



スタチンとフィブレート併用の有用性

監修：京都薬科大学 薬物動態学教室 准教授 杉岡 信幸 先生

血清脂質の管理は、心血管疾患の原因である動脈硬化症発症・進展の予防に不可欠と考えられています。近年、LDL-コレステロール(LDL-C)の管理のみでは低減できない“残された血管リスク[レジデュアル・リスク]”の存在が注目を集めています。レジデュアル・リスク低減を目指して設立された学術組織「R³i(アキュバイ)※」は、具体的な治療法の一つとしてスタチン系薬剤(スタチン)に加え、TG高値やHDL-C低値を是正するためフィブレート系薬剤(フィブレート)の併用を考慮すべきとしています。スタチンとフィブレートの併用は、既にアメリカでは一般的な治療法として、脂質異常症のガイドラインであるNCEP Report 2004において推奨されています。

今回は、世界的な潮流となりつつある両剤の併用において考慮すべき事項を以下にまとめました。

※レジデュアル・リスクの低減を目指し、世界41か国から各国を代表する医師・研究者が参加した非営利の学術組織「Residual Risk Reduction initiative」の略称。2008年末にスイスで設立された。この「R³i」はRの三乗(英語で「アール・キューブド・アイ」)のことで、略して「アキュバイ」と呼ばれる(Fruchart JC, et al., Am. J. Cardiol., 102 (10 Suppl) 1K-34K, 2008)。

スタチンとフィブレート併用に関する添付文書上の記載

スタチンとフィブレートの併用について、両剤の添付文書上の記載を確認すると「慎重投与」となっています。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、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用する「原則禁忌」、重篤な腎機能障害のある患者(血清クレアチニン値：フェノフィブレート2.5mg/dL以上、ベザフィブレート2.0mg/dL以上)では「禁忌」となっています。代表的なフィブレート、リピディルの添付文書上の記載を、腎機能検査値の指標である血清クレアチニン値別にまとめました(表1)。

表1 スタチン併用に関するリピディルの添付文書上の記載

腎機能検査値の異常 [血清クレアチニン値 (mg/dL)]		リピディル単剤	リピディル・スタチン併用
異常あり	2.5以上	禁忌	禁忌
	1.5以上	慎重投与	原則禁忌
異常なし	1.5未満	—	慎重投与

リピディル添付文書

併用における危険性の少ない組み合わせ

フィブレート系薬剤の中で、スタチンと併用しやすいフィブレートはフェノフィブレートであることが世界的に認識されています。ゲムフィプロジル(国内未承認)は、スタチンの代謝を阻害し最高血中濃度(C_{max})を上昇させるのに対し、フェノフィブレートはスタチンの代謝やC_{max}に影響しないことが報告されています(表2)。また、アメリカではフェノフィブレートとロスバスタチンの合剤が開発中であることがアストラゼネカ社のホームページで公開されています(<http://www.astrazeneca.co.jp/company/world/performance/2009/f2009b.html>)。

表2 フィブレートがスタチンの血中濃度に及ぼす影響

一般名	ゲムフィプロジル (国内未承認)	フェノフィブレート (リピディル)
アトルバスタチン	C _{max} が上昇	影響なし
プラバスタチン	C _{max} が2倍上昇	影響なし
フルバスタチン	影響なし	影響なし
シンバスタチン	C _{max} が2倍上昇	影響なし
セリバスタチン (世界発売中止)	C _{max} が2~3倍上昇	影響なし
ロスバスタチン	C _{max} が2倍上昇	影響なし

