— 医薬品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

2020年5月

製造販売元
日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

持続性Ca拮抗薬／HMG-CoA還元酵素阻害剤

劇薬
処方箋医薬品

アマルエット®配合錠1番「ケミファ」
アマルエット®配合錠2番「ケミファ」
アマルエット®配合錠3番「ケミファ」
アマルエット®配合錠4番「ケミファ」

AMALUET®

アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤

謹啓

時下 益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤『アマルエット配合錠1番・2番・3番・4番「ケミファ」』の製造・販売に際しまして、厚生労働省より、配合成分の1つであるHMG-CoA還元酵素阻害剤（アトルバスタチンカルシウム水和物）による横紋筋融解症に関し、次のような安全対策を図るよう指示がありました（平成15年5月14日付 医薬審発第0514004号）。

(1) 横紋筋融解症関連症例の情報を収集すること。
(2) HMG-CoA還元酵素阻害剤による横紋筋融解症の発現機序の解明に努めること。
(3) 医療機関及び薬局に対し、用法及び用量並びに使用上の注意（腎障害のある患者、フィブラート系薬剤との併用、高齢者に係る注意等）の徹底を図ること。
(4) 患者への説明文書の作成・配布による患者への注意喚起を図ること。

つきましては、横紋筋融解症について簡単な解説とともに、本剤の「用法及び用量」、横紋筋融解症に関連する「使用上の注意」事項を抜粋致しましたので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。

また、患者さん向けの説明文書を作成しておりますので、本剤を処方頂く際には患者さんにお渡しくださるようお願い申し上げます。

本剤使用中に横紋筋融解症と疑われる症状が認められました場合には、適切な処置を行って頂くと同時に、弊社MRにご連絡くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

弊社におきましては、引き続き適正使用情報の収集及び提供に注力する所存でございますので、今後ともご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

謹白

S-2534

●用法及び用量

本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、1日1回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。

アムロジピン

・高血圧症
通常、成人にはアムロジピンとして2.5 ～ 5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。

・狭心症
通常、成人にはアムロジピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。

アトルバスタチン

・高コレステロール血症
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。
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。

・家族性高コレステロール血症
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

横紋筋融解症に関連する使用上の注意抜粋

●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）

アトルバスタチン

(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
［アトルバスタチン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。「3. 相互作用」、アトルバスタチンの項参照］

(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［「5. 高齢者への投与」の項参照］

2．重要な基本的注意

アトルバスタチン

(3)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。

３．相互作用

⑵ 併用注意（併用に注意すること）

アトルバスタチン

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 ニセリトロール等		機序：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、アトルバスタチンの$AUC_{0\text{-}24h}$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アトルバスタチン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のCYP3Aに対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害

4．副作用

(1)**重大な副作用**（頻度不明）

アトルバスタチン

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、急性腎障害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）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

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おり、アムロジピン及びアトルバスタチンの血中濃度が増加することがある。
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。
［高齢者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある（アトルバスタチンによる）。］

（2020年5月改訂添付文書より抜粋）

なお、平成28年1月12日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発0112第1号）により、本剤の配合成分である「アムロジピンベシル酸塩」に対しても、横紋筋融解症への注意喚起が通知されています。

4．副作用

(1)**重大な副作用**（頻度不明）

アムロジピン

4）**横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

（2020年5月改訂添付文書より抜粋）

使用上の注意全文につきましては、添付文書をご参照ください。

◇横紋筋融解症解説

1．横紋筋融解症とは

横紋筋融解症は、骨格筋の融解や壊死によって筋肉組織成分が血液中へ流出する病態です。自覚症状としては、四肢の脱力（全身倦怠感）、腫脹、しびれ、筋肉痛、筋力低下、赤褐色尿などがみられます。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急激な上昇が認められています。また、同時に急性腎障害を併発することが多く、これは急激にミオグロビンが尿細管に負荷される結果と考えられています。

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

2．スタチン系薬剤と筋障害

(1) 発症機序

詳細は明らかではありませんが、筋細胞膜中のコレステロール含量低下、細胞中ユビキノンの低下、膜のクロールイオンの透過性低下等による筋細胞又は筋細胞膜の障害が原因と考えられています。

(2) 危険因子

スタチン系薬剤はフィブラート系薬剤をはじめ、免疫抑制剤、ニコチン酸、イトラコナゾール、エリスロマイシン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、腎障害も横紋筋融解症発現の危険因子とされており、注意が必要です。

(3) 対処法

原因不明の脱力感、倦怠感、筋肉痛等がみられた場合には必要に応じて血清CK（CPK）*、血中・尿中ミオグロビンの測定や腎機能検査を行い、横紋筋融解症又はミオパチーを疑わせる所見が認められた場合には投与を中止してください。

なお、投与中止のCK（CPK）値の目安としては、筋症状を伴わない場合にはCK（CPK）値の基準値上限の10倍、筋症状を伴う場合には基準値上限の3倍を超えた時点とされています。

ただし、ミオグロビンが上昇した場合には直ちに投与を中止してください。

横紋筋融解症が疑われる場合には、必要に応じて輸液、利尿、透析等を行うなど適切な処置を行ってください。

＊：血清CK（CPK）活性は運動や筋肉注射等によっても数倍から百数十倍に上昇することがありますのでご留意ください。

《参考文献》

1）厚生省薬務局：医薬品副作用情報　No. 112, p. 2, 1992
2）厚生省薬務局：医薬品副作用情報　No. 119, p. 2, 1993
3）澤田康文ほか：月刊薬事36(3), 627, 1994
4）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　p. 29, 1997
5）中谷矩章：日本医事新報　No. 3570, 133, 1992
6）中谷矩章：薬のサイエンス　Vol. 2, 48, 1999