

[一般論文]

シンバスタチン錠「OHARA」の市販後調査 —使用成績調査—

Post-Marketing Surveillance of Simvastatin tablets [OHARA]
—Drug use surveillance—

山岸 孝^a, 岩本 里美^a, 篤 勝秋^a, 二宮 郁^{*a},
桑原 秀雄^b, 松浦 正明^c, 浅野 剛資^c

TAKASHI YAMAGISHI^a, SATOMI IWAMOTO^a, KATSUAKI TOKU^a, IKU NINOMIYA^{*a},
HIDEO KUWABARA^b, MASAOKI MATSUURA^c, TAKESHI ASANO^c

^a 大原薬品工業株式会社 安全性調査部

^b 高田製薬株式会社 安全管理部

^c マルコ製薬株式会社 信頼性保証室

[Received September 28, 2007
Accepted May 16, 2008]

Summary : OBJECTIVE; To investigate the occurrence of rhabdomyolysis during administration of Simvastatin tablets [OHARA] at 10mg/day or more to patients with hyperlipemia or familial hypercholesterolemia—

METHOD; This study was conducted for about 2 years by prospective data collection. We collected the clinical data of patients who are eligible for administration of Simvastatin tablets [OHARA] at a daily dose of 10 mg or more for more than 12 weeks. It was expected that more than 340 cases would be analyzed in this study.

RESULTS; A total of 1,581 cases who started treatment with Simvastatin tablets [OHARA] at 119 contracted institutions were enrolled. Of these, 444 cases were eligible and analyzed. Safety assessment was made for 446 cases, including an additional 2 cases who developed adverse drug reactions (ADRs) in the enrolled group.

The incidence of all ADRs was 1.79%. The most frequent ADRs were itching (2 events, 0.45%) and elevated creatine phosphokinase (2 events, 0.45%). Stomach discomfort and shoulder stiffness (1 event each) were observed as unlabeled symptoms.

CONCLUSION; In this study, no rhabdomyolysis, myalgia, weakness or other serious ADR was observed. We concluded that treatment with Simvastatin tablets [OHARA] at 10mg/day or more is safe.

Keywords : Generic medicines, Simvastatin tablets [OHARA], drug use surveillance, prospective study, rhabdomyolysis

*〒 104-6591 東京都中央区明石町 8-1
聖路加タワー 36 階
TEL : 03-6740-7701(代), FAX : 03-6740-7702
E-mail : ninomiya@ohara-ch.co.jp

要旨：〔目的〕高脂血症もしくは家族性高コレステロール血症の患者において、シンバスタチン錠「OHARA」を10mg/日もしくはそれ以上の量を投与中に、横紋筋融解症発現の可能性を検討する。

〔方法〕本調査は、プロスペクティブなデータ収集方法で約2年間に亘って行った。条件としてシンバスタチン錠「OHARA」を10mg/日もしくはそれ以上の投与量で12週間以上投与された患者の臨床データを収集した。本調査における収集予定症例数は、解析に必要な340症例以上とした。

〔結果〕119の契約施設にてシンバスタチン錠「OHARA」による治療を開始された1,581症例が登録された。登録症例のうち444症例が条件に合致し、解析を行った。安全性解析対象は、登録症例のうち副作用（ADRs）が発現した2症例を加えた446症例とした。

安全性の解析における全ADRs発現率は1.79%であった。主な副作用は痒痒（2件、0.45%）とクレアチンホスホキナーゼ増加（2件、0.45%）であった。未知の副作用としては、胃不快感及び肩こりが各1件（各0.22%）認められた。

〔結論〕本調査では、横紋筋融解症、筋肉痛、脱力もしくは他の重篤ADRは認められなかった。10mgもしくはそれ以上のシンバスタチン錠「OHARA」による治療は、安全性において特に問題がないことが示唆された。

