

# ロソーゼット配合錠 LD/同配合錠 HD に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

## CTD 第 1 部

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

## 目次

	頁
表一覧.....	2
図一覧.....	3
略号及び用語の定義.....	4
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.2 本邦での開発の経緯.....	7
1.5.2.1 品質に関する試験の概要.....	7
1.5.2.2 非臨床試験の概要.....	7
1.5.2.3 臨床試験の概要.....	7

## 表一覧

	頁
表 1.5-1 エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠の開発の経緯 .....	10

## 図一覧

	頁
図 1.5-1 配合成分の一般名及び構造式 .....	5

## 略号及び用語の定義

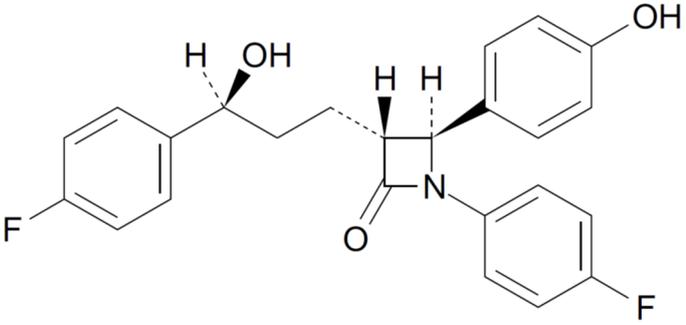
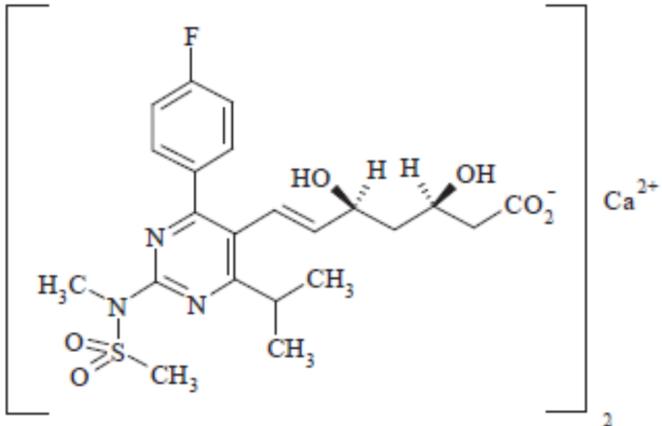
略号	定義	
AUC <sub>0-last</sub>	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-72hr</sub>	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 72 hours	0時間から72時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10/RS2.5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 2.5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 配合錠
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 配合錠
EZ10+RS2.5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用
EZ10+RS5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IMPROVE-IT	Improved reduction of outcomes: Vytarin efficacy international trial	
JAS 2017	Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
PTP	Press through packaging	
RH	Relative humidity	相対湿度
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン 2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン 5 mg

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（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10 mg/2.5 mg 又は10 mg/5 mg を含有する配合剤である。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承認されている。なお、2018年11月現在、本剤の配合剤はいずれの国又は地域で未承認である。本剤に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る。配合成分の一般名及び構造式を[図 1.5-1]に示す。

図 1.5-1 配合成分の一般名及び構造式

一般名 (略記・略号)	構造式
エゼチミブ ezetimibe (JAN)	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydrogen atom (H) and a hydroxyl group (OH). This carbon is also bonded to a 4-fluorophenyl ring and a propyl chain. The propyl chain is attached to the 2-position of a 4-fluorophenyl ring. The nitrogen atom of the propyl chain is bonded to a hydrogen atom (H) and a carbonyl group (C=O). The nitrogen atom is also bonded to a 4-hydroxyphenyl ring and a 4-fluorophenyl ring.</p>
ロスバスタチンカルシウム rosuvastatin calcium (JAN)	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (OH) and a hydrogen atom (H). This carbon is also bonded to a 4-fluorophenyl ring and a propyl chain. The propyl chain is attached to the 2-position of a 4-fluorophenyl ring. The nitrogen atom of the propyl chain is bonded to a hydrogen atom (H) and a carbonyl group (C=O). The nitrogen atom is also bonded to a 4-hydroxyphenyl ring and a 4-fluorophenyl ring. The structure is shown as a calcium salt (Ca<sup>2+</sup>) with a subscript 2.</p>

エゼチミブは、米国シェリング・プラウ社（現 米国本社）が創製した小腸コレステロールトランスポーター阻害剤である。エゼチミブは、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する。本邦では、シェリング・プラウ株式会社（現 MSD 株式会社）がエゼチミブを開発し、2007年4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、ホモ接合体性シトステロール血症」の効能・効果で1日1回10 mg の用量で製造販売承認を取得している。

ロスバスタチンカルシウムは、塩野義製薬が創製した3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤 (スタチン) である。ロスバスタチンは、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する。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うため低比重リポ蛋白質 (LDL) 受容体の発現が誘導される。この LDL 受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白質である LDL の肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する[資料5.4: 1]。ロスバスタチンは、スタチンの中でも低比重リポ蛋白質コレステロール (LDL-C) を強力に低下させる薬剤の1つとして位置づけられる。本邦では、アストラゼネカ株式会社が2005年1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」の効能・効果で1日1回2.5 mg から最大20 mg までの用量で製造販売承認を取得している。

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る[資料5.4: 2]。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る[資料5.4: 3]。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 LDL-C を低下させると考えられる。臨床的には、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は、これまでに得られた臨床試験等の結果から、エゼチミブの追加投与はベースラインから有意に LDL-C を低下させ、おおむね良好な忍容性を有することが認められた[資料5.4: 4]、[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]、[資料5.4: 7]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 9]、[資料5.4: 10]、[資料5.4: 11]。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る[資料5.4: 12]。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できる。2014年11月に結果が開示された非日本人の安定した急性冠症候群患者を対象に、エゼチミブとスタチンであるシンバスタチンの配合剤とシンバスタチン単剤投与の臨床的アウトカムベネフィットを評価した IMPROVE-IT では、エゼチミブ/シンバスタチンはシンバスタチン単剤投与に比べて心血管イベント (心血管死亡、非致死性心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症、無作為割付けから30日以降に実施されたすべての冠動脈血行再建術及び非致死性脳卒中の複合評価項目) の発現率を有意に減少させた。また、IMPROVE-IT におけるエゼチミブ/シンバスタチンの安全性プロファイルは、各薬剤の承認された添付文書に記載されている既知のプロファイルとおおむね一致していた[資料5.4: 13]。

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。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 (JAS 2017) では、高 LDL-C 血症の薬物治療の第一選択薬としてスタチンが推奨されているが、併用療法としてエゼチミブとスタチンが理想的とされている[資料5.4: 14]。

高コレステロール血症を始めとする生活習慣病は、複数の疾患 (高血圧や糖尿病等) を合併する場合があり、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る。そのため、各

単剤の併用療法と比較して1日あたりの服薬錠数を減らすことのできる配合剤は、患者の利便性向上に貢献できると考えられる。

以上のことから、異なる作用機序で LDL-C の低下作用を補完し、1日あたりの服薬錠数を減らすことで患者の利便性向上に貢献できる本剤の開発は有用と考えた。

## 1.5.2 本邦での開発の経緯

本剤の開発の経緯を[表 1.5-1]に、品質、非臨床及び臨床試験の概要を以下に示す。

### 1.5.2.1 品質に関する試験の概要

原薬であるエゼチミブの安定性試験はエゼチミブの製造販売承認申請時に実施しており、安定性試験の結果に基づきリテスト期間を■ヵ月に設定している。また、原薬であるロスバスタチンカルシウムについては原薬等登録原簿を参照する。

製剤であるエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 配合錠 (EZ10/RS2.5) 並びにエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 配合錠 (EZ10/RS5) の安定性試験は、市販品と同等の容器施栓系 (PTP シート／アルミニウム袋) を用いて実施しており、長期保存試験 (25°C/60%RH) 24ヵ月間及び加速試験 (40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られている。これらの結果を踏まえ、本剤の有効期間を36ヵ月に設定した[2.3.P.8 項]。なお、継続中の安定性試験の結果に基づき、有効期間の延長を検討する予定である。

### 1.5.2.2 非臨床試験の概要

本剤の薬理作用、薬物動態及び毒性については、本邦でのエゼチミブの製造販売承認申請時にエゼチミブとロスバスタチン以外の各種スタチンとの併用時の薬理、薬物動態及び毒性を検討した成績を提出した。また、本剤の開発に際してエゼチミブとロスバスタチンの併用による効力を裏付ける試験を実施した。本剤の効能・効果及び用法・用量は、各成分の既承認の範囲内であること、特定使用成績調査では、エゼチミブ及びロスバスタチンを含む高コレステロール血症治療薬との併用時とエゼチミブ単剤投与時で安全性に明らかな差がなかったことから、本剤の製造販売承認申請では、上記以外の併用による新たな非臨床試験は実施しなかった。なお、本剤の品質規格で安全性確認の閾値を超える規格値を設定した不純物があるため、安全性を確認する毒性試験を実施した。

### 1.5.2.3 臨床試験の概要

本剤の開発にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）と20■年■月■日に医薬品■相談を実施し、■について助言を得た。機構の助言を踏まえ、本剤投与時とエゼチミブ及びロスバスタチン併用投与時の生物学的同等性を検証するための試験 (P835)、本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討するための試験 (P836)、第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験 (P832) 及び第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (P833) を実施した。さらに、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与による薬物相互作用

用を評価するため、ゼチーア®錠の製造販売承認申請時に評価済である薬物相互作用試験 (P03317) を本剤の製造販売承認申請の資料に含めることとした。[REDACTED]、P836の結果及び本剤の用法が食後投与であることを考慮し、本剤投与時とエゼチミブ及びロスバスタチン併用投与時の食後の生物学的同等性を検証するための試験 (P846) を実施し、申請データパッケージに含めた。以下に上記の臨床試験の概要を示す。

日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験 (P835) : 20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月 [2.7.6.2.1 項]

日本人健康被験者118例を対象に、本剤 (EZ10/RS5) (試験製剤) とエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 各単剤の空腹時における併用 (EZ10+RS5) (本邦市販製剤) 投与時の生物学的同等性の評価を目的とした、無作為化、非盲検、単施設、クロスオーバー試験を実施した。その結果、エゼチミブ (非抱合体) 及びロスバスタチンの  $AUC_{0-72hr}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比 (配合剤/単剤併用) の90%信頼区間 (CI) は、事前に設定した生物学的同等性の許容範囲 (0.80、1.25) の範囲内であり、空腹時投与における生物学的同等性が示された。

日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験 (P836) : 20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月 [2.7.6.2.2 項]

日本人健康被験者14例を対象に、本剤 (EZ10/RS5) の薬物動態に及ぼす食事の影響の評価を目的とした無作為化、非盲検、単施設、クロスオーバー試験を実施した。標準和朝食摂取後と空腹時に本剤を投与した際の薬物動態を比較した結果、エゼチミブ (非抱合体) の  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  は、空腹時と比べて標準的和朝食摂取後にそれぞれ15%及び16%低かった。ロスバスタチンの  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  は、空腹時と比べて標準的和朝食摂取後にそれぞれ約50%及び60%低かった。

日本人健康被験者を対象とした食後の生物学的同等性試験 (P846) : 20[REDACTED]年[REDACTED]月から20[REDACTED]年[REDACTED]月 [2.7.6.2.3 項]

日本人健康被験者を対象に、2つのパートから構成される本剤 (EZ10/RS5) の食後の生物学的同等性の評価を目的とした無作為化、非盲検、単施設、クロスオーバー試験を実施した。パート1ではロスバスタチン5 mg (RS5) (本邦市販製剤) を、標準和朝食摂取後と空腹時に投与した際のロスバスタチンの薬物動態を比較した。パート2では本剤 (試験製剤) 又は EZ10+RS5 (本邦市販製剤) で、標準和朝食摂取後に単回経口投与し、エゼチミブ (非抱合体) 及びロスバスタチンの薬物動態を比較した。その結果、パート1において、ロスバスタチンの  $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$  は、空腹時と比べて標準和朝食摂取後にそれぞれ56%及び67%の低下を示し、P836で認められた配合剤と同じ挙動を示した。パート2では、食後のエゼチミブ (非抱合体) 及びロスバスタチンの  $AUC_{0-72hr}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比 (配合剤/単剤併用) の90%CI は、事前に設定した生物学的同等性の許容範囲 (0.80、1.25) の範囲内であり、食後投与における本剤と EZ10+RS5 の生物学的同等性が示された。

高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象とした薬物相互作用試験（P03317）：20年 月 から20年 月 [2.7.6.2.4 項]

高コレステロール血症以外に疾患を有さない非日本人被験者40例を対象とした、単施設、無作為化、治験責任医師／評価者盲検、プラセボ対照、反復経口投与、並行群間比較試験を実施した。その結果、エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められず、また、ロスバスタチンとエゼチミブの併用投与ではいずれの単剤投与と比較してもLDL-Cの低下の薬力学的作用がみられた。

日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）：2016年6月から2017年1月 [2.7.6.3.1 項]

20歳以上80歳以下の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10 mg及びロスバスタチン2.5 mg各単剤の併用（EZ10+RS2.5）及びEZ10+RS5の投与12週時の有効性及び安全性をエゼチミブ10 mg（EZ10）、ロスバスタチン2.5 mg（RS2.5）又はRS5と比較して評価することを目的とした第Ⅲ相無作為化二重盲検実薬対照試験を実施した。

その結果、有効性の主要評価項目である12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率において、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5は、EZ10、RS2.5又はRS5の単剤投与に対して優越性を示した（ $p<0.001$ ）。また、EZ10+RS5のLDL-Cのベースラインからの変化率は、EZ10+RS2.5に比べて低下を示した（ $p<0.001$ ）。安全性については、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の12週間投与は、おおむね安全で忍容性は良好であった。また、EZ10、RS2.5又はRS5の単剤投与と比較して、有害事象の発現率又は有害事象による中止率に大きな違いはなかった。

日本人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）：2016年5月から2017年12月 [2.7.6.3.2 項]

エゼチミブ又はロスバスタチンの単剤治療でLDL-Cが脂質管理目標値に達していない20歳以上80歳以下の日本人高コレステロール血症患者99例及び家族性高コレステロール患者〔ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）患者〕36例を対象に、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の投与52週時の安全性及び忍容性の評価を目的とした第Ⅲ相非対照非盲検長期投与試験を実施した。

その結果、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の52週間投与は、おおむね安全で忍容性も良好であった。また、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の52週時の有効性は、効果が減弱することなく持続した。

以上の試験成績により、本剤の有効性、安全性及び忍容性が確認されたことから、下記の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

[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

[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10 mg/2.5 mg又は10 mg/5 mg）を食後に経口投与する。

表 1.5-1 エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠の開発の経緯

試験項目		内容	
安定性試験	EZ10/RS2.5 EZ10/RS5	長期保存試験 (25°C/60%RH)	
		加速試験 (40°C/75%RH)	
毒性試験	その他の試験	不純物の毒性試験	
臨床試験	第Ⅰ相 (評価資料)	P835 : 生物学的同等性試験 (日本人健康被験者)	
		P836 : 食事の影響試験 (日本人健康被験者)	
		P846 : 食後投与時の生物学的同等性試験 (日本人健康被験者)	
		P03317 : エゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg の薬物相互作用試験 (非日本人被験者)	
	第Ⅲ相 (評価資料)	P832 : 実薬対照二重盲検比較試験 (日本人高コレステロール血症患者)	
		P833 : 非盲検長期投与試験 (日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者)	

## CTD 第 1 部

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

## 目次

	頁
表一覧.....	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における使用状況等.....	3
1.6.2 外国の添付文書.....	4
1.6.2.1 外国の添付文書（原文）.....	5
1.6.2.1.1 オーストラリア添付文書（原文）.....	5

## 表一覧

	頁
表 1.6-1      オーストラリアにおける組合せ製剤の主な承認内容 .....	3

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における使用状況等

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ない。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はオーストラリアでのみ製造販売承認を取得している。オーストラリアでの組合せ製剤の主な承認内容を[表 1.6-1]に示す。

表 1.6-1 オーストラリアにおける組合せ製剤の主な承認内容

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
オーストラリア	ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 5 mg 10 mg + 10 mg 10 mg + 20 mg 10 mg + 40 mg	2013年11月20日	EZETROL® : エゼチミブ10 mg を含 有する白色のカプセル 型の錠剤  MSD ROSUVASTATIN® : ロスバスタチン5 mg、 10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有する白色 の円形のフィルムコー ティング錠  ROSUZET COMPOSITE PACK は、 EZETROL® 10 mg 錠と MSD ROSUVASTATIN® 5 mg、10 mg、20 mg 又 は40 mg 錠を1つの包 装にまとめた組合せ製 剤	① 原発性高コレステロール血症 ② ホモ接合体家族性高コレステロール血症	用法： 食事の有無に関係なく、1日1回投与 (EZETROL® 1錠と MSD ROSUVASTATIN® 1錠は同時に服用す る)  用量： 1日用量の範囲： EZ10 mg + RS5 mg/日～EZ10 mg + RS40 mg/日  推奨開始用量： EZ10 mg + RS5 mg/日又は EZ10 mg + RS10 mg/日  最大投与量： 通常は最大用量は EZ10 mg + RS20 mg /日とする。EZ10 mg + RS40 mg/日投与 は、EZ10 mg + RS20 mg/日を投与して も、心血管イベント発症の高リスク患 者に対してのみ使用を検討する。
EZ : EZETROL® RS : MSD ROSUVASTATIN®					

1.6.2 外国の添付文書

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム 錠剤

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.2.1 外国の添付文書（原文）

1.6.2.1.1 オーストラリア添付文書（原文）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

- 5 -

**AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION**  
**ROSUZET COMPOSITE PACK**  
**(ezetimibe, rosuvastatin as calcium)**  
**Tablets**

**1 NAME OF THE MEDICINE**

Ezetimibe

Rosuvastatin, as calcium

**2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

**EZETROL®**

Ezetimibe is a white, crystalline powder that is freely to very soluble in ethanol, methanol, and acetone and practically insoluble in water. Ezetimibe has a melting point of about 163°C and is stable at ambient temperature.

Each tablet of EZETROL for oral administration contains 10 mg ezetimibe.

List of excipients with known effect:

- lactose (as monohydrate)

**MSD ROSUVASTATIN**

Rosuvastatin calcium is an amorphous solid, which is slightly soluble in water (7.8 mg/mL at 37°C) and has a pKa of 4.6.

MSD ROSUVASTATIN tablets contain 5 mg, 10 mg, 20 mg or 40 mg rosuvastatin (as calcium).

List of excipients with known effect:

- lactose

For the full list of excipients, see **Section 6.1 List of Excipients**.

**3 PHARMACEUTICAL FORM**

	<b>EZETROL</b>	<b>MSD ROSUVASTATIN</b>
ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 5 mg	ezetimibe 10 mg  white to off-white capsule shaped tablets, debossed with "414" on one side	rosuvastatin (as calcium) 5 mg White to off-white, round, film coated tablets with "RSV 5" debossed on one side.
ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 10 mg		rosuvastatin (as calcium) 10 mg White to off-white, round, film coated tablets with "RSV 10" debossed on one side.
ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 20 mg		rosuvastatin (as calcium) 20 mg White to off-white, round, film coated tablets with "RSV 20" debossed on one side.
ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 40 mg		rosuvastatin (as calcium) 40 mg White to off-white, round, film coated tablets with "RSV 40" debossed on one side.

## 4 CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

#### Primary Hypercholesterolaemia

ROSUZET COMPOSITE PACK is indicated as adjunctive therapy to diet in patients with primary (heterozygous familial and non-familial) hypercholesterolaemia where use of a combination product is appropriate in those patients:

- not appropriately controlled with rosuvastatin or ezetimibe alone; or
- already treated with rosuvastatin and ezetimibe

#### Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH)

ROSUZET COMPOSITE PACK is indicated for patients with HoFH. Patients may also receive adjunctive treatments (e.g., LDL apheresis).

### 4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION

This combination product is not indicated for first-line use.

The patient should be on an appropriate lipid-lowering diet and should continue on this diet during treatment with ROSUZET COMPOSITE PACK.

ROSUZET COMPOSITE PACK can be administered within the dosage range of 10 mg+5 mg to 10 mg+40 mg as a single daily dose. The recommended starting dose is 10 mg+5 mg or 10 mg+10 mg once per day.

The dosage regimen of ROSUZET COMPOSITE PACK is one EZETROL tablet and one MSD ROSUVASTATIN tablet to be taken, at the same time, once daily.

ROSUZET COMPOSITE PACK can be administered at any time of the day, with or without food. Each tablet should be taken with water at the same time daily and is not to be chewed or crushed.

Therapy should be individualised according to the target lipid levels, the recommended goal of therapy, and the patient's response. The dose should also take into account the potential risk for adverse reactions (see **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**).

A dose adjustment can be made after 4 weeks of therapy where necessary. The usual maximum dose is 10 mg+20 mg once per day.

A dose of 10 mg+40 mg once per day should only be considered in patients who are still at high cardiovascular risk after their response to a dose of 10 mg+20 mg once per day is assessed. This may particularly apply to patients with familial hypercholesterolaemia. It is recommended that the 10 mg+40 mg dose is used only in patients in whom regular follow-up is planned. A dose of 10 mg+40 mg must not be exceeded in any patient.

Specialist supervision should be considered when the dose of ROSUZET COMPOSITE PACK is titrated to 10 mg+40 mg.

#### Use in the elderly

No dosage adjustment is required for elderly patients (see **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Characteristics in patients (special populations)**).

#### Use in paediatric patients

Not recommended for use in children.

### **Hepatic Insufficiency**

There may be increased exposure to rosuvastatin in patients receiving the combination. The lowest effective dose should be used and regular monitoring for adverse effects should be performed. No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic insufficiency (Child Pugh score 5 to 6). Treatment is not recommended in patients with moderate (Child Pugh score 7 to 9) or severe (Child Pugh score > 9) liver dysfunction. (See **Section 4.3 Contraindications, Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Characteristics in patients (special populations).**)

### **Renal insufficiency**

There may be increased exposure to rosuvastatin in patients receiving this combination. The lowest effective dose should be used and regular monitoring for adverse effects should be performed. No dosage adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment. For patients with severe renal impairment ( $CL_{cr} < 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) not on dialysis the dose of ROSUZET COMPOSITE PACK should be started at 10 mg + 5 mg once daily and not exceed 10 mg+10 mg once daily (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

The reporting rate for serious renal events in post-marketing use of rosuvastatin alone is higher at the 40 mg dose. An assessment of renal function is therefore recommended during routine follow-up of patients treated with ROSUZET COMPOSITE PACK at a dose of 10 mg+40 mg.

### **Dosage in Asian patients**

Initiation of therapy with ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg+5 mg once daily should be considered for Asian patients. The potential for increased systemic exposures relative to Caucasians is relevant when considering escalation of dose in cases where hypercholesterolaemia is not adequately controlled at doses of 10 mg+5 mg, 10 mg+10 mg or 10+20 mg once daily (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties**).

### **Dosage in patients taking other drugs**

#### *Cyclosporin*

In patients taking cyclosporin, ROSUZET COMPOSITE PACK dosage should be limited to 10 mg+5 mg once daily (see **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

#### *Gemfibrozil*

Increased systemic exposure to rosuvastatin has been observed in subjects taking concomitant rosuvastatin and gemfibrozil (see **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**). If ROSUZET COMPOSITE PACK is used in combination with gemfibrozil, the dose of ROSUZET COMPOSITE PACK should be limited to 10 mg+10 mg once daily.

#### *Atazanir and ritonavir, lopinavir and ritonavir or simeprevir*

Initiate ROSUZET COMPOSITE PACK therapy with 10 mg+5 mg once daily. The dose of ROSUZET COMPOSITE PACK should not exceed 10 mg+10 mg once daily (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

#### *Elbasvir or grazoprevir*

The dose of ROSUZET COMPOSITE PACK should not exceed 10 mg+10 mg once daily (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

### 4.3 CONTRAINDICATIONS

ROSUZET COMPOSITE PACK is contraindicated in patients:

- with known hypersensitivity to any component of this medication
- with myopathy secondary to other lipid lowering agents
- during pregnancy, in nursing mothers and in women of childbearing potential, unless they are taking adequate contraceptive precautions (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**)
- with active liver disease including unexplained persistent elevations in serum transaminases and any serum transaminase elevation exceeding 3 x the upper limit of normal (ULN) (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**)
- in combination with fenofibrate in patients with gall bladder disease
- on fusidic acid therapy (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

Due to the rosuvastatin 40 mg component, ROSUZET 10 mg + 40 mg is contraindicated in patients with predisposing factors for myopathy/rhabdomyolysis. Such factors include:

- hypothyroidism
- personal or family history of hereditary muscular disorders
- previous history of muscular toxicity with another HMG-CoA reductase inhibitor or fibrate
- alcohol abuse
- situations where an increase in rosuvastatin plasma levels may occur (see **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions** and **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties**)
- severe renal impairment (CrCl < 30 mL/min)
- Asian patients
- concomitant use of fibrates.

### 4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

#### Treatment with the 10 mg + 40 mg dose

There is limited long term safety data of ROSUZET COMPOSITE PACK. Due to the potential increase in rosuvastatin exposure when combined with ezetimibe, risk factors such as hepatic or renal impairment that may increase rosuvastatin exposure and the potential for increased adverse effects at the highest dose (10 mg + 40 mg) (e.g. muscle effects, renal impairment and elevated liver enzymes), monitoring of patients on the highest dose of ROSUZET COMPOSITE PACK is recommended (see **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties**).

#### Liver enzymes

HMG-CoA reductase inhibitors, like some other lipid-lowering therapies, have been associated with biochemical abnormalities of liver function. The incidence of persistent elevations (>3 times the upper limit of normal [ULN] occurring on 2 or more consecutive occasions) in serum transaminases in fixed dose studies was 0.4, 0, 0, and 0.1% in patients who received rosuvastatin 5, 10, 20, and 40 mg, respectively. In most cases, the elevations were transient and resolved or improved on continued therapy or after a brief interruption in therapy. There were two cases of jaundice, for which a relationship to rosuvastatin therapy could not be determined, which resolved after discontinuation of therapy. There were no cases of liver failure or irreversible liver disease in these trials.

**Liver function tests should be performed before initiation of treatment and periodically thereafter. Patients who develop increased transaminase levels should be monitored**

**until the abnormalities have resolved. Should an increase in ALT or AST of > 3 times ULN persist, reduction of dose or withdrawal of ROSUZET COMPOSITE PACK is recommended.**

ROSUZET COMPOSITE PACK should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol and/or have a history of liver disease (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration** and **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Characteristics in patients (special populations)**). Active liver disease or unexplained persistent transaminase elevations are contraindications to the use of ROSUZET COMPOSITE PACK (see **Section 4.3 Contraindications**).

In a pooled analysis of placebo-controlled trials, increases in serum transaminases to > 3 times the upper limit of normal occurred in 1.1% of patients taking rosuvastatin versus 0.5% of patients treated with placebo.

In controlled co-administration trials in patients receiving ezetimibe with a statin, consecutive transaminase elevations ( $\geq 3 \times$  the upper limit of normal [ULN]) have been observed.

### **Skeletal muscle**

#### Rosuvastatin

**Rare cases of rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported with rosuvastatin and with other drugs in this class.**

Uncomplicated myalgia has been reported in rosuvastatin treated patients (see **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**). Creatine kinase (CK) elevations (> 10 times upper limit of normal) occurred in 0.2% to 0.4% of patients taking rosuvastatin at doses up to 40 mg in clinical studies. Treatment-related myopathy, defined as muscle aches or muscle weakness in conjunction with increases in CK values > 10 times upper limit of normal, was reported in up to 0.1% of patients taking rosuvastatin doses of up to 40 mg in clinical studies. In clinical trials, the incidence of myopathy and rhabdomyolysis increased at doses of rosuvastatin above the recommended dosage range (5 to 40 mg). In postmarketing experience, effects on skeletal muscle, e.g. uncomplicated myalgia, myopathy and, rarely, rhabdomyolysis have been reported in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors including rosuvastatin. As with other HMG-CoA reductase inhibitors, reports of rhabdomyolysis with rosuvastatin are rare, but higher at the highest marketed dose (40 mg). Factors that may predispose patients to myopathy with HMG-CoA reductase inhibitors include advanced age ( $\geq 65$  years), hypothyroidism, and renal insufficiency. The incidence of myopathy increased at doses of rosuvastatin above the recommended dosage range.

