

調査結果報告書

平成 30 年 9 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一 般 名]	別添 1 のとおり
[販 売 名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[備 考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

II. 今回の調査の経緯

ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A (以下、「HMG-CoA」) 還元酵素阻害剤 (以下、「スタチン」) は、「高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症」又は「高脂血症 家族性高コレステロール血症」、フィブラート系薬剤 (以下、「フィブラート」) は、「高脂血症 (家族性を含む)」又は「高脂質血症」を効能及び効果として製造販売承認されている。

両剤の併用に関しては、添付文書の「原則禁忌」の項に、「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のみ併用すること [横紋筋融解症があらわれやすい] 」と記載されている。

現在の記載に至る経緯は以下のとおりである。

平成 6 年 5 月より、ベザフィブラートの「慎重投与」の項に「HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン) を投与中の患者」及び「相互作用」の項に「HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン) との併用により横紋筋融解症があらわれやすいので注意すること。」と記載していた¹⁾ が、その後も横紋筋融解症の副作用が継続して報告されていた。

ベザフィブラートの再審査時 (平成 11 年 3 月) において、スタチン併用例で横紋筋融解症が発現した症例のうち、多くが、投与前の血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL を超えていたことから、再審査結果に基づく改訂とあわせて、「禁忌」及び「併用禁忌」の項に「血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL を超え、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与中の患者」が設定された。

当該改訂の後、ベザフィブラートは、腎機能に異常がある患者では、血中濃度が上昇しやすく、スタチンとの併用は横紋筋融解症のリスクがあるものの、医療現場においては、ベザフィブラートとスタチンが併用される患者が存在することから、「禁忌」及び「併用禁忌」の項から「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の項に移行し、「原則禁忌」の項の記載は「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 HMG-CoA 還元酵素阻害薬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のみ併用すること。」とされた。また、スタチン及びその他のフィブラートについても使用上の注意の整合が図られた (平成 11 年 6 月 16 日付け医薬安第 61 号厚生省医薬安全局安全対策課長通知)。

平成 30 年 4 月 11 日、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) とフィブラ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 (以下、「安全対策課」) に提出された。

当該学会は、欧米においては原則禁忌の制限なくスタチンとフィブラートが長年併用されている医療実態があること、本邦においても併用治療のニーズがあること等から、腎機能

¹⁾ 「相互作用」での記載は、平成 7 年 5 月に「併用に注意すること HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン) [横紋筋融解症があらわれることがある。] 」と改訂された。

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関する原則禁忌に係る添付文書の改訂を要望するとのことであった。

安全対策課は、平成 30 年 7 月 30 日付けで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、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ラート併用時の安全性（原則禁忌解除の妥当性）について調査を依頼した。機構は当該依頼を受け、添付文書改訂について検討した。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目（別添 1 参照）についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査

1. スタチンとフィブラートの併用に係る海外添付文書の記載状況

スタチン、フィブレート単剤の米国及び EU 添付文書における、スタチンとフィブレート
の併用に関する使用上の注意に関する記載は、以下のとおりである。

1.1 米国添付文書

1.1.1 スタチンの米国添付文書の記載状況

Contraindications

- gemfibrozil（本邦未承認）との併用は禁忌である。（シンバスタチン）

Dosage and Administration

- スタチンとフィブラートを併用する場合は、一般的に慎重に使用すべきである。（アトルバスタチン）
- ロスバスタチンと gemfibrozil との併用は避けるべきである。併用が避けられない場合は、ロスバスタチン 1 日 1 回 5 mg から開始し、10 mg を超えるべきではない。（ロスバスタチン）

Warnings and Precautions

- フィブリン酸誘導体との併用によりミオパチーのリスクが増加する。併用する場合には、ベネフィットとリスクを慎重に考慮し、特に投与初期の数カ月や以降の用量調節期において、患者の兆候や筋肉痛、圧痛あるいは筋力低下の症状を注意深く観察すべきである。併用する場合には低用量からの開始及び維持用量を考慮すべきである。定期的な CPK²⁾ 測定が考慮されるが、重篤なミオパチーの発現を防ぐことは保証されていない。（アトルバスタチン）
- シンバスタチンと gemfibrozil との併用は禁忌である。その他のフィブレートとシンバスタチンを処方する場合は、単剤においてもミオパチーを起こすことが知られており、併用によりリスクが増加するため注意して使用すべきである。その他のフィブレートと併用する場合は、潜在的なリスクとベネフィットを慎重に考慮すべきである。（シンバスタチン）
- フィブレートとの併用はミオパチーのリスクが増加する可能性がある。併用する場合は注意して使用すべきである。（ピタバスタチン）
- フィブレートとの併用によりミオパチーのリスクが増加する。フィブレート単独においても時にミオパチーに関連している可能性がある。フィブレート併用による潜在的なリスクとベネフィットを慎重に考慮すべきである。（プラバスタチン）
- フィブレートとの併用により、ミオパチー／横紋筋融解症のリスクが増加する。（フルバスタチン）

²⁾ Creatine phosphokinase（CK 又は CPK）：クレアチンホスホキナーゼ

- フィブラートや gemfibrozil との併用によりミオパチーのリスクは増加する可能性がある。(ロスバスタチン)

Drug Interactions

- シンバスタチンと gemfibrozil との併用は禁忌である。(シンバスタチン)
- ミオパチー／横紋筋融解症のリスクが増加するため gemfibrozil との併用は避けるべきである。(アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン)
- その他のフィブラートとスタチンの併用により、ミオパチーのリスクが増加することが知られているため、併用する場合には注意しながら投与すべきである。(アトルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン)
- その他のフィブラートとシンバスタチンを処方する場合には注意しながら投与すべきである。(シンバスタチン)
- gemfibrozil はロスバスタチンの曝露量を著しく増加させる。ミオパチー／横紋筋融解症のリスクが増加するため gemfibrozil との併用は避けるべきである。併用する場合は、ロスバスタチン 1 日 1 回 10 mg を超えるべきではない。ロスバスタチンとフェノフィブラートの併用によるロスバスタチンあるいはフェノフィブラートの AUC³⁾ の増加は臨床的に有意な増加ではない。フェノフィブラートとスタチンの併用により、ミオパチーのリスクが増加することが知られているため、フェノフィブラートとロスバスタチンを処方し併用する場合には注意して使用すべきである。(ロスバスタチン)

