

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10mg「サワイ」

EZETIMIBE Tablets [SAWAI]

エゼチミブ錠

剤形	割線入り素錠
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年2月17日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 販売開始年月日：2020年6月19日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年1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—

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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	22
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	23
1. 販売名	3	8. 副作用	24
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	25
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	25
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	27
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	27
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	28
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	28
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	28
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	28
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	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	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	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	28
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	29
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	29
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	29
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	29
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	29
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	30
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	30
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	31
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	32
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	32
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	32
VI. 薬効薬理に関する項目	14	XIII. 備考	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	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	33
2. 薬理作用	14	2. その他の関連資料	33
VII. 薬物動態に関する項目	15		
1. 血中濃度の推移	15		
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	19		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	20		
9. 透析等による除去率	21		
10. 特定の背景を有する患者	21		
11. その他	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エゼチミブ錠10mg「サワイ」は、エゼチミブを含有する小腸コレステロールトランスポーター阻害剤である。

本剤は、小腸の細胞によるコレステロールの吸収を抑制し、総コレステロール値とLDL-コレステロール値を低下させる高脂血症治療剤である。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2020年2月
上市	2020年6月

2. 製品の治療学的特性

1)小腸にある輸送タンパクのNiemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)を阻害することによって、小腸の細胞によるコレステロールの吸収を抑制し、総コレステロール値とLDL-コレステロール値を低下させる。¹⁾

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. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

1)錠剤に成分名及び含量を両面印字している。(Ⅳ. -1. 参照)

2)本剤の有効期間は3年である。(Ⅳ. -6. 及びⅩ. -2. 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材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

(2022年2月20日時点)

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

I. 概要に関する項目

- 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「サワイ」

2) 洋名

EZETIMIBE Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

エゼチミブ(JAN)

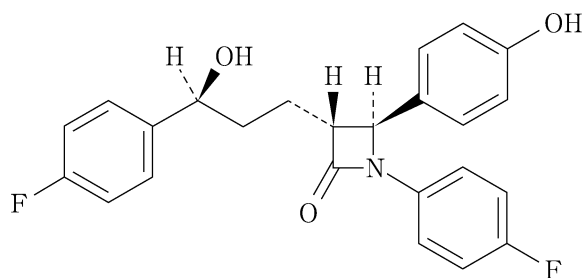
2) 洋名(命名法)

Ezetimibe(JAN、INN)

3) ステム(stem)

-imibe : 高脂血症治療薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

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)

II. 名称に関する項目

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、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。
- 3) 吸湿性
 水分：0.6%以下(0.2g, 電量滴定法)
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
 融点：164～166℃²⁾
- 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
 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-25.0～-30.0° (硫酸カルシウムで16時間以上乾燥後, 0.2g, メタノール, 20mL, 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) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

IV. 製剤に関する項目


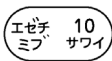

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

割線入り素錠

2) 製剤の外観及び性状

表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
 8.0×4.0	 約90	 2.5	白色

3) 識別コード

エゼチミブ 10 サワイ

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

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

有効成分 [1錠中]	エゼチミブ 10mg
添加剤	クロスカルメロースNa、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ラウリル硫酸Na

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) 長期保存試験³⁾

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験(3ロット、繰り返し3回)を実施した。
その結果、規格に適合し、1ロット目の試験結果を次表に示した。

PTP：[PTPシート]ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔

	イニシャル	25°C60%RH・遮光 36ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
水分	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.0	98.5

※：表示量に対する含有率(%), 平均値

2) 無包装下の安定性試験⁴⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験(1ロット、繰り返し1回)を行った。
その結果、以下のとおりであった。

	イニシャル	温度 (40°C・遮光 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月)	光* (総照射量 120万lx・hr)	室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月)
性状	白色の割線 入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg) ^{※1}	5.9	6.1	5.9	4.5	4.6
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
水分	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験 ^{※2}	100.0	99.3	99.7	99.4	99.2

※1：長径方向

※2：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*：25°C60%RH、D65蛍光灯(1000lx、水分・溶出試験：2000lx)、開放シャーレ
「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

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).....

