

使用上の注意改訂のお知らせ

2024年11月

EPA 製剤
日本薬局方 イコサペント酸エチルカプセル

エパデールカプセル300 エパデールS300 エパデールS600 エパデールS900 エパデールEMカプセル2g

製造販売元 持田製薬株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い致します。

■ 改訂概要

項目	概要
11.1 重大な副作用 [医薬安通知]	「心房細動、心房粗動」に関する注意喚起を追記
15.1 臨床使用に基づく情報 [自主改訂]	「心房細動又は心房粗動」に関する記載を削除

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子添文及び医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されます。

最新の電子添文は弊社ホームページ (<https://www.mochida.co.jp/>) にも掲載しております。また、電子添文閲覧アプリ「添文ナビ」にて、以下のGS1バーコードを読み取っていただくことによりご覧いただけます。



エパデールカプセル300



エパデールS300/S600/S900



エパデールEM カプセル2g

■ 改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

<エパデールカプセル300、エパデールS300/S600/S900>

___部：追記（医薬安通知） / ____部：追記、——部：削除（自主改訂）

改訂前	改訂後
<p>11. 副作用 （略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1（略）</p>	<p>11. 副作用 （略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1（略）</p> <p>11.1.2 <u>心房細動（頻度不明）、心房粗動（頻度不明）</u> <u>イコサペント酸エチル（4g/日^{23）}の海外臨床試験において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告がある^{21）}。また、イコサペント酸エチルを含むオメガ-3脂肪酸の国内外臨床試験において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告がある^{2,3）}。</u> <u>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。</u></p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1（略）</p> <p>15.1.2 <u>本剤と同一有効成分（4g/日^{23）}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^{21）}。</u> <u>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。</u></p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 （略）</p>

<エパデールEMカプセル2g>

___部：追記（医薬安通知） / ____部：追記、——部：削除（自主改訂）

改訂前	改訂後
<p>11. 副作用 （略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1（略）</p>	<p>11. 副作用 （略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1（略）</p> <p>11.1.2 <u>心房細動（頻度不明）、心房粗動（頻度不明）</u> <u>イコサペント酸エチル（4g/日）の海外臨床試験において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告がある^{21）}。また、イコサペント酸エチルを含むオメガ-3脂肪酸の国内外臨床試験において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告がある^{2,3）}。</u></p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1（略）</p> <p>15.1.2 <u>本剤と同一有効成分（4g/日）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^{21）}。</u></p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 （略）</p>

■ 改訂理由

<11. 副作用>

令和6年11月13日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき、「11.1 重大な副作用」の項に、「心房細動、心房粗動」に関する注意喚起を追記致しました。

引用文献：1) Bhatt, D. L. et al. : N. Engl. J. Med. 2019 ; 380 (1) : 11-22

引用文献：2) Miyauchi, K. et al. : Circulation. 2024 ; 150 (6) : 425-434

引用文献：3) Nicholls, S. J. et al. : JAMA. 2020 ; 324 (22) : 2268-2280

<15. その他の注意>

上記の通知に伴い、「15.1 臨床使用に基づく情報」の項から「心房細動又は心房粗動」に関する記載を削除致しました。

➤ 参考1：REDUCE-IT試験成績概要¹⁾

項目	概要
試験のデザイン	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（11ヵ国、473施設）
対象患者	45歳以上の男女
例数	8,179例（EPA群 4,089例 vs プラセボ群 4,090例）
薬剤の成分	イコサペント酸エチル（EPA）、プラセボ：鉱物油
投与量	4g/日（イコサペント酸エチル2gを1日2回）
患者背景 （試験対象患者は右の条件をすべて満たす）	<ul style="list-style-type: none">・心血管疾患を有する、または糖尿病と他の危険因子を有する・4週間以上スタチン療法を受けている・空腹時トリグリセリド値 135～499 mg/dL（1.52～5.63 mmol/L）・低比重リポ蛋白コレステロール値 41～100 mg/dL（1.06～2.59 mmol/L）
心房細動／心房粗動に関する試験結果	心房細動の発生率は、プラセボ群に比べてEPA群で有意に高かった。 EPA群：215例 / 4,089例（5.3%） vs プラセボ群：159例 / 4,090例（3.9%）、P=0.003 心房細動や心房粗動による入院の割合は、プラセボ群に比べてEPA群で有意に高かった。 EPA群：3.1% vs プラセボ群：2.1%、P=0.004

➤ 参考2：RESPECT-EPA 試験成績概要²⁾

項目	概要
試験のデザイン	多施設共同無作為化非盲検試験（日本、95施設）
対象患者	慢性冠動脈疾患患者
例数	2,460例（解析対象）（EPA追加群 1,225例 vs スタチンのみ群 1,235例）
薬剤の成分	高純度イコサペント酸エチル（EPA）
投与量	1,800mg/日（イコサペント酸エチル1,800mgを1日2回または3回分割投与）
患者背景 （試験対象患者は右の条件をすべて満たす）	<ul style="list-style-type: none"> 慢性冠動脈疾患を有する 1ヵ月以上スタチン療法を受けている 20～79歳 登録時EPA/AA < 0.4
心房細動／心房粗動に関する試験結果	心房細動の新規発生率は、対照群に比べてEPA群で有意に高かった。 EPA群：38例 / 1,225例（3.1%） vs 対照群：20例 / 1,235例（1.6%）、P=0.017
心房細動／心房粗動に関する考察	心房細動の発生率はEPA群で有意に高かった。 REDUCE-IT試験等の過去に実施された試験においても、オメガ-3多価不飽和脂肪酸の投与後に心房細動の発生率が上昇する傾向が認められている。 これらのメカニズムについては未だ不明であり、EPAには細胞膜の安定化作用および悪性の心室性不整脈を減少させる効果がある。 EPAと心房細動の関係を理解するためには、今後も前向き研究を重ねる必要がある。

➤ 参考3：STRENGTH試験成績概要³⁾

項目	概要
試験のデザイン	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（22ヵ国、675施設）
対象患者	18歳以上の心血管イベント高リスク患者
例数	13,078例（解析対象）（オメガ-3脂肪酸群 6,539例 vs コーン油群 6,539例）
薬剤の成分	エイコサペンタエン酸（EPA）／ドコサヘキサエン酸（DHA）製剤 1g中に約55%のEPAと約20%のDHAを含む プラセボ：コーン油
投与量	4g/日
患者背景 （試験対象患者は右の条件をすべて満たす）	<ul style="list-style-type: none"> 動脈硬化性心血管疾患の既往を有する、または糖尿病と心血管疾患のリスク因子を有する 4週間以上スタチン療法を受けている LDLコレステロール値が100 mg/dL未満、または最大耐用量のスタチンが投与されている トリグリセリド値180～500 mg/dL未満 HDLコレステロール低値（男性42 mg/dL未満、女性47 mg/dL未満）
心房細動／心房粗動に関する試験結果	EPA/DHA群で心房細動のリスクが有意に上昇した。 EPA/DHA群：144例 / 6,539例（2.2%） vs プラセボ群：86例 / 6,539例（1.3%）、 HR：1.69、95%CI：1.29-2.21、P<0.001
心房細動／心房粗動に関する考察	心房細動の発生率の増加に関連するメカニズムについては、さらなる研究が必要である。