

## 添付文書の重要事項

以下の重要事項は、レパバーサ<sup>TM</sup>の安全かつ有効な使用に必要な情報を網羅しているわけではない。レパバーサの添付文書完全版を参照のこと。

レパバーサ (evolocumab) 注射剤、皮下投与用  
米国における初回承認：2015年

### 効能・効果

レパバーサは、食事療法の補助として、以下の目的で用いられる PCSK9 (プロタンブリン/ケキシニド) 阻害薬である。

- 低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) を更に低下させる必要がある、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 又はアテローム性動脈硬化性心血管疾患 (CVD) の成人の治療のための最大耐用量によるスタチン療法 (1.1)。
- LDL-C を更に低下させる必要がある、家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) 患者におけるほかの LDL 低下療法 (スタチン、エゼチミブ、LDL アフェレーシスなど) (1.2)。

### 使用制限

- レパバーサが心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない (1.3)。

### 用法・用量

- 皮下注射投与とする (2.1)。
- アテローム硬化性 CVD を伴う原発性高脂血症又は HeFH：140 mg を2週に1回又は420 mg を月1回、腹部、大腿部又は上腕部に投与する (2.1)。
- HoFH：420 mg を月1回投与する (2.1)。
- 420 mg を投与する場合は、レパバーサ注射剤3本を用いて30分以内に連続投与する (2.2)。
- 用法に関する重要な指示事項については、用法・用量の項を参照すること (2.2)。

### 剤形及び含量

- 注射剤：単回使用プレフィルドシリンジ 140 mg/mL (3)
- 注射剤：単回使用プレフィルド SureClick<sup>®</sup>オートインジェクター 140 mg/mL (3)

### 禁忌

レパバーサに対する重篤な過敏症反応の既往歴がある患者 (4)。

### 警告及び使用上の注意

**アレルギー反応**：発疹及び蕁麻疹が認められている。重篤なアレルギー反応の徴候又は症状が現れた場合、レパバーサの投与を中止し、標準治療に従い処置し、徴候及び症状が消失するまでモニタリングする (5.1)。

### 副作用

臨床試験において多く認められた副作用 (レパバーサの投与を受けた患者の5%以上に発現し、発現頻度がプラセボより高いもの)：鼻咽頭炎、上気道感染、インフルエンザ、背部痛及び注射部位反応 (6)。

副作用が疑われる場合は、Amgen 社の医学情報部門 [1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)] 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)) に連絡すること。

17 患者への情報提供及び FDA 承認済み患者用添付文書を参照すること。

改訂：2015年9月

## 添付文書完全版：目次\*

### 1 効能・効果

- 1.1 原発性高脂血症
- 1.2 家族性高コレステロール血症ホモ接合体
- 1.3 使用制限

### 2 用法・用量

- 2.1 推奨用量
- 2.2 用法に関する重要な指示事項

### 3 剤形及び含量

### 4 禁忌

### 5 警告及び使用上の注意

- 5.1 アレルギー反応

### 6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 免疫原性

### 8 特別な集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与

### 8.6 腎機能障害

### 8.7 肝機能障害

### 11 性状

### 12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

### 13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異誘発、受胎能障害
- 13.2 動物毒性及び薬理

### 14 臨床試験

- 14.1 原発性高脂血症・アテローム硬化性心血管疾患併発患者
- 14.2 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH)
- 14.3 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH)

### 16 包装/保存及び取扱い

### 17 患者への情報提供

\* 添付文書完全版から省略した項目・下位項目は記載されていない。

## 添付文書完全版

### 1 効能・効果

#### 1.1 原発性高脂血症

レパーサ™は、食事療法の補助療法としてだけではなく、低比重リポコレステロール (LDL-C) を更に低下させる必要がある、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 又はアテローム硬化性心血管疾患 (CVD) の成人の治療のための最大耐用量でのスタチン療法としても用いる。

#### 1.2 家族性高コレステロール血症ホモ接合体

レパーサは、食事療法の補助療法としてだけではなく、LDL-C を更に低下させる必要がある、家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) の患者におけるほかの LDL 低下療法としても用いる。

#### 1.3 使用制限

レパーサが心血管系の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は明らかになっていない。

### 2 用法・用量

#### 2.1 推奨用量

HeFH 患者又はアテローム硬化性 CVD を伴う原発性高脂血症患者に対するレパーサ皮下投与の推奨用量は、140 mg を 2 週に 1 回又は 420 mg を月 1 回のいずれかとする。投与レジメンを切り替える場合、前レジメンの次回投与予定日に新規レジメンの初回投与を行う。

HoFH 患者に対するレパーサ皮下投与の推奨用量は、420 mg を月 1 回とする。HoFH 患者の場合、治療に対する反応は LDL 受容体の程度に依存するため、レパーサ開始の 4~8 週間後に LDL-C 濃度を測定する。

2 週に 1 回又は月 1 回の投与を忘れた場合、患者には以下のように指示する。

- 次回の投与予定まで 7 日間以上ある場合は、できるだけ速やかにレパーサを投与する。
- 投与を忘れた回は飛ばし、予定スケジュールとおりに次回の投与を行う。

#### 2.2 用法に関する重要な指示事項

- 420 mg を投与する場合は、レパーサ注射剤 3 本を用いて 30 分以内に連続投与する。
- 使用前に、使用説明書に従い無菌状態を保ったままレパーサを調製し投与する方法について、患者及び介護者に対し適切に指導する。レパーサを投与する際には使用説明書に従うよう患者及び介護者に指示する。

- レパーサは、冷蔵庫にて保存する。使用前に、レパーサを室温で30分以上放置する。これ以外の方法で温めないこと。患者及び介護者向けの別の方法としては、レパーサを包装箱に入れて室温 [25°C (77°F) 以下] で保存することができる。ただし、この条件下では、レパーサは30日以内に使用すること [包装／保存及び取扱いの項 (16) を参照]。
- 投与前に、レパーサに粒子や変色がないか目視で確認すること。レパーサは無色～淡黄色の澄明～白濁した液体である。液が濁っていたり、変色していたり、粒子が入ったりしている場合は使用しないこと。
- レパーサは、単回使用プレフィルドシリンジ又は単回使用プレフィルドオートインジェクターを用いて圧痛、挫傷、発赤、及び硬化のみられない腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射すること。
- 同じ注射部位にてレパーサと他の注射薬を併用投与しないこと。
- 注射部位は毎回変更すること。

### 3 剤形及び含量

レパーサは無菌で無色～淡黄色の澄明～白濁した液体であり、以下のように供給される。

- 注射剤：単回使用プレフィルドシリンジ 140 mg/mL
- 注射剤：単回使用プレフィルド SureClick®オートインジェクター140 mg/mL

### 4 禁忌

レパーサはレパーサに対する重篤な過敏症反応の既往歴がある患者に禁忌である [警告及び使用上の注意の項 (5.1) を参照]。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 アレルギー反応

レパーサの投与を受けた患者に過敏症反応（発疹、蕁麻疹など）が認められており、一部は治療の中止に至っている。重篤なアレルギー反応の徴候又は症状が生じた場合、レパーサの投与を中止し、標準治療に従い処置し、徴候及び症状が回復するまでモニタリングすること。

### 6 副作用

以下の副作用について、本添付文書の別項にて説明する。

- アレルギー反応 [「警告及び使用上の注意」 (5.1) を参照]

#### 6.1 臨床試験成績

臨床試験が実施される条件は多種多様であるため、ある薬剤の臨床試験において認められる副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較できるものではなく、臨床現場で認められる発現率を反映しているとは限らない。

## 原発性高脂血症患者及び家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に認められる副作用

レパーサは、家族性高コレステロール血症又はアテローム硬化性 CVD に罹患していない患者は適用としない [効能・効果 (1.1) 参照]。

次に示すデータは、2651 例にレパーサを投与した 8 試験のプラセボ対照試験 (557 例に 6 カ月、515 例に 1 年間投与。投与期間の中央値は 12 週間) におけるレパーサの曝露量を示している。患者の平均年齢は 57 歳、女性 49%、人種別では白人 85%、黒人 6%、アジア人 8%、その他 2% であった。

### 52 週間のプラセボ対照試験における副作用

52 週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (試験 2) において、599 例が月に 1 回、レパーサ 420 mg の皮下投与を受けた [臨床試験 (14.1) 参照]。患者の平均年齢は 56 歳 (範囲: 22 ~ 75 歳)、65 歳以上 23%、女性 52%、人種別では白人 80%、黒人 8%、アジア人 6%、ヒスパニック 6% であった。試験 2 においてレパーサの投与を受けた患者の 3% 以上に認められた副作用並びにプラセボ群に比べて高頻度で認められた副作用を表 1 に示す。治験薬投与の中止に至った副作用が認められたのは、レパーサの投与を受けた患者のうち 2.2%、プラセボ群の患者のうち 1% であった。レパーサの投与の中止に至り、プラセボ群より高頻度で認められた副作用で最も多かったのは筋肉痛であった (レパーサ群 0.3% 対 プラセボ群 0%)。

表 1. 試験 2 においてレパーサの投与を受けた患者の 3% 以上に認められプラセボ群より高頻度で認められた副作用

	プラセボ (N = 302) %	レパーサ (N = 599) %
鼻咽頭炎	9.6	10.5
上気道感染	6.3	9.3
インフルエンザ	6.3	7.5
背部痛	5.6	6.2
注射部位反応*	5.0	5.7
咳嗽	3.6	4.5
尿路感染	3.6	4.5
副鼻腔炎	3.0	4.2
頭痛	3.6	4.0
筋肉痛	3.0	4.0
浮動性めまい	2.6	3.7
筋骨格痛	3.0	3.3
高血圧	2.3	3.2
下痢	2.6	3.0
胃腸炎	2.0	3.0

\*紅斑、疼痛及び内出血を含む

### 併合解析した 7 試験の 12 週間プラセボ対照試験における副作用

併合解析した 7 試験の 12 週間二重盲検無作為化プラセボ対照試験において、993 例がレパーサ 140 mg の皮下投与を 2 週に 1 回、1059 例がレパーサ 420 mg の皮下投与を月 1 回受けた。平均

年齢は 57 歳（範囲：18～80 歳）、65 歳以上 29%、女性 49%、人種別では白人 85%、黒人 5%、アジア人 9%、ヒスパニック 5%であった。レパーサの投与を受けた患者の 1%以上に認められ、かつプラセボ群より高頻度で認められた副作用を表 2 に示す。

表 2. 併合解析した 12 週間の試験においてレパーサの投与を受けた患者の 1%以上に認められ、プラセボ群より高頻度で認められた副作用

	プラセボ (N = 1224) %	レパーサ※ (N = 2052) %
鼻咽頭炎	3.9	4.0
背部痛	2.2	2.3
上気道感染	2.0	2.1
関節痛	1.6	1.8
悪心	1.2	1.8
疲労	1.0	1.6
筋痙縮	1.2	1.3
尿路感染	1.2	1.3
咳嗽	0.7	1.2
インフルエンザ	1.1	1.2
挫傷	0.5	1.0

※140 mg 2 週に 1 回及び 420 mg 月 1 回を統合

併合解析した 8 試験のプラセボ対照試験（12 週間の 7 試験、52 週間の 1 試験）における副作用以下の項では 52 週間の 1 試験（試験 2）及び 12 週間の 7 試験で認められた副作用について説明する。8 試験におけるレパーサ投与期間の平均値及び中央値はそれぞれ 20 週間及び 12 週間であった。

#### 局所注射部位反応

レパーサ群で 3.2%、プラセボ群で 3.0%の患者に注射部位反応が認められた。最も多く認められた注射部位反応は紅斑、疼痛及び内出血であった。注射部位反応により治験薬投与の中止に至った患者の割合は、レパーサ群が 0.1%、プラセボ群が 0%であった。

