

審査報告書

平成 24 年 5 月 11 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]	①エパデール カプセル 300 ②エパデール S300、同 S600、同 S900
[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 23 年 8 月 26 日
[剤形・含量]	①1 カプセル中に日局イコサペント酸エチルとして 300 mg を含有する軟カプセル 剤 ②1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 300 mg、600 mg 又は 900 mg を含有 する球形の軟カプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 5 月 11 日

[販 売 名] ①エパデール カプセル 300
 ②エパデール S300、同 S600、同 S900
[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 23 年 8 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、エパデール カプセル 300 及びエパデール S300、同 S600、同 S900 の 900 mg 1 日 2 回投与の高脂血症に対する有効性及び安全性は、既承認の用法・用量 600 mg 1 日 3 回投与と同程度であると判断する。

以上、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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
 2. 高脂血症

[用法・用量] 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
 ①イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg（2 カプセル）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。
 ②イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg 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。
 2. 高脂血症
 ①イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg（3 カプセル）を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg（2 カプセル） 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 900 mg（3 カプセル）、1 日 3 回まで増量できる。
 ②イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg 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。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①エパデール カプセル 300
②エパデール S300、同 S600、同 S900
- [一 般 名] イコサペント酸エチル
- [申 請 者 名] 持田製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 23 年 8 月 26 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1カプセル中に日局イコサペント酸エチルとして 300 mg を含有する軟カプセル剤
②1包中に日局イコサペント酸エチルとして 300 mg、600 mg 又は 900 mg を含有する球形の軟カプセル剤
- [申請時効能・効果] 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
2. 高脂血症
- [申請時用法・用量] 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
①イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg (2 カプセル) 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。
②イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg 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。
2. 高脂血症
①イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg (3 カプセル) を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg (2 カプセル) 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 900 mg (3 カプセル)、1 日 3 回まで増量できる。
②イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg 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。

(下線部今回追加)

[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

イコサペント酸（以下、「EPA」）は、n-3 系の多価不飽和脂肪酸の一種であり、持田製薬株式会社及び日本水産株式会社により開発が行われ、EPA のエチルエステルを有効成分とする軟カプセル製剤「エパデール カプセル 300」が、1990 年に「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の効能・効果で承認された。また、1994 年に「高脂血症」の効能・効果が追加承認された。その後、球形の軟カプセルを分包したエパデール S300 及び S600 が 1998 年、エパデール S900 が 2004 年にエパデール カプセル 300 と同じ効能・効果で承認された。

エパデール カプセル 300、エパデール S300、同 S600、同 S900（以下、「本剤」）の用法・用量は、いずれの効能・効果でも通常 1 回 600 mg の 1 日 3 回投与であるが、「高脂血症」における 1 日投与回数を減らすことを目的とした開発が行われ、今般、国内臨床試験の成績を基に「高脂血症」の効能・効果に「1 回 900 mg を 1 日 2 回」の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、本剤は、海外において承認申請、承認取得及び販売は行われていない（2012 年 3 月現在）

2. 非臨床に関する資料

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」は、1990 年及び 1994 年の承認時の資料として既に提出済みであることから、新たな資料は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要

本申請にあたり、資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

（1）第 I 相試験（MND2112N11 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月～ 月）

日本人健康成人男性 24 例（各群 8 例）に、本剤 1,800 mg/日を 1 日 1 回（朝）、2 回（朝・夕）又は 3 回（朝・昼・夕）、食直後に 8 日間経口投与したとき、血漿中 EPA 濃度は投与 5～6 日目に定常状態に達し、投与 8 日目（最終投与日）の本剤投与後の血漿中 EPA 濃度推移は、図 1 のとおりであった。