Consequently:

1. ROSUZET COMPOSITE PACK should be prescribed with caution in patients with predisposing factors for myopathy, such as renal impairment, advanced age and hypothyroidism.
2. Patients should be advised to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever. ROSUZET COMPOSITE PACK therapy should be discontinued if markedly elevated CK levels occur or myopathy is diagnosed or suspected.
3. Rosuvastatin 40 mg is reserved only for those patients who are not adequately controlled at the 20 mg dose, considering their level of LDL-C and overall CV risk profile. Similarly, ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 40 mg should be reserved for such patients.
4. The risk of myopathy during treatment with rosuvastatin may be increased with concurrent administration of other lipid-lowering therapies, cyclosporin, or HIV/HCV antiviral agents, such as atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, simeprevir, or products containing elbasvir/grazoprevir (see **Section 4.2 Dose and Method of**

**Administration and Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**). Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including rosuvastatin, co-administered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing ROSUZET COMPOSITE PACK with colchicine (see **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**). The benefit of further alterations in lipid levels by the combined use of ROSUZET COMPOSITE PACK with fibrates or niacin should be carefully weighed against the potential risks of this combination. Combination therapy with ROSUZET COMPOSITE PACK and gemfibrozil should generally be avoided. The combination of ROSUZET COMPOSITE PACK and other fibrates (except fenofibrate) is not recommended (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration, Section 4.3 Contraindications and Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

5. The risk of myopathy during treatment with ROSUZET COMPOSITE PACK may be increased in circumstances that increase rosuvastatin drug levels (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use, Use in renal impairment and Section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Characteristics in patients (special populations)**).
6. ROSUZET COMPOSITE PACK therapy should also be temporarily withheld or discontinued in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy or predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., sepsis, hypotension, major surgery, trauma, severe metabolic, endocrine and electrolyte disorders, or uncontrolled seizures).

There have been very rare reports of an immune-mediated necrotising myopathy clinically characterised by persistent proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase during treatment or following discontinuation of statins, including rosuvastatin. Additional neuromuscular and serologic testing may be necessary. Treatment with immunosuppressive agents may be required.

In rosuvastatin trials there was no evidence of increased skeletal muscle effects when rosuvastatin was dosed with any concomitant therapy. However, an increase in the incidence of myositis and myopathy has been seen in patients receiving other HMG-CoA reductase inhibitors together with cyclosporin, nicotinic acid, azole antifungals, macrolide antibiotics and fibric acid derivatives including gemfibrozil (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration, Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions and Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**).

Fusidic acid must not be co-administered with statins. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving this combination (see **Section 4.3 Contraindications, Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions and Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**). In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, ROSUZET COMPOSITE PACK treatment should be discontinued throughout the duration of fusidic acid treatment. The patient should be advised to seek medical advice immediately if they experience any symptoms of muscle weakness, pain or tenderness. ROSUZET COMPOSITE PACK therapy may be re-introduced seven days after the last dose of fusidic acid.

#### Ezetimibe

In clinical trials, there was no excess of myopathy or rhabdomyolysis associated with ezetimibe compared with the relevant control arm (placebo or statin alone). However, myopathy and rhabdomyolysis are known adverse reactions to statins and other lipid-lowering drugs. In clinical trials, the incidence of CPK > 10 X ULN was 4 of 1674 (0.2%) patients administered ezetimibe alone vs 1 of 786 (0.1%) patients administered placebo, and for 1 of

917 (0.1%) patients co-administered ezetimibe and a statin vs 4 of 929 (0.4%) patients administered a statin alone.

In post-marketing experience with ezetimibe, cases of myopathy and rhabdomyolysis have been reported regardless of causality. Most patients who developed rhabdomyolysis were taking a statin prior to initiating ezetimibe. However, rhabdomyolysis has been reported very rarely with ezetimibe monotherapy and very rarely with the addition of ezetimibe to agents known to be associated with increased risk of rhabdomyolysis.

### **Renal effects**

#### Rosuvastatin

The reporting rate for serious renal events in post-marketing use is higher at the 40 mg dose. An assessment of renal function should be considered during routine follow-up of patients treated with a dose of 40 mg.

### **Endocrine effects**

#### Rosuvastatin

Increases in HbA1c and fasting serum glucose levels have been reported with rosuvastatin. Although clinical studies have shown that rosuvastatin alone does not reduce basal plasma cortisol concentration or impair adrenal reserve, caution should be exercised if ROSUZET COMPOSITE PACK is administered concomitantly with drugs that may decrease the levels or activity of endogenous steroid hormones such as ketoconazole, spironolactone, and cimetidine.

### **Caution in prevention of cardiovascular events**

#### Rosuvastatin

The long term safety and efficacy of rosuvastatin treatment in patients commencing treatment with LDL-C < 3.4 mmol/L who have been assessed to be at risk of cardiovascular events have not been established. There is also uncertainty associated with the safety of long term intensive reduction of LDL-C to very low levels. Data are currently available for up to 2 years for the 20 mg dose only. The risk benefit balance for longer term use of rosuvastatin in this population has therefore not been established. The benefits of longer term treatment should be weighed against safety and tolerability risks (see **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**). Clinically significant benefit in using rosuvastatin in patients without clinically evident cardiovascular disease and who are assessed as having a low risk of cardiovascular events (men >50 and women >60 years of age with hsCRP>2 mg/L, but no other cardiovascular disease risk factor) has not been established.

### **Diabetes mellitus**

#### Rosuvastatin

Increases in HbA1c and serum glucose levels have been observed in patients treated with rosuvastatin. An increased frequency of diabetes mellitus has been reported with rosuvastatin in patients with risk factors for diabetes mellitus (see **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**).

### **Interstitial lung disease**

Exceptional cases of interstitial lung disease have been reported with some statins, especially with long term therapy. Presenting features can include dyspnoea, non-productive cough and deterioration in general health (fatigue, weight loss and fever). If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, ROSUZET COMPOSITE PACK should be discontinued.

## Race

### Rosuvastatin

The result of a large pharmacokinetic study conducted in the US demonstrated an approximate 2-fold elevation in median exposure in Asian subjects (having either Filipino, Chinese, Japanese, Korean, Vietnamese or Asian-Indian origin) compared with a Caucasian control group. This increase should be considered when making ROSUZET COMPOSITE PACK dosing decisions for Asian patients (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration** and **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties**).

## Age and sex

### Rosuvastatin

There was no clinically relevant effect of age or sex on the pharmacokinetics of rosuvastatin.

## Fibrates

The co-administration of ezetimibe with fibrates, other than fenofibrate, has not been studied. Therefore, co-administration of ROSUZET COMPOSITE PACK and fibrates (other than fenofibrate) is not recommended (see **Section 4.3 Contraindications** and **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

## Fenofibrate

Fibrates may increase cholesterol excretion from the bile, and ezetimibe increased cholesterol in the gallbladder bile in a preclinical study in dogs. Given the potential for cholelithiasis, and the numerically higher incidence of cholecystectomies in patients administered ezetimibe and fenofibrate in a clinical study (see **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)** and **Section 5.1 Pharmacodynamic Properties, Clinical trials**), co-administration of ROSUZET COMPOSITE PACK and fenofibrate is not recommended in patients with pre-existing gallbladder disease (see **Section 4.3 Contraindications**).

## Cyclosporin

Caution should be exercised when initiating ROSUZET COMPOSITE PACK in the setting of cyclosporin. Cyclosporin concentrations should be monitored in patients receiving ROSUZET COMPOSITE PACK and cyclosporin (see **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

## Anticoagulants

If ROSUZET COMPOSITE PACK is added to warfarin or another coumarin anticoagulant, the International Normalised Ratio (INR) should be appropriately monitored (see **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

## Use in hepatic impairment

### Ezetimibe

Due to unknown effects of the increased exposure of ezetimibe in patients with moderate to severe hepatic insufficiency, ROSUZET COMPOSITE PACK is not recommended in these patients (see **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Characteristics in patients (special populations)**).

### Rosuvastatin

Pharmacokinetic evaluation in subjects with varying degrees of hepatic impairment determined that there was no evidence of increased exposure to rosuvastatin other than in 2 subjects with the most severe liver disease (Child-Pugh scores of 8 and 9). In these subjects systemic exposure was increased by at least 2-fold compared to subjects with lower Child-Pugh scores (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration**).

## Use in renal impairment

### Rosuvastatin

Pharmacokinetic evaluation in subjects with varying degrees of renal impairment, determined that mild to moderate renal disease had little influence on plasma concentrations of rosuvastatin. However, subjects with severe impairment (CrCl < 30 mL/min) had a 3-fold increase in plasma concentration compared to healthy volunteers (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration**).

## Use in the elderly

No dosage adjustment is required for elderly patients. Because there is no specific data in the elderly with this combination and advanced age (≥65 years) is a predisposing factor for myopathy, ROSUZET COMPOSITE PACK should be prescribed with caution in the elderly (see **Section 5.2 Pharmacokinetic Properties, Characteristics in patients (special populations)**).

## Paediatric use

Not recommended for use in children.

## Effects on laboratory tests

See **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**.

## 4.5 INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINES AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS

Co-administration of ezetimibe with rosuvastatin resulted in a 19% increase in the AUC of rosuvastatin. This small increase is not considered clinically significant (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

### **Antacids**

#### Ezetimibe

Concomitant antacid administration decreased the rate of absorption of ezetimibe but had no effect on the bioavailability of ezetimibe. This decreased rate of absorption is not considered clinically significant.

#### Rosuvastatin

Simultaneous administration of rosuvastatin and an antacid suspension containing aluminium and magnesium hydroxide resulted in a decrease in rosuvastatin plasma concentration of approximately 50%. This effect was mitigated when the antacid was dosed 2 hours after rosuvastatin. The clinical relevance of this interaction has not been studied.

### **Cholestyramine**

Concomitant cholestyramine administration decreased the mean AUC of total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) approximately 55%. The incremental LDL-C reduction due to adding ezetimibe to cholestyramine may be lessened by this interaction.

Therefore, dosing of ROSUZET COMPOSITE PACK and a bile acid binding sequestrant should take place several hours apart. However, efficacy and safety of such combination have not been studied.

### **Cyclosporin**

#### Ezetimibe

The effect of cyclosporin on ezetimibe was studied in eight post-renal transplant patients with creatinine clearance of > 50 mL/min who were on a stable dose of cyclosporin. A single 10 mg dose of ezetimibe resulted in a 3.4-fold (range 2.3- to 7.9-fold) increase in the mean AUC

for total ezetimibe compared to a group of historical healthy volunteers (n=17) who had taken a single 10-mg dose of ezetimibe alone.

In a different study, a renal transplant patient with severe renal insufficiency (creatinine clearance of 13.2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) who was receiving multiple medications, including cyclosporin, demonstrated a 12-fold greater exposure to total ezetimibe compared to concurrent controls.

In a two-period crossover study in twelve healthy subjects, daily administration of 20 mg ezetimibe for 8 days with a single dose 100 mg dose of cyclosporin on Day 7 resulted in a mean 15% increase in cyclosporin AUC (range 10% decrease to 51% increase) compared to a single 100 mg dose of cyclosporin alone (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

#### Rosuvastatin

Co-administration of rosuvastatin with cyclosporin resulted in no significant changes in cyclosporin plasma concentration. However, rosuvastatin steady state AUC<sub>(0-t)</sub> increased up to 7-fold over that seen in healthy volunteers administered the same dose. These increases are considered to be clinically significant and require special consideration in the dosing of ROSUZET COMPOSITE PACK (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration**).

#### **Fenofibrate**

##### Ezetimibe

In a pharmacokinetic study, concomitant fenofibrate administration increased total ezetimibe concentrations approximately 1.5-fold (see **Section 4.3 Contraindications** and **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

#### Rosuvastatin

Co-administration of fenofibrate with rosuvastatin resulted in no significant changes in plasma concentrations of rosuvastatin or fenofibrate (see **Section 4.3 Contraindications**).

#### **Gemfibrozil**

##### Ezetimibe

In a pharmacokinetic study, concomitant gemfibrozil administration increased total ezetimibe concentrations approximately 1.7-fold. This increase is not considered clinically significant. No clinical data are available.

#### Rosuvastatin

Concomitant use of rosuvastatin and gemfibrozil resulted in a 2-fold increase in rosuvastatin C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-t)</sub>. This increase is considered to be clinically significant (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration**).

#### **Anticoagulants**

##### Ezetimibe

Concurrent administration of ezetimibe (10 mg once daily) had no significant effect on bioavailability and prothrombin time in a study of twelve healthy adult males administered a single dose of warfarin. There have been post-marketing reports of increased International Normalised Ratio in patients who had ezetimibe added to warfarin or fludione. Most of these patients were also on other medications (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

#### Rosuvastatin

Co-administration of rosuvastatin to patients on stable warfarin therapy resulted in clinically significant rises in INR (> 4, baseline 2-3). In patients taking vitamin K antagonists and rosuvastatin concomitantly, INR should be determined before starting ROSUZET COMPOSITE PACK and frequently enough during early therapy to ensure that no significant alteration of INR occurs. Once a stable INR has been documented, INR can be monitored at

the intervals usually recommended for patients on vitamin K antagonists. If the dose of ROSUZET COMPOSITE PACK is changed, the same procedure should be repeated. Rosuvastatin therapy has not been associated with bleeding or with changes in INR in patients not taking anticoagulants.

### **Cytochrome P450 enzymes**

#### Ezetimibe

In preclinical studies, it has been shown that ezetimibe does not induce cytochrome P450 drug metabolising enzymes. No clinically significant pharmacokinetic interactions have been observed between ezetimibe and drugs known to be metabolised by cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, and 3A4, or N-acetyltransferase.

#### Rosuvastatin

*In vitro* and *in vivo* data indicate that rosuvastatin clearance is not dependent on metabolism by cytochrome P450 3A4 to a clinically significant extent. This has been confirmed in studies with known cytochrome P450 3A4 inhibitors (ketoconazole, erythromycin, itraconazole).

#### Ketoconazole:

Co-administration of ketoconazole (200 mg twice daily for 7 days) with rosuvastatin (80 mg) resulted in no change in plasma concentrations of rosuvastatin.

#### Erythromycin:

Co-administration of erythromycin (500 mg four times daily for 7 days) with rosuvastatin (80 mg) decreased AUC and  $C_{max}$  of rosuvastatin by 20% and 31%, respectively. These reductions are not considered clinically significant.

#### Itraconazole:

Itraconazole (200 mg twice daily for 5 days) resulted in a 39% and 28% increase in AUC of rosuvastatin after 10 mg and 80 mg dosing, respectively. These increases are not considered clinically significant.

#### Fluconazole:

Co-administration of fluconazole (200 mg twice daily for 11 days) with rosuvastatin (80 mg) resulted in a 14% increase in AUC of rosuvastatin. This increase is not considered clinically significant.

### **Transporter interactions**

Rosuvastatin is a substrate for certain transporter proteins including the hepatic uptake transporter organic anion-transporting polyprotein 1B1 (OATP1B1) and efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP). Concomitant administration of rosuvastatin with medications that are inhibitors of these transporter proteins (e.g. cyclosporin, certain HIV protease/HCV antiviral agents) may result in increased rosuvastatin plasma concentrations and an increased risk of myopathy; therefore, a dose adjustment of rosuvastatin may be necessary (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration** and **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

### **Oral contraceptives**

Co-administration of oral contraceptives (ethinyl estradiol and norgestrel) with rosuvastatin resulted in an increase in plasma concentrations of ethinyl estradiol and norgestrel by 26% and 34%, respectively. This increase is not considered clinically significant.

### **Other medications**

#### Ezetimibe

Ezetimibe had no effect on the pharmacokinetics of dapsone, dextromethorphan, digoxin, oral contraceptives (ethinyl estradiol and levonorgestrel), glipizide, tolbutamide or midazolam during co-administration. Cimetidine, co-administered with ezetimibe, had no effect on the bioavailability of ezetimibe.

### Rosuvastatin

In clinical studies, rosuvastatin was co-administered with anti-hypertensive agents and anti-diabetic agents. These studies did not produce any evidence of clinically significant adverse interactions.

### **Digoxin**

Co-administration of digoxin with rosuvastatin resulted in no change to digoxin plasma concentrations.

### **Protease inhibitors**

Co-administration of rosuvastatin with certain protease inhibitors has differing effects on rosuvastatin exposure. Simeprevir, which is a hepatitis C virus (HCV) protease inhibitor, or combinations of atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir, which are HIV-1 protease inhibitors, increase rosuvastatin exposure (AUC) up to threefold. For these combinations the dose of ROSUZET COMPOSITE PACK should not exceed 10 mg+10 mg once daily. The combinations of fosamprenavir/tirnavir or tipranavir/ritonavir, which are HIV-1 protease inhibitors, produce little or no change in rosuvastatin exposure. Caution should be exercised when rosuvastatin is co-administered with protease inhibitors. Consideration should be given both to the benefit of lipid lowering by the use of ROSUZET COMPOSITE PACK in HIV patients receiving protease inhibitors and the potential for increased rosuvastatin plasma concentrations when initiating and up-titrating ROSUZET COMPOSITE PACK doses in patients treated with protease inhibitors. (See **Section 4.2 Dose and Method of Administration** and **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

### **Inhibitors of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)**

Concomitant administration of products that are inhibitors of BCRP (e.g., elbasvir and grazoprevir) may lead to increased plasma concentrations of rosuvastatin and an increased risk of myopathy. In a pharmacokinetic study, concomitant administration of elbasvir (50 mg) and grazoprevir (200 mg) caused a 2.3-fold and 5.5-fold increase in rosuvastatin exposure (AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub>, respectively). Therefore, the dose of ROSUZET COMPOSITE PACK should not exceed 10 mg+10 mg once daily in patients receiving concomitant medication with products containing elbasvir or grazoprevir (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration** and **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

### **Fusidic acid**

The risk of myopathy including rhabdomyolysis may be increased by the concomitant administration of systemic fusidic acid with statins. Co-administration of this combination may cause increased plasma concentrations of both agents. The mechanism of this interaction (whether it is pharmacodynamics or pharmacokinetic, or both) is yet unknown. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving this combination. ROSUZET COMPOSITE PACK treatment should be discontinued throughout the duration of the fusidic acid treatment (see **Section 4.3 Contraindications**, **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**).

### **Colchicine**

Cases of myopathy, including rhabdomyolysis, have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including rosuvastatin, co-administered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing ROSUZET COMPOSITE PACK with colchicine (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

## 4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

### Effects on fertility

#### ROSUZET COMPOSITE PACK

No studies on the effect on fertility have been conducted with ezetimibe and rosuvastatin in combination.

#### Ezetimibe

Ezetimibe had no effects on fertility in male and female rats at doses up to 1000 mg/kg/day by oral gavage, corresponding to exposures of approximately 1 and 7 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe respectively.

#### Rosuvastatin

In 1 of 3 monkeys treated with rosuvastatin PO at 30 mg/kg/day for 6 months degenerative changes in the testicular epithelium were seen. The no-effect dose of 10 mg/kg/day was associated with rosuvastatin plasma concentrations (AUC) similar to those expected in humans taking 40 mg rosuvastatin daily. Rosuvastatin had no effect on male or female fertility when administered to rats at PO doses of 50 mg/kg/day (systemic rosuvastatin concentrations (AUC) 4.8-6.6 times those expected in humans). The main human metabolite of rosuvastatin, N-desmethyl rosuvastatin, has not been assessed for activity in rat fertility studies.

### Use in pregnancy [Category D]

Category D is defined as drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human foetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

#### ROSUZET COMPOSITE PACK

No studies on the effect on embryofetal development have been conducted with ezetimibe and rosuvastatin in combination.

ROSUZET COMPOSITE PACK is contraindicated in Pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hypercholesterolaemia. Cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential components for foetal development (including synthesis of steroids and cell membranes).

ROSUZET COMPOSITE PACK should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential. If the patient becomes pregnant while taking this drug, therapy should be discontinued and the patient apprised of the potential hazard to the foetus (see **Section 4.3 Contraindications**).

#### Ezetimibe

No clinical data on exposed pregnancies are available. Ezetimibe crossed the placenta in rats and rabbits. There was no evidence of foetal abnormalities in rats dosed with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe by oral gavage during organogenesis, corresponding to exposures of about 1 and 7 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe respectively, based on AUC. There was an increase in the incidence of extra thoracic ribs in rabbits at doses of 250 to 1000 mg/kg/day, corresponding to exposures of 0.5 to 1 times and 100 to 150 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe, respectively. The relevance of this finding to humans is not known. Ezetimibe should be used in pregnancy only if the potential benefit exceeds the potential risk.

Ezetimibe in combination with statins in rats and rabbits resulted in higher exposures to ezetimibe and/or statins than either drug administered alone. Skeletal malfunctions (hemivertebrae in rats and shortened/filamentous tail associated with fused and reduced number of caudal vertebrae in rabbits) and other less severe foetal abnormalities were

observed in rats and rabbits dosed with ezetimibe/statin combinations during organogenesis. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are contraindicated during pregnancy, therefore, ezetimibe in combination with statins should not be used in pregnancy (see **Section 4.3 Contraindications**).

Embryofetal studies in rats showed no adverse foetal effects of oral ezetimibe/fenofibrate doses corresponding to 5 times (total ezetimibe) and 38 times (fenofibric acid) the anticipated human plasma exposure at the maximum recommended doses. In similar studies in rabbits, a No Effect Level for embryotoxicity was established at ca. 90 times (total ezetimibe) and 32 times (fenofibric acid) anticipated human exposure levels.

#### Rosuvastatin

Cholesterol and other products of cholesterol biosynthesis are essential components for foetal development, including synthesis of steroids and cell membranes. Since HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis, rosuvastatin is contraindicated during pregnancy. The risk of foetal injury outweighs the benefits of HMG-CoA reductase inhibitor therapy during pregnancy.

In two series of 178 and 143 cases where pregnant women took a HMG-CoA reductase inhibitor (statin) during the first trimester of pregnancy serious foetal abnormalities occurred in several cases. These included limb and neurological defects, spontaneous abortions and foetal deaths. The exact risk of injury to the foetus occurring after a pregnant woman is exposed to a HMG-CoA reductase inhibitor has not been determined. The current data do not indicate that the risk of foetal injury in women exposed to HMG-CoA reductase inhibitors is high. If a pregnant woman is exposed to a HMG-CoA reductase inhibitor she should be informed of the possibility of foetal injury and discuss the implications with her pregnancy specialist.

#### **Use in lactation**

No studies in lactating animals have been conducted with the combination of ezetimibe and rosuvastatin.

Studies in rats have shown that ezetimibe and rosuvastatin are excreted in milk. It is not known whether ezetimibe or rosuvastatin is excreted into human breast milk. Therefore, ROSUZET COMPOSITE PACK is contraindicated in breastfeeding women (see **Section 4.3 Contraindications**).

Ezetimibe had no effects on pup development in rats treated with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe during late pregnancy and lactation. Drug exposures (based on AUC) in pups were approximately 1.5% and 50% of maternal exposures for ezetimibe and total ezetimibe respectively.

The safety of rosuvastatin while breast-feeding has not been established. A study in rats treated with rosuvastatin showed that unchanged drug and metabolites are excreted in milk at concentrations up to 3 times greater than those in maternal plasma. The results of animal and *in vitro* studies of rosuvastatin are summarised in **Section 5.3 Preclinical Safety Data** .

## **4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES**

#### Ezetimibe

No studies of the effects on the ability to drive and use of machines have been performed. However, certain side effects that have been reported with ezetimibe may affect some patients' ability to drive or operate machinery. Individual responses to ezetimibe may vary (see **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**).

## Rosuvastatin

Pharmacological testing revealed no evidence of a sedative effect of rosuvastatin. From the safety profile, rosuvastatin is not expected to adversely affect the ability to drive or operate machinery.

### **4.8 ADVERSE EFFECTS (UNDESIRABLE EFFECTS)**

#### Coadministration of ezetimibe and rosuvastatin

##### *Ezetimibe Add-on to On-going Rosuvastatin Therapy*

Co-administration of ezetimibe and rosuvastatin has been evaluated for safety in more than 2,409 patients in sponsor-initiated clinical trials and other clinical data from published literature. For full details of adverse effects, please refer to the Product Information for the individual products of ezetimibe and rosuvastatin.

In a 6 week-active comparator study (P139V1), 440 subjects taking rosuvastatin (5 mg or 10 mg) were randomized to either rosuvastatin (10 mg or 20 mg) or ezetimibe 10 mg added to rosuvastatin (5 or 10 mg) therapy, equivalent to ROSUZET COMPOSITE PACK 10 mg + 5 mg or 10 mg + 10 mg. The co-administration was generally well tolerated (see table below).

The study discontinuation rate due to adverse experiences was 2.3% (n = 5) for the ezetimibe 10 mg + rosuvastatin 5 or 10 mg treatment arm and 0.5% (n = 1) for the rosuvastatin 10 mg or 20 mg arm.

Drug-related Adverse Events in any Treatment Group

	<b>Ezetimibe 10 mg + Rosuvastatin 5 or 10 mg (n = 221)</b>	<b>Rosuvastatin 10 mg or 20mg (n = 219)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Abdominal distension	0.45%	0.0%
Abdominal pain	0.45%	0.0%
Constipation	0.90%	0.91%
Dry mouth	0.45%	0.0%
Nausea	0.45%	0.0%
<b>General disorders and administration site conditions</b>		
Asthenia	0.0%	0.46%
Fatigue	0.0%	0.46%
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		
Arthralgia	0.45%	0.0%
Myalgia	0.90%	0.46%
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>		
Allergic dermatitis	0.45%	0.0%
Eczema	0.45%	0.0%
Skin exfoliation	0.0%	0.46%

In this study, the incidence of clinically important elevations in serum transaminases (ALT  $\geq$  3 X ULN, consecutive) was 0.5% (n =1) for patients treated with ezetimibe + rosuvastatin and 0% for patients in the rosuvastatin only treatment group. No patients in either group had clinically significant elevations in AST. Clinically important elevations in creatine kinase (CK  $\geq$ 10 X ULN) were seen in 0.5% (n =1) of patients in the rosuvastatin only treatment group and not seen in patients treated with ezetimibe + rosuvastatin.

In another 6 week randomised active-comparator study (EXPLORER<sup>1</sup>) in 469 subjects with hypercholesterolemia and a history of CHD or clinical evidence of atherosclerosis or a CHD risk equivalent (10-year CHD risk score > 20%), the incidence of increased ALT at the 10 mg + 40 mg dose was 2.5% (n=6) for ezetimibe + rosuvastatin and 0.4% (n=1) for rosuvastatin alone.

### Ezetimibe

Clinical studies of 8 to 14 weeks duration in which ezetimibe 10 mg daily was administered alone, with a statin, or with fenofibrate in 3551 patients demonstrated: ezetimibe was generally well tolerated, adverse reactions were usually mild and transient, the overall incidence of side effects reported with ezetimibe was similar to that reported with placebo, and the discontinuation rate due to adverse experiences was comparable between ezetimibe and placebo.

There were no drug-related adverse experiences reported occurring in  $\geq 2\%$  of patients taking ezetimibe alone (n = 1691).

The following drug-related adverse experiences were reported occurring in  $\geq 2\%$  in patients taking ezetimibe co-administered with a statin (n = 1675).

	All Statins (%) N=1676	ezetimibe 10 mg co-administered with a statin (%) N=1675
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>		
Myalgia	2.4	3.2

In addition, the following common or uncommon drug-related adverse experiences were reported in clinical trials in patients taking ezetimibe co-administered with a statin and at a greater incidence than statin administered alone, or in patients taking ezetimibe alone and at a greater incidence than placebo.