#### アレルギー反応

レパーサ群で 5.1%、プラセボ群で 4.7%の患者にアレルギー反応が認められた。多く認められたアレルギー反応は発疹（レパーサ群 1.0% 対 プラセボ群 0.5%）、湿疹（レパーサ群 0.4% 対 プラセボ群 0.2%）、紅斑（レパーサ群 0.4% 対 プラセボ群 0.2%）、蕁麻疹（レパーサ群 0.4% 対 プラセボ群 0.1%）であった。

#### 神経認知機能に関する事象

プラセボ対照試験において、神経認知機能に関する事象が認められたのは、レパーサ群及びプラセボ群ともに 0.2%以下であった。

### LDL-C値の低下

プラセボ及び実薬対象試験の併合、及びそれらを追跡した非盲検継続試験において、1988例がレパーサの投与を受け、LDL-C値が1回以上25 mg/dLを下回った。LDL-C値の低下に対し、脂質低下基礎療法は変更せず、またレパーサの用量変更や投与中止も行わなかった。LDL-C値の極度な低下による悪影響はこれらの試験では認められなかったが、レパーサにより生じたLDL-Cの超低値の長期的影響は不明である。

### 筋骨格系の事象

レパーサの投与を受けた患者の14.3%及びプラセボの投与を受けた患者の12.8%に筋骨格系の副作用が認められた。プラセボ群より高頻度で認められた最も多い副作用は、背部痛（レパーサ群3.2% 対 プラセボ群2.9%）、関節痛（レパーサ群2.3% 対 プラセボ群2.2%）、及び筋肉痛（レパーサ群2.0% 対 プラセボ群1.8%）であった。

### 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に認められる副作用

HoFH患者49例を対象に実施した12週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験（試験4）で、33例が月1回レパーサ420 mgの皮下投与を受けた【臨床試験（14.3）参照】。平均年齢は31歳（範囲：13～57歳）、女性49%、人種別では白人90%、アジア人4%、その他6%であった。レパーサの投与を受けた患者のうち2例（6.1%）以上に認められ、プラセボ群より高頻度で認められた副作用は以下のとおりであった。

- 上気道感染（レパーサ群9.1% 対 プラセボ群6.3%）
- インフルエンザ（レパーサ群9.1% 対 プラセボ群0%）
- 胃腸炎（レパーサ群6.1% 対 プラセボ群0%）
- 鼻咽頭炎（レパーサ群6.1% 対 プラセボ群0%）

## 6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、免疫原性が生じる可能性がある。結合抗薬抗体の有無を調べるため、電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用いてレパーサの免疫原性を評価している。ブリッジング免疫測定法で陽性の患者を対象に、中和抗体の有無を調べるため *in vitro* の生物学的アッセイを実施した。

プラセボ対照及び実薬対照試験の併合解析では、1回以上レパーサの投与を受けた患者の0.1%で結合抗体の発現が認められた。更に、結合抗体に対して陽性の患者を対象に中和抗体の有無を調べたところ、中和抗体陽性の患者はいなかった。

結合抗薬抗体の存在は、レパーサの薬物動態プロファイル、臨床症状又は安全性に対して影響を与えたというエビデンスはなかったが、結合抗薬抗体が存在しながらレパーサの投与を継続することによる長期的な影響は不明である。

結合抗薬抗体形成の検出は、アッセイの感度及び特異性に依存する。また、アッセイにおける抗体の発現頻度は、アッセイの方法、検体の取扱い、検体の採取時期、併用薬及び基礎疾患などの複数の要因に影響される可能性がある。こうした理由から、レパーサに対する抗体とその他の製剤に対する抗体の発現頻度を比較すると、誤解が生じる可能性がある。

## 8 特別な集団への投与

### 8.1 妊婦

#### リスクの概要

妊婦に対するレパーサの使用に関連するリスクを示すデータはない。動物試験における生殖毒性試験では、サルに対し、420 mg 月 1 回の最大推奨用量の投与を受けた患者から得られる曝露量よりも 12 倍高い曝露量にて、妊娠期間を通して evolocumab を投与したところ、妊娠又は胚-胎児発生に対する影響は認められなかった。PCSK9 阻害剤で別の薬剤を用いた同様の試験では、子宮内でサルの胎児が薬物に曝露された場合、すべての用量で体液性免疫抑制が認められた。サルの胎児で免疫抑制が認められた曝露量は、臨床的に予測される曝露量より大きかった。サルの胎児への evolocumab 曝露による免疫抑制の評価は実施されなかった。出生時の新生児サルの血清中 evolocumab 濃度が母体と同程度であり、ほかの IgG 抗体と同様に evolocumab が胎盤関門を通過することが示された。FDA は、ヒトのモノクローナル抗体について、妊娠初期に胎盤を通過する可能性はないとしているが、妊娠中期、妊娠後期は胎盤を通過する量が増加する可能性があるとしている、レパーサを妊婦に処方する前にレパーサのベネフィットとリスク、胎児に対するリスクの可能性について検討すること。

米国の一般母集団において、臨床的に確認された妊娠のうち重大な出生異常及び流産のリスク推定値はそれぞれ 2～4%、15～20%であった。

#### データ

##### 動物データ

カニクイザルに対し、140 mg 2 週に 1 回及び 420 mg 月 1 回の推奨臨床用量でレパーサの投与を受けた患者で得られる曝露量よりも 30 倍及び 12 倍高い曝露量を、妊娠期間を通して 50 mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与したところ、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に基づき (分娩後 6 カ月まで)、胚-胎児発生又は出生後の成長に対する影響は認められなかった。幼児期のサルに evolocumab を投与し体液性免疫を検討する試験は実施されていない。

### 8.2 授乳婦

#### リスクの概要

evolocumab のヒトの母乳への移行、授乳中の乳児への影響、母乳への影響に関する情報はない。母体に対するレパーサの臨床的必要性、乳児に対するレパーサ及び母体の基礎疾患による有害事象の可能性のほかに授乳による成長及び健康上のベネフィットについて検討する必要がある。ヒトの母乳中にヒト IgG は存在するが、公表されているデータによれば、母乳中の抗体は新生児及び乳幼児の血液内に移行しないことが示唆されている。

### 8.4 小児等への投与

13～17歳のHoFH患者10例を対象とした、12週間のプラセボ対照試験から得られたデータに基づき、更なるLDL-Cの低下が必要なHoFHの小児患者に対するレパーサと食事療法及びほかのLDL-C低下療法の併用療法の安全性と有効性が確立された [臨床試験 (14.3) 参照]。この試験では、7例が月1回レパーサ 420 mg の皮下投与を受け、3例がプラセボの投与を受けた。LDL-Cに対するレパーサの効果はHoFHの成人患者に認められたものと総体的に類似していた。非盲検非対照試験を含め、HoFHの小児患者14例がレパーサの投与を受け、投与期間の中央値は9カ

月であった。これらの小児患者におけるレパーサの安全性プロファイルは、HoFHの成人患者と類似していた。

13歳未満のHoFH小児患者に対するレパーサの安全性及び有効性は確立されていない。

原発性高脂血症及びHeFHの小児患者に対するレパーサの安全性及び有効性は確立されていない。

## 8.5 高齢者への投与

レパーサの投与を受けた対照薬試験では、患者の1420例が65歳以上、171例が75歳以上であった。これらの患者と若年患者の間で、安全性や有効性の全般的な差は認められなかった。また、高齢患者と若年患者の間に反応の差は認められていないが、一部の高齢者で感受性が高い可能性は否定できない。

## 8.6 腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害患者では用量調節は必要ない。重度の腎機能障害患者に関するデータはない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

## 8.7 肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害患者では用量調節は必要ない (Child-Pugh分類A又はB)。重度の肝機能障害患者に関するデータはない [臨床薬理 (12.3)]。

## 11 性状

evolocumabは、ヒトプロタンブリンサブチリシン/ケキシン9型 (PCSK9) を標的とするヒトモノクローナル免疫グロブリンG2 (IgG2) である。分子量 (MW) は約144 kDaであり、遺伝子組換え哺乳類 (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞内で産生される。

レパーサは、無菌、防腐剤を含まない無色～淡黄色の澄明～白濁した皮下用注射剤である。単回使用プレフィルドシリンジ及び単回使用プレフィルドSureClick®オートインジェクター各1 mL中にevolocumab 140 mg、酢酸 (1.2 mg)、ポリソルベート80 (0.1 mg)、プロリン (25 mg) 及び注射用水 (USP) を含有する。pHを5.0に調整するため、水酸化ナトリウムが使用されることもある。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

evolocumabは、ヒトプロタンブリンサブチリシン/ケキシン9型 (PCSK9) を標的とするヒトモノクローナルIgG2抗体である。evolocumabはPCSK9と結合し、循環血中PCSK9の低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体 (LDLR) との相互作用を阻害することによって、PCSK9によるLDLRの細胞内の分解を抑制し、肝細胞表面へのLDLRの再利用を可能にする。PCSK9によるLDLRの結合の阻害により、evolocumabは血中LDLのクリアランスに利用できるLDLR発現量を増加させることによりLDL-C値を低下させる。

## 12.2 薬力学

evolocumab 140 mg 又は 420 mg を単回皮下投与したところ、4 時間後までに循環血中の非結合型 PCSK9 の最大抑制が認められた。evolocumab 濃度が定量限界未満に低下すると、非結合型 PCSK9 濃度もベースライン値近くまで回復した。

## 12.3 薬物動態

evolocumab は PCSK9 との結合により非線形の薬物動態を示す。140 mg を健康成人に投与したところ、 $C_{max}$  の平均値 [標準偏差 (SD)] が  $18.6 \mu\text{g/mL}$  ( $7.3 \mu\text{g/mL}$ )、 $AUC_{last}$  の平均値 (SD) が  $188 \text{ day}\cdot\mu\text{g/mL}$  ( $98.6 \text{ day}\cdot\mu\text{g/mL}$ ) であった。健康成人への 420 mg の投与では、 $C_{max}$  の平均値 (SD) が  $59.0 \mu\text{g/mL}$  ( $17.2 \mu\text{g/mL}$ )、 $AUC_{last}$  の平均値 (SD) が  $924 \text{ day}\cdot\mu\text{g/mL}$  ( $346 \text{ day}\cdot\mu\text{g/mL}$ ) であった。420 mg を単回静脈内投与したとき、全身クリアランスの平均値 (SD) は  $12 \text{ mL/hr}$  ( $2 \text{ mL/hr}$ ) と推定された。140 mg の 2 週に 1 回皮下投与 [ $C_{min}$  (SD) :  $7.21$  ( $6.6$ )] 又は 420 mg の月 1 回皮下投与 [ $C_{min}$  (SD) :  $11.2$  ( $10.8$ )] 後の最低血清中濃度に約 2~3 倍の蓄積が観察され、最低血清中濃度は投与 12 週までにほぼ定常状態に達した。

### 吸収

健康成人に evolocumab 140 mg 又は 420 mg を単回皮下投与したところ、3~4 日で最高血清中濃度の中央値に達し、推定絶対バイオアベイラビリティは 72% であった。

### 分布

420 mg を静脈内に単回投与したとき、定常状態分布容積の平均値 (SD) は  $3.3 \text{ L}$  ( $0.5 \text{ L}$ ) と推定された。

### 代謝及び排泄

レパーサは 2 相性の消失を示した。低濃度での消失は主に標的物質 (PCSK9) との飽和結合によるが、高濃度での消失はほとんどが不飽和タンパク質分解経路による。レパーサの有効半減期は 11~17 日と推定された。

### 特別な集団

evolocumab の薬物動態は、承認されているすべての集団において年齢、性別、人種又はクレアチニンクリアランスによる影響は受けなかった [特別な集団への投与 (8.5) 参照]。

evolocumab の曝露量は体重増加とともに減少したが、これらの差は臨床的に重要ではない。

### 腎機能障害

腎経路によるモノクローナル抗体の排泄は知られていないため、腎機能が evolocumab の薬物動態に影響を与えることは予想されない。重度の腎機能障害患者 [推算糸球体濾過量 (eGFR)  $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  未満] では、evolocumab は評価されていない。