1.1.2 フィブラートの米国添付文書の記載状況

Warnings and Precautions

- フィブラート、特に gemfibrozil とスタチンとの併用は横紋筋融解症のリスクが増加することが観察研究のデータから示唆されている。脂質値の変化によるベネフィットが併用によるリスクを上回らない限り、併用は避けるべきである。(フェノフィブラート)

1.2 EU 添付文書

1.2.1 スタチンの EU 添付文書の記載状況

Posology and method of administration

- シンバスタチンを gemfibrozil 又はフェノフィブラート以外のフィブラートと併用する場合には、1 日 10 mg を超えるべきではない。(シンバスタチン)
- フィブラートとの併用が必要な場合は、ベネフィットとリスクを慎重に考慮すべきである。(フルバスタチン)

Contraindications

³⁾ Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma : 血漿中濃度－時間曲線下面積

- gemfibrozil との併用は禁忌である。（シンバスタチン）
- フィブラートとの併用はミオパチー／横紋筋融解症の素因であり、ロスバスタチン 40mg とフィブラートとの併用は禁忌である（ロスバスタチン）。

Special warnings and precautions for use

- ミオパチーのリスクは gemfibrozil 及びその他のフィブリン酸誘導体との併用により増加する可能性がある。可能であれば、代替治療を考慮すべきである。併用投与が必要な場合には、ベネフィットとリスクを慎重に考慮すべきである。（アトルバスタチン）
- シンバスタチンと gemfibrozil との併用は禁忌である。ミオパチーと横紋筋融解症のリスクが増加するため、フェノフィブラートを除くフィブラートと併用する場合はシンバスタチン 1 日 10 mg を超えるべきではない。フェノフィブラートとシンバスタチンを処方する場合は、それぞれ単剤においてもミオパチーを引き起こす可能性があるため、注意すべきである。（シンバスタチン）
- ミオパチーを起こすことが知られている薬剤を服用している患者には、ピタバスタチンを注意して使用すべきである（e.g. フィブラート）。（ピタバスタチン）
- 他のスタチンと同様、プラバスタチンとフィブラートとの併用は推奨されない。フィブラート単独使用で時にミオパチーと関連している。スタチンとフィブラートとの併用は一般的に避けるべきである。（プラバスタチン）
- ミオパチーのリスクは、その他のスタチンとフィブラートとの併用で増加することが報告されている。これらの併用薬を投与中の患者には慎重に使用すべきである。（フルバスタチン）
- ロスバスタチンは、その他のスタチンと同様に、ミオパチー／横紋筋融解症の素因のある患者には慎重に処方すべきであり、当該要因にはフィブラートとの併用投与が含まれる。臨床試験において、ロスバスタチンと併用治療を行った少数の患者において、骨格筋への作用が増加するエビデンスは認められなかった。しかしながら、gemfibrozil を含むフィブリン酸誘導体とその他のスタチンとの併用により筋炎やミオパチーの増加が認められている。gemfibrozil はスタチンとの併用によりミオパチーのリスクが増加する。したがって、ロスバスタチンと gemfibrozil との併用は推奨されない。ロスバスタチンとフィブラートとの併用により脂質値が変化するベネフィットと併用による潜在的リスクを慎重に考慮すべきである。ロスバスタチン 40 mg とフィブラートとの併用は禁忌である。（ロスバスタチン）

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

- ミオパチーのリスクは、フィブリン酸誘導体のようなミオパチーを誘導する可能性のある薬剤との併用により増加する可能性がある。フィブラートの単独使用は、時に横紋筋融解症を含む筋関連事象と関連する。筋関連事象が発現するリスクはフィブリン酸

誘導体との併用により増加する可能性がある。併用が避けられない場合は、治療目的の達成のため最低用量のアトルバスタチンを使用し、適切に患者を観察すべきである。

(アトルバスタチン)

- 横紋筋融解症を含むミオパチーのリスクがフィブラートとの併用により増加する。加えて、gemfibrozil とシンバスタチンとの薬物動態的相互作用により、シンバスタチンの血漿中濃度が増加する。シンバスタチンとフェノフィブラートを併用した場合のミオパチーのリスクが、各薬剤の個々のリスクの合計を超えるというエビデンスはない。
(シンバスタチン)
- gemfibrozil は simvastatin acid の AUC を 1.9 倍増加させ、これはグルクロン酸抱合経路及び／あるいは OATP⁴⁾ 1B1 の阻害による可能性がある。gemfibrozil との併用は禁忌である。
(シンバスタチン)
- フィブラートの単独使用は、時にミオパチーと関連している。フィブラートとスタチンとの併用は、ミオパチーと横紋筋融解症のリスクの増加と関連する。ピタバスタチンとフィブラートを併用する場合は注意して投与すべきである。薬物動態試験の結果、ピタバスタチンと gemfibrozil との併用でピタバスタチンの AUC が 1.4 倍、フェノフィブラートとの併用で AUC が 1.2 倍増加した。
(ピタバスタチン)
- フィブラートの単独使用は、時にミオパチーと関連している。横紋筋融解症を含む筋関連の有害事象のリスクは、フィブラートとその他のスタチンとの併用により増加することが報告されている。これらのプラバスタチンによる有害事象は除外できないため、一般的にプラバスタチンとフィブラート (e.g. gemfibrozil、フェノフィブラート) との併用は避けるべきである。併用が必要な場合は、慎重に患者の臨床監視及び CK のモニタリングを実施すること。
(プラバスタチン)
- フルバスタチンとベザフィブラート、gemfibrozil との併用投与で、フルバスタチンあるいはその他の脂質低下薬のバイオアベイラビリティに臨床的に意義のある影響はない。フィブラートとスタチンとの併用によりミオパチー又は横紋筋融解症のリスク増加が認められているため、ベネフィットとリスクを慎重に考慮し、フィブラートとの併用は慎重に使用する場合のみとすべきである。
(フルバスタチン)
- ロスバスタチンと gemfibrozil との併用により、ロスバスタチンの C_{max}⁵⁾ と AUC は 2 倍増加した。特定の相互作用試験のデータより、フェノフィブラートとの薬物動態学的な相互作用は期待されないが、薬力学的な相互作用が起こる可能性がある。gemfibrozil、フェノフィブラート、又はその他のフィブラートを単独で投与した場合にミオパチーを起こす可能性があるため、ロスバスタチンとの併用によりミオパチーのリスクが増加する。ロスバスタチン 40 mg とフィブラートとの併用は禁忌である。フィブラートと併用する場合には 5 mg から投与開始すべきである。
(ロスバスタチン)

