

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
「トーフ」
EZETIMIBE TABLETS 10mg “TOWA”

エゼチミブ口腔内崩壊錠
エゼチミブ OD 錠 10mg
「トーフ」
EZETIMIBE OD TABLETS 10mg “TOWA”

販 売 名	エゼチミブ錠 10mg 「トーフ」	エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーフ」
剤 形	素錠	口腔内崩壊錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規 格 ・ 含 量	1 錠中 エゼチミブ 10mg 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	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： 東和薬品株式会社	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/	

本 IF は 2022 年 1 月改訂〔第 1 版（普通錠）〕、2022 年 1 月改訂〔第 1 版（OD 錠）〕の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)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I F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I F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、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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必ずと限界がある。I F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
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	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
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	4
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	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
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（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	14
11. 別途提供される資材類	15
12. その他	15
V. 治療に関する項目	16
1. 効能又は効果	16
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	16
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 吸収	27
5. 分布	28
6. 代謝	28

7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	33
12. その他の注意	34
IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35
X. 管理的事項に関する項目	36
1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
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	36
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	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
X I. 文献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
X II. 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
X III. 備考	40
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	40
2. その他の関連資料	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エゼチミブ錠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（普通錠）に製造販売されている。

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」は、後発医薬品として薬食発第 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 月に発売した。なお、本剤は後発医薬品として、東和薬品株式会社、共創未来ファーマ株式会社との合計 2 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

また、エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」は、東和薬品株式会社が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 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

有効性：エゼチミブ錠 10mg「トーワ」及びエゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」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対して、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ことにより、有効性が認められている。（「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

安全性：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。

重大な副作用：過敏症、横紋筋融解症、肝機能障害（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

副作用：便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、蛋白尿、CK 上昇、発疹、コルチゾール上昇等（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・割線を付与。分割後の錠剤に「10 エゼチ」の表示が残る
（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」

- ・エゼチミブ製剤初の OD 錠
- ・RACTAB 技術（東和独自の OD 錠製造技術）を採用した、水なしでも服用できる OD 錠
- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・割線を付与。分割後の錠剤に「エゼチ 10」の表示が残る
（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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 「トローワ」
エゼチミブ OD 錠 10mg 「トローワ」

(2) 洋 名

EZETIMIBE TABLETS 10mg “TOWA”
EZETIMIBE OD TABLETS 10mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トローワ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

エゼチミブ（JAN）

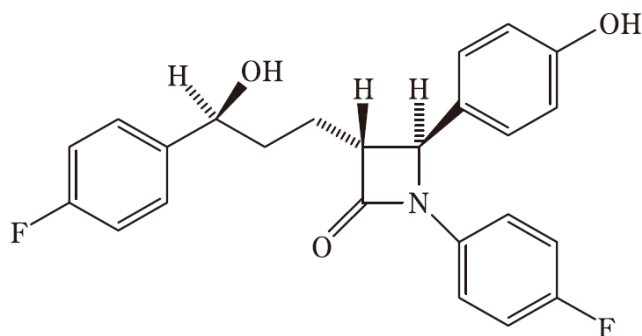
(2) 洋 名（命名法）

Ezetimibe（JAN）

(3) ステム

-imibe（脂質異常症治療薬）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃

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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
メタノール	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
水	10000mL 以上		ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー

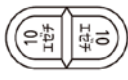
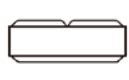
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」
剤形の区別	素錠	口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エゼチミブ錠 10mg「トーワ」			エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」		
性状	白色の楕円形の割線入りの素錠			白色の割線入りの口腔内崩壊錠		
本体表示	表	10 エゼチ			エゼチ 10	
	裏	エゼチミブ 10 トーワ			エゼチミブ 10 OD トーワ	
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
錠径 (mm)	8.1/4.1 (長径/短径)			9.5		
厚さ (mm)	3.0			4.3		
質量 (mg)	110			314		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」
硬度	70N (7.1kg 重)	98N (10.0kg 重)
摩損度		0.06%

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」
有効成分	1 錠中 エゼチミブ 10mg	1 錠中 エゼチミブ 10mg
添加剤	D-マンニトール、ラウリル硫酸 Na、結晶セルロース、クロスカルメロース Na、ステアリン酸 Mg、その他 1 成分	D-マンニトール、ラウリル硫酸 Na、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸 Mg、その他 4 成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ジアステレオマー

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	89.4～94.2	85.9～92.9
含量(%)	100.2～101.2	99.0～100.2

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	89.4～94.2	88.3～93.6
含量(%)	100.2～101.2	99.1～100.4

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	20～31	19～26
溶出率(%)	86.7～92.1	85.9～91.6
含量(%)	99.2～100.7	98.3～99.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	22～28	17～26
溶出率(%)	87.3～90.6	86.4～93.6
含量(%)	98.1～100.4	97.8～100.3

(2) 長期保存試験

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	89.4～94.2	86.9～94.5
含量(%)	100.2～101.2	100.9～102.1

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	89.4～94.2	86.0～94.2
含量(%)	100.2～101.2	101.1～102.0

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、エゼチミブ錠 10mg「トーワ」は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。

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	2 年
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	20～31	18～27
溶出率(%)	86.7～92.1	85.7～91.6
含量(%)	99.2～100.7	97.9～99.6

PTP 包装：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、2 年)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

バラ包装：最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(3) 無包装状態における安定性

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」⁵⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：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」に準じて試験を実施した。

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」⁶⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
類縁物質	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：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」に準じて試験を実施した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

■目的

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」及びエゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」及びエゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度，室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- 2) におい：においを確認
- 3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー （メーカー名）	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3 時間後
エゼチミブ 錠 10mg 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー （龍角散）	外観	試験製剤： 白色の楕円形の割線入りの素錠であった	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤し、一部崩壊した錠剤が包まれていた
		におい		レモン様のにおいであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.9	101.3	102.7
		残存率 (%)		100.0	101.4
エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー （龍角散）	外観	試験製剤： 白色の割線入りの口腔内崩壊錠であった	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤し、一部崩壊した錠剤が包まれていた
		におい		レモン様のにおいであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.9	102.0	97.8
		残存率 (%)		100.0	95.9

