

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

	承認番号	販売開始
配合錠LD	30500AMX00083000	—
配合錠HD	30500AMX00084000	—

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

エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠

エゼアト配合錠LD「JG」

エゼアト配合錠HD「JG」

EzeAto Combination Tablets

処方箋医薬品^注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分 (1錠中)	添加剤
エゼアト配合錠LD「JG」	エゼチミブ 10.0mg 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.8mg（アトルバスタチンとして10mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、沈降炭酸カルシウム、ポリソルベート80、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、カルナウパロウ
エゼアト配合錠HD「JG」	エゼチミブ 10.0mg 日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 21.7mg（アトルバスタチンとして20mg）	

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ・重量				本体表示
		表面	裏面	側面		
エゼアト配合錠LD「JG」	白色の長円形のフィルムコーティング錠				エゼアトLD JG	
		長径 13.6mm	短径 6.1mm	厚さ 4.3mm		重量 312mg
エゼアト配合錠HD「JG」	白色の長円形のフィルムコーティング錠				エゼアトHD JG	
		長径 14.8mm	短径 6.5mm	厚さ 4.7mm		重量 415mg

4. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

エゼチミブ

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

アトルバスタチンカルシウム水和物

〈高コレステロール血症〉

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

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

〈家族性高コレステロール血症〉

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、エゼチミブ10mgとアトルバスタチンとして10mgあるいは20mgとの配合剤であり、エゼチミブとアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。[11. 参照]
- 8.2 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- 8.3 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
- 8.4 アトルバスタチン投与中に劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には投与を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。本剤の投与開始又はアトルバスタチンの増量時より12週までの間に1回以上、それ以降は定期的（半年に1回等）に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]
- 8.5 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行うこと。[11.1.6 参照]

- 8.6 高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渴、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行うこと。[11.1.7 参照]
- 8.7 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、肺炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
- 8.8 エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1、15.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇及びアトルバスタチンでは糖尿病の悪化が報告されている。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・甲状腺機能低下症の患者
 - ・遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者
 - ・薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
 - ・アルコール中毒患者
- アトルバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

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

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

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

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

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

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与において、ラットで胎児の発育抑制、ウサギで骨格奇形が認められている。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 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。アトルバスタチンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。[2.3 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。また、P-糖蛋白質（P-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3 の基質である。[16.4.2 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フィブラート系薬剤： ベザフィブラート等 [9.2.2、11.1.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤： ニセリトロール等 [11.1.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤： シクロスポリン等 [11.1.3、16.7.1 参照]	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。本剤と併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。 2) ①HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 ②アトルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUC _{0-24hr} が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序：1) 不明 2) ①シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、②シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、③シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌薬： イトラコナゾール等 エリスロマイシン [11.1.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇 (C_{max} : +55.9%、 AUC_{0-12hr} : +81.8%) がみられたとの報告がある。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤： ロピナビル・リトナビル メシル酸ネルフィナビル等	アトルバスタチンとロピナビル・リトナビルとの併用により、アトルバスタチンの AUC が 5.88 倍、アトルバスタチンとメシル酸ネルフィナビルとの併用により、アトルバスタチンの AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。
グラゾプレビル	アトルバスタチンとグラゾプレビル (200mg) との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた (C_{max} : 5.66 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 3.00 倍)。	機序：グラゾプレビルによる腸管の CYP3A 及び BCRP の阻害が考えられている。
レテルモビル	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた (C_{max} : 2.17 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 3.29 倍)。	機序：レテルモビルによる CYP3A、OATP1B1/1B3 及び BCRP の阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	アトルバスタチンとグレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、アトルバスタチンの AUC_{0-72hr} が約 2.5 倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
エファピレンツ	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した (C_{max} : -12%、 AUC_{0-24hr} : -43%) との報告がある。	機序：エファピレンツによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した (C_{max} : -40%、 AUC : -80%) との報告がある。	機序：リファンピシンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
ベキサロテン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの AUC が約 50% 低下したとの報告がある。	機序：ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂： コレステミド コレステラミン等 [16.7.1 参照]	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブの血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前 2 時間あるいは投与後 4 時間以上の間隔をあけて投与すること。 2) アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約 25% 低下したが、LDL コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかったとの報告がある。	機序：1) エゼチミブが陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。 2) これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害 (吸着) に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシシン	アトルバスタチンとの併用により定常状態において血漿中ジゴキシシン濃度が上昇する (アトルバスタチン 10mg 投与で C_{max} : +9.9%、 AUC_{0-24hr} : +3.6%、 CLr : 129 → 128mL/min、アトルバスタチン 80mg 投与で C_{max} : +20.0%、 AUC_{0-24hr} : +14.8%、 CLr : 160 → 149mL/min) ことが報告されている。本剤を併用する場合は、ジゴキシシンの血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬： ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール	アトルバスタチンとの併用によりノルエチンドロン (C_{max} : +24%、 AUC_{0-24hr} : +28%) 及びエチニルエストラジオール (C_{max} : +30%、 AUC_{0-24hr} : +19%) の血漿中濃度の上昇が認められたとの報告がある。	機序：アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。
クマリン系抗凝固剤： ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比 (INR) の上昇がみられた。本剤を併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序：不明

