

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

2001年7月

HMG-CoA還元酵素阻害剤
 指定医薬品
ローコール® カプセル 10mg
ローコール® カプセル 20mg
ローコール® カプセル 30mg
LOCHOL® Capsules
 フルバスタチンナトリウムカプセル

製造
日本チバガイギー株式会社
 兵庫県宝塚市美幸町10番66号
 販売
ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区西麻布4-17-30

このたび、標記製品の「使用上の注意」の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

改訂内容(改訂部分抜粋)

改訂後(2001年7月改訂)	改訂前
<p>4. 副作用 <u>総症例7,193例中、自他覚症状が351例(4.9%)、臨床検査値異常が499例(6.9%)、計799例(11.1%)に何らかの副作用が認められた。</u> <u>主な副作用は -GTP上昇194件(2.7%)、ALT(GPT)上昇141件(2.0%)、AST(GOT)上昇108件(1.5%)等の肝機能異常であった。</u> <u>その他自他覚症状では胃不快感26件(0.4%)、嘔気24件(0.3%)、発疹24件(0.3%)、胸やけ17件(0.2%)、腹痛14件(0.2%)、臨床検査値異常ではCK(CPK)上昇102件(1.4%)等があった。</u> <u>(承認時まで及び市販後2001年2月までの集計)</u></p> <p>(1)重大な副作用(頻度不明) (略)</p>	<p>4. 副作用 <u>総症例4,347例中、自他覚症状が219例(5.0%)、臨床検査値異常が317例(7.3%)、計511例(11.8%)に何らかの副作用が認められた。</u> <u>主な自他覚症状は胃不快感18件(0.4%)、嘔気17件(0.4%)、発疹14件(0.3%)、頭痛11件(0.3%)、胸やけ10件(0.2%)、腹痛10件(0.2%)等であった。また、主な臨床検査値異常は -GTP上昇123件(2.8%)、ALT(GPT)上昇101件(2.3%)、AST(GOT)上昇75件(1.7%)、CK(CPK)上昇65件(1.5%)、Al-P上昇59件(1.4%)、LDH上昇46件(1.1%)等であった。</u> <u>(承認時まで及び市販後2000年2月までの集計)</u></p> <p>(1)重大な副作用(頻度不明) (略)</p>

〔下線部()改訂〕

改訂後(2001年7月改訂)				改訂前			
(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満		頻度不明	1%~5%未満	1%未満
皮膚	蕁麻疹、脱毛、 光線過敏	発疹、痒痒感	湿疹	皮膚	蕁麻疹、脱毛		発疹、湿疹、痒痒感
消化器		胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感	嘔吐、口内炎、口渇	消化器			胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹部膨満感、口内炎、口渇
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、 -GTP、LAPの上昇	コリンエステラーゼ上昇	肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、LDH、 -GTPの上昇	LAP、コリンエステラーゼの上昇
腎臓		BUN、血清クレアチニンの上昇	頻尿	腎臓			BUN、血清クレアチニンの上昇、頻尿
筋肉		CK(CPK)上昇、 筋肉痛	脱力感	筋肉		CK(CPK)上昇	筋肉痛、脱力感
精神神経系		めまい、頭痛	睡眠障害、 しびれ	精神神経系			めまい、睡眠障害、頭痛、しびれ
血液		貧血、白血球減少	血小板減少、 好酸球増多				
その他	ほてり	倦怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇、浮腫、 胸内苦悶感	関節痛、 発熱、動悸、 味覚異常	その他	ほてり		倦怠感、関節痛、 発熱、血清カリウム上昇、尿酸上昇、浮腫、 動悸、血小板減少、 胸内苦悶感

〔下線部()改訂〕

改訂理由(自主改訂)

国内における副作用報告(自発報告及び使用成績調査等)に基づき自主改訂により光線過敏、貧血、白血球減少、好酸球増多及び味覚異常を「4.副作用(2)その他の副作用」の項に追記いたしました。なお、承認時まで及び市販後2001年2月までの副作用報告を集計した結果に基づき、「4.副作用」の項の副作用概要の記載、「4.副作用(2)その他の副作用」の発現頻度及びその区分を変更いたしました。

