

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

ゼチーア[®]錠10mg

Zetia[®] Tablets 10mg

剤形	白色素錠（割線入り）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中エゼチミブ 10mg
一般名	和名：エゼチミブ（JAN） 洋名：Ezetimibe（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007 年 4 月 18 日 薬価基準収載年月日：2007 年 6 月 8 日 販売開始年月日：2007 年 6 月 11 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社 販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 ＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/jp-jp/ バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター フリーダイヤル 0120-106-398 ＜受付時間＞ 9:00-17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 IF は 2023 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目 1	V. 治療に関する項目 9
1. 開発の経緯..... 1	1. 効能又は効果..... 9
2. 製品の治療学的特性..... 1	2. 効能又は効果に関連する注意..... 9
3. 製品の製剤学的特性..... 2	3. 用法及び用量..... 9
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2	4. 用法及び用量に関連する注意..... 9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2	5. 臨床成績..... 10
6. RMP の概要..... 2	VI. 薬効薬理に関する項目 16
II. 名称に関する項目 3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.. 16
1. 販売名..... 3	2. 薬理作用..... 16
2. 一般名..... 3	VII. 薬物動態に関する項目 30
3. 構造式又は示性式..... 3	1. 血中濃度の推移..... 30
4. 分子式及び分子量..... 3	2. 薬物速度論的パラメータ..... 32
5. 化学名（命名法）又は本質..... 3	3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3	4. 吸収..... 33
III. 有効成分に関する項目 4	5. 分布..... 35
1. 物理化学的性質..... 4	6. 代謝..... 36
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4	7. 排泄..... 37
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 5	8. トランスポーターに関する情報..... 37
IV. 製剤に関する項目 6	9. 透析等による除去率..... 37
1. 剤形..... 6	10. 特定の背景を有する患者..... 38
2. 製剤の組成..... 6	11. その他..... 40
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 41
4. 力価..... 6	1. 警告内容とその理由..... 41
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 7	2. 禁忌内容とその理由..... 41
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.. 42
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.. 42
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..... 7	5. 重要な基本的注意とその理由..... 42
9. 溶出性..... 7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 44
10. 容器・包装..... 8	7. 相互作用..... 46
11. 別途提供される資材類..... 8	8. 副作用..... 48
12. その他..... 8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 54
	10. 過量投与..... 54

11. 適用上の注意	54	XI. 文献	61
12. その他の注意	55	1. 引用文献	61
IX. 非臨床試験に関する項目	56	2. その他の参考文献	62
1. 薬理試験	56	XII. 参考資料	63
2. 毒性試験	57	1. 主な外国での発売状況	63
X. 管理的事項に関する項目	59	2. 海外における臨床支援情報	67
1. 規制区分	59	XIII. 備考	72
2. 有効期間	59	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	72
3. 包装状態での貯法	59	2. その他の関連資料	72
4. 取扱い上の注意	59		
5. 患者向け資材	59		
6. 同一成分・同効薬	59		
7. 国際誕生年月日	59		
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	59		
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	59		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	59		
11. 再審査期間	59		
12. 投薬期間制限に関する情報	59		
13. 各種コード	60		
14. 保険給付上の注意	60		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼチーア®錠（一般名：エゼチミブ）は、米国シュERING・プラウ社（現 Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)）によって 1994 年に創製された、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す。

ゼチーア®錠は、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することにより、血中のコレステロールを低下させます。コレステロール吸収の分子メカニズムは長い間不明でしたが、2004 年に米国シュERING・プラウ社の研究者により、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ました。さらに本剤がこの 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ました。

従来の高脂血症治療剤の多くは肝臓でのコレステロールの生合成及び分泌の過程に作用するものでした。これらの薬剤と作用機序が全く異なりコレステロールの吸収過程に作用する本剤の登場は、食事・運動療法でコントロールできない患者等への本剤の単独投与や HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン製剤）でコントロール不良の高コレステロール血症患者への本剤併用投与など、高脂血症の薬物療法の選択肢を飛躍的に広げることができるものと考えられます。

ゼチーア®錠は 2002 年にドイツ、米国で発売を開始し、現在世界 64 カ国で発売しています。（2020 年 9 月現在）

本邦では高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした本剤単独投与臨床試験、及びスタチン製剤併用投与臨床試験等が行われました。その結果、本剤の優れた有用性及び安全性が確認され、2007 年 4 月、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の効能又は効果で承認されました。

2021 年 10 月、MSD 株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管しました。

2. 製品の治療学的特性

1. 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す

小腸コレステロールトランスポーターに作用することにより、小腸からのコレステロールの吸収を選択的、かつ強力に阻害する薬剤で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン製剤）や陰イオン交換樹脂（レジン製剤）と全く異なる新しい作用メカニズムを有します。（16 頁参照）

2. 単独又はスタチン製剤との併用で優れたコレステロール低下作用を示します

ゼチーア®錠 10mg 単独投与により LDL コレステロールを約 18%低下させます。また、スタチン製剤単独で十分な効果が得られない症例に本剤 10mg を併用することにより、LDL コレステロールをさらに低下させます。（10～15 頁参照）

3. 良好な服薬コンプライアンスが期待できます

小さい錠剤で飲みやすく、1 日 1 回投与の薬剤です。（9 頁参照）

4. 生体内で CYP が関与する代謝を受けない薬剤です

主要代謝経路はグルクロン酸抱合であり、生体内で CYP が関与する代謝を受けません。（36 頁参照）

5. 世界各国で幅広く処方されています

世界 64 カ国で発売されています。（2020 年 9 月現在）（63 頁参照）

I. 概要に関する項目

6. 副作用

承認時までの臨床試験で、副作用は 504 例中 95 例（18.8％）に認められました。主なものは、便秘 15 件（3.0％）、発疹 12 件（2.4％）、下痢 11 件（2.2％）、腹痛 10 件（2.0％）、腹部膨満及び悪心・嘔吐のそれぞれ 8 件（1.6％）でした。また、臨床検査値の異常変動は 504 例中 61 例（12.1％）に認められました。主なものは、 γ -GTP 上昇 13 件^{注 1)}（2.6％）、CK（CPK）上昇 11 件^{注 2)}（2.2％）、ALT（GPT）上昇 11 件^{注 3)}（2.2％）でした。

（50～54 頁参照）

重大な副作用として、過敏症、横紋筋融解症、肝機能障害があります。

（48～49 頁参照）

注 1) 基準値上限の 3 倍以上 2 件

注 2) 基準値上限の 10 倍以上 1 件

注 3) 全て基準値上限の 3 倍未満

3. 製品の製剤学的特性

白色素錠（割線入り）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

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

ゼチーア[®]錠 10mg

(2) 洋 名

Zetia[®] Tablets 10mg

(3) 名称の由来

一般名エゼチミブから命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エゼチミブ（JAN）

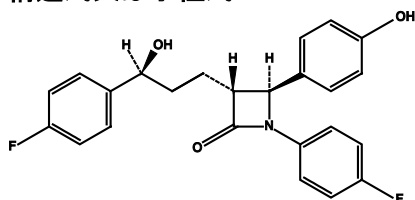
(2) 洋名（命名法）

Ezetimibe（JAN）、ezetimibe（INN）

(3) ステム（stem）

-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：409.4

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

治験成分記号：SCH 58235

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

日本薬局方の表現	溶媒
溶けやすい	メタノール、エタノール（99.5）、 <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド
やや溶けやすい	アセトニトリル
ほとんど溶けない	水

(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

pK_a = 9.75

(6) 分配係数

エゼチミブは有機層へ分配された（log P=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

試験		温度	相対湿度	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃	60%	暗所	36 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	水分及び粒子径の増加 が認められた
加速試験		40℃	75%	暗所	6 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	水分及び粒子径の増加 が認められた
中間的試験		30℃	60%	暗所	12 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	粒子径の増加が認めら れた
苛 酷 試 験	加温	50℃	—	暗所	3 ヶ月	二重の LDPE 袋 [#] / 金属缶	粒子径の増加が認めら れた
	加湿	25℃	75%	暗所	3 ヶ月	シャーレ（開放）	水分及び粒子径の増加 が認められた
	光	—	—	白色蛍光 近紫外蛍光	120 万 lux・hr 215W・hr/m ²	シャーレ	安定

—：なりゆき

※：低密度ポリエチレン（LDPE）の袋間にシリカゲル乾燥剤入り

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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

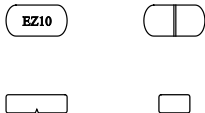
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

白色素錠（割線入り）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゼチーア®錠 10mg
性状・剤形	白色素錠（割線入り）
外形	
大きさ	長径：8.1 mm、短径：4.1 mm、厚さ：2.4 mm
質量	100mg

(3) 識別コード

EZ10（錠剤）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゼチーア®錠 10mg
有効成分	エゼチミブ
1錠中の分量	10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

IV. 製剤に関する項目

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

製剤の安定性

試験	温度	相対湿度	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃	60%	暗所	36 ヶ月	PTP 包装 [＃]	水分の増加が認められた
加速試験	40℃	75%	暗所	6 ヶ月	PTP 包装 [＃]	性状の変化、水分及び摩損度の増加並びに硬度の低下が認められた
中間的試験	30℃	60%	暗所	15 ヶ月	PTP 包装 [＃]	水分の増加が認められた
光安定性試験	—	—	白色蛍光 近紫外蛍光	120 万 lux・hr 200W・hr/m ²	シャーレ	安定

—：なりゆき

＃：ポリ塩化ビニル／ポリクロトリフルオロエチレン、アルミ箔

無包装状態での製剤の安定性

保存条件			保存期間	結果
温度	相対湿度	光		
40℃	—	暗所	1 ヶ月、3 ヶ月	性状、含量、硬度、溶出性について検討した結果、いずれも変化なく安定であった。
25℃	75%	暗所	1 ヶ月、3 ヶ月	錠剤硬度の著明低下が認められたが、性状、含量、溶出性に変化は認められなかった。
—	—	白色蛍光 近紫外蛍光	120 万 lux・hr 200W・hr/m ²	性状、含量、硬度、溶出性について検討した結果、いずれも変化なく安定であった。

—：なりゆき

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50 回転／分 試験液：ラウリル硫酸ナトリウム・酢酸ナトリウム液

規格：エゼチミブ 30 分間の溶出率が 85%以上

Ⅳ. 製剤に関する項目

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

ゼチーア®錠 10mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート : 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

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。

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 ゼチーア®錠の効能又は効果は「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

(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。

(解説)

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (4) 1) ①無作為化並行用量反応試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

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
薬物動態試験			
第 I 相単回投与試験 (JPC 98-335-12)	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 (JPC 98-335-13)	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） (JPC-02-335-16)	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 (JPC-02-335-17)	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
用量設定試験			
第 I 相臨床薬理試験 (JPC-99-335-15)	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 (JPC-00-335-21)	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
効能・効果を裏付ける試験			
コレステミドとの比較試験 (JPC-02-335-33)	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 (JPC-02-335-35)	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 (JPC-02-335-34)	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 (JPC-02-335-36)	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

V. 治療に関する項目

試験名	対象	投与方法	投与期間
効能・効果を裏付ける試験			
ホモ接合体性 FH 対象試験 (JPC-02-335-32)	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 (P00476)	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 (P01030)	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 (P02243/P02257)	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) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁾

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) もしくはゼチーア®錠 (n=6) 10mg、20mg*又は 40mg*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*群の 1 例に咽頭痛、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临床上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_{max} 及び AUC の上昇が認められた。

*：20mg、40mg は承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 反復投与試験²⁾

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、ゼチーア®錠 20mg*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、临床上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. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

臨床薬理試験³⁾

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、プラセボ又はゼチーア®錠 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、临床上安全性に問題となる所見は認められなかった。有効性はゼチーア®錠 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験⁴⁾

高コレステロール血症患者 138 例を対象に、プラセボ、ゼチーア®錠 5mg、10mg 又は 20mg*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、ゼチーア®錠 5mg、10mg 及び 20mg*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、ゼチーア®錠 5~20mg*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。以上の結果からゼチーア®錠の用法及び用量を「1 日 1 回 10mg」と設定した。

*：20mg は承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

②比較試験⁵⁾

高コレステロール血症患者 235 例を対象として、ゼチーア®錠 10mg（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、ゼチーア®錠 10mg の有用性が認められた。ゼチーア®錠の副作用発現頻度は 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。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。

2) 安全性試験

長期投与試験⁶⁾

高コレステロール血症患者 178 例を対象として、ゼチーア®錠 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、長期投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、ゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg 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 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。本剤単独投与期間中の副作用の発現頻度は 36.0%（64/178 例）、HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用中の副作用の発現頻度は 22%（15/67 例）であった。主な副作用は、本剤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。

投与期間の延長に伴い特に発現頻度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。ゼチーア®錠 10mg 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。

(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臨床試験⁷⁾

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）にゼチーア[®]錠 10mg 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、ゼチーア[®]錠 10mg 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。

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。

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 例にゼチーア[®]錠 10mg 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。

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⁸⁾。

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ゼチーア[®]錠 10mg 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）⁹⁾。

有害事象の発現頻度は 73%（24/33 例）で、主な有害事象は頭痛、月経過多及び上気道感染 12%（4/33 例）、腹痛及び咽頭炎 9%（3/33 例）であった⁹⁾。

3) 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）¹⁰⁾

ホモ接合体性シトステロール血症患者にゼチーア[®]錠 10mg（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、ゼチーア[®]錠 10mg 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。

4) 糖代謝に及ぼす影響検討試験¹¹⁾

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 例にゼチーア[®]錠 10mg 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。空腹時血糖の上昇は認められたが、HbA1c 及びグル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。副作用発現頻度は 30.0%（9/30 例）であり、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。

5) 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

①シンバスタチンとの併用による効果（外国人男女）¹²⁾

原発性高コレステロール血症患者を対象として、ゼチーア[®]錠 10mg 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、ゼチーア[®]錠 10mg 単独、シンバスタチン 10mg 単独及びゼチーア[®]錠 10mg 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 単独に比べてゼチーア[®]錠 10mg 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。

V. 治療に関する項目

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 とゼチーア®錠 10mg 併用の方が LDL コレステロールは有意に低下した。

② プラバスタチンとの併用による効果 (外国人男女)¹³⁾

原発性高コレステロール血症患者を対象として、ゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg 単独、プラバスタチン 10mg 単独及びゼチーア®錠 10mg 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 単独に比べてゼチーア®錠 10mg 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 とゼチーア®錠 10mg 併用の方が LDL コレステロールは有意に低下した。

③ アトルバスタチンとの併用による効果 (外国人男女)¹⁴⁾

原発性高コレステロール血症患者を対象として、ゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg 単独、アトルバスタチン 10mg 単独及びゼチーア®錠 10mg 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 単独に比べてゼチーア®錠 10mg 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%) 単独投与時よりもアトルバスタチン 10mg とゼチーア®錠 10mg 併用の方が LDL コレステロールは有意に低下した。

6) 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)^{15)、16)}

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、ゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg 単独、フェノフィブラート 160mg 単独及びゼチーア®錠 10mg 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 単独に比べてゼチーア®錠 10mg 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。またゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg の追加効果は見られなかった。

ゼチーア®錠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。

7) 心血管系の罹患率及び死亡率に対する影響

ゼチーア®錠 10mg の種々の臨床試験等によって、ゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg 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（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

① 特定使用成績調査^{17)、18)}

使用実態下における単独治療時および他の脂質異常症治療薬との併用治療における安全性およ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。

② 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¹⁹⁾

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。

③ 製造販売後臨床試験：糖代謝への影響²⁰⁾

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 10mg 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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

高コレステロール血症患者 317 例を対象にゼチーア®錠 10mg 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^{4-6)、11)}。ゼチーア®錠 10mg 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、投与前値に比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、有意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た。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