⁴⁾ Organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド

⁵⁾ Maximum concentration of analyte in plasma : 最高血漿中濃度

- ロスバスタチンの曝露量を増加させることが知られている薬剤との併用が必要な場合、ロスバスタチンの用量を調節すべきである。ロスバスタチンの AUC が約 2 倍以上の増加が予測される場合は、ロスバスタチンを 1 日 5 mg から開始すること。ロスバスタチンの 1 日最大用量は、例えば gemfibrozil (1.9 倍増加) とロスバスタチン 20 mg など相互作用のある薬剤との併用を避け、ロスバスタチン単独投与で予測される曝露量が 1 日 40 mg を超えないよう調節すべきである。(ロスバスタチン)

1.2.2 フィブラートの EU 添付文書の記載状況

Contraindications

- ミオパチーの素因のある患者では、ベザフィブラートとスタチンとの併用は禁忌である。(ベザフィブラート)

Special warnings and precautions for use

- フェノフィブラートとその他のフィブラート又はスタチンと併用した場合、特に筋障害が存在する患者では、筋毒性のリスクが増加する可能性がある。フェノフィブラートとスタチン、又はその他のフィブラートとの併用処方、重篤な混合型脂質異常症で心血管リスクが高く筋障害の既往のない患者にすべきであり、潜在的な筋毒性に対して綿密にモニタリングをすべきである。(フェノフィブラート)
- フェノフィブラート単独又はスタチンとの併用により、可逆的な血清クレアチニンの増加が報告されている。血清クレアチニンの上昇は一般的に時間の経過とともに安定するが、長期間の投与により血清クレアチニンが持続的に増加するエビデンスはなく、投与中止によりベースラインまで回復する傾向であった。臨床試験において、血清クレアチニンのベースラインからの増加が 30 $\mu\text{mol/L}$ 超の患者割合は、フェノフィブラートとシンバスタチン併用で 10%、スタチン単独で 4.4%であった。併用投与の患者の 0.3% で 200 $\mu\text{mol/L}$ を超える、臨床的に意義のあるクレアチニンの増加が認められた。クレアチニンが正常基準値上限の 50%を超えた場合、治療を中止すべきである。投与開始後 3 カ月はクレアチニンを測定し、その後も定期的な測定が推奨される。(フェノフィブラート)
- スタチンとフィブラートとの併用は、ミオパチーの発現頻度を増加させ、重篤化させることが示されているため、ベザフィブラートとスタチンとの併用は慎重にするべきである。患者に症状を説明するべきであり、ミオパチーの兆候と CPK の増加をモニタリングし、ミオパチーの兆候が認められた場合は併用中止すべきである。併用はミオパチーの素因のある患者にするべきではない。(ベザフィブラート)

Interaction with other medical products and other forms of interaction

- 重篤な筋毒性のリスクはフィブラートをスタチン又はその他のフィブラートと併用した場合に増加する。このような併用治療は慎重にすべきであり、筋毒性の兆候を綿密に観察すること。現在、フェノフィブラートがシンバスタチンの薬物動態に影響すると示唆されたエビデンスはない。（フェノフィブラート）
- スタチンとフィブラートの相互作用は、投与する薬剤の組み合わせにより、その性質や強度が変わる可能性がある。これら2つのクラスの薬剤の薬学的相互作用は、場合によっては、ミオパチーのリスク増加に関与している可能性があり、各スタチンの推奨用量は関連製品のSPC⁶⁾を参照すること。（ベザフィブラート）

2. 国内外のガイドライン

スタチンとフィブラートとの併用に関して、以下の内容が記載されている。

2.1 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版⁷⁾

スタチンはLDL-C⁸⁾が高い脂質異常症が適応となり、現在LDL-Cをもっとも効果的に低下させる薬剤のひとつである。スタチンの副作用としては、肝障害、CK上昇、筋脱力等などのミオパチー様症状、並びに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極めて稀ながら報告されている。フィブラート、ニコチン酸誘導体、シクロスポリン、エリスロマイシン等の併用で当該リスクは増加する。

フィブラートは高TG⁹⁾血症に対して最も効果的な薬剤である。特に、レムナントリポ蛋白の異化も亢進するため、III型高脂血症においては著効する。また、HDL-C¹⁰⁾を増加させる効果も強い。主な副作用としては、腎機能障害患者に使用すると横紋筋融解症を起こしやすいため注意が必要である。

フィブラートのスタチンへの併用療法は、動脈硬化性疾患発症抑制に有効である（エビデンスレベル2¹¹⁾、推奨レベルB¹²⁾）。海外で行われた2型糖尿病患者（一次予防、二次予防いずれも含む）を対象としたACCORD-LIPIDのサブ解析では、フィブラートのスタチンへの追加投与はTG 204 mg/dL以上かつHDL-C 34 mg/dL未満の群の動脈硬化性疾患発症を予防する可能性が示唆されている。

2.2 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults（米国）¹³⁾

⁶⁾ Summary of Product Characteristics

⁷⁾ 日本動脈硬化学会編、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版。日本動脈硬化学会、2017

⁸⁾ Low density lipoprotein-cholesterol：低比重リポタンパクコレステロール

⁹⁾ Triglyceride：トリグリセリド

¹⁰⁾ High density lipoprotein-cholesterol：高比重リポタンパクコレステロール

¹¹⁾ 治療・診断に関するエビデンスレベルの分類、エビデンスレベル 2: 前向きコホート研究およびそれらのメタ解析/システマティック・レビュー、（事前に定めた）ランダム化比較試験サブ解析

¹²⁾ 推奨レベル B: 弱い推奨

¹³⁾ Neil J. Stone et al, 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Circulation. 2014; 129[suppl 2]: S1-S45.

