

※※印：2011年11月改訂(第12版)  
 ※印：2011年 3月改訂

日本標準商品分類番号
872189

貯法：室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること)  
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。  
 取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照  
 規制区分：処方せん医薬品  
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

	錠5	錠10	※※錠20
承認番号	21500AMZ00416000	21600AMZ00103000	22300AMX00662000
薬価収載	2003年 7月	2004年 7月	2011年11月
販売開始	2003年 7月	2004年 7月	2011年11月
再評価結果 (品質再評価)	2007年11月	2007年11月	—

HMG-CoA還元酵素阻害剤  
 ー高脂血症治療剤ー

リポザート<sup>®</sup>錠5  
 リポザート<sup>®</sup>錠10  
 ※※リポザート<sup>®</sup>錠20

LIPOZART  
 シンバスタチン錠

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- イトラコナゾール、ミコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィbrate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。[横紋筋融解症があらわれやすい] (「相互作用」の項参照)

【効能・効果】

高脂血症、家族性高コレステロール血症










【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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、シンバスタチン製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。

【組成・性状】

	リポザート錠5	リポザート錠10	※※リポザート錠20	
組成	1錠中： シンバスタチン ……………5mg  〈添加物〉 カルメロースカルシウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ブチルヒドロキシアニソール	1錠中： シンバスタチン ……………10mg  〈添加物〉 クロスカルメロースナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルスターチ	1錠中： シンバスタチン ……………20mg  〈添加物〉 クロスカルメロースナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルスターチ	
性状	白色の片面1/2割線入り素錠	白色の素錠	白色の片面1/2割線入り素錠	
識別コード(PTP)	☉ 039 5mg	☉ 440 10mg	☉ 441 20mg	
外形(サイズ)	表(直径mm)	 6.5	 8.0	 10.0
	裏(重量mg)	 100	 200	 400
	断面(厚さmm)	 2.3	 3.1	 4.1

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者 [本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある] (「重大な副作用」の項参照)
  - 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]
  - 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者 [横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある] (「重大な副作用」の項参照)
  - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

  - 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。
  - 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。
- 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。

  - 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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル レイアタッツ サキナビルメシル 酸塩 インビラーゼ	横紋筋融解症を含む ミオパシー等の重篤 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) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと)  
腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬 剤 ベザフィブラー ト等	急激な腎機能悪化を伴 う横紋筋融解症があら われやすい。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。[自覚 症状(筋肉痛、脱力感) の発現、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロ ビン上昇並びに血清ク レアチニン上昇等の腎 機能の悪化を認めた場 合は直ちに投与を中止 すること]	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

- (3) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血 剤 ワルファリンカ リウム	抗凝血作用がわずかに 増強する。 クマリン系抗凝血剤を 併用する場合はプロト ロンビン時間をモニタ ーし抗凝血剤の量を調 節すること。	機序不明
フィブラート系薬 剤 ベザフィブラー ト等	急激な腎機能悪化を伴 う横紋筋融解症があら われやすい。併用を必 要とする場合には、本 剤の投与量は10mg/日 を超えないこと。[自覚 症状(筋肉痛、脱力感) の発現、CK(CPK)上昇、 血中及び尿中ミオグロ ビン上昇並びに血清ク レアチニン上昇等の腎 機能の悪化を認めた場 合は直ちに投与を中止 すること]	これらの薬剤も横 紋筋融解症が知ら れている。
ダナゾール	急激な腎機能悪化を伴 う横紋筋融解症があら われやすい。[自覚症状 (筋肉痛、脱力感)の発 現、CK(CPK)上昇、血 中及び尿中ミオグロビ ン上昇並びに血清クレ アチニン上昇等の腎機 能の悪化を認めた場 合は直ちに投与を中止 すること]	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	急激な腎機能悪化を伴 う横紋筋融解症があら われやすい。[自覚症状 (筋肉痛、脱力感)の発 現、CK(CPK)上昇、血 中及び尿中ミオグロビ ン上昇並びに血清クレ アチニン上昇等の腎機 能の悪化を認めた場 合は直ちに投与を中止 すること]	これらの薬剤は CYP3A4を阻害し、 併用により本剤の 代謝が抑制される おそれがある。腎 障害のある患者に は特に注意す ること。
エリスロマイシン クラリスロマイシ ン テリスロマイシン HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル等	急激な腎機能悪化を伴 う横紋筋融解症があら われやすい。[自覚症状 (筋肉痛、脱力感)の発 現、CK(CPK)上昇、血 中及び尿中ミオグロビ ン上昇並びに血清クレ アチニン上昇等の腎機 能の悪化を認めた場 合は直ちに投与を中止 すること]	腎障害のある患者 には特に注意す ること。
ニコチン酸	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。	エファピレンツの 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。

