

総合製品情報概要



薬価基準収載

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

アトゼット[®]配合錠LD

エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠

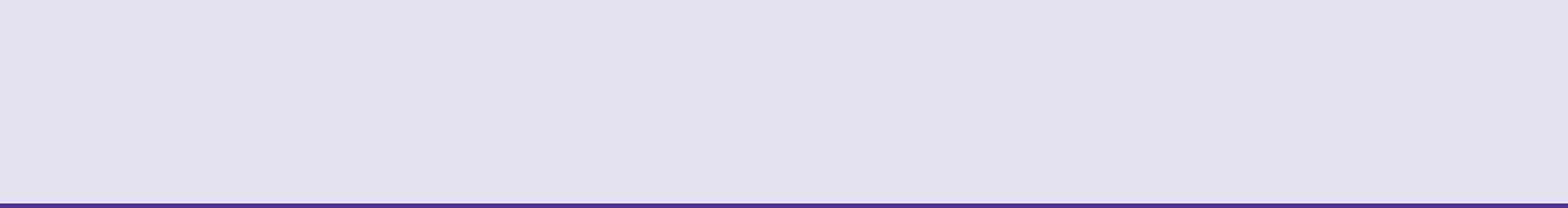
Atozet.

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

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]





CONTENTS

開発の経緯	2
アトゼット® 配合錠の製品特性	3
製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	4
臨床成績	12
1. 国内第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(P383試験)	12
2. 高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験(P384試験)	16
3. 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第Ⅲ相非盲検併用投与試験 (JPC-02-335-32試験)	20
4. 副作用	21
薬物動態	22
1. 血漿中濃度推移	22
2. 薬物相互作用	26
3. 分布	26
4. 代謝	27
5. 排泄	27
6. 腸肝循環	28
薬効薬理	29
1. 作用機序	29
2. 臨床薬理試験	30
3. 非臨床試験	31
安全性薬理試験及び毒性試験	32
1. 安全性薬理試験	32
2. 毒性試験	32
有効成分に関する理化学的知見	33
製剤学的事項	34
取扱い上の注意	34
包装	35
関連情報	35
主要文献	36
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	37



開発の経緯

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要受取
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

アトーゼット®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錠です。

エゼチミブは、米国シエリング・ブラウ社（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低下させます。

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3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A(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。

本邦における動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、高コレステロール血症を含む脂質異常症の治療は、生活習慣の改善（食事療法、運動療法、禁煙など）を基本とし、それでも血清脂質値が改善されない場合には、薬物療法の適用の是非を考慮するとされています。高LDLコレステロール(LDL-C)血症の薬物療法では、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。脂質異常症などの生活習慣病は、複数の疾患（高血圧や糖尿病等）を合併する場合があります。合併している疾患数に応じて患者の服用する薬剤錠数は多くなります。そのため、1日あたりの服薬錠数を減らすことのできる配合錠は、患者の利便性向上に貢献できると考えられます。

MSD株式会社（会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた）がエゼチミブとアトルバスタチンカルシウム水和物の配合剤であるアトーゼット®配合錠の製造販売承認を取得し、2021年10月現在、40ヵ国以上で発売されています。

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、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・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。

1 アトゼット®は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錠です (p29)。

[製剤写真] (実物大)



2 アトゼット®は1剤でコレステロールの小腸での吸収と肝臓での合成を阻害する作用を有します (p29)。

3 アトゼット®はアトルバスタチン単剤治療でLDL-C管理目標値*¹未達成の患者において、LDL-C低下効果を示しました (p17)。

また、アトゼット®配合錠LDの投与52週時のLDL-C管理目標値達成率(副次評価項目:サブグループ解析)は、カテゴリーⅢ*²の患者では89.1%(41/46例)、冠動脈疾患の既往患者では71.4%(15/21例)でした (p18)。

* 1: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版記載のLDL-C管理目標値

* 2: 糖尿病、慢性腎臓病(CKD)、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患(PAD)のいずれかがある場合など

4 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、重症筋無力症が報告されています。

主な副作用(発現頻度1%以上)は、ALT増加でした。

詳細は電子添文の副作用及び臨床試験の安全性の結果をご参照ください。

製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

2024年6月改訂(第5版)

2. 禁忌

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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	

3.2 製剤の性状

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	表面  長径：14.5mm 短径：5.8mm
	裏面 	裏面 
	側面  厚さ：4.5mm	側面  厚さ：4.5mm
識別コード	353	333

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理学的知見製剤学的事項
取扱い上の注意包装
関連情報主要受取
製造販売業者の
氏名・名称及び住所

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

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。

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。

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。



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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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]

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。

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]



製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

開発の経緯

アトーゼント®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要献
氏名は称及び住所
製造販売業者の

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]

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。

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 _{0-24hr} 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-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CYP3A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	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-∞} ：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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、 $AUC_{0-\infty}$: 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_{0-72hr} 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_{0-24hr} : -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 : コレステミド コレステラミン等 [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_{0-24hr} : +3.6%、 CLr : 129→128mL/min、アトルバスタチン80mg投与で C_{max} : +20.0%、 AUC_{0-24hr} : +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_{0-24hr} : +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

開発の経緯

アトゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装/
関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名及名称及び住所



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]

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]

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、ALP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、血中コレチゾール増加、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

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。

15. その他の注意

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^{1),2)}。[8.8参照]

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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。[8.8参照]

開発の経緯

アトゼットの
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文獻
製造販売業者の
氏名及名称及び住所



臨床成績

本試験は併用投与による試験ですが、アトーゼット®配合錠の承認時申請資料として提出され、アトーゼット®配合錠のデータとして評価された国内第Ⅲ相試験です。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」はp4-11をご参照ください。

1. 国内第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(P383試験)^{6,7)}

6) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P383試験)
7) 寺本 民生 他. 臨床医薬 2017; 33(7): 551-567.

利益相反：本論文の著者のうち2名は、MSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガン株式会社に承継させた。以下同様)の本臨床試験 Scientific Advisory Committeeの外部科学専門家医師として関与した。著者のうち7名はMSD株式会社の社員である。

1. 試験概要

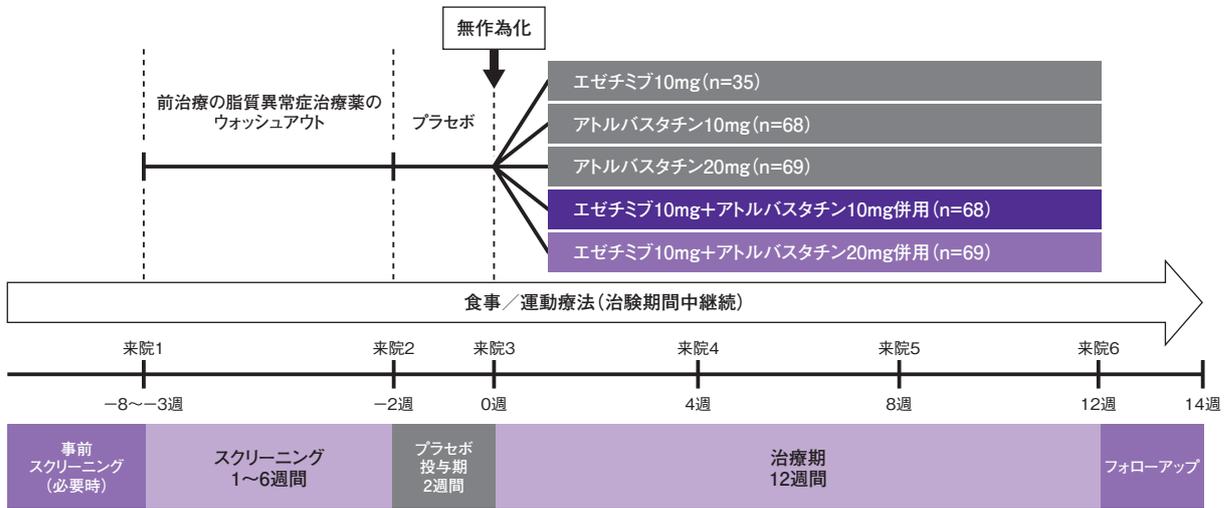
目的：日本人高コレステロール血症患者に対するエゼチミブ+アトルバスタチン12週間併用投与における有効性と安全性について検討

試験デザイン：無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検比較試験(第Ⅲ相臨床試験)

対象：日本人高コレステロール血症患者 309例

投与方法：エゼチミブ10mg、アトルバスタチン10mg、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併用のいずれかを1日1回12週間経口投与。

試験デザイン



評価項目：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 (検証的な解析項目)

探索的評価項目：・治療期 4 及び 8 週時の LDL-C のベースラインからの変化率

・治療期 12 週時の LDL-C の脂質管理目標値^{*1)}の達成率

・治療期 4、8 及び 12 週時の TC、HDL-C、non-HDL-C、TG 及び Apo B のベースラインからの変化率 など。

安全性評価項目：有害事象の発現率 など。

*1：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版記載の LDL-C 管理目標値

解析計画：エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用群の治療期 4、8、12 週時における LDL-C、HDL-C、non-HDL-C、TG のベースラインからの変化率について、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用群と、エゼチミブ10mg 及びアトルバスタチン10mg の各単剤群を比較した。また、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン20mg併用群は、エゼチミブ10mg、アトルバスタチン20mg の各単剤群、及びエゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用群と比較した。

検定方法は、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 モデルを用いた。LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、反応変数、投与群及びリスク管理区分を説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて評価し、オッズ比を推定し検定した。

有効性については FAS^{*2)}を対象として解析

*2：FASは、無作為割付後に治験薬が1回以上投与され、ベースラインまたは投与後のデータがある被験者からなる。

2. 安全性(安全性解析対象集団)

副作用発現率は、エゼチミブ10mg群 35例中1例(2.9%)、アトルバスタチン10mg群 68例中0例(0%)、アトルバスタチン20mg群 69例中1例(1.4%)、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用群 68例中1例(1.5%)、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン20mg併用群 69例中3例(4.3%)であった。副作用は、エゼチミブ10mg群は血中CK増加1例(2.9%)、アトルバスタチン20mg群はAI-P増加1例(1.4%)、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用群は腹部膨満、ALT増加、AST増加、AI-P増加、γ-GTP増加各1例(1.5%)、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン20mg併用群はALT増加2例(3.0%)、便秘、胃炎各1例(1.4%)であった。死亡例を含む重篤な副作用や投与中止に至った副作用は認められなかった。

