

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

ロスゼット[®] 配合錠 LD
ロスゼット[®] 配合錠 HD

ROSUZET[®] Combination Tablets LD, HD

剤形	素錠（円形・白色）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ロスゼット [®] 配合錠 LD：1錠中エゼチミブ 10mg/ロスバスタチンカルシウム 2.6mg（ロスバスタチンとして 2.5mg）を含有 ロスゼット [®] 配合錠 HD：1錠中エゼチミブ 10mg/ロスバスタチンカルシウム 5.2mg（ロスバスタチンとして 5mg）を含有
一般名	和名：エゼチミブ（JAN）/ロスバスタチンカルシウム（JAN） 洋名：Ezetimibe（JAN）/Rosuvastatin Calcium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年3月26日 薬価基準収載年月日：2019年5月22日 販売開始年月日：2019年5月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社 プロモーション提携：MSD株式会社 販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/ バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター フリーダイヤル 0120-106-398 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	13
6. RMPの概要.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	23
II. 名称に関する項目	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	23
1. 販売名.....	4	2. 薬理作用.....	23
2. 一般名.....	4	VII. 薬物動態に関する項目	29
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移.....	29
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	35
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	4. 吸収.....	36
III. 有効成分に関する項目	6	5. 分布.....	39
1. 物理化学的性質.....	6	6. 代謝.....	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7	7. 排泄.....	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7	8. トランスポーターに関する情報.....	44
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率.....	44
1. 剤形.....	8	10. 特定の背景を有する患者.....	45
2. 製剤の組成.....	8	11. その他.....	46
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
4. 力価.....	9	1. 警告内容とその理由.....	47
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	2. 禁忌内容とその理由.....	47
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	47
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	5. 重要な基本的注意とその理由.....	48
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	49
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用.....	51
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用.....	56
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	59
		10. 過量投与.....	59

11. 適用上の注意	60	XI. 文献.....	65
12. その他の注意	60	1. 引用文献	65
IX. 非臨床試験に関する項目	61	2. その他の参考文献	66
1. 薬理試験	61	XII. 参考資料	67
2. 毒性試験	61	1. 主な外国での発売状況	67
X. 管理的事項に関する項目	63	2. 海外における臨床支援情報	68
1. 規制区分	63	XIII. 備考	71
2. 有効期間	63	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	71
3. 包装状態での貯法	63	2. その他の関連資料	71
4. 取扱い上の注意	63		
5. 患者向け資材	63		
6. 同一成分・同効薬	63		
7. 国際誕生年月日	63		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	63		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	63		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	64		
11. 再審査期間	64		
12. 投薬期間制限に関する情報	64		
13. 各種コード	64		
14. 保険給付上の注意	64		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロスゼット®配合錠は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブと 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A (hydroxymethylglutaryl-CoA : HMG-CoA) 還元酵素阻害剤であるロスバスタチンカルシウムを含有する配合剤である。

エゼチミブは、米国シェリング・プラウ社（現：Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A）によって 1994 年に創製された、世界初の小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であり、小腸においてコレステロールの吸収に関与する蛋白質（コレステロールトランスポーター）である Niemann-pick C1 Like 1 (NPC1L1) のコレステロール輸送機能を阻害することにより小腸からの胆汁性及び食事性コレステロールの吸収を阻害する。

ロスバスタチンは、塩野義製薬株式会社が創製した HMG-CoA 還元酵素阻害剤であり、肝臓でのコレステロールの生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害して、コレステロールの生合成を阻害する。

本邦の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、高 LDL コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol : LDL-C) 血症の薬物治療の第一選択薬として HMG-CoA 還元酵素阻害剤が推奨され、それでも脂質管理目標値に達しない場合には、併用療法等を考慮することと記されている。本剤は、異なる作用機序を有した配合剤とすることで脂質低下作用を補完し、多剤併用を必要とする患者の服薬負担を軽減することにより服薬アドヒアランスを改善する可能性がある。それによって良好な LDL-C コントロールが期待できることから、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者の治療選択肢の一つとなると考えられる。

2017 年 11 月現在、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A が開発したエゼチミブとロスバスタチンの配合剤を販売している他の国又は地域はない。なお、エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの各単剤を 1 つの包装にまとめた組合せ製剤が、オーストラリアで製造販売承認を取得している。

本邦では、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした本剤の臨床試験が実施された。その結果、2019 年 3 月、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の効能又は効果で承認された。

2021 年 10 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

2. 製品の治療学的特性

1. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の配合剤である。
 - ・エゼチミブ/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg を含有する配合剤である。
 - ・小腸からのコレ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ロスバスタチンの配合は、異なる作用機序により脂質低下作用を補完する組合せである（23～24 頁参照）。

I. 概要に関する項目

2. 1日1回1錠の経口投与で、エゼチミブ又はロスバスタチンの単剤投与で LDL-C の脂質管理目標値*に達していない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、良好な LDL-C 低下効果を示した（13～22 頁参照）。

*：JAS ガイドライン 2012 年版の脂質管理目標値（JAS：Japan Atherosclerosis Society（日本動脈硬化学会））

3. 日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象に実施した国内臨床試験（P832 及び P833）で、278 例中 14 例（5.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。

副作用は便秘 1 例、背部痛 1 例、四肢不快感 1 例、感覚鈍麻 1 例、紅斑 1 例、発疹 1 例、ALT 増加 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例、血中尿酸増加 1 例、 γ -GTP 増加 1 例、グリコヘモグロビン増加 1 例、肝機能検査異常 4 例であった。

「V. 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果及び「VIII. 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照

重大な副作用*として、過敏症、多形紅斑、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、末梢神経障害が海外及び国内で報告されている（56～57 頁参照）。

*：国内の臨床試験及び国内外の市販後エゼチミブ、又はロスバスタチンの各薬剤で認められている。

3. 製品の製剤学的特性

円形の素錠である。（8 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：ご使用にあたってのお願い
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】										
<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症／ミオパチー ・肝炎、肝機能異常、黄疸 ・過敏症 ・間質性肺疾患 ・免疫介在性壊死性ミオパチー ・血小板数減少 ・末梢性ニューロパチー ・多形紅斑 	該当なし	該当なし										
有効性に関する検討事項												
該当なし												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	該当なし	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>・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</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	・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
医薬品安全性監視計画の概要												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
該当なし												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
該当なし												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
・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												

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロソゼット®配合錠 LD、ロソゼット®配合錠 HD

(2) 洋名

ROSUZET® Combination Tablets LD、ROSUZET® Combination Tablets HD

(3) 名称の由来

配合成分の一般名である、ロスバスタチン (Rosuvastatin) 及びエゼチミブ (Ezetimibe) から命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エゼチミブ (JAN)

ロスバスタチンカルシウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ezetimibe (JAN)、ezetimibe (INN)

Rosuvastatin Calcium (JAN)、rosuvastatin (INN)

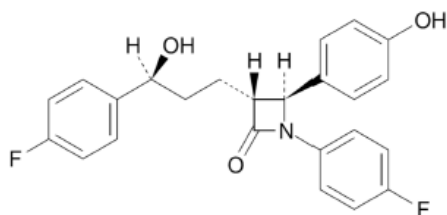
(3) ステム (stem)

脂質異常症治療薬：-imibe

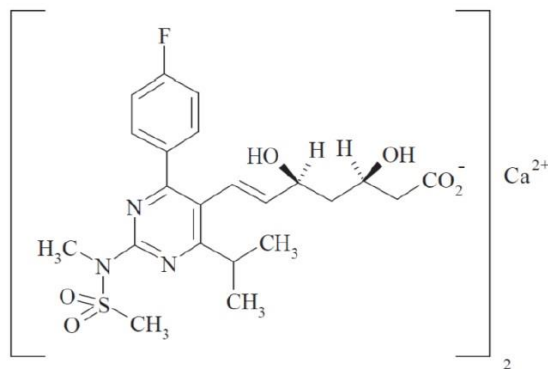
HMG-CoA 還元酵素阻害剤：-vastatin

3. 構造式又は示性式

エゼチミブ



ロスバスタチンカルシウム



4. 分子式及び分子量

エゼチミブ

分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃、分子量：409.4

ロスバスタチンカルシウム

分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca、分子量：1001.14

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

エゼチミブ：

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

ロスバスタチンカルシウム：

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：MK-0653H

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エゼチミブ：白色の粉末である。

ロスバスタチンカルシウム：白色の粉末である。

(2) 溶解性

エゼチミブ：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。

ロスバスタチンカルシウム：ジクロロメタンに溶けやすく、水に溶けにくく、無水エタノールにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

エゼチミブ：相対湿度の上昇に伴い、吸湿量は増加した。

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

エゼチミブ：融点 約 163℃

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

エゼチミブ：pKa=9.75

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

(6) 分配係数

エゼチミブ：有機層へ分配された（log P=4.5）

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

(7) その他の主な示性値

エゼチミブ：旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-25.0~-30.0°

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エゼチミブ：

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
長期保存試験	25°C/60%RH	36 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	水分及び粒子径の増加が認められた	
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	水分及び粒子径の増加が認められた	
中間的試験	30°C/60%RH	12 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	粒子径の増加が認められた	
苛酷試験	加温	50°C/—	3 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	粒子径の増加が認められた
	加湿	25°C/75%RH	3 ヶ月	シャーレ (開放)	水分及び粒子径の増加が認められた
	光	白色蛍光： 120 万 lux・hr 近紫外蛍光： 215W・hr/m ²	/	シャーレ	安定

—：なりゆき

#：低密度ポリエチレン（LDPE）の袋間にシリカゲル乾燥剤入り

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

エゼチミブ：赤外吸収スペクトル測定法及び液体クロマトグラフィー

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし

定量法

エゼチミブ：液体クロマトグラフィー

ロスバスタチンカルシウム：該当資料なし







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ロソーゼット®配合錠 LD	ロソーゼット®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
重量		約 140mg	約 180mg

(3) 識別コード

ロソーゼット®配合錠 LD

表示部位：表面

表示内容：37

ロソーゼット®配合錠 HD

表示部位：表面

表示内容：850

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ロソーゼット®配合錠 LD	ロソーゼット®配合錠 HD
有効成分	エゼチミブ/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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

異性体（ジアステレオマー）

ラクトン体

酸化体

6. 製剤の各種条件下における安定性

ロソーゼット®配合錠 LD、ロソーゼット®配合錠 HD

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験 (*1)	25°C/60%RH	36 ヶ月	PTP 包装/アルミニウム袋	変化なし
加速試験 (*2)	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装/アルミニウム袋	変化なし
苛酷試験 (*2)	光	総照度として 120 万 lux・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー として 200W・hr/m ² 以上	開放容器	分解物の増加が認められた
			PTP 包装	変化なし

(*1) 試験項目：性状、定量、類縁物質、溶出性、硬度、水分活性、微生物限度

(*2) 試験項目：性状、定量、類縁物質、溶出性、硬度、水分活性

<参考>

無包装時の安定性：

ロソーゼット®配合錠 LD 及び HD を無包装状態で 25°C/60%RH の条件下で保存したとき、1 ヶ月まで安定であることが確認された。

アルミニウム袋開封後の安定性：

ロソーゼット®配合錠 LD 及び HD のアルミニウム袋を開封し、PTP 包装で 25°C/60%RH の条件下で保存したとき、6 ヶ月まで安定であることが確認された（分解物の増加が認められたが、規格の範囲内であった）。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法 パドル法により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

- 5.1 本剤の使用法として、ロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg 単剤で効果不十分例からの切り替え、あるいはエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 2.5mg の併用治療又はエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 5mg の併用治療から切り替えであることから注意喚起することとした。
- 5.2 他の疾患や薬剤により二次的にコレステロールが上昇する場合があります、このような場合には原因疾患の治療等によって改善することが多いことから、本剤の投与を開始する前に、二次的にコレステロールが上昇する疾患や薬剤の使用等が関与していないこと及び「高コレステロール血症」又は「家族性高コレステロール血症」であることを再確認する必要があると考え注意喚起した。
- 5.3 LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮する旨が、本剤に含まれるエゼチミブ及びロスバスタチンの各製剤の添付文書で設定されていることから、本剤においても同様に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法

