リバゼブ配合錠LD・リバゼブ配合錠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、興和株式会社にあります。本製品の適正使用以外の営利目的に当該情報を利用することはできません。

興和株式会社

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.5

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯....4
1.5.1 起原又は発見の経緯....4
1.5.2 開発の経緯....6
1.5.2.1 品質の概要....6
1.5.2.2 非臨床試験の概要....6
1.5.2.2.1 不純物の毒性試験....7
1.5.2.3 臨床試験の概要....7
1.5.3 申請効能・効果及び用法・用量....8
1.5.4 参考文献....9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC_{0-t}	Area under the concentration versus time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the concentration versus time curve from dosing to infinity at steady-state	定常状態における時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
Cmax,ss	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
EZ_15	[redacted]	-
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
JAS2017	Japan Atherosclerosis Society 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	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	LDL-コレステロール
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	-
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9	プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PS	Pitavastatin calcium	ピタバスタチンカルシウム
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	（定量的）構造活性相関
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値

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

厚生労働省の「令和 2 年人口動態統計月報年計（概数）の概況」[1]では、日本人の死因順位の 1～5 位はそれぞれ悪性新生物（27.6%）、心疾患（高血圧性を除く）（15.0%）、老衰（9.6%）、脳血管疾患（7.5%）、肺炎（5.7%）であり、動脈硬化性疾患（心疾患及び脳血管疾患）は全体の死亡原因の約 22.5%に及んでいる。

動脈硬化性疾患のリスク因子として脂質異常症の管理が重要であることは Framingham Heart Study をはじめとした疫学調査で示されており、その中でも特に LDL-C が動脈硬化性疾患のリスク因子の一つとして重要であるとされている[2]。また、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年度版（以下、JAS2017）」では、患者の冠動脈疾患発症リスクに応じて LDL-C の管理目標値が設定されている[3]。

LDL-C の管理には、食事療法や運動療法をはじめとする生活習慣の改善が必須であるが、生活習慣の改善による管理目標値の達成が困難な患者に対しては薬物療法が推奨される。薬物療法では、動脈硬化性疾患予防のエビデンスが確立している HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、スタチン）が国内外のガイドラインにおいて第一選択薬として推奨されている[4)-7)]。しかしながら、スタチンのみでは LDL-C の管理目標値を達成できない患者も多く、スタチンで効果不十分な場合には他の薬剤の追加が必要とされている。JAS2017 では、スタチンへの追加を考慮すべき薬剤としてエゼチミブ及び PCSK9 阻害薬が推奨されており、これらの薬剤とスタチンとの併用療法は動脈硬化性疾患等の発症を予防する（エビデンスレベル 1+）と記載されている[3)]。本邦で使用されているスタチンのうち、ピタバスタチンカルシウム水和物（以下、ピタバスタチン）は、強力な LDL-C 低下作用を有することからストロングスタチンの一つとして分類されており、データベース調査の結果から、本邦の医療現場で一定数の患者がピタバスタチンとエゼチミブを併用していると推計される。

ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合錠（以下、本剤）は高コレステロール血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害剤のピタバスタチンと小腸コレステロールトランスポーター阻害剤のエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する配合剤である。

ピタバスタチン（図 1.5.1-1）は、日産化学株式会社が原体を合成し、興和株式会社が製剤開発を行った HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、本邦ではリバロ錠 1 mg・2 mg が 2003 年 7 月に、リバロ錠 4 mg が 2013 年 8 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」の適応で承認されている。ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害することで肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓の LDL 受容体の発現が促進し、血液中から肝臓への LDL の取り込みが促進することで、血中コレステロール低下作用を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

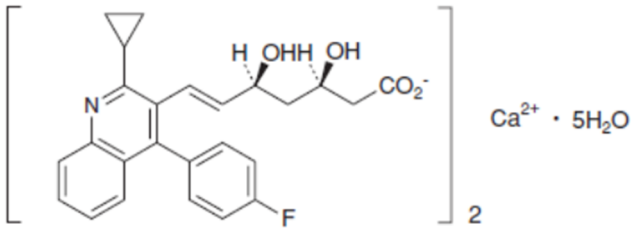


図 1.5.1-1 ピタバスタチンカルシウム水和物の化学構造式

エゼチミブ（図 1.5.1-2）は、米国シェリング・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）で創製された、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であり、本邦ではゼチーア®錠 10 mg が 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」の適応で承認されている。エゼチミブは、小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターNPC1L1 に結合し、NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害することで、食事性及び胆汁性コレステロール及び植物性ステロールの吸収を阻害する。その結果、肝臓中コレステロール含量が低下し、肝臓における LDL 受容体の発現が増加することで、血中コレステロール低下作用を示す。

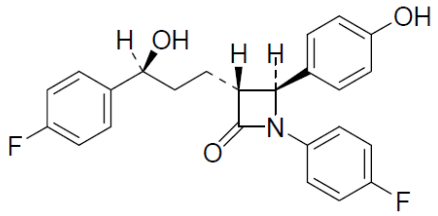


図 1.5.1-2 エゼチミブの化学構造式

ピタバスタチンとエゼチミブは異なる二つの作用機序で相補的に血中の LDL-C を低下させることから、作用機序の観点でこれら二成分の配合は科学的に合理的な組み合わせと考えられる。

また、JAS2017 では、服薬アドヒアランスを向上させることが動脈硬化性疾患予防に有効であるとされており、「高齢化が進むわが国の現状を考えると、アドヒアランス向上や患者の利便性、医療経済の面からも配合剤の使用は利益があるものと考える」とされているため [3]、本剤はピタバスタチンとエゼチミブの併用投与が必要な患者のアドヒアランスの向上も期待できる。

以上より、ピタバスタチンとエゼチミブの併用療法は、科学的に妥当かつ臨床的に意義のある組み合わせであり、これらの薬剤を配合剤とすることで患者の利便性やアドヒアランスの向上が期待できることから、本剤を医療現場に提供することは意義があると考える。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を表 1.5.2-1 に示した。また、品質、非臨床及び臨床試験の概要を以下に示した。

表 1.5.2-1 開発の経緯

試験項目			試験期間
品質	製剤	規格及び試験方法	[redacted]
		安定性試験	
非臨床	毒性試験	不純物の毒性試験	
臨床	臨床薬理（評価資料）	生物学的同等性及び食事の影響試験（K-924-01、国内）	
	臨床薬理（参考資料）	ピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用試験（JW-PTZ-101、海外）	
	第 III 相（評価資料）	検証試験（K-924-02、国内）	2020 年 4 月～2020 年 11 月
		長期投与試験（K-924-03、国内）	2020 年 3 月～2021 年 8 月

1.5.2.1 品質の概要

ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）及びピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）は、2 種類の有効成分（ピタバスタチン及びエゼチミブ）を含有する錠剤（フィルムコーティング錠）である。

製剤の安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」［平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号、ICHQ1A（R2）］及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号、ICHQ1B）に基づき、実施した。これまでに得られている安定性試験の結果に基づき、本剤 LD 及び本剤 HD の有効期間は暫定的に 30 箇月とした。なお、安定性試験（長期保存試験）は [redacted] 箇月まで継続し、その結果に基づき、有効期間を延長する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

本剤の配合成分であるピタバスタチン及びエゼチミブの薬理作用、薬物動態及び毒性は、それぞれの製造販売承認申請時に詳細に検討され、明らかにされている。また、評価済みの非臨床薬物動態試験結果から、両薬物間で相互作用が起こる可能性は低いと推察されたこと、本剤は、ピタバスタチンとエゼチミブを承認された用法・用量の範囲内で組み合わせた配合剤で、臨床での十分な併用投与経験もあり、ピタバスタチンとエゼチミブの併用投与で安全

性に大きな懸念は認められないと確認されていることから、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）で合意を得て、新たな非臨床試験は実施しなかった。なお、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 30 年 6 月 27 日 薬食審査発 0627 第 1 号）に基づいて、相補的な 2 種類の(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した。

1.5.2.2.1 不純物の毒性試験

本剤 LD、本剤 HD 及びエゼチミブ原薬を対象とし、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 30 年 6 月 27 日 薬食審査発 0627 第 1 号）に基づいて相補的な 2 種類の(Q)SAR 法を用いた不純物の変異原性評価を実施した結果、不純物 EZ_15 は変異原性不純物（クラス 2）であると判断したが、TTC に基づく許容摂取量である 1.5 µg /person /day から算出した許容限度値［150 ppm: 1.5 µg /10 mg（エゼチミブの 1 日最大投与量）］以下で管理されていることから、本剤 LD 及び本剤 HD が変異原性を引き起こす懸念はないと判断した。

1.5.2.3 臨床試験の概要

本剤の開発にあたり、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）で、[redacted]に対する助言を得て、本申請では、健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）、高コレステロール血症患者を対象とした第 III 相検証試験（K-924-02）及び第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）の 3 試験を実施し、評価資料とした。また、参考資料として海外で実施したピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用を検討した臨床試験の成績を用いた。

また、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）で[redacted]との助言を得て、追加試験は実施しなかった。

以下に臨床データパッケージの臨床試験結果の概要を示す。

(1) 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）

健康成人男性を対象に本剤 HD を空腹時単回投与したときと、本邦市販製剤のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg を空腹時単回併用投与したときの薬物動態の生物学的同等性を検討した結果、ピタバスタチン（未変化体）の Cmax、AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれ、生物学的同等性が示された。一方で、エゼチミブ（非抱合体）では、Cmax の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間が、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の下限をわずかに下回ったものの、臨床上大きな問題ではないと判断した。

また、同試験で本剤 HD 投与時の食事の影響を検討した結果、ピタバスタチン（未変化体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 42.5%低下したが、$AUC_{0\text{-}t}$ には大きな差は認められなかった。また、エゼチミブ（非抱合体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 32.2%上昇したが、$AUC_{0\text{-}t}$ には大きな差は認められず、本剤 HD 投与時の薬物動態への食事の影響は、各単剤投与時に認めた食事の影響と類似していた。

(2) ピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用試験（JW-PTZ-101）

健康な男性ボランティアを対象に、PS 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用投与したときと、各薬剤を単独投与したときの薬物動態を比較した結果、単独投与時に対する併用投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれたことから、ピタバスタチンとエゼチミブの間で薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

(3) 第 III 相検証試験（K-924-02）

高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性と安全性を、PS 2 mg 錠又は PS 4 mg 錠を対照として比較検討した。

有効性は主要評価項目である治療期 12 週時での LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ることが検証された。

安全性は、有害事象及び副作用の発現割合で、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で統計学的な有意差は認められず、本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

(4) 第 III 相長期投与試験（K-924-03）

PS 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与したときの有効性と安全性を検討した。

有効性は、最終評価時及び各評価時点での LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群でも本剤投与例全体と同様の結果であった。

安全性は、本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

1.5.3 申請効能・効果及び用法・用量

以上の試験成績より、本剤はピタバスタチン単剤投与と比較して優れた LDL-C 低下作用を示し、安全性でも特記すべき問題は認められなかったこと、また、ピタバスタチンとエゼ

チミブの併用療法は、科学的に妥当かつ臨床的に意義のある組み合わせであり、これらの薬剤を配合剤とすることで患者の利便性やアドヒアランスの向上が期待できることから、本剤を医療現場に提供することは意義があると考え、以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

- 効能・効果（案）

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（案）

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2 mg/10 mg 又は 4 mg/10 mg）を食後に経口投与する。

1.5.4 参考文献

1) 令和 2 年人口動態統計月報年計(概数)の概況
2) 脳心血管病協議会. 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート 2019 年版について. 日本内科学会雑誌. 2019:108;1024-69.
3) 日本動脈硬化学会(編): 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, 2017.
4) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285-e350.
5) Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1785-1822.
6) Authors/Task Force Members; Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
7) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. 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. Lancet. 2012;380(9841):581-90.

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.6
外国における使用状況等に関する資料

興和株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本製造販売承認申請時点で、本剤はいずれの国でも承認されていない。

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.7

同種同効品一覧表

興和株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

申請薬剤であるリバゼブ®配合錠 LD 及びリバゼブ®配合錠 HD の添付文書（案）、第Ⅲ相検証試験（K-924-02）の対照薬であるピタバスタチンカルシウム（リバロ錠）並びに同種同効品としてゼチーア®錠、ロスーゼット®配合錠、アトーゼット®配合錠の添付文書（2022 年 6 月 17 日時点の最新版）の概要を表 1.7-1 に示す。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	リバゼブ®配合錠 LD リバゼブ®配合錠 HD	リバロ錠 1 mg リバロ錠 2 mg リバロ錠 4 mg	ゼチーア®錠 10mg	ロスーゼット®配合錠 LD ロスーゼット®配合錠 HD	アトーゼット®配合錠 LD アトーゼット®配合錠 HD
一般名	エゼチミブ／ピタバスタチンカルシウム水和物	ピタバスタチンカルシウム水和物	エゼチミブ	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
会社名	興和株式会社	興和株式会社	オルガノン株式会社	オルガノン株式会社	オルガノン株式会社
効能又は効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	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
添付文書改訂日	—	2020 年 12 月	2022 年 6 月	2022 年 6 月	2022 年 6 月

＊＊2020年12月改訂（第2版、再審査結果）
＊2020年９月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号	872189

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

	承認番号	販売開始
錠1mg	21500AMZ00459	2003年9月
錠2mg	21500AMZ00460	2003年9月
錠4mg	22400AMX00047	2012年6月

HMG-CoA還元酵素阻害剤

日本薬局方　ピタバスタチンカルシウム錠

処方箋医薬品注）

リバロ錠1mg
リバロ錠2mg
リバロ錠4mg

LIVALO TABLETS 1mg・2mg・4mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者［9.3.1、16.6.2参照］
2.3 シクロスポリンを投与中の患者［10.1、16.7.1参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		リバロ錠1mg	リバロ錠2mg	リバロ錠4mg
有効成分	名称	ピタバスタチンカルシウム水和物		
	分量	1錠中ピタバスタチンカルシウムとして		
		1.0mg	2.0mg	4.0mg
添加剤		乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸Mg、ステアリン酸Mg、クエン酸トリエチル、含水二酸化ケイ素、酸化チタン、カルナウバロウ		
		－	黄色五号	
			－	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リバロ錠1mg	リバロ錠2mg	リバロ錠4mg
性状	白色、円形のフィルムコーティング錠である。	ごくうすい黄赤色、円形の割線入りフィルムコーティング錠である。	淡黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠である。
外形	 直径6.2mm 厚さ2.6mm 重量85mg	 直径7.1mm 厚さ2.9mm 重量125mg	 直径8.6mm 厚さ3.9mm 重量249mg
識別コード	Kowa 201	Kowa 202	Kowa 203

4．効能又は効果
高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
5.2 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。
5.3 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。［9.7.1、9.7.2参照］
5.4 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されている[1]ことも踏まえ、女児に対する本剤投与の要否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。［9.7.1参照］

6．用法及び用量
〈高コレステロール血症〉
通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。
〈家族性高コレステロール血症〉
成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。
小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。
なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2mgまでとする。
(参考)
成人

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	○	○	○
家族性高コレステロール血症	○	○	○

小児

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
高コレステロール血症	－	－	－
家族性高コレステロール血症	○	○	－

○：承認用法・用量あり　－：承認なし

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 肝障害のある成人に投与する場合には、開始投与量を1日1mgとし、最大投与量は1日2mgまでとする。また、肝障害のある小児に投与する場合には、1日1mgを投与する。［9.3.2、16.6.2参照］
7.2 本剤は投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、4mgに増量する場合には、CK上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。成人海外臨床試験において8mg以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。［11.1.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 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も十分考慮すること。

8.2 肝機能検査を投与開始時より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）に行うこと。[9.3.2、11.1.4参照]

8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

・甲状腺機能低下症のある患者
・遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者
・薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
・アルコール中毒のある患者
[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2、11.1.1参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

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。[10.2、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者では本剤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、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害を悪化させるおそれがある。本剤は主に肝臓に多く分布して作用する。[7.1、8.2、11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）での周産期及び授乳期投与試験（1mg/kg以上）において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験（0.3mg/kg以上）において母動物の死亡が認められている。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。[2.4参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。[2.4参照]

9.7 小児等

9.7.1 運動の頻度や強度、CK上昇に注意すること。小児では運動の頻度や強度が成人に比べて大きくなる場合があり、筋障害があらわれやすいおそれがある。[5.3、5.4参照]

9.7.2 国内において10歳未満、海外において6歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[5.3参照]

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450（CYP）によりほとんど代謝されない（CYP2C9でわずかに代謝される）。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン）（ネオーラル）[2.3、11.1.1、16.7.1参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	シクロスポリンにより本剤の血漿中濃度が上昇（C_{max}6.6倍、AUC4.6倍）する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 [9.2.1、11.1.1、16.7.1参照]	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。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	両剤とも横紋筋融解症が報告されている。 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[9.2.2、11.1.1参照]		危険因子：腎障害がある場合
コレスチラミン	本剤の血中濃度が低下する可能性があるので、コレスチラミンの投与後十分な間隔をあけて本剤を投与することが望ましい。	同時投与により本剤の吸収が低下する可能性がある。
エリスロマイシン[11.1.1、16.7.1、16.7.2参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤により本剤の肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン[16.7.1、16.7.2参照]	併用により本剤のC_{max}が2.0倍、AUCが1.3倍に上昇したとの報告がある。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って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、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。[7.2、9.1.1、9.2.1、9.2.2、9.8、10.1、10.2参照]

11.1.2 ミオパチー（頻度不明）

広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.3 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

近位筋脱力、CK高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがある。また、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも0.1%未満）

AST、ALTの著しい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うこと。［8.2、9.3.2参照］

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～2.0%	0.1%未満	頻度不明
＊過敏症	発疹、そう痒	じん麻疹	紅斑、血管性浮腫
消化器	嘔気・悪心、胃不快感	口渇、消化不良、腹痛、腹部膨満感、便秘、口内炎、嘔吐、食欲不振、舌炎、下痢	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P上昇	
腎臓		頻尿、BUN上昇、血清クレアチニン上昇	
筋肉[注2)]	CK上昇、筋肉痛、脱力感	筋痙攣、ミオグロビン上昇	
精神神経系	頭痛・頭重感、しびれ、めまい	こわばり感、眠気、不眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、白血球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化	
内分泌	テストステロン低下	アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH上昇、コルチゾール上昇	
その他	倦怠感、抗核抗体の陽性化	動悸、疲労感、皮膚疼痛、ほてり、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、尿潜血、尿酸値上昇、血清K上昇、血清P上昇、味覚異常、着色尿	脱毛

注1）発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査に基づく。

注2）横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌの経口投与試験（3mg/kg/日以上を3ヵ月間、1mg/kg/日以上を12ヵ月間）で白内障の発現が認められている。なお、他の動物（ラット、サル）においては認められていない。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

