

2024年12月改訂（第4版）
2023年 9月

日本標準商品分類番号
872189

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

EPA製剤

日本薬局方 イコサペント酸エチルカプセル

エパデルEMカプセル2g

EPADEL EM Capsules 2g

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1包中 日局 イコサペント酸エチル 2g
一般名	和名：イコサペント酸エチル（JAN） 洋名：Ethyl Icosapentate（JAN）、icosapent（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年 6月 20日 薬価基準収載年月日：2022年 8月 18日 販売開始年月日：2022年 9月 12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2024年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987224032853

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<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、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	48
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	48
2. 薬理作用	48
VII. 薬物動態に関する項目	63
1. 血中濃度の推移	63
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析	65
4. 吸収	66
5. 分布	68
6. 代謝	73
7. 排泄	75
8. トランスポーターに関する情報	75
9. 透析等による除去率	75
10. 特定の背景を有する患者	75
11. その他	75
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	76
1. 警告内容とその理由	76
2. 禁忌内容とその理由	76
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	76
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	76
5. 重要な基本的注意とその理由	76
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	77
7. 相互作用	78
8. 副作用	79
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80
10. 過量投与	80
11. 適用上の注意	80

12. その他の注意	80
IX. 非臨床試験に関する項目	81
1. 薬理試験	81
2. 毒性試験	82
X. 管理的事項に関する項目	87
1. 規制区分	87
2. 有効期間	87
3. 包装状態での貯法	87
4. 取扱い上の注意	87
5. 患者向け資材	87
6. 同一成分・同効薬	87
7. 国際誕生年月日	87
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	87
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	88
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	88
11. 再審査期間	88
12. 投薬期間制限に関する情報	88
13. 各種コード	88
14. 保険給付上の注意	88
XI. 文献	89
1. 引用文献	89
2. その他の参考文献	90
XII. 参考資料	91
1. 主な外国での発売状況	91
2. 海外における臨床支援情報	91
XIII. 備考	93
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	93
2. その他の関連資料	93

略語表

略語/用語	英語表記	日本語表記
AA	Arachidonic acid	アラキドン酸
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
apoA I	Apolipoprotein AI	アポリポ蛋白 A I
apoB	Apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
apoCIII	Apolipoprotein CIII	アポリポ蛋白 CIII
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積
AUC _{0-24hr}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積
AUC _{0-72hr}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours	投与後 72 時間までの血漿中濃度・時間曲線下面積
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BE	Bioequivalent	生物学的同等性
BIBD	Balanced incomplete block design	釣合い型不完備ブロック計画
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
C _{24hr}	Plasma concentration after 24hours	投与後 24 時間の血漿中濃度
CE	Cholesteryl ester	コレステリルエステル
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
C _{ss,ave}	Average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
C _{ss,max}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{ss,min}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度 (トラフ値)
DAPT	Dual anti-platelet therapy	2 剤併用抗血小板療法
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DOAC	Direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
DPA	Docosapentaenoic acid	ドコサペンタエン酸
EPA	Eicosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
EPA-E ARS	Ethyl icosapentate added relative substances	類縁物質高含量含有イコサペント酸エチル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Glycosylated hemoglobin	グリコシル化ヘモグロビン

略語/用語	英語表記	日本語表記
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HDL _{2,3} -C	High density lipoprotein 2,3 cholesterol	高比重リポ蛋白 2,3 コレステロール
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
hs-CRP	High sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
HTGL	Hepatic triglyceride lipase	肝性リパーゼ
ISA	Intrinsic sympathomimetic activity	内因性交感神経刺激作用
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LPL	Lipoprotein lipase	リポ蛋白リパーゼ
Lp-PLA ₂	Lipoprotein-associated phospholipase A ₂	リポタンパク質関連ホスホリパーゼ A ₂
MDA-LDL	Malondialdehyde-modified low density lipoprotein	マロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白 (酸化 LDL)
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH (医薬品規制調和国際会議) 国際医薬用語集/日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
non HDL-C	Non high density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
PCSK9	Human proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9	ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PHLA	Post heparin lipolytic activity	ヘパリン静注後血漿リポ蛋白リパーゼ活性
PL	Phospholipid	リン脂質
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	MedDRA の 5 階層構造の一つである基本語
PTX3	Pentraxin 3	ペントラキシン 3
QTcB	Bazett's corrected QT interval	Bazett 補正法により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
RLP-C	Remnant like particles-cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
SOC	System organ class	MedDRA の 5 階層構造の一つである器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half time	消失半減期
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TCA 回路	Tricarboxylic acid cycle	クエン酸回路
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TGSR	Triglyceride secretion rate	トリグリセリド分泌率
T _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
VLDL	Very low density lipoprotein	超低密度リポ蛋白
VRT	Variance of residence time	体内滞留時間の分散

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高脂血症（脂質異常症）には、高トリグリセリド（TG）血症や高コレステロール血症などがあり、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子とされている¹⁾。

高脂血症の治療は、日本動脈硬化学会のガイドライン等において、食事療法および運動療法を含む生活習慣の改善をはかることから開始し、効果不十分な場合、薬物療法を考慮することとされている。エパデールカプセル・S（以下、エパデール 又は 各製品名）は、高脂血症の薬物療法における選択肢の1つとして、1994年の効能追加^{*1}以降臨床使用されてきた。エパデールの高脂血症における用法及び用量は、通常「1回900mgを1日2回又は1回600mgを1日3回」、TG異常を呈する場合には、「1回900mgを1日3回まで増量できる」となっている。一方、エパデールとの併用療法の選択肢として用いられるHMG-CoA還元酵素阻害薬の投与回数は、1日1回がほとんどであることから、アドヒアランスや他剤との併用における利便性の向上が期待される1日1回投与が可能な薬剤の開発が望まれていた。

本剤は、吸収性の向上を期待して既承認のエパデールを新たに製剤設計した自己乳化製剤である。エパデールの添加物の処方を変更することにより、イコサペント酸エチル（EPA-E）が消化管内において胆汁酸に依存せずに乳化分散し、吸収されると考えられる。この製剤設計により、吸収性の向上と食事の影響を受けにくくなることが期待される。

本剤は、既承認のエパデールと臨床的位置づけ、有効性、安全性などが同等となることを期待して、用法及び用量のみが異なる製剤^{*2}として臨床試験を開始した。高脂血症（高TG血症）患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、エパデールカプセルを対照として本剤の有効性の検証および安全性の検討を行った。また、本剤は長期間の投与が想定されることから、本剤の長期投与による安全性および有効性の検討を目的として、国内第Ⅲ相長期投与試験を実施した。

そして2022年6月に、「高脂血症」を効能又は効果として、本邦において製造販売承認を取得した。

※1 エパデールSは1999年販売開始

※2 エパデールカプセル・Sの効能又は効果：「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」「高脂血症」

2. 製品の治療学的特性

(1) 高脂血症（高TG血症）患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験において、主要評価項目の血清TG値の変化率に関して、本剤2g/日のエパデールカプセル1.8g/日に対する非劣性〔検証的解析結果、共分散分析（非劣性限界値7%）〕が検証され、本剤4g/日の本剤2g/日に対する優越性〔検証的解析結果、 $p=0.021$ 、共分散分析〕が検証された。

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(2) 1日1回本剤2g・4gを52週間投与により、血漿中EPA/AA比がそれぞれ投与開始時0.270、0.289から投与終了時1.101、1.893になった。

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

- (3) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、心房細動、心房粗動があらわれることがある。主な副作用として、下痢、腹部不快感が認められている。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 世界初の1日1回投与が可能な高純度EPA製剤である。

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

- (2) 吸収性の向上を目的として開発された自己乳化製剤である。

「V. 3. 用法及び用量」、「VII. 4. 吸収」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	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料：エパデール製品選択過誤注意喚起指導用リーフ 患者向け資料：エパデールカプセル300・エパデールS300・エパデールS600・エパデールS900からエパデールEMカプセル2gへ変わる患者さんへ、エパデールEMカプセル2gからエパデールカプセル300・エパデールS300・エパデールS600・エパデールS900へ変わる患者さんへ
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

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害、黄疸 心房細動、心房粗動 	<ul style="list-style-type: none"> 出血傾向 本剤と既承認のイコサペント酸エチル製剤との製品選択過誤 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 自発報告による副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後データベース調査〔出血傾向〕
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 電子添文による情報提供
追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（エパデール製品選択過誤注意喚起指導用リーフ）の作成及び配布 患者向け資材（エパデールカプセル300・エパデールS300・エパデールS600・エパデールS900からエパデールEMカプセル2gへ変わる患者さんへ、エパデールEMカプセル2gからエパデールカプセル300・エパデールS300・エパデールS600・エパデールS900へ変わる患者さんへ）の作成及び配布

※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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エパデール EM カプセル 2g

(2) 洋名

EPADEL EM Capsules 2g

(3) 名称の由来

本剤の成分 EPA-E の EPA に由来する「エパデール」に乳化製剤を示す「EMulsification」の EM をつけたもの。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イコサペント酸エチル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

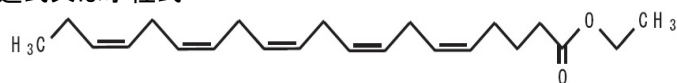
Ethyl Icosapentate（JAN）

icosapent（INN）

(3) ステム（stem）

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₃₄O₂

分子量：330.50

5. 化学名（命名法）又は本質

Ethyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z) -icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名：EPA-E

エイコサペンタエン酸エチルエステル

イコサペンタエン酸エチル

eicosapentaenoic acid ethyl ester

治験番号：MND-2119

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明な液で、僅かに特異なおいがある。

(2) 溶解性

エタノール（99.5）、酢酸（100）、ヘキサンと混和する。水又はエチレングリコールにはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料無し

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

沸点は 1 mmHg で 177～178℃であった。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料無し

(6) 分配係数

該当資料無し

(7) その他の主な示性値

屈折率 (n_D^{20}) : 1.481～1.491

比重 (d_4^{20}) : 0.905～0.915

酸価 : 0.5以下

ヨウ素価 : 365～395 ただし本品20mgをとり、試験を行う。

けん化価 : 165～175

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 (3 ロット)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃	36箇月	窒素置換気密容器	規格内

試験項目：性状、酸価、ヨウ素価、過酸化物価、トコフェロール含量、定量

(2) 加速試験 (3 ロット)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃、75%RH	6箇月	窒素置換気密容器	規格内

試験項目：性状、確認試験 (IR)、酸価、ヨウ素価、重金属、過酸化物価、類縁物質 (GC)、トコフェロール含量、定量

(3) 苛酷試験 (各 1 ロット)

保存条件		保存期間	保存形態	結果
温度	50℃	3箇月	窒素置換気密容器	規格内
湿度	室温、75%RH	7日	無包装	1日で過酸化物価が規格値 (2 mEq/kg 以下) 以上となったが、その他の項目では規格内であった。
光	120万lx・hr以上	12.5日	窒素置換気密容器 (曝光)	規格内
			窒素置換気密容器 (遮光) a)	規格内

a) アルミホイルで覆った。

試験項目：性状、確認試験 (IR)、酸価、ヨウ素価、過酸化物価、類縁物質 (GC)、トコフェロール含量、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「イコサペント酸エチル」の確認試験及び定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エパデール EM カプセル 2g
性状	微黄色～淡黄色透明（軟カプセル剤）
外形	直径約 6 mm の球形

(3) 識別コード

表示部位：スティック包装

表示内容：MO20J

(4) 製剤の物性

製剤均一性：日局 医薬品各条 イコサペント酸エチルカプセルに従い質量偏差試験を行うとき、適合する。

崩壊試験：日局 医薬品各条 イコサペント酸エチルカプセルに従い試験を行うとき、適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エパデール EM カプセル 2g
有効成分	1 包中 日局 イコサペント酸エチル 2 g
添加剤	内 容 物：トコフェロール、大豆レシチン、ポリソルベート 80、 ポリオキシシル 35 ヒマシ油 カプセル：ゼラチン、濃グリセリン、トレハロース水和物、 D-ソルビトール液、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン

(2) 電解質等の濃度

該当資料無し

(3) 熱量

該当資料無し

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

不純物	6,9,12,15-octadecatetraenoic acid (C _{18:4} ω3) ethyl ester	ODTA-E
	8,11,14,17-eicosatetraenoic acid (C _{20:4} ω3) ethyl ester	ETA-E
	5,8,11,14-eicosatetraenoic acid (C _{20:4} ω6) ethyl ester	AA-E

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 a)	25°C/60%RH	アルミ スティック包装	36箇月	規格内
加速試験 a)	40°C/75%RH	アルミ スティック包装	6箇月	規格内
苛酷試験 (温度) b)	50°C	アルミ スティック包装	3箇月	3箇月でカプセル同士が固着
	40°C	無包装 ガラス製容器 (気密)	3箇月	性状変化 (2箇月以降規格の 範囲外)、過酸化物価の上昇 (3箇月で規格の範囲外)
苛酷試験 (湿度) b)	25°C/75%RH	無包装 ガラス製容器 (開放)	3箇月	性状変化 (1箇月以降規格の 範囲外)、過酸化物価の上昇 (2箇月以降規格の範囲外)
苛酷試験 (光) b)	25°C /60%RH、 5000 lx c)	無包装 シャーレ (曝光)	10日 e)	規格内
		無包装 シャーレ (遮光) d)		規格内

a) 試験項目：性状、確認試験、過酸化物、製剤均一性、崩壊性、定量

b) 試験項目：性状、過酸化物、崩壊性、定量

c) D65 ランプ

d) アルミホイルで覆った。

e) 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 包装

スティック包装：56包、280包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

スティック包装：ポリエチレン・アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート

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

4. 効能又は効果 高脂血症

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 適用の前に十分な検査を実施し、高脂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。
--

[解説]

本剤の特性及び適応が慢性疾患であることを考慮し設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量 イコサペント酸エチルとして、通常、成人には1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回4g、1日1回まで増量できる。
--

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用法の設定根拠

① 投与回数

健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相単回・反復投与試験（N12試験）²⁾の結果、本剤2gの1日1回（2g/日）11日間反復投与時には、エパデールS 0.9gの1日2回（1.8g/日）投与時と同等又はそれ以上の血漿中EPA濃度が得られることが示されたことから、1日1回の投与回数にて、高TG血症患者を対象とした国内前期第Ⅱ相試験（H21試験）³⁾、国内第Ⅲ相試験（H31試験）⁴⁾及び国内第Ⅲ相長期投与試験（H41試験）⁵⁾を実施した。その結果、いずれの試験においても、本剤の投与量に応じた血清TG低下作用が認められ、安全性に関する特筆すべき問題は認められなかった。

以上より、高TG血症に対する本剤の投与回数は、1日1回とした。

② 食事の影響

健康成人男性を対象としたN12試験²⁾の結果、本剤2g又は4gを食事なしの条件下で投与した時の血漿中EPA濃度のC_{max}は、食事ありの条件で投与した時の0.66～0.70倍、AUC_{0-72hr}は、0.72～0.74倍であった。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。

健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相単回投与試験（N11試験）⁶⁾の結果、エパデールS 1.8g又は3.6gを食事なしの条件下で投与した時の血漿中EPA濃度のC_{max}は、食事ありの条件の0.07～0.15倍、AUC_{0-72hr}は、0.10倍～0.15倍であり、食事ありの条件と食事なしの条件で大きく異なっていた。これに対し、承認用量ではないものの、本剤1.8g又は3.6gを食事なしの条件下で投与した時の血漿中EPA濃度のC_{max}は食事ありの0.58～0.94倍、AUC_{0-72hr}は0.66倍～

1.09 倍であった。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。以上、本剤の 2g 及び 4g における食事の影響について、食事なしの条件で投与した時の血漿中 EPA 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-72hr} は食事ありの条件で投与した時の 0.7 倍程度であり、本剤は、エパデールに比し、食事の影響を受けにくいと考えられた。一方、本剤の高 TG 血症患者を対象とした検証試験は食直後投与であるエパデールを対照薬として設定する必要があったことから、高 TG 血症患者を対象とした H21 試験³⁾、H31 試験⁴⁾ 及び H41 試験⁵⁾ の本剤の用法は、すべて朝食直後投与とした。その結果、いずれの試験においても、食直後投与の安全性について、特筆すべき問題は認められなかった。以上より、本剤の用法は、食直後に限定した。

注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900 で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900mg を 1 日 2 回又は 1 回 600mg を 1 日 3 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1 回 900mg、1 日 3 回まで増量できる。」である。

2) 用量の設定根拠

健康成人男性を対象とした N12 試験²⁾ の結果、本剤 2g/日以上用量で、エパデール 1.8g/日と同等又はそれ以上の血漿中 EPA 濃度が得られると考えられた。

高 TG 血症患者を対象とした H21 試験³⁾ では、プラセボ群、本剤 1g/日群、2g/日群及び 4g/日群の終了時における投与前からの血清 TG 変化率(平均値)は、それぞれ-5.59%、-3.10%、-18.70% 及び-29.10%であり、本剤 2g/日群及び 4g/日群ではエパデールの通常用量 1.8g/日 (0.9g を 1 日 2 回)における血清 TG 変化率(平均値) -12.62%⁷⁾ と同等もしくはそれ以上であった。また、本剤の血清 TG 変化率については、統計学的に有意な用量反応関係が認められた ($p < 0.001$ 、重回帰分析)。以上、H21 試験³⁾ の結果から、高 TG 血症に対する本剤の用量として、2g/日又は 4g/日が適切と考えられた。

臨床用量の検証を目的として実施した H31 試験⁴⁾ の結果、本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群の比較においては、共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、それぞれ-9.91% [-13.68%, -6.14%] 及び-9.48% [-13.25%, -5.71%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-0.42% [-5.76%, 4.91%] であった。投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値 (7%) を下回ったため、本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性が検証された。また、閉検定手順に従い実施した本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の比較においては、共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、それぞれ-9.93% [-13.36%, -6.50%] 及び-15.67% [-19.10%, -12.24%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-5.74% [-10.59%, -0.89%] であったことから、本剤 4g/日群の本剤 2g 群に対する優越性が検証された ($p = 0.021$)。以上、H31 試験⁴⁾ の結果から、本剤 2g/日群のエパデール通常用量 1.8g/日群に対する非劣性が検証されたことから本剤の通常用量として 2g/日が、本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性が検証されたことから、増量用量として 4g/日が適切と考えられた。更に、長期投与時の有効性の検討を目的として実施した H41 試験⁵⁾ の結果、本剤 2g/日群及び 4g/日群のいずれにおいても、投与 4 週後から血清 TG の低下が認められ、投与 52 週後まで血清 TG 低下作用の持続が認められた。

安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、特別な患者集団及び状況下における安全性を検討し、いずれの試験においても、本剤 2g/日群及び 4g/日群ともに、特筆すべき問題は認められず、H31 試験⁴⁾ においては、本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群、及び本剤 4g/日群とエパデール 2.7g/日群の安全性は、それぞれ大きく異ならなかった。また、エパデールの添付文書において注意喚起している出血及び肝機能障害のリスク、並びに抗凝固薬又は血小板凝集を抑制する薬剤との併用時のリスクは、本剤 2g/日群及び 4g/日群ともに、エパデー

ルにおけるリスクを超えるものではないと考えた。
 以上より、高 TG 血症に対する本剤の臨床推奨用量は、通常用量として 2g/日、増量用量として 4g/日とすることが適切と考えた。

注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1: 臨床試験一覧

試験番号 (実施 国) 資料区分	開発の フェーズ	試験の目的	治験デザイン	対象 被験者数 (投与例数)	用法及び用量 服薬期間
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験					
MND2119 N11 試験 (日本) 評価資料	第 I 相	薬物動態 安全性	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 II 期 BIBD ^{a)} 試験	健康成人男性 36例 (1.8g/日群： 24例、3.6g/日 群：12例) ^{b)}	本剤又はエパデール S600： 1 回 1.8g 又は 3.6g を、朝 空腹時又は朝食直後、第 I 期及び第 II 期にそれぞれ単 回経口投与
MND2119 N12 試験 (日本) 評価資料	第 I 相	薬物動態 安全性	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 II 期 クロ ス オーバー試験 (単回投与)・ 実薬対照並行 群間比較試験 (反復投与)	健康成人男性 ・単回投与：32 例 (各用量8例) ・反復投与：40例 (各群8例)	・単回投与 本剤： 1回0.5g、1g、2g又は4gを、 朝空腹時又は朝食直後、 第 I 期及び第 II 期にそれ ぞれ単回経口投与 ・反復投与 本剤： 1回0.5g、1g、2g又は4gを 1日1回朝食直後に11日間 経口投与 エパデール S900： 1回900mgを1日2回朝夕 食直後に11日間経口投与

表 V-1 : 臨床試験一覧 (続き)

試験番号 (実施国) 資料区分	開発の フェーズ	試験の目的	治験デザイン	対象 被験者数 (投与例数)	用法及び用量 服薬期間
比較対照試験					
MND2119 H21 試験 (日本) 評価資料	前期 第Ⅱ相	有効性 安全性	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 ^{o)} 85例 (1g/日群22例、 他各群21例)	本剤： 1回1g、2g又は4gを1日1回朝食直後に12週間経口投与 プラセボ： 1日1回朝食直後に12週間経口投与
MND2119 H31 試験 (日本) 評価資料	第Ⅲ相	有効性 安全性	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 ^{o)} 580 例 (各群145例)	本剤： 1回2g又は4gを1日1回朝食直後に12週間経口投与 エパデールカプセル 300： 1回900mgを1日2回朝夕食直後又は1日3回毎食直後に12週間経口投与
非対照試験					
MND2119 H41 試験 (日本) 評価資料	第Ⅲ相	安全性 有効性	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 ^{o)} 122 例 (各群 61 例)	本剤： 1回2g又は4gを1日1回朝食直後に52週間経口投与

- a) 釣合い型不完備ブロック計画 (Balanced Incomplete Block Design)。用量 (1.8g、3.6g) ごとに、製剤 (本剤、エパデール S600) 及び食事 (あり、なし) の条件を投与順 (I 期、II 期) も考慮し 12 パターン組み合わせた。1.8g/日群では 12 パターンを 2 ブロック、3.6g/日群では 12 パターンを 1 ブロック割り付けた。
- b) 評価においては、各条件における I 期及び II 期の延べ投与例数で評価した。
- c) 空腹時の血清 TG 値が 150mg/dL 以上 500mg/dL 未満であり、生活習慣の改善指導を受けている患者を対象とした。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相単回投与試験 (MND2119N11 試験) ⁶⁾

表 V-2 : 国内第 I 相単回投与試験 (MND2119N11 試験) の概要

目的	健康成人男性を対象とし、本剤を単回経口投与した時の薬物動態プロファイル、忍容性及び安全性について、エパデール S600 (以下、エパデール S) を対照として用量ごと食事の有無ごとに検討する。
試験デザイン	単一施設、ランダム化、非盲検、II 期 BIBD 単回投与試験
対象	健康成人男性 : 第 I 期及び第 II 期でそれぞれ 36 例 (本剤及びエパデール S の 1.8g/日群 : 各 12 例、本剤及びエパデール S の 3.6g/日群 : 各 6 例)
主な選択基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の男性 (2) スクリーニング検査時及び入院日の体重が 55.0kg 以上 77.0kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
主な除外基準	(1) 出血している者又は血管や内臓等に障害箇所を有し出血する可能性がある者 (2) スクリーニング検査時の血漿中 EPA 濃度が 10 μ g/mL 以下又は 60 μ g/mL 以上の者 (3) 入院日又はその前日に医療用医薬品又は一般用医薬品を使用した者 (4) 入院日又はその前日に飲酒した者、サプリメント (除外基準 (5) に規定するものを除く) 又は過度のカフェインを摂取した者 (5) 入院日前日に下記に該当するものを過剰に摂取した者 ・魚介類、海藻類 ・魚介類を原料とする食物 (かまぼこ、ちくわ、さつまあげ、つみれ、はんぺん、魚肉ハム・ソーセージ等) ・EPA や DHA を含むと明示されている飲食物 (サプリメント、健康食品、清涼飲料水、ガム等) (6) 尿中乱用薬物検査、感染症・ウイルス検査、アルコール検査 (呼気) の結果が陽性の者 (7) 喫煙者 (これまで合計 100 本以上又は 6 ヶ月以上たばこを吸っている者で、過去 1 ヶ月間にたばこを吸っている者) (8) 薬剤アレルギーの既往歴、EPA-E に対して過敏症の既往のある者 等
試験方法	[用法及び用量] (1) 食事なしの場合 EPA-E として、本剤又はエパデール S を 1.8g 又は 3.6g を朝空腹時に水 200mL を用いて単回経口投与した。 (2) 食事ありの場合 EPA-E として、本剤又はエパデール S を 1.8g 又は 3.6g を朝食直後に水 200mL を用いて単回経口投与した。 なお、治験薬を完全に飲み込むことが出来なかった場合には、必要に応じて水を増量した。

<p>評価項目</p>	<p><薬物動態> (1) 血漿中EPA濃度推移及びその薬物動態パラメータ (C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr}、$AUC_{0-\infty}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$) (2) 血漿中DPA、DHA、AA濃度推移及びEPA/AA比の推移 <安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図</p>
<p>解析計画</p>	<p><薬物動態> 薬物動態解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、少なくとも1時点の血漿中EPA濃度データがある被験者 以下の薬物動態の解析を実施した。 (1) 血漿中EPA濃度推移及びその薬物動態パラメータ 1) 血漿中EPA濃度について、用量ごと食事の有無ごとに、本剤及びエパデールS投与時の各測定時点の要約統計量を算出した。 2) 血漿中EPA濃度について、用量ごと食事の有無ごと製剤ごとに薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 3) 血漿中EPA濃度のAUC_{0-72hr}について、製剤と食事を要因とした交互作用項を含む2元配置分散分析を、用量ごとに行った。3要因（製剤、食事、用量）の組み合わせ条件ごとのAUC_{0-72hr}の点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。 (2) 血漿中DPA、DHA、AA濃度推移及びEPA/AA比の推移については、組み合わせ条件ごとに各測定時点の要約統計量を算出した。また、用量ごと食事の有無ごとに製剤ごとの時間推移のプロットを作成した。 <安全性> 安全性解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 以下の安全性の解析を実施した。 有害事象の集計はMedDRA/J Ver.17.1の基本語を用いて行った。 治験薬投与開始後から第Ⅱ期の投与後 3 日までの有害事象について、発現頻度の算出もしくは一覧表を作成した。副作用については、有害事象に準じた解析を行い、その他の項目については、各測定時点の要約統計量の算出又は集計を行った。</p>

<薬物動態>

薬物動態の結果は、「V.3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

<安全性>

① 有害事象

各用量における有害事象全体の延べ発現例数（食事なし/ありの延べ発現例数）は、本剤及びエパデール S の 1.8g/日群でいずれも 3 例（1 例/2 例）であった。本剤及びエパデール S の 3.6g/日群では、それぞれ 3 例（1 例/2 例）及び 2 例（1 例/1 例）であった。

各用量における副作用全体の延べ発現例数（食事なし/ありの延べ発現例数）は、本剤及びエパデール S の 1.8g/日群で、それぞれ 3 例（1 例/2 例）及び 1 例（0 例/1 例）であった。本剤及びエパデール S の 3.6g/日群では、それぞれ 1 例（1 例/0 例）及び 1 例（0 例/1 例）であった。

