

審議結果報告書

令和4年6月8日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エパデールEMカプセル2g
[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] 令和3年6月22日

[審議結果]

令和4年6月2日に開催された医薬品第一部会において、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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4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] エパデール EM カプセル 2g
[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] 令和3年6月22日
[剤形・含量] 1包中にイコサペント酸エチルを2g含有する軟カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品(5)新剤形医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高脂血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

高脂血症

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年3月14日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] エパデール EM カプセル 2g

[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] 令和3年6月22日

[剤形・含量] 1包中にイコサペント酸エチルを2g含有する軟カプセル剤

[申請時の効能・効果]

高脂血症

[申請時の用法・用量]

イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回4g、1日1回まで増量できる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、n-3系の多価不飽和脂肪酸の一種である EPA のエチルエステル体であり、本邦では、本薬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、同 S300、同 S600 及び同 S900）が、1990 年以降「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」及び「高脂血症」の効能・効果で承認されている。海外では、本剤は開発されていない。

本剤は、本薬の吸収性の向上を目的に開発された、本薬の自己乳化製剤である。20 年 から申請者により本剤の臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験成績を主要な根拠とし、「高脂血症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

以下の項においては、特に断りのない限り、エパデール カプセル 300、同 S300、同 S600 及び同 S900 を別記に示すとおり「既存品」と略語記載する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のイコサペント酸エチルは日局収載品であり、既存品の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、球形の軟カプセル剤を 1 包中に原薬として 2 g 含有する分包品である。製剤には、トコフェロール、大豆レシチン、ポリソルベート 80、ポリオキシシル 35 ヒマシ油、XXXXXXXXXX、ゼラチン、濃グリセリン、トレハロース水和物、D-ソルビトール液及び中鎖脂肪酸トリグリセリドが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、充填液調製、ゼラチン液調製、軟カプセル形成充填、乾燥、包装及び試験工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXX 工程が設定され、重要工程並びに XXXXXXXXXX 及び XXXXXX 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法は、日局「イコサペント酸エチルカプセル」によるほか、性状（外観）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	XXXXXXXXXX スケール	25℃	60%RH	アルミスティック包装 ^a	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：アルミニウム、PE 及び PET から構成されるアルミラミネートフィルム

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミスティック包装で室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、新たな資料として、心血管系への影響に関する安全性薬理試験の成績が提出され、安全性薬理試験の結果は表 2 のとおりであった。

表 2：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	イヌ（ビーグル） （雄 4 例）	血圧、心拍数、心電図（テレメトリ 一法、無麻酔下）	0 ^a 、3 g/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.1

a：蒸留水

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、安全性薬理試験において、臨床使用上問題となるような所見等は認められていないと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、本剤の有効成分は既存品と同一であり、本剤の分布、代謝、排泄については既存品の承認時に評価済みであると判断できること、並びに本剤の吸収（食事の影響）についてはヒトでの評価が実施されていることから、「非臨床薬物動態試験に関する資料」について新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、新たな資料として、製剤に安全性確認の閾値を超えて含有される類縁物質の安全性評価を目的とした、4 週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の成績が提出された。

5.1 類縁物質の試験

5.1.1 ラット 4 週間反復投与毒性試験

本薬と本薬 ARS の毒性プロファイルが比較された（表 3）。両者の毒性は同等であり、類縁物質が毒性学的に問題となる可能性は低いと申請者は判断した。

表 3：不純物の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (g/kg/日)	主な所見	無毒性量 (g/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間	0 ^a 、0.3、1、6 (本薬、本薬 ARS 共に同量投与)	本薬、本薬 ARS 共通 6：被毛の黄褐色化、肛門からの油状物質の漏出、摂餌量の低値に伴う体重増加量の低値 (雄)、摂水量の高値 (雄)、尿中タンパク質陽性、BUN 高値、白血球系パラメータの高値、AST・ALT・ALP の高値、肝臓重量の高値、膵臓のチモーゲン顆粒減少、小葉辺縁部肝細胞の微細空胞 (脂肪滴) 増加、副腎皮質束状帯の空胞減少、ハーダー腺腺房細胞の空胞の減少、鼠径部皮膚の肥厚	1.0 (本薬、本薬 ARS 共に)	4.2.3.7.6.1

a：蒸留水

5.1.2 遺伝毒性評価

本薬と本薬 ARS を用い、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施され (表 4)、いずれも陰性であった。

表 4：不純物の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-	本薬：0 ^a 、39.1~5000 本薬 ARS：0 ^a 、9.77~5000	陰性	4.2.3.7.6.2
		S9+	本薬：0 ^a 、2.44~5000 本薬 ARS：0 ^a 、2.44~5000		
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	S9- (6時間)	本薬：0 ^a 、5.17~41.4 本薬 ARS：0 ^a 、5.17~41.4	陰性	4.2.3.7.6.3
		S9+ (6時間)			
		S9- (24時間)			

a：DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤に含有される類縁物質は本薬の毒性プロファイルに影響を与えないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第 I 相単回・反復投与試験 (N12 試験) 及び長期投与試験 (H41 試験) では市販予定製剤が用いられ、第 II 相試験 (H21 試験) 及び第 III 相試験 (H31 試験) では市販予定製剤と [] のみが異なる製剤が用いられた。なお、申請者は、[] の結果等に基づき、市販予定製剤と H21 試験及び H31 試験で使用された製剤で EPA の PK に差異が認められる可能性は低いと考える旨説明している。

EPA の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は 5 µg/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験 (N12 試験、CTD 5.3.1.2.2、実施期間20■■年■■月～■■月)

日本人健康成人を対象に、本剤 0.5、1、2 又は 4 g を空腹時又は朝食直後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：13～16 日間)。本剤を空腹時又は朝食直後に単回経口投与したときの EPA の PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：本剤を単回経口投与したときの EPA の PK パラメータ

