

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2008に準拠して作成

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

—高脂血症治療剤—

リポオフ®錠 5

リポオフ®錠 10

Lipo-off

剤形	素錠		
製剤の規制区分	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）		
規格・含量	錠 5mg：1錠中シンバスタチン 5mg を含有する。 錠 10mg：1錠中シンバスタチン 10mg を含有する。		
一般名	和名：シンバスタチン 洋名：Simvastatin		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		リポオフ錠 5	リポオフ錠 10
	承認年月日	2003年 5月 6日	2005年 3月 2日
	薬価基準収載 発売年月日	2003年 7月 4日 2003年 7月 4日	2005年 7月 8日 2005年 7月 8日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター (月曜～金曜 9:00～17:00) TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/		

本IFは2012年9月改訂（第11版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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、添付文書で赤枠・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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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。

(2008年9月)

目 次

[I] 概要に関する項目	1
[II] 名称に関する項目	2
[III] 有効成分に関する項目	3
[IV] 製剤に関する項目	4
[V] 治療に関する項目	9
[VI] 薬効薬理に関する項目	11
[VII] 薬物動態に関する項目	12
[VIII] 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
[IX] 非臨床試験に関する項目	20
[X] 管理的事項に関する項目	21
[X I] 文 献	23
[X II] 参考資料	23
[X III] 備 考	23
[付録] 付 表	24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、シンバスタチンを有効成分とする HMG-CoA 還元酵素阻害剤（高脂血症治療剤）である。

シンバスタチン製剤のリポオフ錠 5 及びリポオフ錠 10 は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、リポオフ錠 5 は 2003 年 5 月 6 日に承認を取得、2003 年 7 月 4 日に上市した。

その後、リポオフ錠 10 は 2005 年 3 月 2 日に承認を取得、2005 年 7 月 8 日に上市した。

（医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)に基づき承認申請）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 包装規格として、錠 5 には 20 錠の小包装及び 700 錠のウィークリー包装があり、錠 10 には 20 錠の小包装がある。
- (2) 錠 5 及び錠 10 の直径がそれぞれ 6.5mm, 8.1mm とつまみ易く服用し易い大きさの製剤である。
- (3) 重大な副作用（頻度不明）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、過敏症候群、間質性肺炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リポオフ[®]錠 5

リポオフ[®]錠 10

(2) 洋名

Lipo-off

(3) 名称の由来

脂質（リピッド）から開放（オフ）されるより

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シンバスタチン（JAN）

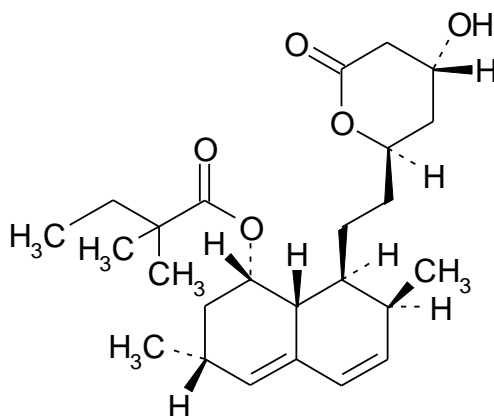
(2) 洋名（命名法）

Simvastatin（JAN）

(3) ステム

酵素阻害薬：-stat-

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

特になし

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

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。

(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

該当資料なし

(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)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

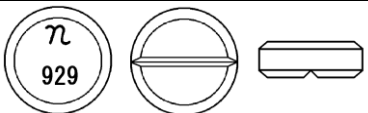
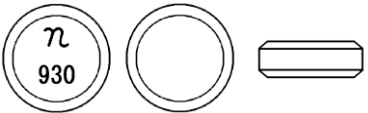
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

	剤形	色調	形 状	
リポオフ錠 5	素錠	白色		重量：100mg 直径：6.5mm 厚さ：2.3mm
リポオフ錠 10	素錠	白色		重量：200mg 直径：8.1mm 厚さ：3.2mm

(2) 製剤の物性

	製剤均一性試験（質量偏差試験）	
リポオフ錠 5	判定値：15.0%以下	試験結果：1.9~3.6%
リポオフ錠 10	判定値：15.0%以下	試験結果：4.0~5.5%

