

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



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機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、9.3.3、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 シクロスポリンを投与中の患者[10.1、16.7.2参照]

CONTENTS

開発の経緯	2
ロスゼット®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	11
1. 国内第Ⅲ相無作為化実薬対照二重盲検比較試験(P832試験)	11
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(P833試験)	15
3. 副作用	19
薬物動態	20
1. 血漿中濃度	20
2. 薬物相互作用	24
3. 吸収	26
4. 分布	27
5. 代謝	27
6. 排泄	27
7. 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

ロスゼット®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 (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤であるロスバスタチンカルシウムを含有する配合錠です。

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低下させます。

ロスバスタチンは、塩野義製薬株式会社が創製したHMG-CoA還元酵素阻害剤であり、肝臓内に能動的に取り込まれ、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抑制します。

本邦における動脈硬化性疾患予防ガイドラインは、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しています。高LDLコレステロール (LDL-C) 血症の薬物治療では、HMG-CoA還元酵素阻害剤を第一選択薬として推奨し、単剤でLDL-Cの低下が不十分な場合には、併用療法を考慮するとされています。エゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用は有効であり、併用により相加効果が得られるとされています。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) がエゼチミブとロスバスタチンカルシウムの配合剤であるロスゼット®配合錠の製造販売承認を取得し、2021年10月現在、メキシコで発売されています。

なお、エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの各単剤を1つの包装にまとめた組合せ製剤がオーストラリア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、2019年3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。

ロソゼット®配合錠の製品特性

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロソゼット®

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

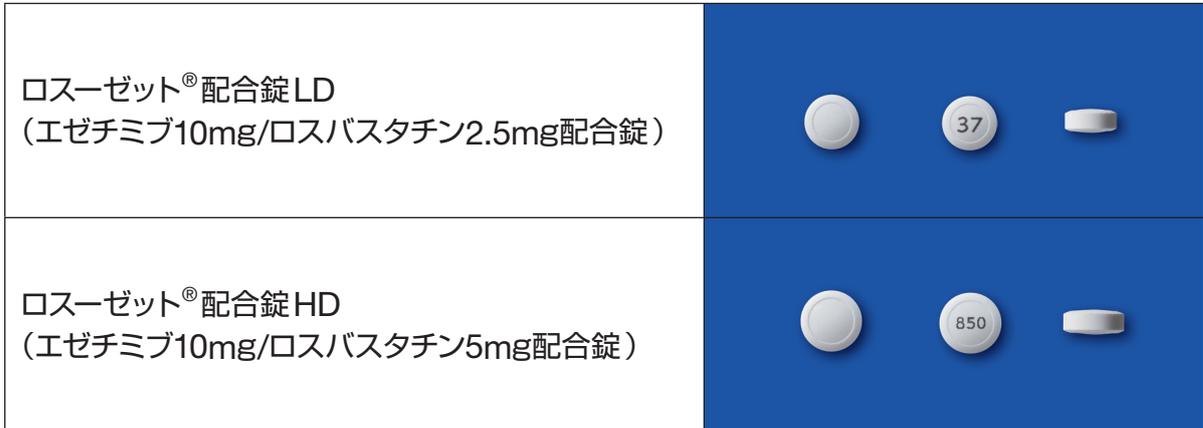
製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文獻
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

1 ロソゼット®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 ロソゼット®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抑制する作用を有します (p29)。

3 ロソゼット®配合錠はロス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 (p16)。

また、ロソゼット®配合錠の投与52週時のLDL-C管理目標値*¹達成率 (探索的評価項目: サブグループ解析) は、カテゴリーⅢ*²の患者では95.8% (46/48例)、冠動脈疾患の既往患者では90.0% (9/10例) でした (p17)。

*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、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、肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、末梢神経障害、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、肝機能検査異常でした。

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)

ロスゼット®配合錠

2024年6月改訂(第7版)

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

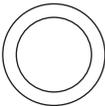
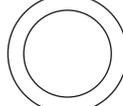
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な肝機能障害のある患者及び肝機能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸[9.3.1、9.3.3、16.6.2参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[9.5、9.6参照]
- 2.4 シクロスポリンを投与中の患者[10.1、16.7.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロスゼット®配合錠LD	ロスゼット®配合錠HD
有効成分	エゼチミブ/日本薬局方 ロスバスタチンカルシウム	
分量	10mg/2.6mg (ロスバスタチンとして2.5mg)	10mg/5.2mg (ロスバスタチンとして5mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース	

3.2 製剤の性状

販売名	ロスゼット®配合錠LD	ロスゼット®配合錠HD
剤形・色調	円形・素錠・白色	
外形	表面  直径：7.1mm	表面  直径：8.1mm
	裏面 	裏面 
	側面  厚さ：3.2mm	側面  厚さ：3.2mm
識別コード	37	850

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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

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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg)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ロスバスタチンカルシウム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。

ロスバスタチンカルシウム

通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDLコレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDLコレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDLコレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。

- 7.2 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして2.5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg)の適用を検討すること。
- 7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして5mg又はエゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤HD(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg)の適用を検討すること。
- 7.4 クレアチンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満の患者にロスバスタチンカルシウムを投与する場合には、ロスバスタチンとして2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量はロスバスタチンとして5mgとする。[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]
- 7.5 特にロスバスタチンとして20mg投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。本剤にロスバスタチンを追加した場合等、ロスバスタチンとして20mg投与開始後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的(半年に1回等)に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、エゼチミブ10mgとロスバスタチンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、エゼチミブとロス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 ロスバスタチン単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ロスバスタチンの増量後12週までの間は原則、月に1回、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。[11.1.6参照]
- 8.5 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]
- 8.6 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。
- 8.7 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。[15.1.1、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

ロス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。

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。[11.1.10 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

ロスバスタチンの血中濃度が高くなるおそれがある。[7.4、7.5、16.6.1参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

ロスバスタチンの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悪化があらわれることがある。[7.4、7.5、16.6.1参照]

9.2.3 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機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。これらの患者では、ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。[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

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。ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、肝障害又はその既往歴のある患者では、肝障害を悪化させるおそれがある。特に、Child-Pughスコアが8~9の患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度が他に比べて高かったとの報告がある。[2.2、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。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。ロスバスタチンでは、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。

10. 相互作用

ロスバスタチンは、OATP1B1及びBCRPの基質である。

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
シクロスポリン： (サンディミュン、 ネオオラル) [2.4、16.7.2 参照]	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、ロスバスタチンのAUC _{0-24hr} が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンがOATP1B1及びBCRP等の機能を阻害する可能性がある。

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 [9.2.3 参照]	フェノフィブラートとロスバスタチンの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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。	フィブラート系薬剤、ロスバスタチン共に横紋筋融解症の報告がある。 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	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、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。	危険因子：腎機能障害のある患者
アゾール系抗真菌薬： イトラコナゾール等		
マクロライド系抗生物質： エリスロマイシン等		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。また、ロスバスタチンとの併用により抗凝血作用が増強することがあるとの報告がある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にINR値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序：不明
制酸剤： 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム [16.7.2 参照]	ロスバスタチンとの併用によりロスバスタチンの血中濃度が約50%に低下することが報告されている。ロスバスタチン投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの血中濃度は非併用時の約80%であったとの報告がある。	機序：不明
ロピナビル・リトナビル アタザナビル / リトナビル ダルナビル / リトナビル グレカプレビル・ピブレンタスビル	ロスバスタチンとロピナビル・リトナビルを併用したときロスバスタチンのAUCが約2倍、C _{max} が約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約3倍、C _{max} が7倍、ダルナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約1.5倍、C _{max} が約2.4倍上昇したとの報告がある。またロスバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル ^{注1)} を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.2倍、C _{max} が約5.6倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤がOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ダクラタスビル アスナプレビル ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル	ロスバスタチンとダクラタスビル、アスナプレビル、又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル ^{注1)} を併用したとき、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	ダクラタスビル、ベクラブビルがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。また、アスナプレビルがOATP1B1、1B3の機能を阻害する可能性がある。
グラゾプレビル / エルバスビル	ロスバスタチンとグラゾプレビル ^{注1)} 及びエルバスビルを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.3倍、C _{max} が約5.5倍上昇した。	左記薬剤がBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ソホスブビル・ベルパタスビル	ロスバスタチンとベルパタスビルを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.7倍、C _{max} が約2.6倍上昇したとの報告がある。	ベルパタスビルがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ダロルタミド	ロスバスタチンとダロルタミドを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが5.2倍 ¹⁾ 、C _{max} が5.0倍上昇したとの報告がある。	ダロルタミドがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
レゴラフェニブ	ロスバスタチンとレゴラフェニブを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが3.8倍、C _{max} が4.6倍上昇したとの報告がある。	レゴラフェニブがBCRPの機能を阻害する可能性がある。
カプマチニブ塩酸塩水和物	ロスバスタチンとカプマチニブ塩酸塩水和物を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.1倍、C _{max} が約3.0倍上昇したとの報告がある。	カプマチニブ塩酸塩がBCRPの機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。
バダデュスタット	ロスバスタチンとバダデュスタットを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.5倍、C _{max} が約2.7倍上昇したとの報告がある。	バダデュスタットがBCRPの機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。
フェブキソスタット	ロスバスタチンとフェブキソスタットを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約1.9倍、C _{max} が約2.1倍上昇したとの報告がある。	フェブキソスタットがBCRPの機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。
エルトロンボバグ	ロスバスタチンとエルトロンボバグを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約1.6倍上昇したとの報告がある。	エルトロンボバグがOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ホスタマチニブナトリウム水和物	ロスバスタチンとホスタマチニブナトリウム水和物を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが1.96倍、C _{max} が1.88倍上昇したとの報告がある。	ホスタマチニブナトリウム水和物がBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ロキサデュスタット	ロスバスタチンとロキサデュスタットを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが2.93倍、C _{max} が4.47倍上昇したとの報告がある。	ロキサデュスタットがOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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

主要受取
製造販売業者の
氏名及名称及び住所

製品情報 (ドラッグ・インフォメーション)

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロソーゼット®

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
理知的知見
及び毒性試験
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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タファミジス	ロスバスタチンとタファミジスを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが1.97倍、C _{max} が1.86倍上昇したとの報告がある。	タファミジスがBCRPの機能を阻害する可能性がある。
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]	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。	機序：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。

