

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「明治」 EZETIMIBE Tablets「MEIJI」

剤形	割線入り素錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	1錠中 エゼチミブ10mg
一般名	和名：エゼチミブ (JAN) 洋名：Ezetimibe (JAN)
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
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meファルマ株式会社 販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

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（<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

たつては、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	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(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	11
(1) 承認条件	1	(2) 包装	11
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	11
6. RMPの概要	1	(4) 容器の材質	11
II. 名称に関する項目	2	11. 別途提供される資材類	11
1. 販売名	2	12. その他	11
(1) 和名	2	V. 治療に関する項目	12
(2) 洋名	2	1. 効能又は効果	12
(3) 名称の由来	2	2. 効能又は効果に関する注意	12
2. 一般名	2	3. 用法及び用量	12
(1) 和名（命名法）	2	(1) 用法及び用量の解説	12
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(3) ステム（stem）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	12
3. 構造式又は示性式	2	5. 臨床成績	12
4. 分子式及び分子量	2	(1) 臨床データパッケージ	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	12
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	4	(7) その他	13
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	14
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	15
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	16
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	16
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(5) その他	5	(1) 解析方法	16
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	16
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	5	(3) 消失速度定数	16
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	17
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	17
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	17
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	17
		(2) パラメータ変動要因	17

4. 吸収	17	2. 毒性試験	24
5. 分布	17	(1) 単回投与毒性試験	24
(1) 血液-脳関門通過性	17	(2) 反復投与毒性試験	24
(2) 血液-胎盤関門通過性	17	(3) 遺伝毒性試験	24
(3) 乳汁への移行性	17	(4) がん原性試験	24
(4) 髄液への移行性	17	(5) 生殖発生毒性試験	24
(5) その他の組織への移行性	18	(6) 局所刺激性試験	24
(6) 血漿蛋白結合率	18	(7) その他の特殊毒性	24
6. 代謝	18	X. 管理的事項に関する項目	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	18	1. 規制区分	25
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	18	2. 有効期間	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18	3. 包装状態での貯法	25
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	18	4. 取扱い上の注意	25
7. 排泄	18	5. 患者向け資材	25
8. トランスポーターに関する情報	18	6. 同一成分・同効薬	25
9. 透析等による除去率	18	7. 国際誕生年月日	25
10. 特定の背景を有する患者	18	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	25
11. その他	18	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	25
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	25
1. 警告内容とその理由	19	11. 再審査期間	25
2. 禁忌内容とその理由	19	12. 投薬期間制限に関する情報	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19	13. 各種コード	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19	14. 保険給付上の注意	26
5. 重要な基本的注意とその理由	19	XI. 文献	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19	1. 引用文献	27
(1) 合併症・既往歴等のある患者	19	2. その他の参考文献	27
(2) 腎機能障害患者	20	XII. 参考資料	28
(3) 肝機能障害患者	20	1. 主な外国での発売状況	28
(4) 生殖能を有する者	20	2. 海外における臨床支援情報	28
(5) 妊婦	20	XIII. 備考	31
(6) 授乳婦	20	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	31
(7) 小児等	20	(1) 粉碎	31
(8) 高齢者	20	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	31
7. 相互作用	21	2. その他の関連資料	31
(1) 併用禁忌とその理由	21		
(2) 併用注意とその理由	21		
8. 副作用	21		
(1) 重大な副作用と初期症状	21		
(2) その他の副作用	22		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22		
10. 過量投与	22		
11. 適用上の注意	22		
12. その他の注意	22		
(1) 臨床使用に基づく情報	22		
(2) 非臨床試験に基づく情報	23		
IX. 非臨床試験に関する項目	24		
1. 薬理試験	24		
(1) 薬効薬理試験	24		
(2) 安全性薬理試験	24		
(3) その他の薬理試験	24		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
CK	クレアチンホスホキナーゼ
C_{max}	最高血漿中濃度
HDL	高比重のリポタンパク質
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリルCoA
INR	プロトロンビン時間-国際標準化比
LDL	低比重のリポタンパク質
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エゼチミブは小腸コレステロールトランスポーター阻害剤である。小腸におけるコレステロールの吸収抑制することにより、血中のコレステロールを低下させる高脂血症治療剤である¹⁾。

