

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／HMG-CoA 還元酵素阻害剤配合剤

エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠

エゼアト配合錠LD「JG」

エゼアト配合錠HD「JG」

EzeAto Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エゼアト配合錠 LD「JG」：1 錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.8mg（アトルバスタチンとして 10mg）含有 エゼアト配合錠 HD「JG」：1 錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 21.7mg（アトルバスタチンとして 20mg）含有
一般名	和名：エゼチミブ（JAN）／アトルバスタチンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Ezetimibe（JAN）／Atorvastatin Calcium Hydrate（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：2023 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2023 年 6 月 16 日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2023 年 8 月改訂の添付文書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。

(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、I F と略す）が誕生した。

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

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

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、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。

I F 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. I F の利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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

I F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。I F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I F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、I F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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	16
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	17
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	29
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	29
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	29
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	29
6. RMPの概要	1	12. その他	29
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	30
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	30
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	30
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	30
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	30
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	30
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	30
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	31
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	31
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	31
4. 分子式及び分子量	3	(3)用量反応探索試験	31
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4)検証的試験	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1)有効性検証試験	31
III. 有効成分に関する項目	4	2)安全性試験	32
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	32
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	32
(2)溶解性	4	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	32
(3)吸湿性	4	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	32
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7)その他	32
(5)酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	33
(6)分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
(7)その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)作用部位・作用機序	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2)薬効を裏付ける試験成績	33
IV. 製剤に関する項目	6	(3)作用発現時間・持続時間	34
1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	35
(1)剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	35
(2)製剤の外観及び性状	6	(1)治療上有効な血中濃度	35
(3)識別コード	6	(2)臨床試験で確認された血中濃度	35
(4)製剤の物性	6	(3)中毒域	38
(5)その他	6	(4)食事・併用薬の影響	38
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	40
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1)解析方法	40
(2)電解質等の濃度	6	(2)吸収速度定数	40
(3)熱量	6	(3)消失速度定数	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	16		

(4)クリアランス	40	(1)臨床使用に基づく情報	52
(5)分布容積	40	(2)非臨床試験に基づく情報	53
(6)その他	40		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	40	IX. 非臨床試験に関する項目	54
(1)解析方法	40	1. 薬理試験	54
(2)パラメータ変動要因	40	(1)薬効薬理試験	54
4. 吸収	40	(2)安全性薬理試験	54
5. 分布	40	(3)その他の薬理試験	54
(1)血液－脳関門通過性	40	2. 毒性試験	54
(2)血液－胎盤関門通過性	40	(1)単回投与毒性試験	54
(3)乳汁への移行性	41	(2)反復投与毒性試験	54
(4)髄液への移行性	41	(3)遺伝毒性試験	54
(5)その他の組織への移行性	41	(4)がん原性試験	54
(6)血漿蛋白結合率	41	(5)生殖発生毒性試験	54
6. 代謝	41	(6)局所刺激性試験	54
(1)代謝部位及び代謝経路	41	(7)その他の特殊毒性	54
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	41	X. 管理的事項に関する項目	55
(3)初回通過効果の有無及びその割合	41	1. 規制区分	55
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	41	2. 有効期間	55
7. 排泄	42	3. 包装状態での貯法	55
8. トランスポーターに関する情報	42	4. 取扱い上の注意	55
9. 透析等による除去率	42	5. 患者向け資材	55
10. 特定の背景を有する患者	42	6. 同一成分・同効薬	55
11. その他	43	7. 国際誕生年月日	55
		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	56
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44	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	56
1. 警告内容とその理由	44	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
2. 禁忌内容とその理由	44	11. 再審査期間	56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44	12. 投薬期間制限に関する情報	56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44	13. 各種コード	56
5. 重要な基本的注意とその理由	44	14. 保険給付上の注意	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45	X I. 文献	57
(1)合併症・既往歴等のある患者	45	1. 引用文献	57
(2)腎機能障害患者	45	2. その他の参考文献	58
(3)肝機能障害患者	45	X II. 参考資料	59
(4)生殖能を有する者	46	1. 主な外国での発売状況	59
(5)妊婦	46	2. 海外における臨床支援情報	59
(6)授乳婦	46	X III. 備考	60
(7)小児等	46	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	60
(8)高齢者	46	(1)粉碎	60
7. 相互作用	46	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	63
(1)併用禁忌とその理由	47	2. その他の関連資料	63
(2)併用注意とその理由	47		
8. 副作用	49		
(1)重大な副作用と初期症状	49		
(2)その他の副作用	50		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52		
10. 過量投与	52		
11. 適用上の注意	52		
12. その他の注意	52		

略語表

略語	略語内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン (Adrenocorticotrophic hormone)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{0-24hr}	投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)
AUC _{0-72hr}	投与 72 時間後までの AUC (AUC from zero to 72 hours)
AUC ₀₋₉₆	投与 96 時間後までの AUC (AUC from zero to 96 hours)
AUC _{0-last} AUC _{0-Tlast}	最終測定可能時点までの AUC (AUC from zero to last)
AUC _{0-∞}	無限大時間までの AUC (AUC from zero to infinity)
BCRP	乳癌耐性蛋白 (Breast cancer resistance protein)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
CK	クレアチンキナーゼ (Creatine kinase)
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-Glutamyl transpeptidase)
HbA1c	ヘモグロビン A1c (Hemoglobin A1c) 《糖化ヘモグロビン (Glycated hemoglobin)》
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタミル-CoA (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A)
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
LDL	低比重リポ蛋白 (Low density lipoprotein)
OATP	有機アニオントランスポーター (Organic anion transporting polypeptide)
P-gp	P-糖蛋白質 (P-glycoprotein)
T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)
TSH	甲状腺刺激ホルモン (Thyroid-stimulating hormone)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エゼアト配合錠 LD「JG」及びエゼアト配合錠 HD「JG」は小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であるエゼチミブと HMG-CoA 還元酵素阻害剤配合剤であるアトルバスタチンカルシウム水和物の配合剤である。

本邦で配合錠は 2018 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2023 年 2 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、過敏症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、横紋筋融解症、ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症、高血糖、糖尿病、間質性肺炎、重症筋無力症が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 - 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤本体の片面に配合剤の統一商標名（エゼアト）、含量（LD/HD）、屋号を刻印し、識別性を向上させている。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 - 1. 剤形（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エゼアト配合錠 LD「JG」

エゼアト配合錠 HD「JG」

(2) 洋名

EzeAto Combination Tablets LD “JG”

EzeAto Combination Tablets HD “JG”

(3) 名称の由来

「配合剤の統一商標名」＋「剤形」＋「屋号」より命名

(LD は low dose の略、HD は high dose の略)

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エゼチミブ (JAN) / アトルバスタチンカルシウム水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Ezetimibe (JAN) / Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN)

(3) ステム (s t e m)

エゼチミブ：

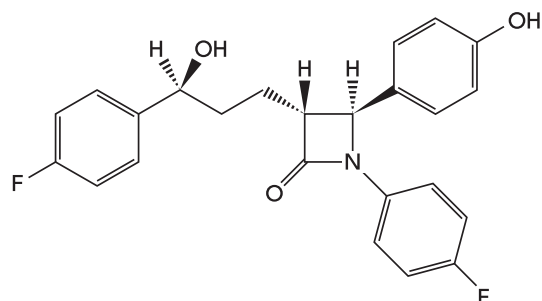
抗高脂血症薬、アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬：
-imibe

アトルバスタチン：

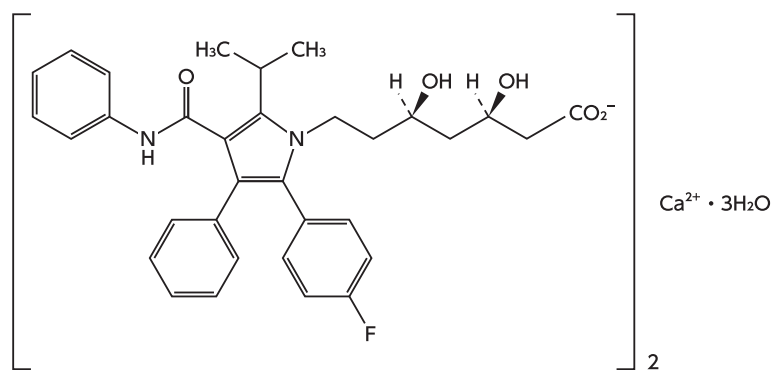
高脂血症治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬：-vastatin

3. 構造式又は示性式

エゼチミブ：



アトルバスタチンカルシウム水和物：



4. 分子式及び分子量

エゼチミブ：

分子式：C₂₄H₂₁F₂NO₃

分子量：409.43

アトルバスタチンカルシウム水和物：

分子式：C₆₆H₆₈CaF₂N₄O₁₀ · 3H₂O

分子量：1209.39

5. 化学名（命名法）又は本質

エゼチミブ：

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

アトルバスタチンカルシウム水和物：

Monocalcium bis[(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate]trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エゼチミブ：

白色の粉末である。

アトルバスタチンカルシウム水和物：

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

エゼチミブ：

メタノール、エタノール（99.5）、*N,N*-ジメチルアセトアミド又は1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

アトルバスタチンカルシウム水和物：

メタノールに極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

エゼチミブ：

吸湿性である。

アトルバスタチンカルシウム水和物：

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

エゼチミブ：

該当資料なし

アトルバスタチンカルシウム水和物：

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ： $-7 \sim -10^\circ$ （脱水物に換算したもの 0.2g、ジメチルスルホキシド、20mL、100mm）¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エゼチミブ：

該当資料なし

アトルバスタチンカルシウム水和物：

光によって徐々に黄白色となる。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

エゼチミブ：

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

アトルバスタチンカルシウム水和物：

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) カルシウム塩の定性反応（1）、（3）

有効成分の定量法

エゼチミブ：

液体クロマトグラフィー

アトルバスタチンカルシウム水和物：

日局「アトルバスタチンカルシウム水和物」の確認試験による。

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	エゼアト配合錠 LD「JG」			エゼアト配合錠 HD「JG」		
色 ・ 剤 形	白色の長円形のフィルムコーティング錠			白色の長円形のフィルムコーティング錠		
外 形	表面 	裏面 	側面 	表面 	裏面 	側面 
大きさ (mm)	長径：13.6	短径：6.1	厚さ：4.3	長径：14.8	短径：6.5	厚さ：4.7
重 量 (mg)	312			415		

(3) 識別コード

- ・ エゼアト配合錠 LD「JG」
錠剤本体に記載：エゼアト LD JG
- ・ エゼアト配合錠 HD「JG」
錠剤本体に記載：エゼアト HD JG

(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

有効成分（活性成分）の含量

- ・ エゼアト配合錠 LD「JG」
1 錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 10.8mg（アトルバスタチンとして10mg）含有
- ・ エゼアト配合錠 HD「JG」
1 錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 アトルバスタチンカルシウム水和物 21.7mg（アトルバスタチンとして20mg）含有

添加剤

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、沈降炭酸カルシウム、ポリソルベート 80、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