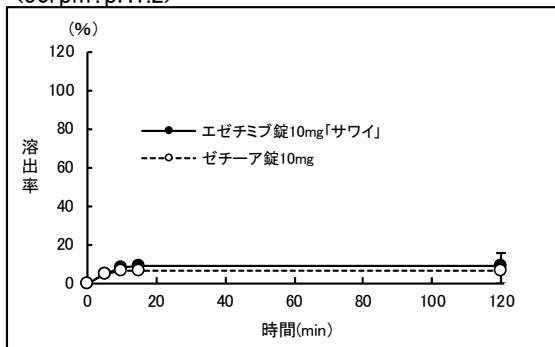
該当資料なし

9. 溶出性.....

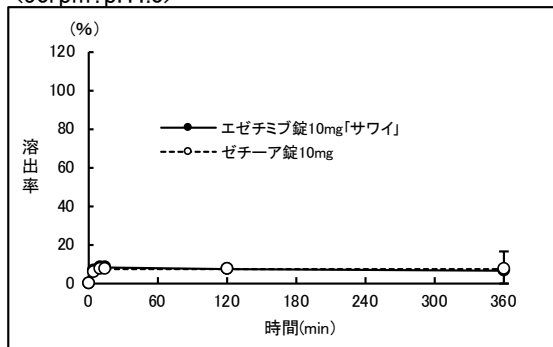
<溶出挙動における同等性及び類似性>⁵⁾

試験方法	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に従い、試験を実施した。	
試験条件	パドル法	50rpm : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 50rpm(ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加) : pH1.2、pH4.0、pH6.8
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	エゼチミブ錠10mg「サワイ」	
標準製剤	ゼチーア錠10mg	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤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。</p> <p><50rpm : pH4.0> 規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。</p> <p><50rpm : pH6.8> 規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。</p> <p><50rpm : 水> 規定された試験時間(360分)において、試験製剤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。</p> <p><50rpm : pH1.2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加> 標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤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。</p> <p><50rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加> 標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、試験製剤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。</p> <p><50rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>	

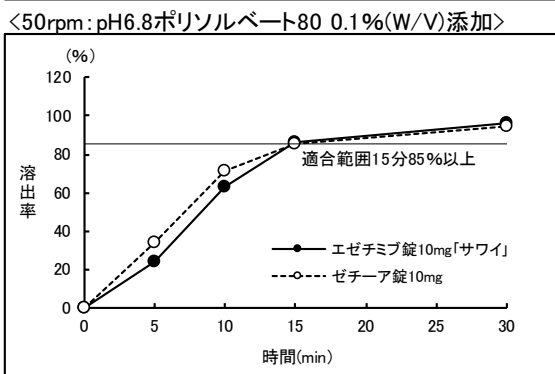
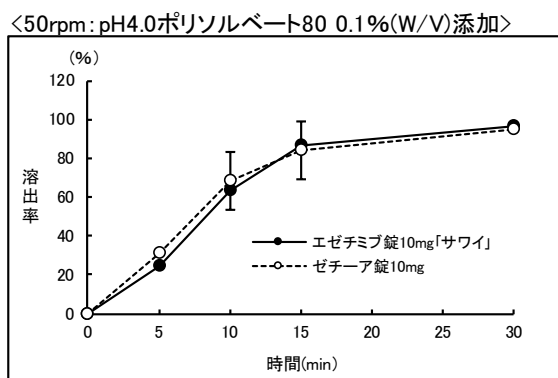
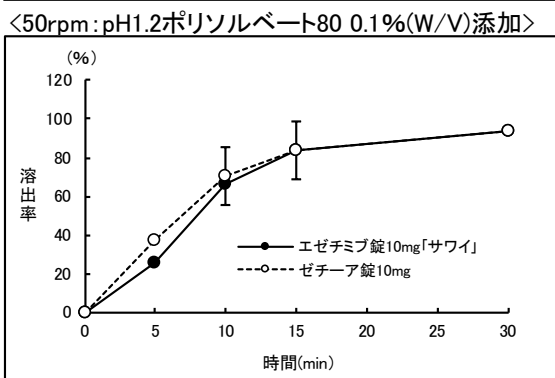
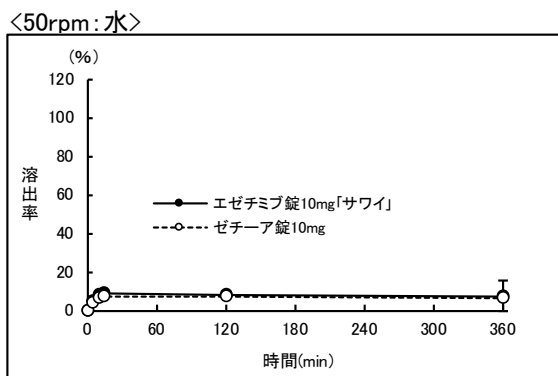
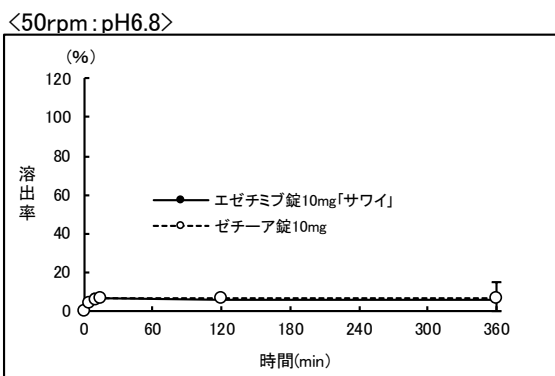
<50rpm : pH1.2>