エゼチミブ錠 10mg「明治」は、Me ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食審査発 0229 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日）に基づき規格及び試験法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2020 年（令和 2 年）2 月に製造販売承認を取得し、同年 6 月に発売に至った。2022 年（令和 4 年）1 月に「ホモ接合体性シトステロール血症」に関する効能・効果の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 下記の適応症を有する。

「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」
(12 頁参照)

(2) 副作用

重大な副作用（頻度不明）として、過敏症、横紋筋融解症、肝機能障害があらわれることがある。
（「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) 両面印刷・片面割線入り製剤である。（5 頁参照）

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、最適使用推進ガイドライン等	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

(2021年12月21日現在)

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 「明治」

(2) 洋名

EZETIMIBE Tablets 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格 (含量) + 「明治」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エゼチミブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

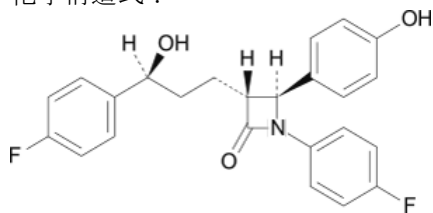
Ezetimibe (JAN)

(3) ステム (stem)

-imibe : antihyperlipidaemics, acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors²⁾

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 : $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分子量 : 409.43

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エゼチミブは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は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

吸湿性である。

(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

該当資料なし

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

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

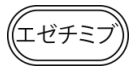

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

エゼチミブ錠 10mg 「明治」：割線入り素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
エゼチミブ錠 10mg 「明治」	割線入り素錠	白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			長径：8.2 短径：4.1	2.6	100

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項を参照のこと。

(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	有効成分（1錠中）	添加剤
エゼチミブ錠 10mg 「明治」	エゼチミブ 10mg	乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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^{3)~7)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 (PTP+箱)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				水分	-	*2
				製剤均一性 (含量均一性)	*3	*3
				溶出性 ^{*4} (%)	*2 (90~96)	*2 (76.1~85.8)
		定量試験 (対表示量%)		*2 (99.3~100.0)	*2 (98.38~100.30)	
		バラ包装 (乾燥剤/ ポリエチレン製容器)		性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				水分	-	*2
				製剤均一性 (含量均一性)	*3	*3
				溶出性 ^{*4} (%)	*2 (90~96)	*2 (88.9~94.4)
				定量試験 (対表示量%)	*2 (99.3~100.0)	*2 (98.77~100.28)
長期保存安定性試験	25℃ 60%RH	PTP包装 (PTP+箱)	36ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				純度試験 (類縁物質)		
				水分	-	*2
				製剤均一性 (含量均一性)	*3	*3
		溶出性 ^{*4} (%)		*2 (90~96)	*2 (84.6~93.5)	
		定量試験 (対表示量%)		*2 (99.3~100.0)	*2 (99.01~100.21)	
		バラ包装 (乾燥剤/ ポリエチレン製容器)		性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				純度試験 (類縁物質)		
				水分	-	*2
				製剤均一性 (含量均一性)	*3	*3
溶出性 ^{*4} (%)	*2 (90~96)		*2 (87.6~97.1)			
定量試験 (対表示量%)	*2 (99.3~100.0)		*2 (98.04~100.09)			

