

使用上の注意改訂のお知らせ

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

処方せん医薬品

アトルバスタチン錠 5 mg 「日医工」

処方せん医薬品

アトルバスタチン錠 10mg 「日医工」

製造販売元 日医工株式会社  
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「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。

<改訂内容> ( \_\_\_\_\_ : 自主改訂)

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>(← 記載なし)</p>																								
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) <u>併用禁忌（併用しないこと）</u></p> <table border="1"><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>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。</td><td>テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。</td></tr></tbody></table> <p>(2) <u>原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</u></p> <p>(3) <u>併用注意（併用に注意すること）</u></p> <p>(項番号の変更のみ)</p>	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)	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。	テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(← 記載なし)</p> <p>(1) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</p> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p>																		
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)	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。	テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。																							
<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"><thead><tr><th></th><th>頻度不明</th></tr></thead><tbody><tr><td>皮膚</td><td>そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏、<u>爪の障害</u></td></tr><tr><td colspan="2">(現行どおり)</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>めまい、不眠（症）、四肢しびれ（感）、眠気、勃起障害、健忘症、<u>抑うつ</u>、<u>悪夢</u></td></tr><tr><td colspan="2">(現行どおり)</td></tr><tr><td>その他</td><td>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、<u>発熱</u></td></tr></tbody></table>		頻度不明	皮膚	そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏、 <u>爪の障害</u>	(現行どおり)		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、 <u>抑うつ</u> 、 <u>悪夢</u>	(現行どおり)		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、 <u>発熱</u>	<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"><thead><tr><th></th><th>頻度不明</th></tr></thead><tbody><tr><td>皮膚</td><td>そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏</td></tr><tr><td colspan="2">(略)</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>めまい、不眠（症）、四肢しびれ（感）、眠気、勃起障害、健忘症</td></tr><tr><td colspan="2">(略)</td></tr><tr><td>その他</td><td>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</td></tr></tbody></table>		頻度不明	皮膚	そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏	(略)		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	(略)		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
	頻度不明																								
皮膚	そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏、 <u>爪の障害</u>																								
(現行どおり)																									
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、 <u>抑うつ</u> 、 <u>悪夢</u>																								
(現行どおり)																									
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、 <u>発熱</u>																								
	頻度不明																								
皮膚	そう痒感、発疹、皮疹、発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、光線過敏																								
(略)																									
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																								
(略)																									
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																								

\* 改訂内容につきましては DSU No.211 に掲載の予定です。

<改訂理由>

- ・テラプレビル製剤（商品名：テラビック）の使用上の注意において、本剤が「禁忌」とされていることから、本剤においても「禁忌」及び「併用禁忌」の項にテラプレビルを記載いたしました。
- ・アトルバスタチン製剤との因果関係が否定できない副作用発現症例等の集積により、「その他の副作用」の項に「爪の障害」、「抑うつ、悪夢」、「発熱」を追記いたしました。

<改訂後の「使用上の注意」全文>

**【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、アトルバスタチンカルシウム製剤の血漿中 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）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）〕

**<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。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (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〔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。〕
- (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。〕
- (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）〕
- (4) 糖尿病の患者〔糖尿病を悪化させることがある。〕
- (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〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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 CYP 3A4 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 (テラビック)	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シー等）が起こるおそれがある。	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, アトルバスタチンカルシウム製剤の AUC <sub>0-24h</sub> 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	アトルバスタチンカルシウム製剤の血漿中薬物濃度の有意な上昇 (Cmax : +55.9%, AUC <sub>0-Tlast</sub> : +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アトルバスタチンカルシウム製剤の 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, アトルバスタチンカルシウム製剤の AUC <sub>0-72h</sub> 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	アトルバスタチンカルシウム製剤の血漿中薬物濃度が低下した (Cmax : -12%, AUC <sub>0-24h</sub> : -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 時間後にアトルバスタチンカルシウム製剤を投与したところアトルバスタチンカルシウム製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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹 脂	アトルバスタチンカルシウム製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用し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。
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 (アトルバスタチンカルシウム製剤 10mg 投与で Cmax : +9.9%, AUC <sub>0-24h</sub> : +3.6%, CLr : 129 → 128mL/min, 80mg 投与で Cmax : +20.0%, AUC <sub>0-24h</sub> : +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 <sub>0-24h</sub> : +28%) 及びエチニルエストラジオール (Cmax : +30%, AUC <sub>0-24h</sub> : +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 (頻度不明)

1) 横紋筋融解症, ミオパシー

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。

2) 劇症肝炎, 肝炎, 肝機能障害, 黄疸

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。

3) 過敏症

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。

4) 無顆粒球症, 汎血球減少症, 血小板減少症

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。

5) 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

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。

6) 高血糖, 糖尿病

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。

7) 間質性肺炎

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	皮膚	そう痒感, 発疹, 皮疹, 発赤, 皮膚乾燥, 皮膚亀裂, 脱毛症, 光線過敏, <u>爪の障害</u>
血 液	血液	貧血, 白血球減少, 血小板減少
肝 臓	肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇, 肝障害
消 化 器	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, 口渇, 舌のしびれ, 口のしびれ, 腭炎, 胆汁うっ滞性黄疸, 舌痛, 舌炎, 口唇炎, 咽頭不快感
呼 吸 器	呼吸器	咳
筋 骨 格 系	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	感覚器	異常感覚, 末梢神経障害, 耳鳴, 霧視
精 神 神 経 系	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, <u>抑うつ</u> , <u>悪夢</u>
内 分 泌	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	代謝異常	グルコース上昇, HbA1c 上昇, 血清鉄低下, 低血糖症
腎 臓	腎臓	K 上昇, BUN 上昇
そ の 他	その他	頭痛, 全身倦怠 (感), 浮腫 (顔面・四肢等), 脳梗塞, 肺炎, 带状疱疹, 動悸, 味覚異常, 着色尿, 熱感, 頻脈, 頻尿, 排尿困難, <u>発熱</u>

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<sub>0-∞</sub>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ヵ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: 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。)

-----: 自主改訂