投与量 (g)	投与条件	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.5	空腹時	8	13.89±4.74	5.50	377.25±130.42	27.96±11.92
	朝食直後	8	21.72±5.58	3.00	669.50±298.95	29.27±15.48
1	空腹時	8	25.88±7.82	5.00	716.09±417.58	23.62±14.88
	朝食直後	8	48.08±18.05	3.00	1721.11±493.53	44.57±17.27
2	空腹時	8	66.32±22.54	5.00	1773.74±488.34	38.07±18.01
	朝食直後	8	94.45±33.47	3.00	2587.56±826.93	40.29±18.07
4	空腹時	8	137.79±51.65	5.00	3325.33±836.20	39.32±12.33
	朝食直後	7	208.84±44.36	5.00	4274.67±1078.51	33.93±9.47

a：中央値

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 反復投与試験 (N12 試験、CTD 5.3.1.2.2、実施期間20■■年■■月～■■月)

日本人健康成人に、本剤 0.5、1、2 若しくは 4 g を朝食直後に 1 日 1 回 11 日間反復経口投与、又は既存品 0.9 g を朝夕食直後に 1 日 2 回 11 日間反復経口投与したときの EPA の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：本剤又は既存品を反復経口投与したときの EPA の PK パラメータ

	投与量 (g/日)	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤	0.5	1	8	26.71±7.24	4.50	331.31±75.45	—
		11	7	66.61±19.20	3.00	1059.38±361.31	33.37±12.28
	1	1	8	68.15±30.62	5.00	732.75±252.65	—
		11	8	153.66±42.33	4.50	2276.64±585.38	36.30±7.94
	2	1	8	146.24±61.54	3.50	1076.28±201.82	—
		11	7	239.93±60.57	3.00	3409.86±629.05	44.87±9.12
	4	1	8	324.39±213.68	4.00	2428.12±1238.90	—
		11	8	450.89±145.83	4.50	5707.02±1552.23	53.83±10.34
既存品	1.8	1	8	34.01±9.59	11.50	462.49±129.56	—
		11	8	139.56±16.84	5.00	2536.38±216.87	48.92±9.44

a：中央値

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 前期第Ⅱ相試験 (H21 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月)

TG が高値の日本人患者に、本剤 1、2 又は 4 g を朝食直後に 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの EPA の血漿中トラフ濃度は表 7 のとおりであった。

表 7：本剤を反復経口投与したときの EPA の血漿中トラフ濃度

投与量 (g)	測定時点 (週目)	例数	血漿中 EPA 濃度 (µg/mL)
1	投与前	22	68.9±44.3
	1	22	137.6±56.2
	2	22	156.4±63.6
	4	22	150.0±53.0
	12	20	157.6±45.4
2	投与前	21	62.0±38.8
	1	21	178.7±67.4
	2	21	208.1±67.7
	4	21	217.5±60.8
	12	21	222.4±85.8
4	投与前	21	80.3±49.4
	1	21	294.8±73.3
	2	21	305.0±76.5
	4	20	310.7±63.4
	12	21	310.8±90.7

6.2.2.2 第Ⅲ相試験 (H31 試験、CTD 5.3.5.1.2、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月)

TG が高値の日本人患者に、本剤 2 若しくは 4 g を朝食直後に 1 日 1 回 12 週間反復経口投与、又は既存品 0.9 g を朝夕食直後に 1 日 2 回若しくは毎食直後に 1 日 3 回 12 週間反復経口投与したときの EPA の血漿中トラフ濃度は表 8 のとおりであった。

表 8：本剤又は既存品を反復経口投与したときの EPA の血漿中トラフ濃度

	投与量 (g/日)	測定時点 (週目)	例数	血漿中 EPA 濃度 (µg/mL)
本剤	2	投与前	145	59.2±34.7
		2	145	193.1±72.9
		4	145	185.1±65.4
		8	143	177.4±56.2
		12	143	182.3±57.2
	4	投与前	144	61.2±39.5
		2	144	274.5±86.7
		4	142	260.9±74.3
		8	139	256.7±74.9
		12	136	259.0±82.8
既存品	1.8	投与前	145	61.1±35.7
		2	144	192.8±63.1
		4	144	181.3±55.7
		8	143	174.1±52.7
		12	143	180.3±56.9
	2.7	投与前	145	67.4±40.3
		2	145	246.5±90.5
		4	143	233.9±88.0
		8	140	221.5±79.0
		12	140	227.6±83.6

6.2.2.3 長期投与試験 (H41 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月)

TG が高値の日本人患者に、本剤 2 又は 4 g を朝食直後に 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したときの EPA の血漿中トラフ濃度は表 9 のとおりであった。

表 9：本剤を反復経口投与したときの EPA の血漿中トラフ濃度

投与量 (g)	測定時点 (週目)	例数	血漿中 EPA 濃度 (µg/mL)
2	投与前	60	66.4±53.8
	4	60	201.2±65.1
	8	57	204.9±54.6
	12	57	188.5±53.9
	52	54	200.5±54.7
4	投与前	61	68.0±40.3
	4	60	312.7±90.5
	8	59	299.6±82.3
	12	59	304.8±101.7
	52	54	308.6±98.6

6.2.3 薬物相互作用の検討 (Drugs R D 2014; 14: 159-64、Clin Drug Investig 2014; 34: 449-56、Clin Pharmacol Drug Dev 2015; 4: 143-8、Clin Drug Investig 2015; 35: 45-51)

本薬を有効成分とする本剤とは異なる海外製剤 (販売名 VASCEPA) を用いて、オメプラゾール、ワルファリン、ロシグリタゾン及びアトルバスタチンの PK に対する本薬の影響を検討した結果、いずれの薬剤の PK に対しても本薬は影響しないと報告されている。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。本剤は既存品と同程度の曝露量が 1 日 1 回投与で得られることを目指して開発されたものであり、反復投与試験 (N12 試験) において、本剤 2 g の 1 日 1 回投与と既存品 0.9 g の 1 日 2 回投与で EPA の PK パラメータ (C_{max} 、 AUC_{0-24h}) が同等又はそれ以上であったこと (表 6) 等を踏まえると、PK の観点から、本剤の申請用法・用量は適切と考える。

機構は、申請者の説明、並びに第Ⅲ相試験 (H31 試験) において、本剤 2 g の 1 日 1 回投与と既存品 0.9 g の 1 日 2 回投与、及び本剤 4 g の 1 日 1 回投与と既存品 0.9 g の 1 日 3 回投与で血漿中の EPA 濃度 (表 8) が同様と判断できること等から、PK の観点からは、本剤の申請用法・用量は妥当と判断する。