### 肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害患者に evolocumab 140 mg を単回皮下投与したところ、肝機能障害のない患者に比べて  $C_{max}$  の平均値は 20~30% 低く、AUC の平均値は 40~50% 低かったが、このような患者に用量調節は不要である。

## 妊娠

evolocumabの薬物動態に対する妊娠の影響は評価されていない [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

## 薬物相互作用試験

高用量スタチン療法を併用した患者にevolocumabの $C_{max}$ 及びAUCの約20%の低下が認められたが、この差は臨床的に重要ではなく、推奨用量への影響はない。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、変異誘発、受胎能障害

ハムスターに evolocumab 10 mg/kg、30 mg/kg 及び 100 mg/kg を 2 週に 1 回に投与する生涯投与試験で、evolocumab のがん原性を評価した。血漿 AUC に基づき、ヒト推奨用量である 140 mg の 2 週に 1 回投与及び 420 mg の月 1 回投与のそれぞれ最大 38 倍及び 15 倍の全身曝露量に相当する最高用量でも、evolocumab に関連する腫瘍はなかった。これまで evolocumab の変異誘発性は評価されていないが、モノクローナル抗体は DNA 又は染色体に影響しないと考えられる。

evolocumab 10 mg/kg、30 mg/kg 及び 100 mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与したハムスターの受胎能及び初期胚の発生毒性試験では、最高用量で受胎能（発情周期、精子分析、交尾行動及び胚発生）に対する有害作用は認められなかった。評価した最高用量は、血漿 AUC に基づき、ヒト推奨用量である 140 mg の 2 週に 1 回投与及び 420 mg の月 1 回投与のそれぞれ最大 30 倍及び 12 倍の全身曝露量に相当する。更に、性的に成熟したカニクイザルに evolocumab 3 mg/kg、30 mg/kg、300 mg/kg を週 1 回皮下投与した 6 カ月慢性毒性試験でも、受胎能の代用マーカー（生殖器の病理組織学的所見、生理周期又は精子パラメータ）に対する evolocumab 関連の有害作用は認められなかった。評価した最高用量は、血漿 AUC に基づき、ヒト推奨用量である 140 mg の 2 週に 1 回投与及び 420 mg の月 1 回投与のそれぞれ 744 倍及び 300 倍に相当する。

### 13.2 動物毒性及び薬理

evolocumab 10 mg/kg 及び 100 mg/kg の 2 週に 1 回投与とロスバスタチン 5 mg/kg の 1 日 1 回投与を併用した成熟サルの 3 カ月毒性試験では、1~2 カ月の曝露後にスカシガイヘモシアニン（KLH）に対する体液性免疫反応に evolocumab の作用は認められなかった。評価した最高用量は、血漿 AUC に基づき、ヒト推奨用量である 140 mg の 2 週に 1 回投与及び 420 mg の月 1 回投与のそれぞれ 54 倍及び 21 倍の曝露量に相当する。同様に、血漿 AUC に基づき、ヒト推奨用量である 140 mg の 2 週に 1 回投与及び 420 mg の月 1 回投与のそれぞれ 744 倍及び 300 倍に相当する最高 300 mg/kg の週 1 回投与を使用したカニクイザルの 6 カ月試験でも、3~4 カ月の曝露後に KLH に対する体液性免疫反応に evolocumab の作用は認められなかった。

## 14 臨床試験

### 14.1 原発性高脂血症・アテローム硬化性心血管疾患併発患者

多施設共同二重盲検無作為化比較対照試験（試験 1）では、患者に 4 週間の脂質安定期にスタチンを投与した後、レパーサ 140 mg の 2 週に 1 回投与群、レパーサ 420 mg の月 1 回投与群、プラセボ群に割り付け、それぞれ 12 週間投与した。この試験では、アテローム硬化性 CVD 患

者 296 例にアトルバスタチン 80 mg、ロスバスタチン 40 mg、又はシンバスタチン 40 mg 1 日 1 回投与への追加療法としてレパーサ又はプラセボを投与した。これらの患者のベースライン時の平均年齢は 63 歳（範囲：32～80 歳）、65 歳以上 45%、女性 33%、人種別では白人 98%、黒人 2%、アジア人 1%未満、ヒスパニック又はラテン 5%であった。スタチン療法の 4 週間後、ベースライン時の LDL-C 値の平均は 108 mg/dL であった。

最大用量のスタチン療法を受けたアテローム硬化性 CVD 患者で、ベースラインから 12 週目の LDL-C の平均変化率におけるレパーサ群とプラセボ群の差は、レパーサ 140 mg を 2 週に 1 回投与群とプラセボ群の差が-71% (95% CI：-81%、-61%;  $p < 0.0001$ )、レパーサ 420 mg を月 1 回投与群とプラセボ群の差が-63% (95% CI：-76%、-50%;  $p < 0.0001$ ) であった。その他の結果について、表 3 と図 1 に示す。

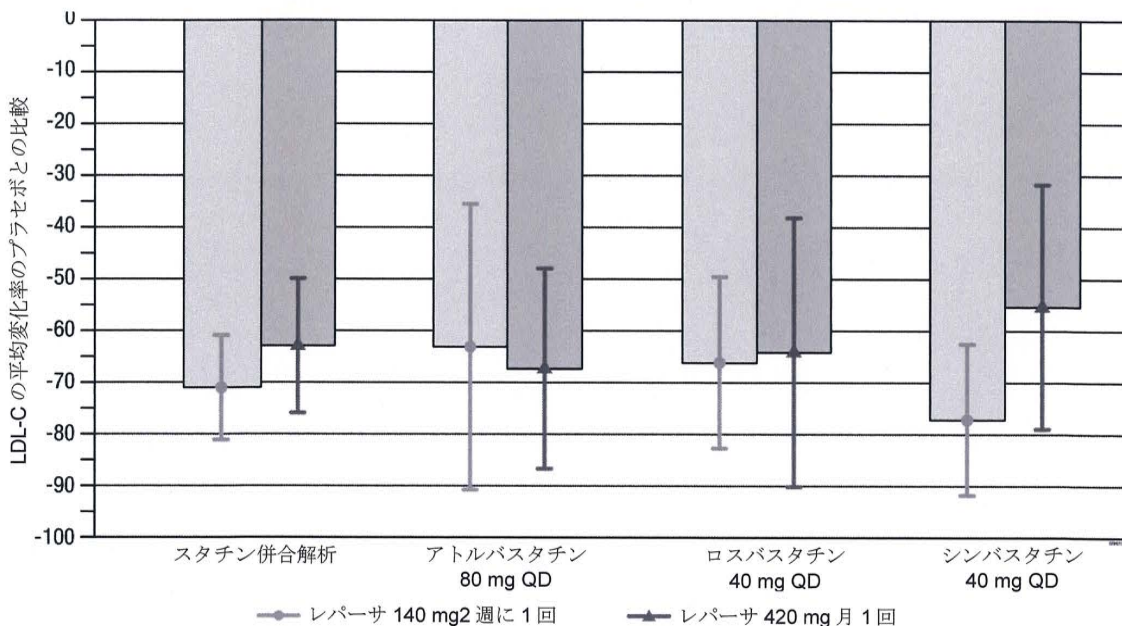
**表 3. アトルバスタチン 80 mg、ロスバスタチン 40 mg、シンバスタチン 40 mg を併用しているアテローム硬化性 CVD 患者に対するレパーサの効果 (試験 1 のベースラインから 12 週目までの平均変化率)**

治療群	LDL-C	non-HDL-C	Apo B	総コレステロール
プラセボ 2 週に 1 回 (n=42)	7	2	5	4
レパーサ 140 mg 2 週に 1 回* (n=105)	-64	-56	-49	-38
プラセボとの平均差 (95% CI)	-71 (-81, -61)	-58 (-67, -49)	-55 (-62, -47)	-42 (-48, -36)
プラセボ 月 1 回 (n=44)	5	5	3	3
レパーサ 420 mg 月 1 回* (n=105)	-58	-47	-46	-32
プラセボとの平均差 (95% CI)	-63 (-76, -50)	-52 (-63, -41)	-49 (-58, -39)	-36 (-43, -28)

治療順守を考慮した多重代入モデルに基づき推定

\*140 mg を 2 週に 1 回投与群、又は 420 mg を月 1 回投与群の LDL-C の低下は同程度であった。

図 1. スタチン併用時のアテローム硬化性 CVD 患者の LDL-C に対するレパーサの効果 (試験 1 のベースラインから 12 週目までの平均変化率)



治療順守を考慮した多重代入モデルに基づき推定  
エラーバーは 95%信頼区間を示す

試験 2 は 52 週間の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験で、治験実施計画書に定められた基礎療法である脂質低下薬アトルバスタチン 80 mg の投与を 1 日 1 回受けているアテローム硬化性 CVD 患者 (エゼチミブ 10 mg 1 日 1 回投与の有無に係わらず) 139 例が組み入れられた。基礎療法による安定化の後、追加療法としてプラセボ群及びレパーサ 420 mg の月 1 回皮下投与群に無作為に割り付けた。これらの患者のベースライン時の平均年齢は 59 歳 (範囲: 35~75 歳)、65 歳以上 25%、女性 40%、人種別では白人 80%、黒人 3%、アジア人 5%、ヒスパニック又はラテン 1%未満であった。所定の基礎療法による安定化後のベースライン時の LDL-C の平均は 105 mg/dL であった。

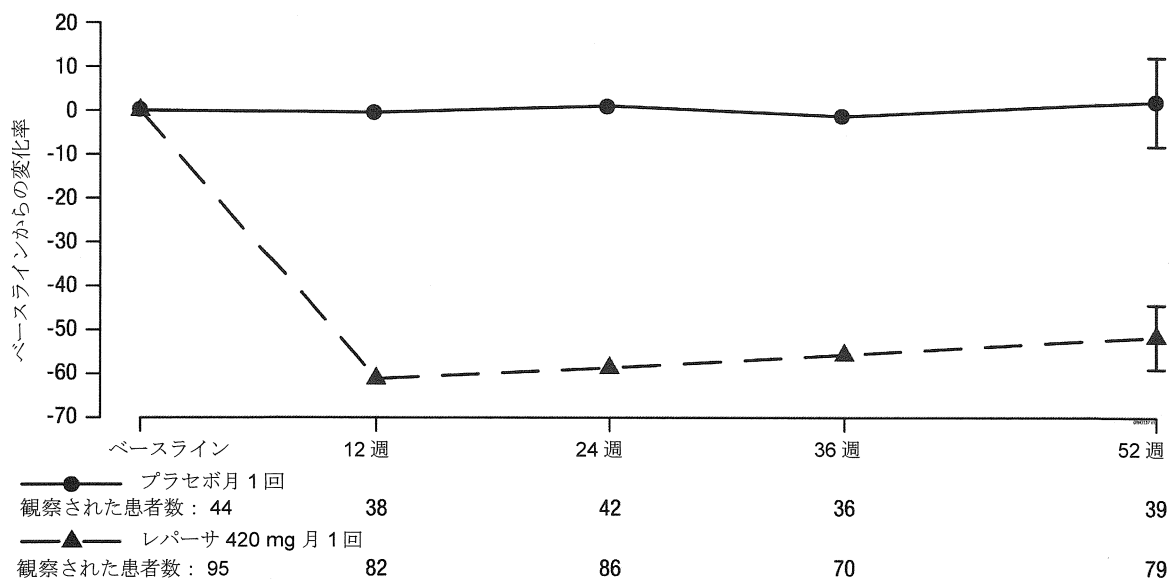
エゼチミブの投与に係わらず、最大用量のアトルバスタチン療法を受けたアテローム硬化性 CVD 患者で、ベースラインから 52 週目までの平均変化率におけるレパーサ 420 mg 群とプラセボ群の差は、-54% (95% CI: -65%、-42%;  $p < 0.0001$ ) であった (表 4 及び図 2)。その他の結果は表 4 を参照すること。