キーワード：ジェネリック医薬品、シンバスタチン錠「OHARA」、使用成績調査、プロスペクティブ研究、横紋筋融解症

はじめに

本邦における動脈硬化性疾患の患者数は増加の一途をたどっており、心疾患や脳血管疾患は死因としても大きな割合を占めている¹⁾。脂質異常症は、動脈硬化の危険因子の一つに数えられており²⁾、様々な大規模臨床試験によって、血清脂質のコントロールが動脈硬化性疾患の発現率低下につながる事が示されている^{3)~5)}。脂質異常症の治療では、食事療法、運動療法などで効果が得られない場合に薬物療法が選択される⁶⁾。HMG-CoA還元酵素阻害剤は脂質異常症に対し汎用されている薬剤であるが、その重大な副作用として横紋筋融解症が知られている。HMG-CoA還元酵素阻害剤による横紋筋融解症は、特に腎機能障害を有する場合、及びフィブラート系薬剤を併用している場合に注意が必要であるとされている^{7), 8)}。

シンバスタチン錠5mg「OHARA」は、シンバスタチン含有する後発医薬品として平成15年7月4日より大原薬品工業（株）が販売開始した製剤である。本剤は、HMG-CoA還元酵素阻害剤であり、上述のように横紋筋融解症が発現するおそれがある。そのため、本剤の販売開始にあたり、使用実態下での増量投与時における横紋筋融解関連症例の発現について使用成績調査を実施したので、その結果を報告する。

方 法

1. 調査方法

本調査を開始するにあたり、シンバスタチン錠5mg「OHARA」の使用成績調査実施計画書を作成した。平成15年7月4日の販売開始日以降、本剤が採用された施設に対し文書にて依頼を行い、医療施設と契約後、調査を開始した。調査対象は、高脂血症、家族性高コレステロール血症の患者とした。本剤を投与開始した症例において直ちに症例登録票に記入し、登録センターにFAXする中央登録方式によりプロスペクティブな調査を実施した。調査期間は平成15年7月4日から平成17年6月30日までの2年間とした。また、平成16年7月9日よりシンバスタチン錠10mg、20mg「OHARA」を上市したことから、この2剤形を残余期間の調査に加えた。

なお、本調査における目標収集症例数は、他の高脂血症治療薬の臨床試験、使用成績調査等の設定症例数を考慮して、推計学上の有意差検出に必要と考えられる340症例以上とした。

2. 用法・用量、投与期間

本調査は、登録された症例のうち、本剤の1日投与量が10mg以上の症例を増量症例と規定し、高脂血症、家族性高コレステロール血症の患者に、原則として12週以上投与された症例を対象とした。

なお、登録症例のうち副作用が発現した症例は、安全性の観点から、増量の有無に関係なく収集対象とした。

3. 調査項目

今回使用した調査票は、安全性に特化した調査ができるよう設計した。調査項目は、本剤増量投与時に横紋筋融解症が疑われる症状が発現した場合も想定し、関連する自他覚症状及び程度、臨床検査について、以下の項目を設けた。

1) 患者背景

患者イニシャル、性別、妊娠の有無、カルテ No., 生年月日、入院・外来区分、身長、体重、喫煙の有無、本剤の使用理由（疾患名、投与前重症度、罹病期間）、合併症（肝機能障害、腎機能障害、高血圧症、心疾患、糖尿病、腎疾患等、及びその重症度）、既往歴、アレルギー歴、冠動脈疾患の家族歴、医薬品副作用歴、本剤投与前の循環器系治療剤

2) 治療の状況

本剤の用法・用量（1日投与量、投与期間）、本剤の投与経過、併用薬剤（薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間）、併用療法

3) 臨床所見

〈血清脂質〉総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド（TG）

4) 有害事象

症状（臨床検査値異常変動を含む）、発現日、程度（重篤度）、処置（継続、減量、休薬、中止）、転帰及び判定日、本剤との因果関係、本剤以外との因果関係、本剤の再投与、横紋筋融解症の疑われる症状が発現した場合の自他覚症状（筋肉痛、脱力感、しびれ等）の程度（なし、軽度、中等度、高度）及び臨床検査値（CK（CPK）、血中ミオグロビン、尿中ミオグロビン）、経過（副作用等の発現状況、症状及び処置等）

