

# 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（一部 2018 に準拠）

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

処方箋医薬品

## エゼチミブ錠 10mg「DSEP」

### EZETIMIBE TABLETS「DSEP」

エゼチミブ錠

剤形	錠剤（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	エゼチミブ錠 10mg「DSEP」：1錠中エゼチミブ 10mg を含有
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：2019年8月15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：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本 IF は 2020 年 10 月改訂（第 1 版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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。
- ② IF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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	21
1. 開発の経緯	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
2. 製品の治療学的特性	1	4. 吸 収	21
3. 製品の製剤学的特性	1	5. 分 布	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	6. 代 謝	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	7. 排 泄	26
6. RMPの概要	2	8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26	10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26	11. その他	26
II. 名称に関する項目	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 販売名	3	1. 警告内容とその理由	27
2. 一般名	3	2. 禁忌内容とその理由	27
3. 構造式又は示性式	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 分子式及び分子量	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 化学名（命名法）	3	5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. CAS登録番号	3	7. 相互作用	30
III. 有効成分に関する項目	4	8. 副作用	31
1. 物理化学的性質	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	10. 過量投与	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	11. 適用上の注意	37
IV. 製剤に関する項目	6	12. その他の注意	37
1. 剤 形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	39
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 毒性試験	40
4. 力価	6	X. 管理的事項に関する項目	42
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 規制区分	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 有効期間	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 包装状態での貯法	42
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	4. 取扱い上の注意点	42
9. 溶出性	7	5. 患者向け資材	42
10. 容器・包装	7	6. 同一成分・同効薬	42
11. 別途提供される資材類	7	7. 国際誕生年月日	42
12. その他	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	42
V. 治療に関する項目	8	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	42
1. 効能又は効果	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
2. 効能又は効果に関連する注意	8	11. 再審査期間	42
3. 用法及び用量	8	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
4. 用法及び用量に関連する注意	8	13. 各種コード	43
5. 臨床成績	9	14. 保険給付上の注意	43
VI. 薬効薬理に関する項目	14	XI. 文 献	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14		
2. 薬理作用	14		
VII. 薬物動態に関する項目	17		
1. 血中濃度の推移	17		

1. 引用文献 .....	44	2. 海外における臨床支援情報 .....	45
2. その他の参考文献 .....	44		
XII. 参考資料 .....	45	XIII. 備 考 .....	46
1. 主な外国での発売状況 .....	45	その他の関連資料 .....	46

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
HDL	High Density Lipoprotein	高比重のリポタンパク質
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
IC <sub>50</sub>	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	試験管内などの人工的に構成された条件下
<i>in vivo</i>	<i>in vivo</i>	人為的にコントロールされていない条件下
INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間-国際標準化比
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重のリポタンパク質
LDPE	Low Density Polyethylene	低密度ポリエチレン
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like1	—
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
t <sub>1/2</sub>	Biological half-life	血中（濃度）半減期、消失半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
γ - GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ - グルタミルトランスぺプチターゼ

—：該当する表記なし

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

小腸上部の刷子縁膜上に存在する Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) がコレステロールの吸収に関与する蛋白質 (コレステロールトランスポーター) として機能することが世界で初めて解明され、エゼチミブがこの NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害することにより、小腸からの胆汁性及び食事性コレステロールの吸収を低下させることが確認された。

エゼチミブは、小腸における胆汁性及び食事性コレステロールの吸収を選択的に阻害し、血中コレステロールを低下させることにより、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対して効果が認められて、本邦においては 2007 年 6 月より臨床使用されている。

エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」は、米国シェリング・プラウ社 (現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A) により創製された世界初の小腸コレステロールトランスポーター阻害剤で、オルガノン株式会社が製造販売しているゼチーア®錠 10mg と原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして、第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2019 年 8 月に承認を取得し、2020 年 6 月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 小腸における胆汁性及び食事性コレステロールの吸収を選択的に阻害することにより、血中コレステロールを低下させる 1 日 1 回投与の高脂血症治療剤である。
- (2) 本剤は本邦初のゼチーア®錠 10mg のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) であり、原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一である。
- (3) 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。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はゼチーア®錠 10mg と同一である。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に GS1 データバーを表示している。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、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

(2020 年 5 月 1 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 「DSEP」

## (2)洋名

EZETIMIBE TABLETS 10mg 「DSEP」

## (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

## 2. 一般名

## (1)和名(命名法)

エゼチミブ (JAN)

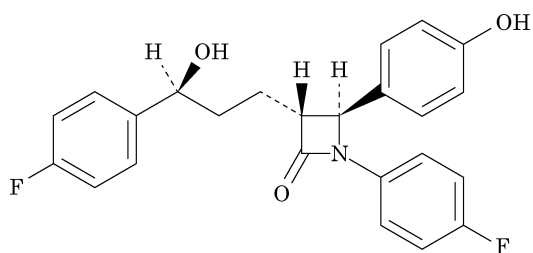
## (2)洋名(命名法)

Ezetimibe (JAN)

## (3)ステム

脂質異常症治療薬：-imibe

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：409.4

## 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

該当しない

## 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

(2) 溶解性

メタノール、エタノール(99.5)又は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、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

相対湿度の上昇に伴い、吸湿量は増加した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 163℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.75

(6) 分配係数

エゼチミブは有機層へ分配された（logP=4.5）。

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-25.0～-30.0°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

安定性試験		保存条件	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	暗所	36 ヶ月	二重の LDPE 袋 <sup>*</sup> ／金属缶	水分増加 粒子径増加
加速試験		40℃ 75%RH	暗所	6 ヶ月	二重の LDPE 袋 <sup>*</sup> ／金属缶	水分増加 粒子径増加
中間的試験		30℃ 60%RH	暗所	12 ヶ月	二重の LDPE 袋 <sup>*</sup> ／金属缶	粒子径増加
苛酷試験	加温	50℃ 湿度なりゆき	暗所	3 ヶ月	二重の LDPE 袋 <sup>*</sup> ／金属缶	粒子径増加
	加湿	25℃ 75%RH	暗所	3 ヶ月	シャーレ（開放）	水分増加 粒子径増加
	光	温度なりゆき 湿度なりゆき	白色蛍光 近紫外蛍光	120 万 Lux・hr 215W・hr/m <sup>2</sup>	シャーレ	変化なし

※：低密度ポリエチレン（LDPE）の袋間にシリカゲル乾燥剤入り

(2) 主な分解生成物

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：

(1) 赤外吸収スペクトル

(2) キラル液体クロマトグラフィー

定 量 法：

高速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

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エゼチミブ錠 10mg「DSEP」	1錠中 エゼチミブ 10mg	素錠 (割線入)	白色			
				8.1(長径) 4.1(短径)	2.4	100

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

EP ez

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

エゼチミブ錠 10mg「DSEP」：1錠中にエゼチミブ 10mg を含有

## (2) 添加物

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

## (3) その他

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. カ 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

異性体（ジアステレオマー）

ケト誘導体

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

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、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エゼチミブ錠 10mg「DSEP」は通常の市場流通下において 2 年 10 ヶ月間安定であることが確認された。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	36 ヶ月	PTP 包装	水分の増加
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	6 ヶ月	PTP 包装	性状の変化、水分の増加 摩損度の増加、硬度の低下
中間的試験	30℃ 60%RH 暗所	15 ヶ月	PTP 包装	水分の増加
苛酷試験	40℃ 湿度なりゆき 暗所	3 ヶ月	無包装	変化なし
	25℃ 75%RH 暗所	3 ヶ月	無包装	硬度の低下
	温度・湿度なりゆき 白色蛍光、近紫外蛍光	120 万 Lux・hr 200w・h/m <sup>2</sup>	無包装	変化なし

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 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

【方法】日局溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム・酢酸ナトリウム液

【規格】30 分間 85%以上

## 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

エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」：（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

P T P包装：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

化粧箱：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

## 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 適応の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

#### 解説：

5.1 本剤の効能・効果は「高コレステロール血症」、「家族性高コレステロール血症」、「ホモ接合体性シトステロール血症」である。他の疾患や薬剤の投与により二次的にコレステロールの上昇を認める場合があるが、そのような場合には原因疾患の治療を優先する必要がある。

5.2 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。

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

### 3. 用法及び用量

#### 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。

#### 設定経緯・根拠：

朝、昼、夕食後のいずれでも時期を選ばず服用が可能である。

被験者背景がほぼ等しい 4 試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、糖代謝試験、長期試験）においてエゼチミブ 10mg を 1 日 1 回投与した患者のデータを併合し、朝食後、昼食後及び夕食後服用別で解析した結果、LDL-C 変化率に対する服用時間の影響は認められず、また朝食後服用患者及び夕食後服用患者では副作用発現率はほぼ同等であった。

### 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

臨床試験（評価資料）一覧

試験名	対象	投与方法	投与期間
<b>薬物動態試験</b>			
第 I 相単回投与試験	健康成人又は高脂血症患者 (男性)	食事開始後 30 分 本剤 10、20、40mg (n=6/群) プラセボ (n=9)	単回
第 I 相反復投与試験	健康成人又は高脂血症患者 (男性)	1 日 1 回食直前投与 本剤 20mg (n=9)、プラセボ (n=3)	14 日間
食事効果試験 (最終製剤)	健康成人 (男性)	空腹時又は食後 30 分投与 2×2 クロスオーバー 本剤 10mg (n=23)	単回 (×2 回)
高齢者 PK 試験	高齢者・非高齢者 (男性)	1 日 1 回本剤 10mg (n=24) 第 1 日から第 9 日まで食後 30 分以内、 第 10 日は空腹時投与	10 日間
<b>用量設定試験</b>			
第 I 相臨床薬理試験	高脂血症以外に疾患を有さない 成人男性	1 日 1 回本剤 0.25、1、10mg (n=10/群) プラセボ (n=10)	4 週間
第 II 相試験	高コレステロール血症患者	1 日 1 回本剤 5mg (n=35)、10mg (n=32)、20mg (n=35)、プラセボ (n=36)	12 週間
<b>効能・効果を裏付ける試験</b>			
コレステミドとの比較試験	高コレステロール血症患者	1 日 1 回本剤 10mg (n=119) 1 回 1.5g、1 日 2 回コレステミド 3g (n=116)	12 週間
糖代謝試験	高コレステロール血症を伴う 2 型糖尿病患者	1 日 1 回本剤 10mg (n=30)	12 週間
長期投与試験	高コレステロール血症患者	1 日 1 回本剤 10mg (n=179) 効果不足の場合スタチンの併用可	52 週間
重症高コレステロール血症 対象試験	重症高コレステロール血症患者 (ヘテロ接合体性 FH を含む)	1 日 1 回本剤 10mg+スタチン (n=40)	12 週間
ホモ接合体性 FH 対象試験	ホモ接合体性 FH 患者	1 日 1 回本剤 10mg+スタチン (n=6)	12 週間
海外長期投与試験	原発性高コレステロール血症患者	1 日 1 回本剤 10mg (n=1624) 効果不足の場合スタチンの併用可	約 24 ヶ月
海外ホモ接合体性 FH 対象 試験	ホモ接合体性 FH 患者	1 日 1 回 本剤 10mg+スタチン 40mg (n=16) 本剤 10mg+スタチン 80mg (n=17) スタチン 80mg (n=17)	12 週間
海外ホモ接合体性シトステ ロール血症対象試験	ホモ接合体性シトステロール血症 患者	1 日 1 回 本剤 10mg (n=30)、プラセボ (n=7)	8 週間