ロスバスタチンは食事によらず投与が可能だが、エゼチミブは食後投与としていることを踏まえて、本剤の用法は、エゼチミブの用法に合わせて通常、成人には 1 日 1 回食後に経口投与することとした。これを踏まえて 1 日 1 回食後に経口投与する用法にて実施した第Ⅲ相臨床試験〔二重盲検比較試験 (P832 試験) 及び長期投与試験 (P833 試験)〕で、本剤の LDL-C 低下効果が確認された。また、生物学的同等性試験によって空腹時及び食後のエゼチミブとロスバスタチン単剤の併用投与と本剤の生物学的同等性が確認された。

用量

エゼチミブの臨床用量は 1 日 1 回 10mg であり、市販後の臨床投与経験から一貫した有効性及び良好な忍容性が確認されている。またロスバスタチンの開始用量は 1 日 1 回 2.5mg であり、本邦における処方実態も、1 日用量として 2.5mg が最も多く処方されていた。また、エゼチミブとロスバスタチンの併用時の用量の組合せでは、高コレステロール血症患者では 10mg/2.5mg が最も使用割合が高く、家族性高コレステロール血症患者では 10mg/5mg であった。以上のことから本剤の用量は、エゼチミブ/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 及び 10mg/5mg の 2 用量を選択することが適切であると考え、開発した。

V. 治療に関する項目

高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用量としてエゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mgを選択した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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/1.73m²未満の患者にロスバスタチンカルシウムを投与する場合には、ロスバスタチンとして2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量はロスバスタチンとして5mgとする。[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]

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 本剤の適用を判断する医師がエゼチミブ又はロスバスタチン各単剤の用法及び用量と患者の状態を診て本剤の適用を判断するべきであることから、各単剤の用法及び用量を記載した。

7.2及び7.3 本剤は、ロスバスタチン2.5mg又は5mgで効果が不十分な症例からの切り替え、あるいはエゼチミブ10mg及びロスバスタチン2.5mgの併用治療又はエゼチミブ10mg及びロスバスタチン5mgの併用治療から切り替えで使用することから設定した。また、7.2では本剤の低用量（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg）の使用方法を、7.3では本剤の高用量（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg）の使用方法を明記した。

7.4 ロスバスタチンの国内添付文書（用法及び用量に関連する注意）において、「クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満の患者に投与する場合には、2.5mgより投与を開始し、1日最大投与量は5mgとする。」と規定されている。本剤に配合されるロスバスタチンが2.5mg又は5mgであり、クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満の患者に対する、ロスバスタチンとしての1日最大用量が5mgであることから、本剤とロスバスタチン単剤を併用投与する際の注意喚起を行うため設定した。

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

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験（評価資料）一覧

相	試験の種類 (試験番号)	対象 例数	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 (P835)	日本人 健康成人 118 例	無作為化、非盲検、 2 期、クロスオーバー	エゼチミブ 10mg/ロスバスタチン 5mg 配合剤又は国内市販製剤単剤 (エゼチミブ 10mg 及びロスバスタ チン 5mg) を併用にて、空腹時に単 回経口投与
	食後の生物学 的同等性試験 (P846)	日本人 健康成人 パート 1 : 14 例 パート 2 : 122 例	無作為化、非盲検、 2 期、クロスオーバー	パート 1 ロスバスタチン 5mg を空腹時又は食 後に単回経口投与 パート 2 エゼチミブ 10mg/ロスバスタチン 5mg 配合剤又は国内市販製剤単剤 (エゼチミブ 10mg 及びロスバスタ チン 5mg) を併用にて、食後に単回 経口投与
	食事の影響試 験 (P836)	日本人 健康成人 14 例	無作為化、非盲検、 2 期、クロスオーバー	エゼチミブ 10mg/ロスバスタチン 5mg 配合剤を空腹時又は食後に単回 経口投与
海外 第 I 相	薬物相互作用 試験 (P03317)	外国人 高コレステ ロール血症 患者 40 例	無作為化、治験責任医 師/評価者盲検、プラセ ボ対照、並行群間	エゼチミブ 10mg 及びロスバスタチ ン 10mg を単剤又は併用で 1 日 1 回、空腹時に 14 日間反復経口投与
国内 第 III 相	二重盲検比較 試験 (P832)	日本人 高コレステ ロール血症 患者 321 例	無作為化、二重盲検、 実薬対照、並行群間	エゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg を単剤で、あるいは エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg を併用で食後に 1 日 1 回、12 週間反復経口投与
	非盲検長期投 与試験 (P833)	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 10mg とロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg を併用で食後に 1 日 1 回、52 週間反復経口投与

HeFH (heterozygous familial hypercholesterolemia) : ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症

(2) 臨床薬理試験

薬物相互作用試験 (P03317 : 外国人データ)

外国人高コレステロール血症患者 (40 例) に、エゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 10mg、又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間、単剤又は併用で反復経口投与した。

エゼチミブとロスバスタチンとの間に臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められず、エゼチミブとロスバスタチンとの併用投与では、いずれの単剤投与と比較しても LDL-C が有意に低下した ($p < 0.01$)。また忍容性は概して良好であった。

エゼチミブ若しくはロスバスタチンが単剤又は併用で投与された症例のうち 17 例に副作用が報告された。頭痛、腹痛及び鼓腸がそれぞれ 4 例、無力症及び悪心がそれぞれ 2 例、浮動性めまい、脱力、傾眠、腹部膨満、下痢、排便回数増加、ゆるい便、筋肉痛、不眠症、排尿頻回及び鼻炎がそれぞれ 1 例であった¹⁾。

1) 承認申請時評価資料 : 薬物相互作用試験 (P03317)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P832) ^{2), 3)}

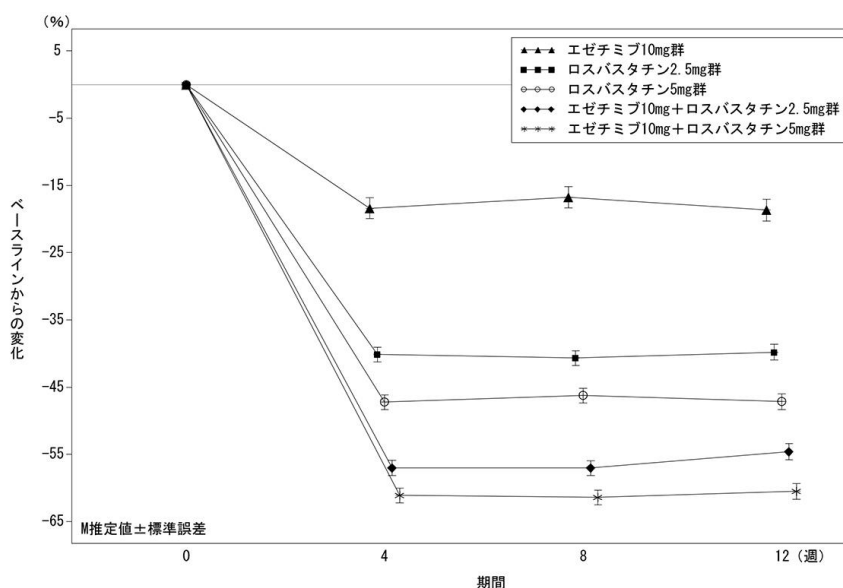
対象	日本人高コレステロール血症患者 321 例
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検
目的	日本人高コレステロール血症患者を対象に、二重盲検下でエゼチミブ、ロスバスタチン単剤、又はエゼチミブ+ロスバスタチン併用を食後に 1 日 1 回、12 週間投与し、以下の項目を検討する。 (1) 治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率を指標として、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg の併用と、エゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 2.5mg 単剤投与との有効性を比較する。 (2) 治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率を指標として、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg の併用と、エゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 5mg 単剤投与との有効性を比較する。 (3) エゼチミブとロスバスタチンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
主な登録基準	以下の条件を満たす高コレステロール血症の日本人外来患者 ・20 歳以上 80 歳以下 ・JAS ガイドライン 2012 年版に基づくリスクカテゴリーで、以下いずれかの基準を満たす (1) カテゴリー I に分類され、LDL-C が 160mg/dL 以上 220mg/dL 未満 (2) カテゴリー II に分類され、LDL-C が 140mg/dL 以上 190mg/dL 未満 (3) カテゴリー III に分類され、LDL-C が 120mg/dL 以上 160mg/dL 未満
試験方法	最長 6 週間のスクリーニング期及び 2 週間のプラセボ投与期後、JAS ガイドライン 2012 年版に基づくリスクカテゴリーにより層別化して以下 5 群に盲検下で無作為に割り付け、1 日 1 回 12 週間食後に経口投与する。 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+ロスバスタチン 2.5mg 併用 エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg 併用
主要評価項目	有効性 ・LDL-C のベースラインからの変化率 (治療期 12 週時)
探索的評価項目	有効性 ・LDL-C のベースラインからの変化率 (治療期 4 及び 8 週時) ・総コレステロール (total cholesterol、以下「TC」)、高比重リポ蛋白コレステロール (high density lipoprotein cholesterol、以下「HDL-C」)、TC から HDL-C を引いた値 (以下、「non-HDL-C」)、トリグリセリド (triglyceride、以下「TG」)、アポ蛋白 B (apoprotein B、以下「Apo B」)、高感度 C 反応性蛋白 (hyper sensitive C-reactive protein、以下「hs-CRP」) のベースラインからの変化率 (治療期 12 週時) ・LDL-C の脂質管理目標値達成率 (治療期 12 週時) ・LDL-C のベースラインからの変化率 (用量比較 治療期 12 週時)

V. 治療に関する項目

安全性 評価項目	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン					
有効性の 結果	<p><u>主要評価項目：治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 併用投与群は、エゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 2.5mg 単剤投与群に比して有意な LDL-C 低下効果を示した (p<0.001)。 エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg 併用投与群は、エゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 5mg 単剤投与群に比して有意な LDL-C 低下効果を示した (p<0.001)。 					
LDL-C のベースラインからの変化率 (治療期 12 週時)						
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)
群 間 差		vs.EZ10mg		vs.RS2.5mg		vs.RS5mg
		—		—		-35.9 [§] (-39.9, -32.0)
		—		—		-41.8 [§] (-45.8, -37.9)
		—		—		-14.8 [§] (-18.0, -11.6)
		—		—		-13.3 [§] (-16.6, -10.1)
<p>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 † 最大の解析対象集団 ‡ 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</p>						

V. 治療に関する項目

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	0	4	8	12
エゼチミブ10mg群	35	35	34	35
ロスバスタチン2.5mg群	72	72	70	70
ロスバスタチン5mg群	71	71	70	70
エゼチミブ10mg+ロスバスタチン2.5mg群	71	70	69	66
エゼチミブ10mg+ロスバスタチン5mg群	72	71	70	67

探索的評価項目：

LDL-C の治療期 4 週時、8 週時におけるベースラインからの単剤投与群と併用投与群との変化率の投与群間差と 95% 信頼区間はそれぞれ以下のとおりであった (いずれも $p < 0.001$)。

LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差（治療期 4、8 週時）

		EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg+RS5mg
EZ10mg	4 週	-38.6% (-42.4, -34.8)	-42.7% (-46.5, -39.0)
	8 週	-40.3% (-44.1, -36.5)	-44.6% (-48.4, -40.9)
RS2.5mg	4 週	-16.9% (-19.9, -13.8)	—
	8 週	-16.4% (-19.4, -13.3)	—
RS5mg	4 週	—	-13.9% (-17.0, -10.8)
	8 週	—	-15.1% (-18.2, -12.1)

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

検定方法：ロバスト回帰モデルを用いて評価した。モデルには投与群及びリスクカテゴリーを因子として含め、ベースライン値を共変量とした。

V. 治療に関する項目

治療期 12 週時における TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの単剤投与群と併用投与群との変化率の投与群間差と 95%信頼区間は、それぞれ以下のとおりであった。

