

2019年3月作成

—— 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^{注)}

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

ロサーゼット[®]配合錠 LD

ロサーゼット[®]配合錠 HD

ROSUZET[®] Combination Tablets LD, HD

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠

【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〔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。（「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) シクロスポリンを投与中の患者〔「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

ロソゼット® 配合錠 LD/HD (エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠、以下、本剤) は、高コレステロール血症治療薬であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムを有効成分とし、1錠中にエゼチミブ/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg 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の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、小腸での食事及び胆汁由来のコレステロール吸収を阻害します。一方、ロスバスタチンカルシウムは、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、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強力に抑制します。

スタチン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が報告されています。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。このため、エゼチミブとスタチンの併用は、これらの 2 つの異なる作用機序で相補的に低比重リポ蛋白コレステロール (以下、LDL-C) 値を低下させると考えられます。これまでに得られた臨床試験等の結果から、スタチン投与患者に対するエゼチミブの LDL-C 低下効果における上乗せ効果がベースラインから有意に LDL-C を低下させることで確認されており、おおむね良好な忍容性を有することが認められています。さらに、スタチンの中でもロスバスタチンは強力な低下効果を示すことが報告されています。そのため、エゼチミブとロス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されています。

海外では、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のみ製造販売承認を取得しています。2018 年 11 月現在、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A がエゼチミブとロスバスタチンカルシウムの配合剤の製造販売承認を取得し、販売している国又は地域はありません。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 及びロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg の併用投与は、エゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg 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 HD が市販製剤のエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチンの併用と空腹時と食後投与で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、エゼチミブとロス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、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、2019 年 3 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）	7
6. 使用上の注意	8
[1] 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	8
[2] 重要な基本的注意	10
[3] 相互作用	12
[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	21
[8] 適用上の注意	22
[9] その他の注意	22

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（P832 試験）

日本人高コレステロール血症患者 321 例を対象に、エゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 2.5mg、ロスバスタチン 5mg、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg 併用投与、又はエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg 併用投与のいずれかを 1 日 1 回 12 週間投与しました。12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率において、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 2.5mg の各単剤投与との間、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 5mg 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-C）

投与群		EZ10mg	RS2.5mg	RS5mg	EZ10mg + RS2.5mg	EZ10mg + RS5mg	
例数		35	72	71	71	72	
ベースライン (mg/dL)		162.6 ±23.3	164.5±22.4	163.3±23.0	160.6±22.7	166.6±22.3	
最終評価 12 週時 (mg/dL)		134.7±21.2	101.5±22.6	88.2±19.2	76.9±21.1	69.7±25.9	
変化率 (%) †	群間差		-18.7 (-21.9, -15.5)	-39.8 (-42.0, -37.5)	-47.2 (-49.4, -44.9)	-54.6 (-56.9, -52.3)	-60.5 (-62.8, -58.2)
		vs.EZ10mg				-35.9‡ (-39.9, -32.0)	-41.8‡ (-45.8, -37.9)
		vs. RS2.5mg				-14.8‡ (-18.0, -11.6)	
		vs. RS5mg					-13.3‡ (-16.6, -10.1)

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

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、変化率についてはロバスト回帰による M-Estimates (95%信頼区間) を示しました

† 欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスク管理区分（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版のカテゴリー分類）及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めました

‡ 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 (P833 試験)

エゼチミブ 10mg 単剤投与又はロスバスタチン 2.5mg 若しくは 5mg 単剤投与にて LDL-C の脂質管理目標値^{注)}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 36 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 又はロスバスタチン 2.5mg で治療を受けていた患者にはエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg を併用投与、ロスバスタチン 5mg で治療を受けていた患者にはエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg を併用投与しました)。ベースラインからの LDL-C 変化率 (52 週時) の平均値±標準偏差は、EZ10mg+RS2.5mg 投与群で $-33.8\pm 15.9\%$ (108 例)、EZ10mg+RS5mg 投与群で $-23.9\pm 10.2\%$ (17 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-C 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、ロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg 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 及びロスバスタチン 2.5mg の併用治療又はエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 5mg の併用治療から切り替えであ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. 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旨が、本剤に含まれるエゼチミブ及びロスバスタチンの各製剤の添付文書で設定されていることから、本剤においても同様に設定しました。