*1：白色の割線入り素錠

*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。

*3：日本薬局方 製剤均一性 含量均一性試験に適合した。

*4：0.1%ポリソルベート80、50回転、45分

-：未測定

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	40℃	無包装 褐色ガラス瓶 ・密栓	3ヵ月	性状	*1	*1	
				水分	*2	*2	
				純度試験（類縁物質）	*2	*2	
				溶出性*4（%）	*2（95.2～102.1）	*2（96.0～97.4）	
				含量（対表示量%）	*2（100.10）	*2（99.37）	
				硬度*5（N）	短径 185.6 長径 68.0	180.5 69.3	
	30℃ 75%RH	無包装 褐色ガラス瓶 ・開栓	6ヵ月	性状	*1	*1	
				水分	*2	*2	
				純度試験（類縁物質）	*2	*2	
				溶出性*4（%）	*2（95.2～102.1）	*2（96.6～98.6）	
				含量（対表示量%）	*2（100.10）	*2（101.10）	
				硬度*5（N）	短径 185.6 長径 68.0	140.1 49.7	
		PTP包装			水分	*2	*2
					硬度*5（N）	短径 185.6 長径 68.0	160.4 57.9
					性状	*1	*1
					水分	*2	*2
	D65ランプ （約1000lux） 温湿度成り行き	無包装 シャーレ・開放 （曝光）	120万 lux・hr （約50日）	性状	*1	*1	
				水分	*2	*2	
				純度試験（類縁物質）	*2	*2	
				溶出性*4（%）	*2（95.2～102.1）	*2（96.4～98.8）	
				含量（対表示量%）	*2（100.10）	*2（102.25）	
				硬度*5（N）	短径 185.6 長径 68.0	173.4 58.4	
		無包装 シャーレ・開放 （遮光）			性状	*1	*1
					水分	*2	*2
純度試験（類縁物質）					*2	*2	
溶出性*4（%）					*2（95.2～102.1）	*2（98.2～100.0）	
含量（対表示量%）					*2（100.10）	*2（102.55）	
硬度*5（N）					短径 185.6 長径 68.0	176.4 62.9	
PTP包装				性状	*1	*1	
				水分	*2	*2	
				純度試験（類縁物質）	*2	*2	
				溶出性*4（%）	*2（95.2～102.1）	*2（97.8～101.0）	
				含量（対表示量%）	*2（100.10）	*2（101.10）	
				硬度*5（N）	短径 185.6 長径 68.0	195.5 62.9	

*1：白色の割線入り素錠

*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。

*4：0.1%ポリソルベート80、50回転、45分

*5：参考値

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
二分割後の安定性試験	60℃	二分割後 (褐色ガラス瓶・密栓)	1ヵ月	純度試験 (類縁物質)	*2	*2
				溶出性 ^{*4} (%)	*2 (92.1~94.2)	*2 (87.8~93.4)
				含量 (対表示量%)	*2 (99.17)	*2 (98.99)
				外観 ^{*5}	*6	*7
	30℃ 75%RH	二分割後 (褐色ガラス瓶・開栓)	1ヵ月	純度試験 (類縁物質)	*2	*2
				溶出性 ^{*4} (%)	*2 (92.1~94.2)	*2 (86.8~90.3)
				含量 (対表示量%)	*2 (99.17)	*2 (98.17)
				外観 ^{*5}	*6	*6
	D65ランプ (約1000lux) 温湿度成り行き	二分割後 (シャーレ・開放)	120万 lux・hr (50日)	純度試験 (類縁物質)	*2	*2
				溶出性 ^{*4} (%)	*2 (92.1~94.2)	*2 (88.6~96.3)
				含量 (対表示量%)	*2 (99.17)	*2 (99.74)
				外観 ^{*5}	*6	*6

*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。

*4：0.1%ポリソルベート80、50回転、45分

*5：参考値

*6：白色の素錠

*7：わずかに黄色味を帯びていたが、白色の範疇であった。(0.5ヵ月までは変化はなかった。)

エゼチミブ錠 10mg「明治」は、包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、36ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

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)

該当資料なし

9. 溶出性

<溶出挙動における類似性>⁸⁾

「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 医薬審発 0229 第 10 号 (平成 24 年 2 月 29 日付)」

試験方法：日本薬局方 溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

試験液量：900 mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

⑤ pH1.2 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)

ポリソルベート 80 1g に日本薬局方溶出試験第 1 液を加えて 1000mL とする

⑥ pH4.0 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)

ポリソルベート 80 1g に薄めた McIlvaine の緩衝液を加えて 1000mL とする

⑦ pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)

ポリソルベート 80 1g に日本薬局方溶出試験法第 2 液を加えて 1000mL とする

回転数：50 回転（試験液①～⑦）

試験回数：各 12 ベッセル

判定基準：

平均溶出率：

試験液①②③④（50 回転）

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出せず、規定された試験時間において 10%以下である場合

