

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2013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 ・発売年月日	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 発売年月日：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：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2020年3月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013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	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	20
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	21
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	21
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	21
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	22
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	23
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	23
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	1. 規制区分	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	2. 有効期間又は使用期限	24
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	24
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	24
11. 力価	8	7. 容器の材質	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	25
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	25
1. 効能又は効果	10	12. 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
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	25
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	25
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	25
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	13	1. 引用文献	26
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	26
3. 吸収	15	XII. 参考資料	27
4. 分布	15	1. 主な外国での発売状況	27
5. 代謝	16	2. 海外における臨床支援情報	27
6. 排泄	16	XIII. 備考	27
7. トランスポーターに関する情報	17	その他の関連資料	27
8. 透析等による除去率	17		

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・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。
- 2) PTPシートは錠剤印字が見える包装である。
- 3) 本剤の使用期限は3年である。
- 4) 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⁾
- 5) 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(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

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)

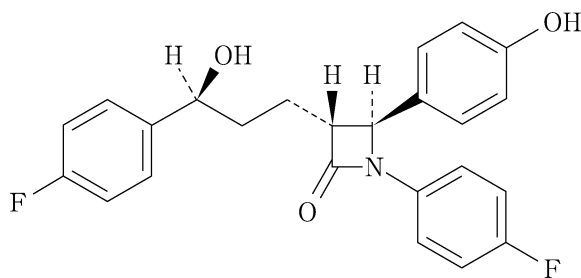
2) 洋名(命名法)

Ezetimibe(JAN、INN)

3) ステム

-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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

7. CAS登録番号
163222-33-1


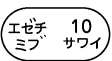
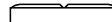
Ⅲ. 有効成分に関する項目

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°C²⁾
- 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
- 1) 紫外可視吸光度測定法
2) 赤外吸収スペクトル測定法
4. 有効成分の定量法
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、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
エゼチミブ錠10mg 「サワイ」	割線入り素錠	 8.0×4.0	 約90	 2.5	白色

2) 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。

3) 識別コード

エゼチミブ 10 サワイ

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中にエゼチミブ10mgを含有する。

2) 添加物

添加物として、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を含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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蛍光ランプ(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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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	

【結果及び考察】

<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。

<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。

<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。

<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。

<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。

<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。

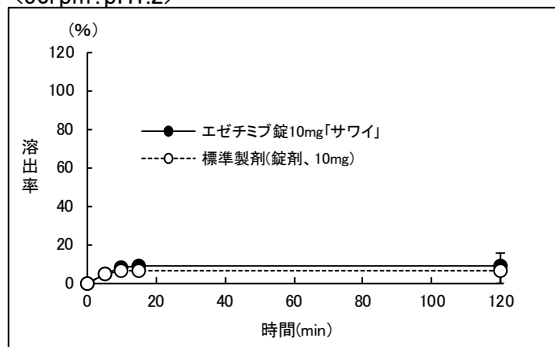
<50rpm : pH6. 8ポリソルベート 80 0. 1% (W/V) 添加>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

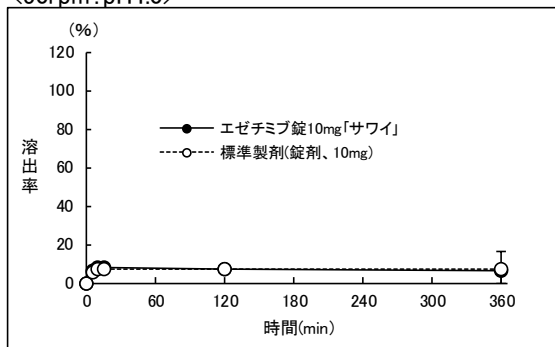
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

