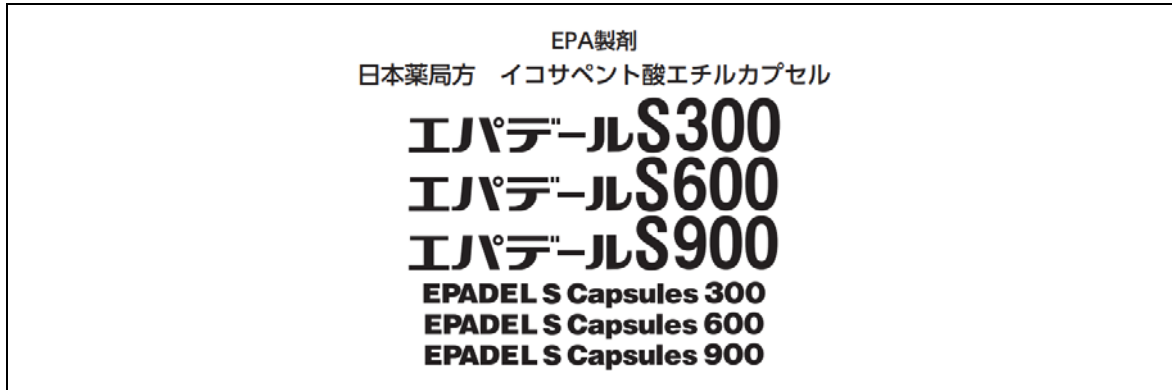


医薬品インタビューフォーム

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



| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 軟カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | エパデルS300：1包中、日局 イコサペント酸エチル 300mg エパデルS600：1包中、日局 イコサペント酸エチル 600mg エパデルS900：1包中、日局 イコサペント酸エチル 900mg |
| 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・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：1998年10月15日（300mg、600mg） 2004年 2月26日（900mg） 薬価基準収載年月日：1998年12月 4日（300mg、600mg） 2004年 6月25日（900mg） 発売年月日：1999年 1月25日（300mg、600mg） 2004年 7月12日（900mg） |
| 開発・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 |
| 医療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 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/ |

本IFは2023年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
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)14987224033188

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）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 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制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を活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..... | 2 |
| 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..... | 2 |
| II. 名称に関する項目 | 3 |
| 1. 販売名..... | 3 |
| 2. 一般名..... | 3 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 4 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 |
| 1. 物理化学的性質..... | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 5 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 6 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 |
| 1. 剤形..... | 7 |
| 2. 製剤の組成..... | 7 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 7 |
| 4. 力価..... | 8 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 8 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 8 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 8 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 9 |
| 9. 溶出性..... | 9 |
| 10. 容器・包装..... | 9 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 9 |
| 12. その他..... | 9 |
| V. 治療に関する項目 | 10 |
| 1. 効能又は効果..... | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 10 |
| 3. 用法及び用量..... | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 10 |
| 5. 臨床成績..... | 10 |

| | |
|--|-----------|
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 30 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 30 |
| 2. 薬理作用 | 30 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 46 |
| 1. 血中濃度の推移 | 46 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 52 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 52 |
| 4. 吸収 | 53 |
| 5. 分布 | 53 |
| 6. 代謝 | 60 |
| 7. 排泄 | 61 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 61 |
| 9. 透析等による除去率 | 61 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 62 |
| 11. その他 | 62 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 63 |
| 1. 警告内容とその理由 | 63 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 63 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 63 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 63 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 63 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 63 |
| 7. 相互作用 | 65 |
| 8. 副作用 | 65 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 70 |
| 10. 過量投与 | 70 |
| 11. 適用上の注意 | 70 |
| 12. その他の注意 | 70 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 71 |
| 1. 薬理試験 | 71 |
| 2. 毒性試験 | 72 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 77 |
| 1. 規制区分 | 77 |
| 2. 有効期間 | 77 |
| 3. 包装状態での貯法 | 77 |
| 4. 取扱い上の注意 | 77 |
| 5. 患者向け資材 | 77 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 77 |
| 7. 国際誕生年月日 | 77 |
| 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 | 77 |

| | |
|---|-----------|
| 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 | 78 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 78 |
| 11. 再審査期間 | 78 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 78 |
| 13. 各種コード | 78 |
| 14. 保険給付上の注意 | 78 |
| X I. 文献 | 79 |
| 1. 引用文献 | 79 |
| 2. その他の参考文献 | 81 |
| X II. 参考資料 | 82 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 82 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 82 |
| X III. 備考 | 84 |
| 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 | 84 |
| 2. その他の関連資料 | 84 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1975年、Dyerbergらは、海棲類を主食とするグリーンランドの人々では虚血性心疾患等の血栓性疾患の罹患率が低く、血清脂質も低値を示すとの事実を報告した。Bangらは、これらの事実とグリーンランドの人々の血中に不飽和脂肪酸であるイコサペント酸（エイコサペンタエン酸・EPA）が高濃度に存在し、逆にアラキドン酸は低濃度であることが、関係を持つのではないかと推察した。それ以来、イコサペント酸と血栓性疾患の関係が注目されるようになった。

日本水産株式会社は1980年、魚油中のイコサペント酸をエチルエステル化することにより高純度に精製することに成功し、世界に先駆け、医薬品としての開発を開始した。

1981年に持田製薬株式会社と日本水産株式会社はイコサペント酸エチル（EPA-E）を医薬品として共同開発することに合意し、持田製薬株式会社は、日本水産株式会社より原体の供給を受け、製剤の規格の検討、薬理試験等を開始した。

その後、持田製薬株式会社は、エパデールカプセル300において1981年に耐薬性の検討（第I相臨床試験）を、1982年に動脈硬化性疾患の病態に関連する血小板凝集、血清脂質等の薬理学的パラメータの異常に対する至適用量の検討を行い、耐薬性と血小板凝集抑制作用等の臨床薬理学的作用を確認した。さらに、1982年より慢性動脈閉塞症を対象として臨床試験を開始し、1985年には二重盲検比較試験が行なわれ、閉塞性動脈硬化症（ASO）の諸症状に対して有効性と安全性が確認され、1990年3月30日付で「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善」の適応が承認された。

また、動脈硬化の進展に関連性の高い危険因子の一つである高脂血症に対しても1982年より臨床試験を開始した。前述の至適用量の検討では、高脂血症の主要マーカーである総コレステロール（TC）およびトリグリセリド（TG）のいずれに対しても、1800mg/dayおよび2700mg/day投与で低下が認められた。

さらに、1985年には1800mg/dayおよび2700mg/day投与での二重盲検用量比較試験を実施し、TCについては二用量間で有効性に差は認められなかったが、TGについては、2700mg/day投与がより有効であることが認められ、1989年より用量を2700mg/dayに設定し、第III相二重盲検比較試験を実施した。これらの臨床試験の結果、高脂血症に対する有効性および安全性が確認され、1994年10月5日付で「高脂血症」の適応症が追加された。

エパデールカプセル300はEPA-Eを300mg含有する長径約18mm、短径約7mmの長楕円球型の軟カプセル剤であり、現在流通しているカプセル製剤としては比較的大きい部類に入ることに加え、その用法・用量は1回に2～3カプセルを服用することとなっているため、服用感の改善の要望があった。そこで、服用のしやすさを考慮した剤型の開発を試み、1992年より開始した製剤設計上の検討結果をもとに、直径約4mmの球形の軟カプセル剤を追加剤型とした。本剤はエパデールカプセル300との生物学的同等性が証明され、また、高脂血症患者を対象とした臨床試験においてその有効性および安全性は同程度であることが示されたことから、1998年10月、剤型追加医薬品として承認された。

また、エパデールカプセル300、エパデールS300およびエパデールS600は、いずれも「高脂血症」の効能・効果の中に「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」の用法・用量を併せ持っている。900mgの服用の場合、高脂血症患者においては、種々の疾患を合併している場合も多く、それらの患者では服用する薬剤の種類も多いため、コンプライアンス向上の観点より、1分包=1回服用量となる900mg分包品を申請、2004年2月に承認された。

2009年3月に再審査結果が通知され、効能・効果、用法・用量並びに「使用上の注意」の変更はなかった。

2011年に行われた非盲検ランダム化反復投与試験により、1日2回（朝・夕）投与の血中EPAの薬物動態パラメータは1日3回（朝・昼・晩）と類似していることが確認され、その後高脂血症（高トリグリセリド血症）を対象として実施された第Ⅲ相用法追加非劣性試験により、1日3回投与（600mg×3回）に対する1日2回投与（900mg×2回）の非劣性が確認された。この結果から、2012年6月に高脂血症における1回900mgを1日2回経口投与する用法が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 総コレステロール、トリグリセリドの低下作用により、高脂血症に臨床効果を示した。
（「V. 5. 臨床成績の項」参照）

(2) 動脈の弾力性保持 [動脈の中膜障害抑制（ウサギ）・動脈伸展性の低下抑制（ウサギ）・頸動脈の内膜肥厚抑制（ウサギ）]、抗血小板（ウサギ）・血清脂質改善などの作用を示した。
（「V. 5. 臨床成績の項」、「VI. 2. 薬理作用の項」参照）

(3) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸の発現が報告されている。主な副作用として、悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、便秘等の胃腸障害、発疹、そう痒症等の皮膚障害、AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇、皮下出血、血尿、貧血等が認められている。

（「VIII. 8. 副作用の項」参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エパデールS300

エパデールS600

エパデールS900

(2) 洋名

EPADEL S Capsules 300

EPADEL S Capsules 600

EPADEL S Capsules 900

(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Small、SmoothおよびSeamless capsuleを示す「S」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）

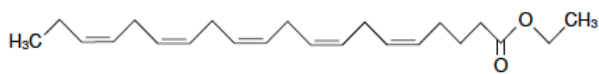
Ethyl Icosapentate（JAN）

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)-icoso-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-21S

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ほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

沸点は1mmHgで177～178℃であった。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

屈折率 (n_D^{20}) : 1.481～1.491

比重 (d_{20}^{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ヵ月 | 窒素置換気密容器 | 規格内 |

試験項目：性状、酸価、ヨウ素価、過酸化物質価、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ヵ月 | 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、過酸化物質価、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ヵ月 | 窒素置換気密容器 | 規格内 |
| 湿度 | 室温、 75%RH | 7日 | 無包装 | 1日で過酸化物質価が規格値(2mEq/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)* | 規格内 |

試験項目：性状、確認試験 (IR)、酸価、ヨウ素価、過酸化物質価、類縁物質 (GC)、トコフェロール含量、定量
*アルミホイルで覆った

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S300 | エパデールS600 | エパデールS900 |
|-----|---------------|-----------|-----------|
| 性状 | 微黄色透明（軟カプセル剤） | | |
| 外形 | 直径約4mmの球形 | | |

(3) 識別コード

エパデール S300 : M0209（分包に表示）

エパデール S600 : M020A（分包に表示）

エパデール S900 : M020D（分包に表示）

(4) 製剤の物性

重量偏差試験：本品をとり、包装を含む全重量を製剤の重量とみなし、日局一般試験法 23. 重量偏差試験法に準じて試験を行うとき、これに適合する。

崩壊試験：本剤のカプセルをとり、日局一般試験法 47. 崩壊試験のカプセル剤に準じて試験を行うとき、これに適合する。

(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S300 | エパデールS600 | エパデールS900 |
|------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| 有効成分 | 1包中 日局 イコサペント酸エチル 300mg | 1包中 日局 イコサペント酸エチル 600mg | 1包中 日局 イコサペント酸エチル 900mg |
| 添加剤 | 内容物：トコフェロール カプセル：ゼラチン、D-ソルビトール液、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル | | |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヶ月）、加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）及び苛酷試験（温度・湿度・光）の結果から、エパデール S300・S600・S900 の貯法は室温とし、市場流通下において 36 ヶ月間安定であると考えられた。

(1) 長期保存試験（S300・S600：1ロット、S900：3ロット）

| 販売名 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------|-----------|-------|---------------|-----|
| エパデールS300 | 25℃、60%RH | 36 ヶ月 | 300mg分包品アルミ包装 | 規格内 |
| エパデールS600 | 25℃、60%RH | 36 ヶ月 | 600mg分包品アルミ包装 | 規格内 |
| エパデールS900 | 25℃、60%RH | 36 ヶ月 | 900mg分包品アルミ包装 | 規格内 |

試験項目：性状、酸価、ヨウ素価、過酸化価、類縁物質（TLC、GC）、崩壊性、トコフェロール含量、定量

(2) 加速試験（各 3 ロット）

| 販売名 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------|-----------|------|---------------|-----|
| エパデールS300 | 40℃、75%RH | 6 ヶ月 | 300mg分包品アルミ包装 | 規格内 |
| エパデールS600 | 40℃、75%RH | 6 ヶ月 | 600mg分包品アルミ包装 | 規格内 |
| エパデールS900 | 40℃、75%RH | 6 ヶ月 | 900mg分包品アルミ包装 | 規格内 |

試験項目：性状、確認試験（IR、UV）、過酸化価、製剤均一性、類縁物質（GC）、崩壊性、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 ヶ月 | 300mg・600mg・900mg 各分包品アルミ包装 | 規格内 |
| | | | 無包装 | 規格内 |
| 湿度 | 25℃、 75%RH | 3 ヶ月 | 無包装 | 1 ヶ月でカプセルの軟化が認められ、過酸化価が規格外（20mEq/kg以上）となり、トコフェロール含量が低下した。その他の項目は規格内。 |
| 光 | 120万lx・ hr 以上 | 10日 | 無包装（曝光） | 規格内 |
| | | | 無包装（遮光）* | 規格内 |

試験項目：性状、酸価、確認試験（UV）、過酸化価、類縁物質（GC）、崩壊性、トコフェロール含量、定量

*アルミホイルで覆った

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

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

〈エパデールS300〉

スティック包装：84包、420包

〈エパデールS600〉

スティック包装：84包、420包

〈エパデールS900〉

スティック包装：56包、84包、420包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

スティック：アルミニウム箔

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

- 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善
- 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
〈高脂血症〉
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
〈閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善〉
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。
〈高脂血症〉
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

【参考】「V.5.臨床成績の項、およびVII.1.血中濃度の推移の項」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験（エパデールカプセル300でのデータ）

単回および連続経口投与試験¹⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検 |
| 対象 | 健康成人男性3名 |
| 主な登録基準 | 内科的検診及び各種臨床検査を実施し健康と判断された成人男性 |
| 主な除外基準 | — |
| 試験方法 | 単回経口投与：1200mg、2400mg、4800mgの3用量を2～3日の休薬期間をあげ単回経口投与した。 連続経口投与：1回1200mg、1日3回、14日間連続経口投与した |
| 評価項目 | 耐薬性 |

・結果

単回経口投与及び連続経口投与ともに、1例でおくびの訴えがあった以外に自覚症状に変化は認められず、その他実施された理学的検査、心電図、眼底検査、血液学的検査、血清生化学的検査及び尿検査成績にも臨床問題となるような変化は認められなかった。

（注）本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

【参考】エパデールカプセル300との比較データ²⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検、ランダム化、クロスオーバー比較試験 |
| 対象 | 健康成人男性20名 |
| 主な登録基準 | スクリーニング検査で適格と判断された20～50歳の健康成人男性 |
| 主な除外基準 | 何らかの臓器障害あるいはその既往のある者、発疹、蕁麻疹等のアレルギー体質を持つ者、薬剤過敏症の既往歴のある者、など |
| 試験方法 | 被験者を無作為にエパデールS900先行投与群及びエパデールカプセル300先行投与群の2群に分け、非盲検によるクロスオーバー法により、第Ⅰ期及び第Ⅱ期の投与をおこなった。投与はⅠ期及びⅡ期それぞれ1回とした。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の投与の間隔（休薬期間）は14日間とした。全被験者に同一内容の朝食を摂らせ、その10分後にEPA-Eとして2700mgを単回経口投与した。 |
| 評価項目 | 安全性、薬物動態 |

・結果

エパデールS900投与群で軽度の鼻出血が1例（5%：1/20例）、中等度のトリグリセリド上昇が1例（5%：1/20例）に認められ、エパデールカプセル300投与群で中等度のトリグリセリド上昇が2例（10%：2/20例）に認められたが、いずれも重篤なものではなく無処置で消失した。

（注）本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

(3) 用量反応探索試験（エパデールカプセル 300 でのデータ）

用量反応探索試験³⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検 |
| 対象 | 各種血栓症・動脈硬化性疾患患者 188 例 |
| 主な登録基準 | 血清総コレステロール 220mg/dL 以上、トリグリセリド 150mg/dL 以上、血小板凝集能の亢進の 3 基準のうち 1 つ以上の基準を満たす患者 |
| 主な除外基準 | 脳出血の疑いのある患者、コントロール不良の重症糖尿病患者、重症の肝あるいは腎障害のある患者、消化管潰瘍合併者、出血傾向のある患者など |
| 試験方法 | 900mg/日分3、1800mg/日分3、2700mg/日分3の3群に分け、毎食直後に16週間経口投与した。 |
| 評価項目 | 血清脂質、血小板機能検査、血液流体力学的検査、血漿中脂肪酸構成、副作用及び一般臨床検査 |

・結果

血清脂質低下作用および血小板凝集能抑制作用とともに血液レオロジー的因子の改善をもたらすことが明らかになった。また、その作用は1日 900mg の投与では不十分であり、1800mg～2700mg の投与で発揮されるものと考えられた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内一般臨床試験

●高脂血症

高脂血症患者 58 例を対象として、本剤 600mg 包を1回1包、1日3回（朝・昼・夕）、毎食直後に12週間経口投与した臨床試験を行った。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、本剤 900mg 包を1回1包、1日3回まで増量できることとした。全般改善度は、中等度改善以上 47.5% (19/40 例) であった。副作用発現頻度は、17.4% (8/46 例) であった。主な副作用は、下痢及び AST・ALT 上昇各 4.3% (2/46 例) であった^{4,5)}。重篤な副作用は認められなかった。

無作為化並行用量反応試験（エパデールカプセル 300 でのデータ）

●閉塞性動脈硬化症⁶⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | ランダム化、二重盲検、用量比較試験 |
| 対象 | 慢性動脈閉塞症患者 24 例 |
| 主な登録基準 | 四肢に阻血性潰瘍を有する患者。原則として血管造影法にて動脈閉塞部位を確認した患者 |
| 主な除外基準 | レイノー症候群あるいは膠原病患者、重症の肝あるいは腎障害を合併している患者、出血傾向を有する患者、壊死のみが認められ阻血性潰瘍の判定が困難な患者など |
| 試験方法 | 1800mg/日分3と2700mg/日分3の2群に分け、毎食直後に6週間経口投与した。前治療を行っていた症例では外科療法の場合4週間以上、薬物療法の場合1週間以上 wash out した。 |
| 評価項目 | 主治医による総合評価（項目別改善度、全般改善度、概括安全度、有用度）及び小委員会による改善度判定（各症例の改善度を患部のカラーズライドにより統一評価）により用量相関関係を検討 |

・結果

本剤の慢性動脈閉塞症に対する潰瘍縮小効果ならびに自覚症状の改善作用は2用量で有意差がなかった（Wilcoxon 順位和検定）。また、1800mg/日投与群では副作用は認められなかったのに対して、2700mg/日投与群では2例（15.4%）に副作用（軽度の発疹、中等度の悪心）が認められた。重篤な副作用は認められなかった。

無作為化並行用量反応試験（エパデールカプセル 300 でのデータ）

●高脂血症⁷⁾

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | ランダム化、二重盲検、用量比較試験 |
| 対象 | 高脂血症患者 65 例 |
| 主な登録基準 | 虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病、高血圧症に伴う血清脂質代謝異常及び高脂血症で、総コレステロール 220mg/dL 以上またはトリグリセリド 150mg/dL 以上の患者 |
| 主な除外基準 | 甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群などの明らかな二次性高脂血症、アルコールないし薬剤に起因する高脂血症、重症の肝あるいは腎障害を合併している患者、出血傾向の認められている患者、心筋梗塞、脳卒中の新鮮例及び重症例、コントロール不良の糖尿病及び重症例など |
| 試験方法 | 1800mg/日分3、2700mg/日分3の2群に分け、毎食後に8週間経口投与した。 |
| 評価項目 | 改善度評価（血清脂質改善度、血小板凝集能改善度）、概括安全度評価にて本剤の用量相関関係を検討 |

・結果

総コレステロールに対する効果は、両群間に有意差がなかったが、トリグリセリドに対する効果は1800mg/日投与群より2700mg/日投与群が有意に高かった（ $p < 0.1$; U 検定、 $p < 0.05$; Fisher の直接確率法）。血小板凝集における全般改善度は、有意差がなかった（U 検定、Fisher の直接確率法）。副作用に関しては、1800mg/日群では認められず、2700mg/日群で、軽度の下痢1例及び軽度の胃部不快感1例が認められた。重篤な副作用は認められなかった。