5) 臨床検査

〈血液検査〉赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球数

〈血液生化学検査〉AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTP、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、血糖値、電解質（Na、K、Cl）

〈尿検査〉蛋白、糖、ウロビリノーゲン

〈その他〉血圧、クレアチンホスホキナーゼ

4. 症例の取り扱い並びに解析方法

安全性解析対象は、調査票回収症例から、治療中に来院しなくなった症例（10mg/日初回投与以降来院せずを含む）、他剤に切り換わった症例（12週未満）、患者希望による中止症例等、投与期間が12週に満たないものを除外した症例を対象とした。

すなわち、1日投与量が10mg以上かつ、投与期間が12週以上の症例、及び投与量、投与期間の規定に関わらず、副作用が発現した全症例を解析対象症例とした。

なお、有意差検定は、各調査項目の性質に応じ、 χ^2 検定及びFisherの正確確率検定のいずれかを用い、その有意水準は5%とした。

調査結果

1. 登録症例数、収集症例数、症例構成及び患者背景

1) 登録症例数

本調査において調査実施の契約を締結した医療施設数は計119施設であった。登録期間中に登録された症例は計1,581症例（男性：495症例、女性：1,084症例、不明：2症例）であった。

登録症例のうち10mg/日以上増量症例として再登録された症例は計521症例であり、回収不能計10症例（回収不能理由：医師の協力が得られず6症例、本剤の投与なし3症例、未回収1症例）を除く計511症例（男性：174症例、女性337症例）について調査票を回収した。

安全性解析対象症例は、調査票を回収した計511症例のうち、副作用を認めなかった計67症例の投与中止例については、次の理由により解析対象から除外した。

すなわち、来院せず50例（10mg/日初回投与以降来院せず：10症例、投与中に来院しなくなり10mg/日以上投与が12週間未満：40症例）、他剤への切り換え6症例、患者の希望による投与中止4症例、その他の理由7症例（調査票記入時に投与期間が12週間未満：3症例、自己判断で5mg/日に減量・中断：2症例、偶発症〔帯状疱疹〕による一時中断：1例、合併症〔高血圧症・関節リウマチ〕の悪化：1症例）であった。

これらの投与中止 67 症例を除外した 444 症例に、5mg/日投与時に副作用が発現した 2 症例を加えた計 446 症例を安全性解析対象症例とした (Fig.1).

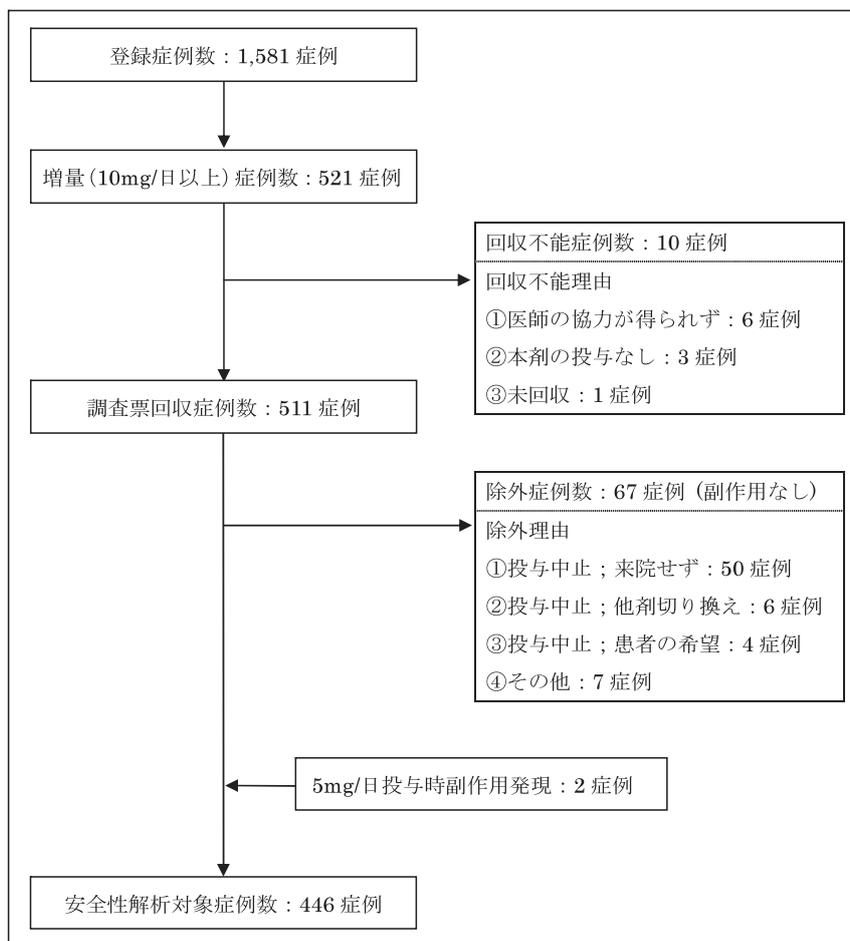
なお、上記の 10mg/日以上以上の投与症例計 444 症例のうち、10mg/日を超えて投与された症例は計 3 症例 (15mg/日:2 症例, 20mg/日:1 症例) であり、その 99.3%にあたる症例が 10mg/日の投与であった。