エゼアト配合錠 LD「JG」

◎加速試験²⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤・脱酸素剤入り）

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	純度試験	水分	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
有効成分	—	—	—	—	—	—	EZ	AT
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.9	102.5
1 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	100.7	102.3
3 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	100.1	102.3
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.9	102.7

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

- (1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液のエゼチミブ及びアトルバスタチンの保持時間はそれぞれ等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 類縁物質：試料溶液のエゼチミブに対する相対保持時間（RRT）約 1.54 の類縁物質は 0.2%以下、アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質は 0.35%以下、RRT 約 2.05 の類縁物質は 0.25%以下、RRT 約 2.50 の類縁物質は 0.45%以下、RRT 約 2.79 の類縁物質は 0.2%以下、RRT 約 3.08 の類縁物質は 0.3%以下、その他の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.3%以下
- (4) 5%以下
- (5) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (6) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）
- (7) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (8) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

◎長期保存試験³⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤・脱酸素剤入り）

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：18 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	純度試験	水分	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
有効成分	—	—	—	—	—	—	EZ	AT
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.8	102.5
6 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	100.3	102.6
12 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	101.2	102.9
18 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	101.1	103.3

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

- (1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液のエゼチミブ及びアトルバスタチンの保持時間はそれぞれ等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 類縁物質：試料溶液のエゼチミブに対する相対保持時間（RRT）約 1.54 の類縁物質は 0.2%以下、アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質は 0.35%以下、RRT 約 2.05 の類縁物質は 0.25%以下、RRT 約 2.50 の類縁物質は 0.45%以下、RRT 約 2.79 の類縁物質は 0.2%以下、RRT 約 3.08 の類縁物質は 0.3%以下、その他の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.3%以下
- (4) 5%以下
- (5) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (6) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）
- (7) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (8) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、18 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 30 箇月間安定であることが推測された。

◎アルミピロー開封後の安定性試験⁴⁾

包装形態：PTP シート

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx）

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験	水分	溶出試験	定量試験（%）		硬度（N）
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
有効成分		—	—	—	—	EZ	AT	—
試験開始時		適合	適合	適合	適合	99.7	101.4	237
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	98.4	100.0	234
②湿度	3 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	98.4	100.8	211
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	適合	適合	98.0	100.8	226

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

(1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：試料溶液のエゼチミブに対する相対保持時間（RRT）約 1.54 の類縁物質は 0.2%以下、アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質は 0.35%以下、RRT 約 2.05 の類縁物質は 0.25%以下、RRT 約 2.50 の類縁物質は 0.45%以下、RRT 約 2.79 の類縁物質は 0.2%以下、RRT 約 3.08 の類縁物質は 0.3%以下、その他の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.3%以下

(3) 5%以下

(4) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）

(5) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%

(6) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

(7) 参考値

◎無包装状態での安定性試験⁵⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③湿度に対する安定性試験：25±2℃/60±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

④光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx・シャーレ＋ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験（％）				
			RRT 約 1.54 ^{注1)}	RRT 約 0.97 ^{注2)}	RRT 約 2.05 ^{注2)}	RRT 約 2.50 ^{注2)}	RRT 約 2.79 ^{注2)}
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		適合	0.02	0.13	0.04	0.08	定量限界未満
①温度	3ヵ月後	適合	0.04	0.20	0.16	0.27	0.07
②湿度	1ヵ月後	適合	0.03	0.15	0.04	0.70 (不適合)	0.09
	2ヵ月後	適合	—	—	—	—	—
	3ヵ月後	適合	—	—	—	—	—
③湿度	1ヵ月後	適合	0.03	0.16	0.06	0.35	0.06
	2ヵ月後	適合	0.03	0.18	0.07	0.73 (不適合)	0.08
	3ヵ月後	適合	—	—	—	—	—
④光	120 万 lx・hr	適合	0.04	0.24	0.10	0.10	0.05

試験項目		純度試験（％）			水分	溶出 試験	定量試験（％）		硬度（N）
		RRT 約 3.08 ^{注2)}	その他 の個々	類縁物質 の合計					
規格		(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
有効成分		—	—	—	—	—	EZ	AT	—
試験開始時		0.05	0.04	0.41	適合	適合	99.7	101.4	237
①温度	3ヵ月後	0.19	0.03	1.05	適合	適合	99.0	100.7	236
②湿度	1ヵ月後	0.02	0.03	1.15	不適合	適合	98.5	99.6	154 (変化あり)
	2ヵ月後	—	—	—	—	—	98.3	98.7	162 (変化あり)
	3ヵ月後	—	—	—	—	—	98.2	100.3	168
③湿度	1ヵ月後	0.04	0.03	0.81	適合	適合	98.3	100.3	180
	2ヵ月後	0.05	0.04	1.33	適合	適合	98.7	99.4	187
	3ヵ月後	—	—	—	適合	—	98.4	100.6	188
④光	120 万 lx・hr	0.15	0.04	0.87	適合	適合	99.1	100.5	224

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) アトルバスタチンに対する相対保持時間

- (1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) エゼチミブに対する RRT 約 1.54 の類縁物質：0.2%以下
- (3) アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質：0.35%以下
- (4) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.05 の類縁物質：0.25%以下
- (5) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.50 の類縁物質：0.45%以下
- (6) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.79 の類縁物質：0.2%以下
- (7) アトルバスタチンに対する RRT 約 3.08 の類縁物質：0.3%以下
- (8) その他の個々の類縁物質：0.2%以下
- (9) 類縁物質の合計量：1.3%以下
- (10) 5%以下
- (11) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）
- (12) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (13) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%
- (14) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

エゼアト配合錠 HD「JG」

◎加速試験⁶⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤・脱酸素剤入り）

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	純度試験	水分	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
有効成分	—	—	—	—	—	—	EZ	AT
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	101.0	101.6
1 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	100.6	101.6
3 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	99.9	101.4
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	101.5	101.8

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

- (1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液のエゼチミブ及びアトルバスタチンの保持時間はそれぞれ等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 類縁物質：試料溶液のエゼチミブに対する相対保持時間（RRT）約 1.54 の類縁物質は 0.2%以下、アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質は 0.35%以下、RRT 約 2.05 の類縁物質は 0.25%以下、RRT 約 2.50 の類縁物質は 0.45%以下、RRT 約 2.79 の類縁物質は 0.2%以下、RRT 約 3.08 の類縁物質は 0.3%以下、その他の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.3%以下
- (4) 5%以下
- (5) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (6) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）
- (7) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (8) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

◎長期保存試験⁷⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤・脱酸素剤入り）

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：18 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	純度試験	水分	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
有効成分	—	—	—	—	—	—	EZ	AT
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	101.0	101.6
6 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	102.1	102.3
12 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	101.2	102.1
18 ヶ月後	適合	—	適合	適合	—	適合	101.1	102.1

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

- (1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液のエゼチミブ及びアトルバスタチンの保持時間はそれぞれ等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 類縁物質：試料溶液のエゼチミブに対する相対保持時間（RRT）約 1.54 の類縁物質は 0.2%以下、アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質は 0.35%以下、RRT 約 2.05 の類縁物質は 0.25%以下、RRT 約 2.50 の類縁物質は 0.45%以下、RRT 約 2.79 の類縁物質は 0.2%以下、RRT 約 3.08 の類縁物質は 0.3%以下、その他の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.3%以下
- (4) 5%以下
- (5) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (6) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）
- (7) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (8) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、18 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 30 箇月間安定であることが推測された。

◎アルミピロー開封後の安定性試験⁸⁾

包装形態：PTP シート

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx）

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験	水分	溶出試験	定量試験（%）		硬度（N）
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
有効成分		—	—	—	—	EZ	AT	—
試験開始時		適合	適合	適合	適合	98.0	100.3	290
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	97.2	99.2	285
②湿度	3 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	96.8	100.0	261
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	適合	適合	97.6	100.9	267

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

(1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：試料溶液のエゼチミブに対する相対保持時間（RRT）約 1.54 の類縁物質は 0.2%以下、アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質は 0.35%以下、RRT 約 2.05 の類縁物質は 0.25%以下、RRT 約 2.50 の類縁物質は 0.45%以下、RRT 約 2.79 の類縁物質は 0.2%以下、RRT 約 3.08 の類縁物質は 0.3%以下、その他の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計量は 1.3%以下

(3) 5%以下

(4) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）

(5) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%

(6) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

(7) 参考値

◎無包装状態での安定性試験⁹⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③湿度に対する安定性試験：25±2℃/60±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

④光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx・シャーレ＋ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	純度試験（％）				
			RRT 約 1.54 ^{注1)}	RRT 約 0.97 ^{注2)}	RRT 約 2.05 ^{注2)}	RRT 約 2.50 ^{注2)}	RRT 約 2.79 ^{注2)}
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時		適合	0.02	0.09	0.03	0.08	0.02
①温度	3ヵ月後	適合	0.05	0.13	0.16	0.23	0.06
②湿度	1ヵ月後	適合	0.03	0.13	0.04	0.58 (不適合)	0.08
	2ヵ月後	適合	—	—	—	—	—
	3ヵ月後	適合	—	—	—	—	—
③湿度	1ヵ月後	適合	0.03	0.13	0.06	0.30	0.06
	2ヵ月後	適合	0.04	0.13	0.06	0.59 (不適合)	0.07
	3ヵ月後	適合	—	—	—	—	—
④光	120 万 lx・hr	適合	0.04	0.16	0.08	0.09	0.04

試験項目		純度試験（％）			水分	溶出 試験	定量試験（％）		硬度（N）
		RRT 約 3.08 ^{注2)}	その他 の個々	類縁物質 の合計					
規格		(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
有効成分		—	—	—	—	—	EZ	AT	—
試験開始時		0.05	0.05	0.45	適合	適合	98.0	100.3	290
①温度	3ヵ月後	0.18	0.04	1.03	適合	適合	97.7	99.3	282
②湿度	1ヵ月後	0.02	0.03	1.01	不適合	適合	97.1	100.1	177 (変化あり)
	2ヵ月後	—	—	—	—	—	97.4	100.1	188 (変化あり)
	3ヵ月後	—	—	—	—	—	97.4	99.6	206
③湿度	1ヵ月後	0.04	0.03	0.76	適合	適合	97.6	101.3	224
	2ヵ月後	0.04	0.04	1.12	適合	適合	97.3	99.9	226
	3ヵ月後	—	—	—	適合	—	97.1	99.6	231
④光	120 万 lx・hr	0.11	0.04	0.76	適合	適合	98.5	100.6	262

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) アトルバスタチンに対する相対保持時間

- (1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) エゼチミブに対する RRT 約 1.54 の類縁物質：0.2%以下
- (3) アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質：0.35%以下
- (4) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.05 の類縁物質：0.25%以下
- (5) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.50 の類縁物質：0.45%以下
- (6) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.79 の類縁物質：0.2%以下
- (7) アトルバスタチンに対する RRT 約 3.08 の類縁物質：0.3%以下
- (8) その他の個々の類縁物質：0.2%以下
- (9) 類縁物質の合計量：1.3%以下
- (10) 5%以下
- (11) アトルバスタチンの 15 分間の Q 値は 85%、エゼチミブの 60 分間の Q 値は 80%（ポリソルベート 80 0.6g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、75rpm）
- (12) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (13) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%
- (14) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