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

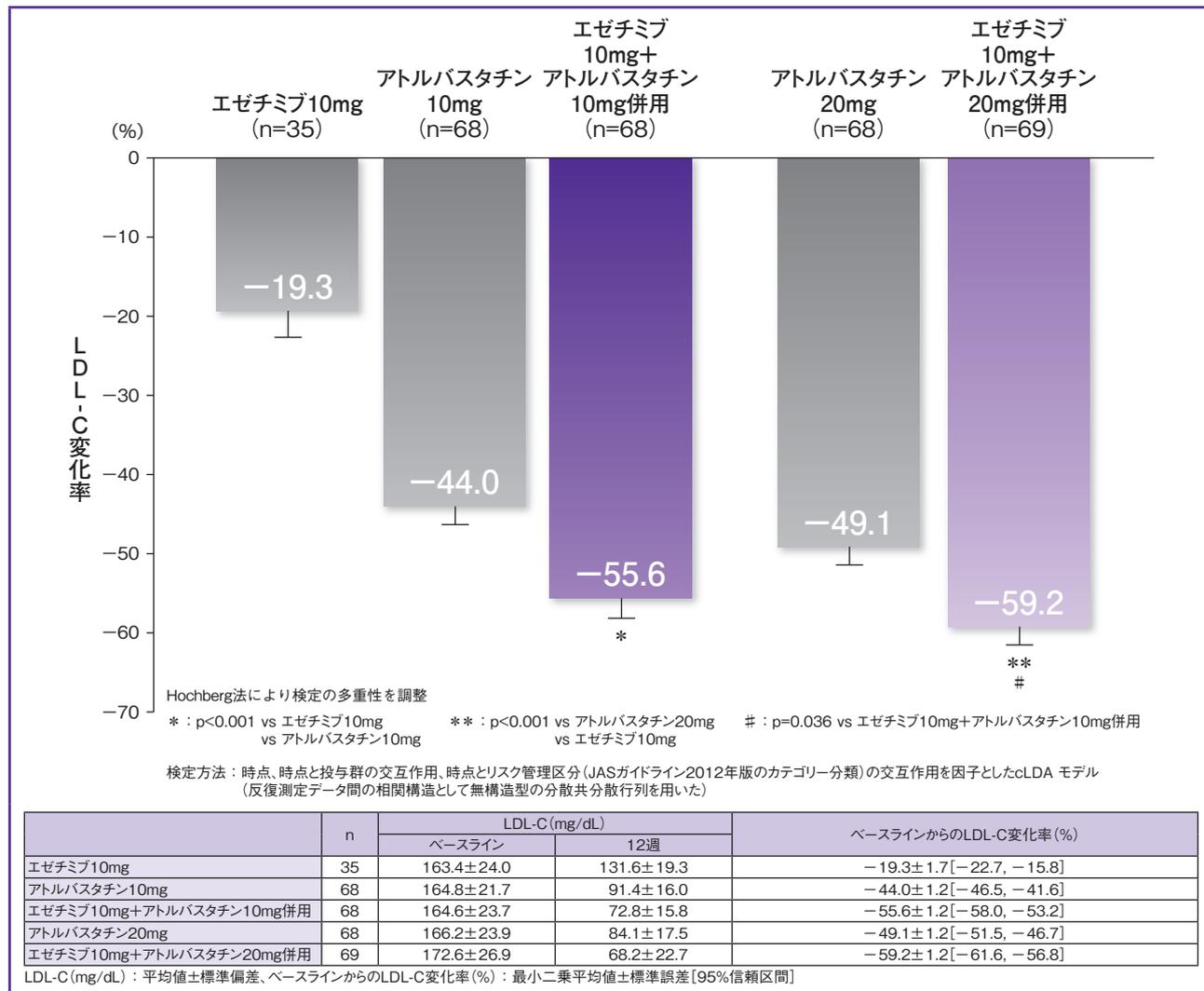
包装
関連情報

主要献
氏名登録番号

3. ベースラインからのLDL-C変化率(12週時) [主要評価項目(検証的解析結果)]

LDL-C変化率は、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用が-55.6%、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン20mg併用が-59.2%でした。また、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用群はエゼチミブ10mg群及びアトルバスタチン10mg群と比較して、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン20mg併用群はエゼチミブ10mg群、アトルバスタチン20mg群と比較して、有意にLDL-Cを低下させました(いずれも $p < 0.001$ 、cLDAモデル、検証的な解析結果)。

◆ ベースラインからのLDL-C変化率



6, 7) より作図

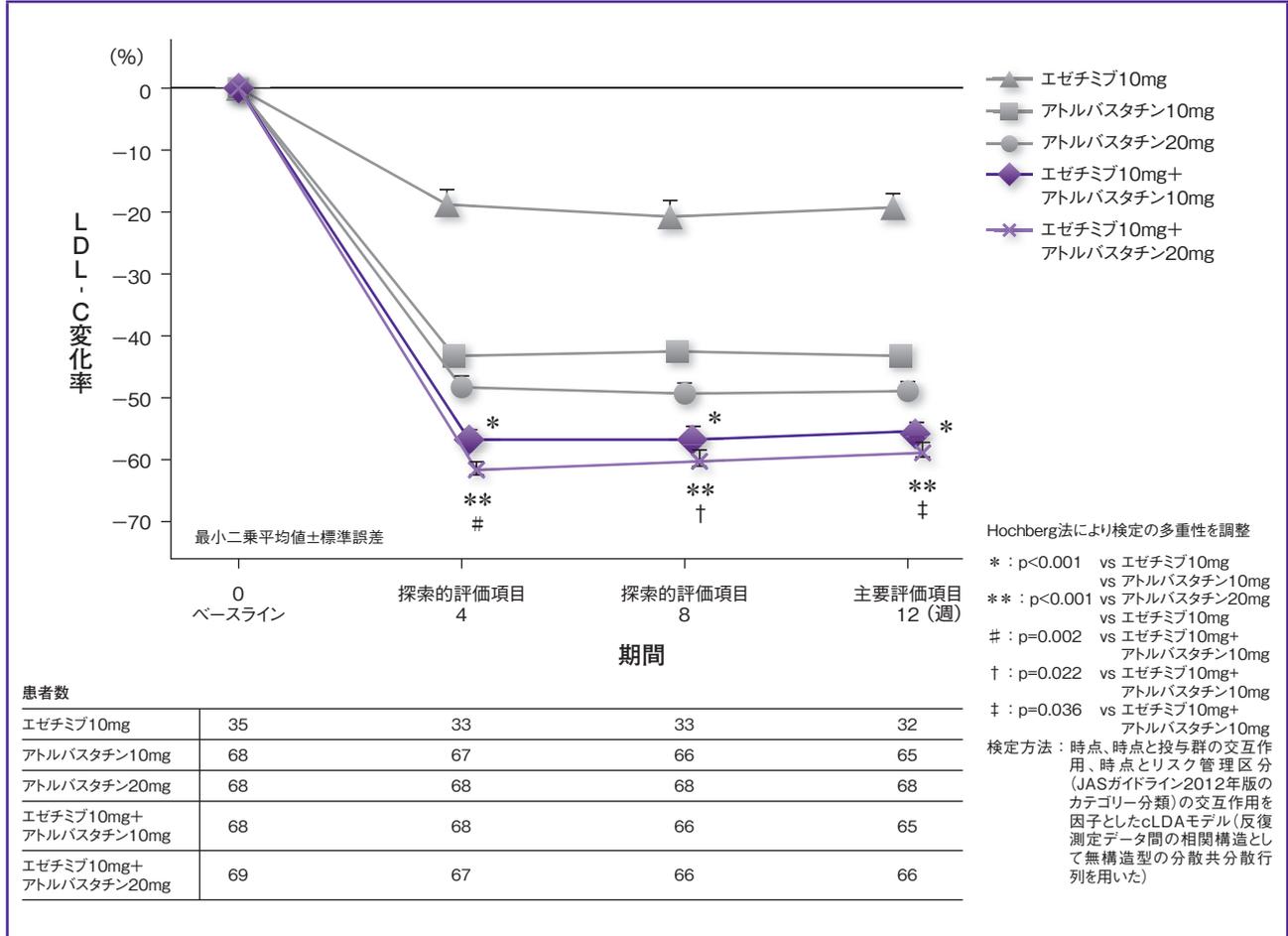
5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
- 5.1 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないこと。
7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
- 7.2 原則として、エゼチミブ10mg及びアトルバスタチンとして10mgを併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして10mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD(エゼチミブ/アトルバスタチンとして10mg/10mg)の適用を検討すること。
- 7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びアトルバスタチンとして20mgを併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして20mg又はエゼチミブ/アトルバスタチンとして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。
8. 重要な基本的注意 (抜粋)
- 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]
- 8.4 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]



4. ベースラインからのLDL-C変化率(4, 8週時[探索的評価項目]、12週時[主要評価項目]、 検証的解析結果)

LDL-C変化率は、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併用ともにベースラインに比べ下図のように推移しました。