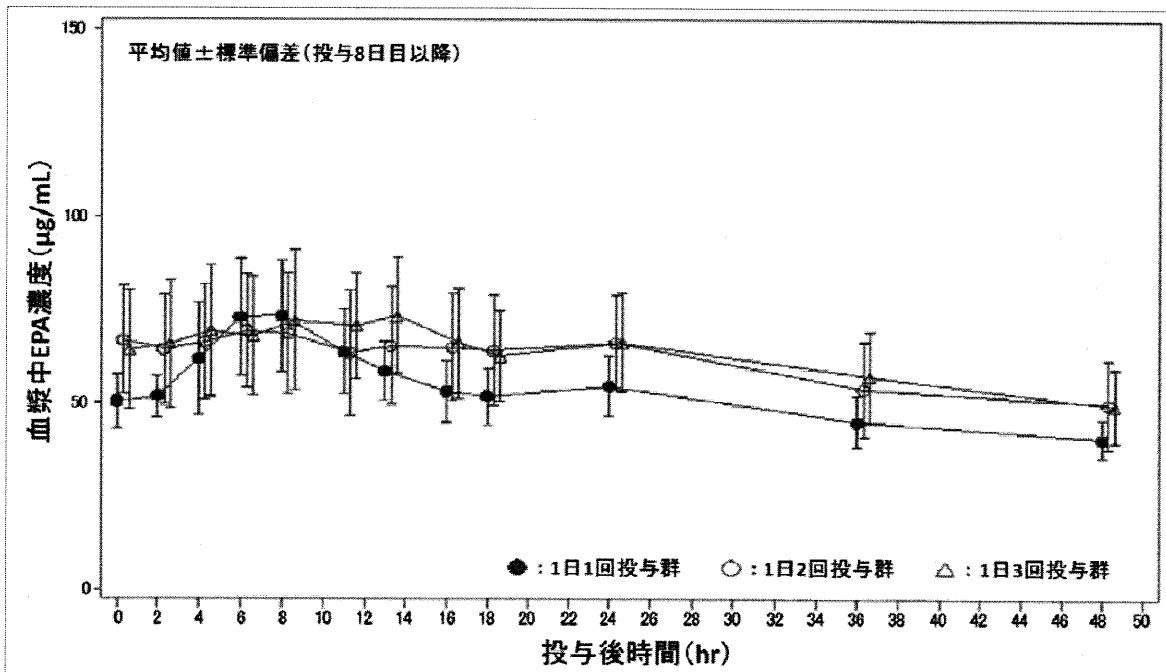


図1: 1日1回投与群、1日2回投与群、1日3回投与群の血漿中EPA濃度推移(提出資料一部改変)

1日2回投与群の血漿中EPA濃度の薬物動態パラメータ(平均値)は1日3回投与群と比較して、 $C_{ss,max}$ (定常状態における最高血漿中濃度)は0.93倍、 $C_{ss,min}$ (定常状態における最低血漿中濃度)0.99倍、 AUC_{0-24hr} (投与24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積)は0.97倍、 $t_{1/2}$ (半減期)は1.10倍であった。

<審査の概要>

本申請にあたり、申請時用法・用量である本剤900mg1日2回投与時の薬物動態が反復投与により検討されており、機構は、既承認用法・用量である本剤600mg1日3回投与とほぼ同様の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータの値であったことが確認できたと考える。以上より、薬物動態に関して更なる検討は不要と判断した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第I相試験1試験及び第III相試験1試験が提出された(薬物動態については、「3.(ii) 臨床薬理試験の概要」参照)。

(1) 第I相試験(MND2112N11試験、添付資料5.3.3.1-1、実施期間2011年11月～12月)

本剤1,800mg/日を1日1回(朝)、2回(朝・夕)又は3回(朝・昼・夕)、食直後に8日間経口反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、健康成人男性24例(各群8例)を対象とした非盲検試験が国内1施設で実施された。

有害事象は、1日1回投与群及び1日3回投与群では認められず、1日2回投与群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加が3例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサイン及

び心電図に、治験薬投与前後で特記すべき変動は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相非劣性試験 (MND2112H31 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤 1,800 mg/日の 1 日 2 回投与 (900 mg×2) について、1 日 3 回投与 (600 mg×3) を対照に有効性及び安全性を検討する目的で、血清トリグリセリド (以下、「TG」) が高値の患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 48 施設で実施された (目標症例数: 割付登録された被験者として各群 240 例、計 480 例)。