注) 承認用量外の用量における試験結果に基づく。

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 多形紅斑 (頻度不明)

11.1.3 横紋筋融解症 (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ので、このような場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.4 ミオパチー (頻度不明)

広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.5 免疫介在性壊死性ミオパチー (頻度不明)

ロス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。

11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

肝炎、AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.7 血小板減少 (頻度不明)

[8.5参照]

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 末梢神経障害 (頻度不明)

四肢の感覚鈍麻、しびれ感等の感覚障害、疼痛、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.1.10 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
精神障害			悪夢、睡眠障害、不眠症、抑うつ
神経系障害		感覚鈍麻	しびれ、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、頭痛、浮動性めまい
心臓障害			期外収縮、動悸
胃腸障害		便秘	悪心、腹痛、口内炎、口内乾燥、嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患、痔炎、下痢、鼓腸放屁、消化不良、腹部膨満
肝胆道系障害			胆石症、胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹、紅斑	アレルギー性皮膚炎、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、苔癬様皮疹
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、四肢不快感	関節痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮、四肢痛
腎及び尿路障害			腎機能障害、蛋白尿 ^{注)}
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸痛、疼痛、疲労、浮腫（顔面・四肢）、無力症
臨床検査	ALT増加、肝機能検査異常	γ-GTP増加、HbA1c増加、血中CK増加、血中尿酸増加	AST増加、BUN増加、アミラーゼ増加、血圧上昇、血小板数減少、血中TSH増加、血中クレアチニン増加、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、血中リン増加、白血球数減少
その他			食欲減退、咳嗽、ほてり、女性化乳房

注) 原因不明の蛋白尿が持続する場合にはロスバスタチンを減量するなど適切な処置を行うこと。

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

15.1.1 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、頻り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^{2),3)}。[8.7参照]

15.1.2 海外において、ロスバスタチンを含むHMG-CoA還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾。[8.7参照]

臨床成績

本試験は併用投与による試験ですが、ロソーゼット®配合錠の承認時申請資料として提出され、ロソーゼット®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p4-10をご参照ください。

1. 国内第Ⅲ相無作為化実薬対照二重盲検比較試験 (P832試験)^{7, 8)}

7) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P832)
8) 寺本 民生 他. 臨床医薬 2017; 33 (11): 881-896.

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ン株式会社へ承継させた。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、MSD株式会社又はバイエル薬品株式会社より本論文に関連しない助成を受けた。著者のうち3名はMSD株式会社の社員である。

1. 試験概要

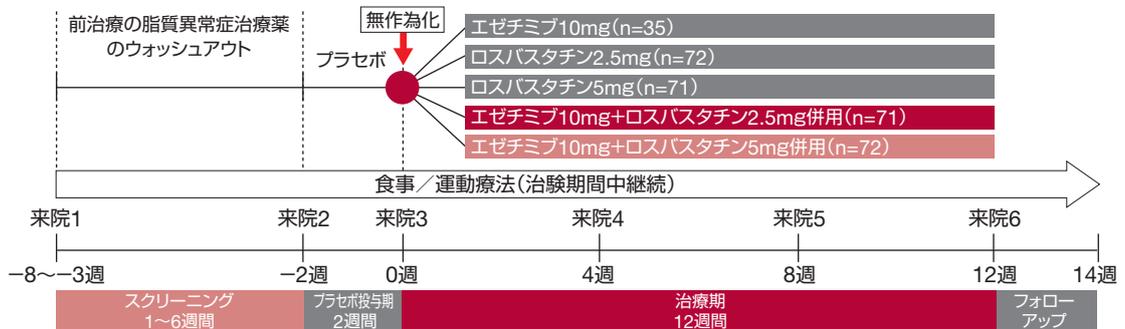
目的：日本人高コレステロール血症患者に対する、エゼチミブ+ロスバスタチン12週間併用投与における有効性と安全性について検討

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321例

投与方法：エゼチミブ10mg、ロスバスタチン2.5mg、5mg、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg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12週時のTC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B及びhs-CRP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：主要評価項目はロバスト回帰分析により解析し、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg及び5mg併用群の治療期12週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率について各単剤群と比較した。Hochbergの方法により多重性を調整した上で、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群と、エゼチミブ10mg及びロスバスタチン2.5mgの各単剤群を比較した。また、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群は、エゼチミブ10mg、ロスバスタチン5mgの各単剤群、及びエゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群と比較した。

LDL-Cの脂質管理目標値の達成率は、投与群及びリスクカテゴリーを因子、ベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を推定し検定した。その他の探索的評価項目は、主要評価項目と同様にロバスト回帰モデルを用いて評価した。ただし、TG及びhs-CRPのベースラインからの変化率は、自然対数変換した値の推定値の投与前後の差を指数変換し、投与前後の差の幾何平均-1の値を100倍して示した。ベースラインからの変化率の投与群間の差は投与群ごとに求めた変化率の差、並びに投与群間の差の95%信頼区間はデルタ法を用いて算出した。

有効性解析対象集団はFAS^{*2}とした。

※2：FASは無作為割り付け後に試験薬が1回以上投与され、ベースラインまたは投与後のデータを有する被験者からなる。

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0例(0%)、ロスバスタチン2.5mg群72例中0例(0%)、ロスバスタチン5mg群71例中2例(2.8%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群71例中7例(9.9%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群72例中3例(4.2%)であった。副作用は、ロスバスタチン5mg群は肝機能検査異常、尿中蛋白陽性各1例(1.4%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群は便秘1例(1.4%)、ALT増加2例(2.8%)、血中尿酸増加1例(1.4%)、γ-GTP増加1例(1.4%)、HbA1c増加1例(1.4%)、肝機能検査異常1例(1.4%)、発疹1例(1.4%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群はALT増加2例(2.8%)、背部痛、四肢不快感、感覚鈍麻、紅斑各1例(1.4%)であった。

死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群はALT増加及びγ-GTP増加が各1例1件、発疹1例1件、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群は背部痛1例1件であった。

開発の経緯

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

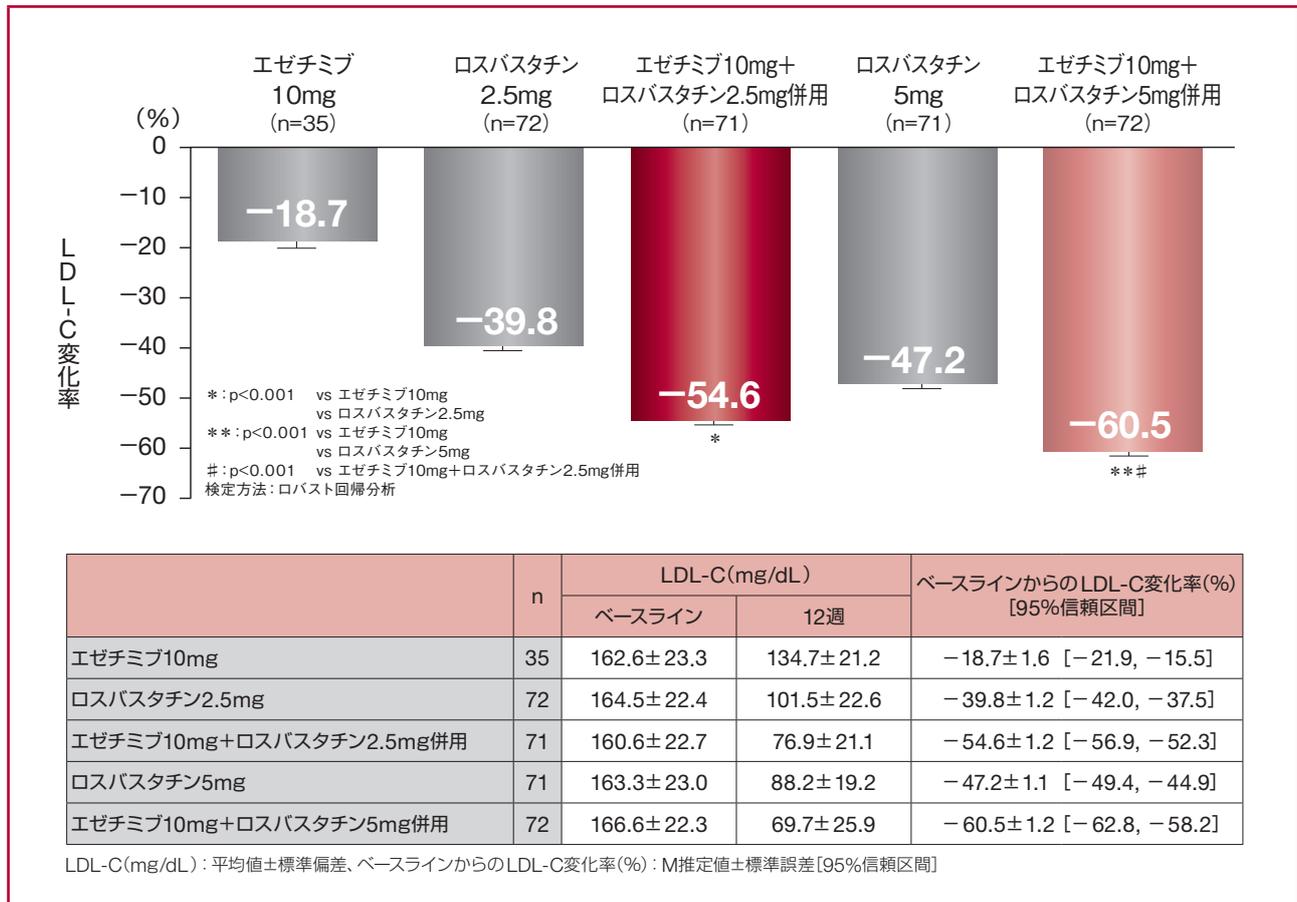
包装/関連情報

主要製造販売元の氏名/名称/住所

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)]

