2024年6月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
872189

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤／HMG-CoA還元酵素阻害剤配合剤

エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠

アトーゼット®配合錠LD
アトーゼット®配合錠HD

ATOZET® Combination Tablets LD, HD

剤形	フィルムコーティング錠（長円形・白色）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アトーゼット®配合錠LD：1錠中エゼチミブ10mg/日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物10.8mg（アトルバスタチンとして10mg）を含有 アトーゼット®配合錠HD：1錠中エゼチミブ10mg/日本薬局方アトルバスタチンカルシウム水和物21.7mg（アトルバスタチンとして20mg）を含有
一般名	和名：エゼチミブ（JAN）/アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Ezetimibe（JAN）/ Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2018年4月18日 販売開始年月日：2018年4月23日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社 販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://organonpro.com/ja-jp/ バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター フリーダイヤル　0120-106-398 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://pharma-navi.bayer.jp/

本IFは2024年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目 7

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ．治療に関する項目 10

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 26

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 26
2. 薬理作用 26

Ⅶ．薬物動態に関する項目 32

1. 血中濃度の推移 32
2. 薬物速度論的パラメータ 38
3. 母集団（ポピュレーション）解析 38
4. 吸収 39
5. 分布 41
6. 代謝 43
7. 排泄 46
8. トランスポーターに関する情報 48
9. 透析等による除去率 48
10. 特定の背景を有する患者 48
11. その他 49

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 50

1. 警告内容とその理由 50
2. 禁忌内容とその理由 50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 50
5. 重要な基本的注意とその理由 51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 52
7. 相互作用 54
8. 副作用 60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 63
10. 過量投与 63

11. 適用上の注意 63
12. その他の注意 64
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 65
1. 薬理試験 65
2. 毒性試験 65
Ⅹ．管理的事項に関する項目 67
1. 規制区分 67
2. 有効期間 67
3. 包装状態での貯法 67
4. 取扱い上の注意 67
5. 患者向け資材 67
6. 同一成分・同効薬 67
7. 国際誕生年月日 67
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 67
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 67
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 68
11. 再審査期間 68
12. 投薬期間制限に関する情報 68
13. 各種コード 68
14. 保険給付上の注意 68
Ⅺ．文献 69
1. 引用文献 69
2. その他の参考文献 70
Ⅻ．参考資料 71
1. 主な外国での発売状況 71
2. 海外における臨床支援情報 72
XIII．備考 75
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 75
2. その他の関連資料 75

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

アトーゼット®配合錠は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブと 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（hydroxymethylglutaryl-CoA：HMG-CoA）還元酵素阻害剤であるアトルバスタチンカルシウム水和物を含有する配合剤です。

エゼチミブは、米国シェリング・プラウ社（現：Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.（MSD））によって 1994 年に創製された、世界初の小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であり、小腸においてコレステロールの吸収に関与する蛋白質（コレステロールトランスポーター）である Niemann-pick C1 Like 1（NPC1L1）のコレステロール輸送機能を阻害することにより小腸からの胆汁性及び食事性コレステロールの吸収を阻害します。

アトルバスタチンは、米国ワーナー・ランバート社（現：米国ファイザー社）が創製した HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、肝臓でのコレステロールの生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害して、コレステロールの生合成を阻害します。

本邦の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、高 LDL コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：LDL-C）血症の薬物治療の第一選択薬として HMG-CoA 還元酵素阻害剤が推奨され、それでも脂質管理目標値に達しない場合には、併用療法等を考慮することと記されています。本剤は、異なる作用機序を有した配合剤とすることで脂質低下作用を補完し、多剤併用を必要とする患者の服薬負担を軽減することにより服薬アドヒアランスを改善する可能性があります。それによって良好な LDL-C コントロールが期待できることから、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選択肢の一つとなると考えられます。

現 Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.（MSD）が開発したエゼチミブとアトルバスタチンの配合剤は、2018 年 7 月現在、55 の国と地域で承認されています。

本邦では、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を対象とした本剤の臨床試験が実施されました。その結果、2017 年 9 月、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の効能又は効果で承認されました。

2021 年 10 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管しました。

2. 製品の治療学的特性

1. 日本初の小腸コレステロールトランスポーター阻害剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の配合剤です。
・エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg を含有する配合剤です。
・小腸からのコレステロールの吸収を選択的に阻害するエゼチミブと、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配合は、異なる作用機序により脂質低下作用を補完する組み合わせです（26～27 頁参照）。

2. 1 日 1 回 1 錠の経口投与で、エゼチミブ又はアトルバスタチンの単剤投与で LDL-C の脂質管理目標値に達していない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に対して、良好な LDL-C 低下効果を示しました（12～25 頁参照）。

3. 日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象に実施した国内臨床試験（P383 及び P384）で、272 例中 4 例（1.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められました。
副作用は腹部膨満 1 例、便秘 1 例、胃炎 1 例、ALT 増加 3 例、AST 増加 1 例、ALP 増加 1 例、γ-GTP 増加 1 例でした。
「Ⅴ．5．臨床成績」各臨床試験の安全性の結果及び「Ⅷ．8．副作用　◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照

なお、本剤の国内臨床試験では認められていませんが、エゼチミブ及びアトルバスタチンの各単剤も含めた重大な副作用として過敏症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、高血糖、糖尿病、間質性肺炎、重症筋無力症が海外及び国内で報告されています（59～60 頁参照）。

3. 製品の製剤学的特性

長円形のフィルムコーティング錠である（7 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

アトーゼット®配合錠 LD、アトーゼット®配合錠 HD

(2) 洋　　名

ATOZET® Combination Tablets LD、ATOZET® Combination Tablets HD

(3) 名称の由来

配合成分の一般名である、アトルバスタチン（Atorvastatin）及びエゼチミブ（Ezetimibe）から命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エゼチミブ（JAN）

アトルバスタチンカルシウム水和物（日局、JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ezetimibe（JAN）、ezetimibe（INN）

Atorvastatin Calcium Hydrate（日局、JAN）、atorvastatin（INN）

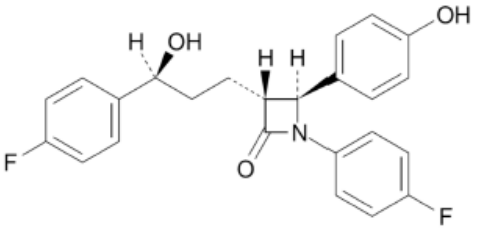
(3) ステム（stem）

脂質異常症治療薬：-imibe

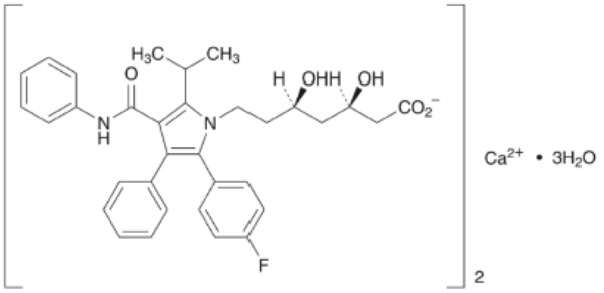
HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

3. 構造式又は示性式

エゼチミブ



アトルバスタチンカルシウム水和物



4. 分子式及び分子量

エゼチミブ

分子式：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$、分子量：409.4

アトルバスタチンカルシウム水和物

分子式：$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$・$3H_2O$、分子量：1209.39

5. 化学名（命名法）又は本質

エゼチミブ：

(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one（IUPAC）

アトルバスタチンカルシウム水和物：

Monocalcium bis{(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate}trihydrate （IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：MK-0653C

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エゼチミブ：白色の粉末である。

アトルバスタチンカルシウム水和物：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。光によって徐々に黄白色となる。

(2) 溶解性

エゼチミブ：メタノール、エタノール（99.5）又は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

アトルバスタチンカルシウム水和物：メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

エゼチミブ：相対湿度の上昇に伴い、吸湿量は増加した。

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

エゼチミブ：融点 約 163℃

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

エゼチミブ：pKa=9.75

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当資料なし

(6) 分配係数

エゼチミブ：有機層へ分配された（log P=4.5）

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当資料なし

(7) その他の主な示性値

エゼチミブ：旋光度$[\alpha]_D^{20}$：−25.0～−30.0°

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エゼチミブ：

試験区分		保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
長期保存試験		25°C/60%RH	36 ヵ月	二重の LDPE 袋♯/金属缶	水分及び粒子径の増加が認められた
加速試験		40°C/75%RH	6 ヵ月	二重の LDPE 袋♯/金属缶	水分及び粒子径の増加が認められた
中間的試験		30°C/60%RH	12 ヵ月	二重の LDPE 袋♯/金属缶	粒子径の増加が認められた
苛酷試験	加温	50°C/ ―	3 ヵ月	二重の LDPE 袋♯/金属缶	粒子径の増加が認められた
	加湿	25°C/75%RH	3 ヵ月	シャーレ（開放）	水分及び粒子径の増加が認められた
	光	白色蛍光：120 万 lux・hr 近紫外蛍光：215W・hr/m^2		シャーレ	安定

―：なりゆき
♯：低密度ポリエチレン（LDPE）の袋間にシリカゲル乾燥剤入り

アトルバスタチンカルシウム水和物：該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
エゼチミブ：赤外吸収スペクトル測定法及び液体クロマトグラフィー
アトルバスタチンカルシウム水和物：日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」に準ずる。

定量法
エゼチミブ：液体クロマトグラフィー
アトルバスタチンカルシウム水和物：日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」に準ずる。

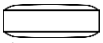
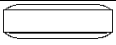
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アトーゼット®配合錠 LD	アトーゼット®配合錠 HD
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠・白色	
外形	表面	 長径：12.7mm、短径：5.1mm	 長径：14.5mm、短径：5.8mm
	裏面		
	側面	 厚さ：4.5mm	 厚さ：4.5mm
重量		約 309mg	約 415mg

(3) 識別コード

アトーゼット®配合錠 LD
　表示部位：表面
　表示内容：353
アトーゼット®配合錠 HD
　表示部位：表面
　表示内容：333

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アトーゼット®配合錠 LD	アトーゼット®配合錠 HD
有効成分	エゼチミブ／ 日本薬局方　アトルバスタチンカルシウム水和物	
分量	10mg/10.8mg （アトルバスタチンとして 10mg）	10mg/21.7mg （アトルバスタチンとして 20mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

異性体（ジアステレオマー）
ラクトン体
酸化体

6. 製剤の各種条件下における安定性

アトーゼット®配合錠 LD

試験区分		保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	30 ヵ月	両面アルミニウム PTP シート	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	6 ヵ月	両面アルミニウム PTP シート	変化なし
苛酷試験	光	120 万 lux･hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W･hr/m^2 以上		開放容器	分解物の増加が認められた

試験項目：定量法、純度試験（類縁物質）、性状、溶出性及び水分

アトーゼット®配合錠 HD

試験区分		保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験†		30°C/75%RH	36 ヵ月	両面アルミニウム PTP シート	変化なし
加速試験†		40°C/75%RH	6 ヵ月	両面アルミニウム PTP シート	変化なし
苛酷試験	光‡	120 万 lux･hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W･hr/m^2 以上		開放容器	分解物の増加が認められた

†試験項目：定量法、純度試験（類縁物質）、性状及び溶出性
‡試験項目：定量法、純度試験（類縁物質）、性状、溶出性及び水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法　パドル法により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アトーゼット®配合錠 LD〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈アトーゼット®配合錠 HD〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウム PTP シート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないこと。
5.2 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
5.3 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 本剤の使用方法として、アトルバスタチン 10mg 又は 20mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg の併用治療又はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg の併用治療からの切り替えで使用することから注意喚起することとした。

5.2 他の疾患や薬剤により二次的にコレステロールが上昇する場合があり、このような場合には原因疾患の治療等によって改善することが多いことから、本剤の投与を開始する前に、二次的にコレステロールが上昇する疾患や薬剤の使用等が関与していないこと及び「高コレステロール血症」又は「家族性高コレステロール血症」であることを再確認する必要があると考え注意喚起した。

5.3 本邦におけるエゼチミブ開発時に実施した、日本人のホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象とした HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用試験の結果に基づき、LDL アフェレーシス等の非薬物療法による効果が不十分な場合、あるいは治療上やむを得ないと判断される場合のみ、その補助として本剤を適応するように注意喚起するため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法

本剤の配合成分であるアトルバスタチンの用法は、「通常、成人にはアトルバスタチンとして 1 日 1 回経口投与する」である。一方、エゼチミブの用法は、「通常、成人には 1 日 1 回食後経口投与する」である。さらに、エゼチミブの用法と同一条件である 1 日 1 回食後に経口投与する用法にて実施した第Ⅲ相臨床試験〔二重盲検比較試験（P383 試験）及び長期投与試験（P384 試験）〕で、本剤の LDL-C 低下効果が確認された。

アトルバスタチンは食事によらず投与が可能だが、エゼチミブは食後投与としていることを踏まえて、本剤の用法は、エゼチミブの用法に合わせて食後に経口投与することとした。

用量

配合剤の使用方法は、アトルバスタチン単剤で効果不十分例からの切り替え又はエゼチミブ及びアトルバスタチンの併用治療からの切り替えになる。エゼチミブの臨床用量は 1 日 1 回 10mg であり、市販後の臨床投与経験から一貫した有効性及び良好な忍容性が確認されている。またアトルバスタチンの臨床通常用量は 1 日 1 回 10mg であり、本邦における処方実態調査では、1 日用量として 10mg が最も多く処方されていた。また、エゼチミブとアトルバスタチンの併用時の用量の組

合せでは、高コレステロール血症患者では 10mg/10mg が最も使用割合が高く、家族性高コレステロール血症患者では 10mg/20mg であった。以上のことから本剤の用量は、エゼチミブ／アトルバスタチンとして、10mg/10mg 及び 10mg/20mg の 2 用量を選択することが適切であると考え、開発した。

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を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用量としてエゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg を選択した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下のエゼチミブとアトルバスタチンカルシウム水和物の用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。

エゼチミブ

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

アトルバスタチンカルシウム水和物

〈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。

〈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。

7.2 原則として、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチンとして 10mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg）の適用を検討すること。

7.3 原則として、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチンとして 20mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 20mg 又はエゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/20mg）の適用を検討すること。

（解説）　　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 医師がエゼチミブ又はアトルバスタチン各単剤の用法及び用量と患者の状態を診て本剤の適用を判断するべきであることから、各単剤の用法及び用量を記載した。

7.2 及び 7.3 本剤は、アトルバスタチン 10mg 又は 20mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg の併用治療又はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg の併用治療からの切り替えで使用することから設定した。また、7.2 では本剤の低用量（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg）の使用方法を、7.3 では本剤の高用量（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/20mg）の使用方法を明記した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験（評価資料）一覧

相	試験の種類（試験番号）	対象	試験デザイン	試験の概要
国内第Ⅰ相	生物学的同等性試験（P386）	日本人健康成人97例	無作為化、非盲検、2パート、2期、クロスオーバー	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤又は国内市販製剤を併用にて、絶食下で単回経口投与
	生物学的同等性試験（P436）	日本人健康成人150例	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤又は国内市販製剤を併用にて、絶食下で単回経口投与
	食事の影響試験（P389）	日本人健康成人28例	無作為化、非盲検、2パート、2期、2処置、2投与順序、クロスオーバー	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤を絶食下又は食後に単回経口投与
海外第Ⅰ相	薬物相互作用試験（P00460）	外国人健康成人32例	無作為化、治験責任医師/評価者盲検化、プラセボ対照、並行群間	エゼチミブ10mg及びアトルバスタチン10mgを単剤又は併用で1日1回、14日間反復経口投与
国内第Ⅲ相	二重盲検比較試験（P383）	日本人高コレステロール血症患者及びHeFH患者　309例	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	エゼチミブ10mg、アトルバスタチン10mg、20mg、エゼチミブ10mgとアトルバスタチン10mg又は20mgを併用で食後に1日1回、12週間反復経口投与
	長期投与試験（P384）	日本人高コレステロール血症患者及びHeFH患者　135例	非盲検、非対照	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤10mg/10mg又は10mg/20mgを食後に1日1回、52週間反復経口投与
	第Ⅲ相検証的試験（JPC-02-335-32）	日本人HoFH患者6例	非盲検、非対照	LDLアフェレーシスを施行中、HMG-CoA還元酵素阻害剤とエゼチミブ10mgを併用で食後に1日1回、12週間反復経口投与

HeFH (heterozygous familial hypercholesterolemia)：ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症
HoFH (homozygous familial hypercholesterolemia)：ホモ接合体性家族性高コレステロール血症
LDL (low density lipoprotein)：低比重リポ蛋白

(2) 臨床薬理試験

薬物相互作用試験（P00460：外国人データ）

外国人健康成人（32 例）に、エゼチミブ 10mg、アトルバスタチン 10mg、又はプラセボを 14 日間、単剤又は併用で反復経口投与した。

エゼチミブとアトルバスタチンとの併用投与では、いずれの単剤投与と比較しても LDL-C が有意に低下した（p≦0.02）。エゼチミブとアトルバスタチンとの間に臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められず、また忍容性は概して良好であった。

外国人健康成人にエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg を単剤又は併用で
14 日間反復経口投与したときの血清中脂質濃度ベースラインからの平均変化率

