

## 電子添文改訂のお知らせ

《2023年7月》

HMG-CoA還元酵素阻害剤  
日本薬局方 ロスバスタチンカルシウム錠  
ロスバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠

**Crestor<sup>®</sup>錠2.5mg**

**Crestor<sup>®</sup>錠5mg**

**Crestor<sup>®</sup>OD錠2.5mg**

**Crestor<sup>®</sup>OD錠5mg**

**CRESTOR<sup>®</sup> Tablets 2.5mg・5mg**

**CRESTOR<sup>®</sup> OD Tablets 2.5mg・5mg**

製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**

大阪市北区大深町3番1号

この度、Crestor錠/OD錠の【使用上の注意】を、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知、及び自主改訂により改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、すでにお手元にごございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の電子添文(2023年7月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 記

#### 1. 主な改訂箇所

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(令和5年7月)による改訂

- (1)「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に「重症筋無力症又はその既往歴のある患者」に関する注意事項を追記しました。
- (2)「11.1 重大な副作用」の項に「重症筋無力症」を追記しました。

自主改訂による改訂

- (3)「10.2 併用注意(併用に注意すること)」の項に「ホスタマチニブナトリウム水和物、ロキサデュスタット、タファミジス」を追記しました。
- (4)「11.2 その他の副作用」の項に「苔癬様皮疹」を追記しました。

#### 2. 改訂内容

##### (1)「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

改訂後(下線部は変更箇所)	改訂前
9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者 ・アルコール中毒患者 ・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 9.1.2 <u>重症筋無力症又はその既往歴のある患者</u> <u>重症筋無力症(眼筋型、全身型)が悪化又は再発することがある。</u> <u>[11.1.4参照]</u>	9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者 ・アルコール中毒患者 ・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

該当箇所のみ記載

##### (2)「11.1 重大な副作用」

改訂後(下線部は変更箇所)	改訂前
11.1.1~11.1.3 略 11.1.4 <u>重症筋無力症(頻度不明)</u> <u>重症筋無力症(眼筋型、全身型)が発症又は悪化することがある。</u> <u>[9.1.2参照]</u> 11.1.5 肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明) 肝炎、AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3参照] (以下、番号繰り下げ)	11.1.1~11.1.3 略 11.1.4 肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(1%未満)、黄疸(頻度不明):肝炎、AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3参照] (以下、略)

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

2023年2月、欧州のPharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)は、HMG-CoA還元酵素阻害剤(以下、スタチン)及びスタチン含有配合剤に対し、重症筋無力症、眼筋無力症を欧州添付文書に追記する勧告をしました。

上記背景より、本邦においても他のスタチン及びスタチン含有配合剤と併せて検討された結果、ロスバスタチンでの症例報告は限られていますが、以下の理由によりスタチンに関する共通の注意として注意喚起すべきと判断されました。

- 国内副作用症例において、スタチンと重症筋無力症との因果関係が否定できない症例<sup>1)</sup>が認められていること。
- 公表文献において、スタチンの再投与で重症筋無力症の症状が再発した症例、スタチンの中止で重症筋無力症の症状が消失した症例等、スタチンと重症筋無力症との因果関係が否定できない症例が報告<sup>2)</sup>されていること。
- 公表文献において、WHO個別症例安全性報告グローバルデータベース(VigiBase)<sup>3)</sup>において不均衡分析を行い、スタチンの重症筋無力症に関する副作用報告数がデータベース全体から予測される値より統計学的に有意に高かったとの報告<sup>4),5)</sup>があること。また、医薬品医療機器総合機構で実施したVigiBaseの2023年5月23日時点のデータセットを用いた不均衡分析においても、同様の結果が示されたこと<sup>4)</sup>。
- 国内外のガイドライン<sup>6)</sup>で、重症筋無力症において注意を要する薬剤としてスタチンが記載されていること。

参考資料:

