

# 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/ロスバスタチンカルシウム配合錠

**エゼロス 配合錠 LD「JG」**

**エゼロス 配合錠 HD「JG」**

EzeRosu 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                           | エゼロス配合錠 LD「JG」：<br>1錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 ロスバスタチンカルシウム 2.6mg<br>（ロスバスタチンとして2.5mg）含有<br>エゼアト配合錠 HD：<br>1錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 ロスバスタチンカルシウム 5.2mg<br>（ロスバスタチンとして5mg）含有                |
| 一般名                             | 和名：エゼチミブ（JAN）/ロスバスタチンカルシウム（JAN）<br>洋名：Ezetimibe（JAN）/Rosuvastatin Calcium（JAN）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2024年8月15日<br>薬価基準収載年月日：薬価基準未収載<br>販売開始年月日：   |
| 製造販売（輸入）・<br>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<br>TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172<br>医療関係者向けホームページ：<br><a href="https://medical.nihon-generic.co.jp/">https://medical.nihon-generic.co.jp/</a> |

本 IF は 2024 年 9 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、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（<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て、「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

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）  | 12 |
| 1. 開発の経緯              | 1  | 9. 溶出性  | 13 |
| 2. 製品の治療学的特性          | 1  | 10. 容器・包装   | 24 |
| 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<br>容器・包装に関する情報  | 24 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性    | 1  | (2)包装   | 24 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項  | 1  | (3)予備容量   | 24 |
| (1)承認条件               | 1  | (4)容器の材質  | 24 |
| (2)流通・使用上の制限事項        | 1  | 11. 別途提供される資材類  | 24 |
| 6. RMPの概要             | 1  | 12. その他   | 24 |
| II. 名称に関する項目          | 2  | V. 治療に関する項目   | 25 |
| 1. 販売名                | 2  | 1. 効能又は効果   | 25 |
| (1)和名                 | 2  | 2. 効能又は効果に関連する注意  | 25 |
| (2)洋名                 | 2  | 3. 用法及び用量   | 25 |
| (3)名称の由来              | 2  | (1)用法及び用量の解説  | 25 |
| 2. 一般名                | 2  | (2)用法及び用量の設定経緯・根拠   | 25 |
| (1)和名（命名法）            | 2  | 4. 用法及び用量に関連する注意  | 25 |
| (2)洋名（命名法）            | 2  | 5. 臨床成績   | 26 |
| (3)ステム（stem）          | 2  | (1)臨床データパッケージ   | 26 |
| 3. 構造式又は示性式           | 2  | (2)臨床薬理試験   | 26 |
| 4. 分子式及び分子量           | 3  | (3)用量反応探索試験   | 26 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質       | 3  | (4)検証的試験  | 26 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号     | 3  | 1)有効性検証試験   | 26 |
| III. 有効成分に関する項目       | 4  | 2)安全性試験   | 28 |
| 1. 物理化学的性質            | 4  | (5)患者・病態別試験   | 28 |
| (1)外観・性状              | 4  | (6)治療的使用  | 28 |
| (2)溶解性                | 4  | 1)使用成績調査（一般使用成績調査、特<br>定使用成績調査、使用成績比較調査）、<br>製造販売後データベース調査、製造販<br>売後臨床試験の内容 | 28 |
| (3)吸湿性                | 4  | 2)承認条件として実施予定の内容又は実<br>施した調査・試験の概要  | 28 |
| (4)融点（分解点）、沸点、凝固点     | 4  | (7)その他  | 28 |
| (5)酸塩基解離定数            | 4  | VI. 薬効薬理に関する項目  | 29 |
| (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   | 29 |
| (7)その他の主な示性値          | 4  | 2. 薬理作用   | 29 |
| 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  | 29 |
| 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  | 30 |
| IV. 製剤に関する項目          | 6  | (3)作用発現時間・持続時間  | 30 |
| 1. 剤形                 | 6  | VII. 薬物動態に関する項目   | 31 |
| (1)剤形の区別              | 6  | 1. 血中濃度の推移  | 31 |
| (2)製剤の外観及び性状          | 6  | (1)治療上有効な血中濃度   | 31 |
| (3)識別コード              | 6  | (2)臨床試験で確認された血中濃度   | 31 |
| (4)製剤の物性              | 6  | (3)中毒域  | 34 |
| (5)その他                | 6  | (4)食事・併用薬の影響  | 35 |
| 2. 製剤の組成              | 6  | 2. 薬物速度論的パラメータ  | 37 |
| (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | 6  | (1)解析方法   | 37 |
| (2)電解質等の濃度            | 6  | (2)吸収速度定数   | 37 |
| (3)熱量                 | 7  | (3)消失速度定数   | 37 |
| 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       | 12 |   |    |

|                                       |    |   |    |
|---------------------------------------|----|---|----|
| (4)クリアランス.....                        | 37 | (1)臨床使用に基づく情報.....                        | 50 |
| (5)分布容積.....                          | 37 | (2)非臨床試験に基づく情報.....                       | 50 |
| (6)その他.....                           | 37 |   |    |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....               | 37 | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....              | 51 |
| (1)解析方法.....                          | 37 | 1. 薬理試験.....                              | 51 |
| (2)パラメータ変動要因.....                     | 37 | (1)薬効薬理試験.....                            | 51 |
| 4. 吸収.....                            | 38 | (2)安全性薬理試験.....                           | 51 |
| 5. 分布.....                            | 38 | (3)その他の薬理試験.....                          | 51 |
| (1)血液－脳関門通過性.....                     | 38 | 2. 毒性試験.....                              | 51 |
| (2)血液－胎盤関門通過性.....                    | 38 | (1)単回投与毒性試験.....                          | 51 |
| (3)乳汁への移行性.....                       | 38 | (2)反復投与毒性試験.....                          | 51 |
| (4)髄液への移行性.....                       | 38 | (3)遺伝毒性試験.....                            | 51 |
| (5)その他の組織への移行性.....                   | 38 | (4)がん原性試験.....                            | 51 |
| (6)血漿蛋白結合率.....                       | 38 | (5)生殖発生毒性試験.....                          | 51 |
| 6. 代謝.....                            | 38 | (6)局所刺激性試験.....                           | 51 |
| (1)代謝部位及び代謝経路.....                    | 38 | (7)その他の特殊毒性.....                          | 51 |
| (2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....       | 39 | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....               | 52 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合.....               | 39 | 1. 規制区分.....                              | 52 |
| (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....           | 39 | 2. 有効期間.....                              | 52 |
| 7. 排泄.....                            | 39 | 3. 包装状態での貯法.....                          | 52 |
| 8. トランスポーターに関する情報.....                | 39 | 4. 取扱い上の注意.....                           | 52 |
| 9. 透析等による除去率.....                     | 40 | 5. 患者向け資材.....                            | 52 |
| 10. 特定の背景を有する患者.....                  | 40 | 6. 同一成分・同効薬.....                          | 52 |
| 11. その他.....                          | 41 | 7. 国際誕生年月日.....                           | 52 |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | 42 | 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..... | 52 |
| 1. 警告内容とその理由.....                     | 42 | 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.....    | 53 |
| 2. 禁忌内容とその理由.....                     | 42 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....           | 53 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....            | 42 | 11. 再審査期間.....                            | 53 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....            | 42 | 12. 投薬期間制限に関する情報.....                     | 53 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由.....                 | 42 | 13. 各種コード.....                            | 53 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....             | 43 | 14. 保険給付上の注意.....                         | 53 |
| (1)合併症・既往歴等のある患者.....                 | 43 | <b>X I. 文献</b> .....                      | 54 |
| (2)腎機能障害患者.....                       | 43 | 1. 引用文献.....                              | 54 |
| (3)肝機能障害患者.....                       | 43 | 2. その他の参考文献.....                          | 55 |
| (4)生殖能を有する者.....                      | 44 | <b>X II. 参考資料</b> .....                   | 56 |
| (5)妊婦.....                            | 44 | 1. 主な外国での発売状況.....                        | 56 |
| (6)授乳婦.....                           | 44 | 2. 海外における臨床支援情報.....                      | 56 |
| (7)小児等.....                           | 44 | <b>X III. 備考</b> .....                    | 57 |
| (8)高齢者.....                           | 44 | 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.....      | 57 |
| 7. 相互作用.....                          | 44 | (1)粉碎.....                                | 57 |
| (1)併用禁忌とその理由.....                     | 44 | (2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....              | 59 |
| (2)併用注意とその理由.....                     | 45 | 2. その他の関連資料.....                          | 59 |
| 8. 副作用.....                           | 47 |   |    |
| (1)重大な副作用と初期症状.....                   | 48 |   |    |
| (2)その他の副作用.....                       | 48 |   |    |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                  | 49 |   |    |
| 10. 過量投与.....                         | 49 |   |    |
| 11. 適用上の注意.....                       | 50 |   |    |
| 12. その他の注意.....                       | 50 |   |    |

## 略語表

| 略語  | 略語内容  |
|---|---|
| ALT   | アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)                       |
| 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 <sub>0-24hr</sub>                       | 投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)                      |
| AUC <sub>0-72hr</sub>                       | 投与 72 時間後までの AUC (AUC from zero to 72 hours)                      |
| AUC <sub>0-96</sub>                         | 投与 96 時間後までの AUC (AUC from zero to 96 hours)                      |
| AUC <sub>0-t</sub><br>AUC <sub>0-last</sub> | 最終測定可能時点までの AUC (AUC from zero to last)                           |
| 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 <sub>max</sub>                            | 最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)                            |
| CYP   | チトクローム P450 (Cytochrome P450)                                     |
| $\gamma$ -GTP                               | $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ ( $\gamma$ -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<br>(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A) |
| kel   | 消失速度定数 (Elimination rate constant)                                |
| LDL   | 低比重リポ蛋白 (Low density lipoprotein)                                 |
| mRNA  | メッセンジャーリボ核酸 (Messenger ribonucleic acid)                          |
| OATP  | 有機アニオントランスポーター (Organic anion transporting polypeptide)           |
| RH  | 相対湿度 (Relative humidity)  |
| S.D.  | 標準偏差 (Standard deviation)   |
| T <sub>1/2</sub>                            | 消失半減期 (Elimination half-life)                                     |
| T <sub>max</sub>                            | 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

エゼロス配合錠 LD「JG」及びエゼロス配合錠 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 還元酵素阻害剤であるロスバスタチンカルシウムの配合剤である。

本邦で配合剤は 2019 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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2024 年 8 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、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、肝炎、肝機能障害、黄疸、血小板減少、間質性肺炎、末梢神経障害、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（エゼロス）、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料、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料  | 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

エゼロス配合錠 LD「JG」

エゼロス配合錠 HD「JG」

#### (2) 洋名

EzeRosu Combination Tablets LD “JG”

EzeRosu 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) / ロスバスタチンカルシウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Ezetimibe (JAN) / Rosuvastatin Calcium (JAN、USP、EP)

#### (3) ステム (s t e m)

エゼチミブ：

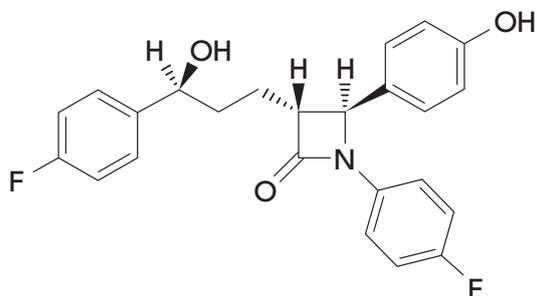
抗高脂血症薬、アシル CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬：  
-imibe