ベースラインからの変化率の投与群間差（治療期 12 週時）

		EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg+RS5mg
TC	EZ10mg	-25.3% (-28.6, -21.9) p<0.001	-29.5% (-32.8, -26.2) p<0.001
	RS2.5mg	-10.4% (-13.2, -7.7) p<0.001	—
	RS5mg	—	-10.5% (-13.2, -7.7) p<0.001
HDL-C	EZ10mg	1.2% (-3.7, 6.1) p=0.632	2.9% (-2.0, 7.8) p=0.245
	RS2.5mg	-0.8% (-4.7, 3.2) p=0.708	—
	RS5mg	—	-1.7% (-5.7, 2.2) p=0.387
non-HDL-C	EZ10mg	-33.9% (-37.7, -30.1) p<0.001	-39.4% (-43.3, -35.6) p<0.001
	RS2.5mg	-13.8% (-16.9, -10.7) p<0.001	—
	RS5mg	—	-13.0% (-16.1, -9.9) p<0.001
TG	EZ10mg	-13.8% (-25.1, -2.5) p=0.013	-15.2% (-26.4, -4.0) p=0.006
	RS2.5mg	-6.0% (-14.6, 2.5) p=0.167	—
	RS5mg	—	-7.9% (-16.4, 0.6) p=0.068
Apo B	EZ10mg	-29.6% (-33.3, -25.8) p<0.001	-34.6% (-38.4, -30.8) p<0.001
	RS2.5mg	-11.1% (-14.2, -8.0) p<0.001	—
	RS5mg	—	-10.9% (-14.0, -7.9) p<0.001
hs-CRP	EZ10mg	-28.1% (-56.5, 0.2) p=0.038	-40.2% (-67.5, -12.8) p=0.001
	RS2.5mg	-3.8% (-22.7, 15.2) p=0.698	—
	RS5mg	—	-11.9% (-29.3, 5.4) p=0.174

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

検定方法：ロバスト回帰モデルを用いて評価した。モデルには投与群及びリスクカテゴリーを因子として含め、ベースライン値を共変量とした。ただし、TG 及び hs-CRP のベースラインからの変化率は、自然対数変換した値の推定値の投与前後の差を指数変換し、（投与前後の差の幾何平均-1）の値を 100 倍した。

V. 治療に関する項目

	<p>治療期 12 週時の LDL-C 脂質管理目標値達成率は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">LDL-C 脂質管理目標値達成率（治療期 12 週時）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">投与群</th> <th style="width: 15%;">EZ10mg</th> <th style="width: 15%;">RS2.5mg</th> <th style="width: 15%;">RS5mg</th> <th style="width: 15%;">EZ10mg+RS2.5mg</th> <th style="width: 15%;">EZ10mg + RS5mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脂質管理目標値達成率 (例数)</td> <td>65.7% (23/35)</td> <td>95.8% (69/72)</td> <td>98.6% (70/71)</td> <td>98.6% (70/71)</td> <td>95.8% (69/72)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EZ : エゼチミブ、RS : ロスバスタチン</p> <p>エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg 併用投与群とエゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 併用投与群の治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差 (EZ10mg+RS5mg 群-EZ10mg+RS2.5mg 群) は、-5.9% (95%信頼区間: -9.2, -2.6) であった (p<0.001)。</p>	投与群	EZ10mg	RS2.5mg	RS5mg	EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg + RS5mg	脂質管理目標値達成率 (例数)	65.7% (23/35)	95.8% (69/72)	98.6% (70/71)	98.6% (70/71)	95.8% (69/72)						
投与群	EZ10mg	RS2.5mg	RS5mg	EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg + RS5mg														
脂質管理目標値達成率 (例数)	65.7% (23/35)	95.8% (69/72)	98.6% (70/71)	98.6% (70/71)	95.8% (69/72)														
<p>安全性の結果</p>	<p>副作用</p> <p>副作用の発現率は、全体で 3.7% (12/321 例) であり、すべて軽度であった。エゼチミブとロスバスタチン併用投与群と対応する単剤群の比較では、エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 併用投与群の副作用発現率 (9.9%) はロスバスタチン 2.5mg 投与群 (0.0%) よりも高く、その他の比較では投与群間で同程度であった。また、重篤な副作用及び死亡例はなかった。</p> <p>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。主な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で、いずれの群においても 2 例 (2.8%) であった</p> <p>投与中止に至った副作用として、エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 併用投与群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (1 例) 並びに発疹 (1 例)、エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg 併用投与群で背部痛 (1 例) が発現したが、いずれも程度は軽度であった。</p> <p style="text-align: center;">副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">投与群</th> <th style="width: 15%;">EZ10mg</th> <th style="width: 15%;">RS2.5mg</th> <th style="width: 15%;">RS5mg</th> <th style="width: 15%;">EZ10mg+RS2.5mg</th> <th style="width: 15%;">EZ10mg+RS5mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数*</td> <td>35</td> <td>72</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>副作用 n (%)</td> <td>0(0.0)</td> <td>0(0.0)</td> <td>2(2.8)</td> <td>7(9.9)</td> <td>3(4.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EZ : エゼチミブ、RS : ロスバスタチン *安全性解析対象集団</p>	投与群	EZ10mg	RS2.5mg	RS5mg	EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg+RS5mg	例数*	35	72	71	71	72	副作用 n (%)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.8)	7(9.9)	3(4.2)
投与群	EZ10mg	RS2.5mg	RS5mg	EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg+RS5mg														
例数*	35	72	71	71	72														
副作用 n (%)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.8)	7(9.9)	3(4.2)														

2) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2017; 33: 881-96.

3) 承認申請時評価資料 : 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (P832)

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験 (P833) ^{4),5)}

対象	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)
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
目的	エゼチミブ 10mg ^{注1)} 又はロスバスタチン (1日 5mg まで) 単剤治療で LDL コレステロールの脂質管理目標値 ^{注2)} に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象に、非盲検下でエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg を併用又はエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg を併用で 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 注 1) 本剤の承認された用法及び用量に関連する注意は、「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」並びに「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」である。 注 2) 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
主な登録基準	以下の条件を満たす高コレステロール血症の日本人外来患者 ・ 20 歳以上 80 歳以下 ・ スクリーニング開始時点で、用法及び用量を変更せずエゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 2.5mg 又は 5mg 投与による治療を 4 週間以上受けている ・ JAS ガイドライン 2012 年版に基づくリスクカテゴリーで、以下いずれかの基準を満たす (1) カテゴリー I に分類され、LDL-C が 160mg/dL 以上 (2) カテゴリー II に分類され、LDL-C が 140mg/dL 以上 (3) カテゴリー III に分類され、LDL-C が 120mg/dL 以上 (4) 冠動脈疾患 (CAD) の既往があり二次予防に分類され、LDL-C が 100mg/dL 以上 (5) ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者で LDL-C が 100mg/dL 以上 注：ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者：遺伝子検査による診断がなされていた者又は JAS2012 に基づき以下のいずれか 2 項目以上が該当する者 ・ 高 LDL-C 血症 (未治療時の LDL-C が 180mg/dL 以上) ・ 腱黄色腫 (手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚) あるいは皮膚結節性黄色腫 ・ 家族性高コレステロール血症あるいは早発性 CAD の家族歴 (2 親等以内の血族)
試験方法	エゼチミブ又はロスバスタチン単剤投与による治療を用法及び用量を変更せず実施している日本人高コレステロール血症患者を対象に、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+ロスバスタチン 2.5mg を、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+ロスバスタチン 5mg を、食後に 1 日 1 回、52 週間経口投与する。 原則として、治験薬の用量は 52 週間変更しない。しかしながら、治療期 12 週時以降のいずれかの規定来院時に、LDL-C が脂質管理目標値に達しておらず、安全性及び忍容性の観点から試験継続に問題ないと治験責任医師等が判断した場合には、以下の対応を可能とした。 ・ エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg で投与開始した患者： エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg への増量 ・ エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg で投与開始した患者： ロスバスタチンの増量又は他脂質異常症治療薬の追加

V. 治療に関する項目

<p>主要 評価項目</p>	<p>安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン</p>																																																				
<p>副次 評価項目</p>	<p>有効性 治療期 52 週時までの LDL-C のベースラインからの変化率</p>																																																				
<p>有効性の 結果</p>	<p>副次評価項目 適格基準を満たす患者 135 例をエゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 併用投与群に 114 例、エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg 併用投与群に 21 例割り付けた。 全体での LDL-C のベースラインからの変化率は、治療期 52 週時は-32.5%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 10mg：-42.5%、ロスバスタチン 2.5mg：-24.5%、ロスバスタチン 5mg：-23.9%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 82.8%を示し、治療期 52 週時は 84.0%と、その達成率は維持された。</p> <p>LDL-C のベースラインからの変化率 経時的推移（最大の解析対象集団）</p> <table border="1" data-bbox="419 1218 895 1346"> <thead> <tr> <th colspan="2">LDL-C (mg/dL)</th> <th rowspan="2">ベースラインからの LDL-C 変化率 (%)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>52 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>142.2±33.0</td> <td>92.1±24.2</td> <td>-33.8±15.9 [-36.9, -30.8]</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="932 1218 1402 1346"> <thead> <tr> <th colspan="2">LDL-C (mg/dL)</th> <th rowspan="2">ベースラインからの LDL-C 変化率 (%)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>52 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>136.7±26.5</td> <td>103.7±22.5</td> <td>-23.9±10.2 [-29.1, -18.6]</td> </tr> </tbody> </table> <p>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]</p> <p>エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 群 又はエゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 5mg 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経時的推移（サブグループ解析）</p> <table border="1" data-bbox="499 1966 1246 2047"> <thead> <tr> <th>患者数</th> <th>0</th> <th>4</th> <th>12</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>32</th> <th>40</th> <th>52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>前治療エゼチミブ10mg</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>58</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>前治療ロスバスタチン2.5mg</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>前治療ロスバスタチン5mg</td> <td>21</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table>	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	142.2±33.0	92.1±24.2	-33.8±15.9 [-36.9, -30.8]	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	136.7±26.5	103.7±22.5	-23.9±10.2 [-29.1, -18.6]	患者数	0	4	12	20	24	32	40	52	前治療エゼチミブ10mg	60	60	58	58	58	58	58	56	前治療ロスバスタチン2.5mg	54	54	53	53	53	53	53	52	前治療ロスバスタチン5mg	21	20	20	20	19	18	17	17
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																																																				
142.2±33.0	92.1±24.2	-33.8±15.9 [-36.9, -30.8]																																																			
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																																																				
136.7±26.5	103.7±22.5	-23.9±10.2 [-29.1, -18.6]																																																			
患者数	0	4	12	20	24	32	40	52																																													
前治療エゼチミブ10mg	60	60	58	58	58	58	58	56																																													
前治療ロスバスタチン2.5mg	54	54	53	53	53	53	53	52																																													
前治療ロスバスタチン5mg	21	20	20	20	19	18	17	17																																													

V. 治療に関する項目

	前治療の 脂質異常症治療薬	群	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	
	エゼチミブ 10mg	エゼチミブ 10mg+ ロスバスタチン 2.5mg	155.1±32.6	88.6±25.8	-42.5±1.8 [-46.0, -39.0]
	ロスバスタチン 2.5mg	エゼチミブ 10mg+ ロスバスタチン 2.5mg	128.3±27.7	95.8±22.0	-24.5±1.8 [-28.1, -20.9]
	ロスバスタチン 5mg	エゼチミブ 10mg+ ロスバスタチン 5mg	136.7±26.5	103.7±22.5	-23.9±2.5 [-29.1, -18.6]

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±標準誤差 [95%信頼区間]

安全性の結果

副作用 (主要評価項目)
副作用の発現率は全体で 3.0% (4/135 例) であり、すべて軽度であった。重篤な副作用及び死亡例はなかった。
エゼチミブ 10mg + ロスバスタチン 2.5mg 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%) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例 (0.9%) であった。またエゼチミブ 10mg + ロスバスタチン 5mg 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。
投与中止に至った副作用として、エゼチミブ 10mg+ロスバスタチン 2.5mg 併用投与群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (1 例) が発現したが、程度は軽度であった。

副作用		
投与群	EZ10mg+RS2.5mg	EZ10mg+RS5mg
例数*	114	21
副作用 n (%)	3(2.6)	1(4.8)

EZ : エゼチミブ、RS : ロスバスタチン
*安全性解析対象集団

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。

4) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2018; 34: 765-82.