投与群	期間（日）	LDL-C	TC	HDL-C	TG
アトルバスタチン 10mg +エゼチミブ 10mg（8 例）	7	-49.5 (3.3)†§‖	-35.3 (2.5) †§‖	-1.9 (3.7)	-20.3 (5.8)‡
	14	-55.7 (2.0) †§‖	-38.0 (2.4) †‖	-1.1 (5.0)	-8.6 (7.1)
アトルバスタチン 10mg（8 例）	7	-30.0 (2.1)†	-21.9 (3.4)†	1.7 (8.6)	-4.2 (10.6)
	14	-40.0 (5.1)†	-28.4 (4.6)†	-0.5 (7.7)	0.5 (14.0)
エゼチミブ 10mg（8 例）	7	-24.4 (3.4)†	-18.3 (3.1)†	-8.2 (3.5)	3.1 (9.8)
	14	-22.7 (5.2)‡	-15.4 (4.6)	-11.3 (2.6)	32.8 (15.6)
プラセボ（8 例）	7	-9.1 (3.7)	-6.7 (2.2)	-7.5 (2.3)	10.7 (11.4)
	14	-6.9 (4.6)	-6.1 (3.7)	-12.8 (2.2)	22.6 (21.1)

分散分析（ANOVA）モデルを用いて治療効果を推定し、ベースライン（第 1 日）、第 7、14 日に 4 つの投与群を比較、最小二乗平均法を用いて対比較を実施
平均値（標準誤差）
LDL-C：低比重リポ蛋白コレステロール、TC：総コレステロール、HDL-C：高比重リポ蛋白コレステロール、TG：トリグリセリド
† プラセボに対して、p≦0.01
‡ プラセボに対して、p≦0.03
§ アトルバスタチン 10mg に対して、p≦0.02
‖ エゼチミブ 10mg に対して、p<0.01

エゼチミブ若しくはアトルバスタチンが単剤又は併用で投与された症例のうち 8 例に副作用が報告された。疲労、頭痛及び鼓腸がそれぞれ 3 例、多汗、背部痛、浮動性めまい、回転性めまい、消化不良、悪心、筋肉痛、集中力障害及び不眠症がそれぞれ 1 例であった。いずれの事象も処置を要することなく自然に回復した[1)]。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ+アトルバスタチン（併用投与）の有効性と安全性を検証する国内第Ⅲ相二重盲検比較試験：無作為化、実薬対照、多施設共同（P383）[2)]

対象	日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症（HeFH）患者　309 例（有効性解析対象集団は 308 例、HeFH 患者は組み入れられなかった）
目的	日本人高コレステロール血症患者を対象に、二重盲検下でエゼチミブ、アトルバスタチン単剤、又はエゼチミブ+アトルバスタチン併用を食後に 1 日 1 回、12 週間投与し、以下の項目を検討する。 (1) 治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率を指標として、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg の併用と、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg 単剤投与との有効性を比較する。 (2) 治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率を指標として、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg の併用と、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg 単剤投与との有効性を比較する。 (3) エゼチミブとアトルバスタチンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

主な 登録基準	以下の条件を満たす高コレステロール血症の日本人外来患者 ・20 歳以上 80 歳以下 ・JAS ガイドライン 2012 年版に基づくリスクカテゴリーで、以下いずれかの基準を満たす (1) カテゴリーⅠに分類され、LDL-C が 160mg/dL 以上 220mg/dL 未満 (2) カテゴリーⅡに分類され、LDL-C が 140mg/dL 以上 190mg/dL 未満 (3) カテゴリーⅢに分類され、LDL-C が 120mg/dL 以上 160mg/dL 未満 (4) HeFH 患者で LDL-C が 100 mg/dL 以上
試験方法	最長 6 週間のウォッシュアウト期及び 2 週間のプラセボ投与期後、日本動脈硬化学会（Japan Atherosclerosis Society：JAS）動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版（JAS ガイドライン 2012 年版）に基づくリスク管理区分により層別化して以下 5 群に盲検下で無作為に割り付け、1 日 1 回 12 週間食後に経口投与する。 エゼチミブ 10mg アトルバスタチン 10mg アトルバスタチン 20mg エゼチミブ 10mg+アトルバスタチン 10mg 併用 エゼチミブ 10mg+アトルバスタチン 20mg 併用
主要 評価項目	有効性 LDL-C のベースラインからの変化率（治療期 12 週時）
探索的 評価項目	有効性 LDL-C のベースラインからの変化率（治療期 4 及び 8 週時） 総コレステロール（total cholesterol、以下「TC」）、高比重リポ蛋白コレステロール（high density lipoprotein cholesterol、以下「HDL-C」）、TC から HDL-C を引いた値（以下、「non-HDL-C」）、トリグリセリド（triglyceride、以下「TG」）、アポ蛋白 B（apoprotein B、以下「Apo B」）のベースラインからの変化率（治療期 4、8、12 週時） LDL-C の脂質管理目標値達成率（治療期 12 週時） LDL-C のベースラインからの変化率（用量比較　治療期 12 週時）
安全性 評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

有効性の結果

主要評価項目：治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率

・エゼチミブ 10mg+アトルバスタチン 10mg 併用投与は、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg 単剤投与に比して有意な LDL-C 低下効果を示した（p<0.001）。

・エゼチミブ 10mg+アトルバスタチン 20mg 併用投与は、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg 単剤投与に比して有意な LDL-C 低下効果を示した（p<0.001）。

LDL-C のベースラインからの変化率（治療期 12 週時）

投与群			EZ10mg	AT10mg	AT20mg	EZ10mg +AT10mg	EZ10mg +AT20mg
例数†			35	68	68	68	69
ベースライン（mg/dL）			163.4 ±24.0	164.8 ±21.7	166.2 ±23.9	164.6 ±23.7	172.6 ±26.9
最終評価 12 週時（mg/dL）			131.6 ±19.3	91.4 ±16.0	84.1 ±17.5	72.8 ±15.8	68.2 ±22.7
変化率(%)‡			-19.3 (-22.7, -15.8)	-44.0 (-46.5, -41.6)	-49.1 (-51.5, -46.7)	-55.6 (-58.0, -53.2)	-59.2 (-61.6, -56.8)
	群間差	vs.EZ10mg	―	―	―	-36.3§ (-40.5, -32.2)	-39.9§ (-44.1, -35.8)
		vs.AT10mg	―	―	―	-11.6§ (-14.9, -8.2)	―
		vs.AT20mg	―	―	―	―	-10.1§ (-13.5, -6.8)

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

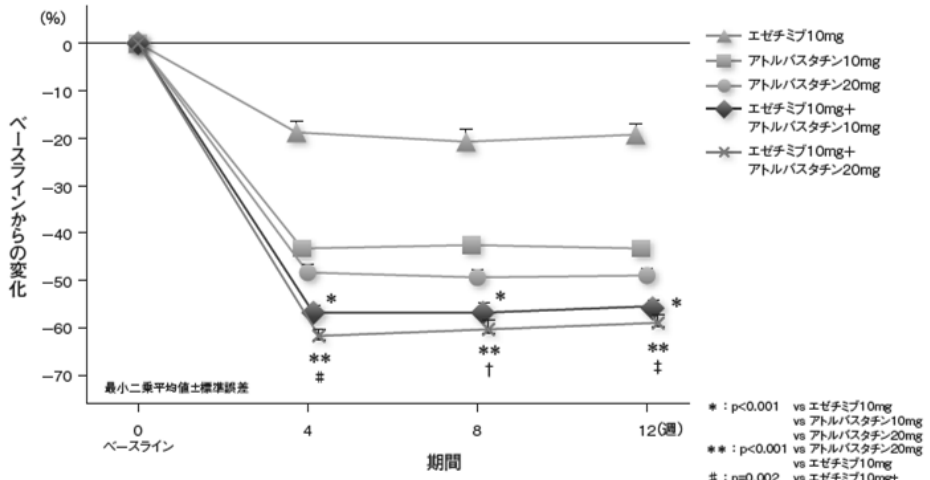
ベースラインと最終評価 12 週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値（95%信頼区間）を示した

† 最大の解析対象集団

‡ 時点、時点と投与群の交互作用、時点とリスク管理区分（JAS ガイドライン 2012 年版のカテゴリー分類）の交互作用を因子とした cLDA モデル（反復測定データ間の相関構造として無構造型の分散共分散行列を用いた）

§ p < 0.001、Hochberg 法により検定の多重性を調整

LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（治療期 4、8、12 週時）



患者数				
エゼチミブ10mg	35	33	33	32
アトルバスタチン10mg	68	67	66	65
アトルバスタチン20mg	68	68	68	68
エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg	68	68	66	65
エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg	69	67	66	66

cLDA：制約付き経時測定データ解析

探索的評価項目：

LDL-C の治療期 4 週時、8 週時におけるベースラインからの単剤投与群と併用投与群との変化率の投与群間差と 95%信頼区間はそれぞれ以下のとおりであった（いずれも p<0.001）。

LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差（治療期 4、8 週時）

		EZ10mg+AT10mg	EZ10mg+AT20mg
EZ10mg	4 週	-38.4% (-42.3, -34.5)	-43.3% (-47.2, -39.4)
	8 週	-35.9% (-39.9, -31.8)	-39.7% (-43.8, -35.7)
AT10mg	4 週	-13.8% (-17.0, -10.7)	—
	8 週	-13.4% (-16.7, -10.1)	—
AT20mg	4 週	—	-13.3% (-16.5, -10.2)
	8 週	—	-11.1% (-14.4, -7.8)

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン
検定方法：時点、時点と投与群、時点とリスク管理区分の交互作用を要因とする cLDA モデル

治療期 12 週時の LDL-C 脂質管理目標値達成率は以下のとおりであった。

LDL-C 脂質管理目標値達成率（治療期 12 週時）

投与群	EZ10mg	AT10mg	AT20mg	EZ10mg + AT10mg	EZ10mg + AT20mg
脂質管理目標値達成率（例数）	74.3%（26/35）	95.6%（65/68）	100%（68/68）	100%（68/68）	95.7%（65/69）

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

エゼチミブ 10mg+アトルバスタチン 10mg 併用投与とエゼチミブ 10mg+アトルバスタチン 20mg 併用投与の比較では、ベースラインからの変化率の投与群間差は -3.6%（95%信頼区間：-7.0, -0.2）（p=0.036）であった。

安全性の結果

副作用

副作用の発現率は、全体で 1.9%（6/309 例）であり、すべて軽度であった。エゼチミブとアトルバスタチン併用投与群の副作用発現率は、対応する単剤投与群と同程度であった。エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与 68 例中 1 例（1.5%）、またエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与 69 例中 3 例（4.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は ALT 増加で、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与で 2 例（2.9%）であった。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

副作用

投与群	EZ 10mg	AT 10mg	AT 20mg	EZ10mg + AT10mg	EZ10mg + AT20mg
例数*	35	68	69	68	69
副作用 n（%）	1(2.9)	0(0.0)	1(1.4)	1(1.5)	3(4.3)

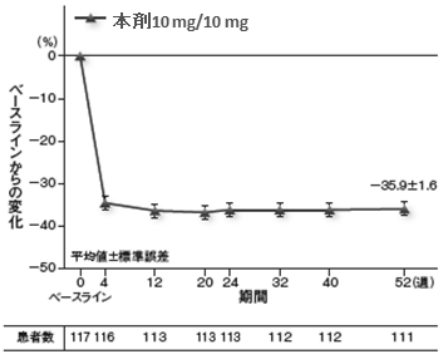
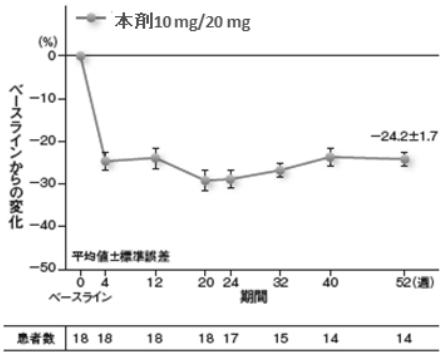
EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン
*安全性解析対象集団

寺本 民生，他：臨床医薬．2017；33(7)：551-567.

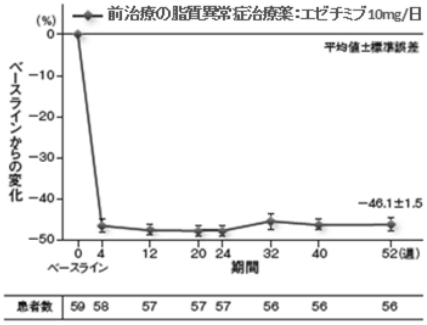
2) 安全性試験

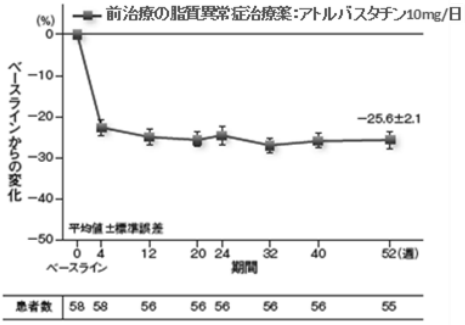
1. 単剤治療で LDL-C 管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ／アトルバスタチン配合剤の長期投与時の安全性及び忍容性を検討する国内第Ⅲ相長期投与試験：非盲検、非対照、多施設共同（P384）[3)]

対象	日本人高コレステロール血症患者　135 例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症（HeFH）患者　21 例を含む）
目的	エゼチミブ 10mg[注1)] 又はアトルバスタチン（1 日 20mg まで）単剤治療で LDL コレステロールの脂質管理目標値[注2)] に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象に、非盲検下で本剤 10mg/10mg 又は 10mg/20mg を 1 日 1 回、52 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 注 1）本剤の承認された用法及び用量に関連する注意は、原則としてエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチンとして 10mg を併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして 10mg を使用し効果不十分な場合に本剤 LD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg）の適用を検討することである。 注 2）動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づく LDL コレステロールの脂質管理目標値
主な 登録基準	以下の条件を満たす高コレステロール血症の日本人外来患者 ・20 歳以上 80 歳以下 ・スクリーニング開始時点で、用法・用量を変更せずエゼチミブ 10mg、アトルバスタチン 10mg 又は 20mg 投与による治療を 4 週間以上受けている ・JAS ガイドライン 2012 年版に基づくリスクカテゴリーで、以下いずれかの基準を満たす (1) カテゴリーⅠに分類され、LDL-C が 160mg/dL 以上 220mg/dL 未満 (2) カテゴリーⅡに分類され、LDL-C が 140mg/dL 以上 190mg/dL 未満 (3) カテゴリーⅢに分類され、LDL-C が 120mg/dL 以上 160mg/dL 未満 (4) 冠動脈疾患の既往があり二次予防に分類され、LDL-C が 100mg/dL 以上 (5) HeFH 患者で LDL-C が 100mg/dL 以上
試験方法	エゼチミブ又はアトルバスタチン単剤投与による治療を用法・用量を変更せず実施している日本人高コレステロール血症患者を対象に、エゼチミブ 10mg 又はアトルバスタチン 10mg で治療を受けていた患者には本剤 10mg/10mg を、アトルバスタチン 20mg で治療を受けていた患者には本剤 10mg/20mg を、食後に 1 日 1 回、52 週間経口投与する。 原則として、治験薬の用量は 52 週間変更しない。しかしながら、治療期 12 週時以降のいずれかの規定来院時に、LDL-C が脂質管理目標値に達しておらず、安全性及び忍容性の観点から試験継続に問題ないと治験責任医師等が判断した場合には、以下の対応を可能とした。 ・本剤 10mg/10mg で投与開始した患者：本剤 10mg/20mg への増量 ・本剤 10mg/20mg で投与開始した患者：他の脂質異常症治療薬の追加
主要 評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
副次 評価項目	有効性 治療期 52 週時までの LDL-C、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG 及び Apo B のベースラインからの変化率 治療期 52 週時までの LDL-C 管理目標値達成率

有効性の結果	副次評価項目 適格基準を満たす患者 135 例を本剤 10mg/10mg 群に 117 例、本剤 10mg/20mg 群に 18 例割り付けた。本剤 10mg/10mg 群で本剤 10mg/20mg に増量した患者は 7 例、本剤 10mg/20mg で他の脂質異常症治療薬を追加した患者は 3 例であり、増量/追加は治療期 20 週時、治療期 24 週時及び治療期 32 週時にみられた。全体での LDL-C のベースラインからの変化率は、治療期 4 週時に-33.1%低下し、治療期 52 週時は-34.6%と、その効果は持続した。 前治療の脂質異常症治療薬別の LDL-C のベースラインからの変化率は、エゼチミブ 10mg：-46.1%、アトルバスタチン 10mg：-25.6%、アトルバスタチン 20mg：-24.2%であった。 全体での LDL-C の管理目標値達成率は、治療期 4 週時に 80.6%を示し、治療期 52 週時は 80.0%と、その達成率は維持された。 LDL-C のベースラインからの変化率 経時的推移（最大の解析対象集団）   LDL-C (mg/dL)：ベースライン／52 週 ベースラインからの LDL-C 変化率(%)：−35.9±1.6［−39.1, −32.8］ LDL-C (mg/dL)：ベースライン／52 週：133.1±25.8／100.7±20.7 ベースラインからの LDL-C 変化率(%)：−24.2±1.7［−27.9, −20.5］ LDL-C（mg/dL）：平均値±標準偏差、 ベースラインからの LDL-C 変化率（%）：平均値±標準誤差［95%信頼区間］

<table>
<tr><td></td><td>
本剤 10mg/10mg 群における、前治療の脂質異常症治療薬別の LDL-C の
ベースラインからの変化率 経時的推移（サブグループ解析）





LDL-C (mg/dL)		ベースラインからの LDL-C 変化率(%)
ベースライン	52 週	
154.5±27.3	82.5±19.3	−46.1±1.5 ［−49.0, −43.2］

LDL-C (mg/dL)		ベースラインからの LDL-C 変化率(%)
ベースライン	52 週	
140.1±36.6	102.6±27.8	−25.6±2.1 ［−29.7, −21.4］

LDL-C（mg/dL）：平均値±標準偏差、
ベースラインからの LDL-C 変化率（%）：平均値±標準誤差［95%信頼区間］
</td></tr>
<tr><td>安全性の結果</td><td>
<u>副作用（主要評価項目）</u>
本試験では、本剤 10mg/10mg 投与群 117 例及び本剤 10mg/20mg 投与群 18 例において、治験責任医師等により副作用と判断された有害事象はなかった。また、長期投与することによって発現頻度が増加するような有害事象はなかった。
</td></tr>
</table>

寺本 民生，他：臨床医薬．2017；33(8)：655-669.