症例の概要

以下に主な症例を紹介いたします。

【光線過敏】

No.	患者		一日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
	性 年齢	使用理由 (合併症)			
1	男 70代	高脂血症 (高血圧症)	20mg 約7ヵ月間	本剤投与開始約6ヵ月半後、光線過敏症出現。その後10日間症状持続するため、本剤のみ投与中止。中止17日後軽快。	国内 自発報告
併用薬：ニトレンジピン、シラザプリル					
2	女 50代	高コレステロール血症 (なし)	1カプセル (含量不明) 不明	他院で本剤処方(投与開始日不明)され、項、顔、両手に紅斑、丘疹が出現。発現9日後、皮膚科受診し、本剤を中止し、ベタメタゾン(10mg/日)を内服、ジプロピオン酸ベタメタゾンクリーム(2回/日)の治療を試みる。本剤投与中止2日後、ベタメタゾン内服を中止。本剤投与中止8日後、両手背に浸潤性紅斑があるが改善しており、項は治癒していた。ジプロピオン酸ベタメタゾンクリームを中止。	国内 自発報告
併用薬：なし					

【貧血】

No.	患者		一日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考						
	性 年齢	使用理由 (合併症)									
1	女 50代	高コレステロール血症 (慢性肝炎、 高血圧症、貧血)	20mg 71日間	本剤投与開始62日後、 後、本剤投与中止。 -GTP上昇(悪化)及び貧血進行。発現8日	使用 成績調査						
							投与開始 6日前	投与開始 29日後	投与開始 62日後	投与中止 35日後	
						WBC (/mm ³)	5,940	5,340	6,220	-	
						RBC (×10 ⁴ /mm ³)	388	374	350	379	
						Hb (g/dL)	11.8	11.6	11.3	11.6	
						Ht (%)	36.4	35.5	33.3	36.1	
						Plt (×10 ⁴ /mm ³)	23.9	23.3	22.5	-	
-GTP (IU/L)	124	175	240	188							
併用薬：塩酸イミダプリル											
2	男 60代	高コレステロール血症 (高血圧症、 糖尿病)	20mg 約5ヵ月間	本剤投与開始42日後、貧血(ヘモグロビン低下)発現。発現105日 後、本剤投与中止。中止63日後、軽快。	使用 成績調査						
							投与開始 翌日	投与開始 42日後	投与開始 64日後	投与開始 91日後	投与中止 63日後
						WBC (/mm ³)	6,400	6,400	6,500	8,900	-
						RBC (×10 ⁴ /mm ³)	436	411	395	397	419
						Hb (g/dL)	14.3	13.4	13.0	13.0	13.8
						Ht (%)	44.6	41.5	40.0	41.0	-
						Plt (×10 ⁴ /mm ³)	28.7	29.8	23.6	22.3	-
併用薬：ベシル酸アムロジピン、アラセプリル											

【白血球減少】

No.	患者		一日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考				
	性 年齢	使用理由 (合併症)							
1	女 40代	高コレステロール血症 (なし)	1カプセル (含量不明) 約10.5ヵ月間	本剤投与開始40日前の健診にて、白血球数5,200。本剤投与約10.5 ヵ月後、白血球数1,300と著減。3日後、本剤投与中止。中止14日後、 白血球数6,100に回復。	国内 自発報告				
							投与開始 40日前	投与開始 10.5ヵ月後	投与中止 14日後
						WBC (/mm ³)	5,200	1,300	6,100
						RBC (×10 ⁴ /mm ³)	480	492	488
						Hb (g/dL)	13.8	13.2	12.6
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	22.2	12.7	22.0						
併用薬：なし									
2	女 60代	高脂血症 (C型慢性肝炎)	20mg 約1年5ヵ月間	本剤投与開始の約9ヵ月前、白血球数4,000。本剤投与約1年5ヵ月後、 白血球数が2,000と減少したため、本剤投与中止。中止18日後、他 病院血液内科において精密検査を施行し、血液検査の結果、白血 球数4,720と増加しており、問題ないものと診断された。	国内 自発報告				
							投与開始 9ヵ月前	投与開始 1年5ヵ月後	投与中止 18日後
						WBC (/mm ³)	4,000	2,000	4,720
						RBC (×10 ⁴ /mm ³)	-	472	457
						Hb (g/dL)	-	13.4	13.3
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	-	17.1	16.6						
併用薬：なし									

