

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

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

アトゼット®配合錠 LD アトゼット®配合錠 HD

ATOZET® 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

ご使用にあたってのお願い

- 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でください。
- 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してください。
- 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) の適用を検討してください。
- 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) の適用を検討してください。

本剤 LD 及び HD の適用は、以下の図を参照の上検討してください。

エゼチミブ 10mg +アトルバスタチン 10mg 併

アトルバスタチン 10mg で効果不十分

アトゼット®配合錠 LD
(エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg)

エゼチミブ 10mg +アトルバスタチン 20mg 併

アトルバスタチン 20mg で効果不十分

エゼチミブ 10mg +アトルバスタチン 10mg 併用で効果不十分

アトゼット®配合錠 LD で効果不十分

アトゼット®配合錠 HD
(エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/20mg)

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

エゼチミブ

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

アトルバスタチンカルシウム水和物

<高コレステロール血症>

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

<家族性高コレステロール血症>

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

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

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

本剤は肝機能障害に関連して、禁忌を含めた使用上の注意等が設定され、薬物代謝に関連した併用禁忌薬もあります。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.2 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸
- 2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者

8. 重要な基本的注意

- 8.4 アトルバスタチン投与中に劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には投与を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。本剤の投与開始又はアトルバスタチンの増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

- 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸

投与しないこと。アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。

- 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。

- 9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1、9.3.2に該当する患者を除く）

エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。

10. 相互作用

10.1. 併用禁忌（併用しないこと）

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

<参考情報>

国内臨床試験では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の2倍を超える患者は組み入れられていません。

本剤は、フィブレート系薬剤との併用及び横紋筋融解症に関して、使用上の注意が設定されています。

(1) フィブレート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用について

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

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 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. 相互作用

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 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) ① HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 ②アトルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUC _{0-24hr} が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序：1) 不明 2) ①シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、②シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、③シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬： イトラコナゾール等 エリスロマイシン	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害

<参考情報>

国内臨床試験では、推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73 m²未満の患者は組み入れられていません。

(2) 横紋筋融解症について [(1)に該当するもの以外]

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

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

アトルバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

アトルバスタチンでは横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。

9.3 肝機能障害患者

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。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。

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.3 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

<参考情報>

国内臨床試験では、推算糸球体濾過量（eGFR）が30mL/min/1.73 m²未満の患者は組み入れられていません。

本剤のご使用にあたり、ご注意ください患者など

禁忌、併用禁忌

以下の患者さんには投与しないでください。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な肝機能障害のある患者
- 肝代謝能が低下していると考えられる患者
 - 急性肝炎
 - 慢性肝炎の急性増悪
 - 肝硬変
 - 肝癌
 - 黄疸
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦
- グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者

特定の背景を有する患者に関する注意

以下の患者さんでは特に注意が必要です。

- 糖尿病患者
- 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
- 腎障害又はその既往歴のある患者
- 腎機能検査値異常のある患者
- 中等度の肝機能障害のある患者
- 肝障害又はその既往歴のある患者
- 高齢者

併用注意

以下の薬剤の併用には注意してください。

- フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）
- ニコチン酸製剤（ニセリトロール等）
- 免疫抑制剤（シクロスポリン等）
- 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

詳細は添付文書をご確認ください

製造販売元
オルガノン株式会社
東京都港区南青山1-24-3

2021年10月作成

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

PP-ATO-JP-0347-01-10

プロモーション提携
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

EZA21OT0013