

2019年3月改訂

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。——

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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<sup>®</sup>配合錠 LD アトゼット<sup>®</sup>配合錠 HD

ATOZET<sup>®</sup> Combination Tablets LD, HD  
エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝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〔肝硬変患者において、アトルバスタチンの血漿中 HMG-CoA還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUCで4.4～9.8倍）臨床試験成績がある。したがって、これらの患者では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。（「薬物動態」の項参照）〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4) テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

製造販売元 MSD 株式会社

販売元 バイエル薬品株式会社

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

## はじめに

アトゼット® 配合錠 LD/HD (エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠) は、高コレステロール血症治療薬であるエゼチミブ及びアトルバスタチンカルシウム水和物を有効成分とし、1錠中にエゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg を含有する配合剤です。

エゼチミブは、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であり、小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターであるニーマンピック C1 Like 1 に結合して、食事及び胆汁由来コレステロールの吸収を阻害します。一方、アトルバスタチンカルシウム水和物は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A (以下、HMG-CoA) 還元酵素阻害剤であり、コレステロールを含む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。

エゼチミブとアトルバスタチンは、それぞれ異なる作用機序により脂質低下作用を示し、エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与はアトルバスタチン単剤を増量するよりも、低比重リポ蛋白コレステロール (以下、LDL-C) 値をより低下させることが報告されています。アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤を長期投与した患者でのコレステロールの生合成及び吸収マーカーの測定から、コレステロールの生合成の低下及び吸収の亢進を示唆する成績も報告されています。またエゼチミブは、小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させる一方、代償的に肝臓でのコレステロールの生合成を亢進させることが報告されています。そのため、エゼチミブとアトルバスタチンの併用により、各薬剤の単剤療法を上回る血中コレステロール低下効果が期待できるとされています。

海外では、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A がエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10、20、40 又は 80mg の配合剤の開発を行い、2017 年 4 月現在、40 カ国以上で承認されています。本剤が含有する有効成分はいずれも、単剤として本邦で製造販売承認されています。

本剤の開発にあたり、2 つの第Ⅲ相臨床試験を実施し、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者における本剤の有効性及び安全性を確認しました。その結果、エゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg 又は 20mg の併用投与は、エゼチミブ 10mg、アトルバスタチン 10mg 又は 20mg の単剤投与に比べて有意な LDL-C 低下作用を示し、安全性は単剤と同様であり忍容性は良好でした。また、2 つの生物学的同等性試験では、本剤が市販製剤のエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg 又は 20mg の併用と生物学的に同等であることを確認しました。

以上のように、エゼチミブとアトルバスタチンを配合剤とすることで、異なる作用機序で脂質低下作用を補完して単剤投与を上回る血中コレステロール低下効果が期待でき、患者の利便性の向上が期待できることから、本剤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の治療選択肢の一つとなると考えられました。本剤は、2017 年 9 月に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」を効能・効果として承認されました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

# 目 次

1. 効能・効果	1
2. 効能・効果に関連する使用上の注意	3
3. 用法・用量	4
4. 用法・用量に関連する使用上の注意	5
5. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	6
6. 使用上の注意	7
[1] 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	7
[2] 重要な基本的注意	9
[3] 相互作用	11
[4] 副作用	17
(1) 重大な副作用	18
(2) その他の副作用	20
[5] 高齢者への投与	21
[6] 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
[7] 小児等への投与	22
[8] 適用上の注意	23
[9] その他の注意	23

# 1. 効能・効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

## 解説

### 1. 第Ⅲ相二重盲検比較試験（P383 試験）

日本人高コレステロール血症患者 309 例を対象に、エゼチミブ 10mg、アトルバスタチン 10mg、アトルバスタチン 20mg をそれぞれ単剤、若しくはエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与、又はエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与のいずれかを 1 日 1 回 12 週間投与しました。ベースラインからの LDL コレステロール変化率において、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg の各単剤投与との間、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg の各単剤投与との間に、有意差が認められました。

