

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

HMG-C o A 還元酵素阻害剤

－高脂血症治療剤－

日本薬局方 シンバスタチン錠

シンバスタチン錠 5mg/10mg/20mg 「トローワ」

SIMVASTATIN TABLETS 5 mg “TOWA” / TABLETS 10 mg “TOWA” / TABLETS 20 mg “TOWA”

製 品 名	シンバスタチン錠 5mg 「トローワ」	シンバスタチン錠 10mg 「トローワ」	シンバスタチン錠 20mg 「トローワ」
剤 形	素錠		
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	1錠中 日局 シンバスタチン 5mg 含有	1錠中 日局 シンバスタチン 10mg 含有	1錠中 日局 シンバスタチン 20mg 含有
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	2012年 8月 1日	2012年 8月 1日	2012年 8月 3日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2012年12月14日		
発 売 年 月 日	2003年 7月 4日	2004年 7月 9日	2011年 6月24日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/		

本 IF は 2020 年 3 月改訂(第 24 版、禁忌の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

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

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IFの様式]

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

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	27
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	27
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	27
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	27
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	28
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	34
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	34
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	34
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	34
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	35
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	35
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	36
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	36
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	36
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	2. 有効期間又は使用期限	37
7. 溶出性	12	3. 貯法・保存条件	37
8. 生物学的試験法	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19	5. 承認条件等	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	19	6. 包装	37
11. 力価	19	7. 容器の材質	38
12. 混入する可能性のある夾雑物	19	8. 同一成分・同効薬	38
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19	9. 国際誕生年月日	38
14. その他	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
V. 治療に関する項目	20	11. 薬価基準収載年月日	38
1. 効能・効果	20	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	39
2. 用法・用量	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
3. 臨床成績	20	14. 再審査期間	39
VI. 薬効薬理に関する項目	22	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22	16. 各種コード	39
2. 薬理作用	22	17. 保険給付上の注意	39
VII. 薬物動態に関する項目	23	XI. 文 献	40
1. 血中濃度の推移・測定法	23	1. 引用文献	40
2. 薬物速度論的パラメータ	24	2. その他の参考文献	40
3. 吸収	25	XII. 参考資料	40
4. 分布	25	1. 主な外国での発売状況	40
5. 代謝	25	2. 海外における臨床支援情報	40
6. 排泄	26	XIII. 備 考	41
7. トランスポーターに関する情報	26	その他の関連資料	41
8. 透析等による除去率	26		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シンバスタチン錠は 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。東和薬品株式会社が後発医薬品として、リポブロック錠 5mg、リポブロック錠 10mg の開発をそれぞれ企画し、医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、リポブロック錠 5mg は 2003 年 3 月に、リポブロック錠 10mg は 2004 年 2 月にそれぞれ承認を取得、2003 年 7 月及び 2004 年 7 月に発売した。

リポブロック錠 20mg は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成 18 年 3 月 10 日 医政発第 0310001 号)に基づき、開発を企画し、2011 年 1 月に承認を取得、2011 年 6 月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2012 年 12 月にシンバスタチン錠 5mg 「トーワ」、シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」及びシンバスタチン錠 20mg 「トーワ」と販売名をそれぞれ変更し、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」、シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」及びシンバスタチン錠 20mg 「トーワ」は、高脂血症、家族性高コレステロール血症に対して、通常、成人にはシンバスタチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤(錠 5mg 及び錠 10mg)の増量投与症例を対象とした製造販売後調査の結果、安全性評価対象症例 462 例中、28 例(6.06%)に副作用(臨床検査値異常含む)が認められ、主なものは、CK(CPK)上昇 5 件、AST(GOT)上昇 5 件、ALT(GPT)上昇 5 件であった。〔VIII. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、横紋筋融解症、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、間質性肺炎があらわれることがある。過敏症候群が報告されている。〔VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」
シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」
シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」

(2) 洋 名

SIMVASTATIN TABLETS 5 mg “TOWA”
SIMVASTATIN TABLETS 10 mg “TOWA”
SIMVASTATIN TABLETS 20 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

シンバスタチン(JAN)

