

HMG-CoA 還元酵素阻害剤 使用上の注意改訂のお知らせ

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度、弊社製品の HMG - CoA 還元酵素阻害剤（下記製剤）につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

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「日医工」 アトルバスタチン錠 10mg「日医工」 アトルバスタチン錠 20mg「日医工」
シンバスタチン錠 5mg「日医工」 シンバスタチン錠 10mg「日医工」 シンバスタチン錠 20mg「日医工」 シンバスタチン錠
日本薬局方 ピタバスタチンカルシウム錠 ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「日医工」 ピタバスタチンカルシウム錠 2mg「日医工」 ピタバスタチンカルシウム錠 4mg「日医工」
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 5mg「日医工」 プラバスタチンナトリウム錠 10mg「日医工」
アマレット®配合錠 1 番「日医工」 アマレット®配合錠 2 番「日医工」 アマレット®配合錠 3 番「日医工」 アマレット®配合錠 4 番「日医工」 アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤

※ 次頁以降に使用上の注意改訂内容を記載致しておりますので、ご参照下さい。

<アトルバスタチン錠 5mg/10mg/20mg「日医工」、アマルエット®配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番「日医工」共通 改訂内容>

(: 平成 28 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課課長通知 (薬生安 1018 発第 3 号) による改訂, : 自主改訂, : 削除)

改 訂 後	現 行																																																
<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. ~3. (現行どおり)</p> <p>4. テラプレビル, オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</p>	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. ~3. (略)</p> <p>4. テラプレビルを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</p>																																																
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)~(2): 現行どおり</p> <p>(3) <u>近位筋脱力, CK (CPK) 高値, 炎症を伴わない筋線維の壊死, 抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ, 投与中止後も持続する例が報告されているので, 患者の状態を十分に観察すること。なお, 免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「重大な副作用」の項参照)</u></p> <p>(4): 項番号の繰り下げのみ</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)~(2): 略</p> <p>← 記載なし</p> <p>(3): 略</p>																																																
<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テラプレビル (テラビック)</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td>オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)</td> <td>アトルバスタチン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副作用が発現しやすくなるおそれがある。</td> <td>機序: リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2): 現行どおり</p> <p>(3) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td>ベキサロテン</td> <td>ベキサロテンとの併用により本剤の AUC が約 50%低下したとの報告がある。</td> <td>機序: ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>陰イオン交換樹脂</td> <td>(現行どおり)</td> <td>(現行どおり)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(現行どおり)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テラプレビル (テラビック)	(現行どおり)	(現行どおり)	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	アトルバスタチン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副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序: リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(現行どおり)			リファンピシン	(現行どおり)	(現行どおり)	ベキサロテン	ベキサロテンとの併用により本剤の AUC が約 50%低下したとの報告がある。	機序: ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。	陰イオン交換樹脂	(現行どおり)	(現行どおり)	(現行どおり)			<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テラプレビル (テラビック)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>← 記載なし</p> <p>(2): 略</p> <p>(3) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>陰イオン交換樹脂</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テラプレビル (テラビック)	(略)	(略)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(略)			リファンピシン	(略)	(略)	陰イオン交換樹脂	(略)	(略)	(略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																															
テラプレビル (テラビック)	(現行どおり)	(現行どおり)																																															
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	アトルバスタチン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副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序: リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。																																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																															
(現行どおり)																																																	
リファンピシン	(現行どおり)	(現行どおり)																																															
ベキサロテン	ベキサロテンとの併用により本剤の AUC が約 50%低下したとの報告がある。	機序: ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。																																															
陰イオン交換樹脂	(現行どおり)	(現行どおり)																																															
(現行どおり)																																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																															
テラプレビル (テラビック)	(略)	(略)																																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																															
(略)																																																	
リファンピシン	(略)	(略)																																															
陰イオン交換樹脂	(略)	(略)																																															
(略)																																																	
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>1) 横紋筋融解症, ミオパチー: 現行どおり</p> <p>2) <u>免疫性壊死性ミオパチー</u> 免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので, 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。</p> <p>3)~5): 項番号の繰り下げのみ</p> <p>6) <u>中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑</u> <u>中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 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。</u></p> <p>7)~8): 項番号の繰り下げのみ</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>1) 横紋筋融解症, ミオパチー: 略</p> <p>← 記載なし</p> <p>2)~4): 略</p> <p>5) <u>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</u> <u>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。</u></p> <p>6)~7): 略</p>																																																

<アトルバスタチン錠 5mg/10mg/20「日医工」のみ 改訂内容> (: 削除)

改 訂 後	現 行
削除 →	<p>9. その他の注意</p> <p><u>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を特徴とし, 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。</u></p>

<アマレット®配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番「日医工」のみ 改訂内容> (_____ : 削除)

改訂後	現行
<p>10. その他の注意</p> <p>因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。</p> <p style="text-align: right;">削除 →</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 因果関係は明らかでないが、アムロジピンによる治療中に心筋梗塞や不整脈（心室性頻拍を含む）がみられたとの報告がある。</p> <p>(2) <u>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を特徴とし、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。</u></p>

