

使用上の注意改訂のお知らせ

HMG-CoA 還元酵素阻害剤
－高脂血症治療剤－

処方せん医薬品

シンバスタチン錠 20mg「日医工」

処方せん医薬品

リポオフ錠 5

処方せん医薬品

リポオフ錠 10

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		
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1. ～3. (現行どおり) 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, <u>テラプレビル</u> を投与中の患者(「相互作用」の項参照)			【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1. ～3. (略) 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を投与中の患者(「相互作用」の項参照)		
3. 相互作用 (1) 併用禁忌(併用しないこと)			3. 相互作用 (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	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。	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) <u>テラプレビル</u> <u>(テラビック)</u>	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。	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)	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。
(3) 併用注意(併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(現行どおり)			(略)		
エファビレンツ	併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。	エファビレンツ	併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。
<u>アミオダロン</u> <u>アムロジピン</u> <u>ジルチアゼム</u> <u>ベラパミル</u>	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。	<u>機序不明</u>			

改訂後		現行	
4. 副作用 (2) その他の副作用		4. 副作用 (2) その他の副作用	
	頻度不明 (現行どおり)		頻度不明 (略)
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	精神神経系	記憶障害、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、口渇、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常	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、口渇、関節痛、耳鳴、発熱、ほてり、胸痛、味覚異常

* 改訂内容につきましては DSU No.213 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、シンバスタチン製剤が「禁忌」、「併用禁忌」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。
- ・米 FDA がシンバスタチン製剤とアミオダロン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベラパミルの併用により筋障害のリスクを増加させる可能性を通知したことから、「併用禁忌」の項に同様の注意喚起を追記いたしました。
- ・シン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の集積により、「副作用」の「その他の副作用」の認知機能障害関連の記載について整備いたしました。

※以下に、改訂後の使用上の注意全文を記載致しておりますので、併せてご参照下さい。

<改訂後の「使用上の注意」全文>

<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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る作用するので、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) 	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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)〕 (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) 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)〕 (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> (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。 (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。 <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に肝代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。</p>
<p style="text-align: center;"><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 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、シンバスタチン製剤の臨床試験においても、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。 	

(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
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。

(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	薬剤名等
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

(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
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。
シクロスポリン		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。]	
ニコチン酸		腎障害のある患者には特に注意すること。
エファベレンツ	併用により本剤の血漿中濃度が低下したとの報告がある。	エファベレンツの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 ベラパミル	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

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, ミオパチー

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、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) 上昇等に注意すること。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。

2) 肝炎, 肝機能障害, 黄疸

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。

3) 末梢神経障害

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。

4) 血小板減少

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。

5) 過敏症候群

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。

6) 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

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, Al - 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, 口渇, 関節痛, 耳鳴, 発熱, ほてり, 胸痛, 味覚異常

5. 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)

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。[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。]

(2) 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。]

7. 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。

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、更には穿孔を起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。)

9. その他の注意

シンバスタチン投与中に非常に大量のグレープフルーツジュースを摂取した場合、シンバスタチン及びその活性代謝物の血清中濃度が増加したとの報告がある。