治療期12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率(M推定値)[95%信頼区間]は、エゼチミブ10mg群が-18.7%[-21.9、-15.5]、ロスバスタチン2.5mg群が-39.8%[-42.0、-37.5]、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群が-54.6%[-56.9、-52.3]、ロスバスタチン5mg群が-47.2%[-49.4、-44.9]及びエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群が-60.5%[-62.8、-58.2]であり、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下しました。また、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群はエゼチミブ10mg群及びロスバスタチン2.5mg群と比較して、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群はエゼチミブ10mg群、ロスバスタチン5mg群及びエゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群と比較して、有意にLDL-Cを低下させました(いずれもp<0.001、ロバスト回帰分析、検証的な解析結果)。

◆ ベースラインからのLDL-C変化率



	n	LDL-C(mg/dL)		ベースラインからのLDL-C変化率(%) [95%信頼区間]
		ベースライン	12週	
エゼチミブ10mg	35	162.6±23.3	134.7±21.2	-18.7±1.6 [-21.9, -15.5]
ロスバスタチン2.5mg	72	164.5±22.4	101.5±22.6	-39.8±1.2 [-42.0, -37.5]
エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用	71	160.6±22.7	76.9±21.1	-54.6±1.2 [-56.9, -52.3]
ロスバスタチン5mg	71	163.3±23.0	88.2±19.2	-47.2±1.1 [-49.4, -44.9]
エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用	72	166.6±22.3	69.7±25.9	-60.5±1.2 [-62.8, -58.2]

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(%) : M推定値±標準誤差[95%信頼区間]

7, 8) 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及びロスバスタチンとして2.5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg)の適用を検討すること。

7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして5mg又はエゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤HD(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg)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とロスバスタチンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、エゼチミブとロス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 ロスバスタチン単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ロスバスタチンの増量後12週までの間は原則、月に1回、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。[11.1.6参照]

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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

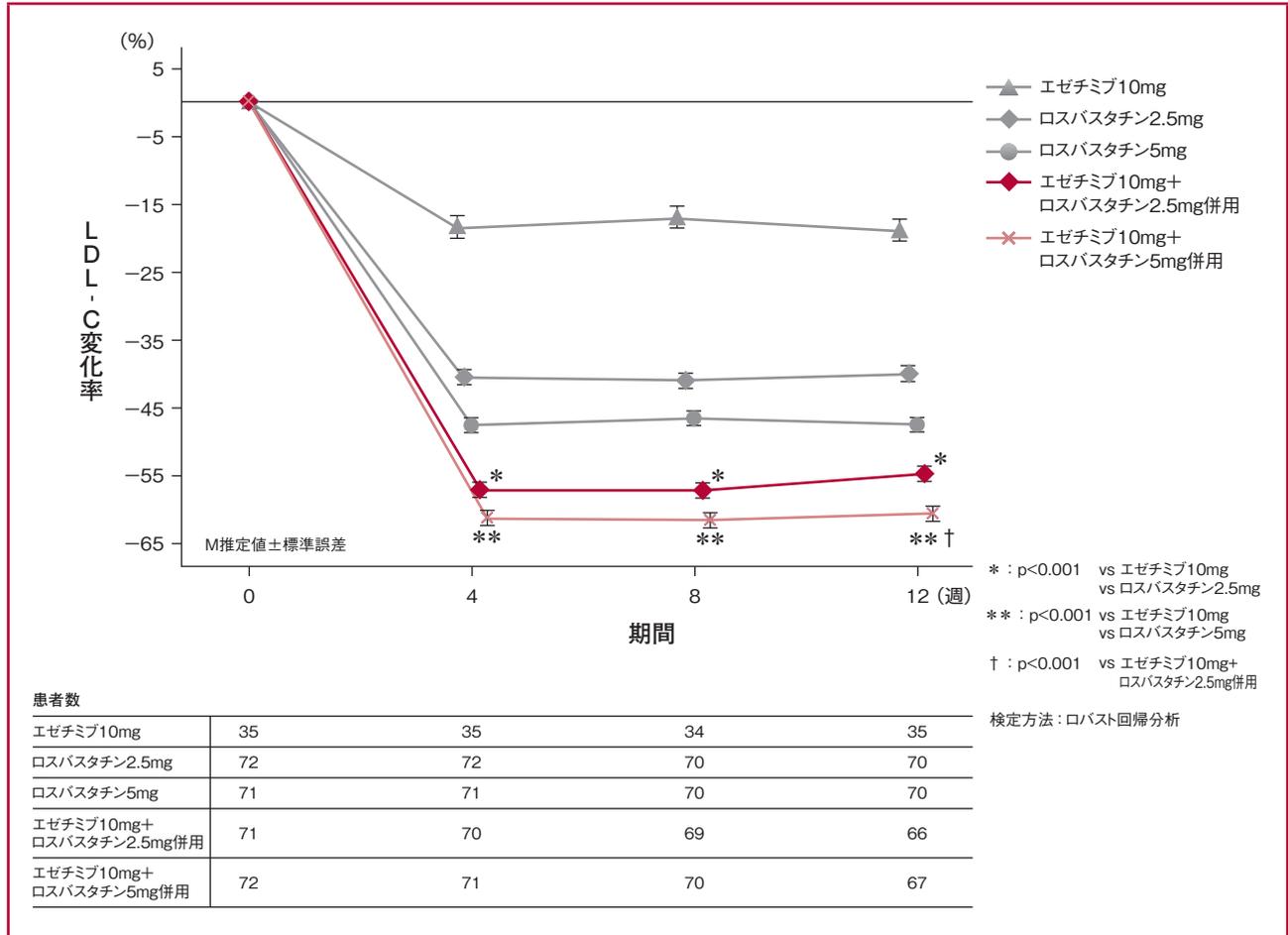
包装/
関連情報

主要献
氏名登録及び特
製造販売者の

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+ロスバスタチン2.5mg併用群、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群ともにベースラインに比べ下図のように推移しました。

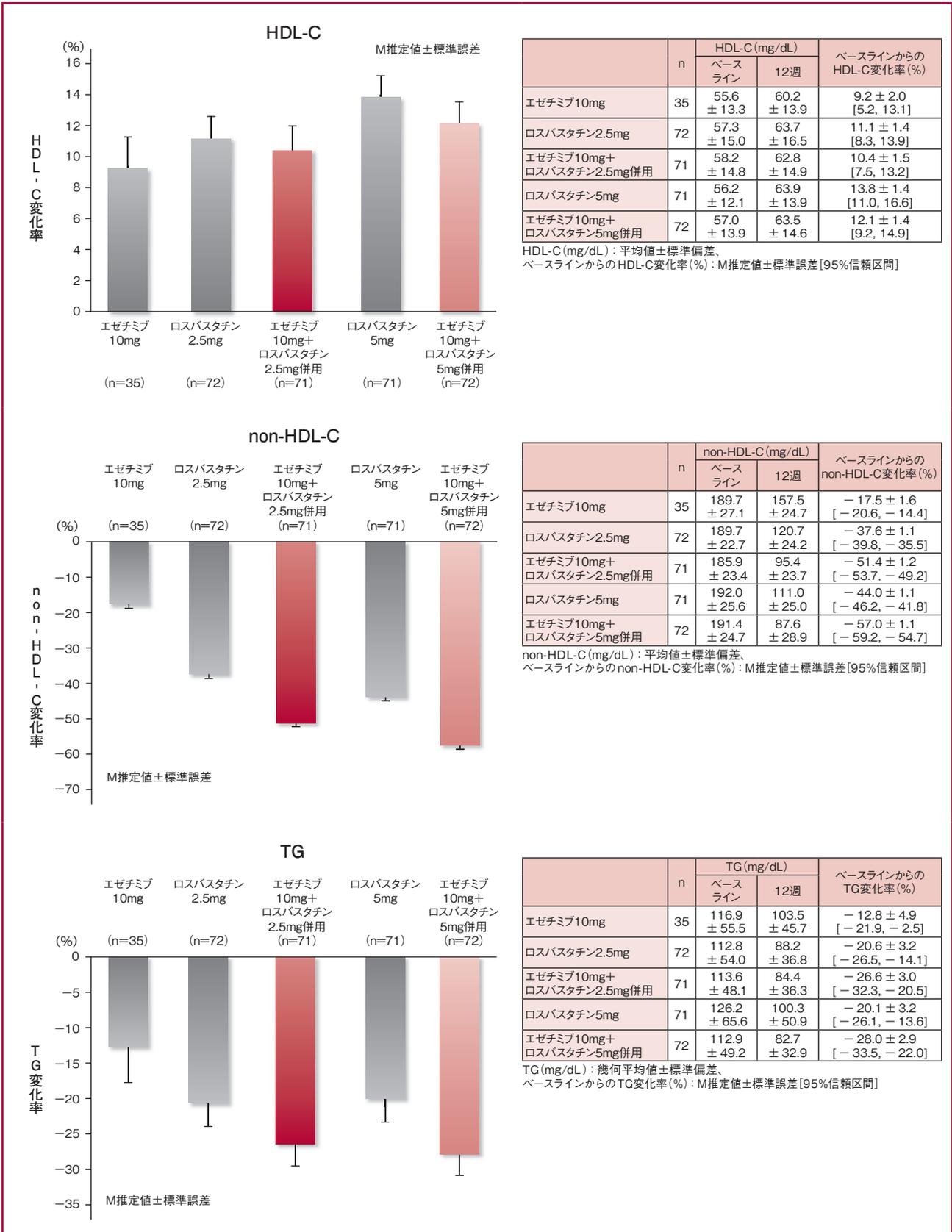
◆ ベースラインからのLDL-C変化率



7, 8) 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



7. 8.) より作図

開発の経緯

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

主要受取
製造販売業者の
氏名及び住所

本試験は併用投与による試験ですが、ロスゼット®配合錠の承認時申請資料として提出され、ロスゼット®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p4-10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 (P833 試験)^{9, 10)}

9) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験 (P833)
10) 寺本 民生 他. 臨床医薬 2018; 34 (11): 765-782.

