

2018年10月

HMG-CoA還元酵素阻害剤(配合剤含む)と フィブレート系薬剤との併用見直しに伴う 使用上の注意改訂のお知らせ

この度、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(平成30年10月16日付)等に基づき、HMG-CoA還元酵素阻害剤(配合剤含む)とフィブレート系薬剤につきまして、下記のとおり使用上の注意を改訂致しますので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120(381)999

1. 弊社該当製品(一般名)

HMG-CoA還元酵素阻害剤(配合剤含む)

- ・アトルバスタチン錠 5 mg/10mg「サワイ」 (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「サワイ」
(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)
- ・シンバスタチン錠 5 mg/10mg/20mg「MED」 (シンバスタチン)
- ・シンバスタチン錠 5 mg/10mg/20mg「SW」 (シンバスタチン)
- ・ピタバスタチンCa錠 1 mg/ 2 mg/ 4 mg「サワイ」 (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 1 mg/ 2 mg/ 4 mg「サワイ」 (ピタバスタチンカルシウム水和物)
- ・プラバスタチンNa錠 5 mg/10mg「サワイ」 (プラバスタチンナトリウム)
- ・プラバスタチンNa錠 5 mg/10mg「MED」 (プラバスタチンナトリウム)
- ・フルバスタチン錠 10mg/20mg/30mg「サワイ」 (フルバスタチンナトリウム)
- ・ロスバスタチン錠 2.5mg/ 5 mg/ OD錠 2.5mg/ 5 mg「サワイ」 (ロスバスタチンカルシウム)

フィブレート系薬剤

- ・ベザフィブレートSR錠 100mg/200mg「サワイ」 (ベザフィブレート)



2. 改訂内容

●HMG-CoA還元酵素阻害剤(配合剤含む)の改訂内容

- 1) フィブレート系薬剤との併用についての「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の項を削除
(取り消し線部：通知又は自主改訂に基づく改訂箇所)

改 訂 後	改 訂 前						
「原則禁忌」の項削除	<p>【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) 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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〔相互作用〕の項参照〕</p> <p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>2) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと) 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					
3. 相互作用 「原則併用禁忌」の項削除							

<アトルバスタチン錠 5 mg/10mg「サワイ」での例>

- 2) フィブレート系薬剤と併用時に横紋筋融解症に関する注意喚起を継続して行う為、「重要な基本的注意」の項に関連する記載を追記
(____ 部：通知に基づく改訂箇所)

改 訂 後	改 訂 前
2. 重要な基本的注意	2. 重要な基本的注意
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。	<該当項目なし>

<アトルバスタチン錠 5 mg/10mg「サワイ」での例>

の部分：

シンバスタチン錠 5 mg/10mg/20mg「MED」及び シンバスタチン錠 5 mg/10mg/20mg「SW」につきましては、次の記載になります。
『併用することとし、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。』

3)腎機能に異常が認められる患者へのフィブレート系薬剤との併用に関する注意喚起を継続して行う為、「併用注意」の項に関連する記載を追記
(.....部：自主改訂箇所)

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
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	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
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			

<アトルバスタチン錠5mg/10mg「サワイ」での例>

4)「慎重投与」の項にフィブレート系薬剤との併用に関する記載を追記(既に同様の記載のある品目では変更ありません)

<該当品目> シンバスタチン錠5mg/10mg/20mg「MED」 シンバスタチン錠5mg/10mg/20mg「SW」
フルバスタチン錠10mg/20mg/30mg「サワイ」

(.....部：通知に基づく改訂箇所、.....部：自主改訂箇所)

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)フィブレート系薬剤(ベザフィブレート等)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〕		1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <該当項目なし>	

<シンバスタチン錠5mg/10mg/20mg「SW」での例>

●フィブレート系薬剤の改訂内容

〈該当品目〉ベザフィブレートSR錠100mg/200mg「サワイ」

- 1) HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用についての「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の項を削除
(取り消し線部：通知又は自主改訂に基づく改訂箇所)

改 訂 後	改 訂 前						
「原則禁忌」の項削除	<p>【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) 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にのみ併用すること。(横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)。)</p>						
【使用上の注意】	【使用上の注意】						
3.相互作用	3.相互作用						
「原則併用禁忌」の項削除	<p>1) 原則併用禁忌(原則として併用しないこと) 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="vertical-align: top;">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 フルバスタチン ナトリウム等</td> <td style="vertical-align: top;">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、本剤を少量から投与を開始するとともに、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)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 style="vertical-align: top;">本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、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本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。</td> </tr> </tbody> </table>	薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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 フルバスタチン ナトリウム等	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。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、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)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。	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、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本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
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 フルバスタチン ナトリウム等	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。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、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)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。	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、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本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。					

- 2) HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用時に横紋筋融解症に関する注意喚起を継続して行う為、「重要な基本的注意」の項に関連する記載を追記
(___ 部：通知に基づく改訂箇所)

改 訂 後	改 訂 前
2.重要な基本的注意	2.重要な基本的注意
2)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、本剤を少量から投与開始するとともに、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。	〈該当項目なし〉

- 3) 腎機能に異常が認められる患者へのHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用に関する注意喚起を継続して行う為、「併用注意」の項に関連する記載を追記
(.....部：自主改訂箇所)

改訂後			改訂前		
3.相互作用 併用注意(併用に注意すること)			3.相互作用 2)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
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フルバスタチンナトリウム等	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)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られた場合は直ちに投与を中止すること。	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	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フルバスタチンナトリウム等	横紋筋融解症があらわれることがある(「副作用1)重大な副作用」の項参照)。	機序不明 いずれも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。

3. 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系薬剤の併用に関する注意喚起について審議が行われました。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致しました。

☆ 改訂後の添付文書につきましては、医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp>)および弊社の医療関係者向け情報サイト(<http://med.sawai.co.jp>)に掲載致しますので、併せてご参照下さい。