

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

適正使用のお願い

HMG-C o A還元酵素阻害剤

—高脂血症治療剤—

処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

日本薬局方

プラバスタチンナトリウム錠

コレリット[®]錠5mg

コレリット[®]錠10mg



扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

コレリット錠使用における横紋筋融解症の発生について

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

毎々弊社製品には格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、コレリット錠（プラバスタチンナトリウム）はHMG-C o A還元酵素阻害剤です。HMG-C o A還元酵素阻害剤では、以前より重大な副作用として横紋筋融解症が多数報告されております。コレリット錠におきましても同様の副作用が発生する可能性が考えられますことから、ご使用に際しては横紋筋融解症の発生に特にご留意下さい。

以下に横紋筋融解症についての簡単な説明とともに、本剤の「用法・用量」及び横紋筋融解症に関連する使用上の注意を抜粋致しましたので、ご確認のうえ、適正にご使用くださるようお願い申し上げます。

また、本剤使用中に横紋筋融解症、その他の副作用と疑われる症状が認められました場合には、適切な処置を行なっていただくと同時に、弊社担当MRにご連絡頂きますよう宜しくお願い申し上げます。

本剤を使用される患者様向けの資料を作成致しましたので、本剤を処方して頂きます際には患者様にお渡し下さいますようお願い申し上げます。

敬 白

201304

横紋筋融解症とは

横紋筋融解症は、骨格筋の融解、壊死により筋細胞成分が血液中へ流出する病態です。このため、臨床検査所見としては、血中・尿中ミオグロビン、CK（CPK）、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、アルドラーゼなどの上昇が認められます。また、大量のミオグロビンが尿細管を閉塞して、急性腎不全を併発することがあります。

自覚症状としては、四肢の脱力、筋肉痛、硬直、腫脹、赤褐色尿などがみられます。

横紋筋融解症の原因としては外傷、激しい運動後、全身痙攣時、感染症、薬剤性等の多くの要因が知られています。

発症機序

スタチン系薬剤による発生の機序としては不明な点も多いのですが、

- ①筋細胞中のユビキノン合成はコレステロールと同じ代謝経路をとるため、スタチン系薬物投与により筋細胞中のユビキノンがコレステロールとともに減少します。このため、筋肉内で細胞内ミトコンドリアの機能に異常が起こり、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- の透過性にも異常が生じて筋障害に至る。
- ②筋細胞膜のコレステロール低下に伴い、膜流動性が亢進し、膜オルガネラの形成および維持機能が障害される。

と考えられています。

好発時期

HMG-C o A還元酵素阻害剤では、服用開始後1年以内が殆どであり、4ヶ月以内が50%以上と報告されています。

しかし、これ以降も発現の可能性は考えられますので、横紋筋融解症の疑われる症状があらわれた際には、直ちに投薬を中止し、適切な処置を行なうようお願い致します。

危険因子

フィブラート系薬剤、免疫抑制剤、ニコチン酸との併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があります。

また、腎機能障害も横紋筋融解症発現の危険因子とされています。

対処法

1. 原因と疑われる医薬品の服用を中止して下さい。
2. 輸液投与により、循環動態の安定化を図って下さい。
3. 利尿剤・マンニトール投与により尿量の増加を図って下さい。
4. 重曹投与により尿のアルカリ化を行なって下さい。（尿細管障害は酸性尿下で多く生ずる）
5. 必要によっては血液透析を導入して下さい。ミオグロビン血症が高度の場合には、血漿交換療法が有効であるとの報告があります。

《参考資料》

- 1) 医薬品副作用情報 No. 112 (1992. 1)
- 2) 医薬品副作用情報 No. 119 (1993. 3)
- 3) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1 p29, 1997
- 4) 都島基夫：日本医事新報 No. 4119, 93-95 (2003)
- 5) 加藤健ほか：医薬ジャーナル **35** (3), 865-868 (1999)

コレリット錠5mg・10mg「用法・用量」及び横紋筋融解症に関連する使用上の注意（抜粋）

【用法・用量】

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

【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）。

【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) 重篤な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）、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）
- (4) 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。〕

3. 相互作用

(1) 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）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

(2) 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	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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕。	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害のある患者

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

- 1) 横紋筋融解症：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ので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 5) ミオパチー：ミオパチーがあらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

	頻度不明
筋 肉 ^{注)}	筋脱力、CK（CPK）上昇、筋肉痛、筋痙攣

注) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い必要に応じ投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。〕。

9. その他の注意

HMG-C o A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。

コレリット錠5mg・10mgの「禁忌」、「原則禁忌」及び「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) 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]

【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)。

【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) 重篤な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)、ニコチン酸を投与中の患者 [横紋筋融解症があらわれやすい。] (「相互作用」の項参照)
- (4) 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。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (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) あらかじめ高脂血症の基本である**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。
- (3) 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. 相互作用

(1) 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) 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

(2) 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	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を認めた場合は直ちに投与を中止すること。]	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子: 重篤な腎障害のある患者

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

- 1) **横紋筋融解症**: 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ので、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 2) **肝障害**: 黄疸, 著しいAST (GOT)・ALT (GPT) の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **血小板減少**: 血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと [紫斑, 皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。]
- 4) **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。
- 5) **ミオパチー**: ミオパチーがあらわれたとの報告がある。
- 6) **末梢神経障害**: 末梢神経障害があらわれたとの報告がある。
- 7) **過敏症状**: ループス様症候群, 血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

(2) その他の副作用

	頻度不明
皮膚 ^{注1)}	紅斑, 脱毛, 光線過敏, 発疹, 湿疹, 蕁麻疹, そう痒
消化器	嘔気・嘔吐, 便秘, 下痢, 腹痛, 胃不快感, 口内炎, 消化不良, 腹部膨満感, 食欲不振, 舌炎
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇, γ-GTP 上昇, 肝機能異常, ビリルビン上昇
腎臓	BUN 上昇, 血清クレアチニン上昇
筋肉 ^{注2)}	筋脱力, CK (CPK) 上昇, 筋肉痛, 筋痙攣
精神神経系	めまい, 頭痛, 不眠
血液 ^{注1)}	血小板減少, 貧血, 白血球減少
その他	耳鳴, 関節痛, 味覚異常, 尿酸値上昇, 尿潜血, 倦怠感, 浮腫, しびれ, 顔面潮紅

注1) 投与を中止すること。

注2) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分にに行い必要に応じ投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること [横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。]

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 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生数の減少, 生存・発育に対する影響及び胎子の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他のHMG-CoA還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎子の骨格奇形, ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎子の先天性奇形があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [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。

8. 使用上の注意

- (1) **服用時**: メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。
- (2) **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、さらには穿孔を起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

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。