5) 承認申請時評価資料 : 国内第Ⅲ相長期投与試験 (P833)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(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ロス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^{6), 7), 8), 9)}。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 NPC1L1 に結合し、NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害する^{10), 11), 12)}。

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 VLDL の分泌が低下する。また、肝臓における LDL 受容体発現が増加することにより、血中 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 TC 及び LDL-C が低下する^{6), 7), 8)}。

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¹³⁾。

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⁷⁾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^{14), 15), 16)}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⁹⁾。

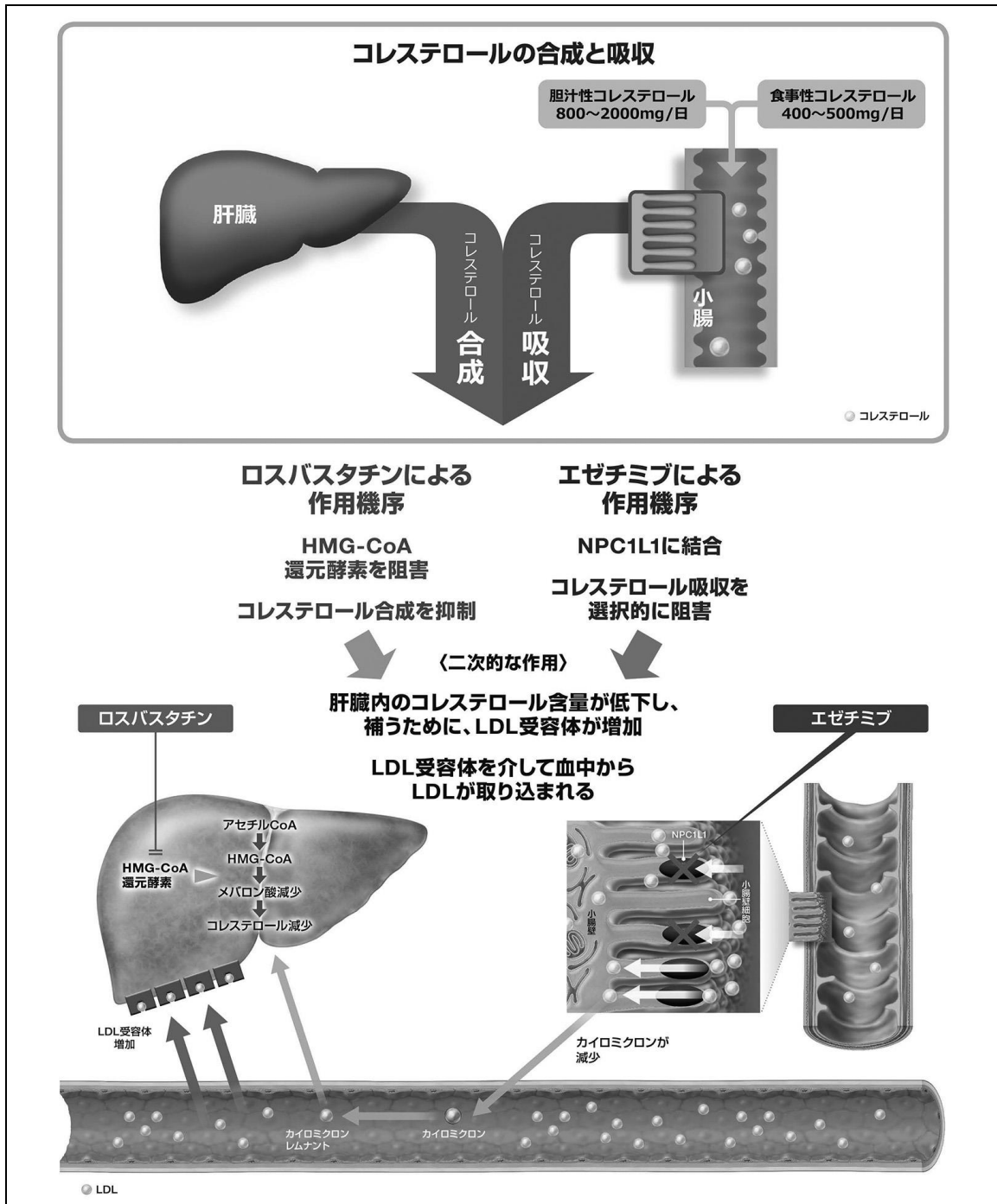
ロスバスタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

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¹⁷⁾、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。

VI. 薬効薬理に関する項目

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^{18), 19), 20)}。

エゼチミブとロス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^{14), 15), 16), 21)}。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) エゼチミブ/ロスバスタチン併用時のコレステロール低下作用²²⁾ (動物データ：マウス)

血中 LDL コレステロールの増加がみられる遺伝子改変マウスを用いて、エゼチミブ (10mg/kg/日) 及びロスバスタチン (20mg/kg/日) を単独又は併用にて 1 日 1 回、14 日間反復経口投与し、血中コレステロール低下作用を検討した。エゼチミブとロスバスタチンとを併用投与することにより、血清 non-HDL コレステロールは、各薬物の単独投与時と比較して低値を示した。

2) エゼチミブ

2) -1 血中コレステロール低下作用

① 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 (0.1mg/kg/日) 混餌投与

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

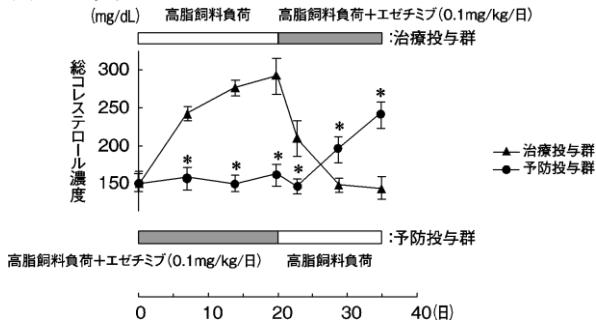
「治療投与群」ではエゼチミブ投与 9 日目に血漿総コレステロールは高脂飼料負荷前値まで低下し、「予防投与群」では血漿総コレステロールの増加が完全に抑制された。更に、エゼチミブの投与中止後 3 日間は高脂飼料負荷にもかかわらず、血漿総コレステロールは増加せず、作用の持続が認められた。その後、血漿総コレステロールが増加したことから、エゼチミブの作用は可逆的であることが示された⁸⁾。

また、アカゲザルに 0.0003~0.01mg/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 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、0.01mg/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⁸⁾。

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

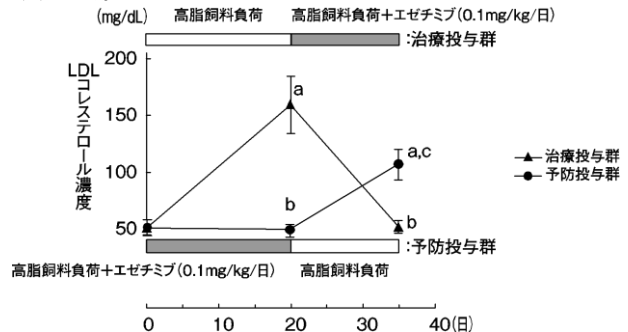
(a) 血漿総コレステロール



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)。

(b) 血漿 LDL コレステロール



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)。

VI. 薬効薬理に関する項目

②高脂飼料負荷イヌにおける脂質低下作用⁷⁾ (動物データ：イヌ)

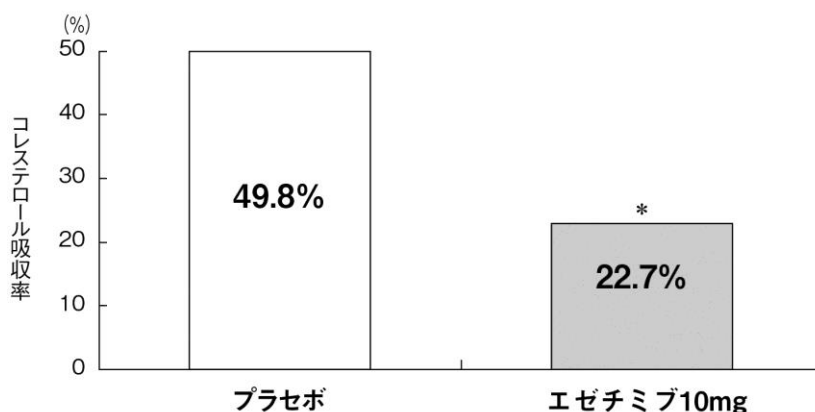
高脂飼料負荷イヌを用いて、エゼチミブのコレステロール低下作用を検討した。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

2)-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 : 130~180mg/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 10mg 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 10mg はプラセボ群に比しコレステロール吸収を 54% (プラセボを 100%とした時の変化率) 低下させた ($p<0.001$)¹³⁾。

小腸におけるコレステロール吸収に及ぼすエゼチミブ 10mg 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 10mg/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と同程度であった。

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¹⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) -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⁶⁾。

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、0.6mg/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⁹⁾。

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	エゼチミブ (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)。

2) -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 (0.3mg/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²³⁾。

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 (10mg/kg) を投与し1時間後に [³H] ビタミン A 又は [³H] 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 [³H] 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²³⁾。

3) ロスバスタチン

①HMG-CoA 還元酵素阻害作用²⁴⁾ (in vitro、動物データ：ラット)

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

②肝コレステロール合成阻害作用²⁴⁾ (*in vitro*、動物データ：ラット)

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。

③LDL 受容体誘導作用^{25), 26)} (*in vitro*、動物データ：ラット)

ロスバスタチンは、ヒト肝臓由来肝細胞の LDL 受容体 mRNA の発現を誘導し、ラットで肝臓での LDL 受容体発現を増加させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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。

ロスバスタチン：

ロスバスタチン未変化体を血漿中濃度の評価対象とした。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(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（P835、P846）

日本人健康成人男性を対象に、クロスオーバー法により、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（10mg1 錠）とロスバスタチン（5mg1 錠）の単剤を併用で空腹時（117 例）^{注)}及び食後（120 例）に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ロス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 10mg/5mg 及びエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg の併用との間で生物学的同等性が認められた^{27), 28)}。

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。

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)
$AUC_{0-72\text{ hr}}$ (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)

VII. 薬物動態に関する項目

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
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 _{0-72 hr} (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%)

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。

2) 反復投与試験：外国人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブとロスバスタチンを併用したときの薬物相互作用試験 (P03317) (外国人データ)

外国人高コレステロール血症患者 40 例を対象に、エゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 10mg* を 14 日間、単剤又は併用反復経口投与したプラセボ対照無作為化試験を実施した。

エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

外国人高コレステロール血症患者でのエゼチミブとロスバスタチン併用の影響

対象化合物	併用/エゼチミブ単剤の比 (90%信頼区間) §		併用/ロスバスタチン単剤の比 (90%信頼区間) §	
	C _{max}	AUC	C _{max}	AUC
エゼチミブ (非抱合体)	104% (69, 158)	97% (70, 133)	—	—
エゼチミブ抱合体	118% (81, 172)	114% (89, 145)	—	—
総エゼチミブ	118% (83, 170)	113% (89, 143)	—	—
ロスバスタチン	—	—	117% (84, 163)	119% (87, 162)

対数変換値に基づいた相対的バイオアベイラビリティ (併用投与/単剤投与)