<50rpm : pH4.0>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

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

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

PTP : 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、700錠 (14錠×50)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類
該当しない

12. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

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。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

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。

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

エゼチミブ製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

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

V. 治療に関する項目

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⁶⁾。

(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⁷⁾。

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⁸⁾。

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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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^{11,12)}。

〈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^{13,14)}。

なお、上述の臨床試験等によって、エゼチミブ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(先発医薬品国内承認時)。

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……………
 該当資料なし

2. 薬理作用……………
 エゼチミブの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 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^{15~18)}。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^{19~21)}。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²²⁾。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¹⁷⁾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^{23~25)}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¹⁵⁾。

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¹⁷⁾及びアカゲザル¹⁸⁾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^{15), 26)}を含む各種粥状動脈硬化モデル¹⁶⁾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

エゼチミブ製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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 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²⁷⁾。

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²⁸⁾。

注1) 本剤の承認用量は1日1回10mgである。

<生物学的同等性試験>^{29, 30)}

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、エゼチミブ錠10mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(エゼチミブとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中エゼチミブ濃度を測定した。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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。なお、エゼチミブの主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体についても血漿中濃度を測定し、AUC及びCmaxについて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

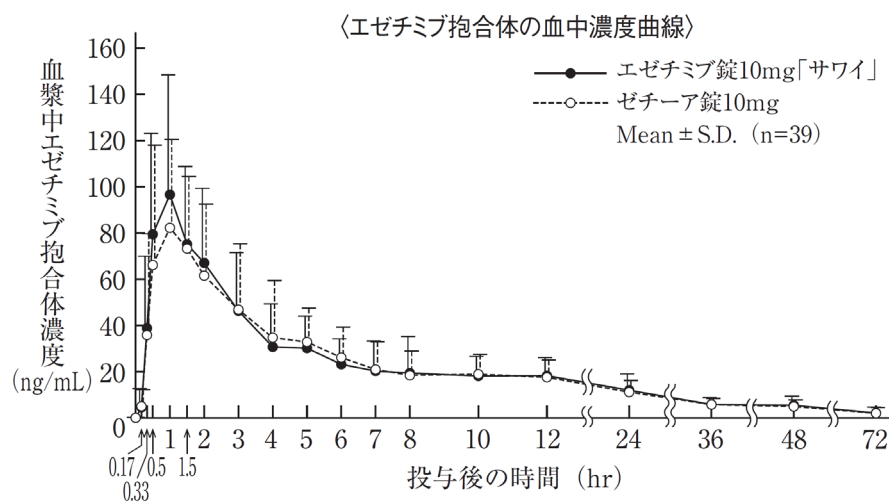
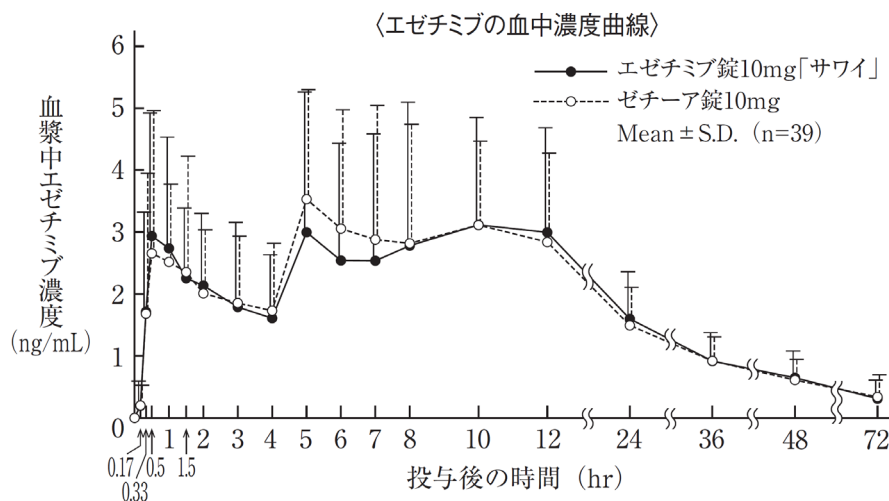
採血時点	0、0.17、0.33、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48、72hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	エゼチミブ錠10mg「サワイ」
標準製剤	ゼチーア錠10mg