高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果（LDL コレステロール）

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

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

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

† 最大の解析対象集団

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

§ p<0.001、Hochberg 法により検定の多重性を調整しました

## 2. 第Ⅲ相長期投与試験（P384 試験）

エゼチミブ 10mg 単剤投与又はアトルバスタチン 10mg 若しくは 20mg 単剤投与にて LDL コレステロールの脂質管理目標値<sup>注)</sup>に達していない日本人高コレステロール血症患者 135 例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者 21 例を含む）を対象に、本剤を 1 日 1 回 52 週間投与しました（エゼチミブ 10mg 又はアトルバスタチン 10mg で治療を受けていた患者には配合剤として本剤 10mg/10mg を、アトルバスタチン 20mg で治療を受けていた患者には本剤 10mg/20mg を投与しました）。ベースラインからの LDL コレステロール変化率（52 週時）の平均値±標準偏差は、本剤 10mg/10mg 投与群で $-35.9 \pm 16.7\%$ （111 例）、本剤 10mg/20mg 投与群で $-24.2 \pm 6.4\%$ （14 例）でした。

注) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づく LDL コレステロールの脂質管理目標値

## 2. 効能・効果に関連する使用上の注意

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。
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。
3. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

### 解 説

1. 本剤の使用方法として、アトルバスタチン 10mg 又は 20mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg の併用治療又はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg の併用治療からの切り替えで使用することから注意喚起することとしました。
2. 他の疾患や薬剤により二次的にコレステロールが上昇する場合があります、このような場合には原因疾患の治療等によって改善することが多いことから、本剤の投与を開始する前に、二次的にコレステロールが上昇する疾患や薬剤の使用等が関与していないこと及び「高コレステロール血症」又は「家族性高コレステロール血症」であることを再確認する必要があると考え注意喚起しました。
3. 本邦におけるエゼチミブ開発時に実施した、日本人のホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象とした HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用試験の結果に基づき、LDL アフェレーシス等の非薬物療法による効果が不十分な場合、あるいは治療上やむを得ないと判断される場合のみ、その補助として本剤を適応するように注意喚起するため設定しました。

### 3. 用法・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。

#### 解 説

#### 用法

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

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

#### 用量

配合剤の使用方法は、アトルバスタチン単剤で効果不十分例からの切り替え又はエゼチミブ及びアトルバスタチンの併用治療からの切り替えになります。エゼチミブの臨床用量は1日1回10mgであり、市販後の臨床投与経験から一貫した有効性及び良好な忍容性が確認されています。またアトルバスタチンの臨床通常用量は1日1回10mgであり、本邦における処方実態調査では、1日用量として10mgが最も多く処方されていました。また、エゼチミブとアトルバスタチンの併用時の用量の組合せでは、高コレステロール血症患者では10mg/10mgが最も使用割合が高く、家族性高コレステロール血症患者では10mg/20mgでした。以上のことから本剤の用量は、エゼチミブ／アトルバスタチンとして、10mg/10mg及び10mg/20mgの2用量を選択することが適切であると考え、開発しました。

高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用量としてエゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg又は10mg/20mgを選択しました。

#### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意

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・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。

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

#### 解説

1. 医師がエゼチミブ又はアトルバスタチン各単剤の用法・用量と患者の状態を診て本剤の適用を判断するべきであることから、各単剤の用法・用量を記載しました。
- 2.及び3. 本剤は、アトルバスタチン10mg又は20mg単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはエゼチミブ10mg及びアトルバスタチン10mgの併用治療又はエゼチミブ10mg及びアトルバスタチン20mgの併用治療からの切り替えで使用することから設定しました。また、2では本剤の低用量（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg）の使用方法を、3では本剤の高用量（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/20mg）の使用方法を明記しました。



## 5. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝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〔肝硬変患者において、アトルバスタチンの血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康成人に比べて上昇した（AUC で 4.4～9.8 倍）臨床試験成績がある。したがって、これらの患者では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。（「薬物動態」の項参照）〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4) テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