(注) 本剤の承認された用法は、食直後に経口投与する、である。

国内第Ⅲ相試験 (エパデールカプセル300でのデータ)

●閉塞性動脈硬化症

慢性動脈閉塞症患者246例 (うち閉塞性動脈硬化症患者104例) を対象として、本剤1回600mg又は900mg、1日3回 (朝・昼・夕)、毎食中若しくは毎食直後、又は毎食後に7~162日間経口投与した二重盲検比較試験を含む臨床試験を行った。末梢血流障害による潰瘍、安静時疼痛及び冷感を有する閉塞性動脈硬化症に対する有用性は、1,800mg/日投与例において、有用以上55.9% (52/93例)、やや有用以上88.2% (82/93例) であった。閉塞性動脈硬化症患者の副作用発現頻度は、6.9% (7/101例) であった。主な副作用は、悪心・嘔吐及び胃部不快感各2.0% (2/101例) であった。重篤な副作用は認められなかった。

(注) 本剤の承認された用法は、食直後に経口投与する、である。

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (エパデールカプセル 300 でのデータ)

●高脂血症

高脂血症患者を含む各種血栓症・動脈硬化性疾患患者 650 例を対象として、本剤 1 回 300mg、600mg 又は 900mg、1 日 3 回 (朝・昼・夕)、毎食直後又は毎食後に 8~52 週間経口投与した二重盲検比較試験を含む臨床試験を行った。高脂血症に対する全般改善度は、改善以上 43.8% (163/372 例)、軽度改善以上 68.0% (253/372 例) であった^{12)~17)}。

長期投与試験 (24~52 週間) では、血清総コレステロール (投与前値 220mg/dL 以上 137 例) は 3~6%、血清トリグリセリド (投与前値 150mg/dL 以上 97 例) は 14~20%、それぞれ低下した^{13)~17)}。

副作用発現頻度は、6.0% (36/603 例) であった。主な副作用は、悪心・嘔吐、胃部不快感等の消化器症状 3.3% (20/603 例) であった^{12)~17)}。重篤な副作用は認められなかった。

(注) 本剤の承認された用法は、食直後に経口投与する、である。

実薬対照二重盲検比較試験 (エパデールカプセル300でのデータ)

●閉塞性動脈硬化症⁹⁾

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較 |
| 対象 | 閉塞性動脈硬化症及びバージャー病で四肢に阻血性潰瘍を有する患者 187 例 |
| 主な登録基準 | 四肢に阻血性潰瘍を有する患者。原則として血管造影法にて動脈閉塞部位を確認した患者 |
| 主な除外基準 | 重症の肝・腎障害合併患者、出血傾向のある患者、壊死のみが認められ阻血性潰瘍の判定が困難な患者など |
| 試験方法 | ダブルダミー法 ①エパデール投与群：1800mg/日を分3 (朝昼夕に各 600mg) にて 6 週間経口投与 ②塩酸チクロピジン投与群：500mg/日を分3 (朝夕 200mg、昼 100mg) にて 6 週間経口投与 前治療を行っていた症例では、外科療法では 4 週間以上、薬物療法では 1 週間以上 wash out した。 |

| | |
|------|--|
| 評価項目 | 主治医による評価（項目別改善度、全般改善度、概括安全度、有用度）及び小委員会による判定（潰瘍部位のカラースライドに基づく改善度） |
|------|--|

・結果

主治医が判定した全般改善度、概括安全度及び有用度には両群間に有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

エパデールの閉塞性動脈硬化症に対する全般改善度の改善率(改善以上)は69.6%であった。エパデール投与群（バージャー病患者を含む）の副作用発現頻度は10.8%（9/83例）であり、胃部不快感、嘔気、発疹等の副作用がみられた。重篤な副作用は認められなかった。

実薬対照二重盲検比較試験（エパデールカプセル300でのデータ）

●高脂血症¹²⁾

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較 |
| 対象 | 高脂血症患者 253 例（エパデール投与群：128 例、クリノフィブラート投与群：125 例） |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・総コレステロール 220mg/dL 以上またはトリグリセリド 150mg/dL 以上 ・原則として薬剤投与前に 4 週間以上にわたり食事指導が行われている患者 ・前観察期間に総コレステロール及びトリグリセリドが安定している患者 ・20 歳以上 |
| 主な除外基準 | 甲状腺機能低下症・ネフローゼ症候群などの明らかな二次性高脂血症、アルコールないし薬剤に起因する高脂血症、食事療法のみで治療可能な軽症例、肝あるいは腎障害の合併またはその既往のある患者及びその疑いのある患者、重症の高血圧の患者、出血傾向ならびにその素因のある患者、抗凝血薬または血小板凝集を抑制する薬剤を投与中の患者、手術を予定している患者、心筋梗塞、脳卒中の新鮮例及び重症例、コントロール不良な糖尿病及び重症例など |
| 試験方法 | <p>前観察期間：プラセボを 4 週間投与した。</p> <p>治療期間（ダブルダミー法）</p> <p>①エパデール投与群：1 回 900mg を 1 日 3 回、16 週間経口投与</p> <p>②クリノフィブラート投与群：1 回 200mg を 1 日 3 回、16 週間経口投与</p> <p>後観察期間：プラセボを 4 週間投与した。</p> |
| 評価項目 | 血清脂質、自他覚症状、一般臨床検査及び副作用など |

・結果

高脂血症に対するエパデールの臨床的有用性はクリノフィブラートと有意差はなかった（U 検定、Fisher の直接確率法）。

エパデールの全般改善度における「改善」以上の改善率は 50%、概括安全度における「安全である」と評価された症例は 92%であった。投与前値異常例（220mg/dL 以上）の総コレステロール値は 5%、トリグリセリドは 13%低下し、有意な低下を示した（Wilcoxon 1 標本検定）。また、副作用は 10.5%（12/114 例）に認められた。内訳は、発疹および胸やけ、各 2 例、胃のもたれ、浮腫、ふらつき、しびれ感、イライラ感、口腔内乾燥・右季肋分痛、肝機能障害およ

び血糖・尿糖の上昇、各 1 例であった。重篤な副作用は認められなかった。

1日2回投与の1日3回投与に対する非劣性試験（エパデールカプセル 300 でのデータ）

●高脂血症^{18,19)}

国内第Ⅲ相試験

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較 |
| 対象 | 高トリグリセリド (TG) 血症患者 476 例 (1日2回投与群：241 例、1日3回投与群：235 例) |
| 主な登録基準 | 生活習慣の改善指導を受けている高 TG 血症患者で、血清 TG 値（空腹時）が 150mg/dL 以上 500mg/dL 未満である 20 歳以上 75 歳未満の外来患者 |
| 主な除外基準 | — |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・用法・用量及び投与期間 用法：治験薬（エパデールカプセル 300）を 1 回 900mg、1 日 2 回（朝・夕）あるいは 1 回 600mg、1 日 3 回（朝・昼・夕）、各食直後に 12 週間経口投与した。 用量：1 日 1800mg ・治験期間 治験薬投与前に 8 週間前観察を行った後、治験薬を 12 週間投与し、その後 2 週間の後観察を行った。 |
| 評価項目 | <p>[主要エンドポイント]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性評価：治験薬投与 12 週後^{**}における投与前値[*]からの血清 TG 変化率 ・安全性評価：投与開始後の有害事象 |

・結果

①1日3回投与群に対する1日2回投与群の非劣性

900mg×2 回/日投与群と 600mg×3 回/日投与群の 12 週後の血清 TG 変化率は、それぞれ -12.62%及び-10.65%であり、変化率の平均値の差（調整済）は-1.46%であった。両側 95%信頼区間 [-5.60, 2.67] の上限値（2.67）が事前に設定した非劣性限界値 10%を下回ったことから、900mg×2 回/日投与群の 600mg×3 回/日投与群に対する有効性（血清 TG 変化率）の非劣性が確認された。

終了時における投与前値からの血清 TG 変化率の 1 日 3 回投与群に対する 1 日 2 回投与群の非劣性

| 血清 TG | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 標準誤差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---------|------------|-----|--------|--------|-------|-------|--------|-------|
| 投与前値* | 1 日 2 回投与群 | 230 | 256.7 | 78.23 | 5.16 | 140 | 247.5 | 886 |
| | 1 日 3 回投与群 | 224 | 249.4 | 67.52 | 4.51 | 144 | 233.2 | 452 |
| 終了時*** | 1 日 2 回投与群 | 230 | 219.7 | 69.50 | 4.58 | 93 | 210.3 | 469 |
| | 1 日 3 回投与群 | 224 | 220.2 | 76.40 | 5.10 | 76 | 203.3 | 572 |
| 変化率 (%) | 1 日 2 回投与群 | 230 | -12.62 | 21.926 | 1.446 | -66.9 | -14.32 | 78.0 |
| | 1 日 3 回投与群 | 224 | -10.65 | 23.893 | 1.596 | -55.2 | -13.50 | 171.9 |

| 1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群の群間比較 | | 共分散分析 | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|-------|-----------|----------|-------|--------|
| 応答変数 | 説明変数 | 自由度 | 平方和 | 平均平方 | F 値 | p 値 |
| 終了時***における 投与前値*からの 血清 TG 変化率 | 血清 TG の投与前値* β_1 | 1 | 11429.98 | 11429.98 | 22.81 | <0.001 |
| | 投与群 β_2 | 1 | 241.97 | 241.97 | 0.48 | 0.487 |
| | 誤差 | 451 | 225963.97 | 501.03 | -- | -- |

統計モデル：血清 TG 変化率 = β_0 (切片) + β_1 (血清 TG 投与前値) + β_2 (投与群) + 誤差 (正規分布)

| 1 日 3 回投与群に対する 1 日 2 回投与群の非劣性 | 平均値の差 (調整済) | 両側 95%信頼区間 | |
|---|----------------|------------|------|
| | | 下限値 | 上限値 |
| 血清 TG 投与前値*で調整した血清 TG 変化率の 投与群間の平均値の差 (1 日 2 回投与群 - 1 日 3 回投与群) | -1.46 | -5.60 | 2.67 |

主要な結果：平均値の差 (調整済) の両側 95%信頼区間 上限値 < 10

※ 投与 4 週前、2 週前及び投与 0 週時の測定値の平均値 (mg/dL)

※※ 投与 10 週後及び 12 週後の測定値の平均値 (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) (mg/dL)

②安全性

副作用発現率は 1 回 900mg を 1 日 2 回投与あるいは 1 回 600mg を 1 日 3 回投与で、それぞれ 241 例中 9 例 (3.7%) 及び 235 例中 9 例 (3.8%) に認められている。いずれかの投与群で 2 件以上発現した副作用は、便秘、消化不良、ALT (GPT) 上昇でいずれも中等度あるいは軽度であり、1 日 3 回群に比較して 1 日 2 回群で特記すべき臨床的な違いは認められなかった。

主な副作用発現率 (いずれかの投与群で 2 件以上)

| 副作用 | 1 日 2 回投与群 | | | | 1 日 3 回投与群 | | | |
|--------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|
| | 対象 例数 | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 | 対象 例数 | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 件数 |
| 全 体 | 241 | 9 | 3.7 | 15 | 235 | 9 | 3.8 | 10 |
| 便 秘 | 241 | 2 | 0.8 | 2 | 235 | 1 | 0.4 | 1 |
| 消化不良 | 241 | 1 | 0.4 | 1 | 235 | 2 | 0.9 | 2 |
| ALT (GPT) 増加 | 241 | 1 | 0.4 | 1 | 235 | 2 | 0.9 | 2 |

用語辞書: MedDRA/J Ver.14.0

2) 安全性試験（エパデールカプセル 300 でのデータ）

●高脂血症

■試験の概要

目的：高脂血症に対するエパデールカプセル300の効果について、一般臨床試験5試験の成績を集計し検討した。

対象：高脂血症患者187例

有効性解析対象：163例、安全性解析対象：173例

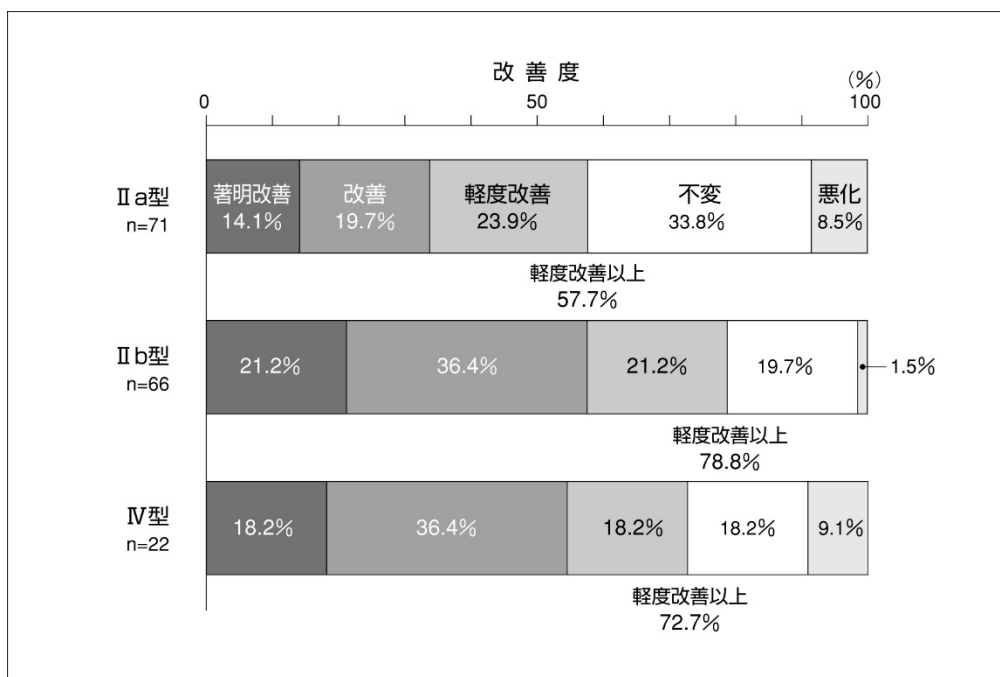
投与方法：エパデールカプセル300を2,700mg/日、24～52週間経口投与した。

評価項目：全般改善度、血清トリグリセリドに対する改善効果、血清コレステロールに対する改善効果

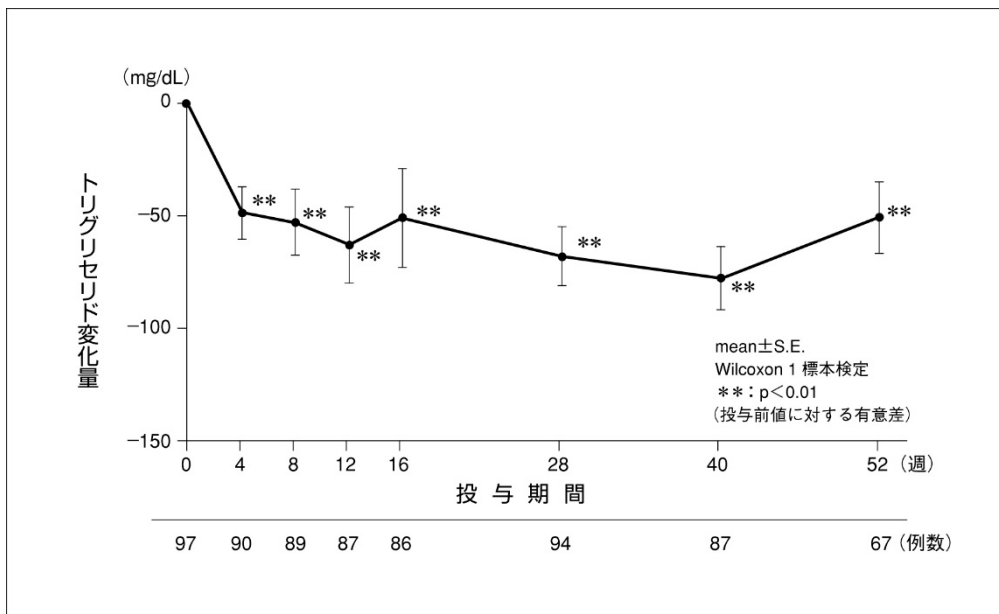
安全性：副作用発現頻度は173例中11例（6.4%）に認められた^{13)~17)}。内訳は、軟便およびLDHの上昇、各2例、嘔気、下肢のむくみ、左季肋部痛、頭痛、胃部不快感、腹部膨満感、皮下出血・胃部不快感・動悸、各1例であった。重篤な副作用は認められなかった。

有効性：

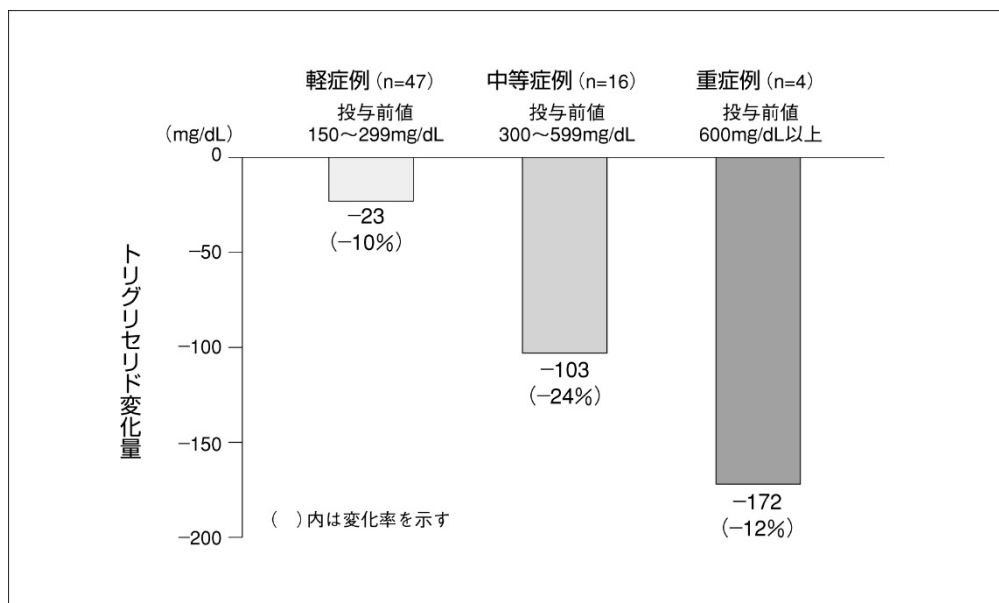
○高脂血症に対するWHO分類全般改善度



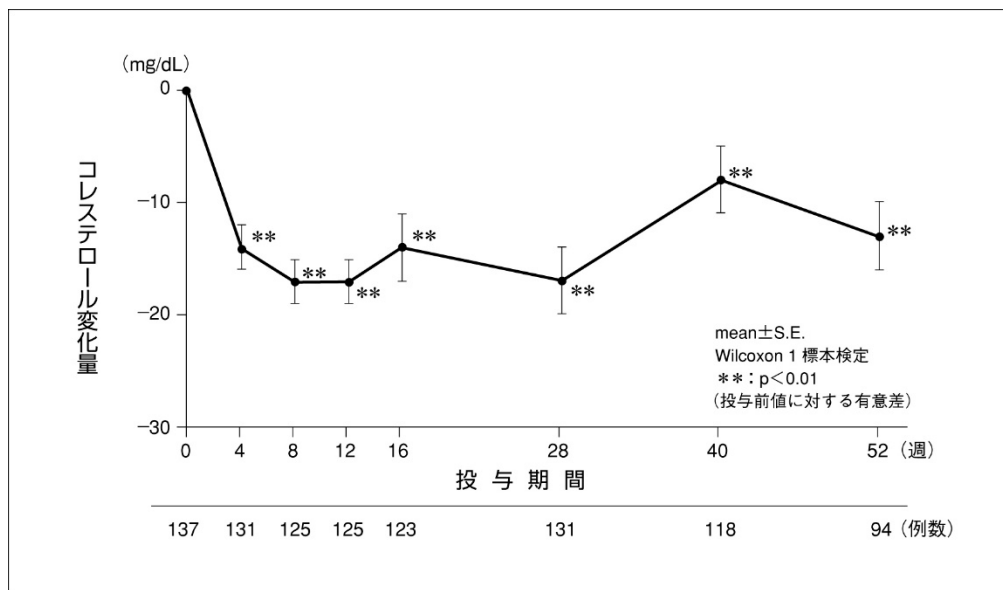
○血清トリグリセリドに対する改善効果



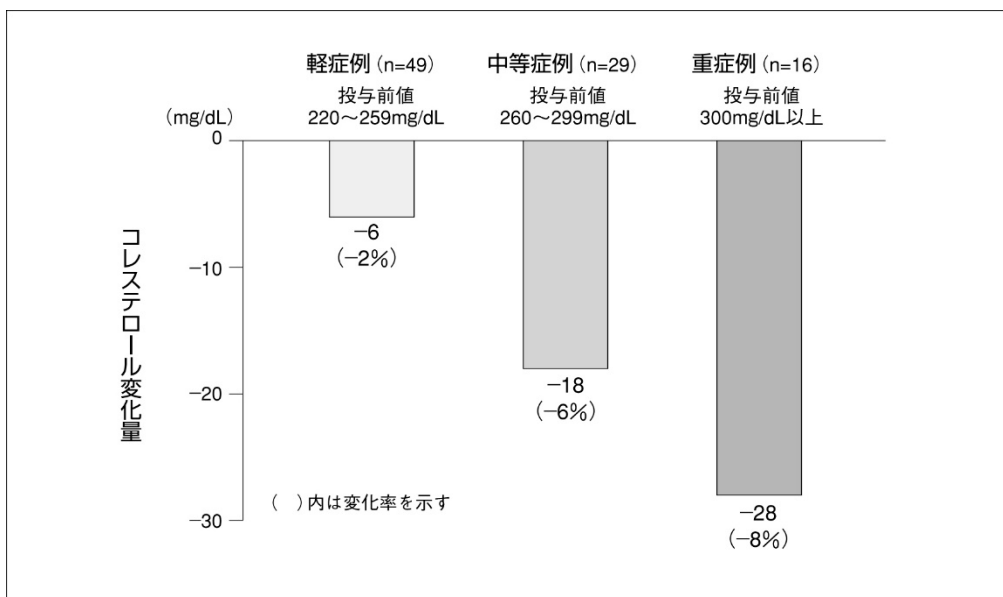
○血清トリグリセリドに対する重症度別改善効果



○血清コレステロールに対する改善効果



○血清コレステロールに対する重症度別改善効果



(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

①使用成績調査

承認時期の違いによりエパデールカプセル300とエパデールS300・600の使用成績調査は、異なる時期に実施した。

エパデールカプセル300の使用成績調査は1995年1月から1997年12月まで、全国1,232施設から7,650例が収集された。

1998年10月に剤型追加されたエパデールS300・600の使用成績調査は2000年10月から2002年9月まで、国内252施設から1,588例が収集された。

なお、エパデールカプセル300とエパデールS300・600は、承認時までの臨床試験において、両製剤の安全性及び有効性は同等であり、生物学的同等性も確認されていること、また、各使用成績調査での層別解析の結果もほぼ同様であったことから、使用成績調査における安全性及び有効性に関する検討は両調査の症例を合算して行った。