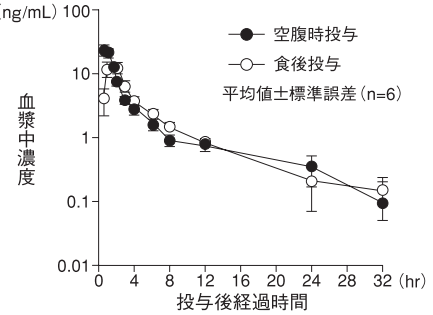
健康成人男性6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった[2)]。［16.2.1参照］

表　ピタバスタチンカルシウム2mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)
空腹時	0.8±0.1	26.11±2.82	58.8±6.3
食後	1.8±0.3	16.79±2.29	54.3±4.6

平均値±標準誤差（n=6）

図　ピタバスタチンカルシウム2mg単回経口投与時の平均血漿中未変化体濃度推移（健康成人男性）



16.1.2 反復投与

健康成人男性6例に1日1回朝食後ピタバスタチンカルシウムとして4mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは次表のとおり、反復投与による変動は小さく、$T_{1/2}$は約11時間であった[2)]。

表　ピタバスタチンカルシウム4mg反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性）

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
投与1日目	1.7±0.5	55.6±8.8	1.4±0.1	174±25	10.5±1.1
投与7日目	1.1±0.2	59.5±9.1	2.2±0.4	221±32	11.6±0.6

平均値±標準誤差（n=6）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

未変化体の薬物動態に対する食事の影響は、食後単回投与では空腹時単回投与に比べT_{max}の遅延とC_{max}の低下がみられたが、食後投与と空腹時投与でAUCに大きな差は認められなかった[2)]。［16.1.1参照］

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び4%ヒト血清アルブミンで99.5～99.6%、0.06%ヒトα$_1$酸性糖蛋白で94.3～94.9%であった[3)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 代謝経路

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖のβ酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝された[4)、5)]（ラット、ウサギ、イヌ）。

16.4.2 血中及び尿中代謝物

健康成人男性にピタバスタチンを投与したとき、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体、8位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた[6)、7)]。

16.4.3 代謝酵素

ピタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主にCYP2C9により8位水酸化体を生じた[3)]（*in vitro*）。

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

ピタバスタチンの主たる排泄経路は糞中排泄であった[5]（ラット、イヌ）。

16.5.2 排泄率

健康成人男性各6例にピタバスタチンカルシウムとして2mg、4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄率は低く、未変化体で0.6%未満、ラクトン体で1.3%未満、合計でも2%未満であった。また、健康成人男性6例にピタバスタチンカルシウムとして4mgを1日1回7日間反復経口投与した場合、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から7回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した[2]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害（血清クレアチニン基準値上限の1.5倍以上3倍以下）を有する高コレステロール血症患者6例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、腎機能障害患者の投与7日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比しC_{max}で1.7倍、AUCで1.9倍を示した[8]。

16.6.2 肝機能障害患者

(1) 肝硬変患者

外国人肝硬変患者12例と外国人健康成人6例にピタバスタチンカルシウムとして2mgを単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比しChild-Pugh grade Aの患者ではC_{max}で1.3倍、AUCで1.6倍、Child-Pugh grade Bの患者ではC_{max}で2.7倍、AUCで3.9倍を示した[9]。［2.2、7.1、9.3.1参照］

(2) 肝機能障害患者（脂肪肝）

肝機能障害患者（脂肪肝）6例と肝機能正常者6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを7日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった[10]。［7.1参照］

16.6.3 小児

小児家族性高コレステロール血症患者（男児）各7例にピタバスタチンカルシウムとして1mg又は2mgを1日1回朝食前に52週間反復経口投与した。8週時又は12週時における投与1時間後の血漿中未変化体の濃度は次表のとおりであった[11]。

表　小児家族性高コレステロール血症患者（男児）におけるピタバスタチンカルシウム1mg又は2mg投与1時間後の血漿中未変化体濃度

投与量	投与1時間後の血漿中未変化体濃度[注)]（ng/mL）
1mg	22.79±11.34
2mg	32.17±17.65

注）投与8週時又は12週時に測定　　平均値±標準偏差（n=7）

16.6.4 高齢者

高齢者6例と非高齢者5例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを5日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった[6]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床試験

(1) シクロスポリン

健康成人男性6例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして2mgを6日間反復経口投与し、6日目の投与1時間前にシクロスポリン2mg/kgを単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度はC_{max}で6.6倍、AUCで4.6倍に上昇した[12]。［2.3、10.1参照］

(2) エリスロマイシン

外国人健康成人18例に1日4回エリスロマイシン500mgを6日間反復経口投与し、4日目の朝にピタバスタチンとして4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はC_{max}で3.6倍、AUCで2.8倍に上昇した[13]。［10.2参照］

(3) リファンピシン

外国人健康成人18例に1日1回リファンピシン600mgを15日間反復経口投与し、11～15日目に1日1回ピタバスタチンとして4mgを併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度はC_{max}で2.0倍、AUCで1.3倍に上昇した[14]。［10.2参照］

(4) フィブラート系薬剤

外国人健康成人24例に1日1回ピタバスタチンカルシウムとして4mgを6日間反復経口投与し、8日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを7日間併用投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度（AUC）はフェノフィブラートで1.2倍、ゲムフィブロジルで1.4倍に上昇した[15]。［10.2参照］

16.7.2 *In vitro*試験

ピタバスタチンはCYP分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9の基質のトルブタミド、CYP3A4の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった[3]。また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーターOATP1B1（OATP-C/OATP2）が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された[16]。［10.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈効能共通〉

17.1.1 国内総合臨床成績（成人）

高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む）を対象とした臨床試験（二重盲検比較試験を含む）で、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後1～4mgを8～104週間投与した862例の集計成績において、血清脂質改善効果が認められた。投与8週時の総コレステロール低下率は28%、LDL-コレステロール低下率は40%、トリグリセリド低下率は投与前150mg/dL以上の症例で26%であった。高齢者における検討では、総コレステロール低下率は非高齢者との間に差は認められなかった。副作用は197/886例（22.2%）に認められ、主な副作用はγ-GTP上昇47例（5.3%）、CK上昇41例（4.6%）、ALT上昇32例（3.6%）、AST上昇28例（3.2%）等であった[17)-23)]。

17.1.2 国内長期投与試験（成人）

高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症患者を含む）を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与後、4週時の総コレステロール値を考慮し、3用量（1mg、2mg、4mg/日）に用量変更し、52週まで継続投与した。有効性の集計対象310例において、総コレステロール及びLDL-コレステロールは4週から有意な低下を示し、その後は-27.2～-29.1%及び-38.8～-40.9%の範囲で52週まで持続的かつ安定した推移が認められた（一標本t検定（0週との比較）$p<0.001$）。副作用は64/310例（20.6%）に認められた。自他覚症状の副作用は22例（7.1%）に認められ、主な症状は倦怠（感）3例（1.0%）、緊張亢進、筋（肉）痛、紅斑性発疹、末梢性浮腫各2例（0.6%）等であった。臨床検査値に関する副作用は54例（17.4%）に認められ、CK上昇15例（4.8%）、γ-GTP上昇、血清AST上昇各9例（2.9%）等であった[22]。

〈家族性高コレステロール血症〉

17.1.3 国内長期投与試験（成人）

家族性高コレステロール血症患者に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回夕食後2mgを8週間投与し、その後4mgに増量して最長104週間投与した。有効性の集計対象36例において、総コレステロール及びLDL-コレステロールは4週から有意な低下を示し、その後は-30.6～-37.0%及び-39.9～-49.5%の範囲で持続的かつ安定した推移が認められた（一標本t検定（0週との比較）$p<0.001$）。副作用は4/36例（11.1%）に認められた。自他覚症状の副作用は2例（5.6%）に認められ、症状は知覚減退（手指のしびれ（感））、腹痛（胃部不快感）各1例（2.8%）であった。臨床検査値に関する副作用は2例（5.6%）に認められ、いずれもテストステロン減少であった[23]。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（小児）

10～15歳の家族性高コレステロール血症患者（男児）を対象に、ピタバスタチンカルシウムとして1日1回朝食前1mg又は2mgを52週間投与した。有効性の解析対象各群7例において、LDL-コレステロールのベースラインを共変量とした投与8週時及び12週時の繰り返し測定型共分散分析の結果、LDL-コレステロール変化率の最小二乗平均［95%信頼区間］は、1mg群では-27.258［-34.003, -20.513］%、2mg群では-34.273［-41.018, -27.528］%と有意なLDL-コレステロール低下効果を示し（$p<0.001$）、その効果は52週まで維持された。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった[11]。

＊＊17.2 製造販売後調査等

〈家族性高コレステロール血症〉

17.2.1 特定使用成績調査（小児）

10～14歳の家族性高コレステロール血症患者を対象に、最長3年間投与の特定使用成績調査（全例調査）を実施した。女児45例を含む計94例において、投与前から最終観察時までのLDL-コレステロール変化率の平均値±標準偏差は-23.2±21.6%と有意なLDL-コ

レステロール低下効果を示し（一標本t検定 p<0.001）、その効果に性差は認められなかった。副作用は7/99例（7.1%）に認められ、主な副作用は頭痛、肝障害、CK上昇各2例（2.0%）等であった[24]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓のLDL受容体の発現が促進し、血液中から肝臓へのLDLの取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中へのVLDL分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

18.1.1 LDL受容体発現促進作用

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞（HepG2細胞）においてLDL受容体mRNAの発現を促進し、LDLの結合量、取り込み量、アポB分解量が増加した[25)、26)]（*in vitro*）。また、経口投与により用量依存的にLDL受容体の発現を促進した[27)]（モルモット）。

18.1.2 VLDL分泌低下作用

ピタバスタチンの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した[27)]（モルモット）。

18.2 HMG-CoA還元酵素阻害作用

ピタバスタチンは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用のIC_{50}値は6.8nMであった[28)]（*in vitro*）。

18.3 コレステロール合成阻害作用

ピタバスタチンは、HepG2細胞を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した[25)]（*in vitro*）。また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった[28)]（ラット）。

18.4 血漿脂質低下作用

ピタバスタチンの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグリセリドは有意に低下した[27)、28)]（モルモット、イヌ）。

18.5 脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用

ピタバスタチンは、酸化LDLを負荷したマクロファージ（マウス単球由来株細胞）においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した[29)]（*in vitro*）。また、経口投与により頚動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した[30)]（ウサギ）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピタバスタチンカルシウム水和物
（Pitavastatin Calcium Hydrate）

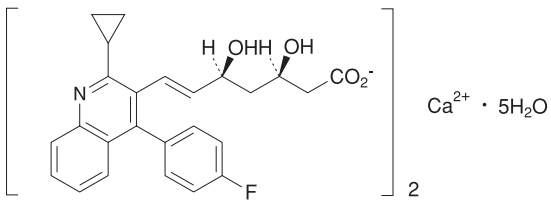
化　学　名：Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate} pentahydrate

分　子　式：$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

分　子　量：971.06

性　　状：白色～微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。結晶多形が認められる。

化学構造式：



20．取扱い上の注意

20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈リバロ錠1mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）

バラ：500錠（プラスチックボトル）

〈リバロ錠2mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）、1000錠（10錠×100）

バラ：500錠（プラスチックボトル）

〈リバロ錠4mg〉

PTP：100錠（10錠×10）

23．主要文献

1）Castelli WP.: Am J Med. 1984; 76: 4-12.
2）中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 741-66.
3）Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 415-24.
4）Kojima J, et al.: Biol Pharm Bull. 1999; 22: 142-50.
5）Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 79-91.
6）中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 957-70.
7）興和(株)社内資料:健康成人男性における代謝物（2003年7月17日承認、申請資料概要へ.3.（1））
8）再審査報告書:製造販売後臨床試験（2013年12月19日再審査結果公表）
9）興和(株)社内資料:肝硬変患者における薬物動態（2003年7月17日承認、申請資料概要へ.4.（3））
10）森治樹他.: 臨床医薬. 2003; 19: 371-9.
11）興和(株)社内資料:小児臨床試験（国内第Ⅲ相試験）（2015年6月26日承認、CTD2.7.6.3）
12）蓮沼智子他.: 臨床医薬. 2003; 19: 381-9.
13）興和(株)社内資料:エリスロマイシンとの相互作用
14）興和(株)社内資料:リファンピシンとの相互作用
15）Mathew P.: 診療と新薬. 2003; 40: 779-85.
16）Hirano M, et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34: 1229-36.
17）中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 789-806.
18）佐々木淳他.: 臨床医薬. 2001; 17: 807-27.
19）齋藤康他.: 臨床医薬. 2001; 17: 829-55.
20）大内尉義他.: Geriat Med. 2001; 39: 849-60.
21）山田信博他.: 臨床医薬. 2001; 17: 945-56.
22）寺本民生他.: 臨床医薬. 2001; 17: 885-913.
23）馬渕宏他.: 臨床医薬. 2001; 17: 915-43.
24）大竹明他.: 日本小児科学会雑誌. 2020; 124: 1499-508.
25）Morikawa S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2000; 7: 138-44.
26）中川俊次他.: 薬理と治療. 2001; 29: 51-7.
27）Suzuki H, et al.: Atherosclerosis. 1999; 146: 259-70.
28）Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 1997; 47: 904-9
29）興和(株)社内資料:脂質蓄積抑制作用（2003年7月17日承認、申請資料概要ホ.1.（3））
30）Kitahara M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1998; 77: 117-28.

24．文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社　くすり相談センター
〒103-8433　東京都中央区日本橋本町三丁目4-14
電話　0120-508-514
　　03-3279-7587
受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社　東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

26.2 提携

日産化学株式会社

**2022年 6 月改訂（第 3 版）
*2021年10月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号
872189

貯法：室温保存
有効期間：34箇月

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―

承認番号	21900AMY00021000
販売開始	2007年 6 月

エゼチミブ錠

ゼチーア®錠10mg

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

Zetia® Tablets 10mg

ORGANON

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

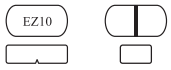
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者［8.3、9.3.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼチーア®錠10mg
有効成分	エゼチミブ
1錠中の分量	10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ゼチーア®錠10mg
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

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。
5.2 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。

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。
8.2 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
8.3 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、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、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。［2.2、9.3.1、11.1.2 参照］
8.4 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。［15.1、15.2 参照］
8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

空腹時血糖の上昇が報告されている。［17.1.5 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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

投与しないこと。［2.2、8.3 参照］

9.3.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者

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。［16.6.2 参照］

9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者

［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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女性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
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。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂（コレスチミド、コレスチラミン等）［16.7.3 参照］	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［16.7.5 参照］	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
クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）	プロトロンビン時間国際標準比（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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告がある。

11.1.2 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、ミオパチーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK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。[8.3 参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST上昇、ALT上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 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上昇[注1)]、γ-GTP上昇	AST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上昇[注2)]	関節痛、背部痛、四肢痛	筋肉痛、筋力低下、筋痙縮
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1）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2）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%

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625例が12週間以内、576例が1年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で4.5%、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。CK上昇（基準値上限の10倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、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[1),2)]。[8.4 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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[3)]。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[4)]。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[5)]。[8.4 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（20例）に本剤10mgを食後に単回経口投与したとき、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表1に、濃度推移は図に示したとおりであった[6)]。

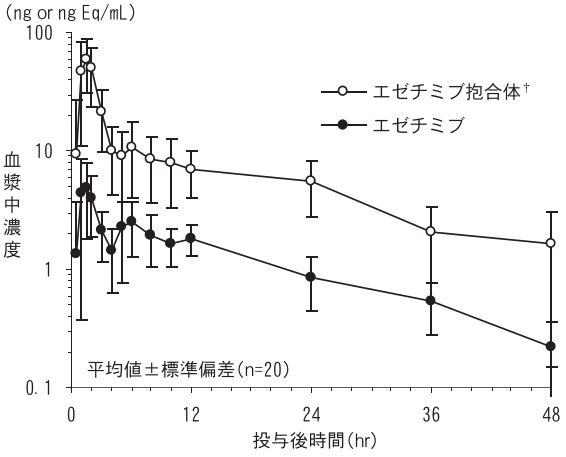
表1　本剤10mg単回経口投与時のエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ

エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体†		
T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng Eq/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (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%）

†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

図　本剤10mg単回経口投与時の血漿中エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体濃度



† 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

16.1.2 反復投与

健康成人男性（9例）に本剤20mg[注1)]を1日1回14日間経口投与したとき、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[7)]。

16.2 吸収

健康成人男性（20例）に本剤10mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、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[6)]。

健康成人男性（各6例）に本剤10、20[注1)]、40mg[注1)]を食後に単回経口投与したとき、エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体のいずれについても投与量に応じたC_{max}及びAUCの上昇が認められた[8)]。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ99.5%～99.8%、^{3}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[9)]。

16.4 代謝

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。

健康成人男性（外国人8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注1)]を単回経口投与したとき、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[10)]。

16.5 排泄

16.5.1 尿・糞中排泄

健康成人男性（外国人8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注1)]を単回経口投与したとき、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[10)]。

健康成人男性（各6例）に本剤10、20[注1)]、40mg[注1)]を単回経口投与したとき、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[8)]。

**16.5.2 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）[10)]。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに^{14}C-エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後48時間までに排泄された放射能は、胆汁中に40%～63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄

された放射能は21%～32%であった。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[11]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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を単回経口投与したとき、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倍及び1.5倍の上昇が認められた[12]。

16.6.2 肝機能障害患者

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）若しくは健康成人（外国人8例）に本剤10mgを単回経口投与したとき、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表2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[13]。[9.3.2、9.3.3 参照]

表2　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†		
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng Eq/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (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%）
†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

16.6.3 高齢者

高齢者（12例、年齢65～75歳）に本剤10mgを1日1回10日間経口投与したとき、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[14]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 チトクロムP450酵素系への影響

健康成人（外国人12例）を対象として、本剤20mg[注1)]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[9]。

16.7.2 HMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用

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を併用で1日1回、7又は14日間経口投与した結果[注2)]、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[9]。

16.7.3 コレスチラミンによる影響

成人（外国人8例、LDLコレステロール値≧130mg/dL）を対象として、コレスチラミン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[15]。[10.2 参照]

16.7.4 フェノフィブラートとの相互作用

成人（外国人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C_{max}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[16]。

16.7.5 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（75～150mg1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）のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した[17]。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）のAUCは健康成人と比較して約12倍高値を示した[18]。健康成人（外国人12例）を対象として、本剤20mg[注1)]（1日1回8日間）の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した[19]。[10.2 参照]

16.7.6 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[9]。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C_{max}は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった[20]。

注1）本剤の承認用量は1日1回10mgである。
注2）ピタバスタチン以外は外国人（LDLコレステロール値≧130mg/dL）を対象とした試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

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。
副作用の発現頻度は18.6%（22/118例）で、主な副作用は便秘3.4%（4/118例）、ALT上昇2.5%（3/118例）であった[21]。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