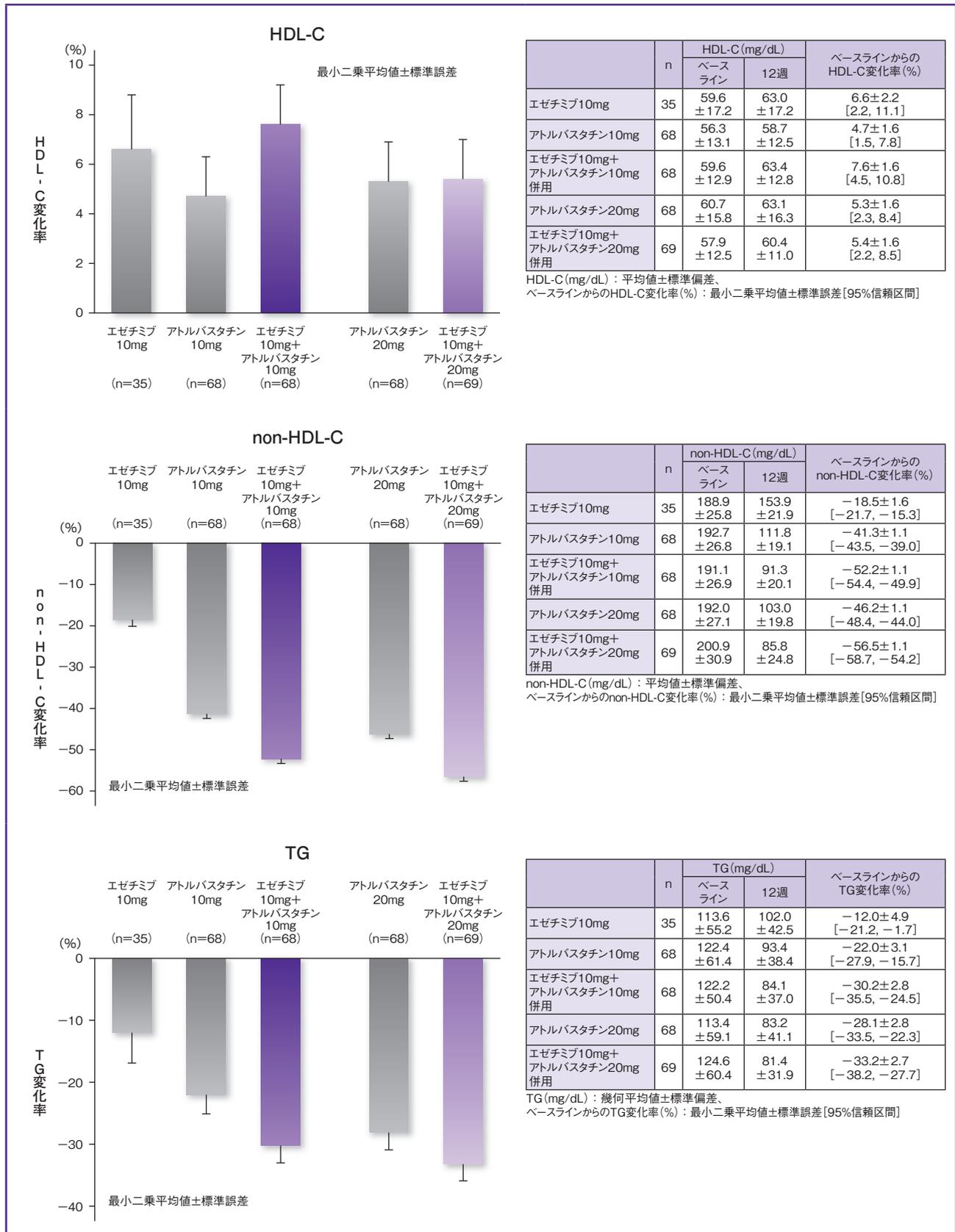
◆ ベースラインからのLDL-C変化率



6, 7)より作図

5. HDL-C、non-HDL-C、TG変化率(12週時)[探索的評価項目] 参考情報

◆ ベースラインからのHDL-C、non-HDL-C、TG変化率



6. 7) より作図

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文獻
製造販売業者の
氏名及名称及び住所



臨床成績

本試験はエゼチミブ10mgからアトーゼット®配合錠LDへの切り替えを含みますが、アトーゼット®配合錠の承認時申請資料として提出され評価された国内第Ⅲ相試験です。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」はp4-11をご参照ください。

2. 高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験(P384試験)^{8,9)}

8) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験 (P384試験)
9) 寺本 民生 他. 臨床医薬 2017; 33(8): 655-669.

利益相反：本論文の著者のうち2名は、MSD株式会社(会社分割によりウイメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた。以下同様)の本臨床試験 Scientific Advisory Committeeの外部科学専門家医師として関与した。著者のうち5名はMSD株式会社の社員である。

1. 試験概要

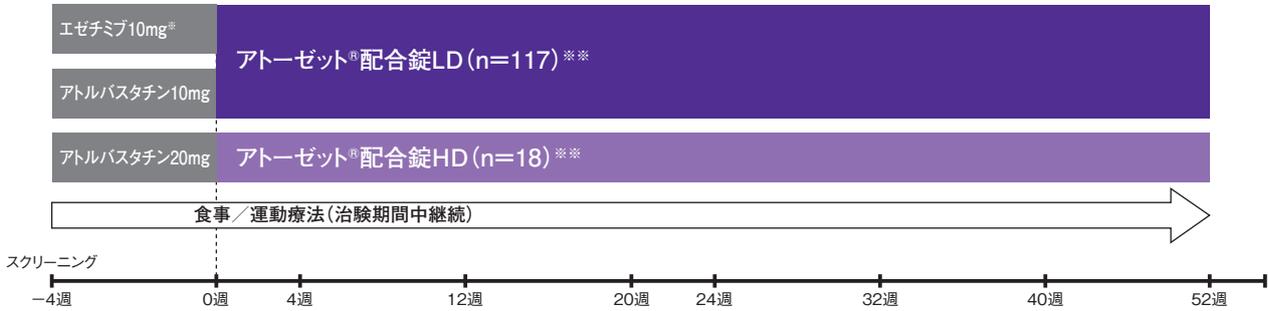
目的：エゼチミブまたはアトルバスタチン単剤治療でLDL-Cの脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象に、アトーゼット®配合錠LD(エゼチミブ10mg/アトルバスタチン10mg配合錠)及びHD(エゼチミブ10mg/アトルバスタチン20mg配合錠)の長期投与の安全性及び忍容性を検討

試験デザイン：多施設共同非盲検長期投与試験(第Ⅲ相臨床試験)

対象：高コレステロール血症患者及びFHヘテロ患者 135例(アトーゼット®配合錠LD 117例、アトーゼット®配合錠HD 18例)

投与方法：アトーゼット®配合錠LDまたはアトーゼット®配合錠HDを1日1回1錠52週間経口投与。

試験デザイン



※：エゼチミブ10mgからの切り替えは、用法及び用量に関連する注意に未記載のため紹介していない。

※※：原則として、用量は52週間変更しなかった。ただし、12週間以上継続投与後にLDL-Cの脂質管理目標値の未達や医師の判断により、アトーゼット®配合錠LDからアトーゼット®配合錠HDへの増量あるいはアトーゼット®配合錠HDに他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

評価項目：主要評価項目：有害事象の発現率 など

副次評価項目：・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の脂質管理目標値^{*1)}の達成率

※1：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版記載のLDL-C管理目標値

解析計画：安全性及び忍容性について、臨床的観点から評価した。また有効性は各用量を52週間投与した際の平均値、標準誤差及び95%信頼区間(CI)を開始用量別に算出した。さらに、事前に設定された年齢、性別、前治療の脂質異常症治療薬などの各部分集団別LDL-Cの変化率と、リスク区分別の脂質管理目標値達成率についてサブグループ解析を行った。リスク区分は、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版の「冠動脈疾患の一次予防のための絶対リスクに基づく管理区分」によるカテゴリーI、II、IIIと、冠動脈疾患の既往(二次予防)、家族性高コレステロール血症に分類した。

有効性についてはFAS^{*2)}を対象として解析した。

※2：FASは、治験薬が1回以上投与され、ベースラインまたは投与後のデータがある被験者からなる。

2. 安全性(安全性解析対象集団)[主要評価項目]

有害事象の発現率は全体で135例中113例；83.7%[アトーゼット®配合錠LD群：97例(82.9%)、アトーゼット®配合錠HD群：16例(88.9%)]であり、主な有害事象は鼻咽頭炎57例；42.2%[アトーゼット®配合錠LD群：50例(42.7%)、アトーゼット®配合錠HD群：7例(38.9%)]であった。重篤な有害事象は、アトーゼット®配合錠LD群で7例9件(脳梗塞、崩壊ヘルニア、虚血性大腸炎、膜性糸球体腎炎、尿管結石症、狭心症、進行性核上性麻痺、心筋虚血及び挫傷)、アトーゼット®配合錠HD群で2例3件(肺の悪性新生物、硬膜外血腫、硬膜下血腫)であった。投与中止に至った有害事象は、アトーゼット®配合錠LD群で4例5件(脳梗塞、子宮内膜症、膜性糸球体腎炎、尿管結石症、挫傷)、アトーゼット®配合錠HD群で1例1件(肺の悪性新生物)であり、死亡例はなかった。また、副作用(本剤との因果関係を否定できない有害事象)は認められなかった。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
 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。
 8. 重要な基本的注意(抜粋)
 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]

