

医薬品リスク管理計画
(RMP)

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

HMG-CoA還元酵素阻害剤

ピタバスタチンCa錠1mg「DK」

ピタバスタチンCa錠2mg「DK」

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

小児家族性高コレステロール血症

適正使用のお願い

大興製薬株式会社

はじめに

ピタバスタチン Ca 錠 1mg/2mg/4mg「DK」は、成人における高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者の治療薬として承認されています。

2019年11月に小児の家族性高コレステロール血症に対する用法・用量が承認されました(ピタバスタチン Ca 錠 4mg「DK」を除く)。

本冊子では、小児の家族性高コレステロール血症患者の治療において、本剤を適正に使用していただくため、小児へ投与する際の注意事項を記載しています。

小児への投与にあたりましては、最新の添付文書及び本冊子の事項についてご留意いただき、適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

1. 小児における効能・効果及び用法・用量

本剤は、小児の家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) に対する効能・効果及び用法・用量が承認された薬剤です。

<ピタバスタチン Ca 錠 1mg/2mg「DK」(小児に関する部分を抜粋)>

【効能・効果】

家族性高コレステロール血症

【用法・用量】

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。

●本剤の小児における適応は「家族性高コレステロール血症」です。

(巻末DIの「効能・効果に関連する使用上の注意」の項もご参照ください。)

●本剤の小児に対する適応は10歳以上の患者です。

先発医薬品における国内臨床試験(小児)の対象は、10歳以上の男児とされています。使用経験のない低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児においては安全性が確立していません。また6歳未満の小児については、先発医薬品の海外臨床試験(小児)においても使用経験がありません。

(巻末DIの「小児等への投与」の項もご参照ください。)

●本剤の小児における通常の投与量は、ピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回です。

●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ますが、最大投与量は1日2mgまでです。ただし、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgです。

(巻末DIの「用法・用量に関連する使用上の注意」の項もご参照ください。)

<参考:成人及び小児における用法・用量>

【成人】

	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

2. 小児に投与する際の注意事項

本剤を小児に投与する際は、小児の家族性高コレステロール血症(FH)の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮してください。

(「効能・効果に関連する使用上の注意」より)

小児 FH の治療

- FHと診断されたら、患児及び保護者に対して生活習慣の改善(禁煙、肥満対策、食事療法、運動療法)を指導してください^{注1}。

(巻末 DI の「重要な基本的注意(1)」の項もご参照ください。)

注1: FHと診断されれば、できるだけ早期に食事や運動などの生活習慣の指導を行い、LDL-C の低下を含めた動脈硬化のリスクの低減に努める。受動喫煙によっても冠動脈疾患や糖尿病のリスクが上昇することが報告されているので、本人のみならず家族の喫煙にも注意する。(日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版, 日本動脈硬化学会, 2017)

- 小児 FHヘテロ接合体の薬物療法は、動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいて、生活習慣の改善によっても LDL-C 180mg/dL 以上が持続する場合、男女に関わらず 10 歳以上で開始を考慮するとされています^{注2}。

薬物療法の第一選択薬はスタチンであり、最小用量から開始し、薬物療法開始後も、食事を含めた生活習慣について指導してください。

また、本剤の使用にあたっては、最新の動脈硬化性疾患予防ガイドラインを参考に投与を考慮し、成長・発育等への影響を慎重に観察してください^{注3}。

注2:小児 FH の LDL-C 管理目標値は 140mg/dL 未満とする。早発性冠動脈疾患の家族歴がある場合や、糖尿病を合併している例では、140mg/dL 未満を確実に維持する。重症例では目標達成が難しいが、薬剤の併用療法で目標にできるだけ近づけるようにする。(日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版, 日本動脈硬化学会, 2017)

注3:本剤を含むスタチン系薬剤がテストステロンをわずかに低下させるとの報告があります¹⁾。なお、先発医薬品の小児臨床試験において、テストステロン、エストロゲン及びタナーステージの変化等について、特に懸念すべき結果は得られませんでした。

1) Schooling CM et al.:BMC Med, 11, 1-9(2013)

- 小児では成人に比べて、運動の頻度や強度が大きくなる場合があり、横紋筋融解症を含む筋障害に注意が必要と考えられます。患児の運動レベルや CK(CPK)上昇に注意し、慎重に投与してください。

(巻末 DI の「重大な副作用」、「小児等への投与」の項もご参照ください。)

- 成人では、横紋筋融解症やミオパチー以外にも重大な副作用として、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝機能障害、黄疸、血小板減少及び間質性肺炎が報告されています。小児でもこれらの副作用に注意してください。

(巻末 DI の「重大な副作用」の項もご参照ください。)

小児 FH ホモ接合体の治療

- 先発医薬品の臨床試験において、小児 FH のホモ接合体に対する使用経験はありません。成人と同様に治療上やむを得ないと判断される場合に限って、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助的手段として本剤の適用を考慮してください。

(巻末 DI の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項もご参照ください。)

女兒 FH の治療

- 女性では冠動脈疾患の発症は男性に比べて遅いと報告されています²⁾。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してください。

2) Castelli WP: Am J Med, 76(2A), 4 (1984)

女兒では、将来の冠動脈疾患発症リスクが極めて高いと判断される症例(小児期からアキレス腱肥厚や内膜中膜複合体厚肥厚のような動脈硬化病変が認められる場合等)以外では、本剤のベネフィットが比較的小さいと考えられます。

(巻末 DI の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項もご参照ください。)

- 本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌です。本剤投与中に妊娠が判明した場合又は妊娠の可能性のある場合は、本剤の投与を中止してください。

他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊婦が妊娠 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ります。

(巻末 DI の「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項もご参照ください。)

- 先発医薬品における国内臨床試験(小児)では男児のみを対象としており、日本人の女兒に対する使用経験はありません。

(巻末 DI の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項もご参照ください。)

ピタバスタチン Ca 錠 1mg/2mg/4mg「DK」

添付文書〔2019年11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

●詳細は最新の添付文書をご参照ください。

【**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。〕(「3.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(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。(「7.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。(「4.副作用」「6.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。

【**用法・用量**】

高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

家族性高コレステロール血症

成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。

＜参考＞

成人

	錠 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

＜**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。(「1.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。〔他社の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。〕

【**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。〕(「3.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(「5.高齢者への投与」の項参照)
- (6)小児(「7.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)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(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。
- (3)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。
- (4)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。
- (5)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介在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。(「4.副作用(1)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を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ピタバスタチンカルシウム製剤の血漿中濃度が上昇(C _{max} 6.6倍、AUC ₀₋₆ 4.6倍)する。

(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
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。	両剤とも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
ニコチン酸		危険因子：腎障害がある場合

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
リファンピシン	併用によりビタバスタチンカルシウム製剤のC _{max} 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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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。

2)ミオパチー

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)免疫介在性壊死性ミオパチー

免疫介在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

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

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

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

	頻度不明
過敏症 ^{注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 ^{注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 ^{注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

	頻度不明
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。

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ヵ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

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ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間)で白内障の発現が認められている。なお、他の動物(ラット、サル)においては認められていない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<小児の家族性高コレステロール血症>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2019年11月改訂)