(3) 識別コード

	本体	PTP
リポオフ錠 5	n 929	n 929
リポオフ錠 10	n 930	n 930

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

リポオフ錠 5：1錠中シンバスタチン 5mg を含有する。

リポオフ錠 10：1錠中シンバスタチン 10mg を含有する。

(2) 添加物

リポオフ錠 5, リポオフ錠 10

添加目的	添加物
抗酸化剤	ブチルヒドロキシアニソール（BHA）
賦形剤	乳糖, トウモロコシデンプン, セルロース, クエン酸
崩壊剤	クロスポビドン
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム

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⁾

本品につき加速試験（40℃，相対湿度 75%，6 ヶ月）を行った結果，リポオフ錠 5 及びリポオフ錠 10 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察された。

[リポオフ錠 5 最終包装形態（PTP 包装）]

試験項目 [規格値]	40℃，相対湿度 75%	
	開始時	6 ヶ月
性状 [白色の素錠]	適合	適合
確認試験	適合	適合
溶出試験 [30 分：70%以上]	適合	適合
定量試験 [93～107%]	適合	適合

[リポオフ錠 5 最終包装形態（バラ包装）]

試験項目 [規格値]	40℃，相対湿度 75%	
	開始時	6 ヶ月
性状 [白色の素錠]	適合	適合
確認試験	適合	適合
溶出試験 [30 分：70%以上]	適合	適合
定量試験 [93～107%]	適合	適合

[リポオフ錠 10 最終包装形態（PTP 包装）]

試験項目 [規格値]	40℃，相対湿度 75%	
	開始時	6 ヶ月
性状 [白色の素錠]	適合	適合
確認試験	適合	適合
溶出試験 [45 分：70%以上]	適合	適合
定量試験 [93～107%]	適合	適合

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（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

（1）溶出規格²⁾

リポオフ錠 5 及びリポオフ錠 10 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（5mg 錠，10mg 錠）の溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に水 900mL(0.3%ポリソルベート 80 添加)を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	30 分	70%以上
10mg	45 分	70%以上

(2) 溶出試験²⁾

<リポオフ錠5>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（医薬審発第786号
平成13年5月31日付）