筋症状及び横紋筋融解症のリスクが増加するため、スタチン治療中の患者に gemfibrozil を開始すべきではない (NHLBI Grade B¹⁴⁾、NHLBI Evidence Statements 46¹⁵⁾、ACC/AHA COR III Harm・ACC/AHA LOE B¹⁶⁾)。

フェノフィブラートは、TG 500 mg/dL 以上の場合の ASCVD¹⁷⁾ のリスク低減又は TG 低下のベネフィットが有害事象の潜在的なリスクを上回ると判断される場合に限り、低強度又は中強度のスタチンとの併用を考慮する (NHLBI Grade E¹⁸⁾、ACC/AHA COR IIb・ACC/AHA LOE C¹⁹⁾)。

2.3 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE (米国)²⁰⁾

フィブリン酸誘導体 (gemfibrozil、フェノフィブラート、フェノフィブリン酸) はスタチンとの併用でミオパチー／横紋筋融解症が知られており、gemfibrozil で稀に起こり、フルバスタチンを除く全てのスタチンでリスクは増加する。相互作用はフェノフィブラート又はフェノフィブリン酸でより少ないが、スタチンによる明らかな違いはない。

稀ではあるが、フィブラーは筋炎、筋肉痛／ミオパチー又は横紋筋融解症との関連があり、当該リスクはスタチンとの併用により増加する (EL 4; NE²¹⁾)。

横紋筋融解症は稀ではあるが、報告されている割合はスタチン単独で10,000例あたり0.44例/年、スタチンとフィブラー併用で10,000例あたり5.98例/年であり、横紋筋融解症に関連する症例の死亡率が高いため、報告される症状には綿密な注意が必要である (EL 1;MRCT、EL 1; RCT²²⁾)。

TG 増加は生活習慣の変化によりしばしば効果的に治療できるが、フィブラーとスタチンとの併用は、低 HDL-C 血症を伴う高 TG 血症の多くの患者にとって、適切な選択肢である可能性がある (EL 1;RCT)。

2.4 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias (欧州)²³⁾

¹⁴⁾ Grade B: Moderate Recommendation

¹⁵⁾ Most RCTs of moderate-intensity statin therapy and all RCTs of high-intensity statin therapy excluded subjects with serious comorbidities and other conditions or concomitant drug therapy predisposing to adverse events from statin therapy.

¹⁶⁾ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful. Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies.

¹⁷⁾ Atherosclerotic cardiovascular disease : 動脈硬化性心血管疾患

¹⁸⁾ Grade E: Expert Opinion

¹⁹⁾ Recommendation's usefulness/efficacy less well established. Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care.

²⁰⁾ Paul S. Jellinger et al. AACE 2017 Guidelines AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE.; Endocr Pract 2017: Suppl2; 23; 1-87

²¹⁾ No evidence

²²⁾ Strong evidence. Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT), Randomized controlled trial (RCT).

²³⁾ Alberico L et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.; European Heart Journal 2016: 37; 2999-3058

スタチンとフィブラートとの併用はミオパチーのリスクを高める可能性がある。当該リスクは gemfibrozil で最も高く、gemfibrozil とスタチンとの併用は避けるべきである。スタチンと、フェノフィブラート、ベザフィブラート等の他のフィブラートを併用した場合のミオパチーのリスク増加は小さいと考えられる。

高TG血症の薬物療法について、スタチン治療にもかかわらずTG 2.3 mmol/L (200 mg/dL) 超の高リスク患者には、スタチンとフェノフィブラートとの併用を考慮する (Class IIb²⁴⁾、Level C²⁵⁾)。

スタチン単独治療と比較して、フィブラート併用によりミオパチーのリスクは5.5倍となると報告されている。ミオパチーのリスクは慢性腎臓病患者でより高く、フィブラートとスタチンの組み合わせによってリスクは異なり、フィブラートとスタチンの薬理的相互作用によるものである。スタチンのグルクロン酸抱合において、フィブラートの種類によりこの作用は異なる。gemfibrozil はスタチンのグルクロン酸抱合の経路を介してスタチンの代謝を阻害し、スタチンの血漿中濃度を明らかに増加させる。フェノフィブラートは gemfibrozil とは代謝経路が異なるため、併用によるミオパチーのリスクは少ない。

混合型脂質異常症の併用薬物療法については、ミオパチーのモニタリングをしながらスタチンとフィブラートを併用することも考えられるが、gemfibrozil との併用は避けるべきである。

3. 公表文献

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との併用に関する国内外の文献は、以下の1報であった。

Intern Med.2011; 50; 845-53

米国医薬食品局 (FDA) の Adverse Event Reporting System (AERS) データベースから、2004年1月～2009年12月に報告された薬剤関連横紋筋融解症 8,610例を収集し、後向き解析を行った。

スタチン関連の横紋筋融解症は 2,523例あり、フィブリン酸誘導体との併用は 220例 (8.7%) であった。致命的転帰の割合は、スタチン単独で 9.7 [95%CI: 8.5, 11.0] %、スタチンとフィブリン酸誘導体との併用で 5.5 [95%CI: 2.8, 9.3] % であった (オッズ比 0.54 [95%CI: 0.28, 1.01]、 $p=0.0392$; Fisher's exact test)。

スタチン関連の横紋筋融解症 2,523例のうち、996例 (39.5%) は腎機能障害を合併していた。致命的転帰の割合は、腎機能障害の合併例で 13.5 [95%CI: 11.4, 15.8] %、非合併例で 6.6 [95%CI: 5.4, 8.0] % であった (オッズ比 2.19 [95%CI: 1.66, 2.91]、 $p<0.0001$; Fisher's exact test)。

²⁴⁾ Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion. May be considered.