6.R.2 食事の影響について

申請者は、食事の影響について、以下のように説明した。日本人健康成人を対象とした N11 試験 (「7.1.1 単回投与試験」の項参照) 及び N12 試験においてそれぞれ既存品及び本剤を投与したときの EPA の PK を比較した結果、空腹時 C_{max} /朝食直後 C_{max} 及び空腹時 AUC_{0-72h} /朝食直後 AUC_{0-72h} は既存品と比較して本剤で高値を示したことから (表 10)、本剤は既存品と比較して食事の影響を受けにくいと考える。

表 10：既存品又は本剤を単回経口投与したときの EPA の PK パラメータ

	N11 試験		N12 試験	
	既存品		本剤	
本薬の投与量 (g/日)	1.8	3.6	2	4
EPA の空腹時 C_{max} /朝食直後 C_{max}	0.15	0.07	0.70	0.66
EPA の空腹時 AUC_{0-72h} /朝食直後 AUC_{0-72h}	0.15	0.10	0.72	0.74

しかしながら、本剤の有効性及び安全性を検討した第Ⅱ相試験（H21 試験）、第Ⅲ相試験（H31 試験）及び長期投与試験（H41 試験）では、いずれも本剤を食直後投与で実施したことから、本剤の申請用法・用法における投与タイミングは既存品と同様に食直後とした。

機構は、申請者の説明及び本剤においても食直後投与と比較して空腹時投与で曝露量が低下する傾向が示されたことを踏まえると、用法・用量における本剤の投与タイミングを食直後とすることは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 11 に示す 5 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

以下の項において、本剤及び既存品の用量には本薬の用量を記載し、用量群には本薬の 1 日投与量を記載する。

表 11：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	N11 試験	I	健康成人	36 例	本剤（旧処方製剤）又は既存品を 1.8 又は 3.6 g、朝空腹時又は朝食直後に単回経口投与	安全性 PK
		N12 試験			72 例	単回投与： 本剤 0.5、1、2 又は 4 g を朝空腹時又は朝食直後に単回経口投与 反復投与： 本剤 0.5、1、2、4 g を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間反復経口投与、又は既存品を 1 回あたり 0.9 g、1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間反復経口投与	
		H21 試験	II	TG が高値の患者 ^a	85 例	プラセボ、本剤 1、2 又は 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与	有効性 安全性 用量反応性
		H31 試験	III		580 例	本剤群： 本剤 2 又は 4 g を 1 日 1 回、朝食直後に 12 週間経口投与 既存品群： 既存品を 1 回あたり 0.9 g、1 日 2 回朝夕食直後又は 3 回毎食直後に 12 週間経口投与	有効性 安全性
		H41 試験	III		122 例	本剤 2 又は 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与	

a：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満で、生活習慣の改善指導を受けている患者

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 単回投与試験（N11 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間20██年██月～██月）

日本人健康成人を対象に、本剤の旧処方製剤の PK 及び安全性に及ぼす食事の影響を検討することを目的として、本剤（旧処方）又は既存品を 1.8 又は 3.6 g、朝空腹時又は朝食直後に単回経口投与する無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された [目標症例数 36 例（1.8 g 投与例：24 例、3.6 g 投与例：12 例）、休薬期間：13～16 日]。なお、被験者毎に、第Ⅰ期及びⅡ期に製剤（本剤（旧処方）又は既存品）及び投与タイミング（朝空腹時又は朝食直後）の組み合わせが割り当てられ、第Ⅰ期及びⅡ期にそれぞれ 1 回ずつ治験薬が投与された。

無作為化された 36 例（1.8 g 投与例：24 例、3.6 g 投与例：12 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 12：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤（旧処方）				既存品			
	1.8 g		3.6 g		1.8 g		3.6 g	
	空腹時 (12 例) ^b	食直後 (12 例) ^b	空腹時 (6 例) ^b	食直後 (6 例) ^b	空腹時 (12 例) ^b	食直後 (12 例) ^b	空腹時 (6 例) ^b	食直後 (6 例) ^b
全有害事象	8.3 (1)	16.7 (2)	16.7 (1)	33.3 (2)	8.3 (1)	16.7 (2)	16.7 (1)	16.7 (1)
主な事象 ^a								
血中尿酸増加	8.3 (1)	8.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
血中 CPK 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
血中ビリルビン増加	8.3 (1)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（第 I 期及び II 期の延べ例数）

a：いずれかの用量群で延べ 2 例以上に認められた有害事象

b：第 I 期及び II 期の延べ投与例数

7.1.2 単回・反復投与試験（N12 試験、CTD 5.3.1.2.2、実施期間 20 年 月 月）

日本人健康成人を対象に、本剤の PK 及び安全性に及ぼす食事の影響を検討することを目的として、単回投与パートでは、本剤 0.5、1、2 又は 4 g を朝空腹時又は朝食直後に単回経口投与し（休薬期間：13～16 日）、反復投与パートでは、本剤 0.5、1、2 若しくは 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間反復経口投与、又は既存品を 1 回あたり 0.9 g、1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間反復経口投与する無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された [目標症例数 72 例（単回投与パート：各用量 8 例、反復投与パート：各用量 8 例）]。なお、単回投与パートでは、第 I 期及び II 期（朝空腹時又は朝食直後）に 1 回ずつ治験薬が投与された。

無作為化された 72 例（単回投与パート：32 例、反復投与パート：40 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例 [単回投与パート：2 例（本剤 0.5 g 群及び 4 g 群各 1 例¹⁾）、反復投与パート：2 例（本剤 0.5 g 群及び 2 g 群各 1 例）] であり、いずれも中止理由は有害事象であった。

単回投与パートにおける有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 0.5 g 群空腹時投与で 1 例（尿管結石）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 4 g 群空腹時投与で 1 例（血管穿刺部位疼痛）に認められた。

