アトーゼット®配合錠 LD
アトーゼット®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並びに記載内容及びマスキングの箇所の責任は、オルガノン株式会社に帰属するものです。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

オルガノン株式会社

目次

1　資料概要 4
1.1　再審査申請品目の概要 4
1.2　承認時の状況 6
1.2.1　作用機序及び薬効薬理 6
1.2.1.1　作用部位・作用機序 6
1.2.1.2　薬効を裏付ける試験成績 7
1.2.1.3　作用発現時間・持続時間 12
1.2.2　薬物動態 13
1.2.2.1　血中濃度の推移 13
1.2.2.2　薬物速度論的パラメータ 20
1.2.2.3　母集団（ポピュレーション）解析 20
1.2.2.4　吸収 20
1.2.2.5　分布 23
1.2.2.6　代謝 26
1.2.2.7　排泄 28
1.2.2.8　トランスポーターに関する情報 30
1.2.2.9　透析等による除去率 30
1.2.2.10　特定の背景を有する患者 30
1.2.3　臨床成績試験の概要 32
1.2.4　承認条件 38
1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯 39
1.3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 39
1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯 39
1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 45
1.3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 47
1.3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要 51
1.3.4　国内における使用状況 53
1.3.5　外国における承認、販売状況 54
1.4　安全性に関する検討 55
1.4.1　副作用・感染症発現状況 55
1.4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 63
1.4.2.1　使用成績調査 63
1.4.2.2　製造販売後データベース調査 63
1.4.2.3　製造販売後臨床試験 66
1.4.3　安全性に関する措置 67

1.4.4 安全性に関する研究報告 69
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 70
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 73
1.4.7 その他の安全性に関する事項 74
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 75
1.5 有効性に関する検討 88
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 88
1.5.1.1 使用成績調査 88
1.5.1.2 製造販売後データベース調査 88
1.5.1.3 製造販売後臨床試験 88
1.5.2 有効性に関する措置 88
1.5.3 有効性に関する研究報告 88
1.5.4 その他の有効性に関する事項 88
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 88
1.6 総合評価 90
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 90
1.6.2 承認条件の見直しの要否 90
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否 90
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 90
1.7 引用文献の一覧 91

1　資料概要

1.1　再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要について別紙様式1に示す。

別紙様式1

再審査申請品目の概要

承認番号	① 22900AMX00965000 ② 22900AMX00966000
承認年月日	2017年9月27日
薬効分類	872189
再審査期間	4年
販売名	アトーゼット®配合錠 LD アトーゼット®配合錠 HD
有効成分名	エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物
申請者名	オルガノン株式会社
含量及び剤形	［アトーゼット®配合錠 LD］ 含量：本剤1錠中にエゼチミブ10 mg／アトルバスタチンカルシウム水和物 10.8 mg（アトルバスタチンとして10 mg）を含有する。 剤形：長円形・フィルムコーティング錠 ［アトーゼット®配合錠 HD］ 含量：本剤1錠中にエゼチミブ10 mg／アトルバスタチンカルシウム水和物 21.7 mg（アトルバスタチンとして20 mg）を含有する。 剤形：長円形・フィルムコーティング錠
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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与する。
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
薬価収載年月日	2018年4月18日
発売年月日	2018年4月23日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	該当なし
備考	本剤は、2021年10月1日に MSD 株式会社より製造販売承認を承継した。 担当者名：薬事・安全管理部門 [redacted] 連絡先：TEL[redacted]、FAX [redacted]

1.2　承認時の状況

1.2.1　作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1　作用部位・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、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配合剤である。

エゼチミブ：小腸コレステロールトランスポーター阻害剤

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［1～4］。エゼチミブ及びその活性代謝物（エゼチミブ抱合体）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である Niemann-pick C1 Like 1（NPC1L1）に結合し、NPC1L1のコレステロール輸送機能を阻害する［5～7］。

その結果、小腸壁細胞での食事性及び胆汁性コレステロール及び植物ステロールの吸収が選択的に阻害され、小腸壁細胞で産生されるカイロミクロン中のコレステロール含量が低下する。小腸から肝臓へのコレステロール取込み量が減少することにより、肝細胞内のコレステロール含量が低下し、肝臓からの超低比重リポ蛋白（VLDL）の分泌が低下する。また、肝臓における低比重リポ蛋白（LDL）受容体発現が増加することにより、血中低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）取り込みが増加すると考えられる。これらのことにより、血中総コレステロール（TC）及び LDL-C が低下する［1～3］。

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［3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害剤、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［8］。

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［2］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［9～11］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［4］。

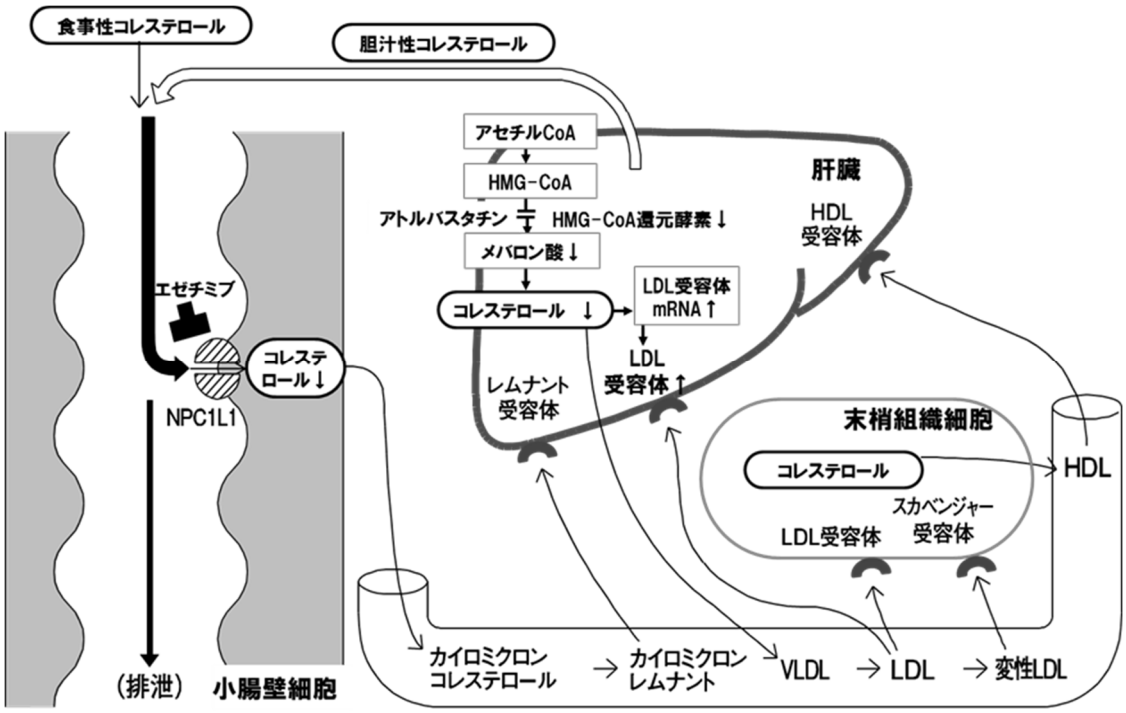
アトルバスタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

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［12］。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低下させる。このことにより、血中 TC 及び LDL-C が低下する。なお、スタチンの投与量と LDL-C 低下量に直線的相関関係は認められないことが知られており、その原因の一つとして、スタチンが肝細胞内コレステロール濃度の低下と同時に、LDL 受容体を分解するプロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）の発現及び消化管からのコレステロール吸収を代償的に亢進させることが考えられている［13～15］。

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。

エゼチミブとアトルバスタチンの配合は、異なる作用機序で脂質低下作用を補完することから、各単剤で効果が不十分な高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者に対して、脂質低下作用の上乗せ効果が期待される［9～11、16］。



1.2.1.2　薬効を裏付ける試験成績

エゼチミブ：

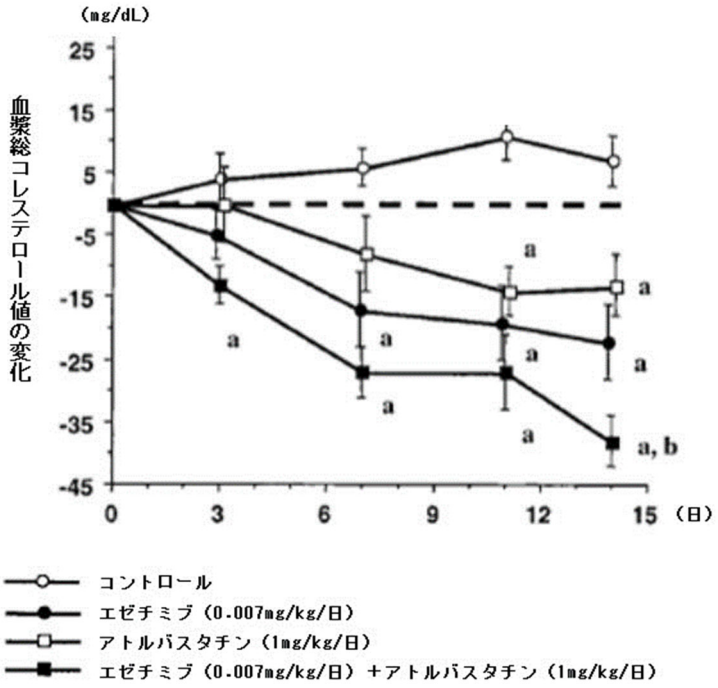
1) 血中コレステロール低下作用

(1) アトルバスタチンとの併用投与によるエゼチミブのコレステロール低下作用（動物データ：イヌ）

高脂飼料負荷イヌにエゼチミブ及びアトルバスタチンを単独又は併用で2週間投与し、血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した。エゼチミブとアトルバスタチンを併用投与す

ることにより、各薬物単独投与時と比較して血漿総コレステロールが低下した［2］。

図 1.2-1　高脂飼料負荷イヌにおける血漿総コレステロールに対するエゼチミブ及びアトルバスタチンの併用投与の影響



各点は血漿総コレステロール変化（mg/dL）の平均値±標準誤差を示す（n = 5）。
a：p<0.05でコントロール（薬物非投与対照群）に比して有意差あり（Scheffe's F 検定）。
b : p<0.05でエゼチミブ単剤投与群又はアトルバスタチン単剤投与群に比して有意差あり（Scheffe's F 検定）。

(2)　高脂飼料負荷サルにおける脂質低下作用（動物データ：サル）

アカゲザルに35日間高脂飼料摂取及び以下のとおりエゼチミブを混餌投与し、エゼチミブの血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した。

治療投与群：20日間の高脂飼料摂取後、高脂飼料＋エゼチミブ（0.1 mg/kg/日）混餌投与

予防投与群：20日間の高脂飼料＋エゼチミブ（0.1 mg/kg/日）混餌投与後、高脂飼料のみ摂取（エゼチミブ投与中止）

「治療投与群」ではエゼチミブ投与9日目に血漿総コレステロールは高脂飼料負荷前値まで低下し、「予防投与群」では血漿総コレステロールの増加が完全に抑制された。さらに、エゼチミブの投与中止後3日間は高脂飼料負荷にもかかわらず、血漿総コレステロールは増加せず、作用の持続が認められた。その後、血漿総コレステロールが増加したことから、エゼチミブの作用は可逆的であることが示された［3］。

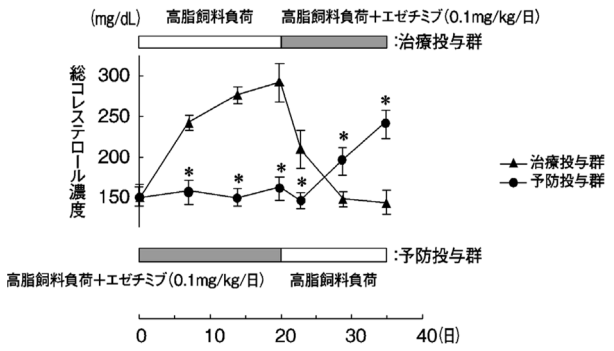
また、アカゲザルに0.0003～0.01 mg/kg/日のエゼチミブを高脂飼料と共に3週間混餌投与し、投与終了日に空腹時血漿 LDL 及び高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールを測定した。

その結果、エゼチミブは高脂飼料負荷により血漿LDLコレステロールの増加を阻止したが、血漿 HDL コレステロールに対しては影響を及ぼさなかった。

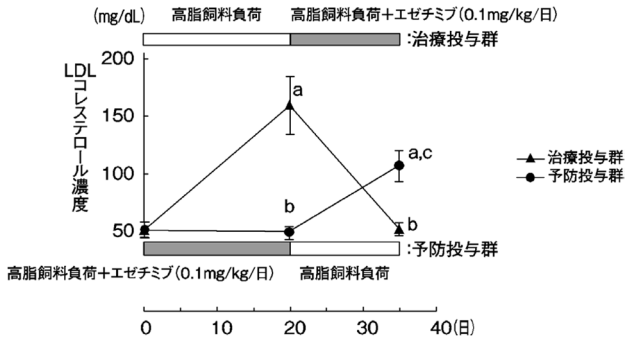
なお、高脂飼料負荷アカゲザルでは、0.01 mg/kg/日のエゼチミブを混餌投与しても血中コレステロールを負荷前値以下にまで低下させることはなかった［3］

図 1.2-2　高脂飼料負荷アカゲザルにおける血漿総コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

(a) 血漿総コレステロール　　(b) 血漿 LDL コレステロール



各点は血漿総コレステロール（mg/dL）の平均値±標準誤差を示す（n = 5）。
*：p<0.05 で治療投与群に比して有意差あり（t 検定）。



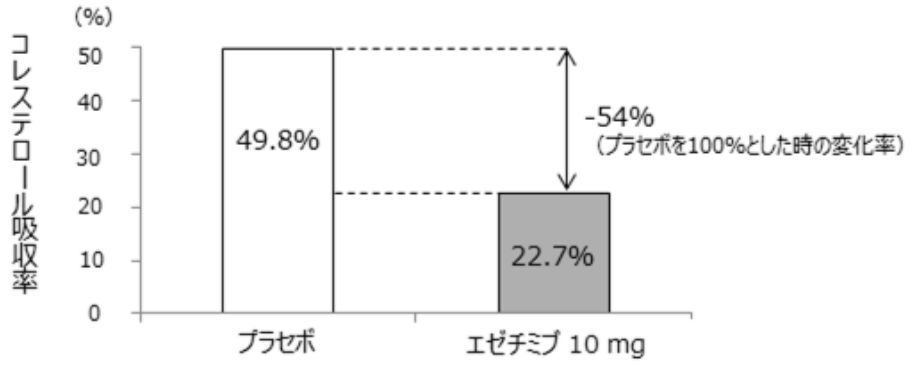
各値は血漿 LDL コレステロール（mg/dL）の平均値±標準誤差を示す（n = 5）。
a：p<0.05 で高脂飼料負荷前値に比して有意差あり（t 検定）。
b：p<0.05 で治療投与群 20 日目の値に比して有意差あり（t 検定）。
c：p<0.05 で予防投与群 20 日目の値に比して有意差あり（t 検定）。

2)　小腸からのコレステロール吸収阻害作用

(1)　コレステロール吸収阻害作用（外国人データ）

高コレステロール血症患者（LDL-C : 130～180 mg/dL）18例を対象に単施設無作為化二重盲検プラセボ対照2期クロスオーバー比較試験によりエゼチミブ10 mg 又はプラセボを1日1回2週間反復経口投与し、エゼチミブの小腸におけるコレステロール吸収に及ぼす影響を検討した。2週間の投与によりエゼチミブ10 mg はプラセボ群に比しコレステロール吸収を54%低下させた（p<0.001）［8］。

図 1.2-3　小腸におけるコレステロール吸収に及ぼすエゼチミブ 10 mg 投与の影響



各値はコレステロール吸収率の平均値を示す（n = 18）。
*：p<0.001でプラセボ群に比して有意差あり（分散分析）。

(2) コレステロール吸収阻害作用（動物データ：野生型及び NPC1L1ノックアウトマウス）

NPC1L1蛋白質の遺伝子を欠損させた NPC1L1ノックアウトマウスのコレステロール吸収率は野生型マウスと比較して69%低いことから、NPC1L1が小腸ではコレステロール吸収の大部分を担う分子であることが示された。なお、NPC1L1ノックアウトマウスではコレステロール吸収低下以外の表現型は正常であり、発育、生殖能、血液生化学的検査、肉眼的検査及び組織学的検査において異常を認めなかった。

NPC1L1ノックアウトマウス及び野生型マウスにエゼチミブ10 mg/kg を1日1回3日間反復経口投与後、エゼチミブのコレステロール吸収阻害作用を検討した。エゼチミブを投与した野生型マウスのコレステロール吸収率は NPC1L1ノックアウトマウスの吸収率と同程度にまで低下したが、NPC1L1ノックアウトマウスのコレステロール吸収率は、エゼチミブ投与群と非投与群で同程度であった。

以上のことから、エゼチミブは NPC1L1を介してコレステロールの吸収を阻害することが示された［5］。

3) 各種粥状動脈硬化モデルにおける動脈硬化病変進展抑制作用

(1) アポE ノックアウトマウス（動物データ：マウス）

アポ E ノックアウトマウスにエゼチミブを高脂飼料、低脂飼料又はコレステロール非含有飼料とともに混餌投与し、大動脈内膜表面又は横断面及び頸動脈内膜横断面の病変部位面積を測定することで、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、薬物非投与対照群ではいずれの飼料を与えたときにも粥状動脈硬化病変が認められたのに対し、エゼチミブの6ヵ月間混餌投与により病変の進展が抑制された［1］。

(2) 高脂飼料負荷ウサギ（動物データ：ウサギ）

高脂飼料負荷ウサギにエゼチミブを混餌投与後、大動脈組織におけるコレステロールエ

ステル及び遊離コレステロールの蓄積量を測定して、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、薬物非投与対照群では大動脈組織において病変がみられたのに対して、0.6 mg/kg/日のエゼチミブを4週間混餌投与することにより病変の進展が完全に抑制され（データ示さず)、大動脈弓部においてエゼチミブ投与によりコレステロールエステル及び遊離コレステロールがそれぞれ68%及び55%低下した［4］。

表 1.2-1　高脂飼料負荷ウサギの大動脈コレステロール蓄積量に及ぼすエゼチミブの影響

大動脈の部位	エゼミチブ（mg/kg/日）	コレステロール蓄積量（mg/g）	
		エステル型	遊離型
大動脈弓部	0	4.92 ± 0.96	2.03 ± 0.23
	0.6	1.55 ± 0.46†	0.92 ± 0.09†
胸部大動脈	0	1.25 ± 0.39	0.94 ± 0.23
	0.6	0.95 ± 0.28	0.57 ± 0.07

各値はコレステロール蓄積量（mg/g）の平均値±標準誤差を示す（n = 8)。
*：p<0.05で薬物非投与対照群に比して有意差あり（t 検定)。

4) その他の作用

(1) ステロール吸収に及ぼす影響（動物データ：ラット）

ラットを用いて、エゼチミブのコレステロール以外の種々のステロール吸収に対する作用を、コレステロール吸収阻害作用と比較した。その結果、エゼチミブ（0.3 mg/kg）はコレステロール及びシトステロール（植物ステロール）の吸収を選択的に阻害したが、プロゲステロン又はエチニルエストラジオールには影響を及ぼさなかった［17］

(2) 脂溶性ビタミン吸収に及ぼす影響（動物データ：ラット）

雄ラットの十二指腸内にエゼチミブ（10 mg/kg）を投与し1時間後に［^{3}H］ビタミン A 又は［^{3}H］ビタミン D を十二指腸内に注入した。エゼチミブ投与2.5時間後に血漿中［^{3}H］放射能を測定した結果、小腸からのビタミン A 及びビタミンD の吸収に対してエゼチミブは影響を及ぼさなかった［17］。

アトルバスタチン：

1) コレステロール合成抑制作用（in vitro、動物データ：ラット）

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［12］。さら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［18］。

