2023年10月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号　872189

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「ニプロ」

Ezetimibe Tablets

剤形	錠剤（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
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・ 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：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社　医薬品情報室 TEL：0120-226-898　FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の電子添文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，「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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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．開発の経緯 …… 1
2．製品の治療学的特性 …… 1
3．製品の製剤学的特性 …… 1
4．適正使用に関して周知すべき特性 …… 1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 1
6．ＲＭＰの概要 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名 …… 3
2．一般名 …… 3
3．構造式又は示性式 …… 3
4．分子式及び分子量 …… 3
5．化学名（命名法）又は本質 …… 3
6．慣用名，別名，略号，記号番号 …… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質 …… 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 …… 4
3．有効成分の確認試験法，定量法 …… 4

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形 …… 5
2．製剤の組成 …… 5
3．添付溶解液の組成及び容量 …… 5
4．力価 …… 5
5．混入する可能性のある夾雑物 …… 6
6．製剤の各種条件下における安定性 …… 6
7．調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 8
9．溶出性 …… 8
10．容器・包装 …… 11
11．別途提供される資材類 …… 11
12．その他 …… 11

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果 …… 12
2．効能又は効果に関連する注意 …… 12
3．用法及び用量 …… 12
4．用法及び用量に関連する注意 …… 12
5．臨床成績 …… 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 15
2．薬理作用 …… 15

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移 …… 16
2．薬物速度論的パラメータ …… 19
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 …… 21
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 …… 22

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 …… 23
2．禁忌内容とその理由 …… 23
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 23
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 23
5．重要な基本的注意とその理由 …… 23
6．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 24
7．相互作用 …… 25
8．副作用 …… 26
9．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 27
10．過量投与 …… 28
11．適用上の注意 …… 28
12．その他の注意 …… 28

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験 …… 29
2．毒性試験 …… 29

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1．規制区分 …… 30
2．有効期間 …… 30

3. 包装状態での貯法 ····· 30
4. 取扱い上の注意 ····· 30
5. 患者向け資材 ····· 30
6. 同一成分・同効薬 ····· 30
7. 国際誕生年月日 ····· 30
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 ····· 30
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 ····· 31
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び
その内容 ····· 31
11. 再審査期間 ····· 31
12. 投薬期間制限に関する情報 ····· 31
13. 各種コード ····· 31
14. 保険給付上の注意 ····· 31

ＸＩ．文献

1. 引用文献 ····· 32
2. その他の参考文献 ····· 33

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況 ····· 34
2. 海外における臨床支援情報 ····· 34

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 ····· 35
2. その他の関連資料 ····· 37

〈略語表〉

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase:アラニンアミノトランスフェラーゼ(=GPT)
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（=GOT）
AUC	area under curve：吸収曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CK（CPK）	creatine kinase：クレアチンキナーゼ（creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ）
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450（シトクロム P450）
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase：γグルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HDL	high-density lipoprotein：高密度（高比重）リポ蛋白〔質〕
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymeA：3-ヒドロキシ-3 メチルグルタリルコエンザイム A
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
LDL	low-density lipoprotein：低密度リポ蛋白〔質〕
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画
TSH	thyroid-stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
$t_{1/2}$	消失半減期
Tmax	Time to reach maximum concentration in plasma：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り、本邦では2007年に上市されている。

1錠中にエゼチミブを10mg含有するエゼチミブ錠10mg「ニプロ」は、ニプロ㈱が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2020年2月に承認を取得、2020年6月に販売を開始した。

また、2022年1月に、「ホモ接合体性シトステロール血症」に対する「効能・効果」が追加承認された。

２．製品の治療学的特性

○エゼチミブは空腸に存在するコレステロールトランスポーターNiemann-Pick C1-Like 1（NPC1L1）蛋白を阻害してコレステロール吸収を抑制することにより、肝臓でのLDL受容体活性を増加させ、血清コレステロールを減少させる[1)]。

○臨床的には、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に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、過敏症、横紋筋融解症、肝機能障害（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

３．製品の製剤学的特性

○錠剤にインクジェット印刷により、一般名・含量・屋号が確認可能である。

○PTPシートの裏面に薬効「高脂血症治療剤」を表示した。

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	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	