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 の外部科学専門医として関与し、MSD株式会社又はバイエル薬品株式会社より本論文に関連しない助成を受けた。著者のうち3名はMSD株式会社の社員である。

1. 試験概要

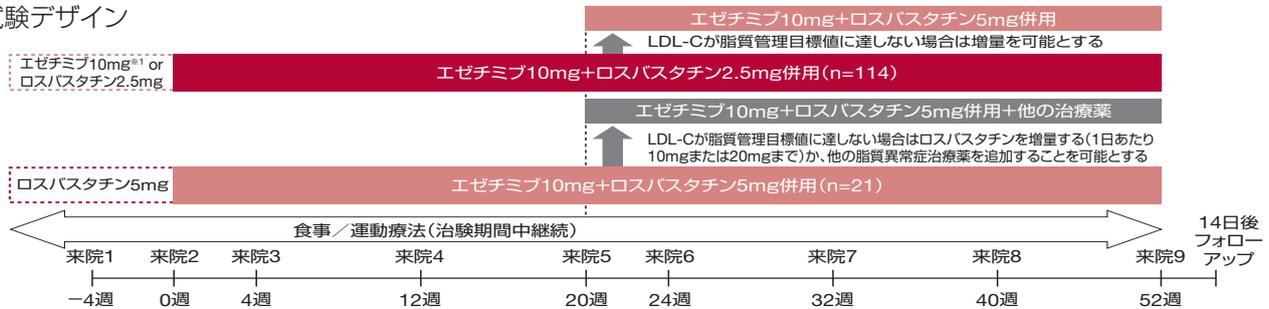
目的： エゼチミブまたはロスバスタチン単剤治療でLDL-Cの脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象に、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用及びエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用の長期投与の安全性及び忍容性を検討

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： 日本人高コレステロール血症患者及びFHヘテロ患者、計135例 (エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用 114例、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用 21例)

投与方法： エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用またはエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用を1日1回52週間経口投与。

試験デザイン



*1: 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。

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のベースラインからの変化率
探索的評価項目：・治療期52週時までのTC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B及びhs-CRP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^{*2)}の達成率

*2: 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： 安全性及び忍容性は、臨床的な観点から評価した。また、有効性のうち副次評価項目は時点ごと (治療期4週時、12週時、20週時、24週時、32週時、40週時、52週時) に平均値、標準偏差、標準誤差及び95%信頼区間を開始用量別に算出した。探索的評価項目のLDL-Cの脂質管理目標値の達成率も同様に、時点ごとに達成率及びその95%信頼区間を開始用量別に算出した。その他の探索的評価項目は、副次評価項目と同様に時点ごと (Apo B及びhs-CRPは治療期12週時、24週時、52週時) に平均値 (hs-CRPは平均値及び幾何平均)、標準偏差、標準誤差及び95%信頼区間を開始用量別に算出した。さらに、LDL-Cの変化率 (副次評価項目) とリスク区分^{*3)}別の脂質管理目標値達成率 (探索的評価項目) については、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にサブグループ解析を行った。有効性についてはFAS^{*4)}を対象として解析した。

*3: 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。

*4: FASは、試験薬が1回以上投与され、ベースラインまたは投与後のデータを有する被験者からなる。

2. 安全性 (安全性解析対象集団) [主要評価項目]

副作用の発現率は全体で3.0% [4/135例、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群：3例 (2.6%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群：1例 (4.8%)] であり、肝機能検査異常2.2% [3/135例、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群：2例 (1.8%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群：1例 (4.8%)]、血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) 増加0.7% [1/135例、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群：1例 (0.9%)、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群：0例 (0%)] であった。

死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群で血中CK増加が1例1件であった。

- 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及びロスバスタチンとして2.5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD (エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg) の適用を検討すること。
- 7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして5mg又はエゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤HD (エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg) 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とロスバスタチンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、エゼチミブとロス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

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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
理知的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

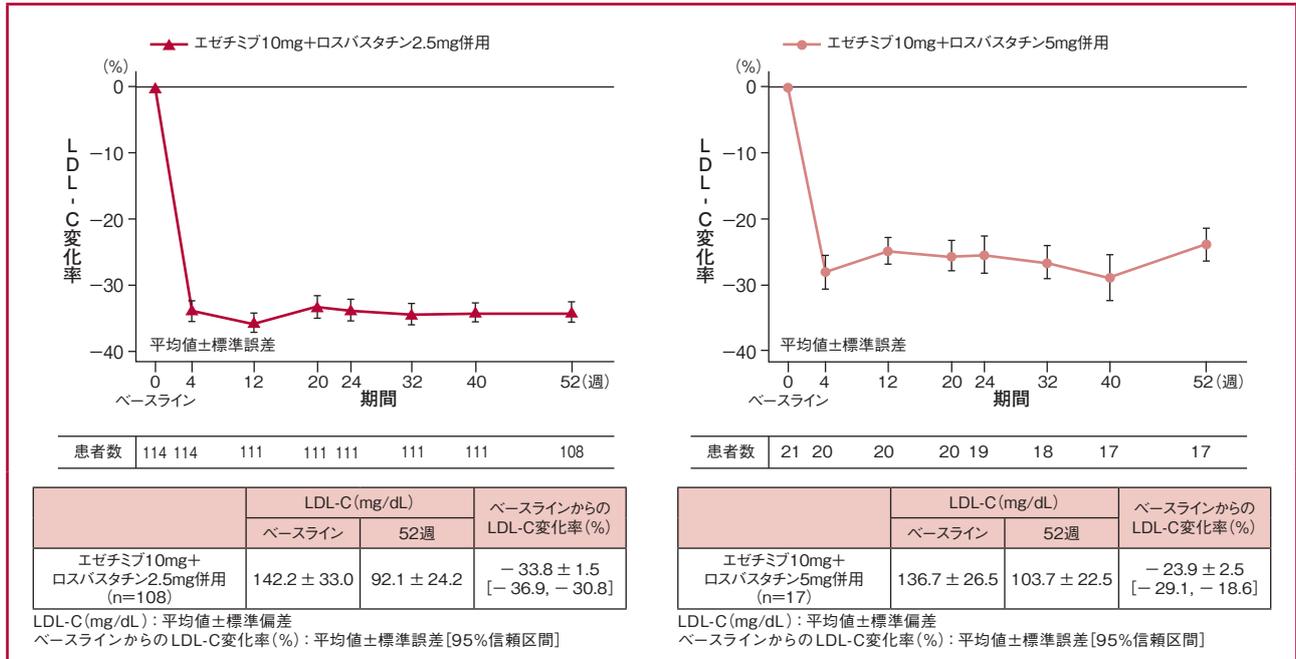
包装
関連情報

主要献
製造販売業者の
氏名(名称)及び住所

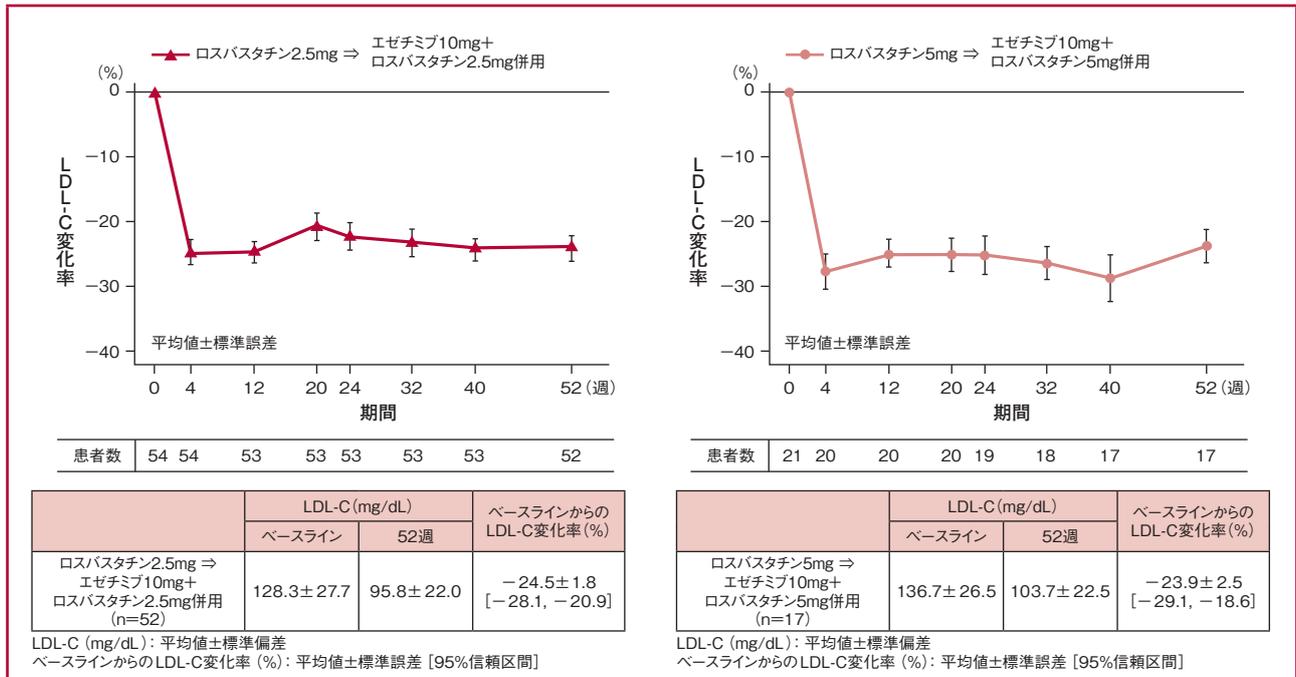
3. ベースラインからのLDL-C変化率(52週時)[副次評価項目]

エゼチミブまたはロス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、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用及びエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用投与52週時のLDL-C変化率(平均値)[95%信頼区間]はそれぞれ-33.8%[-36.9, -30.8]及び-23.9%[-29.1, -18.6]でした。

◆ ベースラインからのLDL-C変化率



◆ 前治療のロスバスタチン投与量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 ロスバスタチン単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ロスバスタチンの増量後12週までの間は原則、月に1回、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。[11.1.6参照]

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が報告されている。

4. LDL-C管理目標値達成率(52週時) [探索的評価項目]

52週時のLDL-C管理目標値*達成率は、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用群で88.0%、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用群で58.8%でした。

両群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95.8%、冠動脈疾患の既往患者が90.0%でした。

◆ 52週時のLDL-C管理目標値達成率

	n	n (%)	95%信頼区間
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg併用	108	95(88.0)	[80.3, 93.4]
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン5mg併用	17	10(58.8)	[32.9, 81.6]