²⁵⁾ Consensus of Opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

スタチンとフィブリン酸誘導体との併用 220 例のうち、腎機能障害の合併例は 114 例、非合併例は 106 例であった。致死性転帰の割合は、腎機能障害合併例で 10.5 [95%CI: 5.6, 17.7] %、非合併例で 0.0 [95%CI: 0.0, 3.4] %であった（オッズ比 0.00 [95%CI: 0.00, 0.43]、 $p=0.0006$; Fisher's exact test）。

4. 製造販売後調査等

調査対象品目の製造販売業者が実施した、製造販売後調査におけるスタチンとフィブレートとの併用時の安全性について、以下のとおり製造販売業者から報告された。

4.1 アトルバスタチン

①使用成績調査

実施期間：平成 12 年 6 月 1 日～平成 15 年 5 月 31 日

安全性解析対象症例 4,805 例のうち、副作用は 576 例（12.0%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 109 例に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 109 例であった。重篤 2 例（0.04%）、非重篤 107 例（2.2%）であった。転帰は回復 46 例（1.0%）、軽快 19 例（0.4%）、未回復 19 例（0.4%）、不明 25 例（0.5%）であった。

横紋筋融解症関連事象発現例のうち、フィブレートとの併用は 1 例（0.9%）であった。非重篤の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、転帰は回復であった。原則併用禁忌に該当すると考えられた症例（腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合）ではなかった。

②特定使用成績調査（長期使用）

実施期間：平成 12 年 10 月 1 日～平成 16 年 9 月 30 日

安全性解析対象症例 667 例のうち、副作用は 114 例（17.1%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 28 例に認められ、内訳は横紋筋融解症 1 例（0.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 27 例（4.0%）であった。重篤 1 例（0.1%）、非重篤 27 例（4.0%）であった。転帰は回復 12 例（1.8%）、軽快 5 例（0.7%）、未回復 3 例（0.4%）、不明 8 例（1.2%）であった。

フィブレートとの併用は認めなかった。

③製造販売後臨床試験（冠動脈黄色プラークの退縮効果）

実施期間：平成 15 年 7 月 4 日～平成 17 年 9 月 28 日

安全性解析対象症例 57 例のうち、副作用は 6 例（10.5%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象の発現はなかった。

フィブレートは本試験において併用禁止薬剤と設定されており、併用症例はなかった。

④特定使用成績調査（ALWAYS）

実施期間：平成22年9月～平成24年3月

安全性解析対象症例22,921例のうち、副作用は722例（3.1%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は79例に認められ、内訳は横紋筋融解症4例（0.02%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加75例（0.3%）であった。重篤4例（0.02%）、非重篤75例（0.3%）であった。転帰は回復57例（0.2%）、軽快11例（0.05%）、未回復6例（0.03%）、不明5例（0.02%）であった。

フィブラートとの併用108例のうち、副作用は4例（3.7%）に発現した。横紋筋融解症関連事象はなかった。

4.2 シンバスタチン

①使用成績調査

実施期間：平成3年9月11日～平成7年10月

安全性解析対象症例8,123例のうち、副作用は219例（2.7%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は64例に認められ、内訳は横紋筋融解症1例（0.01%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加63例（0.8%）であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復22例（0.3%）、回復したが後遺症あり1例（0.01%）、軽快9例（0.1%）、不明19例（0.2%）、未回復13例（0.2%）であった。

副作用発現例のうち、フィブラートとの併用は1例（0.5%）であった。非重篤の横紋筋融解症が認められ、転帰は回復であった。当該症例は原則併用禁忌に該当すると考えられた症例（腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合、又は腎機能障害に該当する合併症を有する）であった。

②特別調査（日本脂質介入試験（J-LIT））

実施期間：平成3年11月～平成11年6月

安全性解析対象症例51,321例のうち、副作用は1,670例（3.3%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は、筋・骨格系障害439例（492件）に認められ、内訳は血清クレアチンホスホキナーゼ値上昇344件、筋肉痛が97件、筋痙直が36件、関節痛8件、ミオパチー4件、ミオグロビン上昇2件、筋萎縮1件であった。なお、クレアチンホスホキナーゼ上昇を伴うミオパチーが4例報告されたが、横紋筋融解症（プロトコルであらかじめ規定されたクレアチンホスホキナーゼが10,000 IU/Lを超え、筋症状を伴う事象）の報告はなかった。

筋・骨格系障害が発現した症例のうち、フィブラートとの併用は21例（4.8%）であった。フィブラートとの非併用群及び併用群における筋・骨格系障害発現率はそれぞれ0.85%（418/49,043例）及び0.92%（21/2,278例）であった。フィブラート非併用群の転帰は、回復199例（47.6%）、軽快67例（16.0%）、未回復62例（14.8%）、不明90例（21.5%）、

フィブラート併用群の転帰は、回復 13 例 (61.9%)、軽快 1 例 (4.8%)、未回復 4 例 (19.0%)、不明 3 例 (14.3%) であった。

副作用の重篤性、転帰及び原則禁忌に該当すると考えられた症例に関する情報はなかった。

③特別調査（東日本 CAG Study（高脂血症治療による冠動脈硬化の進展・退縮効果に関する試験）

実施期間：平成 6 年 3 月 22 日～平成 12 年 12 月

安全性解析対象症例 155 例のうち、副作用は 19 例 (12.3%) に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 5 例 (3.2%) に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5 例であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復 2 例 (1.3%)、未回復 3 例 (1.9%) であった。

横紋筋融解症関連事象発現例において、フィブラートとの併用は認めなかった。

4.3 ピタバスタチン

使用成績調査・長期使用に関する特別調査

実施期間：平成 15 年 12 月 1 日～平成 19 年 3 月 31 日

安全性解析対象症例 19,925 例のうち、副作用は 2,070 例 (10.4%) に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 565 例 (2.8%) に認められ、内訳は横紋筋融解症 9 例 (0.05%)、ミオパチー 7 例 (0.04%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 542 例 (2.7%)、血中ミオグロビン増加 6 例 (0.03%)、尿中ミオグロビン陽性 1 例 (0.01%) であった。重篤 2 例 (0.01%)、非重篤 563 例 (2.8%) であった。転帰は回復 341 例 (1.7%)、軽快 75 例 (0.4%)、未回復 67 例 (0.3%)、回復したが後遺症あり 1 例 (0.01%)、不明 81 例 (0.4%) であった。

フィブラートとの併用 225 例 (1.1%) のうち、副作用は 18 例 (8.0%) に発現した。横紋筋融解症関連事象は 4 例 (1.8%) に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復 3 例 (1.3%)、未回復 1 例 (0.4%) であった。

