

審議結果報告書

平成24年10月22日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エパデール T、エパアルテ

[一 般 名] イコサペント酸エチル

[申 請 者] 持田製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年7月8日

[審 議 結 果]

平成24年10月17日開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[承 認 条 件]

1. 承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。
2. 承認後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、使用実態に関する調査を実施することにより、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 22 年 11 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販売名〕	エパデール T、エパアルテ
〔一般名〕	イコサペント酸エチル
〔申請者〕	持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 8 日
〔申請区分〕	一般用医薬品 区分（4）
〔特記事項〕	特になし
〔審査担当部〕	一般薬等審査部

審査結果

平成 22 年 11 月 4 日作成

[販売名] エパデール T、エパアルデ
[一般名] イコサペント酸エチル
[申請者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 8 日
[成分・分量] 1 日量 3 包中 イコサペント酸エチル 1800mg

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果] 健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪値の改善

[用法・用量] 成人（20 歳以上）1 回 1 包、1 日 3 回、食後すぐに服用してください。

承認条件

1. 承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。
2. 承認後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、使用実態に関する調査を実施することにより、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告

平成 22 年 11 月 4 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	エパデール T、エパアルテ
〔申請者〕	持田製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 8 日
〔成分・分量〕	1 日量 3 包中 イコサペント酸エチル 1800mg
〔申請時の効能・効果〕	健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪異常値の改善 [REDACTED]
〔申請時の用法・用量〕	成人（15 歳以上）1 回 1 包，1 日 3 回、食後すぐに服用してください。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目は、医療用医薬品「エパデール S600」と同一の成分・分量にて新一般用医薬品とするものである。

持田製薬株式会社及び日本水産株式会社は、血中イコサペント酸濃度と血栓性疾患との関連性に関する報告に基づき、イコサペント酸をエチルエステル化したイコサペント酸エチルを医療用医薬品として開発し、平成 2 年 3 月 30 日に「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」を効能・効果として 1 カプセル中イコサペント酸エチル 300mg を含有する軟カプセル剤「エパデール カプセル 300」の承認を受けた。その後、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する臨床試験を実施し、平成 6 年 10 月 5 日に「高脂血症」の効能追加にかかる一部変更承認を受けた。また、「エパデール S600」は「エパデール カプセル 300」の剤形追加として平成 10 年 10 月 15 日に同一効能・効果及び用法・用量で承認された。

これらの再審査については、平成 6 年 10 月承認時に 4 年間の再審査期間が設定された。その後、平成 8 年 11 月には高脂血症患者を対象に心血管事故、心血管死及び総死亡を指標とし投与期間を 5 年間とする薬剤疫学的調査が実施され、この調査の実施期間を勘案して当該再審査期間は平成 16 年 10 月 4 日まで延長され、平成 21 年 3 月 30 日に再審査結果が通知された。

本剤を一般用医薬品として製造販売することの意義について、申請者は以下の項目を挙げている。①平成 14 年 11 月の一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書では「生活習慣病等の疾病に伴う症状発現の予防」が新たな一般用医薬品の分野として挙げられていること。また薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会における議論等を経て厚生労働省より通知された「医療用

医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について(平成20年8月28日付薬食審査発第0828001号審査管理課長通知)」に本剤が含まれていること。②近年の食生活等の変化から、冠動脈性疾患発症の危険因子の一つと考えられている中性脂肪異常値を呈する日本人の割合は増加している。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年、日本動脈硬化学会、以下「ガイドライン」という。)」によると、中性脂肪異常値の改善等のためには生活習慣の改善が効果的であり、またその長期的取り組みが必要で、その一環として本剤の服用により高脂血症等の発症リスクの軽減が期待され、国民の保健衛生・健康増進に役立つと考えられること。③中性脂肪値は健康診断等の検査結果から薬剤師や消費者が異常であるかの判断が可能であり、その結果に基づき本剤を一般用医薬品として使用することは有用であると考えられること。