◆ 52週時のエゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg併用及びエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用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
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg併用	10	9/10例 (90.0%)	24	23/24例 (95.8%)	43	41/43例 (95.3%)	7	7/7例	24	15/24例 (62.5%)
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン5mg併用	—	—	2	2/2例	5	5/5例	3	2/3例	7	1/7例
計	10	9/10例 (90.0%)	26	25/26例 (96.2%)	48	46/48例 (95.8%)	10	9/10例 (90.0%)	31	16/31例 (51.6%)

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)[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

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	
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg併用	108	58.1 ± 12.1	60.1 ± 12.5	4.2 ± 1.1 [1.9, 6.4]
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン5mg併用	17	55.1 ± 12.9	55.4 ± 9.9	1.8 ± 2.9 [-4.3, 7.9]

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	
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg併用	108	166.5 ± 34.0	113.8 ± 26.9	-30.3 ± 1.5 [-33.4, -27.3]
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン5mg併用	17	156.8 ± 29.0	125.7 ± 24.9	-18.8 ± 3.7 [-26.7, -11.0]

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	
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg併用	108	122.1 ± 62.6	111.1 ± 79.4	-5.2 ± 3.8 [-12.7, 2.4]
エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン5mg併用	17	100.3 ± 44.2	109.8 ± 56.3	23.1 ± 23.0 [-25.6, 71.7]

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]

3. 副作用

国内の第Ⅲ相臨床試験では、278例中14例(5.0%)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、便秘1例(0.4%)、ALT増加4例(1.4%)、血中尿酸増加1例(0.4%)、γ-GTP増加1例(0.4%)、HbA1c増加1例(0.4%)、CK増加1例(0.4%)、肝機能検査異常4例(1.4%)、背部痛1例(0.4%)、四肢不快感1例(0.4%)、感覚鈍麻1例(0.4%)、紅斑1例(0.4%)、発疹1例(0.4%)でした。

(承認時)

重大な副作用として、過敏症、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、肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、末梢神経障害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]

	エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg併用	エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン5mg併用	エゼチミブ10mg+ ロスバスタチン2.5mg/5mg併用 合計
安全性評価対象例数	185	93	278
副作用発現例数	10	4	14
副作用発現率	5.4%	4.3%	5.0%

副作用の種類	例数*	%	例数*	%	例数*	%
胃腸障害	1	0.5	0	0.0	1	0.4
便秘	1	0.5	0	0.0	1	0.4
臨床検査値異常	8	4.3	3	3.2	11	4.0
ALT増加	2	1.1	2	2.2	4	1.4
血中尿酸増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4
γ-GTP増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4
HbA1c増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4
CK増加	1	0.5	0	0.0	1	0.4
肝機能検査異常	3	1.6	1	1.1	4	1.4
筋骨格系及び結合組織障害	0	0.0	2	2.2	2	0.7
背部痛	0	0.0	1	1.1	1	0.4
四肢不快感	0	0.0	1	1.1	1	0.4
神経系障害	0	0.0	1	1.1	1	0.4
感覚鈍麻	0	0.0	1	1.1	1	0.4
皮膚及び皮下組織障害	1	0.5	1	1.1	2	0.7
紅斑	0	0.0	1	1.1	1	0.4
発疹	1	0.5	0	0.0	1	0.4

*：同一症例で発現した副作用を含む

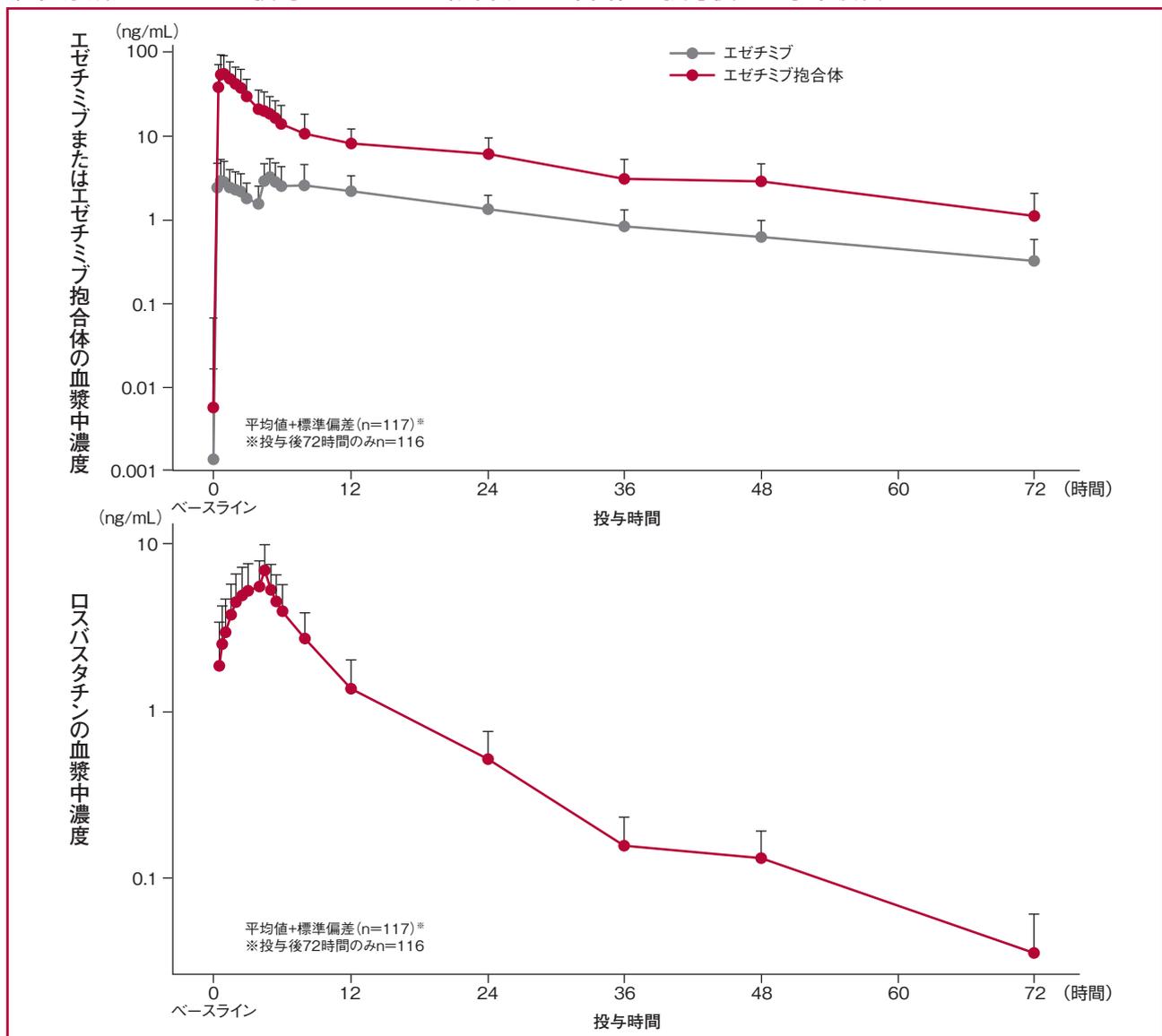
1. 血漿中濃度

1. 生物学的同等性試験^{11, 12)}

健康成人男性を対象に、空腹時(117例)及び食後(120例)にロスゼット®配合錠HD 1錠(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg)またはエゼチミブ10mg及びロスバスタチン5mg併用をクロスオーバー法により経口投与しました。空腹時に本剤を投与したときのエゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びロスバスタチンの血漿中濃度推移は以下のとおりでした。また、空腹時及び食後に本剤を投与したときのエゼチミブ、エゼチミブ抱合体、ロスバスタチンの薬物動態パラメータは次ページのとおりであり、本剤と同用量のエゼチミブ及びロスバスタチン単剤併用で、生物学的同等性が認められました。

なお、ロスゼット®配合錠LDは、溶出試験によりロスゼット®配合錠HDと挙動の同等性が確認されました。そのため、ロスゼット®配合錠LDでは生物学的同等性試験は実施しませんでした。

◆ 健康成人における空腹時ロスゼット®配合錠HD単回経口投与後の血漿中濃度¹¹⁾



6. 用法及び用量
通常、成人には1日1回1錠(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg)を食後に経口投与する。

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ロスバスタチンカルシウム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。

ロスバスタチンカルシウム
通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDLコレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDLコレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDLコレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。

開発の経緯
配合錠の製品特性
ロスゼット®
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
有効成分に関する製剤学的事項
理知的知見
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要受取製造販売者の氏名及名称及び住所

◆ ロスゼット®配合錠HDまたはエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ¹¹⁾

		エゼチミブ		ロスバスタチン	
		ロスゼット®配合錠HD (117例)	併用 (117例)	ロスゼット®配合錠HD (117例)	併用 (117例)
AUC _{0-72hr} [†] (ng·hr/mL)	GM [95%CI]	76.4 [71.2, 81.9]	77.2 [71.6, 83.2]	54.8 [51.1, 58.9]	54.7 [50.8, 58.9]
C _{max} [†] (ng/mL)	GM [95%CI]	4.73 [4.32, 5.18]	4.69 [4.29, 5.13]	6.58 [6.09, 7.11]	6.67 [6.17, 7.22]
T _{max} (hr)	中央値 (最小値, 最大値)	3.00 (0.50, 12.00)	4.50 (0.50, 12.00)	4.50 (0.50, 5.00)	4.50 (1.00, 4.52)
t _{1/2} [§] (hr)	GM (幾何%CV)	20.9 (54)	22.3 (80)	12.1 (38)	12.0 (42)

GM: 幾何平均値、CI: 信頼区間、CV: 変動係数

†: 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

§: 幾何平均及び幾何平均による%CV [100×sqrt (exp (s²) - 1)] により算出; ここでs²は自然対数尺度上の分散の推定値

◆ ロスゼット®配合錠HDまたはエゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg併用を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ¹²⁾