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症 (頻度不明)

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

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 (いずれも頻度不明)

水疱性発疹があらわれたとの報告がある。

11.1.3 横紋筋融解症、ミオパチー (いずれも頻度不明)

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

11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー (頻度不明)

アトルバスタチン投与中に近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与

中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

- 11.1.5 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
[8.4 参照]
- 11.1.6 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）
[8.5 参照]
- 11.1.7 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）
[8.6 参照]
- 11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症			結膜炎、口腔ヘルペス、带状疱疹、インフルエンザ、肺炎
精神障害			悪夢、睡眠障害、不眠（症）、うつ病、抑うつ
神経系障害			めまい、しびれ、頭痛、異常感覚、錯感覚、味覚異常、眠気、健忘症、脳梗塞、坐骨神経痛、末梢性ニューロパチー
心臓障害			期外収縮、動悸、頻脈、洞性徐脈
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		胃炎、腹部膨満、便秘	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、下痢、膵炎、口唇炎、口内炎、口内乾燥、口腔内不快感、口のしびれ、舌のしびれ、舌炎、舌痛、胸やけ、胃食道逆流性疾患、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、鼓腸放屁、腹部不快感、下腹部痛、軟便、排便回数増加
肝胆道系障害			胆汁うっ滞性黄疸、胆石症、胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症、発疹、ざ瘡、蕁麻疹、発赤、光線過敏、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、爪の障害
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、筋痙攣、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、四肢痛、筋肉疲労、筋力低下、筋炎、腱炎、腱痛
腎及び尿路障害			蛋白尿、血尿、着色尿、排尿困難、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸痛、無力症、浮腫（顔面・四肢等）、口渇、疼痛、熱感、発熱、全身倦怠（感）、疲労

	1%以上	1%未満	頻度不明
臨床検査	ALT 増加	AST 増加、 γ -GTP 増加、Al-P 増加	血中 CK 増加、BUN 増加、HbA1c 増加、アミラーゼ増加、肝機能検査異常、血圧上昇、血小板数減少、血中 ACTH 増加、血中 K 増加、血中 LDH 増加、血中 TSH 増加、血中アルドステロン減少、血中クレアチニン増加、血中コリンエステラーゼ増加、血中コルチゾール増加、血中テストステロン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中ミオグロビン増加、血中リン増加、血中鉄減少、血中尿酸増加、体重増加、白血球数減少
その他			食欲減退、耳鳴、霧視、ほてり、貧血、低血糖、女性化乳房、勃起不全

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

イスでエゼチミブ（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³⁾。しかし、300mg/kg/日をイスに 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⁴⁾。マウスに 2 週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった⁵⁾。[8.8 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

健康成人男女に、エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠（以下、配合錠）1 錠 [エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg（149 例）又は 10mg/20mg（48 例）] あるいは同用量のエゼチミブ（10mg1 錠）及びアトルバスタチン（10mg1 錠又は 2 錠）の単剤を併用でクロスオーバー法により絶食下で経口投与した。配合錠投与時のエゼチミブ及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであり、配合錠と同用量のエゼチミブ及びアトルバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められた⁶⁾。