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」⁷⁾

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：ポリソルベート 80 1g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：40 分間の溶出率は 80%以上のときは適合とする。

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」⁸⁾

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

試験液：ポリソルベート 80 1g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：60 分間の溶出率は 75%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」⁹⁾

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

pH1.2、pH4.0、pH6.8(0.1%ポリソルベート 80 含有)

回転数: 50rpm

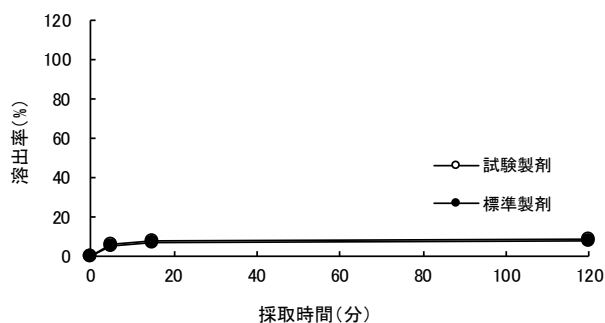
試験製剤: エゼチミブ錠 10mg「トーワ」

検体数: n=12

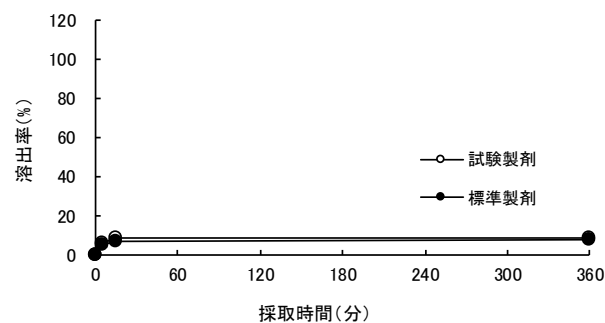
試験法: パドル法

標準製剤: ゼチーア錠 10mg

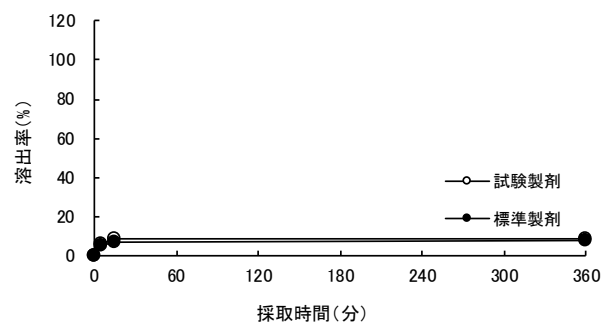
pH1.2, 50rpm, パドル法



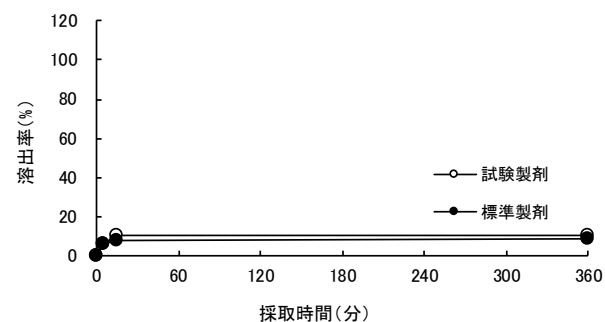
pH4.0, 50rpm, パドル法



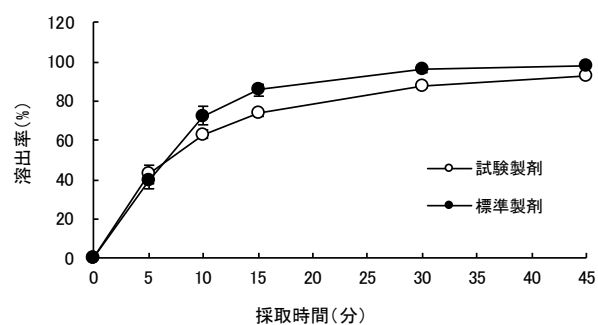
pH6.8, 50rpm, パドル法



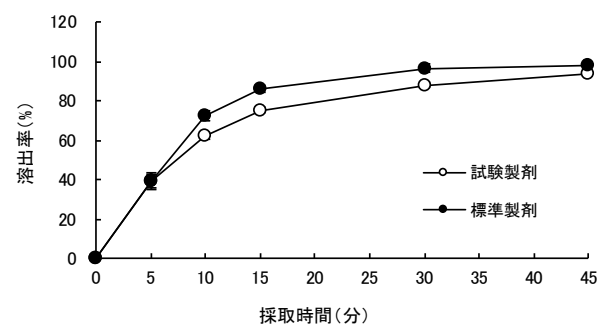
水, 50rpm, パドル法



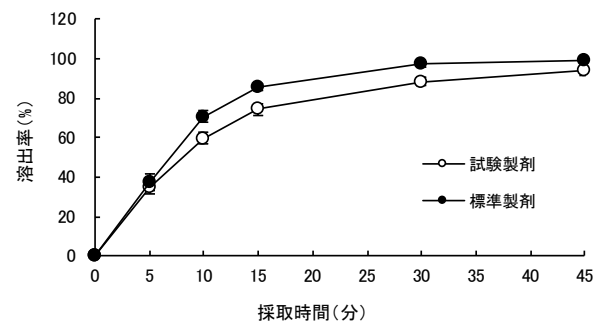
pH1.2 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 50rpm, パドル法



pH4.0 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 50rpm, パドル法



pH6.8 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 50rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	120	9.0	7.9	1.1	標準製剤の平均溶 出率の±9%以内	適
	pH4.0	360	9.2	8.0	1.2		適
	pH6.8	360	8.7	7.6	1.1		適
	水	360	10.8	8.8	2.0		適
	pH1.2 +0.1%PS*	15	73.7	85.6	-11.9	標準製剤の平均溶 出率の±15%以内	適
	pH4.0 +0.1%PS*	15	75.4	86.4	-11.0		適
	pH6.8 +0.1%PS*	15	74.2	85.5	-11.3		適