全国1,484施設から9,238例が収集され、7,981例を安全性解析対象例とし、6,902例を有効性解析対象例として検討を行った。

副作用発現症例率は6.01%（480/7,981例）と開発段階の副作用発現症例率7.31%（34/465例）に比し、若干低かった。

有効性については、開発段階では「改善」以上が44.2%（182/412例）であったのに対し、使用成績調査における有効症例率（総合改善度「改善」以上）は55.1%（3,803/6,902例）であった。

②特別調査（長期投与）

1995年1月から1998年3月まで、エパデールカプセル300にて中央登録方式により2年間投与のプロスペクティブな試験（旧特別調査Ⅰ）が実施され、全国221施設から2,057例が収集された。

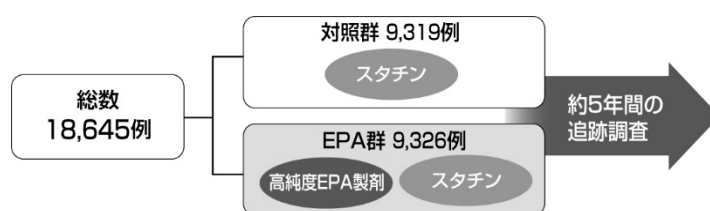
安全性解析対象症例1,924例における副作用発現症例率は、8.06%（155/1,924例）であった。副作用の発現時期を投与開始1年以内と1年以降で区切った場合、副作用の80%以上が投与開始1年以内の発現であり、長期投与によって副作用が増加する傾向は認められなかった。

有効性については、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド）の推移を2年間測定しえた症例を対象に検討した。総コレステロール、トリグリセリドとも投与3ヵ月後には有意に低下し、24ヵ月後まで低下作用は持続していた。24ヵ月後の変化率は、総コレステロール（開始時220mg以上の症例）-10.4%、トリグリセリド（開始時150mg以上の症例）-25.4%であり、血清脂質低下作用はトリグリセリドにより強くみられ、長期投与において効果が維持できると考えられた。

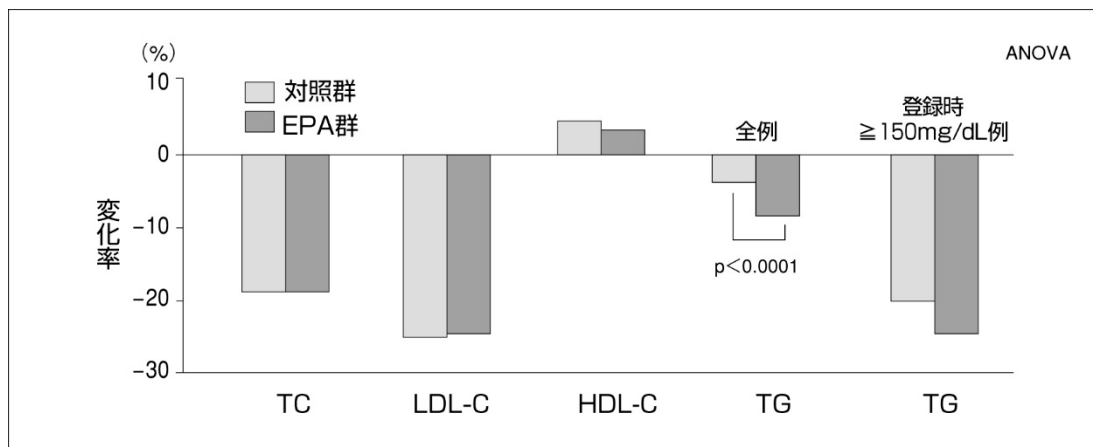
③市販後調査（JELIS：Japan EPA Lipid Intervention Study）

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）19,466例を、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1,800mg/日の併用による治療（エパデール群）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。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例（エパデール群：9,326例、対照群：9,319例）において、心血管イベント（突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術）は、エパデール群で262例（2.8%）、対照群で324例（3.5%）に認められ、ハザード比は0.81（95%信頼区間：0.69-0.95、以下同様）であり、エパデール群で有意に減少した。心血管死（突然心臓死又は致死性心筋梗塞）は、エパデール群で29例（0.3%）、対照群で31例（0.3%）、ハザード比は0.94（0.57-1.56）、総死亡は、エパデール群で286例（3.1%）、対照群で265例（2.8%）、ハザード比は1.09（0.92-1.28）であり、いずれも有意差は認められなかった²⁰⁾。

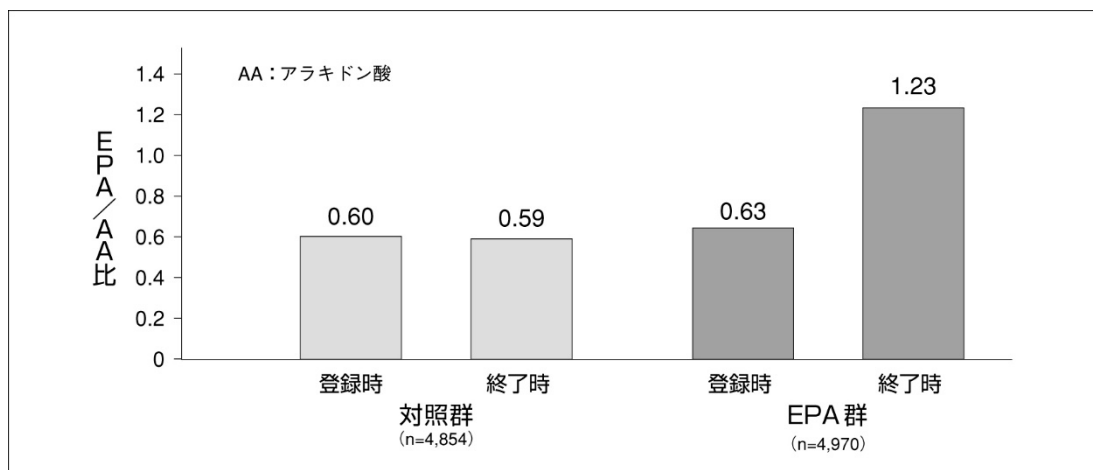
| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 前向き無作為化非盲検比較試験 |
| 目的 | 日本人高脂血症患者において、エパデール長期投与が冠動脈イベント予防に有効かを検討した。 |
| 対象 | 日本人高脂血症患者 18,645例 （総コレステロール250mg/dL以上、男性40～75歳、女性閉経後～75歳） |
| 投与方法 | 対照群9,319例、EPA群9,326例の2群に分け、下記試験薬剤を投与し約5年間の追跡調査、評価を行った。 対照群：スタチン系薬剤（プラバスタチン10mg/日またはシンバスタチン5mg/日）を投与した。 EPA群：スタチン系薬剤（プラバスタチン10mg/日またはシンバスタチン5mg/日）＋エパデール1,800mg/日を投与した。 |
| 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 |



●血清脂質の変化率



●EPA/AA比



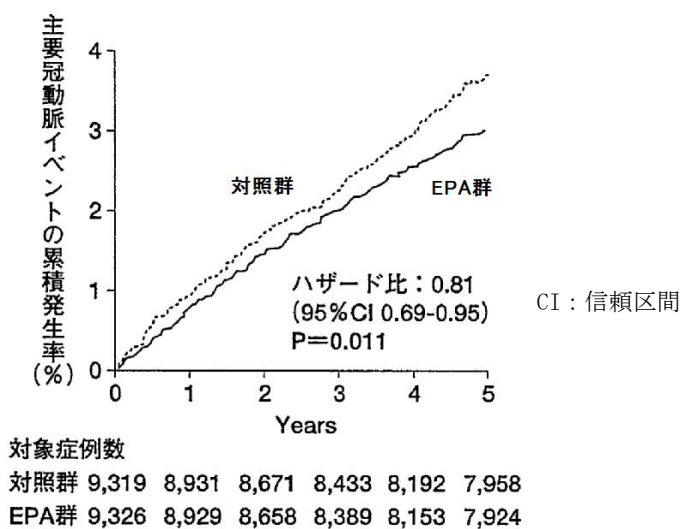
安全性：有害事象の発現率は、EPA群25.3%、対照群21.7%であった。EPA群に主に認められた有害事象は、胃腸障害、皮疹・そう痒などの皮膚症状などであった。対照群では疼痛、胃腸障害などであった。

| | 対照群 (n=9,319) | EPA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%) |

(i) 主解析²⁰⁾

非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例（エパデール群：9,326例、対照群：9,319例）において、トリグリセリド（TG）はEPA群で有意な低下を認め、EPA/AA比は試験終了時においてEPA群で約2倍に上昇した。

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、エパデール群で286例（3.1%）、対照群で265例（2.8%）であった。



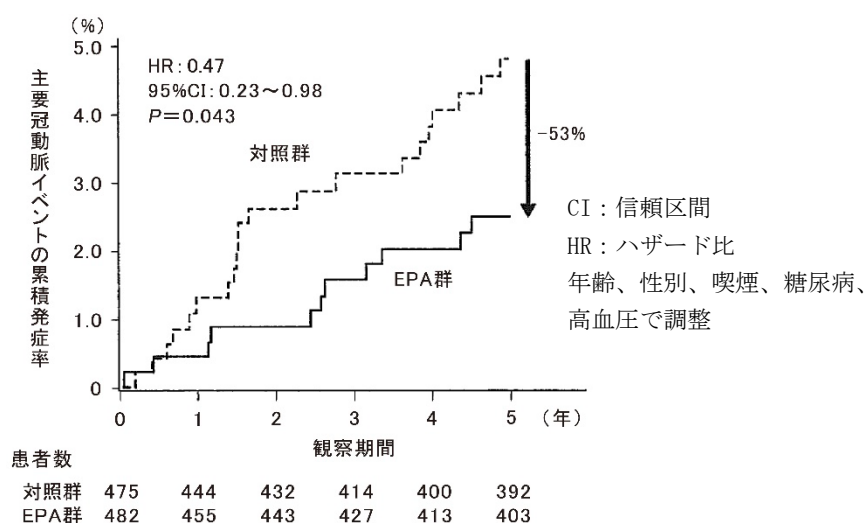
〈参考情報〉 主要冠動脈イベントの累積発症率への影響（Kaplan-Meier曲線）

(ii) サブ解析

・ 一次予防患者のJELISサブ解析²¹⁾

JELIS主解析のうち冠動脈疾患の既往のない一次予防患者14,981例（エパデール群：7,503例、対照群：7,478例）では、危険因子（高コレステロール血症、肥満、高トリグリセリド(TG)血症または低HDLコレステロール(HDL-C)血症、糖尿病、高血圧）の数の増加と主要冠動脈イベント発症率上昇との間に直接的な関連性が認められ、LDL-C以外の危険因子の重積により、主要冠動脈イベント発症率が著明に増加した。なかでも低HDL-Cを伴う高TG（HDL-C<40mg/dL及びTG≥150mg/dL）は強い危険因子であった。

エパデール群では、危険因子の数に関係なく、対照群に比べ主要冠動脈イベント発症率は低かった。低HDL-Cを伴う高TGの高リスク群では、エパデール投与により主要冠動脈イベント発症率は53%抑制された（HR：0.47、95%CI：0.23～0.98、p=0.043）。



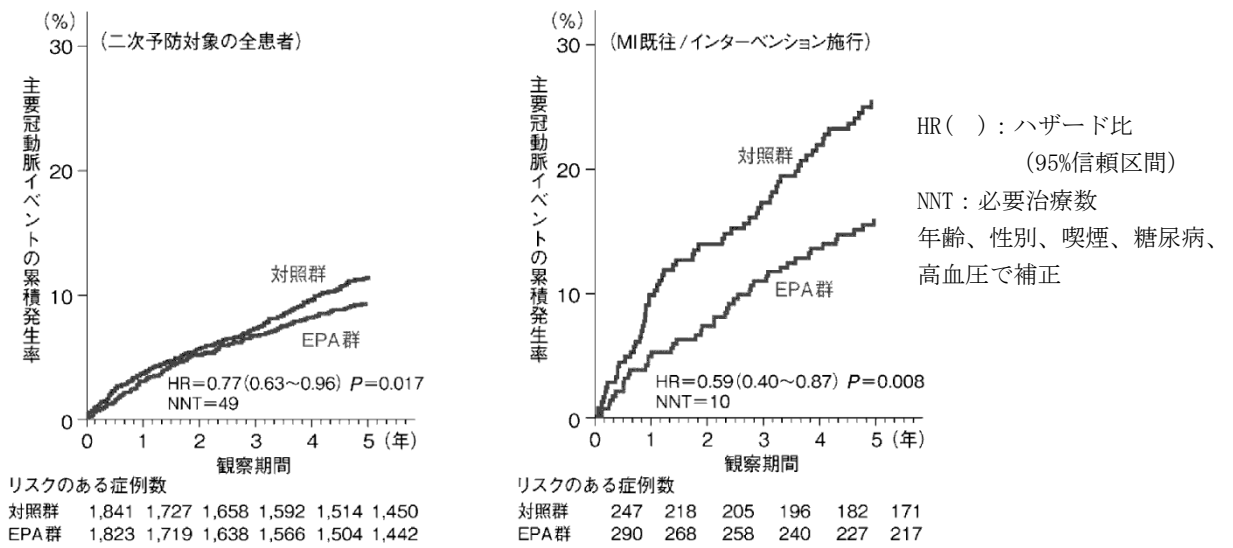
〈参考情報〉高TG及び低HDL-C群における主要冠動脈イベントの累積発症率への影響
(Kaplan-Meier曲線)

・ 二次予防患者のJELISサブ解析 ²²⁾

二次予防患者(安定した虚血性心疾患合併例) 3,664例(エパデール群: 1,823例、対照群: 1,841例)では、主要冠動脈イベントはエパデール158例(8.7%)、対照群で197例(10.7%)に認められ、対照群に比べてエパデール群で23%有意に減少した(補正HR: 0.77、95%CI: 0.63~0.96、P=0.017、NNT=49)。

冠動脈インターベンション(PTCAまたはCABG)の既往を有する患者895例(エパデール群: 462例、対照群: 433例)の解析では、エパデール群の主要冠動脈イベント発生率(14.7%)は対照群(22.0%)に比して有意に低かった(補正HR: 0.65、95%CI: 0.48~0.89、P=0.007、NNT=13)。心筋梗塞の既往を有する患者1,050例(エパデール群: 548例、対照群: 502例)の解析では、エパデール群の主要冠動脈イベント発生率(15.0%)は対照群(20.1%)に比して有意に低かった(補正HR: 0.73、95%CI: 0.54~0.98、P=0.033、NNT=19)。心筋梗塞の既往のある冠動脈インターベンション施行患者537例(エパデール群: 290例、対照群: 247例)においても、主要冠動脈イベント発生率はエパデール群(15.2%)が対照群(24.7%)より有意に低かった(補正HR: 0.59、95%CI: 0.40~0.87、P=0.008、NNT=10)。

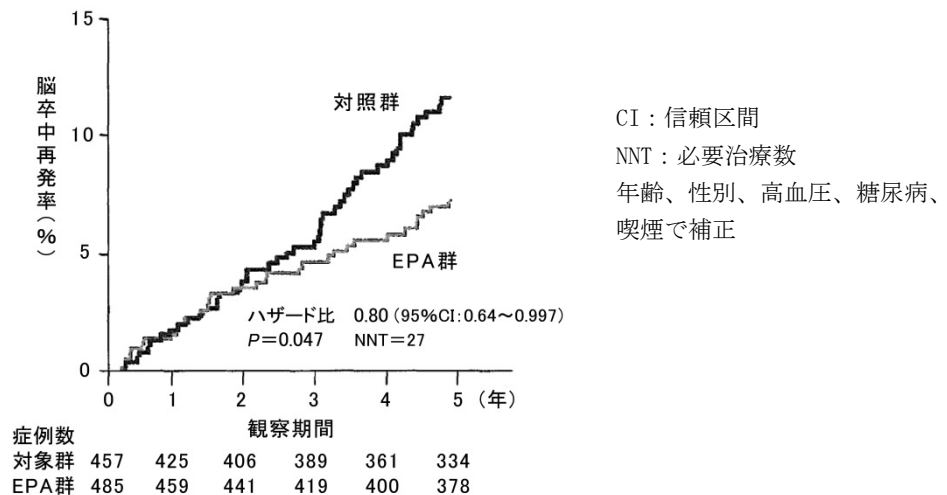
ベースラインの血漿中EPA/AA比(AA:アラキドン酸)の平均は両群とも0.6であった。この比は対照群では変化しなかったが、エパデール群では1年目に1.3に上昇し、観察期間中このレベルに保たれた(P<0.001:ANOVA検定)。観察終了時のEPA/AA比をほぼ同数ずつ3群に分けたところ、主要冠動脈イベント発生率は、EPA/AA比が最高値(≥1.06)の群において最低値(≤0.55)の群に比して低かったが有意差はなかった。心臓死または心筋梗塞の発生率は、EPA/AA比が最高値の群において最低値の群に比して有意に低かった(補正HR=0.58、95%CI: 0.34~0.97、P=0.038)。



〈参考情報〉二次予防対象の全症例及び心筋梗塞 (MI) 既往を有するインターベンション施行例における主要冠動脈イベントの累積発症率への影響 (Kaplan-Meier 曲線)