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

薬物動態パラメータ	エゼチミブ	アトルバスタチン
10mg/10mg		
例数	149	149
C _{max} [†] (ng/mL)	5.78 (5.38,6.21)	3.85 (3.56,4.15)
AUC _{0-last} [†] (ng・hr/mL)	92.2 (87.2,97.5)	18.8 (17.8,19.8)
T _{max} [§] (hr)	1.50 [0.483,24.0]	0.750 [0.233,6.00]
t _{1/2} (hr)	18.2 (48)	10.0 (33)
10mg/20mg		
例数	48	48
C _{max} [†] (ng/mL)	7.65 (6.73,8.68)	9.53 (8.22,11.0)
AUC _{0-last} [†] (ng・hr/mL)	97.3 (86.6,109)	39.3 (35.9,43.2)
T _{max} [§] (hr)	1.50 [0.500,8.03]	0.875 [0.500,4.00]
t _{1/2} (hr)	19.2 (45)	9.63 (34)

† 各値は幾何平均値 (95%信頼区間)

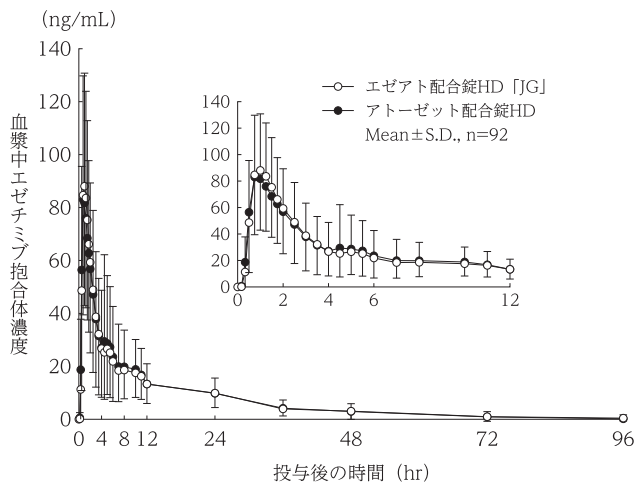
§ 中央値 [最小値,最大値]

|| 幾何平均値 (CV%)

16.1.2 生物学的同等性試験 (エゼアト配合錠 HD [JG])

エゼアト配合錠 HD [JG] とアトーゼット配合錠 HD を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (エゼチミブとして 10mg、アトルバスタチンとして 20mg) 健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中エゼチミブ抱合体濃度、血漿中アトルバスタチン未変化体濃度及び血漿中エゼチミブ未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

(1) 血漿中エゼチミブ抱合体

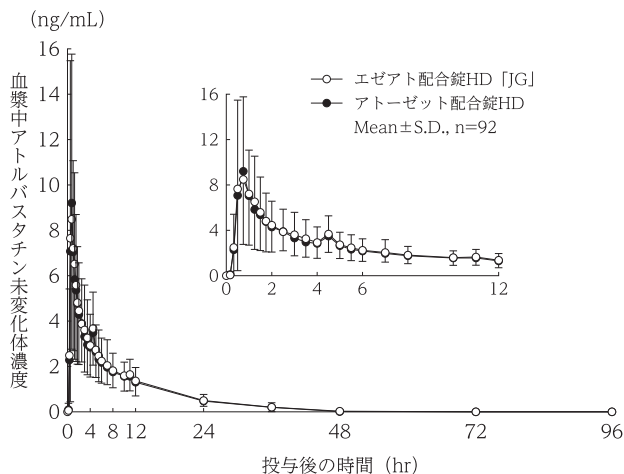


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼアト配合錠 HD [JG]	687±316	106.3±39.8	1.32±0.89	23.36±24.31
アトーゼット配合錠 HD	688±344	107.0±41.0	1.30±0.98	19.40±14.23

(Mean±S.D., n=92)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 血漿中アトルバスタチン未変化体



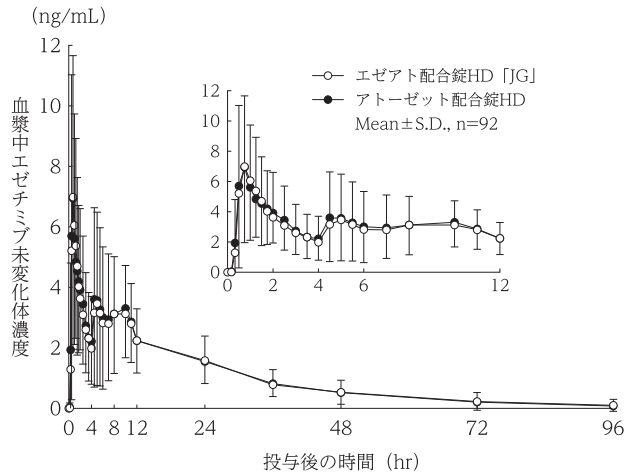
薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼアト配合錠 HD [JG]	51.3±21.0	12.21±6.86	1.29±0.94	9.22±2.33
アトーゼット配合錠 HD	49.1±19.3	12.04±6.14	1.16±0.84	9.24±2.66