¹⁾ 本剤 0.5 g 群の 1 例は第 II 期（空腹時）投与後、4 g 群の 1 例は第 I 期（空腹時）投与後の休薬期に中止された。

表 13：単回投与パートにおける有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤							
	0.5 g 群		1 g 群		2 g 群		4 g 群	
	空腹時 (8 例)	食直後 (8 例)	空腹時 (8 例)	食直後 (8 例)	空腹時 (8 例)	食直後 (8 例)	空腹時 (8 例)	食直後 (7 例)
全有害事象	12.5 (1)	25.0 (2)	37.5 (3)	12.5 (1)	37.5 (3)	25.0 (2)	25.0 (2)	14.3 (1)
主な事象 ^a								
頭痛	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	25.0 (2)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
血管穿刺部位内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

a：いずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象

反復投与パートにおける有害事象の発現状況は、表 14 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5 g 群及び 2 g 群で各 1 例（蕁麻疹及び頭痛・動悸・ほてり・口渇・四肢痛・上腹部痛・下痢・冷汗）に認められた。

表 14：反復投与パートにおける有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤				既存品
	0.5 g 群 (8 例)	1 g 群 (8 例)	2 g 群 (8 例)	4 g 群 (8 例)	1.8 g 群 (8 例)
全有害事象	37.5 (3)	50.0 (4)	62.5 (5)	62.5 (5)	50.0 (4)
主な事象 ^a					
血管穿刺部位内出血	0 (0)	25.0 (2)	12.5 (1)	37.5 (3)	25.0 (2)
下痢	0 (0)	12.5 (1)	25.0 (2)	0 (0)	12.5 (1)

%（例数）

a：いずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 前期第Ⅱ相試験（H21 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月）

TG が高値の日本人患者を対象に、本剤の有効性及び安全性並びに用量反応性を検討することを目的とする無作為化二重盲検比較試験が国内 10 施設で実施された [目標症例数 80 例（各群 20 例）]。

本試験は、8 週間の前観察期、12 週間の投与期及び 2 週間の後観察期から構成された。被験者は投与期開始時に、投与前²⁾ の血清 TG 値（250 mg/dL 未満、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満、350 mg/dL 以上）を因子としてプラセボ群、本剤 1 g 群、2 g 群又は 4 g 群に動的割付された。投与期において、治験薬は 1 日 1 回朝食直後に経口投与することとされた。前観察期 4 週前から投与期まで脂質異常症に対する治療薬³⁾ の投与は禁止されたが、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン及びフルバスタチンナトリウムは、前観察期及び投与期に薬剤の種類及び 1 日あたりの用量に変更がない場合、投与が許容された。また、PCSK9 阻害薬を使用したことがある患者は除外された。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 75 歳未満の TG が高値の患者とされた。

- ・ 投与 8 週前（前観察期開始時）、4 週前及び 2 週前の空腹時血清 TG 値がいずれも 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満
- ・ 投与 8 週前（前観察期開始時）及び 4 週前、4 週前及び 2 週前の空腹時血清 TG 値の差が、それぞれ高い方の値の 40% 以内及び 30% 以内

²⁾ 投与 4 週前及び 2 週前の測定値の平均値

³⁾ 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水和物、ロスバスタチンカルシウム、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、多価不飽和脂肪酸等

- ・ 投与 4 週前及び 2 週前の空腹時血清 LDL-C 値の差が、高い方の値の 25% 以内

無作為化された 85 例（プラセボ群 21 例、本剤 1 g 群 22 例、2 g 群 21 例、4 g 群 21 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 1 例（本剤 1 g 群）であり、中止理由は有害事象であった。

有効性について、主要評価項目は投与期終了時⁴⁾の血清 TG のベースライン⁵⁾からの変化率とされた。結果は表 15 のとおりであった。

表 15：投与期終了時の血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ群 (21 例)	本剤 1 g 群 (22 例)	本剤 2 g 群 (21 例)	本剤 4 g 群 (21 例)
ベースライン (mg/dL) ^a	258.5±61.3	248.8±56.1	256.3±76.8	273.0±94.5
投与期終了時 (mg/dL) ^a	237.4±66.1	242.1±85.9	204.8±71.1	185.7±59.9
変化率 (%) ^a	-5.59±27.02	-3.10±22.25	-18.70±20.56	-29.10±20.07
変化率のプラセボ群との差 (%) (調整平均値 [両側 95%CI] ^b)	-	1.70 [-11.65, 15.05]	-13.29 [-26.78, 0.20]	-22.33 [-35.85, -8.80]

a：平均値±標準偏差

b：投与群を説明変数、血清 TG のベースライン値を共変量とした共分散分析

また、副次評価項目とされた、投与期終了時⁴⁾の血清 TC、LDL-C（直接法）、HDL-C 及び non HDL-C のベースライン⁵⁾からの変化率の結果は、表 16 のとおりであった。

表 16：投与期終了時の血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

		プラセボ群 (21 例)	本剤 1 g 群 (22 例)	本剤 2 g 群 (21 例)	本剤 4 g 群 (21 例)
TC	ベースライン (mg/dL)	229.0±29.6	233.0±38.5	233.2±33.5	238.2±36.4
	投与期終了時 (mg/dL)	237.3±34.6	234.8±33.9	229.6±34.3	226.7±41.6
	変化率 (%)	3.72±7.40	1.49±8.61	-1.44±5.18	-4.68±11.93
LDL-C	ベースライン (mg/dL)	140.1±29.4	147.0±34.3	146.8±26.7	149.1±34.6
	投与期終了時 (mg/dL)	144.5±31.6	146.5±32.0	146.7±27.0	145.3±37.1
	変化率 (%)	3.29±8.32	0.48±10.26	0.08±6.33	-1.84±20.14
HDL-C	ベースライン (mg/dL)	50.9±13.4	47.9±10.2	44.5±8.2	46.1±12.5
	投与期終了時 (mg/dL)	53.6±15.0	48.6±10.1	45.4±8.7	46.3±11.9
	変化率 (%)	5.21±7.47	2.11±10.61	2.30±7.50	0.86±8.48
non HDL-C	ベースライン (mg/dL)	178.1±29.0	185.1±34.0	188.7±30.9	192.0±33.7
	投与期終了時 (mg/dL)	183.7±30.4	186.2±31.3	184.2±30.9	180.4±39.8
	変化率 (%)	3.56±9.75	1.38±9.61	-2.21±6.67	-5.99±16.00

平均値±標準偏差

安全性について、投与期以降における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであった。

⁴⁾ 投与 10 及び 12 週の平均値。中止例では評価可能な最終 2 時点の測定値（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当該測定値）を用いた。