なお、海外での使用状況としては、本剤は医療用、一般用のいずれも申請されていない。

機構は、本剤が販売された場合、実際に一般用医薬品としてどのように使用されるか及び販売時に薬剤師がどう関与すべきかを明確にする必要があると考え、申請者の見解を示すよう求めた。申請者は、医師等による積極的な治療までは必要とされていない境界領域における中性脂肪値の改善を目的とすることで、生活習慣の改善への取り組みと併せて本剤を服用することを徹底すれば、生活習慣病の発症リスクが軽減され、一般用医薬品の目的を果たすことができると考えること、本剤の販売に当たっては、薬剤師による以下のような業務(具体的には以下に示す)が求められ、適正使用することが重要であることが説明された。

(1) 服用対象者の選択

本剤の服用対象者は「健康診断等で2回連続して中性脂肪値が境界領域の範囲(150mg/dL以上、300mg/dL未満)であること」とする。この数値は、ガイドライン等で150mg/dL未満が管理目標とされていることから、これを下限とし、特定保健指導における受診勧奨やガイドライン等で医師等による積極的な治療が必要とされる300mg/dLを上限とするものである。服用開始や薬剤の効果の判断は血液検査が必要であり、健康診断及び保健指導の機会を活用できると考え、また、「2回連続」に関しては、「直近の検査が、目安として3カ月位前まで」とする。これは、本剤の購入時点において、その中性脂肪値が境界領域にあることが継続していると推測でき、服用対象の基準として妥当と考える。

(2) 薬剤を用いる前に行うべきこと

ガイドライン等によると、冠動脈疾患の既往がない場合は、まず生活習慣の改善を行なった上で薬物治療を考慮するとされている。したがって本剤は「生活習慣の改善に取り組んでいる人のための医薬品である」ことを添付文書や情報提供資料に明確に記載し、また、販売時には薬剤師より生活習慣の改善(食事、運動、禁煙)の必要性を説明することとし、その旨理解された場合にのみ本剤を販売する。

(3) 本剤の販売における薬剤師の役割

① 使用者の全体的な健康状態の把握

薬剤師による使用者の全体的な健康状態の把握が可能となるよう、購入時に「セルフチェックシート」を用いることとする。例えば、中性脂肪値が境界領域内であったとしても、既に同じく生活習慣の悪化を起因とする高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症などの疾患により医療機

関を受診している場合、健康診断等でこれらの疾患に関して受診勧奨を受けている場合、又は狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがあるなど既に動脈硬化性疾患を有している場合には、使用の対象外とするなどの必要な項目を設ける。また、本剤の使用にあたっては、生活習慣の改善の取り組みを併せて実施する必要があることから、それらへの取り組み等を確認する項目を設ける。さらに、他の医薬品や本成分を含有する健康食品等の使用の有無、副作用（継続服用時）等を確認する項目を設定する。それに加えて、販売店向け情報提供資料にはこれらのチェック項目に添って、本剤の使用対象者として妥当かどうか、総合的に判断するための手順を明確化する。以上より、適切な指導が行えると考ええる。

②受診勧奨の判断

服用を中止し受診勧奨を行う基準としては、通常の添付文書に記載されている副作用が現れた場合、その他中性脂肪値が服用開始時から 10%以上悪化した場合とする。この根拠は、日本動脈硬化学会で作成された脂質改善度評価の基準において 10%以上の上昇を「悪化」としていることによる。

③薬剤師向けの研修

本剤の販売にあたっては、研修を受講した薬剤師によることとする。さらにホームページ等を利用した情報提供を行うことにより必要に応じて迅速に情報を入手できる体制を構築する。

(4) 使用開始後 3 カ月時点での血液検査の必要性

本剤の有効性を確認するためには血液検査を受けることが必要であるが、その機会は限られている。「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、第Ⅲ相試験における有効性及び安全性評価のためには、少なくとも 12 週間の投与期間が必要とされていること、医療用医薬品での臨床試験結果及び市販後調査結果からは、本剤は使用開始後 3 カ月以降に効果が安定していることなどから、服用開始から 3 カ月程度を目安に血液検査を行うことを推奨する。また、検査の機会や手段として、勤務先の定期健康診断や特定健診、任意で行う人間ドック、自己採血キットなどが考えられることを販売店向け資料に記載する。