#### **Ezetimibe co-administered with a statin:**

Investigations: Common- ALT and/or AST increased  
 Nervous System Disorders: Common- headache  
 Gastrointestinal Disorders: Uncommon- dry mouth; gastritis  
 Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Uncommon- pruritus  
 Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Common- myalgia. Uncommon- back pain; muscular weakness; pain in extremity  
 General Disorders and Administration Site Condition: Uncommon- asthenia; oedema peripheral

#### **Ezetimibe administered alone:**

Investigations: Uncommon- gamma-glutamyltransferase increased; liver function test abnormal  
 Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Uncommon- cough  
 Gastrointestinal Disorders: Common- abdominal pain; diarrhoea; flatulence. Uncommon- dyspepsia; gastroesophageal reflux disease  
 Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Uncommon- muscle spasms; neck pain  
 Metabolism and Nutrition Disorders: Uncommon- decreased appetite  
 Vascular Disorders: Uncommon- hot flush; hypertension  
 General Disorders and Administration Site Condition: Common- fatigue. Uncommon- chest pain; pain

## **Ezetimibe coadministered with fenofibrate:**

Gastrointestinal Disorders: Common- abdominal pain

In a co-administration study with fenofibrate (see **Section 5.1 Pharmacodynamic Properties, Clinical trials**), in which 292 patients were exposed for  $\geq 24$  weeks and 120 exposed for  $\geq 52$  weeks, the incidence rate of cholecystectomy in the co-administration group was 1.7% (95% CI 0.6, 4.0) per 100 patient years compared to 0 (95% CI 0, 9.2) per 100 PY for the ezetimibe group and 0.6% (95% CI 0, 3.1) per 100 PY for the fenofibrate group. Longer term safety outcomes have not been studied.

### **Laboratory values**

In controlled clinical monotherapy trials, the incidence of clinically important elevations in serum transaminases (ALT and/or AST  $\geq 3 \times$  ULN, consecutive) was similar between ezetimibe (0.5 %) and placebo (0.3 %). In co-administration trials, the incidence was 1.3% for patients treated with ezetimibe co-administered with a statin and 0.4% for patients treated with a statin alone. These elevations were generally asymptomatic, not associated with cholestasis, and returned to baseline after discontinuation of therapy or with continued treatment (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

Clinically important elevations of CPK ( $\geq 10 \times$  ULN) in patients treated with ezetimibe administered alone or co-administered with a statin were similar to elevations seen with placebo or statin administered alone, respectively.

### **Post-marketing experience**

The following adverse reactions have been reported in post-marketing experience, regardless of causality assessment:

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash and urticaria; erythema multiforme; arthralgia; myalgia; increased CPK; elevations of liver transaminases; hepatitis; thrombocytopenia; pancreatitis; nausea; dizziness; paraesthesia; depression; cholelithiasis; cholecystitis; constipation; asthenia and, very rarely myopathy/rhabdomyolysis (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

### Rosuvastatin

Rosuvastatin is generally well tolerated. The adverse events seen with rosuvastatin are generally mild and transient. In controlled clinical trials less than 4% of rosuvastatin treated patients were withdrawn due to adverse events. This withdrawal rate was comparable to that reported in patients receiving placebo.

Adverse reactions within each body system are listed in descending order of frequency (Very common:  $\geq 10\%$ ; common:  $\geq 1\%$  and  $< 10\%$ ; uncommon:  $\geq 0.1\%$  and  $< 1\%$ ; rare  $\geq 0.01\%$  and  $< 0.1\%$ ; very rare:  $< 0.01\%$ ). These include the following:

<b>Central nervous system:</b>	Common: dizziness
<b>Gastrointestinal:</b>	Common: constipation, nausea, abdominal pain Rare: pancreatitis
<b>Musculoskeletal:</b>	Common: myalgia, asthenia Rare: myopathy (including myositis) and rhabdomyolysis
<b>Skin:</b>	Uncommon: pruritus, rash, urticaria Rare: hypersensitivity reactions including angioedema
<b>Endocrine:</b>	Common: diabetes mellitus
<b>Miscellaneous:</b>	Common: headache

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the incidence of adverse drug reactions tends to increase with increasing dose.

### ***Skeletal muscle effects***

Rare cases of rhabdomyolysis, which were occasionally associated with impairment of renal function, have been reported with rosuvastatin.

Rhabdomyolysis may be fatal. Examples of signs and symptoms of rhabdomyolysis are muscle weakness, muscle swelling, muscle pain, dark urine, myoglobinuria, elevated serum creatine kinase, acute renal failure, cardiac arrhythmia (see **Section 4.3 Contraindications, Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use** and **Section 4.5 Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interactions**).

### ***Laboratory effects***

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, a dose-related increase in liver transaminases, CK, glucose, glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase and bilirubin and thyroid function abnormalities have been observed in a small number of patients taking rosuvastatin. Increases in HbA1c have also been observed in patients treated with rosuvastatin. Proteinuria and microscopic haematuria has been detected by dipstick testing in the clinical trial program in a small number of patients taking rosuvastatin and other HMG-CoA reductase inhibitors at their recommended doses. The proteinuria was mostly tubular in origin and was more frequent in patients on rosuvastatin 40 mg. It was generally transient and not associated with worsening renal function. Although the clinical significance is unknown, dose reduction should be considered in patients on rosuvastatin 40 mg with unexplained persistent proteinuria and/or haematuria.

### ***Other effects***

In a long-term controlled clinical trial rosuvastatin was shown to have no harmful effects on the ocular lens (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**). In rosuvastatin-treated patients, there was no impairment of adrenocortical function.

### **Post-marketing experience**

In addition to the above, the following adverse events have been reported during post-marketing experience for rosuvastatin:

#### ***Musculoskeletal disorders***

Very rare: arthralgia

Frequency unknown: immune-mediated necrotising myopathy

As with other HMG-CoA reductase inhibitors, the reporting rate for rhabdomyolysis in post-marketing use is higher at the highest marketed dose.

#### ***Haematological disorders***

Frequency unknown: thrombocytopenia

#### ***Hepatobiliary disorders***

Rare: increased hepatic transaminases

Very rare: jaundice, hepatitis

Frequency unknown: hepatic failure

#### ***Nervous system disorder***

Very rare: memory loss

#### ***Psychiatric disorders***

Frequency unknown: depression, sleep disorders (including insomnia and nightmares)

#### ***Reproductive system and breast disorders***

Frequency unknown: gynaecomastia

## Reporting suspected adverse effects

Reporting suspected adverse reactions after registration of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit-risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions at [www.tga.gov.au/reporting-problems](http://www.tga.gov.au/reporting-problems).

## 4.9 OVERDOSE

For information on the management of overdose, contact the Poisons Information Centre on 131126 (Australia).

No specific treatment of overdosage with ROSUZET COMPOSITE PACK can be recommended. In the event of an overdose, symptomatic and supportive measures should be employed. In symptomatic patients, monitor serum creatinine, BUN, creatinine phosphokinase and urine myoglobin for indications of renal impairment secondary to rhabdomyolysis. Liver function tests should be performed in symptomatic patients.

### Ezetimibe

In clinical studies, administration of ezetimibe, 50 mg/day to 15 healthy subjects for up to 14 days, or 40 mg/day to 18 patients with primary hypercholesterolemia for up to 56 days, was generally well tolerated.

A few cases of overdosage with ezetimibe have been reported; most have not been associated with adverse experiences. Reported adverse experiences have not been serious. In the event of an overdose, symptomatic and supportive measures should be employed.

### Rosuvastatin

There is no specific treatment for overdose. In case of overdose treatment should be supportive and symptomatic. Haemodialysis is unlikely to be of benefit.

## 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

#### Mechanism of action

#### Ezetimibe

Ezetimibe is in a class of lipid-modifying compounds that inhibit the intestinal absorption of cholesterol and related plant sterols.

Ezetimibe has a mechanism of action that differs from other classes of cholesterol reducing compounds (e.g. statins, bile acid sequestrants [resins], fibric acid derivatives, and plant sterols).

The molecular target of ezetimibe is the sterol transporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), which is responsible for the intestinal uptake of cholesterol and phytosterols. Ezetimibe therefore inhibits the absorption of cholesterol, leading to a decrease in the delivery of intestinal cholesterol to the liver. This causes a reduction of hepatic cholesterol stores and an increase in clearance of cholesterol from the blood. Ezetimibe does not increase bile acid excretion (like bile acid sequestrants) and does not inhibit cholesterol synthesis in the liver (like statins).

In a 2-week clinical study in 18 hypercholesterolaemic patients, ezetimibe inhibited intestinal cholesterol absorption by 54 %, compared with placebo. By inhibiting the absorption of intestinal cholesterol, ezetimibe reduces the delivery of cholesterol to the liver. Statins reduce cholesterol synthesis in the liver. Together these distinct mechanisms provide complementary cholesterol reduction. Ezetimibe, administered with a statin, reduces total-C, LDL-C, Apo B,

and TG and increases HDL-C in patients with hypercholesterolaemia, beyond either treatment alone.

Clinical studies demonstrate that elevated levels of total C, LDL-C and Apo B, the major protein constituent of LDL, promote human atherosclerosis. In addition, decreased levels of HDL-C are associated with the development of atherosclerosis. Epidemiologic studies have established that cardiovascular morbidity and mortality vary directly with the level of total-C and LDL-C and inversely with the level of HDL-C. Like LDL, cholesterol-enriched triglyceride-rich lipoproteins, including very-low-density lipoproteins (VLDL), intermediate-density lipoproteins (IDL), and remnants, can also promote atherosclerosis.

A series of preclinical studies was performed to determine the selectivity of ezetimibe for inhibiting cholesterol absorption. Ezetimibe inhibited the absorption of [<sup>14</sup>C]-cholesterol with no effect on the absorption of triglycerides, fatty acids, bile acids, progesterone, ethinyl estradiol, or the fat soluble vitamins A and D.

### Rosuvastatin

Rosuvastatin is a fully synthetic competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A to mevalonate, a precursor of cholesterol. Triglycerides (TG) and cholesterol in the liver are incorporated, with apolipoprotein B (ApoB), into very low density lipoprotein (VLDL) and released into the plasma for delivery to peripheral tissues. VLDL particles are TG-rich. Cholesterol-rich low density lipoprotein (LDL) is formed from VLDL and is cleared primarily through the high affinity LDL receptor in the liver. Rosuvastatin produces its lipid-modifying effects in two ways; it increases the number of hepatic LDL receptors on the cell-surface, enhancing uptake and catabolism of LDL and it inhibits the hepatic synthesis of VLDL, thereby reducing the total number of VLDL and LDL particles.

High density lipoprotein (HDL), which contains ApoA-I, is involved, amongst other functions, in transport of cholesterol from tissues back to the liver (reverse cholesterol transport).

The involvement of LDL-C in atherogenesis has been well documented. Epidemiological studies have established that high LDL-C and TG, and low HDL-C and ApoA-I have been linked to a higher risk of cardiovascular disease. Intervention studies have shown the benefits on mortality and CV event rates of lowering LDL-C and TG or raising HDL-C. More recent data has linked the beneficial effects of HMG-CoA reductase inhibitors to the lowering of non-HDL-C (i.e. all circulating cholesterol not in HDL) and ApoB or reducing the ApoB/ApoA-I ratio.

### **Clinical trials**

All of the evidence for the efficacy of the combination of ezetimibe and rosuvastatin comes from short-term studies with surrogate endpoint. There have been no long-term studies with clinical outcome endpoints for this combination. The studies described include sponsor-initiated clinical trials and other placebo or comparator-controlled clinical trials from published literature.

### Ezetimibe

Controlled clinical studies of varying designs were conducted with ezetimibe co-administered with a statin. Ezetimibe significantly reduced total cholesterol (total-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB) and triglycerides (TG) and increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with hypercholesterolaemia.

## Primary hypercholesterolemia

### *Coadministration of ezetimibe and rosuvastatin*

#### *Ezetimibe initiated concurrently with rosuvastatin*

In a multicentre, randomised, open-label, parallel group study (EXPLORER<sup>1</sup>) in 469 subjects with hypercholesterolemia and a history of CHD or clinical evidence of atherosclerosis or a CHD risk equivalent (10-year CHD risk score > 20%) with fasting LDL-C levels between  $\geq 4.1$  mmol/L and < 6.5 mmol/L and fasting triglyceride (TG) concentration of < 4.52 mmol/L, subjects were randomly assigned either rosuvastatin 40 mg (n=230) or rosuvastatin 40 mg and ezetimibe 10 mg (n=239) for 6 weeks.

Treatment groups were similar at baseline in terms of demographic and clinical variables. In the rosuvastatin 40 mg group, the mean age of subjects was 63.5 years, 56% were male and 92% were Caucasian. 64% had metabolic syndrome and the mean baseline LDL-C was 4.95 mmol/L. In the rosuvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg group, the mean age of subjects was 63.1 years, 59% were male and 93% were Caucasian. 59% had metabolic syndrome and the mean baseline LDL-C was 4.90 mmol/L.

The primary end point was the percentage of patients achieving the ATP III LDL cholesterol goal (2.59 mmol/L) after 6 weeks of treatment. Significantly more patients who were treated with rosuvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg achieved the ATP III LDL cholesterol goal (< 2.6 mmol/L) at week 6 compared to those on rosuvastatin 40 mg alone (94.0% vs 79.1%,  $p < 0.001$ ).

Secondary efficacy end points included percent change from baseline in LDL cholesterol, HDL cholesterol, TC, TG, non-HDL cholesterol, and other lipid parameters at Week 6. After 6 weeks, LDL cholesterol decreased to 1.47 and 2.11 mmol/L in the combination and monotherapy groups, respectively. Significantly greater percent decreases in LDL cholesterol levels were achieved with combination therapy than monotherapy (mean percent decrease - 69.8% vs -57.1%,  $p < 0.001$ ). Significantly ( $p < 0.001$ ) greater decreases in TC, non-HDL cholesterol, and TGs were also observed at week 6 in the combination therapy group compared with the monotherapy group. Both treatments increased HDL cholesterol to a similar extent at week 6.

The percent of patients who discontinued treatment as a result of any adverse event was 2.5% for the combination therapy group and 1.3% for the monotherapy group.

#### *Ezetimibe added to stable rosuvastatin therapy*

In a multicentre, open-label, randomised, parallel-group 12 week study<sup>2</sup>, 833 patients (458 male and 375 female, mean age 62 years) with hypercholesterolaemia and Coronary Heart Disease (CHD) or a CHD risk equivalent, atherosclerosis or a 10-year CHD Risk of >20% were randomised after a 6-week dietary lead-in period to rosuvastatin 10 mg, rosuvastatin 20 mg, simvastatin 40 mg or simvastatin 80 mg for 6 weeks. Ezetimibe 10 mg was then added to each regimen for a further 6 weeks.

The primary end point was percent change from baseline in LDL-C after 6 weeks combination therapy (Week 12). Ezetimibe added to rosuvastatin 10 mg and 20 mg lowered baseline LDL-C by 59.7% and 63.5% respectively, compared with 55.2% and 57.4% when added to simvastatin 40 mg and simvastatin 80 mg.

Secondary end points included percent change in other lipid parameters after 6 weeks combination treatment. Ezetimibe 10 mg+rosuvastatin 20 mg produced greater improvements in other lipid parameters than ezetimibe 10 mg+simvastatin 40 mg/80 mg. Ezetimibe 10

mg+rosuvastatin 10 mg significantly reduced LDL-C, TG, non-HDL-C, and Apo-B compared with Ezetimibe 10 mg + simvastatin 40 mg (see Table 1).

Eighty-one patients did not complete the study; 31 withdrawals were due to adverse events.

**Table 1:** GRAVITY study – Percent change in lipid parameters and percent of patients achieving LDL-C goals at Week 12

	Study Group	R10mg+E10mg (N=210)	R20mg+E10mg (N=204)	S40mg+E10mg (N=199)	S80mg+E10mg (N=201)
	Baseline LDL-C (mg/dL; mean±SD)	162.7±22.7	164.8±24.7	164.8±23.6	163.1±24.1
Mean % change from baseline	LDL-C	-59.7*	-63.5† §	-55.2	-57.4
	HDL-C	6.4	7.5* ‡	3.9	4.3
	TG	-28.9*	-35.0† §	-23.0	-25.8
	Non-HDL-C	-54.7†	-58.9† §	-49.9	-52.4
	Apo-B	-46.1*	-49.5† §	-42.0	-44.2
% of patients achieving LDL-C goals	<100 mg/dL (<2.59 mmol/L)	93.3*	95.6† ‡	87.4	88.6
	<70 mg/dL (<1.81 mmol/L)	67.1	77.0† §	55.3	67.7
		*p<0.05 vs S40mg+E10mg †p<0.001 vs S40mg+E10mg	†p<0.001 vs S40mg+E10mg; ‡p<0.05 vs S80mg+E10mg; §p<0.001 vs S80mg+E10mg		

*Ezetimibe add-on to on-going rosuvastatin therapy (titration studies)*

In a multicentre, randomised, double-blind, 6 week-active comparator study (P139V1), 440 subjects (272 male and 168 female) at moderately high/high risk of coronary heart disease with LDL cholesterol levels failing to reach their NCEP ATPIII goal (< 2.6 mmol/L or <1.8 mmol/L depending on baseline characteristics) were stratified to treatment with rosuvastatin 5 mg or 10 mg for 4-5 weeks. Patients were then randomised to either doubling of their rosuvastatin dose (10 mg or 20 mg) or to add ezetimibe 10 mg to their rosuvastatin (5 or 10 mg) therapy.

Patients were 32 to 79 years of age with a mean baseline LDL-C of 2.69 mmol/L in the rosuvastatin (5 or 10 mg) + ezetimibe 10 mg group and 2.60 mmol/L in the rosuvastatin (10 or 20 mg) group. The majority of patients were white (76.8%) and the majority (67.5%) were high risk for CHD with atherosclerotic vascular disease (AVD). Overall, the mean duration of hypercholesterolemia was 9.2 years.

The primary endpoint was percent change from baseline in LDL-C at week 6 based on full analysis set population (all randomised patients excluding those who failed to receive at least one dose of study treatment or had lack of baseline data). The addition of ezetimibe 10 mg to rosuvastatin (5 mg or 10 mg) achieved significantly greater LDL-C reductions compared to doubling the initial dose of rosuvastatin (10 mg or 20 mg) (p < 0.001). The LS mean percent

change in LDL-C from baseline to the study end was -20.96% when ezetimibe 10 mg was added to rosuvastatin and -5.71% when the original rosuvastatin dose was doubled (data pooled across the rosuvastatin 5 mg and 10 mg strata). The LS mean treatment difference was -15.25% with a 95% CI (-19.89, -10.60) (see Table 2).

**Table 2: Study P139V1 - Analysis of Percent Change from Baseline in LDL-Cholesterol (mg/dL) at Study Endpoint After 6 Weeks of Treatment**

Treatment	N	Baseline (mg/dl) Mean ± SD	Endpoint (mg/dl) Mean ± SD	LS mean (95% CI)	Difference in LS Mean (95% CI)	P value
<b>Overall</b>						
ezetimibe 10mg + rosuvastatin (5 or 10mg)	219	103.90 ± 25.39	80.73 ± 32.28	-20.96 (-24.28, -17.64)	-15.25 (-19.89, -10.60)	< 0.001
Rosuvastatin (10 or 20mg)	217	100.20 ± 24.44	92.88 ± 26.52	-5.71 (-9.05, -2.38)		
<b>Stratum I</b>						
ezetimibe 10mg + rosuvastatin 5 mg	98	106.74 ± 23.54	85.89 ± 31.37	-17.92 (-22.69, -13.15)	-12.31 (-18.95, -5.67)	<0.001
Rosuvastatin 10 mg	96	102.42 ± 23.41	95.36 ± 23.27	-5.61 (-10.43, -0.79)		
<b>Stratum II</b>						
ezetimibe 10mg + rosuvastatin 10mg	121	101.60 ± 26.67	76.79 ± 32.59	-23.74 (-28.34, -19.14)	-17.46 (-23.92, -10.99)	<0.001
Rosuvastatin 20mg	121	98.44 ± 25.18	90.90 ± 28.78	-6.28 (-10.88, -1.69)		

The secondary endpoints were percent change from baseline in other lipid and lipoprotein parameters and percent change from baseline in LDL-C at Week 6. Ezetimibe 10 mg added to on-going rosuvastatin therapy (5 or 10 mg) significantly lowered total-cholesterol, non-HDL-C and Apo B, compared with doubling of the rosuvastatin dose ( $p < 0.001$ ) and resulted in a significantly greater proportion of patients reaching their LDL-C goal compared with doubling the baseline dose of rosuvastatin (10 mg or 20 mg) (59.4% vs. 30.9%, adjusted odds ratio = 4.5 with a 95% CI of (2.9, 6.9);  $p < 0.001$ ). LDL-C treatment goals were  $< 1.8$  mmol/L for patients at high risk for CHD with AVD and  $< 2.6$  mmol/L for patients at moderately high risk and high risk for CHD without AVD).

Twelve patients discontinued the study early, 6 due to adverse experiences. Treatment groups were similar in the proportion of patients with clinical adverse experiences, serious adverse experiences, drug-related adverse experiences or adverse experiences leading to discontinuation.

#### *Long-term studies*

There is limited clinical data on the long term effects of ezetimibe and rosuvastatin co-administration, especially at the 10 mg + 40 mg dose.

There are no clinical outcome data on cardiovascular morbidity and mortality with ROSUZET COMPOSITE PACK. No incremental benefit of ROSUZET COMPOSITE PACK on

cardiovascular morbidity and mortality over and above that demonstrated for rosuvastatin has been established.

### **Other studies**

The use of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia demonstrated a numerically higher incidence of cholecystectomies in patients in the co-administration group compared with those in the monotherapy groups (see **Section 4.3 Contraindications** and **Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects)**). Each drug contributed to lowering LDL-C, but the effects on triglycerides and HDL-C were related to fenofibrate and were not enhanced by co-administration. Longer term clinical outcomes such as mortality and morbidity were not investigated.

## **5.2 PHARMACOKINETIC PROPERTIES**

In a pilot four period parallel design study of healthy hypercholesterolemic patients, primarily designed to evaluate the short term LDL lowering effects of ezetimibe 10 mg, rosuvastatin 10 mg, ezetimibe 10 mg plus rosuvastatin 10 mg, and placebo, the pharmacokinetics of the compounds were also evaluated. The pharmacokinetic results from this study indicate that co-administration of ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 10 mg would not result in the pharmacokinetics of either drug being significantly altered during co-administration compared to monotherapy.

This small, parallel groups study showed that there was no effect on the AUC or  $C_{max}$  of ezetimibe, total ezetimibe (ezetimibe + conjugated ezetimibe) or rosuvastatin when ezetimibe 10 mg was co-administered with rosuvastatin 10 mg compared with ezetimibe 10 mg alone or rosuvastatin 10 mg alone. The mean AUC for ezetimibe and total ezetimibe were similar between ezetimibe + rosuvastatin versus ezetimibe alone (97% [90% CI 70-133%] and 113% [90% CI 89-143%] respectively). The mean  $C_{max}$  for ezetimibe and total ezetimibe were similar between ezetimibe + rosuvastatin versus ezetimibe alone (104% [90% CI 69-158%] and 118% [90% CI 83-170%] respectively). There was a small increase in the mean AUC and  $C_{max}$  for rosuvastatin during rosuvastatin and ezetimibe co-administration compared to rosuvastatin alone (119% [90% CI 87-162%] and 117% [90% CI 84-163%] respectively).

Although no pharmacokinetic studies of ezetimibe and rosuvastatin co-administration have been conducted in patients at increased risk of rosuvastatin exposure such as hepatic or renal impairment, there is the potential for increased exposure to rosuvastatin in patients receiving this combination.

### Ezetimibe

#### **Absorption**

After oral administration, ezetimibe is rapidly absorbed and extensively conjugated to a pharmacologically active phenolic glucuronide (ezetimibe-glucuronide). Mean maximum plasma concentrations ( $C_{max}$ ) occur within 1 to 2 hours for ezetimibe-glucuronide and 4 to 12 hours for ezetimibe. The absolute bioavailability of ezetimibe cannot be determined as the compound is virtually insoluble in aqueous media suitable for injection.

Concomitant food administration (high fat or non-fat meals) had no effect on the oral bioavailability of ezetimibe when administered as 10 mg tablets. Ezetimibe can be administered with or without food.

#### **Distribution**

Ezetimibe and ezetimibe-glucuronide are bound 99.7% and 88 to 92% to human plasma proteins, respectively.

## Metabolism

Ezetimibe is metabolised primarily in the small intestine and liver via glucuronide conjugation (a phase II reaction) with subsequent biliary excretion. Minimal oxidative metabolism (a phase I reaction) has been observed in all species evaluated. Ezetimibe and ezetimibe-glucuronide are the major drug-derived compounds detected in plasma, constituting approximately 10 to 20% and 80 to 90% of the total drug in plasma, respectively. Both ezetimibe and ezetimibe-glucuronide are slowly eliminated from plasma with evidence of significant enterohepatic recycling. The half-life for ezetimibe and ezetimibe-glucuronide is approximately 22 hours.

## Excretion

Following oral administration of <sup>14</sup>C-ezetimibe (20 mg) to human subjects, total ezetimibe accounted for approximately 93% of the total radioactivity in plasma. Approximately 78% and 11% of the administered radioactivity were recovered in the faeces and urine, respectively, over a 10 day collection period. After 48 hours, there were no detectable levels of radioactivity in the plasma.

## Rosuvastatin

In a bioequivalence study comparing 40 mg MSD ROSUVASTATIN tablets with the innovator's tablets, following an oral administration of a single-dose of MSD ROSUVASTATIN to healthy subjects under fasting conditions, a mean peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) of rosuvastatin of approximately 26.18 ng/mL was achieved within approximately 3.62 hours ( $T_{max}$ ).

## Absorption

Peak plasma levels occur 5 hours after dosing. Absorption increases linearly over the dose range. Absolute bioavailability is 20%. The half-life is 19 hours and does not increase with increasing dose. There is minimal accumulation on repeated once daily dosing.

## Distribution

Volume of distribution of rosuvastatin at steady state is approximately 134 litres. Rosuvastatin is approximately 90% bound to plasma proteins, mostly albumin.

## Metabolism

Rosuvastatin is not extensively metabolised; approximately 10% of a radiolabelled dose is recovered as metabolite. The major metabolite is N-desmethyl rosuvastatin, which is formed principally by cytochrome P450 2C9, and *in vitro* studies have demonstrated that N-desmethyl rosuvastatin has approximately one-sixth to one-half the HMG-CoA reductase inhibitory activity of rosuvastatin. Overall, greater than 90% of active plasma HMG-CoA reductase inhibitory activity is accounted for by rosuvastatin.

## Excretion

Rosuvastatin undergoes limited metabolism (approximately 10%), mainly to the N-desmethyl form, and 90% is eliminated as unchanged drug in the faeces with the remainder being excreted in the urine.

## Characteristics in patients (special populations)

### Paediatric patients

#### ROSUZET COMPOSITE PACK

ROSUZET COMPOSITE PACK is not recommended for use in children.

#### Ezetimibe

The absorption and metabolism of ezetimibe are similar between children and adolescents (10 to 18 years) and adults. Based on total ezetimibe, there are no pharmacokinetic

differences between adolescents and adults. Pharmacokinetic data in the paediatric population < 10 years of age are not available. Clinical experience in paediatric and adolescent patients (ages 9 to 17) has been limited to patients with HoFH or sitosterolaemia.

### **Geriatric patients**

#### Ezetimibe

Plasma concentrations for total ezetimibe are about 2-fold higher in the elderly ( $\geq 65$  years) than in the young (18 to 45 years). LDL-C reduction and safety profile is comparable between elderly and young subjects treated with ezetimibe. Therefore, no dosage adjustment is necessary in the elderly.

### **Hepatic insufficiency**

#### Ezetimibe

After a single 10-mg dose of ezetimibe, the mean area under the curve (AUC) for total ezetimibe was increased approximately 1.7-fold in patients with mild hepatic insufficiency (Child Pugh score 5 or 6), compared to healthy subjects. In a 14-day, multiple-dose study (10 mg daily) in patients with moderate hepatic insufficiency (Child Pugh score 7 to 9), the mean AUC for total ezetimibe was increased approximately 4-fold on Day 1 and Day 14 compared to healthy subjects. No dosage adjustment is necessary for patients with mild hepatic insufficiency. Due to the unknown effects of the increased exposure to ezetimibe in patients with moderate or severe (Child Pugh score  $> 9$ ) hepatic insufficiency, ezetimibe is not recommended in these patients (see **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

### **Renal insufficiency**

#### Ezetimibe

After a single 10 mg dose of ezetimibe in patients with severe renal disease ( $n=8$ ; mean CrCl  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), the mean AUC for total ezetimibe was increased approximately 1.5-fold, compared to healthy subjects ( $n=9$ ). This result is not considered clinically significant. No dosage adjustment is necessary for renally impaired patients.