・脳卒中発症についてのJELISサブ解析²³⁾

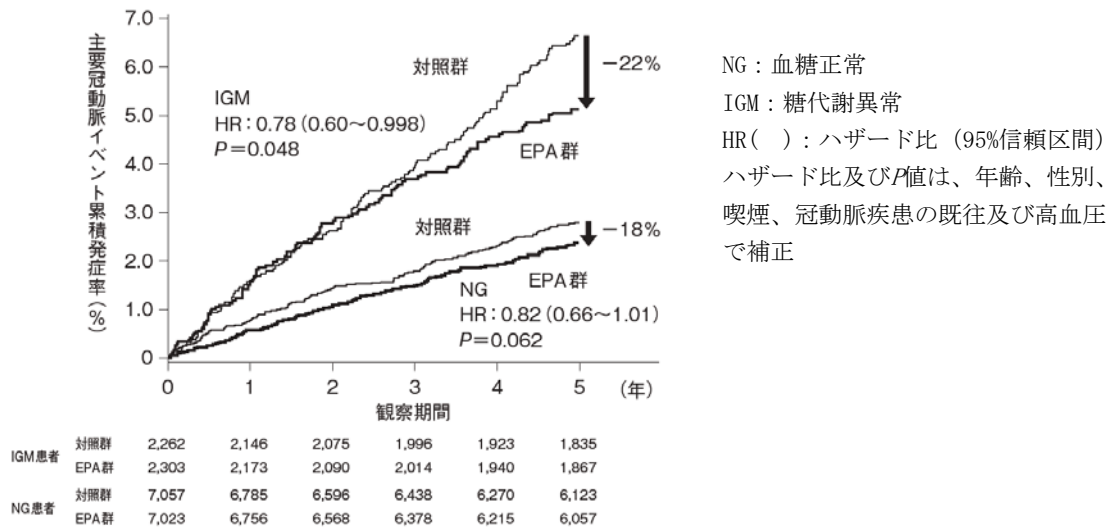
脳卒中既往の有無に基づいて患者を初発 (一次予防) 及び再発 (二次予防) に分け、試験開始時の危険因子で補正後、Coxハザード比を用いて脳卒中発症についてJELISのサブ解析を実施したところ、一次予防例における脳卒中の発症は、対照群で8,862例中114例 (1.3%)、エパデール群で8,841例中133例 (1.5%) であり、両群間に有意な差は認められなかった。一方、二次予防例における脳卒中の再発は、対照群で457例中48例 (10.5%)、エパデール群で485例中33例 (6.8%) であり、エパデール群において脳卒中の再発が20%抑制された (HR : 0.80、95%CI : 0.64~0.997、P=0.047)。



〈参考情報〉脳卒中既往例における脳卒中イベントの累積発症率への影響 (Kaplan-Meier法)

・ 糖代謝異常合併高コレステロール血症におけるJELISサブ解析 ²⁴⁾

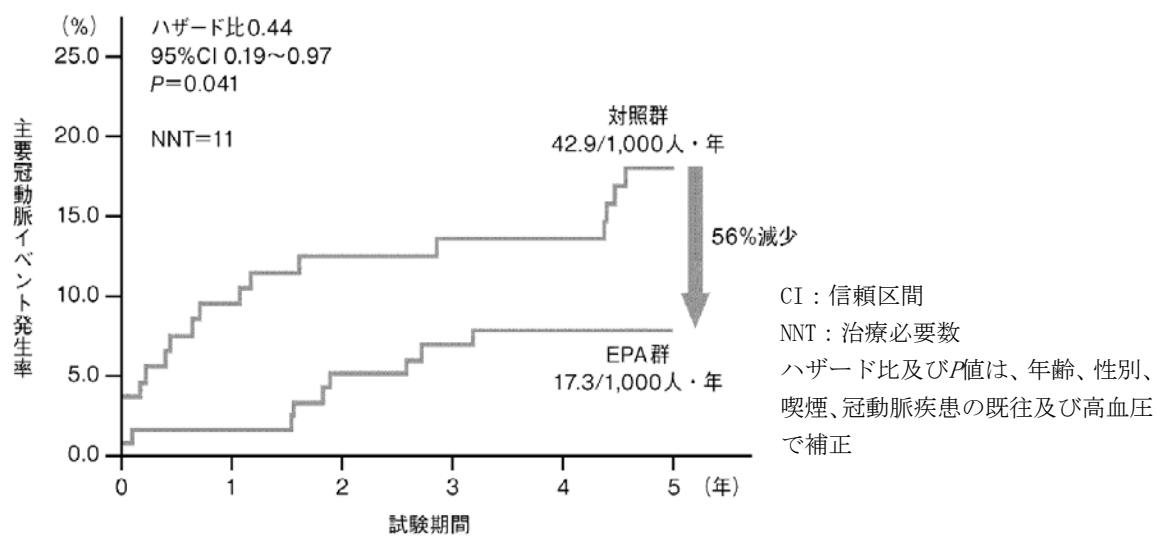
糖代謝異常 (IGM) 患者 (糖尿病患者及び登録時点または登録6ヵ月後に空腹時血糖110mg/dL以上を示した患者) 4,565例と血糖正常 (NG) 患者14,080例との間の主要冠動脈イベント発症率を比較した。糖代謝異常群では血糖正常群に比べ、冠動脈イベントハザード比が有意に高く、糖代謝異常群では血糖正常群に比べ主要冠動脈イベント発症のリスクは高かった。エパデール投与により、主要冠動脈イベント発症率は糖代謝異常群で22% (HR: 0.78、95%CI: 0.60~0.998、P=0.048)、血糖正常群で18% (HR: 0.82、95%CI: 0.66~1.01、P=0.062) 低下した。魚摂取量が多い日本人においても、エパデールは糖代謝異常患者の主要冠動脈イベント発症率抑制に有効であることが認められた。



〈参考情報〉糖代謝異常例 (IGM) 及び血糖正常例 (NG) における主要冠動脈イベントの累積発症率への影響 (Kaplan-Meier曲線)

・ 末梢動脈疾患 (PAD) 患者におけるJELISサブ解析 ²⁵⁾

JELISの対象患者18,645例のうち、223例が末梢動脈疾患 (PAD) 患者であった。対照群の主要冠動脈イベント発生率は、PAD合併例 (登録時診断) 及びPAD新規診断例において、非PAD例に比較して有意に高かった (PAD合併例HR: 1.97、95%CI: 1.04~3.39、P=0.039; PAD新規診断例HR: 2.88、95%CI: 1.13~5.98、P=0.030)。PAD例については、対照群と比較したエパデール群の主要冠動脈イベントハザード比は有意に低く (HR: 0.44、95%CI: 0.19~0.97、P=0.041)、エパデールがPAD患者における主要冠動脈イベント発症を有意に低下させた。



〈参考情報〉末梢動脈疾患（PAD）例における主要冠動脈イベントの累積発症率への影響（Kaplan-Meier曲線）

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

- ・チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、アスピリン、リマプロストアルファデクス、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩
- ・クリノフィブラート、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、コレステラミン、コレステミド、ニセリトロール、プロブコール、エラスターゼ、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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

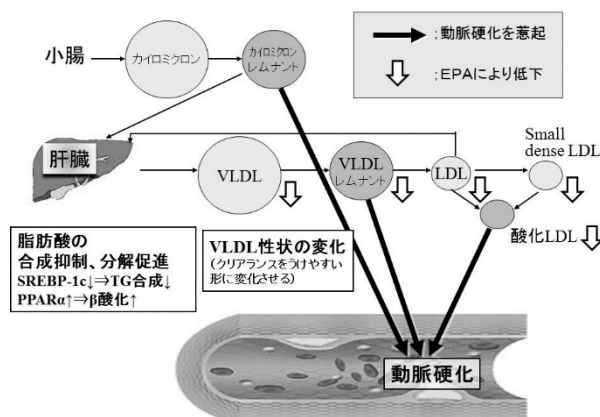
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) EPA-Eは小腸で脱エチル化を受けてEPAに代謝された後、胆汁酸などの働きでミセルとして消化管より吸収され、全身の血管や臓器などの細胞膜のリン脂質に取り込まれ、その細胞機能に変化を与える。

血管や白血球・血小板の細胞膜のなかでは、炎症性サイトカインなどの産生抑制により炎症を抑えたり、トロンボキサン₃ (TXA₃)、プロスタグランジン₃ (PGI₃) となり血小板凝集を抑えるなど、EPAはさまざまな細胞膜に取り込まれることにより、多彩な作用を発揮する。

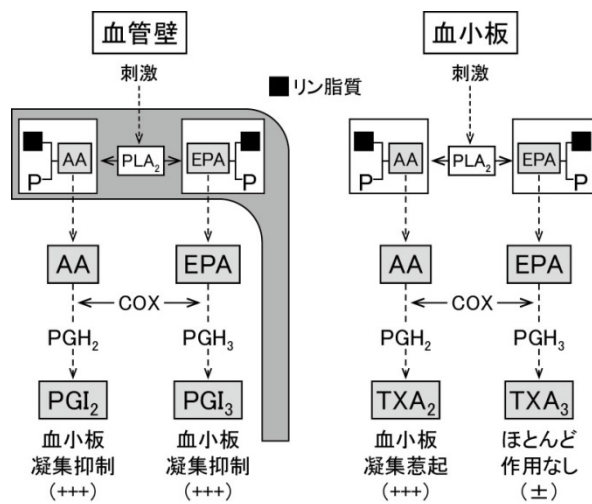
- ① 血清リポ蛋白に取り込まれ、リポ蛋白の代謝を促進する (ラット)。
- ② 肝ミクロソームに取り込まれ、脂質の生合成・分泌を抑制する (ラット)。
- ③ 血小板膜リン脂質に取り込まれ、血小板凝集を抑制する (ウサギ)。
- ④ 血管壁に取り込まれ、動脈の弾力性を保持する (ウサギ)。



血清脂質改善作用

2) SREBP-1c、PPAR α に及ぼす影響

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^{26)~28)}。



抗血小板作用

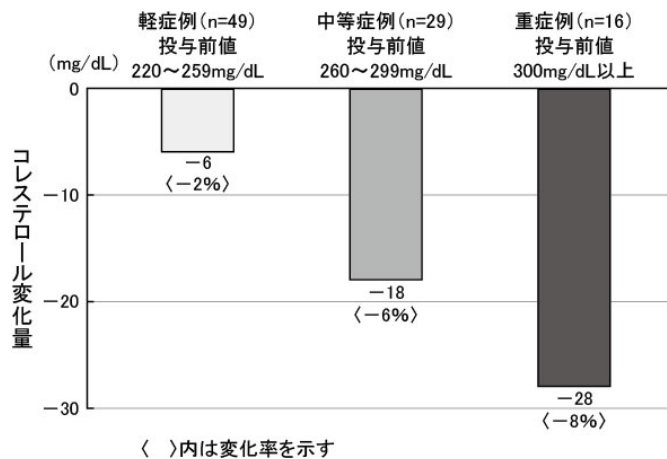
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血清脂質改善作用

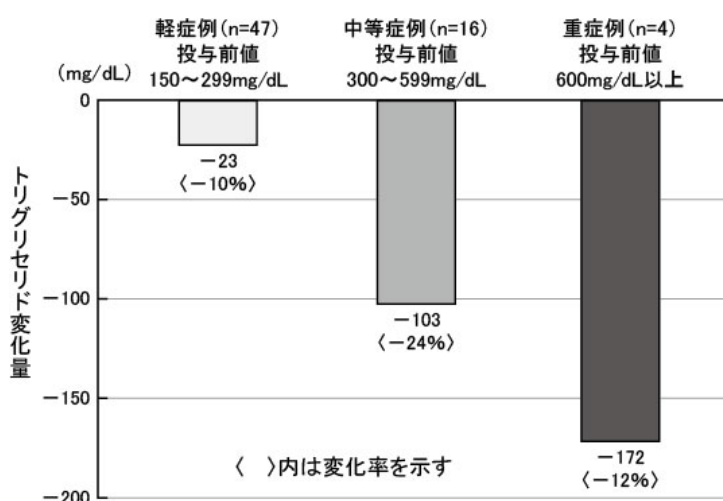
① 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる^{11)~15)}。

血清総コレステロール220mg/dL以上、またはトリグリセリド150mg/dL以上の患者を対象とし、エパデールカプセル300を1回3カプセル、1日3回（2,700mg/日^{注)}）を24週以上、最長52週まで投与したところ、血清総コレステロール（投与前値220mg/dL以上137例）は3~6%（8~17mg/dL）、血清トリグリセリド（投与前値150mg/dL以上97例）は14~20%（51~78mg/dL）それぞれ低下した。

注) 本剤の高脂血症における承認された用法・用量は、通常、成人1回900mgを1日2回又は1回600mgを1日3回、で、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回まで増量できるとなっている。



投与前値層別（重症度別）の総コレステロールの変化量

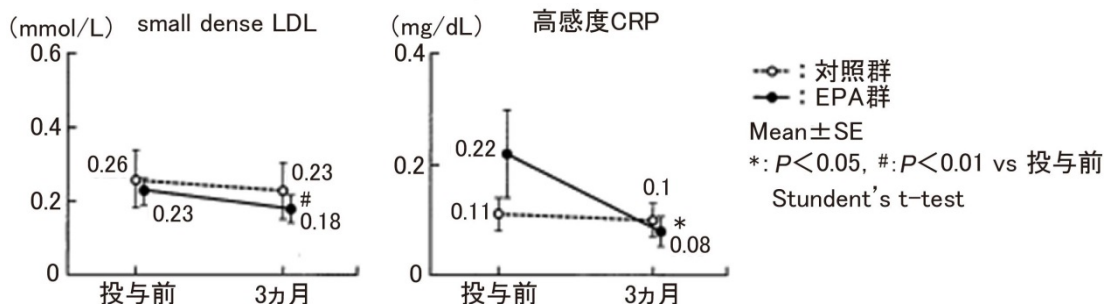


投与前値層別（重症度別）のトリグリセリドの変化量

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）²⁹⁾。
- 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³⁰⁾。
- 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群にわけ、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ヵ月間投与し、レムナントリポ蛋白、Ox-LDLを測定した。その後3ヵ月間の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³¹⁾。

- ・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、各22例に無作為に割りつけて3ヵ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ともに有意に低下した³²⁾。



EPAのsmall dense LDLとCRPに対する影響

- 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トライトン誘発高脂血症ラット、さらには、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した^{33)~35)}。

- 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。

(i) リポ蛋白の性状に及ぼす影響（ラット）³⁶⁾

EPA-E 1000mg/kg/dayを1%コレステロールおよび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および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。

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.

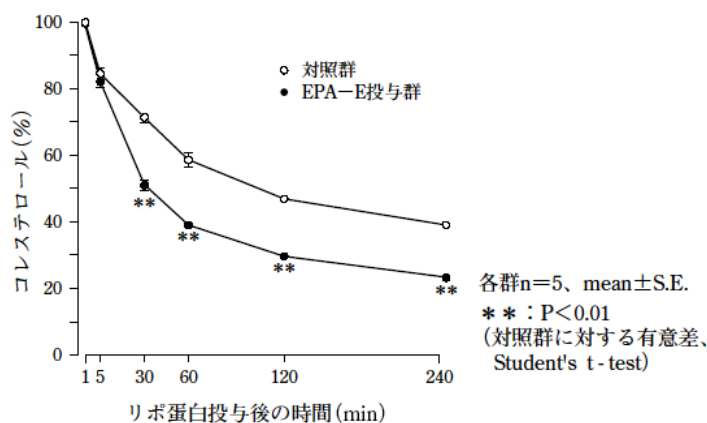
** : P<0.01 (対照群に対する有意差、Student's t-test)

(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) ³⁷⁾

雄ラットを用いて、1%コレステロールおよび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週間後に採血した。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および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、さらに超遠心法により、血清を比重 $d < 1.006$ (VLDL画分)、 $1.006 < d < 1.063$ (LDL画分) および $d > 1.063$ (HDL画分) に分け、各々の画分のTCを測定した。リポ蛋白画分静脈内投与後の血清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 ± 10 mg/dL、EPA-E投与動物由来リポ蛋白静注群 (EPA-E投与群) では 233 ± 9 mg/dLであり両群間で差はなかったが、リポ蛋白非投与群 (73 ± 1 mg/dL) に比較していずれも上昇した。対照群および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および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。

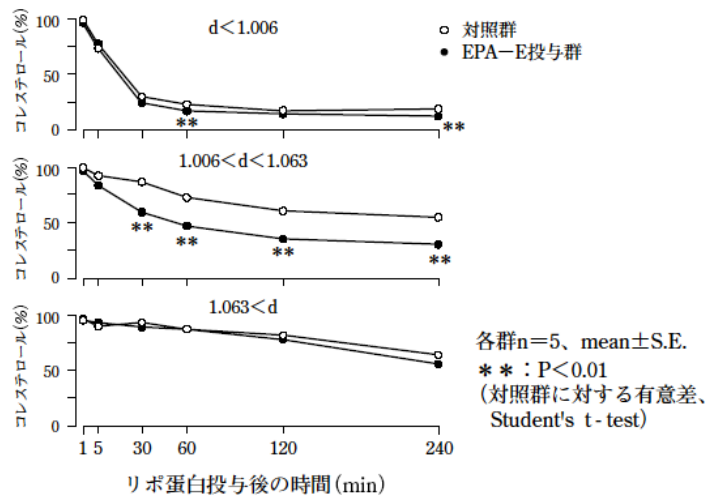
この血清TCの低下はリポ蛋白のクリアランスの亢進を示しており、このことからEPA-E投与ラットのリポ蛋白は非投与ラットのリポ蛋白に比し代謝を受けやすいものと考えられた。



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および240分後、また、LDL画分の30、60、120および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およびLDL画分の変化であることが明らかになった。



血中コレステロールクリアランスに及ぼす影響

⑤腸管からの¹⁴C標識コレステロール吸収抑制、肝HMG-CoA reductase活性抑制、胆汁中へのコレステロール異化排泄促進等の作用を示した(ラット)³⁸⁾。

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および肝からの分泌抑制、さらには、血漿リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性亢進等の作用を示す(ラット)。

(i) トリグリセリド腸管吸収に及ぼす影響(ラット)³⁷⁾

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時間後に胸管にカニューレを挿入した。次いで、5%アラビアゴム水溶液に乳濁した50%(W/W)のコーン油10mL/kgを経口投与した後、2時間毎に24時間までのリンパ液を採取し、リンパ液流出量およびリンパ液中TG濃度を測定した。

コーン油経口投与後のリンパ液量は、EPA-E投与によっても対照群(EPA-E非投与)と差は認められなかった。

対照群のリンパ液中のTG濃度はコーン油投与後速やかに上昇し、投与4~6時間後にピークを示した後、漸次低下した。これに対し、EPA-E投与群のリンパ液中TG濃度はいずれの採取時間においても対照群に比べて低値を示し、特にコーン油投与6~8および16~18時間後における両者の差は明らかであった。

以上のように、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)³⁶⁾

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 ± 3.3 pmol/mg/minであり、対照群(EPA-E非投与)の 52.3 ± 3.2 pmol/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) ³⁶⁾

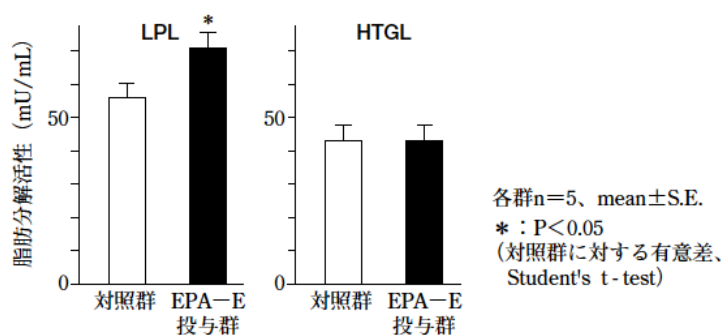
雄ラットを用い、EPA-E 1000mg/kg/dayを7日間連日経口投与し、最終投与24時間後にトライトンWR-1339®600mg/kgを静脈内投与した。トライトン静脈内投与直前および60分後に採血して得た血清のTG濃度を測定しTG分泌率 (TGSR) を算出した。

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 ± 0.03 mg/min、対照群 (EPA-E非投与) で 1.05 ± 0.04 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) ³⁶⁾

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) 活性および肝性リパーゼ (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。



血漿リポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす影響

2) 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 (*ex vivo*) ³⁾

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

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)

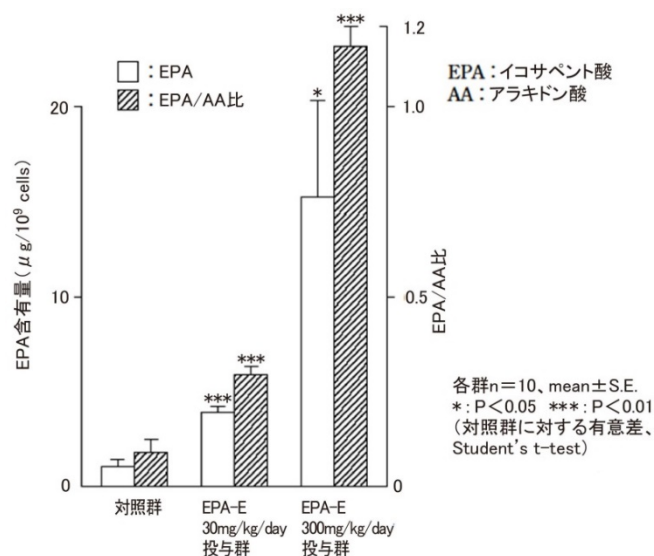
(ii) 血小板粘着能抑制作用 (*ex vivo*)³⁾

各種血栓性・動脈硬化性疾患患者 (ASO等) にEPA-E 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。

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₂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)³⁹⁾