(5) 患者・病態別試験

1. 日本人ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象とした HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用第Ⅲ相試験：非盲検、非対照、多施設共同（JPC-02-335-32）[4)]

対象	ホモ接合体性家族性高コレステロール血症（以下、HoFH）患者　6 例（有効性解析対象集団は 5 例）
目的	LDL アフェレーシスを施行中で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤服用中の HoFH 患者を対象とし、エゼチミブを HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する。
主な登録基準	HoFH と診断され、以下のすべての要件を満たす外来患者 ・16 歳以上 ・LDL 受容体の機能が完全損出、もしくは発現低下の異常が確認 ・過去の診療において TC が 450mg/dL 以上 ・LDL アフェレーシスを 1 週間に 1 回又は 2 週間に 1 回の頻度で実施してかつ観察期開始時の 4 週間以上前から一定の条件で実施 ・一定の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を観察期開始時の 4 週間以上前から一定の用法・用量で服用

試験方法	LDL アフェレーシスを施行中であり、かつ HMG-CoA 還元酵素阻害剤を服用している HoFH 患者を対象に、エゼチミブ 10mg を食後に、1 日 1 回、12 週間併用経口投与した。 試験期間中、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤は併用禁止、プロブコールは観察期を含む試験開始 8 週間以上前から一定用法用量で服用している場合のみ併用可とした。 LDL-C、その他の有効性評価項目及び安全性評価項目は LDL アフェレーシス前の検査結果を用いた。
主要 評価項目	有効性 治験薬投与前を基準とした治験薬投与終了時の LDL-C 変化率
副次 評価項目	有効性 TC、TG、HDL-C の変化率 その他の血清脂質及び血清蛋白値の変化率
安全性 評価項目	有害事象、副作用、臨床検査値等
有効性の 結果	本試験に組み入れられた 6 例のうちアトルバスタチン併用患者は 5 例（10mg 1 例、20mg 3 例、40mg* 1 例）であった。有効性評価には 12 週間の併用投与を完了したアトルバスタチン併用患者 4 例、シンバスタチン併用患者 1 例の結果を採用した。 *注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。 <u>主要評価項目</u> エゼチミブ 12 週投与後の LDL アフェレーシス施行前 LDL-C 変化率は-9.57%（95%信頼区間：-14.11%, -5.03%）であった。 <u>副次評価</u> エゼチミブ 12 週投与後の LDL アフェレーシス施行前の TC、TG、HDL-C の変化率はそれぞれ-9.07%（95%信頼区間：-17.43%, -0.72%）、18.78%（95%信頼区間：-42.51%, 80.06%）、-7.58%（95%信頼区間：-18.98%, 3.82%）であった。 上記以外の血清脂質及び血清蛋白値に著変はみられなかった。
安全性の 結果	<u>副作用</u> 副作用は 6 例中 3 例に 8 件認められた。複数の患者に発現した副作用は疲労（2 例）で、すべての副作用は軽度であった。

Yamamoto A, et al., Atherosclerosis. 2006；186(1)：126-131.

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①製造販売後データベース調査Ⅰの概要

製造販売後データベース調査〔横紋筋融解症／ミオパチー〕	
目的	主要目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での横紋筋融解症及びミオパチーに関する注目すべきヘルスアウトカム（以下、「HOI」）の発生率を比較すること。HOI は、クレアチンキナーゼ（以下、「CK」）増加を伴う横紋筋融解症及び／又はミオパチーの発生とする。 副次目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI の発生率を検討すること。 ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討すること。
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ ・横紋筋融解症／ミオパチー ＜重要な不足情報＞ ・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	Medical Information Database Network（以下、「MID-NET」）
調査に利用したデータ期間	平成 29 年 10 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	選択期間である平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 9 月 30 日に、本剤を処方された又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された高脂血症患者のうち、曝露及び対照は以下のとおりとする。 曝露：本剤処方（以下、「ATZ 群」） 対照：エゼチミブとアトルバスタチンの併用処方（以下、「EZE-ATV 群」）
アウトカム定義	横紋筋融解症： 臨床検査値［CK>10×基準値上限（以下、「ULN」）］、かつ横紋筋融解症に該当する診断コード［疾病、傷害及び死因の統計分類第 10 版（以下、「ICD-10」）］ ミオパチー： 臨床検査値（CK>10×ULN）、かつミオパチーに該当する診断コード（ICD-10）
解析に供した対象者数	ATZ 群 33 例、EZE-ATV 群 54 例
主な試験結果	MID-NET において、高脂血症の診断記録があり、選択期間中に本剤を処方された患者数 515 例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数 852 例のうち、前治療薬の処方記録がない患者を除外する等の選択／除外基準を適用した結果、ATZ 群に組み入れられた患者は 33 例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は 54 例であった。また、そのうち肝機能障害がある患者*は ATZ 群では 3 例、EZE-ATZ 群では 6 例であった。肝機能障害の有無を問わず両群のいずれの患者にも、横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI のイベントが認められた症例は 0 例であり、発生率比は算出できなかった。本調査において、横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI のイベントは認められなかったこと及びその他実施された解析等の結果から、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。 *処方前 6 ヵ月間に一度でも AST>2×ULN 又は ALT>2×ULN を満たす患者

②製造販売後データベース調査Ⅱの概要

製造販売後データベース調査〔肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸〕	
目的	主要目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での肝機能に関する注目すべき HOI の発生率を比較すること。肝機能に関する HOI は、肝臓の診断名（肝炎、劇症肝炎、黄疸等）、並びに肝機能に関する HOI の既往がない患者での ALT 及び／又は AST の上昇とする。 副次目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率を検討すること。 ・本剤の処方及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討すること。 ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討すること。
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 ＜重要な不足情報＞ ・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	MID-NET
調査に利用したデータ期間	平成 29 年 10 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	選択期間である平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 9 月 30 日に、本剤を処方された又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された高脂血症患者のうち、曝露及び対照は以下のとおりとする。 曝露：ATZ 群 対照：EZE-ATV 群
アウトカム定義	AST、ALT：検査値が以下に該当する患者数 ・AST>3×ULN ・ALT>3×ULN 上記かつ HOI（劇症肝炎、肝炎、黄疸）の既往がない患者における HOI に該当する診断コード（ICD-10）
解析に供した対象者数	ATZ 群 45 例、EZE-ATV 群 70 例
主な試験結果	MID-NET において、高脂血症の診断記録があり、選択期間中に本剤を処方された患者数 515 例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数 852 例のうち、前治療薬の処方記録がない患者を除外する等の選択／除外基準を適用した結果、ATZ 群に組み入れられた患者は 45 例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は 70 例であった。また、そのうち肝機能障害がある患者*は ATZ 群では 6 例、EZE-ATZ 群では 11 例であった。肝機能障害の有無を問わず両群のいずれの患者にも、肝機能に関する HOI のイベントが認められた症例は 0 例であり、発生率比は算出できなかった。 本調査において、肝機能に関する HOI のイベントは認められなかったこと及びその他実施された解析等の結果から、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。 *処方前 6 ヵ月間に一度でも AST>2×ULN 又は ALT>2×ULN を満たす患者

③製造販売後データベース調査Ⅲの概要

製造販売後データベース調査〔高血糖、糖尿病〕	
目的	主要目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での高血糖及び糖尿病に関する注目すべき HOI の発生率を比較すること。HOI は、血糖値、ヘモグロビン A1c（以下、「HbA1c」）及び ICD-10 基準に基づく高血糖及び糖尿病の発生とする。 副次目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の高血糖及び糖尿病に関する HOI の発生率を検討すること。 ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討すること。
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ ・高血糖、糖尿病 ＜重要な不足情報＞ ・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	MID-NET
調査に利用したデータ期間	平成 29 年 10 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	選択期間である平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 9 月 30 日に、本剤を処方された又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された高脂血症患者のうち、曝露及び対照は以下のとおりとする。 曝露：ATZ 群 対照：EZE-ATV 群
アウトカム定義	血糖、HbA1c：検査値が以下に該当する患者数 ・血糖値>200mg/dL 及び HbA1c>6.5%、又は ・異なる日に測定した 2 回の血糖値>200mg/dL 上記かつ HOI（高血糖及び糖尿病）の既往がない患者における HOI に該当する診断コード（ICD-10）
解析に供した対象者数	ATZ 群 7 例、EZE-ATV 群 9 例
主な試験結果	MID-NET において、高脂血症の診断記録があり、選択期間中に本剤を処方された患者数 515 例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数 852 例のうち、前治療薬の処方記録がない患者を除外する等の選択／除外基準を適用した結果、ATZ 群に組み入れられた患者は 7 例、EZEATV 群に組み入れられた患者は 9 例であった。また、そのうち肝機能障害がある患者*は ATZ 群では 0 例、EZE-ATZ 群では 2 例であった。肝機能障害の有無を問わず両群のいずれの患者にも、高血糖及び糖尿病に関する HOI のイベントが認められた症例は 0 例であり、発生率比は算出できなかった。本調査において、高血糖及び糖尿病に関する HOI のイベントは認められなかったこと及びその他実施された解析等の結果から、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。 *処方前 6 ヵ月間に一度でも AST>2×ULN 又は ALT>2×ULN を満たす患者

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

海外臨床試験において LDL アフェレーシスを施行中で HMG-CoA 還元酵素阻害剤（アトルバスタチン又はシンバスタチンを 40mg*又は 80mg*）を服用中の外国人 HoFH 患者にエゼチミブ 10mg を

併用で反復経口投与した結果、LDL-C 及び総コレステロール（total cholesterol：TC）は更に低下した[5)]。

*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤
HMG-CoA 還元酵素阻害剤
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は小腸でのコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するエゼチミブと、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配合剤である。

<u>エゼチミブ：小腸コレステロールトランスポーター阻害剤</u>

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた[6), 7), 8), 9)]。エゼチミブ及びその活性代謝物（エゼチミブ抱合体）は、小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターである NPC1L1 に結合し、NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害する[10), 11), 12)]。

その結果、小腸壁細胞での食事性及び胆汁性コレステロール及び植物ステロールの吸収が選択的に阻害され、小腸壁細胞で産生されるカイロミクロン中のコレステロール含量が低下する。小腸から肝臓へのコレステロール取込み量が減少することにより、肝細胞内のコレステロール含量が低下し、肝臓からの VLDL の分泌が低下する。また、肝臓における LDL 受容体発現が増加することにより、血中 LDL-C 取り込みが増加すると考えられる。これらのことにより、血中 TC 及び LDL-C が低下する[6), 7), 8)]。

このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤（HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステロール）とは異なる。18 例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは 2 週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し 54%阻害した[13)]。

エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させるが、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制する HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験[7)]及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験[14), 15), 16)]において示された。

また、ラット等において、エゼチミブはコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミン A 及び D の吸収には影響しなかった[9)]。

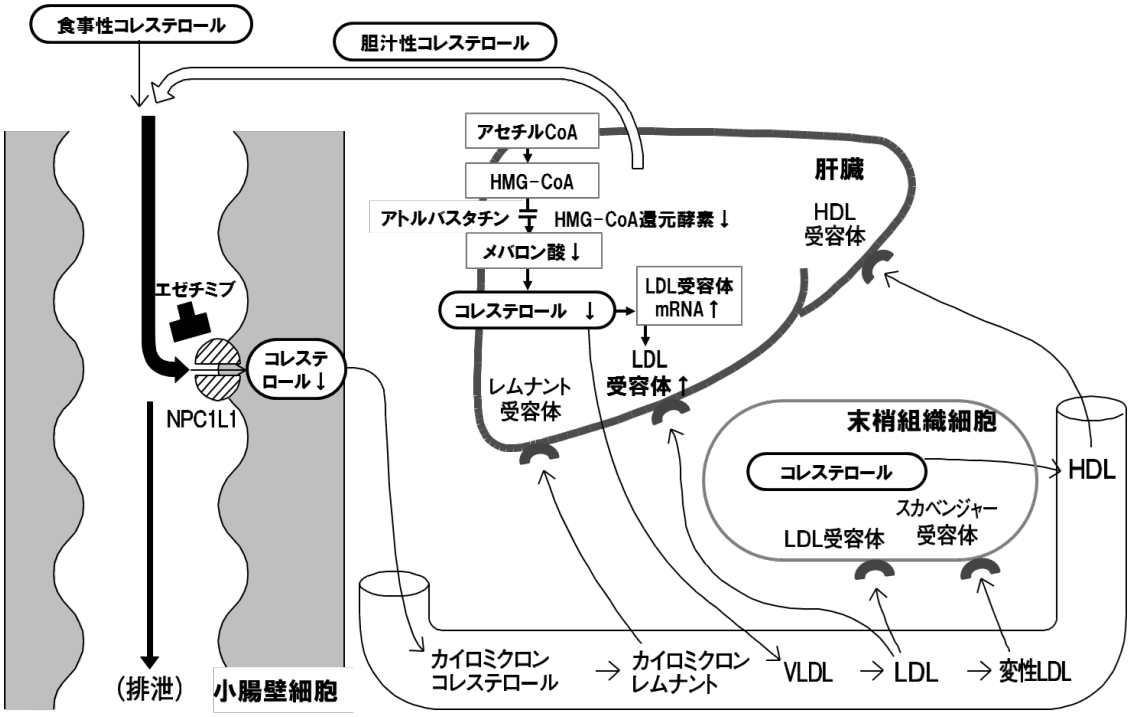
<u>アトルバスタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害剤</u>

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する[17)]。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を低下させる。このことにより、血中 TC 及び LDL-C が低下する。

なお、スタチンの投与量と LDL-C 低下量に直線的相関関係は認められないことが知られており、その原因の一つとして、スタチンが肝細胞内コレステロール濃度の低下と同時に、LDL 受容体を分解する PCSK9 の発現及び消化管からのコレステロール吸収を代償的に亢進させることが考えられている[18), 19), 20)]。

また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する。

エゼチミブとアトルバスタチンの配合は、異なる作用機序で脂質低下作用を補完することから、各単剤で効果が不十分な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に対して、脂質低下作用の上乗せ効果が期待される[14), 15), 16), 21)]。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

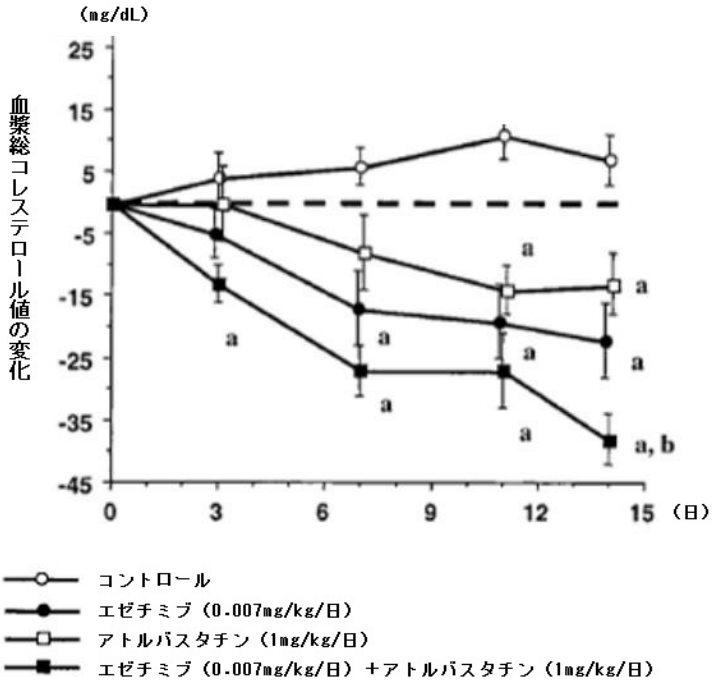
1) エゼチミブ

1) -1 血中コレステロール低下作用

①アトルバスタチンとの併用投与によるエゼチミブのコレステロール低下作用（動物データ：イヌ）

高脂飼料負荷イヌにエゼチミブ及びアトルバスタチンを単独又は併用で 2 週間投与し、血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した。エゼチミブとアトルバスタチンを併用投与することにより、各薬物単独投与時と比較して血漿総コレステロールが低下した[7)]。

高脂飼料負荷イヌにおける血漿総コレステロールに対する
エゼチミブ及びアトルバスタチンの併用投与の影響



各点は血漿総コレステロール変化（mg/dL）の平均値±標準誤差を示す（n=5）。
a：p<0.05 でコントロール（薬物非投与対照群）に比して有意差あり（Scheffe's F 検定）。
b：p<0.05 でエゼチミブ単剤投与群又はアトルバスタチン単剤投与群に比して有意差あり（Scheffe's F 検定）。

②高脂飼料負荷サルにおける脂質低下作用（動物データ：サル）

アカゲザルに 35 日間高脂飼料摂取及び以下のとおりエゼチミブを混餌投与し、エゼチミブの血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した。