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。
副作用の発現頻度は、本剤単独投与期間中で36.0%（64/178例）及びHMG-CoA還元酵素阻害剤併用中で22%（15/67例）であった。主な副作用は、本剤単独投与期間中ではγ-GTP上昇3.4%（6/178例）、CK上昇2.8%（5/178例）で、HMG-CoA還元酵素阻害剤併用中ではγ-GTP上昇4%（3/67例）、ALT上昇及びテストステロン低下3%（2/67例）であった[22]。

17.1.3 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国内第Ⅲ相試験

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。
副作用の発現頻度は25%（10/40例）で、主な副作用は尿中蛋白陽性8%（3/40例）、CK上昇5%（2/40例）であった[23]。

17.1.4 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国内第Ⅲ相試験

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。
副作用の発現頻度は50%（3/6例）で、主な副作用は疲労33%（2/6例）であった[24]。

17.1.5 糖代謝に及ぼす影響を検討した国内第Ⅲ相試験

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。[9.1.1 参照]
副作用の発現頻度は30%（9/30例）で、主な副作用は腹部膨満10%（3/30例）、腹痛及び便秘7%（2/30例）であった[25]。

17.1.6 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海外第Ⅲ相試験

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10mg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HMG-CoA還元酵素阻害剤単独投与時と比較して低下した。
有害事象の発現頻度は73%（24/33例）で、主な有害事象は頭痛、月経過多及び上気道感染12%（4/33例）、腹痛及び咽頭炎9%（3/33例）であった[26]。

〈ホモ接合体性シトステロール血症〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

二重盲検プラセボ対照試験において、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。
有害事象の発現頻度は70%（21/30例）で、主な有害事象は嘔気13%（4/30例）、下痢、上気道感染及び筋骨格痛10%（3/30例）であった[27]。

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）。

18. 薬効薬理

18.1 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[28) -31)]。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[32) -34)]。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週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した[35)]。

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[30)]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[36) -38)]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[28)]。

18.2 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ[30)]及びアカゲザル[31)]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。

18.3 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ[28)]を含む各種粥状動脈硬化モデル[29)]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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エゼチミブ（Ezetimibe）

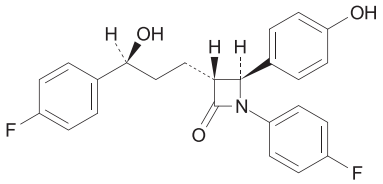
化学名：(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$

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。

構造式：



融　点：約163℃

22. 包装

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］

23. 主要文献

1）Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005；26：897-905.
2）McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006；47：1584-7.
3）社内資料：肝臓・胆汁への影響（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8）
4）社内資料：毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.3）
5）社内資料：胆汁コレステロールへの影響（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8）
6）三上洋、他. 臨床医薬. 2007；23：417-25.
7）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007；23：407-15.
8）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007；23：397-406.
9）Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005；44：467-94.
10）Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002；30：430-7.
11）社内資料：胆汁中排泄（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.6）
12）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
13）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
14）三上洋、他. 臨床医薬. 2007；23：427-35.
15）社内資料：コレスチラミンとの相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
16）社内資料：フェノフィブラートとの相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
17）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：328-36.
18）社内資料：シクロスポリン投与症例における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
19）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：321-7.
20）社内資料：制酸剤との相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
21）齋藤康、他. 臨床医薬. 2007；23：493-522.
22）山田信博、他. 臨床医薬. 2007；23：523-54.
23）朔啓二郎、他. 臨床医薬. 2007；23：555-70.
24）Yamamoto A, et al. Atherosclerosis. 2006；186：126-31.
25）清野弘明、他. 臨床医薬. 2007；23：571-88.
26）Gagné C, et al. Circulation. 2002；105：2469-75.
27）Salen G, et al. Circulation. 2004；109：966-71.
28）社内資料：薬理試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.2.1）
29）Davis HR Jr, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001；21：2032-8.
30）Davis HR Jr, et al. Metabolism. 2001；50：1234-41.
31）van Heek M, et al. Eur J Pharmacol. 2001；415：79-84.
32）Altmann SW, et al. Science. 2004；303：1201-4.
33）Davis HR Jr, et al. J Biol Chem. 2004；279：33586-92.
34）Garcia-Calvo M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005；102：8132-7.
35）Sudhop T, et al. Circulation. 2002；106：1943-8.
36）Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002；40：2125-34.
37）Melani L, et al. Eur Heart J. 2003；24：717-28.
38）Ballantyne CM, et al. Circulation. 2003；107：2409-15.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

＊26.2 プロモーション提携

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7008189601

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved.

**2022年 6 月改訂（第 4 版）
*2021年10月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
872189

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	23100AMX00300000	23100AMX00301000
販売開始	2019年 5 月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

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

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠

ロスーゼット® 配合錠 LD
ロスーゼット® 配合錠 HD

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

ROSUZET® Combination Tablets LD, HD

ORGANON

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下のエゼチミブとロスバスタチンカルシウムの用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。
エゼチミブ
通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
ロスバスタチンカルシウム
通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDLコレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDLコレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDLコレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。
7.2 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして2.5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD（エゼチミブ／ロスバスタチンとして10mg/2.5mg）の適用を検討すること。
7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして5mg又はエゼチミブ／ロスバスタチンとして10mg/2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤HD（エゼチミブ／ロスバスタチンとして10mg/5mg）の適用を検討すること。
7.4 クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m^{2}未満の患者にロスバスタチンカルシウムを投与する場合には、ロスバスタチンとして2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量はロスバスタチンとして5mgとする。［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］
7.5 特にロスバスタチンとして20mg投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。本剤にロスバスタチンを追加した場合等、ロスバスタチンとして20mg投与開始後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的（半年に1回等）に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、エゼチミブ10mgとロスバスタチンとして2.5mgあるいは5mgとの配合剤であり、エゼチミブとロスバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。［11. 参照］
8.2 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
8.4 ロスバスタチン単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ロスバスタチンの増量後12週までの間は原則、月に1回、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。［11.1.6 参照］
8.5 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行うこと。［11.1.7 参照］
8.6 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の

治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。

8.7 エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1.1、15.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇が報告されている。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

ロスバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

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

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

ロスバスタチンの横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能悪化があらわれることがある。[7.4、7.5、16.6.1 参照]

9.2.3 腎機能検査値異常のある患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者及び肝機能が低下していると考えられる以下のような患者

急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸

投与しないこと。これらの患者では、ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者

エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、肝障害又はその既往歴のある患者では、肝障害を悪化させるおそれがある。特に、Child-Pughスコアが8～9の患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度が他に比べて高かったとの報告がある。[2.2、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で、妊娠3ヵ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。エゼチミブでは、ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。ロスバスタチンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。[2.3 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ロスバスタチンは、OATP1B1及びBCRPの基質である。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤： ベザフィブラート等 [9.2.3 参照]	フェノフィブラートとロスバスタチンの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	フィブラート系薬剤、ロスバスタチン共に横紋筋融解症の報告がある。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸 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	一般に、HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用で、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	危険因子：腎機能障害のある患者
クマリン系抗凝固剤： ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。また、ロスバスタチンとの併用により抗凝血作用が増強することがあるとの報告がある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回にINR値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。	機序：不明
制酸剤： 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム [16.7.2 参照]	ロスバスタチンとの併用によりロスバスタチンの血中濃度が約50%に低下することが報告されている。ロスバスタチン投与後2時間経過後に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの血中濃度は非併用時の約80%であったとの報告がある。	機序：不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル アタザナビル／リトナビル ダルナビル／リトナビル グレカプレビル・ピブレンタスビル	ロスバスタチンとロピナビル・リトナビルを併用したときロスバスタチンのAUCが約2倍、C_{max}が約5倍、アタザナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのAUCが約3倍、C_{max}が7倍、ダルナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンのＡＵＣが約１.５倍、C_{max}が約2.4倍上昇したとの報告がある。またロスバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル注)を併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.2倍、C_{max}が約5.6倍上昇したとの報告がある。	左記薬剤がOATP1B1及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ダクラタスビル アスナプレビル ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル	ロスバスタチンとダクラタスビル、アスナプレビル、又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル注)を併用したとき、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	ダクラタスビル、ベクラブビルがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。また、アスナプレビルがOATP1B1、1B3の機能を阻害する可能性がある。
グラゾプレビル／エルバスビル	ロスバスタチンとグラゾプレビル注)及びエルバスビルを併用したとき、ロスバスタチンのＡＵＣが約2.3倍、C_{max}が約5.5倍上昇した。	左記薬剤がBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ソホスブビル・ベルパタスビル	ロスバスタチンとベルパタスビルを併用したとき、ロスバスタチンのＡＵＣが約2.7倍、C_{max}が約2.6倍上昇したとの報告がある。	ベルパタスビルがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
ダロルタミド	ロスバスタチンとダロルタミドを併用したとき、ロスバスタチンのＡＵＣが５.２倍[1)]、C_{max}が5.0倍上昇したとの報告がある。	ダロルタミドがOATP1B1、1B3及びBCRPの機能を阻害する可能性がある。
レゴラフェニブ	ロスバスタチンとレゴラフェニブを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが3.8倍、C_{max}が4.6倍上昇したとの報告がある。	レゴラフェニブがBCRPの機能を阻害する可能性がある。
カプマチニブ塩酸塩水和物	ロスバスタチンとカプマチニブ塩酸塩水和物を併用したとき、ロスバスタチンのＡＵＣが約２.１倍、C_{max}が約3.0倍上昇したとの報告がある。	カプマチニブ塩酸塩がBCRPの機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。
バダデュスタット	ロスバスタチンとバダデュスタットを併用したとき、ロスバスタチンのAUCが約2.5倍、C_{max}が約2.7倍上昇したとの報告がある。	バダデュスタットがBCRPの機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。
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。
陰イオン交換樹脂： コレスチミド コレスチラミン等 [16.7.1 参照]	エゼチミブとの併用によりエゼチミブの血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること。	機序：エゼチミブが陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。

注）承認用量外の用量における試験結果に基づく。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）
アナフィラキシー、血管浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告がある。

11.1.2 多形紅斑（頻度不明）

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.4 ミオパチー（頻度不明）
広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.5 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）
ロスバスタチン投与中に近位筋脱力、CK高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
肝炎、AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.7 血小板減少（頻度不明）
[8.5 参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）
長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

11.2 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		発疹、紅斑	アレルギー性皮膚炎、そう痒症、湿疹、蕁麻疹

	1%以上	1%未満	頻度不明
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、四肢不快感	関節痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮、四肢痛
腎及び尿路障害			腎機能障害、蛋白尿[注]
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸痛、疼痛、疲労、浮腫（顔面・四肢）、無力症
臨床検査	ALT増加、肝機能検査異常	γ-GTP増加、HbA1c増加、血中CK増加、血中尿酸増加	AST増加、BUN増加、アミラーゼ増加、血圧上昇、血小板数減少、血中TSH増加、血中クレアチニン増加、血中コルチゾール増加、血中テストステロン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中リン増加、白血球数減少
その他			食欲減退、咳嗽、ほてり、女性化乳房

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625例が12週間以内、576例が1年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で4.5%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CK上昇（基準値上限の10倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブとフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻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[2)、3)]。[8.7 参照]

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌでエゼチミブ（0.03mg/kg/日以上）の1ヵ月間投与により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある[4)]。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった[5)]。マウスに2週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった[6)]。[8.7 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

健康成人男性に、空腹時（117例）[注)] 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[注)] 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表1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[7)、8)]。

表1　本剤10mg/5mgを空腹時[注)] 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_{max} (ng/mL†又はng Eq/mL‡)	4.73 (4.32, 5.18)	69.3 (63.8, 75.3)	6.58 (6.09, 7.11)
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng・hr/mL†又はng Eq・hr/mL‡)	76.4 (71.2, 81.9)	428 (397, 461)	54.8 (51.1, 58.9)
T_{max}§ (hr)	3.00 [0.50, 12.0]	1.00 [0.50, 4.50]	4.50 [0.50, 5.00]
$t_{1/2}$‖ (hr)	20.9 (54)	19.3 (52)	12.1 (38)
食後投与			
例数	120	120	120
C_{max} (ng/mL†又はng Eq/mL‡)	4.93 (4.52, 5.37)	70.1 (64.5, 76.1)	2.39 (2.20, 2.60)
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng・hr/mL†又はng Eq・hr/mL‡)	86.8 (81.8, 92.2)	481 (448, 517)	28.3 (26.3, 30.4)
T_{max}§ (hr)	4.50 [0.50, 12.0]	2.50 [0.50, 6.00]	4.50 [2.00, 12.0]
$t_{1/2}$‖ (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%）

16.1.2 投与時間の影響

(1) ロスバスタチン

健康成人21例にロスバスタチン10mg[注)] 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[9)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤10mg/5mgを食後又は空腹時[注)]（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_{max}は16%、$AUC_{0\text{-}last}$は15%低下し、ロスバスタチンのC_{max}は62%、$AUC_{0\text{-}last}$は52%低下した[10)]。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_{max}は67%（空腹時5.36ng/mL、食後1.79ng/mL）、$AUC_{0\text{-}last}$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[8)]。

表2　ロスバスタチン単剤5mgを空腹時[注)] 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_{max} (ng/mL)	5.36 (3.89, 7.38)	1.79 (1.29, 2.49)
$AUC_{0\text{-}last}$ (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）

16.2.2 生物学的利用率

(1) ロスバスタチン

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[11)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ99.5%～99.8%、^{3}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[12)]。

16.3.2 ロスバスタチン

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[13)]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 エゼチミブ

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。

健康成人男性（8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注)] を単回経口投与したとき、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[14]（外国人データ）。

16.4.2 ロスバスタチン

健康成人男性6例に^{14}C-ロスバスタチン20mg[注]を単回経口投与したところ、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、尿糞中の主な代謝物は、*N*-脱メチル体及び5*S*-ラクトン体であった。

ヒト血漿中には*N*-脱メチル体及び5*S*-ラクトン体が検出されたが、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[15]（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 エゼチミブ

(1) 尿・糞中排泄

健康成人男性（8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注]を単回経口投与したとき、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[14]（外国人データ）。

健康成人男性（各6例）にエゼチミブ10、20[注]、40mg[注]を単回経口投与したとき、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[16]。

** (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）[14]。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに^{14}C-エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後48時間までに排泄された放射能は、胆汁中に40%～63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は21%～32%であった。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[17]。

16.5.2 ロスバスタチン

健康成人男性6例に^{14}C-ロスバスタチン20mg[注]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、尿及び糞中への未変化体排泄率は、それぞれ投与量の4.9%及び76.8%であった[15]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 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）に単回経口投与したとき、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[18]（外国人データ）。

(2) 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[注]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^2）では、健康成人に比べて血漿中濃度が約3倍に上昇した[19]（外国人データ）。[7.4、7.5、9.2.1、9.2.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

(1) 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）に単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者の血漿中エゼチミブ（非抱合体）のC_{max}は、健康成人と比べて、それぞれ1.1倍、3.4倍及び4.2倍、AUCはそれぞれ1.4倍、5.8倍及び4.9倍高く、エゼチミブ抱合体のC_{max}は、それぞれ1.4倍、1.8倍及び1.9倍、AUCはそれぞれ1.7倍、3.1倍及び4.0倍高かった。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[20]（外国人データ）。[9.3.2、9.3.3 参照]

(2) 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[注]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_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は健康成人のそれぞれ1.5～2.1倍及び1.05～1.2倍であり、特に、Child-Pughスコアが8～9の患者2例における血漿中濃度は、他に比べて高かった[21]（外国人データ）。[2.2、9.3.1、9.3.3 参照]

16.6.3 性差及び加齢の影響

(1) 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日間経口投与したとき、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[22]。

(2) ロスバスタチン

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[注]を単回経口投与したところ、男性のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}t}$はそれぞれ女性の82%及び91%であった。また、非高齢者のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}t}$はそれぞれ高齢者の112%及び106%であり、臨床上問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた[23]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エゼチミブ

(1) チトクロムP450酵素系への影響

健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg[注]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[12]（外国人データ）。

(2) フェノフィブラートとの相互作用

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_{max}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[24]（外国人データ）。

(3) 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（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）のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した[25]。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）のAUCは健康成人と比較して約12倍高値を示した[26]。健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg[注]（1日1回8日間）の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した[27]（外国人データ）。

(4) コレスチラミンによる影響

成人（8例、LDLコレステロール値≧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[28]（外国人データ）。[10.2 参照]

(5) 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[12]。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_{max}は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった[29]（外国人データ）。

16.7.2 ロスバスタチン

(1) 制酸剤

制酸剤をロスバスタチンと同時併用投与した場合、ロスバスタチンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}t}$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_{max}及び$AUC_{0\text{-}t}$はそれぞれ非併用時の84%及び78%であった[30]（外国人データ）。[10.2 参照]

(2) シクロスポリン

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_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ10.6倍及び7.1倍上昇した（外国人データ）。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている[31]。[2.4、10.1 参照]

(3) ゲムフィブロジル

ゲムフィブロジル（本邦未承認）と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_{max}及び$AUC_{0\text{-}t}$はそれぞれ2.21倍及び1.88倍に増加した（外国人データ）。ロスバスタチンはOATP1B1を介して肝臓に取り込まれ、ゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている[32]。

(4) その他の薬剤

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[33]（CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤）、ケトコナゾール[34]、イトラコナゾール[35]及びエリスロマイシン[36]（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（外国人データ）。

ワルファリン[37]（CYP2C9及びCYP3A4の基質）あるいはジゴキシン[38]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（外国人データ）。

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[39]（外国人データ）。

(5) *in vitro*試験

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。ロスバスタチン（50μM）によるP450（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）活性の阻害率は10%以下であった[40]。

注）本剤の承認された用法及び用量は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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

日本人高コレステロール血症患者321例を対象に、エゼチミブ10mg、ロスバスタチン2.5mg、ロスバスタチン5mg、エゼチミブ10mgとロスバスタチン2.5mg併用投与、又はエゼチミブ10mgとロスバスタチン5mg併用投与のいずれかを1日1回12週間投与し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　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(%)†			-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)
変化率(%)†	群間差	vs.EZ10mg	−	−	−	-35.9‡ (-39.9, -32.0)	-41.8‡ (-45.8, -37.9)
変化率(%)†	群間差	vs.RS2.5mg	−	−	−	-14.8‡ (-18.0, -11.6)	−
変化率(%)†	群間差	vs.RS5mg	−	−	−	−	-13.3‡ (-16.6, -10.1)

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

ベースラインと最終評価12週時については平均値±標準偏差、変化率についてはロバスト回帰によるM-Estimates（95%信頼区間）を示した

†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

エゼチミブ10mgとロスバスタチン2.5mg併用投与71例中7例（9.9%）、またエゼチミブ10mgとロスバスタチン5mg併用投与72例中3例（4.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用はALT増加で、いずれの群においても2例（2.8%）であった[41]。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