3. 用法・用量

通常、成人には1日1回1錠(エゼチミブ/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。

解 説

用法

ロス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通常、成人には1日1回食後に経口投与することとしました。これを踏まえて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(P832試験)及び長期投与試験(P833試験)〕で、本剤のLDL-C低下効果が確認されました。また、生物学的同等性試験によって空腹時及び食後のエゼチミブとロスバスタチン単剤の併用投与と本剤の生物学的同等性が確認されました。

用量

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。またロスバスタチンの開始用量は1日1回2.5mgであり、本邦における処方実態も、1日用量として2.5mgが最も多く処方されていました。また、エゼチミブとロス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/2.5mg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/5mgでした。以上のことから本剤の用量は、エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg及び10mg/5mg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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg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ロスバスタチンカルシウムの用法・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。
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。
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。
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。
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。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）
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。

解 説

1. 本剤の適用を判断する医師がエゼチミブ又はロス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、ロスバスタチン2.5mg又は5mgで効果が不十分な症例からの切り替え、あるいはエゼチミブ10mg及びロスバスタチン2.5mgの併用治療又はエゼチミブ10mg及びロスバスタチン5mgの併用治療から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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg）の使用方法を、3では本剤の高用量（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg）の使用方法を明記しました。
4. ロスバスタチンの国内添付文書（用法・用量に関連する使用上の注意）において、「クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満の患者に投与する場合には、2.5mgより投与を

開始し、1日最大投与量は5mgとする。」と規定されています。本剤に配合されるロスバスタチンが2.5mg又は5mgであり、クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満の患者に対する、ロスバスタチンとしての1日最大用量が5mgであることから、本剤とロスバスタチン単剤を併用投与する際の注意喚起を行うため設定しました。

5. ロスバスタチンの国内添付文書（用法・用量に関連する使用上の注意 2.）で規定されており、本剤にロスバスタチン単剤を追加投与する可能性等を考慮して、注意喚起を行うため記載しました。

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〔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。（「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) シクロスポリンを投与中の患者〔「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) ロスバスタチンの臨床試験成績から、肝機能が低下している患者に本剤が投与された場合、ロスバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用があらわれやすくなるおそれがあります。また、ロスバスタチンは主に肝臓において作用するため、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) ラットにロスバスタチン以外の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発現したとの報告があります。また、ヒトにおいて、ロスバスタチン以外のHMG-CoA還元酵素阻害剤を妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告があります。さらに、ラットでロス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) ロスバスタチンはOATP1B1及びBCRPの基質であることが知られており、シクロスポリンはOATP1B1及びBCRP等の機能を阻害する可能性があります。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みられなかったが、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約7倍上昇したとの報告があります。そのため、本剤とシクロスポリンとの併用によりロスバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用があらわれやすくなるおそれがあることより、シクロスポリンを投与中の患者に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) 腎障害又はその既往歴のある患者〔ロスバスタチンは、重度の腎障害のある患者では血中濃度が高くなるおそれがある。一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時にみられる横紋筋融解症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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕
- (2) アルコール中毒患者、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。（「薬物動態」の項参照）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。また、ロスバスタチンでは、アルコール中毒の患者で横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照）〕
- (3) フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）、ニコチン酸、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）を投与中の患者〔一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤とこれらの薬剤との併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〔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。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

解 説

- (1) ロスバスタチンの臨床試験成績から、軽度から中等度の腎障害のある患者では、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なかったが、重度（クレアチニンクリアランス $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血中濃度が約3倍に上昇したとの報告がある。また、腎機能低下患者では、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与時で横紋筋融解症の発現頻度が高くなるとの報告がある。横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められることがあるため、腎障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があることから注意喚起するため設定しました。
- (2) エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められている。ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するため、肝障害を悪化させるおそれがある。また、アルコール中毒の患者ではアルコールによる筋細胞の代謝障害（エタノールやその代謝物アセトアルデヒドによる筋肉内解糖系酵素活性の阻害）又は直接毒性（エタノールによる筋鞘膜や筋肉内ミトコンドリアに対する直接毒性）等により横紋筋融解症を含む筋障害（アルコール性ミオパチー）を来たす場合があり、横紋筋融解症の危険因子となるとの報

告がある。これらのことから、アルコール中毒の患者、肝障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があることから注意喚起するため設定しました。