表 4. エゼチミブ 10 mg 1 日 1 回投与の有無に係わらずアトルバスタチン 80 mg の投与を受けたアテローム硬化性 CVD 患者の脂質パラメータに対するレパーサの効果 (試験 2 のベースラインから 52 週目までの平均変化率)

治療群	LDL-C	non-HDL-C	Apo B	総コレステロール
プラセボ 月 1 回 (n=44)	2	3	0	3
レパーサ 420 mg 月 1 回 (n=95)	-52	-41	-40	-28
プラセボ群との平均差 (95% CI)	-54 (-65, -42)	-44 (-56, -32)	-40 (-50, -30)	-31 (-39, -24)

治療順守を考慮した多重代入モデルに基づき推定

図 2. エゼチミブ 10 mg 1 日 1 回投与の有無に係わらずアトルバスタチン 80 mg の投与を受けたアテローム硬化性 CVD 患者の LDL-C に対するレパーサ 420 mg 月 1 回投与の効果



治療順守を考慮した多重代入モデルに基づき推定  
エラーバーは 95%信頼区間を示す

## 14.2 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH)

試験 3 は 12 週間の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験で、ほかの脂質低下療法を受けているかどうかに係わらず、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 患者 329 例を対象に行われた。患者はレパーサ 140 mg を 2 週に 1 回投与群、420 mg を月 1 回投与群、プラセボ群に無作為に割り付けられた。HeFH は、Simon Broome の基準 (1991) により診断された。試験 3 では、患者のうち 38% がアテローム硬化症 CVD であった。ベースライン時の平均年齢は 51 歳 (範囲: 19~79 歳)、65 歳以上 15%、女性 42%、人種別では白人 90%、アジア人

5%、黒人1%であった。ベースライン時の平均 LDL-C 値は 156 mg/dL で、患者のうち 76%が高用量スタチン療法を受けていた。

ほかの脂質低下療法を受けているかどうかに関わらず、スタチン療法を受けていた HeFH 患者において、ベースラインから 12 週目までの LDL-C 値の平均変化率におけるレパーサ群とプラセボ群の差は、140 mg 2 週に 1 回投与群とプラセボ群の差が-61% (95%CI: -67%、-55%;  $p < 0.0001$ )、420 mg 月 1 回投与群とプラセボ群の差が-60% (95%CI: -68%、-52%;  $p < 0.0001$ ) であった。その他の結果については、表 5 を参照すること。

**表 5. HeFH 患者の脂質パラメータに対するレパーサの効果  
(試験 3 のベースラインから 12 週目までの平均変化率)**

治療群	LDL-C	non-HDL-C	Apo B	総コレステロール
プラセボ 2 週に 1 回投与 (n=54)	-1	-1	-1	-2
レパーサ 140 mg 2 週に 1 回投与* (n=110)	-62	-56	-49	-42
プラセボ群との平均差 95% CI	-61 (-67, -55)	-54 (-60, -49)	-49 (-54, -43)	-40 (-45, -36)
プラセボ 月 1 回投与 (n=55)	4	4	4	2
レパーサ 420 mg 月 1 回投与* (n=110)	-56	-49	-44	-37
プラセボ群との平均差 95% CI	-60 (-68, -52)	-53 (-60, -46)	-48 (-55, -41)	-39 (-45, -33)

治療順守を考慮した多重代入モデルに基づき推定

\*140 mg を 2 週に 1 回投与と 420 mg を月 1 回投与の LDL-C 低下率は同程度であった

### 14.3 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH)

試験 4 は、12 週間の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験で (LDL アフェレーシス療法を受けていない)、家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) 患者 49 例を対象に実施された。この試験では、ほかの脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ等) の追加療法として 33 例がレパーサ 420 mg の皮下投与を月 1 回、16 例がプラセボの投与を受けた。ベースライン時の平均年齢は 31 歳、女性 49%、人種別では白人 90%、アジア人 4%、その他 6%であった。この試験では小児患者 10 例 (13~17 歳) が組み入れられ、うち 7 例がレパーサの投与を受けた。ベースライン時の平均 LDL-C 値は 349 mg/dL で、全患者がスタチン (アトルバスタチン又はロスバスタチン)、92%の患者がエゼチミブを併用した。HoFH の診断は、遺伝子診断又は、10 歳以前に黄色腫と診断されているか両親が HeFH と診断され、未治療時の LDL-C 値が 500 mg/dL を超える所見に基づく臨床診断によって行われた。

これらの HoFH 患者で、ベースラインから 12 週目までの LDL-C 値の平均変化率におけるレパーサ群とプラセボ群との差は、-31% (95%CI: -44%、-18%;  $p < 0.0001$ ) であった。その他の結果については、表 6 を参照すること。

LDL 受容体陰性の対立遺伝子を 2 つ有する患者（残存機能がほとんどない、又は残存機能がない）はレパーサに反応しなかった。

表 6. HoFH 患者の脂質パラメータに対するレパーサの効果  
(試験 4 のベースラインから 12 週目までの平均変化率)

治療群	LDL-C	non-HDL-C	Apo B	総コレステロール
プラセボ 月 1 回投与 (n=16)	9	8	4	8
レパーサ 420 mg 月 1 回投与 (n=33)	-22	-20	-17	-17
プラセボ群との平均差 95% CI	-31 (-44, -18)	-28 (-41, -16)	-21 (-33, -9)	-25 (-36, -14)

治療順序を考慮した多重代入モデルに基づき推定

## 16 包装／保存及び取扱い

レパーサは、単回使用プレフィルドシリンジ又は単回使用プレフィルド SureClick®オートインジェクターに充填された防腐剤を含まない無色～淡黄色の澄明～白濁した無菌の皮下注射用液剤である。レパーサの単回使用プレフィルドシリンジ又は単回使用プレフィルド SureClick®オートインジェクターには、濃度 140 mg/mL の液剤 1 mL が含まれる。

140 mg/mL 単回使用プレフィルドシリンジ	1 本入り	NDC 55513-750-01
140 mg/mL 単回使用プレフィルド SureClick® オートインジェクター	1 本入り	NDC 55513-760-01
140 mg/mL 単回使用プレフィルド SureClick® オートインジェクター	2 本入り	NDC 55513-760-02
140 mg/mL 単回使用プレフィルド SureClick® オートインジェクター	3 本入り	NDC 55513-760-03

### 薬局での保存

包装箱に入れたまま遮光下にて 2～8°C (36～46°F) で冷蔵する。凍結しないこと。振らないこと。

### 自宅での保存 (患者／介護者への指示)

レパーサは包装箱に入れたまま 2～8°C (36～46°F) で冷蔵保存する。本剤は包装箱に入れたまま室温 [25°C (77°F) 以下] で保存することもできるが、このような保存条件下では 30 日以内に使用すること。

レパーサは直射日光を避け、25°C (77°F) を超える温度にさらさないこと。

## 17 患者への情報提供

レパーサを初めて使用する前に、FDA 承認済み患者用添付文書 [患者向け情報及び使用説明書 (IFU)] を読むよう患者及び介護者に指示すること。また、患者及び介護者が知っておく必要がある情報について新たに掲載されている可能性があるため、方箋を受けるたびに、患者用添付文書を読むように指示すること。

無菌操作を含む皮下注射の適正な方法、及びプレフィルドオートインジェクター又はプレフィルドシリンジの正しい使い方を患者及び介護者に指導すること (使用説明書を参照)。レパーサの注射には 15 秒程度かかることも患者に説明すること。

ラテックス過敏症のある患者には、以下の中身に、ラテックス過敏症のある場合にアレルギー反応の原因となるおそれのある乾燥天然ゴム (ラテックス誘導體) が含まれることを知らせること: ガラス製プレフィルドシリンジ (PFS) 及びオートインジェクターのニードルカバー。

レパーサに関する詳細は、[www.REPATHA.com](http://www.REPATHA.com) を参照するか、1-844-REPATHA (1-844-737-2842) に電話で問い合わせること。



REPATHA™ (evolocumab)

### 製造元:

Amgen Inc.  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, California 91320-1799

米国医薬品承認番号 1080  
特許: <http://pat.amgen.com/repatha/>

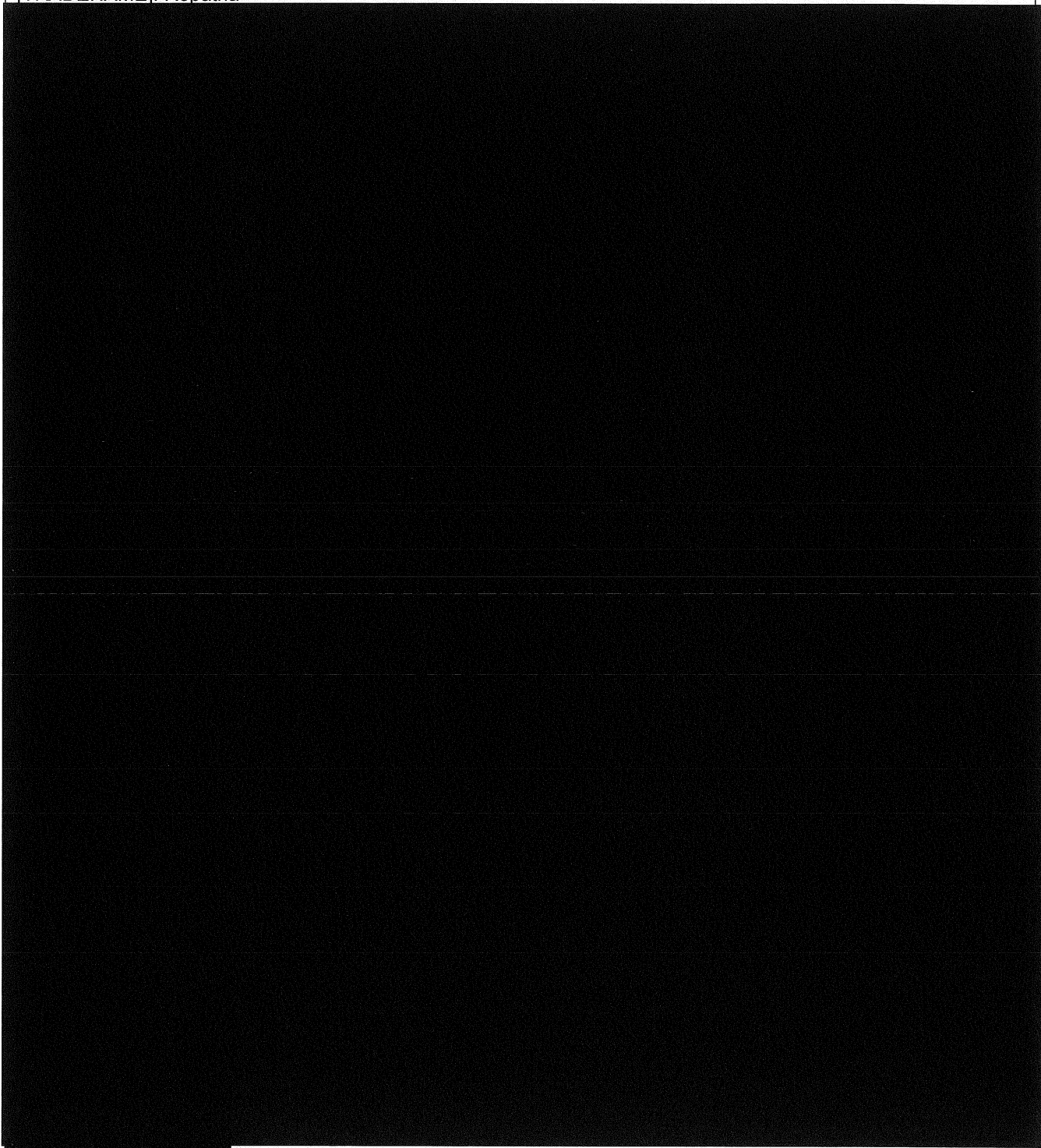
© 2015 Amgen Inc. 不許複製  
V2

**REPATHA (EVOLOCUMAB) CORE DATA SHEET**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

[USAN/INN]: evolocumab

[TRADENAME]: Repatha



## 1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤を表 1.7-1 に示す。また、同種同効品として、エゼチミブ (表 1.7-2)、ロスバスタチンカルシウム (表 1.7-3)、ピタバスタチンカルシウム (表 1.7-4)、アトルバスタチンカルシウム (表 1.7-5)、プラバスタチンナトリウム (表 1.7-6)、フェノフィブラート (表 1.7-7)、コレステミド (表 1.7-8) を示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