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「ニプロ」

（２）洋　　名：Ezetimibe Tablets

（３）名称の由来：有効成分であるエゼチミブに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

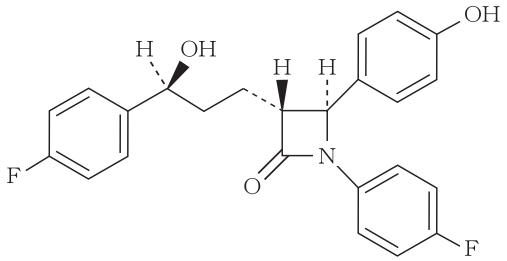
２．一般名

（１）和　名（命名法）：エゼチミブ（JAN）

（２）洋　名（命名法）：Ezetimibe（JAN）

（３）ステム（stem）：antihyperlipidaemics, acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors：-imibe

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）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

（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

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

旋光度［α］$^{20}_{D}$：－25.0～－30.0°　（乾燥後、0.5g、メタノール、50mL、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

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

定量法

液体クロマトグラフィー

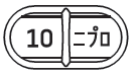
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

錠剤（素錠）

（２）製剤の外観及び性状

販　売　名	性　　状	外形・大きさ		
		直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
エゼチミブ錠 10mg「ニプロ」	白色の楕円形の割線入りの素錠			
		（長径）8.1 （短径）4.1	2.6	100

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

該当資料なし

（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	添　加　剤
エゼチミブ錠 10mg「ニプロ」	1 錠中 エゼチミブ 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、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、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

加速試験[2)]

試験条件：40±1℃、75±5%RH

PTP 包装 140 錠：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔（アルミピロー））

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色の楕円形の割線入りの素錠である）	適　合	適　合	適　合	適　合
確認試験	適　合	適　合	適　合	適　合
純度試験	適　合	適　合	適　合	適　合
水分	適　合	適　合	適　合	適　合
製剤均一性試験	適　合	－	－	適　合
溶出試験	適　合	－	－	適　合
含量（95.0～105.0%）	100.8～101.5	100.6～101.2	100.6～101.4	100.7～100.9

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤（シリカゲル）入り）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色の楕円形の割線入りの素錠である）	適　合	適　合	適　合	適　合
確認試験	適　合	適　合	適　合	適　合
純度試験	適　合	適　合	適　合	適　合
水分	適　合	適　合	適　合	適　合
製剤均一性試験	適　合	－	－	適　合
溶出試験	適　合	－	－	適　合
含量（95.0～105.0%）	100.8～101.5	100.1～100.4	100.7～101.4	100.8～101.3

(n=3)

長期保存試験[3)]

試験条件：25±2℃、60±5%RH

PTP 包装 140 錠：包装形態（ポリプロピレン、アルミ箔（アルミピロー））

項目及び規格	試験開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
性状（白色の楕円形の割線入りの素錠である）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	－	－	－	－	－	－	－	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.8～101.5	100.6～100.9	99.7～100.4	100.0～100.7	99.9～100.9	100.2～101.0	100.4～101.2	99.4～100.0	99.3～100.2

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤（シリカゲル）入り）

項目及び規格	試験開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
性状（白色の楕円形の割線入りの素錠である）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	－	－	－	－	－	－	－	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.8～101.5	100.6～101.3	100.6～101.3	100.7～101.5	100.6～101.1	100.2～100.8	100.3～101.0	100.2～101.0	100.1～100.5

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、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。

無包装状態での安定性[4)]

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性、【参考値】純度試験　類縁物質

『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）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH／ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 ［0.5 カ月］71→49N ［1 カ月］71→48N ［2 カ月］71→45N ［3 カ月］71→48N に低下（規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

溶出挙動における類似性[5)]

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」）

試験方法　　：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 ＝日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	37±0.5℃
		pH4.0 ＝薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 ＝日本薬局方溶出試験第 2 液		
		水		
		0.1w/v%ポリソルベート 80 添加 pH1.2		
		0.1w/v%ポリソルベート 80 添加 pH4.0		
		0.1w/v%ポリソルベート 80 添加 pH6.8		