⁵⁾ 投与 4 週前、2 週前及び投与期開始時の平均値

表 17：投与期以降における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (21 例)	本剤 1 g 群 (22 例)	本剤 2 g 群 (21 例)	本剤 4 g 群 (21 例)
全有害事象	42.9 (9)	40.9 (9)	42.9 (9)	47.6 (10)
主な事象 ^a				
鼻咽喉頭炎	19.0 (4)	13.6 (3)	9.5 (2)	23.8 (5)
頭痛	0 (0)	4.5 (1)	9.5 (2)	0 (0)
上気道感染	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)

% (例数)

a: いずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 1 g 群で 1 例（糖尿病）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 第Ⅲ相試験（H31 試験、CTD 5.3.5.1.2、実施期間20██年██月～20██年██月）

TG が高値の日本人患者を対象に、本剤 2 g の既存品 1.8 g に対する非劣性、本剤 4 g の 2 g に対する優越性、及び安全性を検討することを目的とする無作為化二重盲検比較試験が国内 57 施設で実施された [目標症例数 580 例⁶⁾ (各群 145 例)]。

本試験の構成、併用薬の規定、主な選択基準は、H21 試験と同様とされた（「7.2.1 前期第Ⅱ相試験」の項参照）。被験者は投与期開始時に、投与前²⁾の血清 TG 値 (250 mg/dL 未満、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満、350 mg/dL 以上) を因子として本剤 2 g 群、4 g 群、既存品 1.8 g 群又は 2.7 g 群に動的割付された。投与期における用法・用量は、本剤群では、本剤 2 又は 4 g を 1 日 1 回朝食直後に経口投与、既存品群では既存品を 1 回あたり 0.9 g、1 日 2 回朝夕食直後又は 1 日 3 回毎食直後に経口投与することとされた。

無作為化された 580 例（各群 145 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 19 例（本剤 2 g 群 2 例、4 g 群 10 例、既存品 1.8 g 群 2 例、2.7 g 群 5 例、以下、同順）であり、主な中止理由は、被験者都合 9 例（2 例、5 例、1 例、1 例）及び有害事象 7 例（0 例、3 例、1 例、3 例）であった。

有効性について、主要評価項目は投与期終了時⁴⁾の血清 TG のベースライン⁵⁾からの変化率とされた。結果は表 18 のとおりであり、本剤 2 g 群と既存品 1.8 g 群の変化率の差の両側 95%CI の上限値は事前に定めた非劣性限界値 (7%⁷⁾) を下回っており、本剤 2 g 群の既存品 1.8 g 群に対する非劣性が示された。また、本剤 4 g 群の 2 g 群に対する優越性が示された。

⁶⁾ 血清 TG 変化率について、本剤 2 g 群と既存品 1.8 g 群の差を 6%、本剤 4 g 群と 2 g 群の差を 10%、共通の標準偏差を 25% と仮定し、非劣性限界値を 7%、有意水準を両側 0.05 とすると、本剤 2 g 群の既存品 1.8 g 群に対する非劣性及び本剤 4 g 群の 2 g 群に対する優越性を同時に示すための検出力を 90% とするために必要な症例数は各群 138 例であった。脱落を考慮し、目標症例数は各群 145 例とされた。なお、既存品 2.7 g 群の目標症例数は、本剤 4 g 群との比較のため、他の群と同数の 145 例とされた。

⁷⁾ 本薬製剤に関する既存の臨床試験成績から、既存品 1.8 g 群のプラセボ群との血清 TG 変化率の差は-16.0%と推定されたことから、この差の絶対値の 1/2 である 8.0%を下回る値として、7%と設定された。

表 18：投与期終了時の血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）

	本剤		既存品	
	2 g 群 (145 例)	4 g 群 (145 例)	1.8 g 群 (145 例)	2.7 g 群 (145 例)
ベースライン (mg/dL) ^a	257.3±71.7	252.5±72.4	252.3±68.1	251.1±65.2
投与期終了時 (mg/dL) ^a	227.9±76.3	209.9±68.6	225.2±73.4	226.6±82.2
変化率 (%) ^a	-10.09±22.34	-15.51±20.60	-9.30±24.70	-8.80±28.19
変化率の差 (%)				
本剤 2 g 群と既存品 1.8 g 群の差 (調整平均値 [両側 95%CI] ^b)	-0.42 [-5.76, 4.91]		-	
本剤 4 g 群と 2 g 群の差 (調整平均値 [両側 95%CI] ^b) p 値 ^b	-	-5.74 [-10.59, -0.89] p=0.021		

a：平均値±標準偏差

b：投与群を説明変数、血清 TG のベースライン値を共変量とした共分散分析

検定の多重性を調整するため、初めに本剤 2 g 群の既存品 1.8g 群に対する非劣性を評価し、非劣性が検証された場合は、次に本剤 4 g 群の 2 g 群に対する優越性を評価することとされた。

また、副次評価項目とされた、投与期終了時⁴⁾の血清 TC、LDL-C（直接法）、HDL-C 及び non HDL-C のベースライン⁵⁾からの変化率の結果は表 19 のとおりであった。

表 19：投与期終了時の血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

		本剤		既存品	
		2 g 群 (145 例)	4 g 群 (145 例)	1.8 g 群 (145 例)	2.7 g 群 (145 例)
TC	ベースライン (mg/dL)	238.9±37.4	239.5±33.9	240.2±38.2	240.3±35.3
	投与期終了時 (mg/dL)	227.7±33.5	221.8±33.9	229.4±35.7	226.3±34.8
	変化率 (%)	-4.32±6.93	-7.22±7.70	-4.19±6.91	-5.64±7.11
LDL-C	ベースライン (mg/dL)	148.8±34.7	150.0±32.3	150.6±34.2	150.6±30.9
	投与期終了時 (mg/dL)	142.7±30.6	139.9±31.0	144.5±31.5	141.5±30.7
	変化率 (%)	-3.22±11.11	-6.23±11.25	-3.37±10.57	-5.54±11.23
HDL-C	ベースライン (mg/dL)	46.8±9.7	48.5±8.7	48.0±9.6	47.7±10.4
	投与期終了時 (mg/dL)	45.5±9.7	45.5±9.2	46.3±10.3	45.0±9.9
	変化率 (%)	-2.56±8.37	-6.11±8.65	-3.69±8.41	-5.45±7.63
non HDL-C	ベースライン (mg/dL)	192.1±36.0	191.0±31.9	192.1±37.1	192.6±32.7
	投与期終了時 (mg/dL)	182.2±32.7	176.2±31.1	183.1±34.6	181.3±32.1
	変化率 (%)	-4.69±8.75	-7.39±9.31	-4.25±8.32	-5.60±8.27