*PS：ポリソルベート 80

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、エゼチミブ錠 10mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーフ」¹⁰⁾

エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーフ」について、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（いずれも、平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号）（以下、ガイドライン）に従い、溶出試験を行った。
 (注) 標準製剤は普通錠である。

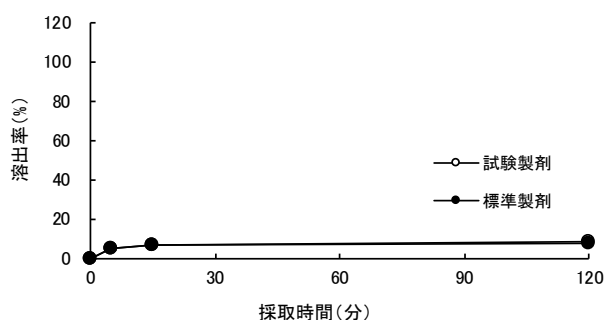
<測定条件>

試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 pH1.2、pH4.0、pH6.8(0.1%ポリソルベート 80 含有)
 回転数： 50rpm、100rpm
 試験製剤：エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーフ」

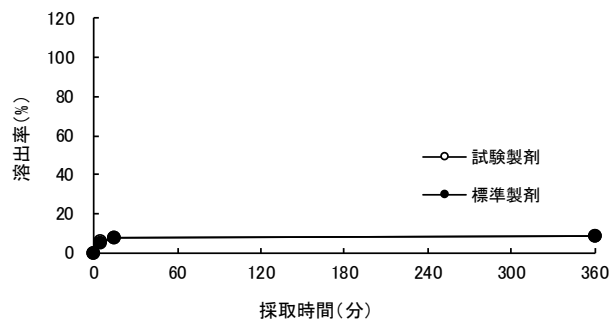
検体数： n=12

試験法：パドル法
 標準製剤：ゼチーア錠 10mg

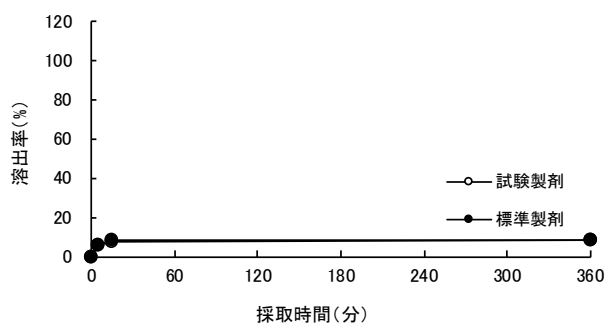
pH1.2, 50rpm, パドル法



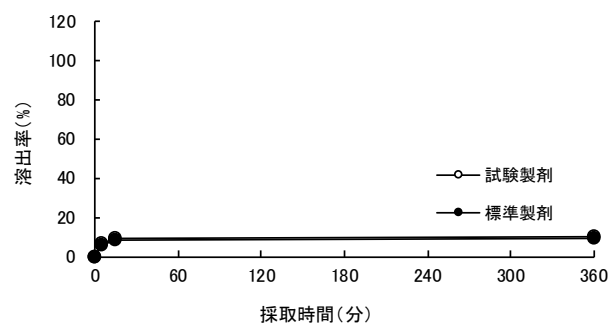
pH4.0, 50rpm, パドル法



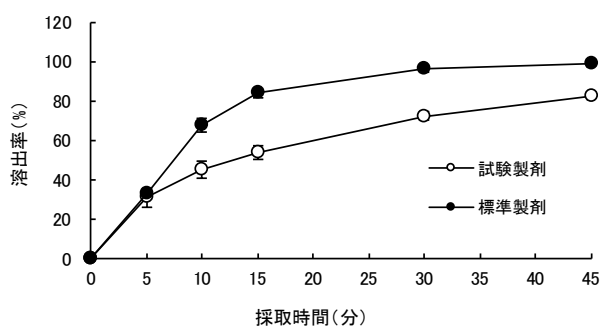
pH6.8, 50rpm, パドル法



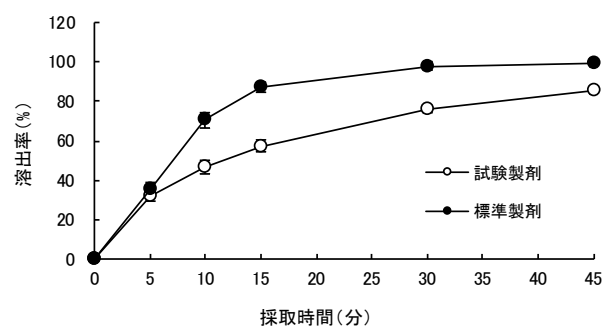
水, 50rpm, パドル法



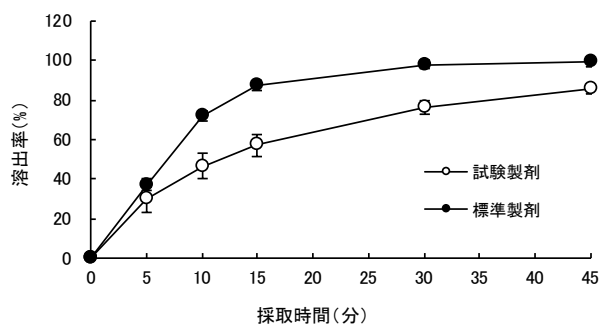
pH1.2 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 50rpm, パドル法



