

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
—高脂血症治療剤—
エゼチミブ錠
エゼチミブ錠 10mg 「日医工」
Ezetimibe Tablets

剤形	素錠
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	1 錠中エゼチミブ 10mg 含有
一般名	和名：エゼチミブ 洋名：Ezetimibe
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：2020 年 2 月 17 日 薬価基準収載：2020 年 6 月 19 日 販売開始：2020 年 6 月 19 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2022 年 1 月改訂（第 1 版、効能変更）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（<https://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ...	15
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	15
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	19
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	19
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	19
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	19
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	20
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	20
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	20
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	21
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	21
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	22
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	22
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	22
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由.....	22
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	23
4. 力価.....	4	7. 相互作用.....	25
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	4	8. 副作用.....	26
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	27
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	27
10. 容器・包装.....	11	IX. 非臨床試験に関する項目	28
11. 別途提供される資材類.....	11	1. 薬理試験.....	28
12. その他.....	11	2. 毒性試験.....	28
V. 治療に関する項目	12	X. 管理的事項に関する項目	29
1. 効能又は効果.....	12	1. 規制区分.....	29
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. 有効期間.....	29
3. 用法及び用量.....	12	3. 包装状態での貯法.....	29
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	4. 取扱い上の注意点.....	29
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	29

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	29
7.	国際誕生年月日	29
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.....	29
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.....	29
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	29
11.	再審査期間	29
12.	投薬期間制限に関する情報.....	30
13.	各種コード	30
14.	保険給付上の注意	30
X I . 文 献.....		31
1.	引用文献	31
2.	その他の参考文献.....	32
X II . 参 考 資 料.....		33
1.	主な外国での発売状況.....	33
2.	海外における臨床支援情報	33
X III . 備 考.....		34
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.....	34
2.	その他の関連資料.....	35

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
TLC	薄層クロマトグラフィー
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Cmax	最高血漿中濃度
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	Standard Deviation (標準偏差)
TSH	甲状腺刺激ホルモン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、エゼチミブを有効成分とする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）である。

「エゼチミブ錠 10mg「日医工）」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2020年2月17日に承認を取得、2020年6月19日に販売を開始した。（薬食発 1121 第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請）

2022年1月26日付で、「ホモ接合体性シトステロール血症」の効能又は効果の追加が承認された。

本剤は、後発医薬品として、共和薬品工業株式会社、日医工株式会社の2社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、エゼチミブを有効成分とする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）である。
- (2) 重大な副作用として、過敏症、横紋筋融解症、肝機能障害が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 識別性を高めるため、錠剤両面に成分名、含量、社名をインクジェット印字した。
- (2) PTP包装は100錠、500錠、バラ包装は100錠がある。
- (3) PTP100錠の個装箱は、開封を示す目印「開封済」と販売名、使用期限、製造番号、GS1データバーを記載した切り取りタグ付きである。また、バラ100錠のボトルはキャップに貼付可能な副片ラベル付きである。
- (4) 有効期間は3年である。

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
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エゼチミブ錠 10mg 「日医工」

(2) 洋名

Ezetimibe Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エゼチミブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

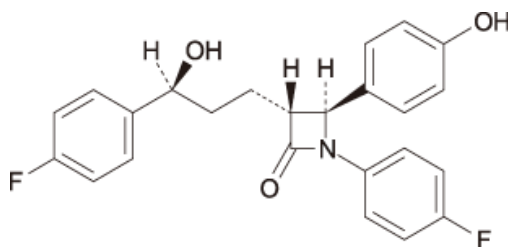
Ezetimibe (JAN)、ezetimibe (INN)

(3) ステム (stem)

脂質異常症治療薬：-imibe

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃

分子量：409.43

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール（99.5）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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -25～-30°（脱水物に換算したものを0.25g、メタノール、25mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルとエゼチミブ標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとエゼチミブ標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相 A：水、メタノール混液

移動相 B：アセトニトリル、メタノール混液


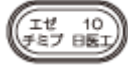

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	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	

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

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	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、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸カルシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2016/12/1～2017/6/2

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <白色の割線入りの素錠>	15F1-031-A2 15F1-041-A2 15F1-051-A2	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、TLC)	15F1-031-A2 15F1-041-A2 15F1-051-A2	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	15F1-031-A2 15F1-041-A2 15F1-051-A2	1.0～1.7 0.7～1.4 1.7～2.6	—	—	1.7～1.9 2.2～3.8 2.2～4.1
溶出性 (%) n=18 <30分、80%以上>	15F1-031-A2 15F1-041-A2 15F1-051-A2	95.5～98.5 96.2～99.8 97.5～100.0	96.0～98.6 98.6～100.7 96.1～98.9	96.5～99.1 97.9～100.3 98.2～99.8	98.1～100.3 98.1～101.0 98.9～100.8
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	15F1-031-A2 15F1-041-A2 15F1-051-A2	98.7～100.2 99.7～100.1 99.6～100.0	98.7～99.6 100.2～101.1 101.2	97.6～97.7 98.7～99.9 99.3～100.2	98.8～101.3 99.4～101.2 99.0～100.4