VII. 薬物動態に関する項目

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)
エゼチミブ	エゼチミブ錠10mg 「サワイ」	5.04±2.26	5.4±4.8	22.4±17.0 ^a	93.83±34.63
	ゼチーア錠10mg	5.40±2.32	5.2±3.8	23.4±15.7 ^b	92.58±29.57
エゼチミブ 抱合体	エゼチミブ錠10mg 「サワイ」	112.9±49.6	1.3±0.9	24.6±22.3 ^b	850.3±294.2
	ゼチーア錠10mg	106.8±44.2	1.4±0.9	22.8±16.2 ^a	818.7±265.0

(Mean±S.D., n=39(a : n=37, b : n=38))



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
エゼチミブ	AUC _{0-72hr}	log (0.99)	log (0.94) ~ log (1.05)
	Cmax	log (0.92)	log (0.83) ~ log (1.01)
エゼチミブ 抱合体	AUC _{0-72hr}	log (1.03)	log (0.99) ~ log (1.08)
	Cmax	log (1.06)	log (0.97) ~ log (1.15)

血漿中濃度ならびに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

16.7 薬物相互作用

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³¹⁾。

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³¹⁾。

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³²⁾。[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、臨床上有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³³⁾。

注1) 本剤の承認用量は1日1回10mgである。

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

VII. 薬物動態に関する項目

16.7.5 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(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(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³⁵⁾。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³⁶⁾。[10.2 参照]

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³¹⁾。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³⁷⁾。

注1)本剤の承認用量は1日1回10mgである。

VII. -4. 及びVIII. -7. 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

エゼチミブ錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(エゼチミブとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{29, 30)}

[エゼチミブ]0.044±0.023hr⁻¹、[エゼチミブ抱合体]0.043±0.023hr⁻¹

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

16.2 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²⁷⁾。

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³⁸⁾。

注1)本剤の承認用量は1日1回10mgである。

エゼチミブは腸管の上皮細胞でグルクロン酸抱合を受け、吸収され、そして腸肝循環に入る。¹⁾

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

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

<参考>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。

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 分布**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^{31, 39)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

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(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^{31, 40)}。

注1)本剤の承認用量は1日1回10mg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

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物(グルクロン酸抱合体)は加水分解を受け、吸収され、同程度の強さでステロール吸収の阻害作用を示す。¹⁾

7. 排泄

16.5 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⁴⁰⁾。

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³⁸⁾。

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)^{40, 41)}。

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⁴²⁾。

注1)本剤の承認用量は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

蛋白結合率が高いため、透析で除去されないと思われる。⁴³⁾

10. 特定の背景を有する患者

16.6 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⁴⁴⁾。

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3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^{45, 46)}。[9.3.2、9.3.3参照]

表3 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⁴⁷⁾。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

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рат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рат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。

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]

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]

