

平成29年1月

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社

アステラス製薬株式会社



「市販直後調査」結果のお知らせ

実施期間：2016年4月21日～2016年10月20日

謹啓 益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、レパーサ®皮下注140mgシリンジは2016年4月21日の発売開始より、レパーサ®皮下注140mgペンは2016年7月8日の発売開始より、本剤の適正な使用を促すために「市販直後調査」を実施してまいりましたが、2016年10月20日をもちまして終了いたしました。

このたび、市販直後調査期間中に収集されました「レパーサ®皮下注140mgシリンジ」及び「レパーサ®皮下注140mgペン」の副作用情報をまとめましたので、お知らせいたします。

調査実施にあたりましては、多くの先生方および病医院関係者の方々のご多大なるご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。

今後とも、本製品のご使用にあたりましては、適正にご使用いただきますとともに、副作用などの好ましくない事象をご経験の際には、医薬情報担当者までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

今後も本剤の適正使用のための安全管理情報収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻賜りますよう、よろしくようお願い申し上げます

謹白

本お知らせは、ご報告いただいた情報を速やかにお伝えすることを目的としており、今後の調査の進行、詳細情報の検討により副作用名や因果関係等が変更となることがありますので、ご了承賜りますようお願い申し上げます。

1. 市販直後調査施設数並びに投与症例数

調査実施期間：2016年4月21日～2016年10月20日

調査対象医療機関数：診療所 296 施設、病院 610 施設

推定投与患者数：1122 人

2. 副作用報告

調査実施期間に収集された副作用は 91 例 121 件であり、このうち重篤な副作用は 6 例 8 件でした。表 1 に調査実施期間に収集された全ての国内副作用の件数を、表 2 に重篤な副作用の件数をお示しします。また、本報告には ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J version19.0) の基本語 (PT) を使用しております。

表 1. 国内副作用報告件数

| 器官別分類 | 副作用名 | 重篤 | 非重篤 | 総計 |
|---------------|------------|----|-----|----|
| 感染症および寄生虫症 | 腎盂腎炎* | 1 | | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 貧血 | | 1 | 1 |
| 神経系障害 | 神経系障害* | | 1 | 1 |
| | 感覚鈍麻 | | 2 | 2 |
| | 傾眠* | | 2 | 2 |
| | 頭痛 | | 1 | 1 |
| | 浮動性めまい* | | 3 | 3 |
| 眼障害 | 白内障* | | 1 | 1 |
| 心臓障害 | 動悸 | | 1 | 1 |
| 胃腸障害 | 悪心 | | 2 | 2 |
| | 胃腸音異常* | | 1 | 1 |
| | 下痢 | | 3 | 3 |
| | 出血性十二指腸潰瘍* | 1 | | 1 |
| | 変色便* | | 1 | 1 |
| | 便秘* | | 1 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 肝機能異常 | | 2 | 2 |
| | 肝胆道系疾患 | 1 | | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | そう痒症* | | 2 | 2 |
| | 丘疹 | | 1 | 1 |
| | 湿疹 | | 1 | 1 |
| | 多汗症* | | 1 | 1 |
| | 脱毛症* | | 1 | 1 |
| | 発疹 | | 1 | 1 |
| | 薬疹 | | 1 | 1 |
| | 蕁麻疹 | | 1 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 関節炎* | | 1 | 1 |

| | | | | |
|-----------------------|---------|--------------------|----|-----|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 関節痛 | | 2 | 2 |
| | 筋肉痛 | | 3 | 3 |
| | 骨痛※ | | 1 | 1 |
| | 四肢不快感 | | 2 | 2 |
| 生殖系および乳房障害 | 不規則月経※ | | 1 | 1 |
| | 勃起不全※ | | 1 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 胸痛※ | | 1 | 1 |
| | 倦怠感 | | 9 | 9 |
| | 注射部位紅斑 | | 4 | 4 |
| | 注射部位腫脹 | | 4 | 4 |
| | 注射部位内出血 | | 1 | 1 |
| | 注射部位反応 | | 3 | 3 |
| | 注射部位不快感 | | 1 | 1 |
| | 注射部位変色 | | 2 | 2 |
| | 注射部位疼痛 | | 19 | 19 |
| | 熱感※ | | 1 | 1 |
| | 疲労※ | | 1 | 1 |
| | 不快感※ | | 1 | 1 |
| | 疼痛※ | | 1 | 1 |
| | 臨床検査 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 | | 1 | 1 | 2 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 1 | 1 | 2 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 | | 1 | 1 | 2 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 1 | 1 | 2 |
| ヘモグロビン増加※ | | | 1 | 1 |
| 肝機能検査値上昇 | | | 2 | 2 |
| 血圧上昇※ | | | 2 | 2 |
| 血中カリウム増加※ | | | 2 | 2 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | 1 | 1 | 2 |
| 血中トリグリセリド増加※ | | | 1 | 1 |
| 血中ブドウ糖増加 | | | 1 | 1 |
| 低比重リポ蛋白異常 | | | 1 | 1 |
| 低比重リポ蛋白減少 | | | 2 | 2 |
| 低比重リポ蛋白増加※ | | | 3 | 3 |
| 尿中蛋白陽性 | | | 1 | 1 |
| 白血球数増加※ | | | 1 | 1 |
| 総計 | | | 8 | 113 |