<シンバスタチン錠 5mg/10mg/20mg「日医工」改訂内容>

(_____ : 平成 28 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課課長通知（薬生安 1018 発第 3 号）による改訂, _____ : 自主改訂, _____ : 削除)

改訂後	現行
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) : 現行どおり</p> <p>(3) <u>近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。〔「重大な副作用」の項参照〕。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) : 略</p> <p>← 記載なし</p>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1) 横紋筋融解症、ミオパチー： 現行どおり</p> <p>2) <u>免疫性壊死性ミオパチー</u> <u>免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、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。</u></p> <p>3)～7) : 項番号の繰り下げのみ</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1) 横紋筋融解症、ミオパチー： 略</p> <p>← 記載なし</p> <p>2)～6) : 略</p>
<p>9. その他の注意</p> <p style="text-align: right;">削除 →</p> <p>海外において、本剤を含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) <u>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を特徴とし、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。</u></p> <p>(2) 海外において、本剤を含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。</p>

<プラバスタチンナトリウム錠 5mg/10mg「日医工」改訂内容>

(_____ : 平成 28 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課課長通知（薬生安 1018 発第 3 号）による改訂, _____ : 自主改訂, _____ : 削除)

改訂後	現行
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) : 現行どおり</p> <p>(4) <u>近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。〔「重大な副作用」の項参照〕。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(3) : 略</p> <p>← 記載なし</p>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1)～5) : 現行どおり</p> <p>6) <u>免疫性壊死性ミオパチー</u> <u>免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、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。</u></p> <p>7)～8) : 項番号の繰り下げのみ</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1)～5) : 略</p> <p>← 記載なし</p> <p>6)～7) : 略</p>
<p>9. その他の注意</p> <p>(1)～(2) : 現行どおり</p> <p style="text-align: right;">削除 →</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1)～(2) : 略</p> <p>(3) <u>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を特徴とし、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。</u></p>

<ピタバスタチンカルシウム錠 1mg/2mg/4mg「日医工」改訂内容>

():平成 28 年 10 月 18 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課課長通知(薬生安 1018 発第 3 号)による改訂, ():自主改訂, ():削除

改訂後	現行
<p>2. 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。</p> <p>(1)～(3)： 現行どおり</p> <p>(4) <u>近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。(「重大な副作用」の項参照)</u></p>	<p>2. 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。</p> <p>(1)～(3)： 略</p> <p>← 記載なし</p>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>1)～2)： 現行どおり</p> <p>3) <u>免疫性壊死性ミオパチー</u> <u>免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、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。</u></p> <p>4)～6)： 項番号の繰り下げのみ</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用 (頻度不明)</p> <p>1)～2)： 略</p> <p>← 記載なし</p> <p>3)～5)： 略</p>
<p>9. その他の注意</p> <p style="text-align: center;">削除 →</p> <p>イヌの経口投与試験(3mg/kg/日以上を3ヵ月間, 1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット, サル)においては認められていない。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) <u>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を特徴とし、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。</u></p> <p>(2) イヌの経口投与試験(3mg/kg/日以上を3ヵ月間, 1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット, サル)においては認められていない。</p>

* 改訂内容につきましては DSU No.254 に掲載の予定です。

<改訂理由>

- ・ HMG-CoA 還元酵素阻害剤による「免疫性壊死性ミオパチー」につきましては「その他の注意」の項において注意喚起を行って参りましたが、外国において HMG-CoA 還元酵素阻害剤と免疫性壊死性ミオパチーに関する注意喚起が強化されたため、本邦においても「重要な基本的注意」の項および「副作用」の「重大な副作用」の項に免疫性壊死性ミオパチーについての注意事項を記載し、いっそうの注意喚起を行うことといたしました。また、「その他の注意」の項に記載して参りました免疫性壊死性ミオパチーについての注意事項につきましては、削除いたしました。なお、本改訂は国内の全ての HMG-CoA 還元酵素阻害剤共通の内容となります。

アトルバスタチン錠 5mg/10mg/20mg「日医工」、アマルエット配合錠 1 番/2 番/3 番/4 番「日医工」のみ

- ・ オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル製剤(製品名「ヴィキラックス」)の「使用上の注意」において、本剤が「併用禁忌」とされているため、本剤においても「禁忌」および「相互作用」の「併用禁忌」の項に、「オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル」を追記し、整合をはかりました。
- ・ ベキサロテンとの併用によりアトルバスタチンの AUC が約 50%低下したと報告されていることから、「相互作用」の「併用注意」の項に「ベキサロテン」を追記いたしました。
- ・ 近年、「中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)」が「中毒性表皮壊死融解症 (TEN:Toxic Epidermal Necrolysis)」と呼称されていることから、記載整備を行いました。

改訂後の添付文書につきましては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

又は、日医工株式会社ホームページ

http://www.nichiiko.co.jp/medicine/medicine_m_seihin.html

に添付文書情報が掲載されていますので、併せてご参照下さい。

スタチン 16-062A