

医薬品リスク管理計画
(RMP)

HMG-CoA還元酵素阻害剤／小腸コレステロールトランスポーター阻害剤配合剤
ピタバスタチンカルシウム水和物・エゼチミブ配合錠
処方箋医薬品^{注)}

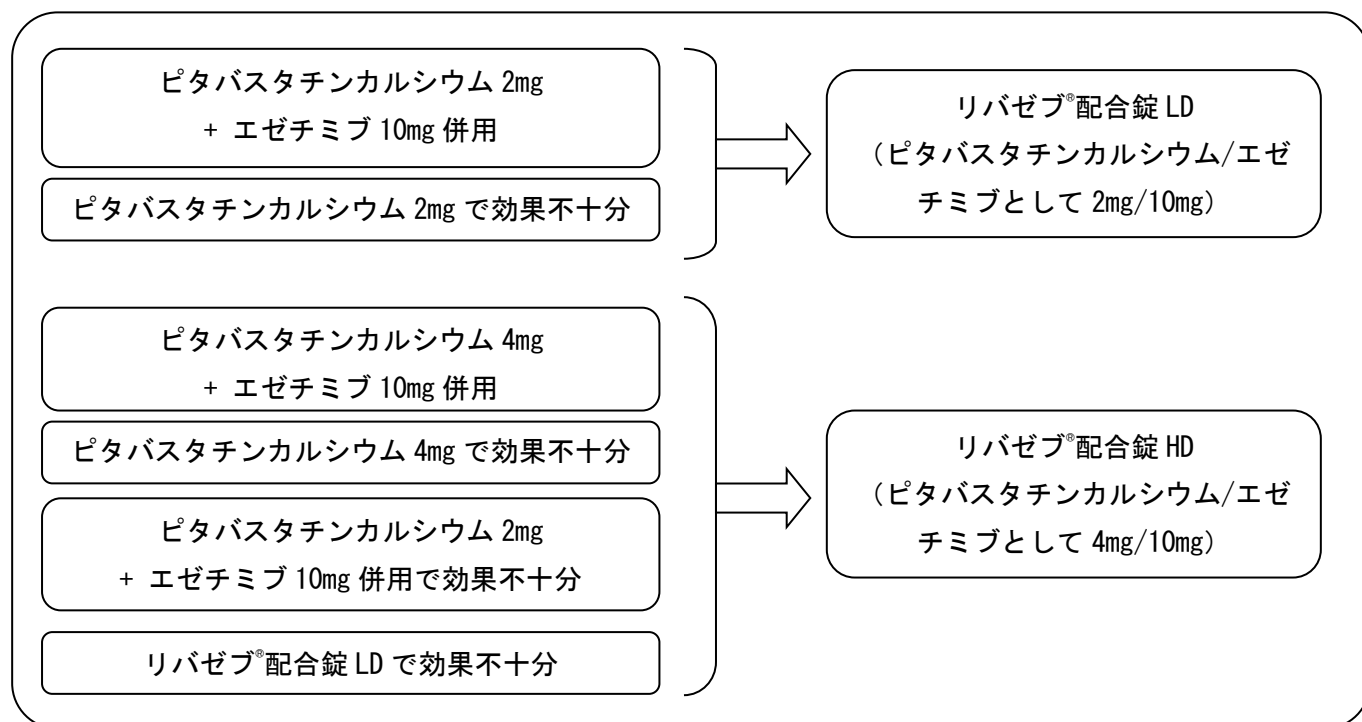
リバゼブ[®]配合錠 LD
リバゼブ[®]配合錠 HD

LIVAZEBE[®] Combination Tablets LD・HD

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

適正使用のお願い

- 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないでください。
- ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮してください。
- 本剤 LD (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg) 及び HD (ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 4mg/10mg) の適用は、以下の図を参照の上検討してください。



4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないこと。
- 5.2 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。
- 5.3 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 以下のピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの成人に対する用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。

