	2013年 12月 13日

シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」

履歴	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
旧販売名 シンバスタチン錠 20mg 「OHARA」	2004年 2月 13日	21600AMZ00200000	2004年 7月 9日	2004年 7月 9日
販売名変更 シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」	2013年 7月 22日	22500AMX01227000	2013年 12月 13日	2013年 12月 13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

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	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	2189011F1017	621524402
シンバスタチン錠 10mg 「オーハラ」	116352002	2189011F2013	621635202
シンバスタチン錠 20mg 「オーハラ」	116353701	2189011F3206	621635301

14. 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) 2008 : 201
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書 2021 : C2495-2501
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 苛酷試験 (錠 5mg) (2007 年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 苛酷試験 (錠 10mg) (2007 年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 苛酷試験 (錠 20mg) (2007 年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 長期保存試験 (錠 5mg) (2019 年)
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 長期保存試験 (錠 10mg) (2019 年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 長期保存試験 (錠 20mg) (2020 年)
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 加速試験 (錠 5mg) (2007 年)
- 10) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 加速試験 (錠 10mg) (2007 年)
- 11) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 加速試験 (錠 20mg) (2007 年)
- 12) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 第十六改正日本方適合性確認について (2013 年)
- 13) 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 (錠 5mg) (2007 年)
- 14) 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 (錠 10mg) (2007 年)
- 15) 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 (錠 20mg) (2007 年)
- 16) 中谷矩章他 : 臨床医薬, 2001 ; 17 : 1501-1547
- 17) 山岸 孝他 : ジェネリック研究, 2008 ; 2(1) : 29-36
- 18) Eckernäs, S. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1993 ; 35 : 284-289
- 19) Bradford, R. H. et al. : Arch. Intern. Med., 1991 ; 151 : 43-49
- 20) The European Study Group : Am. J. Cardiol., 1992 ; 70 : 1281-1286
- 21) Di Veroli, C. et al. : Curr. Ther. Res., 1992 ; 52 : 1-6
- 22) Nagata, Y. et al. : Biochem. Pharmacol., 1990 ; 40 : 843-850
- 23) Ishida, F. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1990 ; 1042 : 365-373
- 24) Todd, P. A. et al. : Drugs, 1990 ; 40 : 583-607
- 25) Kobayashi, M. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 1989 ; 49 : 125-133
- 26) Ishida, F. et al. : Biochim. Biophys. Acta, 1988 ; 963 : 35-41
- 27) 大多和昌克他 : 臨床医薬, 1989 ; 5 : 1123-1140
- 28) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 5mg) (2002 年)
- 29) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 10mg) (2003 年)
- 30) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠 20mg) (2003 年)
- 31) グッドマンギルマン薬理書 第 11 版[上], 2007 : 1181(廣川書店)

- 32) Niemi, M. : Pharmacogenomics, 2007 ; 8 : 787-802
- 33) Niemi, M. : Clin. Pharmacol. Ther., 2010 ; 87 : 130-133
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(錠 5mg) (2006年)
- 38) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(錠 10mg) (2006年)
- 39) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 粉碎後の安定性試験(錠 20mg) (2006年)
- 40) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(錠 5mg) (2007年)
- 41) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(錠 10mg) (2007年)
- 42) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 経管通過性試験(錠 20mg) (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。

(2024年6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)

(1) 粉砕^{37~39)}

粉砕品について保存し、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^{40~42)}

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、錠剤を破砕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。