

医薬品ご使用に際してのお願い

HMG-CoA 還元酵素阻害剤 －脂質異常症治療剤－

日本薬局方 シンバスタチン錠

シンバスタチン錠5mg「YD」
シンバスタチン錠10mg「YD」
シンバスタチン錠20mg「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。

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。**

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]

- ・高脂血症
 - ・家族性高コレステロール血症
- 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。

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。

- ・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、原則としてシン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。
- ・本剤を投与する際は十分に注意してください。
 - ①アルコール中毒者
 - ②腎障害又はその既往歴のある患者
 - 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
 - ④高齢者
 - ⑤フィブラート系薬剤、ニコチン酸、ダナゾール、シクロスポリン、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、アミオダロン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミルを投与中の患者

[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) 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)]

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

シンバスタチンは、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。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、シクロスポリン、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)は、CYP3A4を阻害するため、併用するとシンバスタチンの代謝が抑制されるおそれがあります。

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。

また、機序は不明ですがアミオダロン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミルと併用した場合にシンバスタチンの血中濃度が上昇し、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 μg/L 以上、尿中で 20 μg/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・ミオパチーに至る症例では、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、ご注意下さい。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、ミオパチ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 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には投与しないで下さい。
- ② 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、原則としてシン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。
- ③ 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。
 - ・ アルコール中毒者
 - ・ 腎障害又はその既往歴のある患者
 - ・ 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
 - ・ フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸、ダナゾール、シクロスポリン、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）、アミオダロン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミルを投与中の患者
- ④ 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）

**シンバスタチン錠〔YD〕
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あります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

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)]
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、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。

- 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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)]
 - 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。]
 - 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)]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 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。
 - 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。
 - 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。
- 相互作用**
本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP4503A4(CYP3A4)により代謝される。
 - 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チ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。

- 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 |

- 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。
シクロスロリン		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エファビレンツ	使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 ペラバミル	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
グレープフルーツジュース	併用により本剤のAUCが上昇したとの報告がある。本剤の投与中はグレープフルーツジュースの摂取は避けること。	グレープフルーツジュースはCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制されるおそれがある。

- 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。
 - 重大な副作用**
 - 横紋筋融解症、ミオパチー**(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、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)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。
 - 肝炎、肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明)
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。
 - 末梢神経障害**(頻度不明)
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。
 - 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、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。
 - 過敏症候群**(頻度不明)
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。
 - 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。
 - 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	肺炎、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、AI-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、口渴、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常

- 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ため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)]
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
 - 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。]
 - 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。]
- 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。
- 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)
- その他の注意**
HMG-CoA還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等の特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した免疫性壊死性ミオパチーが報告されている。

使用上の注意