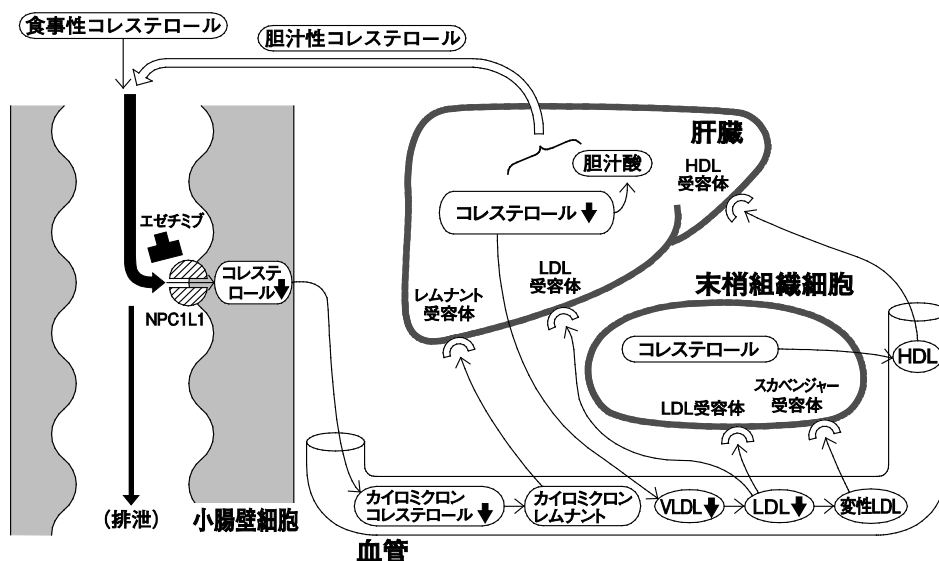
作用部位：

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）²¹⁾

作用機序：

- ①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。
- ②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。
- ③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、フィブレート系薬剤、植物ステロール等）とは異なる。



VI. 薬効薬理に関する項目

(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²²⁾

(マウス、ウサギ、ハムスター、ラット、イヌ、サル、ヒト)

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 (表 VI-1)。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 ED₅₀ 値とほぼ相関性があり、種差が認められた。

表 VI-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 ₅₀ 値、μg/kg/日)
	エゼチミブ	エゼチミブ抱合体	エゼチミブ
ヒト	1590 ± 200	660 ± 190	—
サル	900 ± 200	92 ± 10	0.5
イヌ	770 ± 160	192 ± 40	7
ラット	970 ± 280	352 ± 110	30
ハムスター	1530 ± 350	370 ± 80	40
ウサギ	2350 ± 210	830 ± 160	—
マウス	9000 ± 1600	5400 ± 970	700

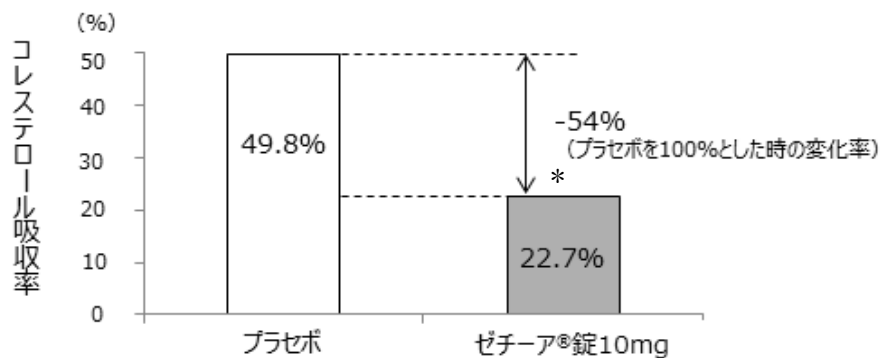
—：実施せず

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 ± S.D. を示す。

2) 小腸からのコレステロール吸収阻害作用

① コレステロール吸収阻害作用²³⁾ (外国人男性; *in vivo*)

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) にゼチーア®錠 10mg 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、ゼチーア®錠 10mg 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。



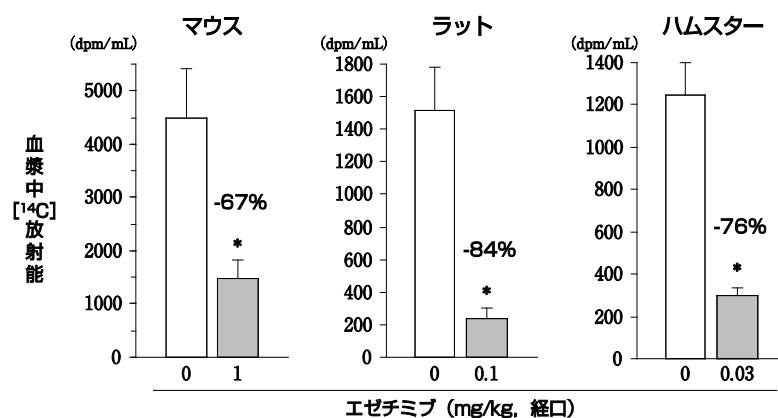
図VI-1 小腸におけるコレステロール吸収に及ぼすゼチーア®錠 10mg の影響

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 でプラセボ群に比して有意差あり (分散分析)。

②各種動物におけるコレステロール吸収阻害作用²⁴⁾ (マウス、ラット、ハムスター)

マウス、ラット及びハムスターを用いて、 $[^{14}\text{C}]$ コレステロールを経口摂取させた後の血漿中 $[^{14}\text{C}]$ 放射能を測定し、エゼチミブのコレステロール吸収阻害作用を検討した。その結果、エゼチミブはマウス、ラット及びハムスターの血漿中 $[^{14}\text{C}]$ 放射能をそれぞれ 67%、84%及び 76%低下させた。



図VI-2 エゼチミブのコレステロール吸収阻害作用 (単回経口投与)

各値は血漿中 $[^{14}\text{C}]$ 放射能 (dpm/mL) の平均値 ± S.E.を示す。

(マウス及びハムスター : n = 4、ラット : n = 5)。

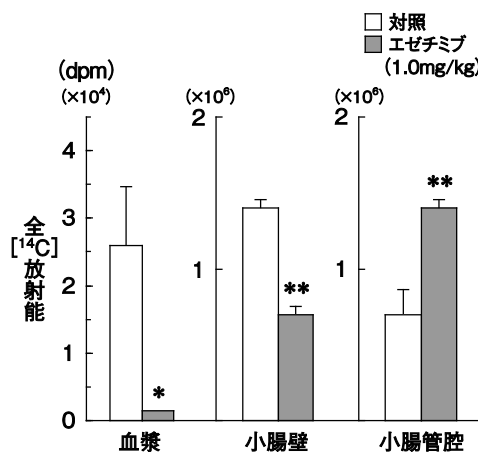
* : p < 0.05 で薬物非投与対照群に比して有意差あり。

③ コレステロールの小腸壁通過に対する作用²⁵⁾ (ラット; *in vivo*)

エゼチミブの小腸でのコレステロール吸収阻害作用の作用部位を明らかにするために、ラットを用いてコレステロールの小腸壁通過について検討した。

雄ラットに 1.0mg/kg のエゼチミブを十二指腸内に投与し、1 時間後、 $[^{14}\text{C}]$ 遊離コレステロールを十二指腸内に注入した。さらに 1.5 時間後、各組織中の $[^{14}\text{C}]$ 放射能をシンチレーションカウンタにて測定した。また試験終了後に小腸壁を採取してコレステロールを抽出し、薄相クロマトグラフ法にて遊離コレステロールとコレステロールエステルを分離後、 $[^{14}\text{C}]$ 放射能を測定した。

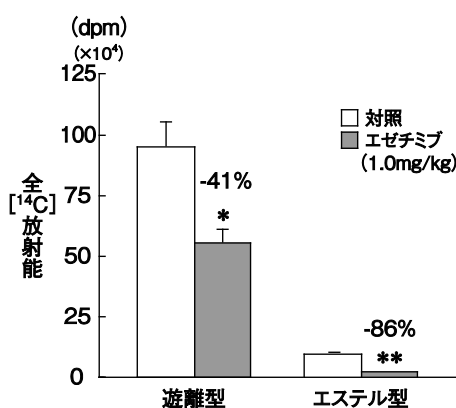
その結果、エゼチミブ投与により、血漿又は小腸壁中放射能は低下し、小腸管腔内にはより多くの放射能が残存し (図VI-3)、エゼチミブが小腸壁においてコレステロールの吸収を阻害することが明らかとなった。また、エゼチミブは小腸壁中の遊離コレステロールを 41%抑制し、エステル化によるコレステロールエステルを 86%抑制した (図VI-4)。



図VI-3 コレステロールの小腸壁通過に対するエゼチミブの作用

各値は測定標本の平均値±S.E.を示す (n = 5)。

* : p < 0.001、** : p < 0.01 で対照群に比して有意差あり (t 検定)。



図VI-4 小腸壁中コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

各値は小腸壁中全 $[^{14}\text{C}]$ 放射能の平均値±S.E.を示す (n = 5)。

* : p < 0.01、** : p < 0.001 で対照群に比して有意差あり (t 検定)。

④ コレステロール吸収阻害作用²⁶⁾ (野生型及び NPC1L1 ノックアウトマウス; *in vivo*)

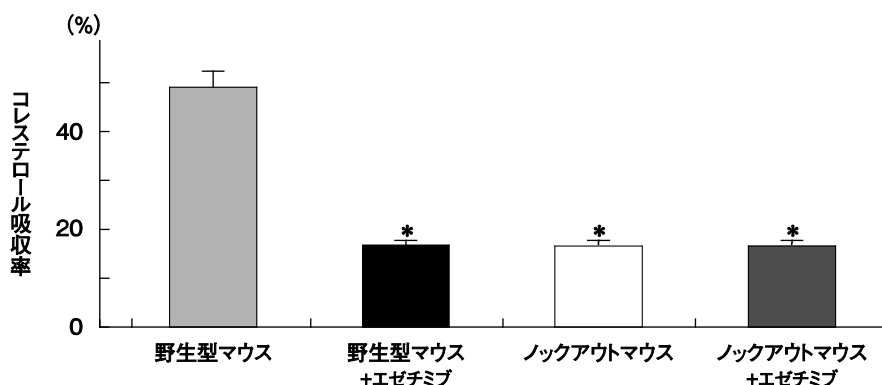
NPC1L1 蛋白質の遺伝子を欠損させた NPC1L1 ノックアウトマウスのコレステロール吸収率は野生型マウスと比較して 69%低かった (図VI-5)。このことから、NPC1L1 が小腸ではコレステロール

VI. 薬効薬理に関する項目

吸収の大部分を担う分子であることが明らかとなった。なお、NPC1L1 ノックアウトマウスではコレステロール吸収の低下以外の表現型は正常であり、発育、生殖能、血液生化学的検査、肉眼的検査及び組織学的検査において異常を認めなかった。

NPC1L1 ノックアウトマウス及び野生型マウスに 10mg/kg のエゼチミブを 1 日 1 回 3 日間反復経口投与後、エゼチミブのコレステロール吸収阻害作用を検討した。その結果、エゼチミブ投与の野生型マウスのコレステロール吸収率は NPC1L1 ノックアウトマウスの吸収率と同程度にまで低下したが、NPC1L1 ノックアウトマウスのコレステロール吸収率は、エゼチミブ投与群と非投与群で同程度であり、さらに低下させることはなかった（図VI-5）。

以上のことから、エゼチミブは NPC1L1 を介してコレステロールの吸収を阻害することが示された。

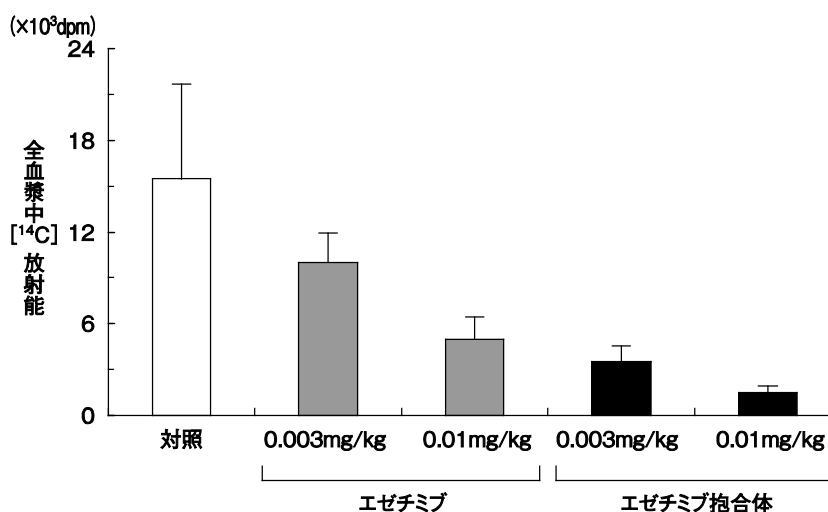


図VI-5 NPC1L1 ノックアウトマウス及び野生型マウスのコレステロール吸収に及ぼすエゼチミブの影響
各値はコレステロール吸収率 (%) の平均値±S.E.を示す (n = 4~5)。

* : $p < 0.001$ で薬物非投与野生型マウスに比して有意差あり (Dunnett 検定)。

⑤代謝物のコレステロール吸収阻害作用²⁷⁾ (ラット ; *in vivo*)

胆管カニューレ処置ラットにエゼチミブ又はエゼチミブ抱合体をラット胆汁 (対照) と共に十二指腸内に投与し、主要代謝物であるエゼチミブ抱合体のコレステロール吸収阻害作用をエゼチミブと比較した。その結果、十二指腸内投与したエゼチミブ抱合体はエゼチミブよりも強いコレステロール吸収阻害作用を示した。



図VI-6 エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体のコレステロール吸収阻害作用

各値は全血漿中 [14C] 放射能 (dpm) (平均値±S.E., n = 5)。

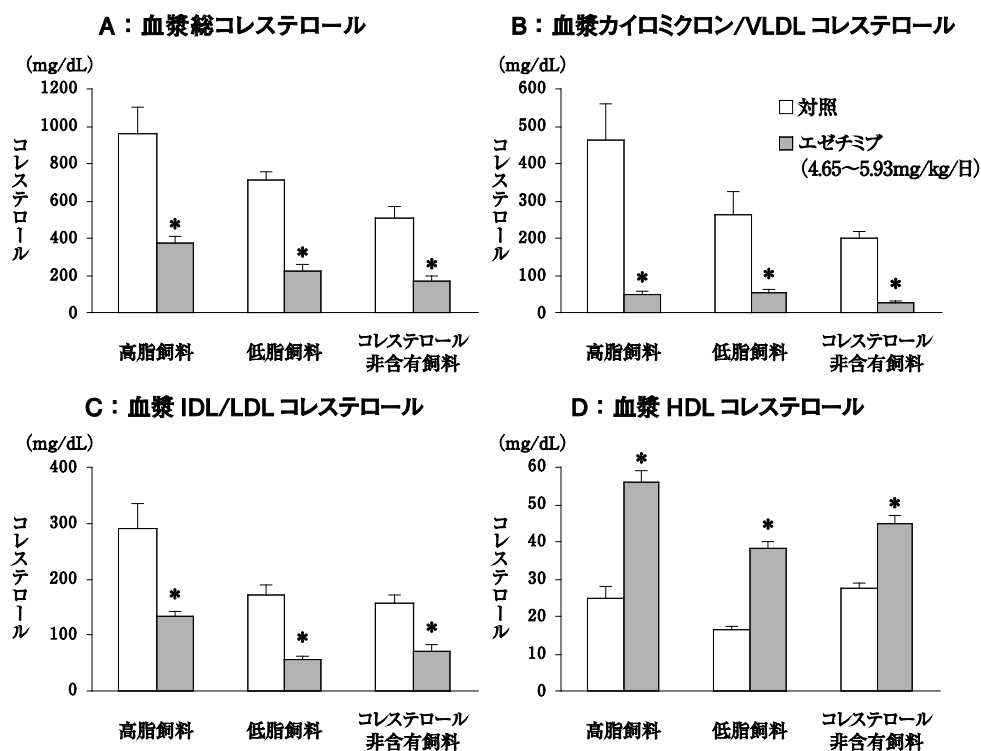
3) 高脂血症動物における脂質低下作用

① アポ E ノックアウトマウスにおける脂質改善作用²⁸⁾ (*in vivo*)