機構はこれらの方策を了承したが、本剤のように自覚症状のない疾患を対象として長期服用が必要となる一般用医薬品はこれまでに類似の例がなく、市販後の状況を踏まえ更なる改善の余地がないか検証することが必要と考え、申請者に対して、本剤の販売開始後の一定期間における使用実態について調査を実施することを求めた。詳細は「3. 総合評価」に記載する。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「エパデール S600」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用の承認内容を基とし、一部 15 局に準じた記載に改められた。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ニ．薬理作用に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ．毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト．臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の臨床試験成績、市販後調査結果及び薬剤疫学的調査結果が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

本剤の医療用申請時には、プラセボ又は対照薬を用いた二重盲検比較試験、臨床薬理学的検討、用量比較試験及び長期投与を行なった一般臨床試験が実施されている。これらの試験結果を再解析した結果、本剤による血清脂質改善度を評価した全般改善度における「改善」以上の割合は、二重盲検比較試験において 42% (87/209 例)、一般臨床試験では 47% (76/163 例) であった。二重盲検比較試験及び一般臨床試験について、中性脂肪値の投与前値別に全般改善度における「改善」以上の割合を比較すると、軽症 (150～299mg/dL) 47% (82/176 例)、中等症 (300～599mg/dL) 71% (35/49 例)、重症 (600mg/dL～) 50% (6/12 例) となり、中等症での改善率が最も高い結果となった。剤形追加時の臨床試験もほぼ同程度の有効性が示された。

安全性については、全ての試験における評価症例のうち、副作用の発現が認められた症例は 6.0% (36/603 例) であった。主な症状は消化器症状 20 例 (3.3%、浮腫 (むくみ) 3 例 (0.5%、発疹 2 例 (0.3%) 等でいずれも中等度から軽度なものであった。臨床検査値については、肝機能検査において「関連性が否定できない」あるいは「関連性不明」とされた例が少数認められた。長期投与に係る安全性については、市販後に実施した長期使用に関する試験及び薬剤疫学的調査における副作用発現率は承認時と同程度であった。

本剤の一般用医薬品としての用量は 1800mg/日であり、その使用対象は「中性脂肪値が 150mg/dL 以上 300mg/dL 未満」としている。そこで、これらに該当する症例を、用量設定試験及び剤形追加時の一般臨床試験において抽出し再解析された。対象症例 26 例において、中性脂肪値の変化率は投与前に比べて平均で、4 週後に 13.6%、8 週後に 8.0%の低下が示された。長期投与の有効性を確認した市販後の特別調査 (測定時点は 3、6、12、18、24 カ月後) についても同様に解析したところ、投与前値 150mg/dL 以上 300mg/dL 未満の症例 458 例に対して 1800mg/日投与により、中性脂肪値は 3 カ月後から低下することが示された。

機構は、本剤の長期服用による脂質全般の変動傾向を示し、安全性について考察するよう求め

た。申請者は長期投与試験における血清脂質推移の検討結果を示し、①この試験における投与量は 2700mg/日で一般用よりも高用量であるが、中性脂肪及び総コレステロールは投与前に異常値を示した群では低下作用を示すが過度の低下を来さず、投与前に正常値を示した群(<150mg/dL)においてそれ以上低下させる作用はなかったこと、②HDL-コレステロール等の他の脂質は本剤による大きな変動はないこと、③これまで副作用や検査異常値として中性脂肪値や総コレステロール値の異常な低下が報告された例はないこと、を説明した。以上より本剤の長期服用による安全性に問題はないと回答した。機構はこれを了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

申請時には、効能・効果は「健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪異常値の改善」及び「XXXXXXXXXX」とされていた。

機構は、「異常値」との語句について、「境界領域」とは正常値との境界であり、一般の使用者が混乱を来す可能性があることから削除することを求めたところ、申請者は、そうすると回答した。また機構は、XXXXXXXXXXに伴うものであるかを一般の使用者が判断することは困難と考え、適切であるか検討するよう求めたところ、申請者は、削除すると回答した。