		エゼチミブ		ロスバスタチン	
		ロスゼット®配合錠HD (120例)	併用 (120例)	ロスゼット®配合錠HD (120例)	併用 (120例)
AUC _{0-72hr} [†] (ng·hr/mL)	GM [95%CI]	86.8 [81.8, 92.2]	88.7 [83.1, 94.6]	28.3 [26.3, 30.4]	27.3 [25.2, 29.5]
C _{max} [†] (ng/mL)	GM [95%CI]	4.93 [4.52, 5.37]	4.96 [4.56, 5.39]	2.39 [2.20, 2.60]	2.37 [2.18, 2.57]
T _{max} (hr)	中央値 (最小値, 最大値)	4.50 (0.50, 12.0)	4.50 (0.50, 24.0)	4.50 (2.00, 12.0)	4.50 (0.50, 12.0)
t _{1/2} (hr)	GM (幾何%CV)	18.3 (67)	18.6 (53)	15.1 (36)	15.2 (43)

GM: 幾何平均値、CI: 信頼区間、CV: 変動係数

†: 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

2. 連続投与 (外国人データ)¹³⁾

健康成人(12例、LDL-C \geq 130mg/dL)に、エゼチミブ10mg+ロスバスタチン10mg併用を空腹時に14日間連続投与した結果、エゼチミブのC_{max}は5.89ng/mL、AUC_{0-24hr}は67.4ng·hr/mL、ロスバスタチンのC_{max}は5.42ng/mL、AUC_{0-24hr}は56.3ng·hr/mLでした。

◆ 健康成人における空腹時エゼチミブ10mg+ロスバスタチン10mg併用反復経口投与後のエゼチミブ及びロス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	12	110	1.0	845
エゼチミブ抱合体	12	106	1.0	777
エゼチミブ	12	5.89	6.0	67.4
ロスバスタチン	12	5.42	6.0	56.3

対数変換値の平均値(%変動係数)及び統計的比較

†: 中央値

3. 食事の影響^{12, 14)}

健康成人男性 14例に、ロスゼット®配合錠HD 1錠を食後または空腹時（投与前に10時間以上かつ投与後4時間まで絶食）に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、食後投与でのエゼチミブ(非抱合体)のC_{max}及びAUC_{0-last}はそれぞれ16%及び15%低下し、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-last}はそれぞれ62%及び52%低下しました。同じ条件でロスバスタチン単剤5mgを単回経口投与したとき、C_{max}及びAUC_{0-last}はそれぞれ67%及び56%低下しました。

◆ 健康成人にロスゼット®配合錠HDを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⁾

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)
エゼチミブ	空腹時	14	83.2	4.49	5.00	14.8
	食後	14	70.7	3.76	3.50	13.5
	食後 / 空腹時*		0.85 [0.76, 0.95]	0.84 [0.73, 0.96]	—	—
総エゼチミブ	空腹時	14	530	68.0	1.50	15.8
	食後	14	479	71.4	2.25	14.5
	食後 / 空腹時*		0.90 [0.82, 0.99]	1.05 [0.91, 1.21]	—	—

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

◆ 健康成人にロスゼット®配合錠HDを空腹時及び食後単回経口投与後のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ¹⁴⁾

	症例数 (n)	AUC _{0-last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)
空腹時	14	55.9	5.47	3.50	19.8
食後	14	27.0	2.07	5.00	14.9
食後 / 空腹時*		0.48 [0.41, 0.56]	0.38 [0.31, 0.46]	—	—

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

<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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg)を食後に経口投与する。 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)</p> <p>7.1 以下のエゼチミブとロスバスタチンカルシウム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>ロスバスタチンカルシウム 通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDLコレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDLコレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDLコレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。</p>

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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
製造販売者の
氏名及び住所

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⁾。

ロスバスタチン

重症度の異なる腎機能障害患者にロスバスタチン20mgを投与したとき、軽度から中等度の腎機能障害患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められませんでした。一方、重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m²)では、健康成人に比べて血漿中濃度が約3倍に上昇しました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⁾。

ロスバスタチン

Child-Pugh A(スコア:5~6)あるいはChild-Pugh B(スコア:7~9)の肝機能障害患者各6例にロスバスタチン10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、肝機能障害患者の血漿中ロスバスタチン濃度は、C_{max}及びAUC_{0-24hr}は健康成人のそれぞれ1.5~2.1倍及び1.05~1.2倍であり、特に、Child-Pughスコアが8~9の患者2例における血漿中濃度は、他に比べて高い値が示されました¹⁸⁾。

6. 性差及び加齢の影響(外国人データを含む)

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¹⁹⁾。

19) 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。

ロスバスタチン(外国人データ)

男性非高齢者、男性高齢者、女性非高齢者及び女性高齢者(各8例、年齢:非高齢者18~33歳、高齢者65~73歳)にロスバスタチン40mgを単回経口投与したところ、男性のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ女性の82%及び91%でした。また、非高齢者のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床上問題となる性差や加齢の影響はないと考えられました²⁰⁾。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)【抜粋】

- 2.2 重篤な肝機能障害のある患者及び肝機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、9.3.3、16.6.2参照]
- 2.4 シクロスポリンを投与中の患者[10.1、16.7.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg)を食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

- 7.4 クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満の患者にロスバスタチンカルシウムを投与する場合には、ロスバスタチンとして2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量はロスバスタチンとして5mgとする。[9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

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)²¹⁾

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。

21) 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(以下「オルガノン」)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)²²⁾

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)

クレアチンクリアランスが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²³⁾。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²⁴⁾。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独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇しました²⁵⁾。

23) 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(以下「オルガノン」)に承継させた)の支援で行われた。

<p>8. 重要な基本的注意 (抜粋)</p> <p>8.7 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。[15.1.1、15.2参照]</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重度の腎障害のある患者 ロスバスタチンの血中濃度が高くなるおそれがある。[7.4、7.5、16.6.1参照]</p> <p>9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者 ロスバスタチンの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悪化があらわれることがある。[7.4、7.5、16.6.1参照]</p> <p>9.2.3 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。[10.2参照]</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者 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。ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、肝障害又はその既往歴のある患者では、肝障害を悪化させるおそれがある。特に、Child-Pughスコアが8~9の患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度が他に比べて高かったとの報告がある。[2.2、16.6.2参照]</p> <p>15. その他の注意 (抜粋)</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 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。[8.7参照]</p>	<p>開発の経緯</p> <p>配合錠の製品特性</p> <p>ロスゼット®</p> <p>製品情報</p> <p>臨床成績</p> <p>薬物動態</p> <p>薬効薬理</p> <p>安全性薬理試験</p> <p>及び毒性試験</p> <p>有効成分に関する理学的知見</p> <p>製剤学的事項</p> <p>取扱い上の注意</p> <p>包装</p> <p>関連情報</p> <p>主要な製造販売業者の氏名及び住所</p>
---	---

4. コレスチラミンによる影響 (外国人データ)²⁶⁾

健康成人(8例、LDL-C値 \geq 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²¹⁾。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²⁷⁾。

21) 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。

ロスバスタチン

1. 制酸剤による影響 (外国人データ)²⁸⁾

健康成人(14例)を対象として、ロスバスタチン40mgと制酸剤20mLを同時併用投与した場合、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ50%及び46%まで低下しましたが、ロスバスタチン投与後2時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ非併用時の84%及び78%でした。

2. シクロスポリンによる影響 (外国人データ)²⁹⁾

シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチン10mg(5例)を併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-24hr}は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ10.6倍及び7.1倍上昇しました。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられています。

3. フィブレート系薬剤による影響 (外国人データ)³⁰⁾

健康成人(20例)を対象として、ゲムフィブロジル^{***}600mgとロスバスタチン80mgを併用投与したとき、ロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加しました。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、ゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられています。

※※：本邦未承認

4. チトクロムP450阻害剤による影響 (外国人データ)

健康成人を対象として、ロスバスタチン80mgとフルコナゾール200mg³¹⁾(CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤)(14例)、ロスバスタチン80mgとケトコナゾール400mg(13例)³²⁾、ロスバスタチン10mg(12例)あるいはロスバスタチン80mgとイトラコナゾール200mg(14例)³³⁾、及びロスバスタチン80mgとエリスロマイシン2,000mg(14例)³⁴⁾(以上CYP3A4及びP糖蛋白の阻害剤)の併用試験を実施しましたが、明らかな相互作用は認められませんでした。

5. ワルファリンに及ぼす影響 (外国人データ)³⁵⁾

健康成人(18例)を対象として、ロスバスタチン40mgがワルファリン(CYP2C9及びCYP3A4の基質)の体内動態に及ぼす影響を検討しましたが、薬物動態学的相互作用は認められませんでした。

ロスバスタチンとワルファリンの併用投与は、プロトロンビン時間の国際標準比(INR)を上昇させることがあります。

6. ジゴキシシンに及ぼす影響 (外国人データ)³⁶⁾

健康成人(18例)を対象として、ロスバスタチン40mgがジゴキシシンの体内動態に及ぼす影響を検討しましたが、薬物動態学的相互作用は認められませんでした。

7. 経口避妊薬に及ぼす影響 (外国人データ)³⁷⁾

健康成人(18例)を対象として、CYP3A4誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬(エチニルエストラジオール)とロスバスタチン40mgの併用試験を実施しましたが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンはCYP3A4に対する誘導作用を示さないと考えられました。

8. チトクロムP450酵素系との相互作用 (*in vitro*)³⁸⁾

ヒト遊離肝細胞を用いる *in vitro* 試験において *N*-脱メチル体が生成されましたが、その代謝速度は非常に緩徐でした。また、*N*-脱メチル化に関与する主なP450分子種はCYP2C9及びCYP2C19でした。ロスバスタチン(50μM)によるP450(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)活性の阻害率は10%以下でした。

3. 吸収

エゼチミブ

健康成人(6例)にエゼチミブ10mg単剤を絶食下で単回投与したとき、エゼチミブのC_{max}の平均値は6.79ng/mLであり、約2時間以内に最高濃度に到達しました³⁹⁾。

ロスバスタチン (外国人データ)

健康成人(10例)にロスバスタチン40mgを経口投与したとき、ロスバスタチンの血漿中濃度は投与5時間後に最高濃度に到達しました⁴⁰⁾。

<p>2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (抜粋) 2.4 シクロスポリンを投与中の患者[10.1、16.7.2参照]</p> <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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg)を食後に経口投与する。</p> <p>8. 重要な基本的注意(抜粋) 8.7 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。[15.1.1、15.2参照]</p> <p>15. その他の注意(抜粋) 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 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。[8.7参照]</p>