エゼチミブ10mg単剤投与又はロスバスタチン2.5mg若しくは5mg単剤投与にてLDLコレステロールの脂質管理目標値[注]に達していない日本人高コレステロール血症患者135例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者36例を含む）を対象に、本剤を1日1回52週間投与した（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。

EZ10mg+RS2.5mg投与群では114例中3例（2.6%）に副作用が認められ、肝機能検査異常2例（1.8%）及び血中CK増加1例（0.9%）であった。またEZ10mg+RS5mg投与群では21例中1例（4.8%）に肝機能検査異常の副作用が認められた[42]。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 エゼチミブ

18.2.1 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[43)-46)]。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[47)-49)]。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週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した[50]。

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[45]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[51)-53)]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[43]。

18.2.2 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ[45]及びアカゲザル[46]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。

18.2.3 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ[43]を含む各種粥状動脈硬化モデル[44]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。

18.3 ロスバスタチン

18.3.1 作用機序

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[54]、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) HMG-CoA還元酵素阻害作用

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（*in vitro*）[55]。

(2) 肝コレステロール合成阻害作用

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[55]。

(3) LDL受容体誘導作用

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（*in vitro*）[56]、ラットで肝臓でのLDL受容体発現を増加させた[57]。

19. 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

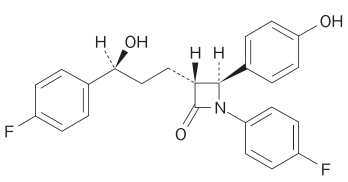
分子式：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分子量：409.4

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

融　点：約163℃

構造式：



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

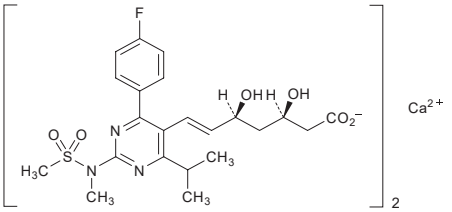
**化学名：Monocalcium bis[(3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate]

分子式：$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$

分子量：1001.14

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

**構造式：



20. 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。

21. 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。

22. 包装

〈ロスーゼット®配合錠LD〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈ロスーゼット®配合錠HD〉
100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Zurth C, et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019；44：747-59.
2) Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005；26：897-905.
3) McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006；47：1584-7.
4) 社内資料：肝臓・胆汁への影響（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.8）
5) 社内資料：毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.3）
6) 社内資料：胆汁コレステロールへの影響（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.8）
7) 社内資料：生物学的同等性試験-1（2019年3月26日承認、ロスーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
8) 社内資料：生物学的同等性試験-2（2019年3月26日承認、ロスーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
9) Martin PD, et al. Br J Clin Pharmacol. 2002；54：472-7.
10) 社内資料：食事の影響試験（2019年3月26日承認、ロスーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
11) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003；25：2553-63.
12) Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005；44：467-94.
13) Luvai A, et al. Clin Med Insights Cardiol. 2012；6：17-33.
14) Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002；30：430-7.
15) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003；25：2822-35.
16) 深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007；23：397-406.
17) 社内資料：胆汁中排泄（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.6）
18) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
19) Birmingham BK, et al. Clin Drug Investig. 2013；33：233-41.
20) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
21) Simonson SG, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2003；58：669-75.
22) 三上洋、他. 臨床医薬. 2007；23：427-35.
23) Martin PD, et al. J Clin Pharmacol. 2002；42：1116-21.
24) 社内資料：フェノフィブラートとの相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
25) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：328-36.
26) 社内資料：シクロスポリン投与症例における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
27) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：321-7.
28) 社内資料：コレスチラミンとの相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
29) 社内資料：制酸剤との相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
30) Martin PD, et al. Curr Med Res Opin. 2008；24：1231-5.
31) Simonson SG, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004；76：167-77.
32) Schneck DW, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004；75：455-63.
33) Cooper KJ, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2002；58：527-31.
34) Cooper KJ, et al. Br J Clin Pharmacol. 2003；55：94-9.
35) Cooper KJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 2003；73：322-9.
36) Cooper KJ, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2003；59：51-6.
37) Simonson SG, et al. J Clin Pharmacol. 2005；45：927-34.
38) Martin PD, et al. J Clin Pharmacol. 2002；42：1352-7.
39) Simonson SG, et al. Br J Clin Pharmacol. 2004；57：279-86.
40) McCormick AD, et al. J Clin Pharmacol. 2000；40：1055.
41) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2017；33：881-96.
42) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2018；34：765-82.
43) 社内資料：薬理試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.2.1）
44) Davis HR Jr, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001；21：2032-8.
45) Davis HR Jr, et al. Metabolism. 2001；50：1234-41.
46) van Heek M, et al. Eur J Pharmacol. 2001；415：79-84.
47) Altmann SW, et al. Science. 2004；303：1201-4.
48) Davis HR Jr, et al. J Biol Chem. 2004；279：33586-92.
49) Garcia-Calvo M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005；102：8132-7.
50) Sudhop T, et al. Circulation. 2002；106：1943-8.
51) Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002；40：2125-34.
52) Melani L, et al. Eur Heart J. 2003；24：717-28.
53) Ballantyne CM, et al. Circulation. 2003；107：2409-15.
54) Nezasa K, et al. Xenobiotica. 2003；33：379-88.
55) McTaggart F, et al. Am J Cardiol. 2001；87：28B-32B.
56) Hafner M, et al. Pharmacogenet Genomics. 2011；21：741-50.
57) Liang K, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2005；288：F539-44.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

＊26.2 プロモーション提携

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7008189801

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved.

**2022年 6 月改訂（第 3 版）
*2021年10月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号
872189

貯法：室温保存
有効期間：LD：30箇月、HD：29箇月

	配合錠LD	配合錠HD
承認番号	22900AMX00965000	22900AMX00966000
販売開始	2018年 4 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

エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠

アトーゼット®配合錠 LD
アトーゼット®配合錠 HD

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

ATOZET® Combination Tablets LD, HD

ORGANON

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

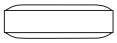
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸［9.3.1、16.6.2 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］
2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アトーゼット®配合錠LD	アトーゼット®配合錠HD
有効成分	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	
分量	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）
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名		アトーゼット®配合錠LD	アトーゼット®配合錠HD
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠・白色	
外形	表面	 長径：12.7mm 短径：5.1mm	 長径：14.5mm 短径：5.8mm
	裏面		
	側面	 厚さ：4.5mm	 厚さ：4.5mm
識別コード		353	333

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下のエゼチミブとアトルバスタチンカルシウム水和物の用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。
エゼチミブ
通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
アトルバスタチンカルシウム水和物
〈高コレステロール血症〉
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。
〈家族性高コレステロール血症〉
通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。
7.2 原則として、エゼチミブ10mg及びアトルバスタチンとして10mgを併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして10mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg）の適用を検討すること。
7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びアトルバスタチンとして20mgを併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして20mg又はエゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mgを使用し効果不十分な場合に、本剤HD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/20mg）の適用を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［11. 参照］
8.2 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
8.4 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。［11.1.5 参照］
8.5 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うこと。［11.1.6 参照］
8.6 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うこと。［11.1.7 参照］

8.7 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。

8.8 エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1、15.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇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。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

アトルバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

アトルバスタチンでは横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。[11.1.3 参照]

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2、11.1.3 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者

急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸

投与しないこと。アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

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

エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。エゼチミブでは、ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。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。[2.3 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.3、16.6.3 参照]

10. 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。また、P-糖蛋白質（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3の基質である。[16.4.2 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル： （マヴィレット） [2.4 参照]	アトルバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）の併用により、アトルバスタチンのAUCが8.28倍、C_{max}が22.0倍に上昇したとの報告がある。アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルのOATP1B1/1B3及びBCRP阻害、ピブレンタスビルのOATP1B1及びBCRP阻害に基づく作用によるものと考えられている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤： ベザフィブラート等 [9.2.2、11.1.3 参照]	HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と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 [11.1.3 参照]		機序：ニコチン酸製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤： シクロスポリン等 [11.1.3、16.7.1 参照]	1）エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。本剤と併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。 2）①HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 ②アトルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの$AUC_{0\text{-}24hr}$が8.7倍に上昇したとの報告がある。	機序：1）不明 2）①シクロスポリンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、②シクロスポリンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、③シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬： イトラコナゾール等 エリスロマイシン [11.1.3 参照]	HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンのCYP3Aに対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
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_{max}：+55.9%、$AUC_{0\text{-}Tlast}$：+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のCYP3A4に対する阻害作用が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤： ロピナビル・リトナビル メシル酸ネルフィナビル等	アトルバスタチンとロピナビル・リトナビルとの併用により、アトルバスタチンのAUCが5.88倍、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グラゾプレビル（200mg）との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた（C_{max}：5.66倍、$AUC_{0-\infty}$：3.00倍）。	機序：グラゾプレビルによる腸管のCYP3A及びBCRPの阻害が考えられている。
レテルモビル	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた（C_{max}：2.17倍、$AUC_{0-\infty}$：3.29倍）。	機序：レテルモビルによるCYP3A、OATP1B1/1B3及びBCRPの阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	アトルバスタチンとグレープフルーツジュース1.2L/日との併用により、アトルバスタチンのAUC_{0-72hr}が約2.5倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによるCYP3A4の阻害が考えられている。
エファビレンツ	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-12%、AUC_{0-24hr}：-43%）との報告がある。	機序：エファビレンツによるCYP3A4の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与17時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した（C_{max}：-40%、AUC：-80%）との報告がある。	機序：リファンピシンによるCYP3A4の誘導が考えられている。
ベキサロテン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンのAUCが約50%低下したとの報告がある。	機序：ベキサロテンによるCYP3A4の誘導が考えられている。
陰イオン交換樹脂： コレスチミド コレスチラミン等 [16.7.1 参照]	1）エゼチミブとの併用によりエゼチミブの血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること。 2）アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約25%低下したが、LDLコレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかったとの報告がある。	機序：1）エゼチミブが陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。 2）これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	アトルバスタチンとの併用により定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン10mg投与でC_{max}：+9.9%、AUC_{0-24hr}：+3.6%、CLr：129→128mL/min、アトルバスタチン80mg投与でC_{max}：+20.0%、AUC_{0-24hr}：+14.8%、CLr：160→149mL/min）ことが報告されている。本剤を併用する場合は、ジゴキシンの血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシンのP-gpを介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬： ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール	アトルバスタチンとの併用によりノルエチンドロン（C_{max}：+24%、AUC_{0-24hr}：+28%）及びエチニルエストラジオール（C_{max}：+30%、AUC_{0-24hr}：+19%）の血漿中濃度の上昇が認められたとの報告がある。	機序：アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。
クマリン系抗凝固剤： ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告がある。

11.1.2 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）

水疱性発疹があらわれたとの報告がある。

11.1.3 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明なCKの上昇があらわれた場合には投与を中止すること。[9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.2 参照]

11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

アトルバスタチン投与中に近位筋脱力、CK高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

11.1.5 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.6 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）

[8.5 参照]

11.1.7 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			結膜炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、インフルエンザ、肺炎
精神障害			悪夢、睡眠障害、不眠(症)、うつ病、抑うつ
神経系障害			めまい、しびれ、頭痛、異常感覚、錯感覚、味覚異常、眠気、健忘症、脳梗塞、坐骨神経痛、末梢性ニューロパチー
心臓障害			期外収縮、動悸、頻脈、洞性徐脈
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625例が12週間以内、576例が1年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で4.5%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CK上昇（基準値上限の10倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブとフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない[1)、2)]。[8.8 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌでエゼチミブ（0.03mg/kg/日以上）の1ヵ月間投与により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある[3)]。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[4)]。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[5)]。[8.8 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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[6)、7)]。

表　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_{max} (ng/mL†又はng Eq/mL‡)	5.78 (5.38, 6.21)	73.3 (68.7, 78.2)	3.85 (3.56, 4.15)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng・hr/mL†又はng Eq・hr/mL‡)	92.2 (87.2, 97.5)	553 (520, 587)	18.8 (17.8, 19.8)
T_{max}§ (hr)	1.50 [0.483, 24.0]	1.02 [0.483, 4.00]	0.750 [0.233, 6.00]
$t_{1/2}$‖ (hr)	18.2 (48)	17.3 (50)	10.0 (33)
10mg/20mg			
例数	48	48	48
C_{max} (ng/mL†又はng Eq/mL‡)	7.65 (6.73, 8.68)	59.8 (53.9, 66.3)	9.53 (8.22, 11.0)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng・hr/mL†又はng Eq・hr/mL‡)	97.3 (86.6, 109)	400 (361, 443)	39.3 (35.9, 43.2)
T_{max}§ (hr)	1.50 [0.500, 8.03]	1.50 [0.500, 3.00]	0.875 [0.500, 4.00]
$t_{1/2}$‖ (hr)	19.2 (45)	17.1 (48)	9.63 (34)

各値は幾何平均値（95%信頼区間）
†エゼチミブ及びアトルバスタチン
‡エゼチミブ抱合体
§中央値［最小値, 最大値］
‖幾何平均値（CV%）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1) 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_{max}は14%～18%低かった[8)]。

(2) 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_{max}は47%～68%低かった[8)]。

16.3 分布

16.3.1 エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ99.5%～99.8%、^{3}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[9)]。

16.3.2 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[10)]。

16.4 代謝

16.4.1 エゼチミブ

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。

健康成人男性（8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注)]を単回経口投与したとき、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[11)]（外国人データ）。

16.4.2 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[注)]を単回経口投与したとき、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[12)]。

アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1及びM-2はCYP3A4によって生成することが明らかにされている[13)]。[10. 参照]

16.5 排泄

16.5.1 エゼチミブ

(1) 尿・糞中排泄

健康成人男性（8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注)]を単回経口投与したとき、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[11)]（外国人データ）。

健康成人男性（各6例）にエゼチミブ10、20[注)]、40mg[注)]を単回経口投与したとき、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[14)]。

** (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）[11)]。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに^{14}C-エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後48時間までに排泄された放射能は、胆汁中に40%～63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は21%～32%であった。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[15)]。

16.5.2 アトルバスタチン

健康成人に^{14}C-アトルバスタチンを経口投与したとき、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、^{14}C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、経口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[16)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 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）に単回経口投与したとき、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[17)]（外国人データ）。

(2) 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週間反復経口投与したとき、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[18)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

(1) 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）に単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者の血漿中エゼチミブ（非抱合体）のC_{max}は、健康成人と比べて、それぞれ1.1倍、3.4倍及び4.2倍、AUCはそれぞれ1.4倍、5.8倍及び4.9倍高く、エゼチミブ抱合体のC_{max}は、それぞれ1.4倍、1.8倍及び1.9倍、AUCはそれぞれ1.7倍、3.1倍及び4.0倍高かった。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[19)]（外国人データ）。[9.3.2、9.3.3 参照]

(2) 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週間反復経口投与したとき、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_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$の著しい増加がみられ、T_{max}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（外国人データ）。[2.2、9.3.1、9.3.3 参照]

16.6.3 高齢者

(1) 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日間経口投与したとき、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[20)]。

(2) 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）に単回経口投与したとき、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_{max}及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は約2倍に増加したが、T_{max}及び半減期に明らかな変化は認められなかった[21)]。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エゼチミブ

(1) チトクロムP450酵素系への影響

健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg[注)]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[9)]（外国人データ）。

(2) フェノフィブラートとの相互作用

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_{max}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[22)]（外国人データ）。

(3) 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（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）のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した[23)]。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者（1例、クレアチニンクリアランス：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）のAUCは健康成人と比較して約12倍高値を示した[24)]。健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg[注)]（1日1回8日間）の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した[25)]（外国人データ）。[10.2 参照]

(4) コレスチラミンによる影響

成人（8例、LDLコレステロール値≧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[26)]（外国人データ）。[10.2 参照]

(5) 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[9)]。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_{max}は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった[27)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

日本人高コレステロール血症患者309例を対象に、エゼチミブ10mg、アトルバスタチン10mg、アトルバスタチン20mgをそれぞれ単剤、若しくはエゼチミブ10mgとアトルバスタチン10mg併用投与、又はエゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与のいずれかを1日1回12週間投与し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　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†			35	68	68	68	69
ベースライン（mg/dL）			163.4 ±24.0	164.8 ±21.7	166.2 ±23.9	164.6 ±23.7	172.6 ±26.9
最終評価12週時（mg/dL）			131.6 ±19.3	91.4 ±16.0	84.1 ±17.5	72.8 ±15.8	68.2 ±22.7
変化率(%)‡			-19.3 (-22.7, -15.8)	-44.0 (-46.5, -41.6)	-49.1 (-51.5, -46.7)	-55.6 (-58.0, -53.2)	-59.2 (-61.6, -56.8)
	群間差	vs.EZ10mg	−	−	−	-36.3§ (-40.5, -32.2)	-39.9§ (-44.1, -35.8)
		vs.AT10mg	−	−	−	-11.6§ (-14.9, -8.2)	−
		vs.AT20mg	−	−	−	−	-10.1§ (-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年版のカテゴリー分類）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

エゼチミブ10mgとアトルバスタチン10mg併用投与68例中1例（1.5%）、またエゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与69例中3例（4.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用はALT増加で、エゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与で2例（2.9%）であった[28]。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

エゼチミブ10mg単剤投与又はアトルバスタチン10mg若しくは20mg単剤投与にてLDLコレステロールの脂質管理目標値[注]に達していない日本人高コレステロール血症患者135例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者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。
本剤10mg/10mg投与群117例及び本剤10mg/20mg投与群18例において、副作用の発現はなかった[29]。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 エゼチミブ

18.2.1 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[30)-33)]。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[34)-36)]。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週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した[37]。
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[32]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[38)-40)]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[30]。

18.2.2 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ[32]及びアカゲザル[33]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。

18.2.3 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ[30]を含む各種粥状動脈硬化モデル[31]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。

18.3 アトルバスタチン

18.3.1 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。

18.3.2 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[41]。
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[42]。

18.3.3 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[43)、44)]。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[45)、46)]。

(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[44)、47)]。

18.3.4 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[43)、46)]。

18.3.5 代謝物の薬理作用

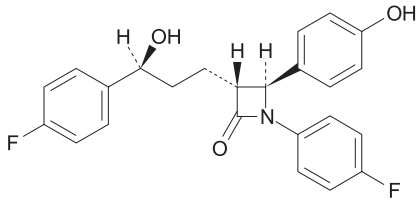
ヒトにおける主代謝物は、アミド結合位置のベンゼン環の4位の水酸化体（M-1）及び2位の水酸化体（M-2）であり、これらの代謝物はHMG-CoA還元酵素阻害活性を示した[13]。