(Mean±S.D., n=92)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 血漿中エゼチミブ未変化体



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼアト配合錠 HD [JG]	95.5±39.4	9.45±4.72	1.99±2.24	19.79±15.61
アトーゼット配合錠 HD	95.9±38.4	10.03±4.85	2.20±2.30	17.37±9.12

(Mean±S.D., n=92)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1) エゼチミブ

健康成人男性にエゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠 10mg/10mg (13 例) 及び 10mg/20mg (14 例) を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中エゼチミブ (非抱合体) の AUC は 5%~14%、C_{max} は 14%~18%低かった⁸⁾。

(2) アトルバスタチン

健康成人男性にエゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠 10mg/10mg (13 例) 及び 10mg/20mg (14 例) を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中アトルバスタチンの AUC は 21%~23%、C_{max} は 47%~68%低かった⁸⁾。

16.3 分布

16.3.1 エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、³H-エゼチミブ 99.5%~99.8%、³H-エゼチミブ抱合体 87.8%~92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない^{9),10)}。

16.3.2 アトルバスタチン

ヒト血漿中の蛋白結合率は、95.6%~99.0%以上であった¹¹⁾。

16.4 代謝

16.4.1 エゼチミブ

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

健康成人男性 (8 例) に¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{註)} を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ (非抱合体) 及びエゼチミブ抱合体の割合 (AUC 比) はそれぞれ 11%及び 82% (合計 93%) であった¹²⁾ (外国人データ)。

16.4.2 アトルバスタチン

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び 40mg^{註)} を単回経口投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体 (M-1) 及び 2 位の水酸化体 (M-2) の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった¹³⁾。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¹⁴⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

16.5.1 エゼチミブ

(1) 尿・糞中排泄

健康成人男性 (8 例) に¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{註)} を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能排泄率は糞中に 78%、尿中に 11%であった¹²⁾ (外国人データ)。

健康成人男性（各6例）にエゼチミブ10、20²³⁾、40mg²³⁾を単回経口投与したとき、投与後72時間までのエゼチミブ（非抱合体）としての尿中排泄率は0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）排泄率は8.7%~11%であった¹⁵⁾。

(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）¹²⁾。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48時間までの排泄された放射能は、胆汁中に40%~63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は21%~32%であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の54%~81%が再吸収のち再び胆汁中に排泄された¹⁶⁾。

16.5.2 アトルバスタチン

健康成人に¹⁴C-アトルバスタチンを経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く（<2%）、糞中に未変化体、M-1及びM-2がそれぞれ糞中放射能の8.3%、11.7%及び18.2%排泄された。更に、¹⁴C-アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、経口投与された放射能の43.7%~70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他にM-1、M-2及びM-2のグルクロン酸抱合体が同定された¹⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) エゼチミブ

エゼチミブ10mgを重度の慢性腎機能障害患者（8例、クレアチニンクリアランス10~29mL/min）に単回経口投与したとき、健康成人（9例、クレアチニンクリアランス>80mL/min）と比較して血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度のAUCにそれぞれ約1.6倍及び1.5倍の上昇が認められた¹⁸⁾（外国人データ）。

(2) アトルバスタチン

腎機能正常者6例及び腎機能障害者14例にアトルバスタチン10mgを1日1回2週間反復経口投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった¹⁹⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

(1) エゼチミブ

エゼチミブ10mgを軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（各4例）若しくは健康成人（8例）に単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者の血漿中エゼチミブ（非抱合体）のC_{max}は、健康成人と比べて、それぞれ1.1倍、3.4倍及び4.2倍、AUCはそれぞれ1.4倍、5.8倍及び4.9倍高く、エゼチミブ抱合体のC_{max}は、それぞれ1.4倍、1.8倍及び1.9倍、AUCはそれぞれ1.7倍、3.1倍及び4.0倍高かった。肝機能障害の程度に応じたエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の血漿中薬物濃度の上昇が認められた²⁰⁾（外国人データ）。^[9.3.2、9.3.3 参照]