An additional patient in this study (post-renal transplant and receiving multiple medications, including cyclosporin) had a 12-fold greater exposure to total ezetimibe.

### **Gender**

#### Ezetimibe

Plasma concentrations for total ezetimibe are slightly higher (< 20 %) in women than in men. LDL-C reduction and safety profile is comparable between men and women treated with ezetimibe. Therefore, no dosage adjustment is necessary on the basis of gender.

### **Race**

#### Ezetimibe

Based on a meta-analysis of pharmacokinetic studies, there were no pharmacokinetic differences between Blacks and Caucasians.

### **Rosuvastatin**

A population pharmacokinetic analysis revealed no clinically relevant differences in pharmacokinetics among Caucasian, Hispanic and Black or Afro-Caribbean groups. However, pharmacokinetic studies, including one conducted in the US, have demonstrated an approximate 2-fold elevation in median exposure (AUC and C<sub>max</sub>) in Asian subjects when compared with a Caucasian control group (see **Section 4.2 Dose and Method of Administration** and **Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

## 5.3 PRECLINICAL SAFETY DATA

### Genotoxicity

#### ROSUZET COMPOSITE PACK

No genotoxicity studies have been conducted with ezetimibe and rosuvastatin in combination.

#### Ezetimibe

Ezetimibe alone or in combination with a statin (simvastatin, lovastatin, pravastatin or atorvastatin) or fenofibrate did not cause gene mutation in bacteria or chromosomal damage in human peripheral lymphocytes or bone marrow cells in mice.

#### Rosuvastatin

Rosuvastatin showed no evidence for mutagenic activity (*in vitro* assays of reverse mutation in bacterial cells and forward mutation in mammalian cells) or clastogenic activity (*in vitro* assay in mammalian cells and *in vivo* in the mouse micronucleus test). There have been no adequate studies investigating the potential carcinogenic or genotoxic activity of the main human metabolite of rosuvastatin, N-desmethyl rosuvastatin.

### Carcinogenicity

#### Ezetimibe

Two year dietary studies with ezetimibe alone in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential. The highest ezetimibe dose (500 mg/kg/day) in mice corresponds to exposure levels of approximately 4 and  $\geq 150$  times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe, respectively, based on AUC. Exposures in rats at the highest dose (1500 mg/kg/day in males and 500 mg/kg/day in females) correspond to approximately 2 and 14 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe respectively.

There are no carcinogenicity studies with ezetimibe/statin or ezetimibe/fenofibrate combinations.

#### Rosuvastatin

Oral administration of rosuvastatin for 2 years to rats and mice increased the development of benign uterine stromal polyps in both species and malignant uterine sarcomas and adenocarcinomas in rats. Systemic concentrations of rosuvastatin (AUC) at the no-effect dose for benign and malignant uterine tumours in either species were lower than or similar to those expected in humans taking 40 mg/day rosuvastatin.

### Animal studies

#### Rosuvastatin

Corneal opacity was seen in dogs treated for 52 weeks at 6 mg/kg/day by oral gavage (systemic exposures 20 times the human exposure at 40 mg/day based on AUC comparisons). Cataracts were seen in dogs treated for 12 weeks by oral gavage at 30 mg/kg/day (systemic exposures 60 times the human exposure at 40 mg/day based on AUC comparisons).

## 6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 LIST OF EXCIPIENTS

#### **EZETROL**

Each tablet of EZETROL contains croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone and sodium lauryl sulfate.

## MSD ROSUVASTATIN

MSD ROSUVASTATIN tablets contain lactose, colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose and silicon dioxide, maize starch, purified talc, sodium stearyl fumarate, hypromellose, mannitol and macrogol 6000.

### 6.2 INCOMPATIBILITIES

Not applicable.

### 6.3 SHELF LIFE

The expiry date can be found on the packaging. In Australia, information on the shelf life can be found on the public summary of the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG).

### 6.4 SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE

Store below 25°C and in the original package.

### 6.5 NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER

ROSUZET COMPOSITE PACK is a combination pack containing EZETROL® (ezetimibe) tablets 10 mg and MSD ROSUVASTATIN® (rosuvastatin, as calcium) tablets 5, 10, 20, 40 mg.

ROSUZET COMPOSITE PACK is supplied in 10-day calendar packs of 10 EZETROL (ezetimibe) tablets in PVC/PCTFE (Aclar)/Al blisters and 10 MSD ROSUVASTATIN (rosuvastatin, as calcium) tablets in Al/Al blisters. Each carton contains one 10-day calendar pack (for starter packs) or three 10-day calendar packs (for commercial packs).

### 6.6 SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL

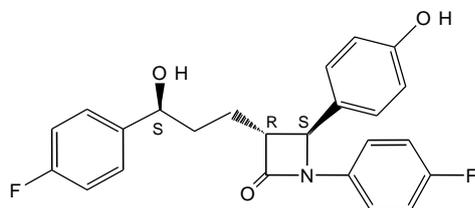
In Australia, any unused medicine or waste material should be disposed of by taking to your local pharmacy.

### 6.7 PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

#### Ezetimibe

The chemical name is 1-(4-fluorophenyl)-3(*R*)-[3-(4-fluorophenyl)- 3(*S*)-hydroxypropyl]-4(*S*)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone. The empirical formula is C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Its molecular weight is 409.4.

#### Chemical structure



#### CAS number

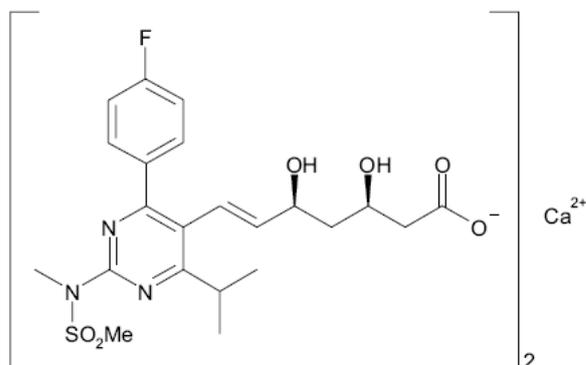
The CAS registry number is 163222-33-1.

#### Rosuvastatin

The chemical name is bis [(*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl) amino] pyrimidin-5-yl] (3*R*, 5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt. The empirical

formula is  $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ . Its molecular weight is 1001.14. Rosuvastatin calcium is the (3*R*,5*S*,6*E*) enantiomer.

### Chemical structure



### CAS number

The CAS registry number is 147098-20-2.

## 7 MEDICINE SCHEDULE (POISONS STANDARD)

Prescription Only Medicine (Schedule 4).

## 8 SPONSOR

Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited  
Level 1, Building A, 26 Talavera Road,  
Macquarie Park NSW 2113  
Australia

[www.msd-australia.com.au](http://www.msd-australia.com.au)

## 9 DATE OF FIRST APPROVAL

26 November 2013

## 10 DATE OF REVISION

6 August 2018

## 11 REFERENCES

1. Ballantyne CM, Weiss R., Moccetti T., Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *American Journal of Cardiology* (2007) 99:5 (673-680).
2. Ballantyne CM, Schiebinger R, Cain V. Randomized comparison of rosuvastatin plus ezetimibe versus simvastatin plus ezetimibe: results of the GRAVITY study. *Journal of the American College of Cardiology* 55(10, Suppl. A): Abstract #1019-98, Mar 9, 2010

## SUMMARY TABLE OF CHANGES

Section Changed	Summary of new information
All	PI reformat Minor editorial changes Text relocation

## CTD 第 1 部

### 1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

## 1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるエゼチミブ／ロスバスタチンカルシウムの添付文書（案）、第Ⅲ相試験（P832）の対照薬であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウム並びに同種同効品としてエゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物の添付文書（2019年1月15日時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

一般的名称	エゼチミブ／ ロスバスタチンカルシウム	エゼチミブ	ロスバスタチンカルシウム	エゼチミブ／ アトルバスタチンカルシウム水和物
販売名	ロソーゼット®配合錠 LD ロソーゼット®配合錠 HD	ゼチーア®錠10mg	クレストール®錠2.5mg クレストール®錠5mg クレストール®OD錠2.5mg クレストール®OD錠5mg	アトーゼット®配合錠 LD アトーゼット®配合錠 HD
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社	アストラゼネカ株式会社	MSD 株式会社
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	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
添付文書の改訂日	—	2018年4月	2018年10月	2018年10月

®：アストラゼネカグループである  
IPR 社の登録商標

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤  
－高脂血症治療剤－

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋  
により使用すること

**ゼチーア<sup>®</sup>錠10mg**

承認番号	21900AMY00021000
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年6月
※※再審査結果	2017年9月
国際誕生	2002年10月

Zetia<sup>®</sup>

貯法：室温保存  
※使用期間：2年10箇月  
使用期限：外箱等に表示

エゼチミブ錠



**【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) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

**【組成・性状】**

1. 組成

成分名	1錠中の含有量
有効成分	エゼチミブ 10mg
添加物	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

2. 性状

性状・剤形	白色素錠（割線入り）
外形	
大きさ	長径：8.1mm，短径：4.1mm，厚さ：2.4mm
質量	100mg
識別コード	EZ10（錠剤）， 941（PTPシート）

**【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，  
ホモ接合体性シトステロール血症

**（効能・効果に関連する使用上の注意）**

1. 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，ホモ接合体性シト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。
2. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については，HMG-CoA還元酵素阻害剤及び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。

**【用法・用量】**

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。

**【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) シクロスポリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (2) 肝機能障害のある患者（【薬物動態】「1.血漿中濃度」(3)の項参照）
- (3) 糖尿病患者〔空腹時血糖の上昇が報告されている。（【臨床成績】「3.その他」(4)の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 甲状腺機能低下症，閉塞性胆のう胆道疾患，慢性腎不全，肺炎等の疾患の合併，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。
- (3) 本剤は中等度又は重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。[本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】「1.血漿中濃度」(3)の項参照）]
- (4) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合，併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書を必ず参照し，【使用上の注意】の禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の記載を確認すること。また，肝機能検査を，併用開始時及び併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書で推奨されている時期に実施すること。
- ※※(5) フィブラート系薬剤との併用に関しては，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。本剤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」(1)及び(2)の項参照）]
- (6) 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。

3. 相互作用

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
陰イオン交換樹脂（コレステミド，コレステラミン等）	本剤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。	本剤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。
シクロスポリン	本剤及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。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。	機序不明
クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）	プロトンポンプ時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。併用する場合には適宜INR検査を行うこと。	機序不明

4. 副作用

承認時までの長期投与試験を含む臨床試験（HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用投与を含む）で，副作用は504例中95例（18.8%）に認められた。主なものは，便秘15件（3.0%），発疹12件（2.4%），下痢11件（2.2%），腹痛10件（2.0%），腹部膨満及び悪心・嘔吐のそれぞれ8件（1.6%）であった。

また、臨床検査値の異常変動は504例中61例（12.1%）に認められた。主なものは、 $\gamma$ -GTP上昇13件<sup>注1)</sup>（2.6%）、CK（CPK）上昇11件<sup>注2)</sup>（2.2%）、ALT（GPT）上昇11件<sup>注3)</sup>（2.2%）であった。

注1) 基準値上限の3倍以上2件  
 注2) 基準値上限の10倍以上1件  
 注3) 全て基準値上限の3倍未満

(1) 重大な副作用

- 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。
- 横紋筋融解症（頻度不明）：本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパシーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。特に、本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。
- 肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等を伴う肝機能障害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。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛	抑うつ、錯感覚
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐	アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎、胃炎	膵炎、胆石症、胆のう炎、口内乾燥
肝臓	ALT（GPT）上昇 <sup>注4)</sup> 、 $\gamma$ -GTP上昇	AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇	肝炎
腎臓	蛋白尿	BUN上昇	
循環器		期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛	ほてり
筋肉	CK（CPK）上昇 <sup>注5)</sup>	関節痛、背部痛、四肢痛	筋肉痛、筋力低下、筋痙攣
血液		白血球減少	血小板減少
皮膚	発疹	そう痒	蕁麻疹、多形紅斑
その他	コルチゾール上昇	テストステロン低下、TSH上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫（顔面・四肢）、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽	無力症、疼痛

注4) 本剤単独投与時は1.5%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は3.5%

注5) 本剤単独投与時は1.7%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は2.7%

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。
- 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。[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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

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。]

9. その他の注意

- イヌで1ヵ月間投与（0.03mg/kg/日以上）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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。
- 複合型高脂血症患者を対象に本剤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%、本剤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%、本剤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、本剤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<sup>4,5)</sup>。

【薬物動態】

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）に代謝される。エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される（腸肝循環）<sup>6)</sup>。血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記した。

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

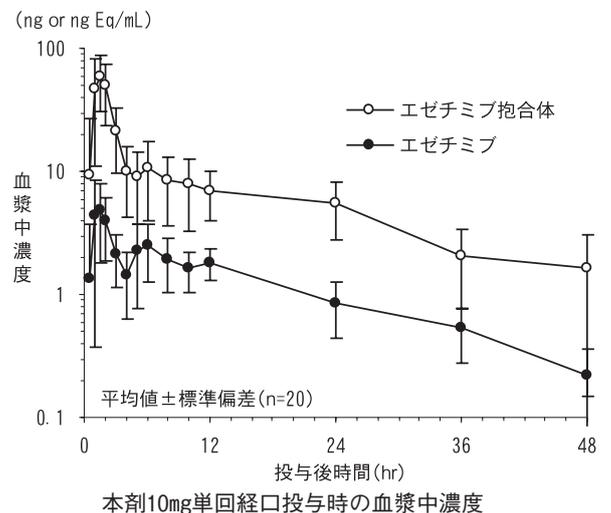
1) 単回投与

健康成人男性（20例）に本剤10mgを食後に単回投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度は以下の図表に示したとおりであった<sup>7)</sup>。

本剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体		
tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	tmax (hr)	Cmax (ng Eq/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng Eq·hr/mL)
2.10 (92)	6.03 (56)	55.6 (30)	1.48 (28)	72.3 (38)	333 (40)

各値は20例の平均値（CV%）



健康成人男性（20例）に本剤10mgを食後又は空腹時に単回投与したとき、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いずれにおいても、食事によるAUCへの明らかな影響は認められなかった<sup>7)</sup>。

健康成人男性（各6例）に本剤10, 20, 40mgを食後に単回投与したとき、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いずれについても投与量に応じたCmax及びAUCの上昇が認められた<sup>8)</sup>。（本剤の承認用量は1日1回10mgである。）

## 2) 反復投与<sup>9)</sup>

健康成人男性（9例）に本剤20mgを1日1回14日間反復投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度はいずれも連投開始後3日までに定常状態に到達し、AUCについて算出した累積係数はエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体についてそれぞれ1.54及び1.37であった。（本剤の承認用量は1日1回10mgである。）

## (2) 高齢者<sup>10)</sup>

高齢者（12例、年齢：65～75歳）に本剤10mgを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たが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度のAUCについて明らかな変化は認められなかった。

## (3) 肝機能障害患者<sup>11)</sup>

軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（外国人、各4例）もしくは健康成人（外国人8例）に本剤10mgを単回投与したとき、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薬物動態パラメータは以下の表に示したとおりであった。肝機能障害患者では肝機能障害の程度に応じた血漿中薬物濃度の上昇が認められた。

肝機能障害患者における本剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害	エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体		
	tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	tmax (hr)	Cmax (ng Eq/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng Eq·hr/mL)
正常 (n=8)	7.00 (59)	3.86 (118)	54.6 (36)	1.81 (95)	95.3 (50)	864 (45)
軽度 (n=4)	6.25 (72)	4.10 (37)	75.8 (54)	1.25 (23)	138 (32)	1468 (14)
中等度 (n=4)	9.50 (26)	13.1 (41)	316 (51)	2.75 (79)	171 (24)	2685 (16)
重度 (n=4)	7.00 (49)	16.2 (43)	265 (57)	2.88 (46)	178 (31)	3418 (41)

各値は平均値（CV%）

## (4) 腎機能障害患者<sup>12)</sup>

重度の慢性腎機能障害患者（外国人8例、クレアチニンクリアランス10～29mL/min）に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人（外国人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及び1.5倍の上昇が認められた。

## (5) 血漿蛋白結合<sup>13)</sup>

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、<sup>3</sup>H-エゼチミブ99.5%～99.8%、<sup>3</sup>H-エゼチミブ抱合体87.8%～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない。

## 2.代謝<sup>6)</sup>

健康成人男性（外国人8例）に<sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル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%）であった。（本剤の承認用量は1日1回10mgである。）

## 3.排泄

### (1) 尿・糞中排泄

健康成人男性（外国人8例）に<sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル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%であった<sup>6)</sup>。

健康成人男性（各6例）に本剤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%であった<sup>8)</sup>。（本剤の承認用量は1日1回10mgである。）

### (2) 胆汁中排泄（腸肝循環）<sup>14)</sup>

（参考）胆管カニューレを施した雌雄ラットに<sup>14</sup>C-エゼチミブを単回投与したとき、投与後24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%であった。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た。

## 4.薬物相互作用

### (1) チトクロムP450酵素系への影響<sup>13)</sup>

健康成人（外国人12例）を対象として、本剤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なかった。（本剤の承認用量は1日1回10mgである。）

### (2) HMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用<sup>13)</sup>

健康成人を対象として、各種HMG-CoA還元酵素阻害剤（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）と本剤10mgを反復併用投与した結果<sup>16)</sup>、エゼチミブはいずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物動態に対しても明らかな影響を及ぼさず、また、いずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤もエゼチミブの薬物動態に明らかな影響を与えなかった。注6) ピタバスタチン以外は外国人（LDLコレステロール値 $\geq$ 130mg/dL）を対象とした試験

### (3) コレステラミンによる影響<sup>15)</sup>

健康成人（外国人8例、LDLコレステロール値 $\geq$ 130mg/dL）を対象として、コレステラミン4g（1日2回）と本剤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に低下した。

### (4) フェノフィブラートとの相互作用<sup>16)</sup>

健康成人（外国人8例、LDLコレステロール値 $\geq$ 130mg/dL）を対象として、フェノフィブラート200mg（1日1回）と本剤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Cmax及びAUCはそれぞれ約1.7倍及び1.5倍上昇したが、臨床上的意味のあるものではなかった。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なかった。

### ※※(5) シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが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（外国人8例）に本剤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倍高値を示した<sup>17)</sup>。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（外国人1例、クレアチニンクリアランス：13.2mL/min）に本剤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倍高値を示した<sup>18)</sup>。健康成人（外国人12例）を対象として、本剤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Cmax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%上昇した<sup>19)</sup>。（本剤の承認用量は1日1回10mgである。）

#### (6) その他の薬物動態学的相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験（外国人）で、本剤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、レボノルゲステル）を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンと本剤10mgを併用した結果、本剤のバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった<sup>13)</sup>。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）と本剤10mgを併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のCmaxは約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった<sup>20)</sup>。

### 【臨床成績】

#### 1. 二重盲検比較試験<sup>21)</sup>

高コレステロール血症患者100例に本剤10mgを1日1回食後に12週間投与した結果、LDLコレステロールは18.1%、総コレステロールは12.8%、トリグリセリドは2.2%低下し、HDLコレステロールは5.9%上昇した。

#### 2. 長期投与試験<sup>22)</sup>

高コレステロール血症患者178例に本剤10mgを1日1回食後に52週間投与した。効果が不十分な場合は、16週目以降にHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用を可とし、本剤単独投与終了時の値を投与終了時の値とした。その結果、投与終了時でLDLコレステロールは16.8%、総コレステロールは13.0%、トリグリセリドは0.6%低下し、HDLコレステロールは4.9%上昇した。また、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用投与した65例では、LDLコレステロールは33.5%低下した。

#### 3. その他

##### (1) HMG-CoA還元酵素阻害剤でコントロール不良の高コレステロール血症患者に対する臨床試験<sup>23)</sup>

HMG-CoA還元酵素阻害剤により治療中でLDLコレステロールが治療目標値まで低下していない高コレステロール血症患者39例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者29例を含む）に本剤10mgを12週間投与した。本剤服用前のLDLコレステロール（平均値）は185mg/dL、総コレステロール（平均値）は267mg/dLであったが、本剤の併用投与により、LDLコレステロールは23.0%、総コレステロールは17.0%低下した。

##### (2) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対する臨床試験

LDLアフェレーシスを施行中であり、かつHMG-CoA還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者6例に本剤10mgを12週間投与した結果、LDLアフェレーシス施行前のLDLコレステロールは9.6%、総コレステロールは9.1%低下した<sup>24)</sup>。

また、海外臨床試験でもHMG-CoA還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に本剤を投与した結果、LDLコレステロール及び総コレステロールはさらに低下した<sup>25)</sup>。

##### (3) ホモ接合体性シトステロール血症患者に対する臨床試験（海外成績）<sup>26)</sup>

ホモ接合体性シトステロール血症患者に本剤10mg（30例）又はプラセボ（7例）を二重盲検群間比較により8週間投与した結果、本剤投与によりシトステロールは21.0%、カンペステロールは24.3%低下した。

#### (4) 糖代謝に及ぼす影響検討試験<sup>27)</sup>

高コレステロール血症及び2型糖尿病を合併している患者27例に本剤10mgを12週間投与した結果、血清脂質の改善が認められ、空腹時血糖の上昇は認められたが、HbA1c及びグリコアルブミンに変化はなく、糖代謝への影響は認められなかった。

なお、上述の臨床試験等によって、本剤は動脈硬化性疾患に関連する種々の脂質因子の改善（総コレステロール低下、LDLコレステロール低下、HDLコレステロール上昇）を認めたが、本剤の単独投与、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用による心血管系の罹患率及び死亡率に対する効果は確立されていない（国内承認時）。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた<sup>28-31)</sup>。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質（Niemann-Pick C1 Like 1）を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する<sup>32-34)</sup>。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤（HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステロール）とは異なる。18例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与によりコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した<sup>35)</sup>。

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が、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制するHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験<sup>30)</sup>及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験<sup>36-38)</sup>において示された。

また、ラット等において、エゼチミブは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するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミンA及びDの吸収には影響しなかった<sup>28)</sup>。

#### 2. 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ<sup>30)</sup>及びアカゲザル<sup>31)</sup>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。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

#### 3. 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ<sup>28)</sup>を含む各種粥状動脈硬化モデル<sup>29)</sup>において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

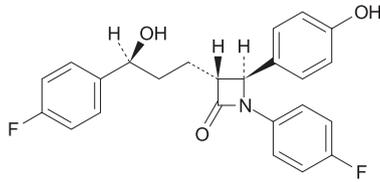
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エゼチミブ（JAN）

Ezetimibe（JAN）

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

構造式：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：409.4

性状：本品は白色の粉末で、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℃

### 【包装】

ゼチーア錠®10mg：100錠 (PTP10錠×10)  
500錠 (PTP10錠×50)  
700錠 (PTP14錠×50)

### 【主要文献】

- 1) 肝臓・胆汁への影響 (社内資料)
- 2) 毒性試験 (社内資料)
- 3) 胆汁コレステロールへの影響 (社内資料)
- 4) Farnier, M. et al.: Eur. Heart J., **26** (9), 897 (2005)
- 5) McKenney, J.M. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., **47** (8), 1584 (2006)
- 6) Patrick, J.E. et al.: Drug Metab. Dispos., **30** (4), 430 (2002)
- 7) 三上 洋 ほか：臨床医薬, **23** (6), 417 (2007)
- 8) 深瀬 広幸 ほか：臨床医薬, **23** (6), 397 (2007)
- 9) 深瀬 広幸 ほか：臨床医薬, **23** (6), 407 (2007)
- 10) 三上 洋 ほか：臨床医薬, **23** (6), 427 (2007)
- 11) 肝機能障害患者における薬物動態 (社内資料)
- 12) 腎機能障害患者における薬物動態 (社内資料)
- 13) Kosoglou, T. et al.: Clin. Pharmacokinet., **44** (5), 467 (2005)
- 14) 胆汁中排泄 (社内資料)
- 15) コレスチラミンとの相互作用 (社内資料)
- 16) フェノフィブラートとの相互作用 (社内資料)
- ※※17) Bergman, A. J. et al.: J. Clin. Pharmacol., **46** (3), 328 (2006)
- 18) シタロスポリン投与症例における薬物動態 (社内資料)
- ※※19) Bergman, A. J. et al.: J. Clin. Pharmacol., **46** (3), 321 (2006)
- 20) 制酸剤との相互作用 (社内資料)
- 21) 齋藤 康 ほか：臨床医薬, **23** (6), 493 (2007)
- 22) 山田 信博 ほか：臨床医薬, **23** (6), 523 (2007)
- 23) 朔 啓二郎 ほか：臨床医薬, **23** (6), 555 (2007)
- 24) Yamamoto, A. et al.: Atherosclerosis, **186** (1), 126 (2006)
- 25) Gagné, C. et al.: Circulation, **105** (21), 2469 (2002)
- 26) Salen, G. et al.: Circulation, **109** (8), 966 (2004)
- 27) 清野 弘明 ほか：臨床医薬, **23** (6), 571 (2007)
- 28) 薬理試験 (社内資料)
- 29) Davis, H.R. et al.: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **21** (12), 2032 (2001)
- 30) Davis, H.R. et al.: Metabolism, **50** (10), 1234 (2001)
- 31) van Heek, M. et al.: Eur. J. Pharmacol., **415** (1), 79 (2001)
- 32) Altmann, S.W. et al.: Science, **303** (5661), 1201 (2004)

- 33) Davis, H.R. et al.: J. Biol. Chem., **279** (32), 33586 (2004)
- 34) Garcia-Calvo, M. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **102** (23), 8132 (2005)
- 35) Sudhop, T. et al.: Circulation, **106** (15), 1943 (2002)
- 36) Davidson, M.H. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., **40** (12), 2125 (2002)
- 37) Melani, L. et al.: Eur. Heart J., **24** (8), 717 (2003)
- 38) Ballantyne, C.M. et al.: Circulation, **107** (19), 2409 (2003)

### ※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

※製造販売元

**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

7005372800

\*\*2018年10月改訂(第16版)

\*2017年10月改訂

HMG-CoA還元酵素阻害剤

# Crestor<sup>®</sup>錠2.5mg Crestor<sup>®</sup>錠5mg Crestor<sup>®</sup>OD錠2.5mg Crestor<sup>®</sup>OD錠5mg

	錠2.5mg	錠5mg
承認番号	21700AMY00008	21700AMY00007
薬価収載	2005年3月	
販売開始	2005年4月	
再審査結果	2017年6月	
国際誕生	2002年11月	

	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22800AMX00102	22800AMX00103
薬価収載	2016年6月	
販売開始	2016年6月	
国際誕生	2002年11月	

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:錠:室温保存、吸湿注意  
OD錠:遮光、室温保存、吸湿注意  
\*使用期限:外箱に表示の使用期限内に使用すること

ロスバスタチンカルシウム錠・口腔内崩壊錠

CRESTOR<sup>®</sup> Tablets 2.5mg・5mgCRESTOR<sup>®</sup> OD Tablets 2.5mg・5mg

## 【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. 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、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤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)

## 【組成・性状】

## 1. 組成

Crestor<sup>®</sup>錠

販売名	Crestor <sup>®</sup> 錠2.5mg	Crestor <sup>®</sup> 錠5mg
成分・含量 (1錠中)	ロスバスタチン2.5mg (ロスバスタチンカルシウムとして2.6mg)	ロスバスタチン5mg (ロスバスタチンカルシウムとして5.2mg)
添加物	乳糖水和物、セルロース、第三リン酸カルシウム、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、三酸化鉄	

Crestor<sup>®</sup>OD錠

販売名	Crestor <sup>®</sup> OD錠2.5mg	Crestor <sup>®</sup> OD錠5mg
成分・含量 (1錠中)	ロスバスタチン2.5mg (ロスバスタチンカルシウムとして2.6mg)	ロスバスタチン5mg (ロスバスタチンカルシウムとして5.2mg)
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、酸化マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三酸化鉄、スクラロース、アセシルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料	

## 2. 性状

Crestor<sup>®</sup>錠

販売名	Crestor <sup>®</sup> 錠2.5mg	Crestor <sup>®</sup> 錠5mg
剤形	うすい赤みの黄色からくすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠	うすい赤みの黄色からくすんだ赤みの黄色のフィルムコーティング錠
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約5.5mm	約7mm
厚さ	約3.1mm	約3.8mm
重量	約0.08g	約0.15g
識別コード	ZD4522:2 1/2	ZD4522 5

