

再審査報告書

令和2年10月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リバロ錠 1 mg ② リバロ錠 2 mg ③ リバロ OD 錠 1 mg ④ リバロ OD 錠 2 mg
有 効 成 分 名	ピタバスタチンカルシウム水和物
申 請 者 名	興和株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高コレステロール血症、 <u>家族性高コレステロール血症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><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1~2 mg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4 mgまでとする。</p> <p><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1~2 mg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4 mg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2 mgまでとする。</p>
承 認 年 月 日	<p>1.①② 平成15年7月17日*</p> <p>2.①② 平成25年2月28日（「用法・用量」の変更）</p> <p>3.③④ 平成25年2月15日（剤形追加）</p> <p>4.①~④ 平成27年6月26日（小児の「用法・用量」の追加）</p>
再 審 査 期 間	<p>1.8年</p> <p>2.なし</p> <p>3.なし</p> <p>4.4年</p>
承 認 条 件	<p><u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u></p> <p><小児の家族性高コレステロール血症> <u>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。</u></p>
備 考	<p>*初回承認時の用法・用量は以下のとおり。 「通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2 mgを1日1回夕食後に経口投与する。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4 mgまでとする。」</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1

(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

また、小児の家族性高コレステロール血症について付された承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同 OD 錠 1 mg 及び同 OD 錠 2 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、免疫介在性壊死性ミオパチーについては、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症、ミオパチー 免疫介在性壊死性ミオパチー 肝障害、黄疸 血小板減少 間質性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の安全性 (小児家族性高コレステロール血症) 女兒 (家族性高コレステロール血症) への投与時の安全性 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (小児) への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における長期投与時の有効性 (小児家族性高コレステロール血症) 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (小児家族性高コレステロール血症) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (小児家族性高コレステロール血症) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (小児家族性高コレステロール血症 適正使用のお願い) の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (小児家族性高コレステロール血症)	
目的	10 歳以上 15 歳未満の家族性高コレステロール血症患者を対象に、本剤の使用実態下における長期の安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症、ミオパチー 免疫介在性壊死性ミオパチー 肝障害、黄疸 血小板減少 間質性肺炎 長期投与時の安全性 (小児家族性高コレステロール血症) 女兒 (家族性高コレステロール血症) への投与時の安全性 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (小児) への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性 (小児家族性高コレステロール血症)
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	小児の承認取得から 2 年以内に本剤の投与を開始した、投与開始時年齢が 10 歳以上 15 歳未満の家族性高コレステロール血症患者
実施期間	平成 27 年 6 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始日から投与中止日あるいは小児の承認取得後 3 年のうちいずれか早い日まで

実施施設数	68 施設 ^{*1}
収集症例数	101 例
安全性解析対象症例数	99 例
有効性解析対象症例数	99 例
備考	^{*1} 調査契約を締結した 68 施設のうち、12 施設では対象患者がおらず、症例が登録されなかった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（小児家族性高コレステロール血症 適正使用のお願い）の作成と提供	
目的	本剤の適正使用に関する医療従事者の理解を促すため。
安全性検討事項	横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、女児（家族性高コレステロール血症）への投与時の安全性、家族性高コレステロール血症ホモ接合体（小児）への投与時の安全性
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤納入時に医療機関に対して、本資材を医薬情報担当者が持参し、説明を行った。 • 本資材を企業ホームページに掲載した。
実施期間	小児の承認取得時（平成 27 年 6 月 26 日）より継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 99 例のうち、7 例に 10 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 7.1%（7/99 例）であった。発現した副作用は、頭痛、肝障害及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2 件、高尿酸血症、腹痛、多汗症及び蛋白尿が各 1 件であった。承認時までの国内臨床試験（ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症男児 14 例を対象とした投与期間 52 週間の臨床試験）において副作用は認められていないが、本調査での副作用発現割合は、欧州の 6～16 歳の脂質異常症患者を対象とした臨床試験での副作用発現割合 15.6%（20/128 例）（12 週及び 52 週の併合解析）や、本邦で実施した成人の高コレステロール血症患者対象の製造販売後調査における副作用発現割合 10.4%（2,070/19,925 例）に比べて高くなく、特に問題はないと考えた。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の特定使用成績調査での発現状況は表 5 のとおりであり、成人での副作用発現状況等と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	99 例	
	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
横紋筋融解症、ミオパチー※1	0	2 (2.0%)
免疫介在性壊死性ミオパチー※2	0	0
肝障害、黄疸※3	0	2 (2.0%)
血小板減少※4	0	0
間質性肺炎※5	0	0

※1：MedDRA 標準検索式 (SMQ) 横紋筋融解症/ミオパチー (広域) に包含される基本語 (PT)

