

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 30200AMX00128000

販売開始 2020年6月

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤

—高脂血症治療剤—

処方箋医薬品^{注)}

エゼチミブ錠

エゼチミブ錠10mg 「日医工」
Ezetimibe Tablets

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 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者 [8.3、9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エゼチミブ錠10mg「日医工」
有効成分	1錠中 エゼチミブ 10mg
添加剤	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸カルシウム、その他2成分

3.2 製剤の性状

販売名	エゼチミブ錠10mg「日医工」	
剤形	割線入りの素錠	
色調	白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径 (mm)	8.2×4.2	
厚さ (mm)	2.7	
質量 (mg)	100.0	
本体表示	エゼチミブ 10 日医工	

*4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- *5.1 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
5.2 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA還元酵素阻害剤及びLDLアフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
8.2 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。

- 8.3 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用等の記載を確認すること。また、肝機能検査を、併用開始時及び併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書で推奨されている時期に実施すること。[2.2、9.3.1、11.1.2 参照]
8.4 フィブレート系薬剤との併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブレート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1、15.2 参照]
8.5 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

空腹時血糖の上昇が報告されている。[17.1.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.2、8.3 参照]

9.3.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者

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

9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者

[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂 (コレスタミド、コレステラミン等) [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤が陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン [16.7.5 参照]	本剤及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。	機序不明

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

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

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパチーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST上昇、ALT上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛	抑うつ、錯感覚
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐	アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎、胃炎	膵炎、胆石症、胆のう炎、口内乾燥
肝臓	ALT上昇 ^{注1)} 、 γ -GTP上昇	AST上昇、ビリルビン上昇	肝炎
腎臓	蛋白尿	BUN上昇	
循環器		期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛	ほてり
筋肉	CK上昇 ^{注2)}	関節痛、背部痛、四肢痛	筋肉痛、筋力低下、筋痙攣
血液		白血球減少	血小板減少
皮膚	発疹	そう痒	蕁麻疹、多形紅斑
その他	コルチゾール上昇	テストステロン低下、TSH上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫（顔面・四肢）、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽	無力症、疼痛

注1) 本剤単独投与時は1.5%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は3.5%

注2) 本剤単独投与時は1.7%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は2.7%

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象とした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625例が12週間以内、576例が1年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で4.5%、本剤とフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、本剤とフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CK上昇（基準値上限の10倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、本剤とフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない^{1), 2)}。[8.4 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

イスで1ヵ月間投与（0.03mg/kg/日以上）により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある³⁾。しかし、300mg/kg/日をイスに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった⁴⁾。マウスに2週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった⁵⁾。[8.4 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（20例）にエゼチミブ10mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の薬物動態パラメータは表1に示したとおりであった⁶⁾。

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

エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体 [†]		
Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	Cmax (ng Eq/mL)	AUC _{0-t} (ng Eq·hr/mL)
2.10 (92)	6.03 (56)	55.6 (30)	1.48 (28)	72.3 (38)	333 (40)

各値は20例の平均値（CV%）

[†]血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記

16.1.2 反復投与

健康成人男性（9例）にエゼチミブ20mg^{注1)}を1日1回14日間経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度はいずれも連投開始後3日までに定常状態に到達し、AUCについて算出した累積係数はエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体についてそれぞれ1.54及び1.37であった⁷⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

エゼチミブ錠10mg「日医工」及びゼチア錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ錠（エゼチミブとして10mg）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非抱合体濃度及び血漿中エゼチミブ抱合体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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⁸⁾。

表2 10mg単回経口投与時のエゼチミブ非抱合体の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠10mg「日医工」	78.83±36.19	5.26±2.83	3.37±3.20	21.17±15.84
ゼチア錠10mg	78.15±35.18	5.31±3.52	3.91±3.98	20.07±12.80

(1錠投与, Mean±S.D., n=38)