エゼアト配合錠 LD「JG」¹⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従う。

- ・ 標準製剤：エゼアト配合錠 HD「JG」
- ・ 処方変更水準：B 水準

<エゼチミブ>

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (100rpm・pH6.8+PS：回転バスケット法、それ以外：パドル法)				
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
			水	日本薬局方 精製水	
		100rpm	pH1.2+PS	ポリソルベート 80 を 0.06% (W/V) 添加した日本薬局方 溶出試験第 1 液	
			pH4.0+PS	ポリソルベート 80 を 0.06% (W/V) 添加した薄めた McIlvaine の緩衝液	
			pH6.8+PS	ポリソルベート 80 を 0.06% (W/V) 添加した日本薬局方 溶出試験第 2 液	
			pH1.2+PS	ポリソルベート 80 を 0.06% (W/V) 添加した日本薬局方 溶出試験第 1 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル					
分析法	液体クロマトグラフィー				

・ 判定基準

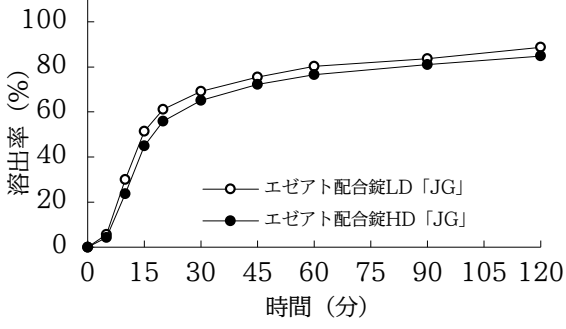
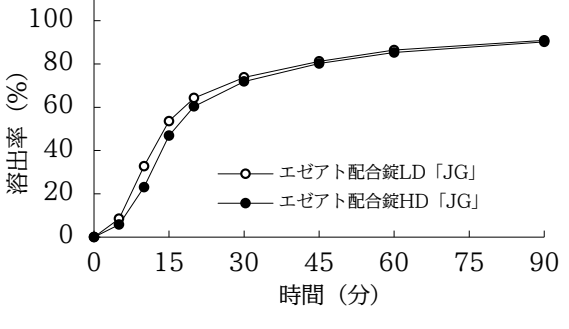
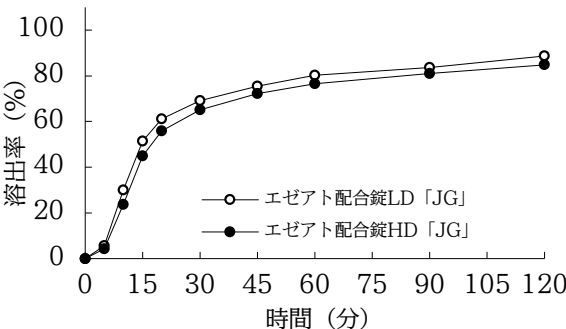
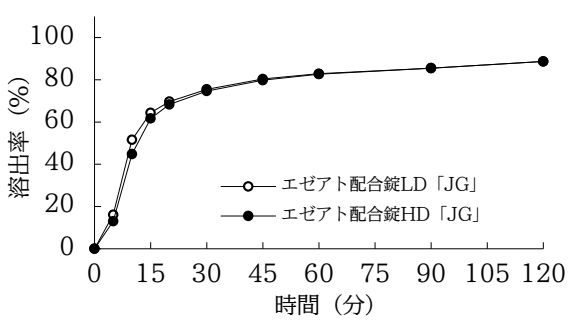
回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	(2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	(2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2+PS	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。
	pH4.0+PS	
100	pH6.8+PS	(2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
	pH1.2+PS	

ガイドラインにおいて「比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点が 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい」とあることから、判定時点が 15 分未満となる場合には、判定時点が 15 分とした。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 判定時点である 120 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、pH4.0) 判定時点である 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 判定時点である 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、水) 判定時点である 15 分及び 30 分※において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

(50rpm、pH1.2+PS)  溶出率 (%) 時間 (分) ○ エゼアト配合錠LD「JG」 ● エゼアト配合錠HD「JG」	(50rpm、pH4.0+PS)  溶出率 (%) 時間 (分) ○ エゼアト配合錠LD「JG」 ● エゼアト配合錠HD「JG」
判定時点である 15 分及び 120 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分及び 60 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(100rpm、pH6.8+PS)  溶出率 (%) 時間 (分) ○ エゼアト配合錠LD「JG」 ● エゼアト配合錠HD「JG」	(100rpm、pH1.2+PS)  溶出率 (%) 時間 (分) ○ エゼアト配合錠LD「JG」 ● エゼアト配合錠HD「JG」
判定時点である 15 分及び 60 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分及び 90 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。

※試験液中でエゼチミブが徐々に分解する傾向が認められたため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q-46 に従い、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤（エゼアト配合錠 HD「JG」）	試験製剤（エゼアト配合錠 LD「JG」）	
50	pH1.2	120	7.9	8.4	適合
	pH4.0	360	9.0	9.5	適合
	pH6.8	360	9.1	9.2	適合
	水	15	10.7	10.7	適合
		30	13.9	12.7	
	pH1.2 +PS	15	45.0	51.5	適合
		120	84.8	88.7	
	pH4.0 +PS	15	46.9	53.6	適合
		60	85.3	86.4	
100	pH6.8 +PS	15	62.9	69.4	適合
		60	84.7	88.2	適合
	pH1.2 +PS	15	61.7	64.4	適合
		60	85.5	85.5	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	個々の溶出率（％）	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値		
50	pH1.2	120	8.0～8.8	±9%超：0 個	適合
	pH4.0	360	9.2～9.8	±9%超：0 個	適合
	pH6.8	360	9.0～9.6	±9%超：0 個	適合
	水	30	12.1～13.0	±9%超：0 個	適合
	pH1.2+ PS	120	86.5～90.5	±15%超：0 個	適合
	pH4.0+ PS	60	85.1～87.5	±15%超：0 個	適合
100	pH6.8+ PS	60	86.6～89.5	±15%超：0 個	適合
	pH1.2+ PS	90	82.6～87.4	±15%超：0 個	適合

＜アトルバスタチンカルシウム水和物＞

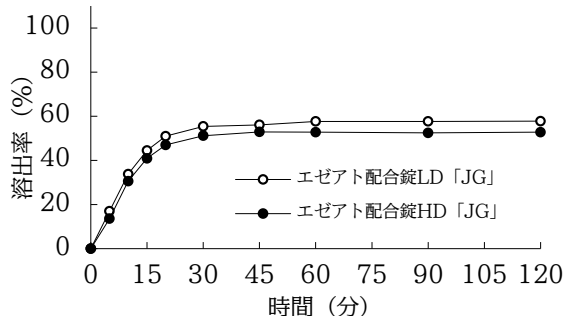
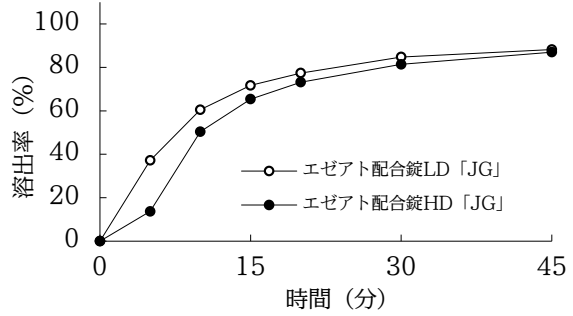
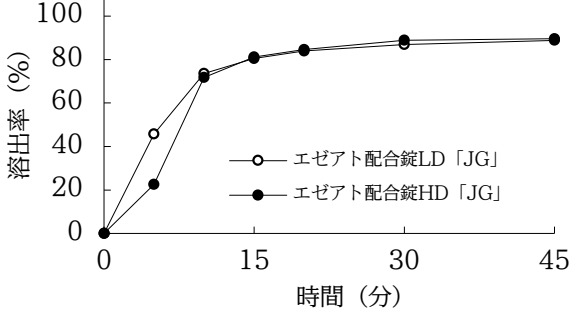
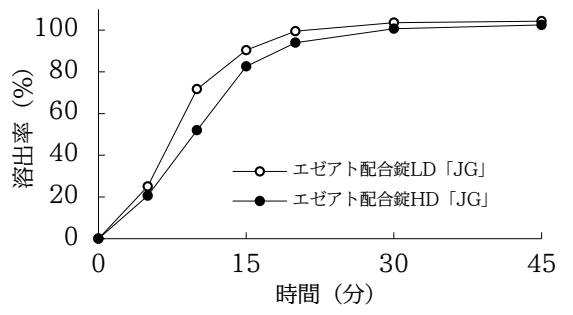
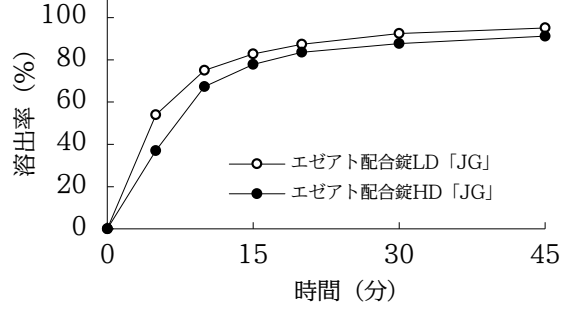
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。
		(2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
	pH3.0	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。
	pH6.8	(2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
100	水	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 50 以上である。
	pH3.0	(2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

ガイドラインにおいて「比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい」とあることから、判定時点が 15 分未満となる場合には、判定時点を 15 分とした。

・試験結果

(50rpm、pH1.2)  判定時点である 15 分及び 45 分※において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、pH3.0)  判定時点である 15 分及び 45 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8)  判定時点である 15 分及び 20 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、水)  判定時点である 15 分及び 20 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(100rpm、pH3.0)  判定時点である 15 分及び 20 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。	

※試験液中でアトルバスタチンが徐々に分解する傾向が認められたため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q-46 に従い、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤（エゼアト配合錠 HD「JG」）	試験製剤（エゼアト配合錠 LD「JG」）	
50	pH1.2	15	40.9	44.5	適合
		45	52.9	56.1	
	pH3.0	15	65.4	71.7	適合
		45	87.0	88.2	
	pH6.8	15	81.2	80.5	適合
		20	84.6	83.9	
	水	15	82.6	90.4	適合
		20	84.6	99.5	
100	pH3.0	15	77.8	82.8	適合
		20	83.6	87.4	

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率（％）	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値		
50	pH1.2	45	52.9～59.1	±12%超：0 個	適合
	pH3.0	45	82.0～93.7	±15%超：0 個	適合
	pH6.8	20	75.4～89.1	±15%超：0 個	適合
	水	20	92.8～102.8	±15%超：0 個	適合
100	pH3.0	20	85.5～89.4	±15%超：0 個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