アポ E 蛋白質は動脈硬化の原因となる VLDL、カイロミクロン及びカイロミクロンレムナントに含まれ、これらリポ蛋白質の取込み及びクリアランスに必須のリガンドである。このため、アポ E 蛋白質の遺伝子を欠損させたアポ E ノックアウトマウスではコレステロール負荷により、高度な高コレステロール血症となり、粥状動脈硬化がみられる。

そこで、雄性アポ E ノックアウトマウスにエゼチミブを各種飼料と共に 6 ヶ月間混餌投与し、血漿及び肝臓コレステロールに及ぼす影響を検討した。

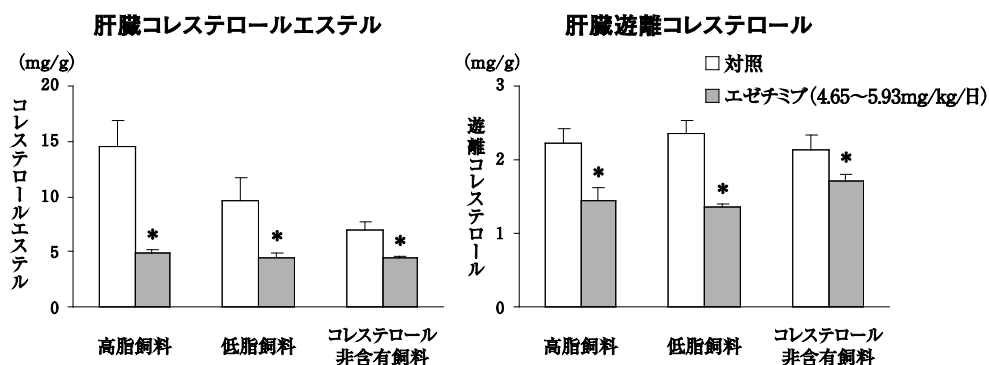
その結果、いずれの飼料を与えた場合でも、エゼチミブは血漿総コレステロールを低下させた (図VI-7A)。血漿リポ蛋白質コレステロールを測定したところ、血漿総コレステロール低下の大部分はカイロミクロン/VLDL 分画中のコレステロールの低下によるものであった (図VI-7B)。エゼチミブは血漿 IDL/LDL コレステロールに対しても低下作用を示したが (図VI-7C)、血漿 HDL コレステロールに対しては増加作用を示した (図VI-7D)。また、エゼチミブは肝臓コレステロールエステル及び肝臓遊離コレステロールを低下させた (図VI-8)。



図VI-7 アポ E ノックアウトマウスの血漿コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

各値は血漿コレステロール (mg/dL) の平均値±S.E.を示す (n = 8~12)。

* : $p < 0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t 検定)。



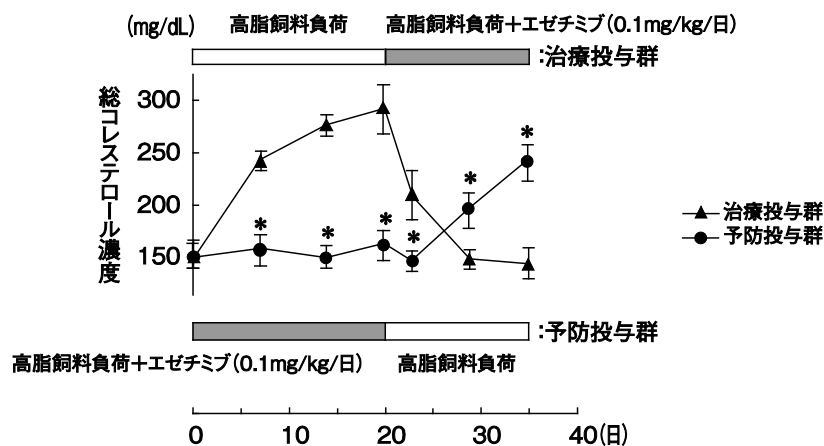
図VI-8 アポEノックアウトマウスの肝臓コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

各値は肝臓コレステロールエステル又は肝臓遊離コレステロール (mg/g) の平均値±S.E.を示す (n = 8~12)。

* : $p < 0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t検定)。

②高脂飼料負荷サルにおける脂質低下作用²⁹⁾ (*in vivo*)

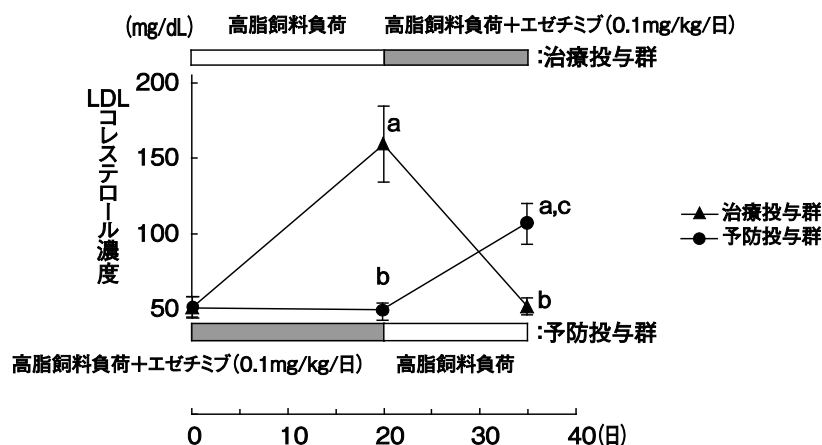
雌雄アカゲザルに高脂飼料を35日間摂取させると共にエゼチミブを下図のとおり混餌投与し、空腹時血漿総コレステロール及び血漿LDLコレステロールを経時的に測定し、血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した。治療投与群ではエゼチミブ投与9日目に血漿総コレステロールは高脂飼料負荷前値まで低下した。予防投与群では血漿総コレステロールの増加は完全に抑制された。さらに、エゼチミブの投与中止後3日間では高脂飼料負荷にもかかわらず、血漿総コレステロールは増加せず、作用の持続が認められた。その後、血漿総コレステロールが増加したことから、エゼチミブの作用は可逆的であることが示された (図VI-9、図VI-10)。



図VI-9 高脂飼料負荷アカゲザルにおける血漿総コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

各点は血漿総コレステロール (mg/dL) の平均値±S.E.を示す (n = 5)。

* : $p < 0.05$ で治療投与群に比して有意差あり (t検定)。



図VI-10 高脂飼料負荷アカゲザルにおける血漿 LDL コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響

各値は血漿 LDL コレステロール (mg/dL) の平均値±S.E.を示す (n=5)。

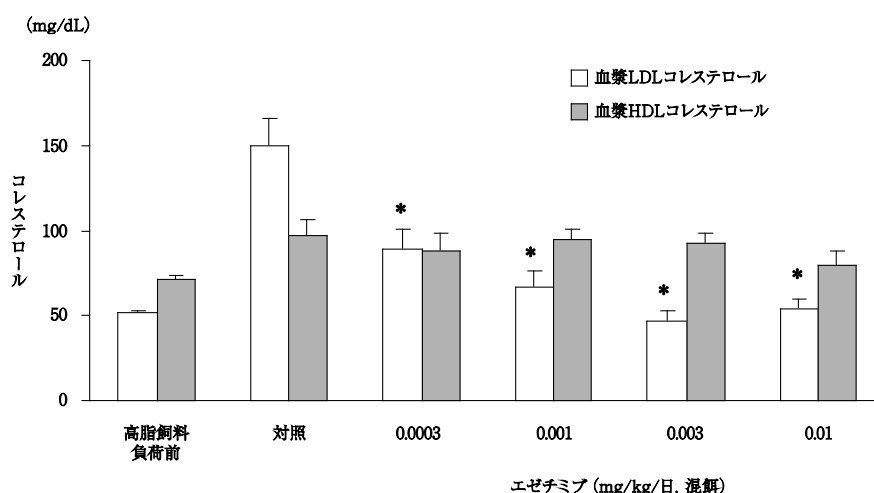
a : $p < 0.05$ で高脂飼料負荷前値に比して有意差あり (t 検定)。

b : $p < 0.05$ で治療投与群 20 日目の値に比して有意差あり (t 検定)。

c : $p < 0.05$ で予防投与群 20 日目の値に比して有意差あり (t 検定)。

雌雄アカゲザルに 0.0003～0.01mg/kg/日のエゼチミブを高脂飼料（対照）と共に3週間混餌投与し、投与終了日に空腹時血漿 LDL 及び HDL コレステロールを測定した。その結果、エゼチミブは高脂飼料負荷により増加した血漿 LDL コレステロールを低下させたが、血漿 HDL コレステロールに対しては影響を及ぼさなかった（図VI-11）。

なお、高脂飼料負荷アカゲザルでは、0.01mg/kg/日のエゼチミブを混餌投与しても血中コレステロールを負荷前値以下にまで低下させることはなかった。



図VI-11 高脂飼料負荷アカゲザルにおける血漿 LDL 及び HDL コレステロールに及ぼすエゼチミブの影響（用量依存性）

各値は各分画のコレステロール (mg/dL) の平均値±S.E.を示す。

（高脂飼料負荷前：n=28、各処置群：n=5～10）。

* : $p < 0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

③HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用投与によるエゼチミブのコレステロール低下作用³⁰⁾ (イヌ; *in vivo*)

高脂飼料負荷イヌにエゼチミブ及び各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤を単独又は併用にて 2 週間混餌投与し、血漿コレステロールに及ぼす影響を検討した。

その結果、エゼチミブを HMG-CoA 還元酵素阻害剤と共に併用投与することにより、各薬物単独投与時と比較して血漿総コレステロールが低下した。

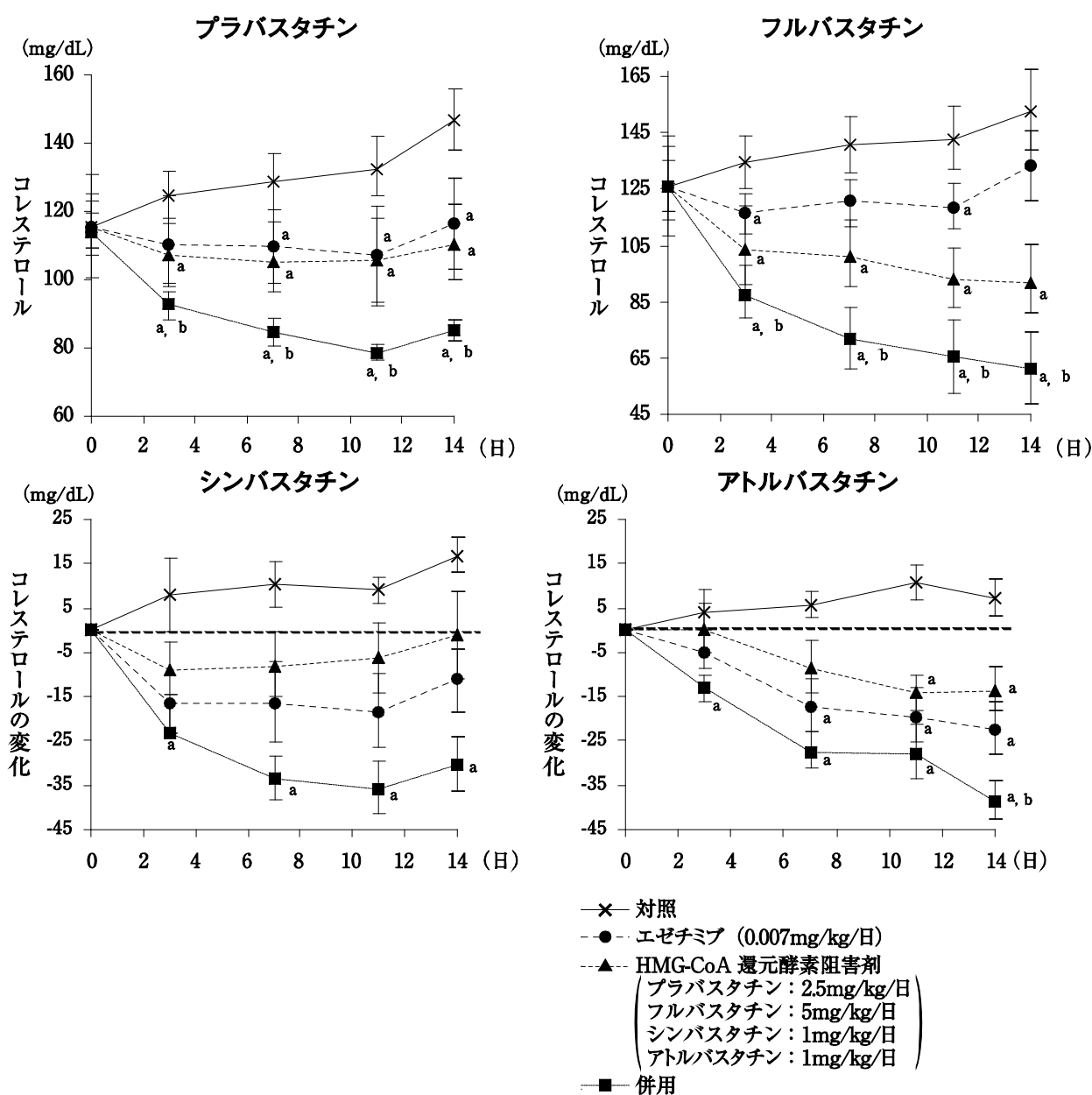


図 VI-12 高脂飼料負荷イヌにおける血漿総コレステロールに対するエゼチミブ及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与の影響

各点は血漿総コレステロール又はコレステロールの変化 (mg/dL) の平均値±S.E.を示す (n = 5)。

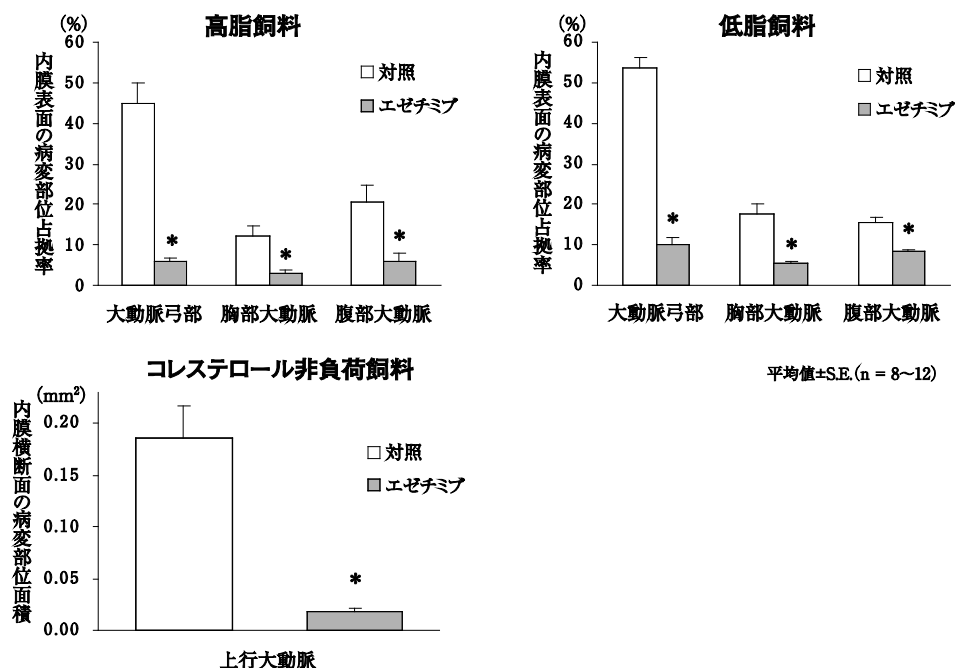
a : $p < 0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり (Scheffe's F 検定)。

b : $p < 0.05$ でエゼチミブ単独投与群又は各 HMG-CoA 還元酵素阻害剤単独投与群に比して有意差あり (Scheffe's F 検定)。

4) 各種粥状動脈硬化モデルにおける動脈硬化病変進展抑制作用

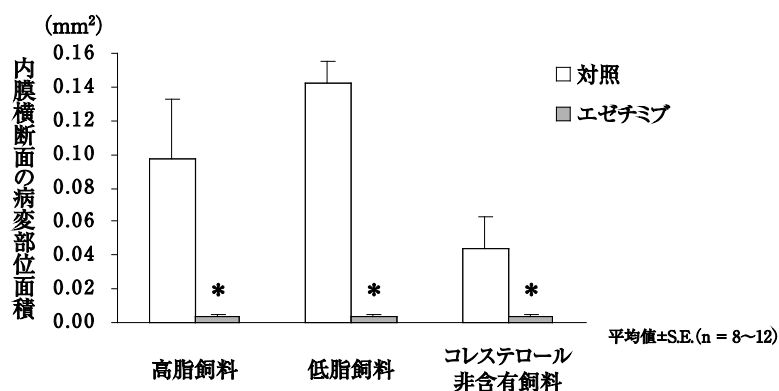
①アポEノックアウトマウス²⁸⁾ (*in vivo*)

