

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2010年4月

大正薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
TEL 0748(88)3366

HMG-CoA 還元酵素阻害剤
処方せん医薬品^注

メバトルテ[®]錠5・錠10、細粒1%

プラバスタチンナトリウム製剤
MEVATORTE[®]

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発0323 第1号、平成22年3月23日付）に基づき、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日時を要します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容

安全対策課長通知に基づく改訂（追記箇所 _____）

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用 (1)重大な副作用(頻度不明) 1)~6) 略:現行どおり <u>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。</u></p>	<p>4. 副作用 (1)重大な副作用(頻度不明) 1)~6) 略 ← 新規</p>

☆ プラバスタチンナトリウム製剤（他社製品）で報告された「間質性肺炎」の症例の概要を次ページに掲載致しました。また、3ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので併せてご参照下さい。

改訂内容は、日本製薬団体連合会発行「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No. 188、2010年4月中旬発行予定」に掲載されます。

【症例の概要 間質性肺炎】

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	高脂血症	5mg 約8ヶ月	間質性肺炎 投与開始日	高脂血症等のためプラバスタチンナトリウム及びビロラタジンを投与開始。
			投与7ヶ月後	労作性呼吸困難自覚。
			投与7.5ヶ月後	不安、めまいのため、ジアゼパム、ベタヒスチンメシル酸塩投与。
			投与8ヶ月後	併用薬による呼吸困難を疑い、プラバスタチンナトリウム以外すべて投与中止。
			併用薬中止7日後 (本剤中止1日前)	呼吸困難の改善がみられず、胸部異常影あり。
			投与中止日	プラバスタチンナトリウムの投与中止。
			中止1日後	間質性肺炎として紹介入院。
			中止6日後	過敏性肺炎または薬剤性肺炎の可能性を疑い、気管支鏡検査を施行。気管支肺胞洗浄(BAL)液中のリンパ球上昇を認める。
			中止24日後	肺炎症状はなく、試験外泊を行う。悪化なく、過敏性肺炎は否定的。トリコスポロン抗体:陰性。 DLST(プラバスタチンナトリウム製剤(被疑薬含む2製品)):いずれも陽性。
			中止37日後	胸部写真改善し、退院となる。その後、悪化傾向認められず。

臨床検査値

	中止1日後	中止22日後	中止35日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	483	469	-
血色素量 (g/dL)	15.1	14.1	-
ヘマトクリット (%)	43.9	42.7	-
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	36.3	26.7	-
白血球数 (/mm ³)	7720	6870	-
好塩基球 (%)	0.5	0.5	-
好酸球 (%)	4.8	2.9	-
好中球 (%)	63.1	58.9	-
リンパ球 (%)	25.1	32.4	-
単球 (%)	6.5	5.3	-
赤沈 (1hr)	28	15	-
CRP (mg/dL)	0.7	0.1	0.1
AST(GOT) (IU/L)	22	21	17
ALT(GPT) (IU/L)	14	21	17
ALP (IU/L)	213	221	176
LDH (IU/L)	400	274	203
T-Bil (mg/dL)	0.5	-	-
BUN (mg/dL)	16.4	12.4	13.1
血清クレアチニン (mg/dL)	0.65	0.64	0.59
PaCO ₂ (mmHg)	41.1	-	-
PaO ₂ (mmHg)	103.8	-	-
KL-6 (U/mL)	2520	1780	-

併用薬: ジアゼパム、ベタヒスチンメシル酸塩、ロラタジン

(_____ 安全対策課長通知に基づく改訂箇所)

【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(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、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
昇等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)ミオパシー ミオパシーがあらわれたとの報告があ
る。
- 5)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。
- 6)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。
- 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 ^{注1)}	発疹、湿疹、蕁麻疹、痒痒、紅斑、脱毛、光線過敏
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)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTP 上昇、肝機能異常、ビリルビン上昇
腎臓	BUN、血清クレアチニン上昇
筋肉 ^{注2)}	CK(CPK)上昇、筋肉痛、筋痙攣、筋脱力
精神神経系	頭痛、不眠、めまい
血液 ^{注1)}	白血球減少、血小板減少、貧血
その他	尿酸値上昇、尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅、耳鳴、関節痛、味覚異常

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、定期的には血液検査を行い、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、動物実験で出生数減少、生存・発育に対する影響及び胎仔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仔の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎児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. 適用上の注意

(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、更には穿孔をおこ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。)

本製品の最新添付文書並びにDSU(医薬品安全対策情報)は、医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に掲載されます。併せてご参照ください。