2) 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景は Table 1 に示したとおりである。安全性解析対象症例のうち、本剤の使用理由 (原疾患) は高脂血症 99.1% (442 症例) に対し、家族性高コレステロール血症 0.9% (4 症例) であり、高脂血症が大多数を占めた。また、原疾患の重症度は、軽症 28.9% (129 症例)、中等症 64.8% (289 症例)、重症 6.1% (27 症例)、不明 0.2% (1 症例) であり、軽症~中等症の割合が多かった。性別では、男性が 35.4% (158 症例)、女性が

64.6% (288 症例) であった。年齢は 49 歳以下が 10.1% (45 症例)、50 歳以上 65 歳未満が 36.8% (164 症例)、65 歳以上が 53.1% (237 症例) と、高齢者が半数以上であった。喫煙に関しての内訳は、喫煙が 15.5% (69 症例)、非喫煙が 80.9% (361 症例)、不明が 3.6% (16 症例) であった。合併症は、有が 71.3% (318 症例)、無が 28.7% (128 症例) であり、その内訳は、肝機能障害 13.9% (62 症例)、腎機能障害 3.1% (14 症例)、高血圧症 42.4% (189 症例)、心疾患 10.3% (46 症例)、糖尿病 18.2% (81 症例)、また、その他の合併症として 24.0% (107 症例) であり、合併症としては高血圧症を有している患者が多かった。本剤投与前の循環器系治療薬については、有が 31.2% (139 症例)、無が 68.8% (307 症例) であった。他に、併用薬は 66.6% (297 症例) で使用しており、主なものは血管拡張薬、血圧降下薬、糖尿病用薬及び消化性潰瘍薬等であった。

Fig.1 症例構成



2. 安全性

1) 副作用発現頻度

安全性解析対象 446 症例中、副作用発現症例数は 8 症例、発現件数は 16 件であり、副作用発現症例率は 1.79%であった (Table 2).

2) 副作用の種類と発現状況

器官別大分類では、消化器 0.67% (3 症例 / 446 症例)、臨床検査値異常、皮膚、その他がそれぞれ 0.45% (各 2 症例 / 446 症例) であった。

副作用の種類別では、主な副作用として痒疹及びクレアチンホスホキナーゼ増加があり、それらの副作用発現率はそれぞれ 0.45% (各 2 症例 / 446 症例) であった。その他の既知の副作用として、嘔気、嘔吐、便秘、腹痛の消化器系副作用が各 1 件 (各 0.22%)、計 4 件、肝機能検査値異常及び腎機能検査値異常の臨床検査値異常が各 1 件 (各 0.22%)、計 2 件、皮膚に関する副作用として発疹が 1 件 (0.22%)、倦怠感、顔面浮腫、眼瞼浮腫が各 1 件 (各 0.22%) であっ