規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 9%の範囲にある。

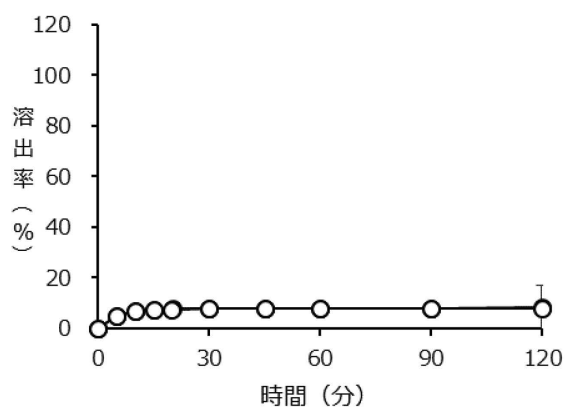
試験液⑤⑥⑦（50 回転）

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

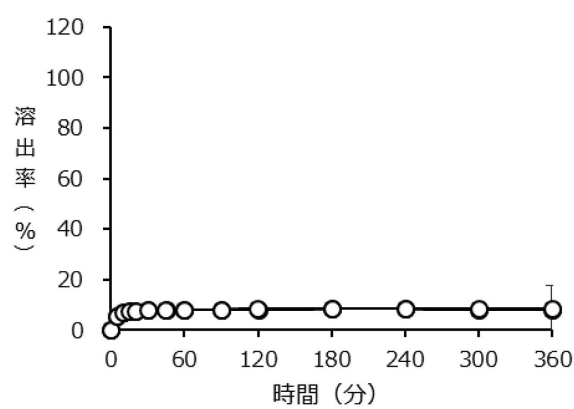
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

試験結果：エゼチミブ錠 10mg「明治」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において類似性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は類似していると判定された。