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

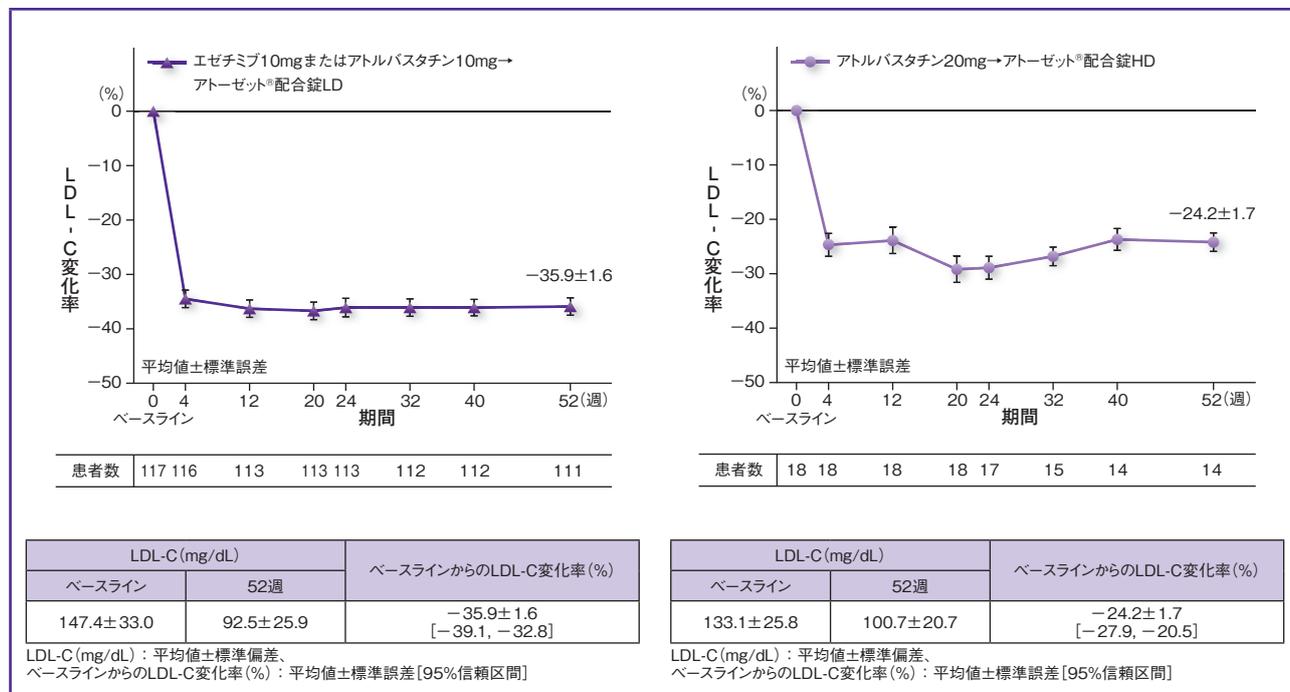
包装
関連情報

主要献
製造販売業者の
氏名(名称)及び住所

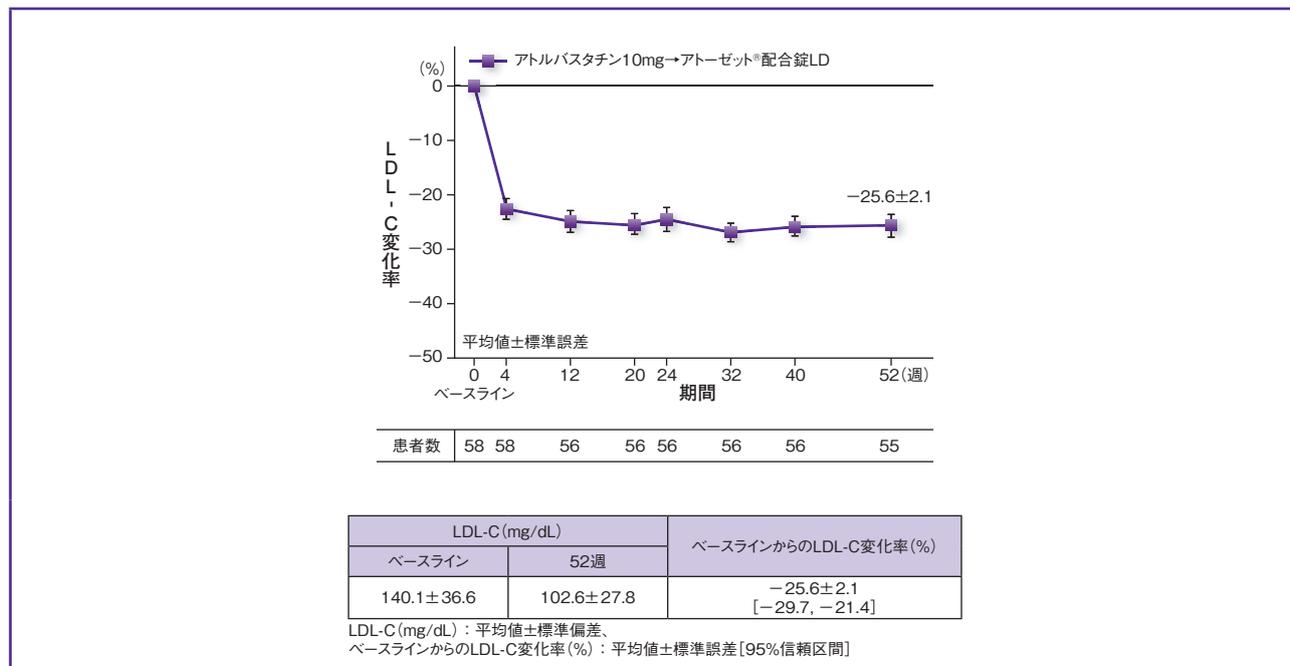
3. ベースラインからのLDL-C変化率(52週時)[副次評価項目]

エゼチミブまたはアトルバスタチン単剤治療でLDL-C管理目標値未達成の患者において、アトゼット®配合錠LD及びHD投与52週時のLDL-Cはそれぞれ、35.9%及び24.2%低下しました。

◆ ベースラインからのLDL-C変化率



◆ 前治療の脂質異常症治療薬別ベースラインからのLDL-C変化率[サブグループ解析]



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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。



4. LDL-C管理目標値達成率(52週時)[副次評価項目]

52週時のLDL-C管理目標値達成率*は、アトーゼット®配合錠LD群で83.8%、HD群で50.0%でした。アトーゼット®配合錠LDのリスクカテゴリー#毎のLDL-C管理目標値達成率は、カテゴリーⅢが89.1%、冠動脈疾患の既往患者が71.4%でした。

◆ 52週時のLDL-C管理目標値達成率

	n	n (%)	95%信頼区間
アトーゼット®配合錠LD	111	93(83.8)	[75.6, 90.1]
アトーゼット®配合錠HD	14	7(50.0)	[23.0, 77.0]

◆ 52週時のアトーゼット®配合錠LD及びHDのリスクカテゴリー毎におけるLDL-C管理目標値達成率[サブグループ解析]

	リスクカテゴリー毎におけるLDL-C管理目標値達成率									
	カテゴリーⅠ (<160mg/dL)		カテゴリーⅡ (<140mg/dL)		カテゴリーⅢ (<120mg/dL)		冠動脈疾患の既往 (<100mg/dL)		FHヘテロ (<100mg/dL)	
	n	割合	n	割合	n	割合	n	割合	n	割合
アトーゼット®配合錠LD	9	9/9例	24	22/24例 (91.7%)	46	41/46例 (89.1%)	21	15/21例 (71.4%)	11	6/11例 (54.5%)
アトーゼット®配合錠HD	—	—	1	1/1例	—	—	6	4/6例	7	2/7例

FH：家族性高コレステロール血症

*：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版記載のLDL-C管理目標値

#：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版記載のリスクカテゴリー

カテゴリーⅠ：NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患による死亡確率（絶対リスク）が0.5%未満かつ低HDL-C血症、早発性冠動脈疾患家族歴、耐糖能異常がない場合など

カテゴリーⅡ：NIPPON DATA80による10年間の冠動脈疾患による死亡確率（絶対リスク）が0.5%以上2.0%未満かつ低HDL-C血症、早発性冠動脈疾患家族歴、耐糖能異常がない場合など

カテゴリーⅢ：糖尿病、慢性腎臓病（CKD）、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患（PAD）のいずれかがある場合など

5. HDL-C、non-HDL-C、TG変化率(52週時)[副次評価項目] 参考情報

◆ ベースラインからのHDL-C、non-HDL-C、TG変化率

HDL-C

	n	HDL-C (mg/dL)		ベースラインからの変化率(%)
		ベースライン	52週	
アトゼット®配合錠LD	111	51.9±9.8	54.3±10.5	5.1±1.1 [2.9, 7.2]
アトゼット®配合錠HD	14	55.8±18.9	56.1±17.8	1.6±2.8 [-4.5, 7.6]

HDL-C (mg/dL) : 平均値±標準偏差、ベースラインからの変化率(%) : 平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

non-HDL-C

	n	non-HDL-C (mg/dL)		ベースラインからの変化率(%)
		ベースライン	52週	
アトゼット®配合錠LD	111	173.0±35.6	112.9±28.5	-33.5±1.5 [-36.5, -30.5]
アトゼット®配合錠HD	14	156.7±23.9	120.1±22.5	-23.5±1.6 [-26.9, -20.1]

non-HDL-C (mg/dL) : 平均値±標準偏差、ベースラインからの変化率(%) : 平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

TG

	n	TG (mg/dL)		ベースラインからの変化率(%)
		ベースライン	52週	
アトゼット®配合錠LD	111	127.9±59.2	102.3±51.7	-17.1±2.6 [-22.2, -12.0]
アトゼット®配合錠HD	14	117.9±59.7	97.1±57.7	-16.7±5.6 [-28.8, -4.6]

TG (mg/dL) : 平均値±標準偏差、ベースラインからの変化率(%) : 平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

開発の経緯

アトゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文獻
製造販売業者の
氏名及び住所



臨床成績

本試験はエゼチミブ10mg+スタチン併用による試験ですが、アトーゼット®配合錠の承認時申請資料として提出され評価された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国内第Ⅲ相臨床試験です。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」はp4-11をご参照ください。

3. 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第Ⅲ相非盲検併用投与試験(JPC-02-335-32試験)¹⁰⁾

承認申請時評価資料：10) Yamamoto A et al. *Atherosclerosis* 2006; 186(1): 126-131.

1. 試験概要

目的：アトルバスタチンまたはシンバスタチン投与中のホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者にエゼチミブを併用投与した際の有用性を評価

試験デザイン：第Ⅲ相多施設共同併用投与非盲検試験(第Ⅲ相臨床試験)

対象：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16歳以上の外来のホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者で、下記の条件を満たした6例
①LDLアフェレーシスを1～2週間に1回の頻度で実施している。
②HMG-CoA還元酵素阻害剤を一定の用法・用量で服用している。

投与方法：エゼチミブ10mgを12週間併用投与

評価項目：主要評価項目：ベースラインから投与終了後までのLDL-C変化率
副次評価項目：ベースラインから投与終了後までのTC、HDL-C、TGの変化率

解析計画：各測定時の値は、MMRM(Mixed effect Models for Repeated Measures、繰り返し測定混合効果モデル)に従って解析し、経時的に有意差が認められた場合は、Dunnett法により、投与前と測定時点での比較を行った。

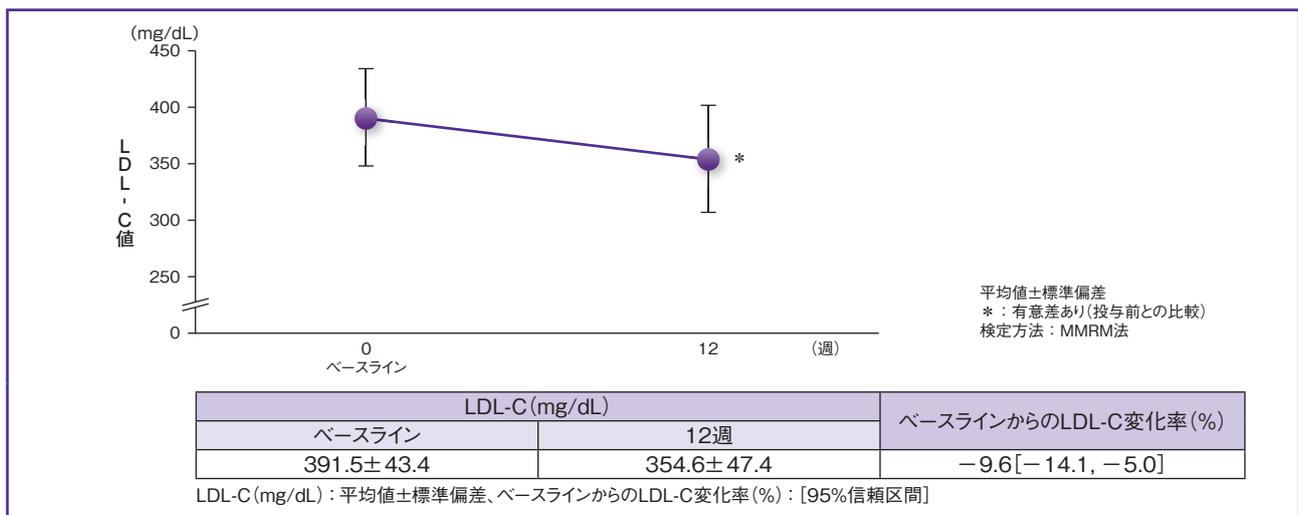
2. 安全性

臨床検査値異常を含む副作用は、6例中3例(50%)に8件認められた。主な副作用は疲労2例(33.3%)、嘔気、咳嗽、食欲減退、AST増加、ALT増加、尿中蛋白陽性が各1例(16.7%)であった。死亡例を含む重篤な副作用や投与中止に至った副作用は認められなかった。