ロスバスタチン：

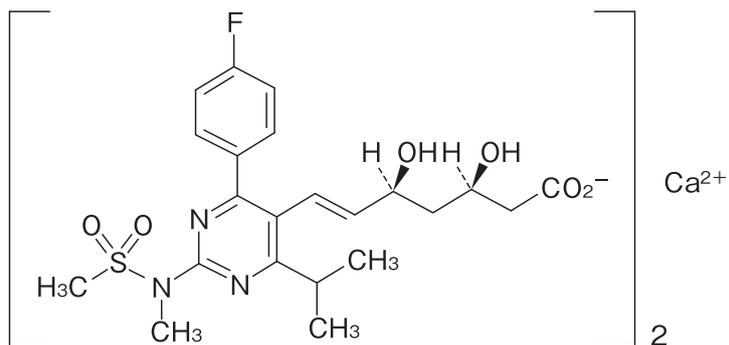
高脂血症治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬：-vastatin

### 3. 構造式又は示性式

エゼチミブ：



ロスバスタチンカルシウム：



#### 4. 分子式及び分子量

エゼチミブ：

分子式： $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分子量：409.43

ロスバスタチンカルシウム：

分子式： $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$

分子量：1001.14

#### 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)

ロスバスタチンカルシウム：

Monocalcium bis[(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate] (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。

ロスバスタチンカルシウム：

白色の粉末である。

##### (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。

ロスバスタチンカルシウム：

アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

エゼチミブ：

吸湿性である。

ロスバスタチンカルシウム：

吸湿性である。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 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）

ロスバスタチンカルシウム：

日局「ロスバスタチンカルシウム」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 (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

ロスバスタチンカルシウム：

日局「ロスバスタチンカルシウム」の定量法による。

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    | エゼロス配合錠 LD「JG」          |    |    | エゼロス配合錠 HD「JG」 |    |    |
|----------|-------------------------|----|----|----------------|----|----|
| 色 ・ 剤 形  | うすい赤みの黄色の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) | 直径：7.6 厚さ：3.8           |    |    | 直径：8.7 厚さ：4.4  |    |    |
| 重 量 (mg) | 182                     |    |    | 259            |    |    |

#### (3) 識別コード

- ・ エゼロス配合錠 LD「JG」  
錠剤本体に記載：エゼロス LD JG/LD
- ・ エゼロス配合錠 HD「JG」  
錠剤本体に記載：エゼロス HD JG/HD

#### (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

- ・ エゼロス配合錠 LD「JG」  
1錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 ロスバスタチンカルシウム 2.6mg（ロスバスタチンとして2.5mg）含有
- ・ エゼロス配合錠 HD「JG」  
1錠中 エゼチミブ 10.0mg/日局 ロスバスタチンカルシウム 5.2mg（ロスバスタチンとして5mg）含有

##### 添加剤

黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール 6000、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム

#### (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

### 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

#### エゼロス配合錠 LD「JG」

#### ◎ 加速試験<sup>1)</sup>

包装形態：① PTP/アルミピロー包装

② バラ包装

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、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

#### ① PTP 包装

| 試験項目  | 性状  | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       |
|-------|-----|------|------|---------|------|----------|-------|
| 規格    | (1) | (2)  | (3)  | (4)     | (5)  | (6)      |       |
| 有効成分  | —   | —    | —    | —       | —    | EZ       | RS    |
| 試験開始時 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 101.0    | 100.3 |
| 1 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 100.4    | 102.4 |
| 3 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 101.0    | 102.3 |
| 6 ヶ月後 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 100.8    | 101.9 |

#### ② バラ包装

| 試験項目  | 性状  | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       |
|-------|-----|------|------|---------|------|----------|-------|
| 規格    | (1) | (2)  | (3)  | (4)     | (5)  | (6)      |       |
| 有効成分  | —   | —    | —    | —       | —    | EZ       | RS    |
| 試験開始時 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 101.0    | 100.3 |
| 1 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 100.8    | 102.7 |
| 3 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 100.7    | 102.0 |
| 6 ヶ月後 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 100.7    | 102.1 |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

(1) うすい赤みの黄色の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主ピークの保持時間は一致、試料溶液及び標準溶液の吸収スペクトルは一致
- (3) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下
- (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (5) ロスバスタチン 85%以上（15 分間）、エゼチミブ 75%以上（180 分間）（ポリソルベート 80 0.5g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、50rpm）
- (6) 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）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎アルミピロー開封後の安定性試験<sup>2)</sup>

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、6 ヶ月（遮光）

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

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目  |             | 性状  | 純度試験 | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       | 硬度 (N)    |
|-------|-------------|-----|------|------|----------|-------|-----------|
| 規格    |             | (1) | (2)  | (3)  | (4)      |       | (5)       |
| 有効成分  |             | —   | —    | —    | EZ       | RS    | —         |
| 試験開始時 |             | 適合  | 適合   | 適合   | 100.5    | 100.9 | 96        |
| ①温度   | 2 ヶ月後       | 適合  | 適合   | 適合   | 101.5    | 101.3 | 92        |
|       | 3 ヶ月後       | 試験中 |      |      |          |       |           |
| ②湿度   | 2 ヶ月後       | 適合  | 適合   | 適合   | 102.1    | 102.3 | 58 (変化あり) |
|       | 3 ヶ月後       | 試験中 |      |      |          |       |           |
|       | 6 ヶ月後       | 試験中 |      |      |          |       |           |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 適合  | 適合   | 適合   | 98.8     | 99.6  | 87        |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

- (1) うすい赤みの黄色の円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下
- (3) ロスバスタチン 85%以上（15 分間）、エゼチミブ 75%以上（180 分間）（ポリソルベート 80 0.5g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、50rpm）
- (4) 表示量の 95.0~105.0%
- (5) 参考値：硬度変化が 30%以上は「変化あり」と記載した。

◎無包装状態での安定性試験<sup>3)</sup>

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

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目  | 性状          | 純度試験 (%)                     |                              |                              |              |            |      |
|-------|-------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|------------|------|
|       |             | RRT<br>約 1.13 <sup>注1)</sup> | RRT<br>約 1.64 <sup>注2)</sup> | RRT<br>約 2.24 <sup>注2)</sup> | その他の<br>類縁物質 | 総類縁<br>物質  |      |
| 規格    | (1)         | (2)                          |                              |                              |              |            |      |
| 試験開始時 | 適合          | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.09                         | 定量限界<br>未満   | 0.09       |      |
| ①温度   | 2ヵ月後        | 適合                           | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.11         | 0.04       | 0.15 |
|       | 3ヵ月後        | 試験中                          |                              |                              |              |            |      |
| ②湿度   | 2ヵ月後        | 適合                           | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.34         | 0.10       | 0.44 |
|       | 3ヵ月後        | 試験中                          |                              |                              |              |            |      |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 適合                           | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.10         | 定量限界<br>未満 | 0.10 |

| 試験項目  | 溶出試験        | 定量試験 (%) |       | 硬度 (N) |           |
|-------|-------------|----------|-------|--------|-----------|
| 規格    | (3)         | (4)      |       | (5)    |           |
| 有効成分  | —           | EZ       | RS    | —      |           |
| 試験開始時 | 適合          | 100.5    | 100.9 | 96     |           |
| ①温度   | 2ヵ月後        | 適合       | 102.9 | 103.4  | 90        |
|       | 3ヵ月後        | 試験中      |       |        |           |
| ②湿度   | 2ヵ月後        | 適合       | 100.8 | 102.3  | 56 (変化あり) |
|       | 3ヵ月後        | 試験中      |       |        |           |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 適合       | 99.6  | 100.4  | 78        |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) ロスバスタチンに対する相対保持時間

(1) うすい赤みの黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下

(3) ロスバスタチン 85%以上（15 分間）、エゼチミブ 75%以上（180 分間）（ポリソルベート 80 0.5g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、50rpm）

(4) 表示量の 95.0～105.0%

(5) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格内）」を「変化あり」と記載した。

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。

## エゼロス配合錠 HD「JG」

### ◎加速試験<sup>4)</sup>

包装形態：①PTP/アルミピロー包装

②バラ包装

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、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

#### ①PTP 包装

| 試験項目  | 性状  | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       |
|-------|-----|------|------|---------|------|----------|-------|
| 規格    | (1) | (2)  | (3)  | (4)     | (5)  | (6)      |       |
| 有効成分  | —   | —    | —    | —       | —    | EZ       | RS    |
| 試験開始時 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 99.3     | 99.7  |
| 1 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 100.1    | 102.1 |
| 3 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 99.8     | 101.4 |
| 6 ヶ月後 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 100.0    | 102.1 |

#### ②バラ包装

| 試験項目  | 性状  | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       |
|-------|-----|------|------|---------|------|----------|-------|
| 規格    | (1) | (2)  | (3)  | (4)     | (5)  | (6)      |       |
| 有効成分  | —   | —    | —    | —       | —    | EZ       | RS    |
| 試験開始時 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 99.3     | 99.7  |
| 1 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 99.9     | 101.7 |
| 3 ヶ月後 | 適合  | —    | 適合   | —       | 適合   | 99.6     | 101.5 |
| 6 ヶ月後 | 適合  | 適合   | 適合   | 適合      | 適合   | 100.1    | 102.4 |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

- (1) うすい赤みの黄色の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主ピークの保持時間は一致、試料溶液及び標準溶液の吸収スペクトルは一致
- (3) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下
- (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (5) ロスバスタチン 85%以上（15 分間）、エゼチミブ 75%以上（180 分間）（ポリソルベート 80 0.5g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、50rpm）
- (6) 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）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎アルミピロー開封後の安定性試験<sup>2)</sup>

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、6 ヶ月（遮光）

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

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目  |             | 性状  | 純度試験 | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       | 硬度 (N)    |
|-------|-------------|-----|------|------|----------|-------|-----------|
| 規格    |             | (1) | (2)  | (3)  | (4)      |       | (5)       |
| 有効成分  |             | —   | —    | —    | EZ       | RS    | —         |
| 試験開始時 |             | 適合  | 適合   | 適合   | 99.5     | 99.3  | 95        |
| ①温度   | 3 ヶ月後       | 適合  | 適合   | 適合   | 98.7     | 99.1  | 90        |
| ②湿度   | 3 ヶ月後       | 適合  | 適合   | 適合   | 98.1     | 97.8  | 58 (変化あり) |
|       | 6 ヶ月後       | 試験中 |      |      |          |       |           |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 適合  | 適合   | 適合   | 99.3     | 100.2 | 92        |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

(1) うすい赤みの黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

(2) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下

(3) ロスバスタチン 85%以上（15 分間）、エゼチミブ 75%以上（180 分間）（ポリソルベート 80 0.5g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、50rpm）

(4) 表示量の 95.0～105.0%

(5) 参考値：硬度変化が 30%以上は「変化あり」と記載した。

◎無包装状態での安定性試験<sup>3)</sup>

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目  |             | 性状  | 純度試験 (%)                     |                              |                              |              |             |
|-------|-------------|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|-------------|
|       |             |     | RRT<br>約 1.13 <sup>注1)</sup> | RRT<br>約 1.64 <sup>注2)</sup> | RRT<br>約 2.24 <sup>注2)</sup> | その他の<br>類縁物質 | 総類縁<br>物質質量 |
| 規格    |             | (1) | (2)                          |                              |                              |              |             |
| 試験開始時 |             | 適合  | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.05                         | 定量限界<br>未満   | 0.05        |
| ①温度   | 3 ヶ月後       | 適合  | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.07                         | 0.04         | 0.11        |
| ②湿度   | 3 ヶ月後       | 適合  | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.25                         | 0.16         | 0.41        |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 適合  | 定量限界<br>未満                   | 定量限界<br>未満                   | 0.05                         | 定量限界<br>未満   | 0.05        |

| 試験項目  |             | 溶出試験 | 定量試験 (%) |       | 硬度 (N)    |
|-------|-------------|------|----------|-------|-----------|
| 規格    |             | (3)  | (4)      |       | (5)       |
| 有効成分  |             | —    | EZ       | RS    | —         |
| 試験開始時 |             | 適合   | 99.5     | 99.3  | 95        |
| ①温度   | 3 ヶ月後       | 適合   | 99.8     | 100.7 | 94        |
| ②湿度   | 3 ヶ月後       | 適合   | 98.9     | 99.5  | 56 (変化あり) |
| ③光    | 120 万 lx・hr | 適合   | 99.1     | 100.3 | 92        |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) ロスバスタチンに対する相対保持時間