※：「使用上の注意」から予測できない副作用

表 2. 国内重篤副作用報告件数

| No. | 性別 | 年齢 | 使用理由 | 病歴 | 併用薬 | 副作用名 | 投与開始日から発現までの期間 | 転帰 |
|-----|----|------|-----------|---|---|-----------------------|----------------|-----|
| 1 | 女 | 30歳代 | 2 a 型高脂血症 | 2 a 型高脂血症, 脂質異常症 | ピタバスタチンカルシウム | アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 | 70 | 回復 |
| | | | | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 | 70 | 回復 |
| 2 | 男 | 55才 | 2 a 型高脂血症 | 2 a 型高脂血症, 糖尿病, 経皮的冠インターベンション, 急性心筋梗塞, 狭窄, 冠動脈疾患, 肝障害 | インスリン デグルデク (遺伝子組換え), エゼチミブ, クロピドグレル硫酸塩・アスピリン, コレスチミド, ミグリトール, メトホルミン塩酸塩, リキシセナチド, ロスバスタチンカルシウム | 肝胆道系疾患 | 66 | 回復 |
| 3 | 男 | 47才 | 2 a 型高脂血症 | 2 a 型高脂血症, 脂肪肝, 低比重リポ蛋白アフェレーシス | アトルバスタチンカルシウム水和物, クロフィブラート | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 14 | 未回復 |
| | | | | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 14 | 未回復 |
| 4 | 不明 | 72才 | 2 a 型高脂血症 | 2 a 型高脂血症 | ロスバスタチンカルシウム | 腎盂腎炎 | 3 | 回復 |
| 5 | 男 | 60才 | 2 a 型高脂血症 | 2 a 型高脂血症, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | アトルバスタチンカルシウム水和物 | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 不明 | 未回復 |
| 6 | 男 | 40才 | 2 a 型高脂血症 | 2 a 型高脂血症, 脳梗塞 | エゼチミブ, ロスバスタチンカルシウム, その他の血液・体液用薬 | 出血性十二指腸潰瘍 | 不明 | 不明 |

3. 医薬品リスク管理計画（RMP）におけるリスクについて

本剤のリスク管理計画では、過敏症、免疫原性について重要な潜在的リスクとして管理しております。本調査実施期間に収集された副作用報告のうち過敏症、免疫原性の症例情報を以下にお示しいたします。

(1) 過敏症

調査実施期間に収集された副作用報告のうち、過敏症に関連する事象は、5例5件（湿疹、そう痒症、薬疹、蕁麻疹、発疹各1件）でした。（MedDRA標準検索式（SMQ）の過敏症を使用）

表 3. 国内過敏症報告件数

| No. | 性別 | 年齢 | 使用理由 | 病歴 | 併用薬 | 副作用名 | 重篤度 | 投与開始日から発現までの期間 | 転帰 |
|-----|----|------|------------|-----------------------------------|--|------|-----|----------------|----|
| 1 | 女 | 50歳代 | 高コレステロール血症 | ネフローゼ症候群, 高コレステロール血症 | エゼチミブ, シクロスポリン, フルバスタチンナトリウム, プレドニゾロン, ランソプラゾール | 湿疹 | 非重篤 | 1 | 回復 |
| 2 | 女 | 76才 | 脂質異常症 | 脂質異常症, 狭心症, 2 a 型高脂血症, 高血圧, 薬物過敏症 | アスピリン, アトルバスタチンカルシウム水和物, アムロジピンベシル酸塩, エゼチミブ, センナ・センナ実, バルサルタン, ファモチジン, 硝酸イソソルビド, 酸化マグネシウム | 薬疹 | 非重篤 | 1 | 軽快 |
| 3 | 男 | 65才 | 高コレステロール血症 | 高コレステロール血症, ネフローゼ症候群 | アスピリン, アトルバスタチンカルシウム水和物, アルファカルシドール, エソメプラゾールマグネシウム水和物, クロピドグレル硫酸塩, シルニジピン, スルファメトキサゾール・トリメトプリ | そう痒症 | 非重篤 | 16 | 軽快 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|------|------------------|------------------------------|---|-----|-----|----|----|
| | | | | | ム, フェブキソスタット, プレドニゾン, プレドニゾン, リセドロン酸ナトリウム水和物, ロサルタンカリウム, 硝酸イソソルビド | | | | |
| 4 | 男 | 40歳代 | | 2 a 型高脂血症, 高血圧, 糖尿病, 冠動脈バイパス | | 蕁麻疹 | 非重篤 | 不明 | 軽快 |
| 5 | 女 | 70歳代 | 脂質異常症, 2 a 型高脂血症 | 脂質異常症, 2 a 型高脂血症, 心筋梗塞 | アスピリン, アムロジピンベシル酸塩 | 発疹 | 非重篤 | 不明 | 回復 |

(2) 免疫原性

免疫原性については、報告はございませんでした。

【レパーサ®皮下注 140mg をご処方頂くにあたってのお願い】

平成 28 年 4 月 19 日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発 0419 第 1 号

- ① 本製剤の効能・効果は「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」であることから、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の最大耐用量を服用しているが、十分な治療効果が得られていない患者に限り使用すること。
また、本製剤の使用上の注意において、「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」とされているので、患者に対して必要な治療及び指導を十分に行った上で、本製剤の使用を考慮すること。
- ② 本製剤の使用にあたっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。
 - ア. 本製剤の使用が必要と判断するにあたって参照した LDL-コレステロールの検査値及び当該検査の実施年月日
 - イ. 食事療法を行っている旨、及び患者の状況に応じて、運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療若しくは指導を行っている旨
 - ウ. 投与中の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の成分名及び 1 日投与量。なお、1 日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨もあわせて記載すること。
 - エ. 家族性高コレステロール血症以外の患者では、心血管イベントの発現リスクが高いと判断した理由（冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病若しくは慢性腎臓病に罹患していること若しくはそのいずれかの既往歴を有すること、又は複数の危険因子が認められること）。
- ③ 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の患者における本製剤の使用にあたっては、原則として 140mg を 2 週間に 1 回投与すること。

製造販売(輸入) アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

発売 アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1
【資料請求先】メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371