平均値±標準偏差

安全性について、投与期以降における有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20：投与期以降における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤		既存品	
	2 g 群 (145 例)	4 g 群 (145 例)	1.8 g 群 (145 例)	2.7 g 群 (145 例)
全有害事象	37.9 (55)	33.8 (49)	42.8 (62)	43.4 (63)
主な事象 ^a				
上咽頭炎	15.2 (22)	6.2 (9)	14.5 (21)	8.3 (12)
背部痛	0.7 (1)	2.8 (4)	0 (0)	3.4 (5)
下痢	0.7 (1)	2.8 (4)	0.7 (1)	2.8 (4)
湿疹	0 (0)	2.1 (3)	0.7 (1)	0.7 (1)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	2.1 (3)	0.7 (1)	0 (0)
挫傷	2.1 (3)	0.7 (1)	0.7 (1)	1.4 (2)
齲歯	0.7 (1)	0.7 (1)	0.7 (1)	2.1 (3)
上気道感染	0.7 (1)	0.7 (1)	2.8 (4)	0.7 (1)
頭痛	0 (0)	0.7 (1)	2.1 (3)	1.4 (2)
アレルギー性鼻炎	0.7 (1)	0 (0)	1.4 (2)	2.8 (4)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	2.8 (4)

% (例数)

a：いずれかの用量群で2%以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 4 g 群で 2 例（穿孔性虫垂炎、憩室穿孔）、既存品 1.8 g 群で 1 例（結腸癌）及び既存品 2.7 g 群で 1 例（腎癌）に認められ、このうち本剤 4 g 群の憩室穿孔は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 4 g 群で 3 例（鼻出血、穿孔性虫垂炎、憩室穿孔）、既存品 1.8 g 群で 1 例（発疹・口腔粘膜剥脱）、既存品 2.7 g 群で 3 例（外傷性難聴、糖尿病、腎癌）に認められ、本剤 4 g 群の鼻出血及び憩室穿孔、既存品 1.8 g 群の発疹・口腔粘膜剥脱は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 長期投与試験（H41 試験、CTD 5.3.5.2.2、実施期間20██年██月～20██年██月）

TG が高値の日本人患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とする無作為化非盲検試験が国内 20 施設で実施された〔目標症例数 120 例（各群 60 例）〕。

本試験は、4 週間の前観察期、52 週間の投与期及び 2 週間の後観察期から構成された。被験者は投与期開始時に、投与前²⁾の血清 TG 値（250 mg/dL 未満、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満、350 mg/dL 以上）及び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水和物又はロスバスタチンカルシウムの併用の有無を因子として本剤 2 g 群又は 4 g 群に動的割付された。投与期において、治験薬は 1 日 1 回朝食直後（朝食直後に投与できなかった場合は、昼食直後又は夕食直後）に経口投与することとされた。前観察期 4 週前から投与期まで HMG-CoA 還元酵素阻害薬を除く脂質異常症に対する治療薬⁸⁾の投与は禁止され、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、薬剤の種類及び 1 日あたりの用量に変更がない場合、投与が許容された。また、PCSK9 阻害薬を使用したことがある患者は除外された。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 75 歳未満で TG が高値の患者とされた。

- ・ 投与 4 週前及び 2 週前の空腹時血清 TG 値がいずれも 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満

無作為化された 122 例（各群 61 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験薬投与後の血清 TG データが得られなかった 1 例（本剤 2 g 群）を除く 121 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 11 例（本剤 2 g 群 6 例、4 g 群 5 例、以下、同

⁸⁾ 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、多価不飽和脂肪酸等

順)であり、中止理由は、被験者都合5例(4例、1例)、有害事象3例(2例、1例)、併用禁止薬2例(0例、2例)及び生活習慣の改善指導1例(0例、1例)であった。

有効性について、血清TG、TC、LDL-C(直接法)、HDL-C及びnon HDL-Cの投与終了時⁹⁾におけるベースライン⁵⁾からの変化率の結果は表21のとおりであった。また、血清TG値の推移は図1のとおりであった。

表21：投与終了時の血清TG、TC、LDL-C、HDL-C及びnon HDL-Cのベースラインからの変化率(FAS)

		本剤2g群 (60例)	本剤4g群 (61例)
TG	ベースライン (mg/dL)	280.6±71.4	281.1±71.8
	投与終了時 (mg/dL)	226.2±92.6	225.7±81.2
	変化率 (%)	-17.54±34.90	-17.30±29.01
TC	ベースライン (mg/dL)	223.9±37.1	230.2±38.5
	投与終了時 (mg/dL)	216.3±41.1	219.0±41.4
	変化率 (%)	-3.36±9.78	-4.75±9.90
LDL-C	ベースライン (mg/dL)	136.4±35.7	141.8±32.4
	投与終了時 (mg/dL)	131.1±37.5	131.9±35.9
	変化率 (%)	-3.68±15.25	-6.84±14.58
HDL-C	ベースライン (mg/dL)	45.4±9.4	45.8±8.4
	投与終了時 (mg/dL)	46.5±10.6	44.7±8.9
	変化率 (%)	2.70±14.02	-2.26±10.20
non HDL-C	ベースライン (mg/dL)	178.4±34.2	184.5±35.5
	投与終了時 (mg/dL)	169.9±40.6	174.3±39.2
	変化率 (%)	-5.18±12.25	-5.37±12.86