### 解説

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往がある場合、重篤な過敏症状を惹起する可能性があるため設定しました。
- (2) アトルバスタチンの臨床試験成績から、肝硬変患者（Child-Pugh A 患者及び Child-Pugh B 患者）での本剤の血漿中 HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度が健康者に比べて AUC で 4.4～9.8 倍に上昇したという報告があります。このことから、肝代謝能が低下していると考えられる患者に本剤が投与された場合、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがあります。また、アトルバスタチンの作用部位は主に肝臓で、更に肝臓で代謝されるため、発現メカニズムは明らかになっていないものの肝障害を悪化させるおそれがあることから、本剤が投与されることを避けるため禁忌としました。エゼチミブの国内添付文書においても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用する際の注意事項として記載されています。
- (3) アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存・発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められています。また、ヒトにおいて、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告があります。さらに、ラットでアトルバスタチンの乳汁中への移行が報告されていることから、本剤が投与されることを避けるため禁忌としました。
- (4) 抗ウイルス剤であるテラプレビル 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチン 20mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの  $AUC_{0-\infty}$  が 7.9 倍に顕著に上昇したとの報告があります。C 型慢性肝炎治療薬であるオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルは、リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく作用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがあります。C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル及びピブレンタスビルの OATP1B 及び BCRP 阻害作用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあります。このことから、これらの薬剤を投与中の患者では、本剤が併用投与されることを避けるため禁忌としました。

## 6. 使用上の注意

### [1] 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者〔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。（「薬物動態」の項参照）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。また、アトルバスタチンではアルコール中毒の患者は、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (2) 腎障害又はその既往歴のある患者〔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。〕
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、免疫抑制剤（シクロスポリン等）、ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）、アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）、エリスロマイシンを投与中の患者〔エゼチミブとシクロスポリンの併用により、エゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇が認められている。また、一般に HMG-CoA 還元酵素阻害剤とこれらの薬剤との相互作用により横紋筋融解症があらわれやすい。（「相互作用」の項参照）〕
- (4) 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。〕
- (5) 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。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 解説

- (1) エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められています。アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されることから、肝障害を悪化させるおそれがあります。また、アルコールは多量に摂取すると肝障害が発生することから、アルコール中毒の患者の多くは肝機能が低下していることが推測されます。したがって、肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者には本剤を慎重に投与することから設定しました。
- (2) 腎障害は、アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子の一つとされており、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められているため、腎障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与することから設定しました。
- (3) エゼチミブとシクロスポリンの併用により、エゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇が認められています。アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤とこれらの薬剤との併用で、横紋筋融解症があらわれやすいことが知られています。したがって、こ

これらの薬剤を投与中の患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定しました。

- (4) エゼチミブでは国内臨床試験において空腹時血糖の上昇が認められ、アトルバスタチンでは製造販売後調査において糖尿病の悪化に関する報告が集積されており、糖尿病患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定しました。
- (5)及び(6) 欧州規制当局の委員会である欧州医薬品委員会の改訂勧告に基づきアトルバスタチンの国内添付文書でも注意喚起されており、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告もあります。これらの患者には本剤を慎重に投与する必要があることから設定しました。

## [2] 重要な基本的注意

- (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。〔「副作用」の項参照〕
- (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。
- (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。
- (4) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレ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（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (5) アトルバスタチン投与中に近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 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。
- (7) 中等度の肝機能障害を有する患者には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。（「薬物動態」の項参照）〕
- (8) 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。
- (9) エゼチミブとフィブレ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。〔フィブレ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。（「その他の注意」の項参照）〕

## 解 説

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

- (2) 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項です。高コレステロール血症の治療では、第一にライフスタイルの改善（禁煙、食生活の是正、適正体重の維持、身体活動の増加の 4 項目を基本とする）が推奨されており、それでも管理目標値が達成できない場合にはじめて薬物療法を考慮することが妥当であるため設定しました。
- (3) 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項です。高コレステロール血症の治療は、適切なコレステロール値を長期間維持することが重要であるため、投与中は血中脂質値の検査を定期的に行い、本剤の効果を確認することが必要です。患者によっては本剤に反応しない場合もあり、効果が認められない場合には、本剤の投与を中止し、他の薬剤への変更を考慮する等、本剤が漫然と投与され続けるのを防ぐため設定しました。
- (4) HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子として、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者があります。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用時に横紋筋融解症があらわれやすくなることが知られています。これらのことから、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用することとし設定しました。
- (5) アトルバスタチンを含む本邦全ての HMG-CoA 還元酵素阻害剤の添付文書において、「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起されていることから、本剤でも同様に注意喚起するため設定しました。
- (6) アトルバスタチンは主に肝臓で代謝されることから、肝機能に影響を与える可能性があります。アトルバスタチンでは、市販後に劇症肝炎の報告が集積されており、肝炎の中でも劇症肝炎は急激に悪化することから早期発見と対処をはかるため設定しました。
- (7) 中等度の肝機能障害を有する患者ではエゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定しました。
- (8) 二次性高脂血症は原因疾患の治療により高脂血症状態が改善するため、本剤の適応ではありません。これらを十分に鑑別したうえで本剤を投与する必要があるため設定しました。
- (9) イヌを用いた 1 ヶ月間の反復投与毒性試験で、エゼチミブ投与により胆のう胆汁中コレステロール濃度が上昇しました。また、フィブラートはコレステロールの胆汁中排泄を増加させ、胆石症を誘発する可能性があります。臨床試験及び市販後におけるフィブラート系薬剤とエゼチミブとの併用のデータが十分ではないことから設定しました。

