


— 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

2019年9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

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

処方箋医薬品

ロスバスタチン錠2.5mg「ケミファ」

ロスバスタチン錠5mg「ケミファ」

Rosuvastatin

ロスバスタチンカルシウム錠

処方箋医薬品

ロスバスタチンOD錠2.5mg「ケミファ」

ロスバスタチンOD錠5mg「ケミファ」

Rosuvastatin OD

ロスバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠

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、ロスバスタチン錠2.5mg・5mg「ケミファ」、ロスバスタチンOD錠2.5mg・5mg「ケミファ」の製造・販売に際しまして、厚生労働省より、HMG-CoA還元酵素阻害剤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製品に封入致しました。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

●用法及び用量

通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。

横紋筋融解症に関連する使用上の注意抜粋

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (2) 肝機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
[これらの患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。]

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) クレアチニンクリアランスが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者に投与する場合には、2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量は5mgとする。（「1. 慎重投与」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) 腎障害又はその既往歴のある患者
[重度の腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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悪化があらわれることがある。]（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (2) アルコール中毒患者、肝障害又はその既往歴のある患者
[本剤は主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒患者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]（「禁忌」の項参照）
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）を投与中の患者
[一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。]（「3. 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（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(2)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

(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	フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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。	両剤共に横紋筋融解症の報告がある。 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	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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。	危険因子：腎機能障害のある患者
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール 等		
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン 等		

4. 副作用

(1)重大な副作用（以下、全て頻度不明）

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、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、このような場合には直ちに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いることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

なお、他社が実施した臨床試験では高齢者と非高齢者においてロスバスタチンの血漿中濃度に明らかな差は認められていない。

(2019年9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注意ください。

《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