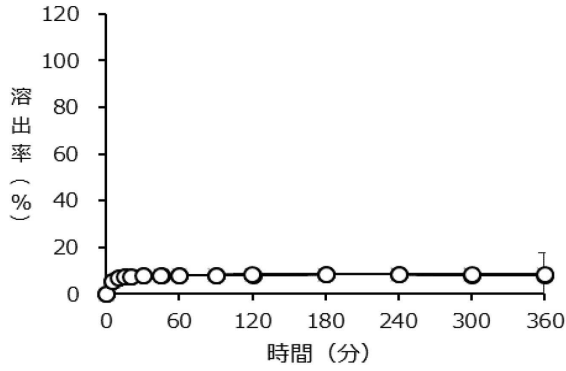
試験液①pH1.2、50 回転



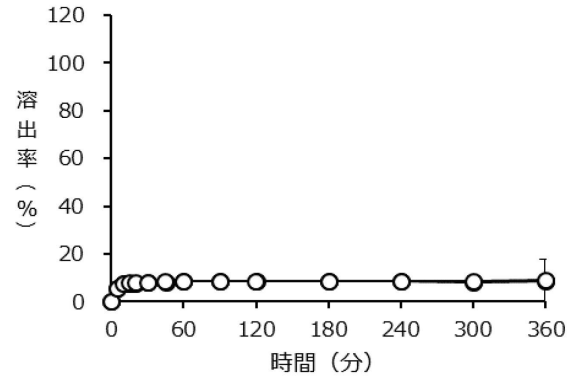
試験液②pH4.0、50 回転



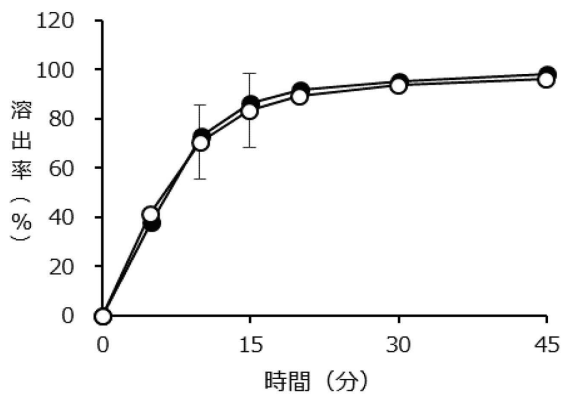
試験液③pH6.8、50回転



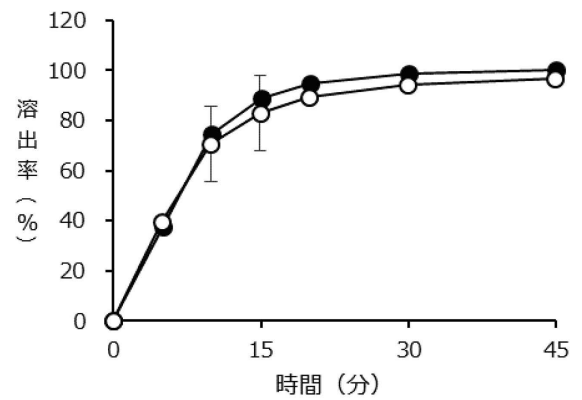
試験液④水、50回転



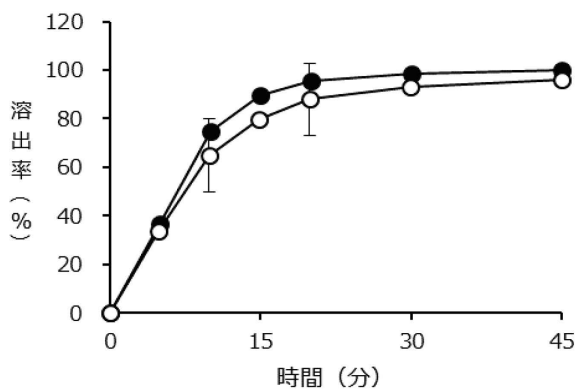
試験液⑤pH1.2 ポリソルベート 80 添加 0.1%、50回転



試験液⑥pH4.0 ポリソルベート 80 添加 0.1%、50回転



試験液⑦pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1%、50回転



● 試験剤 (エゼチミブ錠 10mg 「明治」)
 ○ 標準剤 (ゼチーア錠 10mg)
 ○ 判定時点における類似性判定基準範囲
 n=12

図 エゼチミブ錠 10mg 「明治」の溶出挙動における類似性

表 エゼチミブ錠10mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	標準製剤 (ゼチーア錠 10mg)	エゼチミブ錠 10mg「明治」	
溶出試験法 (パドル法)	50 回転	①pH1.2	120 分	8.1	8.2	適合
		②pH4.0	360 分	8.6	8.2	適合
		③pH6.8	360 分	8.3	7.9	適合
		④水	360 分	8.9	8.4	適合
		⑤pH1.2 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	10 分	70.5	73.0	適合
			15 分	83.4	86.1	
		⑥pH4.0 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	10 分	70.4	74.4	適合
			15 分	83.1	88.8	
⑦pH6.8 ポリソルベート 80 添加 0.1% (W/V)	10 分	64.9	74.6	適合		
	20 分	87.9	95.5			

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

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装:

PTPシート: ポリ塩化ビニル・アルミニウム

バンド: ポリプロピレン

箱: 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関する注意

5. 効能・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

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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⁹⁾

コレステラミン、コレステミド、ガンマオリザノール

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エゼチミブは、輸送タンパクの NPC1L1 を阻害し、空腸細胞によるコレステロールの取り込みを抑制することにより、総コレステロール値と LDL-C 値を低下させる¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

＜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」薬食審査発 0229 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日付））

エゼチミブ錠 10mg「明治」とゼチーア錠 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）健康成人男子に絶食単回経口投与してエゼチミブ（非抱合体）及び活性代謝物エゼチミブ抱合体の血漿中濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。