4. 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ませんでした²¹⁾。

21) 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。

ロスバスタチン (外国人データ)

ヒト血漿中におけるロスバスタチンの蛋白結合率は88%であり、主な結合蛋白はアルブミンでした⁴¹⁾。

5. 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⁴²⁾。

42) 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。

ロスバスタチン (外国人データ)

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ロスバスタチン単剤20mgを単回経口投与したとき、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、それぞれ投与量の4.9%及び76.8%でした。更に、尿糞中の主な代謝物は、*N*-脱メチル体及び5*S*-ラクトン体でした⁴³⁾。

また、ヒト血漿中には*N*-脱メチル体及び5*S*-ラクトン体が検出されましたが、HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度はロスバスタチン濃度と同様の推移を示し、血漿中におけるHMG-CoA還元酵素阻害活性に対する代謝物の寄与はわずかであると考えられました⁴³⁾。

6. 排泄

エゼチミブ

1. 尿・糞中排泄 (外国人データを含む)

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⁴²⁾。

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⁴⁴⁾。

42) 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。

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

利益相反: 本論文の著者のうち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)⁴⁵⁾

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。

ロスバスタチン (外国人データ)

1. 尿・糞中排泄

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ロスバスタチン単剤 20mgを単回経口投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され(約90%)、尿中放射能排泄率は約10%でした⁴³⁾。

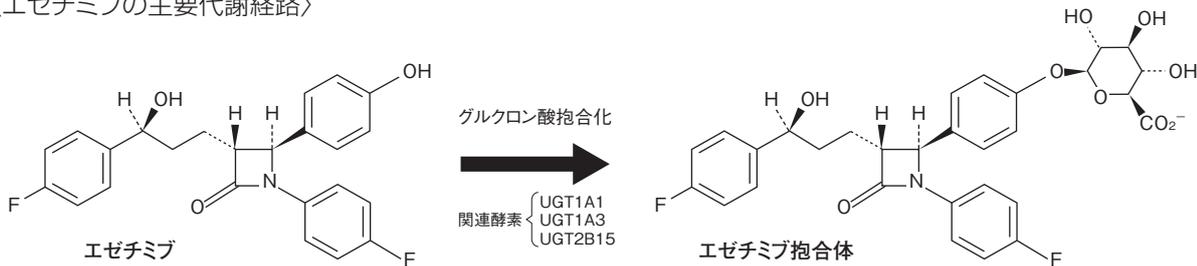
7. 腸肝循環

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⁴²⁾。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〉



エゼチミブ

エゼチミブ抱合体

開発の経緯

ロスゼット®
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
製造販売業者
氏名及称及び住所

6. 用法及び用量
通常、成人には1日1回1錠(エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg)を食後に経口投与する。

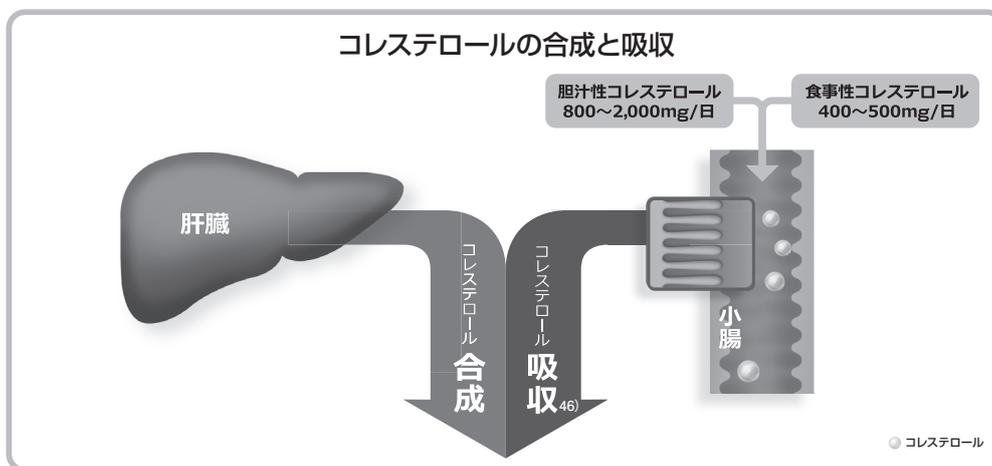
1. 作用機序

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。

ロスバスタチンは、肝臓内に能動的に取り込まれ、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抑制します。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。

ロスゼット®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。



ロスバスタチンによる作用機序⁴⁷⁾

HMG-CoA還元酵素を阻害

コレステロール合成を抑制

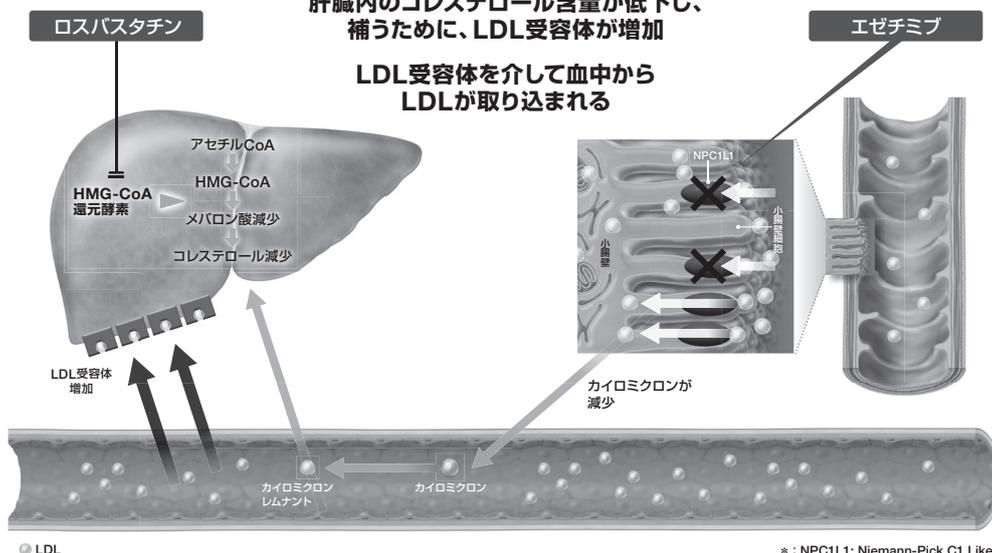
エゼチミブによる作用機序⁴⁸⁾

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

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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

主要受取
製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

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）⁴⁹⁾

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*：19～30kg/m²）

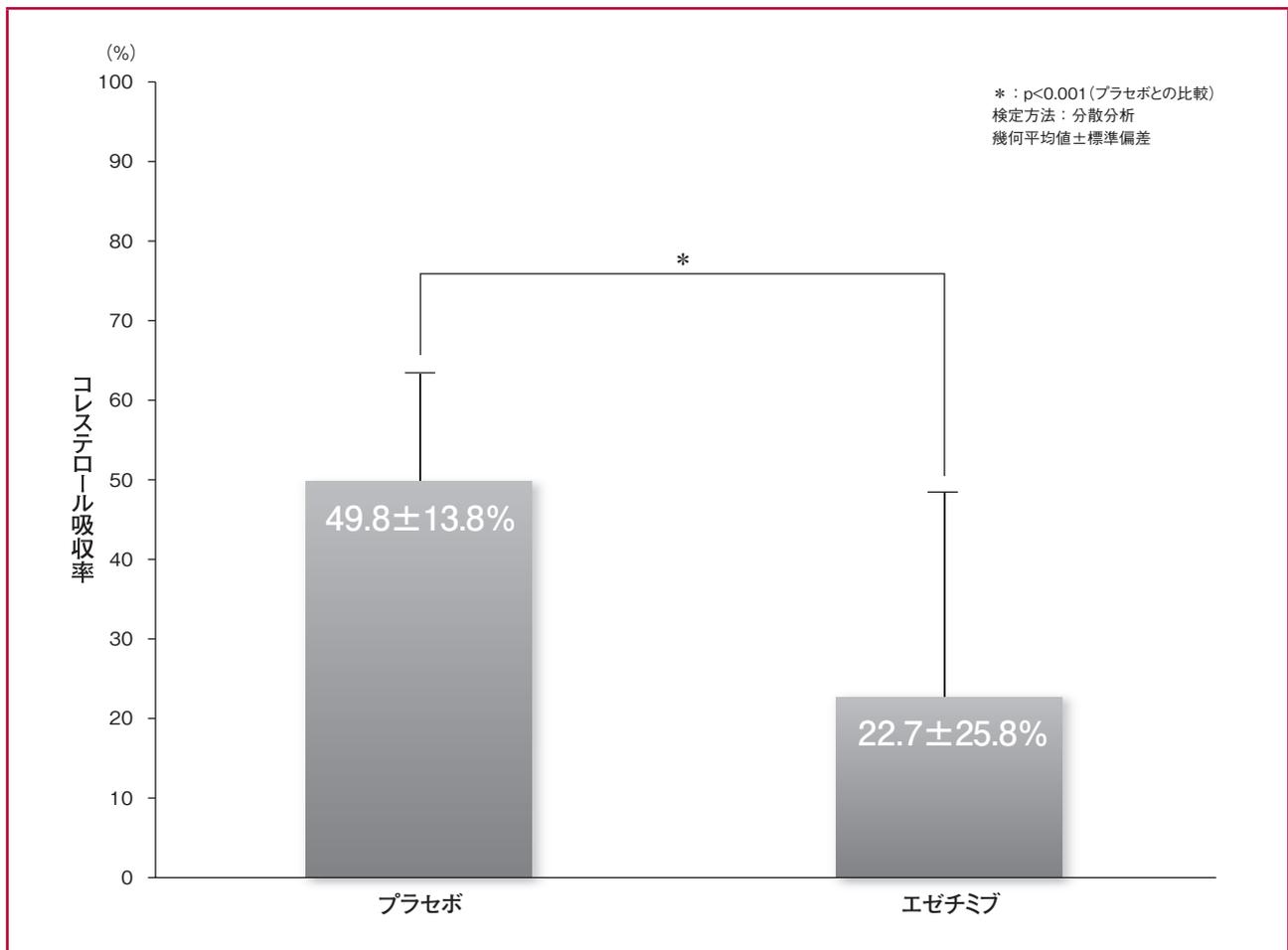
方 法：エゼチミブ10mgまたはプラセボを1日1回2週間経口投与し、小腸におけるコレステロール吸収率に及ぼす影響をクロスオーバー法により検討した。なお、コレステロール吸収率は、治療期間中に放射標識した [²H₆] コレステロール+ [²H₄] シトスタノール含有カプセルを1日3回1週間経口投与し、糞便中の放射性物質を測定した。

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。

⁴⁹⁾ 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



49)より作図

* : BMI: Body Mass Indexの略

3. 非臨床試験

血中コレステロール低下作用（マウス）⁵⁰⁾

高脂飼料負荷遺伝子改変マウスにおいて、エゼチミブ10mg/kg/日とロスバスタチン20mg/kg/日を併用にて14日間、反復経口投与したところ、non-HDL-C*は各薬物単独投与時と比較して低値を示しました。

*：当該マウスではほぼLDL-Cに相当する

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⁵¹⁾及びアカゲザル⁵²⁾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。
⁵¹⁾ 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。
⁵²⁾ 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⁵³⁾を含む各種粥状動脈硬化モデル⁵⁴⁾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。
⁵⁴⁾ Davis HR et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 2032-2038.