治療投与群：20 日間の高脂飼料摂取後、高脂飼料+エゼチミブ（0.1mg/kg/日）混餌投与

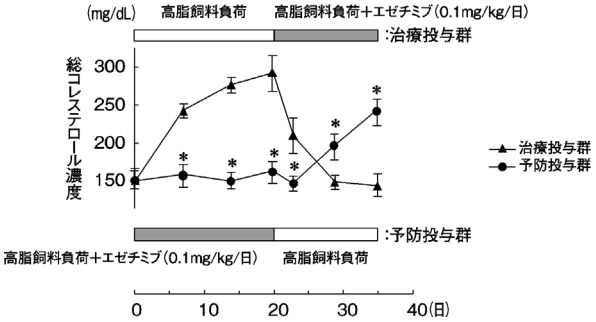
予防投与群：20 日間の高脂飼料+エゼチミブ（0.1mg/kg/日）混餌投与後、高脂飼料のみ摂取（エゼチミブ投与中止）

「治療投与群」ではエゼチミブ投与 9 日目に血漿総コレステロールは高脂飼料負荷前値まで低下し、「予防投与群」では血漿総コレステロールの増加が完全に抑制された。更に、エゼチミブの投与中止後 3 日間は高脂飼料負荷にもかかわらず、血漿総コレステロールは増加せず、作用の持続が認められた。その後、血漿総コレステロールが増加したことから、エゼチミブの作用は可逆的であることが示された[8)]。

また、アカゲザルに 0.0003～0.01mg/kg/日のエゼチミブを高脂飼料と共に 3 週間混餌投与し、投与終了日に空腹時血漿 LDL 及び HDL コレステロールを測定した。その結果、エゼチミブは高脂飼料負荷により血漿 LDL コレステロールの増加を阻止したが、血漿 HDL コレステロールに対しては影響を及ぼさなかった。
なお、高脂飼料負荷アカゲザルでは、0.01mg/kg/日のエゼチミブを混餌投与しても血中コレステロールを負荷前値以下にまで低下させることはなかった[8)]。

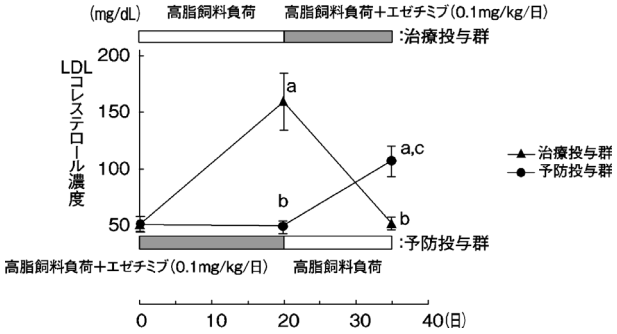
高脂飼料負荷アカゲザルにおける血漿総コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

(a) 血漿総コレステロール



各点は血漿総コレステロール（mg/dL）の平均値±標準誤差を示す（n = 5）。
＊：p < 0.05 で治療投与群に比して有意差あり（t 検定）。

(b) 血漿 LDL コレステロール



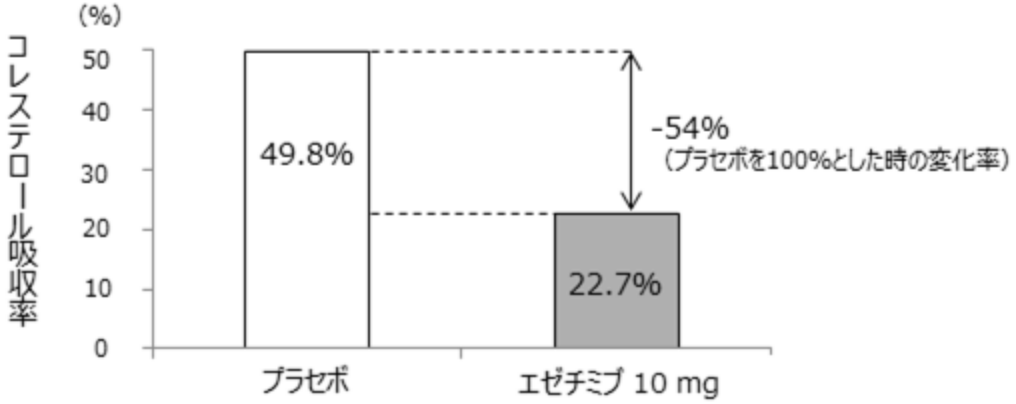
各値は血漿 LDL コレステロール（mg/dL）の平均値±標準誤差を示す（n = 5）。
a：p < 0.05 で高脂飼料負荷前値に比して有意差あり（t 検定）。
b：p < 0.05 で治療投与群 20 日目の値に比して有意差あり（t 検定）。
c：p < 0.05 で予防投与群 20 日目の値に比して有意差あり（t 検定）。

1) -2 小腸からのコレステロール吸収阻害作用

①コレステロール吸収阻害作用（外国人データ）

高コレステロール血症患者（LDL-C：130～180mg/dL）18 例を対象に単施設無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー比較試験によりエゼチミブ 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間反復経口投与し、エゼチミブの小腸におけるコレステロール吸収に及ぼす影響を検討した。2 週間の投与によりエゼチミブ 10mg はプラセボ群に比しコレステロール吸収を 54%低下させた（p<0.001）[13]。

小腸におけるコレステロール吸収に及ぼすエゼチミブ 10mg 投与の影響



各値はコレステロール吸収率の平均値を示す（n=18）。
＊：p<0.001 でプラセボ群に比して有意差あり（分散分析）。

②コレステロール吸収阻害作用（動物データ：野生型及び NPC1L1 ノックアウトマウス）

NPC1L1 蛋白質の遺伝子を欠損させた NPC1L1 ノックアウトマウスのコレステロール吸収率は野生型マウスと比較して 69%低いことから、NPC1L1 が小腸ではコレステロール吸収の大部分を担う分子であることが示された。なお、NPC1L1 ノックアウトマウスではコレステロール吸

収低下以外の表現型は正常であり、発育、生殖能、血液生化学的検査、肉眼的検査及び組織学的検査において異常を認めなかった。
NPC1L1 ノックアウトマウス及び野生型マウスにエゼチミブ 10mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与後、エゼチミブのコレステロール吸収阻害作用を検討した。エゼチミブを投与した野生型マウスのコレステロール吸収率は NPC1L1 ノックアウトマウスの吸収率と同程度にまで低下したが、NPC1L1 ノックアウトマウスのコレステロール吸収率は、エゼチミブ投与群と非投与群で同程度であった。
以上のことから、エゼチミブは NPC1L1 を介してコレステロールの吸収を阻害することが示された[10)]。

1) -3 各種粥状動脈硬化モデルにおける動脈硬化病変進展抑制作用

①アポ E ノックアウトマウス（動物データ：マウス）

アポ E ノックアウトマウスにエゼチミブを高脂飼料、低脂飼料又はコレステロール非含有飼料とともに混餌投与し、大動脈内膜表面又は横断面及び頸動脈内膜横断面の病変部位面積を測定することで、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、薬物非投与対照群ではいずれの飼料を与えたときにも粥状動脈硬化病変が認められたのに対し、エゼチミブの 6 ヵ月間混餌投与により病変の進展が抑制された[6)]。

②高脂飼料負荷ウサギ（動物データ：ウサギ）

高脂飼料負荷ウサギにエゼチミブを混餌投与後、大動脈組織におけるコレステロールエステル及び遊離コレステロールの蓄積量を測定して、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、薬物非投与対照群では大動脈組織において病変がみられたのに対して、0.6mg/kg/日のエゼチミブを 4 週間混餌投与することにより病変の進展が完全に抑制され（データ示さず）、大動脈弓部においてエゼチミブ投与によりコレステロールエステル及び遊離コレステロールがそれぞれ 68%及び 55%低下した[9)]。

高脂飼料負荷ウサギの大動脈コレステロール蓄積量に及ぼすエゼチミブの影響

大動脈の部位	エゼミチブ（mg/kg/日）	コレステロール蓄積量（mg/g）	
		エステル型	遊離型
大動脈弓部	0	4.92±0.96	2.03±0.23
	0.6	1.55±0.46*	0.92±0.09*
胸部大動脈	0	1.25±0.39	0.94±0.23
	0.6	0.95±0.28	0.57±0.07

各値はコレステロール蓄積量（mg/g）の平均値±標準誤差を示す（n=8）。
＊：$p<0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり（t 検定）。

1) -4 その他の作用

①ステロール吸収に及ぼす影響（動物データ：ラット）

ラットを用いて、エゼチミブのコレステロール以外の種々のステロール吸収に対する作用を、コレステロール吸収阻害作用と比較した。その結果、エゼチミブ（0.3mg/kg）はコレステロール及びシトステロール（植物ステロール）の吸収を選択的に阻害したが、プロゲステロン又はエチニルエストラジオールには影響を及ぼさなかった[22)]。

②脂溶性ビタミン吸収に及ぼす影響（動物データ：ラット）

雄ラットの十二指腸内にエゼチミブ（10mg/kg）を投与し1時間後に［^{3}H］ビタミンA又は［^{3}H］ビタミン D を十二指腸内に注入した。エゼチミブ投与 2.5 時間後に血漿中［^{3}H］放射能を測定した結果、小腸からのビタミン A 及びビタミン D の吸収に対してエゼチミブは影響を及ぼさなかった[22]。

2) アトルバスタチン

2) -1 コレステロール合成抑制作用（*in vitro*、動物データ：ラット）

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した[17]。更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した[23]。

2) -2 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

① コレステロール低下作用（動物データ：ウサギ、ミニブタ及びマウス）

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL コレステロール値及び血漿アポ B 値を低下させた[24), 25]。LDL 受容体欠損マウス及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及び LDL コレステロール値を低下させた[26), 27]。

② トリグリセリド低下作用（動物データ：ミニブタ及びラット）

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた[25), 28]。

2) -3 動脈硬化進展抑制作用（動物データ：ウサギ）

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた[24), 27]。

2) -4 リポ蛋白代謝に対する作用（*in vitro*、動物データ：モルモット、マウス、ラット）

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポ B 分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた[29), 30]。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝 LDL 受容体活性を増加させるとともに、アポ B 分泌量を低下させた[31]。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは VLDL-アポ B 産生速度を低下させた[25]。LDL 受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた[26]。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた[28]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

エゼチミブ：

エゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブの主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）、並びに総エゼチミブ[エゼチミブ（非抱合体）+エゼチミブ抱合体]を血漿中濃度の評価対象とした。

アトルバスタチン：

アトルバスタチン未変化体を血漿中濃度の評価対象とした。

(1) 治療上有効な血中濃度

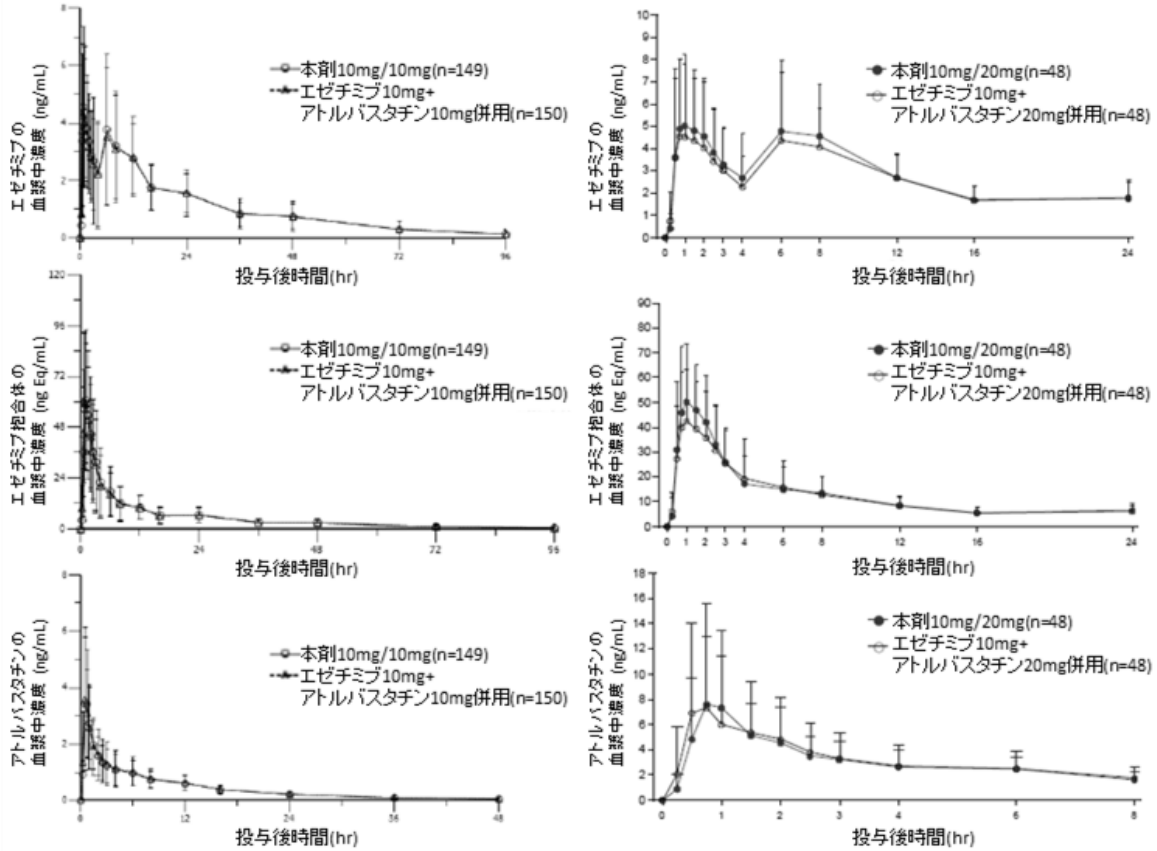
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（P386、P436）

日本人健康成人男女を対象に、クロスオーバー法により、本剤又はエゼチミブとアトルバスタチン併用で絶食下で単回経口投与し生物学的同等性を評価したとき、エゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤 10mg/10mg 及びエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg の併用、並びに本剤 10mg/20mg 及びエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg の併用との間で生物学的同等性が認められた[32),33)]。

日本人健康成人に本剤を空腹時単回投与したときの
エゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの血漿中濃度推移



各値は平均値+標準偏差

本剤又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用で空腹時単回投与したときの
エゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータ

エゼチミブ 10mg/アトルバスタチン 10mg						
薬物動態パラメータ	エゼチミブ		エゼチミブ抱合体		アトルバスタチン	
	本剤（149 例）	併用（150 例）	本剤（149 例）	併用（150 例）	本剤（149 例）	併用（150 例）
C_{max} (ng/mL† ng Eq/mL‡)	5.78 (5.38, 6.21)	5.58 (5.20, 5.99)	73.3 (68.7, 78.2)	71.2 (66.5, 76.3)	3.85 (3.56, 4.15)	3.91 (3.60, 4.24)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL† ngEq·hr/mL‡)	92.2 (87.2, 97.5)	91.0 (85.9, 96.5)	553 (520, 587)	554 (523, 586)	18.8 (17.8, 19.8)	19.1 (18.0, 20.2)
T_{max}§ (hr)	1.50 [0.483, 24.0]	1.5 [0.48, 16.0]	1.02 [0.483, 4.00]	0.98 [0.48, 6.00]	0.750 [0.233, 6.00]	0.52 [0.23, 4.02]
$t_{1/2}$‖ (hr)	18.2 (48)	17.7 (48)	17.3 (50)	17.5 (45)	10.0 (33)	10.0 (37)
エゼチミブ 10mg/アトルバスタチン 20mg						
薬物動態パラメータ	エゼチミブ		エゼチミブ抱合体		アトルバスタチン	
	本剤（48 例）	併用（48 例）	本剤（48 例）	併用（48 例）	本剤（48 例）	併用（48 例）
C_{max} (ng/mL† ng Eq/mL‡)	7.65 (6.73, 8.68)	7.25 (6.34, 8.29)	59.8 (53.9, 66.3)	55.1 (49.8, 61.1)	9.53 (8.22, 11.0)	10.3 (8.72, 12.3)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL† ngEq·hr/mL‡)	97.3 (86.6, 109)	94.8 (85.0, 106)	400 (361, 443)	388 (358, 422)	39.3 (35.9, 43.2)	39.3 (35.2, 43.9)
T_{max}§ (hr)	1.50 [0.500, 8.03]	2.25 [0.500, 8.02]	1.50 [0.500, 3.00]	1.25 [0.500, 8.02]	0.875 [0.500, 4.00]	0.875 [0.250, 4.00]
$t_{1/2}$‖ (hr)	19.2 (45)	17.8 (50)	17.1 (48)	16.7 (53)	9.63 (34)	9.27 (28)

各値は幾何平均値（95%信頼区間）
† エゼチミブ及びアトルバスタチン
‡ エゼチミブ抱合体
§ 中央値［最小値，最大値］
‖ 幾何平均値及び幾何%CV［100 × sqrt(exp(s^2) - 1)で算出；ここで s^2 は自然対数尺度での分散の推定値］

2）反復投与試験：外国人健康成人を対象としたエゼチミブとアトルバスタチンを併用したときの薬物相互作用試験（P00460）（外国人データ）

外国人健康成人 32 例を対象に、エゼチミブ 10mg、アトルバスタチン 10mg を 14 日間、単剤又は併用反復経口投与したプラセボ対照ランダム化試験を実施した。

エゼチミブ及びアトルバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった [1)]。

外国人健康成人でのアトルバスタチンとエゼチミブ併用の影響

対象化合物	併用/エゼチミブ単剤の比（90%信頼区間）		併用/アトルバスタチン単剤の比（90%信頼区間）	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
総エゼチミブ	112%（80, 157）	99%（72, 134）		
アトルバスタチン			107%（72, 159）	96%（68, 134）
o-ヒドロキシアトルバスタチン			125%（102, 154）	122%（103, 144）