3. LDL-C変化率[主要評価項目]

LDLアフェレーシス施行中で、HMG-CoA還元酵素阻害剤服用中のホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対し、エゼチミブを12週間投与した結果、ベースラインからのLDL-C変化率は-9.6%[95%信頼区間：-14.1, -5.0]でした。

◆ HMG-CoA還元酵素阻害剤にエゼチミブ追加投与後のLDL-Cの推移(%)



10) より作図

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
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
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。
5.3 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。
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。
8. 重要な基本的注意(抜粋)
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]

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
有効成分に関する
製剤学的事項
及び毒性試験
理知的知見
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要献
氏名は称名係
製造販売業者の

4. 副作用

国内の第Ⅲ相臨床試験では、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。副作用の内訳は腹部膨満1例(0.4%)、便秘1例(0.4%)、胃炎1例(0.4%)、ALT増加3例(1.1%)、AST増加1例(0.4%)、AI-P増加1例(0.4%)、γ-GTP増加1例(0.4%)でした。

(承認時)

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、間質性肺炎が報告されています。

◆ 副作用発現頻度(臨床検査値異常含む)[承認時]

	アトーゼット®配合錠LD	アトーゼット®配合錠HD	アトーゼット®配合錠全投与
安全性評価対象例数	185	87	272
副作用発現例数	1	3	4
副作用発現率	0.5%	3.4%	1.5%

副作用の種類	例数*	%	例数*	%	例数*	%
胃腸障害	1	0.5	1	1.1	2	0.7
腹部膨満	1	0.5	0	0.0	1	0.4
便秘	0	0.0	1	1.1	1	0.4
胃炎	0	0.0	1	1.1	1	0.4
臨床検査値異常	1	0.5	2	2.3	3	1.1
ALT増加	1	0.5	2	2.3	3	1.1
AST増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4
AI-P増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4
γ-GTP増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4

*同一症例で発現した副作用を含む

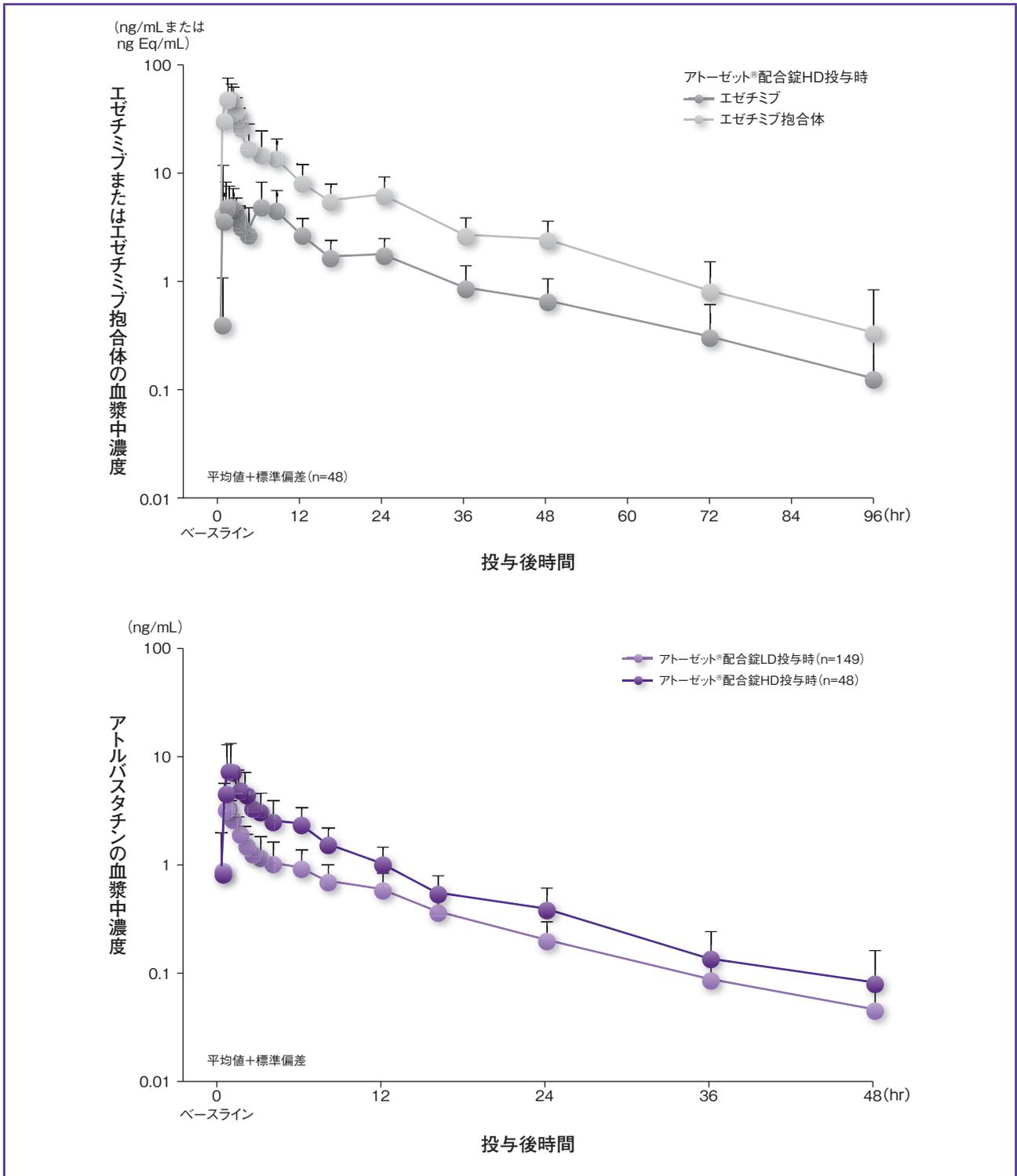


1. 血漿中濃度

1. 生物学的同等性試験^{11, 12)}

健康成人男女に、アトーゼット®配合錠LD(エゼチミブ/アトルバスタチンとして10mg/10mg : 149例)及びHD(エゼチミブ/アトルバスタチンとして10mg/20mg : 48例)あるいは同用量のエゼチミブ10mg及びアトルバスタチン10mgまたは20mg併用をクロスオーバー法により絶食下で経口投与しました。本剤投与時のエゼチミブ、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は以下のとおりでした。本剤と同用量のエゼチミブ10mg及びアトルバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められました。

◆ 健康成人における空腹時アトーゼット®配合錠LD及びHDの単回経口投与後の血漿中濃度推移^{11, 12)}



◆ アトーゼット®配合錠またはエゼチミブ+アトルバスタチン併用を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ^{11, 12)}

アトーゼット®配合錠LD		エゼチミブ		アトルバスタチン	
		アトーゼット®配合錠(149例)	併用(150例)	アトーゼット®配合錠(149例)	併用(150例)
AUC _{0-last} [†] (ng·hr/mL)	GM [95%CI]	92.2 [87.2, 97.5]	91.0 [85.9, 96.5]	18.8 [17.8, 19.8]	19.1 [18.0, 20.2]
C _{max} [†] (ng/mL)	GM [95%CI]	5.78 [5.38, 6.21]	5.58 [5.20, 5.99]	3.85 [3.56, 4.15]	3.91 [3.60, 4.24]
AUC _{0-∞} [†] (ng·hr/mL)	GM [95%CI]	97.4 [91.7, 103.5]	95.8 [90.0, 101.9]	19.7 [18.6, 20.7]	20.0 [18.9, 21.2]
T _{max} (hr)	中央値 (最小値, 最大値)	1.5 (0.48, 24.0)	1.5 (0.48, 16.0)	0.75 (0.23, 6.00)	0.52 (0.23, 4.02)
t _{1/2} [§] (hr)	GM (幾何%CV)	18.2 (48)	17.7 (48)	10 (33)	10 (37)

アトーゼット®配合錠HD		エゼチミブ		アトルバスタチン	
		アトーゼット®配合錠(48例)	併用(48例)	アトーゼット®配合錠(48例)	併用(48例)
AUC _{0-last} [†] (ng·hr/mL)	GM [95%CI]	97.3 [86.6, 109]	94.8 [85.0, 106]	39.3 [35.9, 43.2]	39.3 [35.2, 43.9]
C _{max} [†] (ng/mL)	GM [95%CI]	7.65 [6.73, 8.68]	7.25 [6.34, 8.29]	9.53 [8.22, 11.0]	10.3 [8.72, 12.3]
AUC _{0-∞} [†] (ng·hr/mL)	GM [95%CI]	107 [95.0, 120]	101 [90.0, 112]	41.3 [37.6, 45.3]	40.8 [36.5, 45.6]
T _{max} (hr)	中央値 (最小値, 最大値)	1.5 (0.500, 8.03)	2.25 (0.500, 8.02)	0.875 (0.500, 4.00)	0.875 (0.250, 4.00)
t _{1/2} [§] (hr)	GM (幾何%CV)	19.2 (45)	17.8 (50)	9.63 (34)	9.27 (28)

GM: 幾何平均値, CI: 信頼区間
 †: 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
 §: 幾何平均値及び幾何%CV[100×sqrt(exp(s²)-1)]で算出; ここでs²は自然対数尺度での分散の推定値

2. 連続投与(外国人データ)¹³⁾

健康成人(8例, LDL-C値≥130mg/dL)に、エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用を空腹時14日間連続投与した結果、エゼチミブのC_{max}は6.07ng/mL、AUC_{0-24hr}は75.7ng·hr/mL、アトルバスタチンのC_{max}は3.29ng/mL、AUC_{0-last}は22.1ng·hr/mLでした。

◆ 健康成人における空腹時エゼチミブ10mg+アトルバスタチン10mg併用反復経口投与後のエゼチミブ及びアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ¹³⁾