いずれかの用量で延べ 2 例以上に認められた有害事象は、血中尿酸増加、血中クレアチンホスホ

キナーゼ増加及び血中ビリルビン増加であった。これらの各薬剤及び食事の条件における発現例は、いずれも1例以下であった。本剤1.8g/日群における血中尿酸増加及び血中ビリルビン増加は、同一被験者において食事の有無の両条件で認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、血中尿酸増加及び血中ビリルビン増加は、いずれも副作用と判断された。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

② 臨床検査

個々に有害事象と判断された検査値異常が幾つか認められたものの、いずれの検査項目においても平均値及び中央値は基準値範囲内で、臨床的に大きく変化した検査項目はなかった。

③ バイタルサイン、身体所見及び心電図

体温、座位血圧、脈拍数に臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

標準12誘導心電図は、本剤、エパデールSいずれの投与群においても、QTcB、QTcF間隔は最大値でも450msec以下であり、また、投与前日からの変化量については、最大値でも30msec以下であった。

注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回4g、1日1回まで増量できる。」である。

エパデールS300、エパデールS600、エパデールS900で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回900mgを1日2回又は1回600mgを1日3回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg、1日3回まで増量できる。」である。

2) 国内第 I 相単回・反復投与試験 (MND2119N12 試験) ²⁾

表 V-3 : 国内第 I 相単回・反復投与試験 (MND2119N12 試験) の概要

目的	健康成人男性を対象とし、本剤を単回経口投与した時の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を用量ごと食事の有無ごとに検討する。また、本剤を反復投与した時の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性について、エパデール S900 (以下、エパデール S) を対照として検討する。
試験デザイン	単一施設、ランダム化、非盲検、単回・反復投与試験 (単回投与の結果から反復投与への移行判断を行った)
対象	健康成人男性 : 72 例 <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与 : 32 例 (本剤 0.5g/日、1g/日、2g/日及び 4g/日の各群 8 例) ・反復投与 : 40 例 (本剤 0.5g/日、1g/日、2g/日、4g/日及びエパデール S 1.8g/日の各群 8 例)
主な選択基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の男性 (4) スクリーニング検査時及び入院日の体重が 55.0kg 以上 77.0kg 以下で、BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者
主な除外基準	(1) 出血している者 (血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) 又は血管や内臓等に障害箇所を有し出血する可能性がある者 (2) スクリーニング検査時の血漿中 EPA 濃度が 10 μ g/mL 以下又は 60 μ g/mL 以上の者 (3) 初回の治験薬投与前 7 日以内に医療用医薬品又は一般用医薬品を使用した者 (4) 入院日又はその前日に飲酒した者、サプリメント又は過度のカフェインを摂取した者 (5) 入院日前日に下記に該当するものを通常量を超えて過剰に摂取した者 <ul style="list-style-type: none"> ・魚介類、海藻類 ・魚介類を原料とする食物 (かまぼこ、ちくわ、さつまあげ、つみれ、はんぺん、魚肉ハム・ソーセージ等) ・EPA や DHA を含むと明示されている飲食物 (サプリメント、健康食品、清涼飲料水、ガム等) (6) 尿中乱用薬物検査、感染症・ウイルス検査、アルコール検査 (呼気) の結果が陽性の者 (7) 薬物中毒、アルコール中毒の症状のある者又は既往歴がある者 (8) 喫煙者 (これまで合計 100 本以上又は 6 ヶ月以上たばこを吸っている者で、同意取得日前 1 ヶ月間にたばこを吸っている者) (9) 薬剤アレルギーの既往歴、EPA-E、大豆またはゼラチンに対して過敏症の既往のある者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	[用法及び用量] <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与 食事なし及び食事ありの 2 期 (第 I 期、第 II 期) クロスオーバーで本剤を投与した。第 I 期及び第 II 期で同一の用量を投与した。 (1) 食事なしの場合 本剤を EPA-E として、0.5g、1g、2g 又は 4g を朝空腹時に水 200mL を用いて単回経口投与した。 (2) 食事ありの場合 本剤を EPA-E として、0.5g、1g、2g 又は 4g を朝食直後に水 200mL を用いて単回

	<p>経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・反復投与 (1) 本剤 EPA-Eとして、0.5g、1g、2g又は4gを1日1回、朝食直後に水200mLを用いて11日間反復経口投与した。 (2) エパデールS EPA-Eとして、1回900mgを1日2回朝夕、食直後に水200mLを用いて11日間反復経口投与した。
評価項目	<p><薬物動態></p> <ul style="list-style-type: none"> ・単回投与 (1) 血漿中EPA濃度推移及びその薬物動態パラメータ (C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr}、$AUC_{0-\infty}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$) (2) 血漿中DPA、DHA、AA濃度推移及びEPA/AA比の推移 ・反復投与 (1) 血漿中EPA濃度推移及びその薬物動態パラメータ (C_{max}、C_{24hr}、$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$、AUC_{0-24hr}、T_{max}、$t_{1/2}$) (2) 血漿中DPA、DHA、AA濃度推移及びEPA/AA比の推移 <p><安全性></p> <p>有害事象、体重（反復投与のみ）臨床検査、バイタルサイン、標準12誘導心電図</p>
解析計画	<p><薬物動態></p> <p>薬物動態解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、少なくとも1時点の血漿中EPA濃度データがある被験者 <p>以下の薬物動態の解析を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 血漿中EPA濃度推移及びその薬物動態パラメータ <ol style="list-style-type: none"> 1) 血漿中EPA濃度について、単回投与では用量ごと食事の有無ごと、反復投与では薬剤ごと、用量ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに、時間推移のプロットを作成した。 2) 血漿中EPA濃度について、単回投与では用量ごと食事の有無ごと、反復投与では薬剤ごと、用量ごとに薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 3) 単回投与の血漿中EPA濃度のAUC_{0-72hr}及びC_{max}について、用量ごとに分散分析を行い、空腹時投与及び食直後投与での平均値の差及びその両側95%信頼区間を算出した。 (2) 血漿中DPA、DHA、AA濃度推移及びEPA/AA比の推移については、単回投与では用量ごと食事の有無ごと、反復投与では薬剤ごと用量ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに、時間推移のプロットを作成した。 <p><安全性></p> <p>安全性解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 <p>以下の安全性の解析を実施した。</p> <p>有害事象の集計はMedDRA/J Ver.18.0の基本語を用いて行った。</p> <p>単回投与の治験薬投与開始後からフォローアップ期終了までの有害事象及び反復投与の治験薬投与期及び後観察期の有害事象について、発現頻度の算出もしくは一覧表を作成した。副作用については、有害事象に準じた解析を行い、その他の項目については、各測定時点の要約統計量の算出又は集計を行った。</p>

<薬物動態>

薬物動態の結果は、「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度、(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

<安全性>

① 有害事象

(i) 単回投与

有害事象の発現率は、本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ 25.0% (2/8 例)、37.5% (3/8 例)、50.0% (4/8 例) 及び 25.0% (2/8 例) であった。また、有害事象発現例における食事の有無の内訳は、本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、食事なし/ありの順に、それぞれ 1 例/2 例、3 例/1 例、3 例/2 例及び 2 例/1 例であった (各用量において 1 例は同一被験者)。

いずれかの用量で 2 例以上に発現した有害事象 (本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群における発現例数) は、頭痛 [0 例、1 例 (食事なし)、2 例 (食事なし 2 例/あり 1 例、うち 1 例は同一被験者)、0 例] 及び血管穿刺部位内出血 [0 例、0 例、2 例 (食事なし 1 例/あり 1 例)、0 例] であった。

副作用の発現率は、本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ 12.5% (1/8 例)、37.5% (3/8 例)、25.0% (2/8 例) 及び 0% (0/8 例) であった。また、副作用発現例における食事の有無の内訳は、本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、食事なし/ありの順に、それぞれ 0 例/1 例、2 例/1 例、1 例/1 例及び 0 例/0 例であった。いずれかの用量で 2 例以上に発現した副作用 (本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群における発現例数) は、血管穿刺部位内出血 [0 例、0 例、2 例 (食事なし 1 例/あり 1 例)、0 例] であった。

重篤な有害事象は、本剤 0.5g/日群 (食事なし) の 1 例 (尿路結石) に認められ、また、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 4g/日群 (食事なし) の 1 例 (血管穿刺部位疼痛) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重度の有害事象は認められなかった。

(ii) 反復投与

有害事象の発現率は、本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ 37.5% (3/8 例)、50.0% (4/8 例)、62.5% (5/8 例) 及び 62.5% (5/8 例) であり、エパデール S 1.8g/日群では 50.0% (4/8 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象 (本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群、4g/日群及びエパデール S 1.8g/日群における発現例数) は、下痢 (0 例、1 例、2 例、0 例、1 例) 及び血管穿刺部位内出血 (0 例、2 例、1 例、3 例、2 例) であった。これらはいずれも副作用であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用も同様であった。副作用の発現率は、本剤 0.5g/日群、1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ 25.0% (2/8 例)、50.0% (4/8 例)、62.5% (5/8 例) 及び 50.0% (4/8 例) であり、エパデール S 1.8g/日群では 50.0% (4/8 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5g/日群の 1 例に蕁麻疹、本剤 2g/日群の 1 例に下痢、頭痛、動悸、ほてり、口渇、四肢痛、上腹部痛及び冷汗が発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された。死亡例、重篤な有害事象及び重度の有害事象は認められなかった。

② 臨床検査値

臨床検査値の変動に食事の有無や用量による一定の傾向やエパデール S との明確な差違は認められず、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

③ バイタルサイン、身体所見及び心電図

バイタルサイン、標準 12 誘導心電図及び体重について臨床的に問題となる変動は認められなかった。治験薬投与後に QTcB 間隔の変化量が 30msec を超えた反復投与の本剤 2g/日群の 1 例において心臓障害 (MedDRA/J Ver.18.0、SOC 分類) に関する有害事象「動悸」が認められたが、軽度であり、無処置にて回復した。

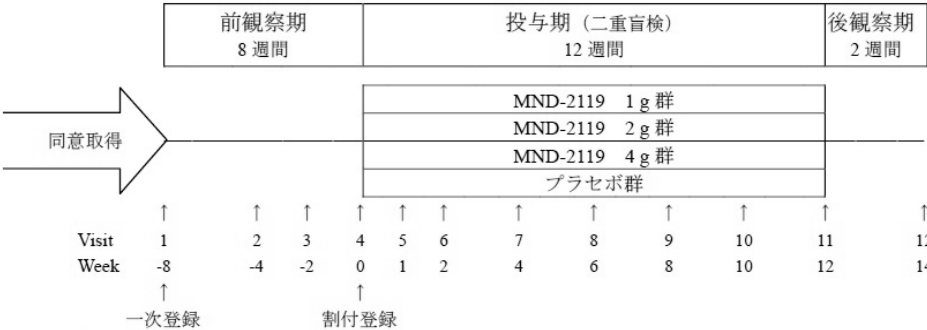
注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内前期第Ⅱ相試験 (MND2119H21 試験) ³⁾

表 V-4 : 国内前期第Ⅱ相試験 (MND2119H21 試験) の概要

目的	高 TG 血症患者における本剤の有効性及び安全性を探索的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	高 TG 血症患者 : 85 例 (プラセボ群 : 21 例、本剤 1g/日群 : 22 例、2g/日群 : 21 例、4g/日群 : 21 例)
主な選択基準	(1) 脂質異常症又はそれに準ずる状態に対する治療として生活習慣の改善指導を受けている患者 (2) 同意取得時に20歳以上75歳未満である患者 (3) 血清TG値 (空腹時) が150mg/dL以上500mg/dL未満の患者
主な除外基準	(1) 狭心症あるいは心筋梗塞の既往歴又は合併がある患者 (2) 経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術を受けたことがある患者 (3) 家族性LPL欠損症、アポリポ蛋白C-II (アポC-II) 欠損症、家族性Ⅲ型高脂血症の患者 (4) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、先端肥大症、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、全身性エリテマトーデス、骨髄腫、NASHを合併している患者 (5) 薬剤 (副腎皮質ホルモン、β遮断薬、経口避妊薬、インターフェロン、レチノイド、利尿薬等) に起因する高脂血症の患者 (6) アルコール依存、乱用の既往歴又は合併がある患者、あるいは高脂血症の主な原因がアルコールと推測される患者 (7) 大動脈瘤を合併している患者、あるいは6ヵ月以内に大動脈瘤切除術を受けた患者 (8) 血圧がコントロールできない高血圧患者 (収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上) (9) 膵炎の既往歴又は合併がある患者 (10) 1型糖尿病又はインスリン治療を要する2型糖尿病を合併している患者 (11) 6ヵ月以内に出血に関連する以下の所見が認められた患者 ・ 临床上問題のある出血性の疾患 (脳出血、血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) の既往歴又は合併 ・ 临床上問題のある出血傾向 (過多月経、頻回な鼻出血等) ・ 重度の外傷の既往歴又は合併 ・ 輸血を必要とするような手術を実施 等

禁止する治療法及び許容する治療法	<p>[併用禁止薬] 前観察期から後観察期まで併用を禁止する治療薬：本治験以外の治験薬 前観察期及び投与期に併用を禁止する治療薬： 高脂血症治療薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウムは条件付きで併用を許容）、インスリン、エストロゲン、副腎皮質ホルモン（全身投与用）、レチノイド（外用剤を除く）、サイアザイド、β遮断薬（ISA⁻）、インターフェロン</p> <p>[条件付きで併用を許容する薬] 前観察期及び投与期に1日処方量の変更、薬剤の追加及び変更がない限り以下の薬剤の併用を許容した。 プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、糖尿病治療薬</p>
試験方法	<p>[用法及び用量] プラセボ群：1日1回、朝食直後に12週間経口投与 本剤1g/日群：1日1回1g、朝食直後に12週間経口投与 本剤2g/日群：1日1回2g、朝食直後に12週間経口投与 本剤4g/日群：1日1回4g、朝食直後に12週間経口投与</p>
投与スケジュール	<p>[治験参加期間] 22週間（前観察期8週間、投与期12週間、後観察期2週間）</p>  <p>The diagram illustrates the study schedule. It is divided into three main phases: a pre-observation period of 8 weeks, a treatment period of 12 weeks (double-blind), and a post-observation period of 2 weeks. An arrow labeled '同意取得' (Informed Consent) points to the start of the study at Visit 1 (Week -8). Below the phases, a timeline shows '一次登録' (Primary Registration) at Week -8 and '割付登録' (Randomization) at Week 0. The treatment groups are MND-2119 1g, MND-2119 2g, MND-2119 4g, and Placebo. The timeline includes visits from 1 to 12 and weeks from -8 to 14.</p>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：投与終了時^{a)}における投与前値^{b)}からの血清TG変化率 副次評価項目： 投与終了時^{a)}における投与前値^{b)}からの血清TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C変化率</p> <p>a) Visit 10 (Week 10) 及びVisit 11 (Week 12) の測定値の平均値（中止例の場合は評価可能な最終2時点の測定値の平均値を用いた。最終2時点の間隔が20日間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値を用いた。治験薬投与後に1時点の測定値しかない場合は、その時点の測定値を用いた。） b) Visit 2 (Week -4)、Visit 3 (Week -2) 及びVisit 4 (Week 0) の測定値の平均値</p>
安全性評価項目	<p>主要評価項目：投与開始日以降の有害事象 副次評価項目：投与開始日以降の副作用</p>
解析計画	<p><有効性> 有効性の解析に用いる解析対象集団はFAS及びPPSとした。 FASは、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p>

<p>(1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、血清TG変化率が算出可能な被験者</p> <p>PPSは、FASに含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p> <p>(1) 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 (2) 投与期に、禁止する治療法及び許容する治療法に抵触していない被験者 (3) 血清TG値について、Visit 10 (Week 10) 以降、2時点の平均が得られる被験者 (4) Visit 10 (Week 10) 以降の2時点のいずれも来院前の飲酒及び飲食規定に抵触していない被験者 (5) 治験薬投与日数が63日以上 of 被験者</p> <p>以下の有効性の解析を実施した。</p> <p>主要評価項目の解析： 投与群ごとに、血清TG変化率の平均値及びその両側95%信頼区間を算出した。 また、血清TG変化率に関してプラセボ群と本剤各投与群の比較及び本剤の用量反応関係の検討を行った。</p> <p>副次評価項目の解析： 投与群ごとに、血清TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C変化率の平均値及びその両側95%信頼区間を算出した。</p> <p><安全性></p> <p>安全性解析対象集団は、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p> <p>(1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、安全性の評価に関するデータが一つでもある被験者</p> <p>以下の安全性の解析を実施した。</p> <p>有害事象の集計はMedDRA/J Ver.19.0の基本語を用いて行った。</p> <p>主要評価項目の解析：投与群ごとに、投与開始日以降の有害事象の発現率を算出した。 副次評価項目の解析：投与群ごとに、投与開始日以降の副作用の発現率を算出した。</p>

<有効性>

主要評価項目

① 投与終了時における投与前値からの血清 TG 変化率

FAS において投与終了時の共分散分析に基づいた血清 TG 変化率の調整済み平均値 [両側 95% 信頼区間] は、プラセボ群、本剤 1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ-5.64% [-15.17%, 3.90%]、-3.93% [-13.28%, 5.41%]、-18.93% [-28.47%, -9.39%] 及び-27.96% [-37.54%, -18.38%] であった。本剤 4g/日群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.002$)。PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 V-5 : 投与終了時の血清 TG 変化率 (FAS)

血清 TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	258.5	61.3	181	252.0	400
	本剤1g/日群	22	248.8	56.1	162	231.5	345
	本剤2g/日群	21	256.3	76.8	163	242.7	468
	本剤4g/日群	21	273.0	94.5	154	238.0	486
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	237.4	66.1	126	239.5	364
	本剤1g/日群	22	242.1	85.9	124	236.5	453
	本剤2g/日群	21	204.8	71.1	109	181.0	357
	本剤4g/日群	21	185.7	59.9	74	176.5	321
変化率 (%) (終了時)	プラセボ群	21	-5.59	27.02	-60.1	-7.24	51.2
	本剤1g/日群	22	-3.10	22.25	-45.0	-9.10	35.4
	本剤2g/日群	21	-18.70	20.56	-59.0	-17.40	11.1
	本剤4g/日群	21	-29.10	20.07	-63.7	-29.77	14.9

共分散分析										
血清 TG 変化率 (%) (終了 時)	投与群	調整済み 平均値 ^{a)}	標準 偏差	両側 95%信頼区間		群間差 ^{b)}	両側 95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t 値	p 値
	プラセボ群	-5.64	4.79	-15.17	3.90					
	本剤1g/日群	-3.93	4.69	-13.28	5.41	1.70	-11.65	15.05	0.25	0.800
	本剤2g/日群	-18.93	4.79	-28.47	-9.39	-13.29	-26.78	0.20	-1.96	0.053
	本剤4g/日群	-27.96	4.81	-37.54	-18.38	-22.33	-35.85	-8.80	-3.29	0.002

a) 血清 TG (投与前) で調整した平均値

b) 本剤各群ープラセボ群

② 血清 TG 変化率の重回帰分析

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について重回帰分析を行った結果、投与量に対する偏回帰係数の推定値 [両側 95%信頼区間] は-6.28% [-9.51%, -3.05%] であり統計学的に有意な用量反応関係が認められた (重回帰分析、 $p<0.001$)。PPS においても FAS と同様の結果であった。

副次評価項目

① 投与終了時における投与前値からの血清 TC 変化率 (FAS)

共分散分析に基づいた血清 TC 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、プラセボ群で 3.49% [-0.20%, 7.19%]、本剤 1g/日群で 1.47% [-2.14%, 5.07%]、2g/日群で -1.45% [-5.14%, 2.24%] 及び 4g 群/日で -4.43% [-8.13%, -0.73%] であった。本剤 4g/日群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.004$)。

② 投与終了時における投与前値からの血清 LDL-C (直接法) 変化率 (FAS)

共分散分析に基づいた血清 LDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、プラセボ群で 2.86% [-2.50%, 8.21%]、本剤 1g/日群で 0.57% [-4.64%, 5.78%]、2g/日群で 0.16% [-5.17%, 5.49%] 及び 4g/日群で -1.58% [-6.92%, 3.75%] であった。

③ 投与終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率 (FAS)

共分散分析に基づいた血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、プラセボ群で 5.61% [1.83%, 9.39%]、本剤 1g/日群で 2.18% [-1.47%, 5.83%]、2g/日群で 1.97% [-1.80%, 5.73%] 及び 4g/日群で 0.72% [-3.02%, 4.46%] であった。

④ 投与終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率 (FAS)

共分散分析に基づいた血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、プラセボ群で 3.02% [-1.74%, 7.78%]、本剤 1g/日群で 1.32% [-3.30%, 5.93%]、2g/日群で -2.02% [-6.74%, 2.71%] 及び 4g/日群で -5.57% [-10.31%, -0.83%] であった。本剤 4g/日群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.013$)。

<安全性>

有害事象の発現率は、プラセボ群、本剤 1g/日群、2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ 42.9% (9/21 例)、40.9% (9/22 例)、42.9% (9/21 例) 及び 47.6% (10/21 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象 (プラセボ群、本剤 1g/日群、2g/日群及び 4g/日群における発現例数) は、鼻咽頭炎 (4 例、3 例、2 例、5 例)、上気道感染 (2 例、0 例、0 例、0 例)、頭痛 (0 例、1 例、2 例、0 例) 及び腹部膨満 (0 例、0 例、2 例、0 例) であった。

副作用の発現率は、本剤 2g/日群で 4.8% (1/21 例)、4g/日群で 9.5% (2/21 例) で、その副作用は本剤 2g/日群で腹部膨満、4g/日群で 2 型糖尿病、びらん性胃炎 (各 1 例) であった。その他の群において副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 1g/日群で 1 例に糖尿病が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象、重度の有害事象及び出血関連の有害事象は認められなかった。

注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (MND2119H31 試験) ⁴⁾

表 V-6 : 国内第Ⅲ相試験 (MND2119H31 試験) の概要

目的	高 TG 血症患者における本剤の有効性の検証及び安全性の検討をエパデールカプセル 300 (以下、エパデール) を対照に行う。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 (ダブルダミー法)
対象	高 TG 血症患者 : 580 例 (本剤 2g/日群 : 145 例、本剤 4g/日群 : 145 例、エパデール 1.8g/日群 : 145 例、エパデール 2.7g/日群 : 145 例)
主な選択基準	(1) 脂質異常症又はそれに準ずる状態に対する治療として生活習慣の改善指導を受けている患者 (2) 同意取得時に20歳以上75歳未満である患者 (3) 血清TG値 (空腹時) が150mg/dL以上500mg/dL未満の患者
主な除外基準	(1) 狭心症あるいは心筋梗塞と6ヵ月以内に診断された患者 (2) 家族性LPL欠損症、アポリポ蛋白C-II (アポC-II) 欠損症、家族性Ⅲ型高脂血症の患者 (3) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、先端肥大症、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、全身性エリテマトーデス、骨髄腫、NASHを合併している患者 (4) 薬剤 (副腎皮質ホルモン、β遮断薬、経口避妊薬、インターフェロン、レチノイド、利尿薬等) に起因する高脂血症の患者 (5) アルコール依存、乱用の既往歴又は合併がある患者、あるいは高脂血症の主な原因がアルコールと推測される患者 (6) 大動脈瘤を合併している患者、あるいは6ヵ月以内に大動脈瘤切除術を受けた患者 (7) 血圧がコントロールできない高血圧患者 (Visit 1 (Week -8) の座位測定時の収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上の患者) (8) 膵炎の既往歴又は合併がある患者 (9) 1型糖尿病又はインスリン治療を要する2型糖尿病を合併している患者 (10) 6ヵ月以内に出血に関連する以下の所見が認められた患者 ・ 临床上問題のある出血性の疾患 (脳出血、血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) の既往歴又は合併 ・ 临床上問題のある出血傾向 (過多月経、頻回な鼻出血等) ・ 重度の外傷の既往歴又は合併 ・ 輸血を必要とするような手術を実施 (11) 抗凝固薬と血小板凝集を抑制する薬剤を併用している患者 (12) 2剤併用抗血小板療法 (DAPT) を受けている患者 (13) 直接経口抗凝固薬 (DOAC) あるいはワルファリンを使用している患者等
禁止する治療法及び許容する治療法	[併用禁止薬] 前観察期から後観察期まで併用を禁止する治療薬 : 本治験以外の治験薬 前観察期及び投与期に併用を禁止する治療薬 : 高脂血症治療薬 (プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウムは条件付きで併用を許容)、インスリン、エストロゲン、副腎皮