- (1) うすい赤みの黄色の円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下
- (3) ロスバスタチン 85%以上 (15 分間)、エゼチミブ 75%以上 (180 分間) (ポリソルベート 80 0.5g に溶出試験第 2 液を加えて 1000mL とした液 900mL、パドル法、50rpm)
- (4) 表示量の 95.0~105.0%
- (5) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり (規格内)」、かつ硬度が 2.0kg 重 (19.6N) 未満の場合、「変化あり (規格外)」とされている。なお、上記の表では「変化あり (規格内)」を「変化あり」と記載した。

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】

エゼロス配合錠 LD「JG」<sup>7)</sup>

「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：エゼロス配合錠 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（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 0.05% (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 0.05% (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 0.05% (W/V) 添加した日本薬局方 溶出試験第 2 液    |
|                         |                        |        | pH4.0 + PS | ポリソルベート 80 を 0.05% (W/V) 添加した薄めた 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            |        |            |   |

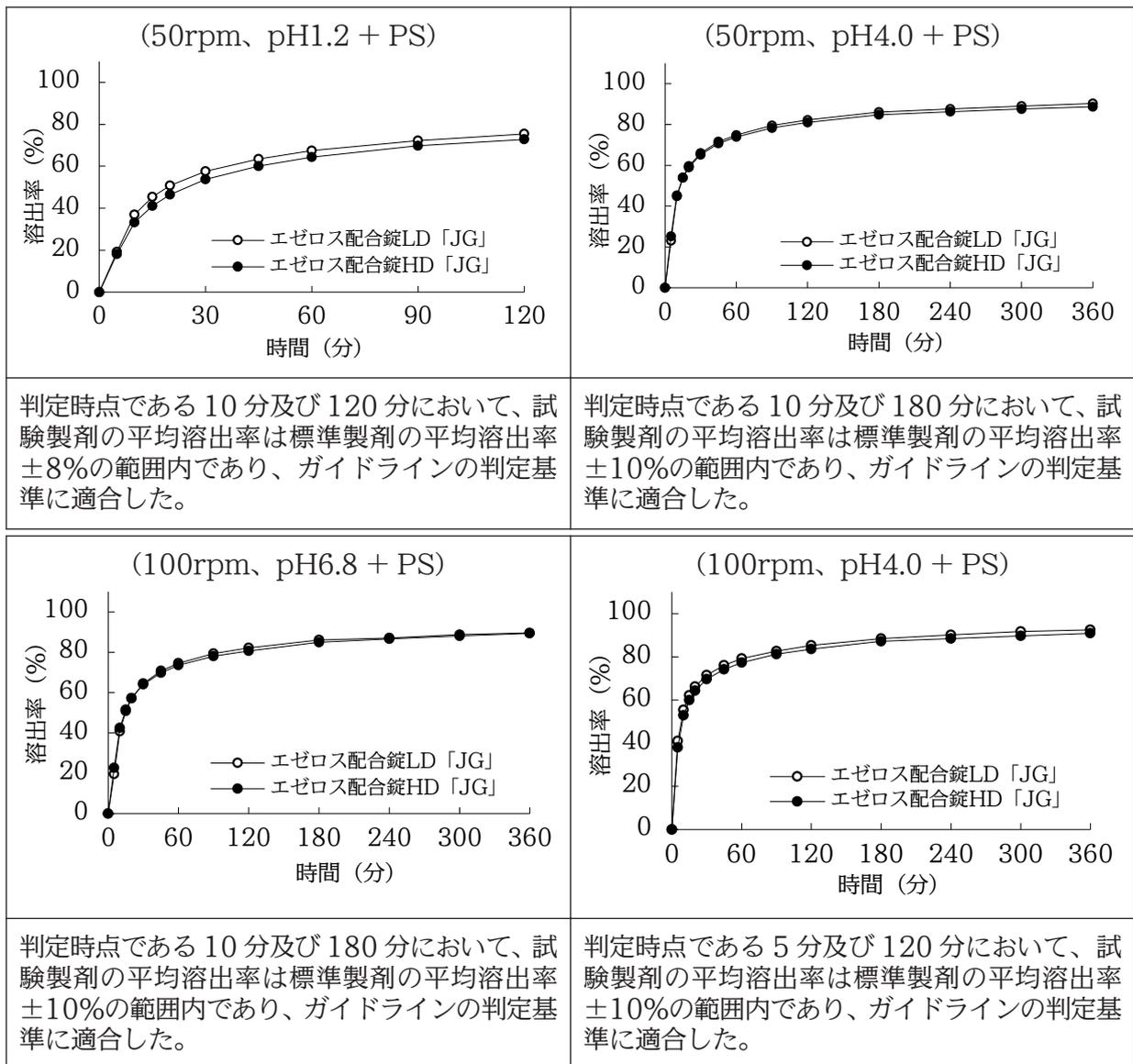
### ・ 判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液        | 判定基準  |
|-----------|------------|---|
| 50        | pH1.2      | (1) 平均溶出率<br>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      | (2) 個々の溶出率<br>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。  |
|           | 水          |   |
|           | pH1.2 + PS |   |
|           |            | (1) 平均溶出率<br>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 $f_2$ 関数の値は 55 以上である。 |
|           |            | (2) 個々の溶出率<br>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。   |

| 回転数 (rpm) | 試験液        | 判定基準   |
|-----------|------------|--|
| 50        | pH4.0 + PS | (1) 平均溶出率<br>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。<br>(2) 個々の溶出率<br>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。 |
|           | pH6.8 + PS |  |
| 100       | pH4.0 + PS |  |

・ 試験結果

|  |  |
|--|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p>   | <p>(50rpm、pH4.0)</p>   |
| <p>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±6%の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>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±6%の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(50rpm、pH6.8)</p>   | <p>(50rpm、水)</p>   |
| <p>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±6%の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>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±6%の範囲内であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |



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 (エゼロス配合錠 HD「JG」) | 試験製剤 (エゼロス配合錠 LD「JG」) |    |
| 50         | pH1.2      | 120        | 7.5                   | 7.5                   | 適合 |
|            | pH4.0      | 360        | 8.0                   | 7.3                   | 適合 |
|            | pH6.8      | 360        | 7.3                   | 6.5                   | 適合 |
|            | 水          | 360        | 8.3                   | 8.2                   | 適合 |
|            | pH1.2 + PS | 10         | 33.3                  | 37.0                  | 適合 |
|            |            | 120        | 72.8                  | 75.4                  |    |
|            | pH4.0 + PS | 10         | 45.2                  | 44.8                  | 適合 |
|            |            | 180        | 84.8                  | 86.1                  |    |
| pH6.8 + PS | 10         | 42.5       | 40.8                  | 適合                    |    |
|            | 180        | 84.9       | 86.0                  |                       |    |

| 回転数 (rpm) | 試験液        | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%)             |                       | 判定 |
|-----------|------------|------------|-----------------------|-----------------------|----|
|           |            |            | 標準製剤 (エゼロス配合錠 HD「JG」) | 試験製剤 (エゼロス配合錠 LD「JG」) |    |
| 100       | pH4.0 + PS | 5          | 38.0                  | 41.0                  | 適合 |
|           |            | 120        | 83.6                  | 85.3                  |    |

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        | 7.0～7.7    | ±9%超：0個  | 適合 |
|           | pH4.0      | 360        | 6.8～7.6    | ±9%超：0個  | 適合 |
|           | pH6.8      | 360        | 6.0～7.0    | ±9%超：0個  | 適合 |
|           | 水          | 360        | 7.7～8.7    | ±9%超：0個  | 適合 |
|           | pH1.2 + PS | 120        | 74.3～76.8  | ±12%超：0個 | 適合 |
|           | pH4.0 + PS | 180        | 85.0～87.1  | ±15%超：0個 | 適合 |
|           | pH6.8 + PS | 180        | 83.5～88.1  | ±15%超：0個 | 適合 |
| 100       | pH4.0 + PS | 120        | 84.2～86.5  | ±15%超：0個 | 適合 |

### <ロスバスタチンカルシウム>

|      |                         |       |               |                    |
|------|-------------------------|-------|---------------|--------------------|
| 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                  | pH1.2 | 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             |       |               |                    |

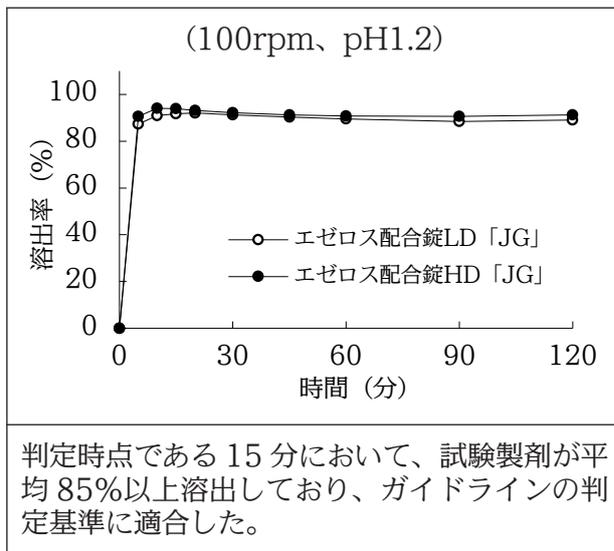
#### ・判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液   | 判定基準   |
|-----------|-------|--|
| 50        | pH1.2 | (1) 平均溶出率<br>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±10%の範囲にある。<br>(2) 個々の溶出率<br>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。 |
|           | pH3.0 |  |
|           | pH6.8 |  |
|           | 水     |  |

| 回転数 (rpm) | 試験液   | 判定基準  |
|-----------|-------|---|
| 100       | pH1.2 | (1) 平均溶出率<br>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±10%の範囲にある。<br>(2) 個々の溶出率<br>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。 |

・試験結果

|  |  |
|--|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ エゼロス配合錠LD「JG」<br/>● エゼロス配合錠HD「JG」</p> | <p>(50rpm、pH3.0)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ エゼロス配合錠LD「JG」<br/>● エゼロス配合錠HD「JG」</p> |
| <p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>                                   | <p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>                                   |
| <p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ エゼロス配合錠LD「JG」<br/>● エゼロス配合錠HD「JG」</p> | <p>(50rpm、水)</p> <p>溶出率 (%)</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ エゼロス配合錠LD「JG」<br/>● エゼロス配合錠HD「JG」</p>     |
| <p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>                                   | <p>判定時点である15分において、試験製剤が平均85%以上溶出しており、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>                                   |



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 (エゼロス配合錠 HD「JG」) | 試験製剤 (エゼロス配合錠 LD「JG」) |    |
| 50        | pH1.2 | 15         | 93.7                  | 92.4                  | 適合 |
|           | pH3.0 | 15         | 100.3                 | 98.7                  | 適合 |
|           | pH6.8 | 15         | 99.8                  | 100.2                 | 適合 |
|           | 水     | 15         | 97.7                  | 98.3                  | 適合 |
| 100       | pH1.2 | 15         | 94.0                  | 91.8                  | 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 | 15         | 79.6～95.6  | ±15%超：0個 | 適合 |
|           | pH3.0 | 15         | 95.2～101.2 | ±15%超：0個 | 適合 |
|           | pH6.8 | 15         | 98.8～102.4 | ±15%超：0個 | 適合 |
|           | 水     | 15         | 95.6～100.0 | ±15%超：0個 | 適合 |
| 100       | pH1.2 | 15         | 90.0～94.4  | ±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。

