

医薬品ご使用に際してのお願い

HMG-CoA 還元酵素阻害剤
－高脂血症治療剤－

日本薬局方 プラバスタチンナトリウム錠

プラバスタチンナトリウム錠「陽進」5 mg

プラバスタチンナトリウム錠「陽進」10mg

本剤の投与により、**横紋筋融解症**等の重大な副作用の発現が報告されております。これらの副作用の発現を未然に防ぐため、下記の点に十分ご注意ください。

更に、**本剤使用中に横紋筋融解症関連症例と疑われる症状が認められました場合には、至急、弊社又は担当MRまでご連絡下さい。**

用法・用量を守り適切にご使用ください。

[用法・用量]

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

下記の患者では**横紋筋融解症**があらわれやすくなっておりますので、本剤の使用にはご注意ください。

- ・ **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、原則として本剤とフィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）は併用しないで下さい。
- ・ 本剤を投与する際は十分に注意してください。
 - ① **アルコール中毒の患者**
 - ② **腎障害又はその既往歴のある患者**
 - ③ **フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸を投与中の患者**
 - ④ **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**
 - ⑤ **高齢者**

[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) 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）

[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。

[横紋筋融解症があらわれやすい。]（「相互作用」の項参照）



株式会社 陽進堂

富山県富山市婦中町萩島3697番地8号

横紋筋融解症

I. 横紋筋融解症とは？

横紋筋融解症は、何らかの原因で骨格筋の筋細胞が壊死融解を起こした病態です。筋細胞内のタンパクであるミオグロビンが大量に血液中へ流出し、腎臓や肝臓の処理能力を超えると尿中に排泄されます（この状態をミオグロビン尿症といいます）。この場合、大量のミオグロビンが急激に尿細管に負荷されるために、急性腎不全等の重篤な腎障害を併発することが多く、注意が必要です。

自覚症状としては、筋肉のこわばり、筋痛、筋力の低下、脱力感、歩行困難、しびれ等、他覚所見としては筋肉の腫脹、圧痛、硬直などがみられ、尿は赤褐色のミオグロビン尿となります。検査所見としては、ミオグロビンの他、CK(CPK)、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH など筋由来の酵素が高値となります。また筋障害により血清カリウム、リンが高値となり、それに伴ってカルシウムは低値となります。

症状が発現するまでに要する期間は、投与後1週間～16ヶ月と幅があり、症状が消失するまでには投与中止後数ヶ月とされています。

II. 横紋筋融解症発現のメカニズム

発現メカニズムは明確にはわかっておりませんが、次のことが考えられています。

①ユビキノン(CoQ10)の減少

筋細胞中のユビキノンは、メバロン酸を原料として合成されます。ユビキノンの供給不足は筋細胞の機能を妨げ、CK(CPK)の上昇をもたらし、さらに進むとミオグロビンの放出を伴う細胞崩壊を起こすとされています。

HMG-CoA還元酵素阻害剤がメバロン酸の合成を阻害することにより、ユビキノンまでも減少させ、細胞機能障害が発生する可能性が考えられます。

②筋細胞膜障害

HMG-CoA還元酵素阻害剤の直接作用によりCl⁻の細胞膜透過性障害が生じるためとする説もあります。

III. 相互作用

フィブラート系薬剤は、単独でも横紋筋融解症の発現が報告されており、併用により横紋筋融解症があらわれやすくなります。また、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸と併用により横紋筋融解症があらわれやすくなります。

特に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、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用下さい。

IV. 横紋筋融解症の対策

自覚症状が見られた場合には、必要に応じてCK(CPK)、血中・尿中ミオグロビンの測定や腎機能検査等を実施して下さい。ミオグロビンは血中で80 μ g/L以上、尿中で20 μ g/Lとなった場合に異常とされています。CK(CPK)は、横紋筋融解症・ミオパシーに至る症例では、正常上限の数倍から10倍以上となります^{注1)}。

横紋筋融解症が疑われた場合には、直ちに投与を中止して下さい。必要量の生理食塩水を投与して下さい。酸性尿によってミオグロブリンが腎毒性を有するヘマチンとなり尿細管障害を生ずるので、重曹により尿のアルカリ化を図って下さい。