	<p>質ホルモン（全身投与用）、レチノイド（外用剤を除く）、サイアザイド、β遮断薬（α、β-遮断薬、β-遮断薬、α_1-遮断性β_1-選択的遮断薬、α_1、β-遮断薬）、インターフェロン</p> <p>[条件付きで併用を許容する薬]</p> <p>前観察期及び投与期に1日処方量の変更、薬剤の追加及び変更がない限り以下の薬剤の併用を許容した。</p> <p>プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、β_1遮断薬、β_1選択的遮断薬、選択的β_1-アンタゴニスト、糖尿病治療薬</p>																																																																																															
<p>試験方法</p>	<p>[用法及び用量]</p> <p>本剤2g/日群：1回2g、朝食直後に12週間経口投与 本剤4g/日群：1回4g、朝食直後に12週間経口投与 エパデール1.8g/日群：1回0.9g、朝夕食直後、12週間経口投与 エパデール2.7g/日群：1回0.9g、毎食直後、12週間経口投与</p> <table border="1" data-bbox="475 748 1449 1379"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2" rowspan="2">治験薬^{a)}</th> <th colspan="4">1日あたりの投与薬剤数</th> </tr> <tr> <th>朝食直後</th> <th>昼食直後</th> <th>夕食直後</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">本剤 2g/日群</td> <td rowspan="2">本剤（包）</td> <td>実薬</td> <td>1</td> <td>—</td> <td>—</td> <td rowspan="2">2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>1</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td> <td>実薬</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td rowspan="2">9</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">本剤 4g/日群</td> <td rowspan="2">本剤（包）</td> <td>実薬</td> <td>2</td> <td>—</td> <td>—</td> <td rowspan="2">2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td> <td>実薬</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td rowspan="2">9</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">エパデール 1.8g/日群</td> <td rowspan="2">本剤（包）</td> <td>実薬</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td rowspan="2">2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>2</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td> <td>実薬</td> <td>3</td> <td>—</td> <td>3</td> <td rowspan="2">9</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>—</td> <td>3</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">エパデール 2.7g/日群</td> <td rowspan="2">本剤（包）</td> <td>実薬</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td rowspan="2">2</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>2</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td> <td>実薬</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td rowspan="2">9</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 包装単位：本剤は2g/包、エパデールは0.3g/カプセル</p>	投与群	治験薬 ^{a)}		1日あたりの投与薬剤数				朝食直後	昼食直後	夕食直後	合計	本剤 2g/日群	本剤（包）	実薬	1	—	—	2	プラセボ	1	—	—	エパデール（カプセル）	実薬	—	—	—	9	プラセボ	3	3	3	本剤 4g/日群	本剤（包）	実薬	2	—	—	2	プラセボ	—	—	—	エパデール（カプセル）	実薬	—	—	—	9	プラセボ	3	3	3	エパデール 1.8g/日群	本剤（包）	実薬	—	—	—	2	プラセボ	2	—	—	エパデール（カプセル）	実薬	3	—	3	9	プラセボ	—	3	—	エパデール 2.7g/日群	本剤（包）	実薬	—	—	—	2	プラセボ	2	—	—	エパデール（カプセル）	実薬	3	3	3	9	プラセボ	—	—	—
投与群	治験薬 ^{a)}				1日あたりの投与薬剤数																																																																																											
			朝食直後	昼食直後	夕食直後	合計																																																																																										
本剤 2g/日群	本剤（包）	実薬	1	—	—	2																																																																																										
		プラセボ	1	—	—																																																																																											
	エパデール（カプセル）	実薬	—	—	—	9																																																																																										
		プラセボ	3	3	3																																																																																											
本剤 4g/日群	本剤（包）	実薬	2	—	—	2																																																																																										
		プラセボ	—	—	—																																																																																											
	エパデール（カプセル）	実薬	—	—	—	9																																																																																										
		プラセボ	3	3	3																																																																																											
エパデール 1.8g/日群	本剤（包）	実薬	—	—	—	2																																																																																										
		プラセボ	2	—	—																																																																																											
	エパデール（カプセル）	実薬	3	—	3	9																																																																																										
		プラセボ	—	3	—																																																																																											
エパデール 2.7g/日群	本剤（包）	実薬	—	—	—	2																																																																																										
		プラセボ	2	—	—																																																																																											
	エパデール（カプセル）	実薬	3	3	3	9																																																																																										
		プラセボ	—	—	—																																																																																											
<p>投与スケジュール</p>	<p>[治験参加期間]</p> <p>22 週間（前観察期 8 週間、投与期 12 週間、後観察期 2 週間）</p> <table border="1" data-bbox="486 1556 1428 1892"> <tr> <td></td> <td colspan="3">前観察期 8 週間</td> <td colspan="6">投与期（二重盲検） 12 週間</td> <td colspan="2">後観察期 2 週間</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="11"> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>MND-2119 2g 群</td></tr> <tr><td>MND-2119 4g 群</td></tr> <tr><td>エパデール 1.8g 群</td></tr> <tr><td>エパデール 2.7g 群</td></tr> </table> </td> </tr> <tr> <td>同意取得</td> <td colspan="11">→</td> </tr> <tr> <td>Visit</td> <td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td><td>↑</td> </tr> <tr> <td>Week</td> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>14</td> </tr> <tr> <td></td> <td>↑</td><td></td><td></td><td>↑</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>一次登録</td><td></td><td></td><td>割付登録</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		前観察期 8 週間			投与期（二重盲検） 12 週間						後観察期 2 週間			<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>MND-2119 2g 群</td></tr> <tr><td>MND-2119 4g 群</td></tr> <tr><td>エパデール 1.8g 群</td></tr> <tr><td>エパデール 2.7g 群</td></tr> </table>											MND-2119 2g 群	MND-2119 4g 群	エパデール 1.8g 群	エパデール 2.7g 群	同意取得	→											Visit	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14		↑			↑									一次登録			割付登録														
	前観察期 8 週間			投与期（二重盲検） 12 週間						後観察期 2 週間																																																																																						
	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>MND-2119 2g 群</td></tr> <tr><td>MND-2119 4g 群</td></tr> <tr><td>エパデール 1.8g 群</td></tr> <tr><td>エパデール 2.7g 群</td></tr> </table>											MND-2119 2g 群	MND-2119 4g 群	エパデール 1.8g 群	エパデール 2.7g 群																																																																																	
MND-2119 2g 群																																																																																																
MND-2119 4g 群																																																																																																
エパデール 1.8g 群																																																																																																
エパデール 2.7g 群																																																																																																
同意取得	→																																																																																															
Visit	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑																																																																																					
Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14																																																																																					
	↑			↑																																																																																												
	一次登録			割付登録																																																																																												

有効性評価項目	<p>主要評価項目：投与終了時における投与前値からの血清 TG 変化率 副次評価項目：投与終了時における投与前値からの血清 TC、LDL-C、HDL-C、nonHDL-C 変化率</p>
安全性評価項目	<p>主要評価項目：投与開始日以降の有害事象 副次評価項目：投与開始日以降の副作用</p>
解析計画	<p><有効性> 有効性の解析に用いる主要な解析対象集団は FAS とした。FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより、感度分析を行った。 FAS は、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、血清 TG 変化率が算出可能な被験者 PPS は、FAS に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 (2) 投与期に、禁止する治療法及び許容する治療法に抵触していない被験者 (3) 血清 TG 値について、Visit 8 (Week 10) 以降、2 時点の平均が得られる被験者 (4) Visit 8 (Week 10) 以降の 2 時点のいずれも来院前の飲酒及び飲食規定に抵触していない被験者 (5) 治験薬投与日数が 63 日以上の被験者 以下の有効性の解析を実施した。 主要評価項目の解析： (1) 本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性 本剤 2g/日群及びエパデール 1.8g/日群を対象に次の解析を行った。 主要評価項目について共分散分析を行い、投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を求めた。共分散分析モデルは、投与群を説明変数、投与前値を共変量とした。 (2) 本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性 本剤 2g/日群及び本剤 4g/日群を対象に次の解析を行った。 主要評価項目について共分散分析を行い、本剤 4g/日群と本剤 2g/日群を比較した。共分散分析モデルは、(1) と同様とした。 閉検定手順を用いて、2 つの仮説の検証を行った。(1) の本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性が検証された場合に限り、(2) の本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性を検証した。 副次評価項目の解析： 本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群の比較、並びに本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の比較を行った。 <安全性> 安全性解析対象集団は、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、安全性の評価に関するデータが一つでもある被験者 以下の安全性の解析を実施した。 有害事象の集計は MedDRA/J Ver.21.1 の基本語を用いて行った。 主要評価項目の解析：</p>

	<p>投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した有害事象の発現率を算出した。</p> <p>副次評価項目の解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した副作用の発現率を算出した。</p>
--	---

<有効性>

主要評価項目

投与終了時における投与前値からの血清 TG 変化率（主要な解析）

投与終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について共分散分析を行い、本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性、並びに本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性の 2 つの仮説について、閉検定手順を用いてそれぞれ検証した。

① 本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性

FASにおいて投与終了時の共分散分析に基づいた血清 TG 変化率の調整済み平均値[両側 95% 信頼区間]は、本剤 2g 群/日及びエパデール 1.8g 群/日で、それぞれ-9.91%[-13.68%, -6.14%]及び-9.48%[-13.25%, -5.71%]であり、その群間差[両側 95%信頼区間]は-0.42%[-5.76%, 4.91%]であった。投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（7%）を下回ったため、本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性が検証された。PPS による解析結果は、FAS と同様であった。

② 本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性

本剤 2g/日群のエパデール 1.8g/日群に対する非劣性が検証されたため、閉検定手順に従って優越性の検証を実施した。

FASにおいて投与終了時の共分散分析に基づいた血清 TG 変化率の調整済み平均値[両側 95% 信頼区間]は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ-9.93%[-13.36%, -6.50%]及び-15.67%[-19.10%, -12.24%]であり、その群間差 [両側 95%信頼区間]は-5.74% [-10.59%, -0.89%]であったことから、本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性が検証された（共分散分析、 $p=0.021$ ）。PPS による解析結果は、FAS と同様であった。

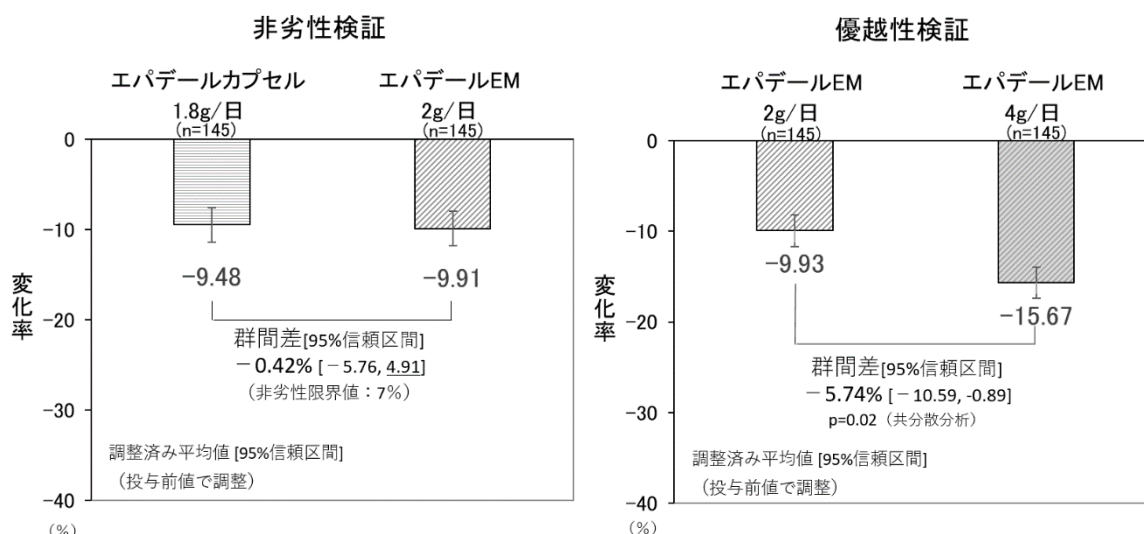


図 V-1：投与終了時における投与前値からの血清 TG 値の変化率（共分散分析）（FAS）

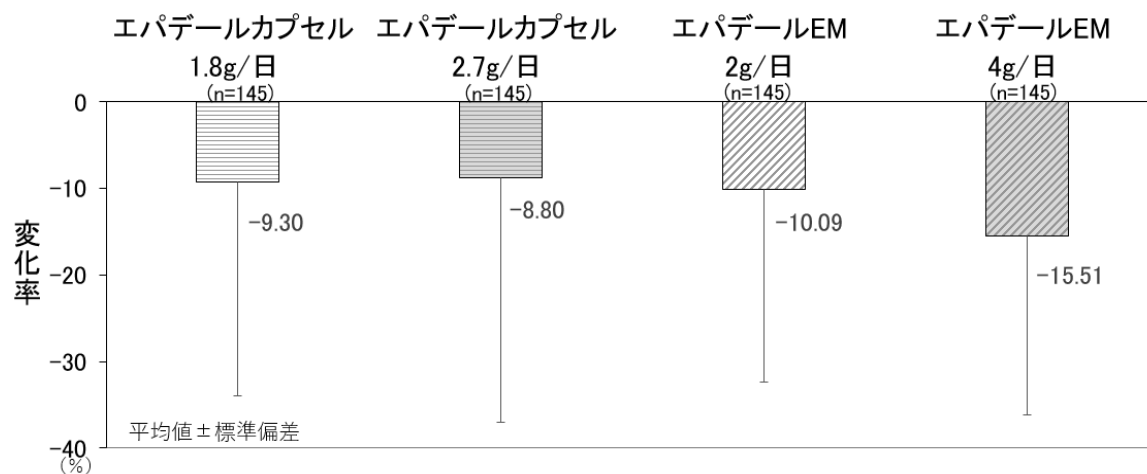


図 V-2 : 投与終了時における投与前値からの血清 TG 値の変化率 (FAS)

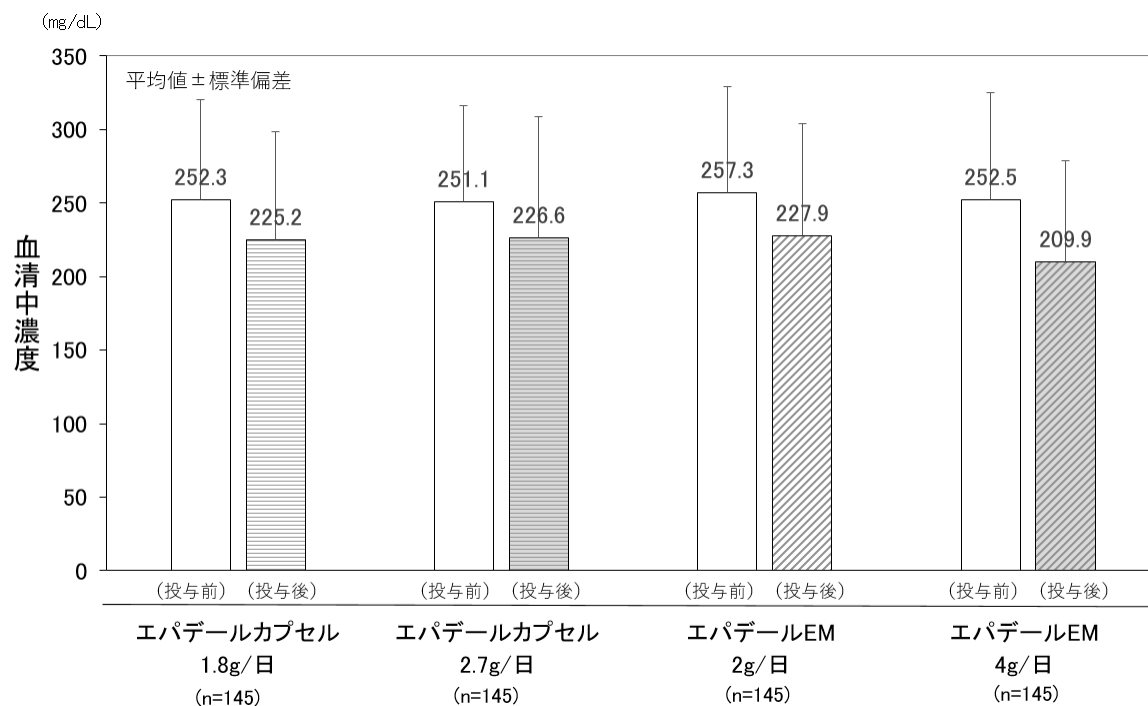


図 V-3 : 投与終了時における投与前値からの血清 TG の変化 (FAS)

副次評価項目

① 投与終了時における投与前値からの血清 TC 変化率 (FAS)

(i) 本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 TC 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及びエパデール 1.8g/日群で、それぞれ-4.35% [-5.44%, -3.27%] 及び-4.16% [-5.24%, -3.07%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-0.20% [-1.73%, 1.34%] であった。

(ii) 本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 TC 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ-4.34% [-5.50%, -3.17%] 及び-7.21% [-8.37%, -6.04%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-2.87% [-4.51%, -1.23%] であった。

② 投与終了時における投与前値からの血清 LDL-C (直接法) 変化率 (FAS)

(i) 本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 LDL-C (直接法) 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及びエパデール 1.8g/日群で、それぞれ-3.31% [-5.00%, -1.62%] 及び-3.28% [-4.96%, -1.59%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-0.03% [-2.42%, 2.35%] であった。

(ii) 本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 LDL-C (直接法) 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ-3.28% [-5.04%, -1.52%] 及び-6.17% [-7.93%, -4.41%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-2.89% [-5.38%, -0.41%] であった。

③ 投与終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率 (FAS)

(i) 本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及びエパデール 1.8g/日群で、それぞれ-2.59% [-3.96%, -1.22%] 及び-3.66% [-5.03%, -2.28%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は 1.06% [-0.88%, 3.01%] であった。

(ii) 本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ-2.61% [-4.01%, -1.22%] 及び-6.06% [-7.45%, -4.67%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-3.44% [-5.42%, -1.47%] であった。

④ 投与終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率 (FAS)

(i) 本剤 2g/日群とエパデール 1.8g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及びエパデール 1.8g/日群で、それぞれ-4.69% [-6.04%, -3.35%] 及び-4.25% [-5.60%, -2.90%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-0.45% [-2.35%, 1.46%] であった。

(ii) 本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の比較

共分散分析に基づいた血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ-4.66% [-6.09%, -3.22%] 及び-7.42% [-8.86%, -5.99%] であり、その群間差 [両側 95%信頼区間] は-2.76% [-4.79%, -0.74%] であった。なお、本剤 4g/日群において本剤 2g/日群との間に統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.008$)。

<安全性>

有害事象および副作用

有害事象の発現率は、本剤 2g/日群及び 4g/日群、エパデール 1.8g/日群及び 2.7g/日群で、それぞれ 37.9% (55/145 例) 及び 33.8% (49/145 例)、42.8% (62/145 例) 及び 43.4% (63/145 例) であった。副作用の発現率は、本剤 2g/日群及び 4g/日群、エパデール 1.8g/日群及び 2.7g/日群で、それぞれ 9.0% (13/145 例) 及び 10.3% (15/145 例)、7.6% (11/145 例) 及び 9.0% (13/145 例) であった。

表 V-7 : 有害事象の要約

	本剤 2g/日群 (145 例)		本剤 4g/日群 (145 例)		エパデール 1.8g/日群 (145 例)		エパデール 2.7g/日群 (145 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	55	(37.9)	49	(33.8)	62	(42.8)	63	(43.4)
副作用	13	(9.0)	15	(10.3)	11	(7.6)	13	(9.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	3	(2.1)
重度の有害事象	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
出血関連有害事象	6	(4.1)	4	(2.8)	2	(1.4)	5	(3.4)

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は上咽頭炎であり、その発現率は、本剤 2g/日群及び 4g/日群、エパデール 1.8g/日群及び 2.7g/日群で、それぞれ 15.2% (22/145 例) 及び 6.2% (9/145 例)、14.5% (21/145 例) 及び 8.3% (12/145 例) であった。

表 V-8 : いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

基本語 (PT)	本剤 2g/日群 (145 例)		本剤 4g/日群 (145 例)		エパデール 1.8g/日群 (145 例)		エパデール 2.7g/日群 (145 例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	55	(37.9)	49	(33.8)	62	(42.8)	63	(43.4)
上咽頭炎	22	(15.2)	9	(6.2)	21	(14.5)	12	(8.3)
背部痛	1	(0.7)	4	(2.8)	0	(0.0)	5	(3.4)
下痢	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)	4	(2.8)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)
齲歯	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.1)
上気道感染	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	2	(1.4)
アレルギー性鼻炎	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(2.8)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(2.8)

MedDRA/J Ver.21.1

いずれかの群で 2%以上に発現した副作用は下痢であり、その発現率は、本剤 2g/日群及び 4g/日群、エパデール 1.8g/日群及び 2.7g/日群で、それぞれ 0.7% (1/145 例) 及び 1.4% (2/145 例)、0.7% (1/145 例) 及び 2.1% (3/145 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤 4g/日群に 2 例 (穿孔性虫垂炎及び憩室穿孔、各 1 例)、エパデール 1.8g/日群に 1 例 (結腸癌)、エパデール 2.7g/日群に 1 例 (腎癌) 認められ、本剤 2g/日群には

認められなかった。このうち副作用と判断された事象は、憩室穿孔であった。憩室穿孔は、本剤 4g/日の投与 13 日目に発現し、投与中止に至ったものの、プロトンポンプ阻害剤投与等の処置により、発現から 37 日目に回復した。死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 4g/日群に 3 例（鼻出血、穿孔性虫垂炎及び憩室穿孔、各 1 例）、エパデール 1.8g/日群に 1 例（発疹及び口腔粘膜剥脱）、エパデール 2.7g/日群に 3 例（外傷性難聴、糖尿病及び腎癌、各 1 例）認められ、本剤 2g/日群には認められなかった。このうち、副作用と判断された事象は、本剤 4g/日群の鼻出血及び憩室穿孔、エパデール 1.8g/日群の発疹及び口腔粘膜剥脱であり、重篤な有害事象である本剤 4g/日群の憩室穿孔以外、無処置で回復した。

重度の有害事象は、本剤 4g/日群に 2 例（穿孔性虫垂炎及び憩室穿孔、各 1 例）、エパデール 2.7g/日群に 1 例（腎癌）認められ、本剤 2g/日群及びエパデール 1.8g/日群には認められなかった。このうち副作用と判断された事象は、憩室穿孔であった。

出血関連有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上認められた事象（本剤 2g/日群及び 4g/日群、エパデール 1.8g/日群及び 2.7g/日群における発現例数）は、鼻出血（2 例及び 2 例、0 例及び 0 例）、血尿（0 例及び 0 例、0 例及び 2 例）、挫傷（3 例及び 1 例、1 例及び 2 例）であった。重症度は、本剤 2g/日群の挫傷（1 例）が中等度、その他はいずれも軽度であった。出血関連有害事象のうち、副作用と判断された事象は、本剤 2g/日群の鼻出血及び歯肉出血（各 1 例）、4g/日群の鼻出血（1 例）、エパデール 2.7g/日群の出血性素因及び血尿（各 1 例）であった。これらはいずれも無処置で回復した。また、出血関連有害事象の発現例において、抗凝固薬又は血小板凝集を抑制する薬剤の使用例はいなかった。

【参考情報】部分集団における解析⁴⁾

1. 12週間投与時の部分集団における血清TG変化率（参考情報）

H31試験の終了時における投与前からの血清TG変化率について、性別、年齢、BMI、メタボリックシンドローム合併の有無、糖尿病合併の有無、HMG-CoA還元酵素阻害薬併用の有無、血清TG（投与前）で部分集団の集計をおこなった。

表V-9：終了時における投与前からの血清TG変化率（FAS）

分類	投与群	血清TG変化率（%）		
		例数	平均値	標準偏差
性別				
男性	本剤2g群	120	-10.12	22.21
	本剤4g群	117	-14.33	19.33
	エパデール1.8g群	111	-7.98	25.80
	エパデール2.7g群	102	-6.90	31.97
女性	本剤2g群	25	-9.94	23.45
	本剤4g群	28	-20.44	25.02
	エパデール1.8g群	34	-13.61	20.46
	エパデール2.7g群	43	-13.32	15.42
年齢				
65歳未満	本剤2g群	111	-9.28	22.89
	本剤4g群	121	-13.23	20.68
	エパデール1.8g群	120	-8.78	21.05
	エパデール2.7g群	116	-8.32	30.52
65歳以上	本剤2g群	34	-12.72	20.56
	本剤4g群	24	-27.00	16.11
	エパデール1.8g群	25	-11.82	38.15
	エパデール2.7g群	29	-10.75	16.00
BMI				
18.5kg/m ² 未満	本剤2g群	0	-	-
	本剤4g群	1	-30.85	-
	エパデール1.8g群	0	-	-
	エパデール2.7g群	1	12.58	-
18.5kg/m ² 以上 25kg/m ² 未満	本剤2g群	55	-9.38	21.21
	本剤4g群	36	-19.07	23.52
	エパデール1.8g群	49	-10.05	31.01
	エパデール2.7g群	52	-9.43	24.01
25kg/m ² 以上 35kg/m ² 未満	本剤2g群	84	-10.08	23.66
	本剤4g群	98	-14.03	18.62
	エパデール1.8g群	91	-9.04	21.40
	エパデール2.7g群	83	-9.28	30.77
35kg/m ² 以上	本剤2g群	6	-16.70	12.94
	本剤4g群	10	-15.63	28.25
	エパデール1.8g群	5	-6.74	10.15
	エパデール2.7g群	9	-3.19	28.76

表V-9：終了時における投与前からの血清TG変化率（FAS）（続き）

分類	投与群	血清TG変化率（%）		
		例数	平均値	標準偏差
メタボリックシンドローム合併				
なし	本剤2g群	49	-6.23	25.53
	本剤4g群	59	-16.73	22.31
	エパデール1.8g群	56	-8.53	29.20
	エパデール2.7g群	54	-12.11	18.89
あり	本剤2g群	96	-12.06	20.39
	本剤4g群	86	-14.67	19.43
	エパデール1.8g群	89	-9.79	21.55
	エパデール2.7g群	91	-6.84	32.42
糖尿病合併 ^a				
なし	本剤2g群	101	-7.22	22.80
	本剤4g群	110	-16.43	19.36
	エパデール1.8g群	109	-7.70	25.97
	エパデール2.7g群	107	-8.86	30.26
あり	本剤2g群	44	-16.67	19.98
	本剤4g群	35	-12.60	24.17
	エパデール1.8g群	36	-14.14	19.92
	エパデール2.7g群	38	-8.65	21.66
HMG-CoA還元酵素阻害薬併用				
なし	本剤2g群	110	-8.82	23.24
	本剤4g群	121	-15.58	20.37
	エパデール1.8g群	115	-9.86	24.99
	エパデール2.7g群	123	-8.86	29.02
あり	本剤2g群	35	-14.09	19.01
	本剤4g群	24	-15.15	22.17
	エパデール1.8g群	30	-7.18	23.86
	エパデール2.7g群	22	-8.48	23.60
血清TG（投与前）				
250mg/dL未満	本剤2g群	82	-8.39	22.82
	本剤4g群	83	-12.89	19.79
	エパデール1.8g群	83	-5.19	27.19
	エパデール2.7g群	82	-5.74	31.24
250mg/dL以上 350mg/dL未満	本剤2g群	44	-9.59	18.77
	本剤4g群	46	-16.50	22.59
	エパデール1.8g群	46	-13.26	19.40
	エパデール2.7g群	49	-12.18	24.12
350mg/dL以上	本剤2g群	19	-18.58	26.83
	本剤4g群	16	-26.28	15.37
	エパデール1.8g群	16	-19.23	20.93
	エパデール2.7g群	14	-14.96	20.72

a：耐糖能障害を含む

2. 特別な患者集団および状況下における安全性（内因性要因）（参考情報）

H31 試験の内因性要因として、性別、年齢、BMI、血清 TG（投与前）について、有害事象および副作用の発現率を部分集団分析した。

表 V-10：＜性別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）

項目	分類	MND-2119 2 g群			MND-2119 4 g群			エバデール 1.8 g群			エバデール 2.7 g群		
		(145例)			(145例)			(145例)			(145例)		
		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象													
性別	男性	120	45	(37.5)	117	34	(29.1)	111	51	(45.9)	102	37	(36.3)
	女性	25	10	(40.0)	28	15	(53.6)	34	11	(32.4)	43	26	(60.5)
副作用													
性別	男性	120	11	(9.2)	117	9	(7.7)	111	9	(8.1)	102	9	(8.8)
	女性	25	2	(8.0)	28	6	(21.4)	34	2	(5.9)	43	4	(9.3)

表 V-11：＜年齢別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）

項目	分類	MND-2119 2 g群			MND-2119 4 g群			エバデール 1.8 g群			エバデール 2.7 g群		
		(145例)			(145例)			(145例)			(145例)		
		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象													
年齢	65歳未満	111	45	(40.5)	121	39	(32.2)	120	54	(45.0)	116	49	(42.2)
	65歳以上	34	10	(29.4)	24	10	(41.7)	25	8	(32.0)	29	14	(48.3)
副作用													
年齢	65歳未満	111	12	(10.8)	121	9	(7.4)	120	9	(7.5)	116	11	(9.5)
	65歳以上	34	1	(2.9)	24	6	(25.0)	25	2	(8.0)	29	2	(6.9)

表 V-12 : <BMI 別>有害事象および副作用の発現率 (投与期および後観察期)