18.3.6 リポ蛋白代謝に対する作用

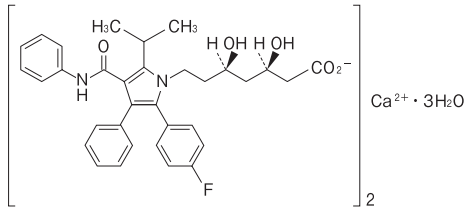
HepG2細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝LDL受容体mRNA発現量及び肝LDL受容体活性を増加させ、アポB分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた[48)、49)]。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝LDL受容体活性を増加させるとともに、アポB分泌量を低下させた[50]。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンはVLDL-アポB産生速度を低下させた[44]。LDL受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた[45]。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリ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

19. 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：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$
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：$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}\cdot 3H_2O$
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：



20. 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。

21. 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。

22. 包装

〈アトーゼット®配合錠LD〉
100錠［10錠（PTP）×10］
〈アトーゼット®配合錠HD〉
100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005；26：897-905.
2）McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006；47：1584-7.
3）社内資料：肝臓・胆汁への影響（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.8）
4）社内資料：毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.3）
5）社内資料：胆汁コレステロールへの影響（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.6.8）

6）社内資料：生物学的同等性試験-1（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
7）社内資料：生物学的同等性試験-2（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
8）社内資料：食事の影響試験（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
9）Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005；44：467-94.
10）根本裕之、他. 薬理と治療. 1998；26：1229-40.
11）Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002；30：430-7.
12）大石紫満子、他. 薬理と治療. 1998；26：1253-66.
13）Lennernäs H. Clin Pharmacokinet. 2003；42：1141-60.
14）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007；23：397-406.
15）社内資料：胆汁中排泄（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.4.6）
16）第十七改正　日本薬局方解説書
17）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
18）Stern RH, et al. J Clin Pharmacol. 1997；37：816-9.
19）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
20）三上洋、他. 臨床医薬. 2007；23：427-35.
21）大石紫満子、他. 薬理と治療. 1998；26：1295-305.
22）社内資料：フェノフィブラートとの相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
23）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：328-36.
24）社内資料：シクロスポリン投与症例における薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
25）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：321-7.
26）社内資料：コレスチラミンとの相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
27）社内資料：制酸剤との相互作用（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.7.2.2）
28）寺本民生、他. 臨床医薬. 2017；33：551-67.
29）寺本民生、他. 臨床医薬. 2017；33：655-69.
30）社内資料：薬理試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠CTD 2.6.2.1）
31）Davis HR Jr, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001；21：2032-8.
32）Davis HR Jr, et al. Metabolism. 2001；50：1234-41.
33）van Heek M, et al. Eur J Pharmacol. 2001；415：79-84.
34）Altmann SW, et al. Science. 2004；303：1201-4.
35）Davis HR Jr, et al. J Biol Chem. 2004；279：33586-92.
36）Garcia-Calvo M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005；102：8132-7.
37）Sudhop T, et al. Circulation. 2002；106：1943-8.
38）Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002；40：2125-34.
39）Melani L, et al. Eur Heart J. 2003；24：717-28.
40）Ballantyne CM, et al. Circulation. 2003；107：2409-15.
41）舩津敏之、他. 薬理と治療. 1998；26：1435-41.
42）田中秀行、他. 薬理と治療. 1998；26：1451-4.
43）Bocan TM, et al. Atherosclerosis. 1994；111：127-42.
44）Burnett JR, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997；17：2589-600.
45）Bisgaier CL, et al. J Lipid Res. 1997；38：2502-15.
46）荒井幸規、他. 薬理と治療. 1998；26：1475-86.
47）鈴木雅徳、他. 薬理と治療. 1998；26：1469-74.
48）舩津敏之、他. 薬理と治療. 1998；26：1443-50.
49）Funatsu T, et al. Atherosclerosis. 2001；157：107-15.
50）角田裕俊、他. 薬理と治療. 1998；26：1461-8.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

＊26.2 プロモーション提携

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7008176401

© 2022 Organon group of companies. All rights reserved.

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.8

添付文書（案）

興和株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果（案） 3
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠 3
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法・用量（案） 4
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 4
1.8.2.2.1 用法（案）の設定根拠 4
1.8.2.2.2 用量（案）の設定根拠 5
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4 添付文書（案） 17
1.8.5 参考文献 17

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

1.8.1.2 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」の適応を目指してピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ配合錠（以下、本剤）の開発を進め、以下の結果を得た。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）又はピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与した結果、治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群のピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠（以下、PS 4 mg）群に対する優越性、本剤 LD 群のピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠（以下、PS 2 mg）群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ることが検証された。

本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、PS 2 mg を投与中の被験者には本剤 LD を、PS 4 mg を投与中の被験者には本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与した結果、最終評価時［治療期 52 週又は中止時（LOCF）］及び各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。

本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

以上の結果から、本剤の効能・効果については、配合成分であるピタバスタチンカルシウム水和物及びエゼチミブと同様に「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 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2 mg/10 mg 又は 4 mg/10 mg）を食後に経口投与する。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法（案）の設定根拠

生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）では、健康成人男性を対象に、本剤 HD を空腹時又は食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態への食事の影響を評価した。その結果、ピタバスタチン（未変化体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 42.5%低下したが、$AUC_{0\text{-}t}$ には大きな差は認められなかった。また、エゼチミブ（非抱合体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 32.2%上昇したが、$AUC_{0\text{-}t}$ には大きな差は認められなかった。これは各単剤投与時に認めた食事の影響と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件下での投与が可能と判断した。

ピタバスタチンカルシウム水和物は食事の制限なく投与が可能であるが、エゼチミブは食後投与であることから、本剤の用法はエゼチミブの用法に合わせて、食後投与とした。

第 III 相検証試験（K-924-02）では、高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性について、PS 2 mg 又は PS 4 mg を対照として比較検討した。有効性は主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性（最小二乗平均値の差 -12.690% ; $p \leq 0.001$）、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性（最小二乗平均値の差 -11.942% ; $p \leq 0.001$）及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ること（最小二乗平均値の差 -6.420%）が検証された。

第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）では、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与したときの有効性について検討した。治療期 52 週までの有効性は、最終評価時［治療期 52 週又は中止時（LOCF）］及び各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。

以上から、本剤の用法については、「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠を食後に経口投与する。」と設定した。

1.8.2.2.2 用量（案）の設定根拠

ピタバスタチンカルシウムの含量については、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブの併用割合が高い用量として、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 及び 4 mg を選択した。なお、ピタバスタチン及びエゼチミブを併用している患者のうち、ピタバスタチンカルシウムの 1 mg を使用している患者も一定数存在していると推計されるが、動脈硬化性疾患の予防を目的としてピタバスタチンカルシウム 1 mg を投与されている患者において LDL-C の管理目標値を達成できない場合には、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版での推奨に則り、エゼチミブの追加投与の前にピタバスタチンの増量を考慮すべきと考えられることから、本剤に配合するピタバスタチンカルシウムの用量として 1 mg は選択しなかった。

本邦でのエゼチミブの承認用量が 1 日 1 回 10 mg のみであることから、エゼチミブの配合用量を 10 mg とした。

以下に本剤 LD 及び本剤 HD の有効性及び安全性を評価した各試験成績を要約する。

<u>有効性</u>

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、最小二乗平均値の差は本剤 LD 群と PS 2 mg 群で-11.942%（95%CI -15.159%～-8.726 %；$p \leq 0.001$）、本剤 HD 群と PS 4 mg 群では-12.690%（95%CI -15.932%～-9.449%；$p \leq 0.001$）であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。また、本剤 HD 群の本剤 LD 群との最小二乗平均値の差は-6.420%（95%CI -9.642%～-3.197%）であり、本剤 HD 群の変化率は本剤 LD 群の変化率を下回っていた。

各評価時点の、LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、治療期 4 週から 12 週まで、全ての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時［治療期 52 週又は中止時（LOCF）］における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）。また、治療期 4 週から 52 週までの各評価時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-31.33 ± 17.39%であり、いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）、その効果は持続した。

<u>安全性</u>

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

有害事象発現割合は、PS 2 mg 群 16.7%（12/72 例）、PS 4 mg 群 26.4%（19/72 例）、本剤 LD 群 25.0%（18/72 例）、本剤 HD 群 19.4%（14/72 例）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び

本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 0.305、p = 0.428）。

副作用発現割合は、PS 2 mg 群 2.8%（2/72 例）、PS 4 mg 群 6.9%（5/72 例）、本剤 LD 群 5.6%（4/72 例）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 例）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 0.681、p = 1.000）。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

有害事象発現割合は、本剤投与例全体では 59.6%（65/109 例）であり、その内訳は本剤 LD 群では 58.1%（36/62 例）、本剤 HD 群では 61.7%（29/47 例）であった。

副作用発現割合は、本剤投与例全体では 0.9%（1/109 例）であり、その内訳は本剤 LD 群で 0.0%（0/62 例）、本剤 HD 群では 2.1%（1/47 例）であった。

本剤の開発にあたり、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、第 III 相検証試験（K-924-02）では、有効性は治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ることが検証された。本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）では、有効性は最終評価時及び各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。本治験では本剤の安全性に特記すべき問題は認められなかった。

以上から、本剤の用量については「ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2 mg/10 mg 及び 4 mg/10 mg」の 2 用量と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
2.2 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者 ［9.3.1、16.6.2 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
2.3 シクロスポリンを投与中の患者［10.1、16.7.1、16.7.2 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
5.効能又は効果に関連する注意	
5.1 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないこと。	本剤の主たる使用方法は、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはピタバスタチンカルシウム 2 mg 及びエゼチミブ 10 mg の併用治療又はピタバスタチンカルシウム 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg の併用治療からの切り替えであることから注意喚起することとした。
5.2 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
5.3 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
7.用法及び用量に関連する注意	
7.1 以下のピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの成人に対する用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。 **ピタバスタチンカルシウム水和物** 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。 **エゼチミブ** 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。なお、年齢、症状により適宜減量する。	医師がピタバスタチン又はエゼチミブ各単剤の用法及び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。 なお、ピタバスタチンでは小児の家族性高コレステロール血症の用法及び用量が設定されているが、本剤では小児の家族性高コレステロール血症の用法及び用量を設定しないため、成人の用法及び用量に限定して記載した。
7.2 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 2 mg 及びエゼチミブ 10 mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 2 mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2 mg/10 mg）の適用を検討すること。	本剤の主たる使用方法は、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又は 4 mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはピタバスタチンカルシウム 2 mg 及びエゼチミブ 10 mg の併用治療又はピタバスタチンカルシウム 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg の併用治療からの切り替えが想定されることを踏まえて設定した。また、7.2 では本剤 LD、7.3 では本剤 HD の主たる使用方法を明記した。
7.3 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 4 mg 又はピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2 mg/10 mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 4 mg/10 mg）の適用を検討すること。	
7.4 肝障害のある患者に投与する場合には、最大投与量をピタバスタチンカルシウムとして 1 日 2 mg までとする。[9.3.3、16.6.2 参照]	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
7.5 ピタバスタチンは投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、ピタバスタチンカルシウムとして 4 mg に増量する場合には、CK 上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。ピタバスタチンの成人海外臨床試験においてピタバスタチンカルシウムとして 8 mg 以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。［11.1.2 参照］	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
8.重要な基本的注意	
8.1 本剤は、ピタバスタチンカルシウムとして 2 mg あるいは 4 mg とエゼチミブ 10 mg との配合剤であり、ピタバスタチンとエゼチミブ双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。［11.参照］	本剤は、ピタバスタチンとエゼチミブ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。
8.2 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
8.3 ピタバスタチンの単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ピタバスタチンの投与開始時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。［9.3.2、9.3.3、11.1.5 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
8.4 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。	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
8.5 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。	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
8.6 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、胆石症等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。エゼチミブではイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。［15.1、15.2.2 参照］	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
9.特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 糖尿病患者 エゼチミブでは空腹時血糖の上昇が報告されている。	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者 ・甲状腺機能低下症のある患者 ・遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者 ・薬剤性の筋障害の既往歴のある患者 ・アルコール中毒のある患者 ピタ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。［11.1.2 参照］	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
9.2 腎機能障害患者	
9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者 本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。［10.2、11.1.2 参照］	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者 ピタバスタチンの横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。［10.2、11.1.2 参照］	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
9.3 肝機能障害患者	
9.3.1 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者 投与しないこと。これらの患者ではピタ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、肝障害を悪化させるおそれがある。［2.2、16.6.2 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者 投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。［8.3、16.6.2 参照］	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
9.3.3 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1、9.3.2 に該当する患者を除く） ピタバスタチンは主に肝臓に多く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。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。［7.4、8.3、11.1.5、16.6.2 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ピタバスタチンでは、動物実験（ラット）での周産期及び授乳期投与試験（1 mg/kg 以上）において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験（0.3 mg/kg 以上）において母動物の死亡が認められている。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。［2.4 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
9.6 授乳婦 投与しないこと。ピタバスタチンでは、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。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。［2.4 参照］	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
9.8 高齢者 副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。［11.1.2 参照］	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
10.相互作用 ピタバスタチンは肝チトクローム P450（CYP）によりほとんど代謝されない（CYP2C9 でわずかに代謝される）。	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
10.1 併用禁忌(併用しないこと)
<table>
<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>
<tr><td>シクロスポリン
（サンディミュン）
（ネオーラル）
［2.3、11.1.2、16.7.1、16.7.2参照］</td><td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。</td><td>ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの血漿中濃度が上昇（C_{max}6.6 倍、AUC4.6 倍）する。
また、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との報告がある。</td></tr>
</table>
</td><td rowspan="2">ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>
10.2 併用注意(併用に注意すること)
<table>
<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>
<tr><td>フィブラート系薬剤
ベザフィブラート等
［9.2.1、11.1.2、16.7.1参照］</td><td rowspan="2">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。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。</td><td>フィブラート系薬剤、ピタバスタチン、エゼチミブでは、横紋筋融解症が報告されている。
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</td></tr>
<tr><td>ニコチン酸
［9.2.2、11.1.2参照］</td><td>危険因子：腎障害がある場合</td></tr>
<tr><td>陰イオン交換樹脂
コレスチミド
コレスチラミン等
［16.7.2 参照］</td><td>ピタバスタチンの血中濃度が低下する可能性がある。また、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との報告がある。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。</td><td>同時投与によりピタバスタチンの吸収が低下する可能性がある。また、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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

1.8 添付文書（案）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<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>
<tr><td>エリスロマイシン
［ 11.1.2 、16.7.1 参照］</td><td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。</td><td>左記薬剤によりピタバスタチンの肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。</td></tr>
<tr><td>リファンピシン
［16.7.1 参照］</td><td>ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの C_{max} が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。</td><td></td></tr>
<tr><td>クマリン系抗凝固剤
ワルファリン等</td><td>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）の上昇がみられたとの報告がある。併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
</td><td>（前ページからの続き）</td></tr>
<tr><td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［8.1 参照］</td><td>平成 31 年 1 月 17 日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部・第二部 事務連絡「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」の No.55 を参考に、副作用発現時の共通の注意事項を記載した。</td></tr>
</table>

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
11.1 重大な副作用	
11.1.1 過敏症（頻度不明） エゼチミブでは、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。	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って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、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。[7.5、9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.1、10.2 参照]	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
11.1.3 ミオパチー（頻度不明） 広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明） HMG-CoA 還元酵素阻害剤では、近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがある。また、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。	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） AST、ALT の著しい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うこと。[8.3、9.3.3 参照]	ピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。
11.1.6 血小板減少（頻度不明） 血液検査等の観察を十分に行うこと。	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
11.1.7 間質性肺炎（頻度不明） 長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。

1.8 添付文書（案）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒、じん麻疹、紅斑、多形紅斑、血管性浮腫、脱毛、皮膚疼痛</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>口渇、口内乾燥、口内炎、舌炎、嘔気・悪心、嘔吐、逆流性食道炎、胃炎、胃不快感、消化不良、腹痛、腹部膨満感、アミラーゼ上昇、膵炎、胆石症、胆のう炎、鼓腸放屁、便秘、下痢、食欲不振</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT 上昇</td><td>γ-GTP 上昇</td><td>AST 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P 上昇、肝炎</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿</td><td>頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛、ほてり</td></tr>
<tr><td>筋肉注)</td><td></td><td>CK 上昇</td><td>筋肉痛、背部痛、四肢痛、脱力感、筋痙縮、筋力低下、ミオグロビン上昇</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛・頭重感、しびれ、めまい、こわばり感、眠気、不眠、坐骨神経痛、抑うつ、錯感覚</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球増多</td><td>貧血、血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td></td><td>テストステロン低下、アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇、TSH 上昇</td></tr>
</table>

</td><td>本剤の臨床試験成績とピタバスタチン錠及びエゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>倦怠感、疲労感、無力症、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、味覚異常、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽、疼痛、抗核抗体の陽性化、尿潜血、着色尿、尿酸値上昇、血清 K 上昇、血清 P 上昇</td></tr></table> 注）横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。	（前ページからの続き）
14.適用上の注意	
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 31 年 1 月 17 日付 日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」の No.44 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。
15.その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報 複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625 例が 12 週間以内、576 例が 1 年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の 3 倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で 4.5%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で 0.6%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 1.7%であった。CK 上昇（基準値上限の 10 倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブとフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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[1)、2)]。［8.6 参照］	
15.2 非臨床試験に基づく情報	
15.2.1 ピタバスタチンでは、イヌの経口投与試験（3 mg/kg/日以上を 3 ヵ月間、1 mg/kg/日以上を 12 ヵ月間）で白内障の発現が認められている。なお、他の動物（ラット、サル）においては認められていない。	ピタバスタチン錠の添付文書を参考に設定した。
15.2.2 エゼチミブでは、イヌで 1 ヵ月間投与（0.03 mg/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。しかし、300 mg/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。マウスに 2 週間投与（5 mg/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。［8.6 参照］	エゼチミブ錠の添付文書を参考に設定した。

1.8.4 添付文書（案）

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD の添付文書（案）を次頁以降に示す。

1.8.5 参考文献

1) Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. Eur Heart J. 2005; 26: 897-905.

2) McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevozskaya I, Carlson G, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Co-Administration of Fenofibrate and Ezetimibe in Patients With Mixed Hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1584-7.