また、腎機能を観察し、急性腎不全が認められた場合は、必要に応じて透析等の適切な処置を行って下さい。

注1) CK(CPK)は、運動や筋肉注射などでも上昇することがありますので、ご注意ください。一般に500IU/L程度までは投与可能とされています。また、筋肉障害やCK(CPK)上昇が認められても、血中又は尿中ミオグロビンの上昇が認められない場合は、ミオパシーとして横紋筋融解症と区別されています。

V. 横紋筋融解症を未然に防ぐためには

- ①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、原則として本剤とフィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）は併用しないで下さい。
- ②次の患者では横紋筋融解症があらわれやすいので、本剤を投与する際は十分に注意してください。
 - ・アルコール中毒の患者
 - ・腎障害又はその既往歴のある患者
 - ・フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸を投与中の患者
 - ・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
 - ・高齢者
- ③患者の自覚症状への注意喚起
 次のような症状に気付いた時には、速やかに医師又は薬剤師に相談するようご指導ください。
 - ・筋肉が痛い（筋肉のこわばり、筋肉痛、しびれ等）
 - ・手足の力が入らない（倦怠感、脱力感、歩行困難等）
 - ・尿の色が濃い（赤褐色になる）

※弊社では、患者様への注意喚起のためのカードを作成し、製品に封入しております。ご入用の際は、弊社又は担当MRまでご連絡下さい。

（株式会社陽進堂 お客様相談室 ☎: 0120-647-734）

症例紹介

1993年3月 医薬品副作用情報 No.119（厚生省薬務局）より

患者	性：男 年齢：57																																																																													
使用理由(合併症)	高脂血症（慢性腎不全）																																																																													
投与量・投与期間	プラバスタチンナトリウム10mg 130日間																																																																													
併用薬	アルファカルシドール、小柴胡湯、他																																																																													
副作用経過及び処置	<p>患者は慢性腎不全のため人工透析を施行しており、また急性心筋梗塞に対し冠状動脈バイパス術を施行されていた。</p> <p>高脂血症の治療のためプラバスタチンナトリウムの投与を開始したところ、投与約3ヵ月後に軽度の全身筋力低下が発現し、さらにCK(CPK)、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの明らかな上昇を認めた。その後CK(CPK)7862IU/Lと高値を示したため、本剤の投与を中止したところ、検査値異常および筋力低下の改善を認めた。</p>																																																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値</th> <th>投与後77日</th> <th>投与後105日</th> <th>投与後112日</th> <th>中止後10日</th> <th>中止後17日</th> <th>中止後38日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CPK(IU/L)</td> <td>32</td> <td>6363</td> <td>7862</td> <td>2502</td> <td>146</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>GOT(IU/L)</td> <td>12</td> <td>282</td> <td>356</td> <td>159</td> <td>20</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>GPT(IU/L)</td> <td>8</td> <td>178</td> <td>148</td> <td>99</td> <td>20</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>LDH(IU/L)</td> <td>143</td> <td>1065</td> <td>951</td> <td>687</td> <td>402</td> <td>260</td> </tr> <tr> <td>AIP(IU/L)</td> <td>38</td> <td>33</td> <td>24</td> <td>14</td> <td>—</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP(IU/L)</td> <td>22</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>25</td> <td>—</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Cr(mg/dL)</td> <td>10.9</td> <td>10.1</td> <td>8.8</td> <td>10.7</td> <td>—</td> <td>8.8</td> </tr> <tr> <td>BUN(mg/dL)</td> <td>95.8</td> <td>79.7</td> <td>77.1</td> <td>96.8</td> <td>—</td> <td>77.4</td> </tr> <tr> <td>TC(mg/dL)</td> <td>207</td> <td>238</td> <td>180</td> <td>139</td> <td>—</td> <td>141</td> </tr> <tr> <td>TG(mg/dL)</td> <td>379</td> <td>341</td> <td>—</td> <td>212</td> <td>—</td> <td>222</td> </tr> </tbody> </table>	臨床検査値	投与後77日	投与後105日	投与後112日	中止後10日	中止後17日	中止後38日	CPK(IU/L)	32	6363	7862	2502	146	51	GOT(IU/L)	12	282	356	159	20	14	GPT(IU/L)	8	178	148	99	20	11	LDH(IU/L)	143	1065	951	687	402	260	AIP(IU/L)	38	33	24	14	—	21	γ-GTP(IU/L)	22	15	12	25	—	27	Cr(mg/dL)	10.9	10.1	8.8	10.7	—	8.8	BUN(mg/dL)	95.8	79.7	77.1	96.8	—	77.4	TC(mg/dL)	207	238	180	139	—	141	TG(mg/dL)	379	341	—	212	—	222
	臨床検査値	投与後77日	投与後105日	投与後112日	中止後10日	中止後17日	中止後38日																																																																							
	CPK(IU/L)	32	6363	7862	2502	146	51																																																																							
	GOT(IU/L)	12	282	356	159	20	14																																																																							
	GPT(IU/L)	8	178	148	99	20	11																																																																							
	LDH(IU/L)	143	1065	951	687	402	260																																																																							
	AIP(IU/L)	38	33	24	14	—	21																																																																							
	γ-GTP(IU/L)	22	15	12	25	—	27																																																																							
	Cr(mg/dL)	10.9	10.1	8.8	10.7	—	8.8																																																																							
	BUN(mg/dL)	95.8	79.7	77.1	96.8	—	77.4																																																																							
	TC(mg/dL)	207	238	180	139	—	141																																																																							
	TG(mg/dL)	379	341	—	212	—	222																																																																							