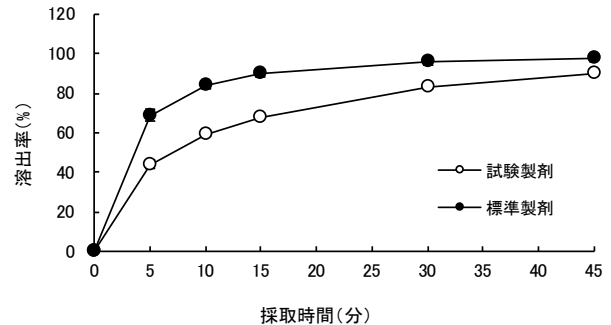
pH4.0 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 50rpm, パドル法



pH6.8 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 50rpm, パドル法



pH1.2 (0.1%ポリソルベート 80 含有), 100rpm, パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均 溶出率 の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤			
50	pH1.2	120	8.4	8.1	0.3	標準製剤の平均溶 出率の±9%以内	適
	pH4.0	360	8.7	8.2	0.5		適
	pH6.8	360	8.1	8.4	-0.3		適
	水	360	10.0	9.2	0.8		適
	pH1.2 +0.1%PS*	15	54.1	84.0	-29.9	標準製剤の平均溶 出率の±15%以内	不適
	pH4.0 +0.1%PS*	15	57.5	87.0	-29.5		不適
	pH6.8 +0.1%PS*	15	57.1	87.6	-30.5		不適
100	pH1.2 +0.1%PS*	15	68.0	89.6	-21.6		不適

*PS：ポリソルベート 80

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件において、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準を満たしておらず、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動は類似していない。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

販売名	包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠 [10 錠×10]、500 錠 [10 錠×50]、 140 錠 [14 錠×10]
	バラ包装	300 錠
エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠 [10 錠×10：乾燥剤入り]、 140 錠 [14 錠×10：乾燥剤入り]
	バラ包装	300 錠 [乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミ箔
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン
エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

単回投与試験

健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20^{注1)}、40mg^{注1)} を食後に単回経口投与したとき、エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体のいずれについても投与量に応じた C_{max} 及び AUC の上昇が認められた。¹¹⁾

注 1) エゼチミブの承認用量は 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。¹²⁾

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。¹³⁾

(5) 患者・病態別試験

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。¹⁴⁾

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臨床試験

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。¹⁵⁾

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 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。^{16),17)}

3) ホモ接合生体性シトステロール血症患者に対する海外第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。^{18),19)}

4) 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。

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。²⁰⁾

5) 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

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において示された。^{21)・23)}

6) 心血管系の罹患率及び死亡率に対する影響

エゼチミブ 10mg の種々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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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, フィブレート系薬剤, 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

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、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。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、フィブレート系薬剤、植物ステロール)とは異なる。^{24)・27)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 小腸からのコレステロール吸収阻害作用

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。²⁸⁾

2) 血中コレステロール低下作用

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。

高脂飼料負荷イヌ及びアカゲザルを用いて、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。^{29),30)} 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、イヌを用いた試験において示された。²⁹⁾

3) 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギを含む各種粥状動脈硬化モデルにおいて、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。^{24),31),32)}

4) その他の作用

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。²⁴⁾

(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。

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。³³⁾

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 [†]		
T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng Eq/mL)	AUC _{0-t} (ng Eq・hr/mL)
2.10 (92)	6.03 (56)	55.6 (30)	1.48 (28)	72.3 (38)	333 (40)

各値は 20 例の平均値（CV%）

[†] 血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記

2) 反復投与

健康成人男性（9 例）にエゼチミブ 20mg^{注 1)}を 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度はいずれも連投開始後 3 日までに定常状態に到達し、AUC について算出した累積係数はエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体についてそれぞれ 1.54 及び 1.37 であった。³⁴⁾

注 1) エゼチミブの承認用量は 1 日 1 回 10mg である。

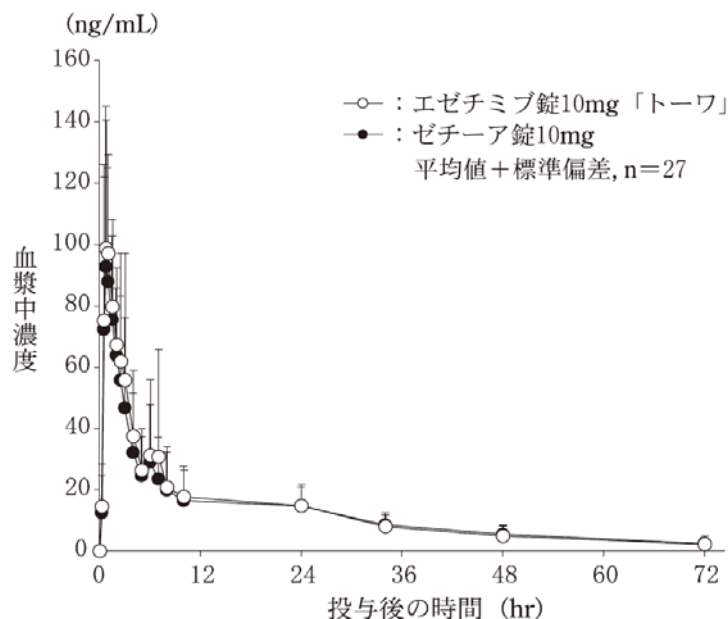
3) 生物学的同等性試験

<エゼチミブ錠 10mg「トーワ」>

エゼチミブ錠 10mg「トーワ」とゼチーア錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エゼチミブとして 10mg）健康成人男子（n=27）に絶食単回経口投与して血漿中エゼチミブ抱合体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁵⁾

また、血漿中エゼチミブ濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。³⁵⁾

① 抱合体



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	920 ± 418	115.4445 ± 40.4665	1.269 ± 1.304	20.90 ± 12.05
ゼチーア錠 10mg	894 ± 345	106.5274 ± 46.5722	1.231 ± 0.646	25.53 ± 17.41