	症例数 (n)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [†] (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
総エゼチミブ	8	87.3	0.50	707
エゼチミブ抱合体	8	83.3	0.50	632
エゼチミブ	8	6.07	4.50	75.7
アトルバスタチン	8	3.29	0.75	22.1
オルトヒドロキシアトルバスタチン	8	1.62	3.00	18.8

幾何平均値、†: 中央値

<p>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。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈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。</p>
--

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要な
氏名
製造販売業者の
氏名
及び住所



3. 食事の影響¹⁴⁾

アトーゼット®配合錠LD及びHD

日本人の健康成人男性にアトーゼット®配合錠LD(13例)及びアトーゼット®配合錠HD(14例)を食後単回経口投与し食事の影響を検討しました。

空腹時と比較して、アトーゼット®配合錠LDでは食後投与のAUC_{0-last}及びC_{max}は、エゼチミブ(非抱合体)はそれぞれ5%及び14%低下し、アトルバスタチンではそれぞれ21%及び68%低下しました。アトーゼット®配合錠HDでは食後投与のAUC_{0-last}及びC_{max}は、エゼチミブ(非抱合体)はそれぞれ14%及び18%低下し、アトルバスタチンではそれぞれ23%及び47%低下しました。また、総エゼチミブのAUC_{0-last}及びC_{max}も9%及び8%低下しました。全般的に、食事の摂取はエゼチミブの薬物動態へ影響を及ぼしませんでした。

◆ 健康成人における空腹時及び食後単回経口投与後のエゼチミブ及び総エゼチミブの血漿中薬物動態パラメータ¹⁴⁾

投与薬剤	測定物質	症例数 (n)	AUC _{0-last} (ng·hr/mLまたは ng Eq·hr/mL) [§]	C _{max} (ng/mLまたは ng Eq/mL) [#]	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)	
アトーゼット®配合錠LD	エゼチミブ	空腹時	13	91.2	7.85	1.50	15.0
		食後	13	86.4	6.78	2.00	16.4
		食後/空腹時*		0.95 [0.83, 1.08]	0.86 [0.68, 1.09]	—	—
	総エゼチミブ	空腹時	13	513	77.3	1.00	15.9
		食後	13	493	84.3	2.00	17.9
		食後/空腹時*		0.96 [0.84, 1.10]	1.09 [0.98, 1.21]	—	—
アトーゼット®配合錠HD	エゼチミブ	空腹時	14	73.7	6.14	0.875	15.1
		食後	14	63.5	5.01	3.00	17.2
		食後/空腹時*		0.86 [0.78, 0.95]	0.82 [0.62, 1.07]	—	—
	総エゼチミブ	空腹時	14	501	73.7	1.00	17.6
		食後	14	456	67.5	2.75	18.9
		食後/空腹時*		0.91 [0.83, 1.00]	0.92 [0.78, 1.08]	—	—

総エゼチミブ：エゼチミブ+エゼチミブ抱合体(グルクロン酸抱合体)

幾何平均値

*：最小二乗平均に基づく幾何平均比[90%信頼区間]

§：エゼチミブ：ng·hr/mL、総エゼチミブ：ng Eq·hr/mL

#：エゼチミブ：ng/mL、総エゼチミブ：ng Eq/mL

†：中央値

◆ 健康成人における空腹時及び食後単回経口投与後のアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ¹⁴⁾

投与薬剤	症例数 (n)	AUC _{0-last} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)
アトーゼット®配合錠LD	空腹時	13	16.4	4.05	9.77
	食後	13	13.0	1.30	11.2
	食後/空腹時*		0.79 [0.68, 0.92]	0.32 [0.24, 0.43]	—
アトーゼット®配合錠HD	空腹時	14	36.5	7.22	8.54
	食後	14	28.1	3.83	10.0
	食後/空腹時*		0.77 [0.72, 0.82]	0.53 [0.39, 0.71]	—

幾何平均値

*：最小二乗平均に基づく幾何平均比[90%信頼区間]

†：中央値

4. 腎機能障害患者(外国人データ)

エゼチミブ

エゼチミブ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ました¹⁵⁾。

アトルバスタチン

腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例にアトルバスタチン10mgを1日1回2週間反復投与したとき、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しませんでした¹⁶⁾。

5. 肝機能障害患者(外国人データ)

エゼチミブ

エゼチミブ10mgを軽度、中等度また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)に単回投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害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倍高い値を示しました。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ました¹⁷⁾。

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週間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べてChild-Pugh A患者(5例)及びChild-Pugh B患者(3例)において、 C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 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ませんでした。また、血清脂質に対する作用には差がありませんでした。

6. 高齢者

エゼチミブ

エゼチミブ10mgを高齢者(12例、年齢65~75歳)に1日1回10日間反復投与したとき、非高齢対照群(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に約2.4倍の上昇が認められましたが、血漿中エゼチミブ(非抱合体)濃度のAUCに明らかな変化は認められませんでした¹⁸⁾。

18) 三上 洋 他. 臨床医薬 2007; 23(6): 427-435.

利益相反: 本論文の著者のうち3名がMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員である。

アトルバスタチン

アトルバスタチン10mgを高齢者(6例、年齢66~73歳)に単回投与したとき、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 $AUC_{0-\infty}$ に約2倍の上昇が認められましたが、 T_{max} 及び半減期に明らかな変化は認められませんでした¹⁹⁾。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

- 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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

9.3 肝機能障害患者

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]

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]



2. 薬物相互作用

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)²⁰⁾

健康成人(12例)を対象として、エゼチミブ単剤20mgと各種チトクロムP450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ませんでした。

20) Kosoglou T et al. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5): 467-494.

利益相反: 本研究はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の支援で行われた。

2. フェノフィブラートとの相互作用(外国人データ)²¹⁾

健康成人(8例、LDL-C値 \geq 130mg/dL)を対象として、フェノフィブラート200mg^{**}(1日1回)とエゼチミブ単剤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倍上昇しましたが、臨床上的意味のあるものではありませんでした。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ませんでした。

** : 日本での承認された用法・用量は、1日1回106.6~160mg、1日160mgまで

3. シクロスポリン製剤との相互作用(外国人データ)

クリアチンクリアランスが50mL/minを超え、かつ、一定用量(75~150mg1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)にエゼチミブ単剤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3.4倍高値を示しました²²⁾。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、クリアチンクリアランス: 13.2mL/min)にエゼチミブ単剤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倍高値を示しました²³⁾。健康成人(12例)を対象として、エゼチミブ単剤20mg(1日1回8日間)の連投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回投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇しました²⁴⁾。

22) Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3): 328-336.

24) Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3): 321-327.

利益相反: 本研究はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の支援で行われた。

4. コレステラミンによる影響(外国人データ)²⁵⁾

健康成人(8例、LDL-C値 \geq 130mg/dL)を対象として、コレステラミン4g^{***}(1日2回)とエゼチミブ単剤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に低下しました。

*** : 日本での承認された用法・用量は、1回9g、1日2~3回

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、エゼチミブ単剤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ませんでした。シメチジンとエゼチミブ単剤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ませんでした²⁰⁾。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)とエゼチミブ単剤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%低下しましたが、AUCへの影響は認められませんでした²⁶⁾。

20) Kosoglou T et al. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5): 467-494.

利益相反: 本研究はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の支援で行われた。

3. 分布

エゼチミブ(*in vitro*)

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、³H-エゼチミブ99.5%~99.8%、³H-エゼチミブ抱合体87.8%~92.0%でした。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ません²⁰⁾。

20) Kosoglou T et al. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5): 467-494.

利益相反: 本研究はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の支援で行われた。

アトルバスタチン (*in vitro*)

ヒト血漿中の蛋白結合率は、95.6%~99.0%以上でした²⁷⁾。

4. 代謝

エゼチミブ(外国人データ)

健康成人男性(8例)に¹⁴C-エゼチミブカプセル単剤20mgを単回投与したとき、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%)でした²⁸⁾。

28) Patrick JE et al. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(4): 430-437.

利益相反: 本論文の著者11名はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員である。

アトルバスタチン(外国人データを含む)

健康成人6例にアトルバスタチン10及び40mg単剤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ましたが、血漿中主活性代謝物はM-2でした²⁹⁾。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ます³⁰⁾。

5. 排泄

エゼチミブ

1. 尿・糞中排泄(外国人データ)

健康成人男性(外国人8例)に¹⁴C-エゼチミブカプセル単剤20mgを単回投与したとき、投与後240時間までの放射能排泄率は糞中に78%、尿中に11%でした²⁸⁾。

健康成人男性(各6例)にエゼチミブ単剤10、20、40mgを単回投与したとき、投与後72時間までのエゼチミブ(非抱合体)としての尿中排泄率は0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ(非抱合体+抱合体)排泄率は8.7%~11%でした³¹⁾。

28) Patrick JE et al. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(4): 430-437.

利益相反: 本論文著者11名はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員である。

31) 深瀬 広幸 他. *臨床医薬* 2007; 23(6): 397-406.

利益相反: 本論文著者のうち3名はMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員である。

2. 胆汁中排泄(腸肝循環)(ラット)

胆管カニューレを施した雌雄ラットに¹⁴C-エゼチミブ単剤を単回投与したとき、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%でした。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ました³²⁾。

アトルバスタチン(外国人データ)

健康成人に¹⁴C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く(<2%)、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%排泄されました。更に、¹⁴C-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ました³³⁾。

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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.8 エゼチミブとフィbrate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brate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]

15. その他の注意(抜粋)

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、血清トランスアミンナーゼの上昇(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brate単独群で4.5%、エゼチミブとフェノフィbrate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brate単独群で0.6%、エゼチミブとフェノフィbrate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brate併用における一般的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。[8.8参照]



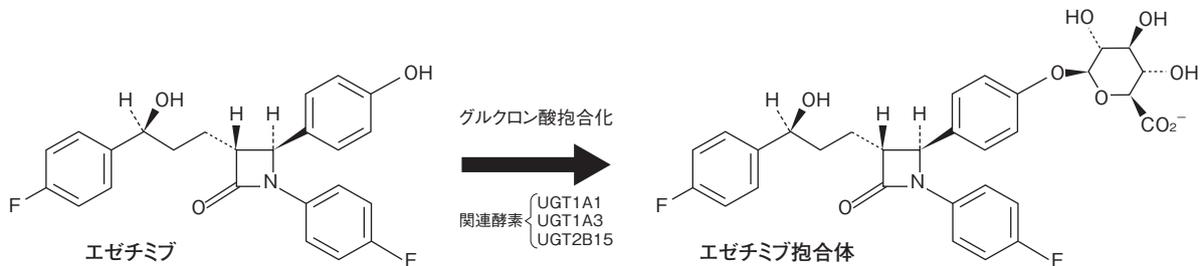
6. 腸肝循環

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内に排泄され、いわゆる腸肝循環を繰り返します²⁸⁾。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します。