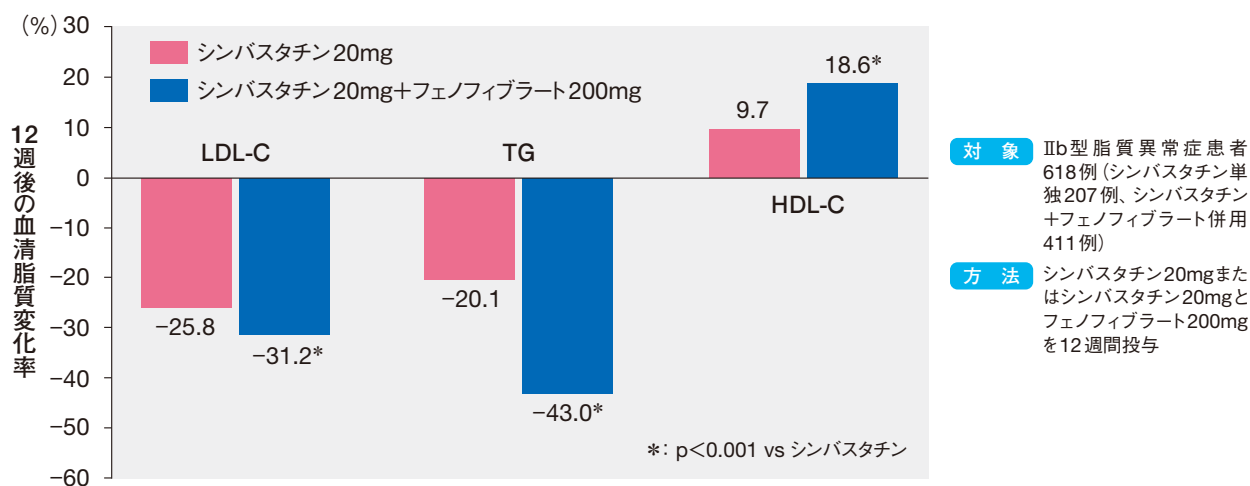
平野勉, 糖尿病診療マスター, 7(1) 39-41, 2009

併用療法の有効性と安全性

2005年に発表されたアメリカの「SAFARIトライアル」では、フェノフィブラートとシンバスタチンの併用は、シンバスタチン単独と比較して血清脂質を有意に改善することが証明されました(図)。また、同年発表された、2型糖尿病患者1万例を対象にフェノフィブラートまたはプラセボで5年以上介入した「FIELDスタディ」では、約800例においてフェノフィブラートとスタチンが併用されていました。海外ではこれらの臨床試験を含め数多くの併用スタディが行われていますが、下記に示す併用スタディにおいては、現時点で横紋筋融解症を発症した報告はありません(表3)。

以上のように、フェノフィブラート・スタチンの併用療法は、腎機能に注意して行うことで“残された血管リスク”を解消する強力な治療手段となるのです。

図 フェノフィブラートとシンバスタチンの併用効果 (SAFARI トライアル)



Grundy SM, et al., Am. J. Cardiol., 95(4) 462-468, 2005

表3 フェノフィブラートとスタチン併用における横紋筋融解症発症数

スタディ	スタチン	対象	併用例数	期間	横紋筋融解症	発表年
French Fluvastatin Study	フルバスタチン	IIa型脂質異常症	69	1年	なし	2000
UKLDS	セリバスタチン	2型糖尿病	462	1年	なし	2003
Klosiewicz-Latoszek L et al. ¹⁾	シンバスタチン	IIb型脂質異常症	93	1年	なし	2004
Durrington PN et al. ²⁾	ロスバスタチン	2型糖尿病 合併 IIb型脂質異常症	113	18週	なし	2004
SAFARI	シンバスタチン	IIb型脂質異常症	411	12週	なし	2005
FIELD	種類不明	2型糖尿病	約800	5年	なし	2005
DIACOR	シンバスタチン	2型糖尿病	100	12週	なし	2006
ABT-335 (PⅢ)	シンバスタチン	IIb型脂質異常症	211	12週	なし	2008
ABT-335 (PⅢ)	アトルバスタチン	IIb型脂質異常症	186	12週	なし	2008
ABT-335 (PⅢ)	ロスバスタチン	IIb型脂質異常症	約500	12週	なし	2008
ACCORD	シンバスタチン	2型糖尿病	約1,450	5.5年	—	2010予定

1)Klosiewicz-Latoszek L et al., Kardiol. Pol., 60(6) 567-577, 2004 2)Durrington PN et al., Diabetes Res. Clin. Pract., 64(2) 137-151, 2004

平野勉, 糖尿病診療マスター, 7(1) 39-41, 2009 一部改題

リピディル情報サイトでは、FIELDスタディをはじめリピディルの詳しい情報を掲載しています。是非ご覧ください。



<http://lipidil.jp/>



<http://www.fieldstudy.jp/>

薬剤師の皆様へ

この頁は先生方が医療関係者へ情報伝達する場合および患者さんに服薬指導される場合の参考資料として作成したものです。詳細については必ず最新の添付文書、インタビューフォームなどをご覧ください。▶ 本誌 p.38 参照