【好酸球増多】

No.	患者		一日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考																																																				
	性 年齢	使用理由 (合併症)																																																							
1	女 70代	高コレステロ ール血症 (腹部大動脈瘤)	40mg 59日間	<p>本剤投与開始56日後、定期検査にてAST (GOT) 121、ALT (GPT) 154、好酸球 14%であった。2日後、本剤から他剤に変更。変更7日後、AST 32、ALT 35、好酸球 1%と軽快。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与開始 35日前</th> <th>投与開始 56日後</th> <th>投与中止 7日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WBC (/mm³)</td> <td>7,300</td> <td>6,100</td> <td>6,900</td> </tr> <tr> <td>Neutro (%)</td> <td>53</td> <td>42</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Eosino (%)</td> <td>0</td> <td>14</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Baso (%)</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Mono (%)</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Lympho (%)</td> <td>39</td> <td>36</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>RBC (×10⁴/mm³)</td> <td>399</td> <td>401</td> <td>405</td> </tr> <tr> <td>Hb (g/dL)</td> <td>13.1</td> <td>13.2</td> <td>13.5</td> </tr> <tr> <td>Plt (×10⁴/mm³)</td> <td>18.1</td> <td>17.7</td> <td>19.4</td> </tr> <tr> <td>AST (U)</td> <td>33</td> <td>121</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>ALT (U)</td> <td>13</td> <td>154</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>-GTP (U)</td> <td>12</td> <td>144</td> <td>112</td> </tr> </tbody> </table>		投与開始 35日前	投与開始 56日後	投与中止 7日後	WBC (/mm ³)	7,300	6,100	6,900	Neutro (%)	53	42	52	Eosino (%)	0	14	1	Baso (%)	3	3	4	Mono (%)	5	5	5	Lympho (%)	39	36	37	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	399	401	405	Hb (g/dL)	13.1	13.2	13.5	Plt (×10 ⁴ /mm ³)	18.1	17.7	19.4	AST (U)	33	121	32	ALT (U)	13	154	35	-GTP (U)	12	144	112	国内 自発報告
						投与開始 35日前	投与開始 56日後	投与中止 7日後																																																	
WBC (/mm ³)	7,300	6,100	6,900																																																						
Neutro (%)	53	42	52																																																						
Eosino (%)	0	14	1																																																						
Baso (%)	3	3	4																																																						
Mono (%)	5	5	5																																																						
Lympho (%)	39	36	37																																																						
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	399	401	405																																																						
Hb (g/dL)	13.1	13.2	13.5																																																						
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	18.1	17.7	19.4																																																						
AST (U)	33	121	32																																																						
ALT (U)	13	154	35																																																						
-GTP (U)	12	144	112																																																						
併用薬：なし																																																									
2	男 60代	高脂血症 (左下肢循環 障害、不整脈、 気管支喘息、 慢性胃炎、胆 石症)	10mg 約1ヵ月間	<p>本剤投与開始5日前の血液検査において好酸球10%。本剤投与開始23日後、好酸球40%と高値であったため本剤投与中止したところ約1ヵ月後、好酸球16.6%に軽快。</p>	国内 自発報告																																																				
						併用薬：なし																																																			

【味覚異常】

No.	患者		一日投与量 投与期間	症状・経過及び処置	備考
	性 年齢	使用理由 (合併症)			
1	女 60代	高脂血症 (不眠)	20mg 47日間	<p>本剤投与開始43日後、「食べ物の味がしない」との訴えあり。3日後、本剤投与中止。中止15日後、味は元の状態に戻った。</p>	国内 自発報告
2	女 70代	高コレステロ ール血症 (なし)	30mg 約2ヵ月間	<p>本剤投与開始約2ヵ月後の来院時、開始約1ヵ月後から「物を食べるとき苦味を少し感じるようになった」との味覚障害(苦味)の訴えがあり、本剤投与中止。中止約10日後、味覚障害消失。</p>	使用 成績調査

