

クロフィブラートカプセル 250mg「ツルハラ」 使用上の注意改訂のお知らせ

拝啓、時下益々ご清祥の段お慶び申し上げます。

平素は弊社製品に対し格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

この度、平成30年10月16日付薬生安発1016第1号の指示及び自主改訂により、弊社製品であるクロフィブラートカプセル250mg「ツルハラ」の使用上の注意を下記のとおり改訂致しましたのでご連絡申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい〔使用上の注意〕をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬具

記

- ◆「原則禁忌」の項を削除致します。(部削除)

改訂後	現行
【削除】	【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)】 <input type="checkbox"/> 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)。〕

- ◆「慎重投与」の2)として下記を追記し、現行の2)を3)に改訂致します。(部追加)

改訂後	現行
1) 肝・腎障害又はその既往歴のある患者〔本剤の代謝、排泄が抑制され、症状の誘発又は悪化をまねくおそれがある。〕 2) <u>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)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</u> 3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)	1) 肝・腎障害又はその既往歴のある患者〔本剤の代謝、排泄が抑制され、症状の誘発又は悪化をまねくおそれがある。〕 2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

- ◆「重要な基本的注意」の2)として下記を追加し、現行の記載を1)の1.～4.と致します。(部追加)

改訂後	現行
1) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。 (参考情報については「その他の注意」の項参照) 1. ～4. 現行の1)～4)	本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。(参考情報については「その他の注意」の項参照) 1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂質血症であることを確認した上で、本剤の適用を考慮すること。なお、Fredrickson 分類のいずれに属するかを診断することが望ましい。IIb、III、IV型の場合は本剤に比較的好く反応し、IIa、V型の場合にも反応することがある。 2) あらかじめ高脂質血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に検討した上で、食事療法又は他の療法で効果が不十分の場合にのみ適用を考慮すること。 3) 投与中は、血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。 4) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用 1) 重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査した上で投与の可否を決定し、血清クレアチニン値に応じ減量又は投与間隔の延長等を行うこと。 【記載なし】
2) <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 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。</u>	

◆「原則併用禁忌」の項を削除致します。()部削除)

改 訂 後	現 行						
【削除】	<p>1) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</p> <p>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"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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>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)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られた場合は直ちに投与を中止すること。</td> <td>機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。 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> </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られた場合は直ちに投与を中止すること。	機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。 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
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られた場合は直ちに投与を中止すること。	機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。 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					

◆「併用注意」の項を下記のとおり改訂致します。()部追加)

改 訂 後	現 行																														
<p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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>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た場合は直ちに投与を中止すること。</td> <td>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>経口抗凝血剤 ワルファリン 等</td> <td>経口抗凝血剤の作用を増強するので、併用する場合にはプロトロンビン時間を測定して、経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。</td> <td>機序は不明</td> </tr> <tr> <td>経口糖尿病用剤 トルブタミド 等</td> <td>経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。</td> <td>経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによって考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>本剤の血中濃度が低下することがある。</td> <td>リファンピシンの肝代謝酵素(P450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。</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。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。	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	経口抗凝血剤 ワルファリン 等	経口抗凝血剤の作用を増強するので、併用する場合にはプロトロンビン時間を測定して、経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。	機序は不明	経口糖尿病用剤 トルブタミド 等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによって考えられる。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝代謝酵素(P450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。	<p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">【記載なし】</td> </tr> <tr> <td>経口抗凝血剤 ワルファリン 等</td> <td>経口抗凝血剤の作用を増強するので、併用する場合にはプロトロンビン時間を測定して、経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。</td> <td>機序は不明</td> </tr> <tr> <td>経口糖尿病用剤 トルブタミド 等</td> <td>経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。</td> <td>経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによって考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン</td> <td>本剤の血中濃度が低下することがある。</td> <td>リファンピシンの肝代謝酵素(P450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	【記載なし】			経口抗凝血剤 ワルファリン 等	経口抗凝血剤の作用を増強するので、併用する場合にはプロトロンビン時間を測定して、経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。	機序は不明	経口糖尿病用剤 トルブタミド 等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによって考えられる。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝代謝酵素(P450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。
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																													
経口抗凝血剤 ワルファリン 等	経口抗凝血剤の作用を増強するので、併用する場合にはプロトロンビン時間を測定して、経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。	機序は不明																													
経口糖尿病用剤 トルブタミド 等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによって考えられる。																													
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝代謝酵素(P450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。																													
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
【記載なし】																															
経口抗凝血剤 ワルファリン 等	経口抗凝血剤の作用を増強するので、併用する場合にはプロトロンビン時間を測定して、経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。	機序は不明																													
経口糖尿病用剤 トルブタミド 等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによって考えられる。																													
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝代謝酵素(P450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。																													

【改訂理由】

今回の改訂は日本動脈硬化学会から、スタチンを使用して十分に LDL コレステロールが低下した患者においても、残余リスクの減少のためには TG の低下及び HDL コレステロール上昇を目的としたフィブラート系薬剤の投与が必要な患者が存在するため、原則併用禁忌見直しの要望があり、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にて検討の結果併用禁忌が解除されたものです。しかしながら、引き続き「慎重投与」や「併用注意」の項に記載されておりますとおり、スタチンとフィブラート系薬剤の併用により、横紋筋融解症の発現頻度が増加するという報告もあることから、併用に際しては十分にご注意をお願い致します。