添付文書（案）
○○年○○月作成（第 1 版）

貯法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

日本標準商品分類番号	872189

HMG-CoA 還元酵素阻害剤/小腸コレステロールトランスポーター阻害剤配合剤
ピタバスタチンカルシウム水和物・エゼチミブ配合錠
処方箋医薬品[注)]

	承認番号	販売開始
配合錠 LD		
配合錠 HD		

リバゼブ®配合錠 LD
リバゼブ®配合錠 HD

LIVAZEBE® Combination Tablets LD·HD

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

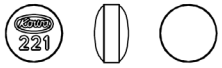
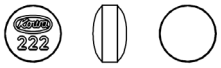
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］
2.3 シクロスポリンを投与中の患者［10.1、16.7.1、16.7.2 参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リバゼブ配合錠 LD	リバゼブ配合錠 HD
有効成分	名称	ピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ	
	分量	1 錠中ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして	
		2.0mg/10.0mg	4.0mg/10.0mg
添加剤		乳糖水和物、クロスポビドン、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸 Mg、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロース Na、ラウリル硫酸 Na、ステアリン酸 Mg、酸化チタン、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウ	
		－	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	リバゼブ配合錠 LD	リバゼブ配合錠 HD
性状	白色、円形のフィルムコーティング錠である。	淡黄色、円形のフィルムコーティング錠である。
外形	 直径 8.1mm 厚さ 4.4mm 重量 218mg	 直径 8.1mm 厚さ 4.4mm 重量 218mg
識別コード	Kowa 221	Kowa 222

4. 効能又は効果
高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

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

6. 用法及び用量
通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg)を食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 以下のピタバスタチンカルシウム水和物とエゼチミブの成人に対する用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。

ピタバスタチンカルシウム水和物
通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4mg までとする。

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。

7.2 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 2mg 及びエゼチミブ 10mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 2mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg）の適用を検討すること。
7.3 原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 4mg 及びエゼチミブ 10mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 4mg 又はピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 4mg/10mg）の適用を検討すること。
7.4 肝障害のある患者に投与する場合には、最大投与量をピタバスタチンカルシウムとして 1 日 2mg までとする。［9.3.3、16.6.2 参照］
7.5 ピタバスタチンは投与量（全身曝露量）の増加に伴い、横紋筋融解症関連有害事象が発現するので、ピタバスタチンカルシウムとして 4mg に増量する場合には、CK 上昇、ミオグロビン尿、筋肉痛及び脱力感等の横紋筋融解症前駆症状に注意すること。ピタバスタチンの成人海外臨床試験においてピタバスタチンカルシウムとして 8mg 以上の投与は横紋筋融解症及び関連有害事象の発現により中止されている。［11.1.2 参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は、ピタバスタチンカルシウムとして 2mg あるいは 4mg とエゼチミブ 10mg との配合剤であり、ピタバスタチンとエゼチミブ双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。［11.参照］
8.2 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
8.3 ピタバスタチンの単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ピタバスタチンの投与開始時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。［9.3.2、9.3.3、11.1.5 参照］
8.4 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。
8.5 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、

薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。

8.6 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、胆石症等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。エゼチミブではイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1、15.2.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇が報告されている。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

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

ピタ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。[11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2、11.1.2 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

ピタバスタチンの横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。[10.2、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害又は胆道閉塞のある患者

投与しないこと。これらの患者ではピタ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、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。エゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[8.3、16.6.2 参照]

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

ピタバスタチンは主に肝臓に多く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。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。[7.4、8.3、11.1.5、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ピタバスタチンでは、動物実験（ラット）での周産期及び授乳期投与試験（1mg/kg 以上）において分娩前又は分娩後の一時期に母動物の死亡が認められている。また、ウサギでの器官形成期投与試験（0.3mg/kg 以上）において母動物の死亡が認められている。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。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。ピタバスタチンでは、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。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。[2.4 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.2 参照]

10. 相互作用

ピタバスタチンは肝チトクローム P450（CYP）によりほとんど代謝されない（CYP2C9 でわずかに代謝される）。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン）（ネオーラル）[2.3、11.1.2、16.7.1、16.7.2 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症等の重篤な有害事象が発現しやすい。また、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの血漿中濃度が上昇（C_{max}6.6 倍、AUC4.6 倍）する。また、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との報告がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート等 [9.2.1、11.1.2、16.7.1 参照]	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。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	フィブラート系薬剤、ピタバスタチン、エゼチミブでは、横紋筋融解症が報告されている。 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 [9.2.2、11.1.2 参照]		危険因子：腎障害がある場合
陰イオン交換樹脂 コレスチミド コレスチラミン等 [16.7.2 参照]	ピタバスタチンの血中濃度が低下する可能性がある。また、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との報告がある。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。	同時投与によりピタバスタチンの吸収が低下する可能性がある。また、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。
エリスロマイシン [11.1.2、16.7.1 参照]	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがある。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	左記薬剤によりピタバスタチンの肝臓への取り込みが阻害されるためと考えられる。
リファンピシン [16.7.1 参照]	ピタバスタチンとの併用によりピタバスタチンの C_{max} が 2.0 倍、AUC が 1.3 倍に上昇したとの報告がある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられたとの報告がある。併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

エゼチミブでは、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。

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って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、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。[7.5、9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.1、10.2 参照]

11.1.3 ミオパチー（頻度不明）

広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

HMG-CoA 還元酵素阻害剤では、近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれることがある。また、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT の著しい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うこと。[8.3、9.3.3 参照]

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行うこと。

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚			発疹、そう痒、じん麻疹、紅斑、多形紅斑、血管性浮腫、脱毛、皮膚疼痛
消化器			口渇、口内乾燥、口内炎、舌炎、嘔気・悪心、嘔吐、逆流性食道炎、胃炎、胃不快感、消化不良、腹痛、腹部膨満感、アミラーゼ上昇、膵炎、胆石症、胆のう炎、鼓腸放屁、便秘、下痢、食欲不振
肝臓	ALT 上昇	γ-GTP 上昇	AST 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇、コリンエステラーゼ上昇、AL-P 上昇、肝炎
腎臓		蛋白尿	頻尿、BUN 上昇、血清クレアチニン上昇
循環器			期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛、ほてり
筋肉[注)]		CK 上昇	筋肉痛、背部痛、四肢痛、脱力感、筋痙縮、筋力低下、ミオグロビン上昇
精神神経系			頭痛・頭重感、しびれ、めまい、こわばり感、眠気、不眠、坐骨神経痛、抑うつ、錯感覚
血液		白血球増多	貧血、血小板減少、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多、グロブリン上昇、クームス試験の陽性化
内分泌			テストステロン低下、アルドステロン低下、アルドステロン上昇、ACTH 上昇、コルチゾール上昇、TSH 上昇
その他			倦怠感、疲労感、無力症、関節痛、浮腫、霧視、眼のちらつき、耳閉感、味覚異常、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽、疼痛、抗核抗体の陽性化、尿潜血、着色尿、尿酸値上昇、血清 K 上昇、血清 P 上昇

注）横紋筋融解症の前駆症状の可能性があるので、観察を十分に行い、必要に応じ投与を中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625 例が 12 週間以内、576 例が 1 年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の 3 倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で 4.5%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で 0.6%、エゼチミブとフェノフィブラート併用群で 1.7%であった。CK 上昇（基準値上限の 10 倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、エゼチミブとフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない[1)、2)]。[8.6 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ピタバスタチンでは、イヌの経口投与試験（3mg/kg/日以上を 3 ヵ月間、1mg/kg/日以上を 12 ヵ月間）で白内障の発現が認められている。なお、他の動物（ラット、サル）においては認められていない。

15.2.2 エゼチミブでは、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。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。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。[8.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 55 例に本剤 HD1 錠又はピタバスタチンカルシウム錠 4mg 及びエゼチミブ錠 10mg 各 1 錠（単剤併用）を、クロ

スオーバー法により空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す[3]。

表　空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（本剤 HD 又は単剤併用）

		$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
ピタバスタチン（未変化体）	本剤 HD	140.745 ±48.794 (55)	64.215 ±29.056 (55)	1.000 [0.50, 2.00] (55)	12.227 ±2.886 (38)
	単剤併用	143.664 ±49.904 (54)	66.353 ±31.811 (54)	1.000 [0.50, 2.00] (54)	14.061 ±4.225 (45)
エゼチミブ（非抱合体）	本剤 HD	89.9823 ±41.0849 (55)	5.7285 ±3.4775 (55)	4.000 [0.50, 12.00] (55)	16.950 ±6.663 (38)
	単剤併用	94.7826 ±43.6560 (54)	6.6849 ±4.6191 (54)	5.000 [0.50, 24.00] (54)	20.199 ±12.952 (41)

$AUC_{0\text{-}t}$, C_{max}, $T_{1/2}$：平均値±標準偏差(例数)

T_{max}：中央値［最小値, 最大値］(例数)

図　ピタバスタチン（未変化体）の空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移（本剤 HD 又は単剤併用）

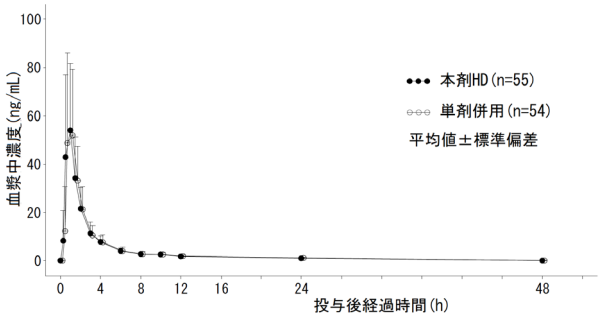
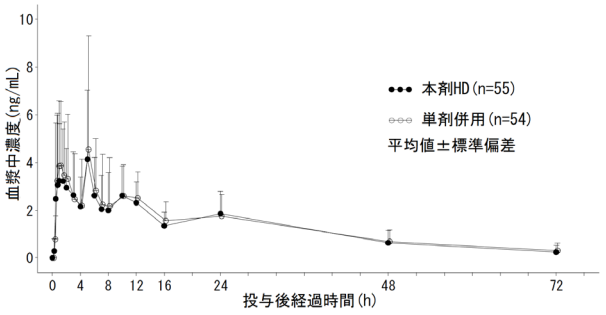


図　エゼチミブ（非抱合体）の空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移（本剤 HD 又は単剤併用）



16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1)ピタバスタチン

健康成人男性 14 例に本剤 HD1 錠を空腹時又は朝食後に単回経口投与したとき、ピタバスタチン（未変化体）の薬物動態に対する食事の影響は、食後投与では空腹時投与に比べ C_{max} が 42.5%低下したが、AUC に大きな差は認められなかった[3]。

(2)エゼチミブ

健康成人男性 14 例に本剤 HD1 錠を空腹時又は朝食後に単回経口投与したとき、エゼチミブ（非抱合体）の薬物動態に対する食事の影響は、食後投与では空腹時投与に比べ C_{max} が 32.2%上昇したが、AUC に大きな差は認められなかった[3]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

(1)ピタバスタチン

ピタバスタチンの血漿蛋白結合率は高く、ヒト血漿及び 4%ヒト血清アルブミンで 99.5～99.6%、0.06%ヒト α_1 酸性糖蛋白で 94.3～94.9%であった[4]（*in vitro*）。

(2)エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ（非抱合体）99.5～99.8%、^{3}H-エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）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[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 ピタバスタチン

(1)代謝経路

ピタバスタチンは、体内でラクトン体への環化、側鎖のβ酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化等により代謝された[6)、7)]（ラット、ウサギ、イヌ）。

(2)血中及び尿中代謝物

健康成人男性にピタバスタチンを投与したとき、血液中では未変化体及び主代謝物であるラクトン体が認められ、その他の代謝物としてはプロパン酸誘導体、8 位水酸化体がわずかに認められた。尿中では未変化体、ラクトン体、デヒドロラクトン体、8 位水酸化体及びこれらの抱合体がいずれもわずかに認められた[8)、9)]。

(3)代謝酵素

ピタバスタチンは、ヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験においてわずかに代謝され、主に CYP2C9 により 8 位水酸化体を生じた[4]（*in vitro*）。

16.4.2 エゼチミブ

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（グルクロン酸抱合体）に代謝される。

外国人健康成人男性 8 例に ^{14}C-エゼチミブカプセル 20mg[注)] を単回経口投与したとき、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（グルクロン酸抱合体）の割合（AUC 比）はそれぞれ 11%及び 82%（合計 93%）であった[10)]。

注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg）である。

16.5 排泄

16.5.1 ピタバスタチン

(1)排泄経路

ピタバスタチンの主たる排泄経路は糞中排泄であった[7]（ラット、イヌ）。

(2)排泄率

健康成人男性各 6 例にピタバスタチンカルシウムとして 2mg、4mg を単回経口投与したとき、尿中排泄率は低く、未変化体で 0.6%未満、ラクトン体で 1.3%未満、合計でも 2%未満であった。また、健康成人男性 6 例にピタバスタチンカルシウムとして 4mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、未変化体及びラクトン体の尿中排泄量は初回から 7 回目の投与まで増加を示さず、投与終了とともに速やかに減少した[11)]。

16.5.2 エゼチミブ

(1)尿・糞中排泄

外国人健康成人男性 8 例に ^{14}C-エゼチミブカプセル 20mg[注)] を単回経口投与したとき、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[10)]。

健康成人男性各 6 例にエゼチミブ 10mg、20mg[注)]、40mg[注)] を単回経口投与したとき、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+グルクロン酸抱合体）排泄率は 8.7～11%であった[12)]。

注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg）である。

(2)胆汁中排泄（腸肝循環）

エゼチミブ(グルクロン酸抱合体)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）[10)、13)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1)ピタバスタチン

腎機能障害（血清クレアチニン基準値上限の 1.5 倍以上 3 倍以下）を有する高コレステロール血症患者 6 例と腎機能が正常な高コレステロール血症患者 6 例にピタバスタチンカルシウムとして 2mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、腎機能障害患者の投与 7 日目の血漿中濃度は腎機能正常者に比し C_{max} で 1.7 倍、AUC で 1.9 倍を示した[14]。

(2)エゼチミブ

重度の外国人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）にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、外国人健康成人 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（グルクロン酸抱合体）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[13]。

16.6.2 肝機能障害患者

(1)ピタバスタチン

外国人肝硬変患者 12 例と外国人健康成人 6 例にピタバスタチンカルシウムとして 2mg を単回経口投与したとき、血漿中濃度は健康成人に比し Child-Pugh grade A の患者では C_{max} で 1.3 倍、AUC で 1.6 倍、Child-Pugh grade B の患者では C_{max} で 2.7 倍、AUC で 3.9 倍を示した[15]。［2.2、7.4、9.3.1-3 参照］

肝機能障害患者（脂肪肝）6 例と肝機能正常者 6 例に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 2mg を 7 日間反復経口投与したとき、薬物動態への影響は少なかった[16]。［7.4 参照］

(2)エゼチミブ

軽度、中等度又は重度の外国人慢性肝機能障害患者各 4 例と外国人健康成人 8 例にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して中等度及び重度の肝機能障害患者においては、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の AUC は 4.8～5.8 倍高値であり、血漿中エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）濃度の AUC は肝機能障害の重症度に応じて 1.7～4 倍高値であった[13]。［9.3.1-3 参照］

16.6.3 高齢者

(1)ピタバスタチン

高齢男性 6 例（年齢 65～71 歳）と非高齢男性 5 例（年齢 22～24 歳）に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 2mg を 5 日間反復経口投与したとき、両群の薬物動態パラメータに差は認められなかった[8]。

(2)エゼチミブ

高齢者 12 例（年齢 65～75 歳）にエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、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（グルクロン酸抱合体）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[17]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ピタバスタチン

(1)シクロスポリン

健康成人男性 6 例に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 2mg を 6 日間反復経口投与し、6 日目の投与 1 時間前にシクロスポリン 2mg/kg を単回経口投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で 6.6 倍、AUC で 4.6 倍に上昇した[18]。［2.3、10.1 参照］

(2)エリスロマイシン

外国人健康成人 18 例に 1 日 4 回エリスロマイシン 500mg を 6 日間反復経口投与し、4 日目の朝にピタバスタチンとして 4mg を併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で 3.6 倍、AUC で 2.8 倍に上昇した[19]。［10.2 参照］

(3)リファンピシン

外国人健康成人 18 例に 1 日 1 回リファンピシン 600mg を 15 日間反復経口投与し、11～15 日目に 1 日 1 回ピタバスタチンとして 4mg を併用投与したとき、単独投与と比しピタバスタチンの血漿中濃度は C_{max} で 2.0 倍、AUC で 1.3 倍に上昇した[20]。［10.2 参照］

(4)フィブラート系薬剤

外国人健康成人 24 例に 1 日 1 回ピタバスタチンカルシウムとして 4mg を 6 日間反復経口投与し、8 日目からフェノフィブラート又はゲムフィブロジルを 7 日間併用投与したとき、ピタバスタチンの血漿中濃度（AUC）はフェノフィブラートで 1.2 倍、ゲムフィブロジルで 1.4 倍に上昇した[21]。［10.2 参照］

(5)*In vitro* 試験

ピタバスタチンは CYP 分子種のモデル基質に対する阻害試験では、CYP2C9 の基質のトルブタミド、CYP3A4 の基質のテストステロンの代謝に影響しなかった[4]。また、ピタバスタチンの肝臓への取り込みに有機アニオントランスポーター OATP1B1（OATP-C/OATP2）が関与しており、シクロスポリン、エリスロマイシン及びリファンピシンによって取り込みが阻害された[22]。［10.2 参照］

16.7.2 エゼチミブ

(1)チトクローム P450 酵素系への影響

外国人健康成人 12 例にエゼチミブ 20mg 注）と各種チトクローム 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[5]。

注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg）である。

(2)コレスチラミンによる影響

外国人成人 8 例（LDL-コレステロール値≧130mg/dL）にコレスチラミン 4g（1 日 2 回）とエゼチミブ 10mg（1 日 1 回）を 14 日間併用投与したとき、血漿中総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）濃度の AUC が低下した。エゼチミブ単独投与と比較したコレスチラミン併用投与時の相対的バイオアベイラビリティは 45%であった[5]。［10.2 参照］

(3)フェノフィブラートとの相互作用

外国人成人 8 例（LDL-コレステロール値≧130mg/dL）に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 14 日間併用投与したとき、血漿中総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）濃度の C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 64%及び 48%上昇したが、臨床上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]。

(4)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（75～150mg1 日 2 回）のシクロスポリン製剤を服用中の外国人腎移植患者 8 例にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、血漿中総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）濃度の AUC は健康成人と比較して約 3.4 倍高値を示した[23]。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤による治療を受けていた外国人患者 1 例にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、血漿中総エゼチミブ濃度の AUC が健康成人と比較して約 12 倍に上昇した報告がある[5]。外国人健康成人 12 例にエゼチミブ 20mg 注）を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、7 日目にシクロスポリン製剤 100mg を単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度の C_{max} 及び AUC はシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ 10%及び 15%上昇した[24]。［2.3、10.1 参照］

注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム／エゼチミブとして 2mg/10mg 又は 4mg/10mg）である。

(5)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、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）を併用したとき、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 を併用したとき、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[5]。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、血漿中総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）濃度の AUC への影響は認められなかったが、C_{max} は 55.9ng/mL から 37.1ng/mL に低下した[5]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相検証試験

高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD 若しくはピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間投与した実薬対照二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。

治療期 12 週時の LDL-コレステロール（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、MMRM（Mixed model for repeated measurements）により、本剤 HD 群のピタバスタチンカルシウム 4mg 群に対する優越性、本剤 LD 群のピタバスタチンカルシウム 2mg 群に対する優越性及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ることが検証された。

表　治療期 12 週時の LDL-コレステロール（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

		PS2mg	PS4mg	本剤 LD	本剤 HD
ベースライン (mg/dL)		166.18 ±19.11 (n=72)	162.14 ±21.94 (n=72)	168.92 ±19.88 (n=72)	167.01 ±19.51 (n=72)
最終評価 12 週時 (mg/dL)		100.24 ±15.61	88.73 ±16.92	81.48 ±21.18	69.99 ±14.16
変化率 (%)		−39.481 (−41.752, −37.209)	−45.152 (−47.439, −42.866)	−51.423 (−53.700, −49.146)	−57.843 (−60.130, −55.556)
群間差	vs.PS2mg	−	−	−11.942**a (−15.159, −8.726)	−
	vs.PS4mg	−	−	−	−12.690**a (−15.932, −9.449)
	vs.本剤 LD	−	−	−	−6.420 (−9.642, −3.197)

PS: ピタバスタチンカルシウム

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又は最小二乗平均値の差（95%信頼区間）を示した。

a: Model (MMRM): 投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-コレステロールのベースライン値を共変量とした解析モデル。4 週、8 週では各群 72 例、12 週では PS2mg 群、PS4mg 群、本剤 LD 群は 72 例、本剤 HD 群 70 例の被験者のデータが解析モデルに含まれる。

**: $p \leq 0.01$

本剤投与による副作用発現割合は、本剤 LD 群 5.6%（4/72 例）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 例）であった。主な副作用は ALT 増加（本剤 LD 群 1.4%（1/72 例）、本剤 HD 群 5.6%（4/72 例））等であった[25]。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

ピタバスタチンカルシウム 2mg 又は 4mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 52 週間投与したとき、最終評価時の LDL-コレステロール（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（LOCF(Last observation carried forward)法を適用）は、本剤投与例全体−30.28±14.30%（平均値±標準偏差（以下同様）、n=109）、本剤 LD 群−29.50±11.71%（n=62）、本剤 HD 群−31.32±17.20%（n=47）であった。また、治療期 4 週から 52 週までの各時点では、本剤投与例全体−26.68±15.52%～−30.38±14.48%、本剤 LD 群−25.55±14.45%～−30.62±11.13%、本剤 HD 群−26.93±15.16%～−31.33±17.39%であり、その効果は持続した。

副作用発現割合は、本剤投与例全体で 0.9%（1/109 例）であり、その内訳は本剤 HD 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.1%（1/47 例）であった[26]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ピタバスタチン

ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓の LDL 受容体の発現が促進し、血液中から肝臓への LDL の取り込み促進により血漿総コレステロールが低下する。また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により血液中への VLDL 分泌が減少し、血漿トリグリセリドが低下する。

(1)LDL 受容体発現促進作用

ピタバスタチンは、ヒト肝癌由来細胞（HepG2 細胞）において LDL 受容体 mRNA の発現を促進し、LDL の結合量、取り込み量、アポ B 分解量が増加した[27),28)]（*in vitro*）。また、経口投与により用量依存的に LDL 受容体の発現を促進した[29)]（モルモット）。

(2)VLDL 分泌低下作用

ピタバスタチンの経口投与により、VLDL-トリグリセリドの分泌は有意に低下した[29)]（モルモット）。

18.1.2 エゼチミブ

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[30)−33)]。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[34)−36)]。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 週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し 54%阻害した[37)]。

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[32)]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[38)−40)]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[30)]。

18.2 薬理作用

18.2.1 ピタバスタチン

(1)HMG-CoA 還元酵素阻害作用

ピタバスタチンは、ラット肝ミクロゾームを用いた試験において、HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害し、阻害作用の IC_{50} 値は 6.8nM であった[41)]（*in vitro*）。

(2)コレステロール合成阻害作用

ピタバスタチンは、HepG2 細胞を用いた試験において、コレステロール合成を濃度依存的に阻害した[27)]（*in vitro*）。また、経口投与した場合のコレステロール合成阻害作用は肝臓に選択的であった[41)]（ラット）。

(3)血漿脂質低下作用

ピタバスタチンの経口投与により、血漿総コレステロール、血漿トリグリセリドは有意に低下した[29),41)](モルモット、イヌ)。

(4)脂質蓄積及び内膜肥厚抑制作用

ピタバスタチンは、酸化 LDL を負荷したマクロファージ（マウス単球由来株細胞）においてコレステロールエステルの蓄積を抑制した[42)]（*in vitro* ）。また、経口投与により頚動脈擦過モデルにおける内膜肥厚を有意に抑制した[43)]（ウサギ）。

18.2.2 エゼチミブ

(1)血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ及びアカゲザルを用いて、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[32)、33)]。

(2)粥状動脈硬化病変進展抑制作用

エゼチミブは反復混餌投与により粥状動脈硬化モデルにおける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（マウス）[31)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

ピタバスタチンカルシウム水和物

一般的名称：ピタバスタチンカルシウム水和物
(Pitavastatin Calcium Hydrate)

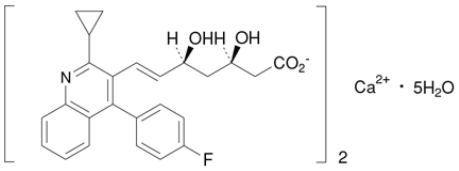
化　学　名：Monocalcium bis{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate}pentahydrate

分　子　式：$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8 \cdot 5H_2O$

分　子　量：971.06

性　　状：白色～微黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。結晶多形が認められる。

化学構造式：



エゼチミブ

一般的名称：エゼチミブ（Ezetimibe）

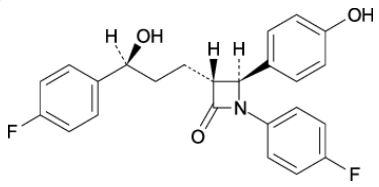
化　学　名：(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

分　子　式：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分　子　量：409.43

性　　状：白色の粉末で、エタノール（95）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

〈リバゼブ配合錠 LD〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

〈リバゼブ配合錠 HD〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

23. 主要文献

1)Farnier M, et al.: Eur Heart J. 2005; 26: 897-905.
2)McKenney JM, et al.: J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1584-7.
3)興和（株）社内資料：生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（○年○月○日承認、CTD2.7.6.1）
4)Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 415-24.
5)Kosoglou T, et al.: Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 467-94.
6)Kojima J, et al.: Biol Pharm Bull. 1999; 22: 142-50.
7)Fujino H, et al.: 薬物動態. 1999; 14: 79-91.
8)中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 957-70.
9)興和(株)社内資料: 健康成人男性における代謝物(リバロ錠 1mg・2mg: 2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ.3.(1))
10)Patrick JE, et al.: Drug Metab Dispos. 2002; 30: 430-7.
11)中谷矩章他.: 臨床医薬. 2001; 17: 741-66.
12)深瀬広幸他.: 臨床医薬. 2007; 23: 397-406.
13)藤原豊博.: 薬理と治療. 2008; 36: 81-116.
14)再審査報告書: 製造販売後臨床試験(リバロ錠 1mg・2mg: 2013 年 12 月 19 日再審査結果公表)
15)興和(株)社内資料: 肝硬変患者における薬物動態(リバロ錠 1mg・2mg: 2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ.4.(3))
16)森治樹他.: 臨床医薬. 2003; 19: 371-9.
17)三上洋他.: 臨床医薬. 2007; 23: 427-35.
18)蓮沼智子他.: 臨床医薬. 2003; 19: 381-9.
19)興和(株)社内資料: エリスロマイシンとの相互作用
20)興和(株)社内資料: リファンピシンとの相互作用
21)Mathew P.: 診療と新薬. 2003; 40: 779-85.
22)Hirano M, et al.: Drug Metab Dispos. 2006; 34: 1229-36.
23)Bergman AJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 328-36.
24)Bergman AJ, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 321-7.
25)興和（株）社内資料：第 III 相検証試験（○年○月○日承認、CTD2.7.6.3）
26)興和（株）社内資料：第 III 相 52 週長期投与試験（○年○月○日承認、CTD2.7.6.4）
27)Morikawa S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2000; 7:138-44.
28)中川俊次他.: 薬理と治療. 2001; 29: 51-7.
29)Suzuki H, et al.: Atherosclerosis. 1999; 146: 259-70.
30)van Heek M, et al.: Br J Pharmacol. 2001; 134: 409-17.
31)Davis HR Jr, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 2032-8.
32)Davis HR Jr, et al.: Metabolism. 2001; 50: 1234-41.
33)van Heek M, et al.: Eur J Pharmacol. 2001; 415: 79-84.
34)Altmann SW, et al.: Science. 2004; 303: 1201-4.
35)Davis HR Jr, et al.: J Biol Chem. 2004; 279: 33586-92.
36)Garcia-Calvo M, et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 8132-7.
37)Sudhop T, et al.: Circulation. 2002; 106: 1943-8.
38)Davidson MH, et al.: J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 2125-34.
39)Melani L, et al.: Eur Heart J. 2003; 24: 717-28.
40)Ballantyne CM, et al.: Circulation. 2003; 107: 2409-15.
41)Aoki T, et al.: Arzneimittelforschung. 1997; 47: 904-9
42)興和(株)社内資料: 脂質蓄積抑制作用(リバロ錠 1mg・2mg: 2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ホ.1.(3))
43)Kitahara M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1998; 77: 117-28.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14
電話 0120-508-514
03-3279-7587
受付時間 9：00～17：00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社　東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.9
一般的名称に係る文書

興和株式会社

目次

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

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 ピタバスタチンカルシウム水和物

1.9.1.1 一般的名称（JAN）

一般的名称は、平成 14 年 4 月 11 日付医薬審発第 0411001 号により通知された。

JAN：（日本名）ピタバスタチンカルシウム

（英名）Pitavastatin Calcium

化学名：

(+)-monocalcium bis {(3*R*,5*S*,6*E*) -7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate}

なお、ピタバスタチンカルシウムは、第十六改正日本薬局方第二追補によりピタバスタチンカルシウム水和物として収載されている。

和名：ピタバスタチンカルシウム水和物

英名：Pitavastatin Calcium Hydrate

化学名：

Monocalcium bis{(3*R* ,5*S* ,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4- (4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept- 6-enoate}pentahydrate

1.9.1.2 国際一般名称（INN）

国際一般名称は、r-INN List45（WHO Drug Information，Vol.15，No.1，2001）に収載された。

INN：pitavastatin

1.9.2 エゼチミブ

1.9.2.1 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

1.9.2.2 国際一般名称（INN）

国際一般名称は、r-INN List45（WHO Drug Information，Vol.15，No.1，2001）に収載された。

INN：ezetimibe

リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 1 部（モジュール 1）

1.10
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

興和株式会社

目次

1.10 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

「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」（H10.3.18 医薬審第 268 号）に従い表 1.10-1 に示した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2 mg/10 mg 又は 4 mg/10 mg）食後に経口投与する</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名（有効成分・分量）：
リバゼブ配合錠 LD（ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ・1 錠中ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2.0 mg/10.0 mg）
リバゼブ配合錠 HD（ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ・1 錠中ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 4.0 mg/10.0 mg）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>参考：ピタバスタチンカルシウム水和物
ただし、投与量はピタバスタチンカルシウムとしての分量
<u>単回投与（急性）</u>
概略の致死量 (mg/kg)　経口
ラット♂　500～1000
ラット♀　250～500
イヌ♂　50～100

<u>反復投与（亜急性及び慢性）</u>
動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 (mg/kg/日) / 無毒性量 (mg/kg/日) / 主な所見
ラット / 1 ヵ月 / 経口 / 2, 10, 50, 100 / 2 / ≥ 10: 前胃粘膜の肥厚 ≥ 50: ChE/AST/ALT ↑, 骨格筋の変性壊死
イヌ / 3 ヵ月 / 経口 / 1, 3, 10 / 1 / ≥ 3: AST/ALT ↑, 肺障害, 水晶体白濁
ラット / 6 ヵ月 / 経口 / 0.3, 1, 3, 10 / 1 / ≥ 3: 前胃粘膜の肥厚
サル / 6 ヵ月 / 経口 / 0.5, 1, 3, 6 / 3 / 6: 近位尿細管上皮の軽微な腫脹
イヌ / 12 ヵ月 / 経口 / 0.3, 1, 3 / 0.3 / ≥ 1: 水晶体白濁 3: AST/ALT/ALP ↑, 肺障害</td></tr>
</table>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>毒性</td><td>参考：エゼチミブ
<u>単回投与（急性）</u>
概略の致死量 (mg/kg)　経口
マウス　＞5000
ラット　＞5000
イヌ　＞3000

<u>反復投与（亜急性及び慢性）</u>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 ヵ月</td><td>経口</td><td>20～1500</td><td>1500</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>3 ヵ月</td><td>経口</td><td>3～1000</td><td>1000</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6 ヵ月</td><td>経口</td><td>♂150～1500
♀50～500</td><td>♂1500
♀250</td><td>♂なし
♀500: AST↑</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>6, 12 ヵ月</td><td>経口</td><td>30～300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）10/253（4.0%）

<u>副作用の種類　例数</u>
排便障害　1

<u>臨床検査値異常の種類　例数</u>
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加　1
白血球数増加　1
尿中蛋白陽性　1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加　1</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>興和株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

リバゼブ配合錠LD・リバゼブ配合錠HD

第1部（モジュール1）

1.12

添付資料一覧

興和株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（ピタバスタチンカルシウム水和物）
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.1.1 名称
該当なし。

3.2.S.1.2 構造
該当なし。

3.2.S.1.3 一般特性
該当なし。

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.1 製造業者
該当なし。

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
該当なし。

3.2.S.2.3 原材料の管理
該当なし。

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
該当なし。

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
該当なし。

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯
該当なし。

3.2.S.3 特性
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明
該当なし。

3.2.S.3.2 不純物
該当なし。

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.1 規格及び試験方法
該当なし。

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）
該当なし。

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション
該当なし。

3.2.S.4.4 ロット分析
該当なし。

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
該当なし。

3.2.S.5 標準品又は標準物質
該当なし。

3.2.S.6 容器及び施栓系
該当なし。

3.2.S.7 安定性
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論
該当なし。

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施
該当なし。

3.2.S.7.3 安定性データ
該当なし。

1.12 添付資料一覧

第3部
3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（エゼチミブ）
3.2.S.1 一般情報
3.2.S.1.1 名称

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.1.1-1	-	3.2.S.1.1 名称（エゼチミブ、[redacted]	評価	海外

3.2.S.1.2 構造

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.1.2-1	-	3.2.S.1.2 構造（エゼチミブ、[redacted]	評価	海外

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.1.3-1	-	3.2.S.1.3 一般特性（エゼチミブ、[redacted]	評価	海外

3.2.S.2 製造
3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.2.1-1	-	3.2.S.2.1 製造業者（エゼチミブ、[redacted]	評価	国内、海外

1.12 添付資料一覧

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
該当なし。

3.2.S.2.3 原材料の管理
該当なし。

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
該当なし。

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
該当なし。

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯
該当なし。

1.12 添付資料一覧

3.2.S.3 特性
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.3.1-1	-	3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（エゼチミブ、[redacted]）	評価	海外

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.3.2-1	-	3.2.S.3.2 不純物（エゼチミブ、[redacted]）	評価	国内、海外

3.2.S.4 原薬の管理
3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.4.1-1	-	3.2.S.4.1 規格及び試験方法（エゼチミブ、[redacted]）	評価	国内、海外

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.4.2-1	-	3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（エゼチミブ、[redacted]）	評価	国内、海外

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.4.3-1	-	3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（エゼチミブ、[redacted]）	評価	国内、海外
3.2.S.4.3-2	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（類縁物質 操作方法1）	評価	海外

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.3-3	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（類縁物質 操作方法2）	評価	海外
3.2.S.4.3-4	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（類縁物質 操作方法3）	評価	海外
3.2.S.4.3-5	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（類縁物質 操作方法4）	評価	海外
3.2.S.4.3-6	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（残留溶媒（A法: [redacted]）	評価	海外
3.2.S.4.3-7	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（残留溶媒（B法: [redacted]））	評価	海外

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.3-8	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（[redacted]）	評価	海外
3.2.S.4.3-9	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（[redacted]）	評価	海外
3.2.S.4.3-10	[redacted]	エゼチミブの分析法バリデーション（定量法）	評価	海外
3.2.S.4.3-11	[redacted]	別紙規格エゼチミブの分析法バリデーション（純度試験（1）類縁物質）	評価	海外
3.2.S.4.3-12	[redacted]	別紙規格エゼチミブの分析法バリデーション（純度試験（2）鏡像異性体及びジアステレオマー）	評価	海外
3.2.S.4.3-13	E20[redacted]/6536	別紙規格エゼチミブの分析法バリデーション（純度試験（3）残留溶媒（[redacted]））	評価	国内
3.2.S.4.3-14	[redacted]	別紙規格エゼチミブの分析法バリデーション（定量法）	評価	海外

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.4.4-1	-	3.2.S.4.4 ロット分析（エゼチミブ、[redacted]	評価	国内、海外

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.4.5-1	-	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（エゼチミブ、[redacted]	評価	国内、海外

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.5-1	-	3.2.S.5 標準品又は標準物質（エゼチミブ、[redacted]	評価	国内、海外

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.6-1	-	3.2.S.6 容器及び施栓系（エゼチミブ、[redacted]	評価	海外

1.12 添付資料一覧

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.7.1-1	-	3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（エゼチミブ、[redacted]）	評価	海外

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.7.2-1	-	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エゼチミブ、[redacted]）	評価	海外

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.S.7.3-1	-	3.2.S.7.3 安定性データ（エゼチミブ、[redacted]）	評価	海外

1.12 添付資料一覧

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.1-1	-	3.2.P.1 製剤及び処方（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.2.1-1	-	3.2.P.2.1 製剤成分（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
	-	3.2.P.2.2 製剤（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
	-	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
	-	3.2.P.2.4 容器及び施栓系（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
	-	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
	-	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.3.1-1	-	3.2.P.3.1 製造者（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.3.2-1	-	3.2.P.3.2 製造処方（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.3.3-1	-	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.3.4-1	-	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.3.5-1	-	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.1-1	-	3.2.P.4.1 規格及び試験方法（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.2-1	-	3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.3-1	-	3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.4-1	-	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.5-1	-	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.4.6-1	-	3.2.P.4.6 新規添加剤（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.1-1	-	3.2.P.5.1 規格及び試験方法（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.2-1	-	3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.3-1	-	3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
3.2.P.5.3-2	E20[redacted]/6529	K-924製剤の分析法バリデーション（純度試験 類縁物質）	評価	国内
3.2.P.5.3-3	E20[redacted]/6547	K-924製剤の照会事項対応(純度試験 類縁物質の再解析)	評価	国内
3.2.P.5.3-4	E20[redacted]/6530	K-924製剤の分析法バリデーション（溶出性（1））	評価	国内
3.2.P.5.3-5	E20[redacted]/6531	K-924製剤の分析法バリデーション（溶出性（2））	評価	国内
3.2.P.5.3-6	E20[redacted]/6528	K-924製剤の分析法バリデーション（確認試験及び定量法）	評価	国内