アポEノックアウトマウスにエゼチミブを投与後、大動脈内膜表面又は横断面及び頸動脈内膜横断面の病変部位面積を測定し、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、薬物非投与対照群ではいずれの飼料を与えた場合にも粥状動脈硬化病変が認められたのに対し、エゼチミブ(5mg/kg/日)の6ヵ月間混餌投与により全ての部位で病変の進展が抑制された(図VI-13、図VI-14)。



図VI-13 アポEノックアウトマウスの大動脈内膜における粥状動脈硬化病変に及ぼすエゼチミブの影響

* : $p < 0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t検定)。



図VI-14 アポEノックアウトマウスの頸動脈内膜における粥状動脈硬化病変に及ぼすエゼチミブの影響

* : $p < 0.05$ で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

②LDL 受容体及びアポ E ノックアウトマウス²⁴⁾ (*in vivo*)

LDL 受容体及びアポ E ノックアウトマウスを用いて、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、5mg/kg/日のエゼチミブの6ヵ月間混餌投与により、内膜横断面病変部位面積及び内膜/中膜横断面面積比の減少が認められ、粥状動脈硬化病変の進展が抑制された。

表VI-2 LDL 受容体及びアポ E ノックアウトマウスの大動脈弓部における
粥状動脈硬化病変に及ぼすエゼチミブの影響

エゼチミブ (mg/kg/日、混餌)	内膜横断面病変部位面積 (mm ²)	内膜/中膜横断面面積比
0	0.914±0.033	2.666±0.2
5	0.406±0.102*	1.446±0.332*

各値は大動脈弓部における内膜横断面病変部位面積 (mm²) 又は内膜/中膜横断面面積比の平均値±S.E.を示す (n=3~4)。

* : p<0.05 で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t 検定)。

③高脂飼料負荷ウサギ²⁴⁾ (*in vivo*)

高脂飼料負荷ウサギにエゼチミブ投与後、大動脈組織における粥状動脈硬化病変の進展を病理組織学的に評価し、また、大動脈組織におけるコレステロールエステル及び遊離コレステロールの蓄積量を測定して、粥状動脈硬化病変の進展に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、薬物非投与対照群では大動脈組織において病変がみられたのに対して、0.6mg/kg/日のエゼチミブを4週間混餌投与することにより病変の進展が完全に抑制され (データ示さず)、大動脈弓部においてエゼチミブ投与によりコレステロールエステル及び遊離コレステロールがそれぞれ68%及び55%低下した。

表VI-3 高脂飼料負荷ウサギの大動脈コレステロール蓄積量に及ぼすエゼチミブの影響

大動脈の部位	エゼチミブ (mg/kg/日、混餌)	コレステロール蓄積量 (mg/g)	
		エステル型	遊離型
大動脈弓部	0	4.92±0.96	2.03±0.23
	0.6	1.55±0.46*	0.92±0.09*
胸部大動脈	0	1.25±0.39	0.94±0.23
	0.6	0.95±0.28	0.57±0.07

各値はコレステロール蓄積量 (mg/g) の平均値±S.E.を示す (n=8)。

* : p<0.05 で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t 検定)。

5) その他の作用

①ステロール吸収に及ぼす影響

i) NPC1L1 ノックアウトマウス³¹⁾ (*in vivo*)

NPC1L1 ノックアウトマウス又は野生型マウスに放射標識コレステロール、シトステロール又はトリオレインを投与し、各組織の放射能をシンチレーションカウンターにて測定し、植物ステロールの吸収におけるNPC1L1の関与及びエゼチミブの植物ステロール吸収に対する作用を検討した。NPC1L1 ノックアウトマウスの血漿+肝臓及び小腸壁中 [¹⁴C] コレステロール由来放射能は野生型マウスと比較してそれぞれ86%及び64%低下し、 [³H] シトステロールではそれぞれ64%及び52%低下した (図VI-15A 及び B)。また、エゼチミブは野生型マウスの血漿+肝臓及び小腸壁中 [³H] シトステロール由来放射能を NPC1L1 ノックアウトマウスと同程度にまで低下させた (それぞれ67%及び55%、図VI-15C 及び D)。

VI. 薬効薬理に関する項目

一方、 $[^{14}\text{C}]$ トリオlein由来放射能は NPC1L1 ノックアウトマウスと野生型マウスで差は認められなかった (図VI-15A 及び B)。

以上の結果から、NPC1L1 がコレステロール以外にも小腸壁での植物ステロールの吸収に関与し、また、エゼチミブの植物ステロールの吸収阻害作用に関与する分子であることが明らかになった。

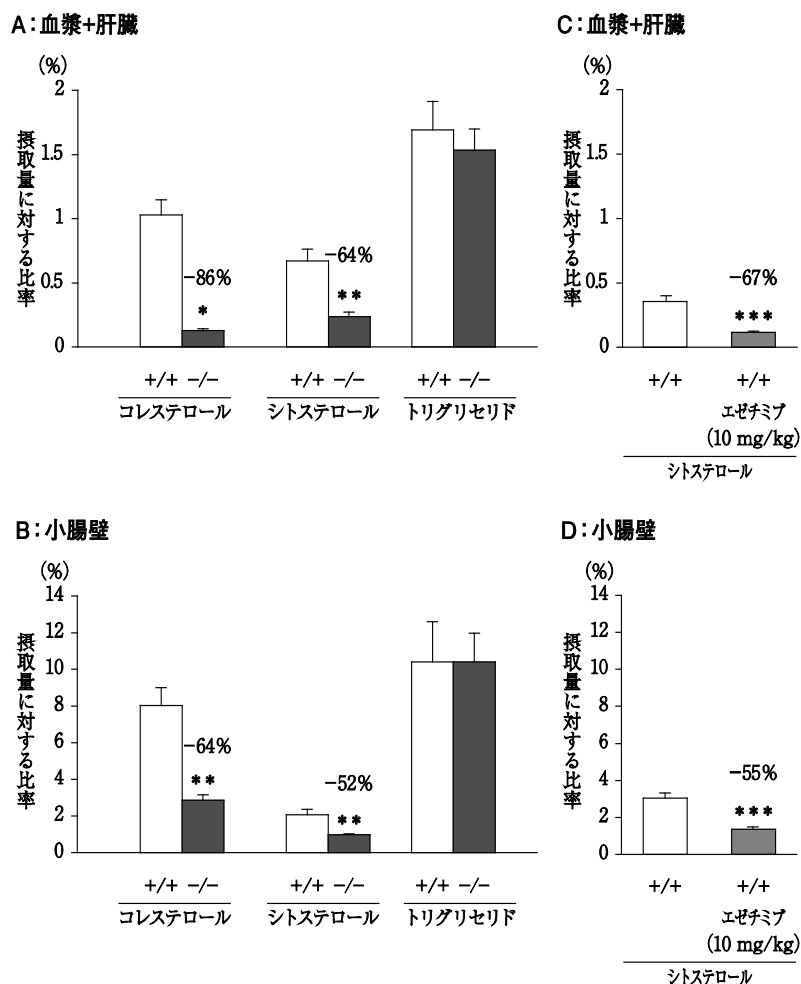


図 VI-15 NPC1L1 ノックアウトマウス (-/-) 又は野生型マウス (+/+) におけるコレステロール、シトステロール及びトリグリセリドの小腸壁通過 (A、B)、並びに野生型マウスにおけるシトステロールの小腸壁通過に及ぼすエゼチミブの影響 (C、D)

各値はコレステロール (n = 5~10)、シトステロール (n = 5) 又はトリオlein (n = 4~5) の摂取量に対する比率 (%) の平均値±S.E.を示す。

* : p < 0.01 で野生型マウス及びヘテロノックアウトマウスに比して有意差あり (Dunnett 検定)。

** : p < 0.01 で野生型マウスに比して有意差あり (Dunnett 検定又は t 検定)。

*** : p < 0.001 で薬物非投与対照群に比して有意差あり (t 検定)。

ii) ラット²⁵⁾ (*in vivo*)

ラットを用いて、エゼチミブのコレステロール以外の種々のステロール吸収に対する作用を、コレステロール吸収阻害作用と比較した。その結果、エゼチミブ (0.3mg/kg) はコレステロール及びシトステロール (植物ステロール) の吸収を選択的に阻害したが、プロゲステロン又はエチニルエストラジオールには影響を及ぼさなかった。

②ビタミン A 及びビタミン D 吸収に及ぼす影響²⁵⁾ (ラット; *in vivo*)

雄ラットにエゼチミブ (10mg/kg) を十二指腸内に投与し、1 時間後に [³H] ビタミン A 又は [³H] ビタミン D を十二指腸内に注入し、1.5 時間後に血漿中 [³H] 放射能をシンチレーションカウンタにて測定した。その結果、エゼチミブは、小腸からのビタミン A 及びビタミン D (脂溶性ビタミン) の吸収に対して影響を及ぼさなかった。

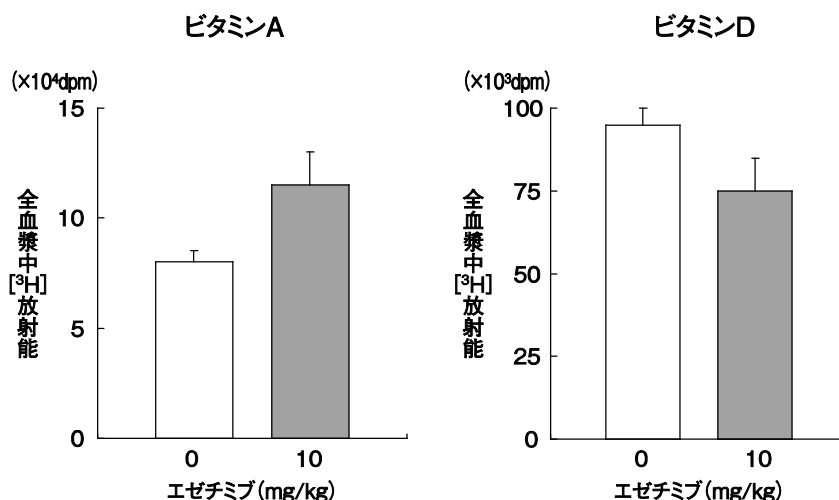


図 VI-16 ラットにおけるビタミン A 及びビタミン D 吸収に及ぼすエゼチミブの影響

各値は全血漿中 [³H] 放射能の平均値 ± S.E. を示す (n = 5)。

③脂肪酸吸収に及ぼす影響²⁴⁾ (ハムスター; *in vivo*)

食事由来のトリグリセリド及びコレステロールエステルは、腸管管腔内で膵リパーゼ及び膵コレステロールエステラーゼにより遊離脂肪酸、モノグリセリド及び遊離コレステロールに加水分解され、胆汁酸とミセルを形成し小腸の刷子縁にて吸収される。エゼチミブのエステラーゼの活性に及ぼす影響、また、トリグリセリド又はコレステロールエステル負荷時の遊離脂肪酸の吸収への影響を検討した。

その結果、エゼチミブ (3mg/kg) はトリグリセリド及びコレステロールエステルの代謝 (膵リパーゼ及び膵コレステロールエステラーゼの活性) 並びに遊離脂肪酸の吸収には影響を及ぼさなかった。

④胆汁酸の吸収に及ぼす影響²⁵⁾ (ラット; *in vivo*)

胆管カニューレ処置ラットを用いて、十二指腸内に注入したタウロコール酸ナトリウムの吸収に及ぼすエゼチミブの影響を検討した。その結果、エゼチミブ (2mg/kg) の投与による有意な影響は認められなかった。

⑤NPC1L1 ノックアウトマウス的小腸及び肝臓におけるコレステロール代謝関連蛋白質の発現²⁶⁾ (*in vitro*)

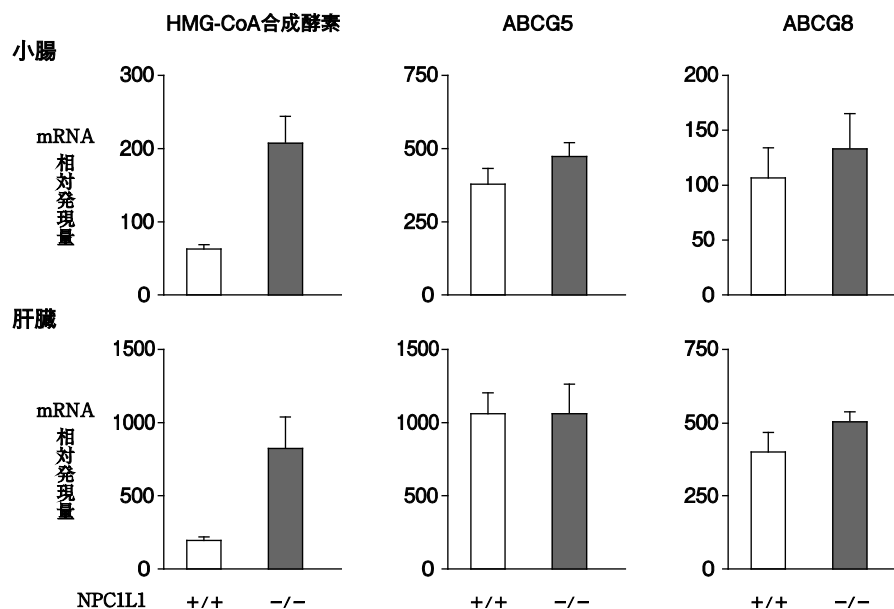
小腸には ABC トランスポーターである ABCG5、ABCG8 等が発現しており、小腸壁に取り込まれた遊離コレステロールを排出する機能を有することが報告されている。NPC1L1 ノックアウトマウス (-/-) の小腸及び肝臓におけるコレステロール代謝関連蛋白質の発現について、野生型マウス (+/+) と比較した。

その結果、図 VI-17 に示すとおり、NPC1L1 遺伝子の欠損により小腸及び肝臓で HMG-CoA 合成酵素の発現が誘導されたが、ABCG5 及び ABCG8 の発現には影響は認められなかった。

NPC1L1 ノックアウトマウスでは小腸壁におけるコレステロールの吸収が抑制されており (図 VI-15 参照)、そのため代償的に小腸での HMG-CoA 合成酵素の発現が誘導されていると考えら

VI. 薬効薬理に関する項目

れた。また、このマウスでは肝臓のコレステロールエステル含量が低下しており、そのため肝臓でも同様に HMG-CoA 合成酵素の発現が誘導され、その結果、血漿総コレステロール値が正常に保たれているものと考えられた（データ示さず）。



図VI-17 NPC1L1 ノックアウトマウス及び野生型マウスの小腸及び肝臓における
コレステロール代謝関連蛋白質の mRNA 発現量

各値は 18S RNA（多くの組織や細胞中に共通して一定量発現する遺伝子）発現量を 1 とした時の各 mRNA 発現量を示す（平均値±S.E.、n = 4）。

(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

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（ C_{max} 、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