一般的名称	エボロクマブ（遺伝子組換え） [Evolocumab (Genetical Recombination) ]
販売名	レパース皮下注 140mg シリンジ、レパース皮下注 140mg ペン
会社名	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
承認年月日	－
再評価年月日	－
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
本質記載	エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシ9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 2 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\lambda$ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 144,000）である。
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ レパース皮下注 140mg シリンジ／1 製剤（1mL）中エボロクマブ（遺伝子組換え）140mg 含有</li> <li>・ レパース皮下注 140mg ペン／1 製剤（1mL）中エボロクマブ（遺伝子組換え）140mg 含有</li> </ul>
効能・効果	<p>家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は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。</p> <p>(2) 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の可否を判断すること。（「臨床成績」の項参照）</p>
用法・用量	<p><b>家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症：</b> 通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として 140 mg を 2 週間に 1 回又は 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。</p> <p><b>家族性高コレステロール血症ホモ接合体：</b> 通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として 420 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。効果不十分な場合には 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与できる。なお、LDL アフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として 420 mg を 2 週間に 1 回皮下投与することができる。</p> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。 [日本人における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。]</p>
警告	なし
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重度の肝機能障害患者 [使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与にあたっては、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、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。</p> <p>(2) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤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。</p> <p>(3) 併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬の添付文書【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用の記載を必ず確認すること。</p> <p>(4) 自己投与の実施について 1) 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上</p>

- で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。なお、自己投与にはレバーサ皮下注 140 mg ペンを用いること。
- 2) 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
  - 3) 本剤は1回使用の製剤である。使用后、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。
3. 副作用  
承認時までの高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を対象とした国内臨床試験（12週）及び国際共同長期投与試験（1年）、及び家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同試験に参加した日本人患者 565 例中 56 例（9.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた（曝露期間の中央値：約 11 カ月）。主な副作用は、糖尿病 8 例（1.4%）、注射部位反応 4 例（0.7%）、肝酵素異常 4 例（0.7%）、CK（CPK）上昇 4 例（0.7%）、頰動脈内膜中膜肥厚度増加 4 例（0.7%）、筋肉痛 4 例（0.7%）であった。  
（承認時：○年○月）

その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、放屁、 胃粘膜病変、 食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害及び 投与部位の状態	注射部位反応	無力症、 倦怠感、 末梢腫脹	注射部位反応 (疼痛、紅 斑、内出血)
肝胆道系障害	肝酵素異常		
臨床検査	CK（CPK）上昇、 頰動脈内膜中膜 肥厚度増加	低比重リポ蛋白 減少、血小板凝集 亢進、尿中蛋白陽 性、尿中ビリルビ ン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び 結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、 背部痛、四肢不 快感、四肢痛	
神経系障害		感覚鈍麻	
精神障害		不眠症	
生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害		慢性気管支炎	鼻咽頭炎、上 気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮 疹、皮膚炎、皮膚 しわ、蕁麻疹	
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエン ザ

注)：国内臨床試験では認められなかったものの、海外臨床試験で認められた副作用は頻度不明とした。

表 1.7-1 申請する薬剤（続き）

	<p>4. 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、副作用の発現に注意すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。]</p> <p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体、高コレステロール血症：使用経験がない。家族性高コレステロール血症ホモ接合体：国内での使用経験はない。海外において12歳未満の小児等に対する使用経験はない。]</p> <p>7. 適用上の注意 (1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 投与前 1) 投与前30分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。 2) 激しく振とうしないこと。 3) 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。 (3) 投与时 1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。 2) 本剤のシリンジ注射針カバーは、アレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム（ラテックス）が含有されている。</p> <p>8. その他の注意 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった。</p>
添付文書の作成日	—
備考	—

表 1.7-2 同種同効品一覧①

一般的名称	エゼチミブ (Ezetimibe)
販売名	ゼチーア錠 10 mg
会社名	MSD 株式会社
承認年月日	2007 年 4 月 18 日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	ゼチーア錠 10 mg / 1 錠中エゼチミブ 10mg 含有
効能・効果	<p>高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症</p> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(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、ホモ接合体性シト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。</p> <p>(2) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び 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。</p>
用法・用量	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。
警告	なし
禁忌	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) シクロスポリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]</p> <p>(2) 肝機能障害のある患者[「薬物動態 1.血漿中濃度」(3)の項参照]</p> <p>(3) 糖尿病患者[空腹時血糖の上昇が報告されている。(「臨床成績 3.その他」(4)の項参照)]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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等も十分考慮すること。</p> <p>(2) 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。</p> <p>(3) 本剤は中等度又は重度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい。[本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態 1.血漿中濃度」(3)の項参照)]</p> <p>(4) 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合、併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書を必ず参照し、「使用上の注意」の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。また、肝機能検査を、併用開始時及び併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書で推奨されている時期に実施すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧①(続き)

<p>(5) フィブレート系薬剤との併用に関しては、有効性及び安全性が十分に確認されておらず、併用しないことが望ましい。[フィブレート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。] (「その他の注意」(1)及び(2)の項参照)</p> <p>(6) 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。</p> <p>3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)</p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂 コレステチミド、 コレステチラミン等	本剤の血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与 前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤が陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン	本剤及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	プロトロンビン時間国際標準比(INR)の上昇がみられた。併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序不明
<p>4. 副作用 承認時までの長期投与試験を含む臨床試験(HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用投与を含む)で、副作用は504例中95例(18.8%)に認められた。主なものは、便秘15件(3.0%)、発疹12件(2.4%)、下痢11件(2.2%)、腹痛10件(2.0%)、腹部膨満及び悪心・嘔吐のそれぞれ8件(1.6%)であった。 また、臨床検査値の異常変動は504例中61例(12.1%)に認められた。主なものは、<math>\gamma</math>-GTP上昇13件<sup>注1)</sup>(2.6%)、CK(CPK)上昇11件<sup>注2)</sup>(2.2%)、ALT(GPT)上昇11件<sup>注3)</sup>(2.2%)であった。</p> <p>注1)基準値上限の3倍以上2件 注2)基準値上限の10倍以上1件 注3)全て基準値上限の3倍未満</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 過敏症(頻度不明) : アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、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。</p> <p>2) 横紋筋融解症(頻度不明) : 本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパシーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。特に、本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。</p> <p>3) 肝機能障害(頻度不明) : AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等を伴う肝機能障害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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>		

表 1.7-2 同種同効品一覧① (続き)

(2) その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛	抑うつ、錯感覚
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐	アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎、胃炎	膵炎、胆石症、胆のう炎、口内乾燥
肝臓	ALT(GPT)上昇 <sup>注4)</sup> 、 $\gamma$ -GTP 上昇	AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇	肝炎
腎臓	蛋白尿	BUN 上昇	
循環器		期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛	ほてり
筋肉	CK(CPK)上昇 <sup>注5)</sup>	関節痛、背部痛、四肢痛	筋肉痛、筋力低下、筋痙縮
血液		白血球減少	血小板減少
皮膚	発疹	そう痒	蕁麻疹、多形紅斑
その他	コルチゾール上昇	テストステロン低下、TSH 上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫(顔面・四肢)、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽	無力症、疼痛

注4)本剤単独投与時は1.5%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は3.5%  
注5)本剤単独投与時は1.7%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は2.7%

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、副作用の発現に注意すること。

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治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。  
(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。〕

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。〔使用経験が少ない。〕

8. 適用上の注意  
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) イヌで1ヵ月間投与(0.03mg/kg/日以上)により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2~3倍増加したとの報告がある。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった。マウスに2週間投与(5mg/kg/日)しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった。

表 1.7-2 同種同効品一覧① (続き)

	(2) 複合型高脂血症患者を対象に本剤とフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験(625 例が 12 週間以内、576 例が 1 年以内の投与)において、血清トランスアミナーゼの上昇(基準値上限の 3 倍を超える連続した上昇)の発現率は、フェノフィブラート単独群で 4.5%、本剤とフェノフィブラート併用群で 2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で 0.6%、本剤とフェノフィブラート併用群で 1.7%であった。CPK 上昇(基準値上限の 10 倍を超える)についてはいずれの群でも認められなかった。また、本剤とフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない。
添付文書の作成日	2010 年 10 月改訂 (第 6 版)
備考	—

表 1.7-3 同種同効品一覧②

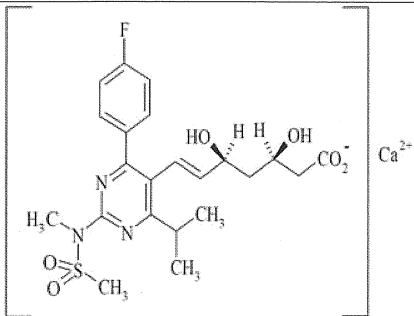
一般的名称	ロスバスタチンカルシウム
販売名	クレストール錠 2.5mg、クレストール錠 5mg
会社名	アストラゼネカ株式会社、塩野義製薬株式会社
承認年月日	2005年1月19日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>クレストール錠 2.5mg/1錠中ロスバスタチン 2.5mg (ロスバスタチンカルシウムとして 2.6mg) 含有</li> <li>クレストール錠 5mg/1錠中ロスバスタチン 5mg (ロスバスタチンカルシウムとして 5.2mg) 含有</li> </ul>
効能・効果	<p>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)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、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。</li> </ol>
用法・用量	<p>通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。</p> <p>(用法・用量に関連する使用上の注意)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者に投与する場合には、2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量は5mgとする。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</li> <li>特に20mg投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。20mg投与開始後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的(半年に1回等)に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。</li> </ol>
警告	なし
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>肝機能が低下していると考えられる以下のような患者</li> <li>急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸 [これらの患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤は主に肝臓に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。] (「薬物動態」の項参照)</li> <li>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)</li> <li>シクロスポリンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</li> </ol>

表 1.7-3 同種同効品一覧②（続き）

	<p>【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）</p> <p>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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）</p>						
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎障害又はその既往歴のある患者〔重度の腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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悪化があらわれることがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) アルコール中毒患者、肝障害又はその既往歴のある患者〔本剤は主に肝臓に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、アルコール中毒患者では、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）を投与中の患者〔一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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等も十分考慮すること。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 投与開始又は増量後12週までの間は原則、月に1回、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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="416 1368 1414 1720"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 1368 746 1406">薬剤名等</th> <th data-bbox="751 1368 1066 1406">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1070 1368 1414 1406">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 1413 746 1514">シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル等）</td> <td data-bbox="751 1413 1066 1720">シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤のAUC<sub>0-24h</sub>が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。</td> <td data-bbox="1070 1413 1414 1619">シクロスポリンが肝取り込みトランスポーターOATP1B1及び排出トランスポーターBCRP等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</p> <p>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が、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。</p>	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、ネオーラル等）	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤のAUC <sub>0-24h</sub> が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが肝取り込みトランスポーターOATP1B1及び排出トランスポーターBCRP等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。
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、ネオーラル等）	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤のAUC <sub>0-24h</sub> が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが肝取り込みトランスポーターOATP1B1及び排出トランスポーターBCRP等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。					

表 1.7-3 同種同効品一覧② (続き)

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 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認める場合)	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)の上昇、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患者
(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 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認める場合)	フェノフィブラートとの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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し、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。	両剤共に横紋筋融解症の報告がある。
ニコチン酸 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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し、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。	危険因子:腎機能障害のある患者
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にプロトロンビン時間国際標準比 (INR) 値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序は不明

表 1.7-3 同種同効品一覧② (続き)