8 週間の前観察期 (-8 週～0 週) の後、本剤 1,800 mg/日が、1 日 2 回 (朝・夕) 又は 3 回 (朝・昼・夕)、食直後に 12 週間経口投与された。

主な組み入れ基準は、生活習慣の改善指導を受けており、-8、-4 及び -2 週の空腹時血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満であり、-4 及び -2 週における -8 週からの血清 TG 値の変化率が 30%未満の 20 歳以上 75 歳未満の外来患者とされた。なお、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A (以下、「HMG-CoA」) 還元酵素阻害薬以外の高脂血症治療薬及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬のうち、血清 TG 値への影響がより強いと考えられた 3 剤 (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及びロスバスタチンカルシウム) は併用禁止とされ、上記以外の HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、前観察期及び治験薬投与期に用量の変更、薬剤の追加・変更がない場合併用が可能とされた。

無作為化された 476 例 (1 日 2 回投与群 241 例、1 日 3 回投与群 235 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、441 例 (222 例、219 例) が治験を完了した。治験薬が投与された 476 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、Full Analysis Set 除外例 2 例 (除外理由: 投与後の血清 TG データがなかった)、及び Per Protocol Set (以下、「PPS」) 除外例 20 例 (除外理由: 選択基準違反又は除外基準抵触、前治療期又は治験薬投与期に「禁止する治療法」を受けた、あるいは血清 TG について、8 週以降 2 時点の平均が得られなかった) を除く 454 例 (230 例、224 例) が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治験の中止例は、35 例 (19 例、16 例) であり、中止の主な理由 (重複あり) は、被験者の都合 22 例 (14 例、8 例)、治験薬割付け後に除外基準に該当 10 例 (4 例、6 例)、有害事象の発現 7 例 (5 例、2 例) であった。また、PPS における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用例は、49 例 (26 例、23 例) であった。

有効性の主要評価項目は、血清 TG の投与前値から投与終了時の値への変化率とされ、各群の成績は表 1 のとおりであった。なお、「投与前値」は -4、-2 及び 0 週の測定値の平均値とされ、「投与終了時の値」は 10 及び 12 週後の測定値の平均値とされたが、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、最終 2 時点の間隔が 20 日間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値、治験薬投与後に 1 時点の測定値しかない場合は、その時点の測定値とされた (以下同様)。1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群の血清 TG 変化率の調整済み平均値の差の両側 95%信頼区間の上限は非劣性マージンである 10%を下回り、1 日 2 回投与群の 1 日 3 回投与群に対する非劣性が検証された。

表1：投与前後の血清 TG 値 (mg/dL) 及び変化率 (%)

	1 日 2 回投与群 (N=230)	1 日 3 回投与群 (N=224)
投与前値 (平均値±標準偏差)	256.7±78.23	249.4±67.52
投与終了時の値 (平均値±標準偏差)	219.7±69.50	220.2±76.40
変化率 (平均値±標準偏差)	-12.62±21.926	-10.65±23.893
1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群の変化率の差 ^a (調整済み平均値の差 (両側 95%信頼区間)) ^b	-1.46 (-5.60～2.67)	

a：1 日 2 回投与群－1 日 3 回投与群

b：投与群を主効果、血清 TG の投与前値を共変量とした共分散分析

有効性の副次評価項目について、1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の血清総コレステロール (以下、「TC」) の投与前値は、226.7±36.43 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 222.9±36.40 mg/dL、低比重リポタンパクコレステロール (以下、「LDL-C」) の投与前値は、143.1±33.22 及び 140.5±34.09 mg/dL、高比重リポタンパクコレステロール (以下、「HDL-C」) の投与前値は 46.4±9.94 及び 46.3±10.03 mg/dL であり、血清 TC の投与前値から投与終了時の値への変化率は-0.28±7.499 及び 0.72±8.139%、血清 LDL-C の投与前値から投与終了時の値への変化率は 2.04±11.015 及び 2.57±11.935%、血清 HDL-C の投与前値から投与終了時の値への変化率は 2.98±8.550 及び 3.29±10.003%であった。