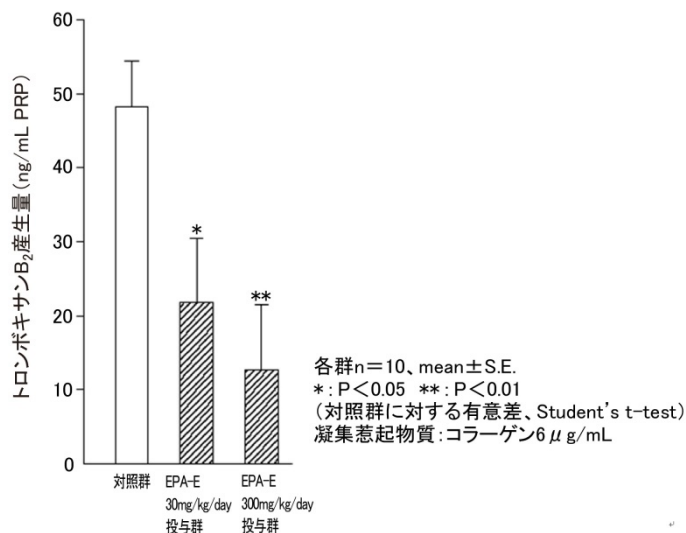
EPA-E 30または300mg/kg/日の4週間経口投与により、ウサギ血小板膜リン脂質中のEPA含量およびEPA/AA比は、用量に依存して有意に上昇した。なお、AA含量には変化を認めなかった。



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) ³⁸⁾

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。



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*) ³⁹⁾

コラーゲン6 μg/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 ³⁹⁾

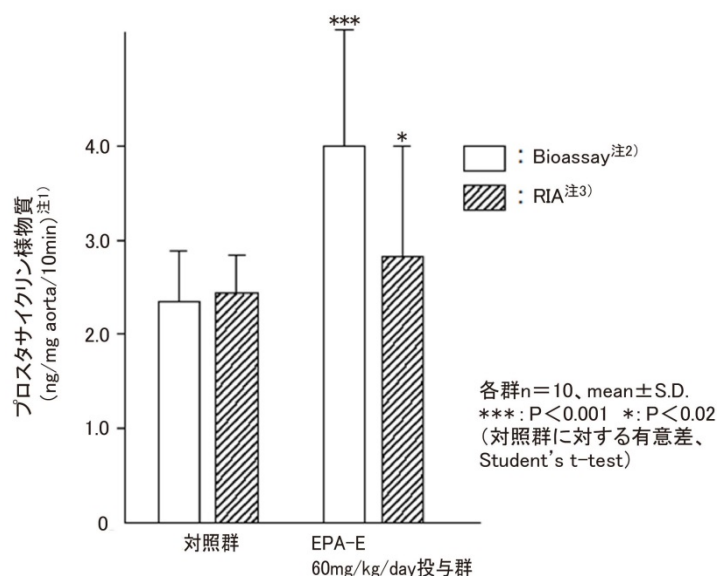
ウサギの多血小板血漿 (PRP) のコラーゲン、ADPおよびアラキドン酸による血小板凝集はEPA添加により抑制された。

- 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) ⁴⁰⁾。
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 ⁴⁰⁾

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

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

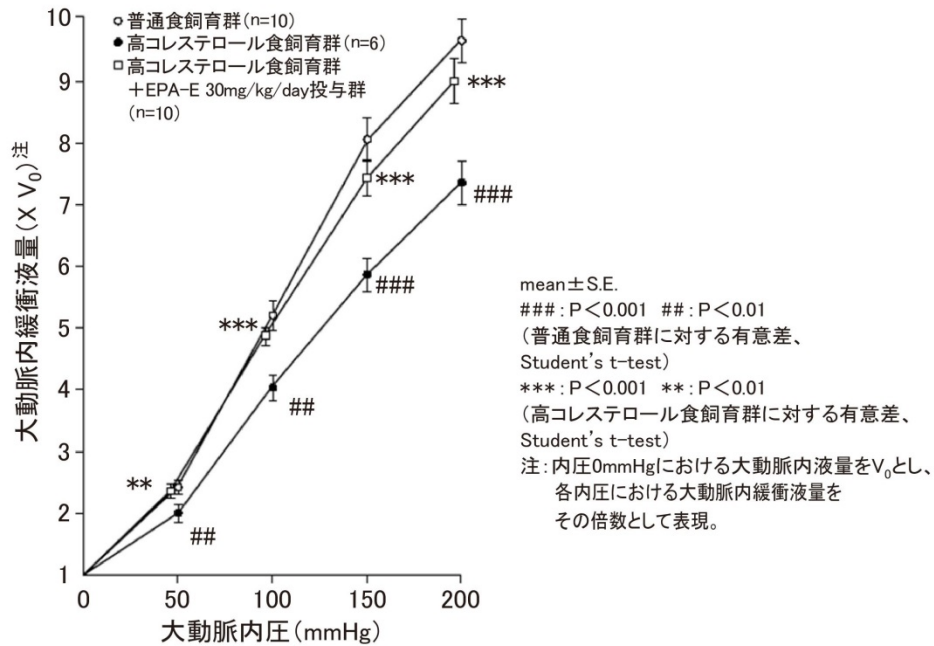
3) 抗動脈硬化作用

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) ⁴¹⁾

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減少は、EPA-E投与により有意に抑制された。



大動脈内の緩衝液量と内圧の関係

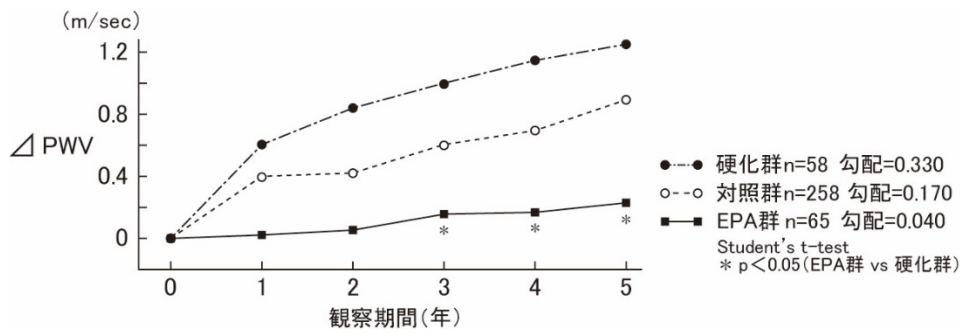
大動脈の伸展性は、摘出大動脈内にKrebs緩衝液を注入したときの動脈内圧を測定し、圧量曲線として表した。

(ii) 脈波速度 (PWV) に及ぼす影響

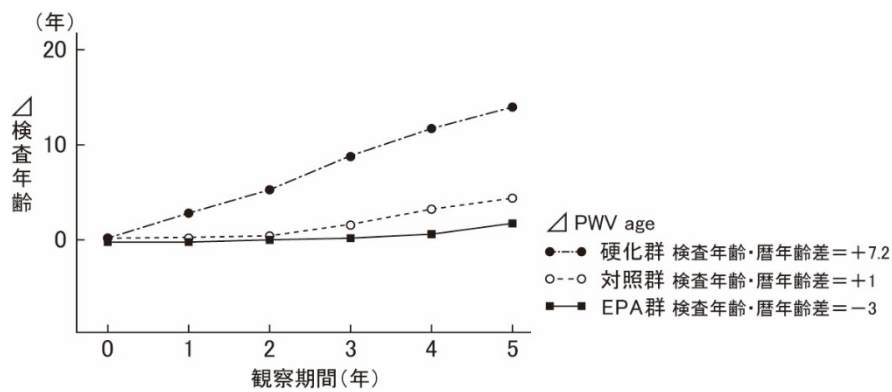
・エパデールの高脂血症または閉塞性動脈硬化症患者への長期投与は大動脈脈波速度 (PWV) 値の上昇を抑制した⁴²⁾。

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。

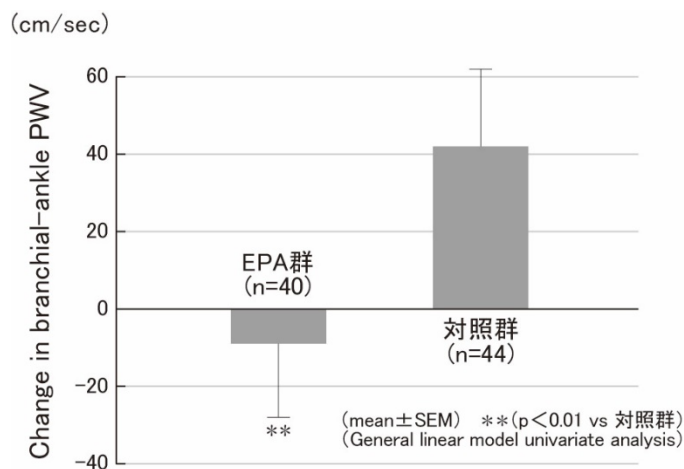


対照群、動脈硬化群、EPA群のΔPWVの経時推移



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⁴³⁾。
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。



EPA投与前と投与12ヵ月後のbaPWVの変化

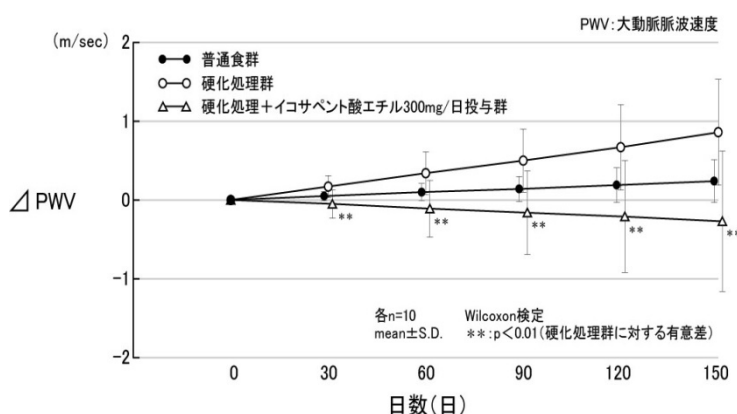
- ・大動脈および大腿動脈の脈波速度（PWV）、大動脈の中膜平滑筋細胞密度、エラスチン含量及び平滑筋細胞中の遊離コレステロール蓄積に及ぼす影響（ウサギ）⁴⁴⁾

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）⁴⁵⁾

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。



△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*）⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾

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ヵ月間投与し、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。

- ・ 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) ⁴⁸⁾

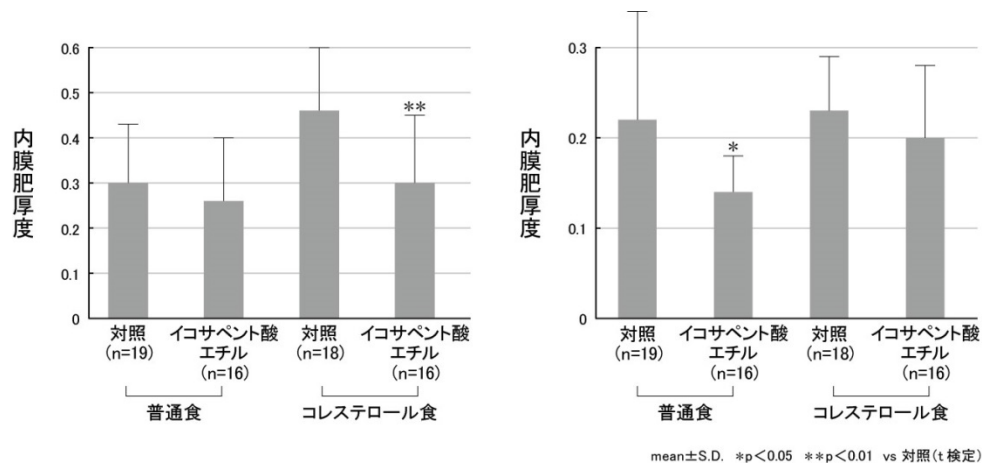
ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) をアラキドン酸 (AA) またはEPAを含む培地で培養した。EPAにより、TNF- α の刺激により上昇した接着因子 (VCAM-1、ICAM-1) のmRNA発現が抑制され、ヒト単球走化活性因子 (MCP-1) 分泌も抑制され、血管内皮へのマクロファージの接着抑制にEPAが関与すると考えられた。

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) ⁴⁹⁾

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。

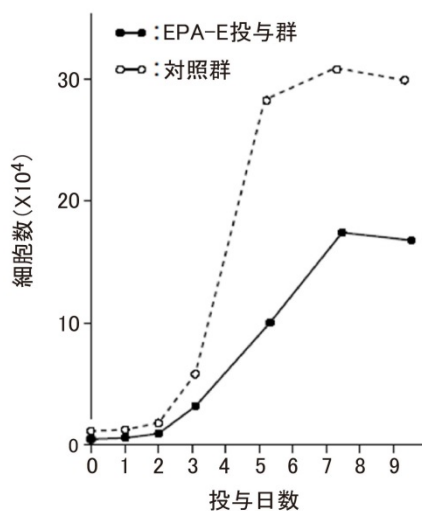


内弾性板に囲まれている面積
に対する内膜面積の比

中膜面積に対する内膜面積の比

- ・ 内膜平滑筋細胞の増殖抑制作用 (ウサギ) ⁵⁰⁾

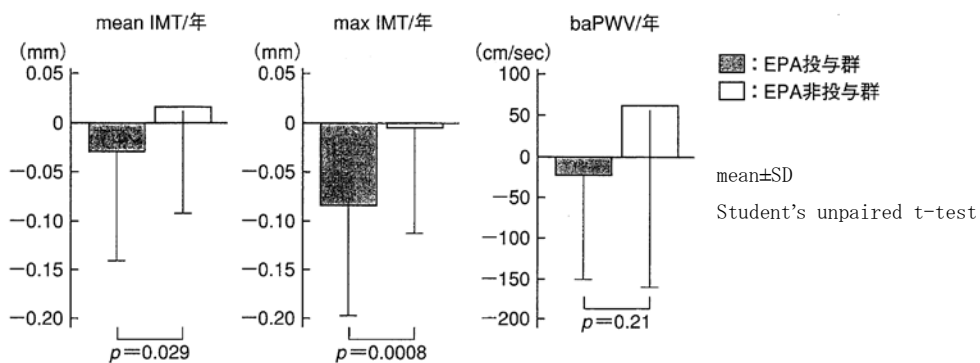
EPA-E 300mg/kg/dayを1%コレステロール食飼育ウサギに12週間経口投与したところ、大動脈肥厚部内膜から取り出し培養した平滑筋細胞の増殖は抑制された。



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⁵¹⁾

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。



動脈硬化進展に対するEPAの効果

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⁵²⁾

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))

4) 各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用^{53,54)}

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。

5) 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*)⁵⁵⁾

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1~3mM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)⁵⁶⁾

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Ox-EPA-Eそれぞれ300mg/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Ox-EPA-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

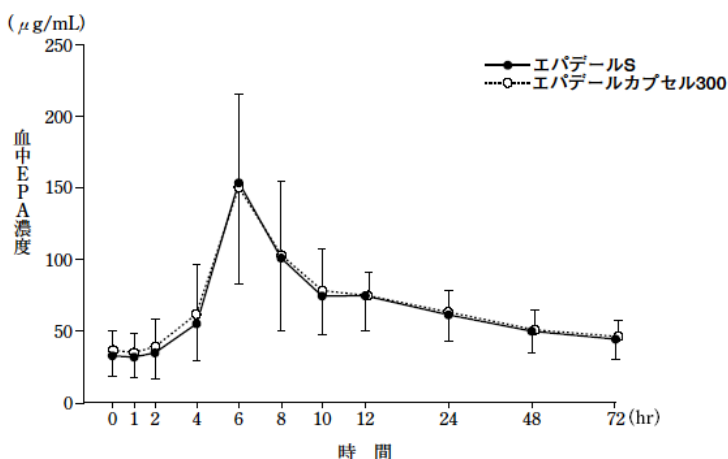
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験（エパデールカプセル 300 を対照薬とした生物学的同等性試験）²⁾

健康成人男性 20 名を対象としてクロスオーバー法により本剤とエパデールカプセル 300 を経口単回投与（EPA-E として 2700mg）し、投与 72 時間後までの血中 EPA 濃度を測定した。本剤 2700mg [1 包中に球形の軟カプセル剤 45 カプセル（EPA-E として 900mg）を含む分包品×3 包] を朝食 10 分後に単回経口投与した時の血漿中濃度は、投与 6 時間後に最高値 153.7 $\mu\text{g/mL}$ に達した。また、同様にエパデールカプセル 300（1 カプセル中に EPA-E 300mg を含有する軟カプセル×9 カプセル）を投与した時の血漿中濃度は投与 6 時間後に最高値 155.4 $\mu\text{g/mL}$ であり、本剤とエパデールカプセル 300 とは生物学的に同等であると判断された。

（注）本剤の承認された用法は、食直後であり、1 回用量は 900mg までである。



血中 EPA 濃度の平均値の推移 (平均値±S.D.)

薬物動態学的パラメータ

EPA が生体内に既に存在する脂肪酸であり、投与前値および吸収に個人差が大きいため、血中濃度解析のためのモデルに当てはめることには無理があると考え、実測値から算出した。

| | C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{0-72h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | T_{\max} (hr) | MRT (hr) |
|---------------|------------------------------------|---|--------------------|--------------|
| エパデール S | 153.72 ± 61.20 | 4221.37 ± 1257.83 | 6.60 ± 1.85 | 31.84 ± 1.42 |
| エパデールカプセル 300 | 155.43 ± 67.89 | 4328.24 ± 1053.27 | 6.70 ± 1.87 | 31.72 ± 1.64 |

mean±S.D.

2) 反復投与試験 (エパデールカプセル300のデータ)

① エパデールカプセル300 (600mg/回×3回/日、900mg/回×2回/日 8日間) ^{19,57)}

健康成人男性各群8例にエパデールカプセル300を1回900mg、1日2回(朝・夕)あるいは1回600mg、1日3回(朝・昼・夕)、食直後に8日間反復経口投与した。

血漿中EPA濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5~6日目に定常状態に達した。

1日2回投与群の $C_{ss,max}$ の平均値は1日3回投与群の平均値と比較して0.93倍、 $C_{ss,min}$ の平均値は0.99倍、 $C_{ss,ave}$ 及び AUC_{0-24hr} の平均値は0.97倍、 $t_{1/2}$ の平均値は1.10倍であり、1日2回投与群の血漿中EPAの薬物動態パラメータは1日3回投与群と類似していた。

EPAの薬物動態パラメータの要約統計量

| 薬物動態パラメータ | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 平均値の 両側95%信頼区間 | |
|--|---------|----|---------|---------|--------|---------|--------|-------------------|---------|
| | | | | | | | | 下限値 | 上限値 |
| $C_{ss,max}$ ($\mu\text{g/mL}$) | 1日2回投与群 | 8 | 75.98 | 15.133 | 56.4 | 83.00 | 90.8 | 63.32 | 88.63 |
| | 1日3回投与群 | 8 | 81.76 | 12.325 | 64.6 | 78.80 | 101.0 | 71.46 | 92.07 |
| $C_{ss,min}$ ($\mu\text{g/mL}$) | 1日2回投与群 | 8 | 60.36 | 14.231 | 40.9 | 63.25 | 79.0 | 48.47 | 72.26 |
| | 1日3回投与群 | 8 | 60.99 | 13.566 | 35.0 | 60.10 | 75.3 | 49.65 | 72.33 |
| $C_{ss,ave}$ ($\mu\text{g/mL}$) | 1日2回投与群 | 8 | 62.955 | 13.9994 | 44.38 | 67.245 | 80.25 | 51.251 | 74.659 |
| | 1日3回投与群 | 8 | 65.086 | 14.0522 | 40.64 | 64.365 | 81.74 | 53.338 | 76.834 |
| AUC_{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 1日2回投与群 | 8 | 1510.93 | 335.999 | 1065.1 | 1613.85 | 1926.0 | 1230.02 | 1791.83 |
| | 1日3回投与群 | 8 | 1562.08 | 337.258 | 975.3 | 1544.75 | 1961.8 | 1280.12 | 1844.03 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 1日2回投与群 | 8 | 65.09 | 20.852 | 38.4 | 61.05 | 109.6 | 47.65 | 82.52 |
| | 1日3回投与群 | 8 | 58.91 | 11.517 | 45.1 | 60.15 | 74.4 | 49.28 | 68.54 |