(2) アトルバスタチン

アトルバスタチン10mgを健康成人及び肝硬変患者8例ずつに1日1回2週間反復経口投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べてChild-Pugh A患者（5例）及びChild-Pugh B患者（3例）において、C_{max}及びAUC_{0-24hr}の著しい増加、T_{max}の短縮が認められたが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²¹⁾（外国人データ）。^[2.2、9.3.1、9.3.3 参照]

16.6.3 高齢者

(1) エゼチミブ

エゼチミブ10mgを高齢者（12例、年齢65~75歳）に1日1回10日間経口投与したとき、非高齢対照群（11例、年齢20~24歳）と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度のAUCに約2.4倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度のAUCに明らかな変化は認められなかった²²⁾。

(2) アトルバスタチン

アトルバスタチン10mgを高齢者（6例、年齢66~73歳）に単回経口投与したとき、非高齢対照群（6例、年齢20~22歳）と比較して血漿中アトルバスタチン濃度のC_{max}及びAUC_{0-∞}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²³⁾。^[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エゼチミブ

(1) チトクロム P450 酵素系への影響

健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg²³⁾と各種チトクロムP450酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6及びCYP3A4活性、並びにN⁺アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった⁹⁾（外国人データ）。

(2) フェノフィブラートとの相互作用

成人（8例、LDLコレステロール値≥130mg/dL）を対象として、フェノフィブラート200mg（1日1回）とエゼチミブ10mg（1日1回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のC_{max}及びAUCはそれぞれ約1.7倍及び1.5倍上昇したが、臨床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²⁴⁾（外国人データ）。

(3) シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが50mL/minを超え、かつ、一定用量（75~150mg 1日2回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（8例）にエゼチミブ10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した²⁵⁾。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者（1例）にエゼチミブ10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）のAUCは健康成人と

比較して約12倍高値を示した²⁶⁾。健康成人（12例）を対象として、エゼチミブ20mg²³⁾（1日1回8日間）の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単回投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した²⁷⁾（外国人データ）。^[10.2 参照]

(4) コレステラミンによる影響

成人（8例、LDLコレステロール値≥130mg/dL）を対象として、コレステラミン4g（1日2回）とエゼチミブ10mg（1日1回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度のAUCはそれぞれ約1/5及び1/2に低下した²⁸⁾（外国人データ）。^[10.2 参照]

(5) その他の薬物動態学的相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ10mgとワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ10mgを併用した結果、エゼチミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった⁹⁾。制酸剤（水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有）とエゼチミブ10mgを併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のC_{max}は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった²⁹⁾（外国人データ）。

16.8 その他

エゼチミブ配合錠LD「JG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号別紙2）」に基づき、エゼチミブ配合錠HD「JG」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた³⁰⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量は1日1回1錠（エゼチミブ/アトルバスタチンとして10mg/10mg又は10mg/20mg）を食後に経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

日本人高コレステロール血症患者309例を対象に、エゼチミブ10mg、アトルバスタチン10mg、アトルバスタチン20mgをそれぞれ単剤、若しくはエゼチミブ10mgとアトルバスタチン10mg併用投与、又はエゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与のいずれかを1日1回12週間投与した結果は以下のとおりであった。ベースラインからのLDLコレステロール変化率において、エゼチミブ10mgとアトルバスタチン10mg併用投与はエゼチミブ10mg及びアトルバスタチン10mgの各単剤投与との間、エゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与はエゼチミブ10mg及びアトルバスタチン20mgの各単剤投与との間に、有意差が認められた。

表 高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果（LDLコレステロール）

投与群	EZ10mg	AT10mg	AT20mg	EZ10mg +AT10mg	EZ10mg +AT20mg
例数 [†]	35	68	68	68	69
ベースライン (mg/dL)	163.4 ±24.0	164.8 ±21.7	166.2 ±23.9	164.6 ±23.7	172.6 ±26.9
最終評価12週時 (mg/dL)	131.6 ±19.3	91.4 ±16.0	84.1 ±17.5	72.8 ±15.8	68.2 ±22.7
変化率(%) [‡]	-19.3 (-22.7, -15.8)	-44.0 (-46.5, -41.6)	-49.1 (-51.5, -46.7)	-55.6 (-58.0, -53.2)	-59.2 (-61.6, -56.8)
変化率(%) [‡] 群間差	vs.EZ10mg	-	-	-36.3 [§] (-40.5, -32.2)	-39.9 [§] (-44.1, -35.8)
	vs.AT10mg	-	-	-11.6 [§] (-14.9, -8.2)	-
	vs.AT20mg	-	-	-	-10.1 [§] (-13.5, -6.8)