ピタバスタチンカルシウム水和物

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。

エゼチミブ

通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

- 7.2 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして2mg及びエゼチミブ10mgを併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして2mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD(ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして2mg/10mg)の適用を検討すること。
- 7.3 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして4mg及びエゼチミブ10mgを併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして4mg又はピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして2mg/10mgを使用し効果不十分な場合に、本剤HD(ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして4mg/10mg)の適用を検討すること。
- 7.4 肝障害のある患者に投与する場合には、最大投与量をピタバスタチンカルシウムとして1日2mgまでとする。
- 7.5 ピタバスタチンは投与量(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、ピタバスタチンカルシウムとして4mgに増量する場合には、CK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。ピタバスタチンの成人海外臨床試験においてピタバスタチンカルシウムとして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。

○本剤は肝機能障害に関連して、禁忌を含めた使用上の注意が設定されています。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者

7. 用法及び用量に関連する注意

7.4 肝障害のある患者に投与する場合には、最大投与量をピタバスタチンカルシウムとして1日2mgまでとする。

8. 重要な基本的注意

8.3 ピタバスタチンの単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ピタバスタチンの投与開始時より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）に肝機能検査を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者ではピタバスタチン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。

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。

9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1、9.3.2に該当する患者を除く）

ピタバスタチン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。エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT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うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
肝 臓	ALT 上昇	γ-GTP 上昇	AST 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、肝炎

<参考情報>

本剤の国内臨床試験では、スクリーニング検査のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の2倍以上の患者は組み入れられていません。

○本剤は、フィブラート系薬剤との併用及び横紋筋融解症に関して、使用上の注意が設定されています。

(1) フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用について

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

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のみ併用すること。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。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 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。

10. 相互作用

10.2 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 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。	フィブラート系薬剤、ピタバスタチン、エゼチミブでは、横紋筋融解症が報告されている。 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患者

<参考情報>

本剤の国内臨床試験では、スクリーニング検査の推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m² 未満の患者又は透析患者は組み入れられていません。

(2) 横紋筋融解症について [(1)に該当するもの以外]

7. 用法及び用量に関連する注意

7.5 ピタバスタチンは投与量（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、ピタバスタチンカルシウムとして4mgに増量する場合には、CK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。ピタバスタチンの成人海外臨床試験においてピタバスタチンカルシウムとして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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・甲状腺機能低下症のある患者
- ・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
- ・アルコール中毒のある患者

ピタバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

ピタバスタチンの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。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 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。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの血漿中濃度が上昇（ C_{max} 6.6倍、AUC4.6倍）する。また、エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられたとの報告がある。

10.2 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
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 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
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 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。	左記薬剤によりピタバスタチンの肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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障害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。

11.1.3 ミオパチー（頻度不明）

広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
筋 肉 ^{注)}		CK 上昇	筋肉痛、背部痛、四肢痛、脱力感、筋痙縮、筋力低下、ミオグロビン上昇

注) 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。

<参考情報>

本剤の国内臨床試験では、スクリーニング検査の推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m² 未満の患者又は透析患者は組み入れられていません。

本剤のご使用にあたり、ご注意いただきたい患者など

禁忌・併用禁忌

以下の患者さんには投与しないでください。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者
- シクロスポリンを投与中の患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦

特定の背景を有する患者に関する注意

以下の患者さんでは特に注意が必要です。

- 糖尿病患者
- 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者
 - 甲状腺機能低下症のある患者
 - 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
 - アルコール中毒のある患者
- 重症筋無力症又はその既往歴のある患者
- 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
- 腎障害又はその既往歴のある患者
- 中等度の肝機能障害のある患者
- 肝障害又はその既往歴のある患者
- 高齢者

併用注意


以下の薬剤の併用には注意してください。

- フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）
- ニコチン酸
- 陰イオン交換樹脂（コレステミド、コレステラミン等）
- エリスロマイシン
- リファンピシン
- クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）

本剤の最新の電子添文は、下記に掲載されておりますのでご参照くださいますようお願い申し上げます。

- 弊社ホームページ <https://medical.kowa.co.jp/product/>
- PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>
- 「添文ナビ」をご利用の際はこちらのバーコードをお読み取りください。



 興和株式会社

2023年7月作成