

処方箋医薬品（注意－医師等の
処方箋により使用すること）**エゼチミブ錠10mg「日新」**

Ezetimibe Tablets 10mg “NISSIN”

貯 法：室温保存
使用期限：36ヵ月（外箱に記載）

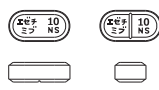
（エゼチミブ製剤）

承認番号	30200AMX00209000
薬価収載	2020年6月
販売開始	2020年6月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

販売名	エゼチミブ錠10mg「日新」		
有効成分・含量 (1錠中)	エゼチミブ10mg		
添加物	乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色の割線入りの素錠		
外形		大きさ	長径：8.1mm 短径：4.1mm 錠厚：2.7mm 重量：100mg
本体表示	エゼチミブ 10 NS		

【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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
2. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA還元酵素阻害剤及びLDLアフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) シクロスポリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
 - (2) 肝機能障害のある患者
 - (3) 糖尿病患者〔空腹時血糖の上昇が報告されている。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
 - (2) 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
 - (3) 本剤は中等度又は重度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕
 - (4) 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書を必ず参照し、【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。また、肝機能検査

を、併用開始時及び併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の添付文書で推奨されている時期に実施すること。

- (5) フィブ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。〔その他の注意〕(1)及び(2)の項参照〕

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

3. 相互作用

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

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 過敏症：アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告があるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 2) 横紋筋融解症：本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパシーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。
- 3) 肝機能障害：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛、抑うつ、錯覚
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐、アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎、胃炎、膵炎、胆石症、胆のう炎、口内乾燥
肝臓	ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、肝炎

頻度不明	
腎臓	蛋白尿、BUN上昇
循環器	期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛、ほてり
筋肉	CK(CPK)上昇、関節痛、背部痛、四肢痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮
血液	白血球減少、血小板減少
皮膚	発疹、そう痒、蕁麻疹、多形紅斑
その他	コルチゾール上昇、テストステロン低下、TSH上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫（顔面・四肢）、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽、無力症、疼痛

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

9. その他の注意

(1) イヌで1ヵ月間投与（0.03mg/kg/日以上）により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった。マウスに2週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった。

(2) 複合型高脂血症患者を対象に本剤とフェノフィブラートを併用した海外の臨床試験（625例が12週間以内、576例が1年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える連続した上昇）の発現率は、フェノフィブラート単独群で4.5%、本剤とフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、本剤とフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CPK上昇（基準値上限の10倍を超える）についてはいずれの群でも認められなかった。また、本剤とフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない。

【薬物動態】

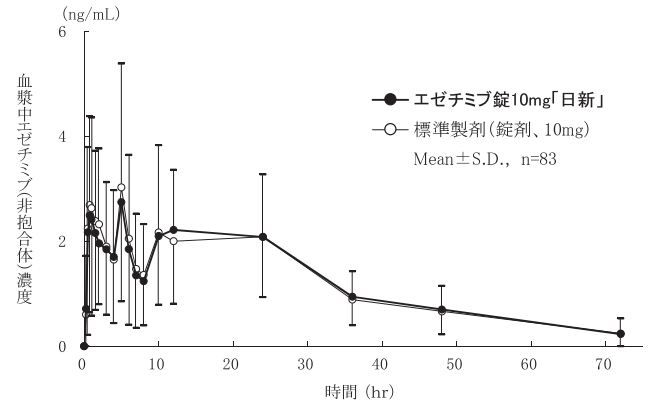
生物学的同等性試験¹⁾

エゼチミブ錠10mg「日新」と標準製剤を、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時単回経口投与してエゼチミブ（非抱合体）及び活性代謝物エゼチミブ抱合体の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

1) 血漿中エゼチミブ（非抱合体）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠 10mg「日新」	87.50±37.84	4.23±2.16	5.17±6.25	18.40±10.21 ^{*1}
標準製剤 (錠剤、10mg)	86.26±40.77	4.36±2.25	3.99±4.82	25.57±35.84 ^{*2}

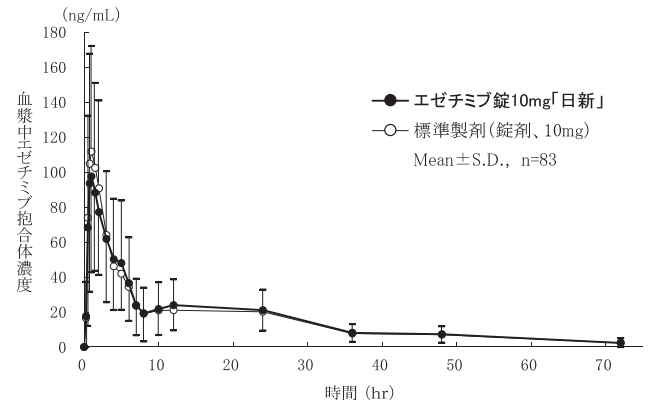
(Mean±S.D., n=83, ※1：n=82, ※2：n=80)



2) 血漿中エゼチミブ抱合体

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼチミブ錠 10mg「日新」	1154.47±530.33	125.18±55.19	1.59±1.21	18.70±9.06 ^{*3}
標準製剤 (錠剤、10mg)	1130.88±487.54	135.47±58.81	1.41±0.91	20.64±13.77 ^{*4}

(Mean±S.D., n=83, ※3：n=81, ※4：n=80)



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

【薬効薬理】²⁾

エゼチミブは小腸の細胞によるコレステロール吸収を抑制することにより、総コレステロール値とLDL-C値を低下させる。輸送タンパクのNPC1L1を阻害することによって、空腸細胞におけるコレステロールの取り込みを抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

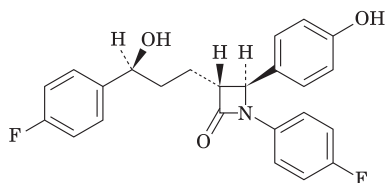
一般名：エゼチミブ (Ezetimibe)

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

分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃

分子量：409.43

構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

【取扱い上の注意】

安定性試験³⁾

エゼチミブ錠10mg「日新」は、最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、36ヵ月）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における36ヵ月の安定性が確認された。

【包装】

エゼチミブ錠10mg「日新」

(PTP包装) 100錠 140錠(14錠×10) 500錠

(バラ包装) 300錠

【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 高折 修二, 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 1151, 廣川書店 (2013)
- 3) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail: d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元

 **日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号