

市販直後調査

平成27年6月～平成27年12月

本剤をご使用される先生方へ

対象：小児家族性高コレステロール血症

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

薬価基準収載

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

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

市販直後調査 ご協力をお願い (対象：小児家族性高コレステロール血症)

謹啓

先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、この度「リバロ錠1mg・2mg」及び「リバロOD錠1mg・2mg」の小児家族性高コレステロール血症の用法・用量が平成27年6月26日に追加承認されました。これに伴い、小児家族性高コレステロール血症患者の安全性確保のため「市販直後調査」を下記の通り実施致します。日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮でございますが、ご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

なお、この度の追加承認に伴い、「特定使用成績調査(全例調査)」を実施致します。本剤を小児家族性高コレステロール血症の治療に用いる先生方におかれましては、本冊子裏面をご参照の上、あわせてご協力賜りますようお願い申し上げます。

謹白

記

【「市販直後調査」調査期間】

平成27年6月26日～平成27年12月25日

【「市販直後調査」ご協力をお願い】

- 「使用上の注意」等をご参照の上、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。
- 原則として弊社MRが定期的に訪問し、適正使用情報の提供とともに副作用及び感染症の発現状況等をお尋ねいたします。
- 本剤のご使用にあたり、本剤との因果関係が否定できない副作用及び感染症(特に重篤な副作用及び感染症)をご経験の際には、弊社MRまで速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。
- 副作用及び感染症によっては詳細調査のご協力をいただく場合がございますので、宜しくお願い申し上げます。
- 患者様が他の医療機関に転院される場合は、弊社MRにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

以上

【市販直後調査とは】

新医薬品の販売開始又は一部変更承認直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、副作用及び感染症(特に重篤な副作用・感染症)の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用及び感染症の被害を最小限にすることを主な目的としております。

【「重篤な副作用及び感染症」の定義】

＜当該医薬品によるものと疑われる下記の副作用症例並びに感染症症例＞

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのある症例
- (4) 障害につながるおそれのある症例
- (5) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
((3) 及び(4) に掲げる事項を除く。)
- (6) (1) から(5) までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常

【副作用情報の開示について】

ご報告いただいた副作用は、報告医療機関名、報告者、患者さまの特定につながる情報をふせた形式で、副作用の概要(性別・年齢、副作用名、因果関係、重篤性、投与量、処置、転帰等)を市販直後調査中間報告及び結果報告等の資材に掲載させていただく場合がありますので、ご了承くださいようお願い申し上げます。

●詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂に十分ご留意ください。

HMG-CoA還元酵素阻害剤 薬価基準収載 HMG-CoA還元酵素阻害剤 薬価基準収載
日本薬局方 ビタバスタチンカルシウム錠 ビタバスタチンカルシウム水和物口腔内崩壊錠
リバロ錠 1mg 2mg **リバロOD錠** 1mg 2mg

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。)(「薬物動態」の項参照)
- (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」「薬物動態」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レ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。
- (3)小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。(「小児等への投与」の項参照)
- (4)女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されていることも踏まえ、女児に対する本剤投与の可否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。(「副作用」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。

用法・用量

高コレステロール血症

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。

家族性高コレステロール血症

成人：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。

小児：通常、10歳以上の小児にはビタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。

なお、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2mgまでとする。

<参考>

成人

	錠・OD錠1mg	錠・OD錠2mg	錠・OD錠4mg
高コレステロール血症	○	○	○
家族性高コレステロール血症	○	○	○

小児

	錠・OD錠1mg	錠・OD錠2mg	錠・OD錠4mg
高コレステロール血症	—	—	—
家族性高コレステロール血症	○	○	—

○：承認用法・用量あり -：承認なし

〔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」「薬物動態」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)フィブレート系薬剤(ベザフィブレート等)、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)
- (6)小児(「小児等への投与」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(CYP2 C9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(サンディミュン)(ネオオラル)	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(Cmax 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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	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
フィブレート系薬剤 ベザフィブレート等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症(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空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。(「薬物動態」の項参照)
リファンピシン	併用により本剤のCmax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