試験条件

試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水（試験液全てにポリソルベート80 0.3%添加）

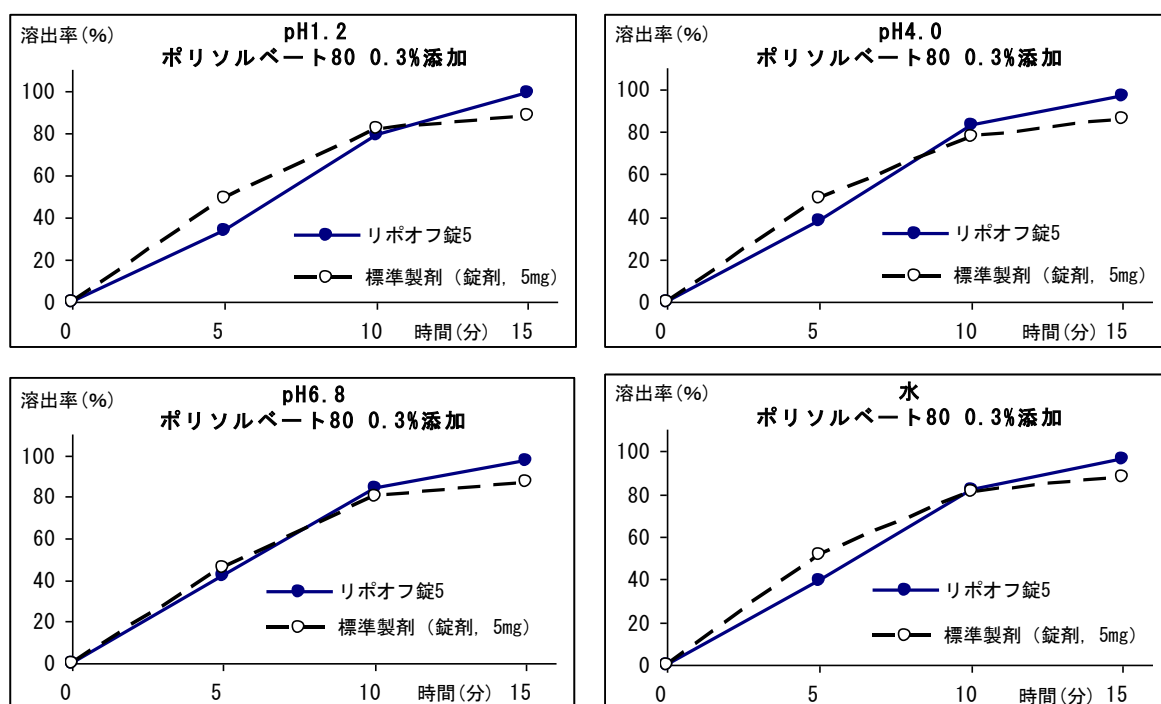
回転数：50回転

<判定>

- ・ pH1.2 の条件では、本品および標準製剤はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 の条件では、本品および標準製剤はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 の条件では、本品および標準製剤はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ 水の条件では、本品および標準製剤はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

以上の結果より、本品は標準製剤の平均溶出率と比較した結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<リポオフ錠 10>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（医薬審発第 786 号 平成 13 年 5 月 31 日付）

試験条件

試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水（試験液全てにポリソルベート 80 0.3%添加）

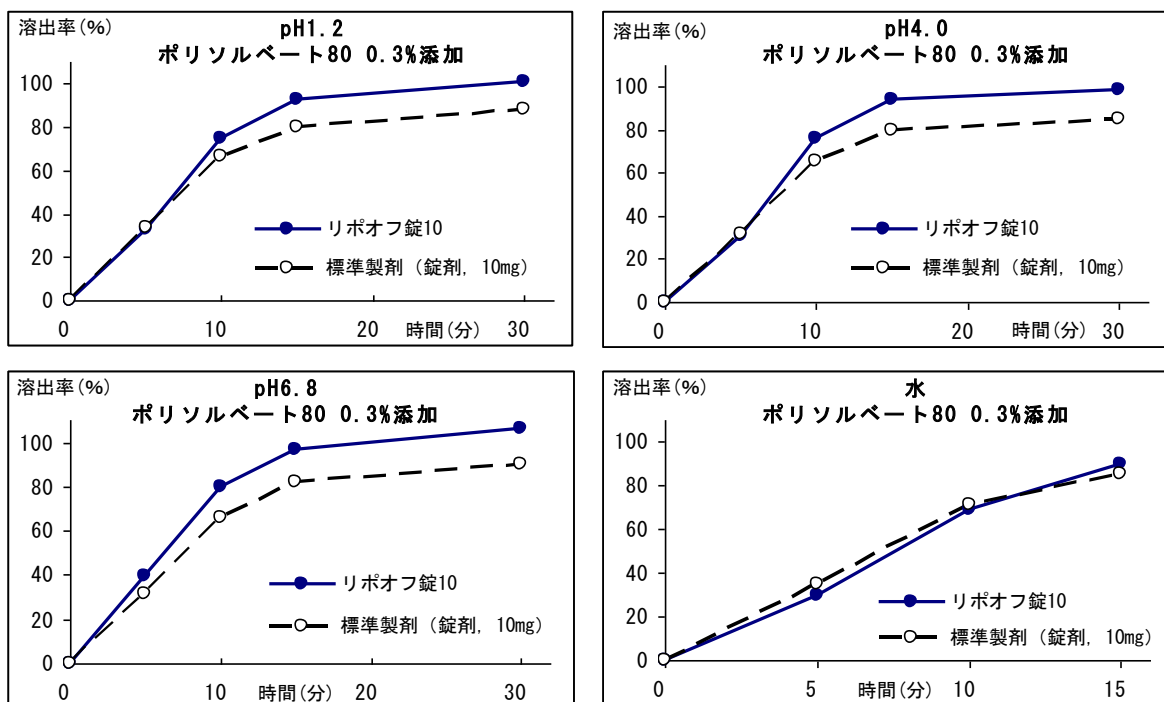
回転数：50 回転

<判定>

- ・ pH1.2 の条件では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 の条件では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 の条件では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水の条件では、本品および標準製剤はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上の結果より、本品は標準製剤の平均溶出率と比較した結果、全ての溶出試験条件において同等性試験ガイドラインの判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