§ 対数変換データに基づく 90% 信頼区間

*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。

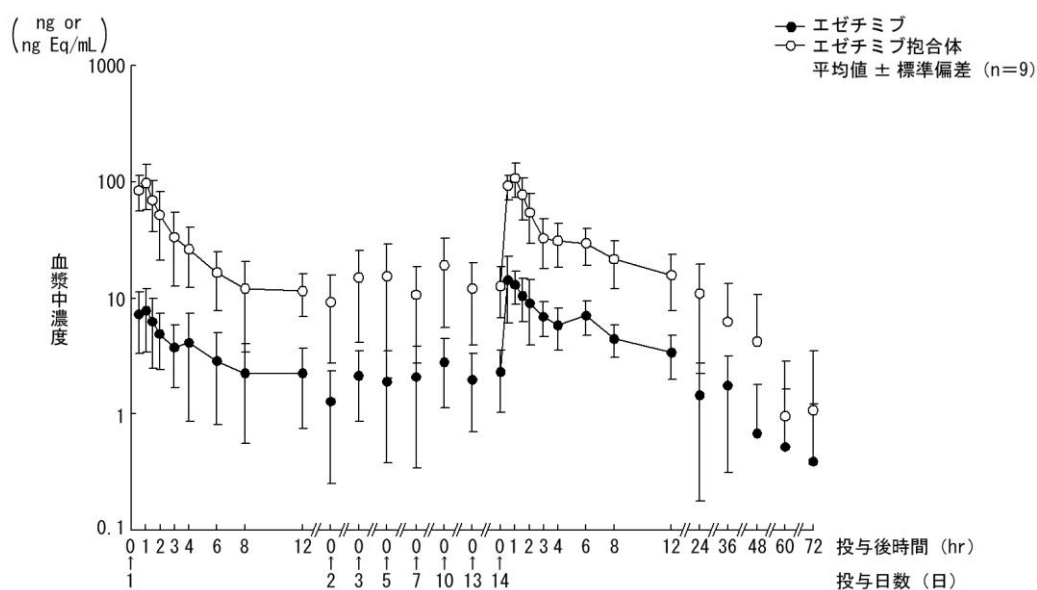
VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

エゼチミブ：

日本人健康成人 9 例にエゼチミブ 20mg* 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 AUC_{0-24hr} 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²⁹⁾。

日本人健康成人にエゼチミブ 20mg* 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



日本人健康成人にエゼチミブ 20mg* 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 10mg 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/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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 時間の影響

該当資料なし

<参考>

ロスバスタチン（外国人データ）：

健康成人 21 例にロスバスタチン 10mg* 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³⁰⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(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（P836、P846）

日本人健康成人男性 14 例を対象に、本剤 10mg/5mg を標準的な和朝食摂取後及び空腹時*（投与前に 10 時間以上かつ投与後 4 時間まで絶食）に単回経口投与し、食事の影響を評価した。血漿中エゼチミブ、総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）及びロスバスタチンの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、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-last} は 15% 低下し、ロスバスタチンの C_{max} は 62%、AUC_{0-last} は 52% 低下した³¹⁾。

日本人健康成人に本剤 10mg/5mg を空腹時及び食後単回経口投与時のエゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ（非抱合体+グルクロン酸抱合体）及びロスバスタチンの薬物動態パラメータ

		エゼチミブ（非抱合体） （14 例）	総エゼチミブ （14 例）	ロスバスタチン （14 例）
AUC _{0-last} [†] （ng·hr/mL [‡] ） 又は ng Eq·hr/mL [§]	空腹時投与	83.2 （68.9, 100）	530 （421, 668）	55.9 （41.6, 75.1）
	食後投与	70.7 （58.7, 85.1）	479 （395, 581）	27.0 （18.6, 39.3）
	幾何平均比 ^{††} （90%信頼区間）	0.85 （0.76, 0.95）	0.90 （0.82, 0.99）	0.48 （0.41, 0.56）
C _{max} [†] （ng/mL [‡] ） 又は ng Eq/mL [§]	空腹時投与	4.49 （3.29, 6.14）	68.0 （52.3, 88.4）	5.47 （4.02, 7.46）
	食後投与	3.76 （2.87, 4.92）	71.4 （58.6, 86.9）	2.07 （1.39, 3.09）
	幾何平均比 ^{††} （90%信頼区間）	0.84 （0.73, 0.96）	1.05 （0.91, 1.21）	0.38 （0.31, 0.46）
T _{max} [‡] （hr）	空腹時投与	5.00 [1.00, 12.0]	1.50 [0.500, 4.00]	3.50 [1.50, 5.00]
	食後投与	3.50 [1.50, 12.0]	2.25 [1.00, 4.00]	5.00 [2.50, 5.00]

VII. 薬物動態に関する項目

		エゼチミブ（非抱合体） （14例）	総エゼチミブ （14例）	ロスバスタチン （14例）
$t_{1/2}$ [§] (hr)	空腹時投与	14.8 (79)	15.8 (75)	19.8 (171)
	食後投与	13.5 (44)	14.5 (53)	14.9 (30)

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値

‡ 中央値 [最小値, 最大値]

§ 幾何平均（幾何平均による CV%）

|| エゼチミブ（非抱合体）、ロスバスタチン

¶ 総エゼチミブ

†† 「食後投与/空腹時投与」の値

同じ条件で、日本人健康成人 14 例を対象にロスバスタチン単剤（市販製剤）5mg を標準的な朝食摂取後及び空腹時*（投与前に 10 時間以上かつ投与後 4 時間まで絶食）に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて食後投与では AUC_{0-last} は 56%、C_{max} は 67% 低下した²⁸⁾。

以上の結果より、本剤 10mg/5mg 又はロスバスタチン単剤 5mg を単回経口投与したとき、ロスバスタチンの曝露量に及ぼす食事の影響は類似していた。

ロスバスタチン単剤 5mg を空腹時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（14例）	食後投与（14例）	幾何平均比 (90%信頼区間)
AUC _{0-last} (ng・hr/mL) †	51.0 (38.2, 68.0)	22.4 (16.9, 29.7)	0.44 (0.40, 0.49)
C _{max} (ng/mL) †	5.36 (3.89, 7.38)	1.79 (1.29, 2.49)	0.33 (0.30, 0.37)
T _{max} (hr) ‡	4.00 [2.00, 5.00]	5.00 [4.00, 5.00]	—
$t_{1/2}$ (hr) §	15.5 (50)	15.5 (48)	—

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値

‡ 中央値 [最小値, 最大値]

§ 幾何平均（幾何平均による CV%）

|| 「食後投与/空腹時投与」の値

*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。

2) 併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

1) エゼチミブ

① チトクロム P450 酵素系への影響（外国人データ）³²⁾

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

VII. 薬物動態に関する項目

② 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 $\geq 130\text{mg/dL}$ ）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、臨床的意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった。

③ シクロスポリン製剤との相互作用（外国人データ）

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超え、かつ、一定用量（75～150mg 1日2回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（8例）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）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： 13.2mL/min ）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）濃度の AUC は健康成人と比較して約 12 倍高値を示した³⁵⁾。健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ 20mg*（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 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回投与と比較してそれぞれ 10% 及び 15% 上昇した³⁶⁾。

④ 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 $\geq 130\text{mg/dL}$ ）を対象として、コレスチラミン 4g（1日2回）とエゼチミブ 10mg（1日1回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC はそれぞれ約 1/5 及び 1/2 に低下した。

⑤ その他の薬物動態学的相互作用（外国人データ）

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ 10mg とワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ 10mg を併用した結果、エゼチミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった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 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³⁸⁾。

*注）エゼチミブの承認された用法及び用量はエゼチミブ 10mg 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/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。

2) ロスバスタチン

2)-1 ロスバスタチンが受ける影響

① *in vitro* 代謝試験³⁹⁾

ヒト遊離肝細胞を用いた *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。

② 臨床試験（外国人データ）

ロスバスタチンの体内動態に及ぼす P450 阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール⁴⁰⁾（CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤）、ケトコナゾール⁴¹⁾、イトラコナゾール⁴²⁾及びエリスロ

VII. 薬物動態に関する項目

マイシン⁴³⁾ (CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害剤) との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった。

制酸剤を同時併用投与した場合、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-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-t} はそれぞれ非併用時の 84% 及び 78% であった⁴⁴⁾。

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_{0-24hr} 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⁴⁵⁾。

ゲムフィブロジル (本邦未承認) と併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 2.21 倍及び 1.88 倍に増加した⁴⁶⁾。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンとゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている^{45), 46)}。

2)-2 他剤に及ぼす影響

① *in vitro* 代謝試験³⁹⁾

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

② 臨床試験 (外国人データ)

ワルファリン⁴⁷⁾ (CYP2C9 及び CYP3A4 の基質) あるいはジゴキシン⁴⁸⁾ の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。CYP3A4 誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンは CYP3A4 に対する誘導作用を示さないと考えられた⁴⁹⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

ロスバスタチン (外国人データ) :

白人健康成人男性 10 例にロスバスタチン 8mg/4hr を静脈内*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 48.9L/hr 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⁵⁰⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

ロスバスタチン（外国人データ）：

白人健康成人男性 10 例にロスバスタチン 8mg/4hr を静脈内*投与して得られたロスバスタチンのバイオアベイラビリティは 20.1%（90%信頼区間：17.2, 23.4）であった⁵⁰⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

吸収部位

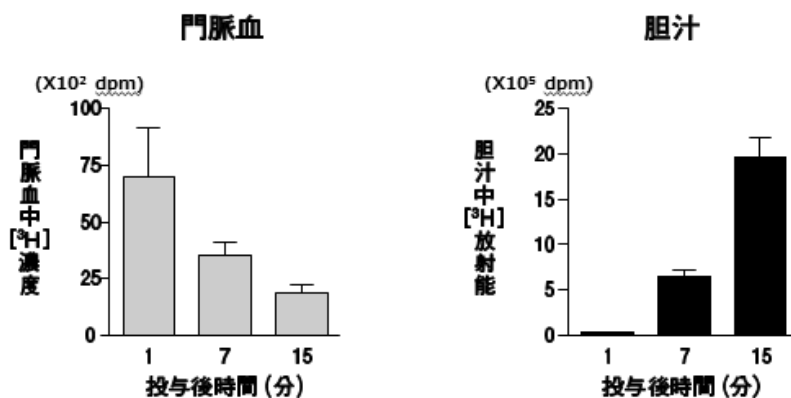
該当資料なし

<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 [³H] 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 [³H] 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 [³H] 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⁵¹⁾。

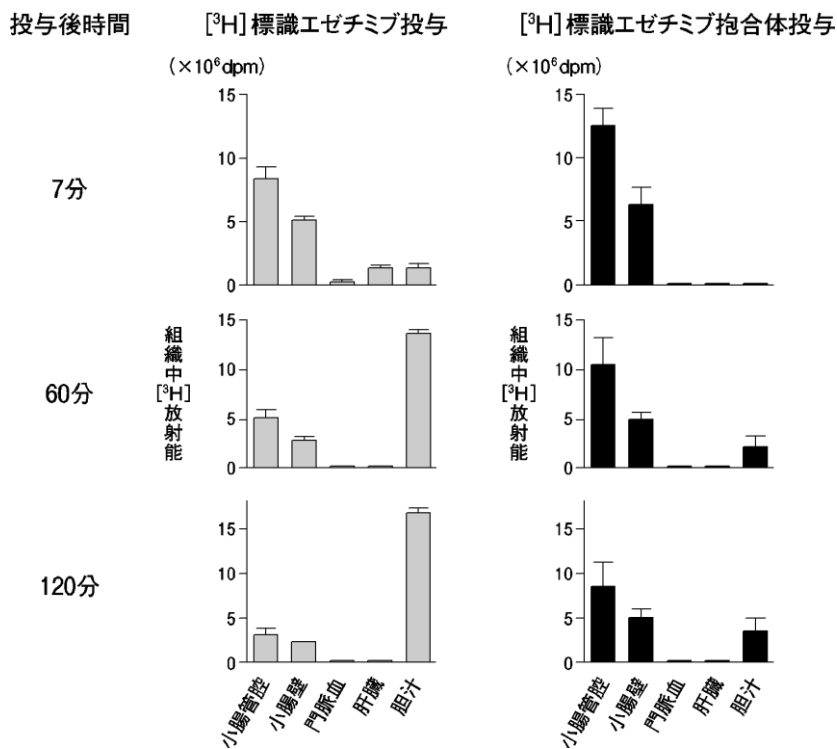
エゼチミブの門脈血及び胆汁への移行の時間推移



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 [³H] エゼチミブ又は [³H] エゼチミブ抱合体を十二指腸に投与したとき、 [³H] エゼチミブ投与ラットでは時間経過と共に大部分の [³H] が胆汁中へ移行したが、 [³H] 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⁵¹⁾。