項目	分類	MND-2119 2 g群			MND-2119 4 g群			エバデール 1.8 g群			エバデール 2.7 g群		
		(145例)			(145例)			(145例)			(145例)		
		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象													
BMI (Week 0)	18.5 kg/m ² 未満	0	-	-	1	0	(0.0)	0	-	-	1	1	(100.0)
	18.5 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	55	21	(38.2)	36	11	(30.6)	49	23	(46.9)	52	18	(34.6)
	25 kg/m ² 以上 35 kg/m ² 未満	84	32	(38.1)	98	32	(32.7)	91	37	(40.7)	83	40	(48.2)
	35 kg/m ² 以上	6	2	(33.3)	10	6	(60.0)	5	2	(40.0)	9	4	(44.4)
副作用													
BMI (Week 0)	18.5 kg/m ² 未満	0	-	-	1	0	(0.0)	0	-	-	1	0	(0.0)
	18.5 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	55	6	(10.9)	36	7	(19.4)	49	4	(8.2)	52	5	(9.6)
	25 kg/m ² 以上 35 kg/m ² 未満	84	7	(8.3)	98	6	(6.1)	91	7	(7.7)	83	8	(9.6)
	35 kg/m ² 以上	6	0	(0.0)	10	2	(20.0)	5	0	(0.0)	9	0	(0.0)

表 V-13 : <血清 TG (投与前) 別>有害事象および副作用の発現率
(投与期および後観察期)

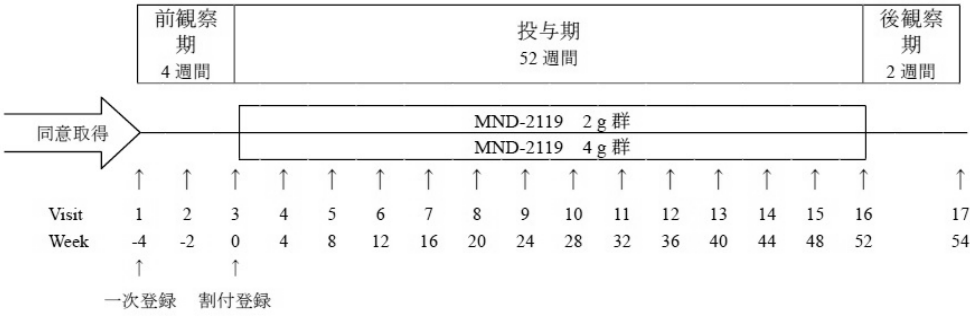
項目	分類	MND-2119 2 g群			MND-2119 4 g群			エバデール 1.8 g群			エバデール 2.7 g群		
		(145例)			(145例)			(145例)			(145例)		
		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)
有害事象													
血清TG (投与前)	250 mg/dL未満	82	36	(43.9)	83	30	(36.1)	83	35	(42.2)	82	35	(42.7)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	44	8	(18.2)	46	14	(30.4)	46	19	(41.3)	49	22	(44.9)
	350 mg/dL以上	19	11	(57.9)	16	5	(31.3)	16	8	(50.0)	14	6	(42.9)
副作用													
血清TG (投与前)	250 mg/dL未満	82	9	(11.0)	83	10	(12.0)	83	6	(7.2)	82	4	(4.9)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	44	3	(6.8)	46	3	(6.5)	46	2	(4.3)	49	7	(14.3)
	350 mg/dL以上	19	1	(5.3)	16	2	(12.5)	16	3	(18.8)	14	2	(14.3)

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験 (MND2119H41 試験)⁵⁾

表 V-14 : 国内第Ⅲ相長期投与試験 (MND2119H41 試験) の概要

目的	高 TG 血症患者における本剤の長期投与による安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検試験
対象	高 TG 血症患者：122 例 (本剤 2g/日群：61 例、本剤 4g/日群：61 例)
主な選択基準	(1) 脂質異常症又はそれに準ずる状態に対する治療として生活習慣の改善指導を受けている患者 (2) 同意取得時に20歳以上75歳未満である患者 (3) 血清TG値 (空腹時) が150mg/dL以上500mg/dL未満の患者
主な除外基準	(1) 狭心症あるいは心筋梗塞と6ヵ月以内に診断された患者 (2) 家族性LPL欠損症、アポリポ蛋白C-II (アポC-II) 欠損症、家族性Ⅲ型高脂血症の患者 (3) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、先端肥大症、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、全身性エリテマトーデス、骨髄腫、NASHを合併している患者 (4) 薬剤 (副腎皮質ホルモン、β遮断薬、経口避妊薬、インターフェロン、レチノイド、利尿薬等) に起因する高脂血症の患者 (5) 純アルコール量で1日60gを超える程度の飲酒を常習とする患者、アルコール依存・乱用の既往歴又は合併がある患者、あるいは高脂血症の主な原因がアルコールと推測される患者 (6) 習慣的に朝食を摂取しない患者 (7) 大動脈瘤を合併している患者、あるいは6ヵ月以内に大動脈瘤切除術を受けた患者 (8) 血圧がコントロールできない高血圧患者 (Visit 1 (Week -4) の座位測定時の収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者) (9) 膵炎の既往歴又は合併がある患者 (10) 1型糖尿病又はインスリン治療を要する2型糖尿病を合併している患者 (11) 6ヵ月以内に出血に関連する以下の所見が認められた患者 ・ 臨床上問題のある出血性の疾患 (脳出血、血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) の既往歴又は合併 ・ 臨床上問題のある出血傾向 (過多月経、頻回な鼻出血等) ・ 重度の外傷の既往歴又は合併 ・ 輸血を必要とするような手術を実施 (12) 抗凝固薬と血小板凝集を抑制する薬剤を併用している患者 (13) 2剤併用抗血小板療法 (DAPT) を受けている患者 (14) 直接経口抗凝固薬 (DOAC) あるいはワルファリンを使用している患者 等
禁止する治療法及び許容する治療法	[併用禁止薬] 前観察期から後観察期まで併用を禁止する治療薬：本試験以外の治験薬 前観察期及び投与期に併用を禁止する治療薬： 高脂血症治療薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬は条件付きで併用を許容)、インスリン、エストロゲン、副腎皮質ホルモン (全身投与用)、レチノイド (外用剤を除く)、サイアザイド、インターフェロン [条件付きで併用を許容する薬] 前観察期及び投与期に 1 日処方量の変更、薬剤の追加及び変更がない限り以下の薬剤の併用を許容した。 HMG-CoA 還元酵素阻害薬、β遮断薬、糖尿病治療薬

試験方法	<p>[用法及び用量]</p> <p>本剤2g/日群：1回2g、朝食直後に52週間経口投与 本剤4g/日群：1回4g、朝食直後に52週間経口投与</p>
投与スケジュール	<p>[治験参加期間]</p> <p>58週間（前観察期4週間、投与期52週間、後観察期2週間）</p>  <p>The diagram illustrates the trial schedule. It is divided into three main phases: a 4-week pre-observation period, a 52-week treatment period, and a 2-week post-observation period. An arrow labeled '同意取得' (Consent obtained) points to the start of the trial at Visit 1 (Week -4). The treatment period includes two groups: MND-2119 2g and MND-2119 4g. Visits are numbered 1 through 17, and weeks are numbered from -4 to 54. Key events are marked: '一次登録' (Primary registration) at Visit 1 and '割付登録' (Randomization) at Visit 3.</p>
有効性評価項目	<p>副次評価項目： 血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C の推移及び投与前値からの変化率の推移</p>
安全性評価項目	<p>主要評価項目：治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した有害事象 副次評価項目：治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した副作用</p>
解析計画	<p><有効性></p> <p>FAS は、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 治験薬を投与された被験者 治験薬投与後、血清 TG 変化率が算出可能な被験者 <p>以下の有効性の解析を実施した。</p> <p>副次評価項目の解析： 投与群ごと評価時期ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した。</p> <p><安全性></p> <p>安全性解析対象集団は、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 治験薬を投与された被験者 治験薬投与後、安全性の評価に関するデータが一つでもある被験者 <p>以下の安全性の解析を実施した。</p> <p>有害事象の集計は MedDRA/J Ver.23.1 の基本語を用いて行った。</p> <p>主要評価項目の解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した有害事象の発現率を算出した。</p> <p>副次評価項目の解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した副作用の発現率を算出した。</p>

<有効性>

① 血清 TG

(i) 血清 TG の経時的推移 (FAS)

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後、投与 24 週後及び投与 52 週後の血清 TG (平均値±標準偏差)は、それぞれ本剤 2g/日群では 280.6±71.4mg/dL、260.9±97.7mg/dL、240.7±99.3mg/dL、245.8±90.9mg/dL 及び 228.9±95.8mg/dL、本剤 4g/日群では 281.1±71.8mg/dL、256.9±98.4mg/dL、229.3±75.4mg/dL、231.2±123.7mg/dL 及び 215.8±72.1mg/dL であった。

終了時の血清 TG (平均値±標準偏差)は、本剤 2g/日群では 226.2±92.6mg/dL、本剤 4g/日群では 225.7±81.2mg/dL であった。

投与 4 週後、投与 12 週後、投与 24 週後及び投与後 52 週後の血清 TG 変化率 (平均値±標準偏差)は、それぞれ本剤 2g/日群では-6.10±26.86%、-14.48±24.61%、-12.39±23.81%及び-16.71±36.27%、本剤 4g/日群では-8.37±25.53%、-17.53±22.68%、-17.37±32.78%及び-21.01±25.10%であった。

終了時の血清 TG 変化率 (平均値±標準偏差)は、本剤 2g/日群では-17.54±34.90%、本剤 4g/日群では-17.30±29.01%であった。

いずれの群においても、血清 TG は投与 4 週後から低下が認められ、投与 52 週時まで効果が持続した。

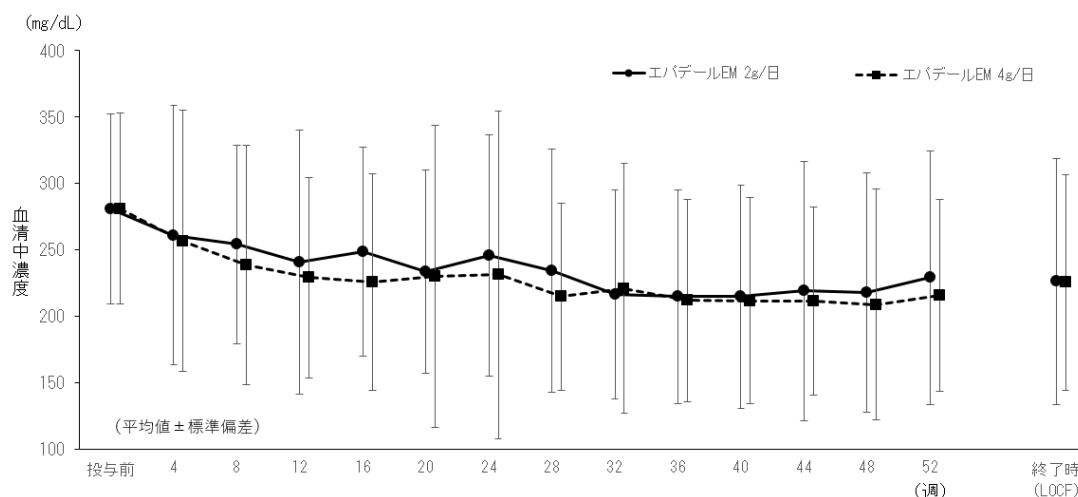


図 V-4 : 血清 TG の推移グラフ (FAS)

(ii) 血清 TG 変化率の共分散分析 (FAS)

本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する血清 TG 変化率の調整済み平均値の群間差 [両側 95%信頼区間] は、投与 12 週後で-2.86% [-11.44%, 5.72%]、投与 24 週後で-5.07% [-15.69%, 5.55%]、投与 52 週後で-4.17% [-15.64%, 7.29%] であった。

終了時の本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する血清 TG 変化率の調整済み平均値の群間差 [両側 95%信頼区間] は 0.59% [-10.55%, 11.73%] であった。

② 血清 TC

(i) 血清 TC の経時的推移 (FAS)

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後及び投与 52 週後の血清 TC (平均値±標準偏差)は、それぞれ本剤 2g/日群では 223.9±37.1mg/dL、208.4±40.3mg/dL、209.0±41.1mg/dL 及び 215.2

±42.7mg/dL、本剤 4g/日群では 230.2±38.5mg/dL、208.5±39.2mg/dL、207.2±34.1mg/dL 及び 220.4±42.3mg/dL であった。

(ii) 血清 TC 変化率の共分散分析 (FAS)

本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する血清 TC 変化率の調整済み平均値の群間差 [両側 95%信頼区間] は、投与 12 週後で-2.62% [-5.68%, 0.44%]、投与 24 週後で-3.50% [-6.25%, -0.76%]、投与 52 週後で-1.61% [-5.35%, 2.12%] であった。これらのうち、投与 24 週後において、本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の間に統計学的に有意な差が認められた (共分散分析、 $p=0.013$)。

③ 血清 LDL-C

(i) 血清 LDL-C (直接法) の経時的推移 (FAS)

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後及び投与 52 週後の血清 LDL-C (直接法) (平均値±標準偏差)は、それぞれ本剤 2g/日群では 136.4±35.7mg/dL、128.6±36.6mg/dL、125.9±38.4mg/dL 及び 128.4±38.2mg/dL、本剤 4g/日群では 141.8±32.4mg/dL、129.6±34.4mg/dL、125.5±31.6mg/dL 及び 134.7±35.9mg/dL であった。

(ii) 血清 LDL-C (直接法) 変化率の共分散分析 (FAS)

本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する血清 LDL-C (直接法) 変化率の調整済み平均値の群間差 [両側 95%信頼区間] は、投与 12 週後で-3.65% [-8.23%, 0.93%]、投与 24 週後で-4.09% [-8.51%, 0.34%]、投与 52 週後で-1.34% [-7.08%, 4.39%] であった。

④ 血清 HDL-C

(i) 血清 HDL-C の経時的推移 (FAS)

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後及び投与 52 週後の血清 HDL-C (平均値±標準偏差)は、それぞれ本剤 2g/日群では 45.4±9.4mg/dL、42.8±9.5mg/dL、43.0±9.8mg/dL 及び 47.3±10.7mg/dL、本剤 4g/日群では 45.8±8.4mg/dL、41.4±8.4mg/dL、42.1±8.8mg/dL 及び 44.7±9.1mg/dL であった。

(ii) 血清 HDL-C 変化率の共分散分析 (FAS)

本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値の群間差 [両側 95%信頼区間] は、投与 12 週後で-4.19% [-7.38%, -1.01%]、投与 24 週後で-2.79% [-6.41%, 0.83%]、投与 52 週後で-5.87% [-10.66%, -1.09%] であった。これらのうち、投与 12 週後 (共分散分析、 $p=0.010$) 及び投与 52 週後 (共分散分析、 $p=0.017$) において、本剤 2g/日群と本剤 4g/日群の間に統計学的に有意な差が認められた。

⑤ 血清 non HDL-C

(i) 血清 non HDL-C の経時的推移 (FAS)

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後及び投与 52 週後の血清 non HDL-C (平均値±標準偏差)は、それぞれ本剤 2g/日群では 178.4±34.2mg/dL、165.6±38.8mg/dL、166.0±39.7mg/dL 及び 167.9±41.8mg/dL、本剤 4g/日群では 184.5±35.5mg/dL、167.2±36.3mg/dL、165.1±31.8mg/dL 及び 175.7±40.6mg/dL であった。

(ii) 血清 non HDL-C 変化率の共分散分析 (FAS)

本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値の群間差 [両側 95%信頼区間]は、投与 12 週後で-2.08% [-5.72%, 1.55%]、投与 24 週後で-3.47% [-6.96%, 0.03%]、投与 52 週後で-0.65% [-5.37%, 4.08%] であった。

<安全性>

有害事象の発現率は本剤 2g/日群及び 4g/日群で、それぞれ 70.5% (43/61 例) 及び 62.3% (38/61 例) であり、副作用の発現率は、それぞれ 9.8% (6/61 例) 及び 8.2% (5/61 例) であった。

表 V-15 : 有害事象の要約

	本剤 2g/日群 (61 例)		本剤 4g/日群 (61 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	43	(70.5)	38	(62.3)
副作用	6	(9.8)	5	(8.2)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	1	(1.6)	4	(6.6)
投与中止に至った有害事象	2	(3.3)	1	(1.6)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
出血関連有害事象	3	(4.9)	1	(1.6)

最もよく認められた有害事象は、本剤 2g/日群では背部痛、本剤 4g/日群では関節痛であり、これらの有害事象の発現率は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、背部痛はそれぞれ 8.2% (5/61 例) 及び 3.3% (2/61 例)、関節痛はそれぞれ 3.3% (2/61 例) 及び 6.6% (4/61 例) であった。背部痛及び関節痛は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 V-16 : いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

基本語 (PT)	本剤 2g/日群 (61 例)		本剤 4g/日群 (61 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	43	(70.5)	38	(62.3)
関節痛	2	(3.3)	4	(6.6)
椎間板突出	2	(3.3)	3	(4.9)
齲歯	1	(1.6)	3	(4.9)
背部痛	5	(8.2)	2	(3.3)
下痢	3	(4.9)	2	(3.3)
接触皮膚炎	2	(3.3)	2	(3.3)
湿疹	2	(3.3)	2	(3.3)
脂肪肝	2	(3.3)	2	(3.3)
慢性胃炎	1	(1.6)	2	(3.3)
浮動性めまい	1	(1.6)	2	(3.3)
胃腸炎	1	(1.6)	2	(3.3)
外耳炎	1	(1.6)	2	(3.3)
咽頭炎	1	(1.6)	2	(3.3)
軟便	1	(1.6)	2	(3.3)
心房細動	0	(0.0)	2	(3.3)
憩室炎	0	(0.0)	2	(3.3)
靭帯捻挫	0	(0.0)	2	(3.3)
尿管結石症	0	(0.0)	2	(3.3)
上咽頭炎	3	(4.9)	1	(1.6)
関節周囲炎	3	(4.9)	1	(1.6)
上気道の炎症	3	(4.9)	1	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(3.3)	1	(1.6)
胃食道逆流性疾患	2	(3.3)	1	(1.6)
大腸ポリープ	2	(3.3)	1	(1.6)
便秘	3	(4.9)	0	(0.0)

腹部膨満	2	(3.3)	0	(0.0)
感覚鈍麻	2	(3.3)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	2	(3.3)	0	(0.0)
頸部痛	2	(3.3)	0	(0.0)
口内炎	2	(3.3)	0	(0.0)
弾発指	2	(3.3)	0	(0.0)
痔出血	2	(3.3)	0	(0.0)

MedDRA/J Ver.23.1

いずれかの群で 2%以上に発現した副作用は、軟便及び下痢であった。これらの副作用の発現率は、本剤 2g/日群及び 4g/日群で、軟便はそれぞれ 1.6% (1/61 例) 及び 3.3% (2/61 例)、下痢はそれぞれ 3.3% (2/61 例) 及び 1.6% (1/61 例) であった。

表 V-17 : 副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤 2g/日群 (61 例)		本剤 4g/日群 (61 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	6	(9.8)	5	(8.2)
胃腸障害	6	(9.8)	4	(6.6)
軟便	1	(1.6)	2	(3.3)
下痢	2	(3.3)	1	(1.6)
腹部不快感	1	(1.6)	1	(1.6)
胃腸障害	1	(1.6)	1	(1.6)
腹部膨満	1	(1.6)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(1.6)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.6)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.6)

MedDRA/J Ver.23.1

重篤な有害事象は、本剤 2g/日群で 1 例 (前立腺癌)、本剤 4g/日群で 4 例 (心房細動、尿管結石症、頸動脈血栓症及び憩室炎、各 1 例) に認められた。本剤 4g/日群の心房細動は軽度、その他は中等度で、いずれも治験薬の投与中止には至らず^{*}、薬物治療又は外科的治療を行ったのち、転帰は、本剤 2g/日群の前立腺癌は未回復、その他は回復又は軽快であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

^{*}本剤 4g/日群の憩室炎については、本事象に対する処置としては治験薬の投与中止には至らなかったものの、同時期に発現した別事象 (肝酵素上昇) に対する処置として、治験薬の投与中止に至った。

投与中止に至った有害事象は、本剤 2g/日群に 2 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸障害、各 1 例)、本剤 4g/日群に 1 例 (肝酵素上昇) 認められた。本剤 2g/日群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加で治験薬との因果関係は否定されたが、胃腸障害は、副作用であった。本剤 4g/日群の肝酵素上昇は、同時期に発現した重篤な有害事象 (憩室炎) の精査のために実施した臨床検査において認められ、副作用であった。

出血関連有害事象は、本剤 2g/日群で 3 例 (痔出血 2 例、挫傷 1 例)、本剤 4g/日群で 1 例 (挫傷) に認められた。いずれも非重篤で軽度の事象であり、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、出血関連有害事象の発現例において、抗凝固薬又は血小板凝集を抑制する薬剤の使用例はいなかった。

死亡例、重度の有害事象は認められなかった。

(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

製造販売後データベース調査〔出血傾向〕

【目的】

高脂血症患者を対象とし、本剤処方患者と本剤非処方患者における出血関連事象の発現頻度を比較する。また、血小板凝集を抑制する薬剤、抗凝固薬の併用において、これらの出血リスクに及ぼす本剤の影響を検討する。

【安全性検討項目】

出血傾向

【実施計画】

検討中

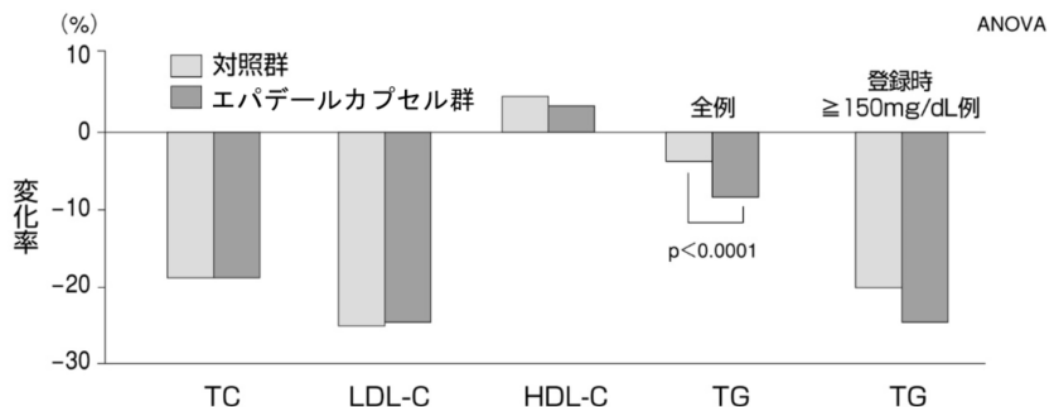
【参考】

エパデールカプセル 300 の市販後調査（JELIS : Japan EPA Lipid Intervention Study）⁸⁾

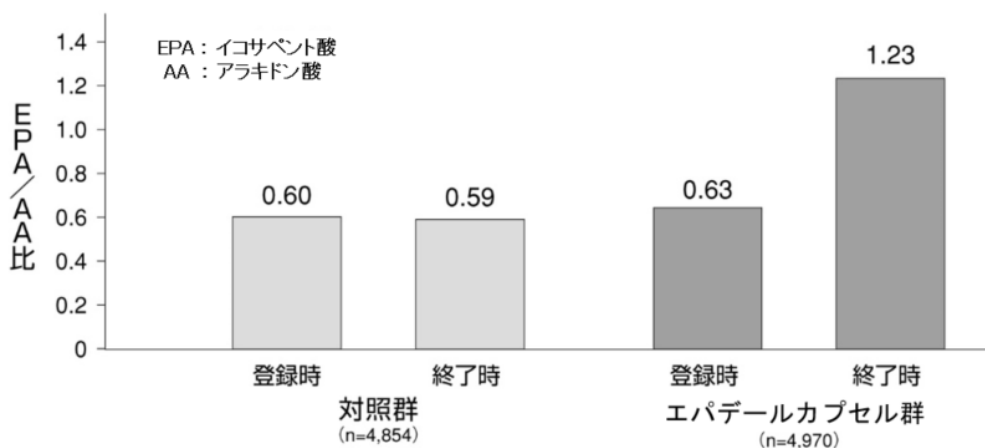
既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が 250mg/dL 以上で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者（安定している虚血性心疾患合併患者を含む）を、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（プラバスタチン 10mg/日又はシンバスタチン 5mg/日）とエパデールカプセル 1,800mg/日の併用による治療（エパデールカプセル群）又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤のみによる治療（対照群）に無作為に割り付けた。

表 V-18 : JELIS の概要

試験デザイン	前向き無作為化非盲検比較試験
目的	日本人高脂血症患者において、エパデールカプセル長期投与が冠動脈イベント予防に有効かを検討した。
対象	日本人高脂血症患者 18,645 例 (総コレステロール 250mg/dL 以上、男性 40~75 歳、女性閉経後~75 歳)
投与方法	<p>対照群 9,319 例、エパデールカプセル群 9,326 例の 2 群に分け、下記試験薬剤を投与し約 5 年間の追跡調査、評価を行った。</p> <p>対照群:スタチン系薬剤(プラバスタチン 10mg/日またはシンバスタチン 5mg/日)を投与した。</p> <p>エパデールカプセル群:スタチン系薬剤(プラバスタチン 10mg/日またはシンバスタチン 5mg/日) + エパデールカプセル 1,800mg/日を投与した。</p> <pre> graph LR A[総数 18,645例] --> B[対照群 9,319例 スタチン] A --> C[エパデールカプセル群 9,326例 エパデールカプセル スタチン] B --> D[約5年間の追跡調査] C --> D </pre>
評価項目	血清脂質の変化率、EPA/AA 比、冠動脈イベントの累積発症率への影響（参考情報）、有害事象など



図V-5: 血清脂質の変化率



図V-6: EPA/AA比

安全性: 有害事象の発現率は、エパデールカプセル群 25.3%、対照群 21.7%であった。エパデールカプセル群に主に認められた有害事象は、胃腸障害、皮疹・癢疹などの皮膚症状などであった。対照群では疼痛、胃腸障害などであった。治療と関連した有害事象による投与中止は、エパデールカプセル群で 1087 (11.7%)、対照群で 673 例 (7.2%) であった。

表V-19: 有害事象

	対照群 (n=9,319)	エパデールカプセル群 (n=9,326)
有害事象の総数 (%)	2,004 (21.7%)	2,334 (25.3%)
主な有害事象		
胃腸障害	155 (1.7%)	352 (3.8%)
皮膚症状	65 (0.7%)	160 (1.7%)
疼痛	180 (2.0%)	144 (1.6%)
出血	60 (0.6%)	105 (1.1%)
臨床検査値異常	322 (3.5%)	378 (4.1%)

非盲検下で平均 4.6 年追跡した有効性評価対象 18,645 例（エパデールカプセル群：9,326 例、対照群：9,319 例）において、トリグリセリド（TG）はエパデールカプセル群で有意な低下（ $p < 0.0001$ 、ANOVA）を認め、EPA/AA 比はエパデールカプセル群で開始時 0.63 から試験終了時 1.23 に上昇した。

なお、心血管イベント（心臓突然死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、血管形成術、ステント術あるいは冠動脈バイパス術）は、エパデールカプセル群で 262 例（2.8%）、対照群で 324 例（3.5%）に認められた。心血管死（心臓突然死又は致死性心筋梗塞）は、エパデールカプセル群で 29 例（0.3%）、対照群で 31 例（0.3%）であり、総死亡は、エパデールカプセル群で 286 例（3.1%）、対照群で 265 例（2.8%）であった。