このうち、43 例は原則併用禁忌に該当すると考えられた症例（腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合）であり、副作用は 5 例 (11%) に発現した。横紋筋融解症関連事象は 2 例 (4.7%) に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復 1 例 (2.3%)、未回復 1 例 (2.3%) であった。

4.4 プラバスタチン

特定使用成績調査（一次予防高リスク群における長期使用）

実施期間：平成 20 年 2 月～平成 23 年 1 月

安全性解析対象症例 6,053 例のうち、副作用は 175 例 (2.9%) に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 42 例 (0.7%) に認められ、内訳は横紋筋融解症 1 例 (0.02%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 41 例 (0.7%)、血中ミオグロビン増加 1 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加と血中ミオグロビン増加が 1 例の同一患者で発現) で、いずれも非重篤であった。転帰は回復 28 例、軽快 3 例、未回復 9 例、不明 3 例であった。

フィブラートとの併用 79 例 (1.3%) のうち、副作用は 2 例 (2.5%) に発現した。横紋筋融解症関連事象発現例は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例 (1.3%) であり、非重篤、転帰は回復であった。

フィブラートとの併用例のうち、9 例は原則併用禁忌に該当すると考えられた症例 (血清クレアチニンクリアランス値 60 mL/min 未満) であったが、副作用が発現した症例はなかった。

4.5 フルバスタチン

①使用成績調査

実施期間：平成 10 年 10 月 1 日～平成 15 年 2 月 22 日

安全性解析対象症例 4,903 例のうち、副作用は 556 例 (11.3%) に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 78 件に認められ、内訳は横紋筋融解症 2 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 76 件であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復 29 件、軽快 10 件、未回復 13 件、死亡 0 件、不明 26 件であった。

フィブラートとの併用に関する情報はなかった。

②特別調査 (長期使用)

実施期間：平成 11 年 4 月 1 日～平成 14 年 3 月 31 日

安全性解析対象症例 591 例のうち、副作用は 90 例 (15.2%) に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 26 例 (4.4%) に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 26 例であった。重篤 1 例 (0.2%)、非重篤 25 例 (4.2%) であった。転帰は回復 16 例 (2.7%)、軽快 4 例 (0.7%)、未回復 3 例 (0.5%)、不明 3 例 (0.5%) であった。

フィブラートとの併用は 7 例 (1.2%) であった。フィブラート併用症例における副作用発現状況に関する情報はなかった。

③特別調査 (長期イベント調査)

実施期間：平成 12 年 4 月 1 日～平成 16 年 6 月 29 日

安全性解析対象症例 17,358 例のうち、副作用は 1,195 例 (6.9%) に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 111 件に認められ、内訳は横紋筋融解症 3 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 105 件、血中ミオグロビン増加 3 件であった。副作用の重篤性及び転帰は不明であった。

フィブラートとの併用に関する情報はなかった。

④製造販売後臨床試験（高コレステロール血症患者における用量確認試験）

実施期間：平成12年6月15日～平成14年3月15日

安全性解析対象症例232例のうち、副作用は37例（15.9%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は3例（1.3%）に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復2例（0.9%）、未回復1例（0.4%）であった。

フィブラートは本試験において併用禁止薬剤と設定されており、併用症例はなかった。

4.6 ロスバスタチン

使用成績調査

実施期間：平成17年5月～平成19年5月

安全性解析対象症例8,700例のうち、副作用は974例（11.2%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は202例（2.3%）に認められ、内訳は横紋筋融解症1例（0.01%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加199例²⁶⁾（2.3%）、ミオグロビン尿1例（0.01%）、尿中ミオグロビン陽性1例（0.01%）であった。重篤6例（0.07%）、非重篤196例（2.3%）であった。転帰は回復117例（1.3%）、軽快22例（0.3%）、未回復43例（0.5%）、不明21例（0.2%）であった。

フィブラートとの併用は89例（1.0%）であり、うち副作用は7例（7.9%）に発現した。横紋筋融解症関連事象は2例（2.2%）に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例であった。重篤1例（1.1%）、非重篤1例（1.1%）であった。転帰は回復1例（1.1%）、未回復1例（1.1%）であった。

フィブラートとの併用例のうち、13例は原則併用禁忌に該当すると考えられた症例（腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合）であり、副作用は1例（1.1%）に発現した。横紋筋融解症関連事象はなかった。

4.7 クリノフィブラート

使用成績調査は実施されているが、スタチンは未発売であったため、併用に関する成績はない。

4.8 クロフィブラート

製造販売後調査等の成績に関する情報はなかった。

4.9 フェノフィブラート

①使用成績調査

²⁶⁾ 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が同一症例で2件発現し、転帰は回復及び未回復であった。

実施期間：平成11年6月1日～平成14年5月31日

安全性解析対象症例3,431例のうち、副作用は553例（16.1%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は51例（1.5%）に認められ、内訳は横紋筋融解症2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加49例であった。重篤1例（0.03%）、非重篤50例（1.5%）であった。転帰は回復27例（0.8%）、軽快14例（0.4%）、未回復5例（0.1%）、不明5例（0.1%）であった。

スタチンとの併用115例（3.4%）のうち、副作用は22例（19.1%（22/115例））に発現した。横紋筋融解症関連事象は7例（6.1%）に認められ、内訳は横紋筋融解症1例（0.9%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例（5.2%）であった。いずれも非重篤であった。転帰は回復3例（2.6%）、軽快4例（3.5%）であった。

このうち、原則併用禁忌に該当すると考えられた症例（腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合）はなかった。

②特別調査（長期使用）

実施期間：平成11年6月1日～平成16年5月31日

安全性解析対象症例594例のうち、副作用は102例（17.2%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は13例（2.2%）に認められ、内訳は横紋筋融解症1例（0.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加12例（2.0%）であった。重篤2例（0.3%）、非重篤11例（1.9%）であった。転帰は回復12例（2.0%）、軽快1例（0.2%）であった。

スタチンとの併用32例（5.4%）のうち、副作用は5例（0.8%）に発現した。横紋筋融解症関連事象は1例（3.1%）であった。非重篤の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、転帰は回復であった。

原則併用禁忌に該当すると考えられた症例（腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる場合）ではなかった。