制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム	本剤の血中濃度が約 50% に低下することが報告されている。本剤投与後 2 時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約 80% であった。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明
ロピナビル・リトナビル配合剤 アタザナビル/リトナビル ダルナビル/リトナビル	本剤とロピナビル・リトナビル配合剤を併用したとき本剤の AUC が約 2 倍、Cmax が約 5 倍、アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤の AUC が約 3 倍、Cmax が 7 倍、またダルナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤の AUC が約 1.5 倍、Cmax が約 2.4 倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤が OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
シメプレビル	本剤とシメプレビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメプレビルが OATP1B1 の機能を阻害する可能性がある。
エルトロンボバグ	本剤とエルトロンボバグを併用したとき、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。	エルトロンボバグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。

4. 副作用

国内・外の臨床試験において、副作用評価対象例 10,380 例中 1,950 例 (18.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は筋肉痛 335 例 (3.2%)、ALT (GPT) 上昇 179 例 (1.7%)、CK (CPK) 上昇 171 例 (1.6%) であった。（承認時）

使用成績調査において、安全性評価対象症例 8,795 例中 978 例 (11.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、CK (CPK) 上昇 201 件 (2.3%)、筋痛 126 件 (1.4%)、肝機能異常 92 件 (1.0%) であった。（2007 年 2 月報告時）

(1) 重大な副作用

- 1) 横紋筋融解症 (0.1%未満)：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、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、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 2) ミオパチー (0.1%未満)：ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明な 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) 肝炎、肝機能障害、黄疸 (0.1%未満)：肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) の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。

表 1.7-3 同種同効品一覧② (続き)

	<p>4) 血小板減少 (0.1%未満) : 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。</p> <p>5) 過敏症状 (0.1%未満) : 血管浮腫を含む過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 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。</p> <p>7) 末梢神経障害 (0.1%未満) : 四肢の感覚鈍麻、しびれ感等の感覚障害、疼痛、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがあるので、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。</p> <p>8) 多形紅斑 (頻度不明) : 多形紅斑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。</p> <p>(2) その他の副作用</p>			
	2~5%未満	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 <sup>注1)</sup>		そう痒症、発疹、蕁麻疹		
消化器		腹痛、便秘、嘔気、下痢	膵炎、口内炎	
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇	無力症、筋肉痛、関節痛	筋痙攣	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	健忘、睡眠障害 (不眠、悪夢等)、抑うつ	
内分泌				女性化乳房
代謝異常			HbA1c 上昇、血糖値上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇)			
腎臓		蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、腎機能異常 (BUN 上昇、血清クレアチニン上昇)		

注 1) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

注 2) 通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

発現頻度は使用成績調査から算出した。

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ことが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。  
なお、臨床試験では高齢者と非高齢者において本剤の血漿中濃度に明らかな差は認められていない。(「薬物動態」の項参照)

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が、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。]

表 1.7-3 同種同効品一覧②（続き）

	<p>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>8. 適用上の注意 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、更には穿孔を起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。]</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 海外において、本剤を含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。</p>
添付文書の作成日	2015 年 1 月改訂（第 11 版）
備考	—

表 1.7-4 同種同効品一覧③

一般的名称	ピタバスタチンカルシウム												
販売名	リバロ錠 1mg、リバロ錠 2mg、リバロ錠 4mg												
会社名	興和株式会社												
承認年月日	2003年7月17日（リバロ錠 1mg、リバロ錠 2mg）、2012年1月12日（リバロ錠 4mg） 2015年6月26日（小児用法・用量の追加）												
再評価年月日	—												
再審査年月日	2013年12月19日（リバロ錠 1mg、リバロ錠 2mg）												
規制区分	処方箋医薬品												
化学構造式													
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リバロ錠 1mg/1錠中ピタバスタチンカルシウム 1.0mg 含有</li> <li>・ リバロ錠 2mg/1錠中ピタバスタチンカルシウム 2.0mg 含有</li> <li>・ リバロ錠 4mg/1錠中ピタバスタチンカルシウム 4.0mg 含有</li> </ul>												
効能・効果	<p>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〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(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）</li> <li>(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兒に対する使用経験はない。</li> </ol>												
用法・用量	<p><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1～2mg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。</p> <p><u>家族性高コレステロール血症</u>          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。</p> <p>&lt;参考&gt;          成人</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>錠 1mg</th> <th>錠 2mg</th> <th>錠 4mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>高コレステロール血症</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>家族性高コレステロール血症</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>		錠 1mg	錠 2mg	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	○	○	○
	錠 1mg	錠 2mg	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	錠 2mg	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			
	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(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）</p> <p>(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。〕</p>			
警告	なし			
禁忌	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p>			

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (続き)

<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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)</p> <p>(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。]</p> <p>(5) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(6) 小児 (「小児等への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分に留意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>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)。</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">薬剤名等</th> <th style="text-align: left;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: left;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミュン) (ネオーラル)</td> <td>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。</td> <td>シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇 (Cmax6.6 倍、AUC4.6 倍) する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">薬剤名等</th> <th style="text-align: left;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: left;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等</td> <td>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。</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>	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。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇 (Cmax6.6 倍、AUC4.6 倍) する。	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
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。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇 (Cmax6.6 倍、AUC4.6 倍) する。											
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											

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (続き)

(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。 危険因子:腎障害がある場合
ニコチン酸		
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。 (「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

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 $\gamma$ -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)

(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

	<p>中止すること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--	--

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (続き)

(2) その他の副作用			
	0.1%~0.2%	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 <sup>注2)</sup>	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -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。

発現頻度は承認時及び使用成績調査の合計から算出した。

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (続き)

	<p>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。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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）。</p> <p>8. 適用上の注意 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。）</p> <p>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。</p>
添付文書の作成日	2015 年 6 月改訂（第 18 版）
備考	—

表 1.7-5 同種同効品一覧④

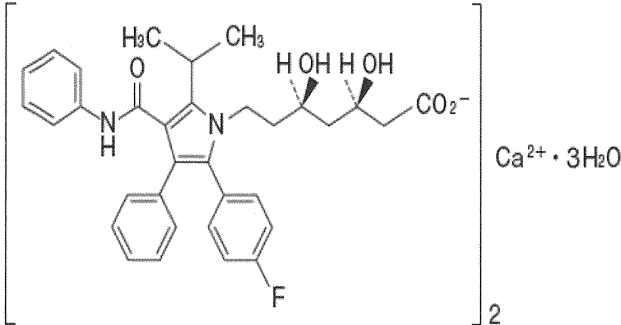
一般的名称	アトルバスタチンカルシウム
販売名	リピトール錠 5mg、リピトール錠 10mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	2000年3月10日
再評価年月日	—
再審査年月日	2010年3月24日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リピトール錠 5mg/1錠 中日局アトルバスタチンカルシウム水和物 5.42mg (アトルバスタチンとして 5mg) 含有</li> <li>・ リピトール錠 10mg/1錠 中日局アトルバスタチンカルシウム水和物 10.84mg (アトルバスタチンとして 10mg) 含有</li> </ul>
効能・効果	<p>高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症</p> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(2) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、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。</li> </ol>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1日 1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1日 20mg まで増量できる。</li> <li>・ 家族性高コレステロール血症 通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1日 1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1日 40mg まで増量できる。</li> </ul>
警告	なし
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(2) 肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸〔肝硬変患者において、本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した (AUC で 4.4～9.8 倍) 臨床試験成績がある。したがって、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、本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。 (「薬物動態」の項参照) 〕</li> <li>(3) 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)</li> <li>(4) テラプレビルを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</li> </ol> <p>【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) 〕</p> <p>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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。 (「相互作用」の項参照) 〕</p>

表 1.7-5 同種同効品一覧④ (続き)

<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者 [本剤は主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(3) フィブラート系薬剤 (ベザフィブラート等)、免疫抑制剤 (シクロスポリン等)、ニコチン酸製剤 (ニセリトロール等)、アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール等)、エリスロマイシンを投与中の患者 [一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。(「相互作用」の項参照)]</p> <p>(4) 糖尿病の患者 [糖尿病を悪化させることがある。]</p> <p>(5) 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。]</p> <p>(6) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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等も十分考慮すること。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始又は増量時より 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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP 3A4 により代謝される。(「薬物動態」の項参照)</p> <p>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">薬剤名等</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">テラプレビル (テラビック)</td> <td style="padding: 2px;">アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (横紋筋融解症を含むミオパチー等) が起こるおそれがある。</td> <td style="padding: 2px;">機序: テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</p> <p>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が、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。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テラプレビル (テラビック)	アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (横紋筋融解症を含むミオパチー等) が起こるおそれがある。	機序: テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
テラプレビル (テラビック)	アトルバスタチンの AUC が 7.9 倍に上昇したとの報告がある。本剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (横紋筋融解症を含むミオパチー等) が起こるおそれがある。	機序: テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。					

表 1.7-5 同種同効品一覧④ (続き)

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)の上昇、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。	機序:フィブレート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用 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
(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 ニコチン酸製剤 ニセリトロール等	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し、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との報告がある。	機序:フィブレート系薬剤又はニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子:腎機能障害
免疫抑制剤 シクロスポリン等	1) 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し、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との報告がある。 2) シクロスポリンとの併用により、本剤の AUC <sub>0-24h</sub> が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序: 1) シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、 2) シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、 3) シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子:腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン	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し、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との報告がある。	機序:アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 危険因子:腎機能障害
クラリスロマイシン	本剤の血漿中薬物濃度の有意な上昇 (C <sub>max</sub> :+55.9%、AUC <sub>0-Tlast</sub> :+81.8%) がみられた。	機序:クラリスロマイシンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
HIV プロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル等	メシル酸ネルフィナビルとの併用により本剤の AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。	機序:これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。

表 1.7-5 同種同効品一覧④（続き）

グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、本剤の AUC <sub>0-72h</sub> が約 2.5 倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
エファビレンツ	本剤の血漿中薬物濃度が低下した (Cmax:-12%、AUC <sub>0-24h</sub> :-43%) との報告がある。	機序：エファビレンツによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後に本剤を投与したところ本剤の血漿中薬物濃度が低下した (Cmax:-40%、AUC:-80%) との報告がある。	機序：リファンピシンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂	本剤の血漿中薬物濃度が約 25%低下したが、LDL-コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかった。	機序：これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（本剤 10mg 投与で Cmax:+9.9%、AUC <sub>0-24h</sub> :+3.6%、CLr:129→128mL/min、80mg 投与で Cmax:+20.0%、AUC <sub>0-24h</sub> : +14.8%、CLr:160→149mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：本剤によるジゴキシンの P-糖蛋白質を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬 ノルエチンドロン-エチニル エストラジオール	ノルエチンドロン (Cmax:+24%、AUC <sub>0-24h</sub> :+28%) 及びエチニルエストラジオール (Cmax:+30%、AUC <sub>0-24h</sub> :+19%) の血漿中濃度の上昇が認められた。	機序：本剤によるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では、897 例中 78 例 (8.7%) に副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、そう痒感、手指しびれ、不眠、下痢、胸やけ、便秘、頭痛、全身倦怠（感）であった。また、主な臨床検査値異常変動はγ-GTP 上昇、ALT (GPT) 上昇、テストステロン低下、AST (GOT) 上昇、CK (CPK) 上昇であった。  
市販後の使用成績調査では、4,805 例中 576 例 (12.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。（再審査結果通知：2010 年 3 月）