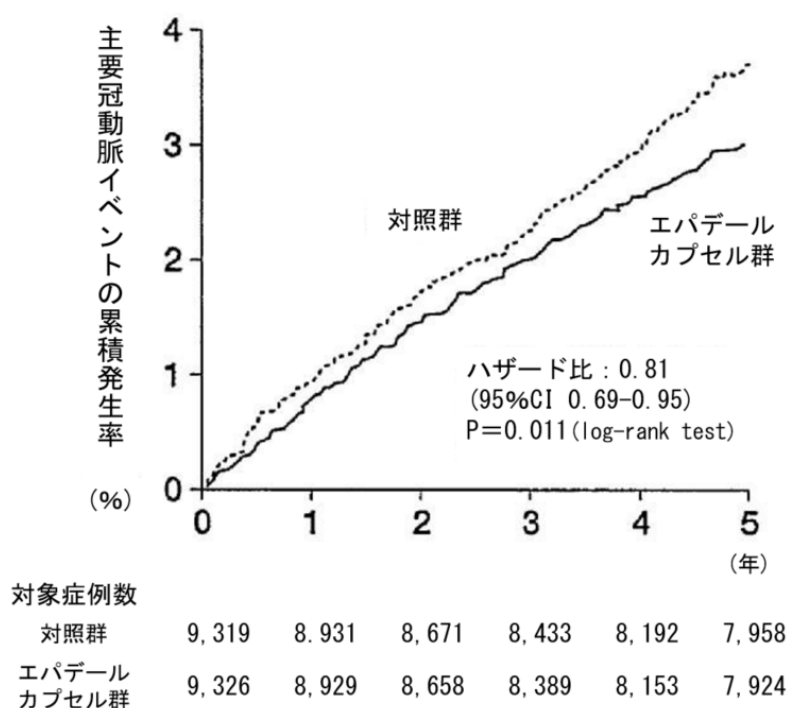


図 V-7：主要冠動脈イベントの累積発症率への影響（Kaplan-Meier 曲線）

注）上記の成績は、本剤と用法及び用量が異なるエパデールカプセルの結果である。本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベザフィブラート、フェノフィブラート、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレステラミン、コレステリド、プロブコール、エラストアーゼ、エゼチミブ、オメガ-3 脂肪酸エチル

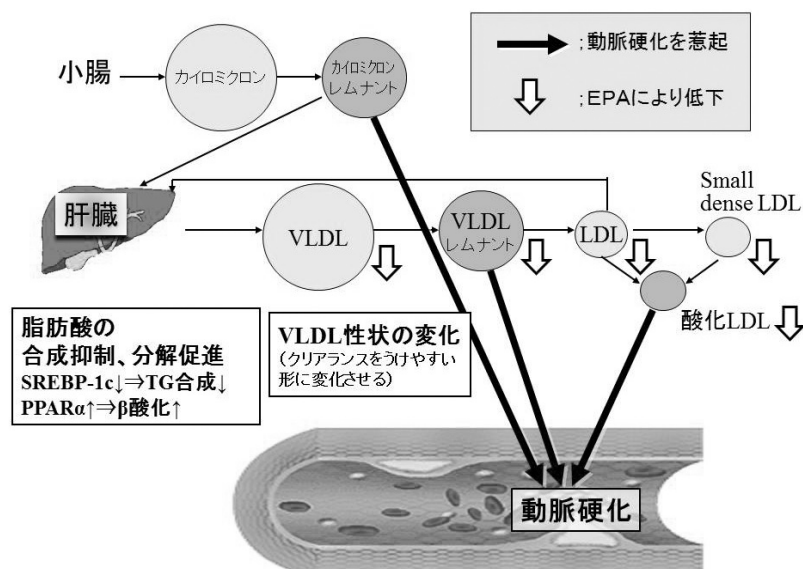
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

EPA-E は小腸で脱エチル化を受けて EPA に代謝された後、以下の作用を示す^{9,10,11)}。

- ・リポ蛋白に取り込まれ、リポ蛋白の代謝を促進する。
- ・肝ミクロソームに取り込まれ、脂質の生合成・分泌を抑制する。



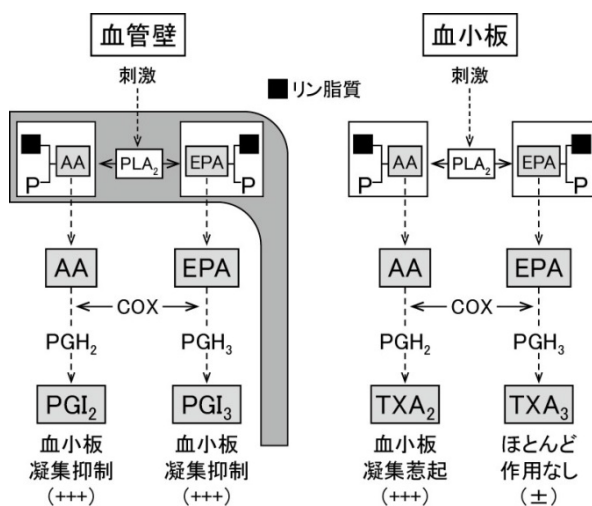
図VI-1：血清脂質改善作用

- ・ SREBP-1c、PPAR α に及ぼす影響^{12,13,14)}

EPA は、脂質合成系の諸酵素の活性を調節している転写因子 SREBP-1c の活性化と SREBP-1c 自身の遺伝子転写を抑制する。また、EPA は、PPAR α mRNA 発現量を増加させる。

【参考】EPA-E その他の薬理作用

- ・血小板膜リン脂質に取り込まれ、血小板凝集を抑制する。
- ・血管壁に取り込まれ、動脈の弾力性を保持する。



図VI-2：抗血小板作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血清脂質低下作用

① 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる⁴⁾。

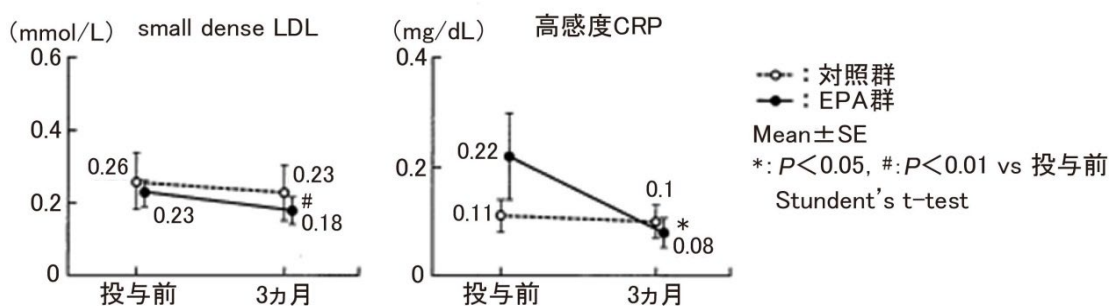
血清トリグリセリド (TG) 150mg/dL 以上 500mg 未満の高 TG 血症患者を対象とし、本剤 2g 又は 4g を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した結果、本剤 2g/日群及び 4g/日群の投与前、投与終了時の血清総コレステロール (平均値±標準偏差) はそれぞれ 238.9±37.4mg/dL 及び 239.5±33.9mg/dL、227.7±33.5mg/dL 及び 221.8±33.9mg/dL で、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ -4.32±6.93% 及び -7.22±7.70% であった。また、本剤 2g/日群及び 4g/日群の投与前、投与終了時の血清 TG (平均値±標準偏差) は、それぞれ 257.3±71.7mg/dL 及び 252.5±72.4mg/dL、227.9±76.3mg/dL 及び 209.9±68.6mg/dL で、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ -10.09±22.34% 及び -15.51±20.60% であった。

本剤の承認申請に際し、新たな薬効を裏付ける非臨床試験は実施していない。以下、エパデールカプセルの承認申請時において実施したエパデール又はEPA-Eの試験結果を提示する。

② レムナントリポ蛋白 (RLP-C) 及び small dense LDL に及ぼす影響

- ・2型糖尿病患者を対象にエパデール 900mg/日又は 1800mg/日を3ヵ月間投与し、血清 RLP-C に及ぼす影響を検討した。血漿中 EPA/AA 比はエパデール投与後に有意 ($p < 0.01$ 、Wilcoxon signed-rank test) に増加を示し、血漿 EPA/AA 比に相関して RLP-C が有意に減少した ($r = -0.516$ 、 $p < 0.05$ 、Least-square method)¹⁵⁾。

- ・リポ蛋白代謝異常を合併した 2 型糖尿病患者 20 例を対象にエパデール 1800mg/日を 12 週間投与し、投与前後で電気泳動法を用いて LDL 粒子サイズを測定した。エパデール投与により、小粒子化した LDL 粒子サイズの改善作用が認められた¹⁶⁾。
- ・血漿中レムナントリポ蛋白及び酸化 LDL (Ox-LDL) が高い透析患者 38 例を無作為に 2 群に分け、1 群にはエパデール 1800mg/日を、2 群にはプラセボをそれぞれ 3 ヶ月間投与し、レムナントリポ蛋白、Ox-LDL を測定した。その後 3 ヶ月間の washout 期間を設け、同様に測定し、レムナントリポ蛋白、Ox-LDL の推移を観察した。エパデール投与により、レムナントリポ蛋白及び Ox-LDL は有意 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$, t-test) に低下し、酸化ストレス状態が改善された。また、エパデールのこの作用は washout によりもとに戻っていることから、これらの作用はエパデールによることが示唆された¹⁷⁾。
- ・メタボリックシンドローム基準を満たす 2 型糖尿病患者 44 例を対象として、食事指導にエパデール 1800mg/日を併用した EPA 群と、食事指導のみの対照群 22 例に無作為に割りつけて 3 ヶ月間観察したところ、EPA 群では投与前に比較して small dense LDL、高感度 CRP とともに有意に低下した¹⁸⁾。



図VI-3：EPAの small dense LDL と CRP に対する影響

注) 上記の成績は、本剤と用法及び用量が異なるエパデールの結果である。本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペン酸エチルとして、通常、成人には1回 2g を1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回 4g、1日1回まで増量できる。」である。エパデールで承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペン酸エチルとして、通常、成人1回 900mg を1日2回又は1回 600mg を1日3回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回 900mg、1日3回まで増量できる。」である。

- ③ 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物 (ラット、ウサギ)、カゼイン含有飼料誘発あるいはライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物 (ラット、ハムスター) において血中脂質低下作用を示す^{19,20,21)}。
- ④ ラットに経口投与すると、リポ蛋白中 EPA 含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される^{9,10)}。
 - (i) リポ蛋白の性状に及ぼす影響 (ラット)⁹⁾
 EPA-E 1000mg/kg/day を 1%コレステロール及び1%コール酸含有高コレステロール飼料飼育雄ラットに 4 週間連日経口投与した。薬物最終投与 24 時間後に採血して分離、調製した血清試料から超遠心法によりリポ蛋白 (VLDL) 画分を採取した。

・ VLDL 画分中の脂肪酸組成

高コレステロール飼料飼育ラットの VLDL 画分中 PL、CE 及び TG 画分の脂肪酸組成を検討した。EPA-E 投与群では対照群 (EPA-E 非投与) に比較して、EPA が PL 画分で約 7 倍、CE 画分で約 9 倍、また、TG 画分で約 11 倍に増加した。

このことから、投与された EPA-E はリポ蛋白に EPA として取り込まれるものと考えられた。

表VI-1：ラット VLDL 画分中脂質の脂肪酸組成

脂肪酸	PL (mol%)		CE (mol%)		TG (mol%)	
	対照群	EPA-E 投与群	対照群	EPA-E 投与群	対照群	EPA-E 投与群
C _{20:4} n-6	8.7±0.1	6.3±0.3**	2.6±0.1	1.4±0.1**	1.7±0.1	1.4±0.1**
C _{20:5} n-3	0.4±0.2	2.7±0.2**	1.0±0.6	8.6±0.4**	0.7±0.3	7.9±1.0**
C _{22:6} n-3	1.6±0.04	1.1±0.1**	0.03±0.03	0.3±0.1**	0.4±0.03	0.9±0.03**

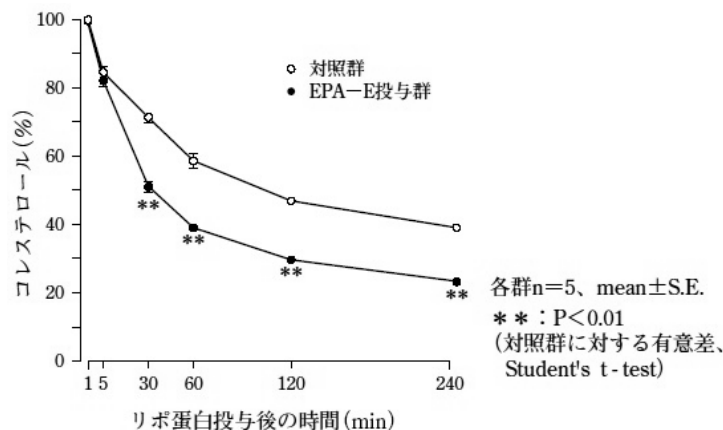
n=5、mean±S.E.

** : p<0.01 (対照群に対する有意差、Student's t-test)

(ii) 血中コレステロールクリアランスに及ぼす影響 (ラット) 10)

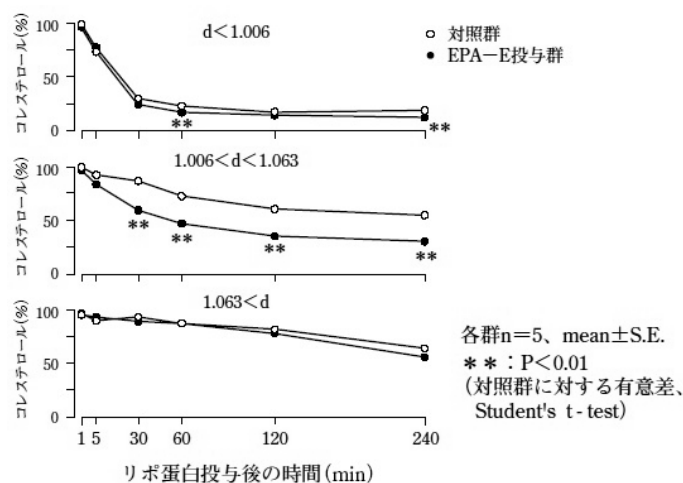
雄ラットを用いて、1%コレステロール及び1%コール酸含有高コレステロール飼料で4週間飼育し、同期間に EPA-E 1000mg/kg/day を連日経口投与した。薬物最終投与の3時間後に採血した。超遠心法により血清リポ蛋白画分 (d<1.210) を採取し、投与リポ蛋白の TC が 60mg/kg となるように調製し、別に用意した無処置ラットに静脈内投与した。リポ蛋白画分静注 1、5、30、60、120 及び 240 分後に採血してリポ蛋白の指標として血清 TC を測定し、更に超遠心法により、血清を比重 d<1.006 (VLDL 画分)、1.006<d<1.063 (LDL 画分) 及び d>1.063 (HDL 画分) に分け、各々の画分の TC を測定した。リポ蛋白画分静注後の血清 TC の推移は、投与 1 分後の各々の画分の TC (100%) に対する比率 (%) で表した。

リポ蛋白静注 1 分後の血清 TC は、EPA-E 非投与動物由来リポ蛋白静注群 (対照群) では 243±10mg/dL、EPA-E 投与動物由来リポ蛋白静注群 (EPA-E 投与群) では 233±9mg/dL であり両群間で差はなかったが、リポ蛋白非投与群 (73±1mg/dL) に比較していずれも上昇した。対照群及び EPA-E 投与群の血清 TC は、ともにリポ蛋白静注 5 分以降経時的に漸減したが、30、60、120 及び 240 分後には、EPA-E 投与群の血清 TC が対照群に比して有意に低下した。この血清 TC の低下はリポ蛋白のクリアランスの亢進を示しており、このことから EPA-E 投与ラットのリポ蛋白は非投与ラットのリポ蛋白に比し代謝を受けやすいものと考えられた。



図VI-4：血中コレステロールクリアランスに及ぼす影響

このときの変化を各リポ蛋白画分別に調べると、EPA-E 投与群では、VLDL 画分の 60 及び 240 分後、また、LDL 画分の 30、60、120 及び 240 分後の TC が対照群に比して有意に低下した。一方、HDL 画分においては、両群に差は認められなかった。このことから EPA-E 投与ラットのリポ蛋白のクリアランスの亢進は VLDL 及び LDL 画分の変化であることが明らかになった。



図VI-5：血中コレステロールクリアランスに及ぼす影響

⑤ コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す（ラット）¹⁰⁾。

⑥ トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ（LPL）活性亢進などの作用を示す^{9,22)}（ラット）。

(i) トリグリセリド腸管吸収に及ぼす影響（ラット）²²⁾

雄ラットに EPA-E を 7 日間連日経口投与し、最終投与 24 時間後に 50% コーン油 10mL/kg を経口投与した。胸管カニューレにより コーン油投与 24 時間後まで 2 時間毎にプールして採取したリンパ液中 TG 濃度を測定した。

対照群（EPA-E 非投与）のリンパ液中 TG 濃度は コーン油投与により上昇が認められたのに対し、EPA-E 投与群ではこの上昇は抑制された。

このことから、EPA-E が腸管からリンパ液中への TG 分泌を抑制したことから、TG 腸管吸収抑制作用を有することが明らかとなった。

(ii) 肝トリグリセリド生合成活性に及ぼす影響（ラット）⁹⁾

雄ラットを用い、EPA-E 1000mg/kg/day を 7 日間連日経口投与し、最終投与 18 時間後に屠殺し、直ちに肝臓を摘出し、microsome 画分を採取した。このラット肝 microsome 画分における ¹⁴C-oleoyl-CoA の TG 画分への取り込み速度を検討した。

EPA-E 投与群では 36.8±3.3pmol/mg/min であり、対照群（EPA-E 非投与）の 52.3±3.2pmol/mg/min に比べて有意に低下した（Student's t-test, p<0.05）。

(iii) 肝からのトリグリセリド分泌に及ぼす影響（ラット）⁹⁾

雄ラットを用い、EPA-E 1000mg/kg/day を 7 日間連日経口投与し、最終投与 24 時間後にトライトン WR-1339®600mg/kg を静脈内投与した。トライトン静脈内投与直前及び 60 分後に採血

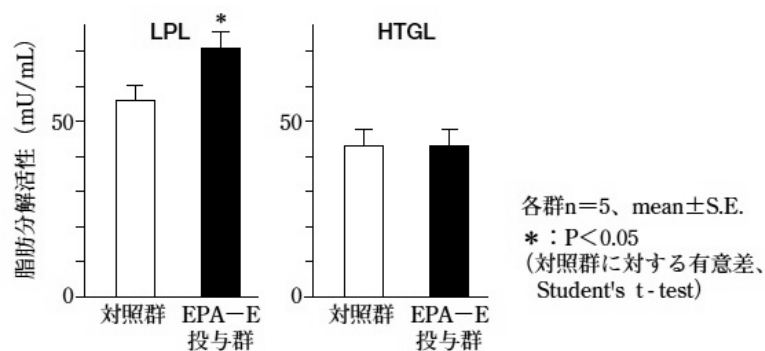
して得た血清の TG 濃度を測定し TG 分泌率 (TGSR) を算出した。

トライトン静脈内投与後の血中 TG の上昇より求めた TGSR は、EPA-E 投与群で $0.90 \pm 0.03 \text{mg/min}$ 、対照群 (EPA-E 非投与) で $1.05 \pm 0.04 \text{mg/min}$ であり、対照群に比べて有意に低下した (Student's t-test、 $p < 0.05$)。

(iv) 血漿リポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす影響 (ラット)⁹⁾

雄ラットを用い、EPA-E 1000mg/kg/day を 7 日間連日経口投与し、最終投与 24 時間後にヘパリン 10U/kg を静脈内投与し、その 10 分後に採血し測定した。PHLA (post heparin lipolytic activity) 中のリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性及び肝性リパーゼ (HTGL) 活性の分別にはプロタミン法を用いた。PHLA と HTGL 活性との差を算出し、LPL 活性とした。

ヘパリン静注後の血漿 LPL 活性は、EPA-E 投与群で対照群 (EPA-E 非投与) に比較して有意に上昇した。一方、血漿 HTGL 活性は、EPA-E 投与群と対照群との間に差は認められなかった。



図VI-6 : 血漿リポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす影響

【参考】EPA-Eの閉塞性動脈硬化症に対する試験成績

既承認のエパデールは、「高脂血症」以外に「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の効能・効果を有している。以下、エパデールまたはEPA-Eの閉塞性動脈硬化症に対する試験成績を示す。

a) 抗血小板作用

①各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する。

(i) 血小板凝集抑制作用 (ヒト、*ex vivo*)²³⁾

各種血栓性・動脈硬化性疾患患者 (ASO 等) にエパデール 900~2700mg/day を 8 週間経口投与したところ、コラーゲン (1.0 μ g/mL、1.5 μ g/mL)、エピネフリン (0.5 μ g/mL) 惹起による血小板凝集は有意に抑制された。

表 VI-2 : 血小板凝集抑制作用 (*ex vivo*)

凝集惹起剤		最大凝集率 (%)		
		投与前	4 週後	8 週後
コラーゲン	1.0 μ g/mL	60.3 \pm 20.7 (97)	47.8 \pm 30.4 ^{***} (91)	44.9 \pm 28.7 ^{***} (74)
	1.5 μ g/mL	67.9 \pm 11.5 (78)	59.7 \pm 21.9 ^{**} (76)	62.2 \pm 17.9 [*] (72)
ADP	2.0 μ M	47.8 \pm 21.9 (100)	48.5 \pm 23.0 (90)	48.8 \pm 24.3 (87)
エピネフリン	0.5 μ g/mL	56.3 \pm 19.5 (78)	52.6 \pm 22.0 [†] (75)	49.8 \pm 25.1 [*] (72)

mean \pm S.D.

() 内は測定症例数

*** : P<0.001 ** : P<0.01 * : P<0.05 † : P<0.1

(投与前に対する有意差、Paired t-test)

(ii) 血小板粘着能抑制作用 (ヒト、*ex vivo*)²³⁾

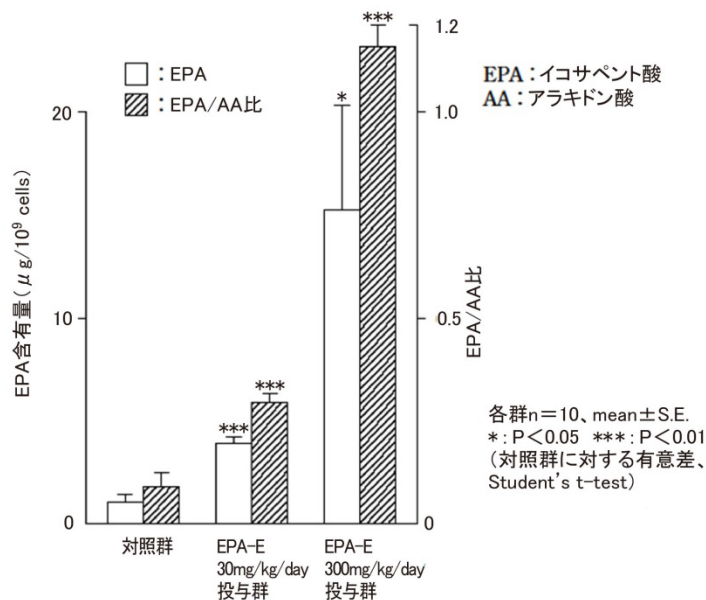
各種血栓性・動脈硬化性疾患患者 (ASO 等) にエパデール 1800mg/day を 16 週間経口投与したところ、血小板粘着能は、8 週後より有意 (p<0.01、Paired t-test) に抑制された。

注) 上記の成績は、本剤と用法及び用量が異なるエパデールの結果である。本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。エパデールで承認された閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mgを1日3回、毎食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

②主として血小板膜リン脂質中の EPA 含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサン A₂ 産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる。

(i) 血小板膜リン脂質中の EPA/AA 比上昇作用 (ウサギ)²⁴⁾

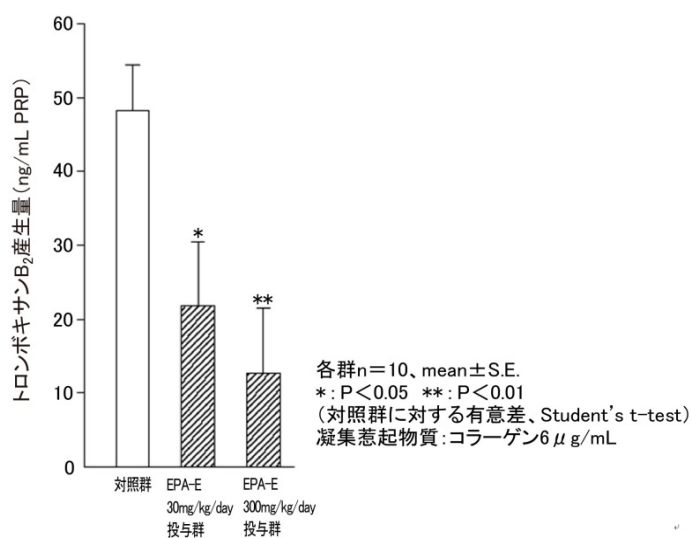
EPA-E 30 または 300mg/kg/日の 4 週間経口投与により、ウサギ血小板膜リン脂質中の EPA 含量および EPA/AA 比は、用量に依存して有意に上昇した。なお、AA 含量には変化を認めなかった。



図VI-7 : 血小板膜リン脂質中の EPA および EPA/AA 比上昇作用

(ii) トロンボキサン A₂ 産生抑制作用 (ウサギ、*ex vivo*)²⁴⁾

ウサギ多血小板血漿 (PRP) のコラーゲン凝集惹起時のトロンボキサン B₂ (トロンボキサン A₂ の安定代謝産物) 産生は、EPA-E 30 または 300mg/kg/day の 4 週間経口投与により、有意に抑制された。



図VI-8 : ウサギ PRP のコラーゲン凝集時の TXB₂ 産生に及ぼす影響

③コラーゲンによる血小板凝集を抑制する。

- ・血小板凝集抑制作用（ウサギ、*ex vivo*）²⁴⁾

コラーゲン 6 μ g/mL による血小板凝集は、EPA-E 30 または 300mg/kg/day の 4 週間経口投与により抑制された。

④ラット、ウサギ、およびヒトにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する（*in vitro*）。

- ・*in vitro* における血小板凝集抑制作用²⁴⁾

ウサギの多血小板血漿（PRP）のコラーゲン、ADP およびアラキドン酸による血小板凝集は、各々 250-1000 μ M、1000-3000 μ M および 62.5-250 μ M の EPA 添加により抑制された。