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.4-1	-	3.2.P.5.4 ロット分析（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.5-1	-	3.2.P.5.5 不純物の特性（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.5.6-1	-	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内
3.2.P.5.6-2	[redacted]2005[redacted]9[redacted]1	K-924の微生物限度試験（試験法の適合性試験）	評価	国内
3.2.P.5.6-3	E20[redacted]/6532	K-924製剤の分析法バリデーション（水分）	評価	国内

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.6-1	-	3.2.P.6 標準品又は標準物質（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.7-1	-	3.2.P.7 容器及び施栓系（リバゼブ配合錠LD・リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.8.1-1	-	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.8.2-1	-	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.P.8.3-1	-	3.2.P.8.3 安定性データ（リバゼブ配合錠LD、リバゼブ配合錠HD、錠剤）	評価	国内

1.12 添付資料一覧

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.A.1-1	-	3.2.A.1 製造施設及び設備（リバゼブ配合錠LD・リバゼブ配合錠HD、興和株式会社・[redacted]）	評価	国内

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.A.2-1	-	3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（リバゼブ配合錠LD・リバゼブ配合錠HD、錠剤、興和株式会社・[redacted]）	評価	国内

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.A.3-1	-	3.2.A.3 添加剤	評価	国内

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
3.2.R-1	-	各極の要求資料	評価	国内

3.3 参考文献

該当なし。

1.12 添付資料一覧

第4部
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
該当なし。

4.2.1.2 副次的薬理試験
該当なし。

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当なし。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
該当なし。

4.2.2.2 吸収
該当なし。

4.2.2.3 分布
該当なし。

4.2.2.4 代謝
該当なし。

4.2.2.5 排泄
該当なし。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
該当なし。

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当なし。

4.2.3.2 反復投与毒性試験
該当なし。

4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験
該当なし。

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験
該当なし。

4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
該当なし。

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
該当なし。

4.2.3.4.3 その他の試験
該当なし。

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当なし。

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
該当なし。

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当なし。

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
該当なし。

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
該当なし。

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当なし。

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当なし。

4.2.3.7.4 依存性試験
該当なし。

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当なし。

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）
4.2.3.7.6-1	E20[redacted]/6541	K-924のDNA反応性（変異原性）不純物の評価	参考	国内

4.2.3.7.7 その他の試験
該当なし。

1.12 添付資料一覧

4.3 参考文献

資料番号	著名、文献名、発行年、巻（号）、頁	報種類（国内、海外）
4.3-1	Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, Burrier RE, Watkins RW. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in dogs. Metabolism. 2001; 50 (10): 1234-41.	—
4.3-2	Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, et al. Lowdensity lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J. 2017; 38 (29): 2264-76.	—
4.3-3	Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (5): 467-94.	—
4.3-4	興和株式会社. リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg 申請資料概要：血漿脂質低下作用（2003年7 月17 日承認、ホ. 薬理作用）.	—
4.3-5	Hawes BE, O'Neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Jr, Graziano MP, et al. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with niemann-pick C1 like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. Mol Pharmacol. 2007; 71 (1): 19-29.	—
4.3-7	Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002; 106 (15): 1943-8.	—
4.3-8	van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. Br J Pharmacol. 2001; 134 (2): 409-17.	—
4.3-9	Davis HR, Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21 (12): 2032-8.	—
4.3-10	興和株式会社. リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg 申請資料概要：吸収部位[2003 年7 月17日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 2.(1)-2)].	—
4.3-11	Kimata H, Fujino H, Koide T, Yamada Y, Tsunenari Y, Yanagawa Y. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor HMG-CoA reductase (1): Absorption, distribution, metabolism and excretion in rats. Xenobio Metabol Dispos. 1998; 13 (5): 484-98.	—
4.3-12	Fujino H, Nakai D, Nakagomi R, Saito M, Tokui T, Kojima J. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase. Arzneimittelforschung/DrugRes. 2004; 54 (7): 382-8.	—
4.3-13	Fujino H, Kojima J, Yamada Y, Kanda H, Kimata H. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor HMG-CoA reductase (4): interspecies variation in laboratory animals and humans. Xenobio Metabol Dispos. 1999; 14 (2): 79-91.	—
4.3-14	Yamazaki H, Fujino H, Kanazawa M, Tamaki T, Sato F, Suzuki M, et al. Pharmacological and pharmacokinetic features and clinical effects of pitavastatin (Livalo Tablet). Nihon Yakurigaku Zasshi. 2004; 123 (5): 349-62.	—
4.3-15	Fujino H, Yamada I, Shimada S, Yoneda M, Kojima J. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. Xenobiotica. 2003; 33 (1): 27-41.	—
4.3-16	Schirris TJJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JAM, Russel FGM. Statin lactonization by uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs). Mol Pharm. 2015; 12 (11): 4048-55.	—

1.12 添付資料一覧

4.3-17	興和株式会社. リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg, リバロ錠4 mg, リバロOD錠1 mg, リバロOD錠2 mg, リバロOD錠4 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020年12月改訂（第31版）.	–
4.3-18	興和株式会社. リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg 申請資料概要：尿及び糞中への排泄[2003年7 月17 日承認、へ．吸収、分布、代謝、排泄 2.(4)-1)].	–
4.3-19	Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos . 2002; 30 (4): 430-7.	–
4.3-20	藤原豊博. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ（ゼチーア）錠の基礎と臨床. 薬理と治療. 2008; 36: 81-116.	–
4.3-21	van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. Eur J Pharmacol. 2001; 415 (1): 79-84.	–
4.3-22	リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg 申請資料：定量分析法（平成15 年7 月17 日承認、へ．吸収、分布、代謝、排泄 1.(2)）興和株式会社.	–
4.3-23	Heek MV, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. Br J Pharmacol. 2000; 129 (8): 1748-54.	–
4.3-24	Fujino H, Yamada I, Kojima J, Hirano M, Matsumoto M, Yoneda M. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (5): In vitro metabolism and plasma protein binding in animals and human. Xenobio Metabol Dispos. 1999; 14 (6): 415-24.	–
4.3-25	Fujino H, Morikawa S, Kanda H, Kimata H. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (3) : Foeto placental transfer and mammary excretion after oral administration in rats. Xenobio Metabol Dispos. 1998; 13 (5): 508-15.	–
4.3-26	Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. Drug Metab Dispos. 2006; 34 (7): 1229-36.	–
4.3-27	Kojima J, Fujino H, Abe H, Yoshimura M, Kanda H, Kimata H. Identification of metabolites of NK-104, an HMG-CoA reductase inhibitor, in rat, rabbit and dog bile. Biol Pharm Bull. 1999; 22 (2): 142-50.	–
4.3-28	Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme a reductase. Effects on drugmetabolizing systems in rats and humans. Arzneimittelforschung. 2002; 52 (10): 745-53.	–
4.3-29	リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg 申請資料：胆汁中排泄（平成15 年7 月17 日承認、へ．吸収、分布、代謝、排泄 2.(4)-2）） 興和株式会社.	–
4.3-30	Kojima J, Ohshima T, Yoneda M, Sawada H. Effect of Biliary Excretion on the Pharmacokinetics of Pitavastatin (NK-104) in Dogs. Xenobio Metabol and Dispos. 2001; 16 (6): 497-502.	–
4.3-31	Fujino H, Shimada S, Yamada I, Hirano M, Tsunenari Y, Kojima J. Studies on the interaction between fibrates and statins using human hepatic microsomes. Arzneimittelforschung/DrugRes. 2003; 53 (10): 701-7.	–
4.3-32	Oswald S, König J, Lütjohann D, Giessmann T, Kroemer HK, Rimmbach C, et al. Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1. Pharmacogenet Genomics. 2008; 18 (7): 559-68.	–

1.12 添付資料一覧

4.3-33	Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80 (6): 565-81.	–
4.3-34	Oswald S, Koll C, Siegmund W. Disposition of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in mdr1a/b (-/-) mice. J Pharm Sci. 2007; 96 (12): 3478-84.	–
4.3-35	Oswald S, Haenisch S, Fricke C, Sudhop T, Remmler C, Giessmann T, et al. 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. Clin Pharmacol Ther. 2006; 79 (3): 206-17.	–
4.3-36	Oswald S, Scheuch E, Cascorbi I, Siegmund W. 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. J Chromatogr B. 2006; 830: 143-50.	–
4.3-37	Oswald S, Westrup S, Grube M, Kromer HK, Weitschies W, Siegmund W. Disposition and sterollowering effect of ezetimibe in multidrug resistance-associated protein 2-deficient rats. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 318 (3): 1293-9.	–
4.3-38	Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, Wegner D, Rosskopf D, Weitschies W, et al. Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80 (5): 477-85.	–
4.3-39	リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg 申請資料：肝障害時の薬物動態（平成15 年7 月17 日承認、へ．吸収、分布、代謝、排泄 2.(5)-1）） 興和株式会社.	–

1.12 添付資料一覧

第5部
5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.2-1	臨床試験一覧表	—	—

1.12 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報
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
該当なし。

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.1.2-1	K-924-01	K-924 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験	評価	国内	有
5.3.1.2-2	[redacted]998[redacted]116	LC/MS/MSを用いたヒト血漿中pitavastatin及びpitavastatin lactoneの濃度測定法バリデーション	評価	国内	無
5.3.1.2-3	[redacted]998[redacted]127	ヒト血漿中のpitavastatin及びpitavastatin lactoneの長期保存安定性	評価	国内	無
5.3.1.2-4	[redacted]998[redacted]157	LC/MS/MSを用いたヒト血漿中pitavastatin及びpitavastatin lactoneの濃度測定法のパーシャルバリデーション試験	評価	国内	無
5.3.1.2-5	[redacted]998[redacted]203	LC/MS/MSを用いたヒト血漿中並びに尿中pitavastatin及びpitavastatin lactoneの濃度測定法のパーシャルバリデーション試験	評価	国内	無
5.3.1.2-6	[redacted]998[redacted]265	ヒト血漿中Ezetimibe及びEzetimibe glucuronide濃度測定法バリデーション試験	評価	国内	無
5.3.1.2-7	[redacted]998[redacted]265[redacted]01	ヒト血漿中Ezetimibe及びEzetimibe glucuronide濃度測定法パーシャルバリデーション	評価	国内	無

1.12 添付資料一覧

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

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.1.3-1	E20[redacted]/6506	K-924 HD錠の生物学的同等性試験（標準製剤の選定）	評価	国内	無
5.3.1.3-2	E20[redacted]/6509	K-924 HD錠の生物学的同等性試験（溶出試験）	評価	国内	無
5.3.1.3-3	E20[redacted]/6519	K-924 LD錠の生物学的同等性試験（溶出試験）	評価	国内	無
5.3.1.3-4	E20[redacted]/6542	K-924 HD錠（申請用製剤）の生物学的同等性試験（溶出試験）	評価	国内	無
5.3.1.3-5	E20[redacted]/6520	K-924 HD Placebo錠の生物学的同等性試験（溶出試験）	評価	国内	無
5.3.1.3-6	E20[redacted]/6521	K-924 LD Placebo錠の生物学的同等性試験（溶出試験）	評価	国内	無
5.3.1.3-7	E20[redacted]/6522	K-924 の生物学的同等性試験（溶出試験の分析法バリデーション）	評価	国内	無

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
該当なし。

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
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当なし。

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当なし。

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当なし。

1.12 添付資料一覧

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
該当なし。

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当なし。

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当なし。

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.3.4-1	JW-PTZ-101	健康な男性ボランティアを対象としてピタバスタチンカルシウム4 mgとエゼチミブ10 mgを併用して反復経口投与後、安全性と薬物動態学的特性を評価するためのオープンラベル、無作為化、反復投与、2群間、単一順序・クロスオーバー臨床試験	参考	海外	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
該当なし。

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書
該当なし。

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書
該当なし。

1.12 添付資料一覧

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	K-924-02	K-924第III相検証試験 高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	評価	国内	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価／参考	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	K-924-03	K-924第III相52週長期投与試験 高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、非盲検試験(6ヵ月データ)	評価	国内	有
5.3.5.2-2	K-924-03	K-924第III相52週長期投与試験 高コレステロール血症患者を対象とした多施設共同、非盲検試験(1年データ)	評価	国内	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし。

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当なし。

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当なし。

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	表題	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.3.7-2	副作用が観察された症例の一覧表	—	—
5.3.7-3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—
5.3.7-4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—

※「5.3.7-1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表」及び「5.3.7-5 臨床検査値の変動を適切に示した図」は該当なし

1.12 添付資料一覧

5.4 参考文献

資料番号	著名、文献名、発行年、巻（号）、頁	報種類（国内、海外）	申請電子データ有無
5.4-1	令和2年人口動態統計月報年計(概数)の概況	—	—
5.4-2	脳心血管病協議会. 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート2019年版について. 日本内科学会雑誌. 2019:108;1024-69.	—	—
5.4-3	日本動脈硬化学会(編): 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, 2017	—	—
5.4-4	Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285-e350.	—	—
5.4-5	Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1785-1822.	—	—
5.4-6	Authors/Task Force Members; Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.	—	—
5.4-7	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. 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. Lancet. 2012;380:581-90.	—	—
5.4-8	van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, Otokozawa S, Ai M, Stein EA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. J Lipid Res. 2009;50:730-9.	—	—
5.4-9	Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H, Ogawa H, Hagiwara N. Effects of Statin versus the Combination of Ezetimibe plus Statin on Serum Lipid Absorption Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome.J Lipids. 2015;2015:109158.	—	—
5.4-10	Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002;106:1943-8.	—	—
5.4-11	Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 ;372:2387-97.	—	—

1.12 添付資料一覧

5.4-12	日本循環器学会他. 急性冠症候群診療ガイドライン(2018 年改訂版)	—	—
5.4-13	Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials, Lancet. 2010; 375:735-42.	—	—
5.4-14	Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. Atherosclerosis.2015;241:409-18.	—	—
5.4-15	Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation. 2018;137:1997-2009.	—	—
5.4-16	MSD株式会社. ゼチーア®錠10 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020年9月改訂(第8版).	—	—
5.4-17	三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 Ezetimibeの薬物動態試験 －バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討－. 臨床医薬. 2007;23:417-25.	—	—
5.4-18	Hawes BE, O'neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Graziano MP, et al. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with niemann-pick C1 like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. Mol Pharmacol. 2007;71:19-29.	—	—
5.4-19	Heek M, Farley C, Compton D S, Hoos L, Alton K B, Sybertz E J, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. Br J Pharmacol. 2000;129:1748-54.	—	—
5.4-20	中谷矩章, 上馬場和夫, 武部雅人, 小島順司. 新規HMG-CoA還元酵素阻害薬NK-104（ピタバスタチン）の第I相臨床試験－健康成人男子志願者を対象とした単回および7日間反復経口投与試験－. 臨床医薬. 2001;17:741-66.	—	—
5.4-21	三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤Ezetimibe とピタバスタチンとの薬物相互作用検討試験. 臨床医薬. 2007;23:437-50.	—	—
5.4-22	Ezetimibe tablet 10 mg product-specific bioequivalence guidance	—	—
5.4-23	Overview of comments received on `Ezetimibe tablet 10 mg product-specific bioequivalence guidance`	—	—
5.4-24	Draft Guidance on Ezetimibe	—	—

1.12 添付資料一覧

5.4-25	Fujino H, Yamada I, Kojima J, Hirano M, Matsumoto H, Yoneda M. Studies on the metabolic fate of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase (5) : In vitro metabolism and plasma protein binding in animals and human. 薬物動態. 1999;14:415-24.	—	—
5.4-26	Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. Arzneimittelforschung. 2002;52:745-53.	—	—
5.4-27	Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. Drug Metab Dispos. 2006;34:1229-36.	—	—
5.4-28	Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44:467-94.	—	—
5.4-29	興和株式会社. リバロ錠1 mg/2 mg/4 mg, リバロOD錠1 mg/2 mg/4 mg医薬品インタビューフォーム. 2020年12月改訂(第31版).	—	—
5.4-30	中谷矩章, 立野政雄, 中村幹, 小島順司. NK-104の高齢者における薬物動態試験-高齢者および非高齢者におけるNK-104反復経口投与時の薬物動態の検討-. 臨床医薬. 2001;17:957-70.	—	—
5.4-31	興和株式会社. リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg, リバロ錠4 mg 再審査報告書: 製造販売後臨床試験(2013年12月19日再審査結果公表).	—	—
5.4-32	興和株式会社. リバロ錠1 mg, リバロ錠2 mg申請資料概要：肝硬変患者における薬物動態(平成15年7月17日承認、へ. 吸収、分布、代謝、排泄 4.(3))	—	—
5.4-33	森治樹, 山田みちる, 片海晟五, 森正樹, 齋藤康. ピタバスタチン(NK-104)の肝機能障害者における薬物動態試験-脂肪肝における7日間反復投与時の薬物動態-. 臨床医薬. 2003;19:371-9.	—	—
5.4-34	三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibeの薬物動態試験 -高齢者及び非高齢者における薬物動態の検討-. 臨床医薬. 2007;23:427-35.	—	—
5.4-35	藤原豊博. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ(ゼチーア)錠の基礎と臨床. 薬理と治療. 2008;36:81-116.	—	—
5.4-36	蓮沼智子, 中村正彦, 矢地孝, 有沢紀子, 福島邦昭, 飯島肇他. 新規HMG-CoA還元酵素阻害薬ピタバスタチン(NK-104) の薬物間相互作用-シクロスポリンのピタバスタチン血漿中濃度に及ぼす影響-. 臨床医薬. 2003;19:381-9.	—	—
5.4-37	興和株式会社. 社内資料: エリスロマイシンとの相互作用.	—	—

1.12 添付資料一覧

5.4-38	興和株式会社. 社内資料: リファンピシンとの相互作用.	—	—
5.4-39	Mathew P. ピタバスタチン(NK-104)のフィブラート系薬剤(フェノフィブラート，ゲムフィブロジル)併用時における薬物動態試験. 診療と新薬. 2003;40:779-85.	—	—
5.4-40	CIOMS Working Group VI. Management of Safety Information from Clinical Trials. 2005; Appendix7.	—	—
5.4-41	深瀬広幸, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibeの第I相単回投与試験. 臨床医薬. 2007;23:397-406.	—	—
5.4-42	深瀬広幸, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibeの第I相反復投与試験. 臨床医薬. 2007;23:407-15.	—	—
5.4-43	Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos. 2002;30:430-7.	—	—