表 1.7-5 同種同効品一覧④（続き）

<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）：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、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、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、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。</p> <p>2) 劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。</p> <p>3) 過敏症（頻度不明）：血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、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。</p> <p>4) 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、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。</p> <p>5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、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。</p> <p>6) 高血糖（0.1%未満）、糖尿病（頻度不明）：高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 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。</p>																															
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒感、発疹、皮疹</td> <td>発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂</td> <td>脱毛症、光線過敏、爪の障害</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、白血球減少</td> <td>血小板減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、腹部膨満感、食欲不振、消化不良</td> <td>嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渇、舌のしびれ、口のしびれ</td> <td>膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>咳</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系</td> <td>CK（CPK）上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感</td> <td>痙攣、無力症、関節痛、胸痛</td> <td>筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛</td> </tr> </tbody> </table>					0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	皮膚	そう痒感、発疹、皮疹	発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂	脱毛症、光線過敏、爪の障害	血液	貧血、白血球減少	血小板減少		肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害			消化器	アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渇、舌のしびれ、口のしびれ	膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感	呼吸器		咳		筋骨格系	CK（CPK）上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感	痙攣、無力症、関節痛、胸痛	筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																												
皮膚	そう痒感、発疹、皮疹	発赤、皮膚乾燥、皮膚亀裂	脱毛症、光線過敏、爪の障害																												
血液	貧血、白血球減少	血小板減少																													
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害																														
消化器	アミラーゼ上昇、下痢、軟便、嘔気、悪心、胸やけ、便秘、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	嘔吐、胃炎、口内炎、腹痛、口渇、舌のしびれ、口のしびれ	膵炎、胆汁うっ滞性黄疸、舌痛、舌炎、口唇炎、咽頭不快感																												
呼吸器		咳																													
筋骨格系	CK（CPK）上昇、筋肉痛、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感	痙攣、無力症、関節痛、胸痛	筋炎、血中ミオグロビン上昇、腱炎、腱痛																												

表 1.7-5 同種同効品一覧④（続き）

感覚器		異常感覚、末梢神経障害、耳鳴、霧視	
精神神経系	めまい、不眠（症）、四肢しびれ（感）	眠気	勃起障害、健忘症、抑うつ、悪夢
内分泌	テストステロン低下、コリンエステラーゼ上昇、TSH 上昇、ACTH 上昇、アルドステロン低下		女性化乳房
代謝異常	グルコース上昇、HbA1c 上昇、血清鉄低下		低血糖症
腎臓	K 上昇、BUN 上昇		血中クレアチニン増加、血尿
その他	頭痛、全身倦怠（感）、浮腫（顔面・四肢等）	脳梗塞、肺炎、带状疱疹、動悸、味覚異常、着色尿、熱感	頻脈、頻尿、排尿困難、発熱
<p>5. 高齢者への投与                      高齢者では、副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。                      [一般に高齢者では、生理機能が低下しており、本剤の Cmax、AUC<sub>0-∞</sub>は高齢者で増加することがある。（「薬物動態」の項参照）また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。]</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                      (1) 妊婦等：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。[動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、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) 授乳婦：授乳婦には投与しないこと。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与                      低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）</p> <p>8. 適用上の注意                      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、更には穿孔を起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。]</p> <p>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。</p>			
添付文書の作成日	2014 年 4 月改訂（第 24 版）		
備考	—		

表 1.7-6 同種同効品一覧⑤

一般的名称	プラバスタチンナトリウム
販売名	メバロチン錠5、メバロチン錠10、メバロチン細粒0.5%、メバロチン細粒1%
会社名	第一三共株式会社
承認年月日	1989年3月31日（メバロチン錠5、メバロチン細粒0.5%）、1991年9月4日（メバロチン錠10、メバロチン細粒1%）
再評価年月日	—
再審査年月日	2007年10月3日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ メバロチン錠5/1錠中プラバスタチンナトリウム（日局）5mg含有</li> <li>・ メバロチン錠10/1錠中プラバスタチンナトリウム（日局）10mg含有</li> <li>・ メバロチン細粒0.5%/1g中プラバスタチンナトリウム（日局）5mg含有</li> <li>・ メバロチン細粒1%/1g中プラバスタチンナトリウム（日局）10mg含有</li> </ul>
効能・効果	高脂血症 家族性高コレステロール血症
用法・用量	通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回又は2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。
警告	なし
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 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）</li> </ol> <p>【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）</p> <p>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のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい。〕（「相互作用」の項参照）</p>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者〔本剤は主に肝臓において代謝され、作用するので肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕</li> <li>(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。〕</li> <li>(3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、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）</li> <li>(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。〕</li> <li>(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</li> </ol> </li> <li>2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、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。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。</li> </ol> </li> </ol>

表 1.7-6 同種同効品一覧⑤ (続き)

(2) あらかじめ高脂血症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等も十分考慮すること。

(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

(1) 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が、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患者

(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（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	腎機能異常の有無にかかわらず、両剤とも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
免疫抑制剤 シクロスポリン等 ニコチン酸		危険因子：重篤な腎障害のある患者

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）  
総症例 11,137 例中 344 例（3.09%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは発疹（0.11%）、胃不快感（0.10%）、下痢（0.07%）等であった。〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 横紋筋融解症：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、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 2) 肝障害：黄疸、著しいAST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等を伴う肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合は投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。〔紫斑、皮下出血等を伴う重篤な症例も報告されている。〕
- 4) 間質性肺炎：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。
- 5) ミオパチー：ミオパチーがあらわれたとの報告がある。
- 6) 末梢神経障害：末梢神経障害があらわれたとの報告がある。
- 7) 過敏症状：ループス様症候群、血管炎等の過敏症状があらわれたとの報告がある。

表 1.7-6 同種同効品一覧⑤ (続き)

(2) その他の副作用			
	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 <sup>注1)</sup>	発疹	湿疹、蕁麻疹、そう痒	紅斑、脱毛、光線過敏
消化器		嘔気・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、口内炎、消化不良、腹部膨満感、食欲不振、舌炎	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、肝機能異常	ビリルビン上昇	
腎臓		BUN 上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉 <sup>注2)</sup>	CK (CPK) 上昇	筋肉痛、筋痙攣	筋脱力
精神神経系		頭痛、不眠	めまい
血液 <sup>注1)</sup>		白血球減少	血小板減少、貧血
その他	尿酸値上昇	尿潜血、倦怠感、浮腫、しびれ、顔面潮紅	耳鳴、関節痛、味覚異常

注1) 投与を中止すること。

注2) 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。

5. 高齢者への投与  
高齢者では、加齢による腎機能低下を考慮し、定期的に血液検査を行い、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有している。〕

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が、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響及び胎児の生存率の低下と発育抑制が報告されている。また他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤において、ラットに大量投与した場合に胎児の骨格奇形、ヒトでは妊娠3ヵ月までの間に服用した場合に胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。〕  
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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  
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意  
(1) 服用時：メバロン酸の生合成は夜間に亢進することが報告されているので、適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与とすることが望ましい。  
(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。)

表 1.7-6 同種同効品一覧⑤ (続き)

	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) SD系ラットにプラバスタチンナトリウムを投与した実験 (10・30・100mg/kg/日混餌投与 24ヵ月間) において、100mg/kg/日投与群 (最大臨床用量の250倍) の雄にのみ肝腫瘍の発生が対照群と比較して有意に認められているが、雌には認められていない。(米国スクイブ研究所)</p> <p>(2) イヌにプラバスタチンナトリウムを投与した実験 (12.5・50・200mg/kg/日5週経口及び12.5・25・50・100mg/kg/日13週経口) において、100mg/kg/日投与群で脳の微小血管に漏出性出血等が認められている。</p> <p>(3) 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の特徴とし、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。</p>
添付文書の作成日	2013年4月改訂 (第16版)
備考	

表 1.7-7 同種同効品一覧⑥

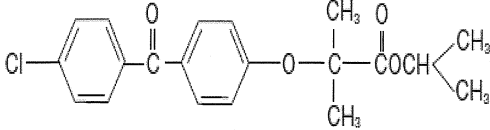
一般的名称	フェノフィブラート
販売名	トライコア錠 53.3mg、トライコア錠 80mg
会社名	アボット ジャパン株式会社
承認年月日	2011年3月20日
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ トライコア錠 53.3mg/1錠中フェノフィブラート 53.3mg 含有</li> <li>・ トライコア錠 80mg/1錠中フェノフィブラート 80mg 含有</li> </ul>
効能・効果	<p>高脂血症（家族性を含む）</p> <p>（効能・効果に関連する使用上の注意）</p> <p>(1) 総コレステロールのみが高い高脂血症（Ⅱa型）に対し、第一選択薬とはしないこと。</p> <p>(2) カイロミクロンが高い高脂血症（Ⅰ型）に対する効果は検討されていない。</p>
用法・用量	<p>通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回 106.6mg～160mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。</p> <p>（用法・用量に関連する使用上の注意）</p> <p>(1) 総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い高脂血症（Ⅱb及びⅢ型）には、1日投与量を106.6mgより開始すること。なお、これらの高脂血症患者において、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターを有し、より高い治療目標値を設定する必要がある場合には1日投与量を159.9mg<sup>※</sup>とすること。</p> <p>注) 159.9mgは53.3mg錠を3錠、160mgは80mg錠を2錠用いる。</p> <p>(2) トリグリセライドのみが高い高脂血症（Ⅳ及びⅤ型）には、1日投与量53.3mgにおいても低下効果が認められているので、1日投与量を53.3mgより開始すること。</p> <p>(3) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には、1日投与量を53.3mgより開始すること（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(4) 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用(1)重大な副作用」の項参照）があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は53.3mgから投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。</p> <p>(5) 本剤はフェノフィブラートの吸収を高めるため、固体分散体化した製剤であり、本剤106.6mg（53.3mg製剤2錠）は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと、また本剤160mg（80mg製剤2錠）は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと生物学的に同等である。（【薬物動態】の項参照）</p>
警告	なし
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕</li> <li>3. 中等度以上の腎機能障害のある患者（目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上）〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</li> <li>4. 胆のう疾患のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</li> <li>5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol>

表 1.7-7 同種同効品一覧⑥（続き）

	<p>【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）】</p> <p>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 HMG-CoA 還元酵素阻害薬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。 〔横紋筋融解症があらわれやすい（「相互作用」の項参照）。〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 軽度な腎機能障害のある患者（目安として血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満）〔横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること。〕</p> <p>(3) 胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4) 抗凝血剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(5) HMG-CoA 還元酵素阻害薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。</p> <p>1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>2) あらかじめ高脂血症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等も十分に考慮すること。</p> <p>3) 投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(2) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。</p> <p>1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと（「禁忌」の項参照）。</p> <p>2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるため、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>3) AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、LDH、ALP の上昇、黄疸、並びに肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査は投与開始 3 カ月後までは毎月、その後は 3 カ月ごとに行うこと。異常が認められた場合には、減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに、少なくとも 1 カ月以内に肝機能検査を実施すること。なお、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が継続して正常上限の 2.5 倍あるいは 100 単位を超えた場合には投与を中止すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 〔原則併用禁忌〕（原則として併用しないこと）</p> <p>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が、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。</p>

表 1.7-7 同種同効品一覧⑥ (続き)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 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。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、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 (CPK)の上昇、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患者 機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるといふ報告がある。
(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
抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間を測定して抗凝血剤の用量を調節し、慎重に投与すること。	抗凝血剤の作用を増強する。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) アイソザイム、尿中・血中ミオグロビンの上昇がみられた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	横紋筋融解症に伴い急激に腎機能が悪化することがある。
スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリメピリド 等	低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4~6時間以上間隔をあけて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン	外国において重症な腎機能障害が報告されているので、腎機能検査等に注意し、慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。
<p>4. 副作用</p> <p>フェノフィブラートカプセル剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査4,687例中623例(13.29%)に副作用が認められた。主な副作用はAST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常、胃部不快感、嘔気等の胃腸障害、発疹、そう痒感等の皮膚及び皮下組織障害、CK (CPK) 上昇等であった。</p> <p>フェノフィブラートカプセル剤の承認時: 臨床試験1,256例中70例(5.57%)に副作用が認められた。主な副作用は、胃部不快感、嘔気等の消化器症状が36例(2.87%)、</p>		

表 1.7-7 同種同効品一覧⑥ (続き)