プラバスタチンナトリウム錠「陽進」5mg・10mg 使用上の注意

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意下さい。

2011年11月改訂

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性の既往歴のある患者 (2) 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）
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。 [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、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者 [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、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸を投与中の患者 [横紋筋融解症があらわれやすい。]（「相互作用」の項参照）</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) あらかじめ高脂血症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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 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。</p>	<p>与を中止し適切な処置を行うこと。 [紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。]</p> <p>4) 間質性肺炎（頻度不明） 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。</p> <p>5) ミオパシー（頻度不明） ミオパシーがあらわれたとの報告がある。</p> <p>6) 末梢神経障害（頻度不明） 末梢神経障害があらわれたとの報告がある。</p> <p>7) 過敏症状（頻度不明） ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。</p>																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">頻 度 不 明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮 膚^{注1)}</td> <td>発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑、脱毛、光線過敏</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇</td> </tr> <tr> <td>腎 臓</td> <td>BUN上昇、血清クレアチニン上昇</td> </tr> <tr> <td>筋 肉^{注2)}</td> <td>CK(CPK)上昇、筋肉痛、筋痙攣、筋脱力</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、不眠、めまい</td> </tr> <tr> <td>血 液^{注1)}</td> <td>白血球減少、血小板減少、貧血</td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td>尿酸値上昇、尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅、耳鳴、関節痛、味覚異常</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 投与を中止すること。 注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い必要に応じて投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 [横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。]</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 服用時 メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。</p> <p>(2) 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）</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) SD系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験（10・30・100mg/kg/日混餌投与24ヵ月間）において、100mg/kg/日投与群（最大臨床用量の250倍）の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。</p> <p>(2) イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験（12.5・50・200mg/kg/日5週経口及び12.5・25・50・100mg/kg/日13週経口）において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている。</p>	頻 度 不 明		皮 膚 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑、脱毛、光線過敏	消 化 器	嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎	肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇	腎 臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	筋 肉 ^{注2)}	CK(CPK)上昇、筋肉痛、筋痙攣、筋脱力	精神神経系	頭痛、不眠、めまい	血 液 ^{注1)}	白血球減少、血小板減少、貧血	そ の 他
頻 度 不 明																		
皮 膚 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒、紅斑、脱毛、光線過敏																	
消 化 器	嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎																	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇																	
腎 臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇																	
筋 肉 ^{注2)}	CK(CPK)上昇、筋肉痛、筋痙攣、筋脱力																	
精神神経系	頭痛、不眠、めまい																	
血 液 ^{注1)}	白血球減少、血小板減少、貧血																	
そ の 他	尿酸値上昇、尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅、耳鳴、関節痛、味覚異常																	

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。[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（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
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。[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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害のある患者

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

1) 横紋筋融解症（頻度不明）
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ので、このような場合には直ちに投与を中止すること。

2) 肝障害（頻度不明）
黄疸、著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。

3) 血小板減少（頻度不明）
血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投

医薬品添付文書改訂情報として、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書が掲載されます。

お問い合わせは、担当MR又は弊社営業本部までご連絡ください。
 (株)陽進堂 営業本部
 ☎ 0120-647-734 FAX 076-466-3110