

## HMG-CoA 還元酵素阻害薬とフィブレート系薬剤の原則併用禁忌について

平成 30 年 9 月 25 日

医薬安全対策課

## 1. 背景

- (1) HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下「スタチン」という。）は、「高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症」等、フィブレート系薬剤（以下「フィブレート」という。）は、「高脂血症（家族性を含む）」等を効能・効果とする医薬品である。両剤の併用に関しては、添付文書の「原則禁忌」の項で、「腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に併用する場合には、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] 」と注意喚起されている。
- (2) 一方、日本動脈硬化学会より、以下の理由から、スタチンとフィブレートの併用に関して原則禁忌を見直すよう要望された。
- ・ 欧米において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に対しても一部の薬剤を除きスタチンとフィブレートの併用は可能とされていること。
  - ・ 動脈硬化性疾患の予防・治療には、高 LDL コレステロール血症だけでなく、高トリグリセリド血症及び低 HDL コレステロール血症に対する治療の重要性が注目されており、それぞれに適応されるスタチンとフィブレートの併用が臨床現場で求められていること。

## 2. 調査結果

## (1) 海外の規制状況

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者におけるスタチンとフィブレートとの併用に関する禁忌の設定はない（EU・米国）。

なお、EU・米国ともに腎機能の状態にかかわらず、gemfibrozil とシンバスタチンとの併用は禁忌とされている。また、EUではロスバスタチン40 mgとフィブレートとの併用が禁忌とされているが、米国では禁忌とされていない。（報告書 4～9 ページ）

※ gemfibrozil は国内未承認。

## (2) 国内外ガイドライン

国内承認薬、国内承認用量内において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者でのスタチンとフィブレートとの併用は禁忌とされていない。

（報告書 9～11 ページ）

### (3) 製造販売後調査、国内副作用報告

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められ、かつ、スタチンとフィブラートを併用した症例は少なく、安全性に関する情報は限定的であるが、併用した場合に横紋筋融解症が発現したとの報告が得られている。(報告書12～20ページ)

### 3. 今後の方針

- 上記調査結果を踏まえ、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者におけるスタチンとフィブラートの併用について、必要な注意喚起を継続しつつ、「原則禁忌」から「重要な基本的注意」に記載を変更してはどうか。
- 変更にあたっては、以下のような報告もあわせて考慮し、変更後の注意喚起のあり方を検討してはどうか。
  - ・ 米国において、1999年にgemfibrozilとセリバスタチンとの併用が禁忌とされ、2001年にはセリバスタチンが販売停止（日本においても、同年に販売停止）となったが、米国で報告されたセリバスタチンの横紋筋融解症の死亡症例31例のうち、12例でgemfibrozilが併用されていたこと。
  - ・ 2型糖尿病患者を対象とした大規模試験ACCORD(the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)の脂質に関するサブグループ試験であるACCORD-Lipidにおいて、2500人以上の患者に対して平均4.7年間フォローアップしたところ、フェノフィブレートとシンバスタチンとの併用で横紋筋融解症を含む筋肉障害についてプラセボとシンバスタチン併用群とで有意な差がなかったこと。