

使用上の注意改訂のお知らせ

2016年10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

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
リバロ錠 2mg
リバロ錠 4mg

リバロOD錠 1mg
リバロOD錠 2mg
リバロOD錠 4mg

LIVALO TAB. 1mg・2mg・4mg

LIVALO OD TAB. 1mg・2mg・4mg

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、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたので、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. 改訂内容〔薬生安通知による改訂（下線部：追記箇所）、自主改訂（取り消し線一部：削除箇所）〕

改訂後（2016年10月改訂）	改訂前
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)～(3)省略（現行のとおり） <u>(4)近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）</u>	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)～(3)省略
4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 横紋筋融解症（頻度不明）：省略（現行のとおり） 2) ミオパチー（頻度不明）：省略（現行のとおり） <u>3) 免疫性壊死性ミオパチー（頻度不明）：免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、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。</u> 4) 肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：省略（現行のとおり） 5) 血小板減少（頻度不明）：省略（現行のとおり） 6) 間質性肺炎（頻度不明）：省略（現行のとおり）	4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 横紋筋融解症（頻度不明）：省略 2) ミオパチー（頻度不明）：省略 3) 肝機能障害、黄疸（0.1%未満）：省略 4) 血小板減少（頻度不明）：省略 5) 間質性肺炎（頻度不明）：省略

改 訂 後 (2016 年 10 月改訂)	改 訂 前
9. その他の注意 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。	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。

2. 改訂理由

平成 28 年 10 月 18 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 (薬生安通知) に基づき、「重要な基本的注意」および「副作用」の「重大な副作用」の項に「免疫性壊死性ミオパチー」に関する注意を追記致しました。また、この改訂に伴い、「その他の注意」の項から「免疫性壊死性ミオパチー」に関する注意を削除致しました。

なお、本剤では「免疫性壊死性ミオパチー」の副作用の報告はありません。

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.254 (2016 年 11 月上旬発行) 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。

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)

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。

リパロ錠 1mg・2mg・4mg、リパロ OD錠 1mg・2mg・4mg 添付文書〔2016年10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注意ください。

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。
- (4) 近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。（「重大な副作用」の項参照）

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（サンディミュン）（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、AUC4.6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	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	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ので、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。
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

- 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) **免疫性壊死性ミオパチー**（頻度不明）：免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、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) **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。
- 5) **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。
- 6) **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^{※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^{※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^{※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

- (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

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。

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。

（2016 年 10 月改訂）