Table 1 安全性解析対象症例 (446 症例) における患者背景

項目	区分	症例数	構成比
対象全体		446	100.0%
性	男	158	35.4%
	女	288	64.6%
年齢	49 歳以下	45	10.1%
	50 歳以上 65 歳未満	164	36.8%
	65 歳以上	237	53.1%
喫煙	喫煙	69	15.5%
	非喫煙	361	80.9%
	不明	16	3.6%
疾患名	高脂血症	442	99.1%
	家族性高コレステロール血症	4	0.9%
投与前重症度	軽症	129	28.9%
	中等症	289	64.8%
	重症	27	6.1%
	不明	1	0.2%
罹病期間	1 年未満	90	20.2%
	1~3 年	73	16.4%
	3 年以上	84	18.8%
	不明	199	44.6%
合併症	有	318	71.3%
	無	128	28.7%
肝機能障害	有	62	13.9%
	無	384	86.1%
腎機能障害	有	14	3.1%
	無	432	96.9%
高血圧症	有	189	42.4%
	無	257	57.6%
心疾患	有	46	10.3%
	無	400	89.7%
糖尿病	有	81	18.2%
	無	365	81.8%
その他	有	107	24.0%
	無	339	76.0%
本剤投与前の循環器系治療薬	有	139	31.2%
	無	307	68.8%
併用薬剤	有	297	66.6%
	無	149	33.4%
アレルギー歴	有	31	7.0%
	無	415	93.0%
副作用歴	有	6	1.3%
	無	440	98.7%

た。また、添付文書に記載のない未知の副作用として、胃不快感、肩こり各1件（各0.22%）、計2件がみられた。

しかしながら、本調査で報告された副作用は、いずれも重篤なものではなく、また、横紋筋融解症についても認められなかった。

3) 患者背景因子別副作用発現状況

Table 3 に安全性解析対象症例 446 例における患者背景因子別にみた副作用発現症例率を示した。

副作用発現症例率において、合併症の項目のうち、「その他の合併症」の有無で有意差が認められた (p=0.0219)。「その他の合併症」有群の5症例の内訳は、関節リウマチ2症例、逆流性食道炎・慢性胃炎1症例、接触性皮膚炎・慢性胃炎1症例、高尿酸

血症・坐骨神経痛1症例であった。また、併用薬の有無に関しては有意差を認めなかったが、有群に副作用発現症例率が高い傾向がみられた (p=0.0564)。

その他、性別、年齢、喫煙等の患者背景因子に関しては、有群と無群の間で有意差を認める項目はなかった。

考 察

本使用成績調査は、シンバスタチン錠5mg「OHARA」の発売にあたり、本剤の増量投与時における横紋筋融解症例の発現に関して調査するために実施した。

調査の結果、増量症例とした444症例のほとんどが10mg/日投与（15mg/日：2症例、20mg/日：

Table2 副作用発現頻度

時 期	使 用 成 績 調 査	
	平成15年7月4日 ～ 平成17年6月30日	
調査施設数	119	
調査症例数	1,581 ^{※1}	446 ^{※2}
副作用の発現症例数	8	8
副作用の発現件数	16	16
副作用の発現症例率	0.51%	1.79%
副作用の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)	
臨床検査	2 (0.13)	2 (0.45)
クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.13)	2 (0.45)
肝機能検査値異常	1 (0.06)	1 (0.22)
腎機能検査値異常	1 (0.06)	1 (0.22)
皮膚	2 (0.13)	2 (0.45)
発疹	1 (0.06)	1 (0.22)
掻痒	2 (0.13)	2 (0.45)
消化器	3 (0.19)	3 (0.67)
嘔気	1 (0.06)	1 (0.22)
嘔吐	1 (0.06)	1 (0.22)
便秘	1 (0.06)	1 (0.22)
腹痛	1 (0.06)	1 (0.22)
胃不快感 ^{※3}	1 (0.06)	1 (0.22)
その他	2 (0.13)	2 (0.45)
肩こり ^{※3}	1 (0.06)	1 (0.22)
倦怠感	1 (0.06)	1 (0.22)
顔面浮腫	1 (0.06)	1 (0.22)
眼瞼浮腫	1 (0.06)	1 (0.22)

