

再審査結果と使用上の注意改訂のお知らせ

2014年2月

製造販売元 興和株式会社
販売元 興和創薬株式会社
提携 日産化学工業株式会社

HMG-CoA還元酵素阻害剤

リバロ錠 1mg	リバロOD錠 1mg
リバロ錠 2mg	リバロOD錠 2mg
リバロ錠 4mg	リバロOD錠 4mg
LIVALO TAB. 1mg・2mg・4mg	LIVALO OD TAB. 1mg・2mg・4mg
(ピタバスタチンカルシウム錠)	(ピタバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠)
処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること	

この度、リバロ錠1mg、リバロ錠2mgについて、薬事法による再審査が終了し、結果が通知されました。「効能・効果」「用法・用量」の変更はございませんでした。併せて標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

1. 再審査結果

リバロ錠1mg、リバロ錠2mgについて、薬事法第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、平成25年12月19日付 薬食審査発1219第2号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「新医薬品の再審査結果 平成25年度(その4)について」にて結果が通知されました。「効能・効果」「用法・用量」に変更はございませんでした。

本剤の「効能・効果」「用法・用量」を以下に示しておりますので、ご参照ください。

再審査結果	現行
効能・効果 現行通りで変更なし	効能・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
用法・用量 現行通りで変更なし	用法・用量 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

2. 「使用上の注意」の改訂内容

再審査期間中（2003年7月17日～2011年7月16日）に実施したリバロ錠1mgおよびリバロ錠2mgの使用成績調査の調査結果をもとに、「リバロ錠1mg・リバロ錠2mg・リバロ錠4mg」および「リバロOD錠1mg・リバロOD錠2mg・リバロOD錠4mg」の製造販売後の副作用発現状況を改訂いたしました。

改訂箇所を以下に示しておりますので、ご参照ください。

改訂後（2014年2月改訂）			
4. 副作用 省略（現行通り）			
使用成績調査において、 <u>安全性解析対象症例 19,921例中1,082例(5.4%)</u> に副作用が認められた。（ <u>再審査終了時</u> ）			
(1) 重大な副作用			
1)～4) 省略（現行通り）			
5) 間質性肺炎（頻度不明） ：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。			
(2) その他の副作用			
	0.1%～2.0%	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 <u>γ-GTP 上昇、LDH 上昇</u>	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、 <u>AL-P 上昇</u>	



改訂前			
4. 副作用 省略			
使用成績調査において、安全性解析対象症例 20,002例中1,210例(6.0%)に副作用が認められた。（第5回安全性定期報告時）			
(1) 重大な副作用			
1)～4) 省略			
5) 間質性肺炎（0.1%未満） ：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。			
(2) その他の副作用			
	0.1%～2.0%	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気・悪心、胃不快感、下痢	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 <u>γ-GTP 上昇、AL-P 上昇、LDH 上昇</u>	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇	

改訂後の添付文書は弊社ホームページ <http://www.kowa-souyaku.co.jp/> および医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> に最新添付文書が掲載されます。

次頁より改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照ください。

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者〔これらの患者では本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3) シクロスポリンを投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕(「相互作用」の項参照)
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

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ラ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に限ること。(「横紋筋融解症があらわれやすい。」)(「相互作用」の項参照)

効能・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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症**であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (2) 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

用法・用量

通常、成人にはビタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 肝障害のある患者に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。(「慎重投与」の項参照)
- (2) 本剤は投与量(全身曝露量)の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK(CPK)上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。〔海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。〕
- (3) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照) <OD錠のみ>

使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒者〔本剤は主に肝臓に多く分布して作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。〕
- (3) フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸を投与中の患者〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)
- (4) 甲状腺機能低下症の患者、遺伝性の筋疾患(筋ジストロフィー等)又はその家族歴のある患者、薬剤性の筋障害の既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。

- (1) あらかじめ高コレステロール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も十分考慮すること。
- (2) 肝機能検査を投与開始時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)に行うこと。
- (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。

3. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450(CYP)によりほとんど代謝されない(CYP2C9でわずかに代謝される)。

(1) 併用禁忌 (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
シクロスポリン (サンディミン) (ネオオーラル)	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇(C _{max} 6.6倍、AUC 4.6倍)する。

(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。治療上やむを得ないと判断される場合にはのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	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)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場合

(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
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等	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)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。	腎機能障害の有無にかかわらず、両剤とも横紋筋融解症が報告されている。
ニコチン酸	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:腎障害がある場合
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、コレステラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。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。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン	併用により本剤のC _{max} が2.0倍、AUCが1.3倍に上昇したとの報告がある。	

4. 副作用

リバロ錠の承認時まで実施された臨床試験で、886 例中 197 例 (22.2%) に副作用が認められた。自覚症状の副作用は 50 例 (5.6%) で、主な症状は腹痛、発疹、倦怠感、しびれ、そう痒などであった。臨床検査値に関する副作用は 167 例 (18.8%) で、主なものは γ -GTP 上昇、CK (CPK) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇などであった。(承認時)

使用成績調査において、安全性解析対象症例 19,921 例中 1,082 例 (5.4%) に副作用が認められた。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 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する横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) ミオパチー (頻度不明) : ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK (CPK) の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) 肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) : AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少 (頻度不明) : 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒	蕁麻疹	紅斑
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、ALP 上昇	
腎臓		頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉 ^{注3)}	CK (CPK) 上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清 K 上昇、血清 P 上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

発現頻度はリバロ錠の承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット) での周産期及び授乳期投与試験 (1mg/kg 以上) において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験 (0.3mg/kg 以上) において母動物の死亡が認められている。ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更にヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 適用上の注意

<リバロ錠>

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

<リバロ OD 錠>

(1) 服用時: 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(2) 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

(1) HMG-CoA 還元酵素阻害剤を中止しても持続する近位筋脱力、CK (CPK) 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死等を特徴とし、免疫抑制剤投与により回復した免疫性壊死性ミオパチーが報告されている。

(2) イヌの経口投与試験 (3mg/kg/日以上を 3 ヶ月間、1mg/kg/日以上を 12 ヶ月間) で白内障の発現が認められている。なお、他の動物 (ラット、サル) においては認められていない。

(下線__部: 改訂箇所)

製品情報お問い合わせ先
興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター
電話 0120-508-514 03-3279-7587
受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)