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン
ベースラインと最終評価12週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値（95%信頼区間）を示した

[†]最大の解析対象集団

[‡]時点、時点と投与群の交互作用、時点とリスク管理区分（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版のカテゴリ分類）の交互作用を因子としたcLDAモデル（反復測定データ間の相関構造として無構造型の分散共分散行列を用いた）

[§]p<0.001、Hochberg法により検定の多重性を調整

エゼチミブ10mgとアトルバスタチン10mg併用投与68例中1例（1.5%）、またエゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与69例中3例（4.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用はALT増加で、エゼチミブ10mgとアトルバスタチン20mg併用投与で2例（2.9%）であった³¹⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

エゼチミブ10mg単剤投与又はアトルバスタチン10mg若しくは20mg単剤投与にてLDLコレステロールの脂質管理目標値³²⁾に達していない日本人高コレステロール血症患者135例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者21例を含む）を対象に、エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠（以下、配合錠）を1日1回52週間投与した（エゼチミブ10mg又はアトルバスタチン10mgで治療を受けていた患

者には配合錠 10mg/10mg を、アトルバスタチン 20mg で治療を受けていた患者には配合錠 10mg/20mg を投与した)。ベースラインからの LDL コレステロール変化率 (52 週時) の平均値 ± 標準偏差は、配合錠 10mg/10mg 投与群で -35.9 ± 16.7% (111 例)、配合錠 10mg/20mg 投与群で -24.2 ± 6.4% (14 例) であった。配合錠 10mg/10mg 投与群 117 例及び配合錠 10mg/20mg 投与群 18 例において、副作用の発現はなかった³²⁾。

注) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づく LDL コレステロールの脂質管理目標値

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は小腸でのコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するエゼチミブと、コレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配合剤である。

18.2 エゼチミブ

18.2.1 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた³³⁾⁻³⁶⁾。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質 (Niemann-Pick C1 Like 1) を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する³⁷⁾⁻³⁹⁾。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⁴⁰⁾。

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³⁵⁾ 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⁴¹⁾⁻⁴³⁾ 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³³⁾。

18.2.2 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ³⁵⁾ 及びアカゲザル³⁶⁾ を用いて、エゼチミブのコレステロール低下作用を検討した。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

18.2.3 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ³³⁾ を含む各種粥状動脈硬化モデル³⁴⁾ において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

18.3 アトルバスタチン

18.3.1 作用機序

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

18.3.2 コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した⁴⁴⁾。

更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した⁴⁵⁾。

18.3.3 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

(1) コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポ B 値を低下させた^{46),47)}。LDL 受容体欠損マウス及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させた^{48),49)}。

(2) トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びシヨ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^{47),50)}。

18.3.4 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた^{46),49)}。

18.3.5 代謝物の薬理作用

ヒトにおける主代謝物は、アミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体 (M-1) 及び 2 位の水酸化体 (M-2) であり、これらの代謝物は HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した^{14),51)}。

18.3.6 リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポ B 分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{52),53)}。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⁵⁴⁾。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⁴⁷⁾。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⁴⁸⁾。シヨ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⁵⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: エゼチミブ (Ezetimibe)

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

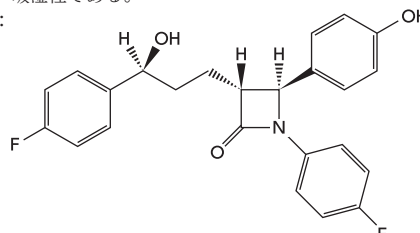
分子式: C₂₄H₂₁F₂NO₃

分子量: 409.43

性状: 白色の粉末である。

メタノール、エタノール (99.5)、*N,N*-ジメチルアセトアミド又は 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンに溶けやすく、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。吸湿性である。

構造式:



一般名: アトルバスタチンカルシウム水和物 (Atorvastatin Calcium Hydrate)

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

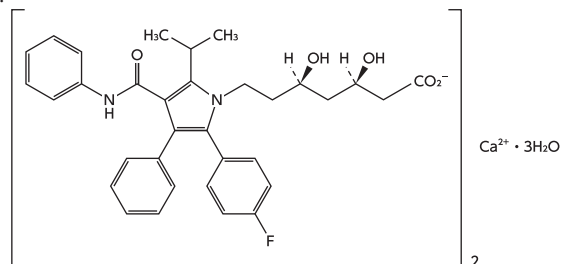
分子式: C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O