安全性について、有害事象発現割合は、1 日 2 回投与群 57.3% (138/241 例)、1 日 3 回投与群 60.9% (143/235 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2 に示す。

表2：いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象

	1 日 2 回投与群 (N=241)	1 日 3 回投与群 (N=235)
総発現割合	57.3 (138)	60.9 (143)
鼻咽頭炎	23.7 (57)	23.8 (56)
下痢	4.6 (11)	2.1 (5)
上気道感染	3.7 (9)	4.3 (10)
頭痛	2.9 (7)	1.3 (3)
背部痛	2.1 (5)	2.6 (6)
胃腸炎	2.1 (5)	1.7 (4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.1 (5)	0.4 (1)
ALT 増加	0.8 (2)	3.4 (8)
腹部不快感	0.4 (1)	2.1 (5)

%(例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、1 日 2 回投与群で 3 例 (食道癌、胆石症、心房細動)、1 日 3 回投与群で 1 例 (第 7 脳神経麻痺) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、1 日 2 回投与群 2.1% (5/241 例)、1 日 3 回投与群

0.9% (2/235 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた事象はなかった。

<審査の概要>

(1) 有効性について

1) 第Ⅲ相非劣性試験の対象患者及び有効性の評価項目について

申請者は、臨床現場における本剤の投与対象について以下のように説明した。本剤は、血清 TC 値に比べて血清 TG 値の低下作用が強いことから、主に血清 TG 値が高値となる IIb 型及び IV 型の高脂血症の治療薬として特に有効であり、血清 TC 値の増加も著しい他の型の高脂血症に対しては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬と本剤との併用が行われている。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象に関する申請者の説明は、本邦における脂質異常症に対する治療実態を踏まえていると考えられ、国内ガイドライン（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版 日本動脈硬化学会）に記載された本剤の特性や位置付けに照らしても相違ない。一方、血清 TG 値のみを低下させることで臨床的ベネフィットが得られるか否かは現時点で不明であり、臨床的意義のある血清 TG 値の低下率についても、ベースラインの血清 TG 値及び合併症等の患者背景を考慮する必要があると考えられるため、一律に設定できるものではないと考える。しかしながら、本剤 1 日 3 回投与の実臨床における投与対象は血清 TG 値が高値の患者であること、第Ⅲ相非劣性試験が既承認の効能・効果について本剤 1 日 3 回投与を対照として本剤 1 日 2 回投与でも同様の有効性が得られることを評価する試験であることも考慮すると、第Ⅲ相非劣性試験における有効性の主要な指標として血清 TG 値を用いることは可能と考える。

以上より、用法・用量を追加するための第Ⅲ相非劣性試験の対象を血清 TG 値が高値の患者とし、国内ガイドラインの診断基準及び管理目標値のカットオフ値と同様の 150 mg/dL 以上を選択基準に設定したこと、及び血清 TG 値の変化率を有効性の主要評価項目とし、血清 TC 値、LDL-C 値及び HDL-C 値を副次評価項目としたことは、妥当と考える。

2) 非劣性限界値の妥当性について

申請者は、第Ⅲ相非劣性試験の主要評価項目において規定した、1 日 2 回投与群の 1 日 3 回投与群に対する非劣性の許容限界値（10%）の設定根拠について以下のように説明した。本剤 1 日 3 回投与の申請時に実施した、初期第Ⅱ相試験の 12 週時における本剤 1,800 mg/日（600 mg × 3）投与時と 900 mg/日（300 mg × 3）投与時の血清 TG 値の変化率の差（1,800 mg/日－900 mg/日）は-14.0%、16 週時における同変化率の差は-19.4%であり、また第Ⅲ相プラセボ比較試験の 8 週時における本剤 2,700 mg/日（900 mg × 3）投与時とプラセボ投与時との血清 TG 値の変化率の差（2,700 mg/日－プラセボ）は-19.7%であったこと等を踏まえ、12 週時における 1,800 mg/日 1 日 3 回投与時とプラセボ投与時の血清 TG 値の変化率の差の絶対値を 20%程度と推定し、その半分である 10%を非劣性限界値として設定した。