<p>発疹等の皮膚症状が 24 例 (1.91%)、黄疸 1 例 (0.08%)、筋症状 1 例 (0.08%) であった。臨床検査値異常は 442 例 (35.19%) に認められた。主なものは、AST (GOT) 上昇 239 件、ALT (GPT) 上昇 251 件、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 218 件等の肝機能検査値異常 318 例 (25.32%)、CK (CPK) 上昇 95 例 (8.48%)、BUN 上昇 44 件、クレアチニン上昇 38 件等の腎機能検査値異常 63 例 (5.02%)、好酸球の増加 20 例 (2.04%)、赤血球数等の減少 17 例 (1.48%) であった。</p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤の再審査終了時：使用成績調査 3,431 例中 553 例 (16.12%) に副作用が認められた。主な副作用は、AST (GOT) 上昇 119 件 (3.47%)、<math>\gamma</math>-GTP 上昇 118 件 (3.44%)、ALT (GPT) 上昇 115 件 (3.35%) 等の肝機能検査値異常 364 例 (10.61%)、肝機能異常 21 件 (0.61%)、肝障害 16 件 (0.47%) 等の肝胆道系障害 40 例 (1.17%)、血中クレアチニン増加 34 件 (0.99%)、BUN 上昇 32 件 (0.93%) 等の腎機能検査値異常 52 例 (1.52%)、CK (CPK) 上昇 49 例 (1.43%)、胃部不快感 15 件 (0.44%)、嘔気 11 件 (0.32%) 等の胃腸障害 39 例 (1.14%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 横紋筋融解症 (0.1%未満)：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、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li>2) 肝障害 (0.1~5%未満)：肝炎や黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。</li> <li>3) 膵炎 (頻度不明*)：重度の腹痛、嘔気、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇等を特徴とする膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> </ol> <p>*：自発報告等を含むため頻度不明</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>			
	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓	肝機能検査値異常〔AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等]		肝腫大
皮膚 <sup>注1)</sup>		発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅斑、脱毛、光線過敏症
消化器	口内炎*、鼓腸*	嘔気、便秘、下痢、食欲不振、心窩部痛、胃部不快感、胸やけ	嘔吐、腹痛、口渇、腹部膨満感
腎臓		腎機能検査値異常 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)	
筋肉 <sup>注2)</sup>		CK (CPK) 上昇	脱力感、筋肉痛、筋痙攣、こわばり感

表 1.7-7 同種同効品一覧⑥（続き）

血液		貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少）、白血球増多	白血球減少、好酸球増多、血小板減少、血小板増加
精神神経系		頭痛、めまい、ふらつき	
胆管系 <sup>注1)</sup>	胆石症*、胆のう炎*		
その他	浮腫*、発熱*、勃起障害*、頻尿*	全身倦怠感、抗核抗体陽性	腫脹、動悸、下肢痛、しびれ感、味覚異常、ほてり

\*：自発報告等を含むため頻度不明

注1)：投与を中止すること。

注2)：減量又は休薬すること。

発現頻度はフェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、投与に際しては、53.3mg から開始するなど投与量に十分注意すること。特に腎機能については投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認するなど注意すること。

(2) 高齢者において、スルホニル尿素系血糖降下薬（グリベンクラミド等）との併用により低血糖症（冷汗、強い空腹感、動悸等）があらわれるとの報告があるので注意すること。

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女性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。〕

(2) 授乳婦には投与しないこと。〔動物（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. 過量投与

過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の過量投与時の症状等は不明である。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、血液透析によって除去できない（【薬物動態】の項参照）。

9. 適用上の注意

(1) 服用時：本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。

(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、更には穿孔を起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。〕

10. その他の注意

(1) 外国における「軽度の脂質代謝異常を有する 2 型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において膵炎及び静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症）の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある。

(2) マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群（60mg/kg）以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群（45mg/kg）以上において肝細胞癌と膵腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた。雌のラットとマウスでは、高投与量群（ともに 200mg/kg）で肝細胞癌が認められた。

表 1.7-7 同種同効品一覧⑥ (続き)

添付文書の 作成日	2015年1月改訂 (第4版)
備考	—

表 1.7-8 同種同効品一覧⑦

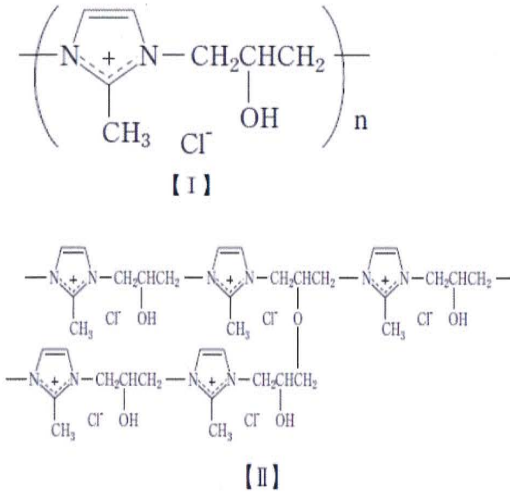
一般的名称	コレスチミド
販売名	コレバイン錠 500mg、コレバインミニ 83%
会社名	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	1999年3月12日（コレバイン錠 500mg）、2002年1月22日（コレバインミニ 83%）
再評価年月日	—
再審査年月日	2010年12月24日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	 <p>【I】</p> <p>【II】</p> <p>本品は不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが【I】の基本構造で示され、また、その構造は部分的には【II】で示される。</p>
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ コレバイン錠 500mg/1錠 中日局 コレスチミド 500mg 含有</li> <li>・ コレバインミニ 83%/1g 中日局 コレスチミド 830mg 含有</li> </ul>
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	<p>通常、成人にはコレスチミドとして1回1.5g（錠は3錠、ミニは1.81g）を1日2回、朝夕食前に水とともに経口投与する。</p> <p>ただし、症状、服用状況を考慮して朝夕食後投与とすることもできる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高用量は1日4gとする。</p> <p>（用法・用量に関連する使用上の注意）</p> <p>朝夕食後投与の成績は一般臨床試験によるものであり、原則として朝夕食前投与とする。</p>
警告	なし
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 胆道の完全閉塞した患者〔本剤の血清コレステロール低下作用は、主に腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより発現するため効果が期待できない。〕</li> <li>(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(3) 腸閉塞の患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕</li> </ol>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者〔症状を悪化させ、腹痛、嘔吐等があらわれるおそれがある。なお、症状が悪化した場合、腸閉塞に至るおそれがある。〕</li> <li>(2) 腸管狭窄のある患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。〕</li> <li>(3) 腸管憩室のある患者〔腸管穿孔を起こした例が報告されている。〕</li> <li>(4) 高齢者又は嚥下困難のある患者〔誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されている。〕</li> <li>(5) 痔疾患を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</li> <li>(6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</li> <li>(7) 出血傾向を有する患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕</li> </ol> </li> </ol>

表 1.7-8 同種同効品一覧⑦（続き）

	<p>(8) 肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。</p> <p>(1) 便秘又は便秘の増悪により腹痛、嘔吐等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、緩下剤の併用あるいは本剤を減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 腸管穿孔、腸閉塞に至った症例が報告されているので、投与中は腹痛、嘔吐等の症状に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されているので、以下の事項に注意して服用させること。</p> <p>1) 本剤は十分量（200mL 程度）の水で服用させること。のどの奥に残った場合には、さらに水を飲み足させること。</p> <p>2) 温水（湯、温かい茶等）にて服用すると膨らんで服用できない場合があるので常温の水又は冷水で服用させること。</p> <p>3) 口中に長く留めていると膨らんで服用できない場合があるので速やかに嚥下させること。</p> <p>4) 錠剤の場合は1錠ずつ服用させること。</p> <p>(4) 適用の前に十分な検査を実施し、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。その際、LDL-コレステロール値を確認することが望ましい。</p> <p>LDL-コレステロール値は、トリグリセリド値が 400mg/dL 以下のときは次式より求めることができる。</p> $\text{LDL-コレステロール} = \text{総コレステロール} - (\text{トリグリセリド}/5 + \text{HDL-コレステロール})$ <p>また、トリグリセリド値が 400mg/dL を超える場合は超遠沈法等により測定する（トリグリセリドが極端な高値を示す例の中には、総コレステロールが高値を示しても LDL-コレステロールは正常値を示す場合がある）。</p> <p>なお、本剤は家族性高コレステロール血症ホモ接合体の LDL 受容体完全欠損例では効果は期待できないと考えられる。</p> <p>(5) 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、肥満がある場合にはその是正につとめること。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等も十分に考慮すること。</p> <p>(6) 糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用、アルコール多飲等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は原疾患の治療、薬剤の切り替え、アルコール摂取の制限等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。</p> <p>(7) 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。また、本剤の投与により血中トリグリセリド値が上昇することがあるので、血中トリグリセリド値を定期的に検査し、異常上昇例に対しては投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脂溶性ビタミン（A、D、E、K）あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮すること。</p> <p>(9) 類葉（コレステラミン）で、長期間の大量投与により高クロール性アシドーシスがあらわれたとの報告があるので十分注意すること。</p>
--	--

表 1.7-8 同種同効品一覧⑦ (続き)

3. 相互作用 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	
酸性薬物 (フェニルブタゾン、ワルファリン、クロロチアジド等) テトラサイクリン フェノバルビタール 甲状腺及びチロキシン製剤 ジギタリス	併用薬の作用減弱を起こすおそれがある。本剤投与前1時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔を空けて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察すること。	同時に経口投与された場合に、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。	
胆汁酸製剤 (ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸)	胆汁酸製剤の作用減弱を起こすおそれがあるので、可能な限り間隔を空けて投与すること。		
エゼチミブ	エゼチミブの血中濃度が低下するおそれがあるので、可能な限り間隔を空けて投与すること。		
4. 副作用承認時までの臨床試験では676例中153例(22.6%)の副作用が報告された。主な副作用は便秘82件(12.1%)、腹部膨満42件(6.2%)、嘔気9件(1.3%)、腹痛8件(1.2%)等であった。(錠500mg、顆粒70%の承認時及びミニ83%の剤形追加承認時)			
市販後の使用成績調査及び特別調査(長期使用に関する調査)では、3,960例中590例(14.9%)の副作用が報告された。主な副作用は便秘141件(3.6%)、腹部膨満86件(2.2%)、ALT(GPT)上昇51件(1.3%)、肝機能異常44件(1.1%)等であった。(再審査終了時)			
(1) 重大な副作用			
1) 腸管穿孔、腸閉塞(いずれも頻度不明) : 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の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。			
2) 横紋筋融解症(頻度不明) : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。			
(2) その他の副作用 <sup>注1)</sup>			
種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	便秘 <sup>注2)</sup> 、腹部膨満、腹痛、嘔気、嘔吐、消化不良、下痢、鼓腸放屁、口内乾燥、食欲不振	舌荒れ、痔の悪化、血便、口内炎、排便痛	
肝臓	肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等)		
皮膚	掻痒、発疹	肌荒れ、丘疹	
循環器	動悸	狭心症状、不整脈	

表 1.7-8 同種同効品一覧⑦ (続き)

	筋骨格筋系	CK (CPK) 上昇	関節痛、筋肉痛、背部痛 (頸部痛、腰痛等)	
	血液	ヘモグロビン減少、白血球数減少	赤血球数減少、ヘマトクリット減少	
	その他	アミラーゼ上昇、頭痛、倦怠感、浮腫(顔面、四肢等)、めまい	胸痛、頻尿、鼻出血、しびれ感、ピリピリ感、苦味	コリンエステラーゼ上昇、血糖低下
<p>注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験、使用成績調査及び特別調査 (長期使用に関する調査) の結果を合わせて算出した。</p> <p>注2) 「重要な基本的注意」の(1)項参照</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者では、便秘、腹部膨満感等の消化器症状が発現しやすいので注意すること。</p> <p>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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>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。)</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時 (錠剤) : 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、更には穿孔を起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。〕</p> <p>9. その他の注意類薬 (コレステラミン) で、動物実験 (ラット) において既知発ガン物質によって誘発される腸腫瘍の発生頻度が上昇するとの報告がある。</p>				
添付文書の作成日	2015 年 4 月改訂 (第 19 版)			
備考	—			