次頁の改訂後「使用上の注意」全文も併せてご参照下さい。

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.101(2001年7月)に掲載される予定です。》

ローコールカプセル10mg・20mg・30mg 使用上の注意

(⇨2001年7月改訂)

【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. 重篤な肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓において作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「6. 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。〕(「3. 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)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作用し、また代謝されるので肝障害を悪化させるおそれがある。〕
 - (2)重篤な腎障害又はその既往歴のある患者〔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。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1)適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、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。
 - (2)あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法等の非薬物療法を行い、十分な効果が認められない場合にのみ投与すること。また、非薬物療法は本剤投与中も継続すること。更に高血圧・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に考慮すること。
 - (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。
 - (4)肝機能異常があらわれることがあるので、原則として投与開始後12週以内に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うことが望ましい。また、増量後も同様に行うことが望ましい。
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るおそれがある。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。	共に横紋筋融解症の報告がある。 「(1)原則併用禁忌」の項参照
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸 エリスロマイシン		危険因子：腎障害患者
クマリン系抗凝薬 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。	機序は解明されていない。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するのでコレステラミン投与後、少なくとも3時間経過後に本剤を投与することが望ましい。	本剤がコレステラミンに吸着され、消化管内からの吸収量が低下するためと考えられる。
ベザフィブラート	本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。
シメチジン ラニチジン オメプラゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	シメチジン等の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンのAUCに変化は認められなかったが、最高血中濃度が上昇したとの報告があるので、観察を十分に行うこと。	機序は解明されていない。

⇨4. 副作用

総症例7,193例中、自他覚症状が351例(4.9%)、臨床検査値異常が499例(6.9%)、計799例(11.1%)に何らかの副作用が認められた。
主な副作用は -GTP上昇194件(2.7%)、ALT(GPT)上昇141件(2.0%)、AST(GOT)上昇108件(1.5%)等の肝機能異常であった。その他自他覚症状では胃不快感26件(0.4%)、嘔気24件(0.3%)、発疹24件(0.3%)、胸やけ17件(0.2%)、腹痛14件(0.2%)、臨床検査値異常ではCK(CPK)上昇102件(1.4%)等があった。(承認時まで及び市販後2001年2月までの集計)

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1)横紋筋融解症、ミオパシー：著明なCK(CPK)上昇を伴うミオパシーがあらわれることがあり、更には筋肉痛、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、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2)肝機能障害：肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に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

〔下線部()改訂〕

切な処置を行うこと。

3)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ることがあるので、このような場合は投与を中止すること。

⇒ (2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚	蕁麻疹、脱毛、 <u>光線過敏</u>	発疹、 <u>痒痒感</u>	湿疹
消化器		胃不快感、胸やけ、腹痛、嘔気、便秘、下痢、 <u>食欲不振</u> 、 <u>腹部膨満感</u>	嘔吐、口内炎、 <u>口渇</u>
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 <u>-GTP</u> 、 <u>LAPの上昇</u>	コリンエステラーゼ上昇
腎臓		BUN、血清クレアチニンの上昇	頻尿
筋肉		CK(CPK)上昇、 <u>筋肉痛</u>	脱力感
精神神経系		めまい、 <u>頭痛</u>	睡眠障害、 <u>しびれ</u>
血液		<u>貧血</u> 、 <u>白血球減少</u>	<u>血小板減少</u> 、 <u>好酸球増多</u>
その他	ほてり	倦怠感、血清カリウム上昇、尿酸上昇、 <u>浮腫</u> 、 <u>胸内苦悶感</u>	関節痛、 <u>発熱</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>味覚異常</u>

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることがあるので、副作用が発現した場合には副作用の程度と有効性を勘案し、減量するなどの適切な処置を行うこと。
なお、臨床試験では65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者において本剤の効果、安全性に差は認められていない。

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。また、動物実験(ラット)での周産期投与試験(3mg/kg以上)において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が報告されている。〕
- (2)授乳婦には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

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(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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)

9. その他の注意

動物実験(イヌ)で長期大量(24mg/kg以上を6ヵ月間、16mg/kgを2年間)経口投与により白内障が認められたとの報告がある。

〔下線部()改訂〕

【資料請求先】
ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
 〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30
 フリーダイヤル 0120-003293