ー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。ー

適正使用のお願い

販売元
日本薬品工業株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

製造販売元
株式会社陽進堂
富山県富山市婦中町萩島3697番地8号

HMG-CoA 還元酵素阻害剤
脂質異常症治療剤

処方箋医薬品

日本薬局方 シンバスタチン錠
シンバスタチン錠5mg「YD」
Simvastatin

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、日本薬局方　シンバスタチン錠『シンバスタチン錠5mg「YD」』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（2003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、成人にはシンバスタチンとして5mg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、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20mg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

●禁忌（次の患者には投与しないこと）
(4) イトラコナゾール、ミコナゾール、ポサコナゾール、アタザナビル、サキナビルメシル酸塩、テラプレビル、コビシスタットを含有する製剤、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者
［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、アルコール中毒者では横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）］
(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) 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。（「重大な副作用」の項参照）］
(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(5) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）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）］

2. 重要な基本的注意
(4) 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とし、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。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
(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
イトラコナゾール イトリゾール ミコナゾール フロリード ポサコナゾール ノクサフィル	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。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制される。
アタザナビル レイアタッツ サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ テラプレビル テラビック コビシスタットを含有する製剤 スタリビルド	横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用が起きるおそれがある。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル ヴィキラックス	横紋筋融解症を含むミオパチー等の重篤な副作用が起きるおそれがある。	リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルのOATP阻害作用により、本剤の代謝及び肝への取り込みが抑制されるおそれがある。

(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。併用を必要とする場合には、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。[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。]	これらの薬剤も横紋筋融解症が知られている。 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
ダナゾール		腎障害のある患者には特に注意すること。
シクロスポリン		シクロスポリンはCYP3A4を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。シクロスポリンのOATP1B1阻害作用により、本剤のオープンアシド体の肝取り込みが抑制され、血漿中濃度が上昇するおそれがある。腎障害のある患者には特に注意すること。
エリスロマイシン クラリスロマイシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	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。]	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。腎障害のある患者には特に注意すること。
ニコチン酸		腎障害のある患者には特に注意すること。
アミオダロン アムロジピン ベラパミル	併用により本剤のAUCが上昇し、横紋筋融解症又はミオパチーが起きるおそれがある。	機序不明
ジルチアゼム		ジルチアゼムによりCYP3A4を介する本剤の代謝が抑制されるおそれがある。

4. 副作用

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

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、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。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）上昇などに注意すること。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. 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ので減量するなど注意すること。
[横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。(「重大な副作用」の項参照)]

(2020年3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、壊死により、筋成分が血中へ流出した病態です。その際、流出した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかる結果、急性腎障害を併発することが多く、まれに呼吸筋が障害され、呼吸困難になる場合もあります。

発症時の自覚症状としては、筋痛・しびれ・腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力・赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じ、腎障害が加わると無尿・乏尿・浮腫が生じます。

検査所見で最も重要なものは血中CK（CPK）上昇です。腎障害をきたす程度については、もともとの腎機能障害がある場合には比較的軽度の上昇でも腎障害が強くなる場合があるので念頭に置く必要があります。CK（CPK）上昇とともにLDH、AST（GOT）、ALT（GPT）も上昇します。筋毒性の程度にはかなりの個人差があり、CK（CPK）上昇のみで症状のないものもあります。

横紋筋融解症は、薬剤性のほか、激しい運動や局所の虚血・圧迫などでも生じることが知られています。

２．HMG-CoA還元酵素阻害剤と筋障害

(1) 発症機序

詳細は明らかになっておらず、①筋線維形質膜内のコレステロール成分の減少による直接作用による、②HMG-CoAからメバロン酸を経てゲラニルゲラニオール誘導体の減少を生じ、タンパク質のprenylation（脂肪酸を介したタンパク修飾の一種）の障害をきたす。このタンパク修飾は細胞内シグナル伝達・細胞周期・ミエリン化・細胞骨格蛋白動態など基本的な細胞機能に関係している、③ゲラニルゲラニオール誘導体の減少から生じるコエンザイムQ10の減少によりエネルギー代謝の障害が生じる、などの説がありますが定説には至っていません。

(2) 危険因子

フィブラート系高脂血症薬、ニコチン酸製剤、エリスロマイシン、シクロスポリンなどとの併用で横紋筋融解症の発現頻度は上昇すると言われています。

また、腎機能障害、ウイルス感染、脱水、運動負荷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

軽症といえども筋症状が出た段階で、HMG-CoA還元酵素阻害剤を中止あるいは減量することがまず必要です。HMG-CoA還元酵素阻害剤の筋痛は用量依存性の要素が認められる場合もあり、その後の用量については、症例ごとに適応を考えて判断する必要があります。横紋筋融解症が疑われた場合には、できるだけ早く中止します。

筋症状がある場合には、CK（CPK）上昇の有無を必ず確認することが重要です。腎機能は必ず検査する必要があります。急性発症の場合には、ミオグロビン尿がCK（CPK）上昇に先立つ場合があるので問診には注意が必要です。

初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、1時間尿量を100mL以上に保つなど腎保護をはかります。ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要です。急性腎障害が進行した場合には、血液透析を行い回復を待ちますが、腎障害が不可逆的である場合もあります。血漿交換を行い原因医薬品、血中ミオグロビンの除去を行っている症例もあります。症例ごとに重症度に応じて治療法は検討しなければなりません。

《参考文献》
1）厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　横紋筋融解症
2）厚生労働省医薬・生活衛生局：医薬品・医療機器等安全性情報　No.341, p16, 2017

（2020年4月改訂）