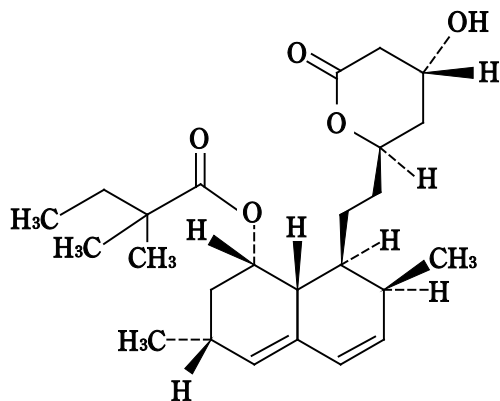
(2) 洋 名(命名法)

Simvastatin (JAN、INN)

(3) ステム

-vastatin : 高脂血症治療薬、HMG CoA 還元酵素阻害剤

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)

(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

該当しない

7. CAS登録番号

79902-63-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
アセトニトリル	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
メタノール	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
水	10000mL 以上		ほとんど溶けない

(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

解離基を有さない中性化合物である。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

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

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

$E_{1cm}^{1\%}(247nm)$: 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

pH1.2 で速やかに分解する。

pH1.2 で速やかに分解する理由は、シンバスタチンのラクトン環の開裂による。

3. 有効成分の確認試験法

日局「シンバスタチン」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

日局「シンバスタチン」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名		シンバスタチン錠 5mg「トーワ」	シンバスタチン錠 10mg「トーワ」	シンバスタチン錠 20mg「トーワ」
剤形の区別		素錠		
性状		白色の割線入りの素錠	白色の素錠	白色の楕円形の素錠
識別 コード	本体	Tw133	Tw143	Tw505
	包装			
外形	表			
	裏			
	側面			
錠径(mm)		6.4	8.0	15/6.8(長径/短径)
厚さ(mm)		2.4	3.0	4.6
質量(mg)		100	200	400

(2) 製剤の物性

製品名	シンバスタチン錠 5mg「トーワ」	シンバスタチン錠 10mg「トーワ」	シンバスタチン錠 20mg「トーワ」
硬度	8.7kg 重	8.7kg 重	23.7kg 重

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

シンバスタチン錠 5mg「トーワ」

1 錠中 日局 シンバスタチン 5mg を含有する。

シンバスタチン錠 10mg「トーワ」

1 錠中 日局 シンバスタチン 10mg を含有する。

シンバスタチン錠 20mg「トーワ」

1 錠中 日局 シンバスタチン 20mg を含有する。

(2) 添 加 物

シンバスタチン錠 5mg/10mg 「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	乳糖水和物、結晶セルロース
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
安定剤	ブチルヒドロキシアニソール、クエン酸水和物
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」

使用目的	添 加 物
賦形剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クエン酸水和物
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
安定剤	ブチルヒドロキシアニソール
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	91.4~97.3	85.0~100.3
含量(%)	100.2~100.8	98.5~100.7

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	91.4~97.3	88.0~96.6
含量(%)	100.2~100.8	97.5~98.8

シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	90.7~98.4	81.0~101.9
含量(%)	99.5~100.3	96.9~98.3

シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の素錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	93.5~102.1	94.0~101.0
含量(%)	99.2~100.6	97.9~99.1

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

(2) 長期保存試験

シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	4 年 6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	98.8~103.0	96.8~100.6
含量(%)	102.2~102.8	98.4~98.9

長期保存試験の結果、シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」は通常の市場流通下において安定であることが確認された。

シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 年 6 箇月
性状	白色の割線入りの素錠	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	85.7~93.7	90.2~92.8
含量(%)	100.3~100.8	98.3~98.8

長期保存試験の結果、シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」は通常の市場流通下において安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」⁶⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化あり*	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

*：8.7kg 重→5.1kg 重(1 箇月)、5.6kg 重(3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とされない程度の変化であった。

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申、平成 11 年 8 月 20 日)」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とされない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

【含量】

変化なし	含量低下が 3%未満
変化あり (規格内)	含量低下が 3%以上で、規格値内
変化あり (規格外)	規格値外

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり	硬度変化が 30%以上

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

変化なし	規格値内
変化あり (規格外)	規格値外

シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」⁷⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」⁸⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化あり*	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

*：23.7kg 重→15.8kg 重(3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

【含量】

変化なし	含量低下が 3%未満
変化あり (規格内)	含量低下が 3%以上で、規格値内
変化あり (規格外)	規格値外

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり	硬度変化が 30%以上

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

変化なし	規格値内
変化あり (規格外)	規格値外

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法^{9) 10) 11)}

シンバスタチン錠 5mg「トーワ」、シンバスタチン錠 10mg「トーワ」及びシンバスタチン錠 20mg「トーワ」は、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にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