Crestor<sup>®</sup>OD錠

販売名	Crestor <sup>®</sup> OD錠2.5mg	Crestor <sup>®</sup> OD錠5mg
剤形	淡黄色の円形の素錠	淡黄色の円形の素錠
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約6mm	約8mm
厚さ	約2.7mm	約3.1mm
重量	約0.12g	約0.24g
識別コード	AZ 153	AZ 154

## 【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

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 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。
2. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、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。

## 【用法・用量】

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。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. クレアチンクリアランスが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
2. 特に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。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。
3. (OD錠のみ)  
OD錠は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

## 【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[重度の腎障害のある患者では、本剤の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〔本剤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、アルコール中毒患者では、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還元酵素阻害剤との併用で横紋筋融解症があらわれやすい。〕(「相互作用」の項参照)
- (4) 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〔横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。〕
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- \*\* (2) 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。
- (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) 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(HMGR)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)
- (5) 投与開始又は増量後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。

## 3. 相互作用

本剤は、OATP1B1及びBCRPの基質である。

### (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(サンディムン、ネオオラル等)	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤のAUC <sub>0-24h</sub> 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。

### (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。	両剤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。	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		
ケマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用が増強することがある。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りにプロトロンビン時間国際標準比(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。	機序は不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム	本剤の血中濃度が約50%に低下することが報告されている。本剤投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、本剤の血中濃度は非併用時の約80%であった。(「薬物動態」の項参照)	機序は不明
** * 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・ビレンタ スピル	本剤とロピナビル・リトナビルを併用したとき本剤のAUCが約2倍、Cmaxが約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約3倍、Cmaxが7倍、ダルナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用したとき本剤のAUCが約1.5倍、Cmaxが約2.4倍上昇したとの報告がある。また本剤とグレカプレビル・ビレンタスピル <sup>(注)</sup> を併用したとき、本剤のAUCが約2.2倍、Cmax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。
シメプレビル	本剤とシメプレビルを併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	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・ベクラプリル	本剤とダクラタスビル、アスナプレビル、またはダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラプリル <sup>(注)</sup> を併用したとき、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	ダクラタスビル、ベクラプリルが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	本剤とレゴラフェニブを併用したとき、本剤のAUCが3.8倍、Cmax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。
** * グラゾプレビル/エルバス ビル	本剤とグラゾプレビル <sup>(注)</sup> 及びエルバスビルを併用したとき、本剤のAUCが約2.3倍、Cmaxが約5.5倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤がBCRPの機能を阻害する可能性がある。
エルトロンボバグ	本剤とエルトロンボバグを併用したとき、本剤の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。

\* 注) 承認用量外の用量における試験結果に基づく。

## 4. 副作用

国内・外の臨床試験において、副作用評価対象例10,380例中1,950例(18.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は筋肉痛335例(3.2%)、ALT(GPT)上昇179例(1.7%)、CK(CPK)上昇171例(1.6%)であった。(承認時)

\* 使用成績調査において、安全性評価対象症例8,700例中974例(11.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、CK(CPK)上昇201件(2.3%)、筋痛126件(1.4%)、肝機能異常89件(1.0%)であった。(再審査終了時)

### (1) 重大な副作用

- \* 1) **横紋筋融解症**(0.1%未満): 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、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- \* 2) **ミオパチー**(0.1%未満): 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。
- \* 3) **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。
- \* 4) **肝炎、肝機能障害、黄疸**(0.1%未満): 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。

- 5) **血小板減少** (0.1%未満)：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。
- 6) **過敏症状** (0.1%未満)：血管浮腫を含む過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎** (0.1%未満)：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。
- 8) **末梢神経障害** (0.1%未満)：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。
- 9) **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。

(2) その他の副作用

	2～5%未満	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚 <sup>注1)</sup>		そう痒症、発疹、蕁麻疹		
消化器		腹痛、便秘、嘔気、下痢	膵炎、口内炎	
筋・骨格系	CK (CPK) 上昇	無力症、筋肉痛、関節痛	筋痙攣	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	健忘、睡眠障害(不眠、悪夢等)、抑うつ	
内分泌				女性化乳房
代謝異常			HbA1c上昇、血糖値上昇	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇)			
腎臓		蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、腎機能異常 (BUN上昇、血清クレアチニン上昇)		

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) 通常一過性であるが、原因不明の蛋白尿が持続する場合には減量するなど適切な処置を行うこと。

発現頻度は使用成績調査から算出した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

なお、臨床試験では高齢者と非高齢者において本剤の血漿中濃度に明らかな差は認められていない。〔「薬物動態」の項参照〕

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。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

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(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 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、更には穿孔を起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。〕

(2) 服用時(OD錠のみ)：

OD錠は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

海外において、本剤を含む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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与後の血漿中濃度

健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウムを5mgの用量で空腹時に単回経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度は投与後5時間にCmaxを示し、消失半減期(t<sub>1/2</sub>)は20.2±7.8時間であった。また、Cmax及びAUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ3.56±1.35ng/mL及び31.3±13.6ng・h/mLであった(平均値±標準偏差)<sup>1)</sup>。

なお、ロスバスタチンの体内動態は線形であると考えられている(外国人データ)<sup>2)</sup>。

(2) 生物学的同等性

1) 健康成人男性にクレストール錠5mg又はクレストールOD錠5mgそれぞれ1錠をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与し、薬物動態を比較した。Cmax及びAUCの対数の平均値の差について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、クレストールOD錠は、水なしで服用又は水ありで服用した場合のいずれにおいてもクレストール錠と生物学的に同等であった<sup>3)</sup>。

2) クレストールOD錠2.5mgは、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性ガイドライン」(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)に基づき、クレストールOD錠5mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

表1 健康成人男性における薬物動態パラメータ

用量	n	Cmax <sup>a)</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-last</sub> <sup>a)</sup> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	
クレストール錠5mg	65	4.56 (50.3)	4.02 ±1.49	48.90 (39.7)	14.0 ±10.9 <sup>c)</sup>	
クレストールOD錠5mg	水なし	65	4.31 (49.1)	3.89 ±1.35	48.26 (40.1)	14.2 ±11.8 <sup>c)</sup>
	水あり	64	4.53 (51.3)	3.92 ±1.47	48.31 (40.6)	14.7 ±10.3 <sup>d)</sup>

a) 幾何平均値(変動係数)、b) 平均値±標準偏差、c) n=64、d) n=63

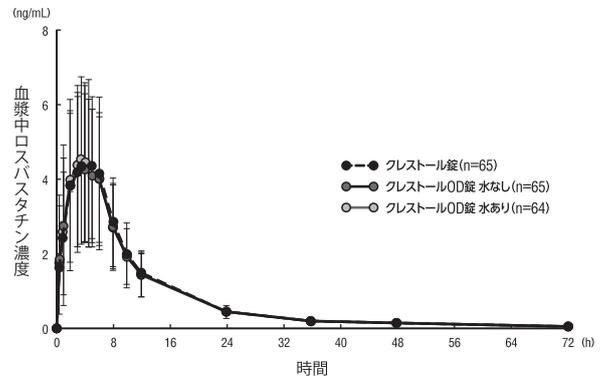


図 クレストール錠 5mg及びクレストール OD錠 5mgを水なし、水ありで服用したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移(平均値±標準偏差)

(3) 反復投与後の血漿中濃度<sup>4)</sup>

健康成人男性6例にロスバスタチンカルシウム10及び20mgを1日1回7日間、空腹時に反復経口投与したところ、投与後24時間の血漿中ロスバスタチン濃度は徐々に上昇し、反復投与3回目にはほぼ定常状態に到達した。定常状態におけるAUC<sub>0-24h</sub>は単回投与時の1.2倍であり、その値は単回投与での結果からの予測値と同程度であった。したがって、反復投与による予想以上の蓄積性はないと考えられた。なお、日本人におけるCmax及びAUCは白人の約2倍であった。

表2 健康成人男性におけるロスバスタチンの薬物動態パラメータ (n=6)

用量 (mg)	Cmax <sup>a)</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>c)</sup> (h)	
10	単回	7.87 (54.4)	5 (4-5)	74.2 (56.0)	126 (39.3) <sup>d)</sup>	15.1±5.36 <sup>d)</sup>
	反復	9.38 (71.5)	5 (5-5)	90.5 (67.0)	167 (30.0) <sup>e)</sup>	18.4±4.62 <sup>e)</sup>
20	単回	20.5 (54.6)	4 (3-5)	171 (53.0)	209 (50.1)	19.1±5.81
	反復	22.1 (68.0)	5 (5-5)	206 (63.9)	248 (62.2)	14.8±5.76

a) 幾何平均値 (変動係数), b) 中央値 (範囲), c) 平均値±標準偏差, d) n=3, e) n=4

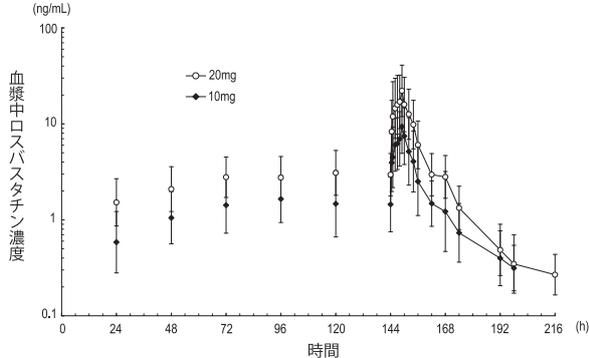


図 健康成人男性における1日1回7日間反復経口投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移 (幾何平均値±標準偏差, n=6)

(4) 患者における血漿中濃度<sup>5)</sup>

高コレステロール血症患者に本剤2.5~20mgを1日1回6週間反復経口投与し、定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。高コレステロール血症患者の血漿中ロスバスタチン濃度は用量にほぼ比例して増加し、健康成人男性での値 (投与後10時間の幾何平均値, 10mg: 4.06ng/mL, 20mg: 9.82ng/mL) とほぼ同程度であった。なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度は白人の約2倍であった。

表3 高コレステロール血症患者における定常状態の血漿中ロスバスタチン濃度

投与量	血漿中ロスバスタチン濃度 (ng/mL)
2.5mg (n=16)	1.26 (72.7)
5mg (n=12)	2.62 (41.5)
10mg (n=13)	4.17 (75.5)
20mg (n=17)	11.7 (50.0)

幾何平均値 (変動係数)  
採血時間: 投与後7~16時間

2. 生物学的利用率<sup>6)</sup>

健康成人男性10例におけるロスバスタチンの生物学的利用率は29.0% (90%信頼区間: 24.1~34.9) であった。また、静脈内投与して得られたロスバスタチンの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ31.9及び11.6L/hであり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた。

3. 食事の影響 (外国人データ)<sup>7)</sup>

健康成人20例にロスバスタチンカルシウム10mgをクロスオーバー法で1日1回14日間、空腹時あるいは食後に経口投与した。食後投与したときの本剤の吸収は空腹時に比べて緩やかであり、Cmaxは食事によって20%低下した。しかし、食後投与時のAUC<sub>0-24h</sub>は空腹時投与の94%であり、本剤の吸収量への食事の影響はないと考えられた。

4. 投与時間の影響 (外国人データ)<sup>8)</sup>

健康成人21例にロスバスタチンカルシウム10mgをクロスオーバー法で1日1回14日間、午前7時あるいは午後6時に経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度推移は両投与時間で同様であり、本剤の体内動態は投与時間の影響を受けないと考えられた。

5. 性差及び加齢の影響 (外国人データ)<sup>9)</sup>

男性若年者、男性高齢者、女性若年者及び女性高齢者各8例にロスバスタチンカルシウム40mg (承認外用量) を単回経口投与したところ、男性のCmax及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ女性の82%及び91%であった。また、若年者のCmax及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床上的問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた。

6. 代謝・排泄 (外国人データ)

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-ロスバスタチンカルシウム20mgを単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され (90.2%)、尿中放射能排泄率は10.4%であった。また、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%であった。更に、尿糞中の主な代謝物は、N-脱メチル体及び5S-ラクトン体であった<sup>10)</sup>。ヒト血漿中にはN-脱メチル体及び5S-ラクトン体が検出されたが、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た<sup>11)</sup>。

7. 肝障害の影響 (外国人データ)<sup>12)</sup>

Child-Pugh A (スコア: 5~6) あるいはChild-Pugh B (スコア: 7~9) の肝障害患者各6例にロスバスタチンカルシウム10mgを1日1回14日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。肝障害患者のCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>は健康成人群のそれぞれ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、他に比べて高かった。

8. 腎障害の影響 (外国人データ)<sup>13)</sup>

重症度の異なる腎障害患者 (4~8例) にロスバスタチンカルシウム20mgを1日1回14日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。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。しかし、重度 (クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血漿中濃度が約3倍に上昇した。

9. 薬物相互作用

(1) 本剤が受ける影響

1) *in vitro*代謝試験<sup>14)</sup>

ヒト遊離肝細胞を用いる*in vitro*試験においてN-脱メチル体が生成したが、その代謝速度は非常に緩徐であった。また、N-脱メチル化に関与する主なP450分子種はCYP2C9及びCYP2C19であったが、CYP2D6やCYP3A4が関与する可能性も示唆された。

2) 臨床試験 (外国人データ)

ロスバスタチンの体内動態に及ぼすP450阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール<sup>15)</sup> (CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤)、ケトコナゾール<sup>16)</sup>、イトラコナゾール<sup>17)</sup> 及びエリスロマイシン<sup>18)</sup> (以上CYP3A4及びP糖蛋白の阻害剤) との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ50%及び46%まで低下したが、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Cmax及びAUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった<sup>19)</sup>。

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投与したとき、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-24h</sub>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倍上昇した<sup>20)</sup>。

ゲムフィロジル (本邦未承認) と併用投与したとき、ロスバスタチンのCmax及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ12.21倍及び1.88倍に増加した<sup>21)</sup>。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンとゲムフィ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る<sup>20), 21)</sup>。

(2) 他剤に及ぼす影響

1) *in vitro*代謝試験<sup>14)</sup>

ロスバスタチン (50µg/mL) によるP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1及びCYP3A4) 活性の阻害率は10%以下であった。

2) 臨床試験 (外国人データ)

ワルファリン<sup>22)</sup> (CYP2C9及びCYP3A4の基質) あるいはジゴキシン<sup>23)</sup> の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。CYP3A4誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、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た<sup>24)</sup>。

10. 蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ヒト血漿中におけるロスバスタチンの蛋白結合率は89.0% (日本人) ~ 88.0% (外国人) であり、主結合蛋白はアルブミンであった。

## 【臨床成績】

### 1. 薬力学的効果<sup>26)</sup>

本剤は、LDL-コレステロール、総コレステロール、トリグリセリドには低下効果を、HDL-コレステロールには増加効果を示した。また、アポ蛋白B、非HDL-コレステロールを低下させ、アポ蛋白A-Iを増加させた。更に、LDL-コレステロール/HDL-コレステロール比、総コレステロール/HDL-コレステロール比、非HDL-コレステロール/HDL-コレステロール比、アポ蛋白B/アポ蛋白A-I比を低下させた。

本剤の薬効は、投与後1週間以内にあらわれ、通常2週間までに最大効果の90%となった。最大効果は通常4週間までにあらわれ、その後持続した。

### 2. 臨床成績

#### (1) 高コレステロール血症患者対象試験

二重盲検法により実施された試験において、本剤2.5～20mgを1日1回6週間投与した際の血清脂質値の平均変化率は表1のとおりであった<sup>27)</sup>。

なお、本試験で日本人と白人の結果を比較したところ、日本人における定常状態の血漿中ロソバスタチン濃度は白人の約2倍であった<sup>5)</sup>。

表1 血清脂質値の平均変化率

(高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	2.5mg (n=17)	5mg (n=12)	10mg (n=14)	20mg (n=18)
LDL-コレステロール (%)	- 44.99	- 52.49	- 49.60	- 58.32
総コレステロール (%)	- 31.59	- 36.40	- 34.60	- 39.58
トリグリセリド (%)	- 17.35	- 23.58	- 19.59	- 17.01
HDL-コレステロール (%)	7.64	9.09	14.04	11.25
アポ蛋白B (%)	- 38.56	- 45.93	- 43.97	- 50.38
アポ蛋白A-I (%)	5.42	6.25	10.61	9.72
アポ蛋白A-II (%)	0.38	4.27	7.78	7.73

#### (2) 家族性高コレステロール血症患者対象試験<sup>28)</sup>

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に本剤10mgから投与を開始し、6週間隔で強制増量した。そのときの血清脂質値の平均変化率は表2のとおりであった。

表2 血清脂質値の平均変化率

(家族性高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	10mg (n=36)	20mg (n=36)
LDL-コレステロール (%)	- 49.17	- 53.91
総コレステロール (%)	- 39.35	- 43.30
トリグリセリド (%)	- 18.20	- 23.62
HDL-コレステロール (%)	9.57	13.75

#### (3) 高コレステロール血症患者対象試験(外国人データ)<sup>29)</sup>

二重盲検法により実施された3試験の集積データをまとめた。本剤5mg又は10mgを1日1回12週間投与した際の血清脂質の平均変化率は表3のとおりであり、高コレステロール血症患者の脂質レベルを総合的に改善することが認められた。

表3 血清脂質値の平均変化率

(外国人高コレステロール血症患者対象試験)

投与量	5mg (n=390)	10mg (n=389)
LDL-コレステロール (%)	- 41.9	- 46.7
総コレステロール (%)	- 29.6	- 33.0
トリグリセリド (%)	- 16.4	- 19.2
HDL-コレステロール (%)	8.2	8.9
非HDL-コレステロール (%)	- 38.2	- 42.6
アポ蛋白B (%)	- 32.7	- 36.5
アポ蛋白A-I (%)	6.0	7.3

#### (4) 長期投与試験(外国人データ)<sup>30),31)</sup>

高コレステロール血症患者を対象として二重盲検法により実施された試験において、本剤5mg又は10mgから投与を開始し、LDL-コレステロール値がNCEP IIガイドラインの目標値に達するまで増量した。52週時において初回投与量の5mg又は10mgの継続投与を受けていた症例の割合は、それぞれ76% (92/121例) 及び82% (88/107例) であった。

## 【薬効薬理】

ロソバスタチンカルシウムは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する。その結果、肝臓内

のコレステロール含量が低下し、これを補うためLDL受容体の発現が誘導される。このLDL受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白であるLDLの肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する。本剤は、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ<sup>32)</sup>、脂質親和性が比較的低いため、能動輸送系を持たない他の臓器には取り込まれにくく、肝特異的なHMG-CoA還元酵素阻害剤であると考えられる。

#### 1. 血中コレステロール低下作用

ロソバスタチンカルシウムは、イヌ<sup>33)</sup>、カンクイザル<sup>34)</sup>、WHHLウサギ(ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物)<sup>35)</sup>において血清総コレステロールを、また、アポ蛋白E\*3Leidentランスジェニックマウス(高VLDL血症モデル動物)<sup>36)</sup>及びヒトアポ蛋白B/CETP(コレステロールエステル転送蛋白)トランスジェニックマウス(ヒトのコレステロール代謝に類似した脂質代謝環境を有するモデル動物)<sup>37)</sup>においては血漿中コレステロールを有意に低下させた。イヌにおいては、HMG-CoA還元酵素の反応産物であるメバロン酸の血中濃度を用量依存的に低下させた<sup>33)</sup>。

#### 2. 動脈硬化進展抑制作用<sup>35)</sup>

ロソバスタチンカルシウムは、WHHLウサギにおいて、大動脈の脂質沈着面積、コレステロール含量の低下をもたらし、動脈硬化病変の進展を抑制した。

#### 3. トリグリセリド低下作用<sup>36),37)</sup>

ロソバスタチンカルシウムは、アポ蛋白E\*3Leidentランスジェニックマウス及びヒトアポ蛋白B/CETPトランスジェニックマウスの血漿中トリグリセリドを低下させた。

#### 4. 作用機序

##### (1) HMG-CoA還元酵素阻害作用<sup>38)</sup>

ロソバスタチンカルシウムは、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た(*in vitro*)。

##### (2) 肝コレステロール合成阻害作用<sup>38)</sup>

ロソバスタチンカルシウムは、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た。また、その阻害作用は、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤に比べて長期間持続した。

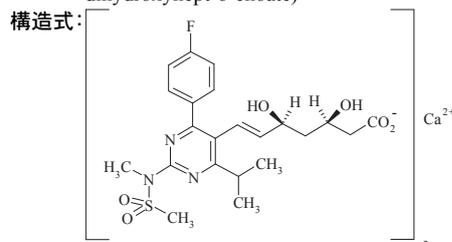
##### (3) LDL受容体誘導作用<sup>39)</sup>

ロソバスタチンカルシウムは、ヒト肝癌由来HepG2細胞のLDL受容体mRNAの発現を濃度依存的に誘導し、また、LDL結合活性を増加させた(*in vitro*)。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ロソバスタチンカルシウム (Rosuvastatin Calcium) (JAN)

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



分子式: (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca

分子量: 1001.14

性状: 白色の粉末である。

アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99%)及び水に溶けにくく、1-オクタノールに極めて溶けにくい。

## 【包装】

クレストール錠2.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)

[バラ] 500錠

クレストール錠5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

[バラ] 500錠

クレストールOD錠2.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

クレストールOD錠5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)

### 【主要文献】

- 1) 社内資料(単回投与後の血漿中濃度, 1996)
- 2) Martin, P.D., et al.:Clin. Ther., 25, 2215, 2003
- 3) 社内資料(生物学的同等性, 2014)
- 4) 社内資料(反復投与後の血漿中濃度, 2001)
- 5) 社内資料(患者における血漿中濃度, 2002)
- 6) 社内資料(生物学的利用率, 2001)
- 7) 社内資料(食事の影響, 2000)
- 8) Martin, P.D., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 54, 472, 2002
- 9) Martin, P.D., et al.:J. Clin. Pharmacol., 42, 1116, 2002
- 10) 社内資料(尿糞中排泄率, 1999)
- 11) 社内資料(HMG-CoA還元酵素阻害活性体の血漿中濃度, 2000)
- 12) Simonson, S.G., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 669, 2003
- 13) 社内資料(腎障害の影響, 2001)
- 14) McCormick, A.D., et al.:J. Clin. Pharmacol., 40, 1055, 2000
- 15) Cooper, K.J., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 58, 527, 2002
- 16) Cooper, K.J., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 55, 94, 2003
- 17) Cooper, K.J., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 73, 322, 2003
- 18) Cooper, K.J., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 59, 51, 2003
- 19) 社内資料(薬物相互作用-制酸剤, 2000)
- 20) Simonson, S.G., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 76, 167, 2004
- 21) Schneck, D.W., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 75, 455, 2004
- 22) Simonson, S.G., et al.:J. Clin. Pharmacol., 45, 927, 2005
- 23) Martin, P.D., et al.:J. Clin. Pharmacol., 42, 1352, 2002
- 24) Simonson, S.G., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 57, 279, 2004
- 25) 社内資料(蛋白結合率, 2000)
- 26) Schneck, D.W., et al.:Am. J. Cardiol., 91, 33, 2003
- 27) 社内資料(日本人高コレステロール血症患者における有効性, 2002)
- 28) Mabuchi, H., et al.:J. Atheroscler. Thromb., 11, 152, 2004
- 29) 社内資料(外国人高コレステロール血症患者における有効性, 2001)
- 30) 社内資料(外国人高コレステロール血症患者の長期投与における有効性, 2001)
- 31) Olsson, A.G., et al.:Am. Heart J., 144, 1044, 2002
- 32) Nezasa, K., et al.:Xenobiotica, 33, 379, 2003
- 33) 社内資料(イヌの血中脂質に対する作用, 2002)
- 34) 社内資料(カニクイザルの血清コレステロール及びリポ蛋白コレステロールに対する作用, 2002)
- 35) 社内資料(WHHLウサギの血清コレステロール及び動脈硬化病変に対する作用, 2002)
- 36) 社内資料(アポ蛋白E\*3Leidentランスジェニックマウスに対する作用, 2002)
- 37) 社内資料(ヒトアポ蛋白B/CETPTランスジェニックマウスに対する作用, 2002)
- 38) McTaggart, F., et al.:Am. J. Cardiol., 87(Suppl.), 28B, 2001
- 39) 社内資料(LDL受容体に対する作用, 2002)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

®: アストラゼネカグループであるIPR社の登録商標です。

© AstraZeneca 2005

AstraZeneca 

製造販売元  
**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

	配合錠 LD	配合錠 HD
承認番号	22900AMX00965000	22900AMX00966000
薬価収載	2018年4月	
販売開始	2018年4月	
国際誕生	2013年5月	

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

# アトゼット® 配合錠 LD

# アトゼット® 配合錠 HD

貯法：遮光、気密容器、室温保存  
 注意：「取扱い上の注意」の項参照  
 使用期間：LD：30箇月、HD：29箇月  
 使用期限：外箱に表示

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



### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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）
  - 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・ビブレンタスビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

### 【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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 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。

### 【組成・性状】

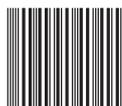
販売名	アトゼット® 配合錠 LD	アトゼット® 配合錠 HD	
剤形・色調	長円形・フィルムコーティング錠・白色		
有効成分の名称	エゼチミブ／ 日本薬局方 アトルバスタチンカルシウム水和物		
含量	10mg/10.8mg（アトルバスタチンとして10mg）	10mg/21.7mg（アトルバスタチンとして20mg）	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート80、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク		
外形	表面	 長径：12.7mm 短径：5.1mm	 長径：14.5mm 短径：5.8mm
	裏面		
	側面		
識別コード	353	333	

### 【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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 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。



## 【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〕

### 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。
- (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、肺炎等の疾患の合併、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〕

### 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〕

#### (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： （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 <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。

#### (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	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：フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤： ニセリトロール等		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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (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。
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 <sub>0-72hr</sub> 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 <sub>max</sub> : -12%、AUC <sub>0-24hr</sub> : -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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 <sub>max</sub> : -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。
ジゴキシシン	アトルバスタチンとの併用により定常状態において血漿中ジゴキシシン濃度が上昇する (アトルバスタチン 10mg 投与で C <sub>max</sub> : +9.9%、AUC <sub>0-24hr</sub> : +3.6%、CLr : 129 → 128mL/min、アトルバスタチン 80mg 投与で C <sub>max</sub> : +20.0%、AUC <sub>0-24hr</sub> : +14.8%、CLr : 160 → 149mL/min) ことが報告されている。本剤を併用する場合は、ジゴキシシンの血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシシンの P-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 <sub>max</sub> : +24%、AUC <sub>0-24hr</sub> : +28%) 及びエチニルエストラジオール (C <sub>max</sub> : +30%、AUC <sub>0-24hr</sub> : +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

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。

(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。

(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、带状疱疹、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

	1% 以上	1% 未満	頻度不明
胃腸障害		胃炎、腹部膨満、便秘	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、下痢、膵炎、口唇炎、口内炎、口内乾燥、口腔内不快感、口のしびれ、舌のしびれ、舌炎、舌痛、胸やけ、胃食道逆流性疾患、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、鼓腸放屁、腹部不快感、下腹部痛、軟便、排便回数増加
肝胆道系障害			胆汁うっ滞性黄疸、胆石症、胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症、発疹、ざ瘡、蕁麻疹、発赤、光線過敏、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、爪の障害
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、筋痙縮、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、四肢痛、筋肉疲労、筋力低下、筋炎、腱炎、腱痛
腎及び尿路障害			蛋白尿、血尿、着色尿、排尿困難、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸痛、無力症、浮腫（顔面・四肢等）、口渇、疼痛、熱感、発熱、全身倦怠（感）、疲労
臨床検査	A L T (GPT) 増加	A S T (GOT) 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、A I-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

	1% 以上	1% 未満	頻度不明
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

#### 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<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>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。〕

#### 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。〕

#### 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。〕

#### 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。〕

#### 9. その他の注意

(1) 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

(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<sup>4),5)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 生物学的同等性試験

健康成人男女に、本剤1錠 [エゼチミブ/アトルバスタチンとして10mg/10mg (149例) 又は10mg/20mg (48例)] あるいは同用量のエゼチミブ (10mg 1錠) 及びアトルバスタチン (10mg 1錠又は2錠) の単剤を併用でクロスオーバー法により絶食下で経口投与した。本剤投与時のエゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであり、本剤と同用量のエゼチミブ及びアトルバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められた<sup>6),7)</sup>。