成人：承認時までに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)

小児：国内で実施された臨床試験では、全例(14例)に副作用は認められなかった。海外で実施された臨床試験では、128例中20例(15.6%)に副作用が認められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛などであった。(用法・用量追加承認時)

●リバロOD錠

成人：リバロ錠の承認時までに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)

リバロ錠の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)

小児：リバロ錠の国内で実施された臨床試験では、全例(14例)に副作用は認められなかった。海外で実施された臨床試験では、128例中20例(15.6%)に副作用が認められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛などであった。(用法・用量追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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、AL-P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、 cortisol 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ので、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。

(リバロOD錠のみ)

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

- 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ヵ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。〕
- 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

- 小児に投与する場合は、運動の頻度や強度、CK(CPK)上昇に注意し、慎重に投与すること。〔小児では運動の頻度や強度が成人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそれがある。〕
- 低出生体重児、新生児、乳児又は10歳未満の小児に対する安全性は確立していない(国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等に対する使用経験はない)。

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

- 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。
- 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

- 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。
- イヌの経口投与試験(3mg/kg/日以上を3ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間)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。

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。

<小児の家族性高コレステロール血症>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

小児に使用する際の適正使用のお願い

1)「リバロ錠1mg・2mg」及び「リバロOD錠1mg・2mg」の小児に対して承認された用法・用量は、10歳以上の家族性高コレステロール血症のみです。

<成人及び小児における用法・用量>

成人		錠1mg、OD錠1mg	錠2mg、OD錠2mg	錠4mg、OD錠4mg
	高コレステロール血症	○	○	○
	家族性高コレステロール血症	○	○	○
小児		錠1mg、OD錠1mg	錠2mg、OD錠2mg	錠4mg、OD錠4mg
	高コレステロール血症	—	—	—
	家族性高コレステロール血症	○	○	—

○：承認用法・用量あり —：承認なし

2)小児に投与する場合には、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮してください。

- 小児では成人に比べて、運動の頻度や強度が大きくなる場合があります。横紋筋融解症を含む筋障害に注意が必要と考えられます。患者の運動レベルやCK (CPK)上昇に注意し、慎重に投与してください。
- 成人では、筋障害以外の重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、血小板減少及び間質性肺炎が報告されています。小児でもこれらの副作用に注意してください。

3)女性では冠動脈疾患の発症は男性に比べて遅いと報告されています¹⁾。女兒に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断してください。

- 本剤は妊娠又は妊娠している可能性のある女性には禁忌です。本剤投与中に妊娠が判明した場合又は妊娠の可能性がある場合は、本剤の投与を中止してください。

他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊婦が妊娠3ヵ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ります。

1)Castelli WP. : Am. J. Med., 76(2A), 4(1984)

リバロ錠1mg, 2mg・リバロOD錠1mg, 2mg
小児家族性高コレステロール血症患者に対する特定使用成績調査(全例調査)
ご協力をお願い

この度、リバロ錠1mg、同錠2mg、リバロOD錠1mg、同OD錠2mgは、家族性高コレステロール血症における小児の用法・用量を2015年6月に取得いたしました。本剤は、承認条件として「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。」が付与されております。

つきましては、承認条件に基づき、小児家族性高コレステロール血症患者における投与症例全例を対象とした特定使用成績調査(全例調査)を実施し、本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討致します。

下記の全例調査の概要をご確認のうえ、小児の家族性高コレステロール血症患者に本剤を投与する際は、弊社担当MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

本調査にご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

記

【全例調査の概要】

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	小児家族性高コレステロール血症患者(10歳以上15歳未満)
観察期間	登録患者ごとに投与開始日から投与中止日あるいは承認後3年のうち早い日まで
予定症例数	100例
主な調査項目	脂質パラメータ、横紋筋融解症に関連する検査値、肝機能及び腎機能検査値、発育に関する情報

以上