## エゼロス配合錠 HD「JG」<sup>8)</sup>

「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>

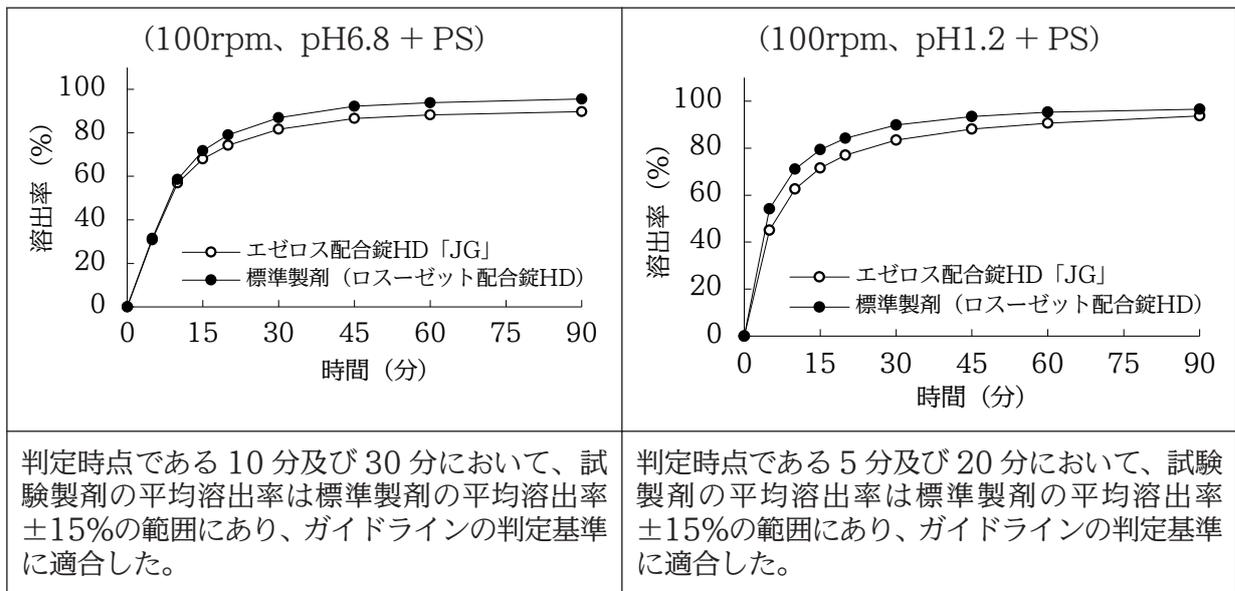
|                         |                        |        |            |  |
|-------------------------|------------------------|--------|------------|--|
| 試験方法                    | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法） |        |            |  |
| 試験条件                    | 回転数/試験液                | 50rpm  | pH1.2      | 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、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±9%の範囲にある。   |
|            | pH4.0      |   |
|            | pH6.8      |   |
|            | 水          |   |
|            | pH1.2 + PS | 標準剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値は 42 以上である。 |
|            | pH4.0 + PS | 標準剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験剤の平均溶出率が標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値は 42 以上である。 |
| pH6.8 + PS |            |   |
| 100        | pH1.2 + PS |   |

・試験結果

|   |  |
|---|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p>  | <p>(50rpm、pH4.0)</p>   |
| <p>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±9%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>       | <p>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±9%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>        |
| <p>(50rpm、pH6.8)</p>  | <p>(50rpm、水)</p>   |
| <p>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±9%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>       | <p>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±9%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p>        |
| <p>(50rpm、pH1.2 + PS)</p>   | <p>(50rpm、pH4.0 + PS)</p>  |
| <p>判定時点である 5 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±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である 10 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±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |



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 (ロソーゼット配合錠 HD) | 試験製剤 (エゼロス配合錠 HD 「JG」) |    |
| 50         | pH1.2      | 120        | 7.4                 | 7.5                    | 適合 |
|            | pH4.0      | 360        | 7.5                 | 8.0                    | 適合 |
|            | pH6.8      | 360        | 7.3                 | 7.3                    | 適合 |
|            | 水          | 360        | 7.8                 | 8.3                    | 適合 |
|            | pH1.2 + PS | 5          | 37.1                | 24.7                   | 適合 |
|            |            | 45         | 84.6                | 79.9                   |    |
|            | pH4.0 + PS | 10         | 60.8                | 61.1                   | 適合 |
|            |            | 30         | 86.7                | 83.5                   |    |
| pH6.8 + PS | 10         | 58.6       | 57.0                | 適合                     |    |
|            | 30         | 86.9       | 81.6                |                        |    |
| 100        | pH1.2 + PS | 5          | 54.1                | 45.1                   | 適合 |
|            |            | 20         | 84.2                | 77.0                   |    |

<ロスバスタチンカルシウム>

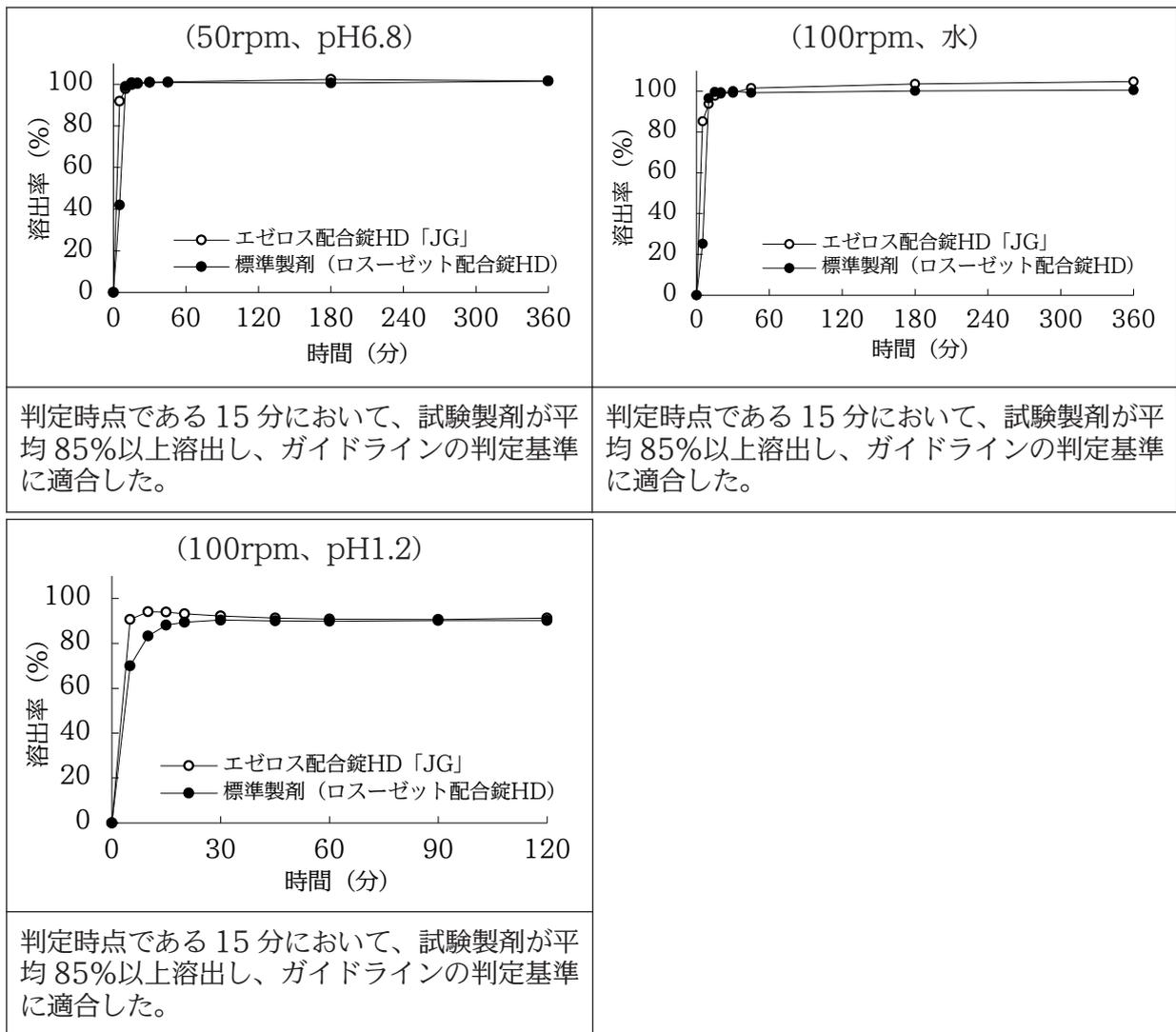
|                         |                         |       |                 |                    |
|-------------------------|-------------------------|-------|-----------------|--------------------|
| 試験方法                    | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法) |       |                 |                    |
| 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    |
|                         |                         |       | pH5.5           | 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 | 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 | 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±15%の範囲にあるか、又は $f_2$ 関数の値が 42 以上である。 |
|           | pH5.5 | 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±15%の範囲にある。                           |
|           | pH6.8 |  |
|           | 水     |  |
| 100       | pH1.2 |  |

・ 試験結果

|  |  |
|--|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p>   | <p>(50rpm、pH5.5)</p>   |
| <p>判定時点である 10 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±15%の範囲外であったが、<math>f_2</math> 関数の値は 42 以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>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±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |



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 (ロサーゼット配合錠 HD) | 試験製剤 (エゼロス配合錠 HD「JG」) |    |
| 50        | pH1.2             | 10         | 73.1                | 92.8                  | 適合 |
|           |                   | 20         | 84.7                | 92.9                  |    |
|           | $f_2$ 関数の値 : 52.5 |            |                     |                       |    |
|           | pH5.5             | 15         | 101.0               | 102.8                 | 適合 |
|           | pH6.8             | 15         | 100.8               | 99.8                  | 適合 |
| 100       | 水                 | 15         | 99.6                | 97.7                  | 適合 |
|           |                   | 15         | 88.2                | 94.0                  | 適合 |

・ 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

- ・エゼロス配合錠 LD「JG」  
100錠 [10錠 (PTP) ×10]  
200錠 [プラスチック容器、バラ]
- ・エゼロス配合錠 HD「JG」  
100錠 [10錠 (PTP) ×10]  
200錠 [プラスチック容器、バラ]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 (PTP)、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  
バラ包装：ポリエチレン (ボトル)、ポリプロピレン (キャップ)、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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg）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ロスバスタチンカルシウム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。

##### ロスバスタチンカルシウム

通常、成人にはロスバスタチンとして1日1回2.5mgより投与を開始するが、早期にLDLコレステロール値を低下させる必要がある場合には5mgより投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4週以降にLDLコレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次10mgまで増量できる。10mgを投与してもLDLコレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1日最大20mgまでとする。

7.2 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして2.5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして2.5mgを使用し効果不十分な場合に、本剤LD（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg）の適用を検討すること。

7.3 原則として、エゼチミブ10mg及びロスバスタチンとして5mgを併用している場合、あるいはロスバスタチンとして5mg又はエゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mgを使

用し効果不十分な場合に、本剤 HD（エゼチミブ/ロスバスタチンとして 10mg/5mg）の適用を検討すること。

7.4 クレアチニンクリアランスが 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者にロスバスタチンカルシウムを投与する場合には、ロスバスタチンとして 2.5mg より投与を開始し、1 日最大投与量はロスバスタチンとして 5mg とする。[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

7.5 特にロスバスタチンとして 20mg 投与時においては腎機能に影響があらわれるおそれがある。本剤にロスバスタチンを追加した場合等、ロスバスタチンとして 20mg 投与開始後 12 週までの間は原則、月に 1 回、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