⑤ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の不変ないし増加が認められている。

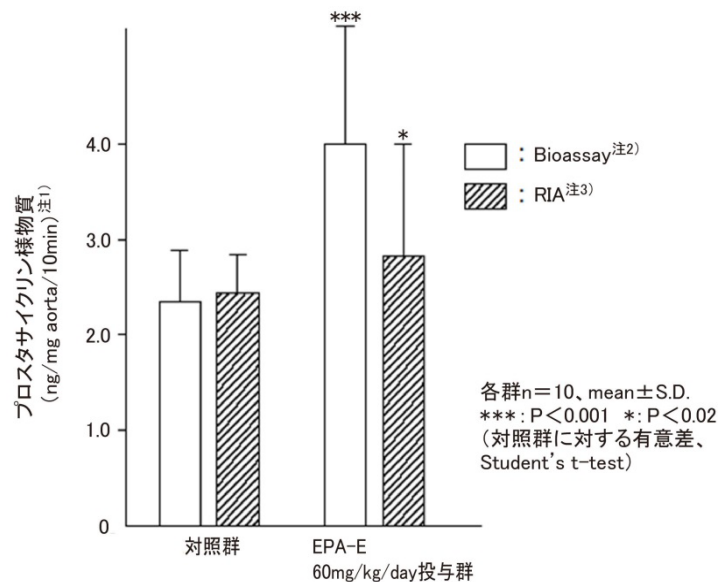
- ・プロスタサイクリン様物質（PGI₂、PGI₃）産生作用（ラット）²⁵⁾

ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の不変ないし増加が認められている。

産生増加の報告²⁵⁾

EPA-E 60mg/kg/day の 8 週間経口投与により、RIA、Bioassay 法によるラット胸部大動脈のプロスタサイクリン様物質の産生は、有意に増加した。

なお、プロスタサイクリン様物質とは、PGI₂ および PGI₃ と考えられる。



注 1) ラット胸部大動脈 10mg の輪状切片を 10 分間インキュベートしたときの
プロスタサイクリン様物質産生量

注 2) プロスタサイクリン様物質をヒト血小板凝集抑制効果にて測定

注 3) プロスタサイクリン様物質の安定代謝産物を RIA にて測定

図 VI-9 : 胸部大動脈のプロスタサイクリン様物質産生に及ぼす影響

b) 抗動脈硬化作用

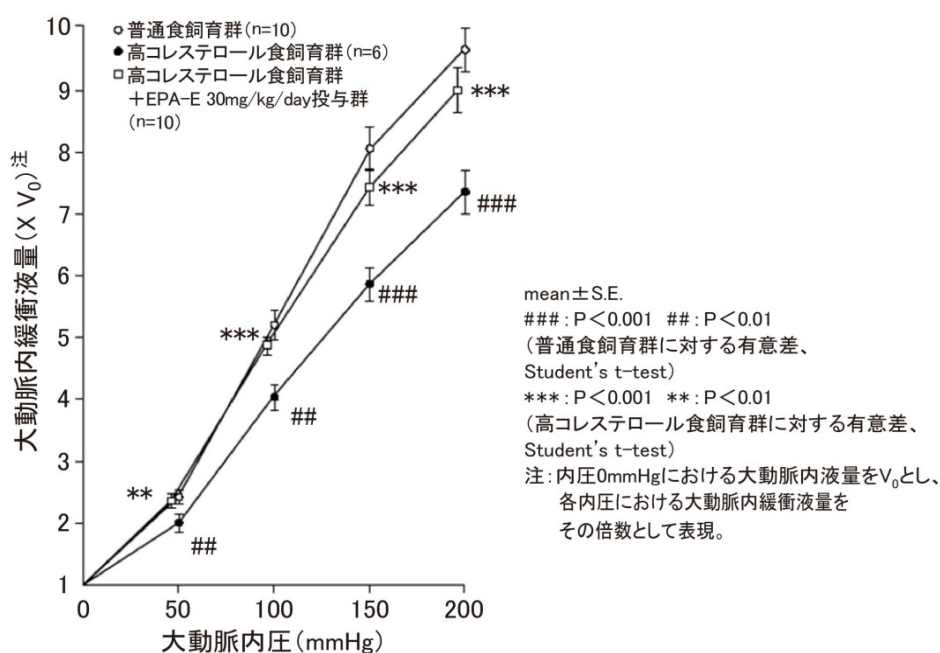
①動脈の弾力性保持作用

(i) 摘出大動脈の伸展性保持作用 (ウサギ) ²⁶⁾

EPA-E 30mg/kg/day を 1%コレステロール食飼育ウサギに 12 週間経口投与したところ、コレステロール負荷により低下した摘出大動脈の伸展性は有意に抑制され、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保った。

すなわち、コレステロール食飼育による摘出大動脈の内圧上昇に要する緩衝液量の著明な減少は、EPA-E 投与により有意に抑制された。

大動脈の伸展性は、摘出大動脈内に Krebs 緩衝液を注入したときの動脈内圧を測定し、圧量曲線として表した。



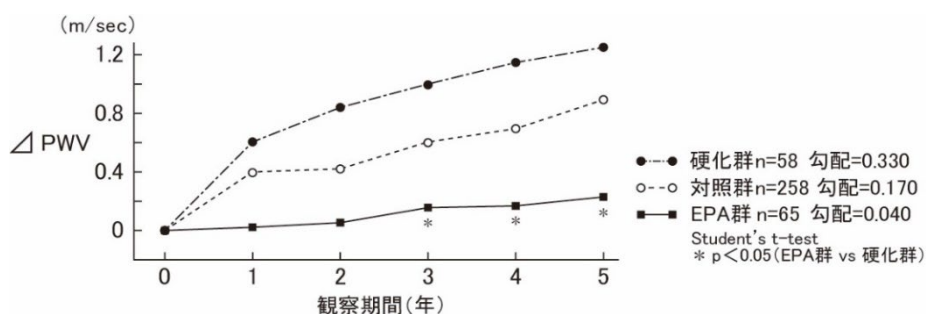
図VI-10：大動脈内の緩衝液量と内圧の関係

(ii) 脈波速度 (PWV) に及ぼす影響

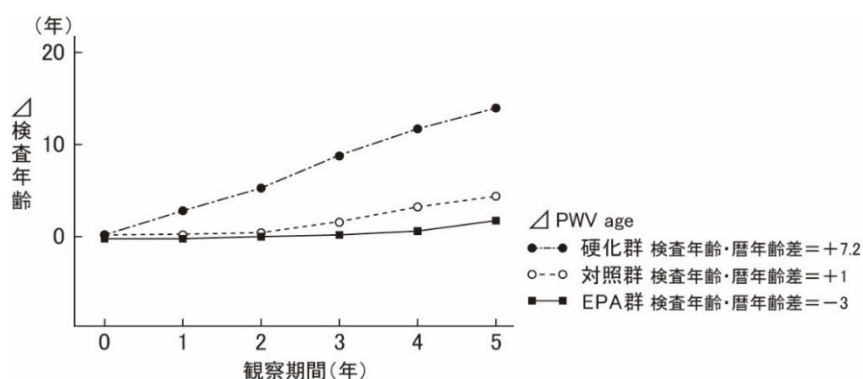
- ・ エパデールの高脂血症または閉塞性動脈硬化症患者への長期投与は大動脈脈波速度 (PWV) 値の上昇を抑制した ²⁷⁾。

高血圧、高脂血症、糖尿病、痛風、脳血管障害、虚血性心疾患を含む動脈硬化群 58 例、動脈硬化性疾患を含まない対照群 258 例、高脂血症または閉塞性動脈硬化症を合併した動脈硬化群にエパデール 1800mg/日を 5 年間投与した EPA 投与群 65 例を対象に、観察期間である 5 年間の中で 1 年ごとに PWV を測定した。また、実際に検査した PWV に該当する検査年齢と被験者の暦年齢の差を Δ PWVage とした。 Δ PWV から求めた回帰係数は、対照群に比し動脈硬化群が約 1.9 倍高い勾配で推移した。一方、EPA 群は対照群を下回る低い勾配で推移し、動脈硬化群とは 3 年目から有意な差を認めた。

また、PWV の Δ 検査年齢は 5 年後、対照群 + 1.0 歳、動脈硬化群 + 7.2 歳に対し、EPA 群は - 3.0 歳で動脈硬化群との差は - 10.2 歳であった。

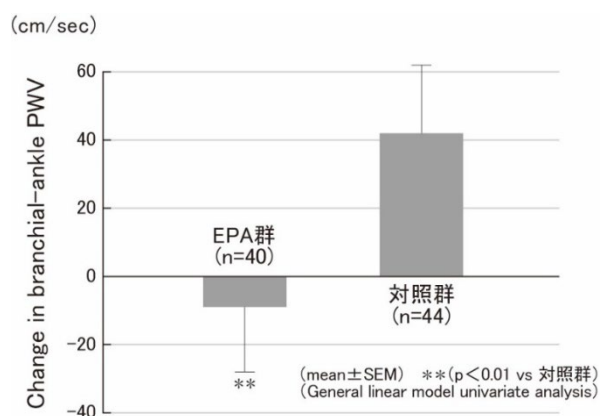


図VI-11：対照群、動脈硬化群、EPA群のΔPWVの経時推移



図VI-12：対照群、動脈硬化群、EPA群のΔ検査年齢の経時推移

- ・高脂血症患者へのエパデール投与により、baPWVの上昇抑制が認められた²⁸⁾。
高脂血症患者を対照群44例(EPA非投与群)とEPA投与群40例(エパデール1800mg/日)の2群に分け、12ヵ月間投与し、投与前と投与12ヵ月後にBMI、血圧、空腹時血糖、血清脂質、baPWV(上腕・足首間脈波速度)を測定したところ、EPA群ではbaPWV値の有意な上昇抑制が認められた。



図VI-13：EPA投与前と投与12ヵ月後のbaPWVの変化

注) 上記の成績は、本剤と用法及び用量が異なるエパデールの結果である。本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回4g、1日1回まで増量できる。」である。

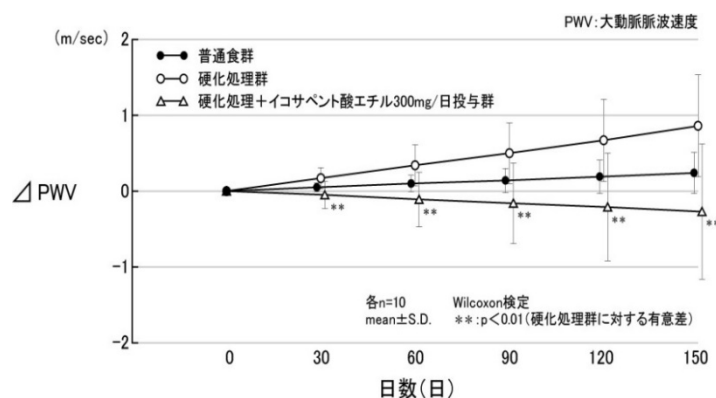
- ・大動脈および大腿動脈の脈波速度 (PWV)、大動脈の中膜平滑筋細胞密度、エラスチン含量及び平滑筋細胞中の遊離コレステロール蓄積に及ぼす影響 (ウサギ) ²⁹⁾

EPA-E 30 または 300mg/kg/day を 1%コレステロール食飼育ウサギに 12 週間経口投与したところ、コレステロール食負荷による PWV の増大は大動脈および大腿動脈ともに有意に抑制され ($p<0.05\sim 0.001$, Student's t-test)、その PWV 値は普通食飼育ウサギ群とほぼ同程度であった。すなわち、EPA-E は大動脈のみならず末梢動脈においてもコレステロール食飼育による PWV の増大に対し抑制効果を有し、末梢血流を改善する可能性が示唆された。

また、コレステロール食飼育により、大動脈中膜平滑筋細胞密度および中膜エラスチン含有率は普通食飼育群に比し有意に減少し ($p<0.05\sim 0.01$, Student's t-test)、平滑筋細胞中の遊離コレステロールの蓄積も認められたが、EPA-E 30 または 300mg/kg/day 投与により有意に抑制された ($p<0.05\sim 0.01$, Student's t-test)。

- ・大動脈脈波速度 (PWV) の増大の抑制と動脈の中膜障害の抑制が認められた (ウサギ) ³⁰⁾

ウサギに動脈硬化食 (高塩分、低蛋白、高 α 化デンプン) 及びノルアドレナリン筋注負荷により作成した実験的動脈硬化モデルを用い、大動脈脈波速度 (PWV)、胸部大動脈中膜の平滑筋細胞及び細胞外マトリックスの観察、定量、及び血清脂質から EPA の動脈硬化抑制作用を検討した。その結果、EPA (EPA-E 300mg/日連日経口投与) には動脈組織障害を抑制し、PWV の増大すなわち動脈弾性機能の劣化を抑える作用のあることが示唆された。



図VI-14: Δ PWV の推移

②血管内皮、内膜・中膜に及ぼす影響

(i)血管内皮に及ぼす影響

- ・NO 産生に及ぼす影響 (*in vitro*) ³¹⁾

ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (HUE) を用いて EPA の NO 産生に及ぼす影響を検討した。0.3mM EPA-E 添加により、NO 産生は有意に上昇した ($p<0.01$, Duncan's multiple range test)。

- ・アセチルコリン誘発内皮依存性血管拡張反応に及ぼす影響 ³²⁾

75%以上の狭窄を有する冠動脈疾患患者 10 例を対象にエパデール 1800mg/日を 3 ヶ月間投与し、血管内皮機能への影響を検討した。冠動脈疾患患者では、アセチルコリン誘発内皮依存性血管拡張反応は低下していたが、エパデール投与により改善した。この改善効果は NO 合成酵素阻害剤 L-NMMA により抑制された。以上より、エパデールは NO 産生を介し、血管内皮機能を改善したものと考えられた。

注) 上記の成績は、本剤と用法及び用量が異なるエパデールの結果である。本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

- ・ 接着因子、単球走化活性因子に及ぼす影響 (*in vitro*)、及びプラークの安定化、プラークへのマクロファージ浸潤に及ぼす影響 (マウス) ³³⁾

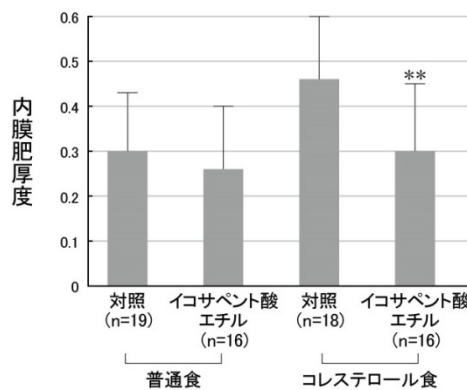
ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) をアラキドン酸 (AA) または EPA を含む培地で培養した。EPA により、TNF- α の刺激により上昇した接着因子 (VCAM-1、ICAM-1) の mRNA 発現が抑制され、ヒト単球走化活性因子 (MCP-1) 分泌も抑制され、血管内皮へのマクロファージの接着抑制に EPA が関与すると考えられた。

また、動脈硬化モデルマウスである ApoE 欠損マウスに西洋食 (0.15% コレステロール + 15% 無塩バター : 対照群) または西洋食 + 5% EPA-E (EPA 群) を 13 週間投与し、抗動脈硬化作用を検討した。EPA 投与により、動脈硬化層 (Sudan IV 染色) の生成が抑制された。また、プラークのコラーゲンと平滑筋細胞が増加して、プラークの安定化が確認され、さらにプラークへのマクロファージの浸潤も抑制されており、炎症が抑制されていることが確認された。

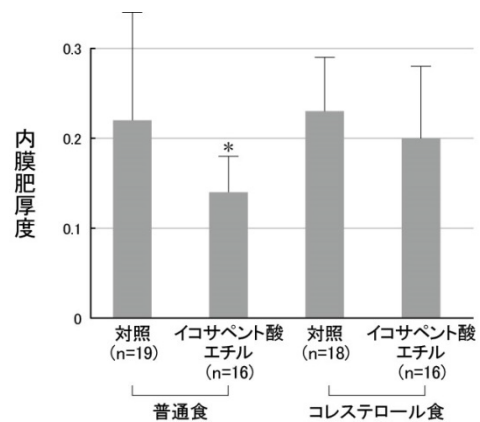
(ii) 血管内膜、中膜肥厚に及ぼす影響

- ・ 頸動脈カフ被包モデルの内膜肥厚を抑制した (ウサギ) ³⁴⁾

ポリエチレン製カフをウサギの頸動脈に装着し、普通食、0.5% コレステロール食、及び EPA-E 投与 (600mg/kg/日経口) の有無により 4 群に分け、EPA-E の内膜肥厚に及ぼす影響を病理組織学的に検討した。内膜肥厚は、カフ装着部動脈の横断面で計測された「内弾性板に囲まれた面積に対する内膜面積の比」及び「中膜面積に対する内膜面積の比」を指標にした。その結果、内膜肥厚は EPA-E により抑制された。



図VI-15: 内弾性板に囲まれている面積に対する内膜面積の比

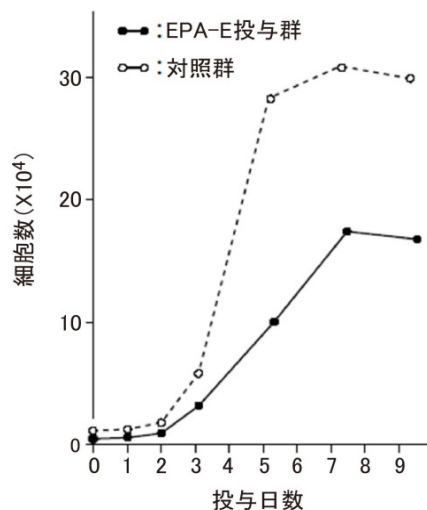


図VI-16: 中膜面積に対する内膜面積の比

mean \pm S.D. *p < 0.05 **p < 0.01 vs 対照 (t 検定)

・ 内膜平滑筋細胞の増殖抑制作用（ウサギ）³⁵⁾

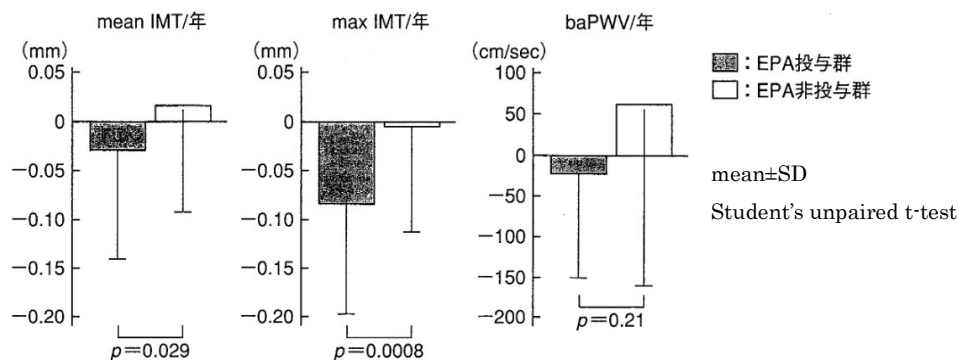
EPA-E 300mg/kg/day を 1% コレステロール食飼育ウサギに 12 週間経口投与したところ、大動脈肥厚部内膜から取り出し培養した平滑筋細胞の増殖は抑制された。



図VI-17：高コレステロール食飼育ウサギにおける内膜平滑筋細胞に対する増殖抑制作用

・ 頸動脈 IMT 及び baPWV に及ぼす影響³⁶⁾

エパデール 1800mg/日投与群（EPA 投与群）30 例、非投与群 30 例の 2 型糖尿病患者で平均 2.1 年の観察前後に頸動脈 IMT、baPWV を測定したところ、EPA 投与群で有意に低下した。重回帰分析の結果、EPA 投与は平均頸動脈 IMT を有意に改善する独立した因子であることが認められた。



図VI-18：動脈硬化進展に対するEPAの効果

注) 上記の成績は、本剤と用法及び用量が異なるエパデールの結果である。本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

③その他

・糖脂質代謝、酸化 LDL、アディポサイトカイン、高感度 CRP、PWV、CAVI に及ぼす影響³⁷⁾

メタボリックシンドロームの患者 92 例を、ランダムにエパデール 1800mg/日投与群(n=46)と対照群(n=46)に割り付け、3ヵ月後の糖脂質代謝、酸化 LDL (SAA-LDL)、アディポサイトカイン、高感度 CRP、PWV、CAVI の変化を検討した。エパデール投与により、トリグリセリド、高感度 CRP、SAA-LDL、PWV、CAVI を有意に減少させ、アディポネクチンを有意に増加させた(トリグリセリド: $2.68 \pm 0.2 \rightarrow 2.00 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$, $p < 0.01$ 、高感度 CRP: $1.57 \pm 0.2 \rightarrow 1.16 \pm 0.2 \mu \text{ g/mL}$, $p < 0.01$ 、SAA-LDL: $48.6 \pm 5.6 \rightarrow 40.4 \pm 5.0 \mu \text{ g/mL}$, $p < 0.01$ 、PWV: $1400 \pm 39 \rightarrow 1321 \pm 32 \text{ cm/s}$, $p < 0.01$ 、CAVI: $7.87 \pm 0.2 \rightarrow 7.59 \pm 0.2$, $p < 0.01$ 、アディポネクチン: $6.99 \pm 0.5 \rightarrow 7.53 \pm 0.5 \mu \text{ g/mL}$, $p < 0.01$ 、paired t-test)。

(SAA-LDL : 血清アミロイド A-LDL、PWV : 大動脈脈波速度(Pulse wave velocity)、CAVI: 心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index))

c) 各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用^{38,39)}

EPA-E の経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死(ラット)を抑制し、動静脈シャントの血栓性閉塞(ラット)、エラジン酸誘発血栓(ウサギ)に対し、血栓形成を抑制した。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽(ラット)の進行を抑制した。

d) 不純物および代謝物の効力薬理作用

①血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)⁴⁰⁾

ウサギ多血小板血漿 (PRP) のコラーゲン $10 \mu \text{ g/mL}$ による血小板凝集は EPA、DPA、DHA の $1 \sim 3 \text{ mM}$ 添加によって各々抑制された。

②エラジン酸誘発血栓モデルに及ぼす影響(ウサギ)⁴¹⁾

不純物として ODTA-E、ETA-E および AA-E、代謝物として EPA、DPA、DHA 並びに強制劣化品 OxEPA-E それぞれ 300 mg/kg をエラジン酸投与 3 時間前に単回経口投与した。

代謝物 EPA、DPA および DHA の血栓形成抑制は EPA-E と比較してやや弱く、不純物 ODTA-E、ETA-E および AA-E 並びに強制劣化品の OxEPA-E の血栓形成抑制は EPA-E と比較してかなり弱いと考えられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性に本剤 0.5g、1g、2g 又は 4g を朝食直後に単回経口投与したときの EPA の薬物動態学的パラメータを以下に示す。C_{max} 及び AUC_{0-∞} は用量依存的に増加した²⁾。

表VII-1：単回投与時の EPA の薬物動態学的パラメータ

投与量	C _{max} ^{a)} (μg/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	t _{1/2} ^{a)} (hr)	AUC _{0-∞} ^{a)} (μg・hr/mL)
0.5g (n=8)	21.72±5.58	3.00 (3.0, 12.0)	29.27±15.48	669.50±298.95
1g (n=8)	48.08±18.05	3.00 (2.0, 5.0)	44.57±17.27	1721.11±493.53
2g (n=8)	94.45±33.47	3.00 (2.0, 5.0)	40.29±18.07	2587.56±826.93
4g (n=7)	208.84±44.36	5.00 (3.0, 5.0)	33.93±9.47	4274.67±1078.51

a) 平均値±標準偏差、b) 中央値（最小値、最大値）

2) 反復投与

健康成人男性に本剤 0.5g、1g、2g 若しくは 4g を 1 日 1 回（朝）又はエバデール S900 を 1 回 0.9g、1 日 2 回（朝・夕）、食直後に 11 日間反復経口投与したところ、本剤の投与において、血漿中 EPA の濃度は、投与 6～8 日以降上昇幅が小さくなり、投与 11 日目にはほぼ定常状態に達した。本剤 2g 若しくは 4g/日又はエバデール S900 1.8g/日を 11 日間反復経口投与したときの EPA の薬物動態学的パラメータを以下に示す²⁾。

表VII-2：反復投与時の EPA の薬物動態学的パラメータ

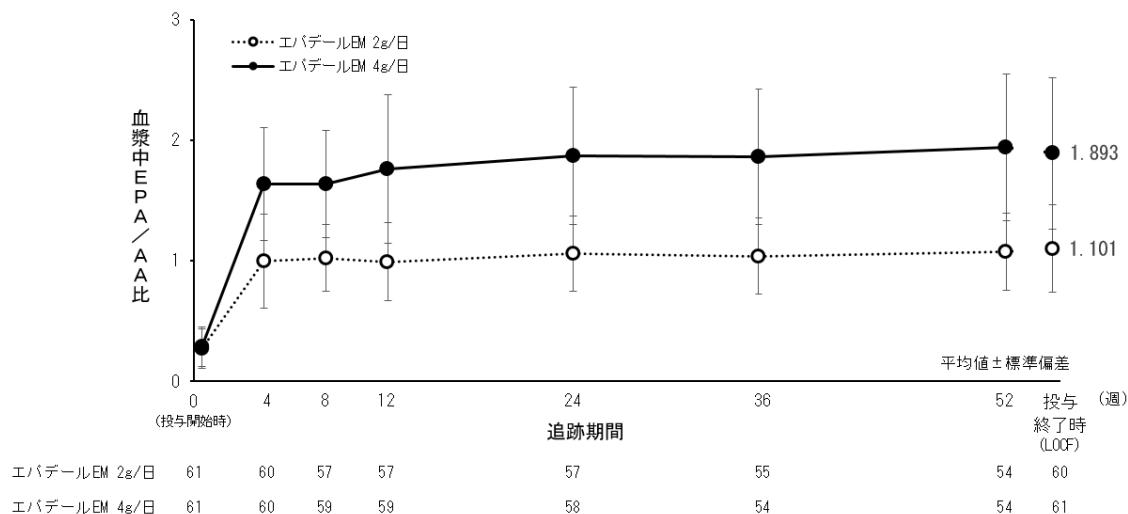
投与量	投与日	C _{max} ^{a)} (μg/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	t _{1/2} ^{a)} (hr)	AUC _{0-24hr} ^{a)} (μg・hr/mL)
本剤 2g/日 (n=7)	11	239.93±60.57	3.00 (3.0, 5.0)	44.87±9.12	3409.86±629.05
本剤 4g/日 (n=8)	11	450.89±145.83	4.50 (3.0, 5.0)	53.83±10.34	5707.02±1552.23
エバデール S900 1.8g/日 (n=8)	11	139.56±16.84	5.00 (5.0, 10.0)	48.92±9.44	2536.38±216.87

a) 平均値±標準偏差、b) 中央値（最小値、最大値）

注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」である。

【参考】血漿中 EPA/AA 比の推移⁵⁾

高 TG 血症患者に本剤 2g/日または 4g/日を 1 日 1 回朝食直後 52 週間投与し、血漿中 EPA/AA 比を確認した。2g/日および 4g/日の EPA/AA 比（平均値±標準偏差）は、それぞれ投与開始時 0.270±0.165、0.289±0.164 から、投与終了時（LOCF）1.101±0.361、1.893±0.629 であった。



図Ⅶ-1：血漿中EPA/AA比の推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人男性に本剤 2g 又は 4g を 1 日 1 回、朝空腹時又は朝食直後に単回経口投与したときの EPA の C_{max} 及び AUC_{0-72hr} は、食直後投与と比較して、空腹時投与で、本剤 2g 投与ではそれぞれ 30%及び 28%、本剤 4g 投与ではそれぞれ 34%及び 26%減少した²⁾。

