# 用法・用量の追加及び使用上の注意改訂のお知らせ

2015年6月

製造販売元 興和 株 式 會 社 販 売 元 興和創葉株式会社 提 携 日產化学工業株式会社

HMG-CoA還元酵素阻害剤

日本薬局方 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水和物 口腔内崩壊錠

リバロ錠1mg

リバロOD錠 1mg D錠2mg リバロOD錠2mg リバロ OD 錠 4mg

LIVALO TAB. 1mg · 2mg · 4mg

LIVALO OD TAB. 1 mg . 2 mg . 4 mg

改

訂

前

処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋により使用すること

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・用量が追加承認され、それに伴い、添付文書を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。 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。

なお、この度の追加承認に伴い、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の「市販 直後調査」及び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)」を実 施致します。ご多忙のところお手数をおかけ致しますが、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、ご協力いただきますようお願い申し上 げます。

# 1. 改訂内容 [下線 部:用法・用量の追加承認に伴う改訂]

後(2015年6月改訂)

# 1)「用法・用量」

訂

改

〈リバロ錠・OD 錠共通〉	〈リバロ錠・OD 錠共通〉
用法・用量	用法・用量
<u>高コレステロール血症</u>	通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~
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。
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
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
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。
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。	

# 改 訂 後(2015年6月改訂)

改 訂 前

小児:通常、10歳以上の小児にはピ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	錠、OD 錠	錠、OD 錠
	<u>1mg</u>	<u>2mg</u>	4mg
<u>高コレステロール</u> <u>血症</u>	<u>O</u>	<u>O</u>	<u>O</u>
家族性高コレステロール血症	<u>O</u>	<u>O</u>	0

# <u>小児</u>

	<u>錠、OD 錠</u> <u>1mg</u>	<u>錠、0D 錠</u> 2mg	<u>錠、0D 錠</u> <u>4mg</u>
高コレステロール <u>血症</u>	1	_	
家族性高コレステ   ロール血症	0	<u>O</u>	П

○:承認用法・用量あり -:承認なし

# 2)「使用上の注意」

改 訂 後(2015年6月改訂) 改 訂 前 (取り消し線—部:削除)

〈リバロ錠・OD 錠共通〉

# 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

(1)~(2) 省略(現行のとおり)

- (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。

<リバロ錠・OD 錠共通>

# [効能・効果に関連する使用上の注意]

(1)~(2) 省略

〈リバロ錠・OD 錠共通〉

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) 肝障害のある成人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。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。(「慎重投与」「薬物動態」の項参照)

〈リバロ錠・OD 錠共通〉

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

(1)肝障害のある<del>患者</del>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)

### 改 訂 後(2015年6月改訂)

(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。[成人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。]

<OD 錠のみ>

(3) 省略(現行のとおり)

#### 使用上の注意

〈リバロ錠・OD 錠共通〉

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1)~(5) 省略(現行のとおり)
- (6) 小児(「小児等への投与」の項参照)

# 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。自他覚症状の副作用は 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 $\gamma$ -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。自他覚症状の副作用は 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 $\gamma$ -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)

改 訂 前

(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。]

<OD 錠のみ>

(3) 省略

# 使用上の注意

〈リバロ錠・OD 錠共通〉

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)~(5) 省略

# 4. 副作用

くリバロ錠>

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。自他覚症状の副作用は 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  $\gamma$  -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)

〈リバロ OD 錠〉

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。自他覚症状の副作用は 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 $\gamma$ -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)

改 訂 後(2015年6月	改訂)	改	訂 前	(取り消し	線—部:	削除)
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。海外で領	<b>尾施された</b>					
臨床試験では、128 例中 20 例(15.6%)に記	削作用が認					
められた。主なものは頭痛、腹痛、筋肉痛が	\$どであっ <u></u>					
た。(用法・用量追加承認時)						
〈リバロ錠・OD 錠共通〉	<	〈リバロ錠・	OD 錠共通>	>		
7. 小児等への投与	7	7. 小児等~	の投与			
(1) 小児に投与する場合は、運動の頻度や	強度、CK +	小児等に対	する安全	性は確立して	₩ <del>₩</del>	使用経験が
(CPK) 上昇に注意し、慎重に投与する	こと。[小 #	<del>ない)。</del>				
児では運動の頻度や強度が成人に比べて	て大きくな					
<u>る場合があり、筋障害があらわれやすい</u>	いおそれが					
<u>ある。〕</u>						
(2)低出生体重児、新生児、乳児又は10歳ラ	<u>   満の小児</u>					
に対する安全性は確立していない(国P	可において					
10歳未満、海外において6歳未満の小り	見等に対す					
る使用経験はない)。						

# 2. 改訂理由

# 1)「用法・用量」の項

「リバロ錠 $1mg \cdot 2mg$ 」及び「リバロ0D錠 $1mg \cdot 2mg$ 」の小児家族性高コレステロール血症に対する「用法・用量」が承認されました $^{\pm 1}$ 。

# 2)「効能・効果に関連する使用上の注意」の項

小児家族性高コレステロール血症の治療に際しては、本剤の適用を慎重に判断する必要があることから追記致しました。特に、女児に対しては本剤投与の要否は慎重に判断してください。なお、本剤の国内臨床試験において女児に対する使用経験はありません。

(p5の「小児に使用する際の適正使用のお願い」もご参照ください。)

# 3)「用法・用量に関連する使用上の注意」の項

肝障害のある小児においても、成人と同様投与量に注意が必要と考えられることから、肝障害のある小児における投与量を追記致しました。

# 4)「慎重投与」の項

小児では慎重に投与していただく必要があることから追記致しました。

# 5)「副作用」の項

「成人」と「小児」に分け、小児を対象とした臨床試験結果に基づく副作用の発現状況を追記致しました。なお、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の記載内容に変更はありません。

# 6)「小児等への投与」の項

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、筋障害に特に注意が必要と考えられることから追記致しました。

また、追加承認に際し、小児を対象とした国内臨床試験(10歳以上の男児)及び海外臨床試験(6歳以上の小児)を実施したことから、記載を変更致しました。

# 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0D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 $^{(\pm)}$ 。
- 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。
- 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 <sup>1)</sup> 。女児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。
  - 1) Castelli WP.: Am. J. Med., 76(2A). 4(1984)
- 注)「リバロ錠4mg」及び「リバロOD錠4mg」は、小児家族性高コレステロール血症の追加承認はありません。また、"ピタバスタチンカルシウム製剤"としての追加承認ではございませんので、ご使用に際してはご留意ください。

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報 (DSU) No. 241 (2015 年 7 月下旬発行) に掲載される予定です。なお、改訂後の添付文書は弊社ホームページ http://www.kowa-souyaku.co.jp/及び医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html に最新添付文書が掲載されます。併せてご利用ください。

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。

# リバロ錠1 mg・2mg・4mg、リバロ OD 錠 1mg・2mg・4mg 添付文書〔2015 年 6 月改訂〕より【効能・効果】、【用法・用量】、 【使用上の注意】、【承認条件】を抜粋

●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。

#### 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。
- (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

# 家族性高コレステロール血症

成人: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。

小児:通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1 mg & 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	0	0	0
家族性高コレステロール 血症	0	0	0

#### 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	0	0	_

#### ○: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) 肝障害のある成人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。また、肝障 害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。 (「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。[成人海外臨床試 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
- (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)
- (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 (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	急激な腎機能悪化を伴う	シクロスポリンにより
(サンディミュ	横紋筋融解症等の重篤な	本剤の血漿中濃度が上
ン)	有害事象が発現しやすい。	昇 (Cmax6.6 倍、AUC 4.6
(ネオーラル)		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	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋	危険因子:腎機能に
薬剤	融解症があらわれやすい。自覚症	関する臨床検査値に
ベザフィブ	状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK	異常が認められる場
ラート等	(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオ	合
	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。	

#### (3)併用注意 (併用に注意すること)

	(ガガガー)	
薬剤名等	臨床症状·措置方法	機序・危険因子
フィブラート	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融	腎機能障害の有無に
系薬剤	解症があらわれやすい。自覚症状	かかわらず、両剤と
ベザフィブ	(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)	も横紋筋融解症が報
ラート等	上昇、血中及び尿中ミオグロビン	告されている。
ニコチン酸	上昇並びに血清クレアチニン上昇	危険因子:腎障害が
	等の腎機能の悪化を認めた場合は	ある場合
	直ちに投与を中止すること。	

コレスチラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性 があるので、コレスチラミンの投 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 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。自他覚症状の副作用は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y-GTP 上昇、CK (CPK) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) ト昇、かた (承認時)

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。自他覚症状の副作用は 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  $\gamma$  -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

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

- 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
- 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

(=) (=) (=)	m311718	1	
	0.1%~2.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、そう痒	蕁麻疹	紅斑
消化器	嘔気·悪心、胃不 快感	口渴、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 <sup>注 2)</sup>	AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 y-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 <sup>注 3)</sup>	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	Ø	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。

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計から算出した。〈リバロ錠のみ〉 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ので、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(Img/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カ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

- (1) 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。]
- (2)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〉
- (1)服用時:本剤は舌の上に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。

(2015年6月改訂)

# 小児家族性高コレステロール血症患者に対する 「市販直後調査」及び「特定使用成績調査(全例調査)」ご協力のお願い

この度、「リバロ錠 1mg・2mg」及び「リバロ 0D 錠 1mg・2mg」の小児家族性高コレステロール血症の用法・用量が追加承認されました。それに伴い、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の「市販直後調査」及び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)」を下記の通り実施致します。

つきましては、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。

ご多忙のところお手数をおかけ致しますが、ご協力いただきますようお願い申し上げます。

記

# 【市販直後調査の概要】

目的	医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うとともに、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する。	
方法	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収集する。	
対象施設	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)の治療に本剤を用	
	いる施設	
市販直後調査	用法・用量の一部変更承認後6ヶ月間	
期間		

#### 【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