<50rpm : pH1.2>

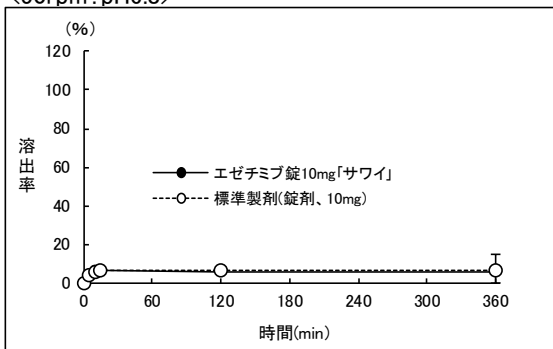


<50rpm : pH4.0>

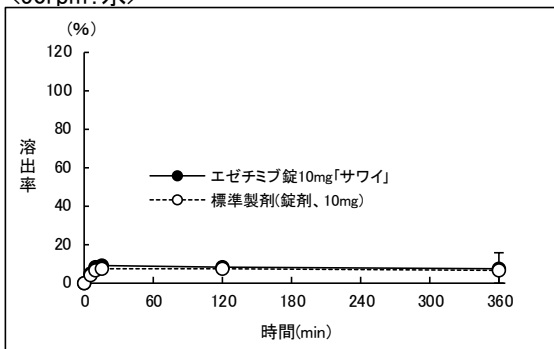


IV. 製剤に関する項目

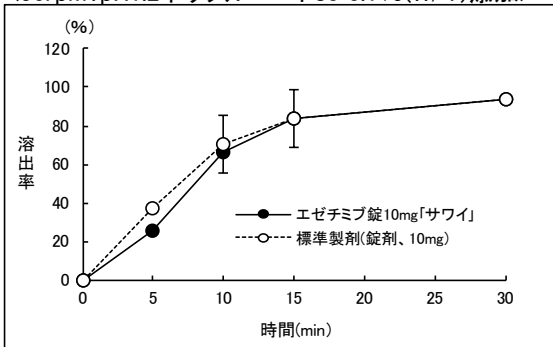
<50rpm : pH6.8>



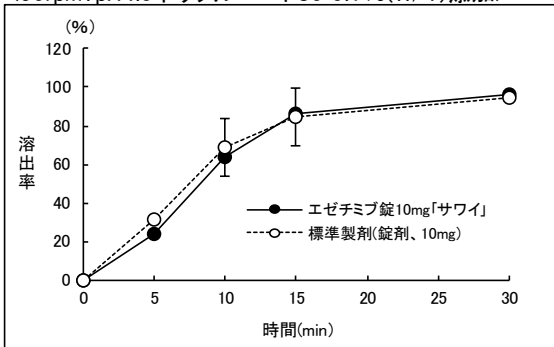
<50rpm : 水>



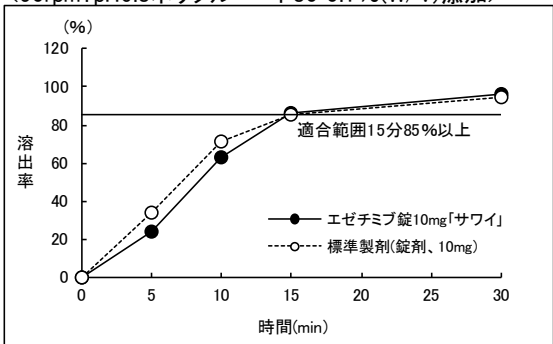
<50rpm : pH1.2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<50rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<50rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



([] : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法
 該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法
 1) 液体クロマトグラフィー
 2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法
 液体クロマトグラフィー

11. 力価
 該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
 該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
 該当資料なし

14. 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

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 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であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 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。

2. 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。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

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……………
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

エゼチミブは小腸にある輸送タンパクのNiemann-Pick C 1-Like 1 (NPC 1 L 1)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) 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

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・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. - 1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>^{6, 7)}

「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。

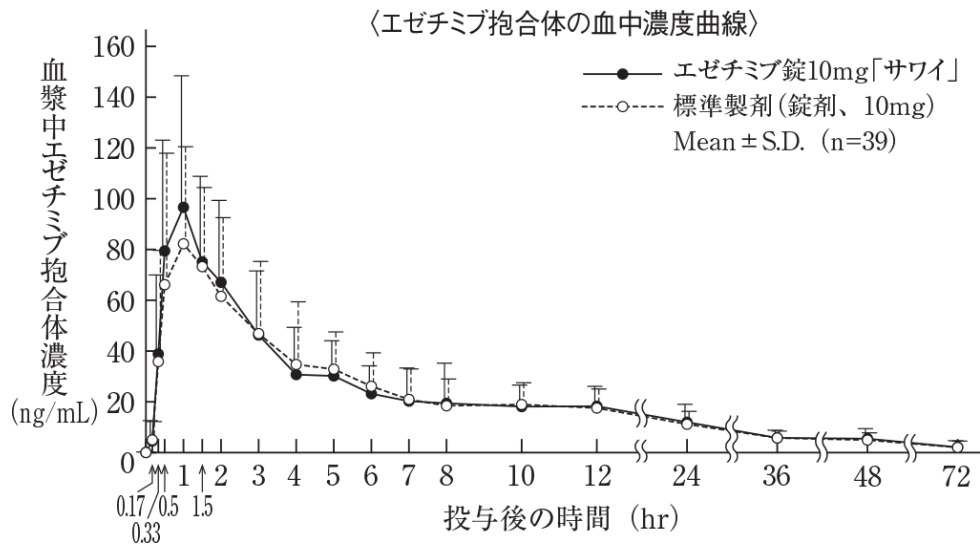
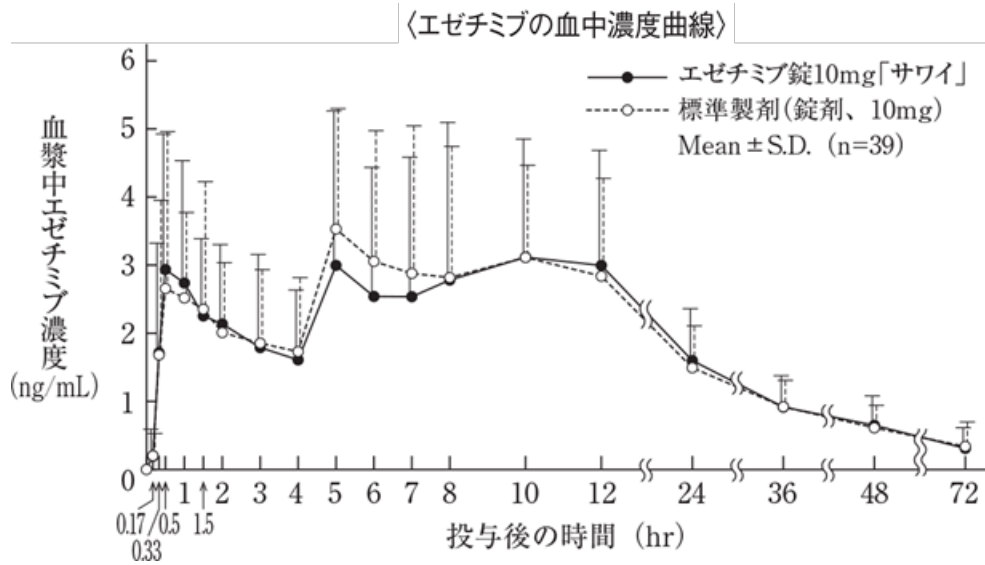
採血時点	0、0.17、0.33、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48、72hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法

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
	標準製剤 (錠剤、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
	標準製剤 (錠剤、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))

VII. 薬物動態に関する項目



		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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

4) 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^{6, 7)}

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

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

エゼチミブ : 99.5~99.8%⁸⁾

エゼチミブ抱合体 : 87.8~92.0%⁸⁾

3. 吸収

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⁾

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

小腸または肝臓で代謝される。⁸⁾

主要代謝経路はグルクロン酸抱合であり、生体内でCYPが関与する代謝は受けない。⁸⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

VII. -5. -1) 参照

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⁾

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

腸肝循環を伴う胆汁排泄による糞中排泄。⁸⁾

2) 排泄率

糞便中に78%が主に未変化体として回収される。⁸⁾

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 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。⁸⁾

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……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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(「重要な基本的注意」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

5. 慎重投与内容とその理由……………

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) シクロスポリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 2) 肝機能障害のある患者
- 3) 糖尿病患者〔空腹時血糖の上昇が報告されている。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 3) 本剤は中等度又は重度の肝機能障害を有する患者には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。〕
- 4) 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、「使用上の注意」の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、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。

- 5) フィブレート系薬剤との併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。[フィブレート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。] (「その他の注意」1) 及び2)の項参照]
- 6) 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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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	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	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
クマリン系抗凝血剤 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

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 重大な副作用(頻度不明)
- (1) 過敏症：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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (2) 横紋筋融解症：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、ミオパシーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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。特に、本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3)肝機能障害: AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等を伴う肝機能障害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。

3) その他の副作用

2) その他の副作用		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(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、AST(GOT)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(CPK)上昇、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

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用
 1) 重大な副作用(頻度不明)
 (1)過敏症: 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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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た場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 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及び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。
- 2) 授乳中の女性には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。[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。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

15. その他の注意

- 1) 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。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。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。
- 2) 複合型高脂血症患者を対象に本剤とフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験(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。CPK上昇(基準値上限の10倍を超える)については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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

16. その他.....

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) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) 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) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) 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—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

VIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

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

7. 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

8. 同一成分・同効薬
 同一成分：ゼチーア錠10mg
 同効薬：なし

9. 国際誕生年月日
 該当しない

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

11. 薬価基準収載年月日
 2020年6月19日

12. 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
 該当しない

13. 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

14. 再審査期間
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 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。

16. 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

17. 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) 渡辺紀他, 診療と新薬, **57**(4), 323(2020).
 - 7) 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」
 - 8) 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.
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

その他の関連資料