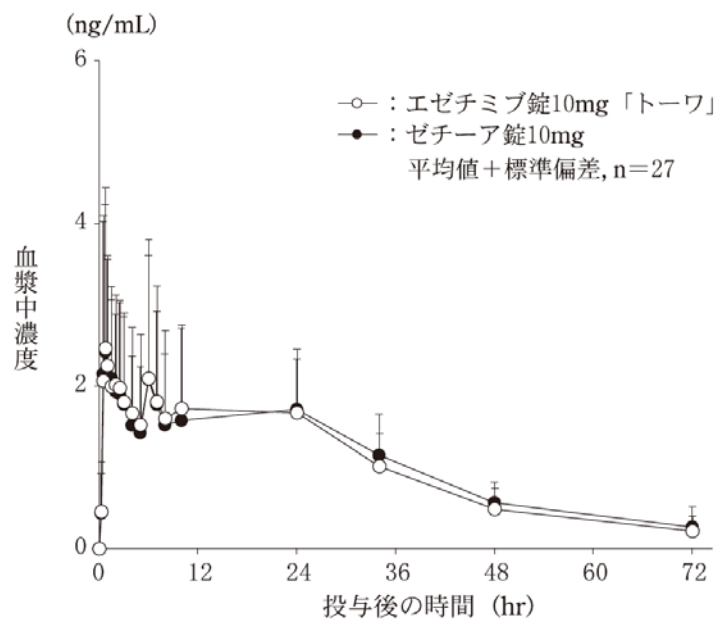
(平均値 ± 標準偏差, n=27)

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	C_{max}
平均値の差	$\log(1.0075)$	$\log(1.0935)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9439) \sim \log(1.0752)$	$\log(0.9894) \sim \log(1.2086)$

② 未変化体



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max5} * (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠 10mg「トーワ」	73.8±29.4	3.24506±2.15876	3.407±2.897	18.29±8.71
ゼチーア錠10mg	76.5±24.4	3.15309±1.89937	4.481±6.202	22.77±12.59

(平均値±標準偏差, n=27)

*C_{max}：投与後5時間までの最高血漿中濃度

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	C _{max5} *
平均値の差	log(0.9407)	log(1.0231)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8702)~log(1.0169)	log(0.8863)~log(1.1812)

*C_{max}：投与後 5 時間までの最高血漿中濃度

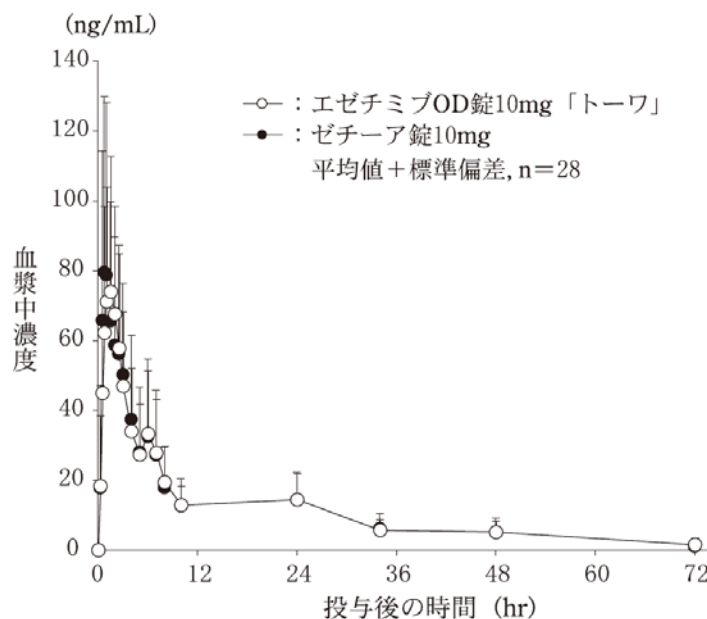
<エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」>

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」とゼチーア錠 10mg（普通錠）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エゼチミブとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用（n=28）及び水で服用（n=28））して血漿中エゼチミブ抱合体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁶⁾

また、血漿中エゼチミブ濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。³⁶⁾

i) 水なしで服用（ゼチーア錠は水で服用）

① 抱合体



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
エゼチミブOD錠 10mg「トーワ」	805 ± 312	96.8376 ± 40.5359	1.348 ± 0.610	23.7 ± 21.6
ゼチーア錠10mg	809 ± 379	99.5507 ± 48.2284	1.518 ± 1.116	24.8 ± 33.7

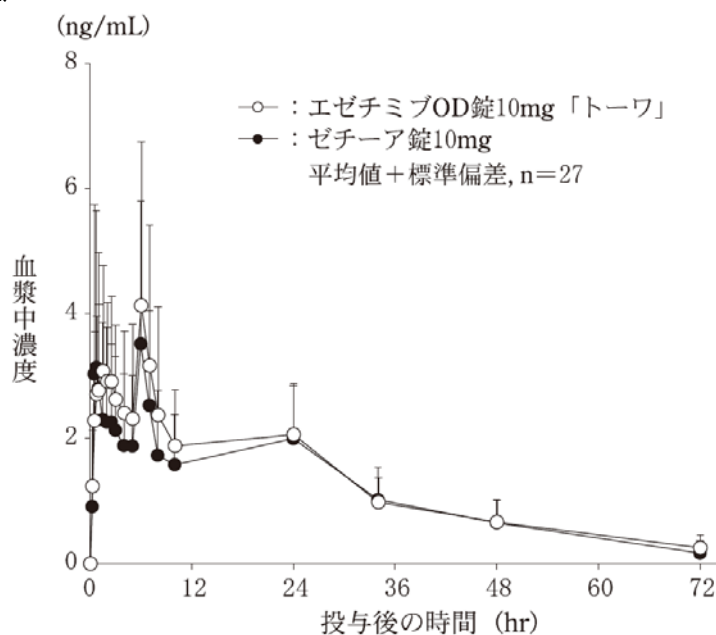
(平均値 ± 標準偏差, n=28)

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	C_{max}
平均値の差	$\log(1.0206)$	$\log(1.0014)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9544) \sim \log(1.0914)$	$\log(0.9081) \sim \log(1.1043)$