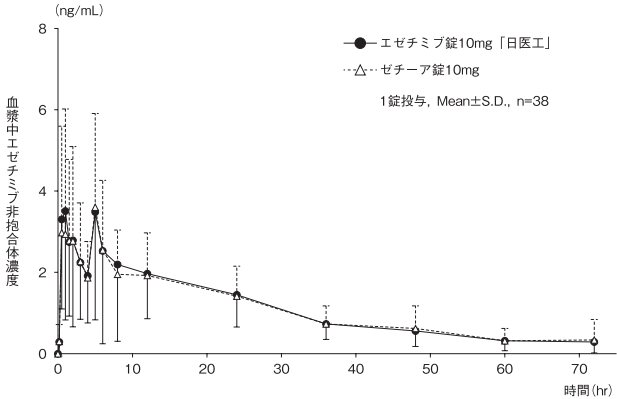
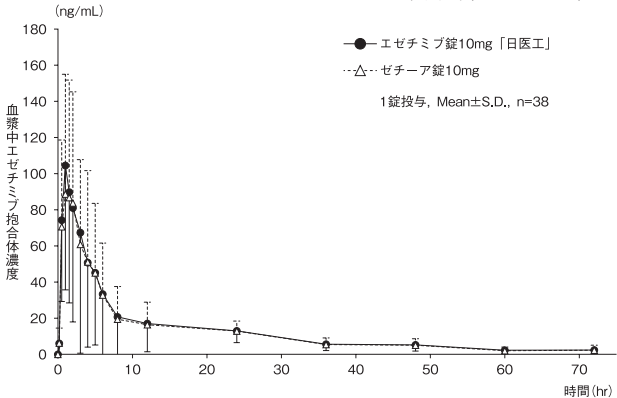


表3 10mg単回経口投与時のエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠10mg「日医工」	928.43±564.67	127.63±75.47	1.47±1.13	19.01±10.12
ゼチア錠10mg	893.73±484.38	116.39±68.95	1.53±1.13	19.75±12.69

(1錠投与, Mean±S.D., n=38)

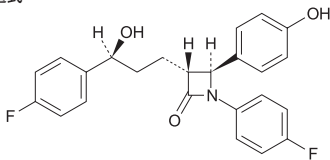


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

健康成人男性（20例）にエゼチミブ10mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度のいずれにおいても、食事によるAUCへの明らかな影響は認められなかった⁶⁾。

化学構造式：



22. 包装

- 100錠 [10錠×10；PTP]
- 140錠 [14錠×10；PTP]
- 500錠 [10錠×50；PTP]
- 100錠 [プラスチックボトル；バラ；乾燥剤入り]

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（ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.6.8）
- 6) 三上洋 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 417-425
- 7) 深瀬広幸 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 407-415
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験
- 9) 深瀬広幸 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 397-406
- 10) Kosoglou T., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2005 ; 44 : 467-494
- 11) 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）
- 12) Patrick J.E., et al. : Drug Metab. Dispos. 2002 ; 30 : 430-437
- 13) ¹⁴C-エゼチミブ投与による臨床薬物動態試験（ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) エゼチミブの臨床薬物動態試験における血漿中エゼチミブ及びSCH60663濃度の薬物動態パラメータ（ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.5）
- 18) 三上洋 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 427-435
- 19) 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）
- 20) 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）
- 21) Bergman A.J., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 : 328-336
- 22) 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）
- 23) Bergman A.J., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 : 321-327
- 24) 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）
- 25) 齋藤康 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 493-522
- 26) 山田信博 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 523-554
- 27) 朔啓二郎 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 555-570
- 28) Yamamoto A., et al. : Atherosclerosis. 2006 ; 186 : 126-131
- 29) 清野弘明 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 571-588
- 30) Gagné C., et al. : Circulation. 2002 ; 105 : 2469-2475
- 31) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象とした試験（ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4.1.1.2）
- 32) Salen G., et al. : Circulation. 2004 ; 109 : 966-971
- 33) ホモ接合体性システロール血症患者を対象とした試験（ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4.1.1.3）
- 34) 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）
- 35) Davis H.R. Jr., et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001 ; 21 : 2032-2038
- 36) Davis H.R. Jr., et al. : Metabolism. 2001 ; 50 : 1234-1241
- 37) van Heek M., et al. : Eur. J. Pharmacol. 2001 ; 415 : 79-84
- 38) Altmann S.W., et al. : Science. 2004 ; 303 : 1201-1204
- 39) Davis H.R. Jr., et al. : J. Biol. Chem. 2004 ; 279 : 33586-33592
- 40) Garcia-Calvo M., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005 ; 102 : 8132-8137
- 41) Sudhop T., et al. : Circulation. 2002 ; 106 : 1943-1948
- 42) Davidson M.H., et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2002 ; 40 : 2125-2134
- 43) Melani L., et al. : Eur. Heart J. 2003 ; 24 : 717-728
- 44) Ballantyne C.M., et al. : Circulation. 2003 ; 107 : 2409-2415
- 45) 効力を裏付ける試験（ゼチア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21