ロスバスタチン

1. HMG-CoA還元酵素阻害作用（ラット、*in vitro*）⁵⁵⁾

ロスバスタチンは、ラット及びヒト肝ミクロソーム由来のHMG-CoA還元酵素及びヒトHMG-CoA還元酵素の触媒ドメインに対して阻害作用を示しました。

2. 肝コレステロール合成阻害作用（ラット）⁵⁵⁾

ロスバスタチンは、ラット肝細胞のコレステロール合成を用量依存的に阻害しました。

3. LDL受容体誘導作用（*in vitro*、ラット）

ロスバスタチンは、ヒト肝臓由来肝細胞のLDL受容体 mRNAの発現を誘導し⁵⁶⁾、ラットにおいて肝臓でのLDL受容体発現を増加させました⁵⁷⁾。

1. 安全性薬理試験

ロスゼット®配合錠では安全性薬理試験は実施しませんでした。

2. 毒性試験

ロスゼット®配合錠では毒性試験は実施しませんでした。
なお、エゼチミブ単剤での各毒性試験の結果は以下のとおりです。

1. 単回投与毒性試験

エゼチミブ(マウス、ラット、イヌ)⁵⁸⁾

マウス及びラットにエゼチミブ5,000mg/kg、イヌにエゼチミブの3,000mg/kgを単回経口投与した毒性試験において、死亡及び特記すべき所見は認められませんでした。

2. 反復投与毒性試験

エゼチミブ(ラット、イヌ、マウス)⁵⁹⁾

ラットを用いた反復投与毒性試験ではエゼチミブ最高1,500mg/kg/日までを6ヵ月間、イヌを用いた反復投与毒性試験ではエゼチミブ最高300mg/kg/日までを1年間投与しましたが、毒性学的に意義のある変化は認められず、毒性標的器官は認められませんでした。

イヌにエゼチミブ0.03mg/kg/日以上を経口投与したところ、胆汁コレステロール濃度が対照群の約2~3倍に上昇しましたが、マウスでは同様の変化はみられませんでした。また、イヌにエゼチミブ最大300mg/kg/日を12ヵ月間経口投与したときの胆汁コレステロール濃度上昇は、胆嚢の結石あるいは病理変化を伴うものではありませんでした。

3. 生殖発生毒性試験

エゼチミブ(ラット、ウサギ)⁶⁰⁾

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、いずれの試験もエゼチミブを1,000mg/kg/日まで投与しましたが、親動物の生殖能、次世代の発生、成長及び生殖能への影響はみられませんでした。

4. 遺伝毒性試験

エゼチミブ(*in vitro*、マウス)⁶¹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれの結果も陰性であり、エゼチミブに遺伝毒性は認められませんでした。

5. がん原性試験

エゼチミブ(マウス、ラット)⁶²⁾

マウス及びラットを用いた2年間経口投与ががん原性試験において、がん原性は認められませんでした。

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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

有効成分に関する理化学的知見

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスバゼット®

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
理化学的知見

製剤学的事項
取扱上の注意

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

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

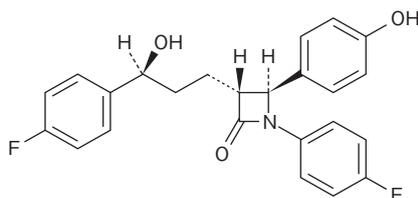
分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃

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℃

構造式：



一般名：ロスバスタチンカルシウム(Rosuvastatin Calcium)

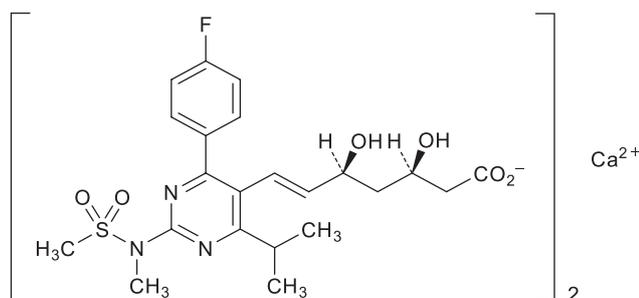
化学名：Monocalcium bis[(3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate]

分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量：1001.14

性状：白色の粉末で、アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



製剤の各種条件下における安定性

◆ ロスゼット®配合錠LD、ロスゼット®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)		25°C/60%RH	36ヵ月	PTP包装 / アルミニウム袋	変化なし
加速試験 (*2)		40°C/75%RH	6ヵ月	PTP包装 / アルミニウム袋	変化なし
苛酷試験 (*2)	光	総照度として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
				PTP包装	変化なし

(*1) : 性状、定量、類縁物質、溶出性、硬度、水分活性、微生物限度

(*2) : 性状、定量、類縁物質、溶出性、硬度、水分活性

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 : 3年

取扱い上の注意 : アルミニウム袋開封後は、湿気を避けて保存すること。また、光を避けるため、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。

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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
氏名及び住所

包装

ロスゼット®配合錠LD：100錠 [10錠 (PTP) × 10]
 ロスゼット®配合錠HD：100錠 [10錠 (PTP) × 10]

開発の経緯

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

主要受取
製造販売業者の
氏名と名称及び住所



関連情報

承認番号：

ロスゼット®配合錠LD：23100AMX00300000

ロスゼット®配合錠HD：23100AMX00301000

承認年月：2019年3月

薬価基準収載年月：2019年5月

販売開始年月：2019年5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：2024年3月21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11月

- 1) Zurth C, et al. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44: 747-59.
- 2) Farnier M et al. *Eur Heart J* 2005; 26(9): 897-905.
- 3) McKenney JM et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1584-1587.
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(P832)
- 8) 寺本 民生 他. *臨床医薬* 2017; 33(11): 881-896.
- 9) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験(P833)
- 10) 寺本 民生 他. *臨床医薬* 2018; 34(11): 765-782.
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験-1(2019年3月26日承認、ロスゼット®配合錠CTD 2.7.1.2)
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験-2(2019年3月26日承認、ロスゼット®配合錠CTD 2.7.1.2)
- 13) 承認申請時評価資料：薬物相互作用試験(P03317)
- 14) 社内資料：食事の影響試験(2019年3月26日承認、ロスゼット®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) Birmingham BK et al. *Clin Drug Investig* 2013; 33(4): 233-241.
- 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) Simonson SG et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(10): 669-675.
- 19) 三上 洋 他. *臨床医薬* 2007; 23(6): 427-435.
- 20) Martin PD et al. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(10): 1116-1121.
- 21) Kosoglou T et al. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5): 467-494.
- 22) 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)
- 23) Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3): 328-336.
- 24) 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)
- 25) Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(3): 321-327.
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) Martin PD et al. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1231-1235.
- 29) Simonson SG et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(2): 167-177.
- 30) Schneck DW et al. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(5): 455-463.
- 31) Cooper KJ et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(8): 527-531.
- 32) Cooper KJ et al. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(1): 94-99.
- 33) Cooper KJ et al. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(4): 322-329.
- 34) Cooper KJ et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(1): 51-56.
- 35) Simonson SG et al. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(8): 927-934.
- 36) Martin PD et al. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(12): 1352-1357.
- 37) Simonson SG et al. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(3): 279-286.
- 38) McCormick AD et al. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(9): 1055.
- 39) 社内資料：臨床薬理試験
- 40) Martin PD et al. *Clin Ther* 2003; 25(10): 2553-2563.
- 41) Luvai A et al. *Clin Med Insights Cardiol* 2012; 6: 17-33.
- 42) Patrick JE et al. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(4): 430-437.
- 43) Martin PD et al. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2822-2835.
- 44) 深瀬 広幸 他. *臨床医薬* 2007; 23(6): 397-406.
- 45) 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)
- 46) Turley SD et al. *Prev Cardiol* 2003 Winter; 6(1): 29-33, 64.
- 47) クレストール®インタビューフォーム 2023年7月(改訂第25版)
- 48) Jia L et al. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 239-259.
- 49) Sudhop T et al. *Circulation* 2002; 106(15): 1943-1948.
- 50) Ason B et al. *J Lipid Res* 2011; 52(4): 679-687.
- 51) Davis HR et al. *Metabolism* 2001; 50(10): 1234-1241.
- 52) van Heek M et al. *Eur J Pharmacol* 2001; 415(1): 79-84.
- 53) 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)
- 54) Davis HR et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 2032-2038.
- 55) McTaggart F et al. *Am J Cardiol* 2001; 87(5A): 28B-32B.
- 56) Hafner M et al. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(11): 741-750.
- 57) Liang K et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(3): F539-544.

開発の経緯

配合錠の製品特性
ロスゼット®

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・名称及び住所

- 58) 社内資料：エゼチミブの単回投与毒性試験
- 59) 社内資料：エゼチミブの反復投与毒性試験
- 60) 社内資料：エゼチミブの生殖発生毒性試験
- 61) 社内資料：エゼチミブの遺伝毒性試験
- 62) 社内資料：エゼチミブのがん原性試験

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)

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）



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)