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)。

吸収率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<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 ($\text{AUC}_{\text{Po}}/\text{AUC}_{\text{Iv}}$) 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 ($\text{AUC}_{\text{Po}}/\text{AUC}_{\text{Iv}}$) は 6.62% (雄) 及び 11.0% (雌) であった⁵²⁾。

ロスバスタチン（外国人データ）：

白人健康成人男性 10 例にロスバスタチン 8mg/4h を静脈内*投与して得られたロスバスタチンの、吸収率は約 50%以上であると推定された⁵⁰⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

腸肝循環

該当資料なし

<参考>

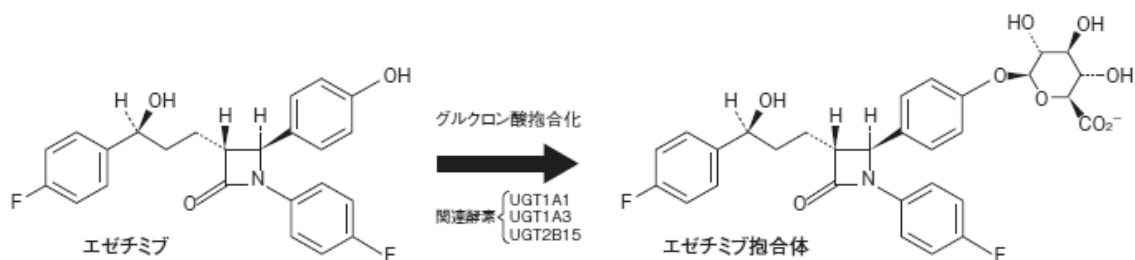
エゼチミブ：

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), 53)}。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。

- ①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。
- ②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。
- ③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。
- ④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。
- ⑤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。

<エゼチミブの主要代謝経路>



VII. 薬物動態に関する項目

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 [¹⁴C] 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⁵⁴⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ロスバスタチン：動物データ（ラット）

ラットに [¹⁴C] ロスバスタチンを 5mg/kg の用量で単回経口投与した定量的全身オートラジオグラフィ試験において、大脳、小脳、脊髄及び骨髄中の放射能濃度は検出限界未満であった⁵⁵⁾。

(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 [¹⁴C] エゼチミブ 10mg/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（1000mg/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⁵⁶⁾。

(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 [¹⁴C] エゼチミブ 5mg/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：2.43ng Eq/g）。

生殖発生毒性試験における上限投与量（1000mg/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、哺乳児への曝露が確認された⁵⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

エゼチミブ：動物データ（ラット）

雄ラットに [¹⁴C] 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⁵⁸⁾。

なお、ラットにおける 3 ヶ月間反復投与毒性試験（最高用量：1500mg/kg/日）、6 ヶ月間反復投与毒性試験（最高用量：500mg/kg/日）⁵⁹⁾及び 24 ヶ月間がん原性試験（最高用量：500mg/kg/日）⁶⁰⁾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。

ロスバスタチン：動物データ（ラット）

ラットに [¹⁴C] ロスバスタチンを 5mg/kg の用量で単回経口投与した定量的全身オートラジオグラフィ試験において、投与した [¹⁴C] ロスバスタチンに由来した放射能は肝臓に最も多く分布し、投与後 48 時間までの血漿中放射能濃度に対する肝臓中放射能濃度比は 8~25 であった。肝臓以外のほとんどの組織中の放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して同程度か低く、投与後 120 時間では放射能は肝臓中のみで検出された。いずれの採取時点においても下垂体、眼球、甲状腺及び大動脈中の放射能濃度は検出限界未満であった⁵⁵⁾。

(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。

ロスバスタチン（外国人データ）：

ヒト血漿中における蛋白結合率は 88% であり、主結合蛋白はアルブミンであった⁶¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

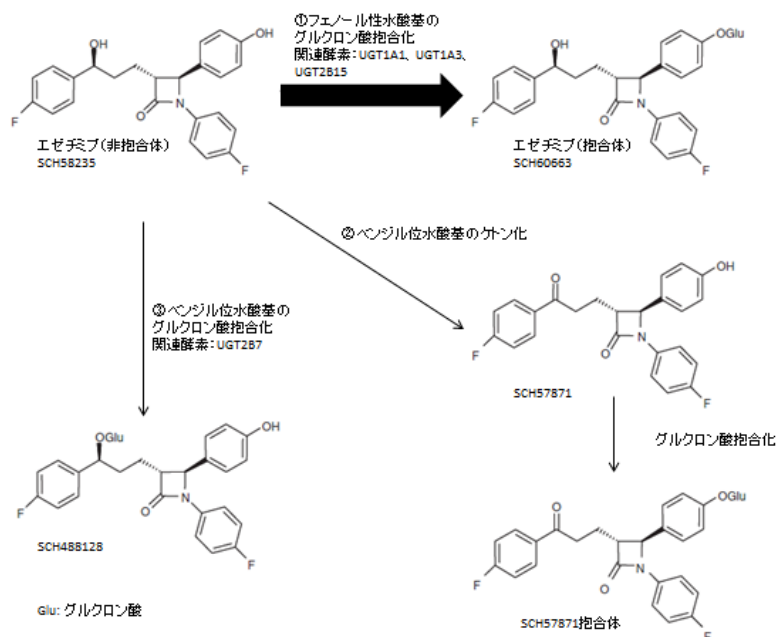
<参考>

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⁾。

エゼチミブのヒトにおける推定代謝経路



ロスバスタチン（外国人データ）：

外国人健康成人男性 6 例に $[^{14}\text{C}]$ ロスバスタチン 20mg* を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され、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、ロスバスタチンの体内からの消失に対する代謝の寄与は大きくないと考えられた。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⁶²⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

(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：

(*in vitro* 試験)

ヒト由来の 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（UDP-glucuronosyltransferase : 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(外国人データ)

外国人健康成人 (12 例) を対象として、エゼチミブ 20mg* 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 10mg 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/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。

ロスバスタチン (*in vitro* 試験) :

ヒト培養肝細胞において、肝細胞の代謝により N-脱メチル体のみが生成した。N-脱メチル体の生成には主に CYP2C9 が関与しており、CYP2C19 及び CYP3A4 もわずかに関与していた⁶²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

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⁵³⁾。

(外国人データ)

外国人健康成人男性 8 例に [¹⁴C] エゼチミブカプセル 20mg* 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⁵³⁾。

*注) エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg 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/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。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

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⁵¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

ロスバスタチン（外国人データ）：

外国人健康成人男性 6 例に $[^{14}\text{C}]$ ロスバスタチン 20mg* を単回経口投与したところ、ヒト血漿中には *N*-脱メチル体及び *5S*-ラクトン体が検出されたが、血漿中の 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⁶²⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

7. 排泄

(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*、40mg* 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⁶³⁾。

（外国人データ）

外国人健康成人男性（8 例）に $[^{14}\text{C}]$ エゼチミブカプセル 20mg* 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⁵³⁾。

*注) エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg 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/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。

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）⁵³⁾。

3) 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 $[^{14}\text{C}]$ 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⁵⁴⁾。

ロスバスタチン（外国人データ）：

外国人健康成人男性（6 例）に 20mg*（50 μCi ）の $[^{14}\text{C}]$ ロスバスタチンを単回経口投与したとき、投与放射能の 90% は糞中に、10% は尿中に排泄された。また、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、それぞれ投与量の 4.9% 及び 76.8% であった⁶²⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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 40mg*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⁶³⁾。

（外国人データ）

外国人健康成人男性（8 例）に [¹⁴C] エゼチミブ 20mg*を空腹時単回経口投与したとき、 [¹⁴C] 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⁵³⁾。

*注) エゼチミブの承認された用法及び用量は 10mg 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/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。

ロスバスタチン（外国人データ）：

外国人健康成人男性（6 例）に 20mg*（50 μ Ci）の [¹⁴C] ロスバスタチンを単回経口投与したとき、投与放射能の 90%は糞中に、10%は尿中に排泄された⁶²⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

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 IC₅₀=24 μ M）⁶⁴⁾。

ロスバスタチン：

ロスバスタチンは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、1B3 及び 2B1 並びに多剤耐性蛋白 1（MDR1）、多剤耐性関連蛋白 2（MRP2）、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である⁶⁵⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ（外国人データ）：

エゼチミブ単剤 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⁶⁶⁾。

ロスバスタチン（外国人データ）：

重症度の異なる腎機能障害患者 11 例にロスバスタチン 20mg*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/1.73m²）では、健康成人に比べて血漿中濃度が約 3 倍に上昇した⁶⁷⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。尚、重度腎機能障害患者に投与する場合、ロスバスタチンとして 2.5mg より開始し、1 日最大投与量は 5mg とする。

*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/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。

(2) 肝機能障害患者

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ（外国人データ）：

エゼチミブ単剤 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⁶⁸⁾。

ロスバスタチン（外国人データ）：

軽度（Child-Pugh 分類 A（スコア：5～6））あるいは中等度（Child-Pugh 分類 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*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_{0-24hr} 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⁶⁹⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。

*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/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。

(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 10mg 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_{0-24hr} 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_{0-24hr} については明らかな変化は認められなかった⁷⁰⁾。

ロスバスタチン（外国人データ）：

高齢者及び非高齢者（各男性 8 例、女性 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*を単回経口投与したところ、男性の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ女性の 82%及び 91%であった⁷¹⁾。また、非高齢者の C_{max} 及び AUC_{0-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⁷¹⁾。

*注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は投与開始時 2.5mg 又は 5mg を 1 日 1 回経口投与である。尚、1 日最大投与量は 20mg 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/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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往がある場合、重篤な過敏症状を惹起する可能性があるため設定した。

2.2 「VIII. 6. (3)肝機能障害患者」(解説) 9.3.1 の項参照

2.3 ラットにロスバスタチン以外の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が発現したとの報告がある。また、ヒトにおいて、ロスバスタチン以外の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。さらに、ラットでロスバスタチンの乳汁中への移行が報告されていることから、本剤が投与されることを避けるため禁忌とした。

2.4 ロスバスタチンは OATP1B1 及び BCRP の基質であることが知られており、シクロスポリンは OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性がある。シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はみられなかったが、ロスバスタチンの AUC_{0-24hr} が健康成人に単独で反復投与したときに比べ約 7 倍上昇したとの報告がある。そのため、本剤とシクロスポリンとの併用によりロスバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用があらわれやすくなるおそれがあることより、シクロスポリンを投与中の患者に本剤が併用投与されることを避けるため禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

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〕

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

- 8.1 本剤は、エゼチミブとロスバスタチンの配合剤であるため、双方の副作用が発現するおそれがあることから、注意喚起するため設定した。
- 8.2 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。高コレステロール血症の治療では、食事療法や運動療法を含めた生活習慣の改善が推奨されており、それでも管理目標値が達成できない場合にはじめて薬物療法を考慮することが妥当であるため設定した。
- 8.3 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。高コレステロール血症の治療は、適切なコレステロール値を長期間維持することが重要であるため、投与中は血中脂質値の検査を定期的に行い、本剤の効果を確認することが必要である。患者によっては本剤に反応しない場合もあり、効果が認められない場合には、本剤の投与を中止し、他の薬剤への変更を考慮する等、本剤が漫然と投与され続けるのを防ぐため設定した。
- 8.4 エゼチミブの国内添付文書において HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用開始時には肝機能検査を実施するよう注意喚起されている。また、ロスバスタチンを投与した肝機能障害症例の多くで、投与開始後数ヵ月以内に肝機能検査値異常が発現したとの報告がある。そのため、重篤な肝機能障害への進展を未然に防ぐためにも、定期的に肝機能検査を行うことが望ましいことから、注意喚起するため設定した。
- 8.5 「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」（解説） 11.1.7 の項参照
- 8.6 二次性高脂血症は原因疾患の治療により高脂血症状態が改善するため、本剤の適応ではない。これらを十分に鑑別したうえで本剤を投与する必要があるため設定した。
- 8.7 イヌを用いた 1 ヶ月間の反復投与毒性試験で、エゼチミブによる胆のう胆汁中コレステロール濃度の上昇が報告されている。また、フィブラート系薬剤はコレステロールの胆汁中排泄を増加させ、胆石症を誘発する可能性がある。現時点では、フィブラート系薬剤とエゼチミブとの併用のデータが十分ではないことから、注意喚起するため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.1.1 エゼチミブでは国内臨床試験において空腹時血糖の上昇が認められており、糖尿病患者には本剤を慎重に投与する必要があることから、注意喚起するため設定した。