表1 本剤10mg/10mg及び10mg/20mgを単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	エゼチミブ	エゼチミブ抱合体	アトルバスタチン
10mg/10mg			
例数	149	149	149
C <sub>max</sub> (ng/mL <sup>†</sup> 又はng Eq/mL <sup>‡</sup> )	5.78 (5.38, 6.21)	73.3 (68.7, 78.2)	3.85 (3.56, 4.15)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL <sup>†</sup> 又はng Eq·hr/mL <sup>‡</sup> )	92.2 (87.2, 97.5)	553 (520, 587)	18.8 (17.8, 19.8)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	1.50 [0.483, 24.0]	1.02 [0.483, 4.00]	0.750 [0.233, 6.00]
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	18.2 (48)	17.3 (50)	10.0 (33)
10mg/20mg			
例数	48	48	48
C <sub>max</sub> (ng/mL <sup>†</sup> 又はng Eq/mL <sup>‡</sup> )	7.65 (6.73, 8.68)	59.8 (53.9, 66.3)	9.53 (8.22, 11.0)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL <sup>†</sup> 又はng Eq·hr/mL <sup>‡</sup> )	97.3 (86.6, 109)	400 (361, 443)	39.3 (35.9, 43.2)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	1.50 [0.500, 8.03]	1.50 [0.500, 3.00]	0.875 [0.500, 4.00]
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	19.2 (45)	17.1 (48)	9.63 (34)

各値は幾何平均値 (95% 信頼区間)

<sup>†</sup>エゼチミブ及びアトルバスタチン

<sup>‡</sup>エゼチミブ抱合体

<sup>§</sup>中央値 [最小値, 最大値]

<sup>||</sup>幾何平均値 (CV%)

#### (2) 食事の影響

##### エゼチミブ

健康成人男性に本剤10mg/10mg (13例) 及び10mg/20mg (14例) を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中エゼチミブ (非抱合体) のAUCは5%~14%、C<sub>max</sub>は14%~18%低かった<sup>8)</sup>。

##### アトルバスタチン

健康成人男性に本剤10mg/10mg (13例) 及び10mg/20mg (14例) を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中アトルバスタチンのAUCは21%~23%、C<sub>max</sub>は47%~68%低かった<sup>8)</sup>。

#### 2. 分布

##### エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、<sup>3</sup>H-エゼチミブ99.5%~99.8%、<sup>3</sup>H-エゼチミブ抱合体87.8%~92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない<sup>9)</sup>。

##### アトルバスタチン

ヒト血漿中の蛋白結合率は、95.6%~99.0%以上であった<sup>10)</sup>。

#### 3. 代謝

##### エゼチミブ (外国人データ)

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体 (フェノール性水酸基におけるグルクロン抱合体) に代謝される<sup>11)</sup>。

健康成人男性 (8例) に<sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル20mg<sup>12)</sup>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%) であった<sup>11)</sup>。

##### アトルバスタチン

健康成人6例にアトルバスタチン10及び40mg<sup>13)</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るが、血漿中主活性代謝物はM-2であった<sup>12)</sup>。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なっている<sup>13)</sup>。

#### 4. 排泄

##### エゼチミブ

##### 1) 尿・糞中排泄

健康成人男性 (外国人8例) に<sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル20mg<sup>12)</sup>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%であった<sup>11)</sup>。

健康成人男性 (各6例) にエゼチミブ10、20<sup>12)</sup>、40mg<sup>12)</sup>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%であった<sup>14)</sup>。

##### 2) 胆汁中排泄 (腸肝循環)

エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ (非抱合体) として再吸収される (腸肝循環)<sup>11)</sup>。

(参考) 胆管カニューレを施した雌雄ラットに<sup>14</sup>C-エゼチミブを単回投与したとき、投与後24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%であった。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%が再吸収のち再び胆汁中に排泄された<sup>15)</sup>。

アトルバスタチン (外国人データ)

健康成人に<sup>14</sup>C-アトルバスタチンを投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く(<2%)、糞中に未変化体、M-1及びM-2がそれぞれ糞中放射能の8.3%、11.7%及び18.2%排泄された。更に、<sup>14</sup>C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、投与された放射能の43.7%~70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他にM-1、M-2及びM-2のグルクロン酸抱合体が同定された<sup>16)</sup>。

5. 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た<sup>17)</sup>。

アトルバスタチン

腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例にアトルバスタチン10mgを1日1回2週間反復投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった<sup>18)</sup>。

6. 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、中等度又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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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倍高かった。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た<sup>19)</sup>。

アトルバスタチン

アトルバスタチン10mgを健康成人及び肝硬変患者8例ずつに1日1回2週間反復投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べてChild-Pugh A患者(5例)及びChild-Pugh B患者(3例)において、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>の著しい増加がみられ、T<sub>max</sub>及び半減期はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった。

7. 高齢者

エゼチミブ

エゼチミブ10mgを高齢者(12例、年齢65~75歳)に1日1回10日間反復投与したとき、非高齢対照群(11例、年齢20~24歳)と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度のAUCに約2.4倍の上昇が認められたが、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なかった<sup>20)</sup>。

アトルバスタチン

アトルバスタチン10mgを高齢者(6例、年齢66~73歳)に単回投与したとき、非高齢対照群(6例、年齢20~22歳)と比較して血漿中アトルバスタチン濃度のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>に約2倍の上昇が認められたが、T<sub>max</sub>及び半減期に明らかな変化は認められなかった<sup>21)</sup>。

8. 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)<sup>9)</sup>

健康成人(12例)を対象として、エゼチミブ20mg<sup>23)</sup>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なかった。

2) フェノフィブラートとの相互作用 (外国人データ)<sup>22)</sup>

健康成人(8例、LDLコレステロール値≥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<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ約1.7倍及び1.5倍上昇したが、臨床上的意味のあるものではなかった。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なかった。

3) シクロスポリン製剤との相互作用 (外国人データ)

クレアチニンクリアランスが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倍高値を示した<sup>23)</sup>。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、クレアチニンクリアランス:13.2mL/min)にエゼチミブ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倍高値を示した<sup>24)</sup>。健康成人(12例)を対象として、エゼチミブ20mg<sup>23)</sup>(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<sub>max</sub>及びAUCはシクロスポリン単回投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した<sup>25)</sup>。

4) コレスチラミンによる影響 (外国人データ)<sup>26)</sup>

健康成人(8例、LDLコレステロール値≥130mg/dL)を対象として、コレステラミン4g(1日2回)とエゼチミブ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に低下した。

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なかった。シメチジンとエゼチミブ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なかった<sup>9)</sup>。制酸剤(水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含む)とエゼチミブ10mgを併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のC<sub>max</sub>は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった<sup>27)</sup>。

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ある。

【臨床成績】

※ 1. 第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>28)</sup>

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週間投与した結果は以下のとおりであった。

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、有意差が認められた。

表2 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 (%) ‡	群間差	vs.EZ10mg	-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)
		vs.AT10mg				-36.3 <sup>§</sup> (-40.5, -32.2)	-39.9 <sup>§</sup> (-44.1, -35.8)
		vs.AT20mg				-11.6 <sup>§</sup> (-14.9, -8.2)	-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た)

§ p<0.001、Hochberg法により検定の多重性を調整

※ 2. 第Ⅲ相長期投与試験<sup>29)</sup>

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>23)</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±16.7%(111例)、本剤10mg/20mg投与群で-24.2±6.4%(14例)であった。

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

## 【薬効薬理】

本剤は小腸での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するエゼチミブと、コレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配合剤である。

### エゼチミブ

#### 1. 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた<sup>30)~33)</sup>。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質 (Niemann-Pick C1 Like 1) を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する<sup>34)~36)</sup>。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤 (HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィbrate系薬剤、植物ステロール) とは異なる。18例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与によりコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した<sup>37)</sup>。

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が、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制するHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験<sup>32)</sup>及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験<sup>38)~40)</sup>において示された。

また、ラット等において、エゼチミブは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するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチルエストラジオール並びに脂溶性ビタミンA及びDの吸収には影響しなかった<sup>30)</sup>。

#### 2. 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ<sup>32)</sup>及びアカゲザル<sup>33)</sup>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。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

#### 3. 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ<sup>30)</sup>を含む各種粥状動脈硬化モデル<sup>31)</sup>において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

### アトルバスタチン

#### 1. 作用機序

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓のHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓のLDL受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する。

#### 2. コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来HepG2細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した<sup>41)</sup>。更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した<sup>42)</sup>。

#### 3. 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

##### 1) コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポB値を低下させた<sup>43),44)</sup>。LDL受容体欠損マウス及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及びLDL-コレステロール値を低下させた<sup>45),46)</sup>。

##### 2) トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた<sup>44),47)</sup>。

#### 4. 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及びWHHLウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた<sup>43),46)</sup>。

#### 5. 代謝物の薬理作用

ヒトにおける主代謝物は、アミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体 (M-1) 及び2位の水酸化体 (M-2) であり、これらの代謝物はHMG-CoA還元酵素阻害活性を示した<sup>13)</sup>。

#### 6. リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝LDL受容体mRNA発現量及び肝LDL受容体活性を増加させ、アポB分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた<sup>48),49)</sup>。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝LDL受容体活性を増加させるとともに、アポB分泌量を低下させた<sup>50)</sup>。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンはVLDL-アポB産生速度を低下させた<sup>44)</sup>。LDL受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた<sup>45)</sup>。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた<sup>47)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

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

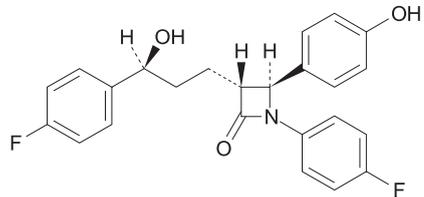
分子式：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

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

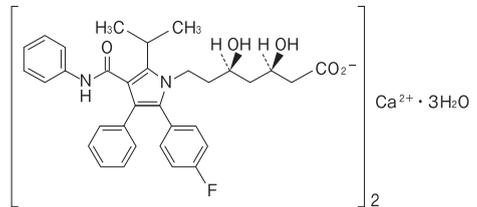
化学名：Monocalcium bis [(3*R*, 5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3, 5-dihydroxyheptanoate] trihydrate

分子式：C<sub>66</sub>H<sub>68</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> · 3H<sub>2</sub>O

分子量：1209.39

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末で、メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。光によって徐々に黄白色となる。

構造式：



## 【取扱い上の注意】

光及び酸化を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

アトーゼット<sup>®</sup>配合錠 LD：100錠 (PTP10錠×10)

500錠 (PTP10錠×50)

アトーゼット<sup>®</sup>配合錠 HD：100錠 (PTP10錠×10)

## 【主要文献】

- 1) 肝臓・胆汁への影響 (社内資料)
- 2) 毒性試験 (社内資料)
- 3) 胆汁コレステロールへの影響 (社内資料)
- 4) Farnier, M. et al. : Eur. Heart J., 26 (9), 897 (2005)
- 5) McKenney, J. M. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 47 (8), 1584 (2006)
- 6) 生物学的同等性試験-1 (社内資料)
- 7) 生物学的同等性試験-2 (社内資料)
- 8) 食事の影響試験 (社内資料)
- 9) Kosoglou, T. et al. : Clin. Pharmacokinet., 44 (5), 467 (2005)
- 10) 根本 裕之 ほか：薬理と治療, 26 (8), 1229 (1998)
- 11) Patrick, J. E. et al. : Drug Metab. Dispos., 30 (4), 430 (2002)
- 12) 大石 紫満子ほか：薬理と治療, 26 (8), 1253 (1998)
- 13) Lennernäs, H. : Clin. Pharmacokinet., 42 (13), 1141 (2003)
- 14) 深瀬 広幸 ほか：臨床医薬, 23 (6), 397 (2007)
- 15) 胆汁中排泄 (社内資料)
- 16) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 17) 腎機能障害患者における薬物動態 (社内資料)
- 18) Stern, R.H. et al. : J. Clin. Pharmacol., 37 (9), 816 (1997)
- 19) 肝機能障害患者における薬物動態 (社内資料)
- 20) 三上 洋 ほか：臨床医薬, 23 (6), 427 (2007)
- 21) 大石 紫満子 ほか：薬理と治療, 26 (8), 1295 (1998)
- 22) フェノフィbrateとの相互作用 (社内資料)
- 23) Bergman, A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 46 (3), 328 (2006)
- 24) シクロスポリン投与症例における薬物動態 (社内資料)
- 25) Bergman, A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 46 (3), 321 (2006)
- 26) コレステラミンとの相互作用 (社内資料)
- 27) 制酸剤との相互作用 (社内資料)

- \* 28) 寺本 民生 ほか：臨床医薬, 33 (7), 551 (2017)
- \* 29) 寺本 民生 ほか：臨床医薬, 33 (8), 655 (2017)
- 30) 薬理試験 (社内資料)
- 31) Davis, H. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21 (12), 2032 (2001)
- 32) Davis, H. R. et al. : Metabolism, 50 (10), 1234 (2001)
- 33) van Heek, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 415 (1), 79 (2001)
- 34) Altmann, S. W. et al. : Science, 303 (5661), 1201 (2004)
- 35) Davis, H. R. et al. : J. Biol. Chem., 279 (32), 33586 (2004)
- 36) Garcia-Calvo, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 102 (23), 8132 (2005)
- 37) Sudhop, T. et al. : Circulation, 106 (15), 1943 (2002)
- 38) Davidson, M.H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 40 (12), 2125 (2002)
- 39) Melani, L. et al. : Eur. Heart J., 24 (8), 717 (2003)
- 40) Ballantyne, C. M. et al. : Circulation, 107 (19), 2409 (2003)
- 41) 船津 敏之 ほか：薬理と治療, 26 (9), 1435 (1998)
- 42) 田中 秀行 ほか：薬理と治療, 26 (9), 1451 (1998)
- 43) Bocan, T. M. et al. : Atherosclerosis, 111 (1), 127 (1994)
- 44) Burnett, J. R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 17 (11), 2589 (1997)
- 45) Bisgaier, C. L. et al. : J. Lipid. Res., 38 (12), 2502 (1997)
- 46) 荒井 幸規 ほか：薬理と治療, 26 (9), 1475 (1998)
- 47) 鈴木 雅徳 ほか：薬理と治療, 26 (9), 1469 (1998)
- 48) 船津 敏之 ほか：薬理と治療, 26 (9), 1443 (1998)
- 49) Funatsu, T. et al. : Atherosclerosis, 157 (1), 107 (2001)
- 50) 角田 裕俊 ほか：薬理と治療, 26 (9), 1461 (1998)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北 1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

**MSD 株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

7004900004

## CTD 第 1 部

### 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2019年1月15日作成

日本標準商品分類番号  
872189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

	配合錠 LD	配合錠 HD
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2013年11月	

ロソゼット®配合錠 LD  
ロソゼット®配合錠 HD貯法：遮光、室温保存  
注意：「取扱い上の注意」の項参照  
使用期間：3年  
使用期限：外箱に表示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）】

- 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〕
- 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〕
- シクロスポリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

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。

- 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。

## 【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。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。
- 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。
- クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>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）
- 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

## 【組成・性状】

販売名	ロソゼット®配合錠LD	ロソゼット®配合錠HD	
剤形・色調	円形・素錠・白色		
有効成分の名称	エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム		
含量	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）	
添加物	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		
外形	表面	 直径：7.1mm	 直径：8.1mm
	裏面		
	側面	 厚さ：3.2mm	 厚さ：3.2mm
識別コード	37	850	

## 【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

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、

（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。

**【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）

**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、肺炎等の疾患の合併、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）

**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、ネオオー 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 <sub>0-24hr</sub> 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。

**(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 アゾール系抗 真菌薬： イトラコナ ゾール等	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
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	機序：不明

	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。	
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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 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 <sup>(注)</sup> を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.2倍、C <sub>max</sub> 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。
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、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	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 <sup>(注)</sup> 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 <sup>(注)</sup> 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。
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 <sub>max</sub> 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。
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 <sup>(注)</sup> 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 <sub>max</sub> 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。

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。
陰イオン交換樹脂： コレステミド コレステラミン等	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。

#### 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。

##### (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。

##### (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 <sup>注1)</sup>		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 <sup>注2)</sup>
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。

## 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。〕

## 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。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。〕

## 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。〕

## 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。〕

## 9. その他の注意

- (1) 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。
- (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<sup>4), 5)</sup>。
- (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。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 生物学的同等性試験

健康成人男性に、空腹時（117例）<sup>注)</sup>及び食後（120例）に本剤1錠（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg）又は同用量のエゼチミブ（10mg 1錠）及びロスバスタチン（5mg 1錠）の単剤を併用でクロスオーバー法により経口投与した。空腹時<sup>注)</sup>及び食後に本剤を投与したときのエゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びロスバスタチンの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであり、本剤と同用量のエゼチミブ及びロスバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められた<sup>6), 7)</sup>。

表1 本剤10mg/5mgを空腹時<sup>注)</sup>及び食後に単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	エゼチミブ	エゼチミブ抱合体	ロスバスタチン
空腹時投与			
例数	117	117	117
C <sub>max</sub> (ng/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq/mL <sup>‡</sup> )	4.73 (4.32, 5.18)	69.3 (63.8, 75.3)	6.58 (6.09, 7.11)
AUC <sub>0-72 hr</sub> (ng·hr/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq·hr/mL <sup>‡</sup> )	76.4 (71.2, 81.9)	428 (397, 461)	54.8 (51.1, 58.9)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	3.00 [0.50, 12.0]	1.00 [0.50, 4.50]	4.50 [0.50, 5.00]
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	20.9 (54)	19.3 (52)	12.1 (38)
食後投与			
例数	120	120	120
C <sub>max</sub> (ng/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq/mL <sup>‡</sup> )	4.93 (4.52, 5.37)	70.1 (64.5, 76.1)	2.39 (2.20, 2.60)
AUC <sub>0-72 hr</sub> (ng·hr/mL <sup>†</sup> 又は ng Eq·hr/mL <sup>‡</sup> )	86.8 (81.8, 92.2)	481 (448, 517)	28.3 (26.3, 30.4)
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	4.50 [0.50, 12.0]	2.50 [0.50, 6.00]	4.50 [2.00, 12.0]
t <sub>1/2</sub> <sup>  </sup> (hr)	18.3 (67)	16.5 (48)	15.1 (36)

各値は幾何平均値（95%信頼区間）

† エゼチミブ及びロスバスタチン

‡ エゼチミブ抱合体

§ 中央値[最小値, 最大値]

|| 幾何平均値（CV%）

## (2) 食事の影響

健康成人男性に本剤10mg/5mgを食後又は空腹時<sup>注)</sup>（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（14例）したとき、空腹時に比べて食後投与でのエゼチミブ（非抱合体）のC<sub>max</sub>は16%、AUC<sub>0-last</sub>は15%低下し、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>は62%、AUC<sub>0-last</sub>は52%低下した<sup>8)</sup>。同じ条件でロスバスタチン単剤（市販製剤）5mgを単回経口投与（14例）したとき、C<sub>max</sub>は67%（空腹時5.36ng/mL、食後1.79ng/mL）、AUC<sub>0-last</sub>は56%（空腹時51.0ng·hr/mL、食後22.4ng·hr/mL）低下し、ロスバスタチンの曝露量に及ぼす食事の影響は本剤と類似していた<sup>7)</sup>。

表2 ロスバスタチン単剤5mgを空腹時<sup>注)</sup>及び食後に単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時投与	食後投与
例数	14	14
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5.36 (3.89, 7.38)	1.79 (1.29, 2.49)
AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	51.0 (38.2, 68.0)	22.4 (16.9, 29.7)

各値は幾何平均値（95%信頼区間）

## (3) 生物学的利用率

## ロスバスタチン（外国人データ）

白人健康成人男性10例におけるロスバスタチンの生物学的利用率は20.1%（90%信頼区間：17.2%～23.4%）であった。また、静脈内投与して得られたロスバスタチンの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ48.9及び13.6L/hrであり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた<sup>9)</sup>。

## (4) 投与時間の影響

## ロスバスタチン（外国人データ）

健康成人21例にロスバスタチン10mg<sup>注)</sup>をクロスオーバー法で1日1回14日間、午前7時あるいは午後6時に経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度推移は両投与時間で

同様であり、ロスバスタチンの体内動態は投与時間の影響を受けないと考えられた<sup>10)</sup>。

## 2. 分布

## エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、<sup>3</sup>H-エゼチミブ99.5%～99.8%、<sup>3</sup>H-エゼチミブ抱合体87.8%～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない<sup>11)</sup>。

## 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、主結合蛋白はアルブミンであった<sup>12)</sup>。

## 3. 代謝・排泄

## エゼチミブ

## 1) 代謝（外国人データ）

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）に代謝される<sup>13)</sup>。健康成人男性（8例）に<sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル20mg<sup>注)</sup>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%）であった<sup>13)</sup>。

## 2) 尿・糞中排泄

健康成人男性（外国人8例）に<sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル20mg<sup>注)</sup>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%であった<sup>13)</sup>。健康成人男性（各6例）にエゼチミブ10、20<sup>注)</sup>、40mg<sup>注)</sup>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%であった<sup>14)</sup>。

## 3) 胆汁中排泄（腸肝循環）

エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される（腸肝循環）<sup>13)</sup>。（参考）胆管カニューレを施した雌雄ラットに<sup>14</sup>C-エゼチミブを単回投与したとき、投与後24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%であった。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%が再吸収のち再び胆汁中に排泄された<sup>15)</sup>。

## ロスバスタチン（外国人データ）

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-ロスバスタチン20mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したところ、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%であった。また、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%であった。更に、尿糞中の主な代謝物は、N-脱メチル体及び5S-ラクトン体であった<sup>16)</sup>。また、ヒト血漿中にはN-脱メチル体及び5S-ラクトン体が検出されたが、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た<sup>16)</sup>。

## 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

られた<sup>17)</sup>。

#### 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<sup>註)</sup>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なかったが、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）では、健康成人に比べて血漿中濃度が約3倍に上昇した<sup>18)</sup>。

### 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、中等度又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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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倍高かった。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た<sup>19)</sup>。

#### 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<sup>註)</sup>を1日1回14日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。肝機能障害患者のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>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、他に比べて高かった<sup>20)</sup>。

### 6. 性差及び加齢の影響

#### エゼチミブ

エゼチミブ10mgを高年齢者（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なかった<sup>21)</sup>。

#### 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<sup>註)</sup>を単回経口投与したところ、男性のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>はそれぞれ女性の82%及び91%であった<sup>22)</sup>。また、非高齢者のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた<sup>22)</sup>。

### 7. 薬物相互作用

#### エゼチミブ

- チトクロムP450酵素系への影響（外国人データ）<sup>11)</sup>  
健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg<sup>註)</sup>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なかった。
- フェノフィブラートとの相互作用（外国人データ）<sup>23)</sup>  
健康成人（8例、LDLコレステロール値 $\geq$ 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<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ約1.7倍及び1.5倍上昇したが、臨床上有意味のあるものではなかった。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なかった。

#### 3) シクロスポリン製剤との相互作用（外国人データ）

クレアチニンクリアランスが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倍高値を示した<sup>24)</sup>。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、クレアチニンクリアランス：13.2mL/min）にエゼチミブ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倍高値を示した<sup>25)</sup>。健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg<sup>註)</sup>（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、血漿中シクロスポリン濃度のC<sub>max</sub>及びAUCはシクロスポリン単回投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した<sup>26)</sup>。

#### 4) コレスチラミンによる影響（外国人データ）<sup>27)</sup>

健康成人（8例、LDLコレステロール値 $\geq$ 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に低下した。

#### 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なかった。シメチジンとエゼチミブ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なかった<sup>11)</sup>。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10mgを併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のC<sub>max</sub>は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった<sup>28)</sup>。

#### ロスバスタチン

##### (1) ロスバスタチンが受ける影響

- in vitro* 代謝試験<sup>29)</sup>  
ヒト遊離肝細胞を用いる*in vitro*試験においてN-脱メチル体が生成したが、その代謝速度は非常に緩徐であった。また、N-脱メチル化に関与する主なP450分子種はCYP2C9及びCYP2C19であった。
- 臨床試験（外国人データ）  
ロスバスタチンの体内動態に及ぼすP450阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール<sup>30)</sup>（CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤）、ケトコナゾール<sup>31)</sup>、イトラコナゾール<sup>32)</sup>及びエリスロマイシン<sup>33)</sup>（以上CYP3A4及びP糖蛋白の阻害剤）との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。  
制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>はそれぞれ50%及び46%まで低下したが、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<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった<sup>34)</sup>。  
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投与したとき、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>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倍上昇した<sup>35)</sup>。  
ゲムフィブロジル（本邦未承認）と併用投与したとき、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加した<sup>36)</sup>。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンと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る<sup>35)、36)</sup>。

## (2) 他剤に及ぼす影響

1) *in vitro* 代謝試験<sup>29)</sup>

ロスバスタチン(50 $\mu$ M)によるP450(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1及びCYP3A4)活性の阻害率は10%以下であった。

## 2) 臨床試験（外国人データ）

ワルファリン<sup>37)</sup>（CYP2C9及びCYP3A4の基質）あるいはジゴキシン<sup>38)</sup>の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。CYP3A4誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、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た<sup>39)</sup>。

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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg）を食後に経口投与である。

## 【臨床成績】

1. 第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>40)</sup>

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週間投与した結果は以下のとおりであった。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、有意差が認められた。

表3 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	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 (%) †						
	vs.EZ10mg	-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.RS2.5mg				-35.9 <sup>‡</sup> (-39.9, -32.0)	-41.8 <sup>‡</sup> (-45.8, -37.9)
	vs.RS5mg					-13.3 <sup>‡</sup> (-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た

‡ p<0.001、Hochberg法により検定の多重性を調整

2. 第Ⅲ相長期投与試験<sup>41)</sup>

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36例を含む）を対象に、本剤を1日1回52週間投与した（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、EZ10mg+RS2.5mg投与群で-33.8±15.9%（108例）、EZ10mg+RS5mg投与群で-23.9±10.2%（17例）であった。

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

## 【薬効薬理】

本剤は小腸での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するエゼチミブと、コレステロールの生合成を阻害するロスバスタチンの配合剤である。

## エゼチミブ

## 1. 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスターを用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた<sup>42)~45)</sup>。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質（Niemann-Pick C1 Like 1）を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する<sup>46)~48)</sup>。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤（HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブレート系薬剤、植物ステロール）とは異なる。18例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与によりコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した<sup>49)</sup>。

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が、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制するHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験<sup>44)</sup>及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験<sup>50)~52)</sup>において示された。

また、ラット等において、エゼチミブは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するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミンA及びDの吸収には影響しなかった<sup>42)</sup>。

## 2. 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ<sup>44)</sup>及びアカゲザル<sup>45)</sup>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。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

## 3. 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ<sup>42)</sup>を含む各種粥状動脈硬化モデル<sup>43)</sup>において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

## ロスバスタチン

ロスバスタチンは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うためLDL受容体の発現が誘導される。このLDL受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白であるLDLの肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する。ロスバスタチンは、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ<sup>53)</sup>、脂質親和性

が比較的低いため、能動輸送系を持たない他の臓器には取り込まれにくく、肝特異的な HMG-CoA 還元酵素阻害剤であると考えられる。

#### 作用機序

- 1) HMG-CoA 還元酵素阻害作用<sup>54)</sup>  
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た。
- 2) 肝コレステロール合成阻害作用<sup>54)</sup>  
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た。また、その阻害作用は、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤に比べて長期間持続した。
- 3) LDL 受容体誘導作用<sup>55)、56)</sup>  
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、ラットで肝臓での LDL 受容体発現を増加させた。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

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

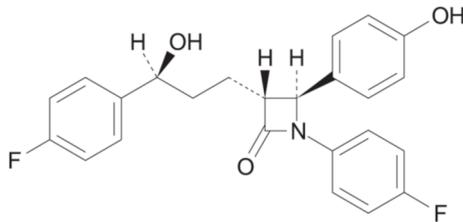
分子式：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：409.4

性状：白色の粉末で、メタノール、エタノール（99.5）又は *N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：約163°C