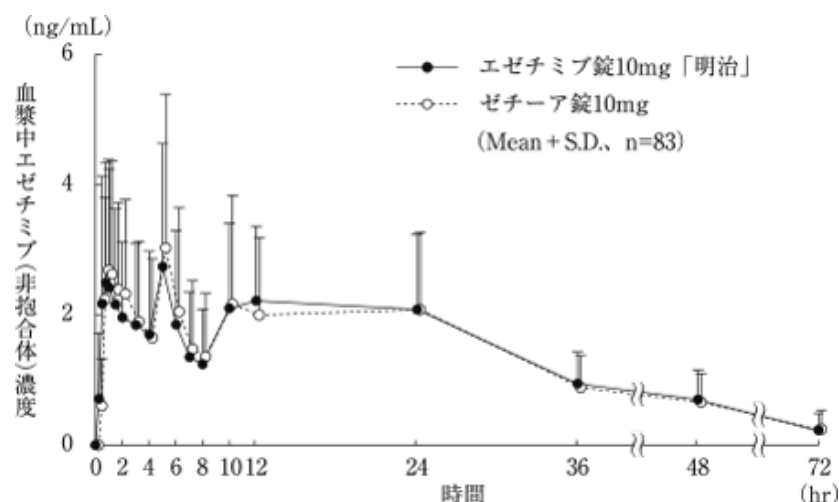


図 10mg 錠投与時の血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度推移

表 血漿中エゼチミブ（非抱合体）の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠 10mg「明治」	83	87.50±37.84	4.23±2.16	5.17±6.25	18.40±10.21 ^{※2}
ゼチーア錠 10mg	83	86.26±40.77	4.36±2.25	3.99±4.82	25.57±35.84 ^{※3}

※2：n=82、※3：n=80、Mean±S.D.

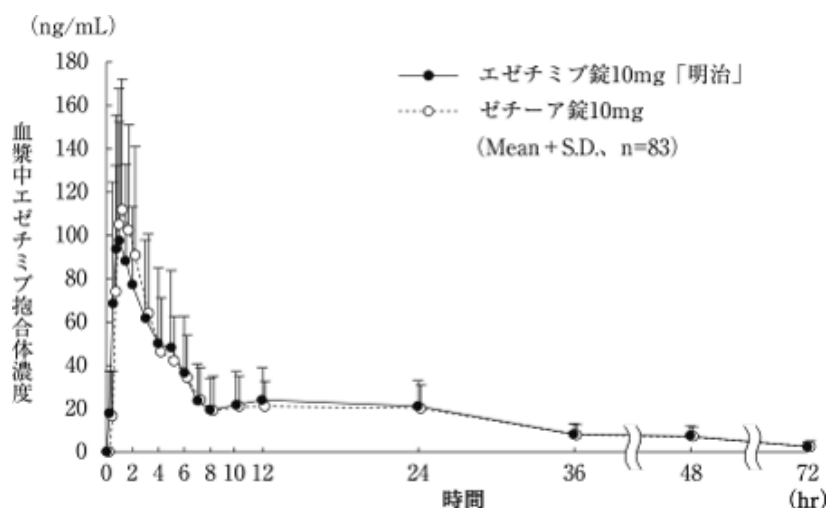


図 10mg 錠投与時の血漿中エゼチミブ抱合体濃度推移

表 血漿中エゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠 10mg「明治」	83	1154.47 ± 530.33	125.18 ± 55.19	1.59 ± 1.21	18.70 ± 9.06 ^{※4}
ゼチーア錠 10mg	83	1130.88 ± 487.54	135.47 ± 58.81	1.41 ± 0.91	20.64 ± 13.77 ^{※5}

※4 : n=81、※5 : n=80、Mean ± S. D.

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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響：「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」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¹⁰⁾

薬剤名	Ke1 (hr ⁻¹)
エゼチミブ錠10mg「明治」(非抱合体)	0.0461 ± 0.0205
エゼチミブ錠10mg「明治」(抱合体)	0.0448 ± 0.0190

(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

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当しない

4. 吸収

腸管の上皮細胞でグルクロン酸抱合を受け吸収される¹⁾。

5. 分布

該当資料なし

(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

該当資料なし

「VIII. 6. (5) 妊婦、(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

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹¹⁾

エゼチミブの主な代謝経路は、4-ヒドロキシフェニル基のグルクロン酸抱合によるものである。

(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

該当資料なし

7. 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 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¹¹⁾。

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

該当資料なし

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. 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。

(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

(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

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			
種類\頻度	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

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

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^{12,13)}。[8.4 参照]

(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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。[8.4 参照]

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

(ラット)¹⁷⁾

エゼチミブ錠 10mg「明治」をエゼチミブとして 2mg/kg(臨床最大用量の 10mg/man の 10 倍に相当)の用量で雄性ラット(SD系、6週齢、1群3匹)に単回経口投与し、一般状態観察、体重測定及び剖検を行った結果、一般状態に変化はなく、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(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