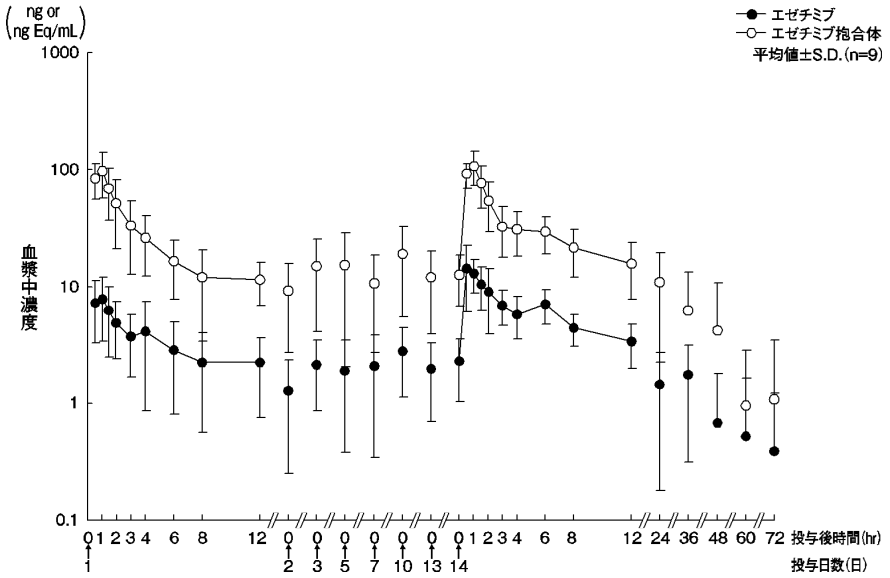
対数変換データ（α=0.1）に基づく 90%信頼区間

＜参考＞

エゼチミブ：

日本人健康成人 9 例にエゼチミブ 20mg*を、朝食直前*（食事開始前 5 分以内）に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中濃度はいずれも投与 3 日目までに定常状態に到達した。投与間隔間の $AUC_{0\text{-}24hr}$ について算出したエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の累積係数は、それぞれ平均 1.54 及び 1.37 であり、蓄積性がないことが示唆された[34)]。

日本人健康成人にエゼチミブ 20mg*を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中濃度推移



日本人健康成人にエゼチミブ 20mg*を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの
エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中薬物動態パラメータ

	エゼチミブ			エゼチミブ抱合体		
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng Eq/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng Eq・hr/mL)
1 日目	0.944 (56)	8.62 (47)	78.9 (42)	0.889 (38)	108 (28)	511 (35)
14 日目	0.778 (34)	14.9 (52)	114 (26)	0.833 (30)	116 (26)	622 (33)
累積係数 [a]		1.87 (36)	1.54 (18)		1.13 (31)	1.37 (30)

各値は 6～9 例の平均値（CV%）
a：14 日目/1 日目の比

*注）エゼチミブの承認された用法及び用量はエゼチミブ 10mgを 1 日 1回食後に経口投与である。
*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1）日本人健康成人を対象とした食事の影響試験（P389）

日本人健康成人男性を対象に、本剤 10mg/10mg 又は 10mg/20mg を食後及び空腹時に単回経口投与し、食事の影響を評価したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[35)]。

エゼチミブ：
空腹時に比べて食後投与での血漿中エゼチミブ（非抱合体）の AUC は 5%～14%、C_{max} は 14%～18%低かった[35)]。

アトルバスタチン：
空腹時に比べて食後投与での血漿中アトルバスタチンの AUC は 21%～23%、C_{max} は 47%～68%低かった[35)]。

日本人健康成人に本剤 10mg/10mg 又は 10mg/20mg を食後及び空腹時単回経口投与時のエゼチミブ、総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータ

エゼチミブ 10mg／アトルバスタチン 10mg				
		エゼチミブ（13 例）	総エゼチミブ（13 例）	アトルバスタチン（13 例）
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	空腹時投与†	91.2 (70.8, 118)	513 (416, 631)	16.4 (13.0, 20.8)
	食後投与†	86.4 (74.2, 101)	493 (416, 583)	13 (10.4, 16.4)
	幾何平均値の比‖	0.95 (0.83, 1.08)	0.96 (0.84, 1.10)	0.79 (0.68, 0.92)
C_{max} (ng/mL)	空腹時投与†	7.85 (6.07, 10.2)	77.3 (63.5, 94.0)	4.05 (3.34, 4.91)
	食後投与†	6.78 (5.24, 8.79)	84.3 (69.9, 101)	1.3 (1.00, 1.68)
	幾何平均値の比‖	0.86 (0.68, 1.09)	1.09 (0.98, 1.21)	0.32 (0.24, 0.43)
T_{max}‡ (hr)	空腹時投与	1.50 ［0.500, 5.00］	1.00 ［0.500, 2.00］	0.75 ［0.500, 1.00］
	食後投与	2.00 ［0.500, 4.00］	2.00 ［0.750, 4.00］	2.50 ［0.750, 5.00］
$t_{1/2}$§ (hr)	空腹時投与	15 (57)	15.9 (52)	9.77 (20)
	食後投与	16.4 (51)	17.9 (55)	11.2 (28)

エゼチミブ 10mg／アトルバスタチン 20mg				
		エゼチミブ （14 例）	総エゼチミブ （14 例）	アトルバスタチン （14 例）
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	空腹時投与†	73.7 (55.0, 98.8)	501 (387, 648)	36.5 (29.6, 44.9)
	食後投与†	63.5 (48.6, 83.1)	456 (354, 587)	28.1 (23.1, 34.3)
	幾何平均値の比‖	0.86 (0.78, 0.95)	0.91 (0.83, 1.00)	0.77 (0.72, 0.82)
C_{max} (ng/mL)	空腹時投与†	6.14 (4.10, 9.19)	73.7 (55.7, 97.7)	7.22 (5.28, 9.87)
	食後投与†	5.01 (3.61, 6.95)	67.5 (50.0, 91.1)	3.83 (3.00, 4.88)
	幾何平均値の比‖	0.82 (0.62, 1.07)	0.92 (0.78, 1.08)	0.53 (0.39, 0.71)
T_{max}‡ (hr)	空腹時投与	0.88 ［0.500, 6.00］	1.00 ［0.500, 3.00］	1.00 ［0.500, 2.50］
	食後投与	3.00 ［1.50, 6.00］	2.75 ［1.50, 5.00］	3.50 ［1.50, 6.00］
$t_{1/2}$§ (hr)	空腹時投与	15.1 (47)	17.6 (52)	8.54 (17)
	食後投与	17.2 (41)	18.9 (63)	10 (23)

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから逆変換した最小二乗平均値及び 95%信頼区間
‡ 中央値［最小値，最大値］
§ 幾何平均値及び幾何%CV［100 × sqrt(exp(s^2) - 1)で算出；ここで s^2は自然対数尺度での分散の推定値］
‖ 最小二乗平均に基づく幾何平均比及び 90%信頼区間（食後/空腹時）

2）併用薬の影響

「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項参照

＜参考＞

エゼチミブ

① チトクロム P450 酵素系への影響（外国人データ）[36)]

健康成人（12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg*と各種チトクロム P450（Cytochrome P450：CYP）酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに *N*-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった。

② フェノフィブラートとの相互作用（外国人データ）[37)]

健康成人（8 例、LDL コレステロール値≧130mg/dL）を対象として、フェノフィブラート 200mg（1 日 1 回）とエゼチミブ 10mg（1 日 1 回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び 1.5 倍上昇したが、臨床上意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった。

③ シクロスポリン製剤との相互作用（外国人データ）

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超え、かつ、一定用量（75～150mg 1 日 2 回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（8 例）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）の AUC は健康成人と比較して約 3.4 倍高値を示した [38)]。別の試験

で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者（1 例、クレアチニンクリアランス：13.2mL/min）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）濃度の AUC は健康成人と比較して約 12 倍高値を示した [39]。健康成人（12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg*（1 日 1 回 8 日間）の連続投与 7 日目にシクロスポリン製剤 100mg を単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度の C_{max} 及び AUC はシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ 10%及び 15%上昇した [40]。

④ コレスチラミンによる影響（外国人データ）[41]

健康成人（8 例、LDL コレステロール値≧130mg/dL）を対象として、コレスチラミン 4g（1 日 2 回）とエゼチミブ 10mg（1 日 1 回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC はそれぞれ約 1/5 及び 1/2 に低下した。

⑤ その他の薬物動態学的相互作用（外国人データ）

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ 10mg とワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ 10mg を併用した結果、エゼチミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった [36]。制酸剤（水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有）とエゼチミブ 10mg を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の C_{max} は約 30%低下したが、AUC への影響は認められなかった [42]。

*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考＞

アトルバスタチン：

アトルバスタチンの絶対バイオアベイラビリティは 14%で、活性代謝物を含む HMG-CoA 還元酵素阻害作用のバイオアベイラビリティは約 30%である。

吸収部位

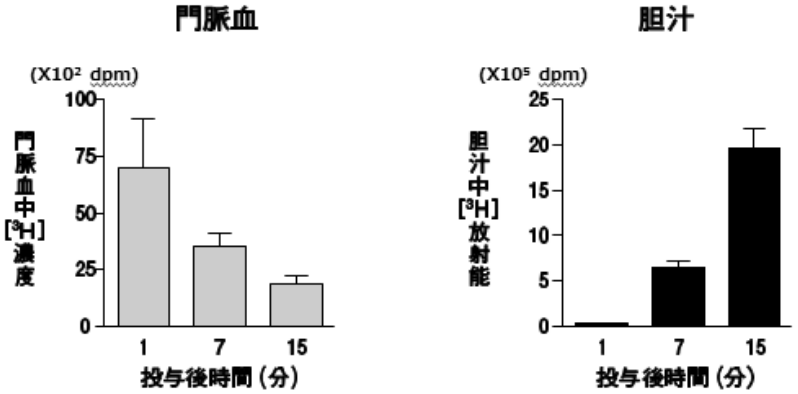
該当資料なし

＜参考＞

エゼチミブ：小腸（動物データ：ラット）

胆管カニューレを施した雄ラットに［^{3}H］エゼチミブを十二指腸内投与したところ、エゼチミブは小腸より速やかに吸収され、1 分以内に［^{3}H］標識体が門脈血に検出され、また 7 分以降に胆汁中への放射能移行が認められた。なお、薄層クロマトグラフィーで門脈血及び胆汁中に認められる［^{3}H］標識体がいずれもエゼチミブ抱合体であることが確認された[43)]。

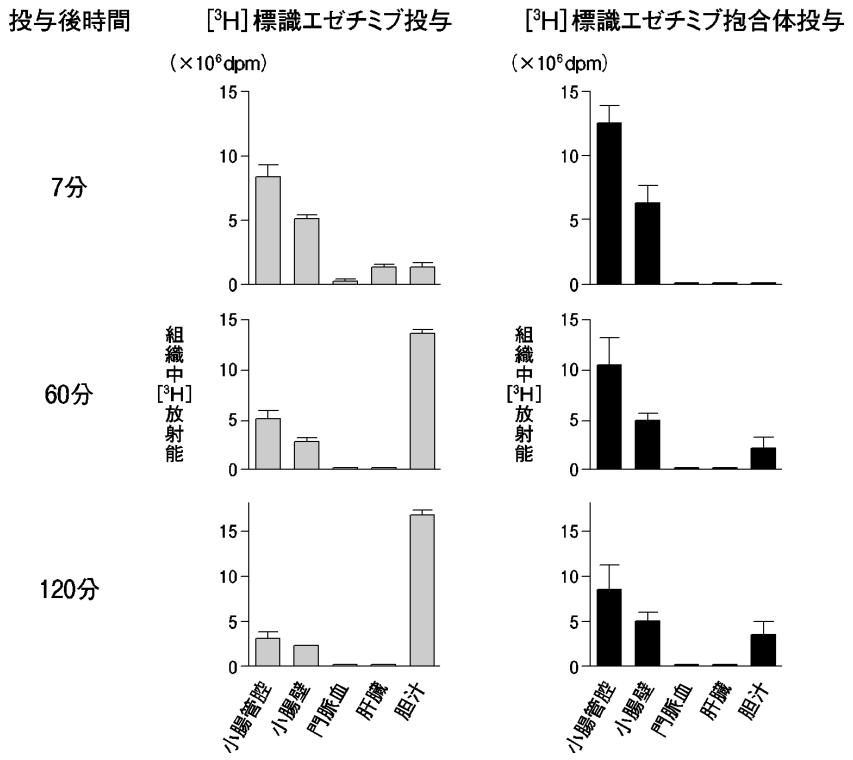
エゼチミブの門脈血及び胆汁への移行の時間推移



各値は平均値±標準誤差を示す（n = 4）

胆管カニューレを施した雄ラットに［^{3}H］エゼチミブ又は［^{3}H］エゼチミブ抱合体を十二指腸に投与したとき、［^{3}H］エゼチミブ投与ラットでは時間経過と共に大部分の［^{3}H］が胆汁中へ移行したが、［^{3}H］エゼチミブ抱合体を投与したラットでは小腸管腔又は小腸壁への分布が多く、両化合物の体内動態は大きく異なっていた[43)]。

エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の組織移行の経時推移



各値は平均値±標準誤差を示す（n＝4）。

アトルバスタチン：腸管[44)]

吸収率

該当資料なし

＜参考＞

エゼチミブ：動物データ（ラット，イヌ）

ラットに［^{14}C］エゼチミブを経口及び静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の AUC について算出した静脈内投与に対する経口投与の比（AUC_{PO}/AUC_{IV}）は 17.3%（雄）及び 17.6%（雌）であった。イヌに［^{14}C］エゼチミブを経口及び静脈内投与した際、血漿中放射能濃度の AUC について算出した静脈内投与に対する経口投与の比（AUC_{PO}/AUC_{IV}）は 6.62%（雄）及び 11.0%（雌）であった[45)]。

腸肝循環

該当資料なし

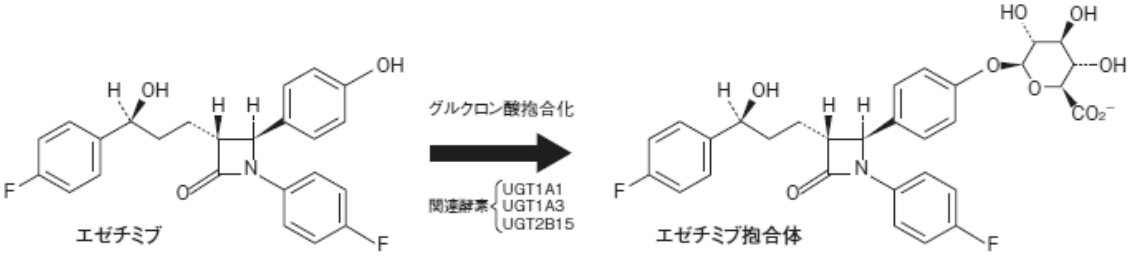
＜参考＞

エゼチミブ：

エゼチミブは、経口投与後小腸で吸収され、肝臓から胆汁中に移行し再び小腸管腔内に排泄され、いわゆる腸肝循環を繰り返す[36), 46)]。食事のタイミングに合わせて胆汁とともに小腸管腔内に排泄されるため、長時間にわたり効率的に効果を発揮する。

①経口投与されたエゼチミブは小腸粘膜から吸収されてその大部分がエゼチミブ抱合体*に代謝され門脈へ移行する。一部は吸収されずに糞中に排泄される。
②小腸での代謝を免れたエゼチミブは肝臓でエゼチミブ抱合体となる。
③エゼチミブ抱合体は胆汁とともに再び小腸へ排泄される。
④エゼチミブ抱合体の吸収速度はエゼチミブと比較して遅く、エゼチミブ抱合体がより長い時間管腔内に留まる。
⑤エゼチミブ抱合体は、小腸壁で薬理効果を発揮するとともに徐々に腸内細菌又は小腸組織由来のβ-グルクロニダーゼによる脱抱合を受け、再吸収され腸肝循環する。
＊：エゼチミブ抱合体：エゼチミブのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体であり、主要活性代謝物である

〈エゼチミブの主要代謝経路〉



動物データ（ラット）
胆管カニューレを施した雌雄ラットに［^{14}C］エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 40.1%（雄）及び 62.7%（雌）が胆汁中に排泄された。尿中に排泄された放射能は 3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は 21%～32%であった。

採取した胆汁を別のラットに十二指腸内投与した結果、投与した胆汁中放射能の 53.8%（雄）及び 81.2%（雌）が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された[47)]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞
アトルバスタチン：動物実験（ラット）
移行は極めて低いことが報告されている[48)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞
エゼチミブ：動物データ（ラット）
妊娠 18 日目の雌ラットに［^{14}C］エゼチミブ 10mg/kg を単回経口投与したとき、母動物における組織中放射能は大部分の組織で投与後 4 時間に最高値を示し、乳腺、子宮、胎盤、羊水及び羊膜いずれも定量下限未満であったが、卵巣は母動物の血漿中放射能濃度の約 1/3 レベルの放射能が

検出された。胎児血液及び胎児の主要臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓及び脳）についてはいずれも定量下限未満であった。
生殖発生毒性試験における上限投与量（1000mg/kg/日）を雌ラットの妊娠 6～20 日に反復投与したとき、エゼチミブの胎盤通過性が確認された[49]。

アトルバスタチン：動物データ（ラット）
妊娠 13 及び 18 日目の雌ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを経口投与したとき、一部が胎児へ移行すること、胎児の肝臓内濃度は緩やかに消失し、消化管に移行することが報告されている[48]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞
エゼチミブ：動物データ（ラット）
分娩後 12 日目の雌ラットに［^{14}C］エゼチミブ 5mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は認められなかった（定量下限：2.43ng Eq/g）。
生殖発生毒性試験における上限投与量（1000mg/kg/日）を雌ラットの妊娠 6 日～分娩後 12 日に反復投与したとき、哺乳児への暴露が確認された[50]。