※1 本剤を投与し、登録された症例（登録症例）を母数とした。

※2 安全性解析対象症例数

※3 未知の副作用

1 症例) であり, 海外での用量 (通常の開始投与量: 20mg/日, FDA 認可の最高投与量: 80mg/日)⁹⁾ より低い投与量であった。

安全性解析対象 446 症例における副作用発現症例率は 1.79% (8 症例, 16 件) であった。日本で実施されたシンバスタチンの大規模臨床試験¹⁰⁾ の副作用発現症例率 3.3% と比較すると, 本調査における発現症例率が低くなっており, この原因の一つとして投与した観察期間が異なることが考えられる。大規模臨床試験の調査期間は 6 年間 (シンバスタチ

ン平均投与期間が 3.41 年 / 症例) であるのに対し, 本調査は 2 年間 (シンバスタチン 10mg/日以上の平均投与期間が 21.74 週 / 症例) であったため, 本調査期間中に検出されなかった副作用が存在していた可能性も否定できない。

添付文書に記載のない未知の副作用として胃不快感, 肩こりが各 1 件認められたが, いずれも軽微なものであった。また, シンバスタチン錠「OHARA」10mg/日以上投与の 444 症例中 3 症例において, 10mg/日を超える用量が投与されていたが, いず

Table 3 安全性解析対象症例 (446 症例) における副作用発現症例率

要因		症例数	副作用発現			検定
			症例数	件数	症例率	
対象全体		446	8	16	1.79%	—
性	男	158	1	3	0.63%	p=0.2696 ^{a)} (n.s.)
	女	288	7	13	2.43%	
年齢	49 歳以下	45	1	2	2.22%	p=0.9689 ^{b)} (n.s.)
	50 歳以上 65 歳未満	164	3	5	1.83%	
	65 歳以上	237	4	9	1.69%	
喫煙	喫煙	69	2	5	2.90%	p=0.6200 ^{a)} (n.s.)
	非喫煙	361	6	11	1.66%	
	不明	16	0	0	0.00%	
疾患名	高脂血症	442	8	16	1.81%	p=1.0000 ^{a)} (n.s.)
	家族性高コレステロール血症	4	0	0	0.00%	
投与前重症度	軽症	129	3	6	2.33%	p=0.7028 ^{b)} (n.s.)
	中等症	289	5	10	1.73%	
	重症	27	0	0	0.00%	
	不明	1	0	0	0.00%	
罹病期間	1 年未満	90	3	5	3.33%	p=0.3104 ^{b)} (n.s.)
	1~3 年	73	0	0	0.00%	
	3 年以上	84	2	5	2.38%	
	不明	199	3	6	1.51%	
合併症	有	318	8	16	2.52%	p=0.1120 ^{a)} (n.s.)
	無	128	0	0	0.00%	
肝機能障害	有	62	0	0	0.00%	p=0.6068 ^{a)} (n.s.)
	無	384	8	16	2.08%	
腎機能障害	有	14	0	0	0.00%	p=1.0000 ^{a)} (n.s.)
	無	432	8	16	1.85%	
高血圧症	有	189	2	3	1.06%	p=0.4762 ^{a)} (n.s.)
	無	257	6	13	2.33%	
心疾患	有	46	1	2	2.17%	p=0.5844 ^{a)} (n.s.)
	無	400	7	14	1.75%	
糖尿病	有	81	3	5	3.70%	p=0.1624 ^{a)} (n.s.)
	無	365	5	11	1.37%	
その他	有	107	5	11	4.67%	p=0.0219 ^{* a)}
	無	339	3	5	0.88%	
本剤投与前の循環器系治療薬	有	139	5	8	3.60%	p=0.1147 ^{a)} (n.s.)
	無	307	3	8	0.98%	
併用薬剤	有	297	8	16	2.69%	p=0.0564 ^{a)} (n.s.)
	無	149	0	0	0.00%	
アレルギー歴	有	31	1	3	3.23%	p=0.4407 ^{a)} (n.s.)
	無	415	7	13	1.69%	
副作用歴	有	6	0	0	0.00%	p=1.0000 ^{a)} (n.s.)
	無	440	8	16	1.82%	