## 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 321 例を対象に、エゼチミブ 10mg、ロスバスタチン 2.5mg、ロスバスタチン 5mg、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg 併用投与、又はエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg 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 とロスバスタチン 2.5mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 2.5mg の各単剤投与との間、エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg 併用投与はエゼチミブ 10mg 及びロスバスタチン 5mg 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                     | RS2.5mg                    | RS5mg                      | EZ10mg +<br>RS2.5mg        | EZ10mg +<br>RS5mg             |                               |
|-------------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 例数                      |             | 35                         | 72                         | 71                         | 71                         | 72                            |                               |
| ベースライン<br>(mg/dL)       |             | 162.6<br>±23.3             | 164.5<br>±22.4             | 163.3<br>±23.0             | 160.6<br>±22.7             | 166.6<br>±22.3                |                               |
| 最終評価 12 週時<br>(mg/dL)   |             | 134.7<br>±21.2             | 101.5<br>±22.6             | 88.2<br>±19.2              | 76.9<br>±21.1              | 69.7<br>±25.9                 |                               |
|                         |             | -18.7<br>(-21.9,<br>-15.5) | -39.8<br>(-42.0,<br>-37.5) | -47.2<br>(-49.4,<br>-44.9) | -54.6<br>(-56.9,<br>-52.3) | -60.5<br>(-62.8,<br>-58.2)    |                               |
| 変<br>化<br>率<br>(%)<br>※ | 群<br>間<br>差 | vs.EZ10mg                  | -                          | -                          | -                          | -35.9***<br>(-39.9,<br>-32.0) | -41.8***<br>(-45.8,<br>-37.9) |
|                         |             | vs.RS2.5mg                 | -                          | -                          | -                          | -14.8***<br>(-18.0,<br>-11.6) | -                             |
|                         |             | vs.RS5mg                   | -                          | -                          | -                          | -                             | -13.3***<br>(-16.6,<br>-10.1) |

EZ : エゼチミブ、RS : ロスバスタチン

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、変化率についてはロバスト回帰による M-Estimates (95%信頼区間) を示した

※欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、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）及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた

※※p < 0.001、Hochberg 法により検定の多重性を調整

エゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg 併用投与 71 例中 7 例 (9.9%)、またエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg 併用投与 72 例中 3 例 (4.2%) 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、いずれの群においても 2 例 (2.8%) であった<sup>9)</sup>。

## 2) 安全性試験

### 国内第Ⅲ相長期投与試験

エゼチミブ 10mg 単剤投与又はロスバスタチン 2.5mg 若しくは 5mg 単剤投与にて LDL コレステロールの脂質管理目標値<sup>注)</sup>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 36 例を含む）を対象に、エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠を 1 日 1 回 52 週間投与した（エゼチミブ 10mg 又はロスバスタチン 2.5mg で治療を受けていた患者にはエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 2.5mg を併用投与、ロスバスタチン 5mg で治療を受けていた患者にはエゼチミブ 10mg とロスバスタチン 5mg を併用投与した）。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、EZ10mg + RS2.5mg 投与群で $-33.8 \pm 15.9\%$ （108 例）、EZ10mg + RS5mg 投与群で $-23.9 \pm 10.2\%$ （17 例）であった。

EZ10mg+RS2.5mg 投与群では 114 例中 3 例（2.6%）に副作用が認められ、肝機能検査異常 2 例（1.8%）及び血中 CK 増加 1 例（0.9%）であった。また EZ10mg+RS5mg 投与群では 21 例中 1 例（4.8%）に肝機能検査異常の副作用が認められた<sup>10)</sup>。

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ロス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<sup>11~14)</sup>。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<sup>15~17)</sup>。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brate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<sup>18)</sup>。

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<sup>13)</sup>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<sup>19~21)</sup>において示された。

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<sup>11)</sup>。

#### ロスバスタチン

ロスバスタチンは、肝臓内に能動的に取り込まれ、肝臓でのコレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害し、コレステロール生合成を強力に抑制する。その結果、肝臓内のコレステロール含量が低下し、これを補うためLDL受容体の発現が誘導される。このLDL受容体を介して、コレステロール含有率の高いリポ蛋白であるLDLの肝臓への取り込みが増加し、血中コレステロールが低下する。ロスバスタチンは、肝臓では主として能動輸送系を介して取り込まれ<sup>22)</sup>、脂質親和性が比較的低いため、能動輸送系を持たない他の臓器には取り込まれにくく、肝特異的なHMG-CoA 還元酵素阻害剤であると考えられる<sup>23)</sup>。

## (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<sup>13)</sup> 及びアカゲザル<sup>14)</sup> 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<sup>11)</sup> を含む各種粥状動脈硬化モデル<sup>12)</sup> 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。

### ロスバスタチン

#### ① HMG-CoA 還元酵素阻害作用

ロスバスタチンは、ラット及びヒト肝ミクロソーム由来の HMG-CoA 還元酵素及びヒト HMG-CoA 還元酵素の触媒ドメインに対して阻害作用を示した (*in vitro*)<sup>24)</sup>。

#### ② 肝コレステロール合成阻害作用

ロスバスタチンは、ラット肝細胞のコレステロール合成を用量依存的に阻害した。また、その阻害作用は、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤に比べて長期間持続した<sup>24)</sup>。

#### ③ LDL 受容体誘導作用

ロスバスタチンは、ヒト肝臓由来肝細胞の LDL 受容体 mRNA の発現を誘導し (*in vitro*)<sup>25)</sup>、ラットで肝臓での LDL 受容体発現を増加させた<sup>26)</sup>。

## (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

##### 【生物学的同等性試験】

健康成人男性に、空腹時（117例）<sup>註</sup>及び食後（120例）にエゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠1錠（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/5mg）又は同用量のエゼチミブ（10mg 1錠）及びロスバスタチン（5mg 1錠）の単剤を併用でクロスオーバー法により経口投与した。空腹時<sup>註</sup>及び食後にエゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠を投与したときのエゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態パラメータは表1のとおりであり、エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠と同用量のエゼチミブ及びロスバスタチンの単剤併用で、生物学的同等性が認められた<sup>27, 28)</sup>。

表1 エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠10mg/5mgを空腹時<sup>註</sup>及び食後に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             | ロスバスタチン           |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 空腹時投与                               |                   |                   |
| 例数                                  | 117               | 117               |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 4.73 (4.32, 5.18) | 6.58 (6.09, 7.11) |
| AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)    | 76.4 (71.2, 81.9) | 54.9 (51.1, 58.9) |
| T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (hr)  | 3.00 [0.50, 12.0] | 4.50 [0.50, 5.00] |
| T <sub>1/2</sub> <sup>※※</sup> (hr) | 20.9 (54)         | 12.1 (38)         |
| 食後投与                                |                   |                   |
| 例数                                  | 120               | 120               |
| C <sub>max</sub> (ng/mL)            | 4.93 (4.52, 5.37) | 2.39 (2.20, 2.60) |
| AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)    | 86.8 (81.8, 92.2) | 28.3 (26.3, 30.4) |
| T <sub>max</sub> <sup>※</sup> (hr)  | 4.50 [0.50, 12.0] | 4.50 [2.00, 12.0] |
| T <sub>1/2</sub> <sup>※※</sup> (hr) | 18.3 (67)         | 15.1 (36)         |

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%）

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/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg）を食後に経口投与である。

【投与時間の影響】

ロスバスタチン

健康成人 21 例にロスバスタチン 10mg<sup>注)</sup> をクロスオーバー法で 1 日 1 回 14 日間、午前 7 時あるいは午後 6 時に経口投与したところ、血漿中ロスバスタチン濃度推移は両投与時間で同様であり、ロスバスタチンの体内動態は投与時間の影響を受けないと考えられた<sup>29)</sup> (外国人データ)。

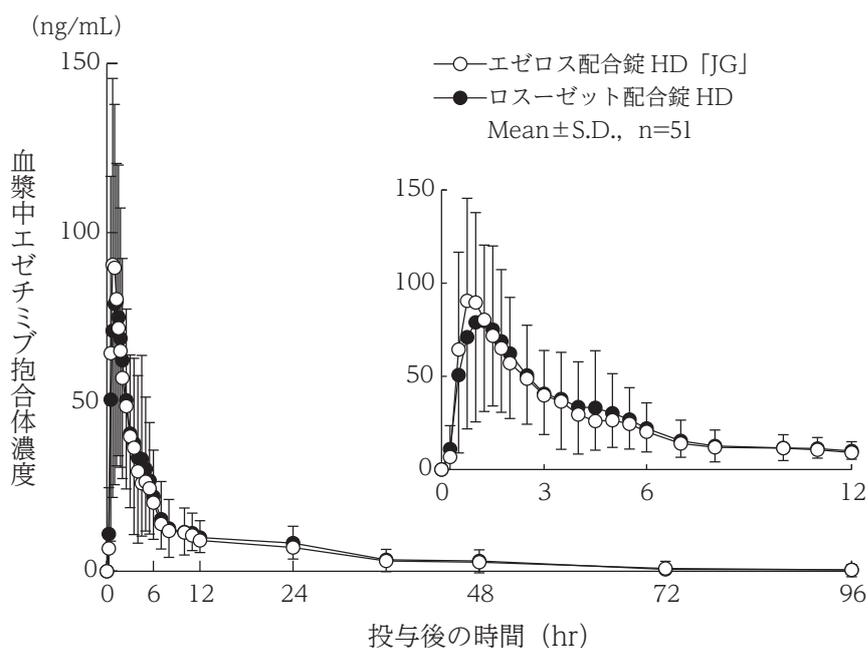
注)本剤の承認された用法及び用量は 1 日 1 回 1 錠 (エゼチミブ/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg) を食後に経口投与である。

【生物学的同等性試験 (エゼロス配合錠 HD 「JG」)】

「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。

エゼロス配合錠 HD 「JG」とロソーゼット配合錠 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、ロスバスタチンとして 5mg) 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、血漿中ロス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<sup>30)</sup>。

1) 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 <sub>0-96</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| エゼロス配合錠<br>HD 「JG」 | 582±295                           | 111.2±50.8                  | 1.23±0.80                | 23.94±19.20              |
| ロソーゼット配<br>合錠 HD   | 617±316                           | 111.8±47.6                  | 1.64±1.09                | 21.39±14.56              |

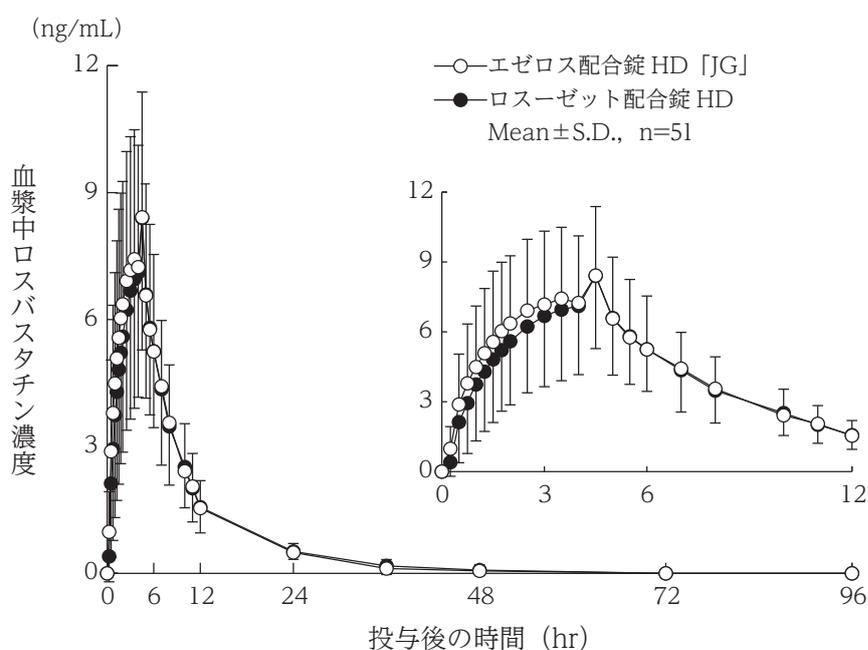
(Mean±S.D., n=51)