※：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <白色の割線入りの素錠>	15F1-031-B1 15F1-041-B1 15F1-051-B1	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC、TLC)	15F1-031-B1 15F1-041-B1 15F1-051-B1	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	15F1-031-B1 15F1-041-B1 15F1-051-B1	1.0～1.7 0.7～1.4 1.7～2.6	—	—	1.2～2.2 1.7～2.6 2.2～3.8
溶出性 (%) n=18 <30分、80%以上>	15F1-031-B1 15F1-041-B1 15F1-051-B1	95.5～98.5 96.2～99.8 97.5～100.0	96.7～99.3 97.5～99.7 97.6～99.9	98.1～100.7 99.3～102.8 99.4～102.9	97.7～100.4 98.9～100.6 99.2～101.2
含量 (%) * n=3 <95.0～105.0%>	15F1-031-B1 15F1-041-B1 15F1-051-B1	98.7～100.2 99.7～100.1 99.6～100.0	99.4～99.6 100.3～101.3 99.7～100.9	98.0～98.7 98.3～98.6 98.0～99.1	99.2～99.8 98.6～99.3 99.9～100.8

※：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

(2) 長期保存試験

試験実施期間：2016/12/1～2020/1/22

◇エゼチミブ錠 10mg「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間					
		開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
性状 n=3 ＜白色の割線入りの 素錠＞	15F1-031-A2	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	15F1-041-A2						
	15F1-051-A2						
確認試験 n=3 (HPLC、TLC)	15F1-031-A2	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	15F1-041-A2						
	15F1-051-A2						
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	15F1-031-A2	1.0～1.7	1.2～2.2	—	1.0～2.4	—	1.2～2.4
	15F1-041-A2	0.7～1.4	1.2～1.9		2.2～3.1		1.9～2.4
	15F1-051-A2	1.7～2.6	1.4～2.9		1.0～1.9		1.2～2.2
溶出性 (%) n=18 ＜30分、80%以上＞	15F1-031-A2	95.5～98.5	98.9～101.0	98.5～101.3	97.8～100.3	100.1～102.2	99.0～101.4
	15F1-041-A2	96.2～99.8	99.7～102.5	100.1～102.4	98.7～101.0	100.8～102.1	99.6～101.8
	15F1-051-A2	97.5～100.0	99.3～102.6	100.6～103.2	98.8～102.0	100.1～102.4	98.8～101.8
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	15F1-031-A2	98.7～100.2	99.3～100.8	98.6～99.8	98.2～98.5	97.0～99.9	99.1～99.5
	15F1-041-A2	99.7～100.1	99.7～101.3	99.7～101.6	98.4～100.3	100.4～101.6	100.4～101.2
	15F1-051-A2	99.6～100.0	99.2～99.7	101.0～101.6	98.4～99.5	99.0～99.8	99.4～99.8

※：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

◇エゼチミブ錠 10mg「日医工」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間					
		開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
性状 n=3 ＜白色の割線入りの 素錠＞	15F1-031-B1	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	15F1-041-B1						
	15F1-051-B1						
確認試験 n=3 (HPLC、TLC)	15F1-031-B1	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	15F1-041-B1						
	15F1-051-B1						
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	15F1-031-B1	1.0～1.7	1.7～2.4	—	1.4～1.8	—	1.2～3.6
	15F1-041-B1	0.7～1.4	1.0～1.7		1.2～3.5		1.7～2.2
	15F1-051-B1	1.7～2.6	1.7～1.9		2.6～2.9		1.4～2.2
溶出性 (%) n=18 ＜30分、80%以上＞	15F1-031-B1	95.5～98.5	99.0～102.1	99.4～102.2	99.2～101.2	99.0～100.9	98.2～101.4
	15F1-041-B1	96.2～99.8	100.1～103.2	99.7～102.3	97.7～100.5	99.0～101.6	99.4～101.4
	15F1-051-B1	97.5～100.0	99.4～102.2	99.8～103.4	98.6～101.5	99.4～102.8	99.6～101.5
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	15F1-031-B1	98.7～100.2	99.0～99.5	99.0～99.8	99.2～99.4	96.9～100.2	99.0～99.7
	15F1-041-B1	99.7～100.1	99.5～101.0	99.9～100.8	98.6～99.0	99.5～99.7	99.8～100.5
	15F1-051-B1	99.6～100.0	99.2～99.9	100.7～100.9	99.1～102.1	98.5～101.8	99.8～100.2

※：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

(3) 分割時の安定性

試験報告日：2020/8/26

検体作成方法：試験製剤を割線に沿って分割した。

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 分割 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状※1	15F1-111-T1	白色の素錠 分割面は白色	白色の素錠 分割面は白色	白色の素錠 分割面は白色	白色の素錠 分割面は白色
溶出性 n=6 <30分、80%以上>	15F1-111-T1	98.7	97.9	100.4	99.5
含量(%)※2 n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	99.8	100.1	100.5

※1：白色の割線入り素錠

※2：表示量に対する含有率(%)

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 分割 25℃・60%RH 曝光量 120万 Lx・hr [1000Lx、シャーレ開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状※1	15F1-111-T1	白色の素錠 分割面は白色	白色の素錠 分割面は白色	白色の素錠 分割面は白色
溶出性 n=6 <30分、80%以上>	15F1-111-T1	98.7	98.1	100.8
含量(%)※2 n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	100.0	100.2

※1：白色の割線入り素錠

※2：表示量に対する含有率(%)

(4) 無包装状態の安定性

試験報告日：2020/8/26

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <白色の割線入り素錠>	15F1-111-T1	白色の割線 入り素錠	白色の割線 入り素錠	白色の割線 入り素錠	白色の割線 入り素錠
溶出性 (%) n=6 <30分、80%以上>	15F1-111-T1	98.8	94.1	98.4	98.7
含量 (%) * n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	99.4	100.5	101.0
(参考値) 硬度 (N) n=10	15F1-111-T1	243	234	245	248

※：表示量に対する含有率 (%)