エゼアト配合錠 HD「JG」¹¹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従う。

<エゼチミブ>

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（100rpm、pH6.8+PS：回転バスケット法、それ以外：パドル法）				
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
			水	日本薬局方 精製水	
		100rpm	pH1.2+PS	ポリソルベート 80 を 0.1%（W/V）添加した日本薬局方 溶出試験第 1 液	
			pH4.0+PS	ポリソルベート 80 を 0.1%（W/V）添加した薄めた McIlvaine の緩衝液	
			pH6.8+PS	ポリソルベート 80 を 0.1%（W/V）添加した日本薬局方 溶出試験第 2 液	
			pH1.2+PS	ポリソルベート 80 を 0.1%（W/V）添加した日本薬局方 溶出試験第 1 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル					
分析法	液体クロマトグラフィー				

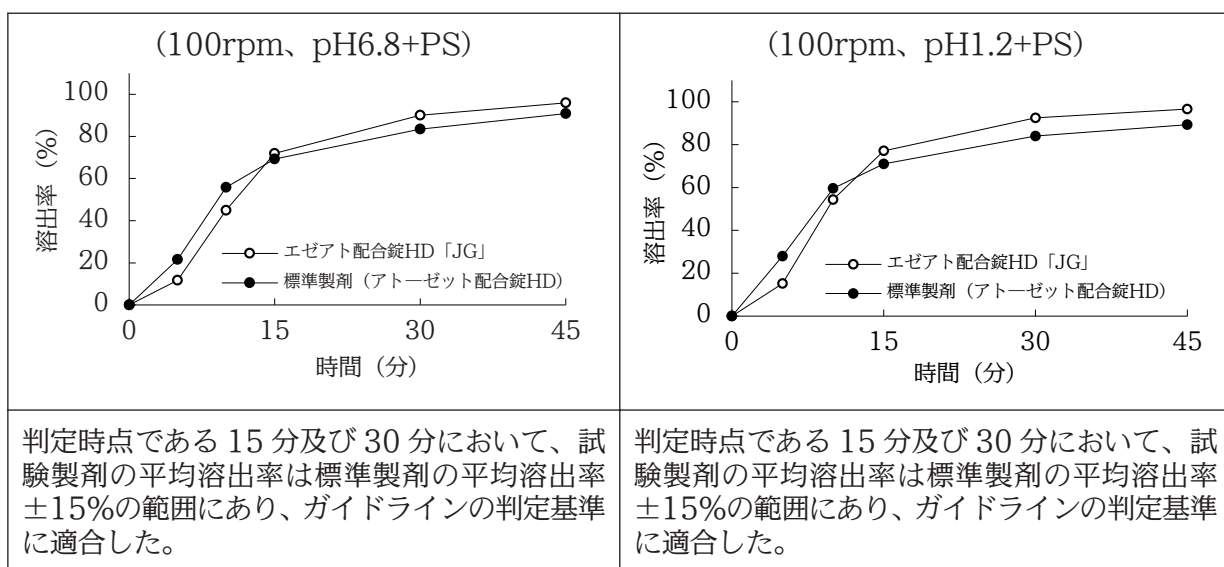
・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 53 以上である。
	pH1.2+PS	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上 である。
100	pH4.0+PS	
	pH6.8+PS	
	pH1.2+PS	

ガイドラインにおいて「比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点を 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい」とあることから、判定時点が 15 分未満となる場合には、判定時点を 15 分とした。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 判定時点である 120 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、pH4.0) 判定時点である 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 判定時点である 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、水) 判定時点である 15 分及び 30 分※において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH1.2+PS) 判定時点である 15 分及び 45 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、pH4.0+PS) 判定時点である 15 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。



※試験液中でエゼチミブが徐々に分解する傾向が認められたため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q-46 に従い、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (アトーゼット配合錠 HD)	試験製剤 (エゼアト配合錠 HD「JG」)	
50	pH1.2	120	7.5	7.9	適合
	pH4.0	360	8.1	9.0	適合
	pH6.8	360	8.7	9.1	適合
	水	15	12.9	10.7	適合
		30	15.0	13.9	
	pH1.2+PS	15	57.9	52.6	適合
		45	83.9	92.9	
	pH4.0+PS	15	59.8	56.3	適合
		30	81.9	87.4	
100	pH6.8+PS	15	69.3	72.0	適合
		30	83.5	90.0	適合
	pH1.2+PS	15	71.0	77.1	適合
		30	84.0	92.5	適合

<アトルバスタチンカルシウム水和物>

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（100rpm、水：回転バスケット法、それ以外：パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
		100rpm	pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。
	pH3.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。
	pH6.8	
100	水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にある。
	pH3.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

ガイドラインにおいて「比較時点が 15 分未満となる場合、比較時点をも 15 分として溶出挙動の評価を行ってもよい」とあることから、判定時点が 15 分未満となる場合には、判定時点をも 15 分とした。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 判定時点である 15 分及び 30 分※において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(50rpm、pH3.0) 判定時点である 15 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 判定時点である 15 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	(100rpm、水) 判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。
(100rpm、pH3.0) 判定時点である 15 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。	

※試験液中でアトルバスタチンが徐々に分解する傾向が認められたため「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」Q-46 に従い、極大までの推移で溶出挙動を比較した。

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤（アトーゼット配合錠 HD）	試験製剤（エゼアト配合錠 HD「JG」）	
50	pH1.2	15	47.6	40.9	適合
		30	52.3	51.2	
	pH3.0	15	56.2	65.4	適合
		30	82.2	81.4	
	pH6.8	15	70.6	81.2	適合
		30	85.5	88.8	
100	水	15	94.3	90.9	適合
	pH3.0	15	77.8	77.8	適合
		30	86.8	87.8	

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

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

・ エゼアト配合錠 LD「JG」

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤・脱酸素剤入り]

・ エゼアト配合錠 HD「JG」

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤・脱酸素剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレン複合シート/アルミニウム箔 (PTP)、乾燥剤 (ゼオライト)、乾燥機能付き脱酸素剤 (主成分：炭化水素化合物及びシリカゲル)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

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 本剤を高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症の治療の第一選択薬として用いないこと。

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

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1日1回1錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg 又は10mg/20mg）を食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 以下のエゼチミブとアトルバスタチンカルシウム水和物の用法及び用量を踏まえ、患者毎に本剤の適用を考慮すること。

エゼチミブ

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。

アトルバスタチンカルシウム水和物

〈高コレステロール血症〉

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

〈家族性高コレステロール血症〉

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

7.2 原則として、エゼチミブ10mg及びアトルバスタチンとして10mgを併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして10mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg）の適用を検討すること。

7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びアトルバスタチンとして20mgを併用している場合、あるいはアトルバスタチンとして20mg又はエゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/

10mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/20mg）の適用を検討すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

日本人高コレステロール血症患者 309 例を対象に、エゼチミブ 10mg、アトルバスタチン 10mg、アトルバスタチン 20mg をそれぞれ単剤、若しくはエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与、又はエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与のいずれかを 1 日 1 回 12 週間投与した結果は以下のとおりであった。

ベースラインからの LDL コレステロール変化率において、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 10mg の各単剤投与との間、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びアトルバスタチン 20mg の各単剤投与との間に、有意差が認められた。

表 高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果
(LDL コレステロール)

投与群			EZ10mg	AT10mg	AT20mg	EZ10mg +AT10mg	EZ10mg +AT20mg
例数 [†]			35	68	68	68	69
ベースライン (mg/dL)			163.4±24.0	164.8±21.7	166.2±23.9	164.6±23.7	172.6±26.9
最終評価 12 週時 (mg/dL)			131.6±19.3	91.4±16.0	84.1±17.5	72.8±15.8	68.2±22.7
変化率 (%) [‡]			-19.3 (-22.7,-15.8)	-44.0 (-46.5,-41.6)	-49.1 (-51.5,-46.7)	-55.6 (-58.0,-53.2)	-59.2 (-61.6,-56.8)
変化率 (%) [‡]	群間差	vs. EZ10mg	—	—	—	-36.3 [§] (-40.5,-32.2)	-39.9 [§] (-44.1,-35.8)
		vs. AT10mg	—	—	—	-11.6 [§] (-14.9,-8.2)	—
		vs. AT20mg	—	—	—	—	-10.1 [§] (-13.5,-6.8)

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

ベースラインと最終評価 12 週時については平均値±標準偏差、変化率については最小二乗平均値（95%信頼区間）を示した

† 最大の解析対象集団

‡ 時点、時点と投与群の交互作用、時点とリスク管理区分（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版のカテゴリー分類）の交互作用を因子とした cLDA モデル（反復測定データ間の相関構造として無構造型の分散共分散行列を用いた）

§ $p < 0.001$ 、Hochberg 法により検定の多重性を調整

エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 10mg 併用投与 68 例中 1 例（1.5%）、またエゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与 69 例中 3 例（4.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は ALT 増加で、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチン 20mg 併用投与で 2 例（2.9%）であった¹²⁾。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験

エゼチミブ 10mg 単剤投与又はアトルバスタチン 10mg 若しくは 20mg 単剤投与にて LDL コレステロールの脂質管理目標値^{注)}に達していない日本人高コレステロール血症患者 135 例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者 21 例を含む）を対象に、エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠（以下、配合錠）を 1 日 1 回 52 週間投与した（エゼチミブ 10mg 又はアトルバスタチン 10mg で治療を受けていた患者には配合錠 10mg/10mg を、アトルバスタチン 20mg で治療を受けていた患者には配合錠 10mg/20mg を投与した）。ベースラインからの LDL コレステロール変化率（52 週時）の平均値±標準偏差は、配合錠 10mg/10mg 投与群で $-35.9 \pm 16.7\%$ （111 例）、配合錠 10mg/20mg 投与群で $-24.2 \pm 6.4\%$ （14 例）であった。配合錠 10mg/10mg 投与群 117 例及び配合錠 10mg/20mg 投与群 18 例において、副作用の発現はなかった¹³⁾。

注)動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づく LDL コレステロールの脂質管理目標値

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤

HMG-CoA 還元酵素阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は小腸でのコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するエゼチミブと、コレステロールの生合成を阻害するアトルバスタチンの配合剤である。

エゼチミブ

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた^{14~17)}。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質（Niemann-Pick C1 Like 1）を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する^{18~20)}。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤（HMG-CoA 還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステロール）とは異なる。18 例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは 2 週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し 54%阻害した²¹⁾。

エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させるが、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制する HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験¹⁶⁾ 及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験において示された^{22~24)}。

また、ラット等において、エゼチミブはコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミン A 及び D の吸収には影響しなかった¹⁴⁾。

アトルバスタチン

アトルバスタチンは血液中のコレステロール量を調節する主要臓器である肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、アトルバスタチンと同程度の活性を有する代謝物とともに、肝臓のコレステロール合成を抑制する。その結果、アトルバスタチンは肝臓の LDL 受容体数を増加させ、かつリポ蛋白分泌を抑制することにより血中脂質量を低下させる。また、アトルバスタチンは血中脂質動態を改善して、高コレステロール血症に伴う動脈硬化の発症を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

エゼチミブ

① 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ¹⁶⁾ 及びアカゲザル¹⁷⁾ を用いて、エゼチミブのコレステロール低下作用を検討した。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

② 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ¹⁴⁾を含む各種粥状動脈硬化モデル¹⁵⁾において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

アトルバスタチン

① コレステロール合成抑制作用

ヒト肝癌細胞由来 HepG2 細胞において、アトルバスタチンはコレステロールの生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、酢酸からのコレステロール合成を濃度依存的に抑制した²⁵⁾。

更にアトルバスタチンは経口投与により、ラットの肝コレステロール合成を類薬と比較して長く抑制した²⁶⁾。

② 高脂血症モデル動物における脂質低下作用

1) コレステロール低下作用

コレステロール負荷ウサギ及びコレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは経口投与により血漿総コレステロール値を低下させるとともに、LDL-コレステロール値及び血漿アポ B 値を低下させた^{27, 28)}。

LDL 受容体欠損マウス及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは血漿総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させた^{29, 30)}。

2) トリグリセリド低下作用

コレステロール負荷ミニブタ及びショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンは血中トリグリセリド値を低下させた^{28, 31)}。

③ 動脈硬化進展抑制作用

コレステロール負荷内皮傷害ウサギ及び WHHL ウサギにおいて、アトルバスタチンは動脈硬化病変面積及び血管壁コレステロール含量を低下させた^{27, 30)}。

④ リポ蛋白代謝に対する作用

HepG2 細胞において、アトルバスタチンは細胞内コレステロール含量を低下させるとともに、肝 LDL 受容体 mRNA 発現量及び肝 LDL 受容体活性を増加させ、アポ B 分泌量及びトリグリセリド分泌量を低下させた^{32, 33)}。正常モルモットにおいて、アトルバスタチンは肝 LDL 受容体活性を増加させるとともに、アポ B 分泌量を低下させた³⁴⁾。コレステロール負荷ミニブタにおいて、アトルバスタチンは VLDL-アポ B 産生速度を低下させた²⁸⁾。LDL 受容体欠損マウスにおいて、アトルバスタチンはコレステロール分泌速度を低下させた²⁹⁾。ショ糖負荷高トリグリセリド血症ラットにおいて、アトルバスタチンはトリグリセリド分泌速度を低下させた³¹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験（配合錠と単剤併用の比較）

健康成人男女に、エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠（以下、配合錠）1錠［エゼチミブ／アトルバスタチンとして10mg/10mg（149例）又は10mg/20mg（48例）］あるいは同用量のエゼチミブ（10mg1錠）及びアトルバスタチン（10mg1錠又は2錠）の単剤を併用でクロスオーバー法により絶食下で経口投与した。配合錠投与時のエゼチミブ及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータは以下の表のとおりであり、配合錠と同用量のエゼチミブ及びアトルバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められた³⁵⁾。

表 配合錠10mg/10mg及び10mg/20mgを単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	エゼチミブ	アトルバスタチン
10mg/10mg		
例数	149	149
$C_{\max}^{\dagger}$ (ng/mL)	5.78 (5.38,6.21)	3.85 (3.56,4.15)
$AUC_{0-\text{last}}^{\dagger}$ (ng・hr/mL)	92.2 (87.2,97.5)	18.8 (17.8,19.8)
$T_{\max}^{\S}$ (hr)	1.50 [0.483,24.0]	0.750 [0.233,6.00]
$t_{1/2}^{\parallel}$ (hr)	18.2 (48)	10.0 (33)
10mg/20mg		
例数	48	48
$C_{\max}^{\dagger}$ (ng/mL)	7.65 (6.73,8.68)	9.53 (8.22,11.0)
$AUC_{0-\text{last}}^{\dagger}$ (ng・hr/mL)	97.3 (86.6,109)	39.3 (35.9,43.2)
$T_{\max}^{\S}$ (hr)	1.50 [0.500,8.03]	0.875 [0.500,4.00]
$t_{1/2}^{\parallel}$ (hr)	19.2 (45)	9.63 (34)

† 各値は幾何平均値（95%信頼区間）

§ 中央値〔最小値,最大値〕

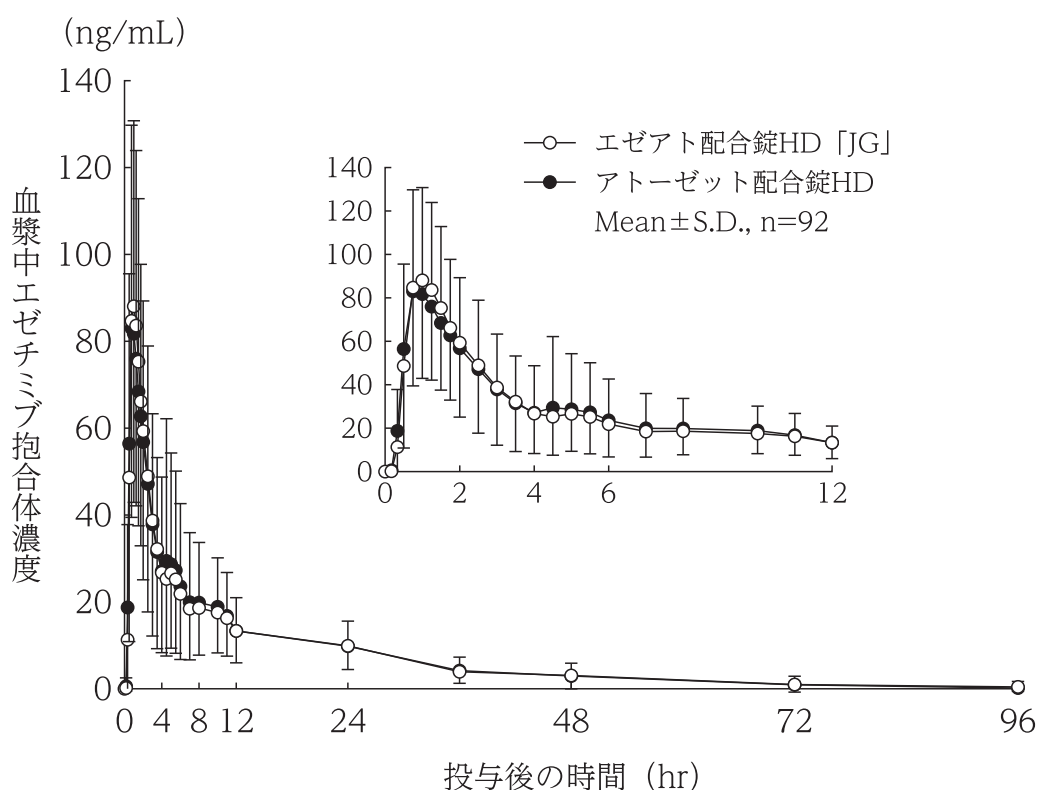
|| 幾何平均値（CV%）

2) 生物学的同等性試験（エゼアト配合錠 HD「JG」とアトーゼット配合錠 HD の比較）

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従う。

エゼアト配合錠 HD「JG」とアトーゼット配合錠 HD を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（エゼチミブとして 10mg、アトルバスタチンとして 20mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中エゼチミブ抱合体濃度、血漿中アトルバスタチン未変化体濃度及び血漿中エゼチミブ未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁶⁾。

① 血漿中エゼチミブ抱合体



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
エゼアト配合錠 HD「JG」	687±316	106.3±39.8	1.32±0.89	23.36±24.31
アトーゼット配合錠 HD	688±344	107.0±41.0	1.30±0.98	19.40±14.23

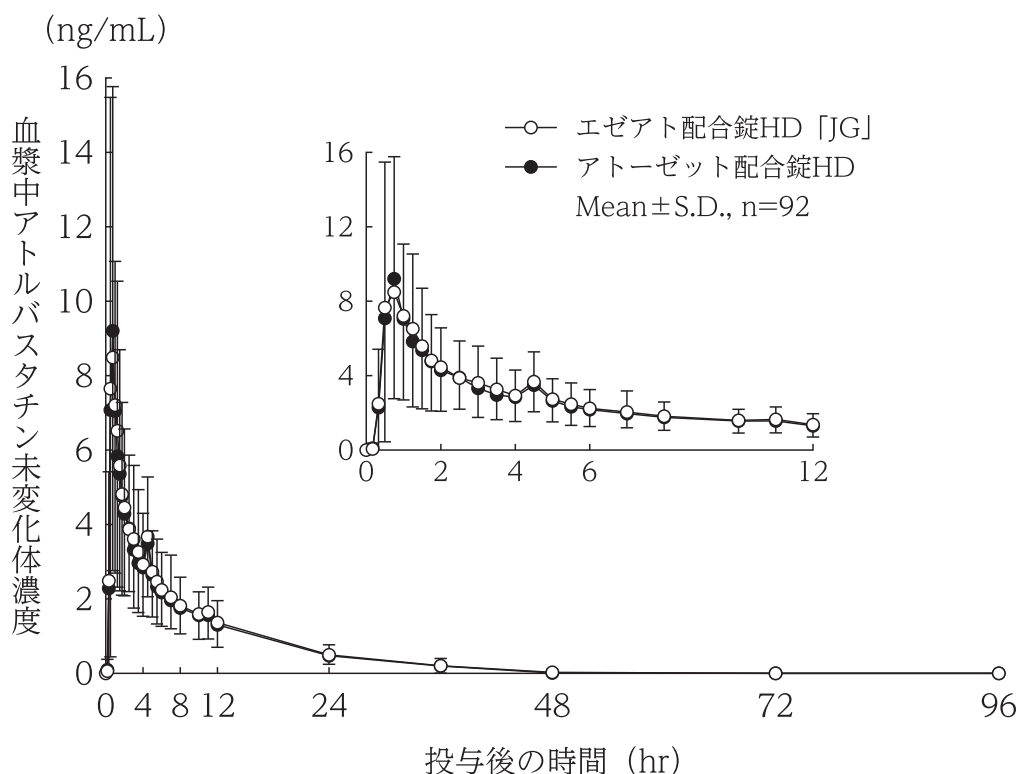
(Mean ± S.D., n=92)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₉₆	C _{max}
2 製剤の平均値の差	log (1.0091)	log (0.9950)
90%信頼区間	log(0.9668)~log(1.0532)	log(0.9378)~log(1.0556)

② 血漿中アトルバスタチン未変化体



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼアト配合錠 HD「JG」	51.3±21.0	12.21±6.86	1.29±0.94	9.22±2.33
アトーゼット配合錠 HD	49.1±19.3	12.04±6.14	1.16±0.84	9.24±2.66