「VIII. 6. (5) 妊婦、(6)授乳婦」の項参照

(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 「明治」 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 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゼチーア[®]錠 10mg

同効薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレステミド 等

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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 10mg「明治」	2020年2月17日	30200AMX00206000	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・効果の一部変更承認：2022年1月26日

ホモ接合体性シトステロール血症

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 10mg「明治」	2189018F1213	2189018F1213	128011101	622801101

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) グッドマン・ギルマン薬理書<上>薬物治療の基礎と臨床 第12版
- 2) The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
- 3) エゼチミブ錠 10mg「明治」の安定性に関する資料 (加速試験) (社内資料) 【D002104】
- 4) エゼチミブ錠 10mg「明治」の長期保存安定性試験に関する資料 (社内資料) 【D002245】
- 5) エゼチミブ錠 10mg「明治」の無包装状態における安定性に関する資料 (社内資料) 【D002101】
- 6) エゼチミブ錠 10mg「明治」の包装品における安定性に関する資料 (社内資料) 【D002100】
- 7) エゼチミブ錠 10mg「明治」の分割後の安定性に関する資料 (社内資料) 【D002097】
- 8) エゼチミブ錠 10mg「明治」の溶出試験に関する資料 (社内資料) 【D002103】
- 9) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/12/22 アクセス)
- 10) エゼチミブ錠 10mg「明治」の生物学的同等性に関する資料 (社内資料) 【D002105】
- 11) Patrick, J. E. et al. Drug Metab. Dispos., 2002 ; 30 : 430-437 (PMID:11901097)
- 12) Farnier, M. et al. Eur. Heart J., 2005 ; 26 : 897-905 (PMID : 15781429)
- 13) McKenney, J. M. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 2006 ; 47 : 1584-1587 (PMID : 16630994)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) エゼチミブ錠 10mg「明治」の雄性ラットを用いた単回経口投与毒性試験 (社内資料) 【D002251】

2. その他の参考文献

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知

- ・「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」薬食審査発 0229 第 10 号 (平成 24 年 2 月 29 日付)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外における発売状況は以下の通りである。(2021年12月時点)

国名	販売名
米国	ZETIA 他
欧州	Ezetrol 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦における海外情報 (FDA)

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

	分類
FDA:Pregnancy Category	C
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=174e45e0-45bb-48b7-9e60-8f6cfc1d22bb>>

(2022年1月13日アクセス)

オーストラリア分類：

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.

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2022年1月13日アクセス)