構造式：



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

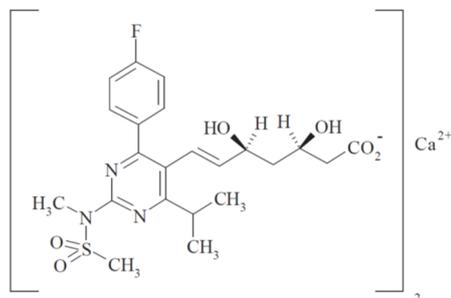
化学名：Monocalcium bis ((3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)

分子式：(C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca

分子量：1001.14

性状：白色の粉末で、ジクロロメタンに溶けやすく、水に溶けにくく、無水エタノールにほとんど溶けない。

構造式：



#### 【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。

#### 【包装】

ロスゼット®配合錠 LD： 100錠 (PTP10錠×10)

ロスゼット®配合錠 HD： 100錠 (PTP10錠×10)

#### 【主要文献】

- 1) 肝臓・胆汁への影響（社内資料）
- 2) 毒性試験（社内資料）
- 3) 胆汁コレステロールへの影響（社内資料）
- 4) Farnier, M. et al.: Eur. Heart J., 26 (9), 897 (2005)
- 5) McKenney, J.M. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 47 (8), 1584 (2006)
- 6) 生物学的同等性試験-1（社内資料）
- 7) 生物学的同等性試験-2（社内資料）
- 8) 食事の影響試験（社内資料）
- 9) Martin, P.D. et al.: Clin. Ther., 25 (10), 2553 (2003)
- 10) Martin, P.D. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 54 (5), 472 (2002)
- 11) Kosoglou, T. et al.: Clin. Pharmacokinet., 44 (5), 467 (2005)
- 12) Luvai A. et al.: Clin. Med. Insights Cardiol., 6, 17 (2012)
- 13) Patrick, J.E. et al.: Drug Metab. Dispos., 30 (4), 430 (2002)
- 14) 深瀬 広幸 ほか：臨床医薬, 23 (6), 397 (2007)
- 15) 胆汁中排泄（社内資料）
- 16) Martin, P.D. et al.: Clin. Ther., 25 (11), 2822 (2003)
- 17) 腎機能障害患者における薬物動態（社内資料）
- 18) Birmingham B.K. et al.: Clin. Drug. Investig., 33 (4), 233 (2013)
- 19) 肝機能障害患者における薬物動態（社内資料）
- 20) Simonson, S.G. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 58 (10), 669 (2003)
- 21) 三上 洋 ほか：臨床医薬, 23 (6), 427 (2007)
- 22) Martin, P.D. et al.: J. Clin. Pharmacol., 42 (10), 1116 (2002)
- 23) フェノフィブラートとの相互作用（社内資料）
- 24) Bergman, A.J. et al.: J. Clin. Pharmacol., 46 (3), 328 (2006)
- 25) シクロスポリン投与症例における薬物動態（社内資料）
- 26) Bergman, A.J. et al.: J. Clin. Pharmacol., 46 (3), 321 (2006)
- 27) コレスチラミンとの相互作用（社内資料）
- 28) 制酸剤との相互作用（社内資料）
- 29) McCormick, A.D. et al.: J. Clin. Pharmacol., 40, 1055 (2000)
- 30) Cooper, K.J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 58 (8), 527 (2002)
- 31) Cooper, K.J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 55 (1), 94 (2003)
- 32) Cooper, K.J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 73 (4), 322 (2003)
- 33) Cooper, K.J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 59 (1), 51 (2003)
- 34) Martin, P.D. et al.: Curr. Med. Res. Opin., 24 (4), 1231 (2008)
- 35) Simonson, S.G. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 76 (2), 167 (2004)
- 36) Schneck, D.W. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 75 (5), 455 (2004)
- 37) Simonson, S.G. et al.: J. Clin. Pharmacol., 45 (8), 927 (2005)
- 38) Martin, P.D. et al.: J. Clin. Pharmacol., 42 (12), 1352 (2002)
- 39) Simonson, S.G. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 57 (3), 279 (2004)
- 40) 寺本 民生 ほか：臨床医薬, 33 (11), 881 (2017)
- 41) 寺本 民生 ほか：臨床医薬, 34 (11), 765 (2018)
- 42) 薬理試験（社内資料）
- 43) Davis, H.R. et al.: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21 (12), 2032 (2001)
- 44) Davis, H.R. et al.: Metabolism, 50 (10), 1234 (2001)
- 45) van Heek, M. et al.: Eur. J. Pharmacol., 415 (1), 79 (2001)
- 46) Altmann, S.W. et al.: Science, 303 (5661), 1201 (2004)
- 47) Davis, H.R. et al.: J. Biol. Chem., 279 (32), 33586 (2004)
- 48) Garcia-Calvo, M. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 102 (23), 8132 (2005)
- 49) Sudhop, T. et al.: Circulation, 106 (15), 1943 (2002)
- 50) Davidson, M.H. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 40 (12), 2125 (2002)
- 51) Melani, L. et al.: Eur. Heart J., 24 (8), 717 (2003)
- 52) Ballantyne, C.M. et al.: Circulation, 107 (19), 2409 (2003)
- 53) Nezasa, K. et al.: Xenobiotica, 33 (4), 379 (2003)
- 54) McTaggart, F. et al.: Am. J. Cardiol., 87 (5A), 28B (2001)

- 55) Hafner, M. et al.: Pharmacogenet Genomics., 21(11), 741  
(2011)  
56) Liang, K. et al.: Am J Physiol Renal Physiol., 288 (3), F539  
(2005)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求  
下さい。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

**MSD 株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

## 目次

	頁
表一覧.....	2
略号及び用語の定義.....	3
1.8 添付文書（案）.....	4
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	4
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.3.1 用法・用量（案）及び関連する使用上の注意（案）.....	6
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	7
1.8.3.2.1 用法の設定根拠.....	7
1.8.3.2.2 用量の設定根拠.....	7
1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠.....	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	11

## 表一覧

	頁
表 1.8.3-1 治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率のロバスト回帰分析 (FAS) (P832) .....	8
表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	11

## 略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24 hr</sub>	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 24 hours postdose	0時間から投与後24時間までの AUC
AUC <sub>0-72 hr</sub>	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 72 hours postdose	0時間から投与後72時間までの AUC
AUC <sub>0-last</sub>	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to infinity	0時間から無限大時間までの AUC
CI	Confidence interval	信頼区間
CK (CPK)	Creatine kinase (Creatine phosphokinase)	クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
C <sub>max</sub>	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10/RS2.5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 2.5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 配合剤
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 配合剤
EZ10+RS2.5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用
EZ10+RS5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン5 mg

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 効能・効果（案）

**【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

<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。

#### 1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の適応を目指して本剤の開発を進め、以下の結果を得た。

- ・ 日本人の高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）において、エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用（EZ10+RS2.5）又はエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用（EZ10+RS5）の1日1回投与は、エゼチミブ単剤又はロスバスタチン単剤と比べ優れた低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下効果を示すことが確認された。EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5で認められた安全性プロファイルは、エゼチミブ10 mg（EZ10）、ロスバスタチン2.5 mg（RS2.5）及びロスバスタチン5 mg（RS5）で認められたものとおおむね同様であり、臨床上問題となる新たな安全性上のリスクはみられなかった。
- ・ 日本人の高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）において、EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5の1日1回投与は、52週時まで持続したLDL-C低下効果と良好な忍容性を示すことが確認された。

以上の結果から、本剤の効能・効果については、配合成分であるエゼチミブとロスバスタチンと同様に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とした。

#### 1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1. 本剤の主たる使用法は、ロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg 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10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用治療又はエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 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。したがって、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ように注意喚起した。
3. 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は、効能・効果として「家族性高コレステロール血症」を有し、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者への投与が認められている。エゼチミブは、日本人の HoFH 患者に対してスタチン併用試験（JPC-02-335-32）の結果から、エゼチミブとスタチン（アトルバスタチン及びシンバスタチン）併用の有効性及び安全性が評価されている[資料5.4: 15]。一方、ロスバスタチンは、日本人の HoFH 患者を対象とした臨床試験は報告されていないが、非日本人 HoFH 患者において、ロスバスタチンとアトルバスタチンで効果が同等であることが報告されている[資料5.4: 16]。また、日本人 HoFH 患者に対するエゼチミブとロスバスタチンの併用の使用経験として、2016年に本邦で承認された HoFH 治療薬のロミタピドで実施された第Ⅲ相試験（AEGR-733-030）がある。当該試験の組入れ基準である「LDL-C アフェレーシス又はプラズマフェレーシスを含む脂質低下療法を最大耐量で継続している」を満たした日本人 HoFH 患者9例のうち、3例が「ロスバスタチンとエゼチミブ」を併用していた。このうち1例がロスバスタチン5 mg であり、いずれも56週間の治験期間中に用法・用量の変更はなかった[資料5.4: 17]。したがって、日本人 HoFH 患者が本剤を使用する可能性があることから、本剤を HoFH 患者の治療の選択肢の1つとして提供することは意義があると考えた。HoFH 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旨が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の設定とすることとした。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）及び関連する使用上の注意（案）

##### 【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。

##### <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. クレアチンクリアランスが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。

### 1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

#### 1.8.3.2.1 用法の設定根拠

本剤の配合成分であるロスバスタチンの用法は、「通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5 mg 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。」とある。エゼチミブの用法は、「通常、成人にはエゼチミブとして1回10 mg を1日1回食後経口投与する」である。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（P832及びP833）で、エゼチミブとロスバスタチン併用時の LDL-C 低下効果が確認された。また、生物学的同等性試験（P835及びP846）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た。

ロスバスタチンは食事によらず投与が可能であるが、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」と設定した。

#### 1.8.3.2.2 用量の設定根拠

本剤の用量は、「配合剤の臨床的位置づけ」、「エゼチミブの市販後の臨床投与経験」及び「ロスバスタチン単剤及びエゼチミブとロスバスタチン併用時の臨床使用実態」を踏まえ、エゼチミブ／ロスバスタチンとして、10 mg/2.5 mg 及び10 mg/5 mg の2用量を選択することが適切であると考えた。

- ・ 配合剤の主たる使用方法（臨床的位置づけ）が単剤で効果不十分例からの切り替え又は2剤の併用治療からの切り替えであること。
- ・ エゼチミブの臨床用量は1日1回10 mg 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ること。
- ・ ロスバスタチンの開始用量は1日1回2.5 mg であり、本邦における処方実態も、1日用量として2.5 mg が最も多く処方されている用量であったこと。また、エゼチミブとロスバスタチンの2剤の処方を受けている患者の約90%（使用実態調査：92.5%、製造販売後調査52週調査：88.1%）がロスバスタチンとして2.5 mg 又は5 mg を使用しており、家族性高コレステロール血症患者ではエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg が多く処方される傾向がみられたこと[2.5.1.3.3 項]。

以下に、本剤（エゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg 及び10 mg/5 mg）の有効性及び安全性を評価した各試験成績を要約する。

#### 有効性

##### 第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

LDL-C が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、

EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5を12週間投与した際の有効性、安全性及び忍容性をEZ10、RS2.5又はRS5を対照薬として検討した。その結果、有効性の主要評価項目であるLDL-Cの治療期12週時のベースラインからの変化率(M推定値)の投与群間の差とその95%信頼区間(CI)は、EZ10+RS2.5群とEZ10群又はRS2.5群でそれぞれ-35.9%(-39.9、-32.0)及び-14.8%(-18.0、-11.6)であり、EZ10+RS2.5群はEZ10群及びRS2.5群と比較して有意な低下を示した(いずれも $p<0.001$ )。同様にEZ10+RS5群とEZ10群又はRS5群でそれぞれ-41.8%(-45.8、-37.9)及び-13.3%(-16.6、-10.1)であり、EZ10+RS5群はEZ10群及びRS5群と比較して有意な低下を示した(いずれも $p<0.001$ )。よって、Hochbergの多重性の調整を考慮した上で、両側有意水準0.05でEZ10+RS2.5群のEZ10群及びRS2.5群、並びにEZ10+RS5群のEZ10群及びRS5群に対する優越性が示された[表1.8.3-1]。また、EZ10+RS5群とEZ10+RS2.5群のLDL-Cの治療期12週時のベースラインからの変化率(M推定値)の差とその95%CIは-5.9%(-9.2、-2.6)であり、EZ10+RS5群がEZ10+RS2.5群に対して優れていた。

以上のように、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5は、いずれも対応する配合成分の各単剤群と比較して有意なLDL-C低下効果を示し、本剤の高用量に相当するEZ10+RS5群は、低用量に相当するEZ10+RS2.5群よりも優れたLDL-C低下効果を示した[2.7.3.3.2.1.1項]。

表 1.8.3-1 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率のロバスト回帰分析 (FAS) (P832)

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE) <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>
EZ10	35	162.6 (23.3)	134.7 (21.2)	-16.1 (14.7)	-18.7 (1.6)	(-21.9, -15.5)
RS2.5	72	164.5 (22.4)	101.5 (22.6)	-37.6 (14.1)	-39.8 (1.2)	(-42.0, -37.5)
RS5	71	163.3 (23.0)	88.2 (19.2)	-45.1 (13.1)	-47.2 (1.1)	(-49.4, -44.9)
EZ10 + RS2.5	71	160.6 (22.7)	76.9 (21.1)	-51.4 (14.8)	-54.6 (1.2)	(-56.9, -52.3)
EZ10 + RS5	72	166.6 (22.3)	69.7 (25.9)	-58.2 (14.2)	-60.5 (1.2)	(-62.8, -58.2)
Comparison between the treatments				Difference in M-Estimate <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>	p-value <sup>†</sup>
EZ10 + RS2.5 vs EZ10				-35.9	(-39.9, -32.0)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5				-14.8	(-18.0, -11.6)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10				-41.8	(-45.8, -37.9)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5				-13.3	(-16.6, -10.1)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.  
<sup>†</sup> M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach  
 CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error  
 Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.  
 RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2001pr0eff0pchg01dlc0w12.rtf

表1.8.3-1の脚注の和訳

N=ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

<sup>†</sup>M推定値(Huber 1973)、SE、95%CI及びP値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー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た。

CI=信頼区間、SD=標準偏差、SE=標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+=併用投与

### 第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

エゼチミブ又はロスバスタチン単剤治療で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及びヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象に、EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5を52週間投与した際の安全性及び忍容性を検討した。本剤（EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5）の投与により治療期52週時の LDL-C のベースラインからの変化率とその95%CI は全体で-32.5%（-35.2、-29.7）〔EZ10+RS2.5群：-33.8%（-36.9、-30.8）、EZ10+RS5群：-23.9%（-29.1、-18.6）〕であり、本剤は長期にわたり LDL-C を管理することが可能であることが示唆された[2.7.3.3.2.2 項]。

### 安全性

P832における各投与群の有害事象発現率は、EZ10群31.4%（11/35例）、RS2.5群34.7%（25/72例）、RS5群42.3%（30/71例）、EZ10+RS2.5群40.8%（29/71例）、EZ10+RS5群37.5%（27/72例）であった。EZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群の有害事象の発現率は、いずれも対応する配合成分の各単剤群と比較して同程度であった。その他、EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5で認められた安全性プロファイルに臨床問題となる新たな安全性上のリスクはみられず、EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5を投与した時の忍容性はおおむね良好であった。[2.7.4.2.1.1.1 項]

P833では、EZ10、RS2.5又はRS5の単剤投与からEZ10+RS2.5又はEZ10+RS5の併用投与へ切り替えて52週間投与した時の忍容性は良好であった。EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の安全性について、特記すべき問題はみられなかった。[2.7.4.2.1.1.2 項]

本剤の開発にあたり、高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体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、本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、P832ではEZ10+RS2.5又はEZ10+RS5が各単剤に比べて優れた LDL-C 低下効果を示した。また、本剤の高用量に相当するEZ10+RS5は、低用量に相当するEZ10+RS2.5よりも優れた LDL-C 低下効果を示した。P833ではEZ10+RS2.5、EZ10+RS5の LDL-C 低下効果は、52週時まで持続していた。また、エゼチミブとロスバスタチン併用投与時の安全性プロファイルはおおむね良好であった。

以上の結果から、本剤の用量としてEZ10/RS2.5及びEZ10/RS5の2用量で製造販売承認申請を行うこととした。

#### 1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1. 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ことから、注意喚起を行うため設定した。
- 2.3 効能・効果の項と同様に、本剤の主たる使用法は、ロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg で効果不十分な患者例からの切り替え、あるいはエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用治療又はエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用治療から切り替えが想定される

ことを踏まえて設定した。また、2では本剤の低用量（EZ10/RS2.5）の主たる使用方法を、3では本剤の高用量（EZ10/RS5）の主たる使用方法を明記した。

4. ロスバスタチンの用法・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30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者に投与する場合には、2.5 mg より投与を開始し、1日最大投与量は5 mg とする。」と規定されている。本剤に配合されるロスバスタチンが2.5 mg 又は5 mg であることから、クレアチニンクリアランスが30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者は、ロスバスタチンとして2.5 mg より投与を開始することが適切である。また、クレアチニンクリアランスが30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者には、ロスバスタチンとしての1日用量が5 mg を超えて本剤とロスバスタチン単剤を併用投与すべきではない。これらの注意喚起を行うため設定した。
5. ロスバスタチンの用法・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、記載した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.4-1に示す。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと）	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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、肝臓、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、肝臓を悪化させるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕</p> <p>(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〕</p> <p>(4) シクロスポリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>(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た。</p> <p>(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る。また、ロスバスタチンは主に肝臓において作用するため、肝臓を悪化させるおそれがある。これらのことから、本剤が投与されることを避けるため禁忌とした。</p> <p>(3) ラットにロスバスタチン以外の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る。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る。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。これらのことから、本剤が投与されることを避けるため禁忌とした。</p> <p>(4) 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<sub>0-24h</sub> 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る。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る。</p>

	使用上の注意（案）	設定根拠
		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。これらのことより、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た。
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）	<p>(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）〕</p> <p>(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）〕</p> <p>(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）〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>(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 &lt;math&gt;&lt;30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2&lt;/math&gt;）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た。</p> <p>(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</p>

	使用上の注意（案）	設定根拠
		<p>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た。</p> <p>(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た。</p> <p>(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た。</p> <p>(5)、(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た。</p>
<p>2.重要な基本的注意</p>	<p>(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〕</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>	<p>(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た。</p> <p>(2) 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。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た。</p> <p>(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ある。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る。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。これらのことから、本剤でも注意喚起するため設定した。</p>

	使用上の注意（案）	設定根拠
	<p>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〕</p> <p>(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。</p> <p>(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〕〕</p> <p>(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。</p> <p>(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〕〕</p>	<p>(4) 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。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ある。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た。</p> <p>(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た。</p> <p>(6) エゼチミブの添付文書において 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る。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る。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。これらのことから、注意喚起するため設定した。</p> <p>(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た。</p> <p>(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、本剤の適応ではない。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た。</p> <p>(9) イヌを用いた1ヵ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る。また、フィブラート系薬剤はコレステロールの胆</p>

	使用上の注意（案）	設定根拠						
		<p>汁中排泄を増加させ、胆石症を誘発する可能性がある。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た。</p>						
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〕	ロスバスタチンの相互作用の機序を要約した。						
(1) 併用禁忌（併用しないこと）	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン： （サンディミュン、ネオオーラル）</td> <td>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<sub>0-24hr</sub>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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 <sub>0-24hr</sub> 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。	<p>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<sub>0-24hr</sub>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。本剤が併用投与されることを避けるため併用禁忌とした。</p>
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 <sub>0-24hr</sub> 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。						
(2) 併用注意（併用に注意すること）	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フィブレート系薬剤： ベザフィブレート等</td> <td>フェノフィブレ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</td> <td>フィブレート系薬剤、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</td> </tr> </tbody> </table>	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	フェノフィブレ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	フィブレート系薬剤、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	<p>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、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、注意喚起するため併用注意とした。</p>
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	フェノフィブレ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	フィブレート系薬剤、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						

使用上の注意（案）		設定根拠
	<p>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。</p>	
ニコチン酸	<p>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。</p>	<p>HMG-CoA還元酵素阻害剤とニコチン酸、アゾール系抗真菌薬又は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、腎機能の悪化を認められた患者に本剤が併用投与されることについて注意喚起するため併用注意とした。</p>
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	<p>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</p>	<p>機序：不明</p> <p>以下の理由から、注意喚起するため併用注意とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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た。</li> <li>2) 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。</li> </ol>

		使用上の注意（案）		設定根拠
		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。		
	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、注意喚起するため併用注意とした。
	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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> が7倍、ダルナビル及びリトナビル両	左記薬剤が OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。	以下の理由から、注意喚起するため併用注意とした。 1) 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 <sub>max</sub> が約5倍上昇したとの報告がある。 2) 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 <sub>max</sub> が7倍上昇したとの報告がある。 3) 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 <sub>max</sub> が約2.4倍上昇したとの報告がある。 4) 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 <sub>max</sub> が約5.6倍上昇したとの報告がある。

使用上の注意（案）			設定根拠
	<p>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<sub>max</sub>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<sup>注</sup>を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.2倍、C<sub>max</sub>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>	<p>シメプレビルがOATP1B1の機能を阻害する可能性がある。</p>	<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AUC<sub>0-24hr</sub>が2.8倍、C<sub>max</sub>が3.2倍上昇したとの報告があることから、注意喚起するため併用注意とした。</p>
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<sup>注</sup>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>	<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。</p>	<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、注意喚起するため併用注意とした。</p>
レゴラフェニブ	<p>ロスバスタチンとレゴ</p>	<p>レゴラフェニブが</p>	<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</p>

	使用上の注意（案）			設定根拠
		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 <sub>max</sub> が4.6倍上昇したとの報告がある。	BCRPの機能を阻害する可能性がある。	ンのAUCが3.8倍、C <sub>max</sub> が4.6倍上昇したとの報告があることから、注意喚起するため併用注意とした。
	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 <sup>注)</sup> 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 <sub>max</sub> 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。	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 <sub>max</sub> が約5.5倍上昇したとの報告があることから、注意喚起するため併用注意とした。
	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。	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。	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、注意喚起するため併用注意とした。
	陰イオン交換樹脂： コレステミド コレステラミン等	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。	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、注意喚起するため併用注意とした。
	注) 承認用量外の用量における試験結果に基づく。			
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。			日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体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

	使用上の注意（案）	設定根拠
		て、発現した副作用情報の概要を記載した。
(1)重大な副作用	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 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る。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</li> <li>2) 本剤の国内の臨床試験で紅斑の症例報告がある。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る。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</li> <li>3) 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ないが、海外市販後で筋肉痛、横紋筋融解症の症例報告がある。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</li> <li>4) 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ないが、海外市販後で筋肉痛の症例報告がある。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</li> <li>5) 本剤の国内の臨床試験ではみられていないが、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。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る。このことから、本剤でも同様に設定した。</li> <li>6) 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ないが、肝機能に関する臨床検査値の副作用が報告されている。海外市販後で肝酵素上昇</li> </ol>

	使用上の注意（案）			設定根拠
				<p>の症例報告がある。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</p> <p>7) 本剤の国内の臨床試験ではみられていないが、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る。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</p> <p>8) 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ないが、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る。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</p> <p>9) 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る。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る。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。このことから、本剤でも同様に設定した。</p>
(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
				<p>本剤の臨床試験でみられたその他の副作用を頻度に基づいて設定した。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」のうち、本剤の臨床試験でみられなかったその他の副作用を、発現頻度は不明として設定した。また、上記以外に本剤の海外臨床試験において0.1%以上の頻度で発現したその他の副作用を、発現頻度は不明として設定した。</p>

使用上の注意（案）				設定根拠
			食道逆流性疾患、肺炎、下痢、鼓腸放屁、消化不良、腹部膨満	
			肝胆道系障害	
		発疹、紅斑	アレルギー性皮膚炎、そう痒症、湿疹、蕁麻疹	
		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	
			一般・全身障害及び投与部位の状態	
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	
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。				
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。〕			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た。
6.妊婦、産婦、授乳	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦			(1)、(2)

	使用上の注意（案）	設定根拠
婦等への投与	<p>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。〕</p> <p>(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。〕</p>	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）と設定した。
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。〕	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。〕	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た。
9.その他の注意	<p>(1) 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。</p> <p>(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、血清トランスアミンアゼの上昇（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</p>	<p>(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記載した。</p> <p>(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た。</p>

	使用上の注意（案）	設定根拠
	<p>するようにはデザインされていない<sup>4)</sup>、<sup>5)</sup>。</p> <p>(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。</p>	<p>(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ため記載した。</p>

## CTD 第 1 部

### 1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

## 目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1 エゼチミブ.....	2
1.9.1.1 一般的名称 (JAN) .....	2
1.9.1.2 国際一般名 (INN) .....	2
1.9.2 ロスバスタチンカルシウム.....	2
1.9.2.1 一般的名称 (JAN) .....	2
1.9.2.2 国際一般名 (INN) .....	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 エゼチミブ

1.9.1.1 一般的名称 (JAN)

一般的名称は、平成15年8月7日付薬食審査発第0807001号により通知された。

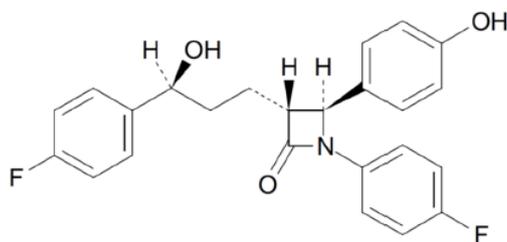
JAN : (日本名) エゼチミブ

(英名) 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

化学構造式 :



1.9.1.2 国際一般名 (INN)

国際一般名は、r-INN List 45 (WHO Drug Information, Vol.15, No.1 (2001)) に、ezetimibe として掲載された。

1.9.2 ロスバスタチンカルシウム

1.9.2.1 一般的名称 (JAN)

一般的名称は、平成13年9月3日付医薬審発第1335号により通知された。

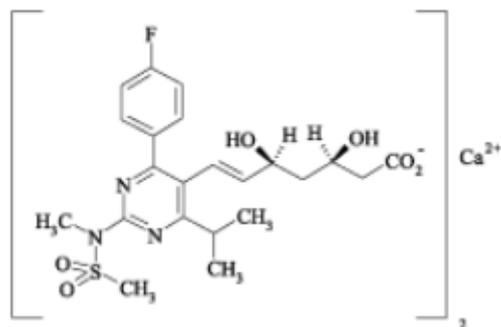
JAN : (日本名) ロスバスタチンカルシウム

(英名) Rosuvastatin Calcium

化学名 :

Monocalcium bis ((3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)  
amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)

化学構造式：



### 1.9.2.2 国際一般名 (INN)

国際一般名は、r-INN List 45 (WHO Drug Information, Vol.15, No.1 (2001)) に、rosuvastatin として掲載された。

## CTD 第 1 部

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

## 目次

	頁
表一覧.....	2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3

## 表一覧

	頁
表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	3

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

エゼチミブ原体及びエゼチミブ錠（含量10 mg）、並びにロスバスタチンカルシウム原体及びロスバスタチンカルシウム錠（含量ロスバスタチンとして2.5 mg 又は5 mg）は、いずれも毒薬又は劇薬の指定は受けていない。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名																														
構造式																														
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																													
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。																													
劇薬等の指定																														
市販名及び有効成分・分量	ロソーゼット配合錠 LD: 1錠中にエゼチミブ10mg 及びロスバスタチンカルシウム2.6mg（ロスバスタチンとして2.5mg）を含有する。 ロソーゼット配合錠 HD: 1錠中にエゼチミブ10mg 及びロスバスタチンカルシウム5.2mg（ロスバスタチンとして5mg）を含有する。																													
毒性	エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの併用毒性試験は実施していない。 ロソーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD の効能・効果及び用法・用量はエゼチミブ錠とロスバスタチンカルシウム錠で承認された範囲内であること、臨床で十分な併用投与経験があること、各成分単独投与の毒性試験成績から共通する毒性標的器官がないこと、エゼチミブと他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬（アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン及びロバスタチン）との併用毒性試験成績（エゼチミブの製造販売承認申請資料[資料1.13.1.1の2.4 項、2.6.6 項及び2.6.7 項]）からエゼチミブとロスバスタチンカルシウムを併用することにより既知の所見以外に併用投与に特異的な毒性所見が発現する可能性はほとんどないと考えられた。以上のことから、ロソーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD には毒性学的に大きな懸念はないと考えられる。																													
副作用	副作用発現率 14/278例＝5.0%	臨床検査値異常発現率 11/278例＝4.0%																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>便秘</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>四肢不快感</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>感覚鈍麻</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>紅斑</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数(%)	便秘	1 (0.4)	背部痛	1 (0.4)	四肢不快感	1 (0.4)	感覚鈍麻	1 (0.4)	紅斑	1 (0.4)	発疹	1 (0.4)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>4 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>血中尿酸増加</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>グリコヘモグロビン増加</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>肝機能検査異常</td> <td>4 (1.4)</td> </tr> </tbody> </table>	臨床検査値異常の種類	例数(%)	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)
副作用の種類	例数(%)																													
便秘	1 (0.4)																													
背部痛	1 (0.4)																													
四肢不快感	1 (0.4)																													
感覚鈍麻	1 (0.4)																													
紅斑	1 (0.4)																													
発疹	1 (0.4)																													
臨床検査値異常の種類	例数(%)																													
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)																													
会社	MSD 株式会社 製剤：製造																													