アトルバスタチン：動物データ（ラット）
分娩後 11 日目の雌ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを経口投与したとき、乳児組織で放射能が認められたことが報告されている[48]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞
エゼチミブ：動物データ（ラット）
雄ラットに［^{14}C］エゼチミブを単回経口投与したときの組織分布は消化管及びその内容物で高値を示し、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体による作用部位（小腸壁）への高濃度かつ持続的な暴露が示唆された。消化管以外の組織では、肝臓及び腸間膜リンパ節に血漿中放射能濃度と比較してそれぞれ約 13 倍及び 5.4 倍（最高濃度比）の放射能の分布が認められたが、それ以外の組織における放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度より低い値であり、特に中枢神経系への分布はほとんど認められなかった。雌ラットにおける放射能の分布パターンは、生殖器官を除き、雄ラットと類似していたが、21 日間反復投与において卵巣への明らかな放射能の蓄積が観察された[51]。

なお、ラットにおける 3 ヵ月間反復投与毒性試験（最高用量：1500mg/kg/日）、6 ヵ月間反復投与毒性試験（最高用量：500mg/kg/日）[52]及び 24 ヵ月間がん原性試験（最高用量：500mg/kg/日）[53]では、エゼチミブによる卵巣への影響は認められていない。

アトルバスタチン：動物データ（ラット）
雄ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを単回経口投与したときの放射能濃度は、投与 45 分では胃、肝臓及び小腸で高く、投与後 4 時間ではアトルバスタチンの主作用部位である肝臓で最も高く、血漿中濃度の 130 倍を示した。次いで小腸、大腸、胃、副腎、腎臓、褐色脂肪で高い濃度を示し、他の組織における濃度は血漿中放射能濃度と同程度、あるいはそれ以下であった。投与後 72 時間以降、大半の組織で放射能は検出限界未満となった。肝臓は投与後 168 時間においても放射能が認められたが、最高濃度の 0.8%であった [44)]。

雄ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを 1 日 1 回、21 日間経口投与した反復投与試験で、21 回投与終了後 45 分で胃内容物、腸内容物、肝臓、胆管内胆汁に高い放射能が認められた。投与終了後 24 時間では腸内容物、肝臓に高い放射能が認められ、投与終了後 168 時間では肝臓、腸内容物、胃壁に低い放射能が認められた [48)]。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞
エゼチミブ（*in vitro* 試験）[36)]：
エゼチミブ：99.5%～99.8%
エゼチミブ抱合体：87.8%～92.0%
肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない。

アトルバスタチン（*in vitro* 試験）[54)]：
アトルバスタチン：95.6%～99.0%以上

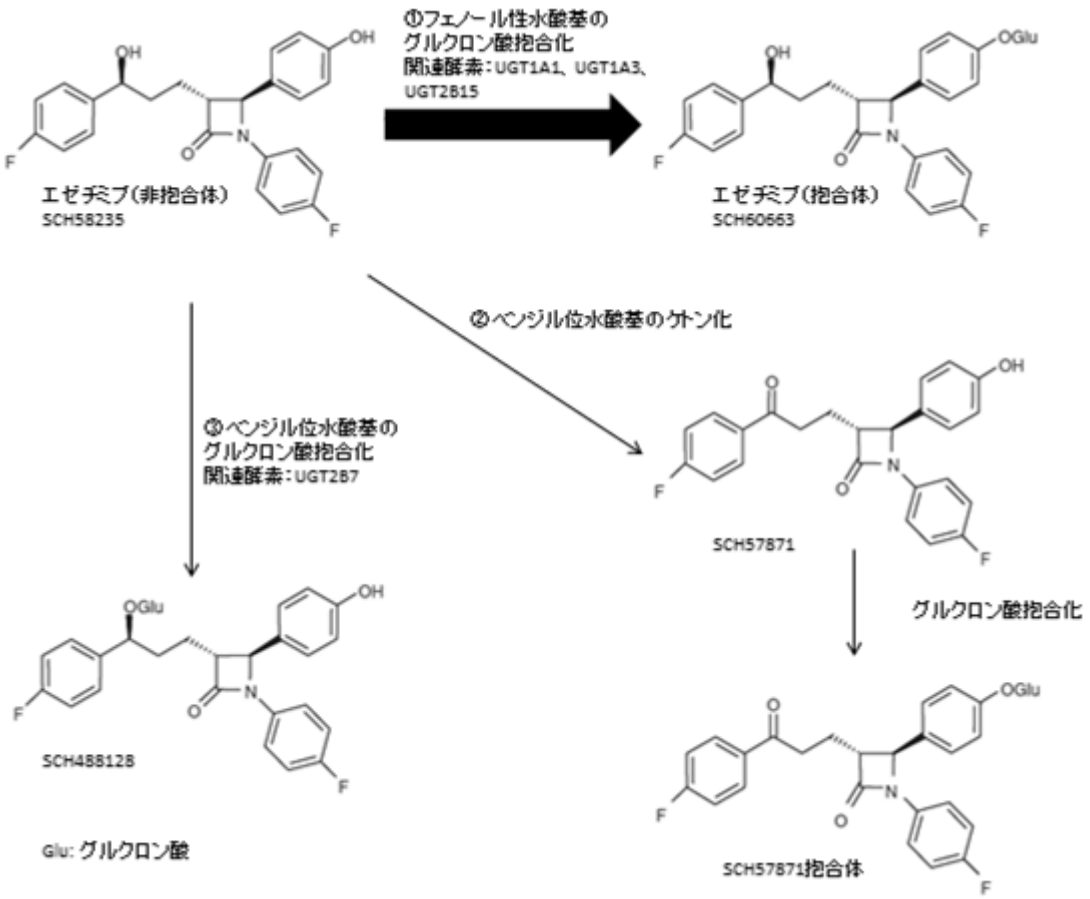
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

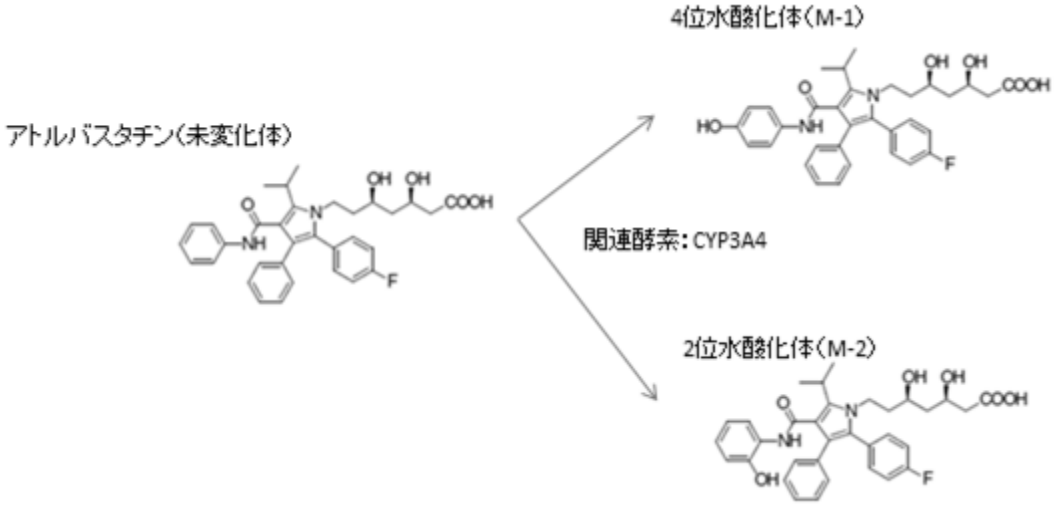
＜参考＞
エゼチミブ：
代謝部位：小腸又は肝臓で代謝される
代謝経路：主要代謝経路は、①フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合であり、主要代謝物として活性を有するエゼチミブ抱合体（SCH60663）が生成する。その他の代謝経路として、②ベンジル位水酸基のケトン化（SCH57871）及びそのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体（SCH57871 抱合体）、③ベンジル位水酸基におけるグルクロン酸抱合体（SCH488128）の生成が確認されているが、いずれもごくわずかであった [36)]。

エゼチミブのヒトにおける推定代謝経路



アトルバスタチン：
代謝部位：主に肝臓で代謝される
アトルバスタチンは、主にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位水酸化体（M-1）及び 2 位水酸化体（M-2）に代謝され、それ以外にも様々な β 酸化物に代謝される。*In vitro* において M-2 及び M-1 代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の強さは、アトルバスタチン未変化体による阻害作用と同程度である。循環血中の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の約 70%は活性代謝物によるものである。*In vitro* 試験では、CYP3A4 による代謝の寄与が大きいことが示唆され、CYP3A4 の阻害剤として知られるエリスロマイシンをヒトに併用投与すると、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加することと矛盾しない。動物では、M-2 が更にグルクロン抱合化を受ける [55]。

アトルバスタチンのヒトにおける主要代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

＜参考＞

エゼチミブ：

ヒト由来の cDNA 発現系を用いた検討により、エゼチミブからフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体（エゼチミブ抱合体）への抱合化反応に関与している UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UDP-glucuronosyltransferase：UGT）分子種は主に UGT1A1，1A3 及び 2B15 であることが確認されている。

外国人健康成人（12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg*と各種 CYP 酵素系の基質となる代表的な基質と併用投与したとき、エゼチミブによる CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに N-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった [36]。

*注）エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与である。

*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

アトルバスタチン：

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び 40mg*を単回経口投与したとき、血漿中に M-1 及び M-2 の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった [56]。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている [55]。

*注）アトルバスタチンの承認された用法及び用量は 10mg を 1 日 1 回経口投与である。高コレステロール血症の場合は 1 日 20mg まで、家族性高コレステロール血症の場合は 1 日 40mg まで増量できる。

*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

エゼチミブ：
エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）に代謝される[46)]。
健康成人男性 8 例に［^{14}C］エゼチミブカプセル 20mg*を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の割合（AUC 比）はそれぞれ 11%及び 82%（合計 93%）であり、エゼチミブ抱合体による全身暴露はエゼチミブよりはるかに大きかった[46)]。

*注）エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与である。
*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

エゼチミブ：
初回通過効果によって生成したエゼチミブ抱合体の大部分は胆汁を介して十二指腸へと排泄されるが、胆汁中に排泄されたエゼチミブ抱合体については、コレステロール吸収阻害作用に対する小腸管腔側からの直接的な関与が示唆されている。したがって、エゼチミブ抱合体はエゼチミブ（非抱合体）と併せて活性体に位置付けられる[43)]。

アトルバスタチン：
アトルバスタチンは、主に M-1 及び M-2 に代謝され、それ以外にも様々なβ酸化物に代謝される。*In vitro* において M-1 及び M-2 代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の強さは、アトルバスタチン未変化体による阻害作用と同程度である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞
エゼチミブ：
1) 尿・糞中排泄
日本人健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20*、40mg*を食後単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの尿中排泄率はエゼチミブ（非抱合体）で 0.05%未満、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）で 8.7%～11%であった[57)]。
外国人健康成人男性（8 例）に［^{14}C］エゼチミブカプセル 20mg*を空腹時単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能排泄率は糞中 78%、尿中 11%であった[46)]。

*注）エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与である。
*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

2) 胆汁中排泄（腸肝循環）
エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される（腸肝循環）[46)]。

参考：動物データ（ラット）
胆管カニューレを施した雌雄ラットに［^{14}C］エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに排泄された放射能は、胆汁中に 40%～63%、尿中には 3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は 21%～32%であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の 54%～81%が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された [47)]。

アトルバスタチン：
外国人健康成人に［^{14}C］アトルバスタチンを経口投与したとき、未変化体及び代謝物は主に胆汁中に排泄され、放射能の尿中排泄率は極めて低く（<2%）[55), 58)]、糞中に未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%、11.7%及び 18.2%排泄された。更に、［^{14}C］アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の 43.7%～70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他に M-1、M-2 及び M-2 のグルクロン酸抱合体が同定された [59)]。

(2) 排泄率

該当資料なし

＜参考＞
エゼチミブ：
日本人健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20*又は 40mg*を食後単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）尿中排泄率は 8.7%～11%であり、用量間に明らかな差は認められなかった。尿中へのエゼチミブ（非抱合体）排泄率は非常に低い値であったことから（投与量の 0.02%～0.04%/0-72 時間）、尿中の総エゼチミブ濃度はエゼチミブ抱合体濃度の近似値として評価することが可能と判断された [57)]。

外国人健康成人男性（8 例）に［^{14}C］エゼチミブ 20mg*を空腹時単回経口投与したとき、［^{14}C］エゼチミブに由来する投与放射能の大部分は糞中に排泄され、投与後 240 時間までの累積排泄率は 78%であった。同時に採取した尿中への放射能排泄率は 11%であり、投与後 240 時間までの総放射能回収率は 89%であった [46)]。

*注）エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg を 1 日 1 回食後に経口投与である。
*注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

アトルバスタチン：動物データ（ラット及びイヌ）
ラットに胆管カニューレを施したのち、［^{14}C］アトルバスタチン 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能の 70%～80%は胆汁中に排泄された [60)]。投与放射能の 22%～24%は糞中に排泄され、尿中に排泄された放射能は 2%未満であった。
イヌに胆管カニューレを施したのち、［^{14}C］アトルバスタチン10mg/kgを単回経口投与したとき、投与した放射能の 33%～35%は胆汁中及び 55%は糞中に排泄された [60)]。

8. トランスポーターに関する情報

エゼチミブ：

エゼチミブはP-糖蛋白の基質であることが確認されている。*In vitro* 試験で、P-糖蛋白の基質となるダウノルビシン及びローダミンの細胞外への排出を阻害した（P-糖蛋白に対する阻害強度 IC_{50}=24μM）[61]。

アトルバスタチン：

アトルバスタチンは P-糖蛋白質及び有機アニオン輸送ポリペプチド（Organic anion-transporting polypeptide：OATP1B1）の基質であることが報告されている[62), 63), 64]。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）

該当資料なし

＜参考＞

エゼチミブ：

エゼチミブ単剤 10mg を重度の慢性腎機能障害患者（8 例、クレアチニンクリアランス 10～29mL/min）に単回経口投与したとき、健康成人（9 例、クレアチニンクリアランス>80mL/min）と比較して血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC にそれぞれ約 1.6 倍及び 1.5 倍の上昇が認められた[65]。

アトルバスタチン：

腎機能正常者 6 例及び腎機能障害患者 14 例にアトルバスタチン単剤 10mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった[58]。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）

該当資料なし

＜参考＞

エゼチミブ：

エゼチミブ単剤 10mg を軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（各 4 例）若しくは健康成人（8 例）に空腹時単回経口投与したとき、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者の血漿中エゼチミブ（非抱合体）の C_{max} は、健康成人と比べて、それぞれ 1.1 倍、3.4 倍及び 4.2 倍、AUC はそれぞれ 1.4 倍、5.8 倍及び 4.9 倍高く、エゼチミブ抱合体の C_{max} は、それぞれ 1.4 倍、1.8 倍及び 1.9 倍、AUC はそれぞれ 1.7 倍、3.1 倍及び 4.0 倍高かった。肝機能障害の程度に応じたエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の血漿中薬物濃度の上昇が認められた[66]。

アトルバスタチン：

アトルバスタチン 10mg を健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつに 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh 分類 A 患者（5 例）及び Child-Pugh 分類 B 患者

（3 例）において、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の著しい増加がみられ、T_{max} 及び半減期はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった。

(3) 高齢者

該当資料なし

＜参考＞

エゼチミブ：

日本人高齢者男性 12 例（年齢 65～75 歳）にエゼチミブ単剤 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、日本人非高齢者男性 11 例（年齢 20～24 歳）と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度の $AUC_{0\text{-}24hr}$ に約 2.4 倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の $AUC_{0\text{-}24hr}$ については明らかな変化は認められなかった [67]。

アトルバスタチン：

アトルバスタチン単剤 10mg を日本人高齢者（6 例、年齢 66～73 歳）に単回経口投与したとき、日本人非高齢対照群（6 例、年齢 20～22 歳）と比較して血漿中アトルバスタチン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は約 2 倍に増加したが、T_{max} 及び半減期に明らかな変化は認められなかった [68]。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な肝機能障害のある患者及び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［9.3.1、16.6.2 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］
2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者［10.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往がある場合、重篤な過敏症状を惹起する可能性があるため設定した。

2.2 「Ⅷ．6．(3) 肝機能障害患者」（解説）9.3.1 の項参照

2.3 アトルバスタチンの動物実験において、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、ヒトにおいて、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を妊娠 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。更に、ラットでアトルバスタチンの乳汁中への移行が報告されていることから、本剤が投与されることを避けるため禁忌とした。

2.4 C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。このことから、これらの薬剤を投与中の患者では、本剤が併用投与されることを避けるため禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチンとして 10mg あるいは 20mg との配合剤であり、エゼチミブとアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。［11.参照］

8.2 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。

8.3 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。

8.4 アトルバスタチン投与中に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投与を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。本剤の投与開始又はアトルバスタチンの増量時より 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。［11.1.5 参照］

8.5 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うこと。［11.1.6 参照］

8.6 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うこと。［11.1.7 参照］

8.7 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。

8.8 エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブラ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。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。［15.1、15.2 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 本剤は、エゼチミブとアトルバスタチンの配合剤であり、双方の副作用が発現するおそれがあることから設定した。

8.2 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。高コレステロール血症の治療では、第一にライフスタイルの改善（禁煙、食生活の是正、適正体重の維持、身体活動の増加の 4 項目を基本とする）が推奨されており、それでも管理目標値が達成できない場合にはじめて薬物療法を考慮することが妥当であるため設定した。