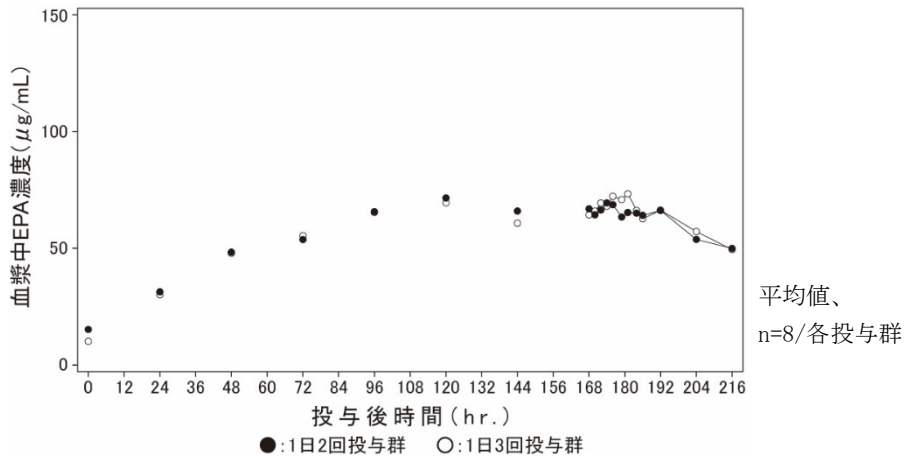
$C_{ss,max}$: 定常状態における最高血漿中濃度

$C_{ss,min}$: 定常状態における最低血漿中濃度

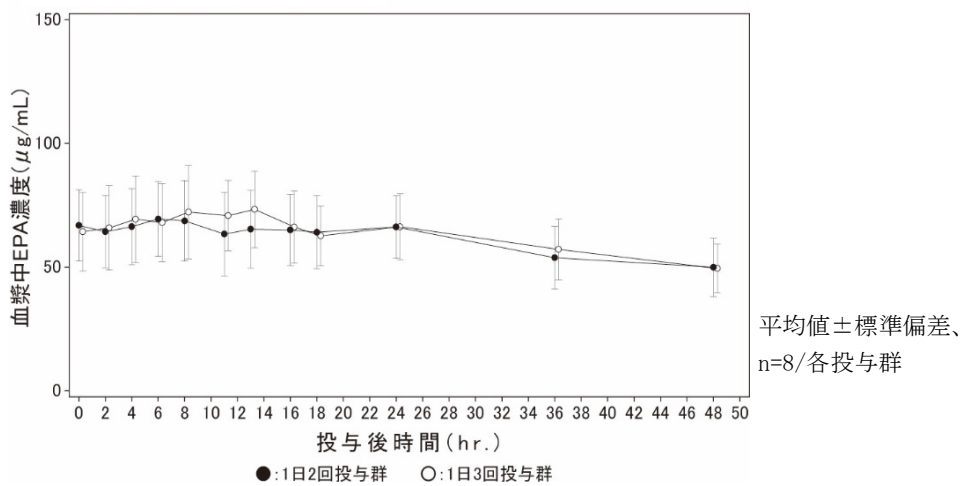
$C_{ss,ave}$: 定常状態における平均血漿中濃度

AUC_{0-24hr} : 投与8日目の投与開始から24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$: 血漿中消失半減期



血漿中EPA濃度の推移



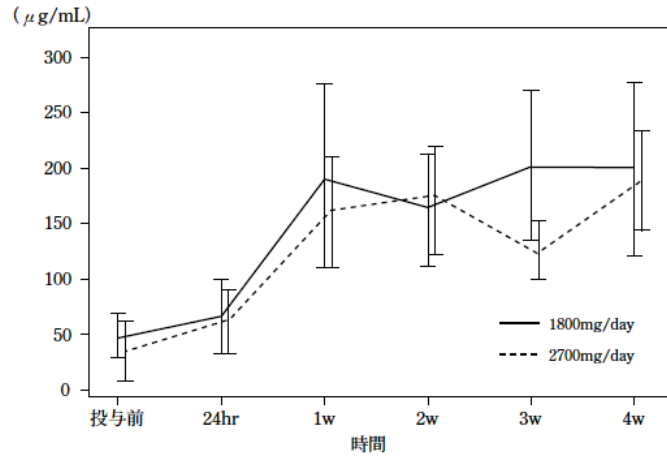
血漿中EPA濃度の推移（投与8日目以降）

・安全性

有害事象は1日3回投与群では認められなかった。1日2回投与群では37.5%（3/8例、4件）に認められた。内訳は、ALT増加が3例3件、AST増加が1例1件であり、程度は軽度で処置なく回復した。全ての有害事象は治験薬との因果関係が否定できず、副作用と判定された。重篤な有害事象、重要な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上のことから、1800mg/日を1日2回（朝、夕）あるいは1日3回（朝、昼、夕）、食直後に8日間反復投与したときの安全性及び忍容性に問題は認められなかった。

②エパデールカプセル300 (600mg/回×3回/日、900mg/回×3回/日 28日間)⁵⁸⁾

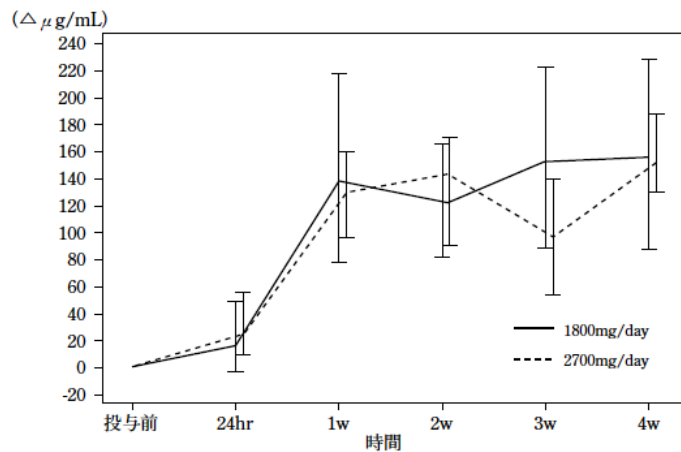
健康成人男性にエパデールカプセル300を1800mg/day (8名) または2700mg/day (7名) を28日間3分服経口投与〔毎食直後 (食後30分以内)〕した。血漿中濃度は投与約1週間後で定常状態に達し、定常濃度は単回投与時の最高濃度の約1.5~2倍であった。



連続投与時の血漿中EPA濃度の実測値の推移

| | | 投与前 | 24hr | 1W | 2W | 3W | 4W |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1800mg | mean | 46.16 | 66.78 | 189.50 | 163.50 | 198.16 | 197.76 |
| | ±S.D. | ±21.1 | ±31.3 | ±78.4 | ±49.3 | ±66.6 | ±73.9 |
| | (例数) | (8) | (8) | (8) | (8) | (8) | (8) |
| 2700mg | mean | 33.33 | 62.33 | 159.79 | 172.37 | 125.61 | 188.33 |
| | ±S.D. | ±25.0 | ±27.1 | ±46.8 | ±46.6 | ±25.0 | ±44.5 |
| | (例数) | (7) | (7) | (7) | (7) | (7) | (6) |

(μg/mL)



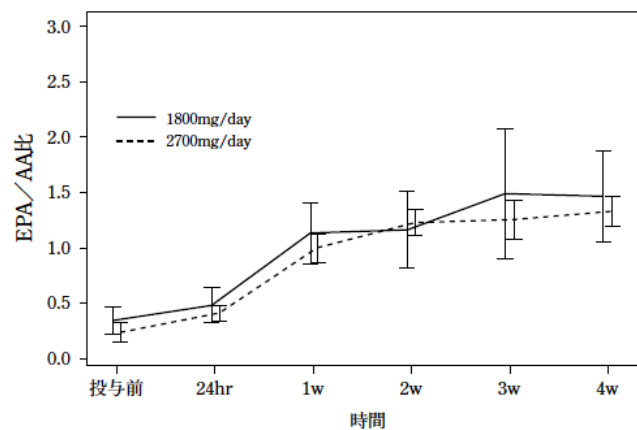
連続投与時の血漿中EPA上昇濃度 (C-C_{投与前}) の推移

| | | 投与前 | 24hr | 1W | 2W | 3W | 4W |
|--------|--------|------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1800mg | mean | 0.00 | 20.61 | 143.34 | 117.34 | 152.00 | 151.60 |
| | ±S. D. | ±0.0 | ±25.4 | ±70.5 | ±45.7 | ±67.2 | ±69.5 |
| | (例数) | (8) | (8) | (8) | (8) | (8) | (8) |
| 2700mg | mean | 0.00 | 29.00 | 126.46 | 139.04 | 92.29 | 153.22 |
| | ±S. D. | ±0.0 | ±22.1 | ±31.8 | ±31.6 | ±42.1 | ±30.9 |
| | (例数) | (7) | (7) | (7) | (7) | (7) | (6) |

($\mu\text{g/mL}$)

注) EPAはこれを含む食物を摂取することにより生体内に存在している脂肪酸である。個人の食習慣の違いに由来する血中EPA濃度の違いを補正するために、投与後の各時期のEPA濃度 (C) から、投与前の濃度 ($C_{\text{投与前}}$) を引いた数値 ($C - C_{\text{投与前}}$) を用いて経時的な推移を示した。

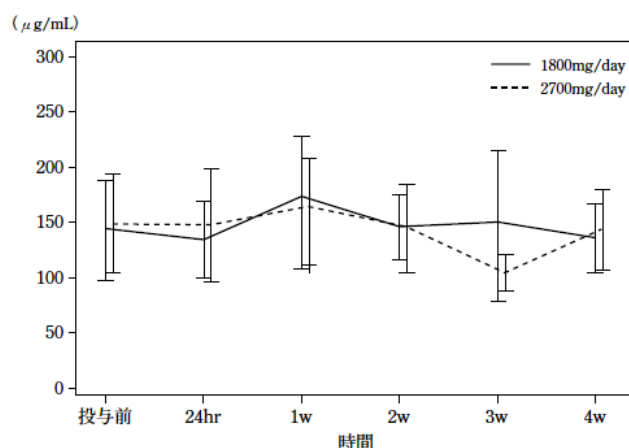
薬理的、臨床的観点からみた場合の一つの指標としてEPA/AA比がよく用いられる。そこで連続投与時のデータからEPA/AA比を算出した。血漿中EPA/AA比は、投与1週間後には1.0を超え、4週間投与により1.2~1.5まで上昇した。血漿中EPA濃度測定と同時に測定したアラキドン酸(AA)濃度には大きな変動は認められなかった。



連続投与時におけるEPA/AA比の推移

| | | 投与前 | 24hr | 1W | 2W | 3W | 4W |
|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1800mg | mean | 0.331 | 0.497 | 1.127 | 1.151 | 1.495 | 1.429 |
| | ±S. D. | ±0.12 | ±0.16 | ±0.28 | ±0.35 | ±0.60 | ±0.42 |
| | (例数) | (8) | (8) | (8) | (8) | (8) | (8) |
| 2700mg | mean | 0.215 | 0.408 | 1.009 | 1.202 | 1.210 | 1.315 |
| | ±S. D. | ±0.09 | ±0.07 | ±0.13 | ±0.12 | ±0.18 | ±0.14 |
| | (例数) | (7) | (7) | (7) | (7) | (7) | (6) |

($\mu\text{g/mL}$)



連続投与時の血漿中AA濃度の推移

| | | 投与前 | 24hr | 1W | 2W | 3W | 4W |
|--------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1800mg | mean | 141.71 | 133.99 | 167.29 | 144.58 | 144.98 | 137.05 |
| | ±S. D. (例数) | ±46.9 (8) | ±33.2 (8) | ±59.3 (8) | ±26.9 (8) | ±65.0 (8) | ±28.5 (8) |
| 2700mg | mean | 146.19 | 148.97 | 160.10 | 143.81 | 104.17 | 144.20 |
| | ±S. D. (例数) | ±49.5 (7) | ±50.2 (7) | ±49.6 (7) | ±38.5 (7) | ±16.4 (7) | ±33.8 (6) |

(μg/mL)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 (エパデールカプセル 300 のデータ)

絶食下および摂食下の血中濃度¹⁾

健康成人男性3名にEPA-E 4800mgを単回経口投与した後の血漿中濃度は通常の摂食下では投与6時間後に最高に達し (70.49 μg/mL)、24時間後には、ほぼ投与前値に戻った。

また、血漿中AA濃度の上昇率はEPAに比し小さいながらも、通常の摂食下では同様の推移を示した。これは摂取した食事からのAAの吸収によるものと考えられた。

EPA/AA比も血漿中EPA濃度と同様に上昇し、通常の摂食下では投与6時間後に最高値0.520を示した。

絶食下での試験においては、血漿中EPA濃度の上昇はほとんど認められなかった。本剤は動物実験にて、腸管吸収後、主にリンパ系を介して体循環に移行することが確認されているが、絶食下において血漿中EPA濃度の上昇が認められなかったのは、EPAの腸からリンパ中への移行には、胆汁酸の分泌や食物からの成分が担体として必要であるためと考えられた。なお、投与後24時間のAA濃度の軽度上昇は投与日の夕食が影響を与えたものと考えられる。

(注) 本剤の承認された用法は食直後であり、1回用量は900mgまでである。

単回投与試験における血漿中EPA濃度、AA濃度およびEPA/AAの推移

| | | 投与前 | 2hr後 | 4hr後 | 6hr後 | 8hr後 | 24hr後 |
|-----|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 摂食下 | EPA (μ g/mL) | 41.62 \pm 13.82 | 55.48 \pm 18.13 | 60.05 \pm 17.71 | 70.49 \pm 21.93 | 67.15 \pm 18.40 | 51.50 \pm 10.60 |
| | AA (μ g/mL) | 96.82 \pm 21.92 | 110.08 \pm 24.96 | 117.98 \pm 18.62 | 129.68 \pm 26.20 | 129.35 \pm 26.97 | 113.74 \pm 17.86 |
| | EPA/AA | 0.415 \pm 0.050 | 0.493 \pm 0.073 | 0.495 \pm 0.079 | 0.520 \pm 0.058 | 0.505 \pm 0.043 | 0.447 \pm 0.026 |
| 絶食下 | EPA (μ g/mL) | 36.13 \pm 10.71 | 39.52 \pm 13.84 | 44.26 \pm 14.60 | 41.6 \pm 14.64 | 46.10 \pm 18.40 | 40.96 \pm 13.87 |
| | AA (μ g/mL) | 106.33 \pm 12.63 | 113.11 \pm 19.11 | 118.27 \pm 17.78 | 110.55 \pm 21.91 | 119.28 \pm 16.23 | 130.26 \pm 15.84 |
| | EPA/AA | 0.344 \pm 0.112 | 0.343 \pm 0.122 | 0.373 \pm 0.129 | 0.372 \pm 0.133 | 0.363 \pm 0.130 | 0.301 \pm 0.088 |

n=3、mean \pm S. E.

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

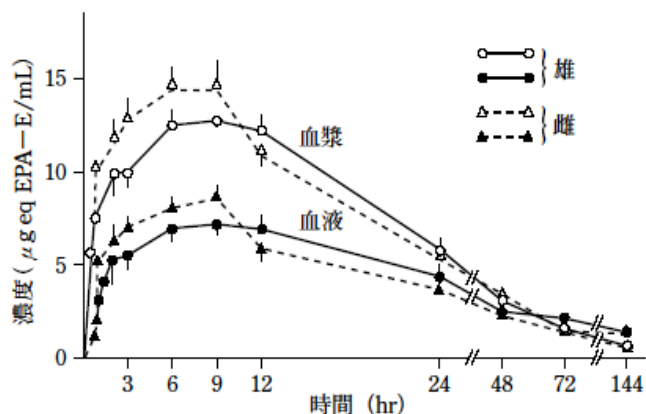
【参考】

●ラット^{59, 60)}

<単回投与>

・血中濃度

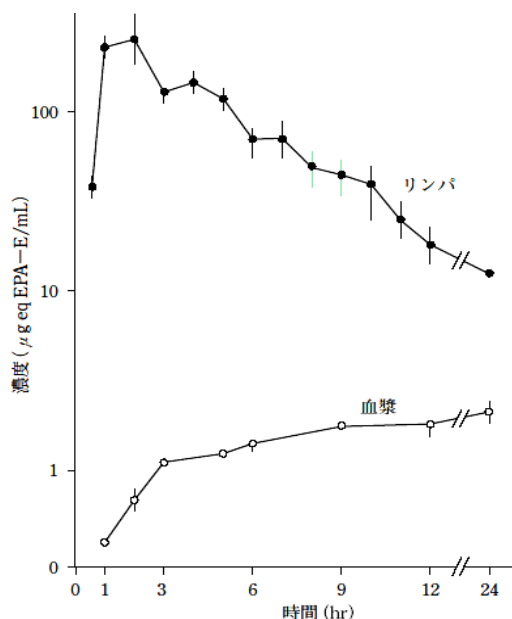
雄および雌ラットに¹⁴C-EPA-E 30mg/kgを単回経口投与したとき、血液中および血漿中放射能濃度は雌雄ともに投与9時間後に最高値を示し、以後2相性で低下した。血漿中放射能の消失半減期は雄で α 相11.7および β 相33.6時間、雌で α 相6.9および β 相24.7時間であった。



ラット30mg/kg単回経口投与試験における血液中および血漿中放射能濃度

・リンパ中濃度

雄ラットに¹⁴C-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。



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

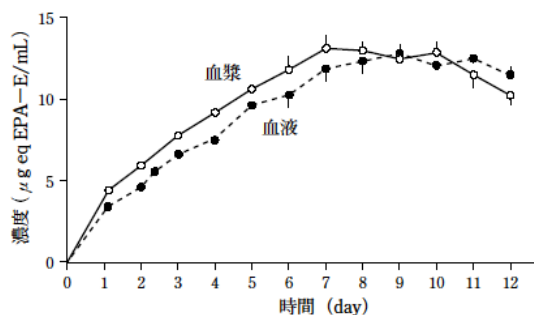
雄ラットの結紮腸管内に¹⁴C-EPA-E 30mg/kgを投与したときの血漿中放射能濃度は3時間後に最高値を示し、24時間後の腸管残存率は4.6%と低く、EPA-Eの腸管からの吸収は95.4%と、良好であった。

* 本剤の脱エチル化について

腸管からの吸収率が極めて高いため、経口投与されたEPA-Eは主として小腸もしくはリンパにおいて脱エチル化されると考えられるが、一部リンパを経由せず末梢血に移行する可能性のあるEPA-Eは血液もしくは肝臓において脱エチル化されるものと推察される。

<反復投与> ⁵⁹⁾

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、血液中およ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倍および2.9倍であった。



雄ラット反復経口投与試験における血液および血漿中放射能濃度

●イヌ⁵⁹⁾

雄イヌに¹⁴C-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時間および β 相81.6時間の2相性で低下した。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

【参考】

●マウス

¹⁴C-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、¹⁴C-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、¹⁴C-DHAや¹⁴H-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⁶¹⁾。

●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および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⁶²⁾。

ラットに¹⁴C-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およびDPA分画に確認されたが、複数回投与24時間および168時間後には、EPA分画は検出されず、DPAおよび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およびDHAへと代謝されることが示唆された⁶³⁾。

《脳内での脂肪酸代謝》

●ラット

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では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⁶⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

【参考】

●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⁵⁹⁾。

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匹当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、脳および肺では対応する母獣組織の濃度より高かった。

胎盤およ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】

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⁵⁹⁾。

(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】

●単回投与

<各組織への分布（ラット）>

・雄ラット

¹⁴C-EPA-E 30mg/kgを単回経口投与した⁵⁹⁾。

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、脾、骨髄およ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、肝および骨髄で高かった。

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、皮膚および動脈の濃度は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、動脈および血液を除いて組織内濃度は低値であった。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、筋肉およ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⁵⁹⁾。

投与9時間後では、消化管を除き副腎、褐色脂肪および肝の濃度が高く、次いで下垂体、甲状腺、肺、脾、膵、腎、卵巣およ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、卵巣および膵で高濃度を示した。

投与1週間後では、副腎、白色脂肪、褐色脂肪および骨髄の濃度が高かったが、脳、動脈、筋肉、白色脂肪およ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、筋肉および皮膚で高値であった。

<リンパ中および血漿中リポ蛋白への分布（ラット）>

雄ラットに¹⁴C-EPA-E 30mg/kgを単回経口投与した⁶⁵⁾。

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。さらに投与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）>

雄ラットに¹⁴C-EPA-E 30mg/kgを単回経口投与した⁶⁵⁾。

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およ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）>

雌ラットに¹⁴C-EPA-E 30mg/kgを単回経口投与した⁶⁵⁾。

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）>

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⁵⁹⁾。

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、特に皮膚および白色脂肪が高かった。さら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、脳およ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、脳およ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、脳および骨髄の濃度は低下し、他の組織はさらに低下したが、脳、動脈、血液、膀胱、睾丸、筋肉およ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）>

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⁶⁵⁾。

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。さらに投与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、リン脂質およ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および24時間後で、それぞれ5.55、1.51および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および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および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およ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）>