## CTD 第 1 部

### 1.12 添付資料一覽

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3	第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書							
3.2	データ又は報告書							
3.2.P	Drug Product (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.1	Description and Composition (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2	Pharmaceutical Development (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2.2	Drug Product (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2.4	Container Closure System (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.2.6	Compatibility (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.3	Manufacture (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.3.1	Manufacturer (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.3.2	Batch Formula (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.4	Control of Excipients (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P.4.1	Specifications (ロソーゼット®配合錠 LD, ロソーゼット®配合錠 HD, 錠剤)							

1.12.1 添付資料一覧表

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム 錠剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P4.2	Analytical Procedures (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P4.3	Validation of Analytical Procedures (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P4.4	Justification of Specifications (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P4.5	Excipients of Human or Animal Origin (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P4.6	Novel Excipients (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5	Control of Drug Product (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5.1	Specification(s) (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5.2	Analytical Procedures (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5.2.1	Analytical Procedures - Assay, Content Uniformity and Identification							
3.2.P5.2.2	Analytical Procedures - Degradation Products							
3.2.P5.2.3	Analytical Procedures - Dissolution							
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5.3.1	Validation of Analytical Procedures - Assay, Content Uniformity and Identification							
3.2.P5.3.2	Validation of Analytical Procedures - Degradation Products							
3.2.P5.3.3	Validation of Analytical Procedures - Dissolution							
3.2.P5.4	Batch Analyses (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5.5	Characterization of Impurities (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P5.6	Justification of Specification(s) (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P6	Reference Standards or Materials (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P7	Container Closure System (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P8	Stability (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P8.1	Stability Summary and Conclusion (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							

1.12.1 添付資料一覧表

エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム錠剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P8.3	Stability Data (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.P8.3.1	Stability Data - 10mg2.5mg							
3.2.P8.3.2	Stability Data - 10mg5mg							
3.2.A	Appendices							
3.2.A.1	Facilities and Equipment (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation (ロスゼット®配合錠 LD, ロスゼット®配合錠 HD, 錠剤)							
3.2.A.3	Excipients							
3.2.R	Regional Information							
3.3	参考文献							
[資料3.3: 1]	CRESTOR™ (rosuvastatin calcium) tablets FDA Summary Basis of Approval	Center for Drug Evaluation and Research	-	-	-	-	-	-

- 4 第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書  
 4.2 試験報告書  
 4.2.1 薬理試験  
 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

[資料4.2.1.1.1: PD001]	Improved efficacy for ezetimibe and rosuvastatin by attenuating the induction of PCSK9.	Ason B, Tep S, Davis HR Jr, et al.	-	Sirna Therapeutics	海外	J Lipid Res. 2011; 52: 679-87.	参考資料	無し
----------------------	---	------------------------------------	---	--------------------	----	--------------------------------	------	----

- 4.2.1.2 副次的薬理試験  
 該当資料無し  
 4.2.1.3 安全性薬理試験  
 該当資料無し  
 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験  
 該当資料無し  
 4.2.2 薬物動態試験  
 該当資料無し  
 4.2.3 毒性試験  
 4.2.3.1 単回投与毒性試験  
 該当資料無し  
 4.2.3.2 反復投与毒性試験  
 該当資料無し  
 4.2.3.3 遺伝毒性試験  
 該当資料無し

1.12.1 添付資料一覧表

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム錠剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資 料・参考資 料の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.4 該当資料無し	がん原性試験							
4.2.3.5 該当資料無し	生殖発生毒性試験							
4.2.3.6 該当資料無し	局所刺激性試験							
4.2.3.7 該当資料無し	その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 該当資料無し	抗原性試験							
4.2.3.7.2 該当資料無し	免疫毒性試験							
4.2.3.7.3 該当資料無し	毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.4 該当資料無し	依存性試験							
4.2.3.7.5 該当資料無し	代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.6 該当資料無し	不純物の毒性試験							
[資料 4.2.3.7.6.1: t[6001fin]	ONE-MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN RATS	MRL	20[ ]~ 20[ ]	フランス	海外	社内資料	評価資料	無し
4.2.3.7.7 該当資料無し	その他の試験							
4.3	参考文献							
[資料4.3: PD1]	Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin.	Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1185-95.	-	-
[資料4.3: PD2]	Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study).	Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al.	-	-	-	Am J Cardiol. 2011; 108: 523-30.	-	-
[資料4.3: PD3]	Uptake of rosuvastatin by isolated rat hepatocytes: comparison with pravastatin.	Nezasa K, Higaki K, Takeuchi M, et al.	-	-	-	Xenobiotica. 2003; 33: 379-88.	-	-
[資料4.3: PD4]	Liver-specific distribution of rosuvastatin in rats: comparison with pravastatin and simvastatin.	Nezasa K, Higaki K, Matsumura T, et al.	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2002; 30: 1158-63.	-	-
[資料4.3: PD5]	Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.	McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al.	-	-	-	Am J Cardiol. 2001; 87: 28B-32B.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: PD6]	Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia.	Bersot TP.	-	-	-	In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. McGraw-Hill; 2011.	-	-
[資料4.3: PK1]	Effects of piperine, cinnamic acid and gallic acid on rosuvastatin pharmacokinetics in rats	Basu S, Jana S, Patel VB, et al.	-	-	-	Phytother Res 2013; 27: 1548-56.	-	-
[資料4.3: PK2]	Effect of Food on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin after Administration of a Single Oral Dose in Dogs	Baek IH, Kwon KI, Kim MS.	-	-	-	Drug Res 2013; 63: 145-9.	-	-
[資料4.3: PK3]	Pharmacokinetics and disposition of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rat	Nezasa K, Takao A, Kimura K, et al.	-	-	-	Xenobiotica 2002; 32: 715-27.	-	-
[資料4.3: PK4]	Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease	Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al.	-	-	-	Clin Med Insights Cardiol 2012; 6: 17-33.	-	-
[資料4.3: PK5]	Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin	Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al.	-	-	-	Drug Metab Dispos 2008; 36: 2014-23.	-	-
[資料4.3: PK6]	Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers	Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al.	-	-	-	Clin Ther 2003; 25: 2822-35.	-	-
[資料4.3: PK7]	A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers	Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al.	-	-	-	Clin Ther 2003; 25: 2215-24.	-	-
[資料4.3: PK8]	Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions	Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2005; 44: 467-94.	-	-
[資料4.3: PK9]	Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1	Oswald S, König J, Lütjohann D, et al.	-	-	-	Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 559-68.	-	-
[資料4.3: PK10]	Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance	Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 565-81.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: PK11]	Disposition of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in mdrl1a/b (-/-) mice	Oswald S, Koll C, Siegmund W.	-	-	-	J Pharm Sci 2007; 96: 3478-84.	-	-
[資料4.3: PK12]	Intestinal expression of P-glycoprotein (ABCB1), multidrug resistance associated protein 2 (ABCC2), and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 predicts the disposition and modulates the effects of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in humans	Oswald S, Haenisch S, Fricke C, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2006; 79: 206-17.	-	-
[資料4.3: PK13]	A LC-MS/MS method to quantify the novel cholesterol lowering drug ezetimibe in human serum, urine and feces in healthy subjects genotyped for SLCO1B1	Oswald S, Scheuch E, Cascorbi I, et al.	-	-	-	J Chromatogr B 2006; 830: 143-50.	-	-
[資料4.3: PK14]	Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe in multidrug resistance-associated protein 2-deficient rats	Oswald S, Westrup S, Grube M, et al.	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther 2006; 318: 1293-9.	-	-
[資料4.3: PK15]	Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins	Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 477-85.	-	-
[資料4.3: PK16]	ATP-dependent transport of rosuvastatin in membrane vesicles expressing breast cancer protein	Huang L, Wang Y, Grimm S.	-	-	-	Drug Metab Dispos 2006; 34: 738-42.	-	-
[資料4.3: TX1]	The toxicology of HMG-CoA reductase inhibitors: prediction of human risk.	MacDonald JS, Halleck MM.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2004; 32: 26-41.	-	-
[資料4.3: TX2]	Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.	Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015; 372: 2387-97.	-	-
[資料4.3: TX3]	Rosuvastatin calcium.	-	-	-	-	Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2005. p644-7.	-	-
[資料4.3: TX4]	Preclinical evaluation of lovastatin.	MacDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, et al.	-	-	-	Am J Cardiol. 1988; 62: 16J-27J.	-	-
[資料4.3: TX5]	Animal safety and toxicology of simvastatin and related hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors.	Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, et al.	-	-	-	Am J Med. 1989; 87: 28S-38S.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: TX6]	The genotoxicity profile of atorvastatin, a new drug in the treatment of hypercholesterolemia.	Ciaravino V, Kropko ML, Rothwell CE, et al.	-	-	-	Mutat Res. 1995; 343: 95-107.	-	-
[資料4.3: TX7]	Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors.	Tobert JA.	-	-	-	Nat Rev Drug Discov. 2003; 2: 517-26.	-	-
[資料4.3: TX8]	Subchronic toxicity of atorvastatin, a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, in beagle dogs.	Walsh KM, Albassam MA, Clarke DE.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1996; 24: 468-76.	-	-
[資料4.3: TX9]	Hepatic effects in beagle dogs administered atorvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, for 2 years.	Walsh KM, Rothwell CE.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1999; 27: 395-401.	-	-
[資料4.3: TX10]	Rosuvastatin: Exploratory Seven-Day Oral Biomarker Studies in Male PhoenixBio Chimeric Humanized Liver and CB-17 Mice (TT# █-9007, █-9011, and █-2542). Study Summaries.	-	-	-	-	社内資料	-	-
[資料4.3: TX11]	The role of maternal toxicity in lovastatin-induced developmental toxicity.	Lankas GR, Cukierski MA, Wise LD.	-	-	-	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2004; 71: 111-123.	-	-
[資料4.3: TX12]	Rosuvastatin calcium. European Pharmacopoeia version 9.0	-	-	-	-	European Pharmacopoeia version 9.0	-	-

- 5 第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書
- 5.2 全臨床試験一覧表
- 5.3 臨床試験報告書
- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

[資料5.3.1.1.1: P835]	日本人健康被験者を対象としたエゼチミブ/ロスバスタチン配合剤 (エゼチミブ10 mg/ロスバスタチン5 mgの配合剤) の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験 (生物学的同等性試験)	MSD 株式会社.	20███~ 20███	日本	国内	-	評価資料	無し
[資料5.3.1.1.2: P836]	日本人健康被験者を対象としたエゼチミブ/ロスバスタチン配合剤 (エゼチミブ10 mg/ロスバスタチン5 mgの配合剤) の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する単回投与試験	MSD 株式会社	20███~ 20███	日本	国内	-	評価資料	無し
[資料5.3.1.1.3: P846]	日本人健康成人を対象とした食後投与時の MK-0653H の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験	MSD 株式会社	20███~ 20███	日本	国内	-	評価資料	無し

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料無し

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.1.3.1: ██████]	PHARM INV P 2 Pharmaceutical Development Rosuvastatin (CRESTOR) 2.5 mg ██████ (ex-Japan)	MRL	20███	米国	海外	-	参考資料	無し
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
[資料5.3.1.4.1: 04F7HG]	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of unconjugated ezetimibe in human EDTA plasma.	██████	20███	カナダ	海外	-	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.2: 85022AEVQ]	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of unconjugated ezetimibe (40 to 2000 pg/mL) in human EDTA K2 plasma.	██████	20███	カナダ	海外	-	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.3: 04F7C5]	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of ezetimibe total in human EDTA plasma.	██████	20███	カナダ	海外	-	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.4: 55147AKXU]	Validation of an high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection and automated extraction for the determination of rosuvastatin (20 to 2500 pg/mL) in human EDTA K2 plasma	██████	20███	カナダ	海外	-	参考資料	無し
[資料5.3.1.4.5: 175019AQGR]	Validation of an ultra performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of rosuvastatin (20 to 2500 pg/mL) in human EDTA K2 plasma	██████	20███	カナダ	海外	-	参考資料	無し
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料無し								
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
[資料5.3.3.1.1: P03317]	高コレステロール血症を有する非日本人健康被験者を対象としたエゼチミブ及びロスバスタチンを反復投与した際の薬物相互作用試験	Schering-Plough Research Institute.	20███ 20███	オランダ	海外	-	評価資料	無し
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
該当資料無し								
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書							
該当資料無し								
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書							
該当資料無し								
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書							
該当資料無し								
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
該当資料無し								
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							

1.12.1 添付資料一覧表

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム 錠剤

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
[資料5.3.5.1.1: P832]	日本人高コレステロール血症患者を対象とした MK-0653H の有効性及び安全性を検証するための第Ⅲ相無作為化実薬対照試験	MSD 株式会社	2016.06.11～ 2017.01.25	日本	国内	-	評価資料	無し
5.3.5.2	非対照試験報告書							
[資料5.3.5.2.1: P833]	エゼチミブ又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とした MK-0653H 長期投与時の安全性及び忍容性を検討するための第Ⅲ相非盲検長期投与臨床試験	MSD 株式会社	2016.05.23～ 2017.12.11	日本	国内	-	評価資料	無し
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料無し	5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料無し	5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
[資料5.3.6.1: PSUR]	EZETIMIBE/ROSUVASTATIN PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Reporting Interval: 20-NOV-2015 to 19-NOV-2016	-	-	-	-	-	参考資料	無し
[資料5.3.6.2: LLSAR]	重篤副作用等症例の発現状況一覧	-	-	-	-	-	参考資料	無し
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
[資料5.3.7: 1]	主要な試験（評価資料）の症例一覧	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 2]	副作用が観察された症例一覧	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 3]	重篤な有害事象が観察された症例一覧	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 4]	臨検値異常変動が観察された症例一覧	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 5]	臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-	-	-	-	-
5.4	参考文献							
[資料5.4: 1]	クレストール <sup>（登録商標）</sup> 錠使用成績調査における安全性と有効性.	吉田茂.	-	-	-	Prog. Med. 2007; 27: 1159-89.	-	-
[資料5.4: 2]	Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins.	Miettinen TA, Gylling H, Lindbohm N, et al. Finnish Treat-to-Target Study Investigators.	-	-	-	J Lab Clin Med. 2003; 141: 131-7.	-	-
[資料5.4: 3]	The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin.	Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, et al.	-	-	-	J Lipid Res. 2007; 48: 699-708.	-	-

1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資 料・参考資 料の別	申請電子 データの 提出有無
[資料5.4: 4]	Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study).	Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al.	-	-	-	Am J Cardiol. 2011; 108: 523-30.	-	-
[資料5.4: 5]	Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZEtimibe).	Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al.	-	-	-	Cardiovasc Ther. 2016; 34: 371-82.	-	-
[資料5.4: 6]	Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk.	Yang YJ, Lee SH, Kim BS, et al.	-	-	-	Clin Ther. 2017; 39: 107-17.	-	-
[資料5.4: 7]	A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin.	Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al.	-	-	-	Int J Cardiol. 2017; 235: 49-55.	-	-
[資料5.4: 8]	ロスバスタチン2.5mg 投与で LDL-C $\geq$ 100mg/dL であった同一虚血性心疾患症例での5mg への増量とエゼチミブ追加の脂質、代謝改善、hs-CRP 低下効果に関する前向き比較研究.	佐久間一郎、岸本憲明、古本智夫、et al.	-	-	-	Prog.Med. 2013; 33: 1167-78.	-	-
[資料5.4: 9]	Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy-From the viewpoint of cholesterol metabolism.	Okada K, Kimura K, Iwahashi N, et al.	-	-	-	Circ J. 2011; 75: 2496-504.	-	-
[資料5.4: 10]	Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia.	Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, et al.	-	-	-	Curr Ther Res Clin Exp. 2012; 73: 16-40.	-	-
[資料5.4: 11]	日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ／アトルバスタチンの有効性を検証するための第Ⅲ相臨床試験—ランダム化二重盲検比較試験.	寺本民生、横手幸太郎、西田千聡、et al.	-	-	-	臨床医薬. 2017; 33: 551-67.	-	-
[資料5.4: 12]	AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE.	Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al.	-	-	-	Endocr Pract. 2017; 23 Suppl 2: 1-87.	-	-
[資料5.4: 13]	Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.	Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015; 372: 2387-97.	-	-
[資料5.4: 14]	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版.	日本動脈硬化学会 (編)	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: 15]	The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy.	Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, et al.	-	-	-	Atherosclerosis. 2006; 186: 126-31.	-	-

## 1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 16]	A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia.	Marais AD, Raal FJ, Stein EA, et al.	-	-	-	Atherosclerosis. 2008; 197: 400-6.	-	-
[資料5.4: 17]	Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al.	-	-	-	J Atheroscler Thromb. 2017; 24: 402-11.	-	-
[資料5.4: 18]	ゼチーア®錠10mg インタビューフォーム 第6版.	MSD 株式会社.	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: 19]	Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis.	Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al.	-	-	-	J Biol Chem. 2004; 279: 33586-92.	-	-
[資料5.4: 20]	Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).	Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.	-	-	-	JAMA. 1986; 256: 2823-8.	-	-
[資料5.4: 21]	Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study.	Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al.	-	-	-	Ann Intern Med. 1979; 90: 85-91.	-	-
[資料5.4: 22]	Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease.	Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM.	-	-	-	Circulation. 1983; 67: 730-4.	-	-
[資料5.4: 23]	The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort.	Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al.	-	-	-	Atherosclerosis. 2007; 190: 216-23.	-	-
[資料5.4: 24]	脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートについて.	脳心血管病予防に関する包括的リスク管理合同会議	-	-	-	日本内科学会雑誌. 2015; 104: 824-860.	-	-
[資料5.4: 25]	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版.	日本動脈硬化学会 (編)	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: 26]	2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).	Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.	-	-	-	Atherosclerosis. 2016; 253: 281-344.	-	-
[資料5.4: 27]	2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.	Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.	-	-	-	Circulation. 2014; 129: S1-45.	-	-

## 1.12.1 添付資料一覧表

## 1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 28]	2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk	Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1785-822.	-	-
[資料5.4: 29]	The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors.	Endo A.	-	-	-	J Lipid Res. 1992; 33: 1569-82.	-	-
[資料5.4: 30]	Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes.	Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80: 4124-8.	-	-
[資料5.4: 31]	Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers.	van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, et al.	-	-	-	J Lipid Res. 2009; 50: 730-9.	-	-
[資料5.4: 32]	Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.	Sudhop T, Lütjohann D, Kodak A, et al.	-	-	-	Circulation. 2002; 106: 1943-8.	-	-
[資料5.4: 33]	The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.	-	-	-	Lancet. 2012; 380: 581-90.	-	-
[資料5.4: 34]	新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロスバスタチンカルシウム [クレストール (登録商標)] の薬理作用と臨床効果.	大藤和美、矢野誠一、山口基徳、et al.	-	-	-	日薬理誌. 2005; 126: 213-9.	-	-
[資料5.4: 35]	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment.	Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, et al.	-	-	-	Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58: 669-75.	-	-
[資料5.4: 36]	More Western hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin, pravastatin, or simvastatin therapy.	Strutt K, Caplan R, Hutchison H, et al.	-	-	-	Circ J. 2004; 68: 107-13.	-	-
[資料5.4: 37]	Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial.	Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al.	-	-	-	JAMA. 2007; 297: 1344-53.	-	-
[資料5.4: 38]	Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.	Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2008; 359: 2195-207.	-	-

## 1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 39]	Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins.	Shroufi A, Powles JW.	-	-	-	J Epidemiol Community Health. 2010; 64: 109-13.	-	-
[資料5.4: 40]	服薬コンプライアンスと血圧コントローラー降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響.	齊藤郁夫.	-	-	-	血圧. 2006; 13: 1019-25.	-	-
[資料5.4: 41]	Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients.	Cheong C, Barner JC, Lawson KA, et al.	-	-	-	Clin Ther. 2008; 30: 1893-907.	-	-
[資料5.4: 42]	Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences.	Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al.	-	-	-	Eur Heart J. 2013; 34:2940-8.	-	-
[資料5.4: 43]	Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients.	Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al.	-	-	-	JAMA. 2002; 288: 455-61.	-	-
[資料5.4: 44]	調剤レセプトデータによるアムロジピン/アトルバスタチン配合剤の服薬アドヒアランス解析.	片田淳、平井美紀、高橋尚子.	-	-	-	Prog. Med. 2012; 32: 1327-35.	-	-
[資料5.4: 45]	Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization.	Tuppin P, Neumann A, Danchin N, et al.	-	-	-	Arch Cardiovasc Dis. 2010; 103: 363-75.	-	-
[資料5.4: 46]	Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population.	Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin. 2011; 27: 961-8.	-	-
[資料5.4: 47]	Randomized Dose-Response Study of Rosuvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia.	Saito Y, Goto Y, Dane A, et al.	-	-	-	J Atheroscler Thromb. 2003; 10: 329-36.	-	-
[資料5.4: 48]	Optimizing LDL-C lowering with statins.	McKenney JM.	-	-	-	Am J Ther. 2004; 11: 54-9.	-	-
[資料5.4: 49]	Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial.	Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 495-507.	-	-
[資料5.4: 50]	Zetia 米国添付文書 2013年8月改訂版	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: CPD1]	クレストール錠添付文書 第15版	アストラゼネカ株式会社	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: CPD2]	クレストール錠申請資料概要	アストラゼネカ株式会社	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: CPD3]	Evaluation of Food Effects on the Oral Pharmacokinetics of Rosuvastatin	McLean CC.	-	-	-	Electronic Thesis and Dissertation Repository of Western University	-	-
[資料5.4: CPD4]	Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin After Single-Dose, Oral Administration in Chinese Volunteers: A Randomized, Open-Label, Three-Way Crossover Study	Li Y, Jian X, Lan K, et al.	-	-	-	Clin Ther 2007; 29: 2194-203.	-	-
[資料5.4: CPD5]	Absolute Oral Bioavailability of Rosuvastatin in Healthy White Adult Male Volunteers	Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al.	-	-	-	Clin Ther 2003; 25: 2553-63.	-	-
[資料5.4: CPD6]	No Effect of Age or Gender on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin: A New HMG-CoA Reductase Inhibitor	Martin PD, Dane AL, Olise M, et al.	-	-	-	J Clin Pharmacol 2002; 42: 1116-21.	-	-
[資料5.4: CPD7]	Population pharmacokinetics of rosuvastatin: implications of renal impairment, race, and dyslipidaemia	Tzeng TB, Schneck DW, Birmingham BK, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin 2008; 24: 2575-85.	-	-
[資料5.4: CPD8]	An Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Trial of the Effects of Coadministration of Rosuvastatin and Fenofibrate on the Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin and Fenofibric Acid in Healthy Male Volunteers	Martin PD, Dane AL, Schneck DW, et al.	-	-	-	Clin Ther 2003; 25: 459-71.	-	-
[資料5.4: CPD10]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rosuvastatin in Patients with End-Stage Renal Disease on Chronic Haemodialysis	Birmingham BK, Swan SK, Puchalski T, et al.	-	-	-	Clin Drug Investig 2013; 33: 233-41.	-	-
[資料5.4: CPD11]	Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine	Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 167-77.	-	-
[資料5.4: CPD12]	The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 455-63.	-	-
[資料5.4: CPD13]	Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	-	-	-	Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 94-9.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: CPD14]	The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	-	-	-	Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 51-6.	-	-
[資料5.4: CPD15]	Drug/Drug Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Rosuvastatin in Healthy Volunteers	Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, et al.	-	-	-	J Acquir Defic Syndr 2008; 47: 570-8.	-	-
[資料5.4: CPD16]	Effects of Atazanavir/Ritonavir or Fosamprenavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin	Busti AJ, Bain AM, Hall II RG, et al.	-	-	-	J Cardiovasc Pharmacol 2008; 51: 605-10.	-	-
[資料5.4: CPD17]	Steady-State Pharmacokinetic Interactions of Darunavir/Ritonavir With Lipid-Lowering Agent Rosuvastatin	Samineni D, Desai PB, Sallans L, et al.	-	-	-	J Clin Pharmacol 2012; 52: 922-31.	-	-
[資料5.4: CPD18]	Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors	Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2013; 52:815-31.	-	-
[資料5.4: CPD19]	エレルサ錠添付文書 第4版	MSD 株式会社	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: CPD20]	グラジナ錠添付文書 第5版	MSD 株式会社	-	-	-	-	-	-
[資料5.4: CPD21]	Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir	Ouwkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet 2016; 55: 197-208.	-	-
[資料5.4: CPD22]	Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers	Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, et al.	-	-	-	Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 321-9.	-	-
[資料5.4: CPD23]	The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics	Martin PD, Schneck DW, Dane AL, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin 2008; 24: 1231-5.	-	-
[資料5.4: CPD24]	Effect of Rosuvastatin on Warfarin Pharmacodynamics and Pharmacokinetics	Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, et al.	-	-	-	J Clin Pharmacol 2005; 45: 927-34.	-	-
[資料5.4: CPD25]	Rosuvastatin-Acenocoumarol Interaction	Mondillo S, Ballo P, Galderisi M.	-	-	-	Clin Ther 2005; 27: 782-4.	-	-
[資料5.4: CPD26]	Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance	Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 565-81.	-	-

## 1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: CPD27]	Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients	Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G.	-	-	-	Int J Cardiol 2005; 101: 9-17.	-	-
[資料5.4: CPD28]	Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 322-9.	-	-
[資料5.4: CPD29]	The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	-	-	-	Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 527-31.	-	-
[資料5.4: CPD30]	The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive	Simon SG, Martin PD, Warwick MJ, et al.	-	-	-	Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 279-86.	-	-
[資料5.4: CPD31]	No Effect of Rosuvastatin on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Volunteers	Martin PD, Kemp J, Dane AL, et al.	-	-	-	J Clin Pharmacol 2002; 42: 1352-57.	-	-
[資料5.4: CPD32]	Comparison of Pharmacokinetics and Safety of a Fixed-dose Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Separate Tablets in Healthy Subjects	Min KL, Park MS, Jung J, et al.	-	-	-	Clin Ther 2017; 39: 1799-810.	-	-
[資料5.4: CPD33]	Organic Anion Transporting Polypeptide-Mediated Transport of, and Inhibition by, Asunaprevir, an Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3 Protease	Eley T, Han YH, Huang SP, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther 2015; 97: 159-66.	-	-
[資料5.4: CPD34]	A Review of Daclatasvir Drug-Drug Interactions	Garimella T, You X, Wang R, et al.	-	-	-	Adv Ther 2016; 33: 1867-84	-	-
[資料5.4: CPD35]	Bristol-Myers Squibb HCV DAAs: Review of Interactions Involving Transporters	Eley T	-	-	-	15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy May 19-21, 2014, Washington, DC	-	-
[資料5.4: CPD36]	Effect of Daclatasvir/Asunaprevir/Beclabuvir in Fixed-dose Combination on the Pharmacokinetics of CYP450/Transporter Substrates In Healthy Subjects	Tao X, Sims K, Chang YT, et al.	-	-	-	17th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy June 8-10, 2016, Washington, DC.	-	-

## 1.12.1 添付資料一覧表

## 1.12.1 添付資料一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、 海外)	掲載誌	評価資 料・参考資 料の別	申請電子 データの 提出有無
[資料5.4: CPD37]	A phase I study to determine the effect of regorafenib (REG) on the pharmacokinetics (PK) of substrates of P-glycoprotein (P-gp; digoxin) and breast cancer resistant protein (BCRP; rosuvastatin) in patients with advanced solid tumors	Strumberg D, Al-Batran SE, Takacs I, et al.	-	-	-	Annals of Oncology 2016; 27: vi149-vi206.	-	-