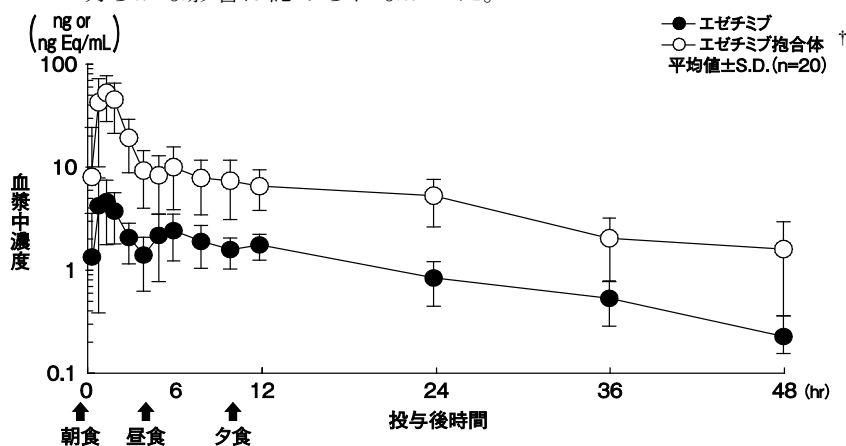
該当資料なし

＜参考＞本薬の作用点是小腸壁であり、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曝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) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与（食事の影響）³²⁾

健康成人男性 20 例を対象としてゼチーア®錠 10mg 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（非抱合体）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（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。



図VII-1 健康成人男性にゼチーア®錠 10mg を食後に単回経口投与した時の血漿中濃度推移（食後投与）

† 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

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-1 健康成人男性にゼチーア®錠 10mg 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

測定対象	投与条件	t _{max} (hr)	C _{max} (ng or ng Eq/mL)	AUC _{0-t} (ng or ng Eq·hr/mL)
エゼチミブ (非抱合体)	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 ^a 〈90%信頼区間〉		159% 〈134-190〉	117% 〈106-129〉
エゼチミブ 抱合体 [†]	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 ^a 〈90%信頼区間〉		161% 〈145-179〉	107% 〈98.1-117〉

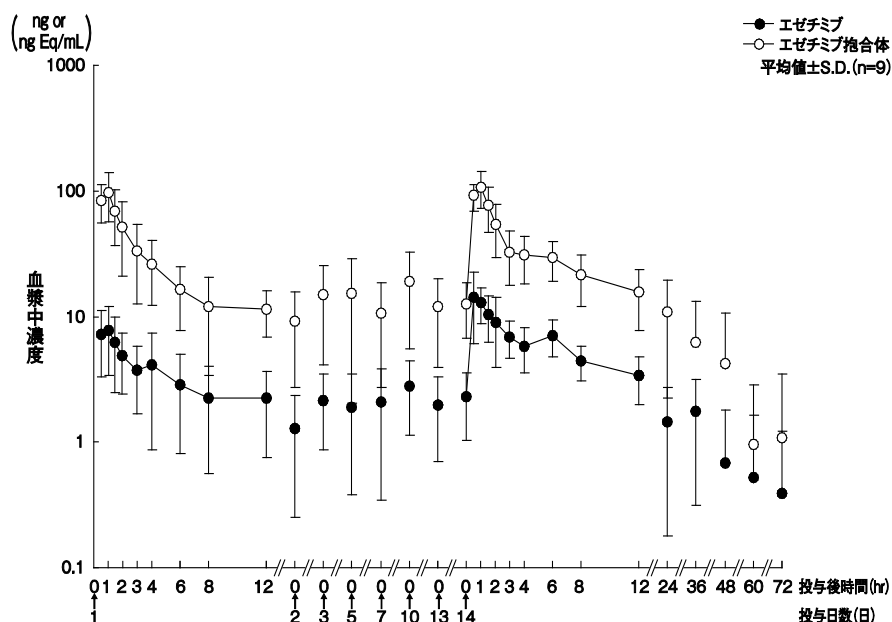
各値は 20 例の平均値 (CV%)

a: 食後/空腹時の幾何平均比

[†] 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) 反復経口投与²⁾

健康成人男性 9 例にゼチーア®錠 20mg* を 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（非抱合体）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_{0-24hr} 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。



図VII-2 健康成人男性にゼチーア®錠 20mg* 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

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2 健康成人男性にゼチーア[®]錠 20mg*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

	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 _{0-24hr} (ng・hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng Eq/mL)	AUC _{0-24hr} (ng Eq・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)	0.833 (30)	116 (26)	622 (33)
累積係数 ^a		1.87 (36)	1.54 (18)		1.13 (31)	1.37 (30)

各値は6～9例の平均値（CV%）

a：14日目/1日目の比

*：20mg は承認外用量（「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照）

(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) 併用薬の影響

薬物相互作用に関する臨床試験（外国人）で、本剤 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。シメチジンと本剤 10mg を併用した結果、本剤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³³⁾。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）と本剤 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³⁴⁾。

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³³⁾。

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（C98-107）及び加齢の影響（C98-115）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

吸収部位：小腸

＜参考＞動物データ²⁷⁾（ラット）

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（図 VII-3）。なお、門脈血及び胆汁中に認められる $[^3H]$ 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。

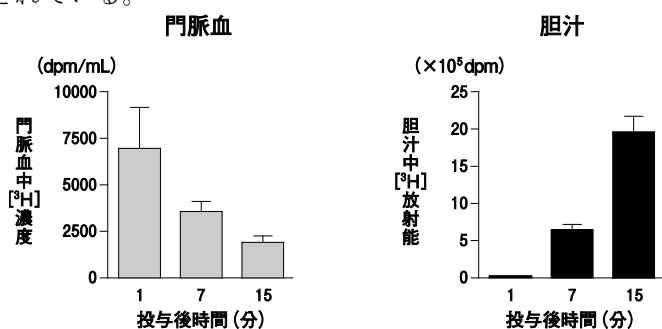
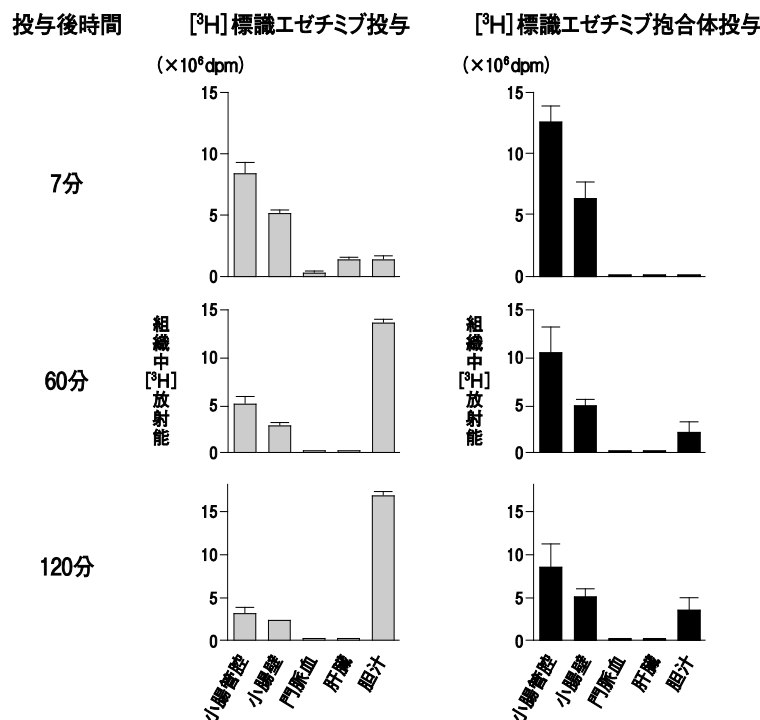


図 VII-3 エゼチミブの門脈血及び胆汁への移行の時間推移

VII. 薬物動態に関する項目

胆管カニューレを施した雄ラットに $[^3\text{H}]$ 標識エゼチミブまたは $[^3\text{H}]$ 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また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VII-4 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>動物データ (ラット、イヌ) ³⁵⁾

ラットに $[^{14}\text{C}]$ 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 ($\text{AUC}_{\text{PO}}/\text{AUC}_{\text{IV}}$) は 17.3% (雄) 及び 17.6% (雌) であった。イヌに $[^{14}\text{C}]$ 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 ($\text{AUC}_{\text{PO}}/\text{AUC}_{\text{IV}}$) 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>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 ³⁶⁾。

動物データ (ラット) ³⁷⁾

胆管カニューレを施した雌雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ 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＞動物データ（ラット）³⁸⁾

妊娠 18 日目の雌ラットに $[^{14}\text{C}]$ 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＞動物データ（ラット）³⁹⁾

分娩後 12 日目の雌ラットに、 $[^{14}\text{C}]$ 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、哺乳児への曝露が確認された。

(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＞動物データ（ラット）

雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ 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曝露が示唆された。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⁴⁰⁾。

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）⁴¹⁾ 及び 24 ヶ月間がん原性試験（最高用量＝500mg/kg/日）⁴²⁾ 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*)³³⁾

エゼチミブ：99.5～99.8%

エゼチミブ抱合体：87.8～92.0%

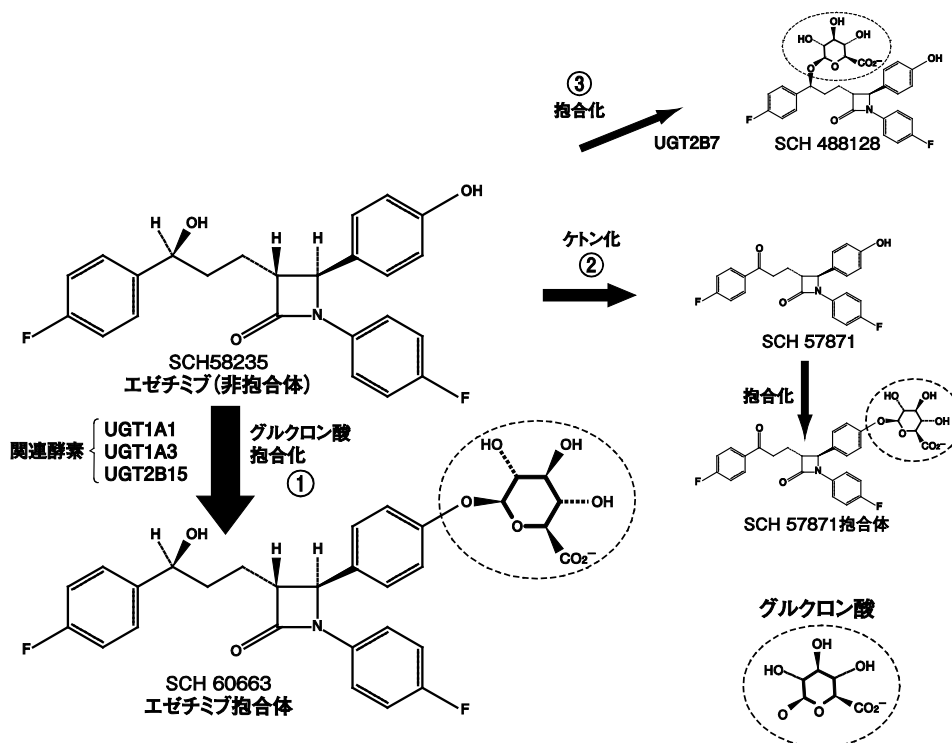
肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³³⁾

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VII-5 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 (CYP 等) の分子種、寄与率³³⁾

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-グルクロノ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、ゼチーア®錠 20mg* 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。

*：20mg は承認外用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合³⁶⁾

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 [¹⁴C] エゼチミブカプセル 20mg*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曝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. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率²⁷⁾

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。したがって、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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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

健康成人男性（各 6 例）にゼチーア®錠 10、20*又は 40mg*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¹⁾。

＜参考＞外国人データ

健康成人男性 8 例に [¹⁴C] エゼチミブカプセル 20mg*を空腹時に単回経口投与した時、 [¹⁴C] 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³⁶⁾。

*：20、40mg は承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

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 IC₅₀=24μM）⁴³⁾。

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⁴⁴⁾ (参考：外国人データ)

重度の慢性腎機能障害患者 8 例（クレアチニンクリアランス 10～29mL/分）にゼチーア®錠 10mg を空腹時に単回経口投与した時、健康成人 9 例（クレアチニンクリアランス >80mL/分）と比較して腎機能障害患者における血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、平均値でそれぞれ約 1.3 及び 1.6 倍高値を示したが、いずれも有意差は認められなかった ($p>0.125$)。一方、腎機能障害患者における血漿中エゼチミブ抱合体濃度の AUC_{0-t} については健康成人との間に有意差が認められ ($p=0.023$ ：分散分析)、健康成人と比較して平均値で約 1.5 倍高値を示したが、 C_{max} について健康成人との間に有意差は認められなかった ($p>0.697$)。

表Ⅶ-3 重度の慢性腎機能障害患者及び健康成人（外国人男女）にゼチーア®錠 10mg を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

対象	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)
腎機能障害患者 (n=8)	4.69 (79)	6.65 (56)	137 (60)	1.44 (57)	113 (35)	1181 (30)
健康成人 (n=9)	4.61 (54)	5.12 (44)	86.5 (56)	1.06 (37)	106 (40)	805 (36)
点推定値 ^a (90%信頼区間)		124% (80-191)	155% (97-248)		108% (78-148)	149% (113-197)

各値は平均値 (CV%)

a：腎機能障害患者/健康成人の幾何平均比

(2) 肝機能障害患者 (参考：外国人データ)

①単回経口投与⁴⁵⁾

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 例にゼチーア®錠 10mg 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（非抱合体）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（非抱合体）濃度の AUC_{0-t} 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 C_{max} 、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_{0-t} についてそれぞれ健康成人との間に有意差が認められ ($p=0.001\sim0.024$)、 AUC_{0-t} 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。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4 慢性肝機能障害患者及び健康成人（外国人男女）にゼチーア®錠 10mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	肝機能障害 の程度	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)
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

②反復経口投与⁴⁶⁾

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 例にゼチーア®錠 10mg 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（非抱合体）濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 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_{0-24hr} の平均値が約 4 倍高値を示した。AUC_{0-24hr} 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、C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 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_{0-24hr} の平均値が約 4 倍高値を示した。AUC_{0-24hr} 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（非抱合体）濃度と同様、両者の間に明らかな差は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-5 中等度の慢性肝機能障害者及び健康成人（外国人男女）にゼチーア®錠 10mg を 1 日 1 回 14 日間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

		投与 1 日目			投与 14 日目		
		t _{max} (hr)	C _{max} (ng or ng Eq/mL)	AUC _{0-24hr} (ng or ng Eq · hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng or ng Eq/mL)	AUC _{0-24hr} (ng or ng Eq · hr/mL)
エゼチミブ (非抱合体)	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 ^a (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 ^a (90%信頼区間)	/	309% (208-459)	444% (321-613)	/	290% (207-405)	383% (260-564)

各値は 11 例の平均値 (CV%)

a : 肝機能障害患者/健康成人の幾何平均比

(3) 高齢者⁴⁷⁾

高齢者男性 12 例（65～75 歳）にゼチーア®錠 10mg 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_{0-24hr} 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_{0-24hr} については明らかな変化は認められなかった。

表VII-6 高齢者及び非高齢者にゼチーア®錠 10mg を 1 日 1 回 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

	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 _{0-24hr} (ng · hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng Eq/mL)	AUC _{0-24hr} (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 ^a (90%信頼区間)	/	75.2% (54.6-104)	90.3% (66.3-123)	/	228% (165-317)	237% (184-306)

各値は最終投与時の平均値 (CV%)

a : 高齢者/非高齢者の幾何平均比

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]

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 過敏症に対する一般的な注意事項である。

ゼチーア®錠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。ゼチーア®錠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ゼチーア®錠と 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。

<参考>

各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用時の血漿中濃度（外国人データ）³³⁾

軽度の高コレステロール血症（LDL-C $\geq$ 130mg/dL）を有する健康成人男性に下表に示す各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤とゼチーア®錠 10mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時に反復経口投与したところ、表VIII-1 に示すとおりゼチーア®錠はいずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態にも臨床意味のある影響を及ぼさなかった。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。

表VIII-1 各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に及ぼすゼチーア®錠 10mg 併用の影響一覧
(外国人データ^{a)})