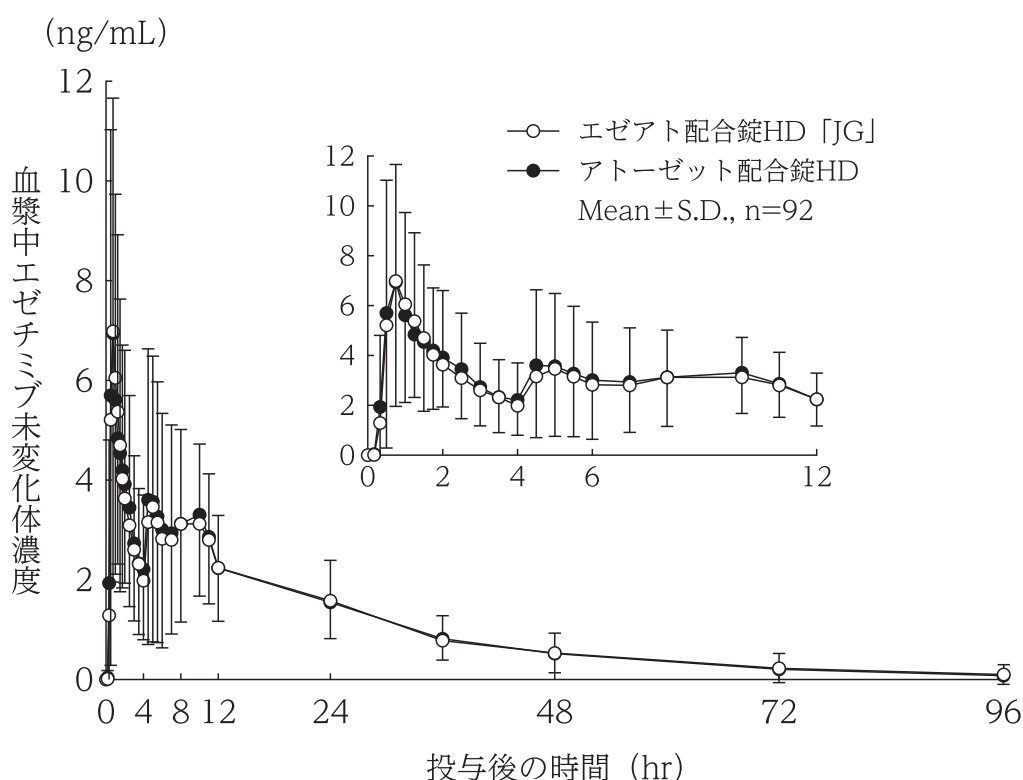
(Mean±S.D., n=92)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₉₆	C _{max}
2 製剤の平均値の差	log (1.0381)	log (1.0051)
90%信頼区間	log(1.0073)~log(1.0698)	log(0.9057)~log(1.1154)

③ 血漿中エゼチミブ未変化体



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エゼアト配合錠 HD「JG」	95.5±39.4	9.45±4.72	1.99±2.24	19.79±15.61
アトーゼット配合錠 HD	95.9±38.4	10.03±4.85	2.20±2.30	17.37±9.12

(Mean±S.D., n=92)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₉₆	C _{max}
2 製剤の平均値の差	log (1.0000)	log (0.9308)
90%信頼区間	log(0.9602)~log(1.0415)	log(0.8594)~log(1.0082)

(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

エゼチミブ

健康成人男性にエゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠 10mg/10mg (13 例) 及び 10mg/20mg (14 例) を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて

食後投与での血漿中エゼチミブ（非抱合体）の AUC は 5%~14%、 $C_{\max}$ は 14%~18% 低かった³⁷⁾。

アトルバスタチン

健康成人男性にエゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠 10mg/10mg（13 例）及び 10mg/20mg（14 例）を食後又は空腹時に単回投与したとき、空腹時に比べて食後投与での血漿中アトルバスタチンの AUC は 21%~23%、 $C_{\max}$ は 47%~68% 低かった³⁷⁾。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

エゼチミブ

① チトクロム P450 酵素系への影響

健康成人（12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg^注 と各種チトクロム P450 酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6 及び CYP3A4 活性、並びに N-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった³⁸⁾（外国人データ）。

② フェノフィブラートとの相互作用

成人（8 例、LDL コレステロール値 $\geq$ 130mg/dL）を対象として、フェノフィブラート 200mg（1 日 1 回）とエゼチミブ 10mg（1 日 1 回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び 1.5 倍上昇したが、臨床上的意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった³⁹⁾（外国人データ）。

③ シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが 50mL/min を超え、かつ、一定用量（75~150mg 1 日 2 回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（8 例）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）の AUC は健康成人と比較して約 3.4 倍高値を示した⁴⁰⁾。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（1 例）にエゼチミブ 10mg を単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）の AUC は健康成人と比較して約 12 倍高値を示した⁴¹⁾。健康成人（12 例）を対象として、エゼチミブ 20mg^注（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独投与と比較してそれぞれ 10%及び 15% 上昇した⁴²⁾（外国人データ）。

④ コレスチラミンによる影響

成人（8 例、LDL コレステロール値 $\geq$ 130mg/dL）を対象として、コレスチラミン 4g（1 日 2 回）とエゼチミブ 10mg（1 日 1 回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC はそれぞれ約 1/5 及び 1/2 に低下した⁴³⁾（外国人データ）。

⑤ その他の薬物動態学的相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験で、エゼチミブ 10mg とワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンとエゼチミブ 10mg を併用した結果、エゼチミブのバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった³⁸⁾。制酸剤（水酸化

アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有) とエゼチミブ 10mg を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の $C_{\max}$ は約 30% 低下したが、AUC への影響は認められなかった⁴⁴⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠 (エゼチミブ/アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg) を食後に経口投与である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男性

薬剤名	投与量	測定物質	投与方法	kel (hr ⁻¹)
エゼアト配合錠 HD「JG」	1 錠 (エゼチミブとして 10mg、 アトルバスタチンとして 20mg)	エゼチミブ抱合体	絶食単回 経口投与	0.0457±0.0233
		アトルバスタチン未変化体		0.0802±0.0208
		エゼチミブ未変化体		0.0494±0.0251

(Mean±S.D., n=92)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

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

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

エゼチミブ

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、³H-エゼチミブ 99.5%~99.8%、³H-エゼチミブ抱合体 87.8%~92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない^{38, 45)}。

アトルバスタチン

ヒト血漿中の蛋白結合率は、95.6%~99.0%以上であった⁴⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エゼチミブ

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）に代謝される。

健康成人男性（8 例）に ¹⁴C-エゼチミブカプセル 20mg 注）を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の割合（AUC 比）はそれぞれ 11%及び 82%（合計 93%）であった⁴⁷⁾（外国人データ）。

アトルバスタチン

健康成人 6 例にアトルバスタチン 10 及び 40mg^{註)} を単回経口投与したとき、血漿中にアミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体（M-1）及び 2 位の水酸化体（M-2）の 2 種類が確認されているが、血漿中主活性代謝物は M-2 であった⁴⁸⁾。アトルバスタチンの主要代謝臓器は肝臓であり、M-1 及び M-2 は CYP3A4 によって生成することが明らかにされている⁴⁹⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、(1) 代謝部位及び代謝経路、及びⅧ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

アトルバスタチン

ヒトにおける主代謝物は、アミド結合位置のベンゼン環の 4 位の水酸化体（M-1）及び 2 位の水酸化体（M-2）であり、これらの代謝物は HMG-CoA 還元酵素阻害活性を示した^{49, 50)}。

7. 排泄

エゼチミブ

① 尿・糞中排泄

健康成人男性（8 例）に ^{14}C -エゼチミブカプセル 20mg^注）を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能排泄率は糞中に 78%、尿中に 11%であった⁴⁷⁾（外国人データ）。

健康成人男性（各 6 例）にエゼチミブ 10、20^注）、40mg^注）を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までのエゼチミブ（非抱合体）としての尿中排泄率は 0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）排泄率は 8.7%~11%であった⁵¹⁾。

② 胆汁中排泄（腸肝循環）

エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される（腸肝循環）⁴⁷⁾。胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{14}C -エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに排泄された放射能は、胆汁中に 40%~63%、尿中には 3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は 21%~32%であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の 54%~81%が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された⁵²⁾。

アトルバスタチン

健康成人に ^{14}C -アトルバスタチンを経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は極めて低く（< 2%）、糞中に未変化体、M-1 及び M-2 がそれぞれ糞中放射能の 8.3%、11.7%及び 18.2%排泄された。更に、 ^{14}C -アトルバスタチンを用いたヒト胆汁中排泄試験では、経口投与された放射能の 43.7%~70.2%が胆汁中に排泄され、未変化体の他に M-1、M-2 及び M-2 のグルクロン酸抱合体が同定された¹⁾（外国人データ）。

注)本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10mg/10mg 又は 10mg/20mg）を食後に経口投与である。

8. トランスポーターに関する情報

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 代謝、(1) 代謝部位及び代謝経路、及びⅧ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

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

① エゼチミブ

エゼチミブ 10mg を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/min）に単回経口投与したとき、健康成人（9 例、クレアチニンクリアランス > 80mL/min）と比較して血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC にそれぞれ約 1.6 倍及び 1.5 倍の上昇が認められた⁵³⁾（外国人データ）。

② アトルバスタチン

腎機能正常者 6 例及び腎機能障害者 14 例にアトルバスタチン 10mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、腎機能障害は、アトルバスタチンの薬効及び体内動態に影響を及ぼさなかった⁵⁴⁾（外国人データ）。

2) 肝機能障害患者

① エゼチミブ

エゼチミブ 10mg を軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（各 4 例）若しくは健康成人（8 例）に単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者の血漿中エゼチミブ（非抱合体）の $C_{\max}$ は、健康成人と比べて、それぞれ 1.1 倍、3.4 倍及び 4.2 倍、AUC はそれぞれ 1.4 倍、5.8 倍及び 4.9 倍高く、エゼチミブ抱合体の $C_{\max}$ は、それぞれ 1.4 倍、1.8 倍及び 1.9 倍、AUC はそれぞれ 1.7 倍、3.1 倍及び 4.0 倍高かった。肝機能障害の程度に応じたエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の血漿中薬物濃度の上昇が認められた⁵⁵⁾（外国人データ）。

② アトルバスタチン

アトルバスタチン 10mg を健康成人及び肝硬変患者 8 例ずつに 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、肝硬変患者では健康成人に比べて Child-Pugh A 患者（5 例）及び Child-Pugh B 患者（3 例）において、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24hr} の著しい増加、 $T_{\max}$ の短縮が認められたが半減期はほとんど変化しなかった。また、血清脂質に対する作用には差がなかった⁵⁶⁾（外国人データ）。

3) 高齢者

① エゼチミブ

エゼチミブ 10mg を高齢者（12 例、年齢 65～75 歳）に 1 日 1 回 10 日間経口投与したとき、非高齢対照群（11 例、年齢 20～24 歳）と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度の AUC に約 2.4 倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度の AUC に明らかな変化は認められなかった⁵⁷⁾。

② アトルバスタチン

アトルバスタチン 10mg を高齢者（6 例、年齢 66～73 歳）に単回経口投与したとき、非高齢対照群（6 例、年齢 20～22 歳）と比較して血漿中アトルバスタチン濃度の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍に増加したが、 $T_{\max}$ 及び半減期に明らかな変化は認められなかった⁵⁸⁾。

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 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者
急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸 [9.3.1、16.6.2 参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

2.4 グレカプレビル・ピブレンタスビルを投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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 本剤は、エゼチミブ 10mg とアトルバスタチンとして 10mg あるいは 20mg との配合剤であり、エゼチミブとアトルバスタチン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。[11. 参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 アトルバスタチン投与中に劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には投与を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。本剤の投与開始又はアトルバスタチンの増量時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]