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30日	60日	90日
性状 <白色の割線入り素錠>	15F1-111-T1	白色の割線 入り素錠	白色の割線 入り素錠	白色の割線 入り素錠	白色の割線 入り素錠
溶出性 (%) n=6 <30分、80%以上>	15F1-111-T1	98.8	94.5	96.9	96.1
含量 (%) * n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	100.9	101.5	100.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	15F1-111-T1	243	164	132	136

※：表示量に対する含有率 (%)

◇エゼチミブ錠 10mg 「日医工」 無包装 25℃・60%RH 曝光量 120万 Lx・hr [1000Lx・シャーレ
開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 <白色の割線入り素錠>	15F1-111-T1	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
溶出性 (%) n=6 <30分、80%以上>	15F1-111-T1	98.8	95.5	97.1
含量 (%) * n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	100.0	99.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	15F1-111-T1	243	175	181

※：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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

(1) 溶出試験²⁾

<エゼチミブ錠 10mg 「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審
査発 0229 第 10 号）

試験条件

装 置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：

50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

50rpm ポリソルベート 80：0.1%添加 (pH1.2、pH4.0、pH6.8)

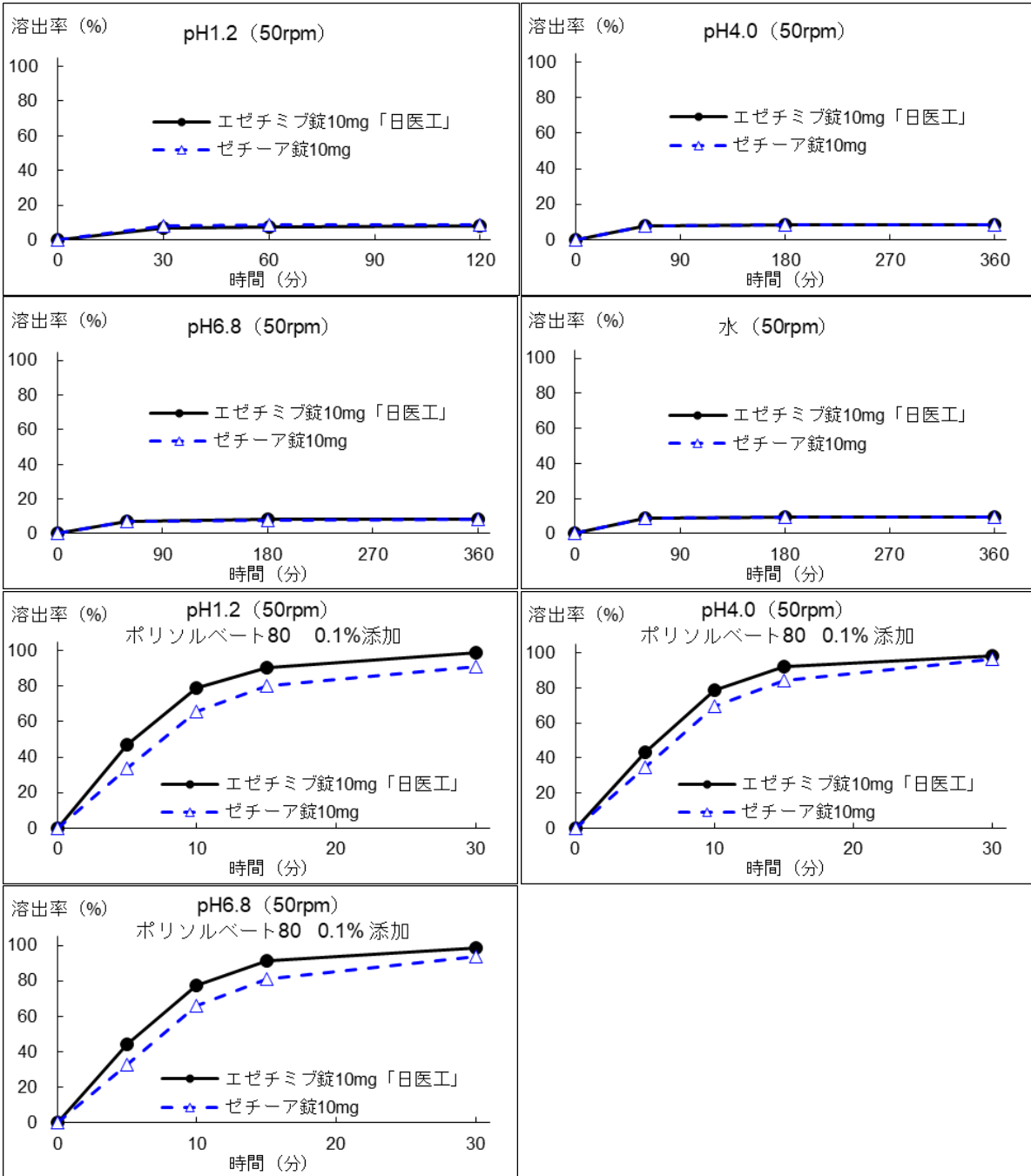
100rpm ポリソルベート 80：0.1%添加 (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、120 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (50rpm・ポリソルベート 80：0.1%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85% 付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm・ポリソルベート 80：0.1%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85% 付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm・ポリソルベート 80：0.1%添加) では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85% 付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH1.2 (100rpm・ポリソルベート 80：0.1%添加) では、同試験液の 50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ゼチーア錠 10mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

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

100錠 [10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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	バラ包装
PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔 ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	ボトル : ポリエチレン キャップ : ポリプロピレン 乾燥剤 : シリカゲル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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、ホモ接合体性シトステロール血症