9.1.2 これらの患者は、横紋筋融解症を起こしやすい素因を有する患者とされ、ロスバスタチン国内添付文書の「慎重投与」の項に記載されていることから、本剤でも同様に注意喚起するため設定した。

(2) 腎機能障害患者

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〕

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

9.2.1 及び 9.2.2 ロスバスタチンの臨床試験成績から、軽度から中等度の腎障害のある患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかったが、重度（クレアチニンクリアランス $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）の腎障害のある患者では、健康成人に比べて血中濃度が約3倍に上昇したとの報告がある。また、腎機能低下患者では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与時で横紋筋融解症の発現頻度が高くなるとの報告がある。横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められることがあるため、腎障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があることから注意喚起するため設定した。

9.2.3 HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びフィブラート系薬剤共通の注意事項である。HMG-CoA 還元酵素阻害剤に共通の副作用として知られている横紋筋融解症の危険因子の一つに腎機能障害がある。また、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤との併用により急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから、本剤でも注意喚起するため設定した。

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

9.3.1 ロスバスタチンの臨床試験成績から、肝機能が低下している患者に本剤が投与された場合、ロスバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。また、ロスバスタチンは主に肝臓において作用するため、肝障害を悪化させるおそれがある。エゼチミブの国内添付文書においても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用する際の注意事項として記載されている。

9.3.2 中等度の肝機能障害を有する患者ではエゼチミブの血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、注意喚起するため設定した。

9.3.3 エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められている。ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するため、肝障害を悪化させるおそれがある。これらのことから、肝障害又はその既往歴のある患者には本剤を慎重に投与する必要があることから注意喚起するため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.3 参照]

(解説)

エゼチミブ及びロスバスタチンの動物実験の結果並びに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤での報告から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと（禁忌）とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

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]

(解説)

エゼチミブ及びロスバスタチンの動物実験の結果並びに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤での報告から、授乳中の女性には投与しないこと（禁忌）とした。

(7) 小児等

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。

(解説)

国内では低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の使用経験がなく安全性が確立していないことから注意喚起するため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

ロスバスタチンは、OATP1B1 及び BCRP の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

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_{0-24hr} が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約 7 倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性がある。

(解説)

ロスバスタチンは OATP1B1 及び BCRP の基質であることが知られており、シクロスポリンは OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性がある。ロスバスタチンとシクロスポリンとの併用により、ロスバスタチンの AUC_{0-24hr} が約 7 倍上昇したとの報告があり、重篤な又は生命に危機を及ぼすような事象が起こるおそれがあることから、本剤が併用投与されることを避けるため併用禁忌とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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	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
アゾール系抗真菌薬： イトラコナゾール等		
マクロライド系抗生物質： エリスロマイシン等		
クマリン系抗凝固剤： 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
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 ⁷²⁾ 、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。

(解説)

①フィブラート系薬剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤と、フィブラート系薬剤との併用により、筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）[以下、CK] 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから併用注意とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②ニコチン酸

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とニコチン酸との併用により、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから併用注意とした。

③アゾール系抗真菌薬

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とアゾール系抗真菌薬との併用により、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから併用注意とした。

④マクロライド系抗生物質

HMG-CoA 還元酵素阻害剤とマクロライド系抗生物質との併用により、筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから併用注意とした。

⑤クマリン系抗凝固剤

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

⑥制酸剤

ロスバスタチンと制酸剤との併用により、ロスバスタチンの血中濃度が約 50%に低下することが報告されていることから併用注意とした。

⑦ロピナビル・リトナビル、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、グレカプレビル・ピブレンタスビル

以下の理由から併用注意とした。

- ・ロスバスタチンとロピナビル・リトナビルを併用したときロスバスタチンの AUC が約 2 倍、 C_{max} が約 5 倍上昇したとの報告がある。
- ・ロスバスタチンとアタザナビル及びリトナビル両剤を併用したときロスバスタチンの AUC が約 3 倍、 C_{max} が 7 倍上昇したとの報告がある。
- ・ロスバスタチンとダルナビル及びリトナビル両剤を併用したときロスバスタチンの AUC が約 1.5 倍、 C_{max} が約 2.4 倍上昇したとの報告がある。
- ・ロスバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビルを併用したときロスバスタチンの AUC が約 2.2 倍、 C_{max} が約 5.6 倍上昇したとの報告がある。

⑧ダクラタスビル、アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル

ロスバスタチンとダクラタスビル、アスナプレビル又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビルとの併用により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑨グラゾプレビル/エルバスビル

ロスバスタチンとグラゾプレビル及びエルバスビルを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 2.3 倍、 C_{max} が約 5.5 倍上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑩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ことから併用注意とした。

⑪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⁷²⁾、 C_{max} が 5.0 倍上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑫レゴラフェニブ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ロスバスタチンとレゴラフェニブを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が 3.8 倍、 C_{\max} が 4.6 倍上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑬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ことから併用注意とした。

⑭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ことから併用注意とした。

⑮エルトロンボパグ

ロスバスタチンとエルトロンボパグを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告があることから併用注意とした。

⑯陰イオン交換樹脂

エゼチミブと陰イオン交換樹脂との併用により、エゼチミブの血中濃度が低下したとの報告があることから併用注意とした。

8. 副作用

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〕

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

（解説）

11.1.1 過敏症

本剤の国内の臨床試験及び海外市販後で発疹の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で過敏症の症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書で血管浮腫を含む過敏症が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

11.1.2 多形紅斑

本剤の国内の臨床試験で紅斑の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で多形紅斑の症例報告がある。さらに、ロスバスタチンの国内添付文書で多形紅斑が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

11.1.3 横紋筋融解症

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、海外市販後で筋肉痛、横紋筋融解症の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で横紋筋融解症の症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書で横紋筋融解症が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.4 ミオパチー

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、海外市販後で筋肉痛の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後でミオパチーの症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書でミオパチーが注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

11.1.5 免疫介在性壊死性ミオパチー

本剤の国内の臨床試験ではみられていないが、エゼチミブの海外市販後に免疫介在性壊死性ミオパチーの症例報告がある。また、ロスバスタチンの国内添付文書で免疫介在性壊死性ミオパチーが注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、肝機能に関する臨床検査値の副作用が報告されている。海外市販後で肝酵素上昇の症例報告がある。また、エゼチミブの国内外の市販後で肝炎、肝機能障害、黄疸の症例報告があり、ロスバスタチンの国内添付文書で肝炎、肝機能障害、黄疸が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

11.1.7 血小板減少

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

11.1.8 間質性肺炎

本剤の国内の臨床試験ではこれらの副作用はみられていないが、エゼチミブの国内外の市販後で間質性肺炎の症例報告がある。また、ロスバスタチンの国内添付文書で間質性肺炎が注意喚起されていることから、本剤でも同様に設定した。

11.1.9 末梢神経障害

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

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
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。

(解説)

本剤の国内臨床試験でみられた副作用の発現頻度に基づいて設定した。また、本剤の臨床試験でみられなかった副作用で、エゼチミブ又はロスバスタチンの国内添付文書の「その他の副作用」に記載されている副作用及び本剤の海外臨床試験でみられ、本剤の企業中核データシートの「その他の副作用」に該当する箇所に記載されている副作用を、発現頻度不明として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象に実施した臨床試験（P832 及び P833）の併合解析結果に基づいて、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与群で発現した副作用及び関連の否定できない臨床検査値の異常変動の発現頻度を記載した。一覧表を以下に示す。

<項目別副作用発現及び関連の否定できない臨床検査値異常変動一覧表>

安全性評価対象例数	278	
副作用発現例数 (%)	14 (5.0)	
副作用の種類	例数	(%)
胃腸障害	1	0.4
便秘	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	2	0.7
背部痛	1	0.4
四肢不快感	1	0.4
神経系障害	1	0.4
感覚鈍麻	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	2	0.7
紅斑	1	0.4
発疹	1	0.4
臨床検査	11	4.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	1.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4
血中尿酸増加	1	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4
グリコヘモグロビン増加	1	0.4
肝機能検査異常	4	1.4

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

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。

（解説）

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。

錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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⁷³⁾、⁷⁴⁾。[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。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

15.1.1 複合型高脂血症患者を対象にエゼチミブとフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験の結果を記載した。本剤とフィブラート系薬剤の併用に関しては、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則禁忌、その他の患者では併用注意と設定した。

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

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 ヶ月間投与により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約 2~3 倍増加したとの報告がある⁷⁵⁾。しかし、300mg/kg/日をイヌに 12 ヶ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった⁵⁹⁾。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⁷⁶⁾。[8.7 参照]

（解説）

エゼチミブの動物実験で胆のう胆汁コレステロール濃度の増加がみられたことから設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

本剤の効能又は効果、用法及び用量はエゼチミブとロスバスタチンの既承認の範囲内であること、臨床での十分な併用投与経験があること、各単独投与の毒性試験成績から共通する毒性標的器官がないこと、エゼチミブと各種 HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用毒性試験成績からエゼチミブとロスバスタチンを併用することにより既知の所見以外に併用投与に特異的な毒性所見が発現する可能性はほとんどないと考えられたことから、エゼチミブとロスバスタチンの併用には毒性学的に大きな懸念はないと判断し、新たな併用毒性試験は実施しなかった。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ：

マウス及びラットにエゼチミブ 5000mg/kg、イヌにエゼチミブ 3000mg/kg を単回経口投与したとき、死亡及び特記すべき所見は認められなかった⁷⁷⁾。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ：

ラットでは最高 1500mg/kg/日までを 6 ヶ月間、イヌでは最高 300mg/kg/日までを 1 年間投与したとき、毒性学的に意義のある変化は認められず、毒性の標的器官はなかった⁵⁹⁾。イヌに 0.03mg/kg/日以上のエゼチミブを 1 ヶ月間経口投与すると、胆のう胆汁コレステロール濃度が対照群の約 2~3 倍に上昇した⁷⁵⁾が、イヌに最大 300mg/kg/日を 12 ヶ月間経口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⁵⁹⁾。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⁷⁶⁾。

ロスバスタチン：

反復投与毒性試験における毒性の主要標的器官は肝臓、胆嚢、前胃、骨格筋、腎臓、精巣、中枢神経系及び眼であった⁷⁸⁾。反復投与毒性試験でみられた所見は、いずれも既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬でもみられた変化であり、ロスバスタチンに特異的に発現するものはなかった⁷⁸⁾。

区. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ：

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、及びマウス小核試験を実施した。いずれの結果も陰性であり、エゼチミブに遺伝毒性は認められなかった⁷⁹⁾。

ロスバスタチン：

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマチミジンキナーゼ試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった⁸⁰⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ：

マウス及びラットを用いて 2 年間経口投与がん原性試験を実施したところ、がん原性は認められなかった⁶⁰⁾。

ロスバスタチン：

マウス及びラットを用いた 2 年間投与がん原性試験が実施され、マウスの試験では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度の増加が、ラットの試験では子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が報告された⁸⁰⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

エゼチミブ：

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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を実施した。いずれの試験も 1000mg/kg/日まで投与したが、親動物の生殖能、次世代の発生、成長及び生殖能への影響はみられなかった⁸¹⁾。

ロスバスタチン：

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギの器官形成期投与試験、並びにラットの器官形成期、周産期及び授乳期投与試験が実施された。ラット及びウサギの器官形成期投与試験で催奇形性は認められず、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で胎児に発育抑制がみられ、ラットの器官形成期、周産期及び授乳期投与試験で出生児の生存性に影響がみられた⁸⁰⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ロソーゼット®配合錠 LD 処方箋医薬品^{注)}