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容																					
米国添付文書 ^{*1}	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The effects of ZETIA co-administered with simvastatin (n=126) compared to simvastatin monotherapy (n=122) have been evaluated in adolescent boys and girls with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). In a multicenter, double-blind, controlled study followed by an open-label phase, 142 boys and 106 postmenarchal girls, 10 to 17 years of age (mean age 14.2 years, 43% females, 82% Caucasians, 4% Asian, 2% Blacks, 13% multi-racial) with HeFH were randomized to receive either ZETIA co-administered with simvastatin or simvastatin monotherapy. Inclusion in the study required 1) a baseline LDL-C level between 160 and 400 mg/dL and 2) a medical history and clinical presentation consistent with HeFH. The mean baseline LDL-C value was 225 mg/dL (range: 161-351 mg/dL) in the ZETIA co-administered with simvastatin group compared to 219 mg/dL (range: 149-336 mg/dL) in the simvastatin monotherapy group. The patients received co-administered ZETIA and simvastatin (10 mg, 20 mg, or 40 mg) or simvastatin monotherapy (10 mg, 20 mg, or 40 mg) for 6 weeks, co-administered ZETIA and 40 mg simvastatin or 40 mg simvastatin monotherapy for the next 27 weeks, and open-label co-administered ZETIA and simvastatin (10 mg, 20 mg, or 40 mg) for 20 weeks thereafter.</p> <p>The results of the study at Week 6 are summarized in Table 3. Results at Week 33 were consistent with those at Week 6.</p> <p>TABLE 3: Mean Percent Difference at Week 6 Between the Pooled ZETIA Coadministered with Simvastatin Group and the Pooled Simvastatin Monotherapy Group in Adolescent Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total-C</th> <th>LDL-C</th> <th>Apo B</th> <th>Non-HDL C</th> <th>TG*</th> <th>HDL-C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean percent difference between treatment groups</td> <td>-12%</td> <td>-15%</td> <td>-12%</td> <td>-14%</td> <td>-2%</td> <td>+0.1%</td> </tr> <tr> <td>95% Confidence Interval</td> <td>(-15%, -9%)</td> <td>(-18%, -12%)</td> <td>(-15%, -9%)</td> <td>(-17%, -11%)</td> <td>(-9%, +4%)</td> <td>(-3%, +3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* For triglycerides, median % change from baseline.</p> <p>From the start of the trial to the end of Week 33, discontinuations due to an adverse reaction occurred in 7 (6%) patients in the ZETIA co-administered with simvastatin group and in 2 (2%) patients in the simvastatin monotherapy group.</p> <p>During the trial, hepatic transaminase elevations (two consecutive</p>		Total-C	LDL-C	Apo B	Non-HDL C	TG*	HDL-C	Mean percent difference between treatment groups	-12%	-15%	-12%	-14%	-2%	+0.1%	95% Confidence Interval	(-15%, -9%)	(-18%, -12%)	(-15%, -9%)	(-17%, -11%)	(-9%, +4%)	(-3%, +3%)
	Total-C	LDL-C	Apo B	Non-HDL C	TG*	HDL-C																
Mean percent difference between treatment groups	-12%	-15%	-12%	-14%	-2%	+0.1%																
95% Confidence Interval	(-15%, -9%)	(-18%, -12%)	(-15%, -9%)	(-17%, -11%)	(-9%, +4%)	(-3%, +3%)																

	<p>measurements for ALT and/or AST\geq3 X ULN) occurred in four (3%) individuals in the ZETIA co-administered with simvastatin group and in two (2%) individuals in the simvastatin monotherapy group. Elevations of CPK (\geq10 X ULN) occurred in two (2%) individuals in the ZETIA co-administered with simvastatin group and in zero individuals in the simvastatin monotherapy group.</p> <p>In this limited controlled study, there was no significant effect on growth or sexual maturation in the adolescent boys or girls, or on menstrual cycle length in girls.</p> <p>Co-administration of ZETIA with simvastatin at doses greater than 40 mg/day has not been studied in adolescents. Also, ZETIA has not been studied in patients younger than 10 years of age or in premenarchal girls.</p> <p>Based on total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide), there are no pharmacokinetic differences between adolescents and adults. Pharmacokinetic data in the pediatric population <10 years of age are not available.</p>
英国SmPC ^{※2}	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>Efficacy and safety of Ezetrol in patients 6 to 10 years of age with heterozygous familial or non-familial hypercholesterolaemia have been evaluated in a 12-week placebo-controlled clinical trial. Effects of ezetimibe for treatment periods > 12 weeks have not been studied in this age group.</p> <p>Ezetrol has not been studied in patients younger than 6 years of age. Efficacy and safety of Ezetrol co-administered with simvastatin in patients 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia have been evaluated in a controlled clinical trial in adolescent boys (Tanner stage II or above) and in girls who were at least one year post-menarche.</p> <p>In this limited controlled study, there was generally no detectable effect on growth or sexual maturation in the adolescent boys or girls, or any effect on menstrual cycle length in girls. However, the effects of ezetimibe for a treatment period > 33 weeks on growth and sexual maturation have not been studied.</p> <p>The safety and efficacy of Ezetrol co-administered with doses of simvastatin above 40mg daily have not been studied in paediatric patients 10 to 17 years of age.</p> <p>The safety and efficacy of Ezetrol co-administered with simvastatin have not been studied in paediatric patients < 10 years of age.</p> <p>The long-term efficacy of therapy with Ezetrol in patients below 17 years of age to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been studied.</p>

※1 : <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=174e45e0-45bb-48b7-9e60-8f6cfc1d22bb>>
(2022年1月13日アクセス)

※2 : <<https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=%22Ezetimibe%22>>
(2022年1月13日アクセス)

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

製造販売元

Meファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFEM021303