

## △リポバス錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】 シンバスタチン (U) Simvastatin 【分類】 高脂血症治療剤 [スタチン]

【単位】 △5mg・▼10mg・▼20mg/錠

【常用量】 5mg/日 [最大20mg]

【用法】 分1 (コレステロールの生合成は夜間に亢進するとされているので夕食後服用するのがベター)

【透析患者への投与方法】 減量の必要なし (1,2)

【その他の報告】 20mg/日投与しても副作用はなかった (Clin Ther Pharmacol 145: 213-7,1994)

【PD】CAPD 患者に対し 3~6 ヶ月投与でコラーゲンによって引き起こされる血小板凝集を抑制し、内皮細胞機能、線溶系に好ましい影響を示す (Malyszko J, et al: Am J Nephrol 21: 373-7, 2001) 10mg/日 (3)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 減量の必要なし (3,12)

【その他の報告】 Ccr 10mL/min では 5mg/日より開始する (Munar MY, et al: Am Fam Physician 75:1487-96,2007) GFR<10mL/min : 10mg/日 (3)

【特徴】 HMG-CoA 還元酵素阻害剤。肝臓でのコレステロール生合成阻害作用がある。活性体はオープンアシド体で、シンバスタチンはラクトン体のプロドラッグ。オープンアシド体と比較してターゲット標的臓器 (肝臓) により選択的に分布し、全身循環への移行が少ないことからプロドラッグ化されている。肝臓で活性体に変換され主として胆汁中へ排泄される。全身循環への活性体の移行は 5%未満で、そのほとんどが血漿蛋白と結合しているため肝臓以外の組織に移行しにくい。吸収過程における相互作用の影響を受けやすいと思われ注意が必要である。

【主な副作用・毒性】 横紋筋融解症、ミオパシー、肝機能障害、末梢神経障害、血小板減少、間質性肺炎、膵炎、光線過敏、認知機能障害、頻脈、消化器症状、CK 上昇、倦怠感、過敏症、白血球減少、口渇、味覚異常など

【安全性に関する情報】肝への取り込みに関与する OATP1B1 をコードする SLCO1B1 の多型がシンバスタチンの myopathy 発現に関与する [C allele] (Link E, et al: N Engl J Med 359: 789-799, 2008) 新規開始例で AKI に関連するおそれ (Layton JB, et al: Pharmacoepidemiol Drug Saf 22: 1061-70, 2013 PMID: 23960024)

【モニターすべき項目】 血清コレステロール値、血清 CK、肝機能

【F】初回通過効果を受けるため 5%以下 [オープンアシド体として] (1,10,11,13) F が小さいため、アゾール系抗真菌剤、マクロライド、グレープフルーツジュースによる阻害を受けやすい (10,11) 吸収率 85%、F は 5%未満 (U)

【tmax】 1.4~3.7hr (1) 1.3~2.4hr (U) 1.4hr (13) 【Cmax】 40mg を 1 日 1 回、17 日間経口投与後の Cmax は 46nEq/mL (13)

【代謝】 lacton プロドラッグであり、加水分解され活性体の  $\beta$ -hydroxy acid になる。  $\beta$ -hydroxy acid は lacton に戻りうるが CYP3A4 で代謝されると不可逆的に酸化代謝物となる (13) 数種の代謝物にはアシド体より弱い活性がある (1)

【排泄】尿中活性体排泄率 0.5%以下 (11,12) 無視できるくらい低い (13) 尿中回収率 13% (1,U) BCRP の基質 (1) オープンアシド体は OATP1B1 の基質 (1)

【CL】  $\beta$ -hydroxy acid : 7.6mL/min/kg (13) 530mL/min (1) 【非腎 CL/総 CL】 100% (10)

【t1/2】 2hr (10,12) 2~3hr (13)

【蛋白結合率】 95%以上 (10,12) 98% (6,11) 95% (U) 94% (13) 98%以上 (1)

【Vd】 不明 (1)

【MW】 418.57

【透析性】蛋白結合率が高いため透析では除去されにくいと思われる (5) 資料なし (1)

【TDM のポイント】 TDM の対象にはならない 【薬物動態】 ABCB1 (P-gp) の多型が PK-PD に影響 (Fiegenbaum M, et al: Clin Pharmacol Ther 78: 551-8, 2005)

【O/W 係数】 高い (11) 110000 [1-オクタノール/リン酸 buffer, pH7] (1)

【相互作用】併用禁忌: 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、テラプレビル、コビススタット、リトナビル、パリタプレビル (1) 併用注意: ワルファリン、フィブラート、ダナゾール、シクロスポリン、マクロライド、HIV プロテアーゼ阻害剤、ニコチン酸、エファビレンツ、アミオダロン、アムロジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、GFJ のように多数あり (1) SJW の CYP3A4 誘導作用により小腸および肝での代謝亢進による AUC の低下が認められている (Clin Pharmacol Ther 70: 518-24, 2001) リファンピシンの CYP3A4 誘導による小腸および肝での初回通過効果の増大により消失半減期には影響しないが、AUC が 87% 低下、Cmax が 93%、シンバスタチン酸の Cmax が 90%低下する (Kyrklund C, et al: Clin Pharmacol Ther 68: 592-7, 2000) シンバスタチンの血中濃度がアミオダロン、アムロジピンの併用によりおよそ 1.5 倍に上昇、ジルチアゼム、ベラパミルとの併用により 2 倍以上に上昇するため併用注意 (1) OATP1B1 の基質である (1) グレープフルーツジュース併用により AUC 増大するため飲用禁忌 (1) ジルチアゼムによる CYP3A4 による本剤の代謝が抑制されるおそれ (1) シクロスポリンの OATP1B1 阻害作用により、オープンアシド体の肝取り込みが抑制され、血中濃度上昇のおそれ [腎障害時には特に注意] (1)

【備考】効果や副作用は CYP2D6 の遺伝的多型に影響を受ける (日本人では PM が非常に少なく ultra-rapid metabolizer が比較的少ない) (Clin Pharmacol Ther 70: 546-51,2001) VAP に抗菌剤と併用しても死亡率を改善しない (Laurent P et al: JAMA 2013)

【更新日】 20220330