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

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

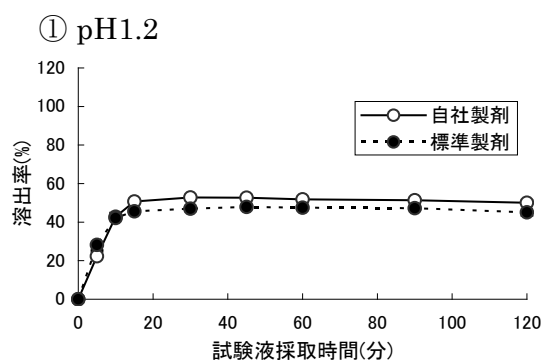
(2) 品質再評価

シンバスタチン錠 5mg「トーワ」¹²⁾

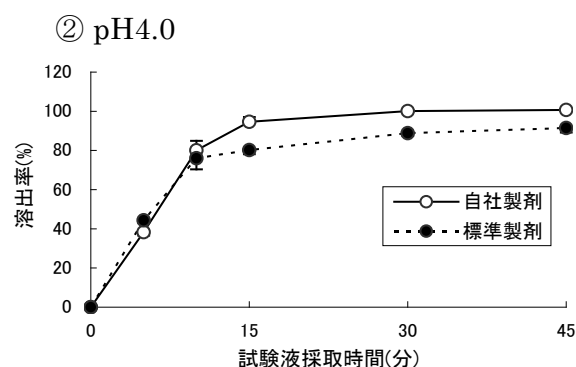
シンバスタチン錠5mg「トーワ」の溶出試験

シンバスタチン錠5mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第33次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

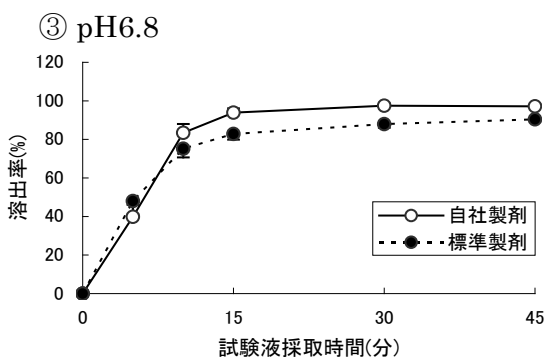
名称	販売名	シンバスタチン錠5mg「トーワ」		
	有効成分名	シンバスタチン		
剤形	錠剤	含量	5mg	
	回転数	75rpm		
溶出試験条件	界面活性剤	0.3%ポリソルベート80		
	試験液	① pH1.2	: 日本薬局方崩壊試験の第1液	
		② pH4.0	: 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)	
		③ pH6.8	: 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)	
④ 水		: 日本薬局方精製水		



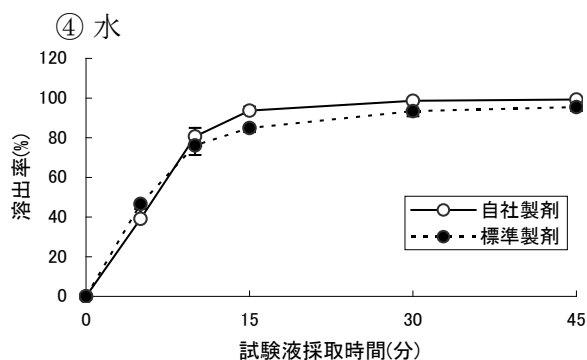
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	22.3	42.8	50.7	52.8	52.7	51.9	51.4	50.1
標準製剤	0	28.2	42.2	45.6	47.0	47.9	47.5	47.2	45.1



pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分	45分
自社製剤	0	38.3	80.1	94.7	100.1	100.7
標準製剤	0	44.4	76.0	80.2	88.8	91.5



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分
自社製剤	0	39.9	83.4	93.9	97.5	97.2
標準製剤	0	48.0	75.2	82.9	88.0	90.4



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分
自社製剤	0	39.1	80.6	93.7	98.7	99.3
標準製剤	0	46.6	76.1	84.9	93.4	95.4

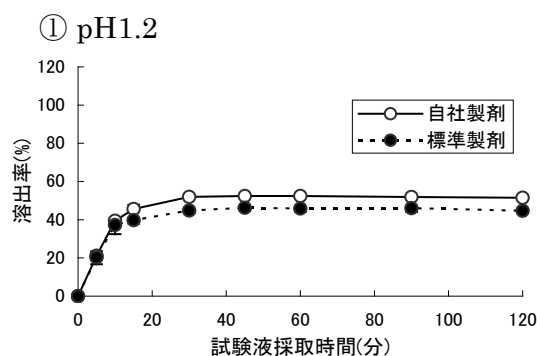
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