- 1) Watanabe Y, et al. Medicine. 2015;94:e416
- 2) Elsais A, et al. Eur J Neurol. 2008;15(10):e92-3  
Pasutharnchat N, et al. J Med Assoc Thai. 2011;94(2):256-8
- 3) VigiBaseは、医薬品による副作用が疑われる症例が収められたWHO(世界保健機関)のグローバルデータベースであり、UMC(ウブサラモニタリングセンター)により開発・維持されている。情報源は様々であり、疑われた副作用が医薬品と関連する可能性はすべての症例で同一ということではない。
- 4) WHO又はUMCの見解ではない。
- 5) Gras-Chmpel V, et al. Muscle Nerve. 2019;60(4):382-6
- 6) 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群の診療ガイドライン2022(日本神経学会監修)  
International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2020 (Neurology. 2021;96:114-122)

(3)「10.2 併用注意(併用に注意すること)」

改訂後(下線部は変更箇所)			改訂前		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
略	略	略	略	略	略
エルトロンボパグ	略	略	エルトロンボパグ	略	略
ホスタマチニブナトリウム水和物	本剤とホスタマチニブナトリウム水和物を併用したとき、本剤のAUCが1.96倍、 <u>C<sub>max</sub>が1.88倍上昇したとの報告がある。</u>	ホスタマチニブナトリウム水和物がBCRPの機能を阻害する可能性 <u>がある。</u>			
ロキサデュスタット	本剤とロキサデュスタットを併用したとき、本剤のAUCが2.93倍、 <u>C<sub>max</sub>が4.47倍上昇したとの報告がある。</u>	ロキサデュスタットがOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性 <u>がある。</u>			
タファミジス	本剤とタファミジスを併用したとき、本剤のAUCが1.97倍、 <u>C<sub>max</sub>が1.86倍上昇したとの報告がある。</u>	タファミジスがBCRPの機能を阻害する可能性 <u>がある。</u>			

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

- ホスタマチニブナトリウム水和物  
P. Martinらの文献<sup>7)</sup>で、本剤とホスタマチニブとの併用により、本剤のAUCが、1.96倍、C<sub>max</sub>が1.88倍上昇することが報告されたことから、CCDS<sup>8)</sup>の相互作用の項に「ホスタマチニブ」が追加されました。本邦においても、ホスタマチニブがBCRPの機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起が必要と判断し、併用注意に追記しました。

- ロキサデュスタット  
Groenendaal-van de Meentらの文献<sup>9)</sup>で、本剤とロキサデュスタットとの併用により、本剤のAUCが2.93倍、C<sub>max</sub>が4.47倍上昇することが報告されたことから、CCDSの相互作用の項に「ロキサデュスタット」が追加されました。本邦においても、ロキサデュスタットがOATP1B1及びBCRPの機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起が必要と判断し、併用注意に追記しました。
- タファミジス  
Pfizer社が実施したDrug-drug interaction study(NCT04253353)<sup>10)</sup>において、本剤とタファミジスとの併用により、本剤のAUCが1.97倍、C<sub>max</sub>が1.86倍上昇することが報告されたことから、CCDSの相互作用の項に「タファミジス」が追加されました。本邦においても、タファミジスがBCRPの機能を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある旨注意喚起が必要と判断し、併用注意に追記しました。

参考資料:

- 7) Martin P, et al. Drugs R D. 2016;16(1):93-107  
 8) CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)  
 グローバル企業で作成される各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能・効果、用法・用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われます。  
 9) Groenendaal-van de Meent D, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11(4):486-501  
 10) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04253353. A drug-drug interaction study to estimate the effect of tafamidis on rosuvastatin pharmacokinetics. Pfizer (External) study.

(4)「11.2 その他の副作用」

改訂後(下線部は変更箇所)					改訂前				
	2~5%未満	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明		2~5%未満	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		<u>そう痒症、発疹、 蕁麻疹</u>		<u>苔癬様皮 疹</u>	皮膚		そう痒症、発疹、 蕁麻疹		

該当箇所のみ記載

<改訂理由>

アストラゼネカの社内安全性データベース、関連文献および臨床試験データ等を踏まえて検討した結果、本剤との関連が否定できない苔癬様薬疹に係る副作用の報告がありCCDSに追記されたことから、本邦においても注意喚起が必要と判断し、「その他の副作用」の項に「苔癬様薬疹」を追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.319(2023年8月発行予定)」に掲載されます。  
最新の電子添文情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

  
(01)04987650650013  
GS1 コード

DI200@A

問合せ先  
アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120-189-115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>