② 未変化体



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max5} * (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブOD錠10mg「トーフ」	92.0 ± 28.9	4.33349 ± 1.88364	3.954 ± 2.720	24.4 ± 32.6
ゼチーア錠10mg	83.6 ± 25.6	4.46160 ± 2.59195	4.704 ± 6.563	21.2 ± 22.0

(平均値 ± 標準偏差, n=27)

*C_{max} : 投与後5時間までの最高血漿中濃度

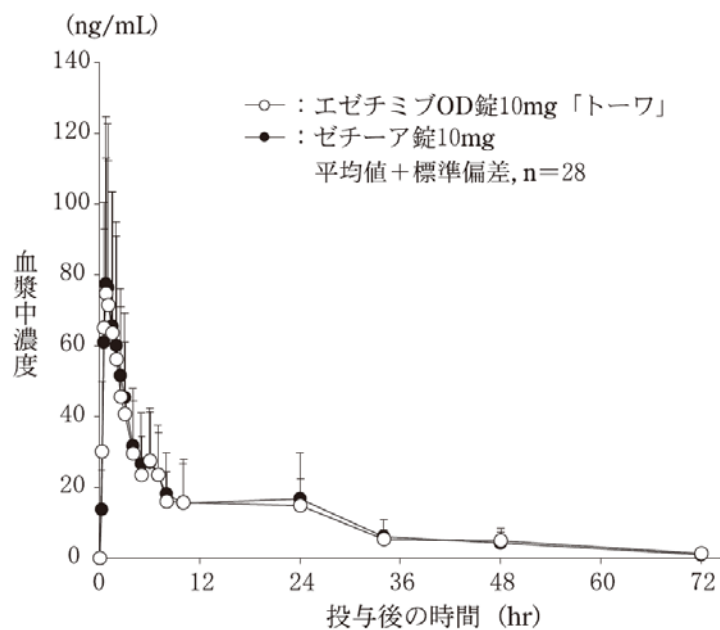
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	C _{max5} *
平均値の差	log(1.0936)	log(1.0312)
平均値の差の 90%信頼区間	log(1.0040)~log(1.1912)	log(0.9146)~log(1.1626)

*C_{max} : 投与後 5 時間までの最高血漿中濃度

ii) 水で服用
① 抱合体



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブOD錠10mg「トーフ」	788 ± 365	85.9166 ± 39.9804	1.125 ± 0.961	19.3 ± 9.6
ゼチーア錠10mg	817 ± 428	91.9726 ± 47.4981	1.429 ± 1.034	22.7 ± 23.9

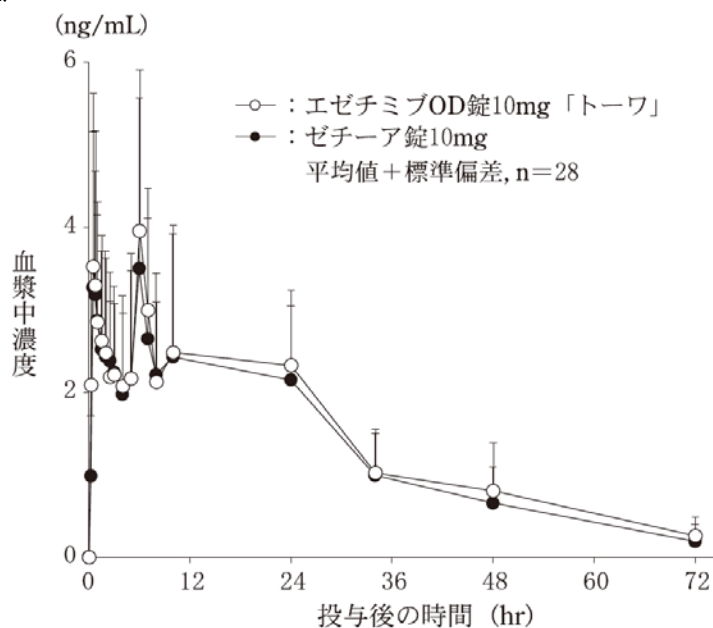
(平均値 ± 標準偏差, n=28)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	C _{max}
平均値の差	log(0.9923)	log(0.9638)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9225)~log(1.0675)	log(0.8813)~log(1.0539)

② 未変化体



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max5} * (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブOD錠10mg 「トーフ」	101.4 ± 34.0	4.27029 ± 2.15729	5.304 ± 5.980	18.10 ± 8.24
ゼチーア錠10mg	93.9 ± 34.0	4.20737 ± 1.91180	4.277 ± 4.910	17.64 ± 7.34

(平均値 ± 標準偏差, n=28)

* C_{max} : 投与後5時間までの最高血漿中濃度

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂	C _{max5} *
平均値の差	log(1.0906)	log(1.0252)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9877)~log(1.2042)	log(0.9058)~log(1.1604)

* C_{max} : 投与後 5 時間までの最高血漿中濃度

(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

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2) 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。³⁷⁾

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 C_{max} は約 30%低下したが、AUC への影響は認められなかった。³⁸⁾

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

販売名		kel	
		抱合体	未変化体
エゼチミブ錠 10mg 「トール」 ³⁵⁾		$0.04372 \pm 0.02225 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)	$0.04653 \pm 0.02140 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)
エゼチミブ OD 錠 10mg 「トール」 ³⁶⁾	水なし で服用	$0.04000 \pm 0.01824 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)	$0.0432 \pm 0.0207 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)
	水で 服用	$0.0427 \pm 0.0172 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)	$0.0457 \pm 0.0188 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

(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

腸肝循環：該当資料なし

＜参考＞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）。^{39),40)}

動物データ（ラット）

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。⁴¹⁾

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

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、³H-エゼチミブ 99.5%～99.8%、³H-エゼチミブ抱合体 87.8%～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない。^{37),42)}

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

健康成人（外国人 12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg^{注1)}と各種チトクロム P450 酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに *N*-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった。³⁷⁾

注 1) エゼチミブの承認用量は 1 日 1 回 10mg である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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。

エゼチミブは、健康成人男性（外国人 8 例）に ¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{注1)}を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の割合（AUC 比）はそれぞれ 11%及び 82%（合計 93%）であった。^{37),39)}

注 1) エゼチミブの承認用量は 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

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20^{注1)}、40mg^{注1)}を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までのエゼチミブ（非抱合体）としての尿中排泄率は 0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）排泄率は 8.7%～11%であった。¹¹⁾

＜参考＞外国人データ

健康成人男性（外国人 8 例）に ¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg^{注1)}を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能排泄率は糞中に 78%、尿中に 11%であった。³⁹⁾

注 1) エゼチミブの承認用量は 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。⁴³⁾

(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 4 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。^{44),45)}

表 4 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 [†]		
	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng Eq/mL)	AUC _{0-t} (ng Eq・hr/mL)
正常 (n=8)	7.00 (59)	3.86 (118)	54.6 (36)	1.81 (95)	95.3 (50)	864 (45)
軽度 (n=4)	6.25 (72)	4.10 (37)	75.8 (54)	1.25 (23)	138 (32)	1468 (14)
中等度 (n=4)	9.50 (26)	13.1 (41)	316 (51)	2.75 (79)	171 (24)	2685 (16)
重度 (n=4)	7.00 (49)	16.2 (43)	265 (57)	2.88 (46)	178 (31)	3418 (41)

各値は平均値(CV%)

[†] 血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記

(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。⁴⁶⁾

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]

<参考>

HMG-CoA 還元酵素阻害剤との相互作用

成人を対象として、各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）とエゼチミブ 10mg を併用で 1 日 1 回、7 又は 14 日間経口投与した結果^{注2)}、エゼチミブはいずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に対しても明らかな影響を及ぼさず、また、いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤もエゼチミブの薬物動態に明らかな影響を与えなかった。³⁷⁾

注 2)ピタバスタチン以外は外国人（LDL コレステロール値 $\geq$ 130mg/dL）を対象とした試験

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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。

<参考>

フェノフィブラートとの相互作用

成人（外国人 8 例、LDL コレステロール値 $\geq 130\text{mg/dL}$ ）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 C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び 1.5 倍上昇したが、臨床上有意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった。⁴⁷⁾

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂 （コレステミド、コレステラミン等） [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前 2 時間あるいは投与後 4 時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤が陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン [16.7.5 参照]	本剤及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。	機序不明
クマリン系抗凝固剤 （ワルファリン等）	プロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序不明

（解説）

コレステラミンによる影響

成人（外国人 8 例、LDL コレステロール値 $\geq 130\text{mg/dL}$ ）を対象として、コレステラミン 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。⁴⁸⁾

<参考>

シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超え、かつ、一定用量（75～150mg 1 日 2 回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（外国人 8 例）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）の AUC は健康成人と比較して約 3.4 倍高値を示した。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。健康成人（外国人 12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg^{注 1)}（1 日 1 回 8 日間）の連投 7 日目にシクロスポリン製剤 100mg を単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度の Cmax 及び AUC はシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ 10% 及び 15% 上昇した。^{49)・51)}

注 1) エゼチミブの承認用量は 1 日 1 回 10mg である。

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、筋痙攣
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

エゼチミブ錠 10mg 「トーフ」

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。

エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーワ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

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^{52),53)}。[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 ヶ月間投与（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⁵⁴⁾。しかし、300mg/kg/日をイヌに 12 ヶ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⁵⁵⁾。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⁵⁶⁾。[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

(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：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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゼチーア錠 10mg

同効薬：プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレステラミン、コレステミド、イコサペント酸エチル

7. 国際誕生年月日

2002 年 10 月 17 日（ドイツ）

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「トーワ」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00380000	2020 年 6 月 19 日	2020 年 6 月 19 日
エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」	2020 年 2 月 17 日	30200AMX00285000	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

エゼチミブ錠 10mg/OD 錠 10mg「トーワ」

効能・効果追加年月日：2022 年 1 月 26 日

内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能・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	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、 <u>ホモ接合体性シトステロール血症</u>

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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 「トーワ」	2189018F1167	2189018F1167	127896501	622789601
エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」	2189018F2023	2189018F2023	127897201	622789701

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（錠 10mg）
- 2) 社内資料：加速試験（OD 錠 10mg）
- 3) 社内資料：長期保存試験（錠 10mg）
- 4) 社内資料：長期保存試験（OD 錠 10mg）
- 5) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 10mg）
- 6) 社内資料：無包装状態における安定性試験（OD 錠 10mg）
- 7) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 10mg）
- 8) 社内資料：製品試験；溶出試験（OD 錠 10mg）
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 10mg）
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（OD 錠 10mg）
- 11) 深瀬広幸、他、臨床医薬.2007；23：397-406.
- 12) 齋藤康、他、臨床医薬.2007；23：493-522.
- 13) 山田信博、他、臨床医薬.2007；23：523-554.
- 14) 朔啓二郎、他、臨床医薬.2007；23：555-570.
- 15) Yamamoto A,et al.Atherosclerosis.2006；186：126-131.
- 16) Gagné C,et al.Circulation.2002；105：2469-2475.
- 17) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象とした試験
（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 18) Salen G,et al.Circulation.2004；109：966-971.
- 19) ホモ接合体性シトステロール血症患者を対象とした試験
（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 20) 清野弘明、他、臨床医薬.2007；23：571-588.
- 21) 薬理試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.2.1）
- 22) Davis H.R Jr,et al.Arterioscler Thromb Vasc Biol.2001；21：2032-2038.
- 23) Davis H.R Jr,et al.Metabolism.2001；50：1234-1241.
- 24) van Heek M,et al.Eur J Pharmacol.2001；415：79-84.
- 25) Altmann S.W,et al.Science.2004；303：1201-1204.
- 26) Davis H.R Jr,et al.J Biol Chem.2004；279：33586-33592.
- 27) Garcia-Calvo M,et al.Proc Natl Acad Sci USA.2005；102：8132-8137.
- 28) Sudhop T,et al.Circulation.2002；106：1943-1948.
- 29) Davidson M.H,et al.J Am Coll Cardiol.2002；40：2125-2134.
- 30) Melani L,et al.Eur Heart J.2003；24：717-728.
- 31) Ballantyne C.M,et al.Circulation.2003；107：2409-2415.
- 32) 効力を裏付ける試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 33) 三上洋、他、臨床医薬.2007；23：417-425.
- 34) 深瀬広幸、他、臨床医薬.2007；23：407-415.
- 35) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 10mg）
- 36) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 10mg）
- 37) Kosoglou T,et al.Clin Pharmacokinet.2005；44：467-494.
- 38) 制酸剤との相互作用（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 39) Patrick J.E,et al.Drug Metab Dispos.2002；30：430-437.
- 40) ¹⁴C-エゼチミブ投与による臨床薬物動態試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 41) 胆汁中排泄（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.6）
- 42) 血漿蛋白結合（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 43) 腎機能障害患者における薬物動態（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 44) 肝機能障害患者における薬物動態（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2）

-
- 45) エゼチミブの臨床薬物動態試験における血漿中エゼチミブ及びSCH60663濃度の薬物動態パラメータ（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.5）
- 46) 三上洋、他.臨床医薬.2007；23：427-435.
- 47) フェノフィブラートとの相互作用（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 48) 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、申請資料概要2.7.2.2）
- 49) Bergman A.J,et al.J Clin Pharmacol.2006；46：328-336.
- 50) シクロスポリン投与症例における薬物動態（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 51) Bergman A.J,et al.J Clin Pharmacol.2006；46：321-327.
- 52) Farnier M,et al.Eur Heart J.2005；26：897-905.
- 53) McKenney J.M,et al.J Am Coll Cardiol.2006；47：1584-1587.
- 54) 肝臓・胆汁への影響（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.6.8）
- 55) 毒性試験（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.6.3）
- 56) 胆汁コレステロールへの影響（ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.6.8）
- 57) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
- 58) 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 59) 社内資料：自動分包機落下試験(タカゾノ製)(OD錠10mg)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 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

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⁵⁷⁾

■ 試験製剤

エゼチミブ錠 10mg 「トーワ」

エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーワ」

■ 方法

◇ 検体作製方法

エゼチミブ錠 10mg 「トーワ」

試験製剤 130 錠をとり、錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で粉砕する。（n=1）

エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーワ」

試験製剤 120 錠をとり、錠剤粉砕機（ラボミルサープラス LM-PLUS）で粉砕する。（n=1）

◇ 保存条件

・散光

条件：25℃・60%RH，照度は1000lx（1ヵ月後の時点で累計40万lx・hr以上、3ヵ月後の時点で累計120万lx・hr以上），検体の層の厚さは3mm以下とする。

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。（累計照度に達したら，非散光下（ラップフィルムの上からアルミ箔で覆う）で保存する。）

◇ 試験項目及び試験方法

・試験項目：外観，含量（残存率 [粉砕直後の含量を100%として算出]）

・試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる。（n=3）

粉砕後製剤に重量変動が認められたため，重量変動分補正した。

■ 結果

販売名	保存条件	試験項目	粉砕直後	1 ヲ月後	3 ヲ月後
エゼチミブ錠 10mg 「ト‐ワ」	散光	外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量(%) (残存率(%))	100.9 (100)	101.8 (100.9)	100.5 (99.6)
エゼチミブ OD 錠 10mg 「ト‐ワ」		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量(%) (残存率(%))	100.5 (100)	102.6 (102.1)	100.8 (100.3)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁵⁸⁾

■ 試験製剤

エゼチミブ錠 10mg 「トーワ」

エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーワ」

■ 方法

- ① 注入器（ニプロカテーテル用シリンジ）のピストン部を抜き取り、注入器内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。
- ② 水浴を用いて $55\pm 1^{\circ}\text{C}$ に設定したお湯あるいは室温水を注入器口から約 20mL 吸い取り、キャップ（ニプロカテーテル用シリンジとセットで同封）で閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ 注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④ 崩壊していることが確認できれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認できれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は⑤の操作へ進む。
- ⑤ 錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
- ⑥ 注入器からキャップを取り外し、8Fr のチューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取り付け、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑦ チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑧ 懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに精製水 20mL を注入器で注入し、洗いこむ。
- ⑨ 洗いこみ後の注入器、チューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
- ⑩ 通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■ 試験器具・機器

日本コヴィディエン（株）製 ニューエンテラルフィーディングチューブ（8 及び 12 フレンチ（Fr）長さ：120cm）

ニプロ（株）製 ニプロカテーテル用シリンジ 50mL サイズ

堀場製作所製 pH メーター LAQUA F72

■ 結果

販売名	試験項目	結果	
		水(約 55℃)	室温水
エゼチミブ錠 10mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なく チューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	崩壊後 pH	pH 9.0	
エゼチミブ OD 錠 10mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	ほとんどなし
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	注入器及びチューブに わずかに認められる (目視で残留物が確認できるが微量である)*	
	崩壊後 pH	pH 7.3	

*：精製水 20mL を注入器で注入し洗いこむ操作を追加で 1 回行ったところ、全ての残存物を洗い流すことができた。

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

自動分包機落下試験

タカゾノ製 全自動錠剤分包機(ESER 128HS-GP) ⁵⁹⁾

検 体：エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」を Initial 及び加湿条件(25℃75%RH、7 日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷のかかりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1 包あたり 5 錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0／50 包	－	0／50 包	0／44 包
25℃75%RH・7 日間	0／50 包	0／50 包	0／50 包	0／50 包

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数／分包数)

エゼチミブ OD 錠 10mg「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号