2) 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（動物データ：ウサギ、ミニブタ及びマウス）

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［19、20］。LDL 受容体欠損マウス及び Watanabe heritable hyperlipidemic（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［21、22］。

(2) トリグリセリド低下作用（動物データ：ミニブタ及びラット）

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［20、23］。

3) 動脈硬化進展抑制作用（動物データ：ウサギ）

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［19、22］。

4) リポ蛋白代謝に対する作用（in vitro、動物データ：モルモット、マウス、ラット）

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［24、25］。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［26］。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［20］。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［21］。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［23］。

1.2.1.3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

1.2.2　薬物動態

1.2.2.1　血中濃度の推移

エゼチミブ：エゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブの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）、並びに総エゼチミブ［エゼチミブ（非抱合体）＋エゼチミブ抱合体］を血漿中濃度の評価対象とした。

アトルバスタチン：アトルバスタチン未変化体を血漿中濃度の評価対象とした。

1.2.2.1.1　治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

1.2.2.1.2　臨床試験で確認された血中濃度

1)　日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（P386、P436）

日本人健康成人男女を対象に、クロスオーバー法により、本剤又はエゼチミブとアトルバスタチン併用で絶食下で単回経口投与し生物学的同等性を評価したとき、エゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤10 mg/10 mg 及びエゼチミブ10 mg とアトルバスタチン10 mg の併用、並びに本剤10 mg/20 mg 及びエゼチミブ10 mg とアトルバスタチン20 mg の併用との間で生物学的同等性が認められた［27、28］。

図 1.2-4　日本人健康成人に本剤を空腹時単回投与したときのエゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの血漿中濃度推移

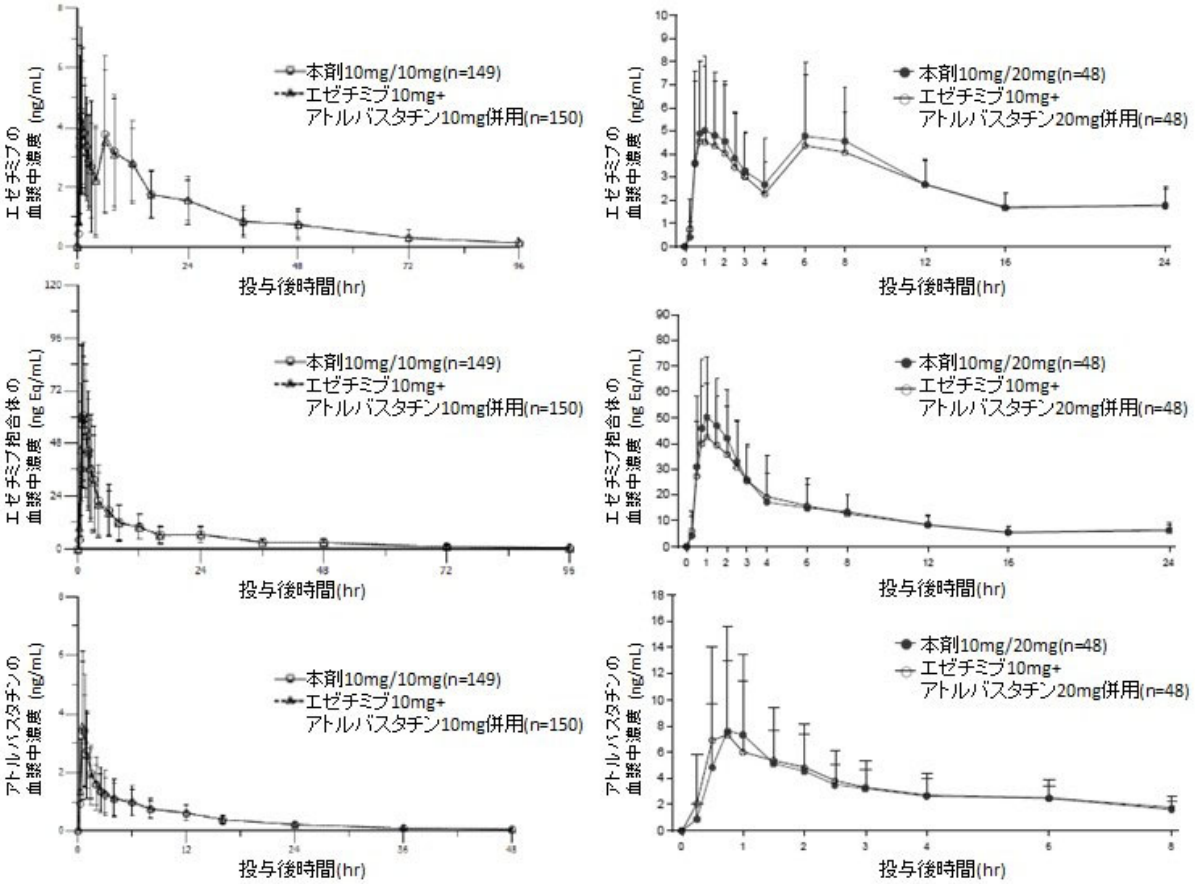


表 1.2-2　本剤又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用で空腹時単回投与したときの
エゼチミブ、エゼチミブ抱合体及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータ

エゼチミブ10 mg/アトルバスタチン10 mg						
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	
	本剤（149 例）	併用（150 例）	本剤（149 例）	併用（150 例）	本剤（149 例）	併用（150 例）
C_{max} (ng/mL† ng Eq/mL‡)	5.78 (5.38, 6.21)	5.58 (5.20, 5.99)	73.3 (68.7, 78.2)	71.2 (66.5, 76.3)	3.85 (3.56, 4.15)	3.91 (3.60, 4.24)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL† ng Eq·hr/mL‡)	92.2 (87.2, 97.5)	91.0 (85.9, 96.5)	553 (520, 587)	554 (523, 586)	18.8 (17.8, 19.8)	19.1 (18.0, 20.2)
T_{max}§ (hr)	1.50 [0.483, 24.0]	1.5 [0.48, 16.0]	1.02 [0.483, 4.00]	0.98 [0.48, 6.00]	0.750 [0.233, 6.00]	0.52 [0.23, 4.02]
$t_{1/2}$‖ (hr)	18.2 (48)	17.7 (48)	17.3 (50)	17.5 (45)	10.0 (33)	10.0 (37)
エゼチミブ10 mg/アトルバスタチン20 mg						
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	
	本剤（48 例）	併用（48 例）	本剤（48 例）	併用（48 例）	本剤（48 例）	併用（48 例）
C_{max} (ng/mL† ng Eq/mL‡)	7.65 (6.73, 8.68)	7.25 (6.34, 8.29)	59.8 (53.9, 66.3)	55.1 (49.8, 61.1)	9.53 (8.22, 11.0)	10.3 (8.72, 12.3)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL† ng Eq·hr/mL‡)	97.3 (86.6, 109)	94.8 (85.0, 106)	400 (361, 443)	388 (358, 422)	39.3 (35.9, 43.2)	39.3 (35.2, 43.9)
T_{max}§ (hr)	1.50 [0.500, 8.03]	2.25 [0.500, 8.02]	1.50 [0.500, 3.00]	1.25 [0.500, 8.02]	0.875 [0.500, 4.00]	0.875 [0.250, 4.00]
$t_{1/2}$‖ (hr)	19.2 (45)	17.8 (50)	17.1 (48)	16.7 (53)	9.63 (34)	9.27 (28)

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］
‖ 幾何平均値及び幾何%CV［100 × sqrt(exp(s^2) - 1)で算出；ここで s^2は自然対数尺度での分散の推定値］

2) 反復投与試験：外国人健康成人を対象としたエゼチミブとアトルバスタチンを併用したときの薬物相互作用試験（P00460）（外国人データ）

外国人健康成人32例を対象に、エゼチミブ10 mg、アトルバスタチン10 mg を14日間、単剤又は併用反復経口投与したプラセボ対照ランダム化試験を実施した。エゼチミブ及びアトルバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった［29］。

表 1.2-3　外国人健康成人でのアトルバスタチンとエゼチミブ併用の影響

対象化合物	併用/エゼチミブ単剤の比（90%信頼区間）		併用/アトルバスタチン単剤の比（90%信頼区間）	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
総エゼチミブ	112% （80, 157）	99% （72, 134）		
アトルバスタチン			107% （72, 159）	96% （68, 134）
o-ヒドロキシアトルバスタチン			125% （102, 154）	122% （103, 144）

対数変換データ（α = 0.1）に基づく90%信頼区間

＜参考＞エゼチミブ

日本人健康成人9例にエゼチミブ20 mg†を、朝食直前†（食事開始前5分以内）に1日1回14日間反復経口投与したとき、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中濃度はいずれも投与3日目までに定常状態に到達した。投与間隔間の0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）について算出したエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の累積係数は、それぞれ平均1.54及び1.37であり、蓄積性がないことが示唆された［30］。

図 1.2-5　日本人健康成人にエゼチミブ 20 mg†を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中濃度推移

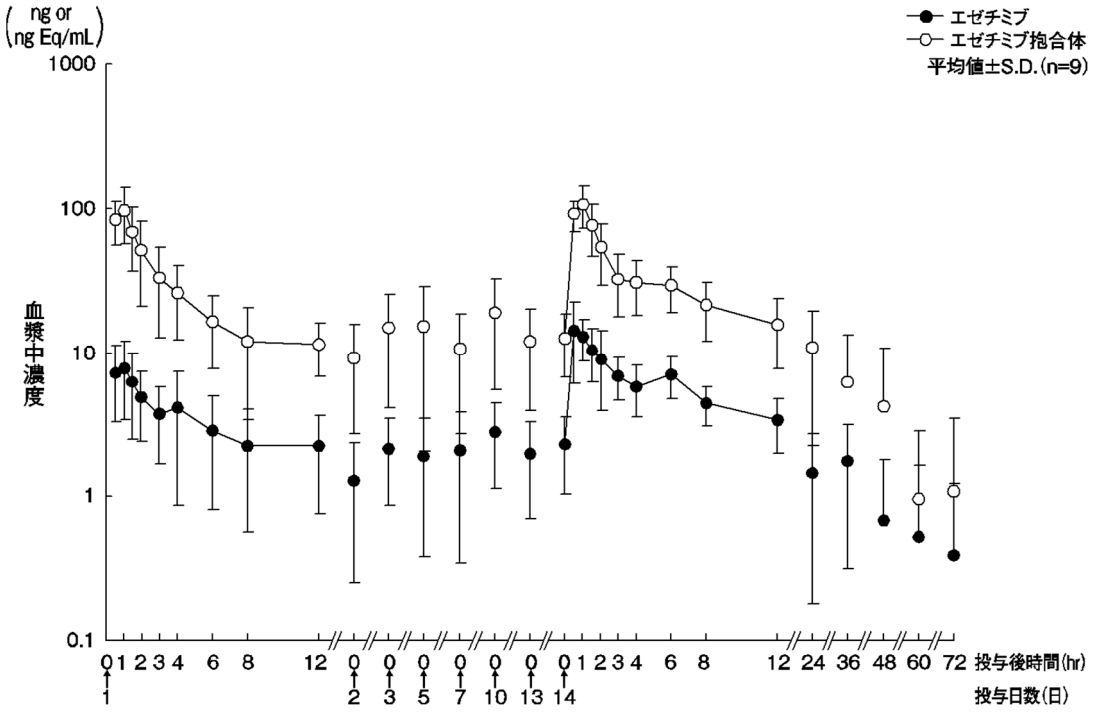


表 1.2-4　日本人健康成人にエゼチミブ 20 mg†を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中薬物動態パラメータ

	エゼチミブ			エゼチミブ抱合体		
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng Eq/mL)	AUC_{0-24hr} (ng Eq･hr/mL)
1 日目	0.944 (56)	8.62 (47)	78.9 (42)	0.889 (38)	108 (28)	511 (35)
14 日目	0.778 (34)	14.9 (52)	114 (26)	0.833 (30)	116 (26)	622 (33)
累積係数 a		1.87 (36)	1.54 (18)		1.13 (31)	1.37 (30)

各値は6～9例の平均値（%CV）
a：14日目/1日目の比

†注：エゼチミブの承認された用法及び用量はエゼチミブ10 mg を1日1回食後に経口投与である。
†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

1.2.2.1.3　中毒域

該当資料なし。

1.2.2.1.4　食事・併用薬の影響

1)　日本人健康成人を対象とした食事の影響試験（P389）

日本人健康成人男性を対象に、本剤10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg を食後及び空腹時に単回経口投与し、食事の影響を評価したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ（非抱合体＋グルクロン酸抱合体）及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった［31］。

エゼチミブ：

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）の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は5%～14%、最高血漿中濃度（C_{max}）は14%～18%低かった［31］。

アトルバスタチン：

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［31］。

表 1.2-5　日本人健康成人に本剤 10 mg/10 mg 又は 10 mg/20 mg を食後及び空腹時単回経口投与時のエゼチミブ、総エゼチミブ（非抱合体＋グルクロン酸抱合体）及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータ

エゼチミブ 10 mg／アトルバスタチン 10 mg				
		エゼチミブ（13 例）	総エゼチミブ（13 例）	アトルバスタチン（13 例）
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	空腹時投与†	91.2 (70.8, 118)	513 (416, 631)	16.4 (13.0, 20.8)
	食後投与†	86.4 (74.2, 101)	493 (416, 583)	13 (10.4, 16.4)
	幾何平均値の比‖	0.95 (0.83, 1.08)	0.96 (0.84, 1.10)	0.79 (0.68, 0.92)
C_{max} (ng/mL)	空腹時投与†	7.85 (6.07, 10.2)	77.3 (63.5, 94.0)	4.05 (3.34, 4.91)
	食後投与†	6.78 (5.24, 8.79)	84.3 (69.9, 101)	1.3 (1.00, 1.68)
	幾何平均値の比‖	0.86 (0.68, 1.09)	1.09 (0.98, 1.21)	0.32 (0.24, 0.43)
T_{max}‡ (hr)	空腹時投与	1.50［0.500, 5.00］	1.00［0.500, 2.00］	0.75［0.500, 1.00］
	食後投与	2.00［0.500, 4.00］	2.00［0.750, 4.00］	2.50［0.750, 5.00］
$t_{1/2}$§ (hr)	空腹時投与	15 (57)	15.9 (52)	9.77 (20)
	食後投与	16.4 (51)	17.9 (55)	11.2 (28)

エゼチミブ10mg／アトルバスタチン 20 mg				
		エゼチミブ（14 例）	総エゼチミブ（14 例）	アトルバスタチン（14 例）
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	空腹時投与†	73.7 (55.0, 98.8)	501 (387, 648)	36.5 (29.6, 44.9)
	食後投与†	63.5 (48.6, 83.1)	456 (354, 587)	28.1 (23.1, 34.3)
	幾何平均値の比‖	0.86 (0.78, 0.95)	0.91 (0.83, 1.00)	0.77 (0.72, 0.82)
C_{max} (ng/mL)	空腹時投与†	6.14 (4.10, 9.19)	73.7 (55.7, 97.7)	7.22 (5.28, 9.87)
	食後投与†	5.01 (3.61, 6.95)	67.5 (50.0, 91.1)	3.83 (3.00, 4.88)
	幾何平均値の比‖	0.82 (0.62, 1.07)	0.92 (0.78, 1.08)	0.53 (0.39, 0.71)
T_{max}‡ (hr)	空腹時投与	0.88［0.500, 6.00］	1.00［0.500, 3.00］	1.00［0.500, 2.50］
	食後投与	3.00［1.50, 6.00］	2.75［1.50, 5.00］	3.50［1.50, 6.00］
$t_{1/2}$§ (hr)	空腹時投与	15.1 (47)	17.6 (52)	8.54 (17)
	食後投与	17.2 (41)	18.9 (63)	10 (23)

†　自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルから逆変換した最小二乗平均値及び95%信頼区間
‡　中央値［最小値，最大値］
§　幾何平均値及び幾何%CV［$100 \times \mathrm{sqrt}(\exp(s^2) - 1)$で算出；ここで s^2は自然対数尺度での分散の推定値］
‖　最小二乗平均に基づく幾何平均比及び90%信頼区間（食後/空腹時）

2)　併用薬の影響

C 型慢性肝炎治療薬であるグレカプレビル及びピブレンタスビルの有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B 及び乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害作用により、アトルバスタチンの血中濃度

が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。このことから、これらの薬剤を投与中の患者では、本剤が併用投与されることを避けるため禁忌とした。

＜参考＞エゼチミブ

a)　チトクロム P450酵素系への影響（外国人データ）［32］

健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20 mg†と各種チトクロム P450（CYP）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。

b)　フェノフィブラートとの相互作用（外国人データ）［33］

健康成人（8例、LDL コレステロール値≧130 mg/dL）を対象として、フェノフィブラート200 mg（1日1回）とエゼチミブ10 mg（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。

c)　シクロスポリン製剤との相互作用（外国人データ）

クレアチニンクリアランスが50 mL/min を超え、かつ、一定用量（75～150 mg 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10 mg 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［34］。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：13.2 mL/min）にエゼチミブ10 mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）濃度の AUC は健康成人と比較して約12倍高値を示した［35］。健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20 mg†（1日1回8日間）の連続投与7日目にシクロスポリン製剤100 mg 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［36］。

d)　コレスチラミンによる影響（外国人データ）［37］

健康成人（8例、LDL コレステロール値≧130 mg/dL）を対象として、コレスチラミン4 g（1日2回）とエゼチミブ10 mg（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。

e)　その他の薬物動態学的相互作用（外国人データ）

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ10 mg 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10 mg 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［32］。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10 mg 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［38］。

†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

1.2.2.2　薬物速度論的パラメータ

1.2.2.2.1　解析方法

該当資料なし。

1.2.2.2.2　吸収速度定数

該当資料なし。

1.2.2.2.3　消失速度定数

該当資料なし。

1.2.2.2.4　クリアランス

該当資料なし。

1.2.2.2.5　分布容積

該当資料なし。

1.2.2.2.6　その他

該当資料なし。

1.2.2.3　母集団（ポピュレーション）解析

1.2.2.3.1　解析方法

該当資料なし。

1.2.2.3.2　パラメータ変動要因

該当資料なし。

1.2.2.4　吸収

1.2.2.4.1　バイオアベイラビリティ

該当資料なし。

＜参考＞アトルバスタチン

アトルバスタチンの絶対バイオアベイラビリティは14%で、活性代謝物を含む HMG-CoA 還元酵素阻害作用のバイオアベイラビリティは約30%である。

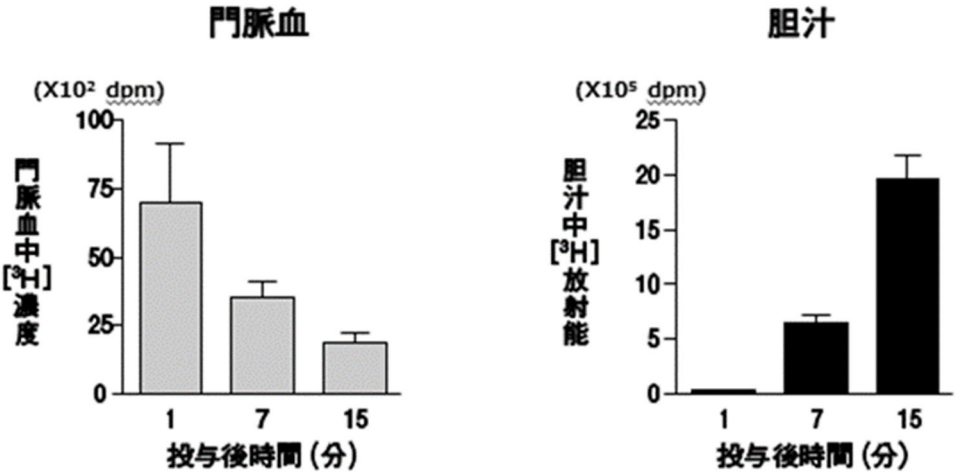
1.2.2.4.2　吸収部位

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ：小腸（動物データ：ラット）

胆管カニューレを施した雄ラットに［^{3}H］エゼチミブを十二指腸内投与したところ、エゼチミブは小腸より速やかに吸収され、1分以内に［^{3}H］標識体が門脈血に検出され、また7分以降に胆汁中への放射能移行が認められた。なお、薄層クロマトグラフィーで門脈血及び胆汁中に認められる［^{3}H］標識体がいずれもエゼチミブ抱合体であることが確認された［39］。