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 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。

(解説)

5.1 エゼチミブ錠の効能又は効果は「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。他の疾患や薬剤の投与により二次的にコレステロールの上昇を認める場合があるが、そのような場合には原因疾患の治療を優先する必要がある。

5.2 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。

家族性高コレステロール血症のうち、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症はきわめて稀な遺伝性の疾患である。これらの患者では LDL コレステロールの代謝に必要な LDL 受容体の活性がほとんどないか、あってもごく僅かであり、高コレステロール血症治療剤による薬物療法のみでは十分な効果が得られない。そのため、主に LDL アフェレーシス等の非薬物療法が用いられている。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

高コレステロール血症患者 100 例にエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回食後に 12 週間投与した結果、LDL コレステロールは 18.1%、総コレステロールは 12.8%、トリグリセリドは 2.2%低下し、HDL コレステロールは 5.9%上昇した。

副作用の発現頻度は 18.6% (22/118 例) で、主な副作用は便秘 3.4% (4/118 例)、ALT 上昇 2.5% (3/118 例) であった³⁾。

2) 安全性試験

〈高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

高コレステロール血症患者 178 例にエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回食後に 52 週間投与した。効果が不十分な場合は、16 週目以降に HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用を可とし、エゼチミブ単独投与終了時の値を投与終了時の値とした。その結果、投与終了時で LDL コレステロールは 16.8%、総コレステロールは 13.0%、トリグリセリドは 0.6%低下し、HDL コレステロールは 4.9%上昇した。また、エゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用投与した 65 例では、LDL コレステロールは 33.5%低下した。

副作用の発現頻度は、エゼチミブ単独投与期間中で 36.0% (64/178 例) 及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用中で 22% (15/67 例) であった。主な副作用は、エゼチミブ単独投与期間中では γ -GTP 上昇 3.4% (6/178 例)、CK 上昇 2.8% (5/178 例) で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用中では γ -GTP 上昇 4% (3/67 例)、ALT 上昇及びテストステロン低下 3% (2/67 例) であった⁴⁾。

(5) 患者・病態別試験

〈高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症〉

17.1.3 HMG-CoA 還元酵素阻害剤でコントロール不良の高コレステロール血症患者に対する国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA 還元酵素阻害剤により治療中で LDL コレステロールが治療目標値まで低下していない高コレステロール血症患者 39 例 (ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者 29 例を含む) にエゼチミブ 10mg を 12 週間投与した。エゼチミブ服用前の LDL コレステロール (平均値) は 185mg/dL、総コレステロール (平均値) は 267mg/dL であったが、エゼチミブの併用投与により、LDL コレステロールは 23.0%、総コレステロールは 17.0%低下した。

副作用の発現頻度は 25% (10/40 例) で、主な副作用は尿中蛋白陽性 8% (3/40 例)、CK 上昇 5% (2/40 例) であった⁵⁾。

17.1.4 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対する国内第Ⅲ相試験

LDL アフェレーシスを施行中であり、かつ HMG-CoA 還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者 6 例にエゼチミブ 10mg を 12 週間投与した結果、LDL アフェレーシス施行前の LDL コレステロールは 9.6%、総コレステロールは 9.1%低下した。

副作用の発現頻度は 50% (3/6 例) で、主な副作用は疲労 33% (2/6 例) であった⁶⁾。

17.1.6 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対する海外第Ⅲ相試験

HMG-CoA 還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者にエゼチミブ 10mg を投与した結果、LDL コレステロール及び総コレステロールは HMG-CoA 還元酵素阻害剤単独投与時と比較して低下した。

有害事象の発現頻度は 73% (24/33 例) で、主な有害事象は頭痛及び上気道感染 12% (4/33 例)、腹痛及び咽頭炎 9% (3/33 例) であった^{7)、8)}。

17.1.5 糖代謝に及ぼす影響を検討した国内第Ⅲ相試験

高コレステロール血症及び2型糖尿病を合併している患者27例にエゼチミブ10mgを12週間投与した結果、血清脂質の改善が認められ、空腹時血糖の上昇は認められたが、HbA1c及びグリコアルブミンに変化はなく、糖代謝への影響は認められなかった。[9.1.1 参照]

副作用の発現頻度は30% (9/30例) で、主な副作用は腹部膨満10% (3/30例)、腹痛及び便秘7% (2/30例) であった⁹⁾。

〈ホモ接合体性シトステロール血症〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

二重盲検プラセボ対照試験において、ホモ接合体性シトステロール血症患者にエゼチミブ10mg (30例) 又はプラセボ (7例) を8週間投与した結果、エゼチミブ投与によりシトステロールは21.0%、カンペステロールは24.3%低下した。

有害事象の発現頻度は70% (21/30例) で、主な有害事象は嘔気13% (4/30例)、下痢、上気道感染及び筋骨格痛10% (3/30例) であった^{10、11)}。

なお、上述の臨床試験等によって、エゼチミブ製剤は動脈硬化性疾患に関連する種々の脂質因子の改善 (総コレステロール低下、LDLコレステロール低下、HDLコレステロール上昇) を認めたが、エゼチミブ製剤の単独投与、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用による心血管系の罹患率及び死亡率に対する効果は確立されていない (先発品国内承認時)。

(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

該当資料なし

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

該当しない

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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^{1 2)} -^{1 5)}。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^{1 6)} -^{1 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^{1 9)}。

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^{1 4)} 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^{2 0)} -^{2 2)} 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^{1 2)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ^{1 4)} 及びアカゲザル^{1 5)} 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。