#### 4 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用(頻度不明)

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

##### (2) その他の副作用

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

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

##### 5 高齢者への投与

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

##### 6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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(オープンアンド体)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]
- 授乳中の婦人には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が観察されている]

##### 7 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

##### 8 適用上の注意

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

##### 9 その他の注意

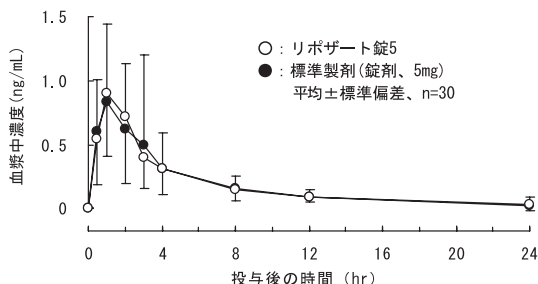
シンバスタチン投与中に非常に大量のグレープフルーツジュースを摂取した場合(1.14L/日以上)、シンバスタチン及びその活性代謝物の血清中濃度が増加したとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1 生物学的同等性試験<sup>1)</sup>

#### ●リボザート錠5

リボザート錠5と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(シンバスタチンとして5mg)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、Cmax)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。



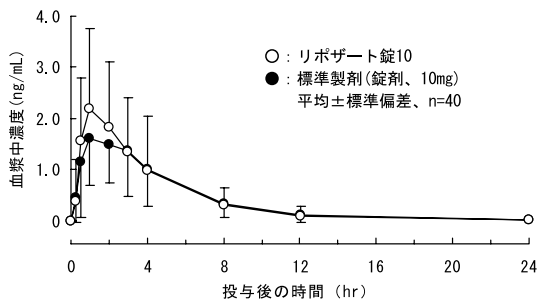
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=30)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
リボザート錠5	5	4.4±2.1	1.0±0.5	1.4±0.8	8.5±4.5
標準製剤(錠剤、5mg)	5	4.3±2.4	1.1±0.6	1.4±0.8	7.1±2.9

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

#### ●リボザート錠10

リボザート錠10と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(シンバスタチンとして10mg)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、Cmax)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。



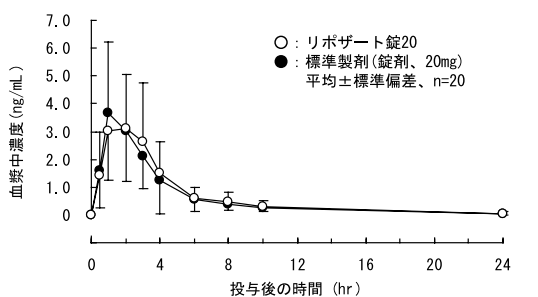
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=40)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
リボザート錠10	10	10.0±6.1	2.5±1.7	1.4±0.8	3.4±3.5
標準製剤(錠剤、10mg)	10	9.5±6.4	2.3±1.3	1.8±1.1	4.2±4.3

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

#### ※※●リボザート錠20

リボザート錠20と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(シンバスタチンとして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、Cmax)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。



### 薬物動態パラメータ

(平均±標準偏差、n=20)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
リボザート錠20	20	15.68±8.98	4.01±2.22	1.8±0.8	4.5±2.4
標準製剤(錠剤、20mg)	20	14.77±7.34	4.25±2.46	1.8±1.0	5.7±4.6

血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

### 2 溶出性<sup>2)</sup>

本剤の溶出性は、日本薬局方医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

### 【薬効薬理】<sup>3)</sup>

シンバスタチンは、吸収後オープンアシド体(活性型)に代謝され、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的に阻害することによってコレステロールの合成を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シンバスタチン(Simvastatin)

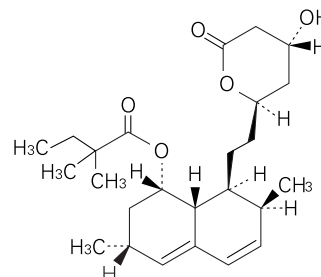
化学名：(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]-ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate

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

分子量：418.57

性状：シンバスタチンは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。

構造式：



### ※※【取扱上の注意】<sup>4)</sup>

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、リボザート錠5、リボザート錠10及びリボザート錠20は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

### 【包装】

#### ●リボザート錠5

PTP包装：100錠(10錠×10)、600錠(10錠×60)、700錠(14錠×50)

バラ包装：500錠

#### ●リボザート錠10

PTP包装：100錠(10錠×10)

#### ※※●リボザート錠20

PTP包装：100錠(10錠×10)

### 【主要文献】

- 1) 大洋薬品工業㈱社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 大洋薬品工業㈱社内資料(溶出試験)
- ※※3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) 大洋薬品工業㈱社内資料(安定性試験)

### 【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。  
大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター  
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号  
TEL 0120-080-601 FAX 052-459-2853

製造販売元

 大洋薬品工業株式会社  
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号