8.3 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。高コレステロール血症の治療は、適切なコレステロール値を長期間維持することが重要であるため、投与中は血中脂質値の検査を定期的に行い、本剤の効果を確認することが必要である。患者によっては本剤に反応しない場合もあり、効果が認められない場合には、本剤の投与を中止し、他の薬剤への変更を考慮する等、本剤が漫然と投与され続けるのを防ぐため設定した。

8.4 アトルバスタチンは主に肝臓で代謝されることから、肝機能に影響を与える可能性がある。アトルバスタチンでは、市販後に劇症肝炎の報告が集積されており、肝炎の中でも劇症肝炎は急激に悪化することから早期発見と対処をはかるため設定した。

8.5 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」（解説）11.1.6 の項参照

8.6 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」（解説）11.1.7 の項参照

8.7 二次性高脂血症は原因疾患の治療により高脂血症状態が改善するため、本剤の適応ではない。これらを十分に鑑別したうえで本剤を投与する必要があるため設定した。

8.8 イヌを用いた 1 ヵ月間の反復投与毒性試験で、エゼチミブ投与により胆のう胆汁中コレステロール濃度が上昇した。また、フィブラートはコレステロールの胆汁中排泄を増加させ、胆石症を誘発する可能性がある。臨床試験及び市販後におけるフィブラート系薬剤とエゼチミブとの併用のデータが十分ではないことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇及びアトルバスタチンでは糖尿病の悪化が報告されている。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

・甲状腺機能低下症の患者
・遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者
・薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
・アルコール中毒患者

アトルバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。［11.1.3 参照］

9.1.3 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。［11.1.9 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 エゼチミブでは国内臨床試験において空腹時血糖の上昇が認められ、アトルバスタチンでは製造販売後調査において糖尿病の悪化に関する報告が集積されており、糖尿病患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定した。

9.1.2 欧州規制当局の委員会である欧州医薬品委員会の改訂勧告に基づきアトルバスタチンの国内電子添文でも注意喚起されており、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告もある。これらの患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定した。

9.1.3 国内外のガイドラインで重症筋無力症において注意を要する薬剤として HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）が記載されていること、また、スタチン服用後に『重症筋無力症（眼筋型、全身型）』が発症又は悪化したとの報告があることから追記した。なお、スタチン投与中止後に同じ又は異なるスタチンを再投与又は投与した症例で、症状が再発したとの報告があるため注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

アトルバスタチンでは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。［11.1.3 参照］

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。［10.2、11.1.3 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.2.1 腎障害は、アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子の一つとされており、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ため、腎障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定した。

9.2.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子として、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者がある。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用時に横紋筋融解症があらわれやすくなることが知られてい

る。これらのことから、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とし設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者及び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
投与しないこと。アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチン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。［2.2、16.6.2 参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者
投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2 参照］

9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1、9.3.2 に該当する患者を除く）
エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。アトルバスタチン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。［16.6.2 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.3.1 アトルバスタチンの臨床試験成績から、肝硬変患者（Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者）での本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康者に比べて AUC で 4.4～9.8 倍に上昇したという報告がある。このことから、肝代謝能が低下していると考えられる患者に本剤が投与された場合、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンの作用部位は主に肝臓で、更に肝臓で代謝されるため、発現メカニズムは明らかになっていないものの肝障害を悪化させるおそれがある。エゼチミブの国内電子添文においても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用する際の注意事項として記載されている。

9.3.2 中等度の肝機能障害を有する患者ではエゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

9.3.3 エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められている。アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されることから、肝障害を悪化させるおそれがある。したがって、肝障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
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。エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与において、ラットで胎児の発育抑制、ウサギで骨格奇形が認められている。アトルバスタチンの動物実験において、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 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。［2.3 参照］

（解説）

エゼチミブとアトルバスタチンとを併用投与した動物実験及びアトルバスタチンの動物実験の結果並びに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤での報告から、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（禁忌）とした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。エゼチミブでは、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。アトルバスタチンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。［2.3 参照］

（解説）

アトルバスタチンの動物実験の結果から、授乳中の女性には投与しないこと（禁忌）とした。また、エゼチミブの動物実験の結果も注意喚起するため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

国内では低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の使用経験がなく安全性が確立していないことから注意喚起するため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。［11.1.3、16.6.3 参照］

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下しており、アトルバスタチンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$が増加することがある。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告もあることから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。また、P-糖蛋白質（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3 の基質である。［16.4.2 参照］

（解説）

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び 40mg 単剤[注)] を単回投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体（M-1）及び 2 位の水酸化体（M-2）の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている。

注）本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル： （マヴィレット） ［2.4 参照］	アトルバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）の併用により、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、C_{max} が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスビルの OATP1B1 及び BCRP 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

（解説）

C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル・ピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用により、グレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）とアトルバスタチンの併用によりアトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、C_{max} が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、禁忌とした。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤： ベザフィブラート等 ［9.2.2、11.1.3 参照］	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 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
ニコチン酸製剤： ニセリトロール等 ［11.1.3 参照］		機序：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 ［11.1.3、16.7.1 参照］	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。本剤と併用する場合は、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。 2) ①HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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アトルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序：1) 不明 2) 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 ［11.1.3 参照］	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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の CYP3A に対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇（C_{max}：+55.9%、$AUC_{0\text{-}Tlast}$：+81.8%）がみられたとの報告がある。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤： ロピナビル・リトナビル等	アトルバスタチンとロピナビル・リトナビルとの併用によりアトルバスタチンの AUC が 5.88 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。
ニルマトレルビル・リトナビル	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。アトルバスタチンの副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、十分な観察を行いながら慎重に投与し、必要に応じて減量や休薬等の適切な措置を講ずること。	機序：アトルバスタチンの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
エンシトレルビル フマル酸	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：エンシトレルビル フマル酸の CYP3A に対する阻害作用が考えられている。
グラゾプレビル	アトルバスタチンとグラゾプレビル（200mg）との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた（C_{max}：5.66 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$：3.00 倍）。	機序：グラゾプレビルによる腸管の CYP3A 及び BCRP の阻害が考えられている。
レテルモビル	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた（C_{max}：2.17 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$：3.29 倍）。	機序：レテルモビルによる CYP3A、OATP1B1/1B3 及び BCRP の阻害が考えられている。
フチバチニブ	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：フチバチニブによる BCRP の阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	アトルバスタチンとグレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}72hr}$ 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	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-12%、$AUC_{0\text{-}24hr}$：-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 時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-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。
ベキサロテン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの AUC が約 50%低下したとの報告がある。	機序：ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂： コレスチミド コレスチラミン等 ［16.7.1 参照］	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブ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。 2) アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチン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との報告がある。	機序：1) エゼチミブ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。 2) 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	アトルバスタチンとの併用により定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン 10mg 投与で C_{max}：+9.9%、$AUC_{0\text{-}24hr}$：+3.6%、CLr：129→128mL/min、アトルバスタチン 80mg 投与で C_{max}：+20.0%、$AUC_{0\text{-}24hr}$：+14.8%、CLr：160→149mL/min）ことが報告されている。本剤を併用する場合は、ジゴキシンの血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシンの P-gp 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	アトルバスタチンとの併用によりノルエチンドロン（C_{max}：+24%、$AUC_{0\text{-}24hr}$：+28%）及びエチニルエストラジオール（C_{max}：+30%、$AUC_{0\text{-}24hr}$：+19%）の血漿中濃度の上昇が認められたとの報告がある。	機序：アトルバスタチン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。
クマリン系抗凝固剤： ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。本剤を併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序：不明

（解説）

①フィブラート系薬剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用により、筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）［CK］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ことから併用注意とした。

②ニコチン酸製剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とニコチン製剤との併用により、筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）［CK］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ことから併用注意とした。

③免疫抑制剤

エゼチミブとシクロスポリンとの併用により、エゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度上昇が報告されている。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とシクロスポリンとの併用により、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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こと、シクロスポリンとの併用によりアトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ が 8.7 倍に上昇したとの報告があることから併用注意とした。

④アゾール系抗真菌薬、エリスロマイシン

アトルバスタチンとイトラコナゾールとの併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}72h}$ が 3.2 倍に上昇した。また、エリスロマイシンとの併用で血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が上昇（C_{max}：+37.9%、$AUC_{0\text{-}\infty}$：+32.5%）し、エリスロマイシンによる代謝阻害が示唆されたとの報告があることから併用注意とした。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とアゾール系抗真菌薬との併用により、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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。

⑤クラリスロマイシン

アトルバスタチンとクラリスロマイシンとの併用により、アトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇（C_{max}：+55.9%、$AUC_{0\text{-}Tlast}$：+81.8%）がみられたとの報告があることから併用注意とした。

⑥HIV プロテアーゼ阻害剤

アトルバスタチンとロピナビル・リトナビルとの併用により、アトルバスタチンの AUC が 5.88 倍に上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑦ニルマトレルビル・リトナビル

アトルバスタチンとニルマトレルビル・リトナビルとの併用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから併用注意とした。

⑧エンシトレルビル フマル酸

アトルバスタチンとエンシトレルビル フマル酸との併用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから併用注意とした。

⑨グラゾプレビル

アトルバスタチンとグラゾプレビルとの併用により、アトルバスタチンの C_{max} が 5.66 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$ が 3.00 倍上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑩レテルモビル

抗サイトメガロウイルス化学療法剤であるレテルモビルとアトルバスタチンとの併用により、アトルバスタチンの C_{max} が 2.17 倍、$AUC_{0\text{-}\infty}$ が 3.29 倍上昇したことから併用注意とした。

⑪フチバチニブ

アトルバスタチンとフチバチニブとの併用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから併用注意とした。

⑫グレープフルーツジュース

アトルバスタチンとグレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}72hr}$ が約 2.5 倍に上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑬エファビレンツ

アトルバスタチンとエファビレンツとの併用により、アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-12%、AUC_{0-24hr}：-43%）との報告があることから併用注意とした。

⑭リファンピシン

アトルバスタチンとリファンピシンとの併用により、アトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-40%、AUC：-80%）との報告があることから併用注意とした。

⑮ベキサロテン

アトルバスタチンとベキサロテンとの併用により、アトルバスタチンの AUC が約 50%低下したとの報告があることから併用注意とした。

⑯陰イオン交換樹脂

エゼチミブと陰イオン交換樹脂との併用によりエゼチミブの血中濃度の低下がみられたこと及びアトルバスタチンと陰イオン交換樹脂との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が25%低下したことから併用注意とした。

⑰ジゴキシン

アトルバスタチンとジゴキシンとの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇した（アトルバスタチン 10mg 投与で C_{max}：+9.9%、AUC_{0-24hr}：+3.6%、アトルバスタチン 80mg 投与で C_{max}：+20.0%、AUC_{0-24hr}：+14.8%）との報告があることから併用注意とした。

⑱経口避妊薬

アトルバスタチンと経口避妊薬との併用により、ノルエチンドロン（C_{max}：+24%、AUC_{0-24hr}：+28%）及びエチニルエストラジオール（C_{max}：+30%、AUC_{0-24hr}：+19%）の血漿中濃度が上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑲クマリン系抗凝固剤

エゼチミブとクマリン系抗凝固剤との併用により、プロトロンビン時間国際標準比の上昇がみられたことから併用注意とした。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用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。［8.1 参照］

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 **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。
11.1.2 **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑**（いずれも頻度不明）
水疱性発疹があらわれたとの報告がある。
11.1.3 **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 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、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。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 の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。［9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.2 参照］
11.1.4 **免疫介在性壊死性ミオパチー**（頻度不明）
アトルバスタチン投与中に近位筋脱力、CK 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。
11.1.5 **劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）
［8.4 参照］
11.1.6 **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）
［8.5 参照］
11.1.7 **高血糖、糖尿病**（いずれも頻度不明）
［8.6 参照］
11.1.8 **間質性肺炎**（頻度不明）
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。
11.1.9 **重症筋無力症**（頻度不明）
重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。［9.1.3 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 過敏症
本剤の国内の臨床試験では過敏症、アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状といった副作用はみられていないが、海外臨床試験で発疹の症例報告があり、海外市販後では過敏症の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で過敏症の症例報告があり、アトルバスタチンの国内電子添文でも血管神経性浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹を含む過敏症が注意喚起されている。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑
本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、エゼチミブの国内外の市販後で中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑の症例報告がある。また、アトルバスタチンでも海外での症例報告があり、国内電子添文でも注意喚起がされている。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.3 横紋筋融解症、ミオパチー

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、海外市販後で横紋筋融解症、ミオパチーの症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で横紋筋融解症、ミオパチーの症例報告があり、アトルバスタチンの国内電子添文でも横紋筋融解症、ミオパチーが注意喚起されている。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー

本邦全ての HMG-CoA 還元酵素阻害剤での注意喚起が必要と判断され、アトルバスタチンの国内電子添文においても「重大な副作用」の項に記載し注意喚起されている。また、エゼチミブの海外市販後に免疫介在性壊死性ミオパチーの症例報告がある。以上のことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.5 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、肝機能に関する臨床検査値の副作用が報告されており、海外臨床試験で肝炎の症例報告がある。海外市販後では肝炎、黄疸の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸の症例報告があり、アトルバスタチンでは市販後に劇症肝炎が集積され国内電子添文で劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸の副作用が注意喚起されている。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.6 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、海外市販後で血小板減少症の症例報告がある。また、エゼチミブ及びアトルバスタチンの市販後では無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症の症例報告がある。アトルバスタチンの国内電子添文では無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症が注意喚起されている。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.7 高血糖、糖尿病

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、海外臨床試験で重篤な高血糖の症例報告があり、海外市販後では糖尿病の症例報告がある。また、エゼチミブ及びアトルバスタチンの市販後では高血糖及び糖尿病の症例報告があり、アトルバスタチンの国内電子添文でも高血糖、糖尿病が注意喚起されている。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.8 間質性肺炎

本邦全ての HMG-CoA 還元酵素阻害剤での注意喚起が必要と判断され、アトルバスタチンの国内電子添文でも注意喚起されている。また、エゼチミブの国内外の市販後で間質性肺炎の症例報告がある。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

11.1.9 重症筋無力症

国内外のガイドラインで重症筋無力症において注意を要する薬剤として HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）が記載されていること、また、スタチン服用後に『重症筋無力症（眼筋型、全身型）』が発症又は悪化したとの報告があることから追記した。なお、スタチン投与中止後に同じ又は異なるスタチンを再投与又は投与した症例で、症状が再発したとの報告があるため注意すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			結膜炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、インフルエンザ、肺炎
精神障害			悪夢、睡眠障害、不眠（症）、うつ病、抑うつ
神経系障害			めまい、しびれ、頭痛、異常感覚、錯感覚、味覚異常、眠気、健忘症、脳梗塞、坐骨神経痛、末梢性ニューロパチー
心臓障害			期外収縮、動悸、頻脈、洞性徐脈
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		胃炎、腹部膨満、便秘	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、下痢、膵炎、口唇炎、口内炎、口内乾燥、口腔内不快感、口のしびれ、舌のしびれ、舌炎、舌痛、胸やけ、胃食道逆流性疾患、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、鼓腸放屁、腹部不快感、下腹部痛、軟便、排便回数増加
肝胆道系障害			胆汁うっ滞性黄疸、胆石症、胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症、発疹、ざ瘡、蕁麻疹、発赤、光線過敏、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、爪の障害
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、筋痙縮、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、四肢痛、筋肉疲労、筋力低下、筋炎、腱炎、腱痛
腎及び尿路障害			蛋白尿、血尿、着色尿、排尿困難、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸痛、無力症、浮腫（顔面・四肢等）、口渇、疼痛、熱感、発熱、全身倦怠（感）、疲労
臨床検査	ALT 増加	AST 増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加	血中 CK 増加、BUN 増加、HbA1c 増加、アミラーゼ増加、肝機能検査異常、血圧上昇、血小板数減少、血中 ACTH 増加、血中 K 増加、血中 LDH 増加、血中 TSH 増加、血中アルドステロン減少、血中クレアチニン増加、血中コリンエステラーゼ増加、血中コルチゾール増加、血中テストステロン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中ミオグロビン増加、血中リン増加、血中鉄減少、血中尿酸増加、体重増加、白血球数減少
その他			食欲減退、耳鳴、霧視、ほてり、貧血、低血糖、女性化乳房、勃起不全

（解説）
本剤の国内臨床試験でみられた副作用の発現頻度に基づいて設定した。また、本剤の臨床試験でみられなかった副作用で、エゼチミブ又はアトルバスタチンの国内電子添文の「その他の副作用」に記載されている副作用及び本剤の海外臨床試験でみられ、本剤の企業中核データシートの「その他の副作用」に該当する箇所に記載されている副作用を、発現頻度不明として設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象に実施した臨床試験（P383 及び P384 試験）の併合解析結果に基づいて、エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与及び本剤投与群で発現した副作用及び関連の否定できない臨床検査値の異常変動の発現頻度を記載した。一覧表を以下に示す。

項目別副作用発現及び関連の否定できない臨床検査値異常変動一覧表

安全性評価対象例数	272	
副作用発現例数（%）	4（1.5）	
副作用の種類	例数	（%）
胃腸障害	**2**	**0.7**
腹部膨満	1	0.4
便秘	1	0.4
胃炎	1	0.4
臨床検査	**3**	**1.1**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4

MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.19.0 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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ある。

（解説）
平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。
錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、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という誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（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（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で4.5%、エゼチミブ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%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 1.7%であった。CK 上昇（基準値上限の 10 倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブ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[69),70)]。［8.8 参照］

