

リバゼブ配合錠 LD
リバゼブ配合錠 HD
に係る医薬品リスク管理計画書

興和株式会社

リバゼブ配合錠 LD、リバゼブ配合錠 HD に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リバゼブ配合錠 LD リバゼブ配合錠 HD	有効成分	ピタバスタチンカルシウム水和物/ エゼチミブ
	興和株式会社	薬効分類	872189
提出年月日		令和5年7月20日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
横紋筋融解症、ミオパチー	なし	なし
肝機能障害、黄疸		
免疫介在性壊死性ミオパチー		
血小板減少		
間質性肺炎		
過敏症		
重症筋無力症（眼筋型、全身型）		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：興和株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	872189
再審査期間	4年	承認番号	30400AMX00415000 30400AMX00416000
国際誕生日	2022年9月26日		
販売名	リバゼブ配合錠LD・リバゼブ配合錠HD		
有効成分	ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ		
含量及び剤型	【リバゼブ配合錠LD】 1錠中にピタバスタチンカルシウムとして2.0mg及びエゼチミブ10.0mgを含有するフィルムコーティング錠 【リバゼブ配合錠HD】 1錠中にピタバスタチンカルシウムとして4.0mg及びエゼチミブ10.0mgを含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には1日1回1錠（ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして2mg/10mg又は4mg/10mg）を食後に経口投与する。		
効能又は効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

令和4年11月16日

変更内容の概要：

1. 安全性検討事項の重要な特定されたリスクに「重症筋無力症（眼筋型、全身型）」を追加
2. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」医療従事者向け資材の作成、配布の実施状況を変更（軽微な変更）
3. 「添付文書」を「電子添文」に記載を変更（軽微な変更）
4. 医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の改訂（軽微な変更）

変更理由：

1. HMG-CoA 還元酵素阻害剤全般で副作用症例が集積したため。
2. 医療従事者向け資材の作成、配布を開始したため。
3. 記載整備のため。
4. 1によるDI改訂のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
横紋筋融解症、ミオパチー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験（検証試験 144 例、長期投与試験 109 例、以下同様）において、横紋筋融解症、ミオパチーの副作用はなかった。関連した副作用として、長期投与試験で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例（0.9%）の発現が認められた。</p> <p>ピタバスタチン製剤で「横紋筋融解症」及び「ミオパチー」が、エゼチミブ製剤で「横紋筋融解症」が「重大な副作用」として国内電子添文に記載されている。</p> <p>以上より、本剤の臨床試験では横紋筋融解症、ミオパチーは認められなかったが、本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウムで「横紋筋融解症」及び「ミオパチー」が、エゼチミブで「横紋筋融解症」が「重大な副作用」として電子添文に記載されていることを踏まえ、横紋筋融解症、ミオパチーを重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の各成分について再審査期間が終了し、横紋筋融解症、ミオパチーについて併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、横紋筋融解症、ミオパチーの副作用はなく、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌、用法及び用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用、副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症、ミオパチーの発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

肝機能障害、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、肝機能障害、黄疸の副作用はなかった。関連した副作用として、検証試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例 (3.5%)、γ-GTP 増加 1 例 (0.7%) の発現が認められている。</p> <p>ピタバスタチン製剤で「肝機能障害、黄疸」が、エゼチミブ製剤で「肝機能障害」が「重大な副作用」として国内電子添文に記載されている。</p> <p>以上より、本剤の臨床試験では肝機能障害、黄疸は認められなかったが、本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウムで「肝機能障害、黄疸」が、エゼチミブで「肝機能障害」が「重大な副作用」として電子添文に記載されていることを踏まえ、肝機能障害、黄疸を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の各成分について再審査期間が終了し、肝機能障害、黄疸について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、肝酵素上昇の報告があったが、肝機能障害、黄疸の副作用はなく、重篤な事象の発現はまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害、黄疸の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

免疫介在性壊死性ミオパチー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、免疫介在性壊死性ミオパチーの副作用はなかった。</p> <p>HMG-CoA 還元酵素阻害剤全般で免疫介在性壊死性ミオパチーが注意喚起されており、ピタバスタチン製剤の国内電子添文でも「免疫介在性壊死性ミオパチー」が「重大な副作用」として記載されている。</p> <p>以上より、本剤の臨床試験では免疫介在性壊死性ミオパチーは認められなかったが、本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウムで「免疫介在性壊死性ミオパチー」が「重大な副作用」として電子添文に記載されていることを踏まえ、免疫介在性壊死性ミオパチーを重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の各成分について再審査期間が終了し、免疫介在性壊死性ミオパチーについて併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、免疫介在性壊死性ミオパチーの副作用はなく、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>免疫介在性壊死性ミオパチーの発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、血小板減少の副作用はなかった。 ピタバスタチン製剤の国内<u>電子添文</u>に「血小板減少」が「重大な副作用」として記載されている。</p> <p>以上より、本剤の臨床試験では血小板減少は認められなかったが、本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウムで「血小板減少」が「重大な副作用」として<u>電子添文</u>に記載されていることを踏まえ、血小板減少を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の各成分について再審査期間が終了し、血小板減少について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、血小板減少の副作用はなく、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>血小板減少の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、間質性肺炎の副作用はなかった。</p> <p>HMG-CoA 還元酵素阻害剤全般で間質性肺炎が注意喚起されており、ピタバスタチン製剤の国内<u>電子添文</u>でも「間質性肺炎」が「重大な副作用」として記載されている。</p> <p>以上より、本剤の臨床試験では間質性肺炎は認められなかったが、本剤の有効成分であるピタバスタチンカルシウムで「間質性肺炎」が「重大な副作用」として<u>電子添文</u>に記載されていることを踏まえ、間質性肺炎を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の各成分について再審査期間が終了し、間質性肺炎について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、間質性肺炎の副作用はなく、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において、過敏症の副作用はなかった。 エゼチミブ製剤の国内<u>電子添文</u>に「過敏症」が「重大な副作用」として記載されている。 以上より、本剤の臨床試験では過敏症は認められなかったが、本剤の有効成分であるエゼチミブで「過敏症」が「重大な副作用」として<u>電子添文</u>に記載されていることを踏まえ、過敏症を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の各成分について再審査期間が終了し、過敏症について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、過敏症の副作用はなく、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「禁忌、副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 過敏症の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>

<u>重症筋無力症（眼筋型、全身型）</u>	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、重症筋無力症（眼筋型、全身型）が報告されている。また、国内外のガイドラインで、重症筋無力症（眼筋型、全身型）において注意を要する薬剤としてスタチンが記載されている（重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群の診療ガイドライン 2022、International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis 2020）ことを踏まえ、重症筋無力症（眼筋型、全身型）を重要な特定されたリスクとした。</u></p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤の各成分について再審査期間が終了し、重症筋無力症（眼筋型、全身型）について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の臨床試験において、重症筋無力症（眼筋型、全身型）の副作用はなく、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意、副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>重症筋無力症（眼筋型、全身型）の発現状況及び注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</u></p>

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告 (医療従事者又は一般使用者による自発的な報告)、文献・学会情報及び外国措置情報等を収集し、収集した情報の確認・分析に基づく安全対策を検討する。
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 横紋筋融解症、ミオパチー、肝機能障害、黄疸</p> <p>【目的】 本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に周知し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • MR が医療従事者に配布し、説明する。 • 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時に副作用等の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動のさらなる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画, 有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等より報告される有害事象等情報の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告書提出時	実施中