分子量: 1209.39

性状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくい。光によって徐々に黄白色となる。結晶多形が認められる。

構造式:



20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エゼト配合錠 LD [JG]〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤・脱酸素剤入り]

〈エゼト配合錠 HD [JG]〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤・脱酸素剤入り]

23. 主要文献

- 1) Farnier, M. et al. : Eur. Heart J. 2005 ; 26 : 897-905
- 2) McKenney, J.M. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2006 ; 47 : 1584-1587
- 3) 肝臓・胆汁への影響 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.8)
- 4) 毒性試験 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.3)
- 5) 胆汁コレステロールへの影響 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.8)
- 6) 生物学的同等性試験 (アトーゼット配合錠 : 2017 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
- 7) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (配合錠 HD)
- 8) 食事の影響試験 (アトーゼット配合錠 : 2017 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
- 9) Kosoglou, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2005 ; 44 : 467-494

- 10) 血漿蛋白結合 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2)
- 11) 根本裕之 他：薬理と治療 1998；26：1229-1240
- 12) Patrick, J.E. et al.：Drug Metab. Dispos. 2002；30：430-437
- 13) 大石紫満子 他：薬理と治療 1998；26：1253-1266
- 14) Lennernäs, H.：Clin. Pharmacokinet. 2003；42：1141-1160
- 15) 深瀬広幸 他：臨床医薬 2007；23：397-406
- 16) 胆汁中排泄 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.6)
- 17) 第十七改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2016；C168-C177
- 18) 腎機能障害患者における薬物動態 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 19) Stern, R.H. et al.：J. Clin. Pharmacol. 1997；37：816-819
- 20) 肝機能障害患者における薬物動態 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 21) 肝機能障害患者における薬物動態 (リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要へ 3-(6))
- 22) 三上洋 他：臨床医薬 2007；23：427-435
- 23) 大石紫満子 他：薬理と治療 1998；26：1295-1305
- 24) フェノフィブラートとの相互作用 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 25) Bergman, A.J. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2006；46：328-336
- 26) シクロスポリン投与症例における薬物動態 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 27) Bergman, A.J. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2006；46：321-327
- 28) コレスチラミンとの相互作用 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 29) 制酸剤との相互作用 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 30) 社内資料：生物学的同等性試験 (配合錠 LD)
- 31) 寺本民生 他：臨床医薬 2017；33：551-567
- 32) 寺本民生 他：臨床医薬 2017；33：655-669
- 33) 薬理試験 (ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.2.1)
- 34) Davis, H.R. Jr. et al.：Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001；21：2032-2038
- 35) Davis, H.R. Jr. et al.：Metabolism. 2001；50：1234-1241
- 36) van Heek, M. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2001；415：79-84
- 37) Altmann, S.W. et al.：Science. 2004；303：1201-1204
- 38) Davis, H.R. Jr. et al.：J. Biol. Chem. 2004；279：33586-33592
- 39) Garcia-Calvo, M. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005；102：8132-8137
- 40) Sudhop, T. et al.：Circulation. 2002；106：1943-1948
- 41) Davidson, M.H. et al.：J. Am. Coll. Cardiol. 2002；40：2125-2134
- 42) Melani, L. et al.：Eur. Heart J. 2003；24：717-728
- 43) Ballantyne, C.M. et al.：Circulation. 2003；107：2409-2415
- 44) 船津敏之 他：薬理と治療 1998；26：1435-1441
- 45) 田中秀行 他：薬理と治療 1998；26：1451-1454
- 46) Bocan, T.M. et al.：Atherosclerosis. 1994；111：127-142
- 47) Burnett, J.R. et al.：Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997；17：2589-2600
- 48) Bisgaier, C.L. et al.：J. Lipid Res. 1997；38：2502-2515
- 49) 荒井幸規 他：薬理と治療 1998；26：1475-1486
- 50) 鈴木雅徳 他：薬理と治療 1998；26：1469-1474
- 51) 代謝物の薬理作用 (リピトール錠：2000年3月10日承認、申請資料概要ホ7)
- 52) 船津敏之 他：薬理と治療 1998；26：1443-1450
- 53) Funatsu, T. et al.：Atherosclerosis. 2001；157：107-115
- 54) 角田裕俊 他：薬理と治療 1998；26：1461-1468

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号