機構は、「境界領域」を具体的に数値で示した方がわかりやすいと考え、検討を求めたところ、申請者は、「150mg/dL 以上、300mg/dL 未満」は学会等で明確に定義されたものではないことから、効能・効果として数値の記載は行なわないが、添付文書及び情報提供資料の効能効果欄には注釈を付し具体的に数値を記載すること、また購入時に用いるチェックシートにも、検査値が 150mg/dL 未満及び 300mg/dL 以上の場合は対象外であることを明記することから、特に問題ないと回答した。機構は、これを了承した。

用法・用量について

申請時には、用法・用量は「成人（15 歳以上）、1 回 1 包、1 日 3 回、食後すぐに服用してください。」とされていた。

機構は、若年層の高脂血症は医療機関で治療する必要があることを踏まえ、本剤の対象年齢を適切に設定した方がよいのではないかと、検討を求めた。申請者は、若年層で高脂血症が疑われる場合、遺伝性の疾患が考えられ、それらの発症年齢は幼少期から 10 代であることを考慮し「20 歳以上」とすること、添付文書や初回購入時のチェック項目として、家族に原発性高脂血症と診断された人がいる場合は服用できない旨を設定することにより、20 代以降であってもこれらの疾患を除外できることを回答した。機構は、これを了承した。

機構は、本剤の服用期間について照会した。申請者は、医療用での臨床試験の結果等から安定した効果を得るためには 3～6 カ月の継続服用が望ましいこと及び本剤は正常域にある中性脂肪値を低下させることはないことから、最大 6 カ月間までの継続服用が可能と考えたと説明した。機構は、本剤の 6 カ月間の服用は安全性上の問題はないと考えるが、服用後 3 カ月程度を目安に効果を確認するための血液検査を推奨することや、生活習慣改善の取り組みは服用中止後も継続

して行う必要があることを添付文書や使用者向け資料に記載することを求め、申請者は、対応した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は医療用医薬品の使用上の注意に基づき設定された。

機構は、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧症などの疾患により医療機関を受診している場合又は健康診断等でこれらの疾患に関して受診勧奨を受けている場合を対象から除外するべきと考え、対応方策の検討を求めた。申請者は、生活習慣の悪化を起因として様々な疾患を有している場合、医療機関において総合的に治療する方がよいことから、それらの人は本剤の服用対象としないこと、その旨を使用上の注意の「してはいけないこと」に記載することを回答した。機構は、これを了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。

なお、2のイ項でも述べたように、本剤は、使用に際しては薬剤師の関わりが特に重要となるため、通常の製造販売後調査とは別に、その点に着目した使用実態に関する調査を行ない、必要に応じ適正使用のための措置を改善することは大きな意義があると思われた。そこで機構は、本剤の発売後の一定期間、その調査を行うことを申請者に求めた。申請者からは、市販直後に300例程度を対象に以下を主な項目とした調査を実施し、その結果により情報提供資料やチェックシート等の全般的な見直しを図る計画が示された。

- ・適格な服用対象者を選択しているか
- ・生活習慣に対する助言を行なっているか
- ・検査実施時期及び重要性を説明し、服用者は血液検査を実施したか
- ・1カ月毎の販売の際に安全性の確認を行なっているか
- ・適切な受診勧奨を行なっているか
- ・その他販売に際して問題点はなかったか

当該調査の対象者は、服用開始1～3カ月間に法定健診や人間ドックを受けること、又は自己採血キットを利用すること等により、血液検査が可能である人を選択するとされた。

機構は示された計画を了承するとともに、本調査も承認条件とすることが適当であると考え、本剤の承認に際しては以下の条件を付することが適当であると判断する。

〔効能・効果〕 健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪値の改善

〔用法・用量〕 成人（20歳以上）1回1包、1日3回、食後すぐに服用してください。

承認条件

1. 承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

2. 承認後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、使用実態に関する調査を実施することにより、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。