（解説）

本剤とフィブラート系薬剤の併用は、併用注意と設定した。このため、複合型高脂血症患者を対象にエゼチミブとフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験の結果から、注意喚起するため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌでエゼチミブ（0.03mg/kg/日以上）の 1 ヵ月間投与により、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[71)]。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[72)]。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[73)]。［8.8 参照］

（解説）

エゼチミブの動物実験の結果から、注意喚起するため設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

エゼチミブとアトルバスタチンとの併用毒性試験として、ラット及びイヌの 3 ヵ月間併用投与毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウスの小核試験）、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験を行った。各併用投与毒性試験の目的は、エゼチミブとアトルバスタチンを大量投与した際に新たな毒性がみられるか否かを検討することであるため、無毒性量は必ずしも求めなかった。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 [52), 72)]

併用投与でみられた毒性所見は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬をラット又はイヌに投与した際にみられる典型的な変化であり、併用投与に特異的な毒性所見は認められなかった。

動物種	投与期間 投与経路	投与量 [a] （mg/kg/日）	主な試験成績
ラット	3 ヵ月間 経口	雌雄 0+0 雌雄 15+10 雌雄 15+30 雌 50+30 雌 50+100 雄 250+30 雄 250+100 雌雄 0+100	15+10mg/kg/日以上：体重増加抑制、血清中トリグリセリド減少・グロブリン減少、肝重量増加、肝細胞肥大、変異肝細胞巣、胆管過形成 15+30mg/kg/日以上：血清中 AST 増加・ALP 増加 50+100mg/kg/日以上：脱毛、腹部膨満、血清中コレステロール減少 250+30mg/kg/日以上：肝単細胞壊死 250+100mg/kg/日：血清中 ALT 増加 0+100mg/kg/日：体重増加抑制、血清中トリグリセリド減少・グロブリン減少・AST 増加、肝細胞肥大、変異肝細胞巣、胆管過形成、肝単細胞壊死 無毒性量（雌雄）：15+10mg/kg/日未満
イヌ	3 ヵ月間 経口	雌雄 0+0 雌雄 0.3+1 雌雄 3+1 雌雄 3+10 雌雄 30+10 雌雄 0+10	0.3+1mg/kg/日以上：血清中コレステロール減少・トリグリセリド減少・ALT 増加、肝細胞質好酸性変化 3+1mg/kg/日以上：血清中アルブミン減少 3+10mg/kg/日以上：血清中 AST 増加・ALP 増加・総蛋白減少、肝細胞肥大、クッパー細胞肥大、胆管過形成 0+10mg/kg/日：血清中コレステロール減少・トリグリセリド減少・ALT 増加、肝細胞質好酸性変化、胆管過形成 無毒性量：0.3+1mg/kg/日未満

a：エゼチミブの投与量+アトルバスタチンの投与量

(3) 遺伝毒性試験 [74), 75), 76)]

エゼチミブとアトルバスタチンとの混合物で実施した細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験のいずれにおいても、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、変異原性又は染色体異常の誘発性はみられなかった。また、併用投与により実施したマウスの小核試験の結果も陰性であった。以上より、エゼチミブとアトルバスタチンの併用において遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [77), 78)]

母動物に毒性所見がみられた用量で、ラットの試験では胎児に発育抑制（体重減少及び骨化遅延）が、ウサギの試験では骨格奇形が認められた。

動物種	投与期間 投与経路	投与量[a] （mg/kg/日）	主な試験成績
ラット	妊娠 6 日～ 19 日 経口	0+0 1000+27.1 1000+54.3 1000+108.6 0+108.6	<母動物> 1000+27.1 mg/kg/日以上：便の退色 1000+108.6 mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量減少 無毒性量（一般毒性）：1000+54.3 mg/kg/日 無毒性量（生殖能）：1000+108.6 mg/kg/日 <胎児> 1000+108.6 mg/kg/日：体重減少、骨化遅延 無毒性量：1000+54.3 mg/kg/日
ウサギ	妊娠 7 日～ 19 日 経口	0+0 1000+5.5 1000+27.3 1000+54.5 0+54.5	<母動物> 1000+5.5 mg/kg/日以上：便の退色、糞便減少、摂餌量減少 1000+54.5 mg/kg/日：体重増加抑制 無毒性量（一般毒性）：1000+5.5 mg/kg/日未満 無毒性量（生殖能）：1000+54.5 mg/kg/日 <胎児> 1000+5.5 mg/kg/日以上：骨格奇形 無毒性量：1000+5.5 mg/kg/日未満

a：エゼチミブの投与量+アトルバスタチンの投与量

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アトーゼット®配合錠 LD　処方箋医薬品
製剤：アトーゼット®配合錠 HD　処方箋医薬品
　　注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エゼチミブ　該当しない
　　日本薬局方　アトルバスタチンカルシウム水和物　該当しない

2. 有効期間

有効期間：LD 30 箇月、HD 29 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 光及び酸化を避けるため、PTP シートのまま保存し、服用直前に PTP シートから取り出すこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：エゼチミブ、アトルバスタチンカルシウム水和物、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、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレスチラミン、コレスチミド等

7. 国際誕生年月日

2013 年 5 月 3 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アトーゼット® 配合錠 LD	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00965000	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 23 日
アトーゼット® 配合錠 HD	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00966000	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 23 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2023 年 6 月 7 日

再審査結果：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。

11. 再審査期間

4 年（2017 年 9 月 27 日～2021 年 9 月 26 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アトーゼット®配合錠 LD	2189101F1020	2189101F1020	125841703（オルガノン）	622584101
			125841702（バイエル薬品）	
アトーゼット®配合錠 HD	2189101F2026	2189101F2026	125842403（オルガノン）	622584201
			125842402（バイエル薬品）	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

1. 引用文献

1）社内資料：薬物相互作用試験(P00460)（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.2.2）
2）寺本民生、他. 臨床医薬. 2017; 33: 551-67.
3）寺本民生、他. 臨床医薬. 2017; 33: 655-69.
4）Yamamoto A, et al. Atherosclerosis. 2006; 186: 126-31.(PMID：16043185)
5）Gagné C, et al. Circulation. 2002; 105: 2469-75.(PMID：12034651)
6）Davis HR Jr, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 2032-8.(PMID：11742881)
7）Davis HR Jr, et al. Metabolism. 2001; 50: 1234-41.(PMID：11586500)
8）van Heek M, et al. Eur J Pharmacol. 2001; 415: 79-84.(PMID：11245855)
9）社内資料：薬理試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.2.1）
10）Altmann SW, et al. Science. 2004; 303: 1201-4.(PMID：14976318)
11）Davis HR Jr, et al. J Biol Chem. 2004; 279: 33586-92.(PMID：15173162)
12）Garcia-Calvo M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 8132-7.(PMID：15928087)
13）Sudhop T, et al. Circulation. 2002; 106: 1943-8.(PMID：12370217)
14）Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 2125-34.(PMID：12505224)
15）Melani L, et al. Eur Heart J. 2003; 24: 717-28.(PMID：12713766)
16）Ballantyne CM, et al. Circulation. 2003; 107: 2409-15.(PMID：12719279)
17）舩津敏之、 他. 薬理と治療. 1998; 26: 1435-41.
18）Schectman G, et al. Ann Intern Med. 1996; 125: 990-1000.(PMID：8967711)
19）Awan Z, et al. Clin Chem. 2014; 60: 1380-9.(PMID：25248569)
20）Patel SB. Curr Cardiol Rep. 2004; 6: 439-42.(PMID：15485605)
21）Huff MW, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 2433-8.(PMID：16973966)
22）van Heek M, et al. Br J Pharmacol. 2001; 134: 409-17.(PMID：11564660)
23）田中秀行、 他. 薬理と治療. 1998; 26: 1451-4.
24）Bocan TM, et al. Atherosclerosis. 1994; 111: 127-42.(PMID：7840808)
25）Burnett JR, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17: 2589-600.(PMID：9409231)
26）Bisgaier CL, et al. J Lipid Res. 1997; 38: 2502-15.(PMID：9458274)
27）荒井幸規、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1475-86.
28）鈴木雅徳、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1469-74.
29）舩津敏之、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1443-50.
30）Funatsu T, et al. Atherosclerosis. 2001; 157: 107-15.(PMID：11427209)
31）角田裕俊、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1461-8.
32）社内資料：生物学的同等性試験-1（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
33）社内資料：生物学的同等性試験-2（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
34）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 407-15.
35）社内資料：食事の影響試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
36）Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 467-94.(PMID：15871634)
37）社内資料：フェノフィブラートとの相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
38）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006; 46: 328-36.(PMID：16490809)
39）社内資料：シクロスポリン投与症例における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
40）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006; 46: 321-7.(PMID：16490808)
41）社内資料：コレスチラミンとの相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
42）社内資料：制酸剤との相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
43）van Heek M, et al. Br J Pharmacol. 2000; 129: 1748-54.(PMID：10780982)
44）根本裕之、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1133-45.

45）社内資料：ラットおよびイヌにおける薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.3.2）
46）Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002; 30: 430-7.(PMID：11901097)
47）社内資料：胆汁中排泄（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.6）
48）根本裕之、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1147-64.
49）社内資料：ラットにおける胎盤・胎児移行性（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.4.3）
50）社内資料：ラットにおける乳汁移行性（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.6.3）
51）社内資料：ラットにおける組織中放射能分布（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.4.1）
52）社内資料：ラットにおける反復経口投与毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.1.3）
53）社内資料：がん原性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.5）
54）根本裕之、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1229-40.
55）Lennernäs H. Clin Pharmacokinet. 2003; 42: 1141-60.(PMID：14531725)
56）大石紫満子、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1253-66.
57）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 397-406.
58）Stern RH, et al. J Clin Pharmacol. 1997; 37: 816-9.(PMID：9549635)
59）第十七改正 日本薬局方解説書
60）Black AE, et al. Drug Metab Dispos. 1999; 27: 916-23.(PMID：10421619)
61）社内資料：*In vitro*薬物相互作用試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2.3.2）
62）Amundsen R, et al. Drug Metab Dispos. 2010; 38: 1499-504.(PMID：20519340)
63）Boyd RA, et al. J Clin Pharmacol. 2000; 40: 91-8.(PMID：10631627)
64）Wu X, et al. Pharm Res. 2000; 17: 209-15.(PMID：10751037)
65）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
66）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
67）三上洋、他. 臨床医薬. 2007; 23: 427-35.
68）大石紫満子、他. 薬理と治療. 1998; 26: 1295-305.
69）Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005; 26: 897-905.(PMID：15781429)
70）McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1584-7.(PMID：16630994)
71）社内資料：肝臓・胆汁への影響（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.8）
72）社内資料：毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.3）
73）社内資料：胆汁コレステロールへの影響（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.8）
74）社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.6.6.4.1）
75）社内資料：ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.6.6.4.2）
76）社内資料：マウス小核試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.6.6.4.3）
77）社内資料：ラットにおける生殖発生毒性試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.6.6.6.2）
78）社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.6.6.6.4）

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2018年7月現在、本剤は55の国と地域で承認されている。

なお、現 Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.（MSD）による米国での本剤の販売は、2015 年にビジネス上の理由により中止が決定された。販売中止の決定は、本剤及びその有効成分（エゼチミブ及びアトルバスタチン）の有効性又は安全性プロファイルに懸念が生じたためではない。

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg又は10mg/20mg）を食後に経口投与する。

オーストラリアでの承認状況（2024年4月時点）

国　　名	オーストラリア
会　社　名	Organon Pharma Pty Limited
販　売　名	ATOZET® 10mg/10mg ATOZET® 10mg/20mg ATOZET® 10mg/40mg ATOZET® 10mg/80mg
剤形・含量	エゼチミブ／アトルバスタチンとして、10mg/10mg、10mg/20mg、10mg/40mg 又は10mg/80mg を含有するフィルムコーティング錠
承認年月日	2015年2月4日
効能・効果	① 心血管疾患の予防 ② 原発性高コレステロール血症 ③ ホモ接合体性家族性高コレステロール血症
用法・用量	原発性高コレステロール血症： 1日用量の範囲は10mg/10mg/日～10mg/80mg/日とし、通常は、10mg/10mg又は10mg/20mgを1日1回投与する。食事の有無に関係なく、一日中いつでも投与できる。 冠状動脈性心疾患： 急性冠症候群の既往を伴う冠状動脈性心疾患患者で、アトルバスタチンを投与して効果不十分な場合に投与する。投与中のアトルバスタチンの用量にエゼチミブ10mgを加えた量を投与する。 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症： 1日用量の範囲は10mg/40mg/日又は10mg/80mg/日とし、他の脂質低下療法（LDLアフェレーシスなど）の補助療法として、又は脂質低下療法を実施できない場合に投与する。

オーストラリア添付文書　2023年10月版より引用

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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。エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与において、ラットで胎児の発育抑制、ウサギで骨格奇形が認められている。アトルバスタチンの動物実験において、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 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。［2.3 参照］

9.6 授乳婦

投与しないこと。エゼチミブでは、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。アトルバスタチンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。［2.3 参照］

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D（2023 年 10 月 TGA* database）

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

オーストラリア添付文書　2023 年 10 月版

Use in pregnancy

Pregnancy Category D

The definition of Pregnancy Category D is drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human foetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

ATOZET is contraindicated in pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hypercholesterolaemia. Cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential components for foetal development (including synthesis of steroids and cell membranes). ATOZET should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential. If the patient becomes pregnant while taking this drug, therapy should be

discontinued and the patient apprised of the potential hazard to the foetus (see **Section 4.3 Contraindications**).

Ezetimibe

No clinical data on exposed pregnancies are available. Ezetimibe crossed the placenta in rats and rabbits. There was no evidence of foetal abnormalities in rats dosed with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe by oral gavage during organogenesis, corresponding to exposures of about 1 and 7 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe respectively, based on AUC. There was an increase in the incidence of extra thoracic ribs in rabbits at doses of 250 to 1000 mg/kg/day, corresponding to exposures of 0.5 to 1 times and 100 to 150 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe, respectively. The relevance of this finding to humans is not known.

Ezetimibe in combination with statins, including atorvastatin, in rats and rabbits resulted in higher exposures to ezetimibe and/or statins than either drug administered alone. Skeletal malfunctions (hemivertebrae in rats and shortened /filamentous tail associated with fused and reduced number of caudal vertebrae in rabbits) and other less severe foetal abnormalities were observed in rats and rabbits dosed with ezetimibe/statin combinations during organogenesis.

Embryofoetal studies in rats showed no adverse foetal effects of oral ezetimibe/fenofibrate doses corresponding to 5 times (total ezetimibe) and 38 times (fenofibric acid) the anticipated human plasma exposure at the maximum recommended doses. In similar studies in rabbits, a No Effect Level for embryotoxicity was established at ca. 90 times (total ezetimibe) and 32 times (fenofibric acid) anticipated human exposure levels.

Atorvastatin

Since HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, they may cause foetal harm when administered to pregnant women.

HMG-CoA reductase inhibitors are contraindicated in pregnancy. The risk of foetal injury outweighs the benefits of HMG-CoA reductase inhibitor therapy during pregnancy.

Atorvastatin crosses the rat placenta and reaches a level in foetal liver equivalent to that in maternal plasma. Animal reproduction studies showed no evidence of teratogenic activity in rats or rabbits at oral doses up to 300 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, respectively. Increased post-implantation loss, decreased foetal weight and increased skeletal variations were observed in rats dosed at 100-300 mg/kg/day and rabbits dosed at 50-100 mg/kg/day. In a peri/post natal study, rats dosed at 225 mg/kg/day showed an increased incidence of stillbirths, decreases in birthweight, an increased incidence of dilated renal pelvis, increased postnatal mortality, suppression of pup growth, retardation of physical development and abnormal behavioural development; some of these effects were also observed at the non-maternotoxic dose of 100 mg/kg/day; the plasma AUC for HMG-CoA reductase inhibitory activity at the no effect dose level of 20 mg/kg/day was similar to that in humans dosed at 80 mg/day.

In two series of 178 and 143 cases where pregnant women took a HMG-CoA reductase inhibitor (statin) during the first trimester of pregnancy serious foetal abnormalities occurred in several cases. These included

limb and neurological defects, spontaneous abortions and foetal deaths. The exact risk of injury to the foetus occurring after a pregnant woman is exposed to HMG-CoA reductase inhibitor has not been determined. The current data do not indicate that the risk of foetal injury in women exposed to HMG-CoA reductase inhibitors is high. If a pregnant woman is exposed to a HMG-CoA reductase inhibitor she should be informed of the possibility of foetal injury and discuss the implications with her pregnancy specialist.

Use in lactation

ATOZET

ATOZET is contraindicated in nursing mothers. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, women who are nursing should not take ATOZET (see **Section 4.3 Contraindications**).

No studies in lactating animals have been conducted with the combination of ezetimibe and atorvastatin.

Ezetimibe

Studies in rats have shown that ezetimibe is excreted in milk. Ezetimibe had no effects on pup development in rats treated with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe during late pregnancy and lactation. Drug exposures (based on AUC) in pups were approximately 1.5% and 50% of maternal exposures for ezetimibe and total ezetimibe respectively. It is not known whether ezetimibe is excreted into human breast milk.

Atorvastatin

In rats, plasma concentrations of atorvastatin are similar to those in milk. It is not known whether atorvastatin is excreted in human milk.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜参考＞

オーストラリア添付文書　2023 年 10 月版

Paediatric use

There are insufficient data for the safe and effective administration of ATOZET in paediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。
以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト（オルガノン）
https://organonpro.com/ja-jp/product/zetiafamily/index/

医療関係者向け製品サイト（バイエル薬品）
https://pharma-navi.bayer.jp/atozet

製造販売元
オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

販売元
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

2024 年 6 月改訂