機構は、既承認時資料等にて、本剤 1,800 mg/日（600 mg × 3）投与群とプラセボ投与群の血清 TG 値に対する影響を同一試験内にて直接比較した成績が存在しないものの、既承認時資料における、初期第Ⅱ相試験（本剤 900、1,800 又は 2,700 mg/日、16 週間）及び第Ⅲ相プラセボ比較試験（プラセボ又は本剤 2,700 mg/日、8 週間）の成績を参照し、本剤 1,800 mg/日（600 mg × 3）投与時とプラセボ投与時の血清 TG 値の変化率の差の絶対値を 20%程度と推定し、その

1/2 の値を非劣性の限界値とする考え方は許容可能と考える。

3) 1 回 900 mg 1 日 2 回投与時の有効性について

機構は、第Ⅲ相非劣性試験において認められた実際の血清 TG 値の変化率（平均値）が、1 日 2 回群-12.62%、1 日 3 回群-10.65%と、試験計画時に各群において得られる成績として申請者が想定していた値-20%を絶対値として下回った理由について、説明を求めた。

申請者は、明確な理由は不明であると説明した上で、以下のように推察した。主要評価項目である血清 TG 値が比較的変動の大きな指標であることを踏まえ、第Ⅲ相非劣性試験では、治験薬投与による血清 TG 値の変化を適切に評価するために治験薬投与前の血清 TG 値の変動が小さい患者を選択するよう、血清 TG 値の-8 週の測定値から-4 週の測定値への変化率及び-8 週の測定値から-2 週の測定値への変化率がいずれも 30%未満との具体的な数値に基づく選択基準を設定したが、既承認時の臨床試験では、組み入れ時の脂質パラメータの変化率について具体的な数値の基準を設定していなかった。第Ⅲ相非劣性試験の結果について、血清 TG 値の投与開始前の変化率別に検討したところ、投与前の血清 TG の変化率が大きい集団では治験薬投与前後の血清 TG 変化率が大きい傾向がみられたため、血清 TG 値の変動に関する選択基準を厳密に設けたことが第Ⅲ相非劣性試験で血清 TG 値の変化率が想定値を下回ったことに影響した 1 つの要因として推察される。その他、既承認時の臨床試験では食事療法の方針・内容は試験期間中変更しないこととしていたのに対し、非劣性第Ⅲ相試験では試験期間中被験者への生活習慣の改善指導（運動療法も含む）は変更しないこととしており、生活習慣の改善に関する規定が既承認時の臨床試験と第Ⅲ相非劣性試験で異なっていたことも理由として推察される。

機構は、本剤 1 日 2 回投与の有効性について、以下のように考える。第Ⅲ相非劣性試験において、1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の血清 TG 値の変化率が試験計画時の想定値を下回っていた明確な理由は不明であり、第Ⅲ相非劣性試験で想定していた血清 TG 値の変化率と実際に認められた各群の血清 TG 値の変化率を踏まえると、当該試験の分析感度が保証されているとは判断し難い。しかしながら、第Ⅲ相非劣性試験における各群の血清 TG 値の変化率の絶対値は非劣性マージンの値を下回ることにはなかったこと、現時点における血清 TG 値の臨床的位置付けを踏まえると臨床的に意義のある血清 TG 値の変化率を説明することは困難であるものの 1 日 2 回投与群と 1 日 3 回投与群における主要評価項目の群間差は-1.46%と小さく、1 日 2 回投与群では 1 日 3 回投与群と同程度の変化率であると判断できること、第Ⅲ相非劣性試験の副次評価項目とされた、血清 TG 値以外の脂質パラメータである、血清 TC 値、LDL-C 値、HDL-C 値の推移についても、1 日 2 回投与群において、1 日 3 回投与群と大きく異ならないことが示されたこと等も踏まえて総合的に判断すると、申請用法・用量における、本剤の有効性は、既承認の 1 日 3 回投与と同程度に期待できると判断した。本剤の有効性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(2) 安全性について

