

脂質異常症治療薬の添付文書変更に関する日本動脈硬化学会の見解

日本動脈硬化学会

2020年4月7日

日本動脈硬化学会は、これまでにスタチンとフィブラート(選択的 PPAR α モジュレーター)の併用に
関して原則禁忌の撤廃を厚生労働省に要望し、2018年10月16日付で添付文書の改訂が行われま
した。しかしながら、脂質異常症治療薬の添付文書の記載内容に関しては、依然としていくつかの問題
が残されております。具体的には、フィブラート(選択的 PPAR α モジュレーター)の添付文書に関して、
ほとんど腎臓から排泄されないにも関わらず腎機能障害患者に対する使用を制限する旨が記載され
ている薬剤が存在しております。これにより本来使用されるべき患者に対して適正な薬剤を投与できな
いとの不利益が生じており、各薬剤の代謝・排泄経路の成績に基づいて添付文書の記載内容は見直
されるべきと考えております。また、フィブラート(選択的 PPAR α モジュレーター)の添付文書では、腎
機能障害の程度を表す指標として血清クレアチニン値が用いられていますが、クレアチニンの産生量
は筋肉量に依存するため特に高齢者では血清クレアチニン値から腎機能を正しく推定することが困難
な場合があり、薬剤を適正に使用するためには性別や年齢を考慮して腎機能をより正確に推定する
ことができる eGFR(推算糸球体濾過量)を用いるべきと考えております。さらに、一部の薬剤(ペマフィ
ブラート及びフェノフィブラート)の添付文書において、腎機能の重症度を表す表現(「中等度」等)とそれ
に対応する目安として示されている血清クレアチニン値(「血清クレアチニン値 2.5 mg/dL 以上」等)と
の間に乖離が認められており、医療現場に混乱が生じております。

これら問題を是正すべく、2019年9月10日に「脂質異常症治療薬の添付文書記載内容の変更に
関わる要望書」を厚生労働省に提出し、以下の2点を要望しました。

1. 脂質異常症治療薬の添付文書に記載されている腎障害の指標としての血清クレアチニン値に
ついて、最新の知見が集積されている日本腎臓学会が発行している「エビデンスに基づく CKD
診療ガイドライン 2018」に採用されている eGFR に変更すること。
2. ペマフィブラート及びフェノフィブラートの添付文書における「中程度以上の腎機能障害のある
患者」あるいは「軽度の腎機能障害のある患者」という表現については、それぞれに対応する
腎機能に表す数値として「血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上」あるいは「血清クレアチニン
値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満」とされています。しかしながら、これらの値は「中程度」、
「軽度」という考え方と合致しておらず、医療現場は混乱しています。このため、腎機能障害の
ある患者に関する記載から「中程度」、「軽度」を削除すること。

これに対しまして、特に要望 2 について検討された結果、ペマフィブラート及びフェノフィブラートの
添付文書から腎機能を表す表記として「中程度」、「軽度」の記載を削除し、フェノフィブラートの添付文
書の記載内容の根拠となった臨床試験の組み入れ基準の定義(「中程度の腎機能障害＝血清クレア
チニン値が 2.5 mg/dL 以上 4.0 mg/dL 未満」「軽度の腎機能障害＝血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL
以上 2.5 mg/dL 未満」)に従って、目安とする腎機能の指標としてクレアチニンクリアランスが追加さ

れ、表1及び表2に示す内容でフェノフィブラート及びペマフィブラートの添付文書が改訂されるに至りました。つきましては、クレアチニンクリアランスの基準が追加されたことで新たな混乱が生じる可能性を考慮し、表3に示すQ&Aを作成しましたので、医療現場の皆様への周知をお願いします。

表1. フェノフィブラートの添付文書の改訂内容

	改訂後	改訂前
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<u>血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上</u> <u>又はクレアチニンクリアランスが</u> <u>40mL/min 未満</u> の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕	中等度以上の腎機能障害のある患者 (目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)〔横紋筋融解症があら われることがある。〕
慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	<u>血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上</u> <u>2.5mg/dL 未満</u> 又は <u>クレアチニンクリア</u> <u>ランスが 40mL/min 以上 60mL/min 未</u> <u>満</u> の腎機能障害のある患者〔横紋筋融 解症があらわれることがあるので投与 量を減ずるか、投与間隔を延長し使用 すること。〕	軽度な腎機能障害のある患者(目安と して血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以 上 2.5mg/dL 未満)〔横紋筋融解症があ らわれることがあるので投与量を減ず るか、投与間隔を延長し使用するこ と。〕

(下線部:追記・変更箇所)

表2. ペマフィブラートの添付文書の改訂内容

	改訂後	改訂前
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<u>血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上</u> <u>又はクレアチニンクリアランスが</u> <u>40mL/min 未満</u> の腎機能障害のある患 者〔横紋筋融解症があらわれることが ある。〕	中等度以上の腎機能障害のある患者 (目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)〔横紋筋融解症があら われることがある。〕
慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	<u>血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上</u> <u>2.5mg/dL 未満</u> 又は <u>クレアチニンクリア</u> <u>ランスが 40mL/min 以上 60mL/min 未</u> <u>満</u> の腎機能障害のある患者〔横紋筋融 解症があらわれることがある。〕	軽度の腎機能障害のある患者(目安と して血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以 上 2.5mg/dL 未満)〔横紋筋融解症があ らわれることがある。〕

表 3. ペマフィブラート及びフェノフィブラートの添付文書改訂に関する Q&A

No1	<p>Q: 本剤を投与する際にクレアチンクリアランスの測定や計算式による算出は必須でしょうか。</p> <p>A: 必須ではありません。血清クレアチニン値又はクレアチンクリアランス(実測値)のいずれかの値で投与の可否を判断してください。ただし、骨格筋量が低下している症例においては、専門医への紹介も検討してください。</p>
No2	<p>Q: クレアチンクリアランスの基準(40mL/min 未満)が追加されたことで、改訂前(血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)よりも禁忌の対象範囲が拡大したのでしょうか。</p> <p>A: 今回の改訂は、添付文書の記載内容を整備することを目的としており、禁忌の対象範囲の拡大を目的としたものではありません。これまで通り、血清クレアチニン値で投与の可否を判断することで差し支えありません。</p>
No3	<p>Q: 外来診療の中でクレアチンクリアランスによる判断は可能でしょうか。</p> <p>A: 畜尿によるクレアチンクリアランスの実測であれば良いですが、日本の外来診療の中では現実的ではありません。また、CG 法によるクレアチンクリアランスの推定は、腎機能の低下に伴って真の GFR と乖離することが知られています。</p>