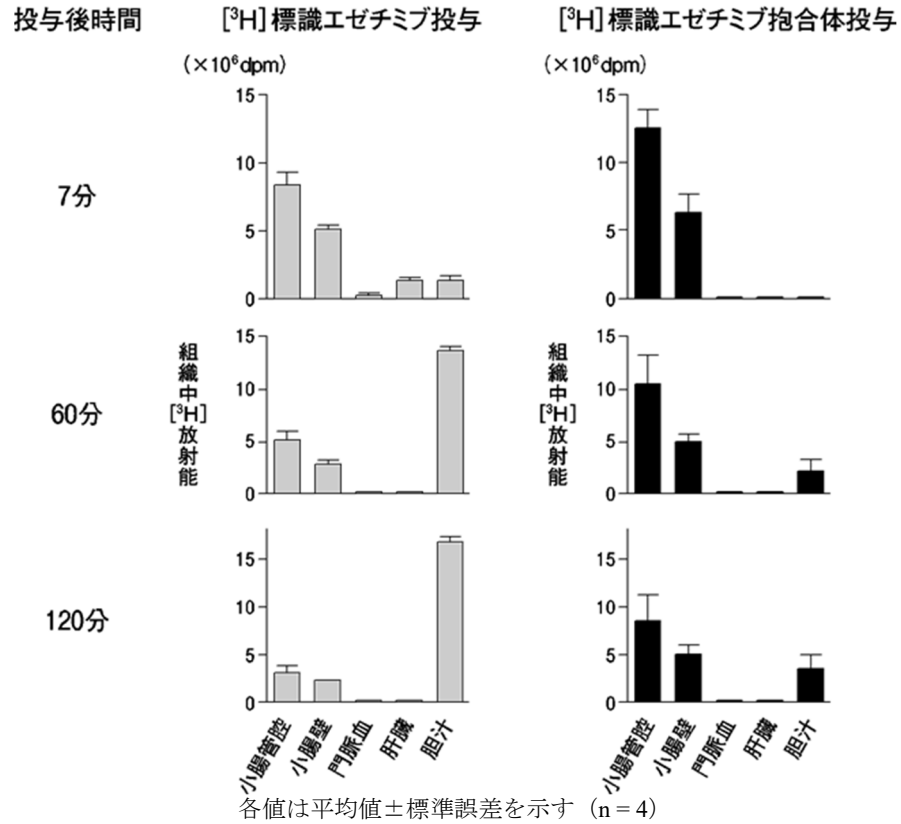
図 1.2-6　エゼチミブの門脈血及び胆汁への移行の時間推移



各値は平均値±標準誤差を示す（n＝4）

胆管カニューレを施した雄ラットに［^{3}H］エゼチミブ又は［^{3}H］エゼチミブ抱合体を十二指腸に投与したとき、［^{3}H］エゼチミブ投与ラットでは時間経過と共に大部分の［^{3}H］が胆汁中へ移行したが、［^{3}H］エゼチミブ抱合体を投与したラットでは小腸管腔又は小腸壁への分布が多く、両化合物の体内動態は大きく異なっていた［39］。

図 1.2-7　エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の組織移行の経時推移



各値は平均値±標準誤差を示す（n＝4）

＜参考＞アトルバスタチン：腸管［40］

1.2.2.4.3　吸収率

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ：動物データ（ラット、イヌ）

ラットに［^{14}C］エゼチミブを経口及び静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の AUC について算出した静脈内投与に対する経口投与の比（AUC_{PO}/AUC_{IV}）は17.3%（雄）及び17.6%（雌）であった。イヌに［^{14}C］エゼチミブを経口及び静脈内投与した際、血漿中放射能濃度の AUC について算出した静脈内投与に対する経口投与の比（AUC_{PO}/AUC_{IV}）は6.62%（雄）及び11.0%（雌）であった［41］。

1.2.2.4.4　腸肝循環

該当資料なし。

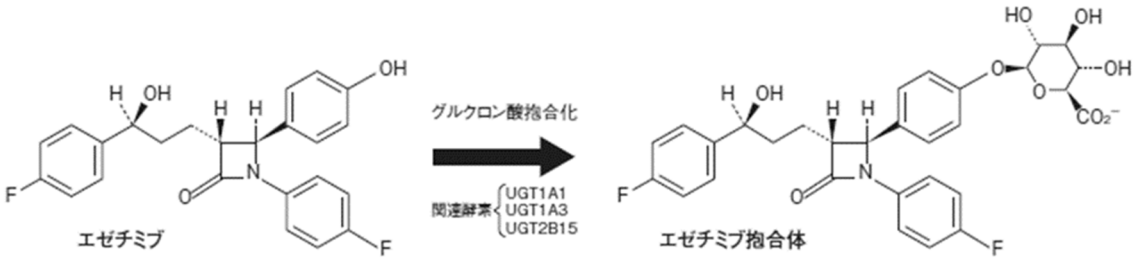
＜参考＞エゼチミブ

エゼチミブは、経口投与後小腸で吸収され、肝臓から胆汁中に移行し再び小腸管腔内に排泄され、いわゆる腸肝循環を繰り返す［32、42］。食事のタイミングに合わせて胆汁とともに小腸管腔内に排泄されるため、長時間にわたり効率的に効果を発揮する。

a) 経口投与されたエゼチミブは小腸粘膜から吸収されてその大部分がエゼチミブ抱合体†に代謝され門脈へ移行する。一部は吸収されずに糞中に排泄される。
b) 小腸での代謝を免れたエゼチミブは肝臓でエゼチミブ抱合体となる。
c) エゼチミブ抱合体は胆汁とともに再び小腸へ排泄される。
d) エゼチミブ抱合体の吸収速度はエゼチミブと比較して遅く、エゼチミブ抱合体がより長い時間管腔内に留まる。
e) エゼチミブ抱合体は、小腸壁で薬理効果を発揮するとともに徐々に腸内細菌又は小腸組織由来のβ-グルクロニダーゼによる脱抱合を受け、再吸収され腸肝循環する。

†：エゼチミブ抱合体：エゼチミブのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体であり、主要活性代謝物である。

図 1.2-8　エゼチミブの主要代謝経路



＜参考＞エゼチミブ：動物データ（ラット）

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24時間までに投与放射能の40.1%（雄）及び62.7%（雌）が胆汁中に排泄された。尿中に排泄された放射能は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。

採取した胆汁を別のラットに十二指腸内投与した結果、投与した胆汁中放射能の53.8%（雄）及び81.2%（雌）が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された［43］。

1.2.2.5　分布

1.2.2.5.1　血液－脳関門通過性

該当資料なし。

＜参考＞アトルバスタチン：動物実験（ラット）

移行は極めて低いことが報告されている［44］。

1.2.2.5.2　血液－胎盤関門通過性

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ：動物データ（ラット）

妊娠18日目の雌ラットに［^{14}C］エゼチミブ10 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物における組織中放射能は大部分の組織で投与後4時間に最高値を示し、乳腺、子宮、胎盤、羊水及び羊膜いずれも定量下限未満であったが、卵巣は母動物の血漿中放射能濃度の約1/3レベルの放射能が検出された。胎児血液及び胎児の主要臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓及び脳）についてはいずれも定量下限未満であった。

生殖発生毒性試験における上限投与量（1000 mg/kg/日）を雌ラットの妊娠6～20日に反復投与したとき、エゼチミブの胎盤通過性が確認された［45］。

＜参考＞アトルバスタチン：動物データ（ラット）

妊娠13及び18日目の雌ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを経口投与したとき、一部が胎児へ移行すること、胎児の肝臓内濃度は緩やかに消失し、消化管に移行することが報告されている［44］。

1.2.2.5.3　乳汁への移行性

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ：動物データ（ラット）

分娩後12日目の雌ラットに［^{14}C］エゼチミブ5 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は認められなかった（定量下限：2.43 ng Eq/g）。

生殖発生毒性試験における上限投与量（1000 mg/kg/日）を雌ラットの妊娠6日～分娩後12日に反復投与したとき、哺乳児への暴露が確認された［46］。

＜参考＞アトルバスタチン：動物データ（ラット）

分娩後11日目の雌ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを経口投与したとき、乳児組織で放射能が認められたことが報告されている［44］。

1.2.2.5.4　髄液への移行性

該当資料なし。

1.2.2.5.5　その他の組織への移行性

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ：動物データ（ラット）

雄ラットに［^{14}C］エゼチミブを単回経口投与したときの組織分布は消化管及びその内容物で高値を示し、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体による作用部位（小腸壁）への高濃度かつ持続的な暴露が示唆された。消化管以外の組織では、肝臓及び腸間膜リンパ節に血漿中放射能濃度と比較してそれぞれ約13倍及び5.4倍（最高濃度比）の放射能の分布が認められたが、それ以外の組織における放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度より低い値であり、特に中枢神経系への分布はほとんど認められなかった。雌ラットにおける放射能の分布パターンは、生殖器官を除き、雄ラットと類似していたが、21日間反復投与において卵巣への明らかな放射能の蓄積が観察された［47］。

なお、ラットにおける3ヵ月間反復投与毒性試験（最高用量：1500 mg/kg/日）、6ヵ月間反復投与毒性試験（最高用量：500 mg/kg/日）［48］及び24ヵ月間がん原性試験（最高用量：500 mg/kg/日）［49］では、エゼチミブによる卵巣への影響は認められていない。

＜参考＞アトルバスタチン：動物データ（ラット）

雄ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを単回経口投与したときの放射能濃度は、投与45分では胃、肝臓及び小腸で高く、投与後4時間ではアトルバスタチンの主作用部位である肝臓で最も高く、血漿中濃度の130倍を示した。次いで小腸、大腸、胃、副腎、腎臓、褐色脂肪で高い濃度を示し、他の組織における濃度は血漿中放射能濃度と同程度、あるいはそれ以下であった。投与後72時間以降、大半の組織で放射能は検出限界未満となった。肝臓は投与後168時間においても放射能が認められたが、最高濃度の0.8%であった［40］。

雄ラットに［^{14}C］アトルバスタチンを1日1回、21日間経口投与した反復投与試験で、21回投与終了後45分で胃内容物、腸内容物、肝臓、胆管内胆汁に高い放射能が認められた。投与終了後24時間では腸内容物、肝臓に高い放射能が認められ、投与終了後168時間では肝臓、腸内容物、胃壁に低い放射能が認められた［44］。

1.2.2.5.6　血漿蛋白結合率

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ（in vitro 試験）［32］

エゼチミブ：99.5%～99.8%、エゼチミブ抱合体：87.8%～92.0%。

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。

＜参考＞アトルバスタチン（in vitro 試験）［50］

アトルバスタチン：95.6%～99.0%以上。

1.2.2.6　代謝

1.2.2.6.1　代謝部位及び代謝経路

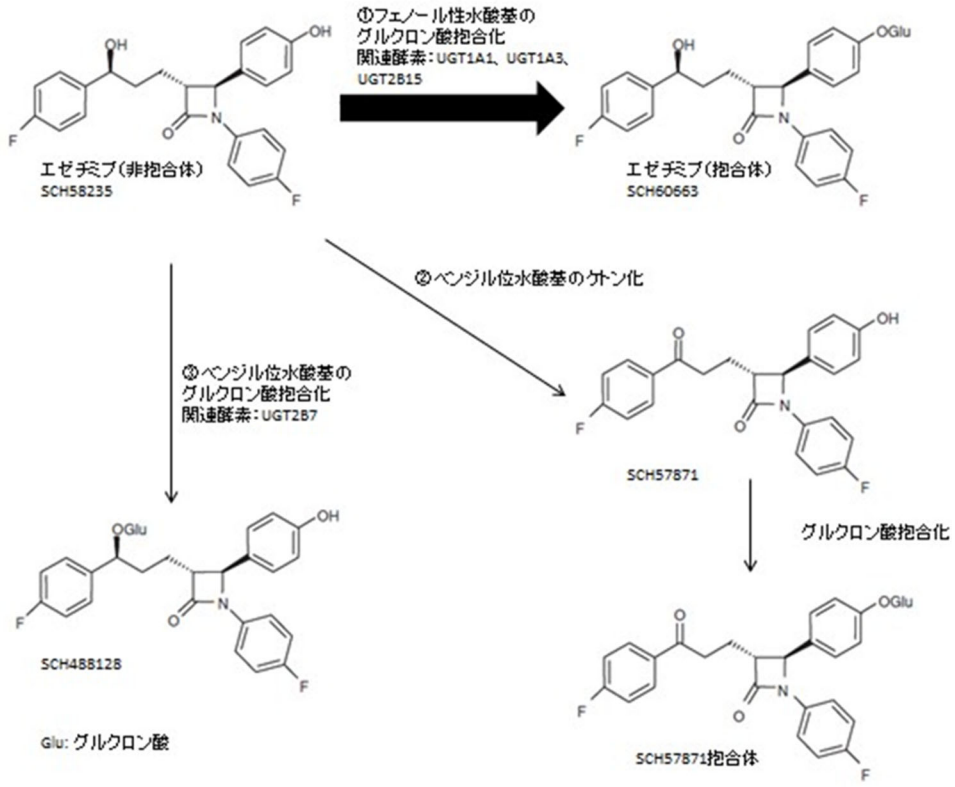
該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

代謝部位：小腸又は肝臓で代謝される。

代謝経路：主要代謝経路は、①フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合であり、主要代謝物として活性を有するエゼチミブ抱合体（SCH60663）が生成する。その他の代謝経路として、②ベンジル位水酸基のケトン化（SCH57871）及びそのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体（SCH57871抱合体）、③ベンジル位水酸基におけるグルクロン酸抱合体（SCH488128）の生成が確認されているが、いずれもごくわずかであった［32］。

図 1.2-9　エゼチミブのヒトにおける推定代謝経路



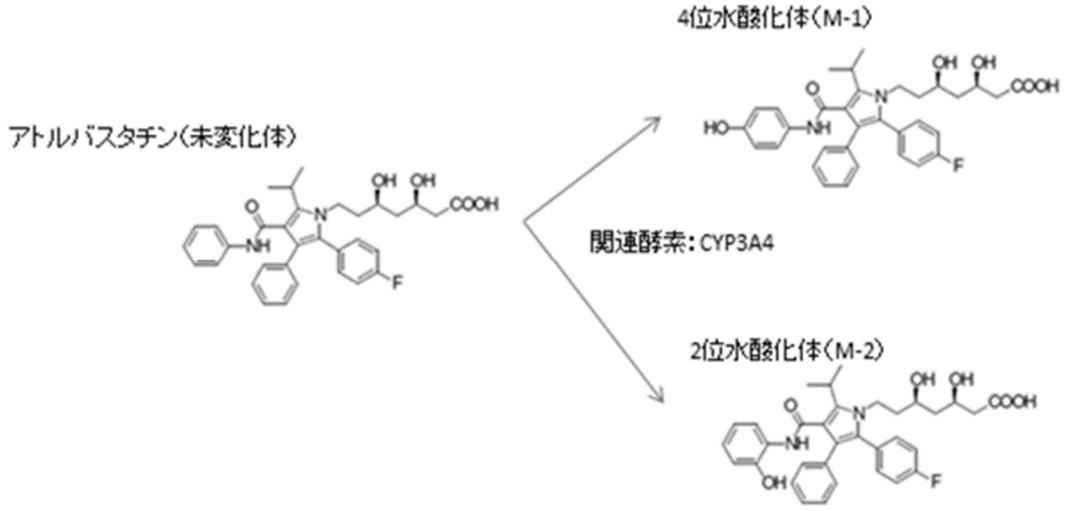
＜参考＞アトルバスタチン

代謝部位：主に肝臓で代謝される。

アトルバスタチンは、主にアミド結合位置のベンゼン環の4位水酸化体（M-1）及び2位水酸化体（M-2）に代謝され、それ以外にも様々なβ酸化物に代謝される。In vitro において M-2及び M-1 代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の強さは、アトルバスタチン未変化体による阻害作用と同程度である。循環血中の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の約70%は活性代謝物によるものである。

In vitro 試験では、CYP3A4による代謝の寄与が大きいことが示唆され、CYP3A4の阻害剤として知られるエリスロマイシンをヒトに併用投与すると、アトルバスタチンの血漿中濃度が増加することと矛盾しない。動物では、M-2が更にグルクロン抱合化を受ける［51］。

図 1.2-10　アトルバスタチンのヒトにおける主要代謝経路



1.2.2.6.2　代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

ヒト由来の相補的 DNA（cDNA）発現系を用いた検討により、エゼチミブからフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体（エゼチミブ抱合体）への抱合化反応に関与している UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）分子種は主に UGT1A1、1A3及び2B15であることが確認されている。

外国人健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20 mg†と各種 CYP 酵素系の基質となる代表的な基質と併用投与したとき、エゼチミブによる 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［32］。

†注：エゼチミブの承認された用法及び用量は10 mg を1日1回食後に経口投与である。
†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

＜参考＞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40 mg†を単回経口投与したとき、血漿中に M-1及び 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［52］。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［51］。

†注：アトルバスタチンの承認された用法及び用量は10 mg を1日1回経口投与である。高コレステロール血症の場合は1日20 mg まで、家族性高コレステロール血症の場合は1日40 mg まで増量できる。
†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

1.2.2.6.3　初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

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［42］。

健康成人男性8例に［^{14}C］エゼチミブカプセル20 mg†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%）であり、エゼチミブ抱合体による全身暴露はエゼチミブよりはるかに大きかった［42］。

†注：エゼチミブの承認された用法及び用量は10 mg を1日1回食後に経口投与である。
†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

1.2.2.6.4　代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

エゼチミブ：

初回通過効果によって生成したエゼチミブ抱合体の大部分は胆汁を介して十二指腸へと排泄されるが、胆汁中に排泄されたエゼチミブ抱合体については、コレステロール吸収阻害作用に対する小腸管腔側からの直接的な関与が示唆されている。したがって、エゼチミブ抱合体はエゼチミブ（非抱合体）と併せて活性体に位置付けられる［39］。

アトルバスタチン：

アトルバスタチンは、主に M-1及び M-2に代謝され、それ以外にも様々な β 酸化物に代謝される。In vitro において M-1及び M-2代謝物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の強さは、アトルバスタチン未変化体による阻害作用と同程度である。

1.2.2.7　排泄

1.2.2.7.1　排泄部位及び経路

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

1) 尿・糞中排泄

日本人健康成人男性（各6例）にエゼチミブ10、20†、40 mg†を食後単回経口投与したとき、投与後72時間までの尿中排泄率はエゼチミブ（非抱合体）で0.05%未満、総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）で8.7%～11%であった［53］。

外国人健康成人男性（8例）に［^{14}C］エゼチミブカプセル20 mg†を空腹時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78%、尿中11%であった［42］。

†注：エゼチミブの承認された用法及び用量は10 mg を1日1回食後に経口投与である。
†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

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）［42］。

＜参考＞動物データ（ラット）

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24時間までに排泄された放射能は、胆汁中に40%～63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は21%～32%であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の54%～81%が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された［43］。

＜参考＞アトルバスタチン

外国人健康成人に［^{14}C］アトルバスタチンを経口投与したとき、未変化体及び代謝物は主に胆汁中に排泄され、放射能の尿中排泄率は極めて低く（<2%）［51、54］、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。さらに、［^{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、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［55］。

1.2.2.7.2 排泄率

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

日本人健康成人男性（各6例）にエゼチミブ10、20†又は40 mg†を食後単回経口投与したとき、投与後72時間までの総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）尿中排泄率は8.7%～11%であり、用量間に明らかな差は認められなかった。尿中へのエゼチミブ（非抱合体）排泄率は非常に低い値であったことから（投与量の0.02%～0.04%/0-72時間）、尿中の総エゼチミブ濃度はエゼチミブ抱合体濃度の近似値として評価することが可能と判断された［53］。