併用薬剤 (用量)	測定項目	併用時/スタチン単独時の比 (90%信頼区間)		併用薬への影響
		C _{max}	AUC	
プラバスタチン (20mg)	プラバスタチン (血漿)	76% (39-147)	80% (45-141)	明らかな影響はない
シンバスタチン (10mg)	シンバスタチン (血漿)	98% (63-151)	102% (64-163)	明らかな影響はない
	ヒドロキシシンバスタチン (血漿)	105% (67-162)	107% (62-182)	
フルバスタチン (20mg)	フルバスタチン (血漿)	73% (49-109)	61% (38-97)	血漿中濃度の低下 (臨床的な意味はない)
アトルバスタチン (10mg)	アトルバスタチン (血漿)	107% (72-159)	96% (68-134)	明らかな影響はない
	o-ヒドロキシアトルバスタチン (血漿)	125% (102-154)	122% (103-144)	
ピタバスタチン (2mg)	ピタバスタチン (血漿)	100% (88-113)	98% (91-105)	明らかな影響はない
ロスバスタチン (10mg)	ロスバスタチン (血漿)	117% (84-163)	119% (87-162)	明らかな影響はない

a) ピタバスタチンのみ日本人データ

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- 8.2 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
- 8.3 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合、併用する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の電子添文を必ず参照し、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 還元酵素阻害剤の電子添文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）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

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。

ゼチーア®錠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ゼチーア®錠を適用する必要がある。

8.3 ゼチーア®錠は、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。ゼチーア®錠と 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ゼチーア®錠と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用投与も禁忌に設定された。

8.4 米国においては、ゼチーア®錠とフェノフィブラート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ゼチーア®錠 10mg 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

を上昇させたが⁴⁸⁾、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⁴⁹⁾。

<参考>

フェノフィブラート併用時（外国人データ）⁵⁰⁾

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）にゼチーア[®]錠 10mg（1 日 1 回）とともに、フェノフィブラート 200mg を 1 日 1 回 14 日間併用投与し、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸の薬物動態パラメータを測定した。その結果、ゼチーア[®]錠併用投与によるフェノフィブリン酸の薬物動態の有意な変動は認められなかった（表VIII-2）。

また、フェノフィブラート併用投与により、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意義のあるものではなかった（表VIII-3）。

表VIII-2 投与 14 日目におけるフェノフィブリン酸の薬物動態パラメータ

測定対象	投与条件	t_{max}^b (hr)	C_{max}^c (ng/mL)	AUC _{0-24hr} ^c (ng・hr/mL)
フェノフィブリン酸	ゼチーア [®] 併用	6 (3~12)	5798 (33)	108500 (38)
	フェノフィブラート単独	3 (1~8)	5317 (28)	96726 (31)
	相対的バイオアベイラビリティ (%) ^a 〈90%信頼区間〉		107 〈80~143〉	111 〈78~158〉

a：併用/単独の平均値の比

b：中央値（範囲）

c：平均値（CV%）

表VIII-3 投与 14 日目における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

併用薬		エゼチミブ			エゼチミブ抱合体		
		t_{max}^a (hr)	C_{max}^b (ng/mL)	AUC _{0-24hr} ^b (ng・hr/mL)	t_{max}^a (hr)	C_{max}^b (ng Eq/mL)	AUC _{0-24hr} ^b (ng Eq・hr/mL)
フェノフィブラート	併用	6 (3-24)	5.13 (47)	72.9 (48)	0.75 (0.5-1)	110 (35)	997 (34)
	非併用	4.5 (0.5-24)	4.50 (41)	68.6 (37)	1 (0.5-3)	66.5 (37)	717 (58)
相対的 バイオ アベイラ ビリティ (%)	併用/非併用 〈90%信頼 区間〉		114 〈79~164〉	106 〈72~154〉		168 〈119~237〉	152 〈101~230〉

a：中央値（範囲）

b：平均値（CV%）

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、ゼチーア[®]錠投与中は定期的に血中脂質値の検査を実施し、ゼチーア[®]錠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）

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 例にゼチーア®錠 10mg を 12 週間投与した結果、HbA1c 及びグリコアルブミンではゼチーア®錠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¹¹⁾。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、ゼチーア®錠投与期間中に空腹時血糖の変動を認めたものの、ゼチーア®錠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。

これらの結果からゼチーア®錠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）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.3.1 ゼチーア®錠は、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。ゼチーア®錠と 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ゼチーア®錠と 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 ゼチーア®錠を肝機能障害のある患者に投与した場合、ゼチーア®錠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、ゼチーア®錠の投与により AUC 及び C_{max} 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 ゼチーア®錠を肝機能障害のある患者に投与した場合、ゼチーア®錠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。ゼチーア®錠投与前から肝機能障害を合併している患者では、ゼチーア®錠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）

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）

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）

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

<参考>

高齢者にゼチーア®錠 10mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した結果、表Ⅶ-6 に示すとおり、血漿中エゼチミブ抱合体の 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）の AUC に明らかな変化は認められなかった²⁹⁾。なお、国内臨床試験において、ゼチーア®錠 10mg を投与した時の高齢者と非高齢者の副作用発現率は、便秘の発現率が 65 歳以上で高い傾向を認めたが、それ以外では発現率に差は認められていない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

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）⁵¹⁾

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）にゼチーア®錠 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）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、C_{max} について明らかな変化は認められなかった。

表Ⅷ-4 健康成人男性にゼチーア®錠 10mg 1 日 1 回とコレステラミン（4g）1 日 2 回 14 日間併用投与時の血漿中エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体濃度の薬物動態パラメータ

併用薬		エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体		
		t _{max} ^a (hr)	C _{max} ^b (ng/mL)	AUC _{0-24hr} ^b (ng・hr/mL)	t _{max} ^a (hr)	C _{max} ^b (ng Eq/mL)	AUC _{0-24hr} ^b (ng Eq・hr/mL)
コレステラミン	併用	0.5 (0.5-12)	1.61 (51)	17.0 (34)	1 (0.5-1)	71.6 (36)	316 (27)
	非併用	8 (0.5-12)	5.77 (34)	86.7 (33)	1 (0.5-2)	72.8 (43)	668 (37)

a：中央値（範囲）

b：平均値（CV%）

シクロスポリン

ゼチーア®錠をシクロスポリン投与中の患者に投与した場合、ゼチーア®錠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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

シクロスポリン併用時（外国人データ）

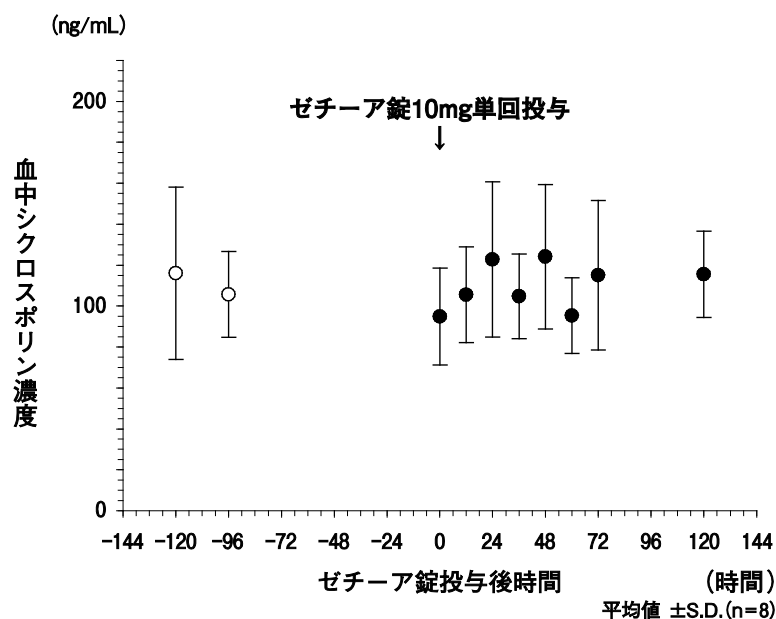
①シクロスポリン投与中の腎移植患者へのゼチーア®錠追加投与⁵²⁾

クレアチニンクリアランスが 50mL/分を超え、かつ、一定量（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（8 例）にゼチーア®錠 10mg を単回経口投与した。その結果、シクロスポリンの併用により血漿中総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）濃度の AUC_{0-t} は、健康成人（17 例）にゼチーア®錠 10mg を単独投与した結果と比較して約 3.4 倍（90%信頼区間：2.6～4.6）高値を示したが（表Ⅷ-5）、血中シクロスポリン濃度のトラフ値についてゼチーア®錠 10mg 単回投与の影響は認められなかった（図Ⅷ-1）。

表Ⅷ-5 腎移植患者にシクロスポリン（75～150mg 1 日 2 回）又はゼチーア®錠 10mg（単回）併用投与時の血漿中エゼチミブ及び総エゼチミブ濃度の薬物動態パラメータ

測定対象	投与条件	n	C _{max} (ng or ng Eq/mL)	AUC _{0-t} (ng or ng Eq・hr/mL)
エゼチミブ	シクロスポリン併用	8	10.2	107
	ゼチーア単独	17	3.8	66.8
	点推定値 ^a 〈90%信頼区間〉		2.71 〈1.72～4.25〉	1.60 〈1.12～2.27〉
総エゼチミブ	シクロスポリン併用	8	363	2867
	ゼチーア単独	17	93	840
	点推定値 ^a 〈90%信頼区間〉		3.91 〈3.13～4.89〉	3.41 〈2.55～4.56〉

a：併用/単独の幾何平均比



図Ⅷ-1 シクロスポリン（75～150mg 1 日 2 回）投与中の腎移植患者にゼチーア®錠 10mg（単回）を併用投与した時の血中シクロスポリン濃度のトラフ値の推移

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、クレアチニンクリアランス：13.2mL/min）にゼチーア®錠 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体＋抱合体）濃度の AUC は健康成人と比較して約 12 倍高値を示した⁵³⁾。

②エゼチミブ投与中の健康成人へのシクロスポリン追加投与⁵⁴⁾

健康成人（外国人 12 例）にエゼチミブ 20mg*（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 C_{max} 及び AUC はシクロスポリン単回投与と比較してそれぞれ 10% 及び 15% 上昇した。

表 VIII-6 健康成人（n=12）でのエゼチミブ 20mg* 反復併用投与の有無におけるシクロスポリン（100mg 単回）投与時の薬物動態パラメータ

測定対象	投与条件	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)
シクロスポリン	エゼチミブ併用	735	2174
	シクロスポリン単回	667	1885
	点推定値 ^a 〈90%信頼区間〉	1.10 〈0.97～1.26〉	1.15 〈1.07～1.25〉
	P 値	0.211	0.009

a：併用/単回の幾何平均比

*：20mg は承認外用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

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、ゼチーア®錠 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ビン時間に明らかな影響は認められていない³³⁾。しかし、海外の市販後においてゼチーア®錠とワルファリンの併用時にプロトンビン時間国際標準比（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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 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。

11.1.2 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。

11.1.3 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛	抑うつ、錯感覚
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐	アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎、胃炎	膵炎、胆石症、胆のう炎、口内乾燥
肝臓	ALT 上昇 ^{注1)} 、γ-GTP 上昇	AST 上昇、ビリルビン上昇	肝炎
腎臓	蛋白尿	BUN 上昇	
循環器		期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛	ほてり
筋肉	CK 上昇 ^{注2)}	関節痛、背部痛、四肢痛	筋肉痛、筋力低下、筋痙縮
血液		白血球減少	血小板減少
皮膚	発疹	そう痒	蕁麻疹、多形紅斑
その他	コルチゾール上昇	テストステロン低下、TSH 上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫（顔面・四肢）、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽	無力症、疼痛

注 1) 本剤単独投与時は 1.5%、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用した場合は 3.5%
 注 2) 本剤単独投与時は 1.7%、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用した場合は 2.7%

（解説）

承認時までの長期試験を含む国内臨床試験で認められた副作用並びに臨床検査値異常を頻度別に記載した。また、国内臨床試験での発現は認めなかったものの、国内市販後及び海外での発現が認められている代表的な副作用（ゼチーア®錠の国際添付文書に記載のある副作用）については頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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 （％）
精神神経系		
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
消化器		
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
便意	1	0.20
肝臓		
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
腎臓		
蛋白尿	6	1.19
BUN 上昇	2	0.40
クレアチニン上昇	1	0.20
循環器		
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

副作用名	発現 件数	頻度 （％）
筋肉		
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
血液		
白血球減少	4	0.79
白血球増多	1	0.20
皮膚		
発疹	12	2.38
そう痒	2	0.40
乾癬	1	0.20
腫瘍	1	0.20
その他		
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

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 (%)
感染症および寄生虫症		
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
血液およびリンパ系障害		
貧血	3	0.03
鉄欠乏性貧血	1	0.01
内分泌障害		
クッシング症候群	1	0.01
代謝および栄養障害		
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
精神障害		
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
神経系障害		
健忘	1	0.01
脳梗塞	3	0.03
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
眼障害		
アレルギー性結膜炎	1	0.01
眼瞼浮腫	2	0.02

副作用名	発現 件数	頻度 (%)
耳および迷路障害		
耳鳴	3	0.03
心臓障害		
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
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
上気道の炎症	1	0.01
口腔咽頭不快感	1	0.01
胃腸障害		
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
腭炎	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	発現 件数	頻度 (%)
肝胆道系障害		
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
皮膚および皮下組織障害		
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
筋骨格系および結合組織障害		
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
筋骨格硬直	4	0.04
筋骨格不快感	1	0.01
腎および尿路障害		
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
一般・全身障害および投与部位の状態		
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

副作用名	発現 件数	頻度 (%)
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
臨床検査		
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
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
傷害、中毒および処置合併症		
仙骨骨折	1	0.01
挫傷	1	0.01

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 (%)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	1	0.06
鼻咽頭炎	2	0.12
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
直腸癌	1	0.06
血液およびリンパ系障害		
貧血	1	0.06
鉄欠乏性貧血	2	0.12
出血性素因	1	0.06
代謝および栄養障害		
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
精神障害		
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
神経系障害		
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
眼障害		
網膜剥離	1	0.06
眼そう痒症	1	0.06
心臓障害		
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
血管障害		
高血圧	7	0.43
低血圧	1	0.06
末梢冷感	1	0.06
末梢動脈閉塞性疾患	1	0.06
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	1	0.06
咳嗽	1	0.06

副作用名	発現 件数	頻度 (%)
胃腸障害		
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
肝胆道系障害		
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
皮膚および皮下組織障害		
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
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	2	0.12
筋痙攣	4	0.25
筋力低下	1	0.06
筋肉痛	9	0.56
四肢痛	3	0.19
脊椎すべり症	1	0.06
腎および尿路障害		
着色尿	1	0.06
緊張性膀胱	1	0.06

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	発現 件数	頻度 (%)
生殖系および乳房障害		
不正子宮出血	1	0.06
陰嚢浮腫	1	0.06
一般・全身障害および投与部位の状態		
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
臨床検査		
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

副作用名	発現 件数	頻度 (%)
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
血中尿酸減少	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
傷害、中毒および処置合併症		
交通事故	1	0.06
挫傷	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。

（解説）

PTP 包装の薬剤に共通の注意で、PTP シートの誤飲対策として記載した。

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^{15), 16)}。[8.4 参照]

（解説）

2006 年 5 月に複合型高脂血症に対するゼチーア®錠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、ゼチーア®錠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、ゼチーア®錠とフィブラ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) 6) 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 8.4 <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

15.2 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⁴⁸⁾。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⁴⁹⁾。マウスに 2 週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった⁵⁵⁾。[8.4 参照]

（解説）

エゼチミブの 1 ヶ月間単独投与（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⁴⁸⁾、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⁴⁹⁾。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⁵⁵⁾。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ゼチーア®錠単独投与又は 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表IX-1 エゼチミブの安全性薬理試験成績⁵⁶⁾

試験項目	動物種等 (n/群)	用量 (投与経路)	試験結果
中枢神経系 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
心血管系 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)	0.1μM (<i>in vitro</i>)	作用なし
		エゼチミブ抱合体 1μM (<i>in vitro</i>)	作用なし
呼吸系 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
腎/泌尿器系 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
胃腸管系 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