機構は、900 mg 1 日 2 回投与における 1 日用量及び 1 回用量は、既承認用法・用量の範囲内であり、今回新たに実施された第Ⅲ相非劣性試験における 1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の有害事象発現状況に、明らかな差は認められないことから、900 mg 1 日 2 回投与における安全性に

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①エパデール カプセル 300
②エパデール S300、同 S600、同 S900
[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 23 年 8 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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。

1. 本剤 1 日 2 回投与の有効性について

第Ⅲ相非劣性試験の成績から、900 mg 1 日 2 回投与の有効性が 600 mg 1 日 3 回投与と同程度と判断できるか否かについて議論がなされた。

専門委員より、1 日投与量を同用量とした上で服薬回数を減らすのであれば、血漿中 EPA 濃度の推移、並びに有効性及び安全性が同程度であることが示される必要があるとの意見、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験の結果からは 1 日 2 回投与と 3 回投与の血漿中 EPA 濃度推移は同様と考えられるが、高脂血症患者においてはコレステロールの吸収、TG の分解、脂肪酸の吸収や小腸におけるカイロミクロンの合成は健康成人と異なっている場合が多く、EPA の薬物動態が大きく異なる可能性があるため、本剤の投与対象となる患者において 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与で本剤投与前後の血漿中 EPA 濃度には差がないと言えるのか確認すべきであるとの意見が出された。これに対し、機構は、第Ⅲ相非劣性試験における、1 日 2 回投与群及び 1 日 3 回投与群の本剤投与前の EPA 濃度は、 70.8 ± 43.69 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下、同様）（230 例）及び $67.7 \pm 39.65 \mu\text{g/mL}$ （224 例）、投与終了時の EPA 濃度は 185.8 ± 67.69 （227 例）及び $205.4 \pm 69.52 \mu\text{g/mL}$ （223 例）であり、健康成人男性と高脂血症患者で血漿中 EPA 濃度は大きく異なっていたが、第Ⅲ相非劣性試験の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与の間で本剤投与前及び投与終了時の血漿中 EPA 濃度は大きく異ならなかったと説明した。

また、専門委員より、第Ⅲ相非劣性試験の成績については、治験薬の服薬状況等において特段問題点は見当たらない中、各群における血清 TG 値の変化率の絶対値が想定を下回ったという結果を踏まえると、現在の医療環境下での本剤の有効性は申請者の想定した値とは異なる可能性も考えられるのではないかと意見、第Ⅲ相非劣性試験で各群の血清 TG 値の変化率が想定と異なったことに影響した 1 つの要因として、申請者は治験薬投与前の血清 TG 値の変動に基づく選択基準を設けたことを挙げているが、投与前の血清 TG 値のバラツキに基づき患者選択をしたことが結果のエフェクトサイズに大きな影響を及ぼす要因になるとは断定し難く、十分な説明とは言い難いものの、ベースライン時から投与終了時までの血清 TG 値の変化等を踏まえると、1 日 3 回投与と 1 日 2 回投

与の有効性が同程度であると判断できる試験成績は示されていると考えられるとの意見が出された。

以上の議論も踏まえ、900 mg 1 日 2 回投与の有効性は既承認の 600 mg 1 日 3 回投与と同程度に期待でき、高脂血症に対して 900 mg 1 日 2 回の服用方法を臨床現場に提供することは可能とした機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
2. 高脂血症
- [用法・用量] 1. 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
①イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg (2 カプセル) 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。
②イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg 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。
2. 高脂血症
①イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg (3 カプセル) を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg (2 カプセル) 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 900 mg (3 カプセル)、1 日 3 回まで増量できる。
②イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg 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。

(下線部今回追加)