

医薬品ご使用に際してのお願い

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム錠

アトルバスタチン錠5mg〔YD〕／アトルバスタチン錠10mg〔YD〕

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。

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。**

効能・効果、用法・用量を守り適切にご使用ください。

[効能・効果]及び[用法・用量]

・高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mg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、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

・家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mg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、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

(効能・効果に関連する使用上の注意)

- (1)適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、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。
- (2)家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

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。

- ・肝代謝能が低下している患者、テラプレビルを投与中の患者には投与しないで下さい。
- ・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、原則としてアトルバスタチン錠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。
- ・下記の患者に本剤を投与する際は十分に注意してください。
 - ①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
 - 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、ニコチン酸製剤、シクロスポリン、アゾール系抗真菌薬、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等を投与中の患者
 - ④糖尿病の患者
 - ⑤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
 - ⑥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)肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸
[肝硬変患者において、本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した(AUCで4.4~9.8倍)他社の臨床試験成績がある。したがって、これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、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)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。
[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言われています。

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おります。

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

アトルバスタチンは、チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝されることがわかっています。テラプレビル、フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、シクロスポリン、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等)、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(ネルフィナビルメシル酸塩等)、グレープフルーツジュース、エファビレンツ、リファンピシンは、CYP3A4 を阻害するため、併用するとアトルバスタチンの代謝が抑制されるおそれがあります。

また、ニコチン酸やダナゾール、単独でも横紋筋融解症の発現が報告されているフィブラート系薬剤との併用により横紋筋融解症があらわれやすくなります。

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 $80 \mu\text{g/L}$ 以上、尿中で $20 \mu\text{g/L}$ 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肝代謝能が低下している患者（急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、黄疸を来した患者）には投与しないでください。
- ②テラプレビルを投与中の患者には投与しないで下さい。
- ③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、原則としてアトルバスタチン錠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。
- ④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。
 - ・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
 - ・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)、ニコチン酸製剤(ニセリトロール等)、アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール等)、エリスロマイシンを投与中の患者
 - ・糖尿病の患者
 - ・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
 - ・高齢者
- ⑤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)

患者用カード

弊社では、患者様への注意喚起のためのカードを作成し、製品に添付しております。ご入用の際は、担当MR又は購入先までご連絡下さい。

(株式会社陽進堂 お客様相談室 ☎:0120-647-734)

アトルバスタチン錠 を服用される患者様へ

本剤は、血液中のコレステロールを減らすおクスリです。

このおクスリは、筋肉の副作用としてごくまれに「横紋筋融解症」*が起ることが知られています。

次のような症状がみられましたら横紋筋融解症の可能性があるので直ちに服用をやめて、すぐに主治医の先生または薬剤師の先生にご相談下さい。

- ◎筋肉が痛い
- ◎手足の力がはいらぬ
- ◎尿の色が濃い(赤褐色になる)

(裏面につづく)

カード表面

副作用はどんなおクスリにもありますが、早期に発見し適切な処置をおこなえば大事に至ることはほとんどありません。

また、他にもおクスリを服用して体調がおかしいと感じたら、先生にご相談下さい。

*「横紋筋融解症」とは：
筋肉が障害され、筋肉痛や脱力などの症状があらわれ、筋の成分(ミオグロビン)が血液中に流れ出る病気です。赤褐色の尿が見られることがあり、放っておくと腎不全(腎臓の機能が低下し尿がでにくくなる)になることもあります。

株式会社 陽進堂

A001

カード裏面

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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作用し代謝されるので、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。]
- 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。]
- 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）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンを投与中の患者
[一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。（「相互作用」の項参照）]
- 糖尿病の患者
[糖尿病を悪化させることがある。]
- 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。]
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- あらかじめ高コレステロール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。
- 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。
- 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より12週間までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素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
テラプレビル（テラピック）	アトルバスタチンのAUCが7.9倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパシー等）が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによるCYP3A4の阻害が考えられている。

(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。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK(CPK)の上昇、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。	機序：フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 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
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等	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し、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との報告がある。	機序：フィブラート系薬剤又はニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1)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し、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との報告がある。 2)シクロスポリンとの併用により、本剤のAUC _{0-24h} が8.7倍に上昇したとの報告がある。	機序：1)シクロスポリンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2)シクロスポリンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、3)シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン	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し、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との報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	本剤の血漿中薬物濃度の有意な上昇(Cmax: +55.9%、AUC _{0-12h} : +81.8%)がみられた。	機序：クラリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩等	ネルフィナビルメシル酸塩との併用により本剤のAUCが約1.7倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤によるCYP3A4の阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース1.2L/日との併用により、本剤のAUC _{0-72h} が約2.5倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによるCYP3A4の阻害が考えられている。
エファビレンツ	本剤の血漿中薬物濃度が低下した(Cmax: -12%、AUC _{0-24h} : -43%)との報告がある。	機序：エファビレンツによるCYP3A4の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与17時間後に本剤を投与したところ本剤の血漿中薬物濃度が低下した(Cmax: -40%、AUC: -80%)との報告がある。	機序：リファンピシンによるCYP3A4の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂	本剤の血漿中薬物濃度が約25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使ったときより大きかった。	機序：これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害(吸着)に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する(本剤10mg投与でCmax: +9.9%、AUC _{0-24h} : +3.6%、CLr: 129→128mL/min、80mg投与でCmax: +20.0%、AUC _{0-24h} : +14.8%、CLr: 160→149mL/min)ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：本剤によるジゴキシンのP-糖蛋白質を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン エチニルエストラジオール	ノルエチンドロン(Cmax: +24%、AUC _{0-24h} : +28%)及びエチニルエストラジオール(Cmax: +30%、AUC _{0-24h} : +19%)の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序：本剤によるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

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。

(1)重大な副作用

- 横紋筋融解症、ミオパシー（いずれも頻度不明）
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、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、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。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)の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 過敏症（頻度不明）
血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）
無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、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。
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）
高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渴、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認めら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。
- 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。

(2)その他の副作用

	頻度不明
皮膚	そう痒感、発疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏、爪の障害
血液	貧血、白血球減少、血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇、肝障害
消化器	アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渴、舌のしびれ、口のしびれ、肺炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感
呼吸器	咳
筋骨格系	CK(CPK)上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、痙攣、無力症、関節痛、胸痛、筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛
感覚器	異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視
精神神経系	めまい、不眠(症)、四肢しびれ(感)、眠気、勃起障害、健忘症、抑うつ、悪夢
内分泌	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH上昇、ACTH上昇、アルドステロン低下、女性化乳房
代謝異常	グルコース上昇、HbA _{1c} 上昇、血清鉄低下、低血糖症
腎臓	K上昇、BUN上昇
その他	頭痛、全身倦怠(感)、浮腫(顔面・四肢等)、脳梗塞、肺炎、帯状疱疹、動悸、味覚異常、着色尿、熱感、頻脈、頻尿、排尿困難、発熱

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では、生理機能が低下しており、本剤のCmax、AUC_{0-∞}は高齢者で増加することがある。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等

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。
[動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3カ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。]

(2)授乳婦

授乳婦には投与しないこと。
[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

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。(使用経験が少ない。)

8. 適用上の注意

薬剤交付時

P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。(P T P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)