判定基準　　：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

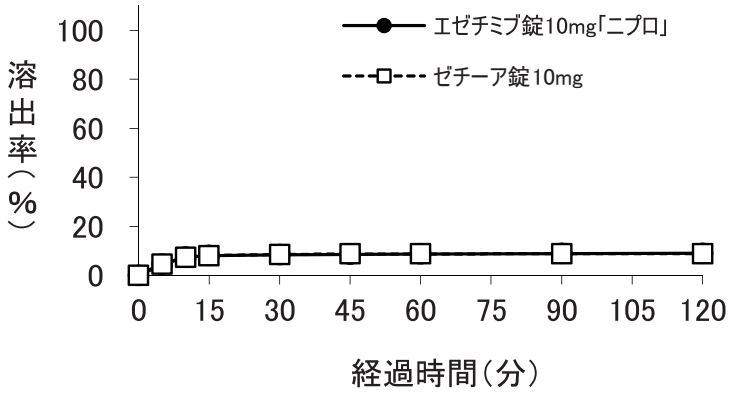
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

②標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

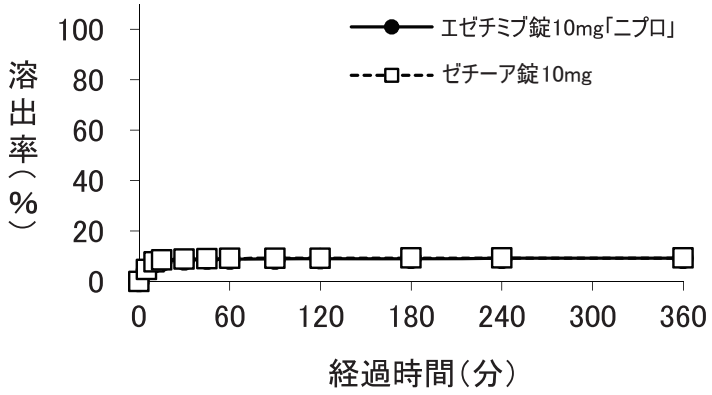
規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

試験結果　　：同等性試験ガイドラインに従ってエゼチミブ錠 10mg「ニプロ」とゼチーア錠 10mg の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

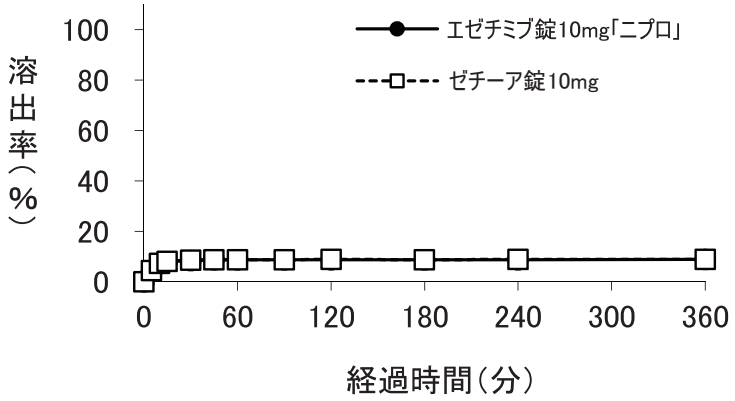
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



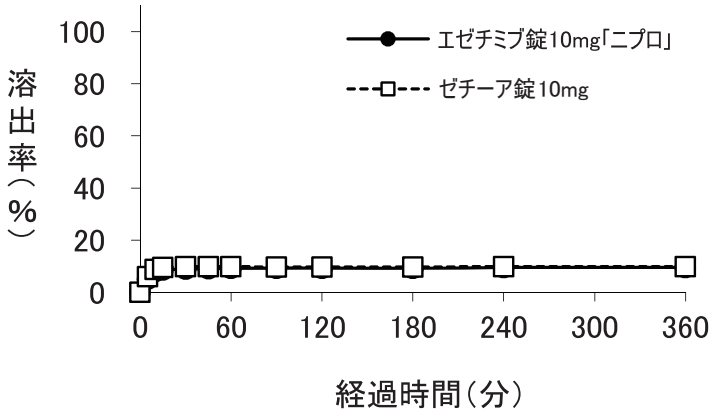
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



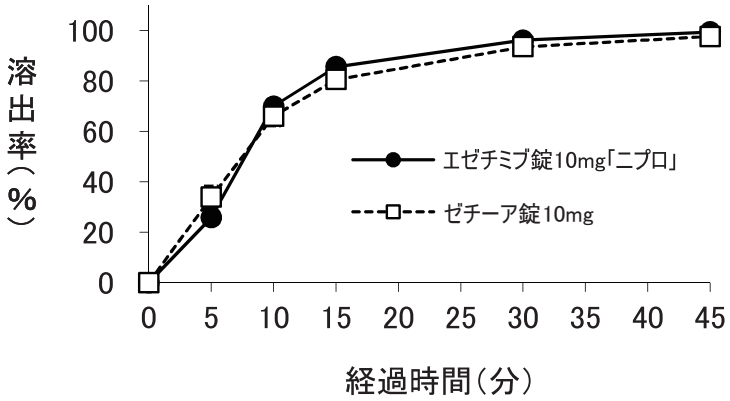
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