表Ⅶ-3：絶食下及び食直後の EPA の薬物動態学的パラメータ

投与量	投与条件	C _{max} ^{a)} (μg/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	t _{1/2} ^{a)} (hr)	AUC _{0-72hr} ^{a)} (μg·hr/mL)
2g	絶食下 (n=8)	66.32±22.54	5.00 (3.0, 8.0)	38.07±18.01	1299.94±278.90
	食直後 (n=8)	94.45±33.47	3.00 (2.0, 5.0)	40.29±18.07	1801.56±384.02
4g	絶食下 (n=8)	137.79±51.65	5.00 (3.0, 6.0)	39.32±12.33	2439.24±610.78
	食直後 (n=7)	208.84±44.36	5.00 (3.0, 5.0)	33.93±9.47	3307.28±650.80

a) 平均値±標準偏差、b) 中央値（最小値、最大値）

注) 本剤で承認された高脂血症に対する用法及び用量は、「イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4g、1 日 1 回まで増量できる。」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

該当資料なし

(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

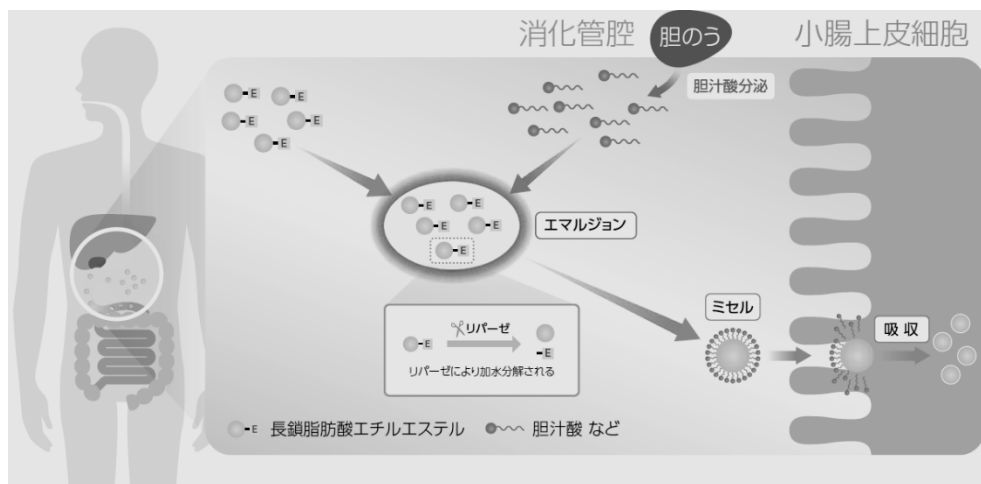
(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

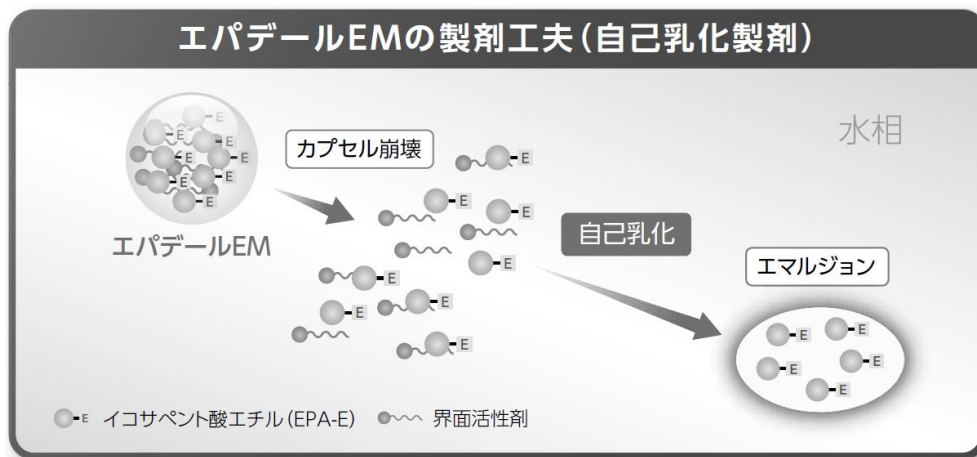
4. 吸収

<長鎖脂肪酸エチルエステルの吸収メカニズム、自己乳化剤のメカニズム>

長鎖脂肪酸エチルエステルなどの脂質は、食事によって分泌される胆汁酸などと混じりあいエマルジョンとなり、その後、ミセルとして小腸上皮細胞に近づくことで吸収されると考えられる⁴²⁾。エパデール EM などの自己乳化剤は、体内でカプセルが崩壊すると水相で油・脂溶性成分が界面活性剤と自己乳化し、吸収されると考えられる。



図VII-2：長鎖脂肪酸エチルエステル



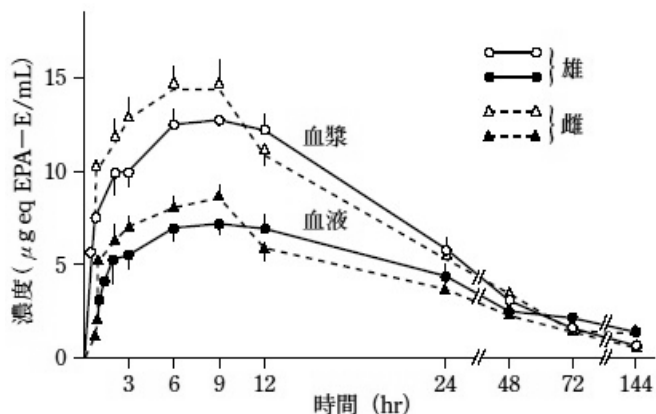
図VII-3：自己乳化剤（想定図）

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

＜単回投与＞

・血中濃度（ラット）⁴³⁾

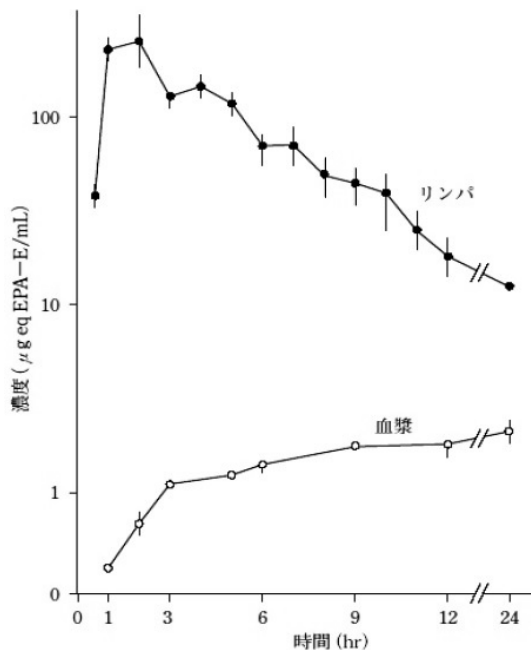
雄及び雌ラットに ^{14}C -EPA-E 30mg/kg を単回経口投与したとき、血液中及び血漿中放射能濃度は雌雄ともに投与9時間後に最高値を示し、以後2相性で低下した。血漿中放射能の消失半減期は雄で α 相 11.7 及び β 相 33.6 時間、雌で α 相 6.9 及び β 相 24.7 時間であった。



図VII-4：ラット 30mg/kg 単回経口投与試験における血液中及び血漿中放射能濃度

・リンパ中濃度（ラット）⁴⁴⁾

雄ラットに ^{14}C -EPA-E 30mg/kg を単回経口投与したとき、リンパ液中放射能濃度は急速に上昇し、2 時間後に最高値に達し、以後緩徐に低下した。最高値は同時に測定した血漿中濃度の 134 倍と高く、一般の長鎖脂肪酸と同様に、主としてリンパ系を介して体循環に移行するものと考えられた。



図VII-5：雄ラット単回投与試験におけるリンパ中放射能濃度

・腸管吸収率（ラット）⁴⁴⁾

雄ラットの結紮腸管内に ^{14}C -EPA-E 30mg/kg を投与したときの血漿中放射能濃度は 3 時間後に最高値を示し、24 時間後の腸管残存率は 4.6% と低く、EPA-E の腸管からの吸収は 95.4% と、極めて良好であった。

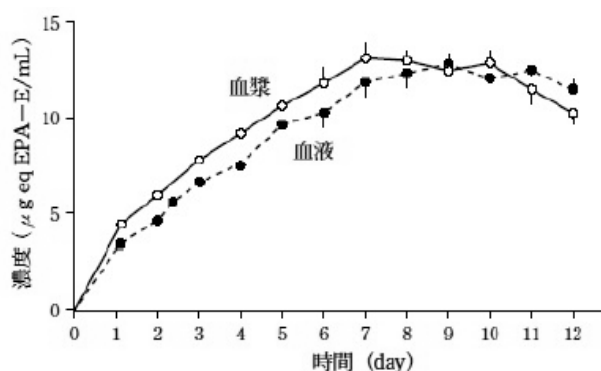
・血中濃度（イヌ）⁴³⁾

雄イヌに ^{14}C -EPA-E 30mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 24 時間後に最高値を示し、以後消失半減期 α 相 16.1 時間及び β 相 81.6 時間の 2 相性で低下した。

<反復投与>

・血中濃度（ラット）⁴³⁾

雄ラットに ^{14}C -EPA-E 30mg/kg を 1 日 1 回 12 日間繰り返し経口投与したとき、血液中及び血漿中放射能濃度は 7 回投与後ほぼ定常状態に達し、1 回投与後の濃度の約 3.7 倍及び 2.9 倍であった。



図VII-6：雄ラット反復経口投与試験における血液及び血漿中放射能濃度

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

【参考】エパデルカプセル承認申請時の試験結果

・マウス⁴⁵⁾

^{14}C -EPAを用いて、マウスの脳を灌流し、血液脳関門を通過するか否か検討したところ、 ^{14}C -EPAが脳内へ移行したことが確認された。また、マウス脳ホモジネートを用いた検討では、血液脳関門が存在する毛細血管内皮細胞への吸着はわずかであり、 ^{14}C -DHAや ^3H -ジアゼパムと同様に血液脳関門を自由に通過することが確認された。

・ラット

ラットに EPA-E を経口投与し、脳脂質中脂肪酸分画を測定したところ、用量依存的に EPA 及び DHA 分画の上昇が確認され、EPA-E の血液脳関門通過が示唆された⁴⁶⁾。

ラットに ^{14}C -EPA-E を経口投与し、脳内脂肪酸分画を調べたところ、1 回投与 24 時間後では、放射活性が EPA 及び DPA 分画に確認されたが、複数回投与 24 時間及び 168 時間後には、EPA 分画は検出されず、DPA 及び DHA 分画に放射能が確認された。EPA は血液脳関門を通過して

脳内に取り込まれた後、DPA 及び DHA へと代謝されることが示唆された⁴⁷⁾。

・脳内での脂肪酸代謝（ラット）⁴⁸⁾

¹⁴C-EPA をラット側脳室注入 4 日後に、脳内への取り込み状態を観察したところ、放射活性のほとんどは脳内リン脂質に存在していたが、EPA 分画としては 9%しか存在しておらず、その他はβ酸化を受けて DPA や DHA、その他の脂肪酸へと代謝されていた。一方、脳内に多く存在している脂肪酸の 1 種であるパルミチン酸について同様に観察したところ、その 56%がパルミチン酸の状態に脳内リン脂質に存在していたことから、EPA は脳内で容易に脱エステル化やβ酸化を受けやすく脳内組成が低いと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

・胎仔への移行性（ラット）

妊娠 12 日の雌ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した⁴³⁾。

胎仔中の放射能濃度は、投与 1 時間後には母獣血漿中濃度の 1/10 であったが、9 時間後には 1/2 となり、24 時間後で最高値を示し、母獣血漿中濃度の 1.9 倍となった。

胎盤中の放射能濃度も同様に上昇し、投与 24 時間後に最高値を示し、母獣血漿中濃度の 3.6 倍となったが、羊水の濃度は母獣血漿中濃度の 1/10 のまま変化しなかった。

胎仔 1 匹あたりに残存する放射能は投与放射能の 0.008%と低かった。

妊娠 19 日の雌ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。

胎仔中の放射能濃度は、投与 1 時間後には母獣血漿中濃度の 1/50 であったが、9 時間後には 1/2 となり、24 時間後で最高値を示し、母獣血漿中濃度の 1.5 倍となった。投与 48 時間後では 24 時間後の濃度より低下したが、母獣血漿中濃度の 2.3 倍であった。

胎仔の各組織内濃度は、投与 1 時間後ではいずれも母獣血漿中濃度の 1/20 以下であった。投与 9 時間後では肝が母獣血漿中濃度の 1.2 倍を示し、胎盤の濃度より高値であった。また、胎仔の脳は母獣脳より高濃度であったが、他の胎仔組織内濃度は対応する母獣組織の濃度より低かった。投与 24 時間後では各胎仔組織内濃度はいずれも 9 時間後の濃度よりやや高かったが、脳を除き母獣血漿中濃度より高く、対応する母獣組織の濃度より低かった。投与 48 時間後ではいずれも 24 時間後の濃度より低下したが、脳及び肺では対応する母獣組織の濃度より高かった。

胎盤及び羊水の放射能濃度は投与 9 時間後に最高値を示したが、いずれも母獣血漿中濃度より低かった。胎仔 1 匹あたりに残存する放射能は投与放射能の 0.44%と低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

・ラット⁴³⁾

授乳中の雌ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。乳仔胃内の乳塊中放射能濃度は投与 6 時間後より上昇し、24 時間後に最高値を示し、同時に測定した血液中放射能濃度の 14 倍と高値であった。投与 96 時間後には 24 時間後の濃度の 1/5 にまで低下した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

<単回投与>

・各組織への分布（ラット）⁴³⁾

雄ラット：¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。

投与 1 時間後では、消化管を除き、肝の濃度が最も高く、次いで心であった。他の組織ではいずれも血漿中濃度より低値であった。

投与 9 時間後では、消化管を除き副腎が最も高く、次いで肝、膵、骨髄及び褐色脂肪が血漿中濃度の 2 倍以上の濃度を示した。

投与 24 時間後では、褐色脂肪が最も高く、次いで副腎、肝及び骨髄で高かった。

投与 1 週間後では、褐色脂肪が高濃度を維持しており、血漿中濃度の 72.2 倍であった。また、脳、白色脂肪、皮膚及び動脈の濃度は 24 時間後の濃度より上昇した。一方、血液中濃度は血漿中濃度より高値を示したが、これは EPA もしくはその代謝物が血球成分にリン脂質構成成分として取り込まれるためと考えられる。

投与 3 週間後では、いずれの組織においても 1 週間後の濃度より低下し、各組織の最高濃度時に比し、脳、動脈及び血液を除いて組織内濃度は極めて低値であった。一方、脳では放射能の消失は遅かったが、これは長鎖の多価不飽和脂肪酸が容易に脳へ取り込まれ、リン脂質の構成成分となるためと考えられる。

組織内分布率は、観察期間を通じて肝、白色脂肪、筋肉及び皮膚で高値であった。

雌ラット：¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。

投与 9 時間後では、消化管を除き副腎、褐色脂肪及び肝の濃度が高く、次いで下垂体、甲状腺、肺、脾、膵、腎、卵巣及び骨髄で高い濃度を示した。

投与 24 時間後では、褐色脂肪、副腎、肝、骨髄、卵巣及び膵で高濃度を示した。

投与 1 週間後では、副腎、白色脂肪、褐色脂肪及び骨髄の濃度が高かったが、脳、動脈、筋肉、白色脂肪及び皮膚を除く他の組織では、いずれも最高濃度に比し、組織内濃度は低下した。

組織内分布は、雄と同様に観察期間を通じて肝、白色脂肪、筋肉及び皮膚で高値であった。

・リンパ中及び血漿中リポ蛋白への分布（ラット）¹¹⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。

投与 9 時間後までのリンパ中放射能は 74.7% がカイロミクロンに、24.0% が VLDL に分布した。

血漿中放射能は投与 1 時間後では 49.7% がカイロミクロンに、23.0% が VLDL に、18.1% が HDL より高比重のリポ蛋白画分に分布した。投与 9 時間後ではカイロミクロン、VLDL への分布はそれぞれ 43.2%、12.3% と低下し、HDL より高比重のリポ蛋白画分への分布は 29.6% と増加した。

更に投与 24 時間後ではカイロミクロン、VLDL への分布は 35.9%、7.5% と低下し、HDL より高比重のリポ蛋白画分への分布は 42.0% と増加した。すなわち、投与された EPA-E はカイロミクロンもしくは VLDL に取り込まれ、リンパを経由して血漿中に移行した後、時間の経過とともににより高比重のリポ蛋白へ移行すると推定された。

・リンパ中脂質への分布（ラット）¹¹⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。

投与 9 時間後までにリンパ中に移行した放射能は 90.2%がトリグリセリドに分布し、7.0%がリン脂質に分布したが、コレステロールエステル及び遊離脂肪酸等への分布率はわずかであった。

・血漿中脂質への分布（ラット）¹¹⁾

雌ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した。

投与 24 時間後では、トリグリセリドに 35.0%、リン脂質に 26.9%、コレステロールエステルに 21.7%、遊離脂肪酸に 2.0%分布し、その他の画分にも 14.4%分布した。

<反復投与>

・各組織への分布（ラット）⁴³⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を 1 日 1 回 12 日間繰り返し経口投与した。

4 日間繰り返し経口投与したときの投与 24 時間後の組織内放射能濃度は、いずれの組織においても 1 回投与時に比べて高く、特に皮膚及び白色脂肪が高かった。更に繰り返し投与を続けるに従って組織内濃度は上昇し、12 日間繰り返し投与後では、1 回投与時に比べて 3.5~45 倍となり、特に皮膚、脳及び白色脂肪の濃度の上昇率が高かった。

12 日間繰り返し投与の 1 週間後では、脳及び骨髄の濃度が投与終了 24 時間後より上昇したが、他の組織ではいずれも低下した。12 日間投与の 3 週間後では、脳及び骨髄の濃度は低下し、他の組織は更に低下したが、脳、動脈、血液、膀胱、睪丸、筋肉及び白色脂肪における放射能の消失は他の組織に比し遅かった。

・血漿中脂質への分布（ラット）¹¹⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を 1 日 1 回 12 日間繰り返し経口投与した。

雄ラットの 1 回投与 1 時間後では、血漿中放射能はトリグリセリドに 82.0%、リン脂質に 5.7%、コレステロールエステルに 3.5%、遊離脂肪酸に 2.7%分布した。投与 9 時間後では、トリグリセリドに 57.0%、コレステロールエステルに 23.0%、リン脂質に 17.5%分布したが、遊離脂肪酸にはほとんど認められなかった。更に投与 24 時間後では、トリグリセリドに 43.4%、コレステロールエステルに 25.3%、リン脂質に 23.6%分布し、遊離脂肪酸にはほとんど認められなかった。

EPA-E の 1 回経口投与による血漿中放射能の分布は時間の経過とともにトリグリセリドへの分布率が減少し、リン脂質及びコレステロールエステルへの分布率が増加した。一方、4 日間、12 日間と投与回数が増加しても、トリグリセリドへの分布率は 1 回投与 24 時間後とほとんど変わらなかったが、コレステロールエステルへの放射能の分布率は減少し、リン脂質への分布率は増加した。遊離脂肪酸にはいずれの場合もほとんど認められなかった。モノグリセリドやジグリセリドを含むその他の画分への分布率は徐々に増加し、12 日間投与 1 週間後で最大となった。

なお、血漿総トリグリセリド中の放射性トリグリセリドの比率は、1 回投与 1、9 及び 24 時間後で、それぞれ 5.55、1.51 及び 0.37%であり、総リン脂質中の放射性リン脂質の比率はそれぞれ 0.06、0.27 及び 0.17%、総コレステロールエステル中の放射性コレステロールエステルの比率はそれぞれ 0.05、0.56 及び 0.38%であった。4 日間、12 日間と投与回数の増加とともにトリグリセリド及びリン脂質中の放射性脂質の比率は増加したが、コレステロールエステルでは変化しなかった。

・各組織中脂質への分布（ラット）¹⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を 1 日 1 回 12 日間繰り返し経口投与した。

肝：1 回投与 9 時間後及び 24 時間後をみると、リン脂質への分布率はトリグリセリドへの分布率より高く、時間の経過とともにトリグリセリドへの分布率は減少し、リン脂質への分布率が増加した。コレステロールエステル及び遊離脂肪酸への放射能の分布率はわずかであった。また、4 日間、12 日間と投与回数の増加とともにトリグリセリドへの分布率は更に減少し、リン脂質及び遊離脂肪酸への分布率は増加した。

白色脂肪：いずれの測定時間においても 95.5%以上がトリグリセリドに分布し、他の画分にはほとんど認められなかった。一般に脂肪酸は貯蔵脂肪として脂肪組織にトリグリセリドの形で取り込まれることから、EPA-E についてもその一部は貯蔵脂肪として脂肪組織に取り込まれるものと考えられる。

心：1 回投与 9 時間後及び 24 時間後でみるとリン脂質への分布率が高く、時間の経過とともに遊離脂肪酸、トリグリセリドへの分布率は減少し、リン脂質への分布率が増加した。12 日間繰り返し投与後ではいずれの測定時間においても 91.9%以上がリン脂質に分布した。

脳：いずれの測定時間においても脳内放射能の 90.0%以上がリン脂質に分布した。

動脈：12 日間繰り返し投与 24 時間後で、動脈内放射能はトリグリセリドに 45.3%、リン脂質に 35.7%分布した。

・リン脂質亜画分への分布（ラット）¹⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E 30mg/kg を 1 日 1 回 12 日間繰り返し経口投与したときのリン脂質亜画分への放射能の分布を検討した。

肝：投与 9 時間後までに肝リン脂質画分に取り込まれた放射能は、フォスファチジルエタノールアミン画分に 36.9%、フォスファチジルコリン画分に 53.7%分布した。投与後の時間の経過及び投与回数の増加とともにフォスファチジルエタノールアミン画分への分布率は増加し、フォスファチジルコリン画分への分布率は減少する傾向が認められた。なお、フォスファチジルセリン画分及びフォスファチジルイノシトール画分への分布率は、いずれの測定時間においてもわずかであり、ほとんど変化しなかった。

心：投与 9 時間後までにフォスファチジルエタノールアミン画分に 30.5%、フォスファチジルコリン画分に 62.0%分布した。投与後の時間の経過及び投与回数の増加とともにフォスファチジルエタノールアミン画分への放射能の分布率は増加し、フォスファチジルコリン画分への分布率は減少した。肝と同様にフォスファチジルセリン画分及びフォスファチジルイノシトール画分への放射能の分布率はわずかであった。

脳：投与 9 時間後までにフォスファチジルエタノールアミン画分に 40.4%、フォスファチジルコリン画分に 28.5%分布したが、肝及び心とは異なりフォスファチジルセリン画分、フォスファチジルイノシトール画分及びその他の画分にもそれぞれ 8.2、8.0 及び 14.8%分布した。肝及び心と同様に、投与後の時間の経過及び投与回数の増加とともにフォスファチジルエタノールアミン画分への放射能の分布率は増加し、フォスファチジルコリン画分への分布率は減少したが、フォスファチジルセリン画分への分布も増加した。

以上のラット経口投与時のリン脂質亜画分への分布結果から、EPA-E は主としてフォスファチジルコリン画分、フォスファチジルエタノールアミン画分へ取り込まれることが確認された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

・ラット、イヌ⁴³⁾

雄ラットに ¹⁴C-EPA-E を単回経口投与したとき、投与 1、9 および 24 時間後の血漿蛋白結合率は、30mg/kg 投与ではそれぞれ 95.1、96.5 および 98.5% であり、1000mg/kg 投与ではそれぞれ 86.7、93.8 および 98.8% であった。

雄イヌに 30mg/kg を単回経口投与したときの血漿蛋白結合率は、投与 9 および 24 時間後でそれぞれ 96.7 および 98.7% であった。

以上のようにラットおよびイヌとも血漿中放射能の大部分は血漿蛋白と結合していた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

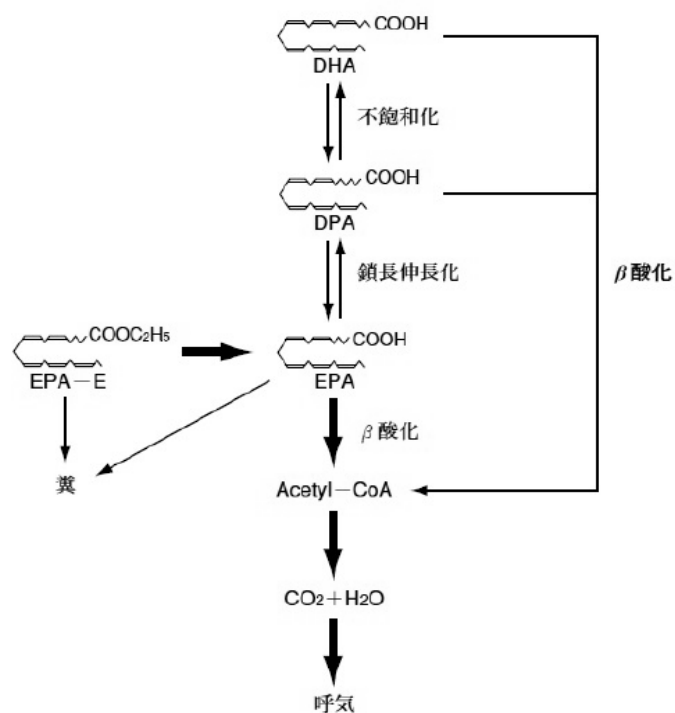
該当資料なし

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

・ラット

EPA-E の吸収様式、代謝物の構造及び存在形式、並びに *in vitro* における代謝様式等を考え併せると、図に示すような代謝経路が推定された。すなわち、EPA-E は小腸において脱エチル化を受けた後、トリグリセリドやリン脂質等の構成脂肪酸として取り込まれ、リンパ及び血漿を經由して各組織へ移行後、肝又は各組織の主としてミトコンドリアにおいてβ酸化によりアセチル CoA にまで代謝され、TCA 回路によって炭酸ガス及び水となって体外に排泄されるものと推定される¹¹⁾。一方、一部はミクロソームにおいて炭素鎖の伸長反応及び不飽和化反応により DPA 及び DHA に代謝されるものと考えられた。

更に、代謝物 DPA や DHA も最終的には、直接もしくは EPA へ変換された後、β酸化及び TCA 回路により炭酸ガスと水に代謝されるものと推察された。



図VII-7：EPA-Eの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

【参考】エパデルカプセル承認申請時の試験結果

・ウサギ⁴¹⁾

家兎エラジン酸誘発血栓モデルに主な代謝物（EPA、DPA、DHA）を各群7例に経口投与したところ、対照群で6例に血栓形成が認められたのに対し、EPA投与群で2例、DPA、DHA投与群でそれぞれ3例にしか血栓形成が認められなかったことから、代謝物にも血栓形成抑制作用があることが示唆された。