### [ 3 ] 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。〔「薬物動態」の項参照〕

#### 解 説

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び 40mg 単剤<sup>注)</sup> 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すが、血漿中主活性代謝物は M-2 でした。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされています。

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

(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
テラプレビル： (テラビック)	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 7.9 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、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象 (横紋筋融解症を含むミオパチー等) が起こるおそれがある。	機序：テラプレビルによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル： (ヴィキラックス)	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、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。
グレカプレビル・ピブレンタスビル：	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 <sub>max</sub> 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：グレカプレビル及びピブレンタスビルによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

## 解 説

### ① テラプレビル

抗ウイルス剤であるテラプレビル 750mg 1 日 3 回を 6 日間服用後、アトルバスタチン 20mg 1 日 1 回を併用したとき、アトルバスタチンの  $AUC_{0-\infty}$  が 7.9 倍に顕著に上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがあることから、本剤が併用投与されることを避けるため禁忌としました。

### ② オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル

C 型慢性肝炎治療薬であるオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルは、リトナビルの CYP3A4 阻害作用及びパリタプレビルによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく作用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがあることから、本剤が併用投与されることを避けるため禁忌としました。

### ③ グレカプレビル・ピブレンタスビル

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

## (3) 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
フィブレート系薬剤： ベザフィブレート等	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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：フィブレート系薬剤とHMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤： ニセリトロール等		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	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 (CPK) 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 <sub>0-24hr</sub> 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	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、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によるHMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。 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 <sub>max</sub> : +55.9%、AUC <sub>0-Tlast</sub> : +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によるHMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
HIV プロテアーゼ阻害剤： メシル酸ネルフィナビル等	アトルバスタチンとメシル酸ネルフィナビルとの併用により、アトルバスタチンのAUCが約 1.7 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。
グラゾプレビル	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 <sub>max</sub> : 5.66 倍、AUC <sub>0-∞</sub> : 3.00 倍)。	機序：グラゾプレビルによる腸管のCYP3A 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害が考えられている。



レテルモビル	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた ( $C_{max}$ : 2.17 倍、 $AUC_{0-\infty}$ : 3.29 倍)。	機序: レテルモビルによる CYP3A の阻害、アトルバスタチンの肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白 (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	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブの血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前 2 時間あるいは投与後 4 時間以上の間隔をあけて投与すること。 2) アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約 25% 低下したが、LDL コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかったとの報告がある。	機序: 1) エゼチミブが陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。 2) これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害(吸着)に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	アトルバスタチンとの併用により定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する (アトルバスタチン 10mg 投与で $C_{max}$ : +9.9%、 $AUC_{0-24hr}$ : +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、ジゴキシンの血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序: アトルバスタチンによるジゴキシンの P-糖蛋白質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。
クマリン系抗凝血剤： ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比 (INR) の上昇がみられた。本剤を併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序：不明

## 解 説

### ① フィブラート系薬剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用により、筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ) [CK (CPK)] 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから併用注意としました。

### ② ニコチン酸製剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とニコチン製剤との併用により、筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ) [CK (CPK)] 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから併用注意としました。

