

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2012年6月

東和薬品株式会社

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

# アトルバスタチン錠5mg「トーフ」 アトルバスタチン錠10mg「トーフ」

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂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日数を要する場合がございますので、  
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）	改訂前						
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 1)～3)（省略：現行のとおり） 4) <u>テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</u></p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 1)～3)（省略）</p>						
<p><b>3. 相互作用</b> 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。</p> <p><b>1) 併用禁忌（併用しないこと）</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%; text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">テラプレビル テラビック</td> <td style="vertical-align: top;">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 style="vertical-align: top;">機序：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><b>2) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</b> （省略：現行のとおり）</p> <p><b>3) 併用注意（併用に注意すること）</b> （省略：現行のとおり）</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。	機序：テラプレビルによるCYP3A4の阻害が考えられている。	<p><b>3. 相互作用</b> 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。</p> <p>1) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと） （省略）</p> <p>2) 併用注意（併用に注意すること） （省略）</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。	機序：テラプレビルによるCYP3A4の阻害が考えられている。					

改訂後（下線部改訂）		改訂前	
<b>4. 副作用</b> 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) <b>重大な副作用(頻度不明)</b> (省略：現行のとおり) 2) <b>その他の副作用</b>		<b>4. 副作用</b> 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) <b>重大な副作用(頻度不明)</b> (省略) 2) <b>その他の副作用</b>	
	頻度不明		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>	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
(省略：現行のとおり)		(省略)	
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、 <u>抑うつ</u> 、 <u>悪夢</u>	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
(省略：現行のとおり)		(省略)	
その他	頭痛、全身けん怠(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、 <u>排尿困難</u> 、 <u>発熱</u>	その他	頭痛、全身けん怠(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、 <u>排尿困難</u>

下記に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

## 2. 改訂理由

### 「禁忌」「併用禁忌」の項

テラプレビル製剤の「使用上の注意」にあわせて追記いたしました。

### 「副作用 その他の副作用」の項

アトルバスタチン製剤で「爪の障害」「抑うつ」「悪夢」「発熱」が報告されていることから、追記いたしました。

なお、弊社製剤：アトルバスタチン錠「トーワ」におきましては、現時点でこれらの報告はありません。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 211（2012年7月）に掲載される予定です。

### ■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p>	<p>3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>4) <u>テラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</u></p>
	<p><b>【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）】</b></p> <p>現行のとおり</p>
	<p><b>【効能・効果に関連する使用上の注意】</b></p> <p>現行のとおり</p>

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

現行のとおり

2. 重要な基本的注意

現行のとおり

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 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パシー等）が起こるおそれがある。	機序：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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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 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（C <sub>max</sub> ：+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 メシル酸ネルフィナビル 等	メシル酸ネルフィナビル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（C <sub>max</sub> ：-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（C <sub>max</sub> ：-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。
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。

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、口渇、頻尿、全身けん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	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、爪の障害
血液	貧血、白血球減少、血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、A1-P上昇、LDH上昇、肝障害
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、膝炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感
呼吸器	咳
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	異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視
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、抑うつ、悪夢
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	グルコース上昇、HbA <sub>1c</sub> 上昇、血清鉄低下、低血糖症
腎臓	K上昇、BUN上昇
その他	頭痛、全身けん怠（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>

5. 高齢者への投与

現行のとおり

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

7. 小児等への投与

現行のとおり

8. 適用上の注意

現行のとおり