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 <sub>0-96</sub>     | $C_{max}$               |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| 2 製剤の平均値の差 | log (0.9483)            | log (0.9808)            |
| 90%信頼区間    | log(0.9069)~log(0.9917) | log(0.9019)~log(1.0666) |

## 2) ロスバスタチン



<薬物動態パラメータ>

|                 | 判定パラメータ                           |                      | 参考パラメータ           |                   |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
|                 | AUC <sub>0-96</sub><br>(ng・hr/mL) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(hr) | $T_{1/2}$<br>(hr) |
| エゼロス配合錠 HD 「JG」 | 72.1±25.8                         | 8.85±3.23            | 4.01±0.90         | 8.16±4.15         |
| ロソーゼット配合錠 HD    | 71.0±27.1                         | 8.55±3.21            | 4.13±1.00         | 10.34±8.22        |

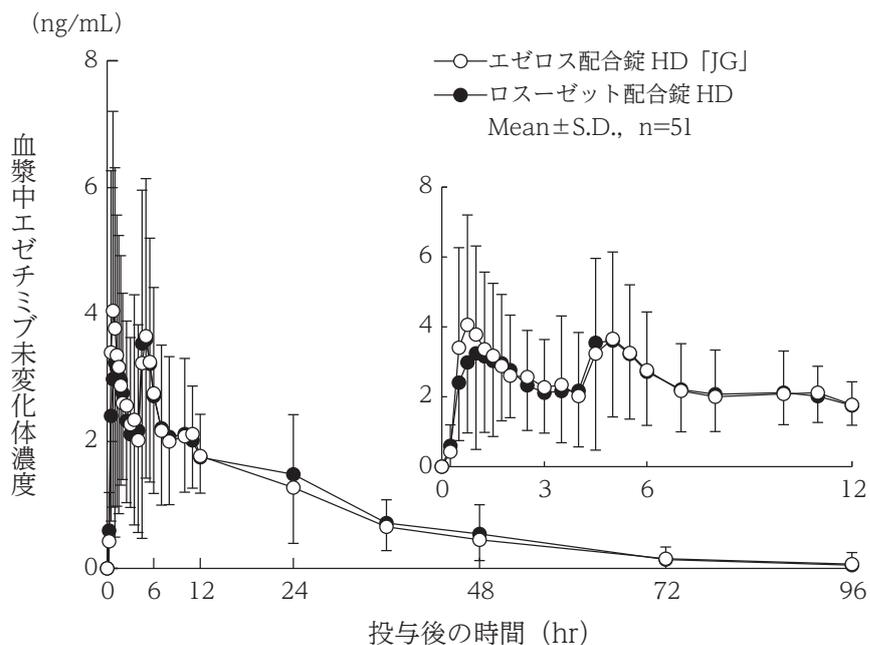
(Mean±S.D., n=51)

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 <sub>0-96</sub>     | $C_{max}$               |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| 2 製剤の平均値の差 | log (1.0160)            | log (1.0306)            |
| 90%信頼区間    | log(0.9652)~log(1.0695) | log(0.9590)~log(1.1075) |

### 3) 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 <sub>0-96</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| エゼロス配合錠 HD 「JG」 | 75.6±28.3                         | 6.46±3.66                   | 2.97±2.54                | 19.92±23.42              |
| ロソーゼット配合錠 HD    | 79.2±28.9                         | 5.87±2.78                   | 3.07±2.17                | 18.19±9.82               |

(Mean±S.D., n=51)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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 <sub>0-96</sub>     | C <sub>max</sub>        |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| 2 製剤の平均値の差 | log (0.9572)            | log (1.0593)            |
| 90%信頼区間    | log(0.9139)~log(1.0025) | log(0.9673)~log(1.1600) |

### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

健康成人男性にエゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠 10mg/5mg を食後又は空腹時<sup>註)</sup> (投与前に 10 時間以上かつ投与後 4 時間まで絶食)<sup>31)</sup> に単回経口投与 (14 例) したとき、空腹時に比べて食後投与でのエゼチミブ (非抱合体) の  $C_{max}$  は 16%、 $AUC_{0-last}$  は 15% 低下し、ロスバスタチンの  $C_{max}$  は 62%、 $AUC_{0-last}$  は 52% 低下した<sup>32)</sup>。同じ条件でロスバスタチン単剤 (市販製剤) 5mg を単回経口投与 (14 例) したとき、 $C_{max}$  は 67% (空腹時 5.36ng/mL、食後 1.79ng/mL)、 $AUC_{0-last}$  は 56% (空腹時 51.0ng・hr/mL、食後 22.4ng・hr/mL) 低下し、ロスバスタチンの曝露量に及ぼす食事の影響はエゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム配合錠と類似していた<sup>28)</sup>。

表 2 ロスバスタチン単剤 5mg を空腹時<sup>註)</sup> 及び食後に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                 | 空腹時投与             | 食後投与              |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| 例数                        | 14                | 14                |
| $C_{max}$ (ng/mL)         | 5.36 (3.89, 7.38) | 1.79 (1.29, 2.49) |
| $AUC_{0-last}$ (ng・hr/mL) | 51.0 (38.2, 68.0) | 22.4 (16.9, 29.7) |

各値は幾何平均値 (95%信頼区間)

##### 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

##### 薬物相互作用

##### 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<sup>註)</sup> 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<sup>33)</sup> (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  $\geq 130$ mg/dL) を対象として、フェノフィブラート 200mg (1 日 1 回) とエゼチミブ 10mg (1 日 1 回) を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び 1.5 倍上昇したが、臨床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<sup>34)</sup> (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<sup>35)</sup>。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<sup>36)</sup>。健康成人(12例)を対象として、エゼチミブ 20mg<sup>註)</sup>(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<sup>37)</sup>(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、コレステラミン 4g(1日2回)とエゼチミブ 10mg(1日1回)を併用したとき、血漿中エゼチミブ(非抱合体)及びエゼチミブ抱合体濃度の AUC はそれぞれ約 1/5 及び 1/2 に低下した<sup>38)</sup>(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<sup>33)</sup>。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<sup>39)</sup>(外国人データ)。

### ロスバスタチン

#### ① 制酸剤

制酸剤をロスバスタチンと同時併用投与した場合、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 50%及び 46%まで低下したが、ロスバスタチン投与後 2 時間に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ非併用時の 84%及び 78%であった<sup>40)</sup>(外国人データ)。

#### ② シクロスポリン

シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  は、健康成人に単独で反復投与したときに比べてそれぞれ 10.6 倍及び 7.1 倍上昇した(外国人データ)。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、シクロスポリンはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている<sup>41)</sup>。

#### ③ ゲムフィブロジル

ゲムフィブロジル(本邦未承認)とロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 2.21 倍及び 1.88 倍に増加した(外国人データ)。ロスバスタチンは OATP1B1 を介して肝臓に取り込まれ、ゲムフィブロジルはその取り込みを阻害することによって、ロスバスタチンの血漿中濃度を増加させると考えられている<sup>42)</sup>。

#### ④ その他の薬剤

ロスバスタチンの体内動態に及ぼす P450 阻害剤の影響を検討するために、フルコナゾール<sup>43)</sup>(CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害剤)、ケトコナゾール<sup>44)</sup>、イトラコナゾール<sup>45)</sup> 及びエリスロマイシン<sup>46)</sup>(以上 CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害剤)との併用試験を実施したが、明らかな相互作用は認められなかった(外国人データ)。

ワルファリン<sup>47)</sup> (CYP2C9 及び CYP3A4 の基質) あるいはジゴキシン<sup>48)</sup> の体内動態に及ぼす影響を検討したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった (外国人データ)。CYP3A4 誘導作用の有無を検討するために、経口避妊薬との併用試験を実施したが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度に減少はみられず、ロスバスタチンは CYP3A4 に対する誘導作用を示さないと考えられた<sup>49)</sup> (外国人データ)。

### ⑤ *in vitro* 試験

ヒト遊離肝細胞を用いる *in vitro* 試験において *N*-脱メチル体が生成したが、その代謝速度は非常に緩徐であった。また、*N*-脱メチル化に関与する主な P450 分子種は CYP2C9 及び CYP2C19 であった。ロスバスタチン (50 $\mu$ M) による P450 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 活性の阻害率は 10%以下であった<sup>50)</sup>。

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/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg) 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 <sup>-1</sup> ) |
|-------------------|---|-----------|--------------|-------------------------|
| エゼロス配合錠<br>HD「JG」 | 1 錠<br>(エゼチミブとして 10mg、<br>ロスバスタチンとして 5mg) | エゼチミブ抱合体  | 絶食単回<br>経口投与 | 0.0443 $\pm$ 0.0294     |
|                   |   | ロスバスタチン   |              | 0.0956 $\pm$ 0.0273     |
|                   |   | エゼチミブ未変化体 |              | 0.0497 $\pm$ 0.0221     |

(Mean $\pm$ S.D., n=51)

### (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

### 生物学的利用率

#### ロスバスタチン

白人健康成人男性 10 例におけるロスバスタチンの生物学的利用率は 20.1% (90%信頼区間 : 17.2%~23.4%) であった。また、静脈内投与して得られたロスバスタチンの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ 48.9 及び 13.6L/hr であり、ロスバスタチンは主に肝臓による消失を受けると考えられた<sup>51)</sup> (外国人データ)。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 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、<sup>3</sup>H-エゼチミブ 99.5%~99.8%、<sup>3</sup>H-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<sup>33, 52)</sup>。

#### ロスバスタチン

ヒト血漿中におけるロスバスタチンの蛋白結合率は 88% であり、主結合蛋白はアルブミンであった<sup>53)</sup> (外国人データ)。

## 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 <sup>14</sup>C-エゼチミブカプセル 20mg<sup>注)</sup> 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<sup>54, 55)</sup> (外国人データ)。

## ロスバスタチン

健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$ -ロスバスタチン 20mg<sup>註)</sup> を単回経口投与したところ、尿及び糞中に存在する放射能の主成分は未変化体であり、尿糞中の主な代謝物は、*N*-脱メチル体及び 5*S*-ラクトン体であった。

ヒト血漿中には *N*-脱メチル体及び 5*S*-ラクトン体が検出されたが、HMG-CoA 還元酵素阻害活性体濃度はロスバスタチン濃度と同様の推移を示し、血漿中における HMG-CoA 還元酵素阻害活性に対する代謝物の寄与はわずかであると考えられた<sup>56)</sup> (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/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg) を食後に経口投与である。

### (2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (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

「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

## 7. 排泄

### エゼチミブ

#### ① 尿・糞中排泄

健康成人男性 (8 例) に  $^{14}\text{C}$ -エゼチミブカプセル 20mg<sup>註)</sup> 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<sup>54)</sup> (外国人データ)。

健康成人男性 (各 6 例) にエゼチミブ 10、20<sup>註)</sup>、40mg<sup>註)</sup> 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<sup>57)</sup>。

#### 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)<sup>54, 58)</sup>。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -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<sup>59)</sup>。

## ロスバスタチン

健康成人男性 6 例に  $^{14}\text{C}$ -ロスバスタチン 20mg<sup>註)</sup> を単回経口投与したところ、放射能は主に糞中に排泄され (約 90%)、尿中放射能排泄率は約 10%であった。また、尿及び糞中への未変化体排泄率は、それぞれ投与量の 4.9%及び 76.8%であった<sup>56)</sup> (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/ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg) 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

