

添付文書改訂のお知らせ

2018年4月

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

処方箋医薬品^{注)}

アトゼット[®]配合錠 LD アトゼット[®]配合錠 HD

(エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の添付文書を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。
今後のご使用に際しましては新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。
弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

MSD 株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意	フィブラート系薬剤との併用に関する注意喚起について、「有効性及び安全性が十分に確認されておらず、併用しないことが望ましい。」を「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。」に改訂しました。
【薬物動態】 8. 薬物相互作用	主要文献番号を追加／変更しました。
【主要文献】	引用文献を追加／変更しました。

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.269（2018年5月）に掲載されます。
- ・ 改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.msconnect.jp/>）に掲載しております。
- ・ 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(7)略 (変更なし)</p> <p>(8) エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、<u>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。</u>〔フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。〔「その他の注意」の項参照〕〕</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(7)略</p> <p>(8) エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、<u>有効性及び安全性が十分に確認されておらず、併用しないことが望ましい。</u>〔フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。エゼチミブはイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。〔「その他の注意」の項参照〕〕</p>
<p>【薬物動態】</p> <p>8. 薬物相互作用</p> <p>エゼチミブ</p> <p>1)～2) 略 (変更なし)</p> <p>3) シクロスポリン製剤との相互作用 (外国人データ)</p> <p>クレアチンクリアランスが$50\text{mL}/\text{min}$を超え、かつ、一定用量 (75～150mg 1日2回) のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者 (8例) にエゼチミブ10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ (非抱合体+抱合体) 濃度のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した²³⁾。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者 (1例、クレアチンクリアランス：$13.2\text{mL}/\text{min}$) 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²⁴⁾。健康成人 (12例) を対象として、エゼチミブ20mg²⁵⁾ (1日1回8日間) の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した²⁵⁾。</p> <p>4)～5) 略 (変更なし)</p>	<p>【薬物動態】</p> <p>8. 薬物相互作用</p> <p>エゼチミブ</p> <p>1)～2) 略</p> <p>3) シクロスポリン製剤との相互作用 (外国人データ)</p> <p>クレアチンクリアランスが$50\text{mL}/\text{min}$を超え、かつ、一定用量 (75～150mg 1日2回) のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者 (8例) にエゼチミブ10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ (非抱合体+抱合体) 濃度のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した²³⁾。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者 (1例、クレアチンクリアランス：$13.2\text{mL}/\text{min}$) 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²⁴⁾。健康成人 (12例) を対象として、エゼチミブ20mg²⁵⁾ (1日1回8日間) の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した²⁵⁾。</p> <p>4)～5) 略</p>
<p>【主要文献】</p> <p>1)～22) 略 (変更なし)</p> <p>23) Bergman, A. J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 46 (3) , 328 (2006)</p> <p>24) 略 (変更なし)</p> <p>25) Bergman, A. J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 46 (3) , 321 (2006)</p> <p>26)～48) 略 (番号繰下げ)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1)～22) 略</p> <p>23) シクロスポリンとの相互作用 (社内資料)</p> <p>24) 略</p> <p>25)～47) 略</p>

(_____ 部 : 自主改訂)

《改訂理由》

【使用上の注意】 重要な基本的注意

配合剤の成分「エゼチミブ」の使用上の注意改訂を反映しました。

エゼチミブ（ゼチーア[®]錠）の再審査期間満了に伴い、再審査期間中の有効性及び安全性情報に基づいてフィブラート系薬剤との併用に関する注意喚起について検討し、見直しを行いました。

【薬物動態】 薬物相互作用

論文公表に伴い、引用文献を追加／変更しました。

【主要文献】

論文公表に伴い、引用文献を追加／変更しました。

《参考文献》

●エゼチミブ製造販売後調査報告

- 1) 磯辺美保, 他. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ（ゼチーア[®]錠 10mg）の製造販売後調査（第 1 報）- 特定使用成績調査（12 週間投与）-. 新薬と臨牀. 2012 ; 61 : 1690-1713
- 2) 磯辺美保, 他. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ（ゼチーア[®]錠 10mg）の製造販売後調査（第 2 報）- 特定使用成績調査（52 週長期）-. 新薬と臨牀. 2012 ; 61 : 1714-1733

●エゼチミブとフィブラート系薬剤の長期併用投与報告

- 1) Teramoto T, et al. Safety and efficacy of long-term combination therapy with bezafibrate and ezetimibe in patients with dyslipidemia in the prospective, observational J-COMPATIBLE study. Cardiovasc Diabetol. 2013 ; 12 : 163-71.
- 2) Oikawa S, et al. Efficacy and Safety of Long-term Coadministration of Fenofibrate and Ezetimibe in Patients with Combined Hyperlipidemia : Results of the EFECTL Study. J Atheroscler Thromb. 2017 ; 24 : 77-94.

MSD 株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
ホームページ <http://www.msd.co.jp/>

製品情報お問い合わせ先

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）

2018年4月
改訂連絡番号：18-04