外国人健康成人男性（8例）に［^{14}C］エゼチミブ20 mg†を空腹時単回経口投与したとき、［^{14}C］エゼチミブに由来する投与放射能の大部分は糞中に排泄され、投与後240時間までの累積排泄率は78%であった。同時に採取した尿中への放射能排泄率は11%であり、投与後240時間までの総放射能回収率は89%であった［42］。

†注：エゼチミブの承認された用法及び用量は10 mg を1日1回食後に経口投与である。
†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

＜参考＞アトルバスタチン：動物データ（ラット及びイヌ）

ラットに胆管カニューレを施したのち、［^{14}C］アトルバスタチン10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能の70%～80%は胆汁中に排泄された［56］。投与放射能の22%～24%は糞中に排泄され、尿中に排泄された放射能は2%未満であった。イヌに胆管カニューレを施したのち、［^{14}C］アトルバスタチン10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与した放射能の33%～35%は胆汁中及び55%は糞中に排泄された［56］。

1.2.2.8　トランスポーターに関する情報

エゼチミブ：

エゼチミブは P-糖蛋白の基質であることが確認されている。In vitro 試験で、P-糖蛋白の基質となるダウノルビシン及びローダミンの細胞外への排出を阻害した（P-糖蛋白に対する阻害強度 IC_{50} = 24μM）［57］。

アトルバスタチン：

アトルバスタチンは P-糖蛋白質及び OATP1B1の基質であることが報告されている［58～60］。

1.2.2.9　透析等による除去率

該当資料なし。

1.2.2.10　特定の背景を有する患者

1.2.2.10.1　腎機能障害患者（外国人データ）

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

エゼチミブ単剤10 mg 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10～29 mL/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>80 mL/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［61］。

＜参考＞アトルバスタチン

腎機能正常者6例及び腎機能障害患者14例にアトルバスタチン単剤10 mg 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［54］。

1.2.2.10.2 肝機能障害患者（外国人データ）

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

エゼチミブ単剤10 mg 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）に空腹時単回経口投与したとき、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患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［62］。

＜参考＞アトルバスタチン

アトルバスタチン10 mg 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 分類 A 患者（5例）及び Child-Pugh 分類 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、最高血漿中濃度到達時間（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。

1.2.2.10.3 高齢者

該当資料なし。

＜参考＞エゼチミブ

日本人高齢者男性12例（年齢65～75歳）にエゼチミブ単剤10 mg を1日1回10日間反復経口投与したとき、日本人非高齢者男性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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ については明らかな変化は認められなかった［63］。

＜参考＞アトルバスタチン

アトルバスタチン単剤10 mg を日本人高齢者（6例、年齢66～73歳）に単回経口投与したとき、日本人非高齢対照群（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［64］。

1.2.3　臨床成績試験の概要

承認時までの臨床試験の概要を表 1.2-6に示す。

表 1.2-6　臨床試験（評価資料）一覧

相	試験の種類 （試験番号）	対象	試験デザイン	試験の概要
国内第I相	生物学的同等性試験（P386）	日本人健康成人 97 例	無作為化、非盲検、 2 パート、2 期、 クロスオーバー	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤又は国内市販製剤を併用にて、絶食下で単回経口投与
	生物学的同等性試験（P436）	日本人健康成人 150 例	無作為化、非盲検、 2 期、クロスオーバー	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤又は国内市販製剤を併用にて、絶食下で単回経口投与
	食事の影響試験（P389）	日本人健康成人 28 例	無作為化、非盲検、 2 パート、2 期、 2 処置、2 投与順序、 クロスオーバー	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤を絶食下又は食後に単回傾向投与
海外第I相	薬物相互作用試験（P00460）	外国人健康成人 32 例	無作為化、治験責任医師／評価者盲検化、プラセボ対照、並行群間	エゼチミブ 10 mg 及びアトルバスタチン 10 mg を単剤又は併用で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与
国内第III相	二重盲検比較試験（P383）	日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者 309 例	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	エゼチミブ 10 mg、アトルバスタチン 10 mg、20 mg、エゼチミブ 10 mg とアトルバスタチン 10 mg 又は 20 mg を併用で食後に 1 日 1 回、12 週間反復経口投与
	長期投与試験（P384）	日本人高コレステロール血症患者及びHeFH患者 135 例	非盲検、非対照	エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/10 mg 又は 10 mg/20 mg を食後に 1 日 1 回、52 週間反復経口投与
	第III相検証的試験（JPC-02-335-32）	日本人 HoFH 患者 6 例	非盲検、非対照	投与 LDL アファレーシスを施行中、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とエゼチミブ 10 mg を併用で食後に 1 日 1 回、12 週間反復経口投与

HeFH：ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症
HoFH：ホモ接合体性家族性高コレステロール血症
LDL：低比重リポ蛋白

1)　安全性

承認時までの副作用・感染症の発現状況について別紙様式2に示す。

承認時までに国内で実施した高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症（HeFH）患者を対象とした臨床試験における安全性評価対象症例272例中4例（1.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。4例に認められた副作用の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が3例（1.1%）、胃炎、腹部膨満、便秘、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各1例（0.4%）であった。

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名

第III相実薬対照二重盲検比較試験（P383試験）

第III相非盲検長期投与試験（P384試験）

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	272
副作用等の発現症例数	4
副作用等の発現割合	1.5%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
胃腸障害	2（0.7%）
胃炎	1（0.4%）
腹部膨満	1（0.4%）
便秘	1（0.4%）
臨床検査	3（1.1%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.4%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（1.1%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.4%）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.4%）

MedDRA/J　version（19.0）

(1) 第III相実薬対照二重盲検比較試験（P383試験）［65］

日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者309例を対象に、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間法にて、エゼチミブ10 mg、アトルバスタチン10 mg、20 mg、エゼチミブ10 mg とアトルバスタチン10 mg 又は20 mg を併用で食後に1日1回、12週間反復経口投与したときの安全性を検討した。

その結果、副作用の発現割合は、全体で1.9%（6/309例）であり、すべて軽度であった。エゼチミブとアトルバスタチン併用投与群の副作用発現率は、対応する単剤投与群と同程度であった。エゼチミブ10 mg とアトルバスタチン10 mg 併用投与68例中1例（1.5%）、またエゼチミブ10 mg とアトルバスタチン20 mg 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。主な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で、エゼチミブ10 mg とアトルバスタチン20 mg 併用投与で2例（2.9%）であった。

重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

表 1.2-7　副作用

投与群	EZ 10 mg	AT 10 mg	AT 20 mg	EZ 10 mg + AT 10 mg	EZ 10 mg + AT 20 mg
例数†	35	68	69	68	69
副作用n（%）	1（2.9）	0（0.0）	1（1.4）	1（1.5）	3（4.3）

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン
†：安全性解析対象集団

(2) 第III相非盲検長期投与試験（P384試験）［66］

単剤治療で LDL-C 管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者135例を対象に、非盲検、非対照にて、エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg を食後に1日1回、52週間反復経口投与したときの安全性を検討した。

その結果、10 mg/10 mg 投与群117例及び10 mg/20 mg 投与群18例において、治験責任医師等により副作用と判断された有害事象はなかった。また、長期投与することによって発現頻度が増加するような有害事象はなかった。

(3) 第III相検証的試験（JPC-02-335-32）［67］

LDL アフェレーシスを施行中で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤服薬中の日本人ホモ接合体性家族性高コレステロール血症（HoFH）患者6例を対象に、非盲検、非対照にて、エゼチミブ10 mg を併用で食後に1日1回、12週間反復経口投与したときの安全性を検討した。

その結果、副作用は6例中3例に8件認められた。複数の患者に発現した副作用は疲労（2例）で、すべての副作用は軽度であった。

2) 有効性

(1) 第III相実薬対照二重盲検比較試験（P383試験）［65］

日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者309例を対象に、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間法にて、エゼチミブ10 mg、アトルバスタチン10 mg、20 mg、エゼチミブ10 mg とアトルバスタチン10 mg 又は20 mg を併用で食後に1日1回、12週間反復経口投与したときの有効性を検討した。

その結果、治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率では、エゼチミブ10 mg＋アトルバスタチン10 mg 併用投与は、エゼチミブ10 mg 及びアトルバスタチン10 mg 単剤投与に比して有意な LDL-C 低下効果を示した（p<0.001）。

また、エゼチミブ10 mg＋アトルバスタチン20 mg 併用投与は、エゼチミブ10 mg 及びアトルバスタチン20 mg 単剤投与に比して有意な LDL-C 低下効果を示した（p<0.001）。

表 1.2-8　LDL-C のベースラインからの変化率（治療期 12 週時）

投与群			EZ 10 mg	AT 10 mg	AT 20 mg	EZ 10 mg + AT 10 mg	EZ 10 mg + AT 20 mg
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.EZ 10 mg	－	－	－	-36.3§ (-40.5,-32.2)	-39.9§ (-44.1,-35.8)
		vs.AT 10 mg	－	－	－	-11.6§ (-14.9,-8.2)	－
		vs.AT 20 mg	－	－	－	－	-10.1§ (-13.5,-6.8)

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

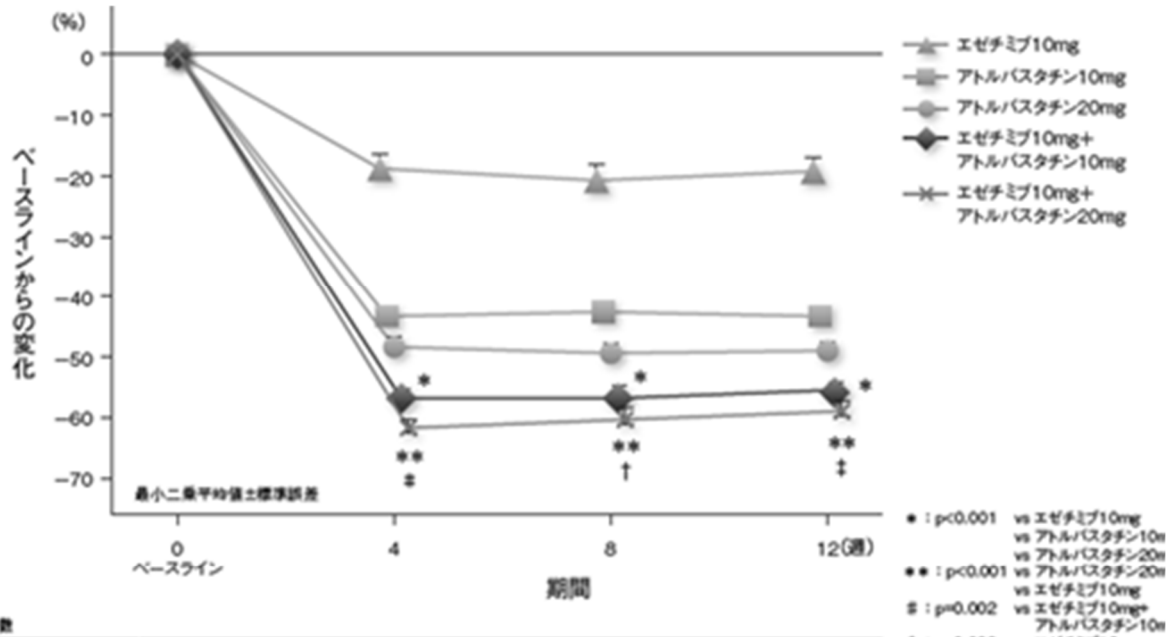
ベースラインと最終評価12週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値（95%信頼区間）を示した

†：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（JAS 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

図 1.2-11　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（治療期 4、8、12 週時）



患者数				
エゼチミブ10mg	35	33	33	32
アトルバスタチン10mg	68	67	66	65
アトルバスタチン20mg	68	68	68	68
エゼチミブ10mg+ アトルバスタチン10mg	68	68	66	65
エゼチミブ10mg+ アトルバスタチン10mg	69	67	66	66

cLDA：制約付き経時測定データ解析

(2)　第III相非盲検長期投与試験（P384試験）［66］

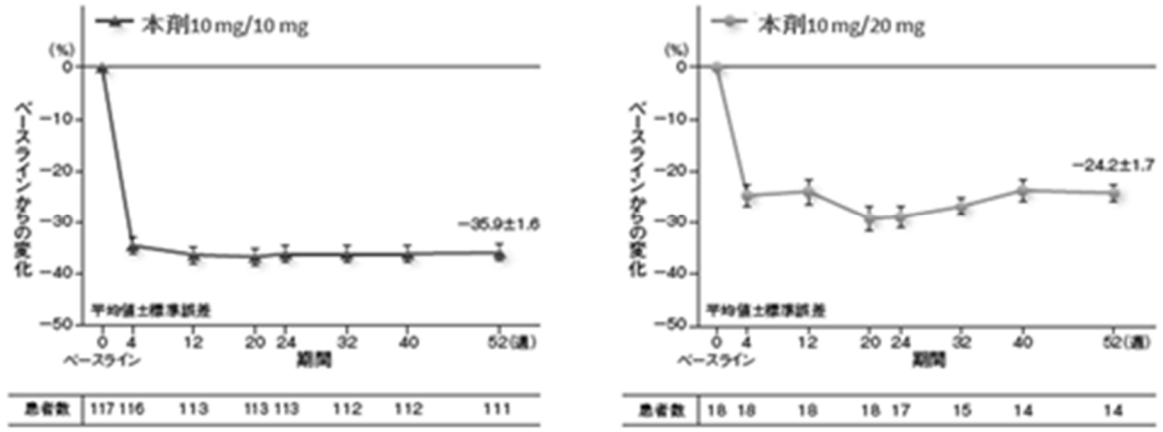
単剤治療で LDL-C 管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者135例を対象に、非盲検、非対照にて、エゼチミブ／アトルバスタチン配合剤 10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg を食後に1日1回、52週間反復経口投与したときの有効性を検討した。

適格基準を満たす患者135例を本剤10 mg/10 mg 群に117例、本剤10 mg/20 mg 群に18例割り付けた。本剤10 mg/10 mg 群で本剤10 mg/20 mg に増量した患者は7例、本剤10 mg/20 mg で他の脂質異常症治療薬を追加した患者は3例であり、増量／追加は治療期20週時、治療期24週時及び治療期32週時にみられた。全体での LDL-C のベースラインからの変化率は、治療期4週時に-33.1%低下し、治療期52週時は-34.6%と、その効果は持続した。

前治療の脂質異常症治療薬別の LDL-C のベースラインからの変化率は、エゼチミブ 10 mg：-46.1%、アトルバスタチン10 mg：-25.6%、アトルバスタチン20 mg：-24.2%であった。

全体での LDL-C の管理目標値達成率は、治療期4週時に80.6%を示し、治療期52週時は80.0%と、その達成率は維持された。

図 1.2-12　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（最大の解析対象集団）

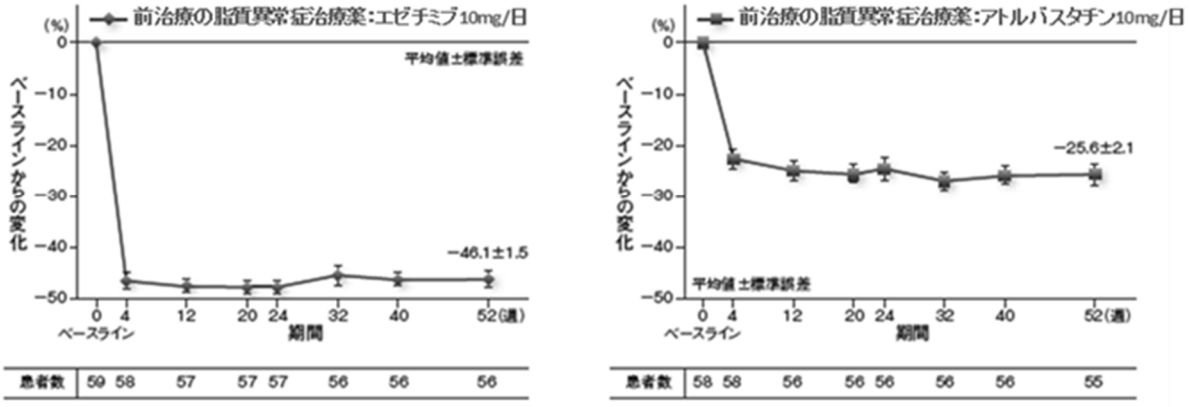


LDL-C (mg/dL)		ベースラインからの LDL-C 変化率(%)
ベースライン	52 週	
147.4 ± 33.0	92.5 ± 25.9	−35.9 ± 1.6 ［−39.1, −32.8］

LDL-C (mg/dL)		ベースラインからの LDL-C 変化率(%)
ベースライン	52 週	
133.1 ± 25.8	100.7 ± 20.7	−24.2 ± 1.7 ［−27.9, −20.5］

LDL-C（mg/dL）：平均値±標準偏差
ベースラインからの LDL-C 変化率（%）：平均値±標準偏差［95%信頼区間］

図 1.2-13　本剤 10 mg/10 mg 群における、前治療の脂質異常症治療薬別の LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（サブグループ解析）



LDL-C (mg/dL)		ベースラインからの LDL-C 変化率(%)
ベースライン	52 週	
154.5 ± 27.3	82.5 ± 19.3	−46.1 ± 1.5 ［−49.0, −43.2］

LDL-C (mg/dL)		ベースラインからの LDL-C 変化率(%)
ベースライン	52 週	
140.1 ± 36.6	102.6 ± 27.8	−25.6 ± 2.1 ［−29.7, −21.4］

LDL-C（mg/dL）：平均値±標準偏差
ベースラインからの LDL-C 変化率（%）：平均値±標準偏差［95%信頼区間］

(3)　第III相検証的試験（JPC-02-335-32）［67］

LDL アフェレーシスを施行中で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤服薬中の日本人 HoFH 患者6例（有効性解析対象集団は5例）を対象に、非盲検、非対照にて、エゼチミブ10 mg を併用で食後に1日1回、12週間反復経口投与したときの有効性を検討した。

本試験に組み入れられた6例のうちアトルバスタチン併用患者は5例（10 mg 1例、20 mg 3例、40 mg† 1例）であった。有効性評価には12週間の併用投与を完了したアトルバスタチン併用患者4例、シンバスタチン併用患者1例の結果を採用した。

†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10 mg/10 mg 又は10 mg/20 mg）を食後に経口投与である。

主要評価項目であるエゼチミブ12週投与後の LDL アフェレーシス施行前 LDL-C 変化率は-9.57%（95%信頼区間：-14.11%, -5.03%）であった。

副次評価項目であるエゼチミブ12週投与後の LDL アフェレーシス施行前の TC、トリグリセリド（TG）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）の変化率はそれぞれ-9.07%（95%信頼区間：-17.43%, -0.72%）、18.78%（95%信頼区間：-42.51%, 80.06%）、-7.58%（95%信頼区間：-18.98%, 3.82%）であった。

上記以外の血清脂質及び血清蛋白値に著変はみられなかった。

1.2.4 承認条件

承認時に付された承認条件は、以下のとおりである。

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1)　承認事項の一部変更

再審査期間中に承認事項の一部変更は行っていない。

2)　剤形追加

再審査期間中に剤形追加は実施していない。

1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯について別紙様式 3 に示す。

別紙様式3

使用上の注意の改訂の経緯

（＿＿＿部：薬生安通知、＿＿＿部：自主改訂、═══部：削除）

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>2018年4月</td><td>重要な基本的注意の項の文言の修正
【使用上の注意】
2.重要な基本的注意
(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。(「その他の注意」の項参照)〕</td><td>自主改訂</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2018年8月</td><td>禁忌の項に「グレカプレビル・ピブレンタスビル」を追加
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
(4) テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</td><td>自主改訂</td></tr>
<tr><td>併用禁忌の項に「グレカプレビル・ピブレンタスビル」を追加
【使用上の注意】
3.相互作用
(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>グレカプレビル・ピブレンタスビル：（マヴィレット）</td><td>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。</td><td>機序：グレカプレビル及びピブレンタスビルによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害に基づく作用によるものと考えられている。</td></tr>
</table></td><td>自主改訂</td></tr>
<tr><td>2018年10月</td><td>原則禁忌（フィブラート系薬剤）の項を削除</td><td>2018年10月
16日付
薬生安発
1016 第1号</td></tr>
</table>