シンバスタチン錠 10mg「トーワ」¹³⁾

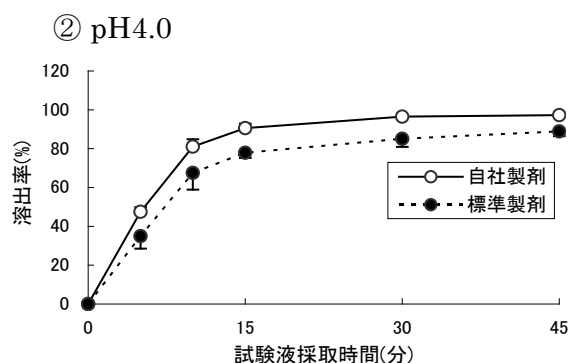
シンバスタチン錠10mg「トーワ」の溶出試験

シンバスタチン錠10mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第33次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

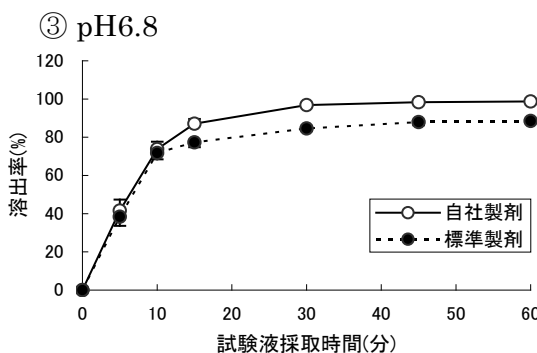
名称	販売名	シンバスタチン錠10mg「トーワ」		
	有効成分名	シンバスタチン		
剤形	錠剤	含量	10mg	
	回転数	75rpm		
溶出試験条件	界面活性剤	0.3%ポリソルベート80		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液 ② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) ③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) ④ 水 : 日本薬局方精製水		



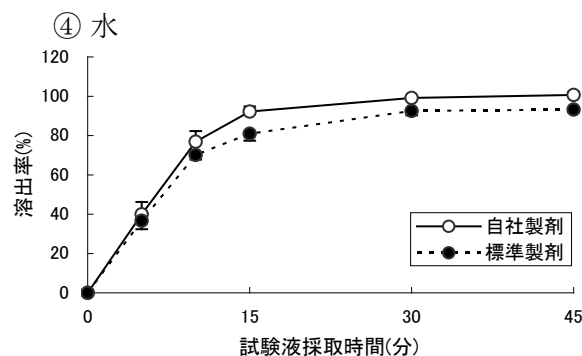
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	21.2	39.5	45.6	52.0	52.4	52.4	51.9	51.5
標準製剤	0	20.3	37.2	39.8	44.8	46.2	45.9	46.1	44.7



pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分	45分
自社製剤	0	47.5	81.1	90.6	96.5	97.3
標準製剤	0	34.9	67.5	77.9	85.1	88.9



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分
自社製剤	0	41.6	73.8	87.1	96.9	98.3	98.8
標準製剤	0	38.4	71.8	77.3	84.6	87.9	88.5



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分
自社製剤	0	40.0	76.9	92.2	99.2	100.7
標準製剤	0	36.7	70.2	81.0	92.5	93.2

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

(3) 生物学的同等性試験

シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」¹⁴⁾

「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号)に基づき、シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」¹⁵⁾

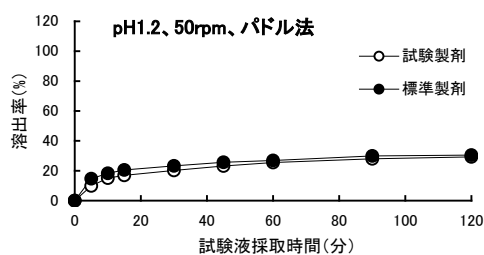
「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認された標準剤を用いて溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

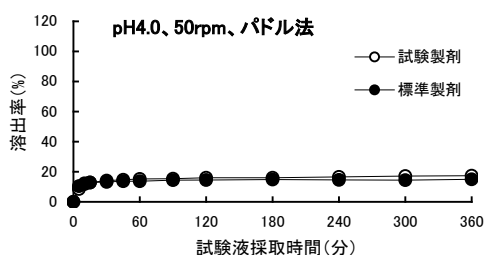
試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 pH1.2、pH4.0、pH6.8(0.1%ポリソルベート80含有)
 回転数： 50rpm、100rpm
 試験剤： シンバスタチン錠20mg「トーワ」