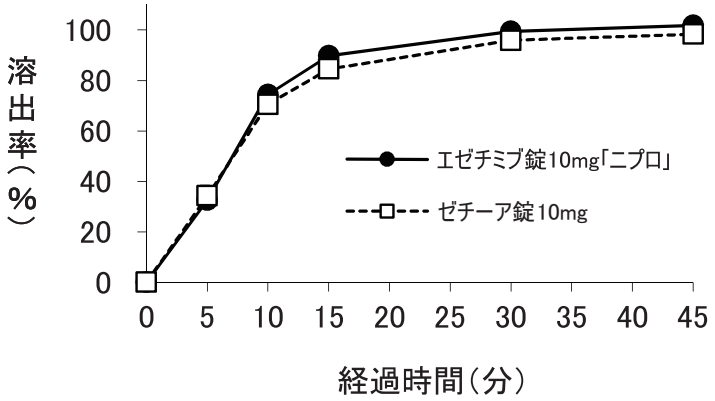
試験液 水 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



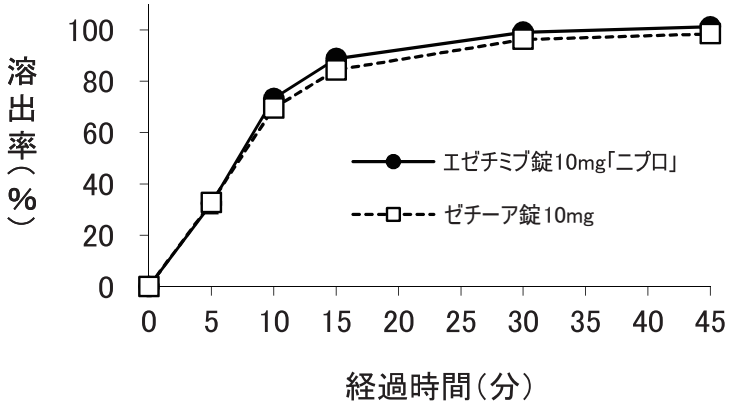
試験液 0.1w/v%ポリソルベート 80 添加 pH1.2 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



試験液 0.1w/v%ポリソルベート 80 添加 pH4.0 における平均溶出曲線（mean±S.D.、n=12）



試験液 0.1w/v%ポリソルベート 80 添加 pH6.8 における平均溶出曲線（mean±S.D.、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

該当資料なし

（２）包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

100 錠［瓶、バラ、乾燥剤（シリカゲル）入り］

140 錠［14 錠（PTP）×10］

500 錠［10 錠（PTP）×50］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレン

バラ包装

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

自動分包機への適合性確認試験[6)]

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

PROUD（YS-TR-200FDSⅡ-VC）において錠剤通過経路であるホッパー内に微粉の付着が認められたが問題ない程度であった。

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・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

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

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[7)]。

健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20[注3)]、40mg[注3)] 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[8)]。

注 3)本剤の承認用量は 1 日 1 回 10mg である。

（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〉

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[9]。

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〉

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[10]。

（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〉

1)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[11]。

2)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[12)]。

3) 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[13)]。

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[14)、15)]。

〈ホモ接合体性シトステロール血症〉

5) 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[16)、17)]。

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

該当資料なし

（７）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）、フィブラート系薬、ニコチン酸系薬、プロブコール、陰イオン交換樹脂、エイコサペンタエン（EPA）製剤　等

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[18)-21)]。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[22)-24)]。

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[25)]。

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[20)]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[26)-28)]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[18)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

1)血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ[20)]及びアカゲザル[21)]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。

2)粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ[18)、29)]を含む各種粥状動脈硬化モデル[19)]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

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[7)]。

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[注 1)]		
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%）

注 1)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

2)反復投与

健康成人男性（9 例）にエゼチミブ 20mg[注 3)] 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[30)]。