- (3) HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で、横紋筋融解症があらわれやすいことが知られているため、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注意喚起するため設定しました。
- (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注意喚起するため設定しました。
- (5)及び(6) これらの患者は、横紋筋融解症を起しやすい素因を有する患者とされ、ロスバスタチン国内添付文書の「慎重投与」の項に記載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。

[2] 重要な基本的注意

- (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。〔「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) 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（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。
- (4) 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。
- (5) ロス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) ロスバスタチン単剤投与から本剤への切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。
- (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。（「その他の注意」の項参照）〕

解 説

- (1) 本剤は、エゼチミブとロスバスタチンの配合剤であるため、双方の副作用が発現するおそれがあることから、注意喚起するため設定しました。
- (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、

食事療法や運動療法を含めた生活習慣の改善が推奨されており、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) HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びフィブレート系薬剤共通の注意事項です。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に腎機能障害があります。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブレート系薬剤との併用により急激な腎機能の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、本剤でも注意喚起するため設定しました。
- (4) 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。
- (5) HMG-CoA 還元酵素阻害剤共通の注意事項であり、ロスバスタチンの国内添付文書において「重要な基本的注意」の項に記載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) エゼチミブの国内添付文書において HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用開始時には肝機能検査を実施するよう注意喚起されています。また、ロスバスタチンを投与した肝機能障害症例の多くで、投与開始後数ヵ月以内に肝機能検査値異常が発現したとの報告があります。そのため、重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐためにも、定期的に肝機能検査を行うことが望ましいことから、注意喚起す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、注意喚起するため設定しました。
- (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、エゼチミブによる胆のう胆汁中コレステロール濃度の上昇が報告されています。また、フィブレート系薬剤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。現時点では、フィブレ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、注意喚起するため設定しました。

[3] 相互作用

ロスバスタチンは、OATP1B1 及び BCRP の基質である。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 ーラル）	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。

解 説

ロスバスタチンは OATP1B1 及び BCRP の基質であることが知られており、シクロスポリンは OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性があります。ロスバスタチンとシクロスポリンとの併用により、ロスバスタチンの AUC_{0-24hr} が約7倍上昇したとの報告があり、重篤な又は生命に危機を及ぼすような事象が起こ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併用禁忌としました。

(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	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 (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。	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 (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。	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		
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。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	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	左記薬剤が OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。

	<p>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)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。</p>	
シメプレビル	<p>ロスバスタチンとシメプレビルを併用したとき、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。</p>	シメプレビルが OATP1B1 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	<p>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)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。</p>	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。
レゴラフェニブ	<p>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。</p>	レゴラフェニブが BCRP 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	<p>ロスバスタチンとグラゾプレビル注)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。</p>	左記薬剤が BCRP の機能を阻害する可能性がある。
エルトロンボパグ	<p>ロスバスタチンとエルトロンボパグを併用したとき、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。</p>	エルトロンボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。
陰イオン交換樹脂： コレスチミド コレスチラミン等	<p>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。</p>	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。

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）〔以下、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

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とニコチン酸との併用により、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から併用注意としました。

③ アゾール系抗真菌薬

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ることから併用注意としました。

④ マクロライド系抗生物質

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とマクロライド系抗生物質との併用により、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から併用注意としました。

⑤ クマリン系抗凝血剤

エゼチミブとクマリン系抗凝血剤との併用により、プロトロンビン時間国際標準比の上昇がみられました。また、ロスバスタチンとクマリン系抗凝血剤との併用により抗凝血作用が増強するとの報告があることから併用注意としました。

⑥ 制酸剤

ロスバスタチンと制酸剤との併用により、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ことから併用注意としました。

⑦ 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

以下の理由から併用注意としました。

- ・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 倍上昇したとの報告があります。
- ・ロスバスタチンとアタザナビル及びリトナビル両剤を併用したときロスバスタチンの AUC が約 3 倍、 C_{max} が 7 倍上昇したとの報告があります。
- ・ロスバスタチンとダルナビル及びリトナビル両剤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ります。
- ・ロスバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル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ります。

⑧ シメプレビル

ロスバスタチンとシメプレビルを併用したときロスバスタチンの AUC_{0-24hr} が 2.8 倍、 C_{\max} が 3.2 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。