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。

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。

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。

8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

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

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 (コレスチミド、コレスチラミン等) [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

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

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%

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	1%以上	1%未満	頻度不明
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^{48, 49)}。[8.4 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾。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⁵²⁾。[8.4 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

エゼチミブの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」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

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

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

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼチーア錠10mg

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製造販売承認年月日：2020年2月17日、承認番号：30200AMX00172000

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

承認年月日：2022年1月26日

効能又は効果内容：「ホモ接合体性シトステロール血症」の効能又は効果を追加した。

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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
エゼチミブ錠10mg 「サワイ」	128128601	2189018F1132	622812801

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。

XI . 文 献

1. 引用文献……………
- 1)高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 35, p. 1151-1152.
- 2)The Merck Index 14th edition, 2006, p. 668.
- 3)沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] エゼチミブ錠10mg「サワイ」
- 4)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] エゼチミブ錠10mg「サワイ」
- 5)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] エゼチミブ錠10mg「サワイ」
- 6)齋藤康他: 臨床医薬, 2007; 23: 493-522
- 7)山田信博他: 臨床医薬, 2007; 23: 523-554
- 8)朔啓二郎他: 臨床医薬, 2007; 23: 555-570
- 9)Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis, 2006; 186: 126-131
- 10)清野弘明他: 臨床医薬, 2007; 23: 571-588
- 11)Gagné, C. et al. : Circulation, 2002; 105: 2469-2475
- 12)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)
- 13)Salen, G. et al. : Circulation, 2004; 109: 966-971
- 14)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)
- 15)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)
- 16)Davis, H. R. Jr. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. , 2001; 21: 2032-2038
- 17)Davis, H. R. Jr. et al. : Metabolism, 2001; 50: 1234-1241
- 18)van Heek, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. , 2001; 415: 79-84
- 19)Altmann, S. W. et al. : Science, 2004; 303: 1201-1204
- 20)Davis, H. R. Jr. et al. : J. Biol. Chem. , 2004; 279: 33586-33592
- 21)Garcia-Calvo, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. , 2005; 102: 8132-8137
- 22)Sudhop, T. et al. : Circulation, 2002; 106: 1943-1948
- 23)Davidson, M. H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. , 2002; 40: 2125-2134
- 24)Melani, L. et al. : Eur. Heart J. , 2003; 24: 717-728
- 25)Ballantyne, C. M. et al. : Circulation, 2003; 107: 2409-2415
- 26)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)
- 27)三上洋他: 臨床医薬, 2007; 23: 417-425
- 28)深瀬広幸他: 臨床医薬, 2007; 23: 407-415
- 29)渡辺糺他, 診療と新薬, 2020; 57: 323-332
- 30)沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] エゼチミブ錠10mg「サワイ」
- 31)Kosoglou, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. , 2005; 44: 467-494
- 32)コレステ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)
- 33)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)
- 34)Bergman, A. J. et al. : J. Clin. Pharmacol. , 2006; 46: 328-336
- 35)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)
- 36)Bergman, A. J. et al. : J. Clin. Pharmacol. , 2006; 46: 321-327
- 37)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)

- 38) 深瀬広幸他：臨床医薬，2007；23：397-406
- 39) 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)
- 40) Patrick, J. E. et al. : Drug Metab. Dispos., 2002；30：430-437
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 平田純生他編，透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療，改訂3版，じほう，2017，p.514.
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 三上洋他：臨床医薬，2007；23：427-435
- 48) Farnier, M. et al. : Eur. Heart J., 2005；26：897-905
- 49) McKenney, J. M. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 2006；47：1584-1587
- 50) 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)
- 51) 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)
- 52) 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)
- 53) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] エゼチミブ錠10mg「サワイ」
- 54) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] エゼチミブ錠10mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

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⁵³⁾

本製剤を粉砕後、下記条件で保存し、安定性試験(1ロット、繰り返し1回)を行った。その結果、以下のとおりであった。

	イニシャル	光* (総照射量60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月)
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	99.2	99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*：25°C60%RH、D65蛍光ランプ(2000lx)、開放シャーレ

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁵⁴⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55°C)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は10分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

(1ロット、繰り返し1回)

チューブ通過後のpH

7.7

2. その他の関連資料