18.3 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ^{1 2)}、^{2 3)} を含む各種粥状動脈硬化モデル^{1 3)} 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。

(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

(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

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²⁴⁾。

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²⁵⁾。

注 1) エゼチミブの承認用量は 1日 1回 10mg である。

16.1.3 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

エゼチミブ錠 10mg「日医工」及びゼチーア錠 10mg 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）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²⁶⁾。

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
ゼチーア錠 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)

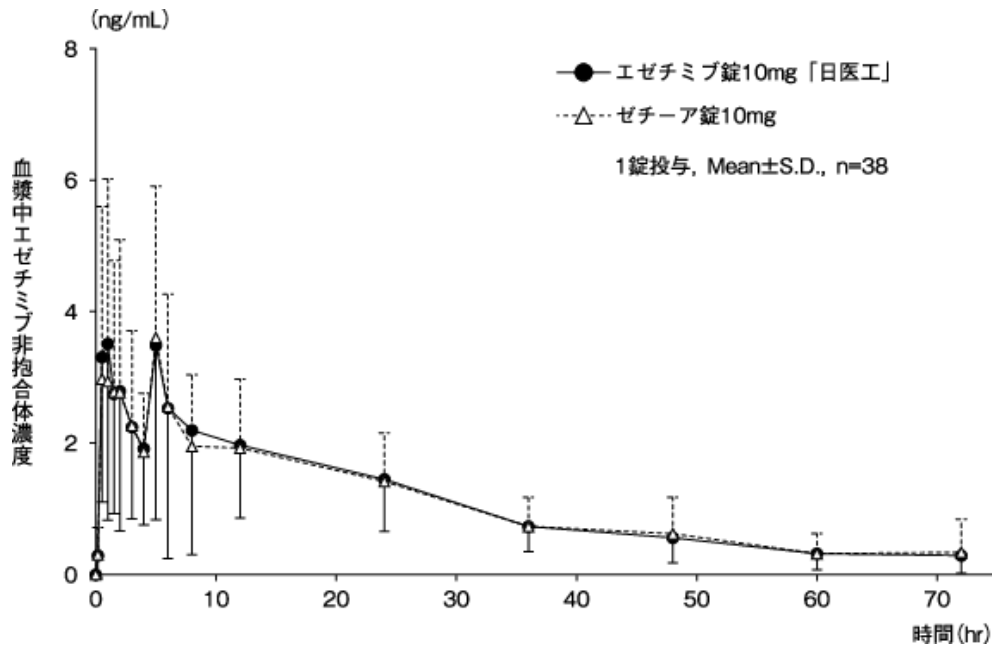
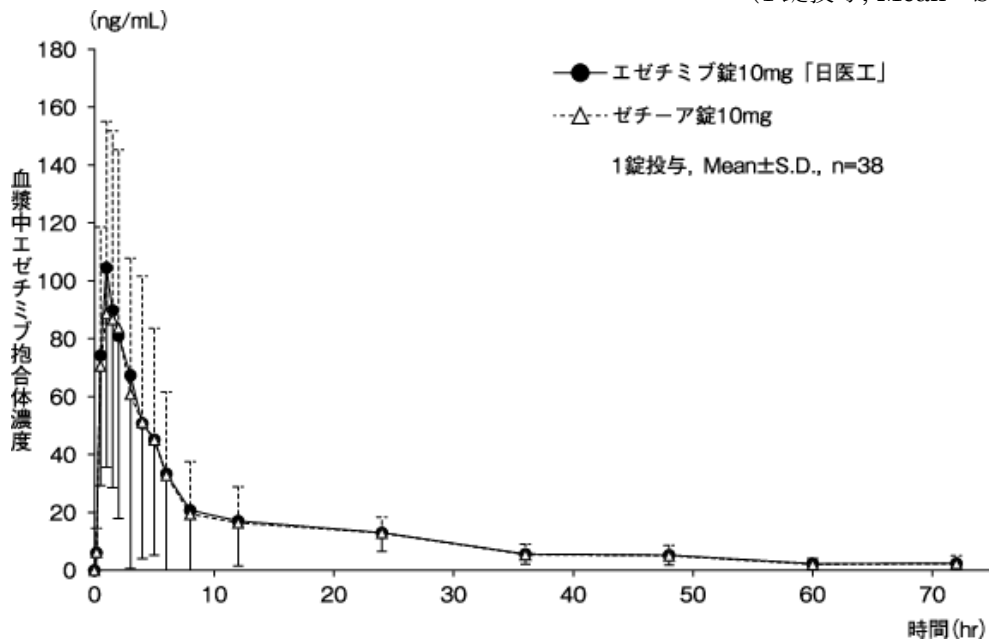


表3 10mg 単回経口投与時のエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ

	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
ゼチーア錠 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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²⁴⁾。

健康成人男性（各6例）にエゼチミブ 10、20^{注1)}、40mg^{注1)}を食後に単回経口投与したとき、エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体のいずれについても投与量に応じた Cmax 及び AUC の上昇が認められた²⁷⁾。

注1) エゼチミブの承認用量は1日1回10mgである。

2) 併用薬の影響

16.7.1 チトクロム P450 酵素系への影響

健康成人（外国人12例）を対象として、エゼチミブ 20mg^{注1)}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²⁸⁾。

注1) エゼチミブの承認用量は1日1回10mgである。

16.7.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相互作用

成人を対象として、各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）とエゼチミブ 10mg を併用で1日1回、7又は14日間経口投与した結果^{注2)}、エゼチミブはいずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に対しても明らかな影響を及ぼさず、また、いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤もエゼチミブの薬物動態に明らかな影響を与えなかった²⁸⁾。