「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<sup>60)</sup>（外国人データ）。

#### ② ロスバスタチン

重症度の異なる腎機能障害患者にロスバスタチン 20mg<sup>註)</sup> を投与したとき、軽度から中等度の腎機能障害患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度に対する影響はほとんど認められなかったが、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）では、健康成人に比べて血漿中濃度が約 3 倍に上昇した<sup>61, 62)</sup>（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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sup>63)</sup>（外国人データ）。

#### ② ロスバスタチン

Child-Pugh A（スコア：5～6）あるいは Child-Pugh B（スコア：7～9）の肝機能障害患者各 6 例にロスバスタチン 10mg<sup>註)</sup> を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、血漿中ロスバスタチン濃度を測定した。肝機能障害患者の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24hr</sub> は健康成人のそれぞれ 1.5～2.1 倍及び 1.05～1.2 倍であり、特に、Child-Pugh スコアが 8～9 の患者 2 例における血漿中濃度は、他に比べて高かった<sup>64)</sup>（外国人データ）。

### 3) 性差及び加齢の影響

#### 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<sup>65)</sup>。

## ② ロスバスタチン

男性非高齢者、男性高齢者、女性非高齢者及び女性高齢者（各 8 例、年齢：非高齢者 18～33 歳、高齢者 65～73 歳）にロスバスタチン 40mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したところ、男性の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ女性の 82%及び 91%であった。また、非高齢者の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  はそれぞれ高齢者の 112%及び 106%であり、臨床上問題となる性差や加齢の影響はないと考えられた<sup>66)</sup>（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／ロスバスタチンとして 10mg/2.5mg 又は 10mg/5mg）を食後に経口投与である。

## 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機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、9.3.3、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 シクロスポリンを投与中の患者 [10.1、16.7.2 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 とロスバスタチンとして 2.5mg あるいは 5mg との配合剤であり、エゼチミブとロス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 ロスバスタチン単剤投与から本剤への切り替え時に肝機能検査を行うこと。また、ロスバスタチンの増量後 12 週までの間は原則、月に 1 回、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。[11.1.6 参照]

8.5 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行うこと。[11.1.7 参照]

8.6 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。

8.7 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。[15.1.1、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

ロス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。

##### 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。[11.1.10 参照]

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重度の腎障害のある患者

ロスバスタチンの血中濃度が高くなるおそれがある。[7.4、7.5、16.6.1 参照]

##### 9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

ロスバスタチンの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悪化があらわれることがある。[7.4、7.5、16.6.1 参照]

##### 9.2.3 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 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機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。これらの患者では、ロスバスタチンの血中濃度が上昇するおそれがある。また、ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、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

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。ロスバスタチンは主に肝臓に分布して作用するので、肝障害又はその既往歴のある患者では、肝障害を悪化させるおそれがある。特に、Child-Pugh スコアが8～9の患者では、ロスバスタチンの血漿中濃度が他に比べて高かったとの報告がある。[2.2、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。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。ロスバスタチンでは、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

設定されていない

### 7. 相互作用

#### 10. 相互作用

ロスバスタチンは、OATP1B1 及び BCRP の基質である。

#### (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                                   |
|---|--|---|
| シクロスポリン：<br>（サンディミュン、ネオール）<br>[2.4、16.7.2 参照] | シクロスポリンを投与されている心臓移植患者にロスバスタチンを併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、ロスバスタチンの AUC <sub>0-24hr</sub> が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約 7 倍上昇したとの報告がある。 | シクロスポリンが OATP1B1 及び BCRP 等の機能を阻害する可能性がある。 |

(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：<br>ベザフィブラート等<br>[9.2.3 参照]      | フェノフィブラートとロスバスタチンの併用においては、いずれの薬剤の血中濃度にも影響はみられていない。しかし一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で、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。            | フィブラート系薬剤、ロスバスタチン共に横紋筋融解症の報告がある。<br>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                                      | 一般に、HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用で、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。   | 危険因子：腎機能障害のある患者  |
| アゾール系抗真菌薬：<br>イトラコナゾール等                    |  |  |
| マクロライド系抗生物質：<br>エリスロマイシン等                  |  |  |
| クマリン系抗凝固剤：<br>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。また、ロスバスタチンとの併用により抗凝血作用が増強することがあるとの報告がある。本剤を併用する場合は、本剤の投与開始時及び用量変更時にも頻回に INR 値等を確認し、必要に応じてワルファリンの用量を調節する等、注意深く投与すること。 | 機序：不明  |
| 制酸剤：<br>水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム<br>[16.7.2 参照] | ロスバスタチンとの併用によりロスバスタチンの血中濃度が約 50%に低下することが報告されている。ロスバスタチン投与後 2 時間経過後に制酸剤を投与した場合には、ロスバスタチンの血中濃度は非併用時の約 80%であったとの報告がある。  | 機序：不明  |

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|--|--|--|
| ロピナビル・リトナビル<br>アタザナビル／リトナビル<br>ダルナビル／リトナビル<br>グレカプレビル・ピブレンタ<br>スビル | ロスバスタチンとロピナビル・リトナビルを併用したときロスバスタチンの AUC が約 2 倍、 $C_{max}$ が約 5 倍、アタザナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンの AUC が約 3 倍、 $C_{max}$ が 7 倍、ダルナビル及びリトナビル両剤とロスバスタチンを併用したときロスバスタチンの AUC が約 1.5 倍、 $C_{max}$ が約 2.4 倍上昇したとの報告がある。またロスバスタチンとグレカプレビル・ピブレンタスビル <sup>註</sup> を併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 2.2 倍、 $C_{max}$ が約 5.6 倍上昇したとの報告がある。 | 左記薬剤が OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。  |
| ダクラタスビル<br>アスナプレビル<br>ダクラタスビル・アスナプレ<br>ビル・ベクラブビル                   | ロスバスタチンとダクラタスビル、アスナプレビル、又はダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル <sup>註</sup> を併用したとき、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。  | ダクラタスビル、ベクラブビルが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。また、アスナプレビルが OATP1B1、1B3 の機能を阻害する可能性がある。 |
| グラゾプレビル／エルバス<br>ビル   | ロスバスタチンとグラゾプレビル <sup>註</sup> 及びエルバスビルを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 2.3 倍、 $C_{max}$ が約 5.5 倍上昇した。  | 左記薬剤が BCRP の機能を阻害する可能性がある。   |
| ソホスブビル・ベルパタス<br>ビル   | ロスバスタチンとベルパタスビルを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 2.7 倍、 $C_{max}$ が約 2.6 倍上昇したとの報告がある。   | ベルパタスビルが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。   |
| ダロルタミド   | ロスバスタチンとダロルタミドを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が 5.2 倍 <sup>67)</sup> 、 $C_{max}$ が 5.0 倍上昇したとの報告がある。  | ダロルタミドが OATP1B1、1B3 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。  |
| レゴラフェニブ  | ロスバスタチンとレゴラフェニブを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が 3.8 倍、 $C_{max}$ が 4.6 倍上昇したとの報告がある。   | レゴラフェニブが BCRP の機能を阻害する可能性がある。  |

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|--|--|--|
| カプマチニブ塩酸塩水和物                                   | ロスバスタチンとカプマチニブ塩酸塩水和物を併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 2.1 倍、 $C_{max}$ が約 3.0 倍上昇したとの報告がある。    | カプマチニブ塩酸塩が BCRP の機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。 |
| バダデュスタット                                       | ロスバスタチンとバダデュスタットを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 2.5 倍、 $C_{max}$ が約 2.7 倍上昇したとの報告がある。        | バダデュスタットが BCRP の機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。  |
| フェブキシスタット                                      | ロスバスタチンとフェブキシスタットを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 1.9 倍、 $C_{max}$ が約 2.1 倍上昇したとの報告がある。       | フェブキシスタットが BCRP の機能を阻害することにより、ロスバスタチンの血中濃度が増加する可能性がある。 |
| エルトロンボパグ                                       | ロスバスタチンとエルトロンボパグを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が約 1.6 倍上昇したとの報告がある。                            | エルトロンボパグが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。              |
| ホスタマチニブナトリウム水和物                                | ロスバスタチンとホスタマチニブナトリウム水和物を併用したとき、ロスバスタチンの AUC が 1.96 倍、 $C_{max}$ が 1.88 倍上昇したとの報告がある。 | ホスタマチニブナトリウム水和物が BCRP の機能を阻害する可能性がある。                  |
| ロキサデュスタット                                      | ロスバスタチンとロキサデュスタットを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が 2.93 倍、 $C_{max}$ が 4.47 倍上昇したとの報告がある。       | ロキサデュスタットが OATP1B1 及び BCRP の機能を阻害する可能性がある。             |
| タファミジス   | ロスバスタチンとタファミジスを併用したとき、ロスバスタチンの AUC が 1.97 倍、 $C_{max}$ が 1.86 倍上昇したとの報告がある。          | タファミジスが BCRP の機能を阻害する可能性がある。                           |
| 陰イオン交換樹脂：<br>コレスチミド<br>コレスチラミン等<br>[16.7.1 参照] | 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。      | 機序：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。             |

注) 承認用量外の用量における試験結果に基づく。

## 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 多形紅斑（頻度不明）

#### 11.1.3 横紋筋融解症（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ので、このような場合には直ちに投与を中止すること。

#### 11.1.4 ミオパチー（頻度不明）

広範な筋肉痛、高度な脱力感や著明な CK の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 11.1.5 免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）

ロス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。

#### 11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

肝炎、AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

#### 11.1.7 血小板減少（頻度不明）

[8.5 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 末梢神経障害（頻度不明）

四肢の感覚鈍麻、しびれ感等の感覚障害、疼痛、あるいは筋力低下等の末梢神経障害があらわれることがある。

#### 11.1.10 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、帯状疱疹            |
| 精神障害      |       |       | 悪夢、睡眠障害、不眠症、抑うつ            |
| 神経系障害     |       | 感覚鈍麻  | しびれ、健忘、坐骨神経痛、錯感覚、頭痛、浮動性めまい |
| 心臓障害      |       |       | 期外収縮、動悸                    |

|                  | 1 %以上          | 1 %未満                                    | 頻度不明  |
|------------------|----------------|--|---|
| 胃腸障害             |                | 便秘                                       | 悪心、腹痛、口内炎、口内乾燥、嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患、脾炎、下痢、鼓腸放屁、消化不良、腹部膨満  |
| 肝胆道系障害           |                |  | 胆石症、胆嚢炎   |
| 皮膚及び皮下組織障害       |                | 発疹、紅斑                                    | アレルギー性皮膚炎、そう痒症、湿疹、蕁麻疹、苔癬様皮疹   |
| 筋骨格系及び結合組織障害     |                | 背部痛、四肢不快感                                | 関節痛、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮、四肢痛  |
| 腎及び尿路障害          |                |  | 腎機能障害、蛋白尿 <sup>注)</sup>   |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 |                |  | 胸痛、疼痛、疲労、浮腫（顔面・四肢）、無力症  |
| 臨床検査             | ALT 増加、肝機能検査異常 | $\gamma$ -GTP 増加、HbA1c 増加、血中CK 増加、血中尿酸増加 | AST 増加、BUN 増加、アミラーゼ増加、血圧上昇、血小板数減少、血中TSH 増加、血中クレアチニン増加、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、血中リン増加、白血球数減少 |
| その他              |                |  | 食欲減退、咳嗽、ほてり、女性化乳房   |

注) 原因不明の蛋白尿が持続する場合にはロスバスタチンを減量するなど適切な処置を行うこと。

## 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

15.1.1 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<sup>68,69)</sup>。[8.7 参照]