注 3)本剤の承認用量は 1 日 1 回 10mg である。

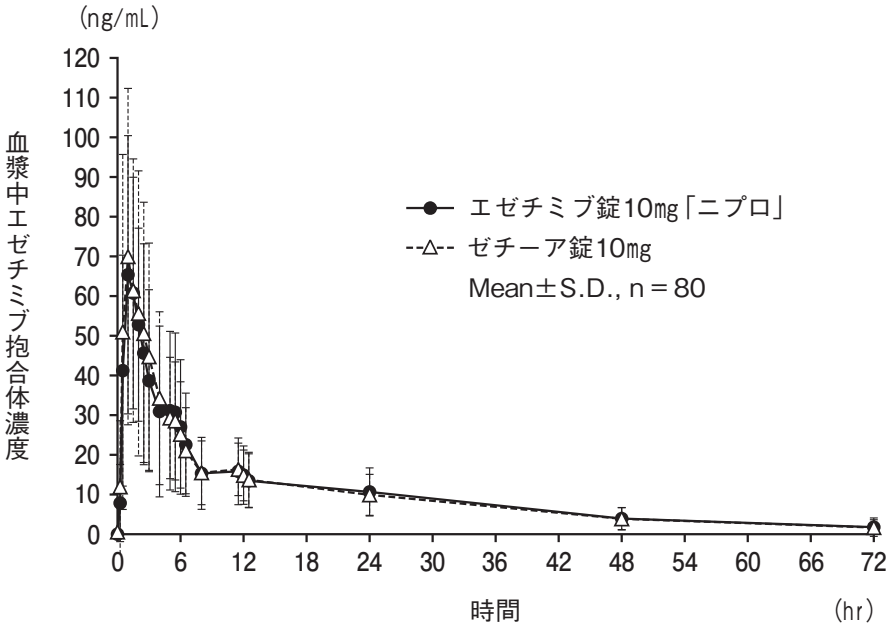
生物学的同等性試験[5)]

生物学的同等性試験ガイドライン

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

エゼチミブ錠 10mg「ニプロ」とゼチーア錠 10mg のそれぞれ 1 錠（エゼチミブとして 10mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中活性代謝物（エゼチミブ抱合体）濃度及び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（$AUC_{0\to72hr}$、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。

(1) エゼチミブ抱合体

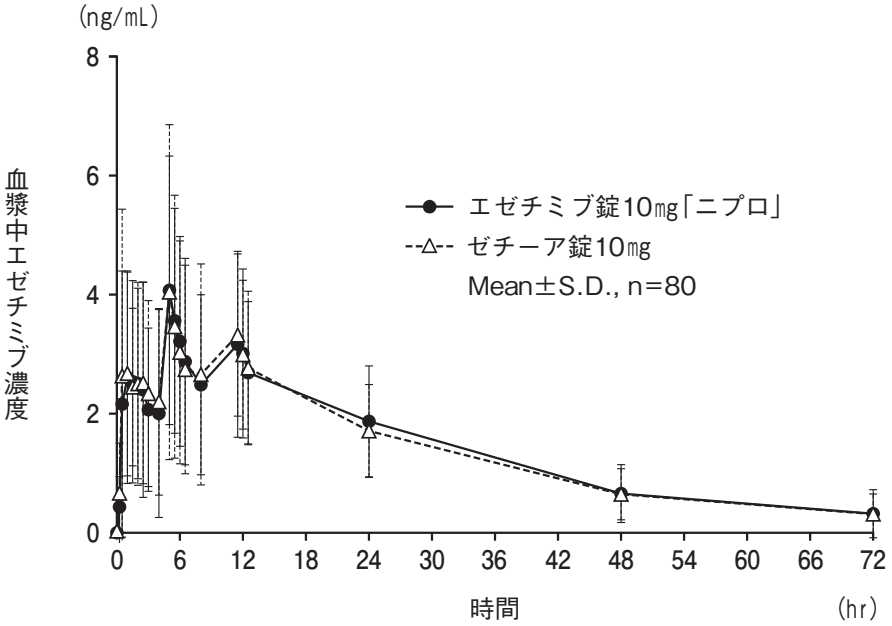


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to72hr}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エゼチミブ錠 10mg「ニプロ」	715.4± 309.6	81.072± 35.040	1.55± 1.03	24.54± 21.94
ゼチーア錠 10mg	714.0± 294.5	93.873± 42.717	1.61± 1.23	22.74± 13.79

(Mean±S.D.,n=80)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(2) エゼチミブ



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to72hr}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エゼチミブ錠 10mg 「ニプロ」	100.2± 41.4	5.470± 2.669	5.37± 3.99	21.66± 15.28
ゼチーア錠 10mg	99.0± 36.0	5.950± 2.933	5.36± 3.66	21.25± 14.13

(Mean±S.D.,n=80)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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) 食事による影響

「Ⅴ.治療に関する項目」の「5.（2）臨床薬理試験」の項を参照。

2) 併用薬の影響

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[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[32]。

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

健康成人単回経口投与

投与量	10mg(n=80)	
kel(1/hr)	エゼチミブ抱合体	エゼチミブ
	0.043±0.023	0.044±0.021

(Mean±S.D.)