検体数： n=12

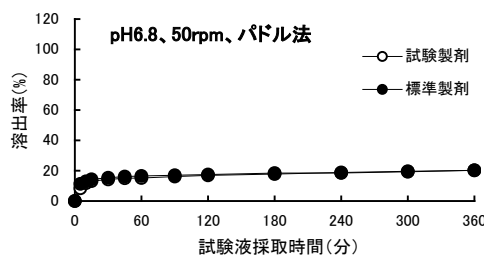
試験法： パドル法
 標準剤： 錠剤、5mg



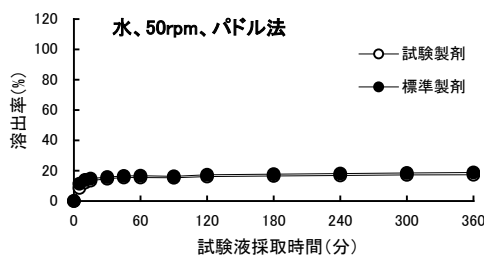
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
試験剤	0	9.9	15.1	16.9	20.2	23.2	25.5	28.0	29.3
標準偏差	0	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.5
標準剤	0	14.7	18.3	20.5	23.3	25.7	26.9	29.9	30.5
標準偏差	0	0.4	0.5	0.6	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3



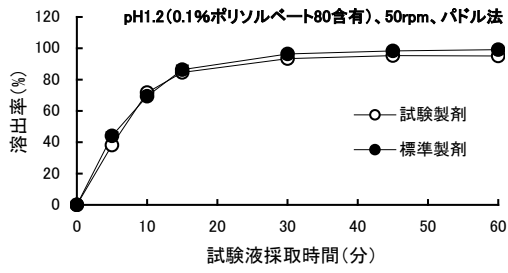
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験剤	0	8.5	11.8	12.8	14.1	14.7	15.2	15.4	16.0	16.0	16.6	17.1	17.4
標準偏差	0	0.3	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	0.4	0.6	0.3	0.4	0.5	0.4
標準剤	0	10.4	12.3	12.8	13.2	13.7	13.7	14.4	14.5	14.8	14.6	14.4	15.0
標準偏差	0	0.4	0.6	0.6	0.3	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.4



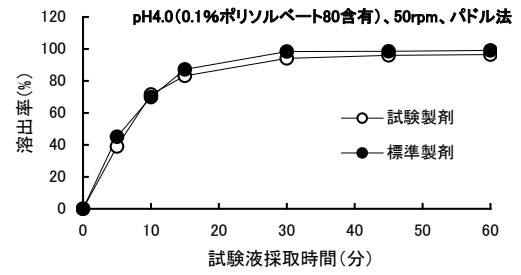
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験剤	0	8.4	11.8	13.1	14.2	15.0	15.2	16.1	16.9	17.8	18.8	19.6	20.2
標準偏差	0	0.5	0.3	0.4	0.4	0.4	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4
標準剤	0	11.3	13.0	14.3	15.3	16.1	16.5	17.0	17.5	18.4	18.5	19.3	20.2
標準偏差	0	0.3	0.4	0.4	0.6	0.5	0.6	0.4	0.6	0.4	0.7	0.7	0.6



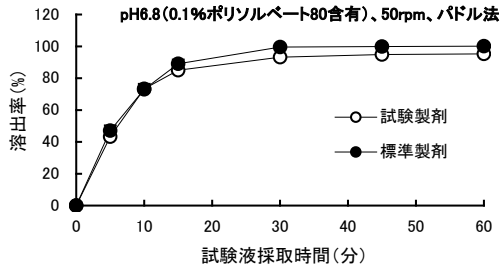
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
試験剤	0	8.6	12.2	13.4	14.7	15.5	15.5	15.3	16.1	16.5	16.8	17.2	17.3
標準偏差	0	0.4	0.3	0.4	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.5
標準剤	0	11.4	13.9	14.8	15.8	16.5	16.7	16.3	17.3	17.7	18.1	18.5	18.8
標準偏差	0	0.3	0.4	0.3	0.6	0.3	0.4	0.5	0.3	0.6	0.5	0.4	0.6