8.5 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど十分な観察を行うこと。[11.1.6 参照]

8.6 高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、口渇、頻尿、全身倦怠感等の症状の発現に注意するとともに、定期的に検査を行うなど十分な観察を行うこと。[11.1.7 参照]

8.7 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。

8.8 エゼチミブとフィブラート系薬剤の併用に関しては、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。エゼチミブ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]

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

エゼチミブでは空腹時血糖の上昇及びアトルバスタチンでは糖尿病の悪化が報告されている。

9.1.2 横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある以下の患者

- ・ 甲状腺機能低下症の患者
- ・ 遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）又はその家族歴のある患者
- ・ 薬剤性の筋障害の既往歴のある患者
- ・ アルコール中毒患者

アトルバスタチンでは横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.3 参照]

9.1.3 重症筋無力症又はその既往歴のある患者

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が悪化又は再発することがある。[11.1.9 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

アトルバスタチンでは横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。[11.1.3 参照]

9.2.2 腎機能検査値異常のある患者

本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。[10.2、11.1.3 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸

投与しないこと。アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者

投与しないことが望ましい。エゼチミブ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 肝障害又はその既往歴のある患者（9.3.1、9.3.2 に該当する患者を除く）

エゼチミブでは肝機能障害の程度に応じて血漿中薬物濃度の上昇が認められた。アトルバスタチンは主に肝臓において作用し代謝されるので、肝障害を悪化させるおそれがある。[16.6.2 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投与しないこと。エゼチミブとアトルバスタチンの併用投与において、ラットで胎児の発育抑制、ウサギで骨格奇形が認められている。アトルバスタチンの動物実験において、出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められ、胎児にも生存率低下と発育抑制が認められている。また、ラットに他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を大量投与した場合に胎児の骨格奇形が報告されている。更に、ヒトでは、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で、妊娠 3 ヶ月までの間に服用したとき、胎児に先天性奇形があらわれたとの報告がある。[2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。エゼチミブでは、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。アトルバスタチンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。[2.3 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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。一般に生理機能が低下している。また、横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。[11.1.3、16.6.3 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

アトルバスタチンは、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。また、P-糖蛋白質 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OATP) 1B1/1B3 の基質である。[16.4.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレカプレビル・ピブレンタスビル： （マヴィレット） [2.4 参照]	アトルバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル（400mg・120mg）の併用により、アトルバスタチンの AUC が 8.28 倍、 C_{max} が 22.0 倍に上昇したとの報告がある。アトルバスタチンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。	機序：グレカプレビルの OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害、ピブレンタスビルの OATP1B1 及び BCRP 阻害に基づく作用によるものと考えられている。

(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
フィブラート系薬剤： ベザフィブラート等 [9.2.2、11.1.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
ニコチン酸製剤： ニセリトロール等 [11.1.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：ニコチン酸製剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害
免疫抑制剤： シクロスポリン等 [11.1.3、16.7.1 参照]	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブ及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。本剤と併用する場合は、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。 2) ①HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。 ②アトルバスタチンとシクロスポリンとの併用により、アトルバスタチンの AUC_{0-24hr} が 8.7 倍に上昇したとの報告がある。	機序：1) 不明 2) ①シクロスポリンと HMG-CoA 還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、②シクロスポリンによる HMG-CoA 還元酵素阻害剤の代謝・胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用、③シクロスポリンによる本剤の肝への取り込み阻害に基づく相互作用が示唆されている。 危険因子：腎機能障害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌薬： イトラコナゾール等 エリスロマイシン [11.1.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用により筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：アゾール系抗真菌薬又はエリスロマイシンの CYP3A に対する阻害作用が考えられている。 危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の有意な上昇 ($C_{\max}$: +55.9%、 $AUC_{0-Tlast}$: +81.8%) がみられたとの報告がある。	機序：クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用が考えられている。
HIV プロテアーゼ阻害剤： ロピナビル・リトナビル メシル酸ネルフィナビル等	アトルバスタチンとロピナビル・リトナビルとの併用により、アトルバスタチンの AUC が 5.88 倍、アトルバスタチンとメシル酸ネルフィナビルとの併用により、アトルバスタチンの AUC が約 1.7 倍に上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤による CYP3A4 の阻害が考えられている。
グラゾプレビル	アトルバスタチンとグラゾプレビル (200mg) との併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた ($C_{\max}$: 5.66 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 3.00 倍)。	機序：グラゾプレビルによる腸管の CYP3A 及び BCRP の阻害が考えられている。
レテルモビル	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度の上昇がみられた ($C_{\max}$: 2.17 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 3.29 倍)。	機序：レテルモビルによる CYP3A、OATP1B1/1B3 及び BCRP の阻害が考えられている。
グレープフルーツジュース	アトルバスタチンとグレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、アトルバスタチンの AUC_{0-72hr} が約 2.5 倍に上昇したとの報告がある。	機序：グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。
エファビレンツ	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した ($C_{\max}$: -12%、 AUC_{0-24hr} : -43%) との報告がある。	機序：エファビレンツによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
リファンピシン	リファンピシン投与 17 時間後にアトルバスタチンを投与したところアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が低下した ($C_{\max}$: -40%、 AUC : -80%) との報告がある。	機序：リファンピシンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。
ベキサロテン	アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの AUC が約 50% 低下したとの報告がある。	機序：ベキサロテンによる CYP3A4 の誘導が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂： コレスチミド コレスチラミン等 [16.7.1 参照]	1) エゼチミブとの併用によりエゼチミブ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。 2) アトルバスタチンとの併用によりアトルバスタチンの血漿中薬物濃度が約 25%低下したが、LDL コレステロールの低下率はそれぞれを単独で使用したときより大きかったとの報告がある。	機序：1) エゼチミブ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。 2) これらの薬剤によるアトルバスタチンの吸収阻害（吸着）に基づく血漿中薬物濃度の低下が考えられている。
ジゴキシン	アトルバスタチンとの併用により定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（アトルバスタチン 10mg 投与で C_{max} ：+9.9%、 AUC_{0-24hr} ：+3.6%、 CLr ：129→128mL/min、アトルバスタチン 80mg 投与で C_{max} ：+20.0%、 AUC_{0-24hr} ：+14.8%、 CLr ：160→149mL/min）ことが報告されている。本剤を併用する場合は、ジゴキシンの血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：アトルバスタチンによるジゴキシンの P-gp を介した排出の抑制が示唆されている。
経口避妊薬： ノルエチンドロン-エチニルエストラジオール	アトルバスタチンとの併用によりノルエチンドロン（ C_{max} ：+24%、 AUC_{0-24hr} ：+28%）及びエチニルエストラジオール（ C_{max} ：+30%、 AUC_{0-24hr} ：+19%）の血漿中濃度の上昇が認められたとの報告がある。	機序：アトルバスタチンによるノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの初回通過効果の減少が考えられている。
クマリン系抗凝固剤： ワルファリン等	エゼチミブとの併用によりプロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。本剤を併用する場合には適宜 INR 検査を行うこと。	機序：不明

8. 副作用

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。[8.1 参照]

(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 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

水疱性発疹があらわれたとの報告がある。

11.1.3 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、広範な筋肉痛、筋肉圧痛や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。[9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.8、10.2 参照]

11.1.4 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

アトルバスタチン投与中に近位筋脱力、CK 高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗 HMG-CoA 還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫介在性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

11.1.5 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.6 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.7 高血糖、糖尿病（いずれも頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

長期投与であっても、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症（眼筋型、全身型）が発症又は悪化することがある。[9.1.3 参照]

(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
感染症及び寄生虫症			結膜炎、口腔ヘルペス、带状疱疹、インフルエンザ、肺炎
精神障害			悪夢、睡眠障害、不眠（症）、うつ病、抑うつ
神経系障害			めまい、しびれ、頭痛、異常感覚、錯感覚、味覚異常、眠気、健忘症、脳梗塞、坐骨神経痛、末梢性ニューロパチー
心臓障害			期外収縮、動悸、頻脈、洞性徐脈
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃 腸 障 害		胃炎、腹部膨満、便秘	悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、下痢、腭炎、口唇炎、口内炎、口内乾燥、口腔内不快感、口のしびれ、舌のしびれ、舌炎、舌痛、胸やけ、胃食道逆流性疾患、胃不快感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、鼓腸放屁、腹部不快感、下腹部痛、軟便、排便回数増加
肝 胆 道 系 障 害			胆汁うっ滞性黄疸、胆石症、胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障 害			そう痒症、発疹、ざ瘡、蕁麻疹、発赤、光線過敏、皮膚乾燥、皮膚亀裂、脱毛症、爪の障害
筋骨格系及び結合組織障 害			関節痛、筋肉痛、筋痙縮、背部痛、頸・肩のこり、こわばり感、四肢痛、筋肉疲労、筋力低下、筋炎、腱炎、腱痛
腎 及 び 尿 路 障 害			蛋白尿、血尿、着色尿、排尿困難、頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸痛、無力症、浮腫（顔面・四肢等）、口渇、疼痛、熱感、発熱、全身倦怠（感）、疲労

	1%以上	1%未満	頻度不明
臨床検査	ALT 増加	AST 増加、 γ -GTP 増加、Al-P 増加	血中 CK 増加、BUN 増加、HbA1c 増加、アミラーゼ増加、肝機能検査異常、血圧上昇、血小板数減少、血中 ACTH 増加、血中 K 増加、血中 LDH 増加、血中 TSH 増加、血中アルドステロン減少、血中クレアチニン増加、血中コリンエステラーゼ増加、血中コルチゾール増加、血中テストステロン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中ミオグロビン増加、血中リン増加、血中鉄減少、血中尿酸増加、体重増加、白血球数減少
その他			食欲減退、耳鳴、霧視、ぼてり、貧血、低血糖、女性化乳房、勃起不全

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。

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%、エゼチミブ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%、エゼチミブ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、エゼチミブ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^{59, 60)}。[8.8 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

イヌでエゼチミブ(0.03mg/kg/日以上)の1ヵ月間投与により、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⁶¹⁾。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった⁶²⁾。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⁶³⁾。[8.8 参照]

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	エゼアト配合錠 LD「JG」 エゼアト配合錠 HD「JG」	処方箋医薬品※
有 効 成 分	エゼチミブ	該当しない
	アトルバスタチンカルシウム水和物	該当しない

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

30 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 14. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：作成中
- ・くすりのしおり：作成中
- ・患者様用指導箋：有り

エゼアト配合錠「JG」 服用される患者さまへ

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/EZEAT00_GUIDE.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アトーゼット配合錠

同 効 薬：エゼチミブ、アトルバスタチンカルシウム水和物、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、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、ベザフィブラート、フェノフィブラート、プロブコール、コレスチラミン、コレスチミド等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
エゼアト配合錠 LD 「JG」	2023 年 2 月 15 日	30500AMX00083000	2023 年 6 月 16 日	—
エゼアト配合錠 HD 「JG」	2023 年 2 月 15 日	30500AMX00084000	2023 年 6 月 16 日	—