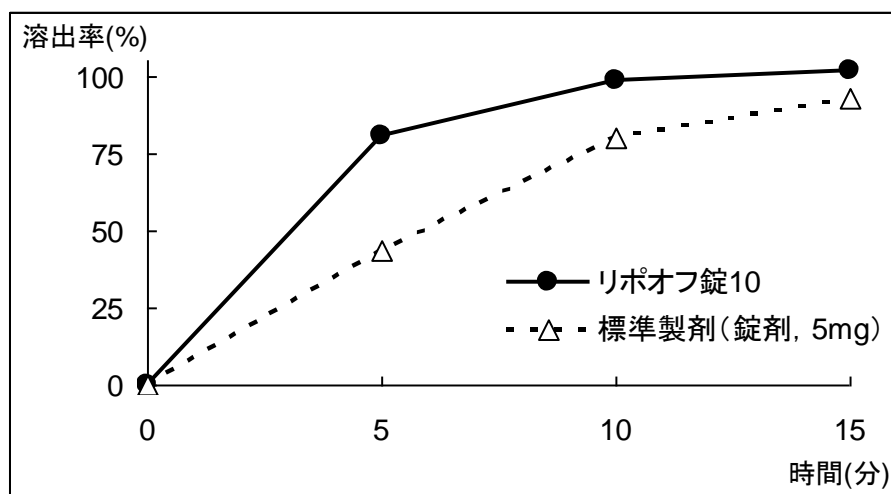
(3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験³⁾

<リポオフ錠 10>

リポオフ錠 10 は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（医薬審第 64 号 平成 12 年 2 月 14 日）」に基づき、リポオフ錠 5 を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

<判定値>

pH7.0（ラウリル硫酸ナトリウム 0.5% 添加），標準製剤及び試験製剤の平均溶出率ともに 15 分以内に 85% 以上溶出した。



8. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

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. 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。

<用法及び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，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：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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⁴⁾

日医工株式会社はシンバスタチン錠;リポオフ錠 5(以下、「本剤」という)の製造承認を 2003 年 5 月 6 日に取得した。

なお、承認に際しては、以下の承認条件が付された。

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。

承認条件に基づき、本剤の増量(10mg 以上)時における安全性に係わる調査を、特に横紋筋融解症関連症例の発現に関して重点的に実施することを目的とした特別調査を実施した(2003 年 7 月 4 日～2005 年 6 月 30 日)。

今回調査で提供された 361 症例中、9 例(13 件)で副作用が報告され、副作用発現症例率は 2.49%であったが、その程度はいずれも「重篤でない」であった。

また、重点調査事項として設定した横紋筋融解症関連症例の発現状況としては、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 6 例(1.66%),尿中ミオグロビン陽性が 1 例(0.28%)認められ、副作用発現症例率は 1.94%であったが、その程度はいずれも「重篤でない」であった。

以上の調査結果を踏まえ、現時点において、リポオフ錠 5 の品質及び安全性について、特記すべき問題はないと考えられた。

<特別調査における副作用・感染症の発現状況一覧>

(2003 年 7 月 4 日～2005 年 6 月 30 日)

調査症例数	361
副作用等の発現症例数	9
副作用等の発現件数	13
副作用等の発現症例率	2.49%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)
胃腸障害	1(0.28)
悪心	1(0.28)
心窩部痛	1(0.28)
臨床検査	8(2.22)
GPT(ALT)増加	1(0.28)
GOT(AST)増加	1(0.28)
血中 CPK 増加	6(1.66)
γ-GTP 増加	1(0.28)
尿中ミオグロビン陽性	1(0.28)
腎および尿路障害	1(0.28)
蛋白尿	1(0.28)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

プラ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,
フルバスタチンナトリウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