注2) ピタバスタチン以外は外国人（LDL コレステロール値 \geq 130mg/dL）を対象とした試験

16.7.3 コレスチラミンによる影響

成人（外国人8例、LDL コレステロール値 \geq 130mg/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²⁹⁾。[10.2 参照]

16.7.4 フェノフィブラートとの相互作用

成人（外国人8例、LDL コレステロール値 \geq 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 Cmax 及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び 1.5 倍上昇したが、臨床上意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった³⁰⁾。

16.7.5 シクロスポリン製剤との相互作用

①シクロスポリン投与中の腎移植患者へのエゼチミブ錠追加投与

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超え、かつ、一定用量（75~150mg1日2回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（外国人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³¹⁾。

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（外国人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³²⁾。

②エゼチミブ投与中の健康成人へのシクロスポリン追加投与

健康成人（外国人12例）を対象として、エゼチミブ 20mg^{注1)}（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 Cmax 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³³⁾。[10.2 参照]

注1) エゼチミブの承認用量は1日1回10mgである。

16.7.6 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（外国人）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²⁸⁾。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 Cmax は約 30%低下したが、AUC への影響は認められなかった³⁴⁾。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

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

（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

16.5.2 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）^{35)、36)}。

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³⁷⁾。

5. 分布

（1）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

（3）乳汁への移行性

（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血漿蛋白結合

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²⁸⁾、³⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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²⁸⁾、³⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

健康成人男性（外国人 8 例）に ¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{注1)}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²⁸⁾、³⁵⁾。

注1) エゼチミブの承認用量は 1 日 1 回 10mg 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

7. 排泄

16.5.1 尿・糞中排泄

健康成人男性（外国人 8 例）に ¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{注1)}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³⁵⁾。

健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20^{注1)}、40mg^{注1)}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²⁷⁾。

注1) エゼチミブの承認用量は 1 日 1 回 10mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

16.6.1 腎機能障害患者

重度の慢性腎機能障害患者（外国人 8 例、クレアチニンクリアランス 10~29mL/min）にエゼチミブ 10mg を単回経口投与したとき、健康成人（外国人 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³⁹⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（外国人、各 4 例）若しくは健康成人（外国人 8 例）にエゼチミブ 10mg を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 4 に示したとおりであった。肝機能障害患者では肝機能障害の程度に応じた血漿中薬物濃度の上昇が認められた^{40)、41)}。[9.3.2、9.3.3 参照]

表 4 肝機能障害患者におけるエゼチミブ 10mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害	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)
正常 (n=8)	7.00 (59)	3.86 (118)	54.6 (36)	1.81 (95)	95.3 (50)	864 (45)
軽度 (n=4)	6.25 (72)	4.10 (37)	75.8 (54)	1.25 (23)	138 (32)	1468 (14)
中等度 (n=4)	9.50 (26)	13.1 (41)	316 (51)	2.75 (79)	171 (24)	2685 (16)
重度 (n=4)	7.00 (49)	16.2 (43)	265 (57)	2.88 (46)	178 (31)	3418 (41)

各値は平均値 (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

16.6.3 高齢者

高齢者（12 例、年齢 65~75 歳）にエゼチミブ 10mg を 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⁴²⁾。

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 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]

(解説)

2.2 高コレステロール血症治療剤として HMG-CoA 還元酵素阻害剤が広く投与されており、LDL コレステロール値の目標値到達を目的としてエゼチミブ錠と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用が予想される。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は主に肝臓に分布して作用する薬剤であり、肝機能障害のある患者では代謝・排泄が遅延して高い血中濃度が持続するおそれがあり、重篤な肝機能障害患者への投与は禁忌と設定されている。

(「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

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

設定されていない

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 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 フィブラ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。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。

(解説)

8.1 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、第一にライフスタイルの改善（禁煙、食生活の是正、適正体重の維持、身体活動の増加の4項目を基本とする）が推奨されており、それでも治療目標に達しなかった場合に薬物治療を考慮すべきとされている。

8.2 二次的な要因により高脂血症を来している場合（二次性高脂血症患者）は、その原因を治療することにより症状の改善を認めることがある。

エゼチミブ錠の投与を開始する前には、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かについて、十分に鑑別し、原因の治療が可能な場合にはその治療を実施した後にエゼチミブ錠を適用する必要がある。

8.3 エゼチミブ錠は、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用される可能性が高いため設定された。エゼチミブ錠とHMG-CoA還元酵素阻害剤との薬物相互作用は報告されていないが、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の注意事項も遵守する必要がある。

特に、肝機能障害患者への投与はHMG-CoA還元酵素阻害剤で禁忌に設定されていることから、これらの患者に対するエゼチミブ錠とHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用投与も禁忌に設定された。

8.4 米国においては、エゼチミブ錠とフェノフィブラート併用についての治験が実施され、有効性及び長期安全性が確認されたことから、2006年5月に複合型高脂血症の患者に対してフェノフィブラートとエゼチミブ錠10mgの併用投与が承認されているが、フェノフィブラート以外のフィブラート製剤との併用については有効性及び安全性が十分に確認されておらず、推奨されていない。本邦においては、フィブラート系薬剤との併用に関して日本人患者におけるデータが十分ではないことから、併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意する必要があるため設定された。なお、イヌを用いた肝・胆汁への影響検討試験でエゼチミブは胆のう胆汁中コレステロール濃度を上昇させたが⁴³⁾、臨床推奨用量の1500倍に相当する300mg/kgを1年間経口投与しても病理学的に結石は観察されず、肝・胆管系への影響も認められなかった⁴⁴⁾。