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エゼアト配合錠 LD 「JG」	2189101F1038	2189101F1038	129440801	622944001
エゼアト配合錠 HD 「JG」	2189101F2034	2189101F2034	129441501	622944101

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021 ; C195-C201
- 2) 社内資料：加速試験（配合錠 LD）
- 3) 社内資料：長期保存試験（配合錠 LD）
- 4) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（配合錠 LD）
- 5) 社内資料：無包装状態の安定性試験（配合錠 LD）
- 6) 社内資料：加速試験（配合錠 HD）
- 7) 社内資料：長期保存試験（配合錠 HD）
- 8) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（配合錠 HD）
- 9) 社内資料：無包装状態の安定性試験（配合錠 HD）
- 10) 社内資料：溶出試験（配合錠 LD）
- 11) 社内資料：溶出試験（配合錠 HD）
- 12) 寺本民生 他：臨床医薬 2017 ; 33 : 551-567
- 13) 寺本民生 他：臨床医薬 2017 ; 33 : 655-669
- 14) 薬理試験（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.1）
- 15) Davis, H.R. Jr. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001 ; 21 : 2032-2038
- 16) Davis, H.R. Jr. et al. : Metabolism. 2001 ; 50 : 1234-1241
- 17) van Heek, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2001 ; 415 : 79-84
- 18) Altmann, S.W. et al. : Science. 2004 ; 303 : 1201-1204
- 19) Davis, H.R. Jr. et al. : J. Biol. Chem. 2004 ; 279 : 33586-33592
- 20) Garcia-Calvo, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005 ; 102 : 8132-8137
- 21) Sudhop, T. et al. : Circulation. 2002 ; 106 : 1943-1948
- 22) Davidson, M.H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2002 ; 40 : 2125-2134
- 23) Melani, L. et al. : Eur. Heart J. 2003 ; 24 : 717-728
- 24) Ballantyne, C.M. et al. : Circulation. 2003 ; 107 : 2409-2415
- 25) 船津敏之 他：薬理と治療 1998 ; 26 : 1435-1441
- 26) 田中秀行 他：薬理と治療 1998 ; 26 : 1451-1454
- 27) Bocan, T.M. et al. : Atherosclerosis. 1994 ; 111 : 127-142
- 28) Burnett, J.R. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997 ; 17 : 2589-2600
- 29) Bisgaier, C.L. et al. : J. Lipid Res. 1997 ; 38 : 2502-2515
- 30) 荒井幸規 他：薬理と治療 1998 ; 26 : 1475-1486
- 31) 鈴木雅徳 他：薬理と治療 1998 ; 26 : 1469-1474
- 32) 船津敏之 他：薬理と治療 1998 ; 26 : 1443-1450
- 33) Funatsu, T. et al. : Atherosclerosis. 2001 ; 157 : 107-115
- 34) 角田裕俊 他：薬理と治療 1998 ; 26 : 1461-1468
- 35) 生物学的同等性試験（アトーゼット配合錠：2017 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
- 36) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 HD）
- 37) 食事の影響試験（アトーゼット配合錠：2017 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
- 38) Kosoglou, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2005 ; 44 : 467-494
- 39) フェノフィブラートとの相互作用（ゼチーア錠：2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）

- 40) Bergman, A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 : 328-336
- 41) シクロスポリン投与症例における薬物動態 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 42) Bergman, A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46 : 321-327
- 43) コレスチラミンとの相互作用 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 44) 制酸剤との相互作用 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 45) 血漿蛋白結合 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2)
- 46) 根本裕之 他 : 薬理と治療 1998 ; 26 : 1229-1240
- 47) Patrick, J.E. et al. : Drug Metab. Dispos. 2002 ; 30 : 430-437
- 48) 大石紫満子 他 : 薬理と治療 1998 ; 26 : 1253-1266
- 49) Lennernäs, H. : Clin. Pharmacokinet. 2003 ; 42 : 1141-1160
- 50) 代謝物の薬理作用 (リピトール錠 : 2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要ホ 7)
- 51) 深瀬広幸 他 : 臨床医薬 2007 ; 23 : 397-406
- 52) 胆汁中排泄 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.6)
- 53) 腎機能障害患者における薬物動態 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 54) Stern, R.H. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1997 ; 37 : 816-819
- 55) 肝機能障害患者における薬物動態 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 56) 肝機能障害患者における薬物動態 (リピトール錠 : 2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要へ 3-(6))
- 57) 三上洋 他 : 臨床医薬 2007 ; 23 : 427-435
- 58) 大石紫満子 他 : 薬理と治療 1998 ; 26 : 1295-1305
- 59) Farnier, M. et al. : Eur. Heart J. 2005 ; 26 : 897-905
- 60) McKenney, J.M. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2006 ; 47 : 1584-1587
- 61) 肝臓・胆汁への影響 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.8)
- 62) 毒性試験 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.3)
- 63) 胆汁コレステロールへの影響 (ゼチーア錠 : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.6.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X Ⅲ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

1. 保存条件

- ① 温度に対する安定性試験：40±2℃、4 週〔遮光・気密容器〕
- ② 湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4 週〔遮光・開放〕
- ③ 湿度に対する安定性試験：25±2℃/60±5%RH、4 週〔遮光・開放〕
- ④ 光に対する安定性試験：60 万 lx・hr/25℃（約 4000lx）〔シャーレ+ラップ（フタ）〕

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、定量試験

3. 試験結果

エゼアト配合錠 LD「JG」

試験項目		性状	純度試験（％）			
			RRT 約 1.54 ^{注 1)}	RRT 約 0.97 ^{注 2)}	RRT 約 2.05 ^{注 2)}	RRT 約 2.50 ^{注 2)}
製剤の規格＜参考＞ （粉砕前の状態）		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時		白色の粉末	0.02	0.13	0.04	0.08
①温度	4 週後	白色の粉末	0.05	0.20	0.12	0.33
②湿度	2 週後	白色の粉末	0.04	0.14	0.06	<u>0.69</u>
	4 週後	白色の粉末	—	—	—	—
③湿度	2 週後	白色の粉末	0.04	0.14	0.07	0.26
	4 週後	白色の粉末	0.04	0.17	0.07	<u>0.73</u>
④光	30 万 lx・hr	黄みの白色の粉末	—	—	—	—
	60 万 lx・hr	黄みの白色の粉末	0.12	0.22	0.14	0.09

試験項目		純度試験 (%)				定量試験 (%)	
		RRT 約 2.79 ^{注 2)}	RRT 約 3.08 ^{注 2)}	その他の 個々	類縁物質 の合計		
製剤の規格<参考> (粉碎前の状態)		(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
有効成分		—	—	—	—	EZ	AT
試験開始時		定量限界未満	0.05	0.04	0.41	99.1	101.1
①温度	4 週後	0.05	0.14	0.03	1.01	99.3	99.9
②湿度	2 週後	0.07	0.03	0.04	1.22	98.6	101.0
	4 週後	—	—	—	—	98.9	98.8
③湿度	2 週後	0.04	0.06	0.04	0.77	98.5	100.8
	4 週後	0.07	0.05	0.03	1.27	99.1	100.5
④光	30 万 lx・hr	—	—	—	—	—	—
	60 万 lx・hr	0.07	0.23	0.04	1.10	98.3	98.3

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) アトルバスタチンに対する相対保持時間

(1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。

(2) エゼチミブに対する RRT 約 1.54 の類縁物質：0.2%以下

(3) アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質：0.35%以下

(4) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.05 の類縁物質：0.25%以下

(5) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.50 の類縁物質：0.45%以下

(6) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.79 の類縁物質：0.2%以下

(7) アトルバスタチンに対する RRT 約 3.08 の類縁物質：0.3%以下

(8) その他の個々の類縁物質：0.2%以下

(9) 類縁物質の合計量：1.3%以下

(10) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%

(11) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

エゼアト配合錠 HD「JG」

試験項目		性状	純度試験 (%)			
			RRT 約 1.54 ^{注 1)}	RRT 約 0.97 ^{注 2)}	RRT 約 2.05 ^{注 2)}	RRT 約 2.50 ^{注 2)}
製剤の規格<参考> (粉碎前の状態)		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時		白色の粉末	0.02	0.09	0.03	0.08
①温度	4 週後	白色の粉末	0.04	0.14	0.10	0.20
②湿度	2 週後	白色の粉末	0.03	0.11	0.06	0.37
	4 週後	白色の粉末	0.04	0.15	0.05	1.04
③湿度	2 週後	白色の粉末	0.03	0.11	0.06	0.17
	4 週後	白色の粉末	0.04	0.13	0.07	0.40
④光	30 万 lx・hr	黄みの白色の粉末	—	—	—	—
	60 万 lx・hr	黄みの白色の粉末	0.12	0.16	0.13	0.09

試験項目		純度試験 (%)				定量試験 (%)	
		RRT 約 2.79 ^{注 2)}	RRT 約 3.08 ^{注 2)}	その他の 個々	類縁物質 の合計		
製剤の規格<参考> (粉碎前の状態)		(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
有効成分		—	—	—	—	EZ	AT
試験開始時		0.02	0.05	0.05	0.45	97.7	101.7
①温度	4 週後	0.06	0.12	0.04	0.85	98.4	99.8
②湿度	2 週後	0.06	0.03	0.04	0.86	98.0	100.5
	4 週後	0.09	0.02	0.04	1.57	97.5	99.6
③湿度	2 週後	0.04	0.06	0.04	0.67	97.6	100.7
	4 週後	0.07	0.05	0.04	0.93	98.8	100.1
④光	30 万 lx・hr	—	—	—	—	—	—
	60 万 lx・hr	0.07	0.20	0.05	1.03	97.7	100.1

EZ：エゼチミブ、AT：アトルバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) アトルバスタチンに対する相対保持時間

(1) 白色の長円形のフィルムコーティング錠である。

(2) エゼチミブに対する RRT 約 1.54 の類縁物質：0.2%以下

(3) アトルバスタチンに対する RRT 約 0.97 の類縁物質：0.35%以下

(4) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.05 の類縁物質：0.25%以下

(5) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.50 の類縁物質：0.45%以下

(6) アトルバスタチンに対する RRT 約 2.79 の類縁物質：0.2%以下

- (7) アトルバスタチンに対する RRT 約 3.08 の類縁物質：0.3%以下
- (8) その他の個々の類縁物質：0.2%以下
- (9) 類縁物質の合計量：1.3%以下
- (10) エゼチミブ：表示量の 95.0～105.0%
- (11) アトルバスタチンカルシウム水和物：表示量の 95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。
5 分後に崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、ディスペンサーを 180 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
エゼアト配合錠 LD「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。 (攪拌後、2mm 程度のフィルムの残存が認められたが、通過性試験実施時には残存が認められなかった)
エゼアト配合錠 HD「JG」	10 分以内に崩壊・懸濁した。 (攪拌後、9mm 程度のフィルムの残存が認められたが、通過性試験実施時は 3～4mm 程度の大きさの小片に分かれた。)

通過性試験：

品目名	通過性
エゼアト配合錠 LD「JG」	8Fr.のチューブを通過した。
エゼアト配合錠 HD「JG」	8Fr.のチューブを通過した。

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7mm <外径>

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