a) Fisher の正確確率検定 b) χ^2 検定 *; p<0.05 n.s.; 有意差なし

れの症例においても副作用の発現は認めなかった。

筋障害関連副作用として2症例にクレアチンホスホキナーゼの増加が認められたが、ACC/AHA/NHLBIにより定義されている横紋筋融解症⁹⁾及び筋肉痛、脱力感等の初期症状は認められなかった。この点に関しては、かねてより、筋肉痛や脱力感等の筋症状やクレアチンホスホキナーゼ上昇、ミオグロビン尿等、横紋筋融解症の初期症状に関し注意喚起が行われている^{7), 8)}ため、横紋筋融解症に至る以前に本剤の投与中止などの適切な処置が行われたことが考えられる。他に、同副作用が比較的稀な副作用であり、観察期間が限定されていたことも少なからず影響していると思われる。さらに、シンバスタチンによる大規模臨床試験においても横紋筋融解症例は検出されておらず¹⁰⁾、本調査で横紋筋融解症が認められなかったことについては、妥当性のある結果であったと考える。

患者背景因子別にみた副作用発現症例率では、「合併症」の項目のうち、「その他の合併症」を有する場合に有意差を認めたが、その内訳をみると、とくに副作用発現症例率に影響を及ぼすものではなく、主要な合併症以外の複数の合併症を、“その他の合併症”として、1つの項目にまとめたことによるもので、安全性に関わる特定の傾向を示す結果ではないと考える。

また、併用薬の有無に関しては、有群に副作用発現症例率が高い傾向がみられた ($p=0.0564$)。このことは、複数の薬剤が併用投与されたことにより、副作用の発現が増加したものといえる。

本調査の結果、横紋筋融解症及び他の重篤副作用の発現は認められず、シンバスタチン錠「OHARA」の10mg/日以上投与時の安全性には特に問題はないと考えられた。

まとめ

シンバスタチン錠「OHARA」が10mg/日以上を12週間以上投与された症例を対象に、使用成績調査を実施し、以下の結果を得た。

安全性解析対象446症例における副作用発現症例率は1.79% (8/446症例)であり、主な副作用は痒痒及びクレアチンホスホキナーゼ増加が各2件(0.45%)であった。未知の副作用として胃不快感、肩こりが各1件報告されたが、横紋筋融解症の発現

は認めなかった。

本調査結果は、平成17年9月29日に当局へ「シンバスタチン錠「OHARA」市販後調査報告書」として提出した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本使用成績調査に多大なご協力を賜り、貴重な情報をご提供いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 厚生労働省：第6表 性別にみた死因順位（第10位まで）別死亡数・死亡率（人口10万対）・構成割合。平成18年人口動態統計（確定数）の概況。厚生労働省ホームページ，2007
- 2) 日本動脈硬化学会：高脂血症治療ガイド2004年版。第1版，日本動脈硬化学会，南山堂，東京，2004，4-9
- 3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994 ; 344 : 1383-9.
- 4) Matsuzaki M., Kita T., Mabuchi H., *et al.*; Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J.*, 2002 ; 66 : 1087-95.
- 5) Mabuchi H., Kita T., Matsuzaki M., *et al.*; Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J.*, 2002 ; 66 : 1096-100.
- 6) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版。第1版，日本動脈硬化学会，東京，2007，39-49
- 7) 厚生省薬務局：高脂質血症治療薬（フィブラート系薬剤，HMG-CoA還元酵素阻害剤）と横紋筋融解症。医薬品副作用情報 No. 112（1992）
- 8) 厚生省薬務局：プラバスタチンナトリウム，シンバスタチンと横紋筋融解症。医薬品副作用情報 No. 119（1993）
- 9) Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, *et al.*; ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J. Am Coll Cardiol.*, 2002 ; 40 : 567-72.
- 10) Matsuzawa Y., Kita T., Mabuchi H., *et al.*; Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients. *Circ J.*, 2003 ; 67 : 287-94.