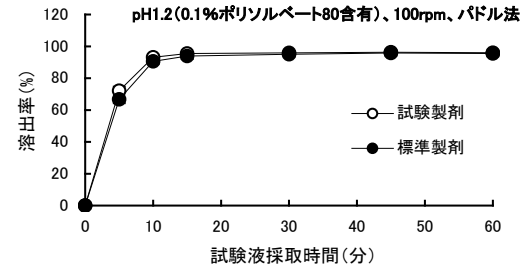
時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	38.2	71.7	84.6	93.4	95.3	95.1
標準偏差	0	2.3	2.4	2.5	1.8	0.7	0.9
標準製剤	0	44.1	69.4	86.4	96.4	98.3	99.1
標準偏差	0	2.3	2.1	2.6	1.2	0.9	0.9



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	39.0	71.5	83.2	94.1	96.0	96.5
標準偏差	0	2.4	2.1	2.0	2.0	1.1	0.9
標準製剤	0	45.1	69.9	87.2	98.4	98.5	99.1
標準偏差	0	2.5	2.7	1.5	1.1	0.7	1.4



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	43.3	73.3	85.0	93.2	94.9	95.3
標準偏差	0	2.4	3.8	2.7	2.1	1.6	1.4
標準製剤	0	47.1	73.0	89.1	99.6	99.9	100.1
標準偏差	0	3.2	3.4	2.6	1.0	1.1	1.0



時間(分)	0	5	10	15	30	45	60
試験製剤	0	72.1	93.1	95.5	95.9	96.3	96.0
標準偏差	0	2.6	1.2	0.6	1.0	1.1	1.3
標準製剤	0	66.7	90.6	93.9	95.0	95.8	95.5
標準偏差	0	2.4	1.6	1.8	1.5	1.6	1.7

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率 (%)		平均溶出率の差(%)	判定
回転数	試験液	採取時間	標準製剤 (錠剤、5mg)	シンバスタチン錠 20mg「トーワ」		
50rpm	pH1.2	5分	14.7	9.9	-4.8	適
		120分	30.5	29.3	-1.2	
	pH4.0	5分	10.4	8.5	-1.9	適
		360分	15.0	17.4	2.4	
	pH6.8	5分	11.3	8.4	-2.9	適
		360分	20.2	20.2	0.0	
	水	5分	11.4	8.6	-2.8	適
		360分	18.8	17.3	-1.5	
	pH1.2+ 0.1%PS*	15分	86.4	84.6	-1.8	適
	pH4.0+ 0.1%PS*	15分	87.2	83.2	-4.0	適
pH6.8+ 0.1%PS*	15分	89.1	85.0	-4.1	適	
100rpm	pH1.2+ 0.1%PS*	15分	93.9	95.5	1.6	適

*PS：ポリソルベート80

(n=12)

判定基準

〔pH1.2、pH4.0、pH6.8及び水(各 50rpm)〕

標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間(pH1.2：120分、それ以外の液：360分)において50%に達しない場合：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が61以上である。

〔pH1.2+0.1%PS(50rpm及び100rpm)、pH4.0+0.1%PS(50rpm)、pH6.8+0.1%PS(50rpm)〕

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～最大値 (%)	(b) 平均溶出率 の基準値の範囲 (%)	基準値 (%)	(a)が(b)を 超えた数	判定
回転数	試験液	採取時間					
50rpm	pH1.2	120分	28.4 ~ 30.2	20.3 ~ 38.3	9	0	適
	pH4.0	360分	16.6 ~ 18.0	8.4 ~ 26.4		0	適
	pH6.8	360分	19.2 ~ 20.6	11.2 ~ 29.2		0	適
	水	360分	16.8 ~ 18.1	8.3 ~ 26.3		0	適
	pH1.2+ 0.1%PS*	15分	79.1 ~ 88.2	69.6 ~ 99.6	15	0	適
	pH4.0+ 0.1%PS*	15分	80.9 ~ 86.9	68.2 ~ 98.2		0	適
	pH6.8+ 0.1%PS*	15分	80.7 ~ 88.8	70.0 ~ 100.0		0	適
100rpm	pH1.2+ 0.1%PS*	15分	94.4 ~ 96.4	80.5 ~ 110.5		0	適

(n=12)

判定基準

〔pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水(各 50rpm)〕

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 50%に達しない場合：試験製剤の個々の溶出率について、平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