- 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します。一部は吸収されずに糞中に排泄されます。
- 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ります。
- 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ます。
- 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ります。
- ⑤エゼチミブ抱合体は、小腸壁で効果を発揮するとともに徐々に腸内細菌または小腸組織由来の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します。

*：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であり、主要活性代謝物

〈エゼチミブの主要代謝経路〉



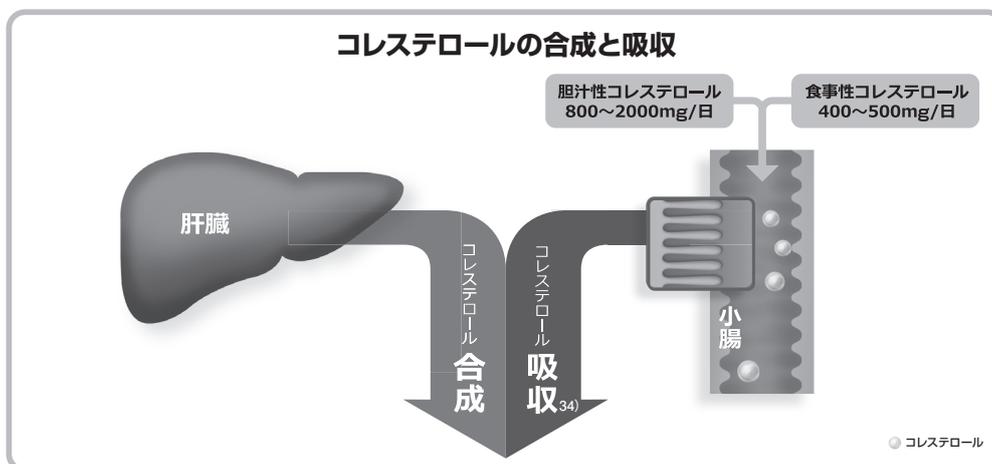
1. 作用機序

コレステロールの多くは肝臓で合成されます。脂肪酸の酸化でアセチルCoAが生成され、それを原料にHMG-CoAが産生、HMG-CoAはHMG-CoA還元酵素でメバロン酸へと変換されて、様々な代謝を受けることでコレステロールに変換されます。肝臓にプールされたコレステロールの一部は胆汁酸に代謝されて、余分なコレステロールとともに胆汁性コレステロールとして、腸管内に排泄されます。

小腸では、胆汁性コレステロールと、食事により摂取される食事性コレステロールが吸収されます。コレステロールは小腸壁細胞からNPC1L1(コレステロールトランスポーター)を介して取り込まれた後、カイロミクロンが生成され、血中に入り、代謝を経て肝臓に送られます。

アトルバスタチンは、HMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害することで、肝臓内のコレステロール合成を阻害します。エゼチミブは、小腸のNPC1L1に結合することで、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します。その結果、肝臓内ではコレステロールが減少し、コレステロール量を保つために二次的な作用としてLDL受容体が増加し、LDLが取り込まれることにより、血中のLDL-C値が低下すると考えられています。

アトーゼット®配合錠は、1剤でコレステロールの小腸での吸収と肝臓での合成を阻害する作用を有します。



アトルバスタチンによる作用機序³⁵⁾

HMG-CoA還元酵素を阻害

コレステロール合成を抑制

エゼチミブによる作用機序³⁶⁾

NPC1L1*に結合

コレステロール吸収を選択的に阻害

〈二次的な作用〉

肝臓内のコレステロール含量が低下し、補うために、LDL受容体が増加

LDL受容体を介して血中からLDLが取り込まれる



● LDL

* : NPC1L1; Niemann-Pick C1 Like 1

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文庫
製造販売者の
氏名及名称及び住所



2. 臨床薬理試験

エゼチミブ

コレステロール吸収阻害作用

高コレステロール血症患者におけるエゼチミブ投与による吸収阻害作用(海外データ)³⁷⁾

プラセボ投与時の小腸におけるコレステロール吸収率は49.8%でしたが、エゼチミブ投与によりコレステロール吸収率は22.7%となり、プラセボ投与時に比べ54%低下しました。

試験概要

対 象： 軽症～中等症の高コレステロール血症患者18例(外国人男性、LDL-C値：130～180mg/dL、TG値 ≤250mg/dL、BMI(Body Mass Index)：19～30kg/m²)

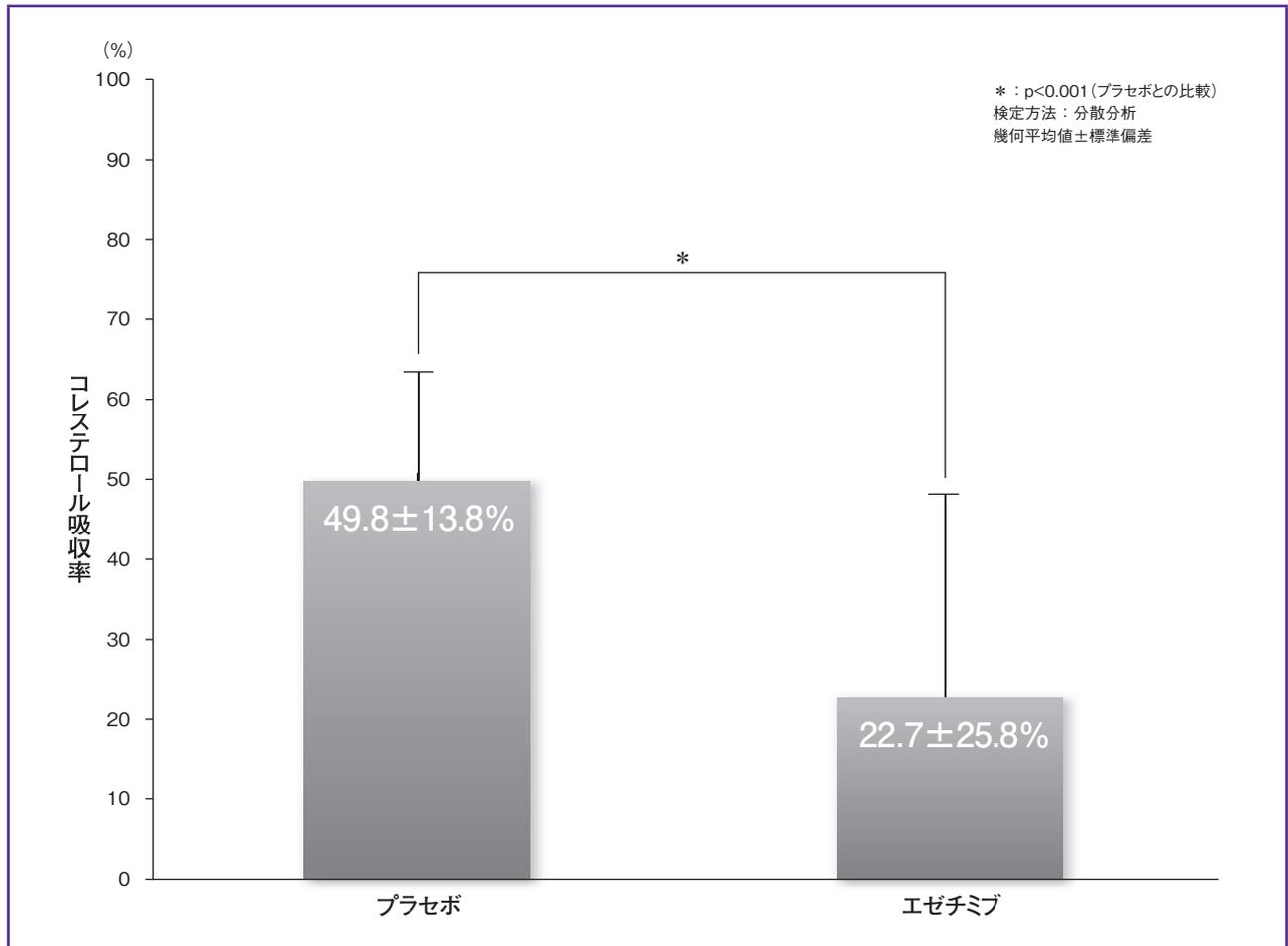
方 法： エゼチミブ10mgまたはプラセボを1日1回2週間経口投与し、小腸におけるコレステロール吸収率に及ぼす影響をクロスオーバー法により検討した。なお、コレステロール吸収率は、治療期間中に放射標識した [²H₆]コレステロール+ [²H₄]シトスタノール含有カプセルを1日3回1週間経口投与し、糞便中の放射性物質を測定した。

解 析 計 画： エゼチミブ投与とプラセボ投与の差は、分散分析(ANOVA)モデルを用いて算出した。

37) Sudhop T et al. *Circulation* 2002; 106(15): 1943-1948.

利益相反:本試験はMSP Singapore Company, LLC(Schering CorporationとMerck & Co, North Wales, Pa.との合併事業)の資金提供を受けた。

◆ 小腸におけるコレステロール吸収阻害作用



37)より作図

3. 非臨床試験

エゼチミブ

1. 血中コレステロール低下作用(イヌ、アカゲザル)

高脂飼料負荷イヌ³⁸⁾及びアカゲザル³⁹⁾を用いて、エゼチミブのコレステロール低下作用を検討したところ、エゼチミブは反復混餌投与により血漿TCの上昇を抑制しました。

利益相反：本論文の著者にMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員が含まれる。

38) Davis HR et al. *Metabolism* 2001; 50(10): 1234-1241.

利益相反：本論文の著者にMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員が含まれる。

39) van Heek M et al. *Eur J Pharmacol* 2001; 415(1): 79-84.

2. 粥状動脈硬化病変への影響(ウサギ) 参考情報

高脂飼料負荷ウサギ⁴⁰⁾を含む各種粥状動脈硬化モデル⁴¹⁾において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈または頸動脈の粥状動脈硬化病変への影響が観察されました。

利益相反：本論文の著者にMSD株式会社(会社分割によりウィメンズヘルス及びレガシーブランド関連の特定の製品の事業に関する権利義務をオルガノン株式会社に承継させた)の社員が含まれる。

41) Davis HR et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 2032-2038.