（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

「Ⅴ.治療に関する項目」の「5.（2）臨床薬理試験」の項参照。

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

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。

（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

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ 99.5%～99.8%、^{3}H-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)、33)]。

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。

（２）代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種，寄与率

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7.相互作用」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 ^{14}C-エゼチミブカプセル 20mg[注3)] 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)、34)]。

注 3)本剤の承認用量は 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

活性代謝物（エゼチミブ抱合体）

７．排泄

尿・糞中排泄

健康成人男性（外国人 8 例）に ^{14}C-エゼチミブカプセル 20mg[注3)] 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[34)]。

健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20[注3)]、40mg[注3)] 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[8)]。

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）[34)、35)]。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{14}C-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[36)]。

注3)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

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

(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[37)]。

(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2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[38)、39)]。[9.3.2、9.3.3 参照]

表2　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[注2)]		
	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%）

注2)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

(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[40]。

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。

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

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3)]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4)]、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≧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[41]。［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≧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[42]。

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（75～150mg1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[43]。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[44]。健康成人（外国人12例）を対象として、エゼチミブ20mg[注3)]（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[45]。［10.2 参照］

注3)本剤の承認用量は1日1回10mgである。

注4)ピタバスタチン以外は外国人（LDLコレステロール値≧130mg/dL）を対象とした試験

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[46)、47)]。[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[48)]。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[49)]。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[50)]。[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

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12. その他の注意」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

（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「ニプロ」　　処方箋医薬品[注)]

有効成分：エゼチミブ　　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

２．有効期間

36 箇月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20．取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

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

その他患者向け資材：なし

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：ゼチーア錠 10mg（オルガノン＝ MSD ＝バイエル薬品）　他

同　効　薬：HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）、フィブラート系薬、ニコチン酸系薬、プロブコール、陰イオン交換樹脂、エイコサペンタエン（EPA）製剤　等

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　　：30200AMX00160000

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

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」の追加

一部変更承認年月日：2022 年 1 月 26 日

〈効能・効果〉「ホモ接合体性シトステロール血症」の追加

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。

〈参考〉

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5.重要な基本的注意とその理由」の項を参照。

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「ニプロ」	2189018F1191	2189018F1191	128064701	622806401

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1)田中千賀子 他編集：NEW 薬理学、改訂第７版：p.541、南江堂

2)ニプロ㈱社内資料：安定性（加速）試験

3)ニプロ㈱社内資料：安定性（長期保存）試験

4)ニプロ㈱社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験

5)ニプロ㈱社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験

6)ニプロ㈱社内資料：自動分包機への適合性確認試験

7)三上洋 他：臨床医薬. 2007；23：417-425（L20201384）

8)深瀬広幸 他：臨床医薬. 2007；23：397-406（L20201386）

9)齋藤康 他：臨床医薬. 2007；23：493-522（L20201394）

10)山田信博 他：臨床医薬. 2007；23：523-554（L20201395）

11)朔啓二郎 他：臨床医薬. 2007；23：555-570（L20201396）

12)Yamamoto A, et al.：Atherosclerosis. 2006；186：126-131（L20201397）

13)清野弘明 他：臨床医薬. 2007；23：571-588（L20201398）

14)Gagné C, et al.：Circulation. 2002；105：2469-2475（L20201399）

15)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、CTD2.7.6.4.1.1.2）（L20210511）

16)Salen G, et al.：Circulation. 2004；109：966-971（L20201400）

17)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、CTD2.7.6.4.1.1.3）（L20210512）

18)薬理試験（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.2.1）（L20201401）

19)Davis HR Jr, et al.:Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:2032-2038(L20201402)

