

アトルバスタチン錠 5mg 「TSU」 アトルバスタチン錠 10mg 「TSU」 使用上の注意改訂のお知らせ

拝啓、時下益々ご清祥の段お慶び申し上げます。

平素は弊社製品に対し格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

この度、平成30年10月16日付薬生安発1016第1号の指示及び自主改訂により、弊社製品であるアトルバスタチン錠5mg/10mg「TSU」の使用上の注意を下記のとおり改訂致しましたのでご連絡申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい〔使用上の注意〕をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬具

記

◆「原則禁忌」の項を削除致します。(部削除)

改訂後	現行
【削除】	【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。〕

◆「重要な基本的注意」の3)として下記を追加し、現行の記載を3)4)を4)5)と致します。(部追加)

改訂後	現行
1) 2) 現行通り 3) <u>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。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、定期的に腎機能検査等を実施し、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。</u> 4) 5) 現行の3) 4)	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) 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介在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) 4) 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。

◆「原則併用禁忌」の項を削除致します。(部削除)

改 訂 後	現 行						
【削除】	<p>1) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</p> <p>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。</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>フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等</td> <td>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。</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>	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
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					

◆「併用注意」の項を下記のとおり改訂致します。(部追加、部削除)

改 訂 後	現 行																																																
併用注意 (併用に注意すること)	併用注意 (併用に注意すること)																																																
<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>フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等</td> <td>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。</td> <td>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が示唆されている。 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</td> </tr> <tr> <td>ニコチン酸製剤</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">【略】</td> </tr> <tr> <td>グラゾプレビル</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>レテルモビル</td> <td>レテルモビルとの併用により本剤の血漿中薬物濃度が上昇した (Cmax : 2.17倍、AUC0-∞ : 3.29倍) との報告がある。</td> <td>機序: レテルモビルによるCYP3Aの阻害、本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害が考えられている。</td> </tr> <tr> <td>グレープフルーツジュース</td> <td></td> <td></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	フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	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: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者	ニコチン酸製剤			【略】			グラゾプレビル			レテルモビル	レテルモビルとの併用により本剤の血漿中薬物濃度が上昇した (Cmax : 2.17倍、AUC0-∞ : 3.29倍) との報告がある。	機序: レテルモビルによるCYP3Aの阻害、本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害が考えられている。	グレープフルーツジュース			【略】			<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>フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等</td> <td>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。</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>ニコチン酸製剤</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">【略】</td> </tr> <tr> <td>グラゾプレビル</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">【記載なし】</td> </tr> <tr> <td>グレープフルーツジュース</td> <td></td> <td></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	フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	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	ニコチン酸製剤			【略】			グラゾプレビル			【記載なし】			グレープフルーツジュース			【略】		
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	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: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者																																															
ニコチン酸製剤																																																	
【略】																																																	
グラゾプレビル																																																	
レテルモビル	レテルモビルとの併用により本剤の血漿中薬物濃度が上昇した (Cmax : 2.17倍、AUC0-∞ : 3.29倍) との報告がある。	機序: レテルモビルによるCYP3Aの阻害、本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害が考えられている。																																															
グレープフルーツジュース																																																	
【略】																																																	
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	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																																															
ニコチン酸製剤																																																	
【略】																																																	
グラゾプレビル																																																	
【記載なし】																																																	
グレープフルーツジュース																																																	
【略】																																																	

【改訂理由】

今回の改訂は日本動脈硬化学会から、スタチンを使用して十分に LDL コレステロールが低下した患者においても、残余リスクの減少のためには TG の低下及び HDL コレステロール上昇を目的としたフィブラート系薬剤の投与が必要な患者が存在するため、原則併用禁忌見直しの要望があり、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて検討の結果併用禁忌が解除されたものです。しかしながら、引き続き「慎重投与」や「併用注意」の項に記載されておりますとおり、スタチンとフィブラート系薬剤の併用により、横紋筋融解症の発現頻度が増加するという報告もあることから、併用に際しては十分にご注意をお願い致します。

以上