アトルバスタチン

3. コレステロール合成抑制作用(*in vitro*、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ました⁴²⁾。さら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抑制しました⁴³⁾。

4. 高脂血症モデル動物における脂質低下への影響(ウサギ、ミニブタ、マウス、ラット)

(1) コレステロール低下作用

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TC値を低下させるとともに、LDL-C値及び血漿Apo B値を低下させました^{44, 45)}。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TC値及びLDL-C値を低下させました^{46, 47)}。

(2) TGへの影響 参考情報

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高TG血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中TG値を低下させました^{45, 48)}。

5. 動脈硬化病変への影響(ウサギ) 参考情報

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ました^{44, 47)}。

6. 代謝物の薬理作用(*in vitro*)

ヒトにおける主代謝物は、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)であり、HMG-CoA還元酵素阻害活性の70%は、これら代謝物によるものです³⁰⁾。

7. リポ蛋白代謝への影響(*in vitro*、モルモット、ミニブタ、マウス、ラット) 参考情報

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、Apo B分泌量及びTG分泌量を低下させました^{49, 50)}。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、Apo B分泌量を低下させました⁵¹⁾。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-Apo B産生速度を低下させました⁴⁵⁾。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ました⁴⁶⁾。ショ糖負荷高TG血症ラットにおいて、アトルバスタチンはTG分泌速度を低下させました⁴⁸⁾。



安全性薬理試験及び毒性試験

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要受取
製造販売業者の
氏名・名称及び住所

1. 安全性薬理試験

アトーゼット®配合錠では安全性薬理試験は実施されていません。

2. 毒性試験

1. 単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)⁵²⁾

◆ エゼチミブ

動物種	投与方法	概略の致死量(mg/kg/日)
マウス	経口投与	> 5,000
ラット	経口投与	> 5,000
イヌ	経口投与	> 3,000

◆ アトルバスタチン

動物種	投与方法	50%致死量(mg/kg/日)
マウス	経口投与	> 5,000
ラット	経口投与	> 5,000
イヌ	経口投与	10、20、40、80、150、200、300及び400mg/kg/日と漸増経口投与したところ、300mg/kgで下痢等がみられましたが、死亡はみられませんでした。

2. 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)⁵³⁾

ラットの3か月間併用投与毒性試験(雄 エゼチミブ15mg/kg/日+アトルバスタチン10mg/kg/日～エゼチミブ250mg/kg/日+アトルバスタチン100mg/kg/日、雌 エゼチミブ15mg/kg/日+アトルバスタチン10mg/kg/日～エゼチミブ50mg/kg/日+アトルバスタチン100mg/kg/日)では、主な変化として体重増加抑制、血清コレステロール、TG及びグロブリンの減少、ALT、AST及びAI-Pの増加がみられました。病理検査では、肝重量増加、肝細胞肥大、肝単細胞壊死、変異肝細胞巣及び胆管過形成が認められました。

イヌの3か月間併用投与毒性試験(エゼチミブ0.3mg/kg/日+アトルバスタチン1mg/kg/日～エゼチミブ30mg/kg/日+アトルバスタチン10mg/kg/日)では、主な変化として血清コレステロール、TG、アルブミン及び総蛋白の減少、ALT、AST及びAI-Pの増加がみられ、病理検査では、肝細胞質好酸性変化、肝細胞肥大、クッパー細胞肥大及び胆管過形成が認められました。

3. 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)⁵⁴⁾

ラットの胚・胎児発生に関する試験(エゼチミブ1,000mg/kg/日+アトルバスタチン27.1mg/kg/日～エゼチミブ1,000mg/kg/日+アトルバスタチン108.6mg/kg/日)では、母動物への影響がみられた用量で、胎児に体重減少及び骨化遅延がみられましたが、催奇形性は認められませんでした。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験(エゼチミブ1,000mg/kg/日+アトルバスタチン5.5mg/kg/日～エゼチミブ1,000mg/kg/日+アトルバスタチン54.5mg/kg/日)では、母動物への影響がみられた用量で、胎児に骨格奇形(尾椎癒合、胸骨分節癒合)及び骨格変異(胸骨分節不対称)の増加がみられました(0.6%～4%)。

4. 遺伝毒性試験(*in vitro*)⁵⁵⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験の結果はいずれも陰性であり、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ないと判断されました。

有効成分に関する理化学的知見

Atozet®

一般名：エゼチミブ(Ezetimibe)

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

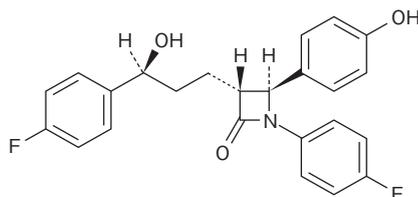
分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃

分子量：409.4

性状：白色の粉末で、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。

融点：約163°C

構造式：



一般名：アトルバスタチンカルシウム水和物(Atorvastatin Calcium Hydrate)

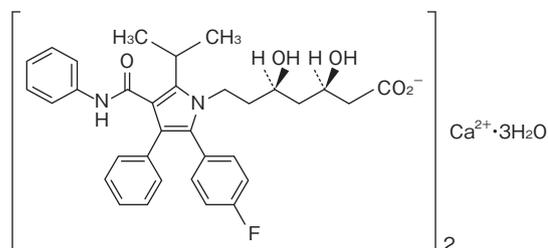
化学名：Monocalcium bis{(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate} trihydrate

分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀·3H₂O

分子量：1209.39

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、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。光によって徐々に黄白色となる。

構造式：



開発の経緯

アトゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献
製造販売業者の
氏名及び住所



製剤学的事項

開発の経緯

アトーゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要受取
製造販売業者の
氏名・名称及び住所

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 ^(*1)	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 ^(*1)	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 ^(*2)	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

(*1) 試験項目：定量法、純度試験(類縁物質)、性状及び溶出性

(*2) 試験項目：定量法、純度試験(類縁物質)、性状、溶出性及び水分

取扱い上の注意

規 制 区 分：処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

有 効 期 間：アトーゼット®配合錠LD：30箇月、アトーゼット®配合錠HD：29箇月

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。

アトゼット®配合錠LD：100錠[10錠(PTP)×10]

アトゼット®配合錠HD：100錠[10錠(PTP)×10]



開発の経緯

アトゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理学的知見

製剤学的事項/
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文獻/製造販売者の
氏名及名称及び住所

関連情報

承認番号：

アトゼット®配合錠LD：22900AMX00965000

アトゼット®配合錠HD：22900AMX00966000

承認年月：2017年9月

薬価基準収載年月：2018年4月

販売開始年月：2018年4月

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：薬機法第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。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

国際誕生年月：2013年5月



主要文献

開発の経緯

- 1) Farnier M et al. *Eur Heart J* 2005; 26(9): 897-905.
- 2) McKenney JM et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1584-1587.
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(P383試験)
- 7) 寺本 民生 他. *臨床医薬* 2017; 33(7): 551-567.
- 8) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験(P384試験)
- 9) 寺本 民生 他. *臨床医薬* 2017; 33(8): 655-669.
- 10) 承認申請時評価資料：Yamamoto A et al. *Atherosclerosis* 2006; 186(1): 126-131.

アトーゼット[®]配合錠の製品特性

- 11) 承認申請時評価資料：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)
- 12) 承認申請時評価資料：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)
- 13) 承認申請時評価資料：エゼチミブとアトルバスタチンを併用した際の薬物相互作用試験
- 14) 承認申請時評価資料：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)
- 15) 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)
- 16) Stern RH et al. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(9): 816-819.

製品情報

臨床成績

- 17) 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)
- 18) 三上 洋 他. *臨床医薬* 2007; 23(6): 427-435.
- 19) 大石 紫満子 他. *薬理と治療* 1998; 26(8): 1295-1305.

薬物動態

- 20) Kosoglou T et al. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5): 467-494.
- 21) 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)
- 22) Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3): 328-336.
- 23) 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)
- 24) Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3): 321-327.
- 25) 社内資料：コレステ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)
- 26) 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)

薬効薬理

- 27) 根本 裕之 他. *薬理と治療* 1998; 26(8): 1229-1240.
- 28) Patrick JE et al. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(4): 430-437.
- 29) 大石 紫満子 他. *薬理と治療* 1998; 26(8): 1253-1266.
- 30) Lennernäs H. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(13): 1141-1160.

安全性薬理試験及び毒性試験

- 31) 深瀬 広幸 他. *臨床医薬* 2007; 23(6): 397-406.
- 32) 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)
- 33) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 34) Turley SD et al. *Prev Cardiol* 2003 Winter; 6(1): 29-33, 64.
- 35) リピトール[®]インタビューフォーム 2023年12月改訂(第5版)

有効成分に関する理知的知見

- 36) Jia L et al. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 239-259.
- 37) Sudhop T et al. *Circulation* 2002; 106(15): 1943-1948.
- 38) Davis HR et al. *Metabolism* 2001; 50(10): 1234-1241.
- 39) van Heek M et al. *Eur J Pharmacol* 2001; 415(1): 79-84.
- 40) 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)

製剤学的事項の取扱い上の注意

- 41) Davis HR et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 2032-2038.
- 42) 船津 敏之 他. *薬理と治療* 1998; 26(9): 1435-1441.
- 43) 田中 秀行 他. *薬理と治療* 1998; 26(9): 1451-1454.
- 44) Bocan TM et al. *Atherosclerosis* 1994; 111(1): 127-142.
- 45) Burnett JR et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11): 2589-2600.

包装／関連情報

- 46) Bisgaier CL et al. *J Lipid Res* 1997; 38(12): 2502-2515.
- 47) 荒井 幸規 他. *薬理と治療* 1998; 26(9): 1475-1486.
- 48) 鈴木 雅徳 他. *薬理と治療* 1998; 26(9): 1469-1474.
- 49) 船津 敏之 他. *薬理と治療* 1998; 26(9): 1443-1450.
- 50) Funatsu T et al. *Atherosclerosis* 2001; 157(1): 107-115.

主要文献 製造販売業者の氏名は名称及び住所

- 51) 角田 裕俊 他. *薬理と治療* 1998; 26(9): 1461-1468.
- 52) 社内資料：マウス、ラット、イヌにおける単回投与毒性試験
- 53) 社内資料：ラット、イヌにおける反復投与毒性試験
- 54) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 55) 社内資料：遺伝毒性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

Atozet®

製造販売元

オルガノン株式会社

〒107-0062 東京都港区南青山1-24-3 WeWork Nogizaka

販売元

バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田2丁目4番9号

文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社 カスタマーサポートセンター

東京都港区南青山1-24-3 WeWork Nogizaka

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）

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）

開発の経緯

アトゼット®
配合錠の製品特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所



Bayer

販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)