7. 排泄

該当資料なし

【参考】エパデールカプセル承認申請時の試験結果

・尿中、糞中及び呼気中への排泄（ラット、イヌ）⁴³⁾

ラットに ^{14}C -EPA-E 30mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中、糞中及び呼気中への排泄率は、雄でそれぞれ 2.0、14.8、39.6%、雌でそれぞれ 2.5、13.5、42.7%であった。また、投与 168 時間後までの排泄率は、雄でそれぞれ 2.7、16.7、44.4%（計 63.8%）、雌でそれぞれ 3.3、18.3、51.4%（計 73.0%）であった。

雄イヌでは、投与 24 時間後までに尿中に 0.7%、糞中に 16.8%が排泄され、投与 168 時間後までに尿中に 1.0%、糞中に 19.2%が排泄された。

以上のように ^{14}C -EPA-E 投与後、放射能は主として呼気中に排泄されたが、これは β 酸化及び TCA 回路によって炭酸ガスと水に代謝されることによると考えられる。

・胆汁中への排泄（ラット）⁴³⁾

^{14}C -EPA-E 30mg/kg を単回経口投与した雄ラットの胆汁中には、投与 24 時間後までに投与放射能の 0.18%が排泄されるに過ぎなかった。

したがって、糞中へ排泄された放射能の多くは、未吸収の ^{14}C -EPA-E に由来するものと考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）
[止血が困難となるおそれがある。]

2.2 ミフェプリストン・ミソプロストールを投与中の患者 [10.1 参照]

[解説]

2.1 本剤は抗血小板作用を有することより、出血している患者への投与は止血が困難となるおそれがある。

2.2 ミフェプリストン・ミソプロストール（販売名：メフィーゴ®パック）の電子添文との整合性を図り、ミフェプリストン・ミソプロストールとの併用に関する注意喚起を追加記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 あらかじめ高脂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に考慮すること。

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

[解説]

ベザフィブラート、シンバスタチン等にも記載されている高脂血症用剤全般に係る共通の重要な基本的注意事項であり、本剤においても他の高脂血症用剤に準じ、同様に設定した。

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 出血を助長するおそれのある患者

- (1) 月経期間中の患者
- (2) 出血傾向のある患者
- (3) 手術を予定している患者

[解説]

本剤は抗血小板作用を有することより、出血傾向のある患者への投与は出血を助長するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[解説]

本剤において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから、エパデールに合わせて設定した。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

[解説]

動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が認められているが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから設定した。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【解説】

本剤において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、エパデールに合わせて設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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
ミフェプリストン・ミソプロストール メフィーゴパック [2.2 参照]	ミフェプリストン・ミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがある。	イコサペント酸エチルの抗血小板作用により出血が増強するおそれがある。

【解説】

ミフェプリストン・ミソプロストール（販売名：メフィーゴ[®]パック）の電子添文との整合性を図り、ミフェプリストン・ミソプロストールとの併用に関する注意喚起を追加記載した。

(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
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール 等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝固剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。

【解説】

エパデールを比較対照とした試験成績より、本剤とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールに合わせて設定した。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」および「V. 5. (4). 1) 有効性検証試験」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.2 心房細動（頻度不明）、心房粗動（頻度不明）

イコサペント酸エチル（4g/日）の海外臨床試験において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告がある⁴⁹⁾。また、イコサペント酸エチルを含むオメガ-3脂肪酸の国内外臨床試験において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告がある^{50, 51)}。

【解説】

11.1.1 エパデールを比較対照とした試験成績より、本剤とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールに合わせて設定した。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」および「V. 5. (4). 1) 有効性検証試験」の項参照）

11.1.2 イコサペント酸エチルの海外臨床試験（REDUCE-IT 試験）において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告があること、また、イコサペント酸エチルの国内臨床試験（RESPECT-EPA 試験）およびオメガ-3脂肪酸の海外臨床試験（STRENGTH 試験）において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告があることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹等	そう痒感
出血傾向		鼻出血、歯肉出血	皮下出血、血尿、眼底出血、消化管出血等
血液			貧血等
消化器	下痢、腹部不快感	悪心、便秘、腹部膨満感、腹痛、口内炎	胸やけ、嘔吐、食欲不振、口渇、鼓腸等
肝臓		AST・ALT・Al-P・ γ -GTP・LDH・ビリルビンの上昇等の肝機能障害	
腎臓			BUN・クレアチニンの上昇
呼吸器			咳嗽、呼吸困難
精神神経系			頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、しびれ
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙攣（こむら返り等）

その他		CKの上昇	顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感、血圧上昇、女性化乳房、耳鳴、発汗、ざ瘡
-----	--	-------	---

【解説】

エパデールを比較対照とした試験成績より、本剤とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールと共通の注意喚起とすることとした。本剤 1日 2g 又は 4g 投与時の副作用については、エパデールの市販後情報を加味して記載し、本剤の検証的試験では認められず、エパデールの添付文書に記載済みの副作用については、頻度不明とした。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」および「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

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

本剤は嚙まずに服用させること。

【解説】

エパデールと同様に軟カプセル剤であることから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。なお、本剤はエパデールより食事の影響を受けにくいことが示唆されたことから、「空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させる」旨の記載は削除した。（「V. 5. (2). 2」の項参照）

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

コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。

【解説】

エパデールを比較対照とした試験成績より、本剤とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験」および「V. 5. (4). 1) 有効性検証試験」の項参照）

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

自己乳化製剤での非臨床試験は実施していない。安全性薬理試験以外はエパデールカプセルの承認申請時において実施したEPA-Eを用いた非臨床試験結果を提示する。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁵²⁾

表Ⅸ-1：一般薬理試験及び安全性薬理試験

項目		使用動物	例数	投与方法	結果		
一般症状及び行動		マウス (雄)	4	経口	影響は認められなかった。		
中枢神経系	自発運動量	マウス (雄)	10	経口	影響は認められなかった。		
	ペントバルビタール睡眠	マウス (雄)	10	経口	影響は認められなかった。		
	痙攣	ペンテトラゾール痙攣	マウス (雄)	10	経口	影響は認められなかった。	
		最大電撃痙攣	マウス (雄)	10	経口	影響は認められなかった。	
	正常体温	ラット (雄)	10	経口	影響は認められなかった。		
	解熱作用	ラット (雄)	9	経口	解熱作用は認められなかった。		
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス (雄)	10	経口	鎮痛作用は認められなかった。		
	筋弛緩作用	傾斜板法	マウス (雄)	10	経口	筋弛緩作用は認められなかった。	
		懸垂法	マウス (雄)	10	経口	筋弛緩作用は認められなかった。	
		回転棒法	マウス (雄)	10	経口	筋弛緩作用は認められなかった。	
急性自発脳波	ウサギ (雄)	3	十二指腸	影響は認められなかった。			
自律神経系	摘出平滑筋	抗アセチルコリン (回腸)	モルモット (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。	
		抗セロトニン (胃条片)	ラット (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。	
		抗ノルエピネフリン (輸精管)	ラット (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。	
		抗ヒスタミン	(回腸)	モルモット (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。
			(気管)	モルモット (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。
		抗 BaCl ₂ (回腸)	モルモット (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。	
		自動運動	(回腸)	ウサギ (雄)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。
	(子宮)		ラット (雌)	3	<i>in vitro</i>	影響は認められなかった。	
	瞬膜収縮	ネコ (雄)	3	十二指腸	影響は認められなかった。		
	消化器系	腸管輸送能	マウス (雄)	10	経口	影響は認められなかった。	
胃液分泌		ラット (雄)	10	十二指腸	3000mg/kg 投与で胃液分泌量及び総酸排出量の有意な抑制が認められた。		
胃粘膜		ラット (雄)	10	経口	潰瘍形成は認められなかった。		
shay 潰瘍		ラット (雄)	10	十二指腸	抗潰瘍作用は認められなかった。		

表Ⅸ-1：一般薬理試験及び安全性薬理試験（続き）

項目	使用動物	例数	投与方法	結果	
呼吸及び循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	ラット（雄）	3	十二指腸	影響は認められなかった。
	呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図	ウサギ（雄）	2-3	静脈内	300mg/kg 投与により、呼吸の振幅増大及び血圧上昇が認められた。
	血圧、心拍数、心電図 ⁵¹⁾	イヌ（雄）	4	経口	影響は認められなかった。
	摘出心房	モルモット（雄）	3	<i>in vitro</i>	心拍数及び収縮力に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験⁵²⁾

表Ⅸ-2：その他の薬理試験

項目	使用動物	例数	投与方法	結果	
その他	局所麻酔作用	モルモット（雄）	3	皮内	局所麻酔作用は認められなかった。
	局所刺激作用	モルモット（雄）	3	皮内	局所刺激作用は認められなかった。
	神経筋伝達	ラット（雄）	3	十二指腸	影響は認められなかった。
	溶血作用	ウサギ（雄）	3	<i>in vitro</i>	溶血作用は認められなかった。
	血液凝固能	ラット（雄）	10	経口	影響は認められなかった。
	血糖値	ラット（雄）	10	経口	影響は認められなかった。
	尿及び電解質排泄	ラット（雄）	10	経口	影響は認められなかった。
	浮腫形成	ラット（雄）	10	経口	カラゲニン投与による浮腫形成に影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

・急性毒性試験^{54,55,56,57)}

表Ⅸ-3：急性毒性試験

動物	LD ₅₀ (g/kg)			
	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	>20	>20	>20
	♀	>20	>20	>20
ラット	♂	>20	>20	>20
	♀	>20	>20	>15
イヌ	♂	>5	—	—
	♀	>5	—	—

(2) 反復投与毒性試験

・ 亜急性毒性試験^{57,58)}

表区-4：亜急性毒性試験

動物種	投与期間	被験物質 投与量及び投与経路	結果
ラット	90 日間	EPA-E : 0.1、0.3、1.0、3.0、 6.0g/kg/day 経口投与	0.3g/kg 以上の投与により、血中脂質の低下、血小板数の減少、Al-P 活性の上昇、並びに肛門からの油状物質の漏出とそれに伴う二次的変化として皮膚及び尾部の障害が認められた。更に、6.0g/kg 投与により、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、白血球数の増加、 α_1 -グロブリン分画の減少及び γ -グロブリン分画の増加が認められた。しかしながら、漏出した油状物質による変化を除き、いずれの臓器・組織にも薬物投与に起因する障害は認められなかった。 血中脂質の低下は不飽和脂肪酸に共通する薬理作用と考えられ、また Al-P 活性の上昇は小腸性 Al-P の増加に起因するものであり、不飽和脂肪酸である本薬物の吸収に伴う生理的な変化と考えられた。また、肛門からの油状物質には、EPA-E が確認され、投与された検体そのまま排泄されるためと考えられた。 なお、上記の変化は休薬により回復傾向を示した。 無影響量：0.1g/kg/day
イヌ	90 日間	EPA-E : 0.3、1.0、 3.0g/kg/day 経口投 与	1.0g/kg 以上の投与により、検体の漏出及び血中脂質の低下が認められた。更に、3.0g/kg の投与では、漏出した検体による二次的変化として、皮膚の過角化症、総蛋白質の増加、グロブリン分画の増加及び白血球数の増加が認められた。また、血小板数の増加及び Al-P 活性の上昇が認められた。しかしながら、皮膚の過角化症を除き、いずれの臓器・組織にも薬物投与に起因する障害は認められなかった。 なお、雄の血小板数の増加傾向を除き、上記の変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。 無影響量：0.3g/kg/day

・慢性毒性試験^{59,60)}

表Ⅸ-5：慢性毒性試験

動物種	投与期間	被験物質 投与量及び投与経路	結果
ラット	365 日間	EPA-E： 0.1、0.3、1.0、 3.0g/kg/day 経口投与	0.3g/kg 以上の投与により血中脂質の低下が認められ、1.0g/kg 以上の投与により Al-P 活性の上昇が認められた。更に、3.0g/kg 投与により、検体の漏出とそれに伴う二次的変化として皮膚及び尾部障害、β ₂ -グロブリン分画の増加、白血球数の増加、好中球比率の増加及びリンパ球比率の減少が認められた。加えて、摂餌量の減少、総蛋白質の減少、α ₁ -グロブリン分画の減少が認められた。しかしながら、漏出検体による変化を除き、いずれの臓器・組織にも薬物投与に起因する障害は認められなかった。 これらの変化のうち、血中脂質の低下及び Al-P 活性の上昇は、亜急性毒性試験でみられたものと同様、本薬物の薬理作用又は生理的な変化と考えられた。 なお、雄の腎臓比重量の増加を除き、上記の変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。 無影響量：0.1g/kg/day
イヌ	365 日間	EPA-E： 0.1、0.3、 1.0g/kg/day 経口投与	0.3g/kg 以上の投与により、atherogenic index の減少及び血中脂質の低下傾向が認められた。更に、1.0g/kg の投与では、極く少量の検体の漏出が認められたが、いずれの臓器・組織にも薬物投与に起因する障害は認められなかった。 なお、上記の変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。 無影響量：0.1g/kg/day

(3) 遺伝毒性試験⁶¹⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞(チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞)を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験により検討した結果、EPA-E には変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験^{62,63)}

マウス及びラットを用いて検討した結果、いずれの試験においても非腫瘍性及び腫瘍性病変ともに薬物投与による影響は認められず、がん原性はないものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）⁶⁴⁾

投与期間：雄 交配前 63 日間及び交配期間中

雌 交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 0 日～7 日

投与量及び投与経路：EPA-E 0.3、1.0、3.0g/kg/day 経口投与

試験結果：ラットの妊娠前及び妊娠初期に投与した結果、親動物（F₀）では、一般状態として、下顎をゲージにこすりつける動作が 1.0g/kg 以上の群の雌雄に、流涎が雄の 1.0g/kg 以上の群及び雌の 3.0g/kg 群に、更に、尾根部及び被毛の汚れが 3.0g/kg 群の雌雄に観察された。また、体重の増加抑制が雄の 3.0g/kg 群に、摂餌量の減少又は減少傾向が 1.0g/kg 以上の群の雌雄に認められた。しかし、その他の一般毒性学的影響は認められず、また、生殖能力にも影響は認められなかった。胎仔（F₁）では、EPA-E の投与に起因する致死、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。

無影響量は、親世代動物に及ぼす一般毒性学的影響については、0.3g/kg/day、親世代動物の生殖に及ぼす影響については、3.0g/kg/day、次世代動物の発生に及ぼす影響については、3.0g/kg/day と考えられた。

2) 器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）

① ラット⁶⁵⁾

投与期間：妊娠 7 日～17 日（11 日間）

投与量及び投与経路：EPA-E 0.3、1.0、3.0g/kg/day 経口投与

試験結果：ラットの器官形成期に投与した結果、母獣（F₀）では、一般状態として肛門周囲の被毛の汚れ及び軽度の脱毛が 3.0g/kg 群に観察され、更に、摂餌量の減少が 1.0g/kg 以上の群に認められたが、その他の一般毒性学的影響は認められず、また生殖に及ぼす影響も認められなかった。胎仔（F₁）では、EPA-E の投与に起因する致死、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。出生仔（F₁）では、生後発育、分化、機能、情動性、学習能力及び生殖能力に影響は認められなかった。更に、胎仔（F₂）にも、薬物投与による影響は認められなかった。

無影響量は、親世代動物に及ぼす一般毒性学的影響については、0.3g/kg/day、親世代動物の生殖に及ぼす影響については、3.0g/kg/day、次世代及び次々世代動物の発生に及ぼす影響については、各々 3.0g/kg/day と考えられた。

② ウサギ⁶⁶⁾

投与期間：妊娠 6 日～18 日（13 日間）

投与量及び投与経路：EPA-E 0.1、0.3、1.0g/kg/day 経口投与

試験結果：ウサギの器官形成期に投与した結果、母獣（F₀）では、1.0g/kg 群で、体重、摂餌量及び摂水量の減少が認められた。一方、胎仔（F₁）では 1.0g/kg 群で、吸収及び死亡胚数の増加傾向が認められたが、母獣の摂餌量減少に関連した変化と考えられた。また、本剤投与に起因する発育抑制及び催奇形性は認められなかった。

無影響量は、親世代動物に及ぼす一般毒性学的影響については、0.3g/kg/day、親世代動物の生殖に及ぼす影響については、1.0g/kg/day、次世代動物の発生に及ぼす影響については、1.0g/kg/day と考えられた。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ⁶⁷⁾

投与期間：妊娠 17 日～分娩後 20 日

投与量及び投与経路：EPA-E 0.3、1.0、3.0g/kg/day 経口投与

試験結果：ラットの周産期及び授乳期に投与した結果、母獣 (F₀) では、3.0g/kg/day 群で肛門より油状物質の漏出がみられたが、生殖及び哺育能力に及ぼす影響は認められなかった。出生仔 (F₁) では、生後発育、分化、機能、情動性、学習能力及び生殖能力に影響は認められなかった。

更に、胎仔 (F₂) にも薬物投与による影響は認められなかった。

無影響量は、親世代動物に及ぼす一般毒性学的影響については、3.0g/kg/day、親世代動物の生殖に及ぼす影響については、3.0g/kg/day、次世代及び次々世代動物の発生に及ぼす影響については、各々 3.0g/kg/day と考えられた。

(6) 局所刺激性試験 ⁵²⁾

0.5、1.0 及び 2.0% の EPA-E をモルモットに 0.05mL 皮内投与しても、対照群に比較して、局所刺激作用は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 溶血性 (ウサギ) ⁵²⁾

EPA-E 10^{-5} mol/L 及び 10^{-4} mol/L の濃度で、溶血作用は認められなかった。

2) 抗原性 ⁶⁸⁾

能動的全身性アナフィラキシー反応 (モルモット)、アルサス反応 (ウサギ)、受身皮膚アナフィラキシー反応 (モルモット) により検討した結果、抗原性は認められなかった。

3) 依存性

一般薬理試験の結果、中枢神経に及ぼす影響は認められず、また、亜急性及び慢性毒性試験の投与終了後において、依存性を示唆する所見も認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

4) 不純物の毒性

① 4 週間反復投与毒性試験 (ラット) ⁶⁹⁾

EPA-E ARS (類縁物質高含量含有 EPA-E) 及び EPA-E を用いたラット 4 週間反復毒性試験の結果、EPA-E ARS 投与群に認められた毒性変化は同用量の EPA-E 投与群と同等であり、EPA-E に含まれる不純物が毒性学的影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

② 遺伝毒性試験 (*in vitro*) ⁷⁰⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞 (チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞) を用いた染色体異常試験を実施した結果、EPA-E ARS (類縁物質高含量含有 EPA-E) には変異原性はなく、EPA-E との違いも認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

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：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：エパデールカプセル 300・エパデール S300・エパデール S600・エパデール S900 からエパデール EM カプセル 2g へ変わる患者さんへ、
エパデール EM カプセル 2g からエパデールカプセル 300・エパデール S300・エパデール S600・エパデール S900 へ変わる患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エパデールカプセル 300、エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900

同 効 薬：ロトリガ®粒状カプセル 2g

7. 国際誕生年月日

1990年3月30日

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
エパデールEM カプセル2g	2022年6月20日	30400AMX00207000	2022年8月18日	2022年9月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

4年：2022年6月20日～2026年6月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エパデールEM カプセル2g	2189021M1028	2189021M1028	129202201	622920201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 今野弘規 他：日本臨牀. 2013 ; 71 (9) : 1528-1535
- 2) 持田製薬社内資料：第 I 相単回・反復投与試験（エパデール EM カプセル：2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.2）
- 3) 持田製薬社内資料：前期第 II 相試験（エパデール EM カプセル：2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 持田製薬社内資料：第 III 相試験（エパデール EM カプセル：2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.4）
- 5) 持田製薬社内資料：第 III 相長期投与試験（エパデール EM カプセル：2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.5）
- 6) 持田製薬社内資料：第 I 相単回投与試験（エパデール EM カプセル：2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.1）
- 7) 村崎かがり 他：Prog. Med. 2012 ; 32 (9) : 1941-1946
- 8) Yokoyama, M. et al. : Lancet 2007 ; 369 (9567) : 1090-1098 (PMID : 17398308)
- 9) Mizuguchi, K. et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 235 (2-3) : 221-227 (PMID : 8508903)
- 10) Mizuguchi, K. et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 231 (1) : 121-127 (PMID : 8444276)
- 11) 持田製薬社内資料：EPAEの生体内動態（2）－¹⁴C-EPAEのラットにおける代謝－
- 12) Khan, S. et al. : J Lipid Res. 2002 ; 43 (6) : 979-985 (PMID : 12032174)
- 13) Tsuboyama-Kataoka, N. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1999 ; 257 (3) : 879-885 (PMID : 10208878)
- 14) Sekiya, M. et al. : Hepatology 2003 ; 38 (6) : 1529-1539 (PMID : 14647064)
- 15) Nakamura, N. et al. : in vivo 1998 ; 12 (3) : 311-314 (PMID : 9706476)
- 16) 木畑正義 他：Therapeutic Research. 1998 ; 19 (2) : 393-399
- 17) Ando, M. et al. : J Am Soc Nephrol. 1999 ; 10 (10) : 2177-2184 (PMID : 10505695)
- 18) Satoh, N. et al. : Diabetes Care 2007 ; 30 (1) : 144-146 (PMID : 17192349)
- 19) Mizuguchi, K. et al. : Jpn J Pharmacol. 1992 ; 59 (3) : 307-312 (PMID : 1434127)
- 20) 水口清 他：動脈硬化. 1990 ; 18 (5) : 471
- 21) 矢野崇 他：動脈硬化. 1990 ; 18 (5) : 535
- 22) 水口清 他：動脈硬化. 1990 ; 18 (5) : 536
- 23) 五島雄一郎 他：臨床医薬. 1992 ; 8 (6) : 1293-1309
- 24) Sato, M. et al. : Biol. Pharma Bull. 1993 ; 16 (4) : 362-367 (PMID : 8358385)
- 25) Hamazaki, T. et al. : Prostaglandins 1982 ; 23 (4) : 557-567 (PMID : 6810413)
- 26) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌. 1988 ; 91 (4) : 255-266
- 27) 小菅孝明 他：Progress in Medicine 1999 ; 19 (9) : 2095-2102
- 28) Tomiyama, H. et al. : Hypertens Res. 2005 ; 28 (8) : 651-655 (PMID : 16392769)
- 29) Sato, M. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1993 ; 22 (1) : 1-9 (PMID : 7690079)
- 30) 荒井一步 他：動脈硬化. 1995 ; 22 (9-10) : 759-767
- 31) Okuda, Y. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1997 ; 232 (2) : 487-491 (PMID : 9125207)
- 32) Tagawa, T. et al. : Hypertens Res. 2002 ; 25 (6) : 823-829 (PMID : 12484504)
- 33) Matsumoto, M. et al. : Atherosclerosis 2008 ; 197 (2) : 524-533 (PMID : 17765904)
- 34) 岩本俊彦 他：動脈硬化. 1993 ; 21 (5) : 443-448
- 35) 持田製薬社内資料：EPA-E 投与家兎における大動脈平滑筋細胞増殖に及ぼす影響
- 36) Mita, T. et al. : Atherosclerosis 2007 ; 191 (1) : 162-167 (PMID : 16616147)

- 37) Satoh, N. et al. : Hypertens Res. 2009 ; 32 (11) : 1004-1008 (PMID : 19763135)
- 38) Yamaguchi, K. et al. : Prostaglandins Leukot Med. 1987 ; 28 (1) : 35-43 (PMID : 3039536)
- 39) 溝田雅洋 他 : 日本薬理学雑誌. 1988 ; 91 (2) : 81-89
- 40) 持田製薬社内資料 : MND-21 の代謝物の薬理作用
- 41) 持田製薬社内資料 : EPA-E の不純物、代謝物および酸化 EPA-E の薬理作用の検討
- 42) Schuchardt, JP. et al : Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013 ; 89 (1) : 1-8 (PMID : 23676322)
- 43) 石黒淳三 他 : 薬物動態. 1987 ; 2 (6) : 683-702
- 44) 石黒淳三 他 : 薬物動態. 1987 ; 2 (6) : 673-681
- 45) Ouellet, M. et al. : Neurochem Int. 2009 ; 55 (7) : 476-482 (PMID : 19442696)
- 46) Kawashima, A. et al. : J Nutr Biochem. 2010 ; 21 (4) : 268-277 (PMID : 19369057)
- 47) Ishiguro, J. et al. : J Pharmacobiodyn. 1988 ; 11 (4) : 251-261 (PMID : 2842487)
- 48) Chen, CT. et al. : J Neurochem. 2011 ; 116 (3) : 363-373 (PMID : 21091476)
- 49) Bhatt, D. L. et al. : N. Engl. J. Med. 2019 ; 380 (1) : 11-22 (PMID : 30415628)
- 50) Miyauchi, K. et al. : Circulation. 2024 ; 150 (6) : 425-434 (PMID : 38873793)
- 51) Nicholls, S. J. et al. : JAMA. 2020 ; 324 (22) : 2268-2280 (PMID : 33190147)
- 52) 佐藤正巳 他 : 日本薬理学雑誌. 1989 ; 94 (1) : 35-47
- 53) 持田製薬社内資料 : 薬理試験—EPA-E を用いた心血管系に関する安全性薬理試験— (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.6.2.4.1)
- 54) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 801-807
- 55) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E 及び EPA-E の不純物、代謝物及び酸化 EPA-E のラットにおける急性毒性試験
- 56) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E 及び EPA-E の不純物、代謝物及び酸化 EPA-E のマウスにおける急性毒性試験
- 57) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E のイヌにおける経口投与急性及び 3 箇月間亜急性毒性試験
- 58) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 808-825
- 59) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 826-844
- 60) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E のイヌにおける経口投与 12 箇月慢性毒性試験
- 61) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E の変異原性試験
- 62) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E のマウスにおける癌原性試験
- 63) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E のラットにおける癌原性試験
- 64) 斉藤実 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 845-852
- 65) 斉藤実 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 853-866
- 66) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 867-872
- 67) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20 (4) : 873-884
- 68) 持田製薬社内資料 : EPA-E の毒性研究—EPA-E の抗原性試験
- 69) 持田製薬社内資料 : 毒性試験—EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験— (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 70) 持田製薬社内資料 : 毒性試験—EPA-E 不純物の遺伝毒性試験— (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.6.6.8.2、CTD2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、海外での製造販売承認は取得していない。

有効成分が本剤と同じエパデール S900 はタイで発売されている。(2024年10月現在)

また本剤と同様に ICOSAPENT ETHYL のみを有効成分とする製剤は米国他で発売されている。[販売名：VASCEPA 等] (2024年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の VASCEPA の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>The available data from published case reports and the pharmacovigilance database on the use of VASCEPA in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies in pregnant rats, non-dose-related imbalances for some minor developmental findings were observed with oral administration of icosapent ethyl during organogenesis at exposures that were equivalent to the clinical exposure at the human dose of 4 g/day, based on body surface area comparisons. In a study in pregnant rabbits orally administered icosapent ethyl during organogenesis, there were no clinically relevant adverse developmental effects at exposures that were 5 times the clinical exposure, based on body surface area comparisons (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for</p>

	<p>the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>Published studies have detected omega-3 fatty acids, including EPA, in human milk. Lactating women receiving oral omega-3 fatty acids for supplementation have resulted in higher levels of omega-3 fatty acids in human milk. There are no data on the effects of omega-3 fatty acid ethyl esters on the breastfed infant or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VASCEPA and any potential adverse effects on the breastfed child from VASCEPA or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年9月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

2. その他の関連資料

該当資料なし