（<u>＝＝＝＝＝</u>部：薬生安通知、<u>＿＿＿＿</u>部：自主改訂、＝＝＝＝部：削除）

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td rowspan="3">2018年10月</td><td>重要な基本的注意の項に、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合を追記
【使用上の注意】
2.重要な基本的注意
(4) <u>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。</u></td><td>2018年10月
16日付
薬生安発
1016 第1号</td></tr>
<tr><td>原則併用禁忌（フィブラート系薬剤）の項を削除</td><td>2018年10月
16日付
薬生安発
1016 第1号</td></tr>
<tr><td>併用注意の項の「フィブラート系薬剤」の項の追記、及び「フィブラート系薬剤」と「ニコチン酸製剤」の項の細分化
(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</td><td rowspan="2">HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。</td><td>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：<u>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者</u></td></tr>
<tr><td>ニコチン酸製剤：
ニセリトロール等</td><td>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</td></tr>
</table></td><td>自主改訂</td></tr>
</table>

（＿＿＿部：薬生安通知、＿＿＿部：自主改訂、═══部：削除）

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>2019年3月</td><td>併用注意の項に「レテルモビル」を追加
3.相互作用
（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>レテルモビル</td><td>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）。</td><td>機序：レテルモビルによる CYP3A の阻害、アトルバスタチンの肝への取り込み阻害及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が考えられている。</td></tr>
</table></td><td>自主改訂</td></tr>
<tr><td rowspan="3">2020年9月</td><td>禁忌の項の「テラプレビル」及び「オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル」を削除
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 ~~テラプレビル、オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル、~~グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者［10.1参照］</td><td rowspan="3">自主改訂</td></tr>
<tr><td>相互作用の項のトランスポーターの追記及び記載整備
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］</td></tr>
<tr><td>併用禁忌の項の「テラプレビル」及び「オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル」の削除、並びにトランスポーターの追記及び記載整備
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>~~テラプレビル：（テラビック）~~</td><td>~~アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの AUC が 7.9倍に上昇したとの報告がある。
アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こるおそれがある。~~</td><td>~~機序：テラプレビルによる CYP3A4の阻害が考えられている。~~</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

（＿＿＿部：薬生安通知、＿＿＿部：自主改訂、═══部：削除）

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>2020年9月</td><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>~~オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル・（ヴィキラックス）~~</td><td>~~アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような副作用が発現しやすくなるおそれがある。~~</td><td>~~機序：リトナビルのCYP3A4阻害作用及びパリタプレビルによるアトルバスタチンの肝への取り込み阻害に基づく作用によるものと考えられている。~~</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>略（変更なし）</td><td>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~~乳癌耐性蛋白（~~BCRP~~）~~阻害に基づく作用によるものと考えられている。</td></tr>
</table>
併用注意の項のトランスポーターの追記及び記載整備、並びに「ロピナビル・リトナビル」の追記
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>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］</td><td>略（変更なし）</td><td>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</td></tr>
<tr><td>クラリスロマイシン</td><td>略（変更なし）</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>自主改訂</td></tr>
</table>

（＝＝＝＝部：薬生安通知、＿＿＿部：自主改訂、═══部：削除）

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>2020年9月</td><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>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</td><td>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。</td><td>略（変更なし）</td></tr>
<tr><td>グラゾプレビル</td><td>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）。</td><td>機序：グラゾプレビルによる腸管のCYP3A 及び~~乳癌耐性蛋白（~~BCRP~~）~~の阻害が考えられている。</td></tr>
<tr><td>レテルモビル</td><td>略（変更なし）</td><td>機序：レテルモビルによる CYP3A、OATP1B1/1B3 及び~~乳癌耐性蛋白（~~BCRP~~）~~の阻害が考えられている。</td></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>略（変更なし）</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>自主改訂</td></tr>
</table>

1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式4に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下のとおりであった。

変更年月	活動項目	活動内容	変更概要
2018年4月	―	―	初版作成
2018年11月	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材	添付文書改訂に伴う引用部分の修正
2019年6月	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査の終了
	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後データベース調査	製造販売後データベース調査：有効性の削除
	―	―	その他記載整備
2019年7月	―	―	組織体制の変更（軽微変更）
2019年9月	―	―	組織体制の変更（軽微変更）
2020年1月	―	―	組織体制の変更（軽微変更）
2020年12月	リスク最小化活動	添付文書 医療従事者向け資材	添付文書（新記載要領）に伴う記載整備（軽微変更）
2021年1月	―	―	代表取締役社長名の変更（軽微変更）
2021年8月	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後データベース調査	製造販売後データベース調査：概要詳細の追加
	―	―	その他記載整備

別紙様式4

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・横紋筋融解症／ミオパチー ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 ・過敏症 ・間質性肺疾患 ・高血糖、糖尿病 ・無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症 ・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 ・免疫介在性壊死性ミオパチー	なし	・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項		
なし		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査〔横紋筋融解症／ミオパチー〕 ・製造販売後データベース調査〔肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸〕 ・製造販売後データベース調査〔高血糖、糖尿病〕	なし	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（ご使用にあたってのお願い）の作成、配布

1.3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要を別紙様式6に示す。なお、本剤は使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施していないため、別紙様式5及び別紙様式7は該当なしである。

別紙様式６（1）

製造販売後データベース調査の概要

調査の名称：本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした横紋筋融解症及びミオパチーの発生リスクを検討する製造販売後データベース調査	
目的	主要目的： • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での横紋筋融解症及びミオパチーに関する注目すべきヘルスアウトカム（HOI）の発生率を比較する。HOI は、クレアチンキナーゼ（CK）増加を伴う横紋筋融解症及び／又はミオパチーの発生とする。 副次目的： • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI の発生率を検討する。 • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：横紋筋融解症、ミオパチー 重要な不足情報：肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	Medical Information Database Network（MID-NET）
調査に利用したデータ期間	2017年10月1日～2021年3月31日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	アトーゼットへの曝露（ATZ 群）を評価対象とし、エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与（EZE-ATV 群）を対照とした。
アウトカム定義	主要目的及び副次目的： 横紋筋融解症： 臨床検査値［CK>10 × 基準値上限（ULN)］、かつ横紋筋融解症に該当する診断コード［疾病、傷害及び死因の統計分類第10版（ICD-10)］ ミオパチー： 臨床検査値（CK>10 × ULN)、かつミオパチーに該当する診断コード（ICD-10）
解析に供した対象者数	事前に予定していた症例数：本調査では事前に定めなかった。 解析に供した症例対象者数：ATZ 群33例、EZE-ATV 群54例
備考	• 調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.

別紙様式６（2）

製造販売後データベース調査の概要

調査の名称：本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした肝関連事象の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査	
目的	主要目的： • アトーゼット処方患者とエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での肝機能に関する注目すべきヘルスアウトカム（HOI）の発生率を比較する。肝機能に関する HOI は、肝臓の診断名（肝炎、劇症肝炎、黄疸等)、並びに肝機能に関する HOI の既往がない患者でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇とする。 副次目的： • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率を検討する。 • アトーゼットの処方及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討する。 • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 重要な不足情報：肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	Medical Information Database Network（MID-NET）
調査に利用したデータ期間	2017年10月1日～2021年3月31日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	アトーゼットへの曝露（ATZ 群）を評価対象とし、エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与（EZE-ATV 群）を対照とした。
アウトカム定義	主要目的及び副次目的： AST、ALT：検査値が以下に該当する患者数 • AST>3 × 基準値上限（ULN） • ALT>3 × ULN 上記かつ HOI（劇症肝炎、肝炎、黄疸）の既往がない患者における HOI に該当する診断コード（ICD-10） 副次目的：肝機能検査の遵守 添付文書における推奨に従い肝機能のための血液検査を実施した患者の割合
解析に供した対象者数	事前に予定していた症例数：本調査では事前に定めなかった。 解析に供した症例対象者数：ATZ 群45例、EZE-ATV 群70例
備考	• 調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.

別紙様式６（3）

製造販売後データベース調査の概要

調査の名称：本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした高血糖及び糖尿病の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査	
目的	主要目的： • アトーゼット処方患者とエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での高血糖及び糖尿病に関する注目すべきヘルスアウトカム（HOI）の発生率を比較する。当該 HOI は、血糖値、ヘモグロビン A1c（HbA1c）及び ICD-10基準に基づく高血糖及び糖尿病の発生とする。 副次目的： • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の高血糖及び糖尿病に関する HOI 発生率を検討する。 • アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：高血糖、糖尿病 重要な不足情報：肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	Medical Information Database Network（MID-NET）
調査に利用したデータ期間	2017年10月1日～2021年3月31日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	アトーゼットへの曝露（ATZ 群）を評価対象とし、エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与（EZE-ATV 群）を対照とした。
アウトカム定義	主要目的及び副次目的： 血糖、HbA1c：検査値が以下に該当する患者数 • 血糖値>200 mg/dL 及び HbA1c>6.5%、又は • 異なる日に測定した2回の血糖値>200 mg/dL 上記かつ HOI（高血糖及び糖尿病）の既往がない患者における HOI に該当する診断コード（ICD-10）
解析に供した対象者数	事前に予定していた症例数：本調査では事前に定めなかった。 解析に供した症例対象者数：ATZ 群7例、EZE-ATV 群9例
備考	• 調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.

1.3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要

再審査期間に実施した追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式8に示す。

別紙様式8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査による情報提供	
目的	日常診療において本剤の適正使用を促し、必要な副作用等の情報を迅速に収集・評価するため。
安全性検討事項	－
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から2ヵ月間は概ね2週間に1回医薬情報担当者が納入先医療機関に対して本剤の説明及び因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね1ヵ月に1回程度、同様の活動を行った。
実施期間	2018年4月23日～2018年10月22日
備考	－
活動の名称：医療従事者向け資材（ご使用にあたってのお願い）の作成、配布	
目的	本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に周知し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため。
安全性検討事項	1. 重要な特定されたリスク • 横紋筋融解症／ミオパチー • 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 2. 重要な不足情報 • 肝機能障害患者
具体的な方法	医薬情報担当者（MR）が提供し、説明した。 企業ホームページに掲載した。
実施期間	2018年4月9日～継続中
備考	添付資料 2.4.2.

1.3.4　国内における使用状況

1)　出荷数量の推移

再審査期間中の安全性定期報告書提出単位の出荷数量を表 1.3-1に示す。

表 1.3-1　再審査期間中の本剤出荷数量の推移

年次 （安全性定期報告）	期間	出荷数量
第1回	2017年4月17日～2017年10月16日	[redacted]
第2回	2017年10月17日～2018年4月16日	[redacted]
第3回	2018年4月17日～2018年7月15日	[redacted]
第4回	2018年7月16日～2019年1月15日	[redacted]
第5回	2019年1月16日～2019年7月15日	[redacted]
第6回	2019年7月16日～2020年7月15日	[redacted]
第7回	2020年7月16日～2021年7月15日	[redacted]
第7回以降	2021年7月16日～2021年9月26日	[redacted]
再審査期間中の合計		[redacted]

2) 推定使用患者数の推移

再審査期間中の推定使用患者数（出荷量から類推した患者数）を表 1.3-2に示す。

表 1.3-2 再審査期間中の推定使用患者数

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

1.3.5 外国における承認、販売状況

2021年7月15日時点において、エゼチミブ／アトルバスタチンは、53ヵ国で市販（販売）許可・承認されている。

主な販売国は、アメリカ（承認年月日：2013年5月3日※、含量：エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg、10 mg/20 mg、10 mg/40 mg、10 mg/80 mg）、フランス（承認年月日：2014年9月12日、含量：エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg、10 mg/20 mg、10 mg/40 mg、10 mg/80 mg）、デンマーク（承認年月日：2014年9月30日、含量：エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg、10 mg/20 mg、10 mg/40 mg、10 mg/80 mg）、ハンガリー、スロバキア（承認年月日：2014年10月6日、含量：エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg、10 mg/20 mg、10 mg/40 mg、10 mg/80 mg）、イギリス（承認年月日：2014年10月10日、含量：エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg、10 mg/20 mg、10 mg/40 mg、10 mg/80 mg）である。

アメリカにおける効能・効果は、①原発性高脂血症、②ホモ接合体性家族性高コレステロール血症、③使用の限界（心疾患における罹患率及び死亡率に対してアトルバスタチン以上のベネフィットは示されていない。Fredrickson 分類のタイプI、III、IV、Vの脂質異常症に対して試験は実施されていない。用法・用量は、エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg/日～10 mg/80 mg/日を食事の有無に関係なく1日1回経口投与である。なお、アメリカでの本剤の販売は、2015年にビジネス上の理由により中止されている。）である。

欧州連合（EU）における効能・効果は、①心血管イベントの予防、②高コレステロール血症（スタチン単独投与でコントロール不十分な患者及びスタチン製剤とエゼチミブを併用投与している患者）、③ホモ接合体性家族性高コレステロール血症であり、用法・用量は、エゼチミブ／アトルバスタチン10 mg/10 mg/日～10 mg/80 mg/日を食事の有無に関係なく1日1回経口投与である。

※：国際誕生年月日

1.4　安全性に関する検討

1.4.1　副作用・感染症発現状況

1)　副作用・感染症の発現症例収集状況

(1)　副作用の発現症例収集状況

再審査期間中に217例284件の副作用情報を収集し、それらはいずれも自発報告であった。

再審査期間中に収集した器官別大分類副作用発現状況を表 1.4-1に示す。

再審査期間中に収集した副作用において構成比の高い器官別大分類項目は、「皮膚および皮下組織障害」17.96%、「筋骨格系および結合組織障害」15.49%、「臨床検査」14.79%、「胃腸障害」13.03%の順であった。

重篤な副作用において構成比の高い器官別大分類項目は「肝胆道系障害」30.77%、「筋骨格系および結合組織障害」26.92%の順であった。

表 1.4-1　再審査期間中に収集した器官別大分類副作用発現状況

器官別大分類（SOC）	重篤（件数）	構成比（%）	非重篤（件数）	構成比（%）	総計（件数）	構成比（%）
代謝および栄養障害			3	1.16	3	1.06
精神障害			5	1.94	5	1.76
神経系障害	2	7.69	22	8.53	24	8.45
眼障害			2	0.78	2	0.7
耳および迷路障害			3	1.16	3	1.06
心臓障害	2	7.69	1	0.39	3	1.06
血管障害			3	1.16	3	1.06
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	1.55	4	1.41
胃腸障害	1	3.85	36	13.95	37	13.03
肝胆道系障害	8	30.77	21	8.14	29	10.21
皮膚および皮下組織障害	2	7.69	49	18.99	51	17.96
筋骨格系および結合組織障害	7	26.92	37	14.34	44	15.49
腎および尿路障害	1	3.85	6	2.33	7	2.46
生殖系および乳房障害	1	3.85			1	0.35
一般・全身障害および投与部位の状態			26	10.08	26	9.15
臨床検査	2	7.69	40	15.5	42	14.79
総計	26	-	258	-	284	-

(2)　感染症の発現症例収集状況

再審査期間中に感染症発現症例の収集はなかった。

2)　重篤な副作用の発現状況

再審査期間中に収集した217例284件の副作用のうち、重篤な副作用は20例26件であり、全副作用収集件数に占める割合は9.15%（26/284件）であった。その内訳を表 1.4-2に示す。

また、重篤な副作用のうち65.38%（17/26件）が使用上の注意から予測できる副作用であった。

表 1.4-2　再審査期間中に収集した重篤な副作用の一覧

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	例数
神経系障害	* 脳血管発作	1
神経系障害	* 認知症	1
心臓障害	* 不整脈	1
心臓障害	* 心筋梗塞	1
胃腸障害	急性膵炎	1
肝胆道系障害	* 自己免疫性肝炎	2
肝胆道系障害	* 胆汁うっ滞	1
肝胆道系障害	肝機能異常	1
肝胆道系障害	肝障害	2
肝胆道系障害	薬物性肝障害	2
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	1
皮膚および皮下組織障害	* 皮下出血	1
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解症	7
腎および尿路障害	急性腎障害	1
生殖系および乳房障害	* 性器出血	1
臨床検査	血小板数減少	2

*：使用上の注意から予測できない副作用

(1) 使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用

未知で重篤な副作用は、8例9件であった。未知の重篤な副作用の内訳は、自己免疫性肝炎2例、脳血管発作、皮下出血、胆汁うっ滞、心筋梗塞、不整脈、性器出血及び認知症各1例であった。未知で重篤な副作用の発現状況を別紙様式9に示す。また、未知で重篤な副作用の症例一覧を表 1.4-3に示す。

表 1.4-3　未知で重篤な副作用の症例一覧

基本語（PT）	性別	年齢	発現までの日数	転帰
脳血管発作	男性	50歳台	不明	未回復
皮下出血	女性	70歳台	[redacted]	不明
胆汁うっ滞	女性	8[redacted]歳	[redacted]	回復
心筋梗塞	不明	8[redacted]歳	不明	回復
自己免疫性肝炎	女性	6[redacted]歳	[redacted]	不明
不整脈	女性	80歳台	不明	回復
自己免疫性肝炎	女性	5[redacted]歳	不明	不明
性器出血	女性	5[redacted]歳	[redacted]	不明
認知症	男性	8[redacted]歳	不明	不明

(2) 転帰が死亡の副作用

再審査期間中に転帰が死亡の副作用は発現しなかった。

(3) 使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用

既知の重篤な副作用は、14例17件であった。主な既知の重篤な副作用は、横紋筋融解症7例、薬物性肝障害、肝障害及び血小板数減少各2例であった。

2例以上収集した既知の重篤な副作用の症例一覧を表 1.4-4に示す。

表 1.4-4　既知で重篤な副作用の症例一覧

基本語（PT）	性別	年齢	発現までの日数	転帰
横紋筋融解症	女性	6[redacted]歳	[redacted]	回復
横紋筋融解症	女性	6[redacted]歳	[redacted]	回復
横紋筋融解症	女性	8[redacted]歳	不明	回復
横紋筋融解症	女性	8[redacted]歳	[redacted]	回復
横紋筋融解症	女性	5[redacted]歳	不明	軽快
横紋筋融解症	女性	8[redacted]歳	不明	軽快
横紋筋融解症	男性	6[redacted]歳	不明	軽快
薬物性肝障害	女性	7[redacted]歳	[redacted]	軽快
薬物性肝障害	男性	6[redacted]歳	[redacted]	不明
肝障害	男性	50歳台	[redacted]	未回復
肝障害	女性	5[redacted]歳	不明	未回復
血小板数減少	女性	70歳台	[redacted]	回復
血小板数減少	女性	不明	不明	回復

(4) 未知・非重篤な副作用の発現状況

未知・非重篤な副作用は、38例44件であった。主な未知の非重篤な副作用は、低比重リポ蛋白増加4例、血管狭窄、異常感及び浮腫各2例であった。

発現状況を別紙様式9に示す。また2例以上収集した主な未知の非重篤な副作用の一覧を表 1.4-5に示す。

表 1.4-5　再審査期間中に収集した未知の非重篤な副作用の一覧

器官別大分類(SOC)	基本語（PT）	例数
臨床検査	低比重リポ蛋白増加	4
血管障害	血管狭窄	2
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	2
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	2

3)　医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況を表 1.4-6に示し

た。

なお、別紙様式11（副作用・感染症症例報告の目次）は、副作用・感染症報告を電子的に行っているため添付していない。

表 1.4-6　医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況一覧

安全性検討事項	副作用・感染症の発現状況（例数）		
	総数	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク			
横紋筋融解症／ミオパチー	33	7	26
肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸	37	7	30
過敏症	13	1	12
間質性肺疾患	0	0	0
高血糖、糖尿病	5	0	5
無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症	0	0	0
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	0	0	0
免疫介在性壊死性ミオパチー	0	0	0
重要な潜在的リスク			
なし	－	－	－

＜リスクの定義＞

- 横紋筋融解症／ミオパチー：MedDRA PT「横紋筋融解症、ミオパチー、筋炎、筋痙縮、筋力低下、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加」
- 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸：MedDRA SMQ「胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）、非感染性肝炎（狭域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」
- 過敏症：MedDRA PT「アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、血管浮腫、薬物過敏症、過敏症、発疹、多形紅斑、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、蕁麻疹」
- 間質性肺疾患：MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」、MedDRA PT「器質性肺炎」
- 高血糖、糖尿病：MedDRA PT「高血糖、糖尿病、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、空腹時血中ブドウ糖不良」
- 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症：MedDRA PT「無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症」
- 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：MedDRA PT「中毒性表皮壊死融解症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑」
- 免疫介在性壊死性ミオパチー：MedDRA PT「免疫介在性壊死性ミオパチー」

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数[注1)]	症例数	件数[注1)]	症例数	件数[注1)]
合計	46	53	8	9	38	44
代謝および栄養障害	3	3	0	0	3	3
高リン血症	1	1	0	0	1	1
多飲症	1	1	0	0	1	1
亜鉛欠乏	1	1	0	0	1	1
神経系障害	3	3	2	2	1	1
失語症	1	1	0	0	1	1
脳血管発作	1	1	1	1	0	0
認知症	1	1	1	1	0	0
眼障害	1	2	0	0	1	2
眼充血	1	2	0	0	1	2
耳および迷路障害	2	2	0	0	2	2
耳痛	1	1	0	0	1	1
耳不快感	1	1	0	0	1	1
心臓障害	2	2	2	2	0	0
不整脈	1	1	1	1	0	0
心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
血管障害	3	3	0	0	3	3
末梢冷感	1	1	0	0	1	1
血管狭窄	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	1	1
慢性閉塞性肺疾患	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	5	5	0	0	5	5
変色便	1	1	0	0	1	1
胃拡張	1	1	0	0	1	1
流涎過多	1	1	0	0	1	1
舌潰瘍	1	1	0	0	1	1
舌不快感	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	3	3	3	3	0	0
自己免疫性肝炎	2	2	2	2	0	0
胆汁うっ滞	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	7	7	1	1	6	6
皮膚嚢腫	1	1	0	0	1	1
皮脂欠乏性湿疹	1	1	0	0	1	1
皮下出血	1	1	1	1	0	0
毛髪変色	1	1	0	0	1	1
爪変色	1	1	0	0	1	1
汗の変色	1	1	0	0	1	1
皮膚出血	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数[注1)]	症例数	件数[注1)]	症例数	件数[注1)]
合計	46	53	8	9	38	44
筋骨格系および結合組織障害	2	3	0	0	2	3
関節硬直	1	1	0	0	1	1
変形性関節症	1	2	0	0	1	2
腎および尿路障害	1	1	0	0	1	1
緊張性膀胱	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	1	1	0	0
性器出血	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	0	0	8	8
異常感	2	2	0	0	2	2
食物との相互作用	1	1	0	0	1	1
歩行障害	1	1	0	0	1	1
浮腫	2	2	0	0	2	2
体調不良	1	1	0	0	1	1
硬結	1	1	0	0	1	1
臨床検査	9	9	0	0	9	9
血中カルシウム増加	1	1	0	0	1	1
収縮期血圧上昇	1	1	0	0	1	1
C-反応性蛋白増加	1	1	0	0	1	1
グリコヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1
低比重リポ蛋白増加	4	4	0	0	4	4
残留製品存在	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version（24.0）

注1）同一症例において基本語 PT が同一となる副作用が複数回発生した場合の副作用を考察するために、本表のみ「件数」は発現回数にて集計した。本表に関連する「件数」以外は同一症例において基本語 PT が同一となる副作用が複数回発生した場合「件数」は1件と集計した。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数								
	2017年4月17日 ～ 2017年10月16日	2017年10月17日 ～ 2018年4月16日	2018年4月17日 ～ 2018年7月15日	2018年7月16日 ～ 2019年1月15日	2019年1月16日 ～ 2019年7月15日	2019年7月16日 ～ 2020年7月15日	2020年7月16日 ～ 2021年7月15日	2021年7月16日 ～ 2021年9月26日	再審査期間中の合計
神経系障害	0	0	1	0	0	0	0	1	2
脳血管発作	0	0	1	0	0	0	0	0	1
認知症	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心臓障害	0	0	0	0	1	1	0	0	2
不整脈	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心筋梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0	1
胃腸障害	0	0	1	0	0	0	0	0	1
急性膵炎	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	0	0	0	2	3	1	1	0	7
自己免疫性肝炎	0	0	0	0	1	0	1	0	2
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肝機能異常	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肝障害	0	0	0	1	0	0	1	0	2
薬物性肝障害	0	0	0	1	0	1	0	0	2
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	0	1	0	0	2
血管浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	1
皮下出血	0	0	1	0	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1	1	2	0	2	1	7
横紋筋融解症	0	0	1	1	2	0	2	1	7
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数								
	2017年4月17日 ～ 2017年10月16日	2017年10月17日 ～ 2018年4月16日	2018年4月17日 ～ 2018年7月15日	2018年7月16日 ～ 2019年1月15日	2019年1月16日 ～ 2019年7月15日	2019年7月16日 ～ 2020年7月15日	2020年7月16日 ～ 2021年7月15日	2021年7月16日 ～ 2021年9月26日	再審査期間中の合計
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1	0	1
性器出血	0	0	0	0	0	0	1	0	1
臨床検査	0	0	1	0	0	0	0	1	2
血小板数減少	0	0	1	0	0	0	0	1	2
出荷数量 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

MedDRA/J version（24.0）

1.4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

元の医療情報との照合を可能にする対応表が存在しない医療情報データベースから得られた情報については、個別の症例ごとの副作用等・感染症を報告する必要がない。したがって、製造販売後データベース調査である「本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした横紋筋融解症及びミオパチーの発生リスクを検討する製造販売後データベース調査」、「本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした肝関連事象の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査」及び「本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした高血糖及び糖尿病の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査」についての別紙様式12は作成していない。

1.4.2.1　使用成績調査

使用成績調査を実施していないため、該当なし。

1.4.2.2　製造販売後データベース調査

1)　本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした横紋筋融解症及びミオパチーの発生リスクを検討する製造販売後データベース調査

MID-NET 内で、選択期間中にアトーゼットを処方された患者数は515例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数は852例であり、このうち選択／除外基準に基づき ATZ 群に組み入れられた患者は33例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は54例であった。なお、ATZ 群33例及び EZE-ATV 群54例には、選択期間中にアトーゼット及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用の両方が処方されていた（選択期間中に処方を切り替えた）患者6例も含まれる。当該患者は、記述的データの解析及びアウトカムデータの解析の際、ATZ 群の解析対象とし、EZE-ATV 群の解析対象には含めなかった。そのため、HOI の発生率の比較における EZE-ATV 群の解析対象症例は、追跡期間を算出できなかった1例を更に除外し47例であった。

主要目的：

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI の発生率の比較について、ATZ 群、EZE-ATV 群のいずれにおいても横紋筋融解症及びミオパチーのそれぞれに関する HOI のイベントが発生しなかったため、発生率比（IRR）及び調整後の IRR は算出されなかった。

副次目的：

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における、肝機能障害の有無別の横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI の発生率の検討について、

ATZ 群、EZE-ATV 群のいずれにおいても横紋筋融解症及びミオパチーのそれぞれに関する HOI のイベントが発生しなかったため、IRR 及び調整後の IRR は算出されなかった。

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性の検討について、性別は、男性の割合が ATZ 群で60.6%（20/33例）、EZE-ATV 群で56.3%（27/48例）であった。年齢の平均値±標準偏差は、ATZ 群で67.2±12.1歳、EZE-ATV 群で64.3±14.3歳であった。男女の割合及び年齢の平均値について、群間で大きな違いはないと考えられた。年齢区分の分布並びに併存疾患及び前治療薬の各カテゴリの分布についても、おおむね群間で大きな違いはないと考えられた。

2) 本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした肝関連事象の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査

MID-NET 内で、選択期間中にアトーゼットを処方された患者数は515例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数は852例であり、このうち選択／除外基準に基づき ATZ 群に組み入れられた患者は45例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は70例であった。なお、ATZ 群45例及び EZE-ATV 群70例には、選択期間中にアトーゼット及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用の両方が処方されていた（選択期間中に処方を切り替えた）患者8例も含まれる。当該患者は、記述的データの解析及びアウトカムデータの解析の際、ATZ 群の解析対象とし、EZE-ATV 群の解析対象には含めなかった。そのため、HOI の発生率の比較における EZE-ATV 群の解析対象症例は、追跡期間を算出できなかった2例を更に除外し60例であった。

主要目的：

アトーゼット処方患者とエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での肝機能に関する HOI の発生率の比較について、ATZ 群、EZE-ATV 群のいずれにおいても肝機能に関する HOI のイベントが発生しなかったため、IRR 及び調整後の IRR は算出されなかった。

副次目的：

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における、肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率の検討について、ATZ 群、EZE-ATV 群のいずれにおいても肝機能に関する HOI のイベントが発生しなかったため、IRR 及び調整後の IRR は算出されなかった。

アトーゼットの処方及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方後の、肝機能のための血液検査の遵守状況の検討について、6ヵ月ごとの期間区分別の解析では、当該期間区分内に Index date がある患者を解析対象とした。追跡期間の期間区分別の解析で、ATZ 群では、対象患者がいなかった2018年の第1四半期（Q1）-第2四半期（Q2）を除いて、すべての期間区分で血液検査の実施割合が80%を超えていた。EZE-ATV 群では、すべての期間区分で血液検査の実施割合が75%以上であった。また、追跡期間中における1患者の1ヵ月あた

りの検査回数（per-patient-per-month）の平均値±標準偏差について、ATZ 群では、各期間区分で0.5±0.2～1.7±2.3の範囲（対象患者がいなかった2018年の Q1-Q2を除く）であり、EZE-ATV 群では1.3±1.2～3.8±4.7の範囲であった。各期間区分の患者数が少ないため詳細な検討は困難であったが、肝機能のための血液検査について、おおむね良好な遵守状況と考えられた。

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性の検討について、性別は、男性の割合が ATZ 群で66.7%（30/45例）、EZE-ATV 群で59.7%（37/62例）であった。年齢の平均値±標準偏差は、ATZ 群で66.3±11.8歳、EZE-ATV 群で63.1±14.0歳であった。男女の割合及び年齢の平均値について、群間で大きな違いはないと考えられた。年齢区分の分布並びに併存疾患及び前治療薬の各カテゴリの分布についても、おおむね群間で大きな違いはないと考えられた。

3) 本邦におけるアトーゼット又はエゼチミブ、アトルバスタチンの併用処方を受けた高脂血症患者を対象とした高血糖及び糖尿病の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査

MID-NET 内で、選択期間中にアトーゼットを処方された患者数は515例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数は852例であり、このうち選択／除外基準に基づき ATZ 群に組み入れられた患者は7例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は9例であった。HOI の発生率の比較における EZE-ATV 群の解析対象症例は、追跡期間を算出できなかった1例を除く8例であった。

主要目的：

アトーゼット処方患者とエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での高血糖及び糖尿病に関する HOI の発生率の比較について、ATZ 群、EZE-ATV 群のいずれにおいても高血糖及び糖尿病に関する HOI のイベントが発生しなかったため、IRR 及び調整後の IRR は算出されなかった。

副次目的：

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における、肝機能障害の有無別の高血糖及び糖尿病に関する HOI の発生率の検討について、ATZ 群、EZE-ATV 群のいずれにおいても高血糖及び糖尿病に関する HOI のイベントが発生しなかったため、IRR 及び調整後の IRR は算出されなかった。

アトーゼット処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性の検討について、性別は、男性の割合が ATZ 群で71.4%（5/7例）、EZE-ATV 群で55.6%（5/9例）であった。年齢の平均値±標準偏差は、ATZ 群で67.7±10.6歳、EZE-ATV 群で58.2±13.8歳であった。対象となる患者数が少数であったため、群間における類似性及び相違性について、何らかの解釈を与えることはできないと考えられた。

1.4.2.3　製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験を実施していないため、該当なし。

1.4.3　安全性に関する措置

1)　国内の措置

該当なし。

2)　外国措置報告の状況

再審査期間中の安全性に関する外国措置報告の状況を別紙様式13に示した。

当該措置報告について、回収原因は Dr. Reddy's Laboratories Limited 社の Atorvastatin 原薬の製造ではなく、アトルバスタチン錠の製造方法に起因していた。本剤の製造所とは異なり、今回のような不純物（ATV cyclo IP 不純物及び FP 不純物）に関するリスクは認められないことから、特段の対応は必要ないと判断した。

別紙様式13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
【 2021/06/23 】 Dr. Reddy's Laboratories Limited 社のアトルバスタチン錠が ATV cyclo IP 不純物および ATV cyclo FP 不純物のため自主回収された。	アメリカ	Enforcement Report for Week of June 23, 2021	G- 21000474	安全性

1.4.4　安全性に関する研究報告

該当報告がなかったため、別紙様式14は作成していない。

1.4.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定の背景を有する患者への投与に関する情報として、小児、高齢者、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者について以下に記載する。

1)　小児

再審査期間中に小児（15歳未満）に関する副作用の報告はなかった。

2)　高齢者

再審査期間中に収集した高齢者（65歳以上）に関する副作用は112例147件であった。主な副作用は、肝機能異常、筋肉痛各8例、浮動性めまい、そう痒症各6例、発疹、着色尿各5例であった。重篤な副作用は、横紋筋融解症4例、薬物性肝障害2例、認知症、心筋梗塞、不整脈、肝機能異常、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞、皮下出血、急性腎障害、血小板数減少各1例であり、未知の副作用は、低比重リポ蛋白増加3例、異常感2例、皮下出血、浮腫、収縮期血圧上昇、関節硬直、毛髪変色、耳痛、胆汁うっ滞、心筋梗塞、舌潰瘍、眼充血、自己免疫性肝炎、亜鉛欠乏、皮膚出血、舌不快感、不整脈、胃拡張、皮脂欠乏性湿疹、汗の変色、体調不良、歩行障害、失語症、緊張性膀胱、グリコヘモグロビン減少、認知症各1例であった。

3)　妊婦

再審査期間中に収集した妊婦に関する副作用の報告はなかった。

4)　腎機能障害を有する患者

再審査期間中に収集した腎機能障害を有する患者*に関する副作用は6例7件であった。副作用の内訳は、横紋筋融解症2例、横紋筋融解症及び急性腎障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋肉痛、グリコヘモグロビン減少が各1例であり、重篤な副作用は、横紋筋融解症2例、横紋筋融解症及び急性腎障害1例であった。また、未知の副作用は、グリコヘモグロビン減少1例であった。

*合併症に MedDRA SMQ「急性腎不全、慢性腎臓病」の用語が記載された患者

合併症である腎機能障害の内訳は、慢性腎臓病3例、急性腎障害2例、腎機能障害1例で、いずれの患者も複数の合併症（高血圧、糖尿病等）を有していた。腎機能障害の重症度については疾病名の記載のみで、グリコヘモグロビン減少の発現例が高度の慢性腎臓病であったことを除き、情報が得られなかった。

副作用の発現時期については、ほとんどの症例で副作用発現前後の情報が乏しく、一定の傾向を見出すことは困難であった。

本剤以外に関与が疑われる要因としては、横紋筋融解症1例では胆管炎、肺炎、敗血症が疑われており、これらの疾病の関与が考えられる。横紋筋融解症及び急性腎障害の1例では併用被疑薬のアミノフィリンの関与が考えられる。残りの横紋筋融解症1例では発現時の登山と熱中症の関与が疑われた。グリコヘモグロビン減少は糖尿病薬の増量後に発現しており、併用被疑薬のセマグル

チド（遺伝子組換え）の関与が考えられる。血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋肉痛については、臨床経過等の詳細は不明であり、一般的に感染症や運動等の影響も考えられることから、本剤との関連性を評価することはできなかった。

グリコヘモグロビン減少の1例では本剤の投与が継続されたが転帰不明であった。その他の症例では、いずれも本剤の投与中止後に回復又は軽快した。

再審査期間中に収集した情報からは、腎機能障害を有する患者において安全対策上の措置を要する懸念は認められなかった。

表1.4-7　腎機能障害を有する患者における副作用の一覧

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
1	横紋筋融解症	重篤	女性	8[redacted]歳	敗血症性ショック、急性腎機能障害	#不明	中止	回復
2	横紋筋融解症	重篤	女性	8[redacted]歳	横紋筋融解症、急性腎障害、アレルギー（青魚）、喘息	#不明	中止	軽快
3	横紋筋融解症	重篤	男性	6[redacted]歳	横紋筋融解症、急性腎障害、糖尿病性ケトアシドーシス	#不明	中止	軽快
2	急性腎障害	重篤	女性	8[redacted]歳	横紋筋融解症、急性腎障害、アレルギー（青魚）、喘息	#不明	中止	軽快
4	筋肉痛	非重篤	男性	#不明	高尿酸血症、慢性腎臓病	#不明	中止	回復
5	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	男性	5[redacted]歳	高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病（高度）、網膜症	[redacted]	中止	軽快
6	＊グリコヘモグロビン減少	非重篤	女性	7[redacted]歳	2型糖尿病、慢性腎不全、高血圧、高リン血症	#不明	継続	不明

＊：未知、#：情報なし

5)　肝機能障害を有する患者

再審査期間中に収集した肝機能障害を有する患者*に関する副作用は4例6件であった。副作用の内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、発疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋肉痛、血小板数減少及び食物との相互作用（グレープフルーツジュース）が各1例であり、重篤な副作用は血小板数減少1例、未知の副作用は食物との相互作用1例であった。

*合併症に MedDRA SMQ「肝障害」の用語が記載された患者

合併症である肝機能障害の内訳は、脂肪肝3例、肝障害1例であった。肝機能障害の重症度については、いずれの症例も疾病名の記載のみで情報が得られなかった。

副作用の発現時期については、例数が少なく一定の傾向を見出すことはできなかった。

いずれも副作用が発現したとの薬剤師からの報告で臨床経過等の詳細情報が乏しく、本剤以外に関与が疑われる要因については不明であった。

本剤の投与が中止された2例の転帰は、1例が回復、1例が不明であった。本剤の投与が継続された1例は転帰不明であった。対応が不明な1例は回復した。

再審査期間中に収集した情報からは、肝機能障害を有する患者において安全対策上の措置を要する懸念は認められなかった。

表1.4-8　肝機能障害を有する患者における副作用の一覧

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
1	血小板数減少	重篤	女性	#不明	脂肪肝、アレルギー体質	#不明	中止	回復
2	発疹	非重篤	男性	6[redacted]歳	高血圧症、肝臓疾患	[redacted]	中止	#不明
3	筋肉痛	非重篤	女性	7[redacted]歳	脂肪肝	[redacted]	不明	回復
4	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	4[redacted]歳	脂肪肝	[redacted]	継続	#不明
3	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	女性	7[redacted]歳	脂肪肝	[redacted]	不明	回復
1	＊食物との相互作用	非重篤	女性	#不明	脂肪肝、アレルギー体質	#不明	中止	回復

＊：未知、#：情報なし

1.4.6　追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化計画の実施結果を表 1.4-9 に示した。

表 1.4-9　追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
医療従事者向け資材（ご使用にあたってのお願い）の作成、配布	再審査申請時	本剤納入前又は納入後に医療機関に対して提供し、再審査申請時までに新たな問題点はみられず、内容の変更も行っていない。

注：2018年11月添付文書改訂との整合性のため、2019年6月自社品（ロスーゼット配合錠）の医薬品リスク管理計画資材との整合性のため、2020年12月添付文書改訂（新記載要領版）に伴う記載整備のための改訂を行ったが、いずれも医薬品リスク管理計画に関する注意喚起の変更はなかった。

1.4.7　その他の安全性に関する事項

1)　追加のリスク最小化計画の実施結果以外の安全性検討項目を記載

特記すべき安全性に関する情報はなかった。

2)　過量投与

再審査期間中に収集した過量投与の報告の累計は1例1件であった。

患者（男50歳台）が本剤 HD を1日2回14日間服用し、血圧が上昇したとの報告で、詳細は不明であった。

3)　薬物乱用

再審査期間中、薬物乱用に関する副作用情報はなかった。

4)　相互作用

再審査期間中、薬物相互作用に関する副作用情報はなかった。

5)　定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）からの情報

直近に報告された定期的安全性最新報告（PSUR）（2021年1月16日～2021年7月15日）のデータ分析では、本剤の安全性の観点から Company Core Safety Information 及びコアリスク管理計画の妥当性が示され、データの評価からエゼチミブ／アトルバスタチンの総括的なベネフィットとリスクのバランスが引き続き良好であることが示された。

6)　本剤と因果関係が否定された重篤な副作用

再審査期間中に収集した本剤との因果関係が否定された重篤な有害事象は、2例3件であった。その内訳を表 1.4-10 に示す。

本剤との因果関係が否定された重篤な有害事象は、胆管癌、嘔吐及び胆管拡張各1例であった。

表 1.4-10　因果関係が否定された重篤な有害事象

器官別大分類（SOC）	有害事象（PT）	例数
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	胆管癌	1
胃腸障害	嘔吐	1
肝胆道系障害	胆管拡張	1

上記に記載した「その他の安全性に関する事項」において、本剤の安全性に新たに問題となる事項は認めらなかったことから、特別な対応の必要はないと考えられた。

1.4.8　安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.1.から 1.4.7.の各項の結果についての考察を以下に示す。

「1.4.1.　副作用・感染症発現状況」の考察

「1) 副作用・感染症の発現症例収集状況」の考察

器官別大分類副作用発現状況に関して、重篤で構成比が10%以上の器官別大分類は、「肝胆道系障害」30.77%、「筋骨格系および結合組織障害」26.92%であった。また非重篤で構成比が10%以上の器官別大分類は「皮膚および皮下組織障害」18.99%、「臨床検査」15.5%、「筋骨格系および結合組織障害」14.34%、「胃腸障害」13.95%、「一般・全身障害および投与部位の状態」10.08%であった。

「筋骨格系および結合組織障害」、「肝胆道系障害」については特に「重要な特定されたリスク」である「横紋筋融解症／ミオパチー」、「肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸」の検討が必要であり、「3) 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況」にて後述する。

「筋骨格系および結合組織障害」、「肝胆道系障害」以外の器官別大分類については3例以上の重篤な副作用は認められず、一定の傾向を示していなかった。また、5例以上の未知で非重篤な副作用は認められず、同様に一定の傾向を示していなかった。

「2) 重篤な副作用の発現状況」の考察

「(1) 使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用」の考察

使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は、自己免疫性肝炎2例、他の副作用は各1例であった。

集積された未知の重篤な副作用に関する副作用情報を総合的に検討した結果、合併症、併用薬の影響や臨床所見が乏しいなど、本剤との関連が明確ではなく、本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）に記載がないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

「(2) 転帰が死亡の副作用」の考察

再審査期間中に転帰が死亡の副作用はなかった。

転帰が死亡の副作用の報告はなく、現時点では「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

「(3) 使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用」の考察

使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は、「横紋筋融解症」7例、「薬物性肝障害」、「肝障害」及び「血小板減少」各2例であった。これらの副作用については、特に「重

要な特定されたリスク」である「横紋筋融解症／ミオパチー」「肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸」「無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症」の検討が必要であり、「3) 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況」にて後述する。

「(4) 使用上の注意から予測できない非重篤な副作用の発現状況」の考察

5例以上の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は認められなかった。

集積された未知・非重篤な副作用において、いずれの副作用も原疾患・合併症等、併用薬といった本剤以外の要因又は経過の詳細不明により、本剤との因果関係が明確ではなく、また集積件数が少ないため、現時点では安全対策は不要と考え、引き続き同様の副作用収集に努めることとした。

「3) 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況」の考察

- **重要な特定されたリスク**

横紋筋融解症／ミオパチー

横紋筋融解症／ミオパチーとして収集された副作用の重篤性の内訳は重篤が7例7件、非重篤が26例30件であった。副作用の内訳は、筋肉痛14例、横紋筋融解症7例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加6例、筋肉痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例、筋痙縮2例、筋肉痛及び筋力低下1例で、いずれも既知の副作用であった。

重篤な副作用として横紋筋融解症が7例集積しているが、いずれの症例も転帰は回復又は軽快と報告されている。いずれも合併症を有しており、複数の併用薬が使用されている症例であった。フィブラート系薬剤が併用された報告は認められなかった。

非重篤な副作用については、いずれの症例も本剤の投与後に症状がでたとの訴え、または臨床検査値が高値を示したとの報告であった。糖尿病、高血圧等の合併症を有する患者では、治療のために複数の併用薬が投与されていた。フィブラート系薬剤が併用された報告は認められなかった。本剤の投与が中止された16例の転帰は、11例が回復又は軽快、1例が未回復、4例が不明であった。本剤の投与が継続された2例の転帰は、1例が回復、1例が不明であった。対応が不明な8例の転帰は、3例が回復又は軽快、1例が未回復、4例が不明であった。ほとんどの症例で患者背景を含めた臨床経過等の詳細は不明であり、合併症、併用薬、運動や感染症の影響等も考えられることから、本剤との関連性は明確ではなかった。

医療従事者向け資材の実施状況や製造販売後データベース調査において、問題となる事項は認められておらず、横紋筋融解症／ミオパチーとして収集された副作用からも、新たなリスク要因を示唆する背景等は認められなかった。

横紋筋融解症／ミオパチーに関しては、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に注意すべき患者を、「10. 相互作用」の項にフィブラート系薬剤などの注意すべき併用薬を、重大な副作用に「11.1.3 横紋筋融解症、ミオパチー」（筋肉痛、脱力感、

CK 上昇等）を、またその他の副作用に「筋肉痛、筋痙縮、筋力低下」等を記載し注意喚起を行っており、適切な情報提供をもとにリスク管理ができていると考えられることから、現時点で追加の安全対策は不要であると考える。

表1.4-11　横紋筋融解症／ミオパチーとして収集された副作用の一覧

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
1	横紋筋融解症	重篤	女性	6[redacted]歳	甲状腺機能低下	[redacted]	中止	回復
2	横紋筋融解症	重篤	女性	6[redacted]歳	高血圧、糖尿病、白内障、 腰痛	[redacted]	中止	回復
3	横紋筋融解症	重篤	女性	8[redacted]歳	敗血症性ショック，急性腎機能障害	#不明	中止	回復
4	横紋筋融解症	重篤	女性	8[redacted]歳	脳梗塞、骨粗鬆症	[redacted]	中止	回復
5	横紋筋融解症	重篤	女性	5[redacted]歳	高血圧症、心筋梗塞、神経調節性失神、金属アレルギー	#不明	中止	軽快
6	横紋筋融解症	重篤	女性	8[redacted]歳	横紋筋融解症、急性腎障害、アレルギー（青魚）、喘息	#不明	中止	軽快
7	横紋筋融解症	重篤	男性	6[redacted]歳	横紋筋融解症、急性腎障害、糖尿病性ケトアシドーシス	#不明	中止	軽快
8	筋肉痛	非重篤	男性	#不明	#不明	#不明	中止	#不明
9	筋肉痛	非重篤	女性	70歳台	#不明	#不明	中止	回復
10	筋肉痛	非重篤	女性	7[redacted]歳	脂肪肝	[redacted]	不明	回復
11	筋肉痛	非重篤	男性	8[redacted]歳	#不明	#不明	中止	回復
12	筋肉痛	非重篤	男性	7[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	未回復
13	筋肉痛	非重篤	男性	高齢者	#不明	#不明	中止	回復
14	筋肉痛	非重篤	男性	60歳台	#不明	#不明	継続	#不明
15	筋肉痛	非重篤	女性	70歳台	糖尿病	[redacted]	中止	回復
16	筋肉痛	非重篤	女性	60歳台	#不明	#不明	中止	回復
17	筋肉痛	非重篤	女性	5[redacted]歳	高血圧、甲状腺機能低下症	[redacted]	中止	不明
18	筋肉痛	非重篤	女性	5[redacted]歳	突発性血小板減少症紫斑病	[redacted]	継続	回復
19	筋肉痛	非重篤	女性	60歳台	#不明	#不明	中止	#不明
20	筋肉痛	非重篤	男性	7[redacted]歳	#不明	不明	中止	不明
21	筋肉痛	非重篤	女性	60歳台	2型糖尿病、アレルギー性鼻炎、脊柱管狭窄症	#不明	中止	回復
22	筋肉痛	非重篤	男性	#不明	#不明	#不明	#不明	#不明
23	筋肉痛	非重篤	女性	5[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	#不明
24	筋肉痛	非重篤	男性	7[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	#不明
25	筋肉痛	非重篤	男性	#不明	高尿酸血症、慢性腎臓病	#不明	中止	回復
26	筋痙縮	非重篤	男性	7[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	#不明
27	筋痙縮	非重篤	男性	60歳台	#不明	#不明	中止	回復
8	筋力低下	非重篤	男性	#不明	#不明	#不明	中止	#不明
10	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	女性	7[redacted]歳	脂肪肝	[redacted]	不明	回復
17	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	女性	5[redacted]歳	高血圧、甲状腺機能低下症	[redacted]	中止	不明
23	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	女性	5[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	回復
28	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	女性	6[redacted]歳	糖尿病	#不明	中止	未回復

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
29	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	男性	#不明	#不明	#不明	#不明	回復
30	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	女性	6[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	軽快
31	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	男性	#不明	#不明	#不明	中止	回復
32	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	男性	70歳台	#不明	#不明	中止	軽快
33	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	非重篤	男性	5[redacted]歳	高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病（高度）、網膜症	[redacted]	中止	軽快

#：情報なし

肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸

肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸として収集された副作用の重篤性の内訳は重篤が7例8件、非重篤が30例34件であった。副作用の内訳は、肝機能異常19例、肝障害3例、薬物性肝障害、肝機能検査異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各2例、肝障害及び自己免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞、胆石症、肝機能検査値上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加並びにγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加が各1例であった。未知な副作用は自己免疫性肝炎2例、胆汁うっ滞1例であった。

重篤な副作用は、薬物性肝障害が2例、肝障害、肝障害及び自己免疫性肝炎、自己免疫性肝炎、肝機能異常、胆汁うっ滞が各1例であった。本剤の投与が中止された5例の転帰は、2例が回復又は軽快、1例が未回復、2例が不明であった。投与が継続された1例は軽快した。対応が不明な1例は未回復であった。糖尿病、高血圧等の合併症を有する患者では、複数の併用薬が使用されていた。その他の症例については、臨床経過等の詳細は不明であった。

未知で重篤な副作用のうち胆汁うっ滞は、臨床経過から本剤との関連性が示唆される胆汁うっ滞性肝障害の症例であった。他の2例は発現した肝障害が自己免疫性肝炎と疑われた症例で、確定診断がなされておらず、合併症（うち1例は自己免疫障害）や併用薬も多数あることから、本剤との関連性は明確ではなかった。

非重篤な副作用については、いずれの症例も本剤の投与後に肝機能検査値が高値を示したとの報告であった。糖尿病、高血圧等の合併症を有する患者では、治療のために複数の併用薬が投与されていた。併用被疑薬として、アスピリン、またオメガ－３脂肪酸エチルが報告された症例もあった。本剤の投与が中止された23例の転帰は、14例が回復又は軽快、1例が未回復、8例が不明であった。本剤が休薬された1例は軽快したが、その後の経過は追跡できなかった。本剤が継続された5例の転帰は、1例が回復、1例が未回復、3例が不明で

あった。対応が不明な1例は回復した。ほとんどの報告で本剤投与前、また副作用の発現前後の検査値がなく、患者背景を含めた臨床経過等の詳細は不明であり、合併症、併用薬、飲酒の影響等も考えられることから、本剤との関連性は明確ではなかった。

医療従事者向け資材の実施状況や製造販売後データベース調査において、問題となる事項は認められておらず、肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸として収集された副作用からも、新たなリスク要因を示唆する背景等は認められなかった。

肝関連事象の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査において、6ヵ月毎の期間区分別の解析*では、本剤群のすべての期間区分において、ベースライン時の血液検査の実施割合は100.0%、追跡期間の血液検査の実施割合は80%を超えていた。また、追跡期間中における1患者の1か月あたりの検査回数は、各期間区分で0.5±0.2～1.7±2.3（平均値±標準偏差）の範囲であり、肝機能のための血液検査の遵守状況についてもおおむね良好と考えられた。

*本剤の対象患者がいなかった2018年の第1四半期から第2四半期を除く

肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸に関しては、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に定期的に肝機能検査等を行うこと等を、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に肝機能障害患者を、重大な副作用に「11.1.5 劇症肝炎、肝炎、肝機能異常、黄疸」を、またその他の副作用に「胆汁うっ滞性黄疸、胆石症、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加、肝機能検査異常」等を記載し注意喚起を行っており、適切な情報提供をもとにリスク管理ができていると考えられることから、現時点で追加の安全対策は不要であると考える。

表1.4-12　肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸として収集された副作用の一覧

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
1	＊自己免疫性肝炎	重篤	女性	6[redacted]歳	自己免疫性疾患、骨粗鬆症	[redacted]	中止	不明
2	＊自己免疫性肝炎	重篤	女性	5[redacted]歳	高血圧症、心筋梗塞、神経調節性失神、金属アレルギー	#不明	中止	不明
3	薬物性肝障害	重篤	女性	7[redacted]歳	高血圧、糖尿病	[redacted]	継続	軽快
4	薬物性肝障害	重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	不明
5	肝障害	重篤	男性	50歳台	#不明	[redacted]	#不明	未回復
2	肝障害	重篤	女性	5[redacted]歳	高血圧症、心筋梗塞、神経調節性失神、金属アレルギー	#不明	中止	未回復
6	肝障害	非重篤	男性	#不明	#不明	#不明	中止	#不明
7	肝障害	非重篤	女性	#不明	高血圧症	[redacted]	中止	未回復
8	＊胆汁うっ滞	重篤	女性	8[redacted]歳	高血圧	[redacted]	中止	回復
9	肝機能異常	重篤	女性	8[redacted]歳	#不明	#不明	中止	軽快
10	肝機能異常	非重篤	女性	8[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	回復
11	肝機能異常	非重篤	女性	#不明	#不明	[redacted]	中止	#不明
12	肝機能異常	非重篤	女性	#不明	#不明	#不明	中止	軽快
13	肝機能異常	非重篤	男性	4[redacted]歳	糖尿病、高血圧、高尿酸血症	[redacted]	中止	不明
14	肝機能異常	非重篤	女性	50歳台	#不明	#不明	中止	不明

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
15	肝機能異常	非重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	回復
16	肝機能異常	非重篤	女性	5[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	回復
17	肝機能異常	非重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	#不明	中止	回復
18	肝機能異常	非重篤	女性	8[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	回復
19	肝機能異常	非重篤	女性	6[redacted]歳	#不明	#不明	中止	#不明
20	肝機能異常	非重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	#不明	中止	回復
21	肝機能異常	非重篤	女性	60歳台	#不明	#不明	#不明	回復
22	肝機能異常	非重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	#不明	中止	#不明
23	肝機能異常	非重篤	女性	90歳台	高尿酸血症	#不明	中止	回復
24	肝機能異常	非重篤	男性	5[redacted]歳	#不明	#不明	中止	#不明
25	肝機能異常	非重篤	女性	5[redacted]歳	無	#不明	中止	回復
26	肝機能異常	非重篤	女性	60歳台	骨量減少症	#不明	中止	回復
27	肝機能異常	非重篤	男性	6[redacted]歳	糖尿病、心筋虚血（ステント）	#不明	継続	未回復
28	胆石症	非重篤	男性	60歳台	高血圧症	[redacted]	休薬	軽快
29	肝機能検査異常	非重篤	女性	8[redacted]歳	#不明	[redacted]	継続	回復
30	肝機能検査異常	非重篤	男性	7[redacted]歳	糖尿病、高血圧	[redacted]	中止	回復
31	肝機能検査値上昇	非重篤	女性	7[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	軽快
32	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	女性	成人	#不明 （アルコール多飲）	#不明	中止	回復
33	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	5[redacted]歳	#不明	#不明	継続	#不明
34	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	7[redacted]歳	狭心症	[redacted]	中止	回復
35	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	60歳台	#不明	#不明	継続	#不明
33	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	5[redacted]歳	#不明	#不明	継続	#不明
34	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	7[redacted]歳	狭心症	[redacted]	中止	回復
35	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	60歳台	#不明	#不明	継続	#不明
36	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	4[redacted]歳	脂肪肝	[redacted]	継続	#不明
35	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	非重篤	男性	60歳台	#不明	#不明	継続	#不明
37	血中アルカリホスファターゼ増加	非重篤	男性	6[redacted]歳	高血圧	#不明	中止	#不明

＊：未知、#：情報なし

過敏症

過敏症として収集された副作用の重篤性の内訳は重篤が1例1件、非重篤が12例13件であった。副作用の内訳は、発疹7例、蕁麻疹4例、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹が各1例で、重篤

な副作用は血管浮腫1例で、いずれも既知の副作用であった。

ほとんどの症例が本剤投与後に副作用が発現したというのみの断片的な報告であった。糖尿病、高血圧、アレルギー性鼻炎等の合併症を有する患者では、治療のために併用薬が投与されていた。併用被疑薬として、コハク酸ソリフェナシンや酪酸菌製剤が報告された症例もあった。本剤の投与が中止された9例の転帰は、5例が回復、1例が未回復、3例が不明であった。本剤の投与が継続された1例は転帰不明であった。対応が不明な3例の転帰は、1例が回復、2例が不明であった。

過敏症として収集された副作用情報は、患者背景を含めた臨床経過等の詳細情報が乏しく、合併症や併用薬も多数あることから、本剤との関連性は明確ではなかった。また、新たなリスク要因を示唆する背景等は認められなかった。

過敏症に関しては、添付文書の重大な副作用に「11.1.1 過敏症」を、またその他の副作用に「発疹、蕁麻疹」を記載し注意喚起を行っており、適切な情報提供をもとにリスク管理ができていると考えられることから、現時点で追加の安全対策は不要であると考える。

表1.4-13　過敏症として収集された副作用の一覧

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
1	血管浮腫	重篤	男性	50歳台	#不明	#不明	不明	不明
2	発疹	非重篤	女性	4[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	未回復
3	発疹	非重篤	男性	7[redacted]歳	高血圧症、2型糖尿病、アレルギー	#不明	中止	#不明
4	発疹	非重篤	女性	70歳台	#不明	#不明	中止	回復
5	発疹	非重篤	男性	6[redacted]歳	高血圧症、肝臓疾患	[redacted]	中止	不明
6	発疹	非重篤	男性	6[redacted]歳	不明	#不明	継続	#不明
7	発疹	非重篤	男性	70歳台	#不明	#不明	中止	不明
8	発疹	非重篤	女性	5[redacted]歳	糖尿病、脳梗塞	#不明	中止	回復
9	発疹	非重篤	女性	6[redacted]歳	アレルギー性鼻炎、腰痛、過活動膀胱、変形性股関節炎	[redacted]	中止	回復
8	蕁麻疹	非重篤	女性	5[redacted]歳	糖尿病、脳梗塞	#不明	中止	回復
10	蕁麻疹	非重篤	女性	50歳台	#不明	[redacted]	中止	回復
11	蕁麻疹	非重篤	女性	7[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	回復
12	蕁麻疹	非重篤	男性	7[redacted]歳	糖尿病	#不明	中止	回復
13	蕁麻疹	非重篤	女性	7[redacted]歳	高血圧、慢性胃炎	#不明	#不明	#不明