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⁶⁵⁾。

肝：1回投与9時間後および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およ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さらに減少し、リン脂質およ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時間後および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）>

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⁶⁵⁾。

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およ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およ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およ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およ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、肝およ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およびその他の画分にもそれぞれ8.2、8.0および14.8%分布した。肝および心と同様に、投与後の時間の経過およ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】

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。

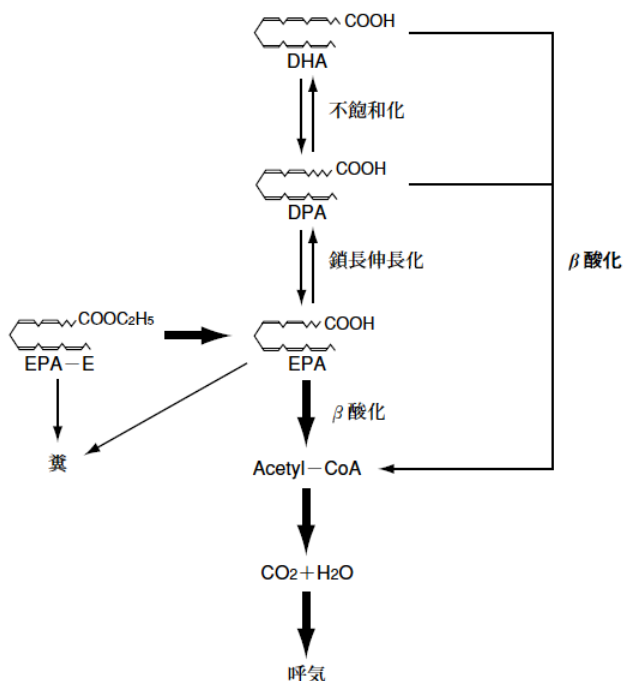
以上のようにラットおよびイヌとも血漿中放射能の大部分は血漿蛋白と結合していた⁵⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

EPA-Eの吸収様式、代謝物の構造および存在形式、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、リンパおよび血漿を經由して各組織へ移行後、肝もしく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および水となって体外に排泄される。一方、一部はミクロソームにおいて炭素鎖の伸長反応および不飽和化反応によりDPAおよびDHAに代謝されるものと考えられた。

さらに、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酸化および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。



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】

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⁵⁶⁾。

7. 排泄

該当資料なし

【参考】

●尿中、糞中および呼気中への排泄（ラット、イヌ）⁵⁹⁾

ラットに¹⁴C-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、糞中およ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¹⁴C-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酸化および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）⁵⁹⁾

¹⁴C-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¹⁴C-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）

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。〕

〔解説〕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。

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

〈閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善〉

8.1 治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。

〈高脂血症〉

8.2 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。

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

〔解説〕8.1 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。

8.2～8.3 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〕9.1.1 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] 動物実験（ラット、ウサギ）において、催奇形作用は認められていないが、臨床試験において胎児に及ぼす影響に関する成績がないことから、上記の如く設定した。（「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] 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成績はないことから、上記の如く設定した。

(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

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|--|-----------------|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 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。 |

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。

〔解説〕 市販後の副作用報告において、重篤な肝機能障害および黄疸を発現した症例が集積されたことから追記した。（2013年10月）

〔事例〕

| 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|--------------------------------|---|-------------------|------------------------------|--|
| 性 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | |
| 女性 50歳代 | 血栓症予防 (頸動脈狭窄、 高血圧) | 900mg×2/日 604日 | 本剤開始の9ヵ月前 | 高血圧のため、エプレレノン（50mg/日）投与開始。 |
| | | | 本剤開始の7ヵ月前 | 高血圧のため、インダパミド（1mg/日）投与開始。 |
| | | | 本剤開始の112日前 | AST：26 IU/L、ALT：17 IU/L、 γ -GTP：40 IU/L、 ALP：145 IU/L、総ビリルビン：0.9 mg/dL。 |
| | | | 本剤投与1日目 | 頸部IMT測定にて狭窄が認められたため、 血栓症予防のため、本剤900mg×2回/日服用開始。 |
| | | | 本剤投与253日目 | AST：31 IU/L、ALT：20 IU/L、 γ -GTP：44 IU/L、 ALP：203 IU/L、総ビリルビン：1.0 mg/dL。 |
| | | | 本剤投与442日目 (発現日) | 肝代謝酵素上昇。 AST：56 IU/L、ALT：29 IU/L、 γ -GTP：177 IU/L、 ALP：244 IU/L、総ビリルビン：1.4 mg/dL。 |
| | | | [本剤開始約1年2ヵ月後] 本剤開始約1年5ヵ月後 | 空咳発現。 処置としてフェキソフェナジン塩酸塩を処方し、改善。 |
| 本剤投与603日目 [本剤開始約 1年8ヵ月後] | 食欲低下、胃部不快感、体重減少（3kg）が認められた。 採血で肝代謝酵素急上昇を確認。 AST：767 IU/L、ALT：869 IU/L、 γ -GTP：1149 IU/L、 | | | |

| | | | |
|------------------|--|----------------------------|--|
| | | | ALP : 411 IU/L ₀ |
| | | 本剤投与604日目 [本剤開始約1年8ヵ月後] | 本剤中止を指示。エブレノン、インダパミド投与継続。 本剤中止以外の処置：なし。入院：なし。 |
| | | 本剤中止3日後 | 再診。食欲低下および胃部不快感の消失を確認し、 体重も1kg増加。 肝代謝酵素低下を確認し、軽快と判断。 AST : 131 IU/L、ALT : 139 IU/L、ALP : 355 IU/L、 総ビリルビン : 0.9 mg/dL。 |
| 併用薬：エブレノン、インダパミド | | | |

| 検査日 | 投与前 | 投与中 | | | 中止後 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|------|
| | 投与112日前 | 投与253日目 | 投与442日目 | 投与603日目 | 中止3日 |
| AST (GOT) (IU/L) | 26 | 31 | 56 | 767 | 131 |
| ALT (GPT) (IU/L) | 17 | 20 | 29 | 869 | 139 |
| γ-GTP (IU/L) | 40 | 44 | 177 | 1149 | — |
| ALP (IU/L) | 145 | 203 | 244 | 411 | 355 |
| 総ビリルビン (mg/dL) | 0.9 | 1.0 | 1.4 | — | 0.9 |

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | |
|--------------|--|--|
| | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | 発疹、そう痒感等 | |
| 出血傾向 | 皮下出血 | 血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等 |
| 血液 | | 貧血等 |
| 消化器 | 悪心、胸やけ、腹部不快感、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛 | 嘔吐、食欲不振、口内炎、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、ふらつき、しびれ | めまい、眠気、不眠 |
| 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 | 浮腫、尿酸上昇、CKの上昇、動悸 | 顔面潮紅、ほてり、発熱、頻尿、全身倦怠感、血圧上昇、女性化乳房、耳鳴、発汗、ざ瘡 |

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用発現件数

| 時 期 | 総計 | 閉塞性動脈硬化症 | | | 高脂血症 | | | | | | | |
|----------|-------|---------------|---------------------------|-------|---------------|----------------------------|------------------|----------------|------------|------------------------------|-------|-------|
| | | エパデールカプセル 300 | | 合計 | エパデールカプセル 300 | | | エパデール S300・600 | | | 合計 | |
| | | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成2年3月～平成8年3月) | | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成7年1月～平成9年12月) | 用法・用量追加承認までの臨床試験 | 合計 | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成12年10月～平成14年9月) | | 合計 |
| 調査症例数 | 15081 | 423 | 5736 | 6159 | 419 | 6602 | 476 | 7497 | 46 | 1379 | 1425 | 8922 |
| 副作用発現例数 | 665 | 28 | 105 | 133 | 26 | 378 | 18 | 422 | 8 | 102 | 110 | 532 |
| 副作用発現件数 | 882 | 41 | 133 | 174 | 32 | 488 | 25 | 545 | 11 | 152 | 163 | 708 |
| 副作用発現症例率 | 4.41% | 6.62% | 1.83% | 2.16% | 6.21% | 5.73% | 3.78% | 5.63% | 17.39% | 7.40% | 7.72% | 5.96% |

| 副作用の種類* (MedDRA:PT Ver.15.0) | 副作用の種類別発現症例(件数)率(%) | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------|-----------------------------|---|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|--|----------------------|----------------------|----------|
| | エパデールカプセル 300 承認時までの臨床試験 | エパデールカプセル 300 使用成績調査 (平成2年3月～平成8年3月) | エパデールカプセル 300 合計 | エパデールカプセル 300 承認時までの臨床試験 | エパデールカプセル 300 使用成績調査 (平成7年1月～平成9年12月) | エパデールカプセル 300 用法・用量追加承認までの臨床試験 | エパデールカプセル 300 合計 | エパデール S300・600 承認時までの臨床試験 | エパデール S300・600 使用成績調査 (平成12年10月～平成14年9月) | エパデール S300・600 合計 | エパデール S300・600 合計 | |
| 感染症および寄生虫症 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 膿疱性皮膚疹 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 血液およびリンパ系障害 | 34(0.23) | | 6(0.10) | 6(0.10) | 21(0.32) | | 21(0.28) | | 7(0.51) | 7(0.49) | 28(0.31) | |
| 貧血 | 26(0.17) | | 4(0.07) | 4(0.06) | 16(0.24) | | 16(0.21) | | 6(0.44) | 6(0.42) | 22(0.25) | |
| 好酸球増加症 | 1(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | | | | | | | |
| 白血球増加症 | 2(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 赤血球増加症 | 1(0.01) | | | | | | | | 1(0.07) | 1(0.07) | 1(0.01) | |
| 出血性素因【出血傾向】 | 4(0.03) | | | | 4(0.06) | | 4(0.05) | | | | 4(0.04) | |
| 代謝および栄養障害 | 17(0.11) | 3(0.71) | 4(0.07) | 7(0.11) | 9(0.14) | | 9(0.12) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 10(0.11) | |
| 高血糖 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 高トリグリセリド血症 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 高尿酸血症 | 2(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 2(0.02) | |
| 低カリウム血症 | 1(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | | | | | | | |
| 食欲減退 | 12(0.08) | 3(0.71) | 3(0.05) | 6(0.10) | 6(0.09) | | 6(0.08) | | | | 6(0.07) | |
| 精神障害 | 2(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 無感情 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 不眠症 | 1(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | | | | | | | |
| 神経系障害 | 40(0.27) | | 12(0.21) | 12(0.19) | 3(0.72) | 19(0.29) | 1(0.21) | 23(0.31) | | 5(0.36) | 5(0.35) | 28(0.31) |
| 味覚消失 | 1(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | | | | | | | |
| 脳出血 | 3(0.02) | | | | 3(0.05) | | 3(0.04) | | | | 3(0.03) | |
| 浮動性めまい | 14(0.09) | | 5(0.09) | 5(0.08) | 1(0.24) | 7(0.11) | 8(0.11) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 9(0.10) | |
| 【めまい、ふらつき】 | | | | | | | | | | | | |
| 頭部不快感 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 頭痛【頭痛、頭重感】 | 13(0.09) | | 3(0.05) | 3(0.05) | 1(0.24) | 7(0.11) | 1(0.21) | 9(0.12) | | 1(0.07) | 10(0.11) | |
| 感覚鈍麻【しびれ】 | 4(0.03) | | 2(0.03) | 2(0.03) | 1(0.24) | | 1(0.01) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 2(0.02) | |
| 傾眠 | 4(0.03) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | |
| 振戦 | 1(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | | | | 2(0.15) | 2(0.14) | 3(0.03) | |
| 眼障害 | 6(0.04) | | | | 5(0.08) | 1(0.21) | 6(0.08) | | | | 6(0.07) | |
| 結膜出血 | 2(0.01) | | | | 1(0.02) | 1(0.21) | 2(0.03) | | | | 2(0.02) | |
| 眼瞼浮腫 | 2(0.01) | | | | 2(0.03) | | 2(0.03) | | | | 2(0.02) | |
| 網膜出血 | 2(0.01) | | | | 2(0.03) | | 2(0.03) | | | | 2(0.02) | |
| 心臓障害 | 7(0.05) | 1(0.24) | 2(0.03) | 3(0.05) | 1(0.24) | 2(0.03) | 3(0.04) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 4(0.04) | |
| 動悸 | 7(0.05) | 1(0.24) | 2(0.03) | 3(0.05) | 1(0.24) | 2(0.03) | 3(0.04) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 4(0.04) | |
| 血管障害 | 7(0.05) | | 3(0.05) | 3(0.05) | | 2(0.03) | 2(0.03) | | 2(0.15) | 2(0.14) | 4(0.04) | |
| 潮紅 | 2(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | 1(0.01) | |
| 高血圧 | 2(0.01) | | | | | | | | 2(0.15) | 2(0.14) | 2(0.02) | |
| 出血 | 1(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | | | | | | | |
| ほてり | 2(0.01) | | 1(0.02) | 1(0.02) | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | 1(0.01) | |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 11(0.07) | 1(0.24) | 1(0.02) | 2(0.03) | | 8(0.12) | 8(0.11) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 9(0.10) | |
| 咳嗽 | 2(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 2(0.02) | |
| 鼻出血 | 7(0.05) | 1(0.24) | 1(0.02) | 2(0.03) | | 5(0.08) | 5(0.07) | | 1(0.07) | 1(0.07) | 5(0.06) | |
| 肺梗塞 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 咽喉刺激感 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |
| 口腔咽頭不快感 | 1(0.01) | | | | 1(0.02) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) | |

*副作用の分類名、副作用は MedDRA/J(Ver.15.0)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

【 】内には、主な医師報告用語を記載した。

| 時期 副作用の種類 | 総計 | 閉塞性動脈硬化症 | | | 高脂血症 | | | | | | | |
|---------------|------------|---------------|---------------------------|----------|---------------|----------------------------|----------------------|-----------|----------------|------------------------------|----------|------------|
| | | エパデールカプセル 300 | | 合計 | エパデールカプセル 300 | | | | エパデール S300・600 | | | 合計 |
| | | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成2年3月～平成8年3月) | | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成7年1月～平成9年12月) | 用法・用量 追加承認までの臨床試験 | 合計 | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成12年10月～平成14年9月) | 合計 | |
| 胃腸障害 | 234 (1.55) | 16 (3.78) | 52 (0.91) | 68(1.10) | 13 (3.10) | 128 (1.94) | 8 (1.68) | 149(1.99) | 2 (4.35) | 15 (1.09) | 17(1.19) | 166 (1.86) |
| 腹部不快感 | 49 (0.32) | 4 (0.95) | 5 (0.09) | 9 (0.15) | 3 (0.72) | 34 (0.51) | | 37(0.49) | | 3 (0.22) | 3(0.21) | 40 (0.45) |
| 腹部膨満 | 11 (0.07) | 1 (0.24) | 1 (0.02) | 2 (0.03) | 2 (0.48) | 4 (0.06) | 2 (0.42) | 8 (0.11) | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 9 (0.10) |
| 腹痛 | 8 (0.05) | 1 (0.24) | | 1 (0.02) | | 6 (0.09) | 1 (0.21) | 7 (0.09) | | | | 7 (0.08) |
| 上腹部痛 | 15 (0.10) | 1 (0.24) | 4 (0.07) | 5 (0.08) | 2 (0.48) | 8 (0.12) | | 10(0.13) | | | | 10 (0.11) |
| 呼吸臭 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 口唇炎 | 2 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 便秘 | 12 (0.08) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 8 (0.12) | 3 (0.63) | 11(0.15) | | | | 11 (0.12) |
| 下痢 | 47 (0.31) | 3 (0.71) | 10 (0.17) | 13(0.21) | 3 (0.72) | 27 (0.41) | | 30(0.40) | 2 (4.35) | 2 (0.15) | 4(0.28) | 34 (0.38) |
| 口内乾燥 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.24) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 消化不良【胸やけ】 | 18 (0.12) | | 4 (0.07) | 4 (0.06) | 2 (0.48) | 6 (0.09) | 3 (0.63) | 11(0.15) | | 3 (0.22) | 3(0.21) | 14 (0.16) |
| おくび【げっぷ】 | 2 (0.01) | 1 (0.24) | 1 (0.02) | 2 (0.03) | | | | | | | | |
| 変色便 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 鼓腸【放屁】 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 胃潰瘍 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 胃炎 | 3 (0.02) | | 2 (0.03) | 2 (0.03) | | | | | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 胃腸障害 | 2 (0.01) | | | | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 歯肉出血 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 口唇潰瘍 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| メレナ【下血】 | 2 (0.01) | | | | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 悪心 | 66 (0.44) | 8 (1.89) | 19 (0.33) | 27(0.44) | 1 (0.24) | 32 (0.48) | 2 (0.42) | 35(0.47) | | 4 (0.29) | 4(0.28) | 39 (0.44) |
| 口内炎 | 3 (0.02) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 嘔吐 | 11 (0.07) | 1 (0.24) | 5 (0.09) | 6 (0.10) | | 4 (0.06) | | 4 (0.05) | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 5 (0.06) |
| 消化管運動過剰 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 心窩部不快感 | 3 (0.02) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 2 (0.02) |
| 痔出血 | 1 (0.01) | | | | | | 1 (0.21) | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 胃障害 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 口の錯感覚 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 肝胆道系障害 | 42 (0.28) | | 3 (0.05) | 3 (0.05) | | 30 (0.45) | 2 (0.42) | 32(0.43) | | 7 (0.51) | 7(0.49) | 39 (0.44) |
| 肝機能異常 | 28 (0.19) | | 2 (0.03) | 2 (0.03) | | 21 (0.32) | 2 (0.42) | 23(0.31) | | 3 (0.22) | 3(0.21) | 26 (0.29) |
| 脂肪肝 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 肝障害 | 13 (0.09) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 9 (0.14) | | 9 (0.12) | | 3 (0.22) | 3(0.21) | 12 (0.13) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 77 (0.51) | 4 (0.95) | 20 (0.35) | 24(0.39) | 3 (0.72) | 40 (0.61) | 1 (0.21) | 44(0.59) | 1 (2.17) | 8 (0.58) | 9(0.63) | 53 (0.59) |
| 皮膚炎 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 薬疹 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 湿疹 | 9 (0.06) | | 3 (0.05) | 3 (0.05) | | 4 (0.06) | 1 (0.21) | 5 (0.07) | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 6 (0.07) |
| 紅斑 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 皮下出血 | 6 (0.04) | | 2 (0.03) | 2 (0.03) | 1 (0.24) | 2 (0.03) | | 3 (0.04) | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 4 (0.04) |
| そう痒症 | 25 (0.17) | | 7 (0.12) | 7 (0.11) | | 14 (0.21) | | 14(0.19) | 1 (2.17) | 3 (0.22) | 4(0.28) | 18 (0.20) |
| 紫斑 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 発疹 | 33 (0.22) | 4 (0.95) | 9 (0.16) | 13(0.21) | 2 (0.48) | 15 (0.23) | | 17(0.23) | 1 (2.17) | 2 (0.15) | 3(0.21) | 20 (0.22) |
| そう痒性皮膚疹 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 脂漏 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 蕁麻疹 | 3 (0.02) | | | | | 3 (0.05) | | 3 (0.04) | | | | 3 (0.03) |
| 中毒性皮膚疹 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 色素沈着障害 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (0.03) | 1 (0.24) | 1 (0.02) | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 3 (0.03) |
| 関節痛 | 1 (0.01) | 1 (0.24) | | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 背部痛【腰痛】 | 2 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 関節リウマチ | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1(0.07) | 1 (0.01) |
| 筋骨格不快感【背部重苦感】 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 腎および尿路障害 | 12 (0.08) | 2 (0.47) | 3 (0.05) | 5 (0.08) | | 5 (0.08) | | 5 (0.07) | | 2 (0.15) | 2(0.14) | 7 (0.08) |
| 血尿 | 2 (0.01) | | 2 (0.03) | 2 (0.03) | | | | | | | | |
| 頻尿 | 5 (0.03) | 1 (0.24) | 1 (0.02) | 2 (0.03) | | 3 (0.05) | | 3 (0.04) | | | | 3 (0.03) |
| 蛋白尿 | 2 (0.01) | | | | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 腎機能障害 | 3 (0.02) | 1 (0.24) | | 1 (0.02) | | | | | | 2 (0.15) | 2(0.14) | 2 (0.02) |