※：スタチン：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

(2) 臨床効果<sup>3) 4) 5) 6)</sup>

高コレステロール血症患者 317 例を対象にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 1 日 1 回食後に 12 週～52 週間投与した各種臨床試験における集計成績において、優れた血清脂質改善効果が認められた。エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」単独投与時の LDL コレステロール変化率は-17.2%、総コレステロール変化率 (312 例) は-13.1%であり、投与前値に対し有意な低下が認められた。トリグリセリド変化率 (312 例) は-1.3%であったが、投与前高値 (150mg/dL 以上) の症例 (107 例) を抽出するとトリグリセリド変化率は-16.6%となり、優位な低下が認められた。HDL コレステロール変化率 (312 例) は+5.2%であり、有意な増加が確認され、更にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」投与前に HDL コレステロール低値 (40mg/dL 未満) の症例 (22 例) では 16.5%の増加が認められた。

## (3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験<sup>7)</sup>

健康成人男性又は高脂血症以外に明らかな疾患を有しない成人男性 27 例を対象に、プラセボ (n=9) もしくはエゼチミブ錠「DSEP」 (n=6) 10mg、20mg<sup>\*</sup>又は 40mg<sup>\*</sup>を食後に単回経口投与して安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、40mg<sup>\*</sup>群の 1 例に咽頭痛、その他の 1 例に水様便が認められた以外、いずれの検査値にも臨床安全性に問題となる所見は認められず、良好な忍容性を示し、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ついても、投与量に応じた C<sub>max</sub> 及び AUC の上昇が認められた。

※：20mg、40mg は承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

2) 反復投与試験<sup>8)</sup>

健康成人男性又は高脂血症以外に明らかな疾患を有しない成人男性 12 例 (うちプラセボ 3 例) を対象に、エゼチミブ錠「DSEP」 20mg<sup>\*</sup>を 1 日 1 回朝食直前に 14 日間反復経口投与して安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、臨床安全性に問題となる所見は認められず、良好な忍容性を示し、血漿中濃度は投与 3 日目までに定常状態に達することが確認された。

※：20mg は承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 探索的試験<sup>9)</sup>

## 臨床薬理試験

高脂血症以外に明らかな疾患を有しない成人男性 40 例を対象に、プラセボ又はエゼチミブ錠「DSEP」 0.25mg、1mg 又は 10mg を 1 日 1 回朝食直前に 4 週間投与し、血清脂質の変化の用量反応性及び安全性を検討した。

その結果、臨床安全性に問題となる所見は認められなかった。有効性は、エゼチミブ錠「DSEP」 0.25～10mg で LDL コレステロール変化率は-9.5～-20.9%と有意な低下が認められ、投与量と低下率の大きさには用量相関性が示唆された。

## (5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験<sup>3)</sup>

高コレステロール血症患者 138 例を対象に、プラセボ、エゼチミブ錠「DSEP」 5mg、10mg 又は 20mg<sup>\*</sup>を 1 日 1 回食後に 12 週間投与し、血清脂質の変化の用量反応性及び安全性を検討した。

その結果、臨床安全性に問題となる所見は認められなかった。また、プラセボ、エゼチミブ錠「DSEP」 5mg、10mg 又は 20mg<sup>\*</sup>の LDL コレステロール変化率は、それぞれ-2.3%、-14.9%、-18.1%及び-19.2%であり、エゼチミブ錠「DSEP」 5～20mg<sup>\*</sup>はプラセボに比し、いずれの用量でも有意な LDL コレステロール低下効果を示した。以上の結果からエゼチミブ錠「DSEP」の用法・用量を「1 日 1 回 10mg」と設定した。

※：20mg は承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

2) 比較試験<sup>4)</sup>

高コレステロール血症患者 235 例を対象として、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」 (1 日 1 回食後) 又は対照薬 (コレステミド 1.5g、1 日 2 回朝夕食前) を二重盲検並行群間比較法にて 12 週間投与したところ、有効性解析対象 100 例において 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、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」の有用性が認められた。エゼチミブ錠「DSEP」の副作用発現率は 18.6% (22/118 例) であり、対照薬 35.3% (41/116 例) で群間の差の 95%信頼区間は-27.88%～-5.52%であった。



## 3) 安全性試験

長期投与試験<sup>5)</sup>

高コレステロール血症患者 178 例を対象として、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」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、長期投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」単独投与終了時の 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。投与開始後 4~52 週の LDL コレステロール変化率は-21.6%~-16.9%の範囲にあり、投与期間の延長に伴う作用の減弱は認められなかった。また、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」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。副作用の発現率は 41.0% (73/178 例) で、関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は 16.3% (29/178 例) であった。投与期間の延長に伴い特に発現率が増加した有害事象はなく、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用することにより有害事象の程度が悪化することはなかった。エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」投与で 1 例に重篤な副作用（血中 CPK 増加）が発現した。投与前 2670IU/L から 3 日後は 4051IU/L となり、入院加療を行った。

## 4) 患者・病態別試験

## i) 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臨床試験

10)

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）にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 12 週間投与した。HMG-CoA 還元酵素阻害剤を服用時の 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、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を併用投与することにより、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を服用している状態からさらに 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。

ii) 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臨床試験<sup>11) 12)</sup>

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 例にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 12 週間追加投与した結果、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。また、海外臨床試験でも 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錠 10mg 「DSEP」を追加投与した結果、LDL コレステロール及び総コレステロールはさらに低下した（外国人データ）。

iii) ホモ接合体性シトステロール血症患者に対する臨床試験（外国人データ）<sup>13)</sup>

ホモ接合体性シトステロール血症患者にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」（30 例）又はプラセボ（7 例）を二重盲検群間比較により 8 週間投与した結果、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」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。

iv) 糖代謝に及ぼす影響検討試験<sup>6)</sup>

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 例にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 12 週間投与した結果、LDL コレステロールは 15.1%、総コレステロールは 13.9%、トリグリセリドは 14.0%低下し、HDL コレステロールは 9.7%上昇と血清脂質の改善が認められた。副作用発現率は 30.0% (9/30 例) であり、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。

## v) 原発性高コレステロール血症患者に対する HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用効果確認試験

A) シンバスタチンとの併用による効果（外国人男女）<sup>14)</sup>

原発性高コレステロール血症患者を対象として、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とシンバスタチン 10 及び 20mg の併用投与による血清脂質に及ぼす影響を検討した。

その結果、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」単独、シンバスタチン 10mg 単独及びエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とシンバスタチン 10mg 併用時の LDL コレステロール低下率はそれぞれ 18% (n=61)、27%及び 44%であり、シンバスタチン 10mg 単独に比べてエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とシンバスタチン 10mg 併用の方が LDL コレステロールを有意に低下させた。さらにシンバスタチン 20mg (36%) 単独投与よりもシンバスタチン 10mg とエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」併用の方が LDL コレステロール低下率は有意に大きかった。

**B) プラバスタチンとの併用による効果 (外国人男女) <sup>15)</sup>**

原発性高コレステロール血症患者を対象として、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とプラバスタチン 10 及び 20mg の併用投与による血清脂質に及ぼす影響を検討した。

その結果、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」単独、プラバスタチン 10mg 単独及びエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とプラバスタチン 10mg 併用時の LDL コレステロール低下率はそれぞれ 19% (n=64)、20%及び 34%であり、プラバスタチン 10mg 単独に比べてエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とプラバスタチン 10mg 併用の方が LDL コレステロールを有意に低下させた。さらにプラバスタチン 20mg (24%) 単独投与よりもプラバスタチン 10mg とエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」併用の方が LDL コレステロール低下率は有意に大きかった。

**C) アトルバスタチンとの併用による効果 (外国人男女) <sup>16)</sup>**

原発性高コレステロール血症患者を対象として、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とアトルバスタチン 10、20 及び 40mg の併用投与による血清脂質に及ぼす影響を検討した。

その結果、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」単独、アトルバスタチン 10mg 単独及びエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とアトルバスタチン 10mg 併用時の LDL コレステロール低下率はそれぞれ 20% (n=65)、37%及び 53%であり、アトルバスタチン 10mg 単独に比べてエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とアトルバスタチン 10mg 併用の方が LDL コレステロールを有意に低下させた。さらにアトルバスタチン 20mg (42%) 単独及び 40mg (45%) 単独投与時の LDL コレステロール低下率よりもアトルバスタチン 10mg とエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」併用の方が有意に大きい低下率であった。

**vi) フェノフィブラートとの併用によるエゼチミブの効果 (外国人男女) <sup>17) 18)</sup>**

多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験で、複合型高脂血症患者 625 例は 12 週間、576 例はさらに 48 週間、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とフェノフィブラート 160mg の併用投与による血清脂質に及ぼす影響を検討した。

12 週間投与の結果、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」単独、フェノフィブラート 160mg 単独及びエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とフェノフィブラート 160mg 併用時の LDL コレステロール変化率はそれぞれ -13.4%、-5.5%及び -20.4%であり、フェノフィブラート 160mg 単独に比べてエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とフェノフィブラート 160mg 併用の方が LDL コレステロールを有意に低下させた。

また、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とフェノフィブラート 160mg 併用時のトリグリセリド及び HDL コレステロールの変化率は -44.0%及び +19.0%であり、フェノフィブラート 160mg 単独投与時のそれぞれの変化率 (-43.2%及び +18.8%) と比べ、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」の追加効果は見られなかった。

エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」とフェノフィブラートを併用投与した追加の 48 週間後の脂質評価項目の変化は、上述した 12 週間のデータと同様であった。

**vii) 心血管系の罹患率及び死亡率に対する効果**

エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」の種々の臨床試験等によって、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」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、エゼチミブ錠 10mg 「DSEP」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（国内承認時）。

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

#### i) 特定使用成績調査<sup>19) 20)</sup>

使用実態下における単独治療時及び他の脂質異常症治療薬との併用治療における安全性及び有効性について検討することを目的として調査を実施した。

- ・ 本剤 12 週間投与における安全性解析対象症例全例での副作用発現率は 9.3%（978/10,488 例）であった。なお、本剤単独治療例及び併用治療例における副作用発現率はそれぞれ 9.8%（520/5,293 例）及び 8.8%（458/5,195 例）であった。
- ・
- ・ 本剤 52 週間長期投与における安全性解析対象症例全例での副作用発現率は 12.4%（201/1,617 例）であった。なお、本剤単独治療例及び併用治療例における副作用発現率はそれぞれ 12.9%（110/856 例）及び 12.0%（91/761 例）であった。

#### ii) 製造販売後臨床試験：アトルバスタチンとの併用による影響<sup>21)</sup>

アトルバスタチン 10mg 単独投与により LDL コレステロール管理目標値（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版）に達していない高コレステロール血症患者 125 例を対象に、アトルバスタチン 10mg 及び本剤 10mg 併用投与群（47 例）、アトルバスタチン 20mg 投与群（46 例）及びロスバスタチン 2.5mg 投与群（32 例）に無作為割り付け 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。その結果、12 週後における LDL コレステロール変化率は、本剤併用群-25.8%、アトルバスタチン群-15.1%及びロスバスタチン群 0.8%であった。副作用は、併用群 8.5%（4/47 例）、アトルバスタチン群 10.9%（5/46 例）及びロスバスタチン群 6.3%（2/32 例）に認められた。

#### iii) 製造販売後臨床試験：糖代謝への影響<sup>22)</sup>

経口血糖降下薬又はインスリン、あるいはその両剤で治療中の 2 型糖尿病合併高コレステロール血症患者 152 例を対象に、本剤 10mg 又はプラセボを 24 週間投与し、本剤の糖代謝に対する影響を検討した。その結果、投与 24 週後におけるベースラインからの HbA1c 変化量は、本剤 10mg 群 0.22%（69 例）、プラセボ群 0.14%（75 例）で、その群間差は 0.08%（[-0.07, 0.23]）であり、95% 信頼区間の上限値は事前に規定した非劣性限界値（0.5%）を下回っており、本剤 10 mg 群のプラセボ群に対する非劣性が示された。また、投与 24 週後におけるベースラインからの空腹時血糖変化量は、本剤群で 6.6mg/dL、プラセボ群で 11.4mg/dL であった。

### 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

なし

※ エゼチミブは既存の高脂血症治療剤（HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂製剤、フィブラート系薬剤、植物ステロール等）とは異なる作用機序を有する化合物である。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

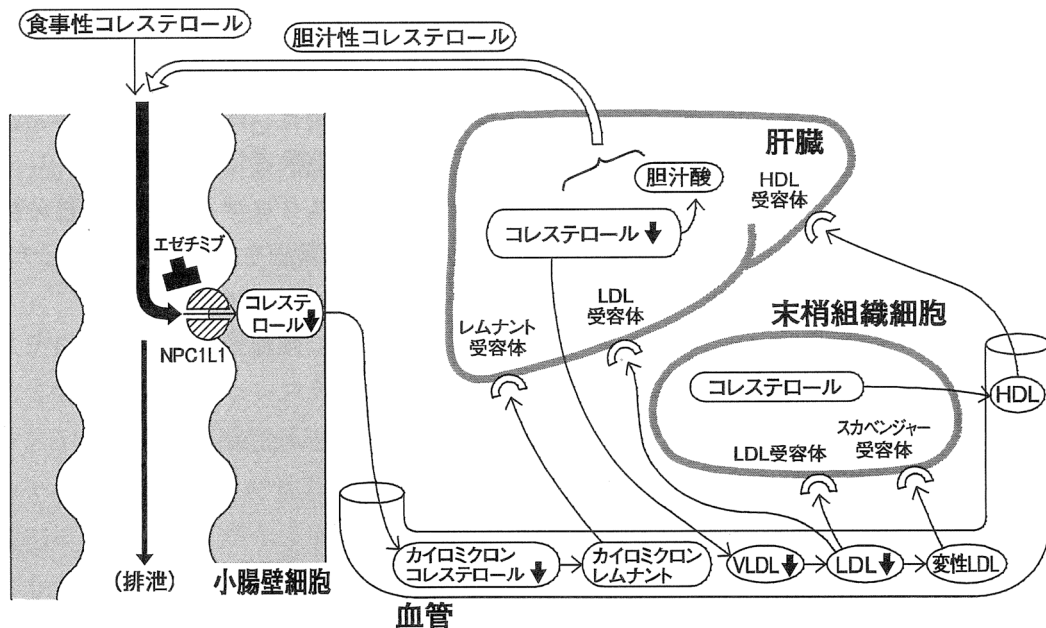
1) 作用部位<sup>23)</sup>

小腸に存在するコレステロールトランスポーター（NPC1L1, Niemann-Pick C1 Like 1）

2) 作用機序

- i) エゼチミブ及びその活性代謝物（エゼチミブ抱合体）は小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターNPC1L1 に結合し、NPC1L1 の機能（コレステロール輸送）を阻害する。その結果、小腸壁細胞での食事性及び胆汁性コレステロール及び植物ステロールの吸収が選択的に阻害され、小腸壁細胞で産生されるカイロミクロン中のコレステロール含量が低下する。
- ii) 小腸から肝臓へのコレステロール取込みが減少することにより、肝臓中コレステロール含量が低下する。この肝臓コレステロール含量の低下により、肝臓からの VLDL の分泌が低下する。また、肝臓における LDL 受容体発現が増加することにより血中 LDL コレステロールの取り込みが増加すると考えられる。これらの2つのことより、血中総コレステロール及び LDL コレステロールが低下する。
- iii) さらに心血管系においては、血中総コレステロール及び LDL コレステロールが低下することにより、動脈組織におけるコレステロールの蓄積が低下し、動脈硬化モデルにおいて粥状動脈硬化病変の進展が抑制される。

上記の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、陰イオン交換樹脂製剤、フィブラート系薬剤、植物ステロール等）とは異なる。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## 1) 各種動物におけるエゼチミブの NPC1L1 への結合

(マウス、ウサギ、ハムスター、ラット、イヌ、サル、ヒト)<sup>24)</sup>

各種動物のNPC1L1を発現させた細胞を用いて、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体のNPC1L1への親和性及び血中コレステロール低下作用との相関性を検討した。その結果、いずれの動物種においてもエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体は共にNPC1L1に対して親和性を示した(下表参照)。このことから、エゼチミブの標的分子はNPC1L1であることが明らかとなった。また、エゼチミブ抱合体はエゼチミブよりもNPC1L1に対する親和性が高かった。さらに、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体のNPC1L1に対する親和性は、エゼチミブを経口投与した時の血中コレステロール低下作用におけるED<sub>50</sub>値とほぼ相関性があり、種差が認められた。

表1：各種動物におけるエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体のNPC1L1に対する親和性 (*in vitro*) とエゼチミブの血中コレステロール低下作用 (*in vivo*) の比較

動物種	NPC1L1 に対する親和性 (Ki値、nM)		血中コレステロール低下作用 (ED <sub>50</sub> 値、 $\mu$ g/kg/日)
	エゼチミブ	エゼチミブ抱合体	エゼチミブ
ヒト	1590 $\pm$ 200	660 $\pm$ 190	未実施
サル	900 $\pm$ 200	92 $\pm$ 10	0.5
イヌ	770 $\pm$ 160	192 $\pm$ 40	7
ラット	970 $\pm$ 280	352 $\pm$ 110	30
ハムスター	1530 $\pm$ 350	370 $\pm$ 80	40
ウサギ	2350 $\pm$ 210	830 $\pm$ 160	未実施
マウス	9000 $\pm$ 1600	5400 $\pm$ 970	700

NPC1L1に対する結合親和性のKi値は、3実験以上から算出したKi値の平均値 $\pm$ S.D.を示す。

## 2) 小腸からのコレステロール吸収阻害作用

i) コレステロール吸収阻害作用(外国人男性; *in vivo*)<sup>25)</sup>

単施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較 2 期クロスオーバー試験により小腸におけるコレステロール吸収に及ぼす影響を検討した。18例の高コレステロール血症患者(LDL-C: 130~180mg/dL)にエゼチミブ錠 10mg「DSEP」又はプラセボを1日1回2週間投与した。また、被験者に重水素標識コレステロール及びシトスタノールを含むカプセルを1日3回7日間投与し、ガスクロマトグラフ質量分析法により糞便中の同位体比を測定し、小腸におけるコレステロール吸収率を算出した。その結果、エゼチミブ錠 10mg「DSEP」は2週間の投与によりコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%低下させた。

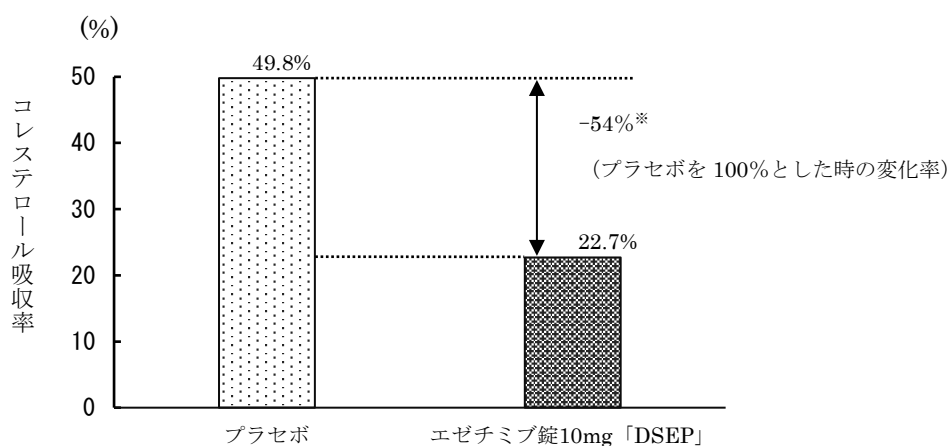


図1：小腸におけるコレステロール吸収に及ぼすエゼチミブ錠 10mg「DSEP」の影響

各値はコレステロール吸収率の平均値を示す (n=18)。

※：P<0.001 でプラセボ群と比して有意差あり (分散分析)。

(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・測定法

エゼチミブ（非抱合体）並びにエゼチミブの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）を血漿中濃度の評価対象とした。エゼチミブ抱合体濃度は、脱抱合処理後に測定した総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）濃度からエゼチミブ（非抱合体）濃度を引くことによって算出した。

エゼチミブ及び総エゼチミブの血漿中濃度は、いずれもバリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した。エゼチミブ抱合体濃度の測定値及び派生する薬物動態パラメータ（Cmax、AUC）については、いずれも等モルのエゼチミブ相当量（例：ng Eq/mL）として表記した。

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## &lt;参考&gt;

本薬の作用点は小腸壁であり、投与薬物（エゼチミブ）及び胆汁中に排泄された活性代謝物（エゼチミブ抱合体）による小腸管腔側からの直接暴露によってコレステロール吸収阻害作用が発現していると推察されることから、全身循環血漿中の薬物濃度と薬効との間に直接的な関係はないと推察される。

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>26)</sup>

健康成人男性 20 例にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を食後に単回経口投与した場合、血漿中エゼチミブ濃度の Tmax は平均 2.10 時間、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の Tmax は平均 1.48 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>26)</sup>

## 1) 健康成人男性

## i) 単回投与（食事の影響）

健康成人男性 20 例を対象としてエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 2×2 クロスオーバー法により食後（朝食後 30 分）又は空腹時にそれぞれ単回経口投与した場合、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中濃度推移についてはいずれも食事のタイミングとほぼ一致した明らかな多峰性が認められた。血漿中エゼチミブ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。

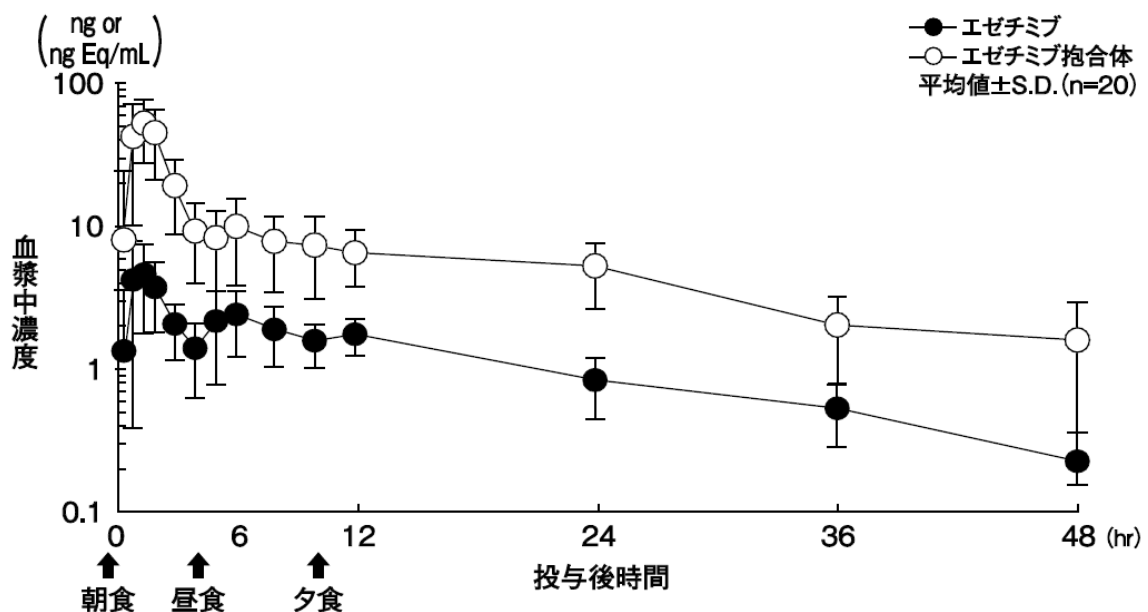


図2：健康成人男性にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を食後単回経口投与した時の血漿中濃度推移（食後投与）

測定対象	投与条件	Tmax (hr)	Cmax (ng or ng Eq/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng or ng Eq/mL)
エゼチミブ	食後	2.10(92)	6.03(56)	55.6(30)
	空腹時	5.28(50)	3.73(51)	48.9(37)
	点推定値* <90%信頼区間>		159% <134 - 190>	117% <106 - 129>
エゼチミブ抱合体※2	食後	1.48(28)	72.3(38)	333(40)
	空腹時	1.80(91)	44.4(33)	303(33)
	点推定値* <90%信頼区間>		161% <145 - 179>	107% <98.1 - 117>

※1: 食後/空腹時の幾何平均比

各値は 20 例の平均値 (CV%)

※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

表2：健康成人男性にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を食後又は空腹時に単回経口投与した時の血漿中濃度の薬物動態パラメータ

ii) 反復投与<sup>8)</sup>

健康成人男性 9 例にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 2 錠\*1 日 1 回 14 日間、朝食直前（食事開始 5 分前以内）に反復経口投与した時、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の血漿中濃度はいずれも投与 3 日目までに定常状態に到達した。投与間隔間の AUC<sub>0-24hr</sub> について算出した累積係数はエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体についてそれぞれ平均 1.54 及び 1.37 であり、蓄積性がないことが示唆された。

※：20mg は承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

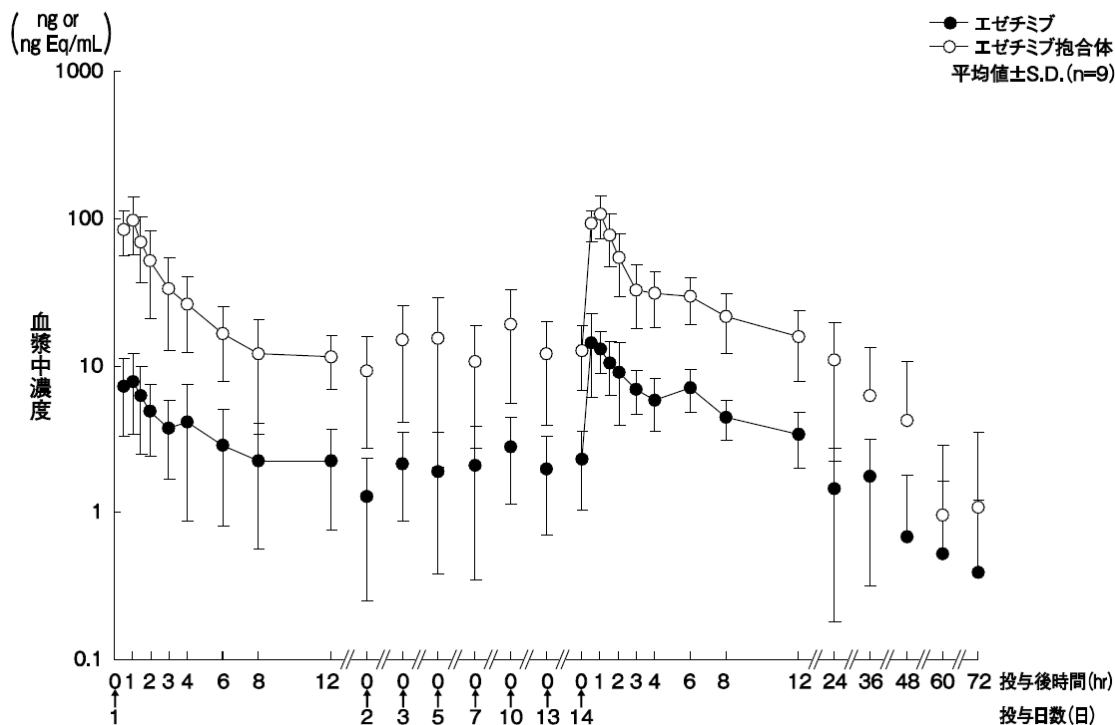


図3：健康成人男性にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」2 錠\*を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移



※：20mg は承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

	エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体		
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
1日目	0.944(56)	8.62(47)	78.9(42)	0.889(38)	108(28)	511(35)
14日目	0.778(34)	14.9(52)	114(26)	0.883(30)	116(26)	622(33)
累積係数※		1.87(36)	1.54(18)		1.13(31)	1.37(30)

※：14日目/1日目の比

各値は6～9例の平均値(CV%)

表3：健康成人男性にエゼチミブ錠 10mg「DSEP」2錠※を1日1回14日間反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータ

## 3) 肝障害患者への投与（参考：外国人データ）

## i) 単回経口投与

肝硬変の重症度分類である Child Pugh 分類に基づく軽度（Child Pugh A）、中等度（Child Pugh B）及び重度（Child Pugh C）の慢性肝機能障害患者各4例並びに健康成人男性8例にエゼチミブ錠 10mg「DSEP」を空腹時に単回経口投与した時、軽度の肝機能障害患者では、血漿中エゼチミブ濃度は健康成人とほぼ同様に推移した。血漿中エゼチミブ濃度の AUC<sub>0-t</sub>は、中等度及び重度の肝機能障害患者においては、健康成人と比較して4.8～5.8倍高値を示した。

一方、血漿中エゼチミブ抱合体濃度については、中等度及び重度の肝機能障害患者における Cmax 並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における AUC<sub>0-t</sub>について、それぞれ健康成人との間に有意差が認められ（p=0.001～0.024）、AUC<sub>0-t</sub>の平均値は肝機能障害の重症度に応じて1.7～4倍高値を示した。

肝機能障害の程度	エゼチミブ			エゼチミブ抱合体			
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> ※ (ng Eq·hr/mL)	
肝機能障害患者 (各 n=4)	軽度 (A)	6.25(72)	4.10(37)	75.8(54)	1.25(23)	138(32)	1468(14)
	中等度 (B)	9.50(26)	13.1(41)	316(51)	2.75(79)	171(24)	2685(16)
	重度 (C)	7.00(49)	16.2(43)	265(57)	2.88(46)	178(31)	3418(41)
健康成人 (n=8)	正常 (D)	7.00(59)	3.86(118)	54.6(36)	1.81(95)	95.3(50)	864(45)
点推定値 (90%信頼区間)	A/D		139% (74 - 259)	133% (82 - 217)		161% (98 - 265)	184% (127 - 266)
	B/D		432% (231 - 806)	544% (334 - 886)		203% (124 - 332)	335% (232 - 486)
	C/D		531% (285 - 992)	443% (272 - 722)		207% (126 - 340)	409% (282 - 591)

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

表5：慢性肝機能障害患者及び健康成人（外国人男女）にエゼチミブ錠 10mg「DSEP」を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

## ii) 反復経口投与

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Child Pugh 分類に基づく中等度 (Child Pugh B) の慢性肝機能障害患者 11 例又は健康成人 11 例にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 1 日 1 回 14 日間、空腹時に反復経口投与した時、血漿中エゼチミブ濃度の Cmax 及び AUC<sub>0-24hr</sub> については、初回及び最終投与時とも肝機能障害患者と健康成人との間に有意差が認められ (p=0.001)、健康成人と比較して肝機能障害患者では AUC<sub>0-24hr</sub> の平均値が約 4 倍高値を示した。AUC<sub>0-24hr</sub> について算出した累積係数は、肝機能障害患者及び健康成人についてそれぞれ 1.94 及び 2.31 であり、両者の間に明らかな差は認められなかった。一方、血漿中エゼチミブ抱合体濃度についても同様に、Cmax 及び AUC<sub>0-24hr</sub> については初回及び最終投与時とも肝機能障害患者と健康成人との間に有意差が認められ (p=0.001)、健康成人と比較して肝機能障害患者では AUC<sub>0-24hr</sub> の平均値が約 4 倍高値を示した。AUC<sub>0-24hr</sub> について算出した累積係数は、肝機能障害患者及び健康成人についてそれぞれ 1.37 及び 1.60 であり、血漿中エゼチミブ濃度と同様、両者の間に明らかな差は認められなかった。

		投与 1 日目			投与 14 日目		
		Tmax (hr)	Cmax (ng or ng Eq/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng or ng Eq·hr/mL)	Tmax (hr)	Cmax (ng or ng Eq/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng or ng Eq·hr/mL)
エゼチミブ	肝機能障害患者	5.91(60)	16.0(41)	170(43)	5.32(64)	22.3(57)	341(75)
	健康成人	7.27(31)	3.50(36)	40.6(33)	7.91(50)	7.20(57)	93.2(56)
	点推定値* (90%信頼区間)		456% (347 - 599)	402% (290 - 557)		326% (212 - 500)	345% (209 - 568)
エゼチミブ抱合体	肝機能障害患者	2.23(53)	239(49)	2118(35)	2.55(43)	257(33)	2749(36)
	健康成人	1.18(39)	82.7(65)	489(41)	1.50(80)	95.4(48)	760(49)
	点推定値* (90%信頼区間)		309% (208 - 459)	444% (321 - 613)		290% (207 - 405)	383% (260 - 564)

※：肝機能障害患者/健康成人の幾何平均比

各値は 11 例の平均値

(CV%)

表 6：中等度の慢性肝機能障害患者及び健康成人（外国人男女）にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 1 日 1 回 14 日空腹時に反復経口投与した時の初回（1 日目）及び最終投与時（14 日目）における血漿中濃度の薬物動態パラメータ

4) 高齢者への投与

反復経口投与

高齢者男性 12 例（65～75 歳）にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時、非高齢（20～24 歳）の成人男性 11 例と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度の AUC<sub>0-24hr</sub> に約 2.4 倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ濃度の AUC<sub>0-24hr</sub> については明らかな変化は認められなかった。

	エゼチミブ (非抱合体)			エゼチミブ抱合体		
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng Eq·hr/mL)
高齢者 (n=12)	6.04(66)	4.60(58)	70.3(66)	1.71(119)	104(54)	828(40)
非高齢者 (n=11)	6.27(68)	5.77(43)	71.0(33)	2.27(94)	44.4(43)	344(32)
点推定値* (90%信頼区間)		75.2% (54.6 - 104)	90.3% (66.3 - 123)		228% (165 - 317)	237% (184 - 306)

※：高齢者/非高齢者の幾何平均比

各値は最終投与時の平均値 (CV%)

表 4：高齢者及び非高齢者にエゼチミブ錠 10mg 「DSEP」を 1 日 1 回 1 錠 10 日間反復経口投与した時の最終投与時の血漿中濃度の薬物動態パラメータ

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

食事による影響：「VII.1.(3).1.健康成人男性」の項参照

併用薬の影響：「VIII.7.相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

モデル非依存的解析

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)消失速度定数

該当資料なし（腸肝循環に由来する多峰性のため、末端排泄相の推定は困難）

## (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

人種、体重、年齢、性差について検討した。

男性と比較して女性ではエゼチミブ及び total エゼチミブの AUC がそれぞれ 42%及び 18%高値を示し、統計学的有意差が認められた（それぞれ  $p < 0.0001$  及び  $p = 0.03$ ）。また、高齢者と非高齢者の比較では、total エゼチミブの AUC が高齢者で 108%高値を示し、統計学的有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

以上の結果は、性差及び加齢の影響について検討した個別の試験結果と一致するものであった。

未成年者と非高齢の成人との比較では、未成年者でエゼチミブの  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 55%及び 76%高値を示し、統計学的有意差が認められた（いずれも  $p < 0.0001$ ）。

一方、total エゼチミブの  $C_{max}$  については逆に-24%の有意な低下が認められた（ $p = 0.008$ ）。

その他、人種間の比較、並びに体重について、エゼチミブの薬物動態への影響は認められなかった。

しかしながら、これらの結果はデータのばらつき（90%信頼区間）及び推定臨床用量の 4 倍（40mg）までの安全域を考慮した場合、臨床的に意味のある差ではないと判断された。

## 4. 吸 収

<参考：動物（ラット）><sup>28)</sup>

吸収部位：小腸

胆管カニューレを施した雄ラットに  $[^3H]$  標識エゼチミブを十二指腸内投与した結果、エゼチミブは小腸より速やかに吸収され、1 分以内に  $[^3H]$  標識体が門脈血に検出され、また 7 分以降には胆汁中への放射能の移行が認められた（次図参照）。

なお、門脈血及び胆汁中に認められる  $[^3\text{H}]$  標識体はいずれもグルクロン酸抱合体（エゼチミブ抱合体）であることが薄層クロマトグラフィーで確認されている。

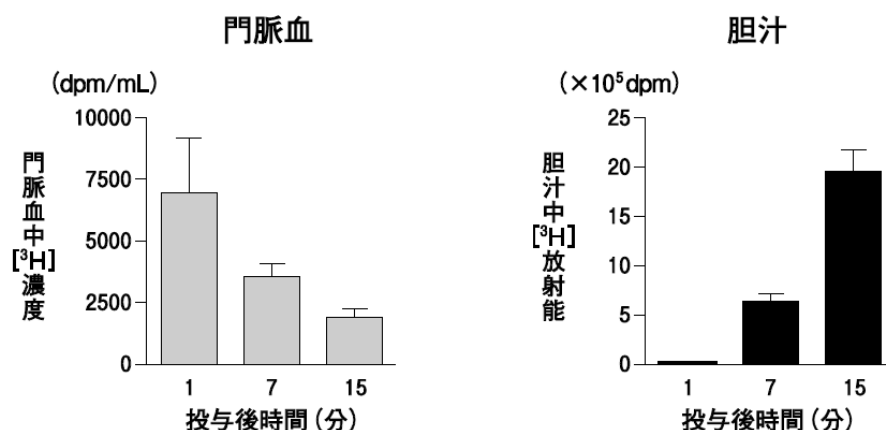


図4：エゼチミブの門脈血及び胆汁への移行の時間推移

胆管カニューレを施した雄ラットに  $[^3\text{H}]$  標識エゼチミブ又は  $[^3\text{H}]$  標識エゼチミブ抱合体を十二指腸に投与した結果、 $[^3\text{H}]$  標識エゼチミブ投与ラットでは時間経過と共に大部分の  $[^3\text{H}]$  が胆汁中へ移行したが、 $[^3\text{H}]$  標識エゼチミブ抱合体を投与したラットでは小腸管腔又は小腸壁への分布が多く、両化合物の体内動態は大きく異なっていた。

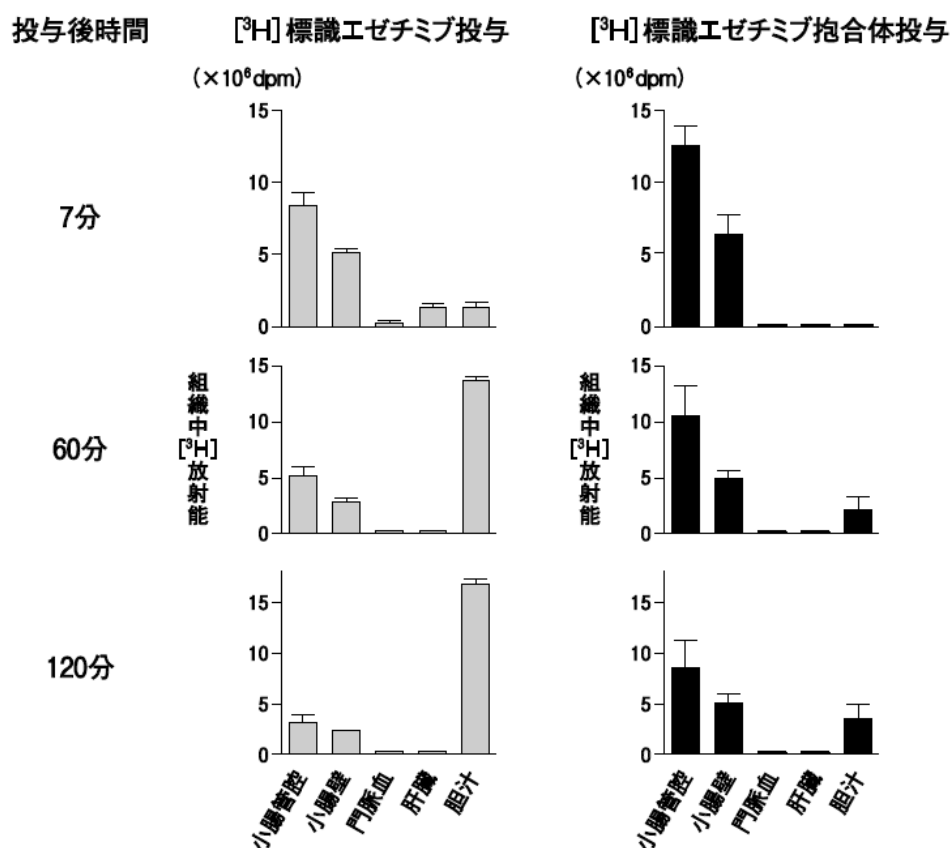


図5：エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の組織移行の時間推移

各値は平均値 $\pm$ S.E.を示す (n=4)。

吸収率：該当資料なし

**<参考：動物（ラット、イヌ）>**

ラットに [<sup>14</sup>C] 標識エゼチミブを経口及び静脈内投与した時、血漿中放射能濃度の AUC について算出した静脈内投与に対する経口投与の比 (AUC<sub>Po</sub>/AUC<sub>IV</sub>) は 17.3% (雄) 及び 17.6% (雌) であった。イヌに [<sup>14</sup>C] 標識エゼチミブを経口及び静脈内投与した際、血漿中放射能濃度の AUC について算出した静脈内投与に対する経口投与の比 (AUC<sub>Po</sub>/AUC<sub>IV</sub>) は 6.62% (雄) 及び 11.0% (雌) であった。

腸肝循環：該当資料なし

**<参考：動物（ラット）>**

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。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに [<sup>14</sup>C] 標識エゼチミブを単回経口投与した時、投与後 48 時間までに投与放射能の 40.1% (雄) 及び 62.7% (雌) が胆汁中に排泄された。尿中に排泄された放射能は 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。

採取した胆汁を別のラットに十二指腸内投与した結果、投与した胆汁中放射能の 53.8% (雄) 及び 81.2% (雌) が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された。

**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

**<参考：動物（ラット）>**

妊娠 18 日目の雌ラットに [<sup>14</sup>C] エゼチミブ 10mg/kg を単回経口投与した時、母動物における組織中放射能は大部分の組織で投与後 4 時間に最高値を示し、乳腺、子宮、胎盤、羊水及び羊膜いずれも定量下限未満であったが、卵巣は母動物の血漿中放射能濃度の約 1/3 レベルの放射能が検出された。

胎児血液及び胎児の主要臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓及び脳）についてはいずれも定量下限未満であった。生殖発生毒性試験における上限投与量（1000mg/kg/日）を雌ラットの妊娠 6～20 日に反復投与した時、本薬の胎盤通過性が確認された。

**(3) 乳汁への移行性**

該当資料なし

**<参考：動物（ラット）>**

分娩後 12 日目の雌ラットに、 [<sup>14</sup>C] エゼチミブ 5mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中放射能は認められなかった（定量下限：2.43ng Eq/g）。

生殖発生毒性試験における上限投与量（1000mg/kg/日）を雌ラットの妊娠 6 日～分娩後 12 日に反復投与した時、哺乳児への暴露が確認された。

**<参考：動物>**

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

**(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

**<参考：動物（ラット）>**

## VII. 薬物動態に関する項目

---

雄ラットに [<sup>14</sup>C] エゼチミブを単回経口投与した時の組織分布は消化管及びその内容物で高値を示し、エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体による作用部位（小腸壁）への高濃度かつ持続的な暴露が示唆された。消化管以外の組織では、肝臓及び腸間膜リンパ節に血漿中放射能濃度と比較してそれぞれ約 13 倍及び 5.4 倍（最高濃度比）の放射能の分布が認められたが、それ以外の組織における放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度より低い値であり、特に中枢神経系への分布はほとんど認められなかった。雌ラットにおける放射能の分布パターンは、生殖器官を除き、雄ラットと類似していたが、21 日間反復投与において卵巣への明らかな放射能の蓄積が観察された。

なお、ラットにおける 3 ヶ月間反復投与毒性試験（最高用量＝1500mg/kg/日）、6 ヶ月間反復投与毒性試験（最高用量＝500mg/kg/日）及び 24 ヶ月間がん原性試験（最高用量＝500mg/kg/日）では、エゼチミブによる卵巣への影響は認められていない。

### (6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>27)</sup>

エゼチミブ：99.5～99.8%

エゼチミブ抱合体：87.8～92.0%

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。

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>27)</sup>

代謝部位：小腸又は肝臓で代謝される

代謝経路：主要代謝経路は、①フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合であり、主要代謝物として活性を有するエゼチミブ抱合体 (SCH 60663) が生成する。その他の代謝経路として、②ベンジル位水酸基のケトン化 (SCH 57871) 及びそのフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体 (SCH 57871 抱合体)、③ベンジル位水酸基におけるグルクロン酸抱合体 (SCH 488128) の生成が確認されているが、いずれもごくわずかであった。

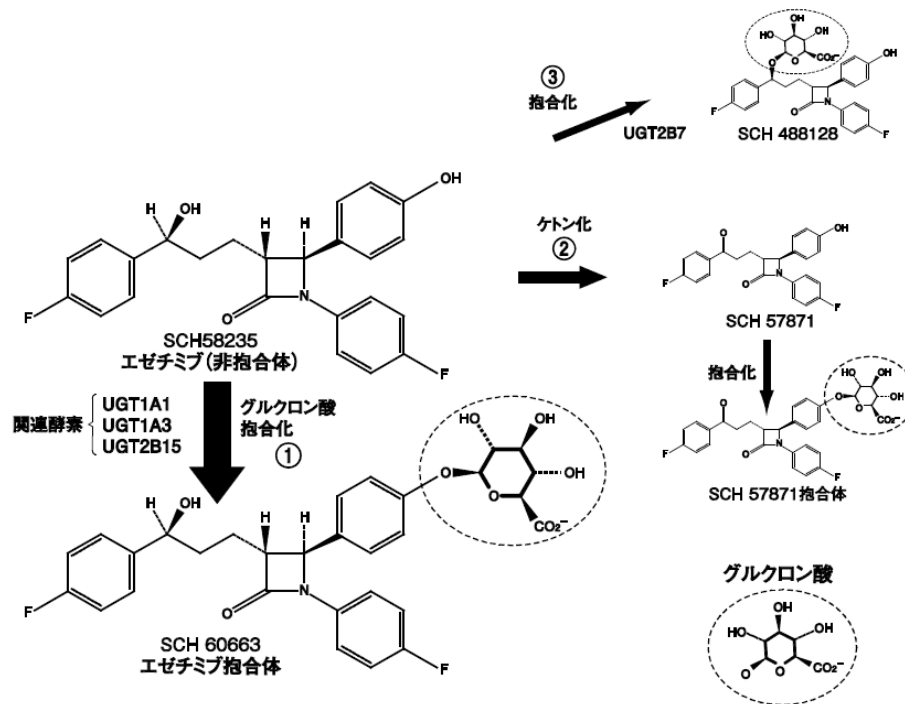


図6：エゼチミブのヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>27)</sup>

ヒト由来の cDNA 発現系を用いた検討により、エゼチミブからフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体 (エゼチミブ抱合体) への抱合化反応に介在している UDP-グルクロナシルトランスフェラーゼ分子種は主に UGT1A1、1A3 及び 2B15 であることが確認されている。

健康成人男性 (外国人 12 例) を対象として、エゼチミブ錠「DSEP」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、エゼチミブは 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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>28)</sup>

エゼチミブは消化管から吸収される際、小腸又は肝臓で初回通過効果を受け、広範かつ速やかにフェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体 (エゼチミブ抱合体) へと変換する。

## ＜参考：外国人データ＞

健康成人男性 8 例に  $[^{14}\text{C}]$  エゼチミブカプセル 20mg<sup>\*</sup>を単回投与したとき、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%) であり、エゼチミブ抱合体による全身暴露はエゼチミブよりはるかに大きかった。

※：20mg は承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率<sup>29)</sup>

初回通過効果によって生成したエゼチミブ抱合体の大部分は胆汁を介して十二指腸へと排泄されるが、胆汁中に排泄されたエゼチミブ抱合体については、コレステロール吸収阻害作用に対する小腸管腔側からの直接的な関与が示唆されている。従って、エゼチミブ抱合体は非抱合のエゼチミブ（親化合物）と併せて本薬の活性体に位置付けられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

エゼチミブ抱合体の血漿中濃度データは「1. (3). 臨床試験で確認された血中濃度」の項において、エゼチミブ（非抱合体）と併記した。

7. 排 泄

(1) 排泄部位

ヒトにおける主排泄経路は、腸肝循環を伴う胆汁排泄による糞中排泄である。

(2) 排泄率<sup>7)</sup>

健康成人男性にエゼチミブ錠「DSEP」10、20<sup>\*</sup>又は40mg<sup>\*</sup>を食後（食事開始後30分）に単回経口投与した時、投与後72時間までの尿中への総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）排泄率は8.68%~11.2%であり、用量間に明らかな差は認められなかった。尿中へのエゼチミブ（非抱合体）排泄率は非常に低い値であったことから（投与量の0.02%~0.04%/0-72時間）、尿中の総エゼチミブ濃度はエゼチミブ抱合体濃度の近似値として評価することが可能と判断された。

＜参考：外国人データ＞<sup>27)</sup>

健康成人男性8例に<sup>[14C]</sup>エゼチミブカプセル20mg<sup>\*</sup>を空腹時に単回経口投与した時、<sup>[14C]</sup>エゼチミブに由来する投与放射能の大部分は糞中に排泄され、投与後240時間までの累積排泄率は78%であった。同時に採取した尿中への放射能排泄率は11%であり、投与後240時間までの総放射能回収率は89%であった。

※：20、40mgは承認外用量（「Ⅴ.2.用法及び用量」の項参照）

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

エゼチミブはP-糖蛋白の基質であることが確認されている。*In vitro*試験で、P-糖蛋白の基質となるダウノルビシン及びローダミンの細胞外への排出を阻害した（P-糖蛋白に対する阻害強度IC<sub>50</sub>=24μM）。

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

「Ⅶ.1.(3).3)肝障害患者への投与」及び「Ⅶ.1.(3).4)高齢者への投与」の項を参照

11. その他



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者 [8.3、9.3.1 参照]

解説：

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある場合には、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。本剤に関連する過敏症については、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項にも記載がある。

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

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1.効能又は効果」の項を参照

## 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 フィブラート系薬剤との併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。[15.1、15.2 参照]

8.5 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

解説：

- 8.1 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。  
高コレステロール血症の治療では、第一にライフスタイルの改善（禁煙、食生活の是正、適正体重の維持、身体活動の増加の4項目を基本とする）が推奨されており、それでも治療目標に達しなかった場合に薬物治療を考慮すべきとされている。
- 8.2 二次的な要因により高脂血症を来している場合（二次性高脂血症患者）は、その原因を治療することにより症状の改善を認めることがある。本剤の投与を開始する前には、甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈しているかについて、十分に鑑別し、原因の治療が可能な場合にはその治療を実施した後に本剤を適用する必要がある。
- 8.3 本剤は、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用される可能性が高いため設定された。本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤との薬物相互作用は報告されていないが、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の注意事項も遵守する必要がある。
- 8.4 米国においては、本剤とフェノフィブラートの併用についての治験を実施し、有効性及び長期安全性が確認されたことから、2006年5月に複合型高脂血症の患者に対してフェノフィブラートと本剤の併用投与が承認されているが、フェノフィブラート以外のフィブラート製剤との併用については有効性及び安全性が十分に確認されておらず、推奨されていない。本邦においては、フィブラート系薬剤との併用に関して日本人患者におけるデータが十分ではないことから、併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意する必要があるため設定された。なお、イヌを用いた肝・胆汁への影響検討試験で、エゼチミブは胆のう胆汁中コレステロール濃度を上昇させたが、臨床推奨用量の1500倍に相当する300mg/kgを1年間経口投与しても病理学的に結石は観察されず、肝・胆管系への影響も認められなかった。
- 8.5 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項である。高コレステロール血症の治療は通常長期にわたるため、本剤投与中は定期的に血中脂質値の検査を実施し、本剤の効果を確認することが重要である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者

空腹時血糖の上昇が報告されている。[17.1.5 参照]

解説：

- 9.1.1 承認時までの国内臨床試験において、2型糖尿病を合併する高コレステロール血症患者27例に本剤10mgを12週間投与した結果、HbA1c及びグリコアルブミンでは、本剤投与前後で変化は認められなかったが、空腹時血糖の上昇が認められた<sup>30)</sup>。また、国内長期投与試験における糖尿病合併患者（26例）について解析した結果、本剤投与期間中に空腹時血糖の変動を認めたものの、本剤の投与継続に伴う経時的な増加などの一定の傾向は認められなかった。  
これらの結果から本剤が糖尿病患者の糖代謝へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、空腹時血糖の上昇が認められていることから設定された。

## (2)腎機能障害患者

設定されていない

## (3)肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.2、8.3 参照]

## 9.3.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

## 9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者

[16.6.2 参照]

## 解説：

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

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

9.3.2 本剤を肝機能障害のある患者に投与した場合、本剤の血漿中濃度が上昇することがある。特に中等度又は重度の肝機能障害の患者では、本剤の投与により AUC 及び Cmax の上昇が認められている。（「VII. 10.(2)肝機能障害患者」の項参照）

9.3.3 本剤を肝機能障害のある患者に投与した場合、本剤の血漿中濃度が上昇することがあり、副作用があらわれやすくなるおそれがある。本剤投与前から肝機能障害を合併している患者では、本剤の投与により症状が悪化する可能性がある。（「VII. 10.(2)肝機能障害患者」の項参照）

## (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。

## 解説：

9.5 ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験において催奇形性は認められていないが、妊娠ラットにおいて胎盤通過性がみられた。（「VII. 5.(2)血液－胎盤関門通過性」の項参照）

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。  
ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。なお、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

解説：

9.6 授乳期ラットにエゼチミブを単回経口投与したとき、乳汁中移行は認められなかったが、妊娠 6 日～分娩後 12 日にかけてラットにエゼチミブを反復投与したところ、エゼチミブの哺乳児への移行が確認された。（「VII. 5.(3)乳汁への移行性」の項参照）

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

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

(8)高齢者

設定されていない

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。	

解説：

- 陰イオン交換樹脂（コレステミド、コレステラミン等）  
コレステラミン併用時の血漿中エゼチミブ濃度（参考：外国人データ）  
軽度の高コレステロール血症（LDL-C $\geq$ 130mg/dL）を有する健康成人（8 例）に本剤 10mg を 1 日 1 回 14

日間、空腹時に反復経口投与したときのコレステラミン 4g（1日2回）併用の影響を検討したところ、血漿中エゼチミブ（非抱合体+抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度（AUC）はコレステラミンとの併用でそれぞれ約 1/5 及び約 1/2 に低下したものの、Cmax について明らかな変化は認められなかった。

■ シクロスポリン

本剤をシクロスポリン投与中の患者に投与した場合、本剤及びシクロスポリンの血漿中濃度が上昇することがあるので、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。

■ クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）

海外臨床試験（薬物相互作用試験）において、本剤 10mg（1日1回）を反復投与中の健康成人男性（外国人 12例）に、ワルファリンナトリウム錠 25mg を単回投与したとき、ワルファリンのバイオアベイラビリティ及びプロトンピン時間に明らかな影響は認められていない<sup>31)</sup>。しかし、海外の市販後において、本剤とワルファリンの併用時にプロトンピン時間国際標準比（INR ; International Normalized Ratio）の上昇が認められたとの報告があることから設定された。

## 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。

#### 解説：

##### 11.1.1 過敏症

ゼチーア®錠の承認時までの国内臨床試験においてアナフィラキシー、血管神経性浮腫等の重篤な過敏症の報告はないが、国内の市販後で報告されていることから記載した。

##### 11.1.2 横紋筋融解症

ゼチーア®錠の承認時までの国内臨床試験において横紋筋融解症やミオパチーの報告はないが、国内の市販後で報告されていることから記載した。

##### 11.1.3 肝機能障害

ゼチーア®錠の承認時までの国内臨床試験において重篤な肝機能障害の報告はないが、国内の市販後で報告されていることから記載した。

## (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 <sup>注1)</sup> 、 $\gamma$ -GPT 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 <sup>注2)</sup>	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%

## 解説：

ゼチーア®錠の承認時までの試験、市販後の使用成績調査及び国内・海外の副作用報告で報告された副作用のうち、主な自他覚症状及び検査値異常変動に基づき記載した。

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 臨床試験（承認時）

副作用及び臨床検査値異常変動	
安全性評価対象例数	504 例
副作用発現例数（%）	95 例（18.84%）
臨床検査値異常変動発現例数（%）	61 例（12.10%）

副作用名	発現件数	頻度（%）
<b>精神神経系</b>		
頭痛	4	0.79
しびれ	3	0.60
めまい	2	0.40
坐骨神経痛	2	0.40
傾眠	1	0.20
迷走神経緊張	1	0.20
片頭痛	1	0.20
<b>消化器</b>		
便秘	15	2.98
下痢	11	2.18
腹痛	10	1.98
腹部膨満	8	1.59
悪心・嘔吐	8	1.59
アミラーゼ上昇	3	0.60
食欲不振	3	0.60
消化不良	3	0.60
逆流性食道炎	2	0.40
鼓腸放屁	2	0.40
口内炎	2	0.40
血便	1	0.20
口唇炎	1	0.20
心窩部不快感	1	0.20
胃炎	1	0.20
虚血性大腸炎	1	0.20
口渇	1	0.20
口腔内不快感	1	0.20

副作用名	発現件数	頻度（%）
<b>肝臓</b>		
γ-GTP 上昇	13	2.58
ALT (GPT) 上昇	11	2.18
AST (GOT) 上昇	5	0.99
ビリルビン上昇	3	0.60
LDH 上昇	1	0.20
<b>腎臓</b>		
蛋白尿	6	1.19
BUN 上昇	2	0.40
クレアチニン上昇	1	0.20
<b>循環器</b>		
期外収縮	3	0.60
動悸	2	0.40
血圧上昇	2	0.40
血圧低下	1	0.20
不整脈	1	0.20
胸痛	1	0.20
<b>筋肉</b>		
CK (CPK) 上昇	11	2.18
関節痛	3	0.60
筋肉痛	1	0.20
四肢痛	1	0.20
背部痛	1	0.20
<b>血液</b>		
白血球減少	4	0.79
白血球増多	1	0.20
<b>皮膚</b>		

副作用名	発現件数	頻度（%）
そう痒	2	0.40
乾癬	1	0.20
腫瘍	1	0.20
<b>その他</b>		
コルチゾール上昇	6	1.19
テストステロン低下	5	0.99
浮腫（顔面・四肢）	3	0.60
疲労	3	0.60
帯状疱疹	3	0.60
結膜炎	2	0.40
単純疱疹	2	0.40
尿酸上昇	2	0.40
リン値上昇	2	0.40
TSH 上昇	2	0.40
甲状腺機能異常	1	0.20
TSH 低下	1	0.20
歯牙損傷	1	0.20
咳嗽	1	0.20
アレルギー性鼻炎	1	0.20
レイノー症状	1	0.20
テストステロン上昇	1	0.20
月経異常	1	0.20
白癬	1	0.20
骨塩量の低下	1	0.20
糖尿病性網膜症	1	0.20
喘息	1	0.20

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

便意	1	0.20	発疹	12	2.38
----	---	------	----	----	------

特定使用成績調査（12週間投与）

副作用及び臨床検査値異常変動	
安全性評価対象例数	10488例
副作用発現例数（%）	978例（9.32%）

副作用名	発現件数	頻度（%）
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
気管支炎	1	0.01
膀胱炎	3	0.03
胃腸炎	1	0.01
鼻咽頭炎	3	0.03
<b>血液及びリンパ系障害</b>		
貧血	3	0.03
鉄欠乏性貧血	1	0.01
<b>内分泌障害</b>		
クッシング症候群	1	0.01
<b>代謝及び栄養障害</b>		
脱水	1	0.01
糖尿病	9	0.09
コントロール不良の糖尿病	1	0.01
耐糖能障害	1	0.01
痛風	2	0.02
高血糖	5	0.05
高カリウム血症	3	0.03
高トリグリセリド血症	4	0.04
高尿酸血症	7	0.07
低血糖症	1	0.01
低カリウム血症	1	0.01
低蛋白血症	3	0.03
食欲減退	4	0.04
<b>精神障害</b>		
不安	1	0.01
うつ病	1	0.01
不快気分	1	0.01
不眠症	5	0.05
神経症	1	0.01
パニック反応	2	0.02
<b>神経系障害</b>		
健忘	1	0.01

副作用名	発現件数	頻度（%）
浮動性めまい	14	0.13
味覚異常	5	0.05
頭痛	10	0.10
感覚鈍麻	5	0.05
意識消失	1	0.01
末梢性ニューロパチー	1	0.01
錯感覚	1	0.01
鎮静	1	0.01
傾眠	2	0.02
てんかん重積状態	1	0.01
緊張性頭痛	1	0.01
振戦	1	0.01
パーキンソン病	1	0.01
<b>眼障害</b>		
アレルギー性結膜炎	1	0.01
眼瞼浮腫	2	0.02
<b>耳及び迷路障害</b>		
耳鳴	3	0.03
<b>心臓障害</b>		
狭心症	4	0.04
心房細動	1	0.01
完全房室ブロック	1	0.01
心不全	1	0.01
チアノーゼ	1	0.01
動悸	4	0.04
プリンツメタル狭心症	1	0.01
上室性頻脈	1	0.01
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>		
喘息	5	0.05
咳嗽	1	0.01
鼻出血	1	0.01
胸膜炎	1	0.01
アレルギー性鼻炎	3	0.03

副作用名	発現件数	頻度（%）
口腔咽頭不快感	1	0.01
<b>胃腸障害</b>		
腹部不快感	21	0.20
腹部膨満	13	0.12
腹痛	13	0.12
上腹部痛	6	0.06
慢性胃炎	4	0.04
便秘	39	0.37
下痢	26	0.25
消化不良	6	0.06
腸炎	1	0.01
変色便	1	0.01
硬便	1	0.01
放屁	2	0.02
排便回数増加	2	0.02
胃潰瘍	3	0.03
出血性胃潰瘍	1	0.01
胃炎	6	0.06
胃食道逆流性疾患	2	0.02
胃十二指腸潰瘍	1	0.01
胃腸障害	4	0.04
痔核	1	0.01
麻痺性イレウス	1	0.01
過敏性腸症候群	2	0.02
悪心	25	0.24
膵炎	1	0.01
口内炎	5	0.05
舌障害	1	0.01
嘔吐	4	0.04
心窩部不快感	1	0.01
口の感覚鈍麻	2	0.02
口の錯感覚	1	0.01
胃腸音異常	1	0.01



脳梗塞	3	0.03	上気道の炎症	1	0.01
-----	---	------	--------	---	------

副作用名	発現件数	頻度 (%)
<b>肝胆道系障害</b>		
アルコール性肝疾患	1	0.01
胆管結石	1	0.01
胆嚢炎	2	0.02
急性胆嚢炎	1	0.01
胆石症	2	0.02
肝機能異常	177	1.69
脂肪肝	4	0.04
肝障害	22	0.21
非アルコール性脂肪性肝炎	1	0.01
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
脱毛症	2	0.02
冷汗	1	0.01
薬疹	9	0.09
皮膚乾燥	2	0.02
湿疹	3	0.03
紅斑	1	0.01
痒疹	1	0.01
そう痒症	17	0.16
発疹	16	0.15
紅斑性皮疹	1	0.01
皮膚障害	1	0.01
蕁麻疹	6	0.06
全身性そう痒症	2	0.02
中毒性皮疹	2	0.02
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
関節痛	6	0.06
背部痛	7	0.07
筋痙縮	4	0.04
筋骨格痛	2	0.02
筋肉痛	42	0.40
骨粗鬆症	1	0.01
四肢痛	8	0.08
横紋筋融解症	1	0.01
筋緊張	2	0.02

副作用名	発現件数	頻度 (%)
筋骨格硬直	4	0.04
筋骨格不快感	1	0.01
<b>腎及び尿路障害</b>		
着色尿	1	0.01
腎障害	1	0.01
腎出血	1	0.01
糖尿病性腎症	2	0.02
腎機能障害	3	0.03
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>		
無力症	7	0.07
胸部不快感	3	0.03
胸痛	1	0.01
不快感	2	0.02
顔面浮腫	2	0.02
疲労	3	0.03
異常感	6	0.06
歩行障害	1	0.01
注射部位蕁麻疹	1	0.01
倦怠感	23	0.22
浮腫	3	0.03
末梢性浮腫	2	0.02
発熱	1	0.01
口渇	5	0.05
<b>臨床検査</b>		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48	0.46
アミラーゼ増加	2	0.02
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	0.28
血中コレステロール増加	1	0.01
血中コリンエステラーゼ減少	1	0.01
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	180	1.72
血中クレアチニン増加	5	0.05
血中ブドウ糖増加	24	0.23
血中乳酸脱水素酵素増加	9	0.09
血中カリウム増加	3	0.03
血圧低下	1	0.01

副作用名	発現件数	頻度 (%)
血圧上昇	7	0.07
血中トリグリセリド減少	1	0.01
血中トリグリセリド増加	12	0.11
血中尿素増加	10	0.10
血中尿酸増加	12	0.11
好酸球数増加	2	0.02
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	75	0.72
グリコヘモグロビン増加	13	0.12
ヘマトクリット減少	1	0.01
ヘマトクリット増加	1	0.01
尿中血陽性	1	0.01
ヘモグロビン減少	2	0.02
ヘモグロビン増加	1	0.01
高比重リポ蛋白減少	3	0.03
高比重リポ蛋白増加	1	0.01
国際標準比増加	2	0.02
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	2	0.02
肝機能検査異常	1	0.01
低比重リポ蛋白増加	1	0.01
血中ミオグロビン増加	1	0.01
尿蛋白	3	0.03
赤血球数減少	1	0.01
体重増加	4	0.04
白血球数減少	2	0.02
白血球数増加	1	0.01
尿中蛋白陽性	1	0.01
トランスアミナーゼ上昇	1	0.01
血中アルカリホスファターゼ増加	4	0.04
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		
仙骨骨折	1	0.01
挫傷	1	0.01

## 特定使用成績調査（52週間長期投与）

副作用及び臨床検査値異常変動	
安全性評価対象例数	1617例
副作用発現例数（%）	201例（12.43%）

副作用名	発現件数	頻度（%）
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
気管支炎	1	0.06
鼻咽頭炎	2	0.12
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）</b>		
直腸癌	1	0.06
<b>血液及びリンパ系障害</b>		
貧血	1	0.06
鉄欠乏性貧血	2	0.12
出血性素因	1	0.06
<b>代謝及び栄養障害</b>		
糖尿病	3	0.19
痛風	1	0.06
ビタミン欠乏症	1	0.06
食欲減退	1	0.06
<b>精神障害</b>		
うつ病	1	0.06
不眠症	3	0.19
神経症	1	0.06
不安障害	1	0.06
<b>神経系障害</b>		
脳梗塞	2	0.12
注意力障害	1	0.06
浮動性めまい	3	0.19
味覚異常	1	0.06
頭痛	2	0.12
感覚鈍麻	2	0.12
錯感覚	1	0.06
傾眠	1	0.06
<b>眼障害</b>		
網膜剥離	1	0.06
眼そう痒症	1	0.06
<b>心臓障害</b>		
狭心症	1	0.06
不整脈	1	0.06
動悸	4	0.25
心室性期外収縮	1	0.06
<b>血管障害</b>		
高血圧	7	0.43
低血圧	1	0.06
末梢冷感	1	0.06

副作用名	発現件数	頻度（%）
咳嗽	1	0.06
<b>胃腸障害</b>		
腹部不快感	4	0.25
腹部膨満	1	0.06
腹痛	3	0.19
上腹部痛	1	0.06
アフタ性口内炎	1	0.06
慢性胃炎	2	0.12
大腸炎	1	0.06
便秘	3	0.19
下痢	11	0.68
消化不良	1	0.06
硬便	1	0.06
放屁	1	0.06
胃潰瘍	1	0.06
胃炎	2	0.12
胃十二指腸潰瘍	1	0.06
悪心	6	0.37
急性膵炎	1	0.06
口内炎	1	0.06
<b>肝胆道系障害</b>		
胆嚢炎	1	0.06
胆石症	1	0.06
慢性肝炎	1	0.06
肝機能異常	23	1.42
脂肪肝	1	0.06
急性肝炎	1	0.06
肝障害	1	0.06
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>		
湿疹	1	0.06
紅斑	1	0.06
そう痒症	8	0.49
発疹	9	0.56
皮膚剥脱	1	0.06
蕁麻疹	2	0.12
全身性そう痒症	1	0.06
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>		
背部痛	2	0.12
筋痙縮	4	0.25
筋力低下	1	0.06

副作用名	発現件数	頻度（%）
<b>腎及び尿路障害</b>		
着色尿	1	0.06
緊張性膀胱	1	0.06
<b>生殖系及び乳房障害</b>		
不正子宮出血	1	0.06
陰嚢浮腫	1	0.06
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>		
無力症	1	0.06
胸部不快感	1	0.06
倦怠感	3	0.19
浮腫	4	0.25
末梢性浮腫	1	0.06
末梢腫脹	1	0.06
<b>臨床検査</b>		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	0.43
アミラーゼ増加	1	0.06
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	0.31
血中アルブミン減少	1	0.06
血中ビリルビン増加	1	0.06
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	37	2.29
血中クレアチニン増加	1	0.06
血中ブドウ糖増加	3	0.19
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.19
血中カリウム増加	1	0.06
血圧上昇	1	0.06
血中トリグリセリド増加	3	0.19
血中尿素増加	1	0.06
血中尿酸低下	1	0.06
血中尿酸増加	1	0.06
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	0.62
グリコヘモグロビン増加	3	0.19
ヘモグロビン増加	1	0.06
血中ミオグロビン増加	2	0.12
総蛋白減少	1	0.06
体重増加	2	0.12
白血球数減少	1	0.06
血中アルカリホスファターゼ減少	1	0.06
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.06
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>		
交通事故	1	0.06

末梢動脈閉塞性疾患	1	0.06	筋肉痛	9	0.56	挫傷	1	0.06
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			四肢痛	3	0.19			
喘息	1	0.06	脊椎すべり症	1	0.06			

## 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、更には穿孔を起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。

解説：

14.1 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15. その他の注意

## 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<sup>32,33)</sup>。[8.4 参照]。

解説：

2006 年 5 月に複合型高脂血症に対する本剤とフェノフィブラート併用投与が承認された米国における添付文書の記載に倣い、本剤とフェノフィブラート併用試験の結果を記載した。

重要な基本的注意の項にも記載しているとおり、本剤とフィブレート系薬剤との併用に関しては、国内での使用経験が限られている。（「V.5.(5).4.vi)フェノフィブラートとの併用によるエゼチミブの効果」及び「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.5<参考>フェノフィブラート併用時」の項参照）

(2)非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床使用に基づく情報

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。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。[8.4 参照]

解説：

エゼチミブの1ヵ月間単独投与（0.03mg/kg/日以上）による胆汁組成への影響を検討したイヌの試験では、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍に増加したが、臨床推奨用量の1500倍に相当する300mg/kgを1年間経口投与しても病理学的に結石は観察されず、肝・胆管系への影響も認められなかった。また、マウスにエゼチミブを2週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響は認められなかった。さらに、正常ハムスターでは胆汁コレステロール濃度の軽度な上昇がみられたが、高脂飼料負荷ハムスターでは胆汁コレステロール濃度の増加は認められていない。イヌでみられた胆のう胆汁コレステロール濃度の増加は、高脂血症モデルにおけるものではなく、また海外の臨床試験の成績でも本剤単独投与又はHMG-CoA還元酵素阻害剤併用投与で、胆のう関連の有害事象や胆石による胆のう切除術実施例の発現頻度がHMG-CoA還元酵素阻害剤単独投与と差がなく、また長期投与によっても増加を認めていないことから、肝・胆管系への影響は低いものと考えられる。（「IX.2.(7)その他の特殊毒性」の項参照）

## 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」参照）

表 8：エゼチミブの一般薬理試験成績

試験項目	動物種等 (n/群)	用量 (投与経路)	試験結果
<b>中枢神経系</b>			
一般症状 (Irwin法)	ラット (雄 6)	3、10、30mg/kg (経口)	10、30mg/kg：受動性亢進、よろめき歩 行、うずくまり、四肢位置異常、糞排泄量 増加
一般症状 (FOB法)	ラット (雌雄各6)	30、300、 1000mg/kg (経口)	作用なし
<b>心血管系</b>			
血圧、心拍数	無麻酔拘束 ラット (雄4)	25mg/kg (経口)	作用なし
血圧、心拍数、心 電図 (RR、QT、 PR、QRS 間隔)	無麻酔非拘束 イヌ (雄 6) (テレメトリー法)	300、1000mg/kg (経口)	作用なし
hERG電流	hERG 導入マウス L-929 細胞 (5)	0.1 $\mu$ M ( <i>in vitro</i> )	作用なし
		エゼチミブ抱合体 1 $\mu$ M ( <i>in vitro</i> )	作用なし
<b>呼吸系</b>			
呼吸数、 1 回換気量、 1 分間換気量	無麻酔拘束ラット (雌雄各 6)	30、300、 1000mg/kg (経口)	作用なし
<b>腎/泌尿器系</b>			
尿量、 尿中ナトリウム 排泄量	ラット (雄 8)	25mg/kg (経口)	作用なし
<b>胃腸管系</b>			
胃潰瘍形成	ラット (雄 8)	25mg/kg (経口)	作用なし
小腸炭末輸送能	ラット (雄 6)	25mg/kg (経口)	作用なし

## (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

マウス及びラットにエゼチミブ 5000mg/kg、イヌにエゼチミブ 3000mg/kg を単回経口投与しても、死亡及び特記すべき所見は認められなかった。

### (2)反復投与毒性試験<sup>34)</sup>

ラット3ヵ月間混餌経口投与試験（20～1500mg/kg）では、低用量から雄に血清コレステロール減少、1500mg/kgの雄にトリグリセリド減少がみられたが、毒性学的な意義はないと考えられ、無毒性量は雌雄とも1500mg/kgと判断された。ラット6ヵ月間混餌経口投与試験（雄：150～1500mg/kg、雌：50～500mg/kg）では、500mg/kgの雌のみに血清 GOT 増加がみられたが、病理学的検査で関連する変化は認められなかった。無毒性量は雄1500mg/kg、雌250mg/kgと判断された。

イヌ3ヵ月間経口投与試験（3～1000mg/kg）では、低用量から血清コレステロール又はトリグリセリドの減少、300mg/kg以上で未吸収のエゼチミブによると考えられる便の白色化がみられたが、いずれも毒性学的な意義はないと考えられ、無毒性量は1000mg/kgと判断された。6及び12ヵ月間経口投与試験（30～300mg/kg）では、低用量から血清コレステロール減少がみられたのみであり、無毒性量は300mg/kgと判断された。

### (3)生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を経口投与により実施したが、親動物の生殖能、次世代の発生、成長及び生殖能への影響はみられず、無毒性量はいずれの試験も1000mg/kg（最高用量）と判断された。

### (4)その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験の結果はいずれも陰性であり、エゼチミブに遺伝毒性はないと判断された。

#### 2) がん原性試験

2年間混餌経口投与がん原性試験を、マウス（25～500mg/kg）及びラット（雄：150～1500mg/kg、雌：50～500mg/kg）で検討したが、発がん性は認められなかった。

#### 3) 抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応の結果はいずれも陰性であった。

#### 4) 不純物の毒性試験

同定されている数種の不純物を添加したエゼチミブ原薬を用いて検討した。その結果、ラット及びイヌの1及び3ヵ月間反復投与毒性試験では、不純物添加による新たな毒性は認められなかった。また、復帰突然変異試験及びマウス小核試験で遺伝毒性はみられなかった。

#### 5) エゼチミブと各種スタチンの併用投与による毒性試験

##### i) 併用投与による単回投与毒性試験

マウス及びラットにエゼチミブ1000mg/kg＋シンバスタチン1000mg/kgを単回経口投与したが、死亡及び特記すべき変化は認められなかった。

##### ii) 併用投与による反復投与毒性試験

エゼチミブとシンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチンの併用投与による反復投与毒性試験を、様々な組合せの用量を用いて実施した。

ラット3ヵ月間経口投与試験（エゼチミブ12～750mg/kg＋スタチン10～250mg/kg）では、肝臓（肝重量

増加、肝細胞肥大、肝単細胞壊死、胆管過形成等）、骨格筋（筋線維変性）及び前胃（角化亢進、棘細胞増生、細胞浸潤又は粘膜下組織浮腫）への影響がみられた。

イヌ3ヵ月間経口投与試験（エゼチミブ0.3～30mg/kg+スタチン1～10mg/kg）では、肝臓（胆管過形成、肝細胞質好酸性変化、肝細胞肥大等）への影響がみられ、さらに病理組織学的に壊死等の変化を伴わない血清GPTの著しい増加がみられた。イヌ6及び14ヵ月間経口投与試験（エゼチミブ0.3～3mg/kg+シンバスタチン2mg/kg）では、肝臓（胆管過形成、細胞浸潤等）への影響が認められたが、休薬により回復性が認められた。

併用投与群では血漿中薬物濃度の増加がみられ、併用投与群の所見はスタチン単独投与群に比べて強くみられた。しかし、いずれの所見もスタチンで報告されているものであり、併用による新たなものは認められず、また、ヒトでは薬物動態学的相互作用は認められない。

### iii) 併用投与による遺伝毒性試験

遺伝毒性（エゼチミブ+シンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチン）は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験で検討したが、いずれも陰性であり、併用しても遺伝毒性はないと判断された。

### iv) 併用投与による生殖発生毒性試験

エゼチミブとシンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチンの併用投与による胚・胎児発生に関する試験を、様々な用量を用いて実施した。

ラット（エゼチミブ1000mg/kg+スタチン5～526mg/kg）では、主に母動物への影響がみられる用量で胎児体重減少、骨格変異及び内臓変異がみられたが、催奇形性は認められなかった。

ウサギ（エゼチミブ1000mg/kg+スタチン1～54.5mg/kg）では、母動物への影響がみられる用量で胎児の骨格異常（主に尾椎癒合及び尾椎数減少、胸骨分節癒合）がみられたが、低頻度であり、明らかな用量依存性もなかった。

表9：併用投与による胚・胎児発生に関する試験の無毒性量

動物種	投与期間	併用スタチン	無毒性量：エゼチミブ+スタチン (mg/kg)	
			母動物	胎児
ラット	妊娠 6～17 日	シンバスタチン	1000+25	1000+10
		プラバスタチン	1000+131	1000+263
		アトルバスタチン	1000+54.3	1000+54.3
ウサギ	妊娠 7～19 日	シンバスタチン	1000+1 未満	1000+1
		プラバスタチン	1000+5.2 未満	1000+5.2
		アトルバスタチン	1000+5.5 未満	1000+5.5 未満

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年10ヵ月（安定性試験結果に基づく）

### 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  
その他の患者向け資材：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゼチーア錠 10mg（オルガノン株式会社／バイエル薬品株式会社）  
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、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレスチラミン、コレスチミド、イコサペント酸エチル

### 7. 国際誕生年月日

2002年10月17日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エゼチミブ錠 10mg「DSEP」	2019年8月15日	30100AMX00188000	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

該当しない

### 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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

## 13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 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「DSEP」	1270402010101 (PTP100錠) 1270402010102 (PTP500錠) 1270402010201 (PTP700錠)	2189018F1035	622704001

## 14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) 寺本民生 他：臨床医薬 2007;23(6),469
- 4) 齋藤康 他：臨床医薬 2007;23(6),493
- 5) 山田信博 他：臨床医薬 2007;23(6),523
- 6) 清野弘明 他：臨床医薬 2007;23(6),571
- 7) 深瀬広幸 他：臨床医薬 2007;23(6),397
- 8) 深瀬広幸 他：臨床医薬 2007;23(6),407
- 9) 深瀬広幸 他：臨床医薬 2007;23(6),451
- 10) 朔啓二郎 他：臨床医薬 2007;23(6),555
- 11) Yamamoto A et al : Atherosclerosis, 2006;186(1),126
- 12) Gagne'C et al : Circulation, 2002;105(21),2469
- 13) Salen G et al : Circulation, 2004;109(8),966
- 14) Davidson MH et al : J Am Coll Cardiol, 2002;40(12),2125
- 15) Melani L et al : Eur Heart J, 2003;24(8),717
- 16) Ballantyne CM et al : Circulation, 2003;107(19),2409
- 17) Farnier M et al : Eur Heart J, 2005;26(9),897
- 18) McKenney JM et al : J Am Coll Cardiol, 2006;47(8),1584
- 19) 礪辺美保 他：新薬と臨牀 2012;61(9),1690
- 20) 礪辺美保 他：新薬と臨牀 2012;61(9),1714
- 21) Teramoto T et al : Curr Ther Res Clin Exp, 2012;73(1-2),16
- 22) Saito I et al. : Lipids Health Dis, 2015;14,40
- 23) Garcia-Calvo M et al : Proc Natl Acad Sci USA, 2005;102(23),8132
- 24) Hawes BE et al : Mol Pharmacol, 2007;71(1),19
- 25) Sudhop T et al : Circulation, 2002;106(15),1943
- 26) 三上洋 他：臨床医薬 2007;23(6),417
- 27) Kosoglou T et al : Clin Pharmacokinet,2005;44(5),467
- 28) Patrick JE.et al.Drug Metab Dispos.2002;30:430-7
- 29) van Heek M et al : Br J Pharmacol, 2000;129(8),1748
- 30) 清野弘明、他. 臨床医薬.2007;23:571-88.
- 31) Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005;44:467-94.
- 32) Farnier M, et al. : Eur Heart J. 2005;26(9):897-905
- 33) McKenney JM, et al. : J Am Coll Cardiol. 2006;47(8):1584-1587
- 34) Bergman AJ et al : J Clin Pharmacol,2006;46(3),328

## 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

該当資料なし

### 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

#### 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

#### 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

- ・ エゼチミブ錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ（表面：左、裏面：右）  
第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601