製剤：ロソーゼット®配合錠 HD 処方箋医薬品^{注)}

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エゼチミブ 該当しない

ロスバスタチン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物、エゼチミブ、アトルバスタチンカルシウム水和物、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレステラミン、コレステミド等

7. 国際誕生年月日

2013年11月20日（オーストラリア）組合せ製剤

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロソーゼット® 配合錠 LD	2019年3月26日	23100AMX00300000	2019年5月22日	2019年5月28日
ロソーゼット® 配合錠 HD	2019年3月26日	23100AMX00301000	2019年5月22日	2019年5月28日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年：2019年3月26日～2023年3月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロソーゼット® 配合錠 LD	2189102F1024	2189102F1024	126768603 (オルガノン)	622676801
			126768602 (バイエル薬品)	
ロソーゼット® 配合錠 HD	2189102F2020	2189102F2020	126767903 (オルガノン)	622676701
			126767902 (バイエル薬品)	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 承認申請時評価資料：薬物相互作用試験（P03317）（2019年3月26日承認、ロソーゼット®配合錠CTD 2.7.2.2.1）
- 2) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2017; 33: 881-96.
- 3) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（P832）（2019年3月26日承認、ロソーゼット®配合錠CTD 2.7.3.3.2.1）
- 4) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2018; 34: 765-82.
- 5) 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期投与試験（P833）（2019年3月26日承認、ロソーゼット®配合錠CTD 2.7.3.3.2.2）
- 6) Davis HR Jr, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 2032-8.(PMID : 11742881)
- 7) Davis HR Jr, et al. *Metabolism.* 2001; 50: 1234-41.(PMID : 11586500)
- 8) van Heek M, et al. *Eur J Pharmacol.* 2001; 415: 79-84.(PMID : 11245855)
- 9) 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）
- 10) Altmann SW, et al. *Science.* 2004; 303: 1201-4.(PMID : 14976318)
- 11) Davis HR Jr, et al. *J Biol Chem.* 2004; 279: 33586-92.(PMID : 15173162)
- 12) Garcia-Calvo M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 8132-7.(PMID : 15928087)
- 13) Sudhop T, et al. *Circulation.* 2002; 106: 1943-8.(PMID : 12370217)
- 14) Davidson MH, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 2125-34.(PMID : 12505224)
- 15) Melani L, et al. *Eur Heart J.* 2003; 24: 717-28.(PMID : 12713766)
- 16) Ballantyne CM, et al. *Circulation.* 2003; 107: 2409-15.(PMID : 12719279)
- 17) Nezasa K, et al. *Xenobiotica.* 2003; 33: 379-88.(PMID : 12745873)
- 18) Schectman G, et al. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 990-1000.(PMID : 8967711)
- 19) Awan Z, et al. *Clin Chem.* 2014; 60: 1380-9.(PMID : 25248569)
- 20) Patel SB. *Curr Cardiol Rep.* 2004; 6: 439-42.(PMID : 15485605)
- 21) Huff MW, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 2433-8.(PMID : 16973966)
- 22) Ason B, et al. *J Lipid Res.* 2011; 52: 679-87.(PMID : 21262787)
- 23) van Heek M, et al. *Br J Pharmacol.* 2001; 134: 409-17.(PMID : 11564660)
- 24) McTaggart F, et al. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 28B-32B.(PMID : 11256847)
- 25) Hafner M, et al. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21: 741-50.(PMID : 21869732)
- 26) Liang K, et al. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288: F539-44.(PMID : 15507547)
- 27) 社内資料：生物学的同等性試験-1（2019年3月26日承認、ロソーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
- 28) 社内資料：生物学的同等性試験-2（2019年3月26日承認、ロソーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
- 29) 深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 407-15.
- 30) Martin PD, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 472-7.(PMID : 12445025)
- 31) 社内資料：食事の影響試験（2019年3月26日承認、ロソーゼット®配合錠CTD 2.7.1.2）
- 32) Kosoglou T, et al. *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, et al. *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, et al. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 321-7.(PMID : 16490808)
- 37) 社内資料：コレステ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) McCormick AD, et al. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40: 1055.
- 40) Cooper KJ, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58: 527-31.(PMID : 12451430)
- 41) Cooper KJ, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55: 94-9.(PMID : 12534645)

- 42) Cooper KJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 2003; 73: 322-9.(PMID : 12709722)
- 43) Cooper KJ, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59: 51-6.(PMID : 12682802)
- 44) Martin PD, et al. Curr Med Res Opin. 2008; 24: 1231-5.(PMID : 18355422)
- 45) Simonson SG, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004; 76: 167-77.(PMID : 15289793)
- 46) Schneck DW, et al. Clin Pharmacol Ther. 2004; 75: 455-63.(PMID : 15116058)
- 47) Simonson SG, et al. J Clin Pharmacol. 2005; 45: 927-34.(PMID : 16027403)
- 48) Martin PD, et al. J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1352-7.(PMID : 12463730)
- 49) Simonson SG, et al. Br J Clin Pharmacol. 2004; 57: 279-86.(PMID : 14998424)
- 50) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003; 25: 2553-63.(PMID : 14667956)
- 51) van Heek M, et al. Br J Pharmacol. 2000; 129: 1748-54.(PMID : 10780982)
- 52) 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）
- 53) Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002; 30: 430-7.(PMID : 11901097)
- 54) 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）
- 55) Nezasa K, et al. Xenobiotica. 2002; 32: 715-27.(PMID : 12296991)
- 56) 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）
- 57) 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）
- 58) 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）
- 59) 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）
- 60) 社内資料：エゼチミブのがん原性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア[®]錠CTD 2.6.6.5）
- 61) Luvai A, et al. Clin Med Insights Cardiol. 2012; 6: 17-33.(PMID : 22442638)
- 62) Martin PD, et al. Clin Ther. 2003; 25: 2822-35.(PMID : 14693307)
- 63) 深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 397-406.
- 64) 社内資料：In vitroでの薬物相互作用試験（2007年4月18日承認、ゼチーア[®]錠CTD 2.7.2.2.3.2）
- 65) Kitamura S, et al. Drug Metab Dispos. 2008; 36: 2014-23.(PMID : 18617601)
- 66) 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）
- 67) Birmingham BK, et al. Clin Drug Investig. 2013; 33: 233-41.(PMID : 23494963)
- 68) 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）
- 69) Simonson SG, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58: 669-75.(PMID : 12610743)
- 70) 三上洋、他. 臨床医薬. 2007; 23: 427-35.
- 71) Martin PD, et al. J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1116-21.(PMID : 12362926)
- 72) Zurth C, et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019; 44: 747-59.(PMID:31571146)
- 73) Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005; 26: 897-905.(PMID : 15781429)
- 74) McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1584-7.(PMID : 16630994)
- 75) 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）
- 76) 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）
- 77) 社内資料：エゼチミブの単回投与毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア[®]錠CTD 2.6.6.2）
- 78) MacDonald JS, et al. Toxicol Pathol. 2004; 32: 26-41.(PMID : 15503662)
- 79) 社内資料：エゼチミブの遺伝毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア[®]錠CTD 2.6.6.1.4）
- 80) Physicians Desk Reference 59th ed. Thomson, PDR. 2005; 644-7.
- 81) 社内資料：エゼチミブの生殖発生毒性試験（2007年4月18日承認、ゼチーア[®]錠CTD 2.6.6.6）

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2017年11月現在、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A がエゼチミブとロスバスタチンカルシウムの配合剤の製造販売承認を取得し、販売している国又は地域はない。なお、エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの各単剤を1つの包装にまとめた組合せ製剤はオーストラリアでのみ製造販売承認を取得している。

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

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。

<参考>

オーストラリアにおける組合せ製剤の主な承認状況（2020年9月時点）

国名	オーストラリア
会社名	Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited
販売名	ROSUZET COMPOSITE PACK 10mg+5mg／10mg+10mg／10mg+20mg／10mg+40mg
剤形・含量	EZETROL [®] (EZ) : エゼチミブ 10mg を含有する白色～オフホワイトのカプセル型の錠剤 MSD ROSUVASTATIN [®] (RS) : ロスバスタチン 5mg、10mg、20mg 又は 40mg を含有する褐色の円形のフィルムコーティング錠 ROSUZET COMPOSITE PACK は、EZETROL [®] 10mg 錠と MSD ROSUVASTATIN [®] 5mg、10mg、20mg 又は 40mg 錠を1つの包装にまとめた組合せ製剤
承認年月日	2013年11月26日
効能・効果	① 原発性高コレステロール血症 ② ホモ接合体家族性高コレステロール血症
用法・用量	用法： 食事の有無に関係なく、1日1回投与（EZETROL [®] 1錠と MSD ROSUVASTATIN [®] 1錠は同時に服用する） 用量： 1日用量の範囲： EZ 10mg+RS 5mg/日～EZ 10mg+RS 40mg/日 推奨開始用量： EZ 10mg+RS 5mg/日又はEZ 10mg+RS 10mg/日 最大投与量： 通常は最大用量はEZ 10mg+RS 20mg/日とする。EZ 10mg+RS 40mg/日投与は、EZ 10mg+RS 20mg/日を投与しても、心血管イベント発症の高リスク患者に対してのみ使用を検討する。

オーストラリア添付文書 2020年6月版より引用

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。 [2.3 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]

<参考>

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2020年6月 TGA* database)

*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

<参考>

オーストラリア添付文書 2020年6月版

Use in pregnancy [Category D]

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

ROSUZET COMPOSITE PACK

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

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

Because HMG-CoA reductase inhibitors decrease cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol, ROSUZET may cause fetal harm when administered to pregnant women. ROSUZET should be discontinued as soon as pregnancy is recognized [see **4.3 Contraindications**]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ROSUZET.

Ezetimibe

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

Ezetimibe in combination with statins in rats and rabbits resulted in higher exposures to ezetimibe and/or statins than either drug administered alone. Skeletal malfunctions (hemivertebrae in rats and shortened /filamentous tail associated with fused and reduced number of caudal vertebrae in rabbits) and other less severe foetal abnormalities were observed in rats and rabbits dosed with ezetimibe/statin combinations during organogenesis. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are contraindicated during pregnancy, therefore, ezetimibe in combination with statins should not be used in pregnancy (see **Section 4.3 Contraindications**).

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

Rosuvastatin

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

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

Use in lactation

ROSUZET COMPOSITE PACK

ROSUZET COMPOSITE PACK is contraindicated in nursing mothers. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, women who are nursing should not take ROSUZET COMPOSITE PACK.

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

Ezetimibe

Studies in rats have shown that ezetimibe is excreted in milk. It is not known whether ezetimibe is excreted into human breast milk.

Ezetimibe had no effects on pup development in rats treated with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe during late pregnancy and lactation. Drug exposures (based on AUC) in pups were approximately 1.5% and 50% of maternal exposures for ezetimibe and total ezetimibe respectively. Ezetimibe should not be used in nursing mothers unless the potential benefit justifies the potential risk to the infant.

Rosuvastatin

The safety of rosuvastatin while breast-feeding has not been established. It is not known if rosuvastatin is excreted into human milk, but a study in rats treated with rosuvastatin showed that unchanged drug and metabolites are excreted in milk at concentrations up to 3 times greater than those in maternal plasma. Therefore, rosuvastatin is contraindicated in breastfeeding women. The results of animal and *in vitro* studies of rosuvastatin are summarised in **Section 5.3 Preclinical Safety Data**.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの添付文書とは異なる。

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。

<参考>

オーストラリア添付文書 2020年6月版

Paediatric use

Not recommended for use in children.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト (MSD)

<https://www.msconnect.jp/products/rosuzet/>

医療関係者向け製品サイト (バイエル薬品)

<https://pharma-navi.bayer.jp/rosuzet/>

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

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

販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

2021年10月改訂
(202110) ROZ-0.0 (IM)
PP-ROS-JP-0436-22-09