| 時 期 副作用の種類 | 総計 | 閉塞性動脈硬化症 | | | 高脂血症 | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|---------------|-----------------------------------|-----------|---------------|------------------------------------|----------------------|------------|----------------|--------------------------------------|-----------|------------|
| | | エパデールカプセル 300 | | 合計 | エパデールカプセル 300 | | | | エパデール S300・600 | | | 合計 |
| | | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成2年3月 ～ 平成8年3月) | | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成7年1月 ～ 平成9年12月) | 用法・用量 追加承認までの臨床試験 | 合計 | 承認時までの臨床試験 | 使用成績調査 (平成12年10月 ～ 平成14年9月) | 合計 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 31 (0.21) | 1 (0.24) | 3 (0.05) | 4 (0.06) | 4 (0.95) | 12 (0.18) | 1 (0.21) | 17 (0.23) | | 10 (0.73) | 10 (0.70) | 27 (0.30) |
| 無力症 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 胸部不快感 | 2 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | 1 (0.21) | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 悪寒 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 顔面浮腫 | 2 (0.01) | 1 (0.24) | | 1 (0.02) | | | | | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 疲労 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 異常感【気分不良】 | 2 (0.01) | | | | | | | | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 2 (0.02) |
| 熱感 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 易刺激性【イライラ感】 | 1 (0.01) | | | | 1 (0.24) | | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 倦怠感 | 9 (0.06) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 6 (0.09) | | 6 (0.08) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 8 (0.09) |
| 浮腫 | 6 (0.04) | | | | 2 (0.48) | 4 (0.06) | | 6 (0.08) | | | | 6 (0.07) |
| 末梢性浮腫 | 4 (0.03) | | | | 1 (0.24) | | | 1 (0.01) | | 3 (0.22) | 3 (0.21) | 4 (0.04) |
| 口渴 | 2 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 2 (0.02) |
| 臨床検査 | 203 (1.35) | 4 (0.95) | 7 (0.12) | 11 (0.18) | 4 (0.95) | 123 (1.86) | 6 (1.26) | 133 (1.77) | 5 (10.87) | 54 (3.92) | 59 (4.14) | 192 (2.15) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少【ALT (GPT) 低下】 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加【ALT (GPT) 上昇】 | 45 (0.30) | 4 (0.95) | 1 (0.02) | 5 (0.08) | 1 (0.24) | 29 (0.44) | 3 (0.63) | 33 (0.44) | 2 (4.35) | 5 (0.36) | 7 (0.49) | 40 (0.45) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少【AST (GOT) 低下】 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加【AST (GOT) 上昇】 | 33 (0.22) | 4 (0.95) | 1 (0.02) | 5 (0.08) | 1 (0.24) | 19 (0.29) | 1 (0.21) | 21 (0.28) | 2 (4.35) | 5 (0.36) | 7 (0.49) | 28 (0.31) |
| 好塩基球数増加 | 1 (0.01) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | | | | | | | |
| 出血時間延長 | 3 (0.02) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 血中ビリルビン増加 | 8 (0.05) | | | | | 6 (0.09) | | 6 (0.08) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 8 (0.09) |
| 血中コレステロール増加 | 7 (0.05) | | | | | 4 (0.06) | | 4 (0.05) | | 3 (0.22) | 3 (0.21) | 7 (0.08) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加【CPK 上昇】 | 29 (0.19) | | | | | 22 (0.33) | 1 (0.21) | 23 (0.31) | | 6 (0.44) | 6 (0.42) | 29 (0.33) |
| 血中クレアチニン増加 | 8 (0.05) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | | 4 (0.06) | | 4 (0.05) | | 3 (0.22) | 3 (0.21) | 7 (0.08) |
| 血中ブドウ糖増加 | 9 (0.06) | | | | 1 (0.24) | 5 (0.08) | | 6 (0.08) | | 3 (0.22) | 3 (0.21) | 9 (0.10) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加【LDH 上昇】 | 31 (0.21) | | 2 (0.03) | 2 (0.03) | 2 (0.48) | 21 (0.32) | | 23 (0.31) | 1 (2.17) | 5 (0.36) | 6 (0.42) | 29 (0.33) |
| 血圧上昇 | 3 (0.02) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 3 (0.03) |
| 血中トリグリセリド増加 | 4 (0.03) | | | | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 4 (0.04) |
| 血中尿素減少【BUN 低値】 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 血中尿素増加【BUN 上昇】 | 13 (0.09) | | | | | 8 (0.12) | | 8 (0.11) | | 5 (0.36) | 5 (0.35) | 13 (0.15) |
| 血中尿酸増加 | 2 (0.01) | | | | | | 1 (0.21) | 1 (0.01) | 1 (2.17) | | 1 (0.07) | 2 (0.02) |
| 好酸球数増加 | 2 (0.01) | | 2 (0.03) | 2 (0.03) | | | | | | | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加【γ-GTP 上昇】 | 23 (0.15) | | | | | 15 (0.23) | | 15 (0.20) | 1 (2.17) | 7 (0.51) | 8 (0.56) | 23 (0.26) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 3 (0.02) | | | | 1 (0.24) | 2 (0.03) | | 3 (0.04) | | | | 3 (0.03) |
| ヘマトクリット減少 | 6 (0.04) | | | | | 4 (0.06) | | 4 (0.05) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 6 (0.07) |
| 尿中血陽性 | 10 (0.07) | | | | | | | | | 10 (0.73) | 10 (0.70) | 10 (0.11) |
| ヘモグロビン減少 | 6 (0.04) | | | | | 4 (0.06) | | 4 (0.05) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 6 (0.07) |
| 高比重リポ蛋白減少【HDL 低下】 | 11 (0.07) | | | | | 5 (0.08) | | 5 (0.07) | | 6 (0.44) | 6 (0.42) | 11 (0.12) |
| 高比重リポ蛋白増加【HDL 上昇】 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.01) | | | | | | | | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血小板数減少 | 2 (0.01) | | | | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 赤血球数減少 | 5 (0.03) | | | | | 3 (0.05) | | 3 (0.04) | | 2 (0.15) | 2 (0.14) | 5 (0.06) |
| 白血球数減少 | 2 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 2 (0.02) |
| 白血球数増加 | 10 (0.07) | | | | | 7 (0.11) | | 7 (0.09) | | 3 (0.22) | 3 (0.21) | 10 (0.11) |
| 血小板数増加 | 2 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | 1 (0.07) | 1 (0.07) | 2 (0.02) |
| 尿中蛋白陽性 | 8 (0.05) | | | | | | | | | 8 (0.58) | 8 (0.56) | 8 (0.09) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加【ALP 上昇】 | 20 (0.13) | | 1 (0.02) | 1 (0.02) | 1 (0.24) | 15 (0.23) | | 16 (0.21) | | 3 (0.22) | 3 (0.21) | 19 (0.21) |
| 肝酵素上昇 | 2 (0.01) | | | | | 2 (0.03) | | 2 (0.03) | | | | 2 (0.02) |
| 血中尿酸異常 | 1 (0.01) | | | | | | 1 (0.21) | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少【CPK 減少】 | 1 (0.01) | | | | | 1 (0.02) | | 1 (0.01) | | | | 1 (0.01) |

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

14.1.1 本剤は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こと。

14.1.2 本剤は嚙まずに服用させること。

[解説] 14.1.1～14.1.2 健康人を対象に血中濃度を測定したところ、絶食下では、摂食下での投与に比して吸収が悪かったため、上記の如く設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 本剤と同一有効成分(4g/日^{注)})を含有する製剤の海外臨床試験において、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。⁶⁶⁾

注) 高脂血症において本剤の承認された1日最高用量は、2,700mgである。

[解説] 15.1.2 海外で販売されている本剤と同一有効成分(イコサペント酸エチル)の製剤で実施した臨床試験(REDUCE-IT試験⁶⁶⁾)において、プラセボ群と比較してイコサペント酸エチル群で、心房細動又は心房粗動の発現が有意に高いとの報告があることから、上記の如く設定した。(2023年4月)

(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

1. 薬理試験 ⁶⁷⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

| 項目 | | 使用動物 | 例数 | 投与方法 | 結果 | | |
|-----------|--------------------|-------------------------|-----------|--------------|--|-----------------|--------------|
| 一般症状および行動 | | 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投与で胃液分泌量およ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。 | | |

| 項目 | | 使用動物 | 例数 | 投与方法 | 結果 |
|-----------|-------------------|-----------|-----|-----------------|-------------------------------------|
| 呼吸および循環器系 | 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、呼吸の振幅増大および血圧上昇が認められた。 |
| | 摘出心房 | モルモット (雄) | 3 | <i>in vitro</i> | 心拍数およ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

| 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。 |
| | 尿および電解質排泄 | 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^{68)~71)}

LD₅₀ (g/kg)

| 動物 | 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

1) ラット⁷²⁾

投与期間：90日間

投与量および投与経路：0.1、0.3、1.0、3.0、6.0g/kg/day経口投与

試験結果：90日間連日経口投与した結果、0.3g/kg以上の投与により、血中脂質の低下が認められ、0.3g/kg以上の投与により、血小板数の減少、A1-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および尾部の障害が認められた。さらに、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および 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A1-P活性の上昇は小腸性A1-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

2) イヌ⁷¹⁾

投与期間：90日間

投与量および投与経路：0.3、1.0、3.0g/kg/day経口投与

試験結果：90日間連日経口投与した結果、1.0g/kg以上の投与により、検体の漏出および血中脂質の低下が認められた。さらに、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および白血球数の増加が認められた。また、血小板数の増加およびA1-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または回復傾向を示した。

無影響量：0.3g/kg/day

●慢性毒性試験

1) ラット⁷³⁾

投与期間：365日

投与量および投与経路：0.1、0.3、1.0、3.0g/kg/day経口投与

試験結果：365日間連日経口投与した結果、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A1-P活性の上昇が認められた。さらに、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および尾部障害、 β_2 -グロブリン分画の増加、白血球数の増加、好中球比率の増加およ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、血中脂質の低下およびA1-P活性の上昇は、亜急性毒性試験でみられたものと同様、本薬物の薬理作用また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または回復傾向を示した。

無影響量：0.1g/kg/day

2) イヌ⁷⁴⁾

投与期間：365日

投与量および投与経路：0.1、0.3、1.0g/kg/day 経口投与

試験結果：365日間連日経口投与した結果、0.3g/kg以上の投与により、atherogenic indexの減少および血中脂質の低下傾向が認められた。さらに、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、上記の変化は休業により回復または回復傾向を示した。

無影響量：0.1g/kg/day

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験^{75,76)}

マウスおよ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およ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) 妊娠前および妊娠初期投与試験（ラット）⁷⁷⁾

投与期間：雄 交配前63日間および交配期間中

雌 交配前14日間、交配期間中および妊娠0日～7日

投与量および投与経路：0.3、1.0、3.0g/kg/day経口投与

試験結果：ラットの妊娠前およ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以上の群および雌の3.0g/kg群に、さらに、尾根部および被毛の汚れが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、摂餌量の減少または減少傾向が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、本剤投与に起因する致死、発育抑制およ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⁷⁸⁾

投与期間：妊娠7日～17日（11日間）

投与量および投与経路：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および軽度の脱毛が3.0g/kg群に観察され、さらに、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、本剤投与に起因する致死、発育抑制およ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、学習能力および生殖能力に影響は認められなかった。さらに、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、次世代およ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⁷⁹⁾

投与期間：妊娠6日～18日（13日間）

投与量および投与経路：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、摂餌量およ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、吸収およ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およ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) 周産期および授乳期投与試験（ラット）⁸⁰⁾

投与期間：妊娠17日～分娩後20日

投与量および投与経路：0.3、1.0、3.0g/kg/day経口投与

試験結果：ラットの周産期およ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、生殖およ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、学習能力および生殖能力に影響は認められなかった。さらに、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、次世代およ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⁶⁷⁾

0.5、1.0および2.0%のEPA-Eを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）⁶⁷⁾

EPA-E 10⁻⁵Mおよび10⁻⁴Mの濃度で、溶血作用は認められなかった。

2) 抗原性⁸¹⁾

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、本剤には抗原性は認められなかった。

3) 変異原性⁸²⁾

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およびマウスを用いる小核試験により検討した結果、本剤には変異原性は認められなかった。

4) 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、亜急性およ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。

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. 患者向け資料

資料なし

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 EM カプセル 2g、

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（エパデールカプセル 300）（日本）

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 S300 | 1998年 10月 15日 | 21000AMZ00809000 | 1998年 12月 4日 | 1999年 1月 25日 |
| エパデール S600 | 1998年 10月 15日 | 21000AMZ00810000 | 1998年 12月 4日 | 1999年 1月 25日 |
| エパデール S900 | 2004年 2月 26日 | 21600AMZ00409000 | 2004年 6月 25日 | 2004年 7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

効能効果の追加（高脂血症）（エパデールカプセル 300）：1994 年 10 月 5 日

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

用法・用量の追加（1 回 900mg を 1 日 2 回）：2012 年 6 月 22 日

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月

・高脂血症：2009年3月

再審査結果：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）

11. 再審査期間

・高脂血症：1994 年 10 月 5 日より 10 年（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 包装単位 | HOT(9 桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード、 個別医薬品（YJ）コード | レセプト電算コード |
|---------------|-------|------------|--|-----------|
| エパデール S300 | 84 包 | 108180001 | 3399004M2022 | 610421343 |
| | 420 包 | 108180001 | | |
| エパデール S600 | 84 包 | 108181701 | 3399004M3029 | 610421344 |
| | 420 包 | 108181701 | | |
| エパデール S900 | 56 包 | 116255401 | 3399004M4025 | 620001924 |
| | 84 包 | 116255401 | | |
| | 420 包 | 116255401 | | |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 持田製薬社内資料：MND-21の第I相臨床試験成績
- 2) 持田製薬社内資料：エパデールカプセル300（MND-21）と追加剤型（MND-21S）の生物学的同等性試験
- 3) 五島雄一郎 他：臨床医薬. 1992；8(6)：1293-1309
- 4) 秦葭哉 他：臨床と研究. 1998；75(10)：2263-2278
- 5) 齋藤康 他：薬理と治療. 1998；26(12)：2047-2062
- 6) 持田製薬社内資料：MND-21の慢性動脈閉塞症に対する用量比較試験
- 7) 持田製薬社内資料：MND-21高脂血症に対する用量設定試験
- 8) 桜井健司 他：脈管学. 1988；28(9)：597-604
- 9) 桜井健司 他：臨床医薬. 1987；3(5)：605-612
- 10) 阿部忠昭 他：臨床医薬. 1987；3(3)：351-360
- 11) 安野憲一 他：臨床医薬. 1987；3(4)：481-490
- 12) 秦葭哉 他：老年医学. 1992；30(5)：819-852
- 13) 秦葭哉 他：老年医学. 1992；30(5)：799-818
- 14) 田村泰 他：臨床医薬. 1991；7(8)：1817-1834
- 15) 都島基夫 他：臨床医薬. 1991；7(8)：1783-1799
- 16) 高久史磨 他：臨床医薬. 1991；7(11)：2567-2589
- 17) 松沢佑次 他：臨床医薬. 1991；7(8)：1801-1816
- 18) 持田製薬社内資料：第III相非劣性試験－高トリグリセリド血症患者における1日用量1800mgの1日3回投与に対する1日2回投与の有効性に関する非劣性及び安全性の検討－
- 19) 村崎かがり 他：Progress in Medicine. 2012；32(9)：1941-1946
- 20) Yokoyama, M. et al. : Lancet. 2007；369(9567)：1090-1098 (PMID：17398308)
- 21) Saito, Y. et al. : Atherosclerosis. 2008；200(1)：135-140 (PMID: 18667204)
- 22) Matsuzaki, M. et al. : Cir J. 2009；73(7)：1283-1290 (PMID: 19423946)
- 23) Tanaka, K. et al. : Stroke. 2008；39(7)：2052-2058 (PMID: 18451347)
- 24) Oikawa, S. et al. : Atherosclerosis. 2009；206(2)：535-539 (PMID: 19447387)
- 25) Ishikawa, Y. et al. : Cir J. 2010；74(7)：1451-1457 (PMID: 20484828)
- 26) Khan, S. et al. : J Lipid Res. 2002；43(6)：979-985 (PMID：12032174)
- 27) Tsuboyama-Kataoka, N. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1999；257(3)：879-885 (PMID：10208878)
- 28) Sekiya, M. et al. : Hepatology. 2003；38(6)：1529-1539 (PMID：14647064)
- 29) Nakamura, N. et al. : in vivo. 1998；12：311-314 (PMID：9706476)
- 30) 木畑正義 他：Therapeutic Research. 1998；19(2)：393-399
- 31) Ando, M. et al. : J Am Soc Nephrol. 1999；10(10)：2177-2184 (PMID：10505695)
- 32) Satoh, N. et al. : Diabetes Care. 2007；30(1)：144-146 (PMID：17192349)
- 33) Mizuguchi, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1992；59(3)：307-312 (PMID：1434127)
- 34) 水口清 他：動脈硬化. 1990；18(5)：471
- 35) 矢野崇 他：動脈硬化. 1990；18(5)：535
- 36) Mizuguchi, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1993；235：221-227 (PMID：8508903)
- 37) Mizuguchi, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1993；231：121-127 (PMID：8444276)
- 38) 水口清 他：動脈硬化. 1990；18(5)：536

- 39) Sato, M. et al. : Biol. Pharma Bull. 1993 ; 16(4) : 362-367 (PMID : 8358385)
- 40) Hamazaki, T. et al. : Prostaglandins. 1982 ; 23(4) : 557-567 (PMID : 6810413)
- 41) 溝田雅洋 他 : 日本薬理学雑誌. 1988 ; 91(4) : 255-266
- 42) 小菅孝明 他 : Progress in Medicine. 1999 ; 19(9) : 2095-2102
- 43) Tomiyama, H. et al. : Hypertension Reserch. 2005 ; 28(8) : 651-655 (PMID : 16392769)
- 44) Sato, M. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1993 ; 22(1) : 1-9 (PMID : 7690079)
- 45) 荒井一步 他 : 動脈硬化. 1995 ; 22(9-10) : 759-767
- 46) Okuda, Y. et al. : Biochem Biophy commun. 1997 ; 232(2) : 487-491 (PMID : 9125207)
- 47) Tagawa, T. et al. : Hypertension Research. 2002 ; 25(6) : 823-829 (PMID : 12484504)
- 48) Matsumoto, M. et al. : Atherosclerosis. 2008 ; 197(2) : 524-533 (PMID : 17765904)
- 49) 岩本俊彦 他 : 動脈硬化. 1993 ; 21(5) : 443-448
- 50) 持田製薬社内資料 : EPA-E投与家兔における大動脈平滑筋細胞増殖に及ぼす影響
- 51) Mita, T. et al. : Atherosclerosis. 2007 ; 191(1) : 162-167 (PMID : 16616147)
- 52) Satoh, N. et al. : Hypertension Research. 2009 ; 32(11) : 1004-1008 (PMID : 19763135)
- 53) Yamaguchi, K. et al. : Prostaglandins Leukot Med. 1987 ; 28(1) : 35-43 (PMID : 3039536)
- 54) 溝田雅洋 他 : 日本薬理学雑誌. 1988 ; 91(2) : 81-89
- 55) 持田製薬社内資料 : MND-21の代謝物の薬理作用
- 56) 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
- 57) 持田製薬社内資料 : 臨床薬物動態試験—反復投与試験—
- 58) 持田製薬社内資料 : MND-21 (イコサペント酸エチル) の血中濃度測定試験
- 59) 石黒淳三 他 : 薬物動態. 1987 ; 2(6) : 683-702
- 60) 石黒淳三 他 : 薬物動態. 1987 ; 2(6) : 673-681
- 61) Ouellet, M. et al. : Neurochem Int. 2009 ; 55(7) : 476-482 (PMID : 19442696)
- 62) Kawashima, A. et al. : J Nutr Biochem. 2010 ; 21(4) : 268-277 (PMID : 19369057)
- 63) Ishiguro, J. et al. : J Pharmacobiodyn. 1988 ; 11(4) : 251-261 (PMID : 2842487)
- 64) Chen, CT. et al. : J Neurochem. 2011 ; 116 : 363-373 (PMID : 21091476)
- 65) 持田製薬社内資料 : EPA-Eの生体内動態—¹⁴C-EPA-Eのラットにおける代謝
- 66) Bhatt, D. L. et al. : N. Engl. J. Med. 2019 ; 380 (1) : 11-22 (PMID : 30415628)
- 67) 佐藤正巳 他 : 日本薬理学雑誌. 1989 ; 94(1) : 35-47
- 68) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 801-807
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 808-825
- 73) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 826-844
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 斉藤実 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 845-852
- 78) 斉藤実 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 853-866
- 79) 澁谷靖義 他 : 医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 867-872

- 80) 澁谷靖義 他：医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 873-884
- 81) 持田製薬社内資料：EPA-Eの毒性研究—EPA-Eの抗原性試験
- 82) 持田製薬社内資料：EPA-Eの毒性研究—EPA-Eの変異原性試験

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 はタイで承認されている。(2022年6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] (2022年6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 生殖能を有する患者

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 VASCEPA 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.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for 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</p> <p><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 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

9.7 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 VASCEPA の添付文書 (2021年9月) | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p> |

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし