

使用上の注意改訂のお知らせ

2008年12月

指定医薬品


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

HMG-CoA 還元酵素阻害剤


－高脂血症治療剤－

リポラ[®]M錠5


〈シンバスタチン錠〉

製造販売元 

サンノーバ株式会社
群馬県太田市世良田町3038-2

販売元 

エルメッド エーザイ株式会社
東京都豊島区東池袋3-23-5

販売提携 

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

このたび、標記製品の「使用上の注意」を以下のとおり改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。なお、DSU（医薬品安全対策情報）へは、No.175に掲載の予定です。

今後の弊社製品のご使用に際しましては、本書を適正使用情報としてご活用いただきますようお願い申し上げます。なお、製品に関するお問合せにつきましては、弊社医薬情報担当者または商品情報センター（フリーダイヤル：0120-223-698、平日 9:00～17:00）までご連絡ください。

〔改訂箇所及び改訂理由（項目別）〕

1. 副作用

〈改訂部分抜粋〉

下線部分を追加いたしました。

改訂後		改訂前	
4. 副作用		4. 副作用	
(2) その他の副作用		(2) その他の副作用	
	頻度不明		頻度不明
消化器	膵炎、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、鼓腸放屁、消化不良、口内炎、舌炎	消化器	膵炎、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、鼓腸放屁、消化不良、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	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	光線過敏、紅斑、痒痒、発疹、蕁麻疹、脱毛	皮膚	光線過敏、紅斑、痒痒、発疹、蕁麻疹、脱毛
筋肉	筋痙攣、CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛	筋肉	筋痙攣、CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛
血液	貧血、白血球減少	血液	貧血、白血球減少
精神神経系	記憶障害、頭痛、不眠、めまい、しびれ	精神神経系	頭痛、不眠、めまい、しびれ
その他	心悸亢進、頻尿、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	その他	心悸亢進、頻尿、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

改訂理由

自主改訂により、「その他の副作用」の項を改訂いたしました。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤
— 高脂血症治療剤 —

リポラ[®]M錠5

Lipola[®]M tab. 5

〈シンバスタチン錠〉

承認番号	21600AMZ00309000
薬価収載	2004年7月
販売開始	2004年7月

〔貯 法〕 室温保存
開封後湿気を避けて保存すること。
〔使用期限〕 外箱またはラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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婦人及び授乳婦
〔「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、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）〕

【組成・性状】

1. 組成

リポラ M錠5は、1錠中にシンバスタチン5mgを含有する白色の素錠である。

なお、添加物としてブチルヒドロキシアニソール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）及びD-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
リポラ M錠5	素錠 EE 17				白色 割線あり
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.5 200 3.5			

【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〉

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。

※※※【使用上の注意】

1. 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〕

2. 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. 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。

(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。
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	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。

(裏面にづく)

(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		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		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		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。

4)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。

5)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。

(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	膈炎、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、便秘、鼓腸放屁、消化不良、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	光線過敏、紅斑、痒疹、発疹、蕁麻疹、脱毛
筋肉	筋痙攣、CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇、筋肉痛
血液	貧血、白血球減少
※※精神神経系	記憶障害、頭痛、不眠、めまい、しびれ
その他	心悸亢進、頻尿、テストステロン低下、倦怠感、BUN上昇、浮腫、口渴、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常

※※

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

(1)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)

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漿中濃度が増加したとの報告がある。

※※※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。以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用（頻度不明）

1)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。

※2)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。

3)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。

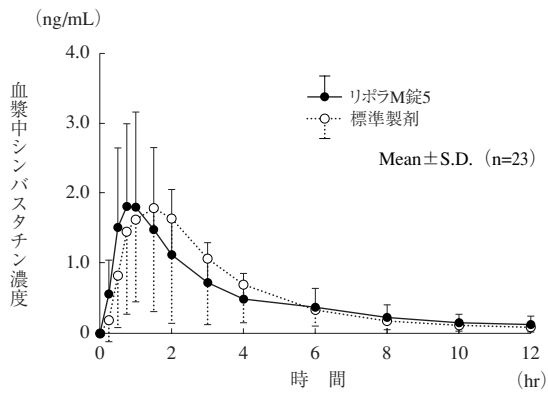
※【薬物動態】

1.生物学的同等性試験

リボラM錠5と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（シンバスタチンとして10mg）健康成人男性に絶食下経口投与して血漿中のシンバスタチン濃度を測定し、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。(1)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。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リボラM錠5	6.35±4.42	1.99±1.45	0.79±0.18	4.83±4.36
標準製剤	6.83±4.76	2.21±1.70	1.45±0.64	4.33±6.77

(Mean±S.D., n=23)



2錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

※2. 溶出挙動

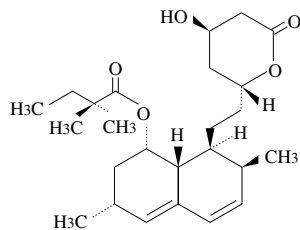
リポラ M錠5は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたシンバスタチン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。(2)

【薬効薬理】

シンバスタチンはコレステロール生合成の律速段階であるHMG-CoAからメバロン酸への変換に関与するHMG-CoA還元酵素を競合的に阻害し、コレステロールの生合成を抑制する。このシンバスタチンの主要な作用部位は肝臓である。肝臓においてコレステロールの生合成が阻害され細胞内のコレステロール量が減少すると、LDL(低比重リポタンパク)受容体活性が増強し、LDLコレステロールの取り込みが促進される。また、LDLの前駆体であるVLDL(超低比重リポタンパク)の生合成が阻害されると、LDLの産出が減少する。よってシンバスタチンはLDLコレステロール、VLDLコレステロール、また多少であるが血漿中のトリグリセリド濃度を減少させる。そしてHDL(高比重リポタンパク)濃度をわずかに増加させる。(3)

【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)-1,2,3,7,8,8a-Hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl 2,2-dimethylbutanoate
 分子式：C₂₅H₃₈O₅
 分子量：418.57
 融点：135~138℃(分解)
 構造式：



物理化学的性状：

シンバスタチンは白色の結晶性の粉末である。本品はアセトニトリル、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

加速試験

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、リポラ M錠5(最終包装)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。(4)

【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、市販後1年間重点的に調査し、その結果を報告すること。

【包装】

リポラ M錠5500錠(バラ)
 100錠(PTP)・1000錠(PTP)

※【主要文献】

- ① 生物学的同等性に関する資料 (サンノーバ株式会社 社内資料)
- ② 溶出性に関する資料 (サンノーバ株式会社 社内資料)
- ③ USP DI 27th ed., Vol. I, 1588 (2007)
- ④ 安定性に関する資料 (サンノーバ株式会社 社内資料)


【文献請求先】


主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。


エルメッド エーザイ株式会社 FAX 03(3980)6634
 〒170-0013 東京都豊島区東池袋3-23-5

【商品情報お問い合わせ先】

エルメッド エーザイ株式会社 商品情報センター ☎0120-223-698
 エーザイ株式会社 お客様ホットライン室 ☎0120-419-497

製造販売元  サンノーバ株式会社
 群馬県太田市世良田町 3038-2

販売元  エルメッド エーザイ株式会社
 東京都豊島区東池袋3-23-5

販売提携  エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川4-6-10