

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。

HMG-CoA還元酵素阻害剤と フィブレート系薬剤の併用に関する 使用上の注意改訂のお知らせ

2018年10月

東和薬品株式会社

このたび、HMG-CoA還元酵素阻害剤とフィブレート系薬剤の「使用上の注意」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は、改訂内容にご留意いただき、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

該当製品名

分類	一般名	製品名
HMG-CoA還元酵素阻害剤	アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンOD錠5mg/10mg「トーワ」 アトルバスタチン錠5mg/10mg「トーワ」
	アムロジピンベシル酸塩・ アトルバスタチンカルシウム水和物	アマルエット配合錠1番/2番/3番/4番「トーワ」
	シンバスタチン	シンバスタチン錠5mg/10mg/20mg「トーワ」
	ピタバスタチンカルシウム水和物	ピタバスタチンCa・OD錠1mg/2mg/4mg「トーワ」 ピタバスタチンCa錠1mg/2mg/4mg「トーワ」
	プラバスタチンナトリウム	プラバスタチンNa錠5mg/10mg「トーワ」
	ロスバスタチンカルシウム	ロスバスタチンOD錠2.5mg/5mg/10mg「トーワ」 ロスバスタチン錠2.5mg/5mg/10mg「トーワ」
フィブレート系薬剤	ベザフィブレート	ベザフィブレート徐放錠100mg/200mg「トーワ」

1. 改訂内容及び改訂理由

(平成30年10月16日付薬生安発1016第1号厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂及び自主改訂)

腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」等に注意喚起を移行いたしました。

改訂理由

一般社団法人日本動脈硬化学会より「HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）とフィブレート系薬剤の併用に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出されました。

これを受け、平成30年度第8回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成30年9月25日開催）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おけるスタチンとフィブレートの併用に関する注意喚起について審議が行なわれました。

その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」等に注意喚起を移行することが適切であると判断されたため、使用上の注意を改訂いたしました。

参考：平成30年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000206683_00001.html

改訂内容の詳細は次頁を参照ください。

◆HMG-CoA 還元酵素阻害剤・フィブレート系薬剤共通 (_____ : 追記、_____ : 削除)

●アトルバスタチン OD 錠 5mg/10mg・錠 5mg/10mg「トーフ」の記載例

改 訂 後	改 訂 前															
(原則禁忌 記載削除)	<p>【<u>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)</u>】 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレ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。〔<u>横紋筋融解症があらわれやすい。</u>〕(「相互作用」の項参照)〕</p>															
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>3) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレ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。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。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p style="text-align: center;">(該当する記載なし)</p>															
(原則併用禁忌 記載削除)	<p>3. 相互作用</p> <p>2) <u>原則併用禁忌(原則として併用しないこと)</u> 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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等</td> <td>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)の上昇、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。</td> <td>機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 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</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	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)の上昇、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。	機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 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									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	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)の上昇、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。	機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 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														
<p>3. 相互作用</p> <p>2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等</td> <td>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し、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との報告がある。</td> <td>機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 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</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ニコチン酸製剤 ニセリトロール等</td> <td></td> <td>機序: ニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	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し、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との報告がある。	機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 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	ニコチン酸製剤 ニセリトロール等		機序: ニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害	<p>3. 相互作用</p> <p>3) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等</td> <td>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し、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との報告がある。</td> <td>機序: フィブレート系薬剤又はニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等	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し、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との報告がある。	機序: フィブレート系薬剤又はニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	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し、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との報告がある。	機序: フィブレート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 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														
ニコチン酸製剤 ニセリトロール等		機序: ニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等	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し、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との報告がある。	機序: フィブレート系薬剤又はニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子: 腎機能障害														

◆シンバスタチン錠「トーフ」 (_____: 追記)

他のスタチンとの整合性を考慮し、「1.慎重投与」に追記いたしました。

改訂後	改訂前
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 5) <u>フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）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）」</u>	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (該当する記載なし)

2. その他の改訂内容及び改訂理由

◆ロスバスタチンOD錠・錠「トーフ」 (_____: 追記、_____: 削除)

相互作用の相手薬剤と整合性をとるため、「相互作用 併用注意」の項を改訂いたしました。

改訂後			改訂前		
3. 相互作用 2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 3) 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル アタザナビル/ リトナビル ダルナビル/ リトナビル <u>グレカプレビル・ビブレンタスビル</u>	ロスバスタチンとロピナビル・リトナビルを併用したときロスバスタチンのAUCが約2倍、Cmaxが約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約3倍、Cmaxが7倍、ダルナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約1.5倍、Cmaxが約2.4倍上昇したとの報告がある。またロスバスタチンと <u>グレカプレビル・ビブレンタスビル^{注2)}</u> を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.2倍、Cmaxが約5.6倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤がOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。	ロピナビル・リトナビル アタザナビル/ リトナビル ダルナビル/ リトナビル	ロスバスタチンとロピナビル・リトナビルを併用したときロスバスタチンのAUCが約2倍、Cmaxが約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約3倍、Cmaxが7倍、 <u>またダルナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約1.5倍、Cmaxが約2.4倍上昇したとの報告がある。</u>	左記薬剤がOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
<u>グラゾプレビル/エルバスビル</u>	ロスバスタチンと <u>グラゾプレビル^{注2)}</u> 及びエルバスビルを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.3倍、Cmaxが約5.5倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤がBCRPの機能を阻害する可能性がある。			
注2) 他社が実施した承認用量外の用量における試験結果に基づく。					

◆アトルバスタチンOD錠・錠「トーフ」、アマルエット配合錠「トーフ」 (_____: 追記)

相互作用の相手薬剤と整合性をとるため、「相互作用 併用注意」の項を改訂いたしました。

●アトルバスタチンOD錠5mg/10mg・錠5mg/10mg「トーフ」の記載例

改訂後			改訂前		
3. 相互作用 2) 併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 3) 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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
レテルモビル	レテルモビルとの併用により本剤の血漿中薬物濃度が上昇した(Cmax:2.17倍、AUC _{0-∞} :3.29倍)との報告がある。	機序:レテルモビルによるCYP3Aの阻害、本剤の肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の阻害が考えられている。			(該当する記載なし)

◆該当品目

以下の記載整備を行いました。

「急性腎不全」→「急性腎障害」

参考：医薬品・医療機器等安全性情報No.341 <http://www.pmda.go.jp/files/000216852.pdf>

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No.274（2018年11月）に掲載の予定です。

また、最新添付文書は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）及び弊社「東和薬品医療関係者向けサイト」（<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/>）に掲載いたします。


製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

【製品情報お問い合わせ先】

学術部DIセンター

 0120-108-932