〔pH1.2+0.1%PS(50rpm 及び 100rpm)、pH4.0+0.1%PS(50rpm)、pH6.8+0.1%PS(50rpm)〕

最終比較時点における標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達する場合：試験製剤の個々の溶出率について、平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

①②の結果、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、シンバスタチン錠 20mg「トーワ」と標準製剤は、生物学的に同等であるとみなされた。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シンバスタチン錠」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「シンバスタチン錠」の定量法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

β -ヒドロキシアシド体、エキソメチレン体、酢酸エステル体、デヒドロ体、二量体、ロバスタチン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

高脂血症、家族性高コレステロール血症

2. 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】

- 1) あらかじめ高脂血症治療の基本である**食事療法**を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- 2) **服用時間**：コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁾

コレステロール生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生合成を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

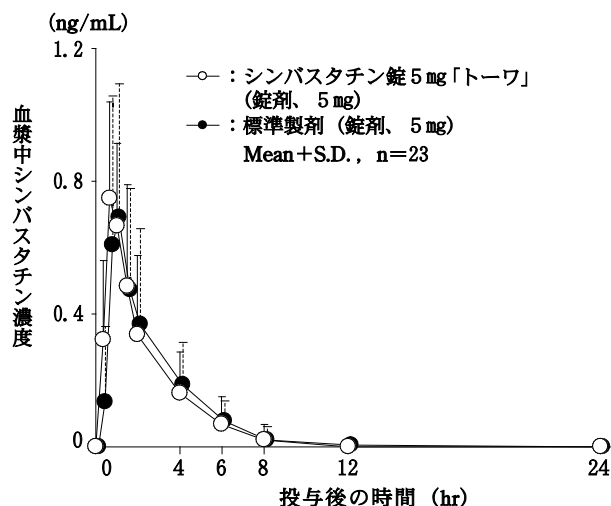
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

シンバスタチン錠 5 mg 「トーワ」¹⁷⁾

シンバスタチン錠 5 mg 「トーワ」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 5 mg)健康成人男子 (n=23) 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ 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

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」 (錠剤、5mg)	1.8159 ± 0.9978	0.8526 ± 0.2827	0.857 ± 0.256	4.155 ± 10.256
標準製剤 (錠剤、5mg)	1.8385 ± 1.2195	0.8699 ± 0.4035	0.857 ± 0.167	3.002 ± 2.559

(Mean ± S.D., n=23)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₂₄	C _{max}
平均値の差	log(1.03537)	log(1.01482)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.93498)~log(1.14654)	log(0.91662)~log(1.12353)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」¹⁷⁾

kel : 0.37780±0.16330hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- 2) 服用時間：コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、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. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

- 1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症、家族性高コレステロール血症**であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。
- 2) 投与中は**血中脂質値を定期的に検査**し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- 3) 近位筋脱力、CK(CPK)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。(「重大な副作用」の項参照)
- 4) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用することとし、本剤の投与量は 10 mg/日を超えないこと。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

7. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。本剤の活性代謝物であるオープンアシド体は OATP1B1 の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌 (併用しないこと)

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

オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル ヴィキラックス	横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用が起きるおそれがある。	リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルの OATP 阻害作用により、本剤の代謝及び肝への取り込みが抑制されるおそれがある。
----------------------------------	-----------------------------------	---

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血作用がわずかに増強する。 クマリン系抗凝血剤を併用する場合はプロトロンビン時間をモニターし抗凝血剤の量を調節すること。	機序不明
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。併用を必要とする場合には、本剤の投与量は 10 mg/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]	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	力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇	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	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。]	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 (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並び	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	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。
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。
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 CYP3A4 及び BCRP を阻害する。
ダプトマイシン	併用した場合 CK (CPK) が上昇する可能性があることから、ダプトマイシン投与中は本剤の休薬を考慮すること。	機序不明

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤(錠 5 mg及び錠 10 mg)の増量投与症例を対象とした製造販売後調査の結果、安全性評価対象症例 462 例中、28 例(6.06%)に副作用(臨床検査値異常含む)が認められ、主なものは、CK(CPK)上昇 5 件、AST(GOT)上昇 5 件、ALT(GPT)上昇 5 件であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