4.10 ベザフィブラート

①ベザトール SR錠における旧方式使用成績調査

実施期間：平成3年1月18日～平成8年1月17日

安全性解析対象症例7,347例のうち、副作用は210例（2.9%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は69件に認められ、内訳は横紋筋融解症1件、筋肉痛5件、脱力感1件及びクレアチンホスホキナーゼ増加62件であった。副作用の重篤性及び転帰、スタチンとの併用に関する情報はなかった。

②ベザトール SR錠及びベザリップ錠における新方式使用成績調査（2調査の成績を統合）

実施期間：平成7年4月1日～平成9年1月17日

安全性解析対象症例1,675例のうち、副作用は123例（7.3%）に発現した。

横紋筋融解症関連事象は 27 件に認められ、内訳は横紋筋融解症 1 件、筋肉痛 1 件、血中ミオグロビン上昇 1 件及びクレアチンホスホキナーゼ増加 24 件であった。

スタチンとの併用は 107 例であり、副作用は 10 例に発現した。横紋筋融解症関連事象は、クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件に認められた。副作用の重篤性及び転帰に関する情報はなかった。

4.11 ペマフィブラート

製造販売後調査に関する成績は得られていない。

5. 国内副作用報告の集積状況

調査対象品目の製造販売業者が、平成 16 年 4 月 1 日から平成 30 年 4 月 30 日までに入手した国内における横紋筋融解症に関連する事象²⁷⁾の重篤副作用（以下、「横紋筋融解症関連事象」）報告は、以下のとおりであった²⁸⁾。

5.1 スタチンの国内副作用報告

5.1.1 アトルバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 609 例、フィブラートとの併用投与（以下、「併用投与」）で 5 例（フェノフィブラート併用 4 例、ベザフィブラート併用 1 例）に認められた。併用投与時の副作用の内訳は、横紋筋融解症がフェノフィブラート併用 4 例、ベザフィブラート併用 1 例であった。転帰は回復 3 例、軽快 2 例であった。原則禁忌に該当すると考えられた症例は 1 例であり、転帰は回復であった。

5.1.2 シンバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 108 例、併用投与で 1 例（ベザフィブラート併用）であった。当該併用症例に、横紋筋融解症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告された。当該事象の転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。当該症例は原則禁忌に該当すると考えられた。

5.1.3 ピタバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 202 例、併用投与で 2 例（いずれもベザフィブラート併用）に認められた。併用投与時の副作用は、横紋筋融解症が 2 例であった。転帰は回復 2 例であった。原則禁忌に該当すると考えられた症例は 1 例であった。

²⁷⁾ 国際医薬品用語集 (MedDRA) の標準検索式 (SMQ) で「横紋筋融解症/ミオパチー (狭域)」及び基本語 (PT) で「血中クレアチンホスホキナーゼ MM 増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」に該当する事象

²⁸⁾ 重複報告を含む。

5.1.4 プラバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 177 例、併用投与で 6 例（フェノフィブラート併用 1 例、ベザフィブラート併用 5 例）に認められた。併用投与時の副作用の内訳は、横紋筋融解症がフェノフィブラート併用 1 例、ベザフィブラート併用 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がベザフィブラート併用 1 例であった。転帰は回復 1 例、軽快 4 例、不明 1 例であった。原則禁忌に該当すると考えられた症例は 1 例であり、転帰は軽快であった。

5.1.5 フルバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 115 例に認められた。フィブラートとの併用症例はなかった。

5.1.6 ロスバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 418 例、併用投与で 13 例（ベザフィブラート併用 10 例、フェノフィブラート 3 例）に認められた。併用投与時の副作用の内訳は、横紋筋融解症がベザフィブラート併用 4 例、フェノフィブラート併用 1 例、ミオパチーがベザフィブラート併用 2 例、フェノフィブラート併用 1 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がベザフィブラート併用 4 例、フェノフィブラート併用 1 例であった。転帰は回復 10 例、軽快 2 例、後遺症あり 1 例であった。原則禁忌に該当すると考えられた症例は 5 例であり、転帰は回復 3 例、軽快 2 例であった。

5.2 スタチンを含有する配合剤の国内副作用報告

5.2.1 アムロジピン・アトルバスタチン

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 21 例に認められた。フィブラートとの併用症例はなかった。

5.2.2 エゼチミブ・アトルバスタチン

横紋筋融解症関連事象の報告はなかった。

5.3 フィブラートの国内副作用報告

5.3.1 クリノフィブラート

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 1 例に認められた。

5.3.2 フェノフィブラート

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 42 例、併用投与で 9 例（アトルバスタチン併用 4 例、プラバスタチン併用 2 例、ロスバスタチン併用 3 例）であった。併用投与時の副作用の内訳は、横紋筋融解症がアトルバスタチン併用 4 例、プラバスタチン併用 2 例、ロスバスタチン

併用 1 例、ミオパチーがロスバスタチン併用 1 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がロスバスタチン併用 1 例であった。転帰は回復 4 例、軽快 2 例、未回復 1 例、不明 2 例であった。原則禁忌に該当すると考えられた症例は 1 例であり、転帰は不明であった。

5.3.3 ベザフィブラート

横紋筋融解症関連事象は単独投与で 139 例、併用投与で 15 例（アトルバスタチン併用 3 例、シンバスタチン併用 1 例、ピタバスタチン併用 2 例、プラバスタチン併用 6 例、ロスバスタチン併用 3 例）に認められた。併用投与時の副作用の内訳は、横紋筋融解症がアトルバスタチン併用 3 例、ピタバスタチン併用 2 例、プラバスタチン併用 5 例、ロスバスタチン併用 3 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がシンバスタチン併用 1 例、プラバスタチン併用 2 例であった。転帰は回復 8 例、軽快 5 例、未回復 1 例、不明 1 例であった。原則禁忌に該当すると考えられた症例は 2 例であり、転帰はいずれも回復であった。

5.3.4 クロフィブラート、ペマフィブラート

横紋筋融解症関連事象の報告はなかった。

6. 機構における調査の概要

欧米添付文書においては、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との併用に関する禁忌の設定はない。