20)Davis HR Jr, et al.：Metabolism. 2001；50：1234-1241（L20201403）

21)van Heek M, et al.：Eur J Pharmacol. 2001；415：79-84（L20201339）

22)Altmann SW, et al.：Science. 2004；303：1201-1204（L20201405）

23)Davis HR Jr, et al.：J Biol Chem. 2004；279：33586-33592（L20201406）

24)Garcia-Calvo M, et al.：Proc Natl Acad Sci USA. 2005；102：8132-8137（L20201407）

25)Sudhop T, et al.：Circulation. 2002；106：1943-1948（L20201408）

26)Davidson MH, et al.：J Am Coll Cardiol. 2002；40：2125-2134（L20201409）

27)Melani L, et al.：Eur Heart J. 2003；24：717-728（L20201410）

28)Ballantyne CM, et al.：Circulation. 2003；107：2409-2415（L20201411）

29)効力を裏付ける試験（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.2.2）（L20210513）

30)深瀬広幸 他：臨床医薬. 2007；23：407-415（L20201385）

31)Kosoglou T, et al. ：Clin Pharmacokinet. 2005；44：467-494（L20201387）

32)制酸剤との相互作用（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2）（L20201390）

33)血漿蛋白結合（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.2）（L20210508）

34)Patrick JE, et al. : Drug Metab Dispos. 2002 ; 30 : 430-437 (L20201388)
35)^{14}C-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、CTD2.7.2.2.4.1）(L20210509)
36)胆汁中排泄（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.4.6）(L20201389)
37)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、CTD2.7.2.2）(L20201390)
38)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、CTD2.7.2.2）(L20201390)
39)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、CTD2.7.2.5）(L20210510)
40)三上洋 他：臨床医薬. 2007 ; 23 : 427-435 (L20201391)
41)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、CTD2.7.2.2)(L20201390)
42)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、CTD2.7.2.2）(L20201390)
43)Bergman AJ, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 : 328-336 (L20201392)
44)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、CTD2.7.2.2）(L20201390)
45)Bergman AJ, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 : 321-327 (L20201393)
46)Farnier M, et al. : Eur Heart J. 2005 ; 26 : 897-905 (L20201381)
47)McKenney JM, et al. : J Am Coll Cardiol. 2006 ; 47 : 1584-1587 (L20201382)
48)肝臓・胆汁への影響（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.8）(L20201383)
49)毒性試験（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.3）(L20201717)
50)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、CTD2.6.6.8)(L20201383)
51)ニプロ㈱社内資料：安定性（粉砕後の安定性）試験
52)ニプロ㈱社内資料：簡易懸濁法試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当しない

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、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。

	分類
オーストラリアの分類 （Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	B3（2021年）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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。

（掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

（１）粉砕

粉砕後の安定性[51)]

試験項目：外観、含量　残存率（%）

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	0.5 カ月後	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ 遮光・気密 容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 （%）	100.0	100.0	99.9	99.8	100.0
湿度	75±5%RH ／25±2℃ 遮光・開放	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 （%）	100.0	99.9	100.2	99.2	100.6

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・気密 容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率（%）	100.0	99.9	100.4

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[52)]

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤１個を入れてプランジャーを戻し、水（約 55℃）20mL を吸い取り、5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

得られた懸濁液を経管栄養用チューブ（8Fr. チューブ）の注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

繰り返し数は 1 回とした。

また、参考値として懸濁液の pH の測定を行った。

試験条件：

【水（約 55℃）】

錠剤 1 個を水（約 55℃）20mL に入れ、5 分間放置後に撹拌したときの崩壊状況を確認した。崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行い、崩壊状況を確認した。

○：投与可能。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外。

【破壊→水（約 55℃）】

錠剤 1 個を破壊した後に、水（約 55℃）20mL に入れ、5 分間または 10 分間放置後に撹拌したときの崩壊状況を確認した。

○：完全崩壊またはシリンジに吸い取り可能。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

×：投与困難。

－：安定性により破壊できない錠剤。

判定方法:

適 1 ：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 2 ：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブを通過する。

適 3 ：投与直前にコーティング破壊を行えば使用可能。

条 1 ：条件付通過。チューブサイズにより通過の状況が異なる。

条 2 ：条件付通過。腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能。

条 3 ：条件付通過。

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない。

試験結果

試験条件		時間	外観	判定	
8Fr. チューブ	水 （約 55℃）	5 分	崩壊・懸濁した。 【参考】崩壊後 pH6. 98	○	適 1

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版（株）じほう」、「簡易懸濁法マニュアル（株）じほう」に準じて実施。

２．その他の関連資料

該当資料なし

ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号

2310PI-2B