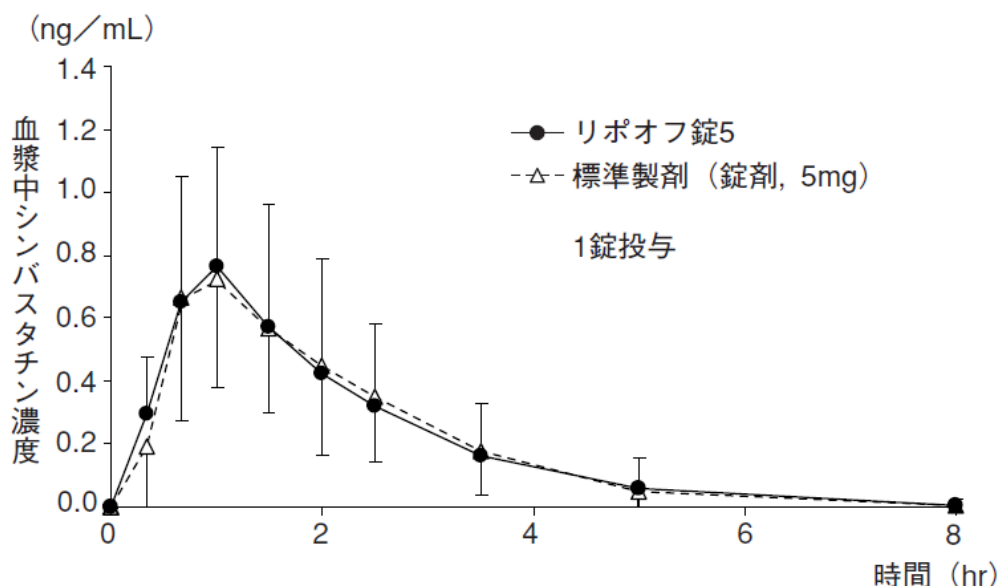
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

<リポオフ錠5>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(医薬審発第786号平成13年5月31日)

リポオフ錠5及び標準製剤を、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90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
リポオフ錠5	1.715±1.150	0.798±0.378	1.0±0.2	1.08±0.50
標準製剤 (錠剤, 5mg)	1.694±0.863	0.802±0.320	1.1±0.5	1.13±0.58

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)

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) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

(5) 食事・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」の項参照)

(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) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(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) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(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

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. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【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，テラプレビルを投与中の患者（「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。 [横紋筋融解症があらわれやすい。（「相互作用」の項参照）]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

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。

(1) 併用禁忌とその理由

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)	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)	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

(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 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。]	
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 ジルチアゼム 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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状（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)の上昇等に注意すること。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。
- 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。
- 6) **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

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	膵炎，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
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，そう痒，発疹，蕁麻疹，脱毛，紅斑
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	認知機能障害（記憶障害，混乱等），抑うつ，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，勃起不全，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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：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。
- 3) **その他の副作用**：光線過敏，そう痒，発疹，蕁麻疹，脱毛，紅斑の皮膚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。

9. 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

- (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。〕

11. 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

該当記載事項なし

13. 過量投与

該当記載事項なし

14. 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。）

15. 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，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。

16. その他

該当記載事項なし

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) 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	リポオフ錠 5 リポオフ錠 10	処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	シンバスタチン	処方せん医薬品 ^{注)}

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。(3年:安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器で室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(「貯法・保存条件」の項参照)

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

5. 承認条件等

なし

6. 包装

製 剤	PTP	バラ
リポオフ錠 5	20錠 (10錠×2: PTP) 100錠 (10錠×10: PTP) 500錠 (10錠×50: PTP) 700錠 (14錠×50: PTP)	500錠
リポオフ錠 10	20錠 (10錠×2: PTP) 100錠 (10錠×10: PTP)	なし

7. 容器の材質

リポオフ錠 5, リポオフ錠 10

PTP包装: ポリプロピレン, アルミニウム箔

リポオフ錠 5

バラ包装: ボトル; ポリエチレン, キャップ; ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: リポバス錠 5, リポバス錠 10

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製 剤	承認年月日	承認番号
リポオフ錠 5	2003年5月6日	21500AMZ00407000
リポオフ錠 10	2005年3月2日	21700AMZ00230000

11. 薬価基準収載年月日

製 剤	薬価基準収載日
リポオフ錠 5	2003年7月4日
リポオフ錠 10	2005年7月8日

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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

製 剤	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
リポオフ錠 5	2189011F1114	620000174	115338501
リポオフ錠 10	2189011F2099	620002880	116751101

17. 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) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (リポオフ錠 10 ; 生物学的同等性試験)
- 4) 日医工株式会社 社内資料 (特別調査結果)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (リポオフ錠 5 ; 生物学的同等性試験)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし

付表 1-1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

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 起源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 起源又は発見の経緯	○	×	○
	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 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	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 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 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	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 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 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	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

付表 1-2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

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 起源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 起源又は発見の経緯	○	×	○
	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・科学的性質等	○	×	×
	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

付表 1-3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

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 起源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 起源又は発見の経緯	○	×	○
	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 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
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	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される