スタチンとフィブラートとの併用が禁忌とされているものとしては、米国及び EU 添付文書では、Contraindications に gemfibrozil とシンバスタチンとの併用が記載されているが、gemfibrozil は国内未承認である。EU 添付文書では、Contraindications にロスバスタチン 40mg とフィブラートとの併用が記載されているが、米国添付文書では Contraindications に記載されていない。EU 添付文書では、Contraindications にミオパチーの素因のある患者におけるベザフィブラートとスタチンとの併用が記載されているが、現行、本邦において、ミオパチーの素因のある患者におけるスタチンとフィブラートとの併用に係る制限は設けておらず、また、新たな措置が必要な状況ではない。

国内で承認されている薬剤並びに用法及び用量において、国内外ガイドラインでは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ラートとの併用は禁忌とされていない。

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、製造販売後調査及び国内副作用報告において少なく、当該集団の安全性に関する情報は限定的であった。

以上の状況に加えて、平成 31 年 4 月 1 日に施行される改正後の医療用医薬品の添付文書等の記載要領（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長

通知)) において「原則禁忌」は廃止され、その多くが「特定の背景を有する患者に関する注意」の項へ移行される見込みであることを踏まえれば、機構は、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併用投与時の横紋筋融解症に関する注意喚起を引き続き行う必要はあるものの、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」を削除することは可能と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは以下の意見が出され、機構の判断は専門委員から支持された。

- ・スタチンだけでは、リスクコントロールができない症例があるため、フィブラートの併用を必要とする症例が一定の割合で存在する。副作用より、薬剤の有用性が期待される症例がいる。

- ・スタチンとフィブラートとの併用について、横紋筋融解症に関する注意喚起を継続して行うのであれば、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」を削除することは妥当と考えられる。

- ・「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」が削除されることにより、腎機能に異常のある患者にもスタチンとフィブラートの併用が安易に行われることを懸念している。腎機能に異常のある患者での併用時における注意喚起を継続して行うことが重要である。

IV. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは可能と判断した。改訂案については、別添 2 に示す。

調査対象医薬品一覧

HMG-CoA 還元酵素阻害剤含有製剤

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール錠 5mg、同錠 10mg 他	アステラス製薬 株式会社 他	高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症	高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。 家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 40mg まで増量できる。
シンバスタチン	リポバス錠 5、 同錠 10、同錠 20 他	M S D 株式会社 他	高脂血症、家族性高コレステロール血症	通常、成人にはシンバスタチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は 1 日 20mg まで増量できる。
ピタバスタチンカルシウム水和物	リバロ錠 1mg、同錠 2mg、同錠 4mg 同 OD 錠 1mg、 同 OD 錠 2mg、	興和株式会社 他	高コレステロール血症、 家族性高コレステロール血症	高コレステロール血症 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2mg を 1 日 1 回経口投与する。

	同 OD 錠 4mg 他			<p>なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。</p> <p>家族性高コレステロール血症</p> <p>成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。</p> <p>小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。</p> <p>なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。</p>
プラバスタチンナトリウム	メバロチン錠5、同錠10、同細粒0.5%、同細粒1% 他	第一三共株式会社 他	高脂血症 家族性高コレステロール血症	<p>通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回又は2回に分け経口投与する。</p> <p>なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。</p>
フルバスタチンナトリウム	ローコール錠10mg、同錠20mg、同錠30mg 他	サンファーマ株式会社 他	高コレステロール血症、 家族性高コレステロール血症	<p>フルバスタチンとして、通常、成人には1日1回夕食後20mg～30mgを経口投与する。</p> <p>なお、投与は20mgより開始し、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日60mgまで増量できる。</p>

ロスバスタチンカルシウム	クレストール錠 2.5mg、同錠 5mg、同 OD 錠 2.5mg、同 OD 錠 5mg 他	アストラゼネカ株式会社 他	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	通常、成人にはロスバスタチンとして 1 日 1 回 2.5mg より投与を開始するが、早期に LDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には 5mg より投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4 週以降に LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次 10mg まで増量できる。10mg を投与しても LDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1 日最大 20mg までとする。
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	カデュエット配合錠 1 番、同錠 2 番、同錠 3 番、同錠 4 番 他	ファイザー株式会社 他	本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。 高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者	本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、1 日 1 回経口投与する。なお、以下のアムロジピンとアトルバスタチンの用法・用量に基づき、患者毎に用量を決めること。 アムロジピン ・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして 2.5～5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には 1 日 1 回 10mg まで増量することができる。 ・狭心症

			<p>なお、アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。</p> <p>アムロジピン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高血圧症 ・狭心症 <p>アトルバスタチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高コレステロール血症 ・家族性高コレステロール血症 	<p>通常、成人にはアムロジピンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。</p> <p>アトルバスタチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高コレステロール血症 <p>通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・家族性高コレステロール血症 <p>通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 40mg まで増量できる。</p>
エゼチミブ・アトルバスタチンカルシウム水和物	アトーゼット配合錠 LD、同錠 HD	MSD株式会社	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与する。

フィブレート系薬剤

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
クリノフィブレート	リポクリン錠 200	大日本住友製薬 株式会社	高脂質血症	通常、成人1日クリノフィブレートとして600mgを3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
クロフィブレート	クロフィブ レートカプセル 250mg「ツルハ ラ」	鶴原製薬株式会 社	高脂質血症	クロフィブレートとして、通常成人1日750～1500mgを2～3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
フェノフィブレート	トライコア錠 53.3mg、同錠 80mg 他	マイラン EPD 合 同会社 他	高脂血症（家族性を含 む）	通常、成人にはフェノフィブレートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。
	リピディル錠 53.3mg、同錠 80mg 他	あすか製薬株式 会社 他		
ベザフィブレート	ベザトール SR錠100mg、 同SR錠 200mg 他	キッセイ薬品工 業株式会社 他	高脂血症（家族性を含 む）	通常、成人にはベザフィブレートとして1日400mgを2回に分けて朝夕食後に経口投与する。 なお、腎機能障害を有する患者及び高齢者に対しては適宜減量すること。
ペマフィブレート	パルモディア 錠0.1mg	興和株式会社	高脂血症（家族性を含 む）	通常、成人にはペマフィブレートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。