

HMG-CoA 還元酵素阻害剤  
日本薬局方 シンバスタチン錠処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

## シンバスタチン錠5mg「あすか」

## SIMVASTATIN TABLETS

日本標準商品分類番号

872189

承認番号 23000AMX00043

販売開始 2003年7月

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 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、コビスタットを含有する製剤、セリチニブを投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	シンバスタチン錠5mg「あすか」
有効成分	1錠中 日局シンバスタチン5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、クエン酸水和物、ブチルヒドロキシアニソール、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム

## 3.2 製剤の性状

販売名	シンバスタチン錠5mg「あすか」		
剤形	白色の片面割線入り素錠		
外形	表	側面	裏
			
	直径6.5mm 厚さ2.3mm 質量100mg		
識別コード	TZ169		

## 4. 効能又は効果

高脂血症、家族性高コレステロール血症

## 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。

## 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。

## 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。

## 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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 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]

## 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]

## 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。

## 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]

## 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。

## 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]



## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性に2.5<sup>[3]</sup>、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<sup>3)</sup>。

#### 16.1.2 連続投与時の蓄積性

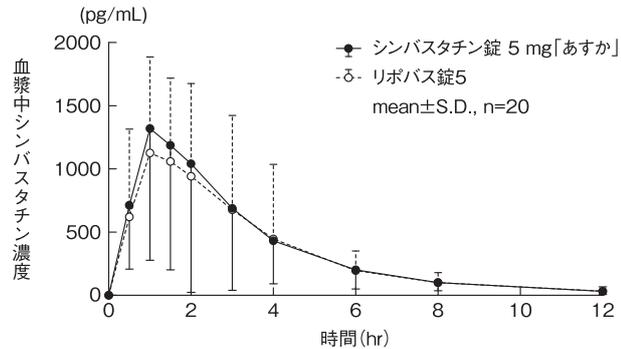
健康成人に20mg 1日1回又は10mg 1日2回<sup>[3]</sup>を7日間連続経口投与したとき、投与7日目の薬物動態パラメータは投与1日目と比較して有意な変動はみられず、蓄積性は認められなかった<sup>3)</sup>。

#### 16.1.3 生物学的同等性試験

健康成人男性にシンバスタチン錠5mg「あすか」とリポバス錠5それぞれ1錠（シンバスタチンとして5mg）をクロスオーバー法により絶食単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>4)</sup>。

	AUC <sub>0-12</sub> (pg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シンバスタチン錠 5mg「あすか」	4485.57±3319.43	1482.26±1166.27	1.43±0.59	2.59±1.04
リポバス錠5	4207.37±2974.66	1412.02±920.57	1.68±1.20	2.29±0.71

(mean±S.D., n=20)



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

### 16.2 吸収

健康成人男性に2.5<sup>[3]</sup>、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<sup>3)</sup>。

### 16.4 代謝

健康成人男性に2.5<sup>[3]</sup>、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<sup>3)</sup>。

### 16.5 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<sup>[3]</sup>、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<sup>3)</sup>。

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。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 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<sup>5)</sup>。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 HMG-CoA還元酵素阻害剤の脂溶性・水溶性に基づく臨床の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<sup>6)-9)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

### 18.2 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において<sup>[14C]</sup>酢酸からの<sup>[14C]</sup>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<sup>10)</sup>及びコレステロール負荷ウサギに経口投与した試験<sup>11)</sup>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。

### 18.3 脂質低下作用

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<sup>11),12)</sup>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）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。

### 18.4 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<sup>12)</sup>、また、WHHLウサギにおける黄色腫発生を抑制した。

### 18.5 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<sup>3</sup>Hコレステロールの吸収が抑制された<sup>13)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シンバスタチン（Simvastatin）

化学名：(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[-2-[(2R,4R)-4-Hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate

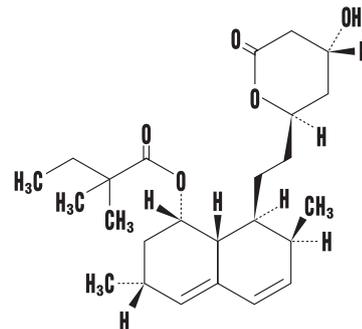
分子式：C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>

分子量：418.57

性状：白色の結晶性の粉末である。

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。

化学構造式：



## 22. 包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

500錠 [10錠(PTP)×50]

## 23. 主要文献

- 1) Niemi, M.: Pharmacogenomics. 2007;8(7):787-802
- 2) Niemi, M.: Clin. Pharmacol. Ther. 2010;87(1):130-133
- 3) 大多和昌克他: 臨床医薬. 1989;5(6):1123-1140
- 4) 社内資料: 生物学的の同等性試験
- 5) 中谷矩章他: 臨床医薬. 2001;17(11):1501-1547
- 6) Eckernäs, S. A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1993;35: 284-289
- 7) Bradford, R. H. et al.: Arch. Intern. Med. 1991;151:43-49
- 8) The European Study Group.: Am. J. Cardiol. 1992;70(15): 1281-1286
- 9) Di Veroli, C. et al.: Curr. Ther. Res. 1992;52(1):1-6
- 10) Nagata, Y. et al.: Biochem. Pharmacol. 1990;40(4):843-850
- 11) Ishida, F. et al.: Biochim. Biophys. Acta. 1990;1042:365-373
- 12) Kobayashi, M. et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1989;49:125-133
- 13) Ishida, F. et al.: Biochim. Biophys. Acta. 1988;963(1):35-41

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
TEL 0120-848-339  
FAX 03-5484-8358

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**あすか製薬株式会社**

東京都港区芝浦二丁目5番1号

### 26.2 販売元

**武田薬品工業株式会社**

大阪府中央区道修町四丁目1番1号