15.1.2 海外において、ロスバスタチンを含むHMG-CoA還元酵素阻害剤投与中の患者では、糖尿病発症のリスクが高かったとの報告がある。

### (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<sup>70)</sup>。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<sup>71)</sup>。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<sup>72)</sup>。[8.7 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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 12. その他の注意、(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

|         |                                  |         |
|---------|----------------------------------|---------|
| 製 剤     | エゼロス配合錠 LD「JG」<br>エゼロス配合錠 HD「JG」 | 処方箋医薬品※ |
| 有 効 成 分 | エゼチミブ                            | 該当しない   |
|         | ロスバスタチンカルシウム                     | 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

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

- ・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：作成中

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロスゼット配合錠 LD/HD

同 効 薬：アトルバスタチンカルシウム水和物、エゼチミブ、エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤、コレスチミド、ピタバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合剤、フルバスタチンナトリウム、ロスバスタチンカルシウム

### 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 |
|----------------|------------|------------------|-----------|---------|
| エゼロス配合錠 LD「JG」 | 2024年8月15日 | 30600AMX00194000 | 薬価基準未収載   | —       |
| エゼロス配合錠 HD「JG」 | 2024年8月15日 | 30600AMX00193000 | 薬価基準未収載   | —       |

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

薬価基準未収載

| 販売名                | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------------|-----------------------|---------------------|----------------|----------------------|
| エゼロス配合錠 LD<br>「JG」 | —                     | —                   | —              | —                    |
| エゼロス配合錠 HD<br>「JG」 | —                     | —                   | —              | —                    |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# X I . 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（配合錠 LD）
- 2) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（配合錠 LD）
- 3) 社内資料：無包装状態での安定性試験（配合錠 LD）
- 4) 社内資料：加速試験（配合錠 HD）
- 5) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（配合錠 HD）
- 6) 社内資料：無包装状態での安定性試験（配合錠 HD）
- 7) 社内資料：溶出試験（配合錠 LD）
- 8) 社内資料：溶出試験（配合錠 HD）
- 9) 寺本民生 他：臨床医薬 2017；33：881-896
- 10) 寺本民生 他：臨床医薬 2018；34：765-782
- 11) 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）
- 12) Davis, H.R. Jr. et al. : Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001；21：2032-2038
- 13) Davis, H.R. Jr. et al. : Metabolism. 2001；50：1234-1241
- 14) van Heek, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2001；415：79-84
- 15) Altmann, S.W. et al. : Science. 2004；303：1201-1204
- 16) Davis, H.R. Jr. et al. : J. Biol. Chem. 2004；279：33586-33592
- 17) Garcia-Calvo, M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005；102：8132-8137
- 18) Sudhop, T. et al. : Circulation. 2002；106：1943-1948
- 19) Davidson, M.H. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2002；40：2125-2134
- 20) Melani, L. et al. : Eur. Heart J. 2003；24：717-728
- 21) Ballantyne, C.M. et al. : Circulation. 2003；107：2409-2415
- 22) Nezasa, K. et al. : Xenobiotica. 2003；33（4）：379-388
- 23) 効力を裏付ける試験（クレストール錠：2005年1月19日承認、申請資料概要 ホ1）
- 24) McTaggart, F. et al. : Am. J. Cardiol. 2001；87（5A）：28B-32B
- 25) Hafner, M. et al. : Pharmacogenet. Genomics. 2011；21：741-750
- 26) Liang, K. et al. : Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2005；288：F539-F544
- 27) 生物学的同等性試験-1（ロソーゼット配合錠：2019年3月26日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
- 28) 生物学的同等性試験-2（ロソーゼット配合錠：2019年3月26日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
- 29) Martin, P.D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002；54（5）：472-477
- 30) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠 HD）
- 31) 食事の影響について（ロソーゼット配合錠：2019年3月26日承認、審査報告書）
- 32) 食事の影響試験（ロソーゼット配合錠：2019年3月26日承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.1.3）
- 33) Kosoglou, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2005；44：467-494
- 34) 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）
- 35) Bergman, A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006；46：328-336
- 36) 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）
- 37) Bergman, A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006；46：321-327
- 38) 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）

- 39)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)
- 40)Martin, P.D. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2008 ; 24 : 1231-1235
- 41)Simonson, S.G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004 ; 76 (2) : 167-177
- 42)Schneck, D.W. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2004 ; 75 (5) : 455-463
- 43)Cooper, K.J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 58 (8) : 527-531
- 44)Cooper, K.J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 55 (1) : 94-99
- 45)Cooper, K.J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2003 ; 73 (4) : 322-329
- 46)Cooper, K.J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 59 (1) : 51-56
- 47)Simonson, S.G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45 (8) : 927-934
- 48)Martin, P.D. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 42 (12) : 1352-1357
- 49)Simonson, S.G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 57 (3) : 279-286
- 50)McCormick, A.D. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 40 : 1055
- 51)Martin, P.D. et al. : Clin. Ther. 2003 ; 25 : 2553-2563
- 52)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)
- 53)Luvai, A. et al. : Clin. Med. Insights Cardiol. 2012 ; 6 : 17-33
- 54)Patrick, J.E. et al. : Drug Metab. Dispos. 2002 ; 30 : 430-437
- 55)薬物動態 (ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.5.3.1)
- 56)Martin, P.D. et al. : Clin. Ther. 2003 ; 25 : 2822-2835
- 57)深瀬広幸 他：臨床医薬 2007 ; 23 : 397-406
- 58)<sup>14</sup>C-エゼチミブ投与による臨床薬物動態試験 (ゼチーア錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 59)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)
- 60)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)
- 61)Birmingham, B.K. et al. : Clin. Drug Investig. 2013 ; 33 : 233-241
- 62)腎障害の影響 (クレストール錠：2005年1月19日承認、申請資料概要 へ 3.7.11)
- 63)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)
- 64)Simonson, S.G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 58 (10) : 669-675
- 65)三上洋 他：臨床医薬 2007 ; 23 : 427-435
- 66)Martin, P.D. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002 ; 42 (10) : 1116-1121
- 67)Zurth, C. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2019 ; 44 (6) : 747-759
- 68)Farnier, M. et al. : Eur. Heart J. 2005 ; 26 : 897-905
- 69)McKenney, J.M. et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2006 ; 47 : 1584-1587
- 70)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)
- 71)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)
- 72)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

# XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

### (1) 粉砕

#### 1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、4週〔遮光・気密容器〕

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4週〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：60万lx・hr/25℃（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

#### エゼロス配合錠LD「JG」

| 試験項目                  |                       | 性状                         | 純度試験（%）                      |                              |                              |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                       |                       |                            | RRT<br>約 1.13 <sup>注1)</sup> | RRT<br>約 1.64 <sup>注2)</sup> | RRT<br>約 2.24 <sup>注2)</sup> |
| 製剤の規格<参考><br>(粉砕前の状態) |                       | (1)                        | (2)                          |                              |                              |
| 試験開始時                 |                       | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった白色の粉末    | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       | 0.09                         |
| ①温度                   | 4週間後                  | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった白色の粉末    | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       | 0.09                         |
| ②湿度                   | 4週間後                  | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった白色の粉末    | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       | 0.29                         |
| ③光                    | 15万lx・hr <sup>※</sup> | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった黄みの白色の粉末 | 定量限界未満                       | 0.06                         | 0.11                         |

| 試験項目                  |                       | 純度試験（%）  |         | 定量試験（%） |      |
|-----------------------|-----------------------|----------|---------|---------|------|
|                       |                       | その他の類縁物質 | 総類縁物質質量 |         |      |
| 製剤の規格<参考><br>(粉砕前の状態) |                       | (2)      |         | (3)     |      |
| 有効成分                  |                       | —        |         | EZ      | RS   |
| 試験開始時                 |                       | 定量限界未満   | 0.09    | 100.3   | 99.2 |
| ①温度                   | 4週間後                  | 0.06     | 0.15    | 99.1    | 98.4 |
| ②湿度                   | 4週間後                  | 0.08     | 0.37    | 99.4    | 99.5 |
| ③光                    | 15万lx・hr <sup>※</sup> | 4.10     | 8.98    | 100.2   | 86.3 |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

注1) エゼチミブに対する相対保持時間

注2) ロスバスタチンに対する相対保持時間

※ 15 万 lx・hr で純度試験の結果が製剤の規格の類縁物質質量を上回ったことから、以後の保存を省略した。

- (1) うすい赤みの黄色の円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下
- (3) 表示量の 95.0~105.0%

### エゼロス配合錠 HD「JG」

| 試験項目                  |                         | 性状                         | 純度試験 (%)                     |                              |                              |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                       |                         |                            | RRT<br>約 1.13 <sup>注1)</sup> | RRT<br>約 1.64 <sup>注2)</sup> | RRT<br>約 2.24 <sup>注2)</sup> |
| 製剤の規格<参考><br>(粉碎前の状態) |                         | (1)                        | (2)                          |                              |                              |
| 試験開始時                 |                         | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった白色の粉末    | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       |
| ①温度                   | 4 週間後                   | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった白色の粉末    | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       |
| ②湿度                   | 4 週間後                   | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった白色の粉末    | 定量限界未満                       | 定量限界未満                       | 0.08                         |
| ③光                    | 15 万 lx・hr <sup>*</sup> | うすい赤みの黄色のフィルムの混じった黄みの白色の粉末 | 定量限界未満                       | 0.06                         | 定量限界未満                       |

| 試験項目                  |                         | 純度試験 (%) |         | 定量試験 (%) |      |
|-----------------------|-------------------------|----------|---------|----------|------|
|                       |                         | その他の類縁物質 | 総類縁物質質量 |          |      |
| 製剤の規格<参考><br>(粉碎前の状態) |                         | (2)      |         | (3)      |      |
| 有効成分                  |                         | —        |         | EZ       | RS   |
| 試験開始時                 |                         | 定量限界未満   | 定量限界未満  | 99.8     | 98.9 |
| ①温度                   | 4 週間後                   | 定量限界未満   | 定量限界未満  | 100.6    | 98.8 |
| ②湿度                   | 4 週間後                   | 0.17     | 0.25    | 99.7     | 99.1 |
| ③光                    | 15 万 lx・hr <sup>*</sup> | 1.72     | 3.65    | 98.8     | 92.5 |

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン

注 1) エゼチミブに対する相対保持時間

注 2) ロスバスタチンに対する相対保持時間

※ 15 万 lx・hr で純度試験の結果が製剤の規格の類縁物質質量を上回ったことから、以後の保存を省略した。

- (1) うすい赤みの黄色の円形のフィルムコーティング錠である。
- (2) 類縁物質：エゼチミブに対する相対保持時間約 1.13 の類縁物質 0.2%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.64 の類縁物質 1.0%以下、ロスバスタチンに対する相対保持時間約 2.24 の類縁物質 0.5%以下、その他の個々の類縁物質 0.2%以下、総類縁物質 2.0%以下
- (3) 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。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤破壊器（らくラッシュ）で錠剤に亀裂をいれて、上記と同様の操作を行う。

#### 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  |
|----------------|--|
| エゼロス配合錠 LD「JG」 | 10 分以内に崩壊・懸濁した。<br>(静置後に 1cm 程度のフィルムの残存が認められたが、攪拌後には残存が認められなかった。)    |
| エゼロス配合錠 HD「JG」 | 10 分以内に崩壊・懸濁した。<br>(攪拌後に 1cm 程度のフィルムの残存が認められたが、通過性試験時には残存が認められなかった。) |

#### 通過性試験：

| 品目名            | 通過性             |
|----------------|-----------------|
| エゼロス配合錠 LD「JG」 | 8Fr.のチューブを通過した。 |
| エゼロス配合錠 HD「JG」 | 8Fr.のチューブを通過した。 |

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7mm <外径>

### 3. 備考

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56～61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし

*Memo*

*Memo*