### ③ 免疫抑制剤

エゼチミブとシクロスポリンとの併用により、エゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度上昇が報告されています。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とシクロスポリンとの併用により、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があること、シクロスポリンとの併用によりアトルバスタチンの  $AUC_{0-24hr}$  が 8.7 倍に上昇したとの報告があることから併用注意としました。

### ④ アゾール系抗真菌薬、エリスロマイシン

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

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とアゾール系抗真菌薬との併用により、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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ります。

⑤ クラリスロマイシン

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

⑥ HIV プロテアーゼ阻害剤

アトルバスタチンとメシル酸ネルフィナビルとの併用により、アトルバスタチンの AUC が約 1.7 倍上昇したとの報告があることから併用注意としました。

⑦ グラゾプレビル

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

⑧ レテルモビル

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

(          部分 2019 年 3 月改訂)

⑨ 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ことから併用注意としました。

⑩ エファビレンツ

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

⑪ リファンピシン

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

⑫ ベキサロテン

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

⑬ 陰イオン交換樹脂

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

⑭ ジゴキシシン

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

⑮ 経口避妊薬

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

⑯ クマリン系抗凝血剤

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

#### [ 4 ] 副作用

国内の臨床試験では、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た。

#### 解 説

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

< 項目別副作用発現及び関連の否定できない臨床検査値異常変動一覧表 >

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

## (1) 重大な副作用

- 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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) 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）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の水疱性発疹があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 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（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、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、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。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（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 4) 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）：免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) 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）：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い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 7) 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）：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) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

## 解 説

### 1) 過敏症

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

### 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていませんが、エゼチミブの国内外の市販後

で中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑の症例報告があります。また、アトルバスタチンでも海外での症例報告があり、国内添付文書でも注意喚起がされています。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定しました。

### 3) 横紋筋融解症、ミオパチー

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

### 4) 免疫介在性壊死性ミオパチー

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

### 5) 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸

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

### 6) 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていませんが、海外市販後で血小板減少症の症例報告があります。また、エゼチミブ及びアトルバスタチンの市販後では無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症の症例報告があります。アトルバスタチンの国内添付文書では無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症が注意喚起されています。このことから、本剤でも同様に注意喚起するため設定しました。

### 7) 高血糖、糖尿病

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

### 8) 間質性肺炎

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

## (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、痔炎、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 (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、Al-P 増加	血中CK (CPK) 増加、BUN 増加、HbA1c 増加、アミラーゼ増加、肝機能検査異常、血圧上昇、血小板数減少、血中ACTH 増加、血中K 増加、血中LDH 増加、血中TSH 増加、血中アルドステロン減少、血中クレアチニン増加、血中コリンエステラーゼ増加、血中コルチゾール増加、血中テストステロン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中ミオグロビン増加、血中リン増加、血中鉄減少、血中尿酸増加、体重増加、白血球数減少
その他			食欲減退、耳鳴、霧視、ほてり、貧血、低血糖、女性化乳房、勃起不全

### 解 説

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



## [5] 高齢者への投与

高齢者では、副作用の発現に注意し、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。〔一般に高齢者では、生理機能が低下しており、アトルバスタチンの  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は高齢者で増加することがある。（「薬物動態」の項参照）また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕

### 解説

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

## [6] 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔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。〕

### 解説

- (1) エゼチミブとアトルバスタチンとを併用投与した動物実験及びアトルバスタチンの動物実験の結果並びに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤での報告から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（禁忌）としました。
- (2) アトルバスタチンの動物実験の結果から、授乳中の婦人には投与しないこと（禁忌）としました。また、エゼチミブの動物実験の結果も注意喚起するため設定しました。

## [7] 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

### 解 説

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

## [ 8 ] 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 解 説

平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定しました。

錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されています。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者への指導をお願いします。

## [ 9 ] その他の注意

- (1) イヌでエゼチミブ (0.03mg/kg/日以上) の 1 ヶ月間投与により、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。しかし、300mg/kg/日をイヌに 12 ヶ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。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。
- (2) 複合型高脂血症患者を対象にエゼチミブとフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験 (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。CPK 上昇 (基準値上限の 10 倍を超える) については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。

## 解 説

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

製造販売元  
**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

販売元  
**バイエル薬品株式会社**  
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

(201903)ATZ-5.0 (DI/DI)

資材記号 ATZ191102