#：情報なし

間質性肺疾患

該当なし。

高血糖、糖尿病

高血糖、糖尿病として収集された副作用の重篤性の内訳は非重篤が5例5件であった。副作用の内訳は、グリコヘモグロビン増加3例、血中ブドウ糖増加2例で、いずれも既知の副作用であった。

いずれも本剤投与後に血糖コントロール状態又は血糖値が悪化したというのみの断片的な報告であった。いずれの症例も合併症や併用薬の情報は得られなかった。本剤の投与が中止された1例は回復した。投与が継続された2例はいずれも軽快した。対応が不明な2例はどちらも転帰不明であった。

いずれの症例も患者背景を含めた臨床経過等の詳細は不明であり、血糖コントロール状態は一般的に患者の生活習慣、食事、運動などの変化による影響も考えられることから、本剤との関連性を評価することはできなかった。また、製造販売後データベース調査において、「高血糖、糖尿病」に係る安全対策上の措置を要するような懸念は認められておらず、高血糖、糖尿病として収集された副作用からも、新たなリスク要因を示唆する背景等は認められなかった。

高血糖、糖尿病に関しては、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に、「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こと」等を、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に糖尿病患者を、重大な副作用に「11.1.7 高血糖、糖尿病」を、またその他の副作用に「HbA1c 増加、血中ブドウ糖増加」を記載し注意喚起を行っており、適切な情報提供をもとにリスク管理ができていると考えられることから、現時点で追加の安全対策は不要であると考える。

表1.4-14　高血糖、糖尿病として収集された副作用の一覧

症例	基本語（PT）	重篤度	性別	年齢	合併症	発現までの日数	対応	転帰
1	グリコヘモグロビン増加	非重篤	女性	#不明	#不明	#不明	#不明	#不明
2	グリコヘモグロビン増加	非重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	[redacted]	継続	軽快
3	グリコヘモグロビン増加	非重篤	男性	5[redacted]歳	#不明	#不明	継続	軽快
4	血中ブドウ糖増加	非重篤	男性	4[redacted]歳	#不明	#不明	#不明	不明
5	血中ブドウ糖増加	非重篤	男性	6[redacted]歳	#不明	[redacted]	中止	回復

#：情報なし

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症として収集された副作用はなかった。「臨床検査」として、重篤な「血小板数減少」2例の患者本人からの報告があった。いずれの症例も入院加療により回復、退院となったが、鑑別診断や精査の結果は報告されなかった。

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症に関しては、添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項に、定期的に検査を行うこと等を、また重大な副作用に「11.1.6 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症」、その他の副作用に「血小板数減少」を記載し注意喚起を行って

おり、適切な情報提供をもとにリスク管理ができていると考えられることから、現時点で追加の安全対策は不要であると考える。

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

該当なし。

免疫介在性壊死性ミオパチー

該当なし。

- **重要な潜在的なリスク**

  該当なし。

これら収集された副作用について検討した結果、現時点で医薬品リスク管理計画書や添付文書の改訂等の安全対策は不要であると考える。

「1.4.2.　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」の考察

本剤の有効成分であるアトルバスタチンとエゼチミブの単剤併用療法と両成分の配合剤である本剤との間で、重要な特定されたリスクの発生リスクに相違がないかを検討するため、3つの製造販売後データベース調査を MID-NET を用いて実施した。重要な特定されたリスクのうち、1）横紋筋融解症／ミオパチー、2）肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸、3）高血糖、糖尿病を対象とした。

横紋筋融解症及びミオパチーの発生リスクを検討する製造販売後データベース調査では、アトーゼットの処方又はエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方がされている少数の患者において、横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI のイベントの発生は認められなかった。当該調査において、アトーゼットのベネフィット・リスクバランスに影響を与えるような横紋筋融解症及びミオパチーに関する診断や臨床検査結果は得られておらず、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった（1.4.2.2項参照）。

肝関連事象の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査では、アトーゼットの処方又はエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方がされている少数の患者において、肝機能に関する HOI のイベントの発生は認められなかった。当該調査において、アトーゼットのベネフィット・リスクバランスに影響を与えるような肝機能に関する診断や臨床検査結果は得られておらず、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。

肝機能のための血液検査については、おおむね良好な遵守状況と考えられた（1.4.2.2項参照）。

高血糖及び糖尿病の発生リスクを検討する製造販売後データベース調査は、組み入れられた患者数が極めて少数であったことから、アトーゼットによる高血糖及び糖尿病への影響について結論を得ることはできなかった。当該調査における限定的な結果から、アトーゼットのベネフィット・リスクバランスに影響を与え、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった（1.4.2.2項参照）。

製造販売後データベース調査におけるリミテーションがあるものの、有効成分単剤の併用療法と比べて、本剤の安全性に新たに問題となる事項は認められなかったこと、また肝機能のための血液検査の遵守状況もおおむね良好であったことから、新たな対応の必要はないと考える。

「1.4.3.　安全性に関する措置」の考察

Dr. Reddy's Laboratories Limited 社のアトルバスタチン錠が、ATV cyclo IP 不純物及び ATV cyclo FP 不純物のため自主回収された。回収原因は Dr. Reddy's Laboratories Limited 社の Atorvastatin 原薬の製造ではなく、アトルバスタチン錠の製造方法に起因していた。本剤の製造所とは異なり、今回のような不純物（ATV cyclo IP 不純物及び FP 不純物）に関するリスクは認められないことから、特段の対応は必要はないと判断した。

「1.4.4.　安全性に関する研究報告」の考察

該当なし。

「1.4.5.　特定の背景を有する患者への投与に関する情報」の考察

特定の背景を有する患者への投与に関する情報として、小児、高齢者、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者についての考察を以下に記載する。

1)　小児

該当なし。

2)　高齢者

高齢者に関する副作用の重篤性の内訳は重篤が15件、非重篤が132件で、ほとんどは既知で非重篤な副作用であった。主な重篤な副作用は「横紋筋融解症」4例（うち1例は「急性腎障害」を伴う）、「薬物性肝障害」などの肝胆道系障害5例であったが、転帰不明の2例を除き、すべての症例で回復又は軽快と報告されている。

添付文書の「9.8 高齢者」の項で、一般に生理機能が低下していること、横紋筋融解症があらわれやすいこと等を記載しており、高齢者への注意事項を継続することで問題ないと考える。

3)　妊婦

該当なし。

4)　腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者に関する副作用の重篤性の内訳は重篤が4件、非重篤が3件であった。重篤な副作用は「横紋筋融解症」3例、横紋筋融解症に伴う「急性腎障害」1例であったが、すべての症例で転帰は回復又は軽快と報告されている。

添付文書の「9.2 腎機能障害患者」の項で、急激な悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいこと等を記載しており、腎機能障害を有する患者への注意事項を継続することで問題ないと考える。

5)　肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者に関する副作用の重篤性の内訳は重篤が1件、非重篤が5件で、肝障害の悪化の報告はなかった。重篤な副作用は「血小板数減少」1例であったが、転帰は回復と報告されている。また、製造販売後データベース調査において肝障害の悪化などの問題点は認められず、肝機能のための血液検査の遵守状況についても、おおむね良好と考えられた。

添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項で、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こと、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こと等を記載しており、肝機能障害を有する患者への注意事項を継続することで問題ないと考える。

上記に記載した「特定の背景を有する患者への投与に関する情報」において、本剤の安全性に新たに問題となる事項は認められなかったことから、新たな対応の必要はないと考える。

「1.4.6.　追加のリスク最小化計画の実施結果」の考察

追加のリスク最小化計画として実施した「市販直後調査」「医療従事者向け資材」において、本剤の安全性に新たに問題となる事項は認められなかったことから、新たな対応の必要はないと考える。

「1.4.7.　その他の安全性に関する事項」の考察

1)　追加のリスク最小化計画の実施結果以外の安全性検討項目について

該当なし。

2)　過量投与及びその処置の考察

本剤 HD を1日2回14日間服用し、血圧が上昇したとの報告が1例あったが、詳細不明なため、新たな対応の必要はないと考える。

3)　薬物乱用の考察

該当なし。

4)　相互作用の考察

該当なし。

5)　PBRER からの情報の考察

直近に報告された PSUR（2021年1月16日～2021年7月15日）は、本剤の忍容性を証明し、現行 CCDS の安全性に関する記載は、本剤の安全性プロファイルを十分に示していると結論づけられた。新たな対応の必要はないと考える。

6)　本剤と因果関係が否定された重篤な副作用の考察

いずれの症例も、原疾患及び併用薬等、これらの有害事象との関連性が強く疑われる要因が存在しており、また担当医も本剤との関連を否定したため、新たな対応の必要はないと考える。

上記に記載した「その他の安全性に関する事項」において、本剤の安全性に新たに問題となる事項は認められなかったことから、新たな対応の必要はないと考える。

1.5　有効性に関する検討

1.5.1　有効性に関する調査・試験の実施結果

有効性に関する調査・試験の実施結果は以下のとおりである。

1.5.1.1　使用成績調査

使用成績調査を実施していないため、該当なし。

1.5.1.2　製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査を実施したが、有効性については検討を行わなかった。

1.5.1.3　製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験を実施していないため、該当なし。

1.5.2　有効性に関する措置

該当なし。

1.5.3　有効性に関する研究報告

該当なし。

1.5.4　その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5　有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本剤の医薬品リスク管理計画書において、有効性に関する検討事項は設定されていない。再審査期間中に本剤の有効性に関する措置、研究報告等はなかった。なお、製造販売後データベース調査において、有効性に関する検討は行っていない。

1.5.1.から1.5.4.の各項の結果についての考察を以下に示す。

「1.5.1.　有効性に関する調査・試験の実施結果」の考察

該当なし。

「1.5.2.　有効性に関する措置」の考察

該当なし。

「1.5.3.　有効性に関する研究報告」の考察

該当なし。

「1.5.4.　その他の有効性に関する事項」の考察

該当なし。

上記に記載した「有効性に関する検討」において、本剤の有効性に新たに問題となる事項は認められなかった。承認された「効能・効果」、「用法・用量」のもとで、本剤を使用し得るものと考える。

1.6　総合評価

再審査期間中に収集した本剤の副作用症例については、新たな問題点を認めなかったことから、現時点では使用上の注意に新たな副作用の追記は行わず、今後の集積状況により対応を検討していくこととした。

その他、製造販売後データベース調査、並びに研究報告、及び措置報告等を検討した結果、本剤の品質、安全性及び有効性に関して、新たに問題となる事項は認められなかった。

以上の結果から、再審査期間中に安全性及び有効性に問題はなく、承認された「効能・効果」、「用法・用量」のもとで、有用な薬剤として使用し得るものと考える。今後も安全管理情報の収集に努め、適切に評価・検討を行い、本剤の適正使用の推進を図っていく予定である。

1.6.1　用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に収集した本剤の安全性及び有効性の情報において検討を行った結果、新たな問題点を認めなかったことから、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」の変更は不要と判断した。

1.6.2　承認条件の見直しの要否

承認条件の見直しの要否について下表に示す。

承認条件	検討結果
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	承認条件に基づき医薬品リスク管理計画を策定し実施した。その結果、本剤の安全性及び有効性について新たな問題点は認められず、新たな安全対策が必要な事項もなかったことより、承認条件の削除が可能であると考える。

1.6.3　添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査期間中に収集した本剤の安全性及び有効性の情報において検討を行った結果、新たな問題点を認めなかったことから、現時点では添付文書等記載事項の改訂は不要と考え、今後の集積状況により対応を検討していくこととした。

1.6.4　医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

総合評価の結論により、医薬品リスク管理計画は、終了可能と考える。

1.7　引用文献の一覧

1. Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, et al. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:2032-8.(PMID：11742881)
2. Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, et al. 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;50:1234-41.(PMID：11586500)
3. van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. Eur J Pharmacol. 2001;415:79-84.(PMID：11245855)
4. 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）
5. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science. 2004;303:1201-4.(PMID：14976318)
6. Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. J Biol Chem. 2004;279:33586-92.(PMID：15173162)
7. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:8132-7.(PMID：15928087)
8. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002;106:1943-8.(PMID：12370217)
9. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2002;40:2125-34.(PMID：12505224)
10. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Eur Heart J. 2003;24:717-28.(PMID：12713766)
11. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation. 2003;107:2409-15.(PMID：12719279)
12. 舩津敏之、田中秀行、臼田眞治. 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 YM548の HepG2細胞における HMG-CoA 還元酵素阻害作用およびコレステロール合成抑制作用. 薬理と治療. 1998;26:1435-41.
13. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. Ann Intern Med. 1996;125:990-1000.(PMID：8967711)
14. Awan Z, Baass A, Genest J. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): lessons learned from patients with hypercholesterolemia. Clin Chem. 2014;60:1380-9.(PMID：25248569)
15. Patel SB. Ezetimibe: a novel cholesterol-lowering agent that highlights novel physiologic pathways. Curr Cardiol Rep. 2004;6: 439-42.(PMID：15485605)
16. Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological

sterol transporter. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2433-8.(PMID：16973966)
17. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. Br J Pharmacol. 2001;134:409-17.(PMID：11564660)
18. 田中秀行、浅野博信、舩津敏之、他. コレスチラミン負荷ラットにおける YM548のコレステロール合成抑制作用-作用持続の検討-. 薬理と治療. 1998;26:1451-4.
19. Bocan TM, Mazur MJ, Mueller SB, et al. Antiatherosclerotic activity of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cholesterol-fed rabbits: a biochemical and morphological evaluation. Atherosclerosis. 1994;111:127-42.(PMID：7840808)
20. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, et al. Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:2589-600.(PMID：9409231)
21. Bisgaier CL, Essenburg AD, Auerbach BJ, et al. Attenuation of plasma low density lipoprotein cholesterol by select 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in mice devoid of low density lipoprotein receptors. J Lipid Res. 1997;38:2502-15.(PMID：9458274)
22. 荒井幸規、舩津敏之、角田裕俊、他. Watanabe Heritable Hyperlipidemic(WHHL)ウサギにおける YM548の抗動脈硬化作用. 薬理と治療. 1998;26:1475-86.
23. 鈴木雅徳、浅野博信、前原純子、他. 蔗糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおける新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 YM548の血清トリグリセリド低下作用. 薬理と治療. 1998;26:1469-74.
24. 舩津敏之、田中秀行、臼田眞治、他. HepG2細胞における新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 YM548の LDL 受容体活性および LDL 受容体遺伝子発現量に対する作用. 薬理と治療. 1998;26:1443-50.
25. Funatsu T, Suzuki K, Goto M, et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin inhibits apo B-100 and triglyceride secretion from HepG2 cells. Atherosclerosis. 2001;157:107-15.(PMID：11427209)
26. 角田裕俊、荒井幸規、木本愛之、他. 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 YM548の正常モルモットにおけるリポ蛋白代謝動態に対する作用. 薬理と治療. 1998;26:1461-8.
27. 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）
28. 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）
29. 社内資料：薬物相互作用試験（P00460）（2017年9月27日承認、アトーゼット®配合錠 CTD 2.7.2.2）
30. 深瀬広幸、石川研介、辻文人、他. 特集 エゼチミブの臨床的研究 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; The phase I multiple dose study of Ezetimibe. 臨床医薬. 2007;23:407-15.
31. 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）
32. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44:467-94.(PMID：15871634)
33. 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

34. Bergman AJ, Burke J, Larson P, et al. Interaction of single-dose ezetimibe and steady-state cyclosporine in renal transplant patients. J Clin Pharmacol. 2006;46:328-36.(PMID：16490809)
35. 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）
36. Bergman AJ, Burke J, Larson P, et al. Effects of ezetimibe on cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2006;46:321-7.(PMID：16490808)
37. 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）
38. 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）
39. van Heek M, Farley C, Compton DS, 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.(PMID：10780982)
40. 根本裕之、海老根博樹、大曽根義泰、他. CI-981の体内動態(1)-ラットに単回投与時の吸収，分布および排泄-. 薬理と治療. 1998;26:1133-45.
41. 社内資料：ラットおよびイヌにおける薬物動態（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.6.4.3.2）
42. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos. 2002;30:430-7.(PMID：11901097)
43. 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）
44. 根本裕之、高尾厚志、野口智行、他. CI-981の体内動態(2)-ラットに反復投与時の吸収，分布，排泄，ならびに単回投与時の胎児への移行および乳汁，乳児への移行-. 薬理と治療. 1998;26:1147-64.
45. 社内資料:ラットにおける胎盤･胎児移行性（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.6.4.4.3）
46. 社内資料：ラットにおける乳汁移行性（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.6.4.6.3）
47. 社内資料:ラットにおける組織中放射能分布（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.6.4.4.1）
48. 社内資料：ラットにおける反復経口投与毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.6.6.1.3）
49. 社内資料：がん原性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.6.6.5）
50. 根本裕之、大山利広、唐澤良夫、他. CI-981の体内動態(3)-in vitro および in vivo 血漿蛋白結合-. 薬理と治療. 1998;26:1229-40.
51. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacokinet. 2003;42:1141-60.(PMID：14531725)
52. 大石紫満子、渡辺隆、樋口三朗、他. アトルバスタチン(CI-981)の薬物動態試験(第2報)-アトルバスタチン単回経口投与時の薬物体内動態の検討-. 薬理と治療. 1998;26:1253-66.
53. 深瀬広幸、石川研介、辻文人、他. 特集 エゼチミブの臨床的研究 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; The phase I rising single dose study of Ezetimibe. 臨床医薬. 2007;23:397-406.
54. Stern RH, Yang BB, Horton M, et al. Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL-

cholesterol reduction of atorvastatin. J Clin Pharmacol. 1997;37:816-9.(PMID：9549635)
55. 第十七改正 日本薬局方解説書
56. Black AE, Hayes RN, Roth BD, et al. Metabolism and excretion of atorvastatin in rats and dogs. Drug Metab Dispos. 1999;27:916-23.(PMID：10421619)
57. 社内資料：In vitro 薬物相互作用試験（2007年4月18日承認、ゼチーア®錠 CTD 2.7.2.2.3.2）
58. Amundsen R, Christensen H, Zabihyan B, et al. Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin. Drug Metab Dispos. 2010;38:1499-504.(PMID：20519340)
59. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, et al. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. J Clin Pharmacol. 2000;40:91-8.(PMID：10631627)
60. Wu X, Whitfield LR, Stewart BH. Atorvastatin transport in the Caco-2 cell model: contributions of P-glycoprotein and the proton-monocarboxylic acid co-transporter. Pharm Res. 2000;17:209-15.(PMID：10751037)
61. 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）
62. 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）
63. 三上洋、石川研介、辻文人、他. 特集 エゼチミブの臨床的研究 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-; The multiple dose pharmacokinetics of Ezetimibe in the elderly versus young male adults. 臨床医薬. 2007;23:427-35.
64. 大石紫満子、渡辺隆、樋口三朗、他. アトルバスタチン(CI-981)の薬物動態試験(第5報)-若年者および高齢者における薬物体内動態の検討-. 薬理と治療. 1998;26:1295-305.
65. 寺本民生、横手幸太郎、西田千聡、他. 日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ/アトルバスタチンの有効性を検証するための第III相臨床試験-ランダム化二重盲検比較試験-; A phase III clinical trial to study the efficacy and tolerability of ezetimibe plus atorvastatin combination therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia-A Randomized, double-blind comparative study-. 臨床医薬. 2017;33:551-67.
66. 寺本民生、横手幸太郎、西田千聡、他. 日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ/アトルバスタチンの安全性を検証するための第III相長期投与臨床試験; A phase III open-label clinical trial to assess the long-term safety of ezetimibe and atorvastatin combination therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. 臨床医薬. 2017;33:655-69.
67. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, et al. The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. Atherosclerosis. 2006;186:126-31.(PMID：16043185)