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

(3) その他の副作用

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。			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		消化不良、食欲不振	膵炎、腹痛、嘔気、下痢、嘔吐、便秘、鼓腸放屁、腹部膨満感、口内炎、舌炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇	総ビリルビン値上昇
皮膚		発疹、紅斑	光線過敏、そう痒、蕁麻疹、脱毛
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、めまい	認知機能障害（記憶障害、混乱等）、抑うつ、不眠、しびれ
その他		心悸亢進、けん怠感、BUN 上昇、浮腫、関節痛	頻尿、テストステロン低下、勃起不全、HbA1c 上昇、血糖値上昇、口渇、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

シンバスタチン錠 5mg「トーワ」及びシンバスタチン錠 10mg「トーワ」

本剤の増量投与症例を対象とした製造販売後調査の結果、安全性評価対象症例 462 例中、28 例(6.06%)に副作用(臨床検査値異常含む)が認められ、主なものは、CK(CPK)上昇 5 件、AST(GOT)上昇 5 件、ALT(GPT)上昇 5 件であった。

副作用(臨床検査値異常含む)の発現状況一覧

	製造販売後調査の累計 平成 15 年 7 月 4 日～平成 17 年 6 月 30 日
施設調査数	224
調査症例数	462
副作用等の発現症例数	28
副作用等の発現件数	52
副作用等の発現症例率	6.06%

副作用等の種類		発現件数(発現率)
筋肉	CPK 上昇	5(1.08%)
	血中ミオグロビン上昇	4(0.87%)
	筋肉痛	2(0.43%)
	膝関節痛	1(0.22%)
肝臓	AST(GOT)上昇	5(1.08%)
	ALT(GPT)上昇	5(1.08%)
	LDH 上昇	4(0.87%)
	ALP 上昇	2(0.43%)
	γ-GTP 上昇	2(0.43%)
皮膚	紅斑	1(0.22%)
	発疹	1(0.22%)
	湿疹	1(0.22%)
消化器	食欲不振	1(0.22%)
	胸やけ	1(0.22%)
	急性出血性胃炎	1(0.22%)
血液	血小板減少	2(0.43%)
	貧血	1(0.22%)
	白血球減少	1(0.22%)
その他	BUN 上昇	2(0.43%)
	動悸	1(0.22%)
	浮腫	1(0.22%)
	けん怠感	1(0.22%)
	ふらつき	2(0.43%)
	頭重感	1(0.22%)
	喀血	1(0.22%)
	心不全	1(0.22%)
	気分不良	1(0.22%)
	HbA _{1c} 上昇	1(0.22%)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
添付文書より抜粋

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）

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

9. 高齢者への投与

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）]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

2) 授乳中の女性には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が観察されている。]

11. 小児等への投与

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
該当しない

13. 過量投与
該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

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

15. その他の注意

その他の注意

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

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」	PTP 包装	100 錠、1000 錠 140 錠(14 錠×10) 700 錠(14 錠×50)
	バラ包装	500 錠
シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」	PTP 包装	100 錠、500 錠 700 錠(14 錠×50)
シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」	PTP 包装	100 錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : 無軸延伸ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー(乾燥剤入り) : アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : リポバス錠 5、リポバス錠 10、リポバス錠 20

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

9. 国際誕生年月日

1988年4月6日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」	2003年 3月 14日	21500AMZ00364000	
	2012年 8月 1日	22400AMX00790000	販売名変更による
シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」	2004年 2月 9日	21600AMZ00142000	
	2012年 8月 1日	22400AMX00791000	販売名変更による
シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」	2011年 1月 14日	22300AMX00079000	
	2012年 8月 3日	22400AMX00873000	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」	2003年 7月 4日	
	2012年 12月 14日	販売名変更による
シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」	2004年 7月 9日	
	2012年 12月 14日	販売名変更による
シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」	2011年 6月 24日	
	2012年 12月 14日	販売名変更による

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」 及びシンバスタチン錠 10mg 「トーワ」

品質再評価結果公表年月日：2007年11月8日

品質再評価結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

ただし、Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の項 2) に注意喚起の記載がある。

16. 各種コード

製品名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
シンバスタチン錠 5mg 「トーワ」	115343901	2189011F1220	621534301
シンバスタチン錠 10mg 「トーワ」	116435001	2189011F2196	621643501
シンバスタチン錠 20mg 「トーワ」	120556501	2189011F3184	622055602

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 5mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 10mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 20mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 5mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 10mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 5mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 10mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 20mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 5mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 10mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 20mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 5mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 10mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 10mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 20mg)
- 16) 第十五改正日本薬局方第二追補解説書， C-200， 2009
- 17) 保田 国伸ほか：医学と薬学， 49(5)， 771， 2003

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号