（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

8.5 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通常長期にわたるため、エゼチミブ錠投与中は定期的に血中脂質値の検査を実施し、エゼチミブ錠の効果を確認することが重要である。

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

空腹時血糖の上昇が報告されている。[17.1.5 参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、2型糖尿病を合併する高コレステロール血症患者にエゼチミブ錠10mgを12週間投与した結果、HbA1c及びグリコアルブミンではエゼチミブ錠投与前後で変化は認められなかったが、空腹時血糖の上昇が認められた⁹⁾。また、国内長期投与試験における糖尿病合併患者について解析した結果、エゼチミブ錠投与期間中に空腹時血糖の変動を認めたものの、エゼチミブ錠の投与継続に伴う経時的な増加などの一定の傾向は認められなかった。これらの結果からエゼチミブ錠が糖尿病患者の糖代謝へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、空腹時血糖の上昇が認められていることから設定された。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

9.3.1 エゼチミブ錠は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用される可能性が高いため設定された。エゼチミブ錠と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用は報告されていないが、併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の注意事項も遵守する必要がある。特に、肝機能障害患者への投与は HMG-CoA 還元酵素阻害剤で禁忌に設定されていることから、これらの患者に対するエゼチミブ錠と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与も禁忌に設定された。

9.3.2 エゼチミブ錠を肝機能障害のある患者に投与した場合、エゼチミブの血漿中濃度が上昇することがある。特に中等度又は重度の肝機能障害の患者では、エゼチミブ錠の投与により AUC 及び Cmax の上昇が認められている。

9.3.3 エゼチミブ錠を肝機能障害のある患者に投与した場合、エゼチミブ錠の血漿中濃度が上昇することがあり、副作用があらわれやすくなるおそれがある。エゼチミブ錠投与前から肝機能障害を合併している患者では、エゼチミブ錠の投与により症状が悪化する可能性がある。

(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。

(解説)

ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験において催奇形性は認められていないが、妊娠ラットにおいて胎盤通過性がみられた。^{4 5)}

(6) 授乳婦

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。

(解説)

授乳期ラットにエゼチミブを単回経口投与したとき、乳汁中移行は認められなかったが、妊娠 6 日～分娩後 12 日にかけてラットにエゼチミブを反復投与したところ、エゼチミブの哺乳児への移行が確認された。^{4 6)}

(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)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験を実施していない。また、欧米の臨床試験でも小児等での使用経験は少なく、9歳未満の小児等での使用経験はない。

(8) 高齢者

設定されていない

(参考) (「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
陰イオン交換樹脂 (コレステミド、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
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

(参考)

〈クマリン系抗凝固剤 (ワルファリン等)〉

海外臨床試験 (薬物相互作用試験) において、エゼチミブ 10mg (1日1回) を反復投与中の健康成人男性 (外国人 12例) に、ワルファリンナトリウム錠 25mg を単回投与したとき、ワルファリンのバイオアベイラビリティ及びプロトロンビン時間に明らかな影響は認められていない²⁸⁾。しかし、海外の市販後においてエゼチミブとワルファリンの併用時にプロトロンビン時間国際標準比 (INR ; International Normalized Ratio) の上昇が認められたとの報告があることから設定された。

(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

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。

(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。

(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
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、筋痙縮
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%

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

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。

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

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%、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⁴⁷⁾、⁴⁸⁾。[8.4 参照]

(解説)

2006年5月に複合型高脂血症に対するエゼチミブ錠とフェノフィブラート併用投与が承認された米国における添付文書の記載に倣い、エゼチミブ錠とフェノフィブラート併用試験の結果を記載した。重要な基本的注意の項にも記載しているとおり、エゼチミブ錠とフィブラート系薬剤との併用に関しては、国内での使用経験が限られている。

(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⁴³⁾。しかし、300mg/kg/日をイヌに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⁴⁴⁾。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⁴⁹⁾。[8.4 参照]

(解説)

エゼチミブの1ヵ月間単独投与（0.03mg/kg/日以上）による胆汁組成への影響を検討したイヌの試験では、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2~3倍に増加したが⁴³⁾、臨床推奨用量の1500倍に相当する300mg/kgを1年間経口投与しても病理学的に結石は観察されず、肝・胆管系への影響も認められなかった⁴⁴⁾。また、マウスにエゼチミブを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認められなかった。さらに、正常ハムスターでは胆汁コレステロール濃度の軽度な上昇がみられたが、高脂飼料負荷ハムスターでは胆汁コレステロール濃度の増加は認められていない⁴⁹⁾。イヌでみられた胆のう胆汁コレステロール濃度の増加は、高脂血症モデルにおけるものではなく、また海外の臨床試験の成績でもエゼチミブ錠単独投与又はHMGCoA還元酵素阻害剤併用投与で、胆のう関連の有害事象や胆石による胆のう切除術実施例の発現頻度がHMG-CoA還元酵素阻害剤単独投与と差がなく、また長期投与によっても増加を認めていないことから、肝・胆管系への影響は低いものと考えられる。

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

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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	エゼチミブ錠 10mg 「日医工」	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
有効成分	エゼチミブ	なし

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. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼチーア錠 10mg

7. 国際誕生年月日

不明

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
エゼチミブ錠 10mg 「日医工」	2020年2月17日	30200AMX00128000	2020年6月19日	2020年6月19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

<効能又は効果追加>

追加年月日：2022年1月26日

販売名：エゼチミブ錠 10mg「日医工」

内容：

	新	旧
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、 <u>ホモ接合体性シトステロール 血症</u>	高コレステロール血症、家族性高コレステ ロール血症

(：効能又は効果追加に伴う変更箇所)

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

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
エゼチミブ錠 10mg 「日医工」	2189018F1019	2189018F1175	127909201	622790901

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 齋藤康 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 493-522
- 4) 山田信博 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 523-554
- 5) 朔啓二郎 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 555-570
- 6) Yamamoto A., et al. : *Atherosclerosis*. 2006 ; 186 : 126-131 (PMID : 16043185)
- 7) Gagné C., et al. : *Circulation*. 2002 ; 105 : 2469-2475 (PMID : 12034651)
- 8) 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（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4.1.1.2）
- 9) 清野弘明 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 571-588
- 10) Salen G., et al. : *Circulation*. 2004 ; 109 : 966-971 (PMID : 14769702)
- 11) ホモ接合体性シトステロール血症患者を対象とした試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4.1.1.3）
- 12) 薬理試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.2.1）
- 13) Davis H. R. Jr., et al. : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001 ; 21 : 2032-2038 (PMID : 11742881)
- 14) Davis H. R. Jr., et al. : *Metabolism*. 2001 ; 50 : 1234-1241 (PMID 15173162)
- 15) van Heek M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 2001 ; 415 : 79-84 (PMID 11245855)
- 16) Altmann S. W., et al. : *Science*. 2004 ; 303 : 1201-1204 (PMID 14976318)
- 17) Davis H. R. Jr., et al. : *J. Biol. Chem.* 2004 ; 279 : 33586-33592 (PMID 15173162)
- 18) Garcia-Calvo M., et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005 ; 102 : 8132-8137 (PMID 15928087)
- 19) Sudhop T., et al. : *Circulation*. 2002 ; 106 : 1943-1948 (PMID 12370217)
- 20) Davidson M. H., et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 ; 40 : 2125-2134 (PMID 12505224)
- 21) Melani L., et al. : *Eur. Heart J.* 2003 ; 24 : 717-728 (PMID 12713766)
- 22) Ballantyne C. M., et al. : *Circulation*. 2003 ; 107 : 2409-2415 (PMID : 12719279)
- 23) 効力を裏付ける試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 24) 三上洋 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 417-425
- 25) 深瀬広幸 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 407-415
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験
- 27) 深瀬広幸 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 397-406
- 28) Kosoglou T., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 2005 ; 44 : 467-494 (PMID 15871634)
- 29) コレスチラミンとの相互作用（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 30) フェノフィブラートとの相互作用（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 31) Bergman A. J., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2006 ; 46 : 328-336 (PMID 16490809)
- 32) シクロスポリン投与症例における薬物動態（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 33) Bergman A. J., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2006 ; 46 : 321-327 (PMID 16490808)
- 34) 制酸剤との相互作用（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 35) Patrick J. E., et al. : *Drug Metab. Dispos.* 2002 ; 30 : 430-437 (PMID 11901097)
- 36) ¹⁴C-エゼチミブ投与による臨床薬物動態試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.1）
- 37) 胆汁中排泄（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.6）
- 38) 血漿蛋白結合（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2）

- 39) 腎機能障害患者における薬物動態 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 40) 肝機能障害患者における薬物動態 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 41) 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 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.5)
- 42) 三上洋 他 : 臨床医薬. 2007 ; 23 : 427-435
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) ラットにおける胎盤・胎児移行性 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 46) ラットにおける乳汁移行性 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、CTD 2.6.4.6.3)
- 47) Farnier M., et al. : Eur. Heart J. 2005 ; 26 : 897-905 (PMID 15781429)
- 48) McKenney J. M., et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2006 ; 47 : 1584-1587 (PMID : 16630994)
- 49) 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)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、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。

効能又は効果	用法及び用量
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	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。

<DailyMed (USA)、2022年1月検索>

国名	米国
会社名	Organon LLC, a subsidiary of ORGANON & Co., Jersey City, NJ, USA
販売名	ZETIA®
剤形・規格	10 mg Tablets
INDICATIONS AND USAGE	
<ul style="list-style-type: none">Reduce elevated total-C, LDL-C, Apo B, and non-HDL-C in patients with primary hyperlipidemia, alone or in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor (statin) (1.1)Reduce elevated total-C, LDL-C, Apo B, and non-HDL-C in patients with mixed hyperlipidemia in combination with fenofibrate (1.1)Reduce elevated total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), in combination with atorvastatin or simvastatin (1.2)Reduce elevated sitosterol and campesterol in patients with homozygous sitosterolemia (phytosterolemia) (1.3)	
DOSAGE AND ADMINISTRATION	
<ul style="list-style-type: none">One 10-mg tablet once daily, with or without food (2.1)Dosing of ZETIA should occur either \geq 2 hours before or \geq 4 hours after administration of a bile acid sequestrant. (2.3, 7.4)	

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	ezetimibe	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category B3 :

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性を 25°C・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験報告年月日：2020/8/26

●粉砕物 25°C・75%RH [遮光、ポリセロファン紙で保存]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	30 日	60 日	90 日
性状	15F1-111-T1	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	99.9	99.5	98.9

※：表示量に対する含有率 (%)

●粉砕物 25°C・60%RH 曝光量 120 万 Lx・hr [1000Lx・ポリセロファン紙で保存]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状	15F1-111-T1	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	15F1-111-T1	100.1	98.3	97.1

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
エゼチミブ錠 10mg 「日医工」	10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株)じほう）」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

該当資料なし