※2：MedDRA PT 免疫介在性壊死性ミオパチー

※3：MedDRA SMQ 薬剤に関連する肝障害-包括的検索に包含されるPT

※4：MedDRA SMQ 造血障害による2種以上の血球減少症、造血障害による血小板減少症 に包含されるPT、MedDRA PT 紫斑、点状出血、血小板減少性紫斑病、血管性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少性紫斑病

※5：MedDRA SMQ 間質性肺疾患 (広域) に包含されるPT

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査において副作用が認められた 7 例のうち、6 例は初発の副作用が本剤投与開始から 1 年以内に発現しており、長期使用に伴って副作用の発現割合が高まる傾向や、特定の副作用が偏って発現する傾向はなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象のうち、女兒は 47 例であった。このうち 3 例に 3 件 (高尿酸血症、頭痛、肝障害 各 1 件) の副作用が認められ、副作用発現割合は 6.4% (3/47 例) であった。副作用の発現状況に特段の傾向は認められておらず、女兒の患者での安全性に懸念すべき事項はなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象 99 例の家族性高コレステロール血症の遺伝子型は、ヘテロ接合体 48 例、不明 51 例であり、ホモ接合体の症例は収集されなかった。なお、特定使用成績調査以外で、再審査期間中に 10 歳未満の家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に本剤を投与した事例が 2 例収集されたが、いずれの症例でも副作用は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した 10 歳以上 18 歳未満の症例に発現した副作用のうち、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した重篤な副作用はなく、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 3 例 4 件であった。また、再審査期間中に 10 歳未満の症例における副作用の報告はなかった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用 4 件は、蛋白尿、多汗症、ざ瘡及び成長遅延 (各 1 件) であった。蛋白尿、多汗症及びざ瘡については、思春期における症状であった可能性も考えられること、成長遅延については、得られた情報からは遅延が生じていたことが明確でないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例における低比重リポ蛋白コレステロール (以下、「LDL-C」) 測定値及び本

剤投与前からの変化は表 6 のとおりであった。最終観察時の LDL-C 変化率は-23.2%であり、承認までの臨床試験の結果（国内：1 mg 群（7 例）で-27.3%、2 mg 群（7 例）で-34.3%、欧州：1 mg 群（26 例）で-23.5%、2 mg 群（26 例）で-30.1%）と比べ効果が低めであった。しかしながら、本調査には LDL-C 変化率が小さくなることが明らかな前治療薬あり症例が含まれていたこと、承認までに実施した臨床試験では本剤投与前開始前にウォッシュアウト期間を設けていたことを踏まえ、当該臨床試験の LDL-C 変化率と比較するのにより適当と考えた本調査での前治療薬なしの 62 例に限った変化率を算出したところ-30.7%であった。また、観察期間中の平均 1 日投与量が 1.4 mg あることを考慮すると、問題ない結果であったと考える。さらに、52 週を超えても LDL-C の測定値及び変化は概ね安定して推移しており、長期使用時における有効性に特段の問題は認められなかった。なお、女兒 45 例の最終観察時の LDL-C 変化率は-21.6%であり、女兒の患者での有効性についても特段の問題は認められなかった。

表 6 LDL-C の変化

評価時期	例数	LDL-C の測定値 (mg/dL)	LDL-C の本剤投与前からの変化	
			変化量 (mg/dL)	変化率 (%)
投与前開始前	94	215.0±60.9	—	—
4 週後	49	172.2±50.6	-58.2±35.9	-25.2±14.5
8 週後	29	152.5±50.0	-60.8±35.8	-28.4±14.5
12 週後	68	163.4±48.6	-54.0±53.0	-21.8±20.8
24 週後	64	158.8±40.2	-62.0±47.9	-25.9±18.2
52 週後	56	160.6±42.5	-56.2±45.5	-23.9±15.7
104 週後	28	145.5±29.3	-68.1±53.4	-26.1±25.0
130 週後	15	163.9±45.1	-51.2±54.5	-18.1±36.0
最終観察時*	94	157.9±40.8	-57.1±51.3	-23.2±21.6

LDL-C：平均値±標準偏差

*最終観察時の測定値は、LOCF 法により症例ごとに本剤投与前開始日より後の観察期間中の最終データで補完した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 2 件であった（表 7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	ブラジル規制当局が、ブラジル国内に流通する本剤の一部ロットの出荷、販売、使用の中止と回収を行ったとの報告（平成 27 年 10 月）
研究報告	本剤の糖尿病新規発症リスクについて検討した報告（2 件）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対

応の必要はないと判断した。

医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

また、小児の家族性高コレステロール血症について付された承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上