⑨ 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・ベクラブビルとの併用により、ロスバスタチンの血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。

⑩ 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ことから併用注意としました。

⑪ 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 倍上昇したとの報告があることから併用注意としました。

⑫ エルトロンボパグ

ロスバスタチンとエルトロンボパグを併用したとき、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が低下したとの報告がある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、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（P832 及び P833）の併合解析結果に基づいて、エゼチミブとロスバスタチンの併用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	278	
副作用発現例数 (%)	14 (5.0)	
副作用の種類	例数	(%)
胃腸障害	1	0.4
便秘	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	2	0.7
背部痛	1	0.4
四肢不快感	1	0.4
神経系障害	1	0.4
感覚鈍麻	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	2	0.7
紅斑	1	0.4
発疹	1	0.4
臨床検査	11	4.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	1.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4
血中尿酸増加	1	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4
グリコヘモグロビン増加	1	0.4
肝機能検査異常	4	1.4

(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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 多形紅斑（頻度不明）：多形紅斑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。
- 3) 横紋筋融解症（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、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- 4) ミオパチー（頻度不明）：ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明なCK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 5) 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。
- 6) 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）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ので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、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。
- 7) 血小板減少（頻度不明）：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。
- 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。
- 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ので、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。

解 説

1) 過敏症

本剤の国内の臨床試験及び海外市販後で発疹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、ロスバスタチンの国内添付文書で血管浮腫を含む過敏症が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

2) 多形紅斑

本剤の国内の臨床試験で紅斑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多形紅斑の症例報告があります。さらに、ロスバスタチンの国内添付文書で多形紅斑が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

3) 横紋筋融解症

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、海外市販後で筋肉痛、横紋筋融解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横紋筋融解症の症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書で横紋筋融解症が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

4) 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、海外市販後で筋肉痛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ミオパチーの症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書でミオパチーが注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

5) 免疫介在性壊死性ミオパチー

本剤の国内の臨床試験ではみられていませんが、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。また、ロスバスタチンの国内添付文書で免疫介在性壊死性ミオパチーが注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

6) 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います。海外市販後で肝酵素上昇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肝炎、肝機能障害、黄疸の症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書で肝炎、肝機能障害、黄疸が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

7) 血小板減少

本剤の国内の臨床試験ではみられていませんが、エゼチミブの国内外の市販後では血小板減少症、血小板数減少の症例報告があります。また、ロスバスタチンの国内添付文書で血小板減少が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

8) 間質性肺炎

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間質性肺炎の症例報告があります。また、ロスバスタチンの国内添付文書で間質性肺炎が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

9) 末梢神経障害

本剤の国内の臨床試験では感覚鈍麻の症例報告があり、海外市販後で疼痛、筋力低下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は末梢神経障害の症例報告があります。さらに、ロスバスタチンの国内添付文書で末梢神経障害が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定しました。

(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
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、膵炎、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 ^{注1)}		発疹、紅斑	アレルギー性皮膚炎、そう痒症、湿疹、蕁麻疹
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2)}
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 (GPT) 増加、肝機能検査異常	γ-GTP 増加、HbA1c 増加、血中 CK (CPK) 増加、血中尿酸増加	AST (GOT) 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 1) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

注 2) 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。

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、エゼチミブ又はロス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、患者の状態を観察しながら投与すること。〔一般に高齢者では、生理機能が低下している。（「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

一般に高齢者は生理機能が低下していることがあり、横紋筋融解症を起こしやすい素因を有する患者とされていることから、注意喚起するため設定しました。

[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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、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 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。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。〕

解 説

- (1)及び(2) エゼチミブ及びロス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及び授乳中の婦人には投与しないこと（禁忌）としました。

[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。
- (3) 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。

解 説

- (1) エゼチミブの動物実験で胆のう胆汁コレステロール濃度の増加がみられたことから設定しました。
- (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の結果を記載しました。本剤とフィブラート系薬剤の併用に関しては、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則禁忌、その他の患者では併用注意と設定しました。

- (3) ロスバスタチンを含むHMG-CoA還元酵素阻害剤の臨床試験で糖尿病発症のリスクが高かったとの報告があることから設定しました。

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2019年3月作成
X19IYAK007-0000

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)ROZ-20.0 (DI/DI)
資材記号 **ROZ191101**