(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⁵⁷⁾

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

ラット 3 ヶ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 ヶ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⁴¹⁾。

イヌ 3 ヶ月間経口投与試験（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 ヶ月間経口投与試験（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⁵²⁾。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁸⁾

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。

(4) がん原性試験⁴²⁾

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。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁹⁾

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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁶⁰⁾

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。

2) 不純物の毒性試験⁶¹⁾

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 ヶ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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) エゼチミブと各種スタチンの併用投与による毒性試験

①併用投与による単回投与毒性試験⁶²⁾

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。

②併用投与による反復投与毒性試験⁶³⁾

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 ヶ月間経口投与試験（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。

③併用投与による遺伝毒性試験⁶⁴⁾

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。

④併用投与による生殖発生毒性試験⁶⁵⁾

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見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、母動物への影響が見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Ⅸ-2 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：ゼチーア®錠 10mg 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：エゼチミブ 該当しない

2. 有効期間

有効期間：34 箇月

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. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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
ゼチーア錠®10mg	2007 年 4 月 18 日	21900AMY00021000	2007 年 6 月 8 日	2007 年 6 月 11 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

再審査結果通知年月日：2017 年 9 月 28 日

再審査結果：薬機法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

11. 再審査期間

2007 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 17 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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
ゼチーア [®] 錠 10mg	2189018F1027	2189018F1027	117681004 (オルガノン)	620004868
			117681001 (バイエル薬品)	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 397-406.
- 2) 深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 407-15.
- 3) 深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007; 23: 451-67.
- 4) 寺本民生、他. 臨床医薬. 2007; 23: 469-92.
- 5) 齋藤康、他. 臨床医薬. 2007; 23: 493-522.
- 6) 山田信博、他. 臨床医薬. 2007; 23: 523-54.
- 7) 朔啓二郎、他. 臨床医薬. 2007; 23: 555-70.
- 8) Yamamoto A, et al. Atherosclerosis. 2006; 186: 126-31.(PMID : 16043185)
- 9) Gagné C, et al. Circulation. 2002; 105: 2469-75.(PMID : 12034651)
- 10) Salen G, et al. Circulation. 2004; 109: 966-71.(PMID : 14769702)
- 11) 清野弘明、他. 臨床医薬. 2007; 23: 571-88.
- 12) Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 2125-34.(PMID : 12505224)
- 13) Melani L, et al. Eur Heart J. 2003; 24: 717-28.(PMID : 12713766)
- 14) Ballantyne CM, et al. Circulation. 2003; 107: 2409-15.(PMID : 12719279)
- 15) Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005; 26: 897-905.(PMID : 15781429)
- 16) McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 1584-7.(PMID : 16630994)
- 17) 磯辺美保、他. 新薬と臨牀. 2012; 61: 1690-713.
- 18) 磯辺美保、他. 新薬と臨牀. 2012; 61: 1714-33.
- 19) Teramoto T, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2012; 73: 16-40.(PMID : 24653510)
- 20) Saito I, et al. Lipids Health Dis. 2015; 14: 40.(PMID : 25929253)
- 21) Garcia-Calvo M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 8132-7.(PMID : 15928087)
- 22) Hawes BE, et al. Mol Pharmacol. 2007; 71: 19-29.(PMID : 17005902)
- 23) Sudhop T, et al. Circulation. 2002; 106: 1943-8.(PMID : 12370217)
- 24) 社内資料：薬理試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.2.1）
- 25) van Heek M, et al. Br J Pharmacol. 2001; 134: 409-17.(PMID : 11564660)
- 26) Altmann SW, et al. Science. 2004; 303: 1201-4.(PMID : 14976318)
- 27) van Heek M, et al. Br J Pharmacol. 2000; 129: 1748-54.(PMID : 10780982)
- 28) Davis HR Jr, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: 2032-8.(PMID : 11742881)
- 29) van Heek M, et al. Eur J Pharmacol. 2001; 415: 79-84.(PMID : 11245855)
- 30) Davis HR Jr, et al. Metabolism. 2001; 50: 1234-41.(PMID : 11586500)
- 31) Davis HR Jr, et al. J Biol Chem. 2004; 279: 33586-92.(PMID : 15173162)
- 32) 三上洋、他. 臨床医薬. 2007; 23: 417-25.
- 33) Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 467-94.(PMID : 15871634)
- 34) 社内資料：制酸剤との相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
- 35) 社内資料：ラット及びイヌにおける薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.3.2）
- 36) Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002; 30: 430-7.(PMID : 11901097)
- 37) 社内資料：胆汁中排泄（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.6）
- 38) 社内資料：ラットにおける胎盤・胎児移行性（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.4.3）
- 39) 社内資料：ラットにおける乳汁移行性（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.6.3）
- 40) 社内資料：ラットにおける組織中放射能分布（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 41) 社内資料：ラットにおける反復経口投与毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.1.3）
- 42) 社内資料：がん原性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.5）
- 43) 社内資料：In vitro薬物相互作用試験（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
- 44) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）

X I. 文献

- 45) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
- 46) 社内資料：中等度の慢性肝障害患者におけるエゼチミブ反復投与時の薬物動態及び安全性（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
- 47) 三上洋、他.臨床医薬. 2007; 23: 427-35.
- 48) 社内資料：肝臓・胆汁への影響（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8）
- 49) 社内資料：毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.3）
- 50) 社内資料：フェノフィブラートとの相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
- 51) 社内資料：コレステラミンとの相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
- 52) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006; 46: 328-36.(PMID : 16490809)
- 53) 社内資料：シクロスポリン投与症例における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
- 54) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006; 46: 321-7.(PMID : 16490808)
- 55) 社内資料：胆汁コレステロールへの影響（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8）
- 56) 社内資料：安全性薬理試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.2.4）
- 57) 社内資料：マウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験（2007年4月18日承認、CTD2.6.6.1.2）
- 58) 社内資料：遺伝毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.4）
- 59) 社内資料：生殖発生毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.1.6）
- 60) 社内資料：抗原性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.1.7.1）
- 61) 社内資料：エゼチミブ不純物の毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8.3）
- 62) 社内資料：エゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用投与による毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8.4.1）
- 63) 社内資料：エゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用投与による毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8.4.2）
- 64) 社内資料：エゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用投与による遺伝毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8.4.3）
- 65) 社内資料：エゼチミブとHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用投与による生殖発生毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8.4.4）

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

2002年にドイツ、米国で発売を開始し、現在世界64カ国で発売しており（2020年9月現在）、原発性高コレステロール血症、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症及びホモ接合体性シトステロール血症に対する単独療法及びHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用療法の適応で、販売承認を取得している。さらに、米国では複合型高脂血症に対するフェノフィブラートとの併用療法の適応も取得している。

米国での承認状況（2023年5月時点）

国名	米国
会社名	Organon LLC, a subsidiary of Organon & Co., Jersey City, NJ, USA
販売名	ZETIA®
剤形・規格	10mg錠
発売年	2002年
適応症	脂質低下薬による治療は、高コレステロール血症によりアテローム動脈硬化性疾患のリスクが増大した患者に対するマルチプルリスクファクター介入の一つの要素とするべきである。脂質低下薬は適切な食事療法（飽和脂肪及びコレステロールの制限を含む）を行い、食事療法やその他の非薬物療法に対する反応が十分でない場合に、食事療法に加えて使用されるべきである。 <u>1.原発性高脂血症</u> <u>単独療法</u> ZETIA®は、原発性（ヘテロ接合体性家族性及び非家族性）高コレステロール血症患者において増加した総コレステロール、LDLコレステロール、アポB、及び non-HDL コレステロールを減少させる目的で、食事療法の補助療法として単独投与する。 <u>HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）との併用療法</u> ZETIA®は、原発性（ヘテロ接合体性家族性及び非家族性）高コレステロール血症患者において増加した総コレステロール、LDLコレステロール、アポB、及び non-HDL コレステロールを減少させる目的で、食事療法の補助療法としてHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用投与する。 <u>フェノフィブラートとの併用療法</u> ZETIA®は、混合型高脂血症患者において増加した総コレステロール、LDLコレステロール、アポB及び non-HDL コレステロールを減少させるため食事療法の補助療法としてフェノフィブラートと併用投与する。 <u>2.ホモ接合体性家族性高コレステロール血症（HoFH）</u> アトルバスタチン又はシンバスタチンと ZETIA®との併用療法は、他の脂質低下治療（例えば、LDL アフェレーシス）の補助として、又はそれらの治療が利用できない場合に、HoFH患者において増加した総コレステロール及びLDLコレステロール値を減少させるため適用となる。 <u>3.ホモ接合体性高シトステロール血症</u> ZETIA®はホモ接合体性家族性高シトステロール血症患者の増加したシトステロール及びカンペステロール値を減少させるための食事療法の補助療法として適用となる。 <u>4.使用の限界</u> ZETIA は心疾患における罹患率及び死亡率に対する効果は示されていない。ZETIA は Fredrickson 分類のタイプ I、III、IV、V の脂質異常症に対して試験は実施されていない。

X II. 参考資料

用法・用量	<u>通常の用法・用量</u> ZETIA®の推奨用法用量は、1日1回、10mgである。食事と関係なく服用できる。 <u>脂質低下療法の併用</u> ZETIA®は、より高い効果を期待してスタチン（原発性高脂血症患者）やフェノフィブラート（混合型高コレステロール血症）と併用投与されることが考えられる。その場合には、患者の利便性を考慮して、併用するそれぞれの薬剤の推奨服用方法に従い、スタチンやフェノフィブラートと同時に ZETIA®の1日量を服用してよい。 <u>胆汁酸抑制剤との併用</u> 胆汁酸抑制剤投与前2時間以上もしくは投与後4時間以上あけて ZETIA®は投与する。 <u>肝機能障害患者</u> 軽度肝機能障害患者に対しては用量の調整は必要ない。 <u>腎機能障害患者</u> 腎機能障害患者に対しては用量の調整は必要ない。中程度から高度の腎機能障害（eGFR<60mL/min/1.73 m²）患者に対し 20mg を超えるシンバスタチンを投与するときには、慎重かつモニタリングを密にすることが必要である。 <u>高齢者</u> 高齢者に対しては用量の調整は必要ない。
-------	---

米国添付文書 2021年6月版より引用

EU での承認状況（2023年5月時点）

国名	英国
会社名	Organon Pharma (UK) Limited
販売名	Ezetrol®
剤形・規格	10mg錠
発売年	2003年
適応症	<u>原発性高コレステロール血症</u> Ezetrol®は HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）との併用により、原発性（ヘテロ接合体性家族性及び非家族性）高コレステロール血症で、スタチン単独では十分にコントロールできない患者を対象に、食事療法の補助療法として投与する。 Ezetrol®の単独療法は、原発性（ヘテロ接合体性家族性及び非家族性）高コレステロール血症で、スタチンが不適切であるか、忍容性がないと判断された患者を対象に食事療法の補助療法として適用となる。 <u>心血管イベントの予防</u> Ezetrol®は冠動脈心疾患（CHD）及び急性冠症候群（ACS）の既往がある患者に対し、スタチン治療継続中に追加、あるいは初期からスタチンに追加することにより、心血管イベントリスクを抑制している。 <u>ホモ接合体性家族性高コレステロール血症（HoFH）</u> Ezetrol®は HoFH 患者を対象に食事療法の補助療法としてスタチンと併用投与する。患者は LDL アフェレーシス等の補助治療を行うことも可能である。 <u>ホモ接合体性シトステロール血症（フィトステロール血症）</u> Ezetrol®はホモ接合体性家族性シトステロール血症患者を対象に食事療法の補助療法として投与する。

X II. 参考資料

用法・用量	患者は適切な脂質低下のための食事を摂取し、Ezetrol®投与中はこの食事療法を継続すること。 推奨用量は Ezetrol®10mg 錠を 1 日 1 回 1 錠であり、経口投与する。Ezetrol®は食事の有無にかかわらず、どの時間に服用してもよい。 Ezetrol®をスタチンに追加する場合、それぞれのスタチンの通常初期用量を継続するか、又はすでに確立している高用量のスタチンを継続すること。この場合、それぞれのスタチンの用量に関する指示を念頭に入れること。 <u>CHD 及び ACS 既往のある患者への使用</u> CHD 患者及び ACS 既往の患者における心血管イベント増加の抑制のため、実績のある心血管ベネフィットをもたらす Ezetrol®10mg をスタチンと併用で投与してもよい。 <u>胆汁酸抑制剤との併用</u> 胆汁酸抑制剤投与前 2 時間以上もしくは投与後 4 時間以上あけて Ezetrol®は投与する。 <u>高齢者</u> 高齢者に対しては用量の調整は必要ない。 <u>肝機能障害患者</u> 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 5～6）に対しては用量の調整は必要ない。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）又は重度肝機能障害（Child-Pugh スコア>9）に対しては、Ezetrol®による治療は推奨されていない。 <u>腎機能障害患者</u> 腎機能障害患者に対しては用量の調整は必要ない。
-------	--

英国添付文書 2022 年 8 月版より引用

オーストラリアでの承認状況（2023 年 5 月時点）

国名	オーストラリア
会社名	Organon Pharma Pty Ltd
販売名	EZETROL®
剤形・規格	10mg 錠
発売年	2003 年
適応症	成人（18 歳以上） <u>原発性高コレステロール血症</u> EZETROL は、原発性（ヘテロ接合性家族性及び非家族性）高コレステロール血症患者の食事療法の補助療法として、単剤投与または HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）との併用療法が適応となる。 <u>ホモ接合体性家族性高コレステロール血症（HoFH）</u> EZETROL は、HoFH 患者へのスタチンとの併用療法が適応となる。患者は補助療法（LDL アフェレーシス等）を受けることもある。 <u>ホモ接合体性シトステロール血症（フィトステロール血症）</u> EZETROL は、ホモ接合体性家族性シトステロール血症患者において上昇したシトステロール及びカンペステロールレベルの低下が適応となる。 <u>心血管疾患の予防</u> EZETROL は、冠状動脈性心疾患（CHD）患者及び急性冠状動脈症候群（ACS）の既往があり LDL-C のさらなる低下が必要な患者に対する、実績のある心血管ベネフィットをもたらす最大耐用量のスタチンとの併用療法が適用になる。少なくとも治療 1 年後に心血管イベントのリスクが適切に低下することが期待される。

	小児（10～17 歳） ※思春期の状態：タナー段階Ⅱ以上の男子及び初経から少なくとも1年以上の女子 <u>ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）</u> EZETROL のシンバスタチン（用量最大 40mg）との同時投与は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症の思春期（10～17 歳）の患者において併用製品が適切な場合、食事療法の併用療法として適応となる： ・スタチン又はエゼチミブ単剤で適切にコントロールされていない患者 ・スタチン及びエゼチミブの治療を既に受けている患者 <u>ホモ接合性家族性高コレステロール血症（HoFH）</u> EZETROL のシンバスタチン（用量最大 40mg）との同時投与は、HoFH の思春期（10～17 歳）患者に適応となる。患者は補助治療（LDL アフェレーシス等）を受けることもある。
用 法 ・ 用 量	患者は適切な脂質低下のための食事を摂取し、EZETROL による治療中はこの食事療法を継続する必要がある。 <u>原発性高コレステロール血症患者</u> EZETROL の推奨用法用量は、1 日 1 回 10mg を単剤又はスタチンとの併用で服用する。EZETROL は食事の有無にかかわらず、どの時間に服用してもよい。EZETROL は効果を高めるためにスタチンと併用して投与することもできる。便宜上、スタチンの推奨用法用量に従って、EZETROL の 1 日用量をスタチンと同時に服用することもできる。 <u>CHD 及び ACS 既往のある患者</u> ・スタチンとの併用療法 CHD 患者の心血管イベントを段階的に軽減するには、実績のある心血管ベネフィットをもたらすスタチンと EZETROL 10mg を併用することができる。 <u>腎機能障害/慢性腎臓病患者</u> ・単剤療法 腎臓病患者に対しては用量の調整は必要ない。 ・シンバスタチンとの併用療法 軽度の腎不全患者（推定 $\text{GFR} \geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$）に対しては、EZETROL 又はシンバスタチンの用量の調整は必要ない。慢性腎臓病で、推定糸球体濾過速度が 60mL/min/1.73m^2 未満の患者の場合、EZETROL の用量は 10mg、シンバスタチンの用量は 20mg として 1 日 1 回夕方に服用する。高用量での有効性及び安全性は、この CKD 集団では評価されていない。 <u>高齢者</u> 高齢者に対しては用量の調整は必要ない。 <u>小児</u> 治療の開始は専門医の検討の下で行われる必要がある。 ・10～17 歳 小児又は思春期の患者に対するシンバスタチン及び EZETROL の併用投与は、HeFH 又は HoFH 患者にのみ推奨される。 非家族性高コレステロール血症又は混合型高脂血症の小児及び思春期の患者におけるシンバスタチン及び EZETROL の併用投与に関する臨床上の安全性及び有効性のデータはない。 10～17 歳の思春期患者（思春期の状態：タナー段階Ⅱ以上の男子及び初経から少なくとも1年以上の女子）に対しては用量の調整は必要ない。但し、小児及び思春期（10～17 歳）の患者の臨床経験は限られており、そのほとんどはヘテロ接合性家族性高コレステロール血症の患者である。また、この集団における1年以上の長期の安全性データもない。 初経前の女子や思春期前の男子におけるシンバスタチン及び EZETROL の併用投与は研究されておらず、推奨されない。

X II. 参考資料

	EZETROL をスタチンと併用で投与する場合は、小児におけるスタチンの用法用量に従う必要がある。 ・ 10 歳未満 10 歳未満の小児への EZETROL の使用は推奨されない。6～10 歳の小児における安全性及び有効性に関するデータは限られている。6 歳未満の小児における EZETROL の使用に関する利用可能なデータはない。10 歳未満の小児における、スタチン及び EZETROL の併用に関する研究は行われていない。 <u>肝機能障害患者</u> 軽度の肝機能障害患者（Child Pugh スコア 5～6）では用量の調整は必要ない。エゼチミブによる治療は、中等度（Child Pugh スコア 7～9）または重度（Child Pugh スコア >9）の肝機能障害患者には推奨されない。
--	---

オーストラリア添付文書 2021 年 1 月版より引用

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SmPC 及びオーストラリアの添付文書・分類とは異なる。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。なお、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 6 月)	8.1 Pregnancy Pregnancy Category C: There are no adequate and well-controlled studies of ezetimibe in pregnant women. Ezetimibe should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the risk to the fetus. In oral (gavage) embryo-fetal development studies of ezetimibe conducted in rats and rabbits during organogenesis, there was no evidence of embryolethal effects at the doses tested (250, 500, 1000 mg/kg/day). In rats, increased incidences of common fetal skeletal findings (extra pair of thoracic ribs, unossified cervical vertebral centra, shortened ribs) were observed at 1000 mg/kg/day (~10 X the human exposure at 10 mg daily based on AUC_{0-24hr} for total ezetimibe). In rabbits treated with ezetimibe, an increased incidence of extra thoracic ribs was observed at 1000 mg/kg/day (150 X the human exposure at 10 mg daily based on AUC_{0-24hr} for total ezetimibe). Ezetimibe crossed the placenta when pregnant rats and rabbits were given multiple oral doses. Multiple-dose studies of ezetimibe given in combination with statins in rats and rabbits during organogenesis result in higher ezetimibe and statin exposures. Reproductive findings occur at lower doses in combination therapy compared to monotherapy. All statins are contraindicated in pregnant and nursing women. When ZETIA is administered with a statin in a woman of childbearing potential, refer to the pregnancy category and product labeling for the statin. [See Contraindications (4).]

	8.3 Nursing Mothers It is not known whether ezetimibe is excreted into human breast milk. In rat studies, exposure to total ezetimibe in nursing pups was up to half of that observed in maternal plasma. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ZETIA is administered to a nursing woman. ZETIA should not be used in nursing mothers unless the potential benefit justifies the potential risk to the infant.
英国の SmPC (2022 年 8 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Ezetrol co-administered with a statin is contraindicated during pregnancy and lactation (see section 4.3), please refer to the SPC for that particular statin. <u>Pregnancy</u> Ezetrol should be given to pregnant women only if clearly necessary. No clinical data are available on the use of Ezetrol during pregnancy. Animal studies on the use of ezetimibe in monotherapy have shown no evidence of direct or indirect harmful effects on pregnancy, embryofetal development, birth or postnatal development (see section 5.3). <u>Lactation</u> Ezetrol should not be used during lactation. Studies on rats have shown that ezetimibe is secreted into breast milk. It is not known if ezetimibe is secreted into human breast milk. <u>Fertility</u> No clinical trial data are available on the effects of ezetimibe on human fertility. Ezetimibe had no effect on the fertility of male or female rats (see section 5.3).
オーストラリアの 添付文書 (2021 年 1 月)	4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION Effects on fertility Ezetimibe had no effects on fertility in male and female rats at doses up to 1000mg/kg/day by oral gavage, corresponding to exposures of approximately 1 and 7 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe respectively. Use in pregnancy <i>[Pregnancy Category B3]</i> No clinical data on exposed pregnancies are available. Ezetimibe crossed the placenta in rats and rabbits. There was no evidence of foetal abnormalities in rats dosed with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe by oral gavage during organogenesis, corresponding to exposures of about 1 and 7 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe respectively, based on AUC. There was an increase in the incidence of extra thoracic ribs in rabbits at doses of 250 to 1000 mg/kg/day, corresponding to exposures of 0.5 to 1 times and 100 to 150 times the adult human exposure for ezetimibe and total ezetimibe, respectively. The relevance of this finding to humans is not known. EZETROL should be used in pregnancy only if the potential benefit exceeds the potential risk. When EZETROL is to be administered with a statin, please refer to the Product Information for that particular statin. Ezetimibe in combination with statins in rats and rabbits resulted in higher exposures to ezetimibe and/or statins than either drug administered alone. Skeletal malfunctions (hemivertebrae in rats and shortened /filamentous tail associated with fused and reduced number of caudal vertebrae in rabbits) and other less severe foetal abnormalities were observed in rats and rabbits dosed with ezetimibe/statin combinations during organogenesis. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are contraindicated during pregnancy, therefore, ezetimibe in combination with statins should not be used in pregnancy (see Section 4.3 Contraindications). Embryofoetal studies in rats showed no adverse foetal effects of oral ezetimibe/fenofibrate doses corresponding to 5 times (total ezetimibe) and 38 times (fenofibric acid) the anticipated human plasma exposure at the maximum recommended doses. In similar studies in rabbits, a No Effect Level for embryotoxicity was established at ca. 90 times (total ezetimibe) and 32 times (fenofibric acid) anticipated human exposure levels. Use in lactation Studies in rats have shown that ezetimibe is excreted in milk. Ezetimibe had no effects on pup development in rats treated with up to 1000 mg/kg/day of ezetimibe during late pregnancy and lactation. Drug exposures (based on AUC) in pups were approximately 1.5% and 50% of maternal exposures for ezetimibe and total ezetimibe respectively. It is not known whether ezetimibe is excreted into human breast milk. EZETROL should not be used in nursing mothers unless the potential benefit justifies the potential risk to the infant.

X II. 参考資料

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2021 年 1 月 TGA* database)

* Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SmPC 及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容																					
米国の添付文書 (2021 年 6 月)	8.4 Pediatric Use The effects of ZETIA coadministered with simvastatin (n=126) compared to simvastatin monotherapy(n=122) have been evaluated in adolescent boys and girls with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). In a multicenter, double-blind, controlled study followed by an open-label phase, 142 boys and 106 postmenarchal girls, 10 to 17 years of age (mean age 14.2 years, 43% females, 82% Caucasians, 4% Asian, 2% Blacks, 13% multi-racial) with HeFH were randomized to receive either ZETIA coadministered with simvastatin or simvastatin monotherapy. Inclusion in the study required 1) a baseline LDL-C level between 160 and 400 mg/dL and 2) a medical history and clinical presentation consistent with HeFH. The mean baseline LDL-C value was 225 mg/dL (range: 161-351 mg/dL) in the ZETIA coadministered with simvastatin group compared to 219 mg/dL (range: 149-336 mg/dL) in the simvastatin monotherapy group. The patients received coadministered ZETIA and simvastatin (10 mg, 20 mg, or 40 mg) or simvastatin monotherapy (10 mg, 20 mg, or 40 mg) for 6 weeks, coadministered ZETIA and 40 mg simvastatin or 40 mg simvastatin monotherapy for the next 27 weeks, and open-label coadministered ZETIA and simvastatin (10 mg, 20 mg, or 40 mg) for 20 weeks thereafter. The results of the study at Week 6 are summarized in Table 3. Results at Week 33 were consistent with those at Week 6.																					
	TABLE 3: Mean Percent Difference at Week 6 Between the Pooled ZETIA Coadministered with Simvastatin Group and the Pooled Simvastatin Monotherapy Group in Adolescent Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia																					
	<table><tr><th></th><th>Total-C</th><th>LDL-C</th><th>Apo B</th><th>Non-HDL-C</th><th>TG*</th><th>HDL-C</th></tr><tr><td>Mean percent difference between treatment groups</td><td>-12%</td><td>-15%</td><td>-12%</td><td>-14%</td><td>-2%</td><td>+0.1%</td></tr><tr><td>95% Confidence Interval</td><td>(-15%, -9%)</td><td>(-18%, -12%)</td><td>(-15%, -9%)</td><td>(-17%, -11%)</td><td>(-9%, +4%)</td><td>(-3%, +3%)</td></tr></table>		Total-C	LDL-C	Apo B	Non-HDL-C	TG*	HDL-C	Mean percent difference between treatment groups	-12%	-15%	-12%	-14%	-2%	+0.1%	95% Confidence Interval	(-15%, -9%)	(-18%, -12%)	(-15%, -9%)	(-17%, -11%)	(-9%, +4%)	(-3%, +3%)
		Total-C	LDL-C	Apo B	Non-HDL-C	TG*	HDL-C															
	Mean percent difference between treatment groups	-12%	-15%	-12%	-14%	-2%	+0.1%															
95% Confidence Interval	(-15%, -9%)	(-18%, -12%)	(-15%, -9%)	(-17%, -11%)	(-9%, +4%)	(-3%, +3%)																
	* For triglycerides, median % change from baseline.																					

X II. 参考資料

	From the start of the trial to the end of Week 33, discontinuations due to an adverse reaction occurred in 7 (6%) patients in the ZETIA coadministered with simvastatin group and in 2 (2%) patients in the simvastatin monotherapy group. During the trial, hepatic transaminase elevations (two consecutive measurements for ALT and/or AST ≥ 3 X ULN) occurred in four (3%) individuals in the ZETIA coadministered with simvastatin group and in two (2%) individuals in the simvastatin monotherapy group. Elevations of CPK (≥ 10 X ULN) occurred in two (2%) individuals in the ZETIA coadministered with simvastatin group and in zero individuals in the simvastatin monotherapy group. In this limited controlled study, there was no significant effect on growth or sexual maturation in the adolescent boys or girls, or on menstrual cycle length in girls. Coadministration of ZETIA with simvastatin at doses greater than 40 mg/day has not been studied in adolescents. Also, ZETIA has not been studied in patients younger than 10 years of age or in premenarchal girls. Based on total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide), there are no pharmacokinetic differences between adolescents and adults. Pharmacokinetic data in the pediatric population <10 years of age are not available.
英国の SmPC (2022 年 8 月)	4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> Efficacy and safety of Ezetrol in patients 6 to 10 years of age with heterozygous familial or non-familial hypercholesterolaemia have been evaluated in a 12-week placebo-controlled clinical trial. Effects of ezetimibe for treatment periods > 12 weeks have not been studied in this age group (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2). Ezetrol has not been studied in patients younger than 6 years of age (see sections 4.2 and 4.8). Efficacy and safety of Ezetrol co-administered with simvastatin in patients 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia have been evaluated in a controlled clinical trial in adolescent boys (Tanner Stage II or above) and in girls who were at least one year post-menarche. In this limited controlled study, there was generally no detectable effect on growth or sexual maturation in the adolescent boys or girls, or any effect on menstrual cycle length in girls. However, the effects of ezetimibe for a treatment period > 33 weeks on growth and sexual maturation have not been studied (see sections 4.2 and 4.8). The safety and efficacy of Ezetrol co-administered with doses of simvastatin above 40mg daily have not been studied in paediatric patients 10 to 17 years of age. The safety and efficacy of Ezetrol co-administered with simvastatin have not been studied in paediatric patients < 10 years of age (see sections 4.2 and 4.8). The long-term efficacy of therapy with Ezetrol in patients below 17 years of age to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been studied.
オーストラリアの 添付文書 (2021 年 1 月)	4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE <u>Paediatric use</u> <u>Paediatric Patients 10 to 17 Years of Age</u> The use of EZETROL co-administered with simvastatin in children and adolescent patients (10-17 years old) is recommended only for patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia (HeFH) or Homozygous Familial Hypercholesterolaemia (HoFH). However, clinical efficacy/safety study experience in paediatric and adolescent patients (10-17 years old) has been mostly limited to patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia (see Section 5.1 Pharmacodynamic Properties, Clinical trials). There are also no long-term (>1 year) safety data in this population. The clinical safety and efficacy of EZETROL co-administered with simvastatin in children and adolescents (10-17 years old) with hypercholesterolaemia other than Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia have not been studied. Safety and effectiveness of EZETROL co-administered with simvastatin in patients 10 to 17 years of age with heterozygous familial hypercholesterolaemia have been evaluated in a controlled clinical trial in adolescent boys and girls who were at least one year post-menarche. Doses greater than 10 mg EZETROL with 40 mg simvastatin have not been studied in this population and are not recommended. In this limited controlled study, there was generally no detectable effect on growth or sexual maturation in the adolescent boys or girls, or any effect on menstrual cycle length in girls. However, the effects of ezetimibe for a treatment period > 33 weeks on growth, sexual maturation, intellectual and psychosocial development have not been studied. (see Section 4.2 Dose and Method of Administration; Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects); and Section 5.1 Pharmacodynamic Properties, Clinical trials, Clinical studies in paediatric (6 to 17 years of age) patients). Adolescent females should be counselled on appropriate contraceptive methods while on

X II. 參考資料

	co-administered EZETROL and simvastatin therapy (see Section 4.3 Contraindications; Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and Section 4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation, Use in pregnancy). The safety and efficacy of EZETROL co-administered with simvastatin doses above 40 mg daily have not been studied in children and adolescents (10-17 years old) and are not recommended. The long-term efficacy of therapy with Ezetrol in patients below 17 years of age to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been studied. EZETROL co-administered with simvastatin has not been studied in pre-menarchal girls or in pre-pubertal boys and is not recommended. <u>Paediatric Patients < 10 Years of Age</u> EZETROL is not recommended in children < 10 years of age. Safety and effectiveness of EZETROL in patients 6 to 10 years of age with heterozygous familial or non-familial hypercholesterolaemia have been evaluated in a 12-week controlled clinical trial. Children treated with EZETROL had an adverse experience profile similar to that of adult patients treated with EZETROL. In this study, there was generally no detectable effect on growth or sexual maturation in either boys or girls. However, the effects of ezetimibe for a treatment period greater than 12 weeks on growth, sexual maturation, intellectual and psychosocial development have not been studied. The use of EZETROL in combination with statins has not been studied in children < 10 years of age. EZETROL has not been studied in patients younger than 6 years of age (see Section 4.2 Dose and Method of Administration; Section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects); and Section 5.1 Pharmacodynamic Properties, Clinical trials, Clinical studies in paediatric (6 to 17 years of age) patients).
--	---

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

(1) 粉碎

錠剤が粉碎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、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 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

医療関係者向け製品サイト（オルガノン）

<https://organonpro.com/jp-jp/product/zetiafamily/index/>

医療関係者向け製品サイト（バイエル薬品）

<https://pharma-navi.bayer.jp/zetia/>

製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1-24-3

販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

2023 年 7 月改訂