平均値±標準偏差

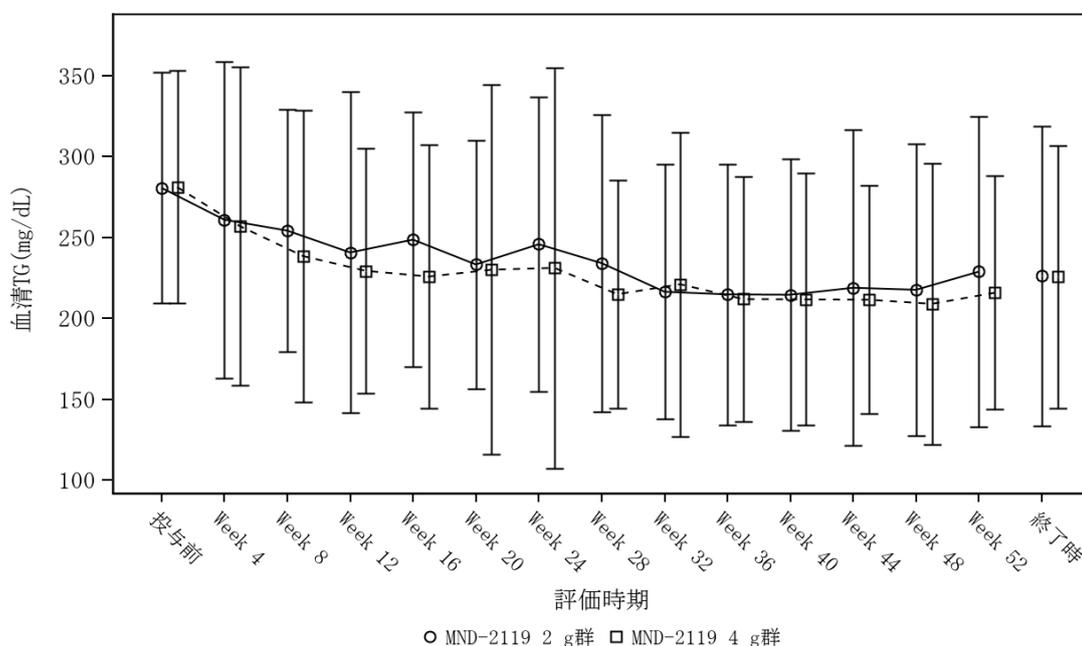


図1：血清TG値の推移 (FAS)
(平均値±標準偏差、MND-2119：本剤)

⁹⁾ 投与52週時又は最終評価時

安全性について、投与期以降における有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22：投与期以降における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 2 g 群 (61 例)	本剤 4 g 群 (61 例)
全有害事象	70.5 (43)	62.3 (38)
主な事象 ^a		
背部痛	8.2 (5)	3.3 (2)
関節痛	3.3 (2)	6.6 (4)
下痢	4.9 (3)	3.3 (2)
椎間板突出	3.3 (2)	4.9 (3)
上咽頭炎	4.9 (3)	1.6 (1)
間接周囲炎	4.9 (3)	1.6 (1)
上気道の炎症	4.9 (3)	1.6 (1)
齲歯	1.6 (1)	4.9 (3)
接触皮膚炎	3.3 (2)	3.3 (2)
湿疹	3.3 (2)	3.3 (2)
脂肪肝	3.3 (2)	3.3 (2)
便秘	4.9 (3)	0 (0)
血中 CPK 増加	3.3 (2)	1.6 (1)
胃食道逆流性疾患	3.3 (2)	1.6 (1)
大腸ポリープ	3.3 (2)	1.6 (1)
慢性胃炎	1.6 (1)	3.3 (2)
浮動性めまい	1.6 (1)	3.3 (2)
胃腸炎	1.6 (1)	3.3 (2)
外耳炎	1.6 (1)	3.3 (2)
咽頭炎	1.6 (1)	3.3 (2)
軟便	1.6 (1)	3.3 (2)
腹部膨満	3.3 (2)	0 (0)
感覚鈍麻	3.3 (2)	0 (0)
腰部脊柱管狭窄症	3.3 (2)	0 (0)
頸部痛	3.3 (2)	0 (0)
口内炎	3.3 (2)	0 (0)
弾発指	3.3 (2)	0 (0)
痔出血	3.3 (2)	0 (0)
心房細動	0 (0)	3.3 (2)
憩室炎	0 (0)	3.3 (2)
靭帯捻挫	0 (0)	3.3 (2)
尿管結石症	0 (0)	3.3 (2)

% (例数)

a：いずれかの用量群で 2 例以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2 g 群で 1 例（前立腺癌）、4 g 群で 4 例（心房細動、尿管結石症、頸動脈血栓症、憩室炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 2 g 群で 2 例（血中 CPK 増加、胃腸障害）、4 g 群で 1 例（肝酵素上昇）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、脂質異常症の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。既存品は1日に複数回の投与が必要であり、それが服薬アドヒアランスに影響する可能性があること、本薬と併用されることが多い HMG-CoA 還元酵素阻害薬の主な用法・用量は1日1回であること等から、1日1回投与が可能な本薬の用法・用量にアンメットニーズがあると推測した。本剤は、本薬の吸収性の向上を目的とした製剤であり、1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が得られる製剤として開発され、意図した有効性及び安全性が確認された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。したがって、臨床的位置付けは基本的に既存品と同等であると考えるが、既存品で服薬アドヒアランスが悪い患者や1日1回の製剤を希望する患者では、本剤の投与がより望ましいと考える。一方で、本剤の粒子径（直径約6mm）は既存品の一つであるエパデール S（直径約4mm）と比較して大きいと、粒子径の小さい製剤を希望する患者や、併用薬の投与タイミングとの関係等で本薬も1日2回又は1日3回での投与が適当と判断される患者には、本剤よりも既存品の使用が選択される可能性がある。

機構は、提出された臨床試験の成績を踏まえると、本剤は1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が期待できる薬剤であると判断でき、TG が高値を示す脂質異常症患者における本薬投与の選択肢を増やす薬剤として本剤を臨床現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 有効性について

機構は、有効性の主要評価項目とされた血清 TG 値のベースラインからの低下率について、第Ⅲ相試験（H31 試験）の本剤 2g 群及び 4g 群における低下率（それぞれ 10.09%（平均値、以下同様）及び 15.51%）は第Ⅱ相試験（H21 試験）の同群（18.70%及び 29.10%）と比べて小さく、H31 試験の既存品 1.8g 群における低下率（9.30%）は H31 試験の症例数設定の根拠とした、既存品の 1日2回投与の用法・用量追加時の非劣性試験（MND2112H31 試験）での低下率（12.62%）と比べて小さかったことを考慮しても、H31 試験において臨床的に意義のある本剤の有効性が示されたといえるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。H21 試験の本剤 4g 群で血清 TG 低下率が他の試験に比べ大きかった要因として、H21 試験の本剤 4g 群のベースラインの血清 TG 値が、H21 試験の他の投与群及び H31 試験の各群と比較して高かったこと（表 15 及び表 18）が考えられる。一方、投与群によらず、H21 試験と比べて H31 試験で血清 TG 低下率が小さかった要因は不明であるが、H31 試験の本剤 2g 群及び既存品 1.8g 群の血清 TG 低下率は、既存品の 1日2回投与の用法・用量追加承認申請の有効性の根拠として提出された臨床試験（「エパデール カプセル 300、同 S300、同 S600 及び同 S900 審査報告書」（平成 24 年 5 月 11 日））の既存品を 1日3回投与したときの血清 TG 低下率（10.65%）と同程度であり、既存品承認時の臨床試験と同程度の有効性は示しているものと考える。したがって、H31 試験において、対照群である既存品 1.8g 群で認められた TG 低下率は臨床的に意義のある変化であり、当該対照薬に対して本剤 2g の非劣性が示されたことに加え、H21 試験で認められた用量反応関係（本剤 2g 群より 4g 群の低下率が上回る）が H31 試験においても再現されたこと（「7.2.1 前期第Ⅱ相試験」及び「7.3.1 第Ⅲ相試験」の項参照）から、H31 試験の結果を以って臨床的に意義のある本剤 2g 及び 4g の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。H21 試験の結果と比較して H31 試験では投与群によらず血清 TG 低下率が小さかったが、血清 TG 値は比較的変動の大きな指標であり、H31 試験における既存品群の TG 低下率が既存品の過去の検証試験の成績と大きく異なるとは言えないことから、H31 試験の結果から本剤の有効性評価を行うことは可能と判断する。また、血清 TG 低下率について、H31 試験において本剤 2 g 群の既存品 1.8 g 群に対する非劣性が示されたことに加え、本剤 2 g 群と 4 g 群の有効性の位置関係が明確に示されていること、並びに長期投与試験（H41 試験）において TG 低下効果が維持されていたこと（「7.3.2 長期投与試験」の項参照）から、本剤 2 g と 4 g 投与の臨床的に意義のある有効性は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び既存品の製造販売後に得られた安全性情報より、本剤の臨床使用における有用性を損なうほどの問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、TG が高値の脂質異常症患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、臨床試験で認められた本剤の有害事象について、以下のように説明した。提出したいずれの試験においても、本剤 2 g 群及び 4 g 群の安全性に特筆すべき問題は認められず、H31 試験において、本剤 2 g 群と既存品 1.8 g 群、及び本剤 4 g 群と既存品 2.7 g 群の安全性プロファイルは大きく異ならなかった。本薬投与時に想定されるリスク及び提出した臨床試験の本剤群でのみ認められた重篤な有害事象について、それぞれ下記の検討を行った。

① 出血関連事象について

本薬は抗血小板作用を有するため、出血関連事象¹⁰⁾について評価した。出血関連事象は、H21 試験では認められず、H31 試験及び H41 試験における発現状況は表 23 のとおりであった。

表 23：出血関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	H31 試験				H41 試験	
	本剤		既存品		本剤	
	2 g 群 (145 例)	4 g 群 (145 例)	1.8 g 群 (145 例)	2.7 g 群 (145 例)	2 g 群 (61 例)	4 g 群 (61 例)
出血関連事象	4.1 (6)	2.8 (4)	1.4 (2)	3.4 (5)	4.9 (3)	1.6 (1)
鼻出血	1.4 (2)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	2.1 (3)	0.7 (1)	0.7 (1)	1.4 (2)	1.6 (1)	1.6 (1)
痔出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (2)	0 (0)
不正子宮出血	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯肉出血	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)
出血性素因	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
月経過多	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

¹⁰⁾ MedDRA SMQ 「出血関連臨床検査用語」又は「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」

出血関連事象の発現例の中に、抗凝固薬又は血小板凝集を抑制する薬剤の併用例はいなかった。H31試験及びH41試験で認められた出血関連事象はいずれも非重篤であり、H31試験の本剤4g群の鼻出血1例は治験薬の投与中止に至ったものの、その他の事象発現例は投与を継続可能であった。以上より、本剤2及び4gの出血に関するリスクは、既存品のリスクを超えるものではなく、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）を禁忌に設定することを含め、既存品と同様の注意喚起を行うことで、本剤投与時の出血リスクは管理可能と考える。なお、既存品では抗凝固薬又は血小板凝集を抑制する薬剤との併用時に重篤な出血関連事象が報告されていることから、本剤の使用実態下における出血関連事象の発現状況を検討するための製造販売後調査を実施する予定である（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

② 肝機能障害関連事象について

既存品では重篤な肝機能障害及び黄疸を発現した症例の報告があることから、本剤の肝機能障害に関するリスクについて評価した。肝機能関連事象¹¹⁾は、H21試験の本剤1g群で1例（ALT増加）、H31試験の本剤2g群で1例（肝機能異常）、既存品1.8g群で3例（肝機能異常2例、肝障害1例）、2.7g群で2例（肝機能異常、脂肪肝各1例）、H41試験の本剤2g群で2例（脂肪肝）、4g群で5例（脂肪肝2例、肝機能異常、肝酵素上昇、AST増加各1例）であった。これらの事象はいずれも非重篤で、H41試験の本剤4g群の肝酵素上昇1例は治験薬の投与中止に至ったものの、その他の事象発現例は投与を継続可能であった。以上より、本剤2及び4gの肝機能障害に関するリスクは、既存品のリスクを超えるものではなく、肝機能障害及び黄疸を重大な副作用に設定することを含め、既存品と同様の注意喚起を行うことで、本剤投与時の肝機能障害のリスクは管理可能と考える。

③ 大腸憩室を有する患者への投与について

本剤4g群において重篤な有害事象としてH31試験で憩室穿孔、H41試験で憩室炎が認められたことから、大腸憩室を有する患者における本剤の安全性について検討した。本剤の大腸憩室関連事象（大腸憩室出血又は大腸憩室炎に関連する有害事象）は、重篤な有害事象として上述の2例、非重篤な有害事象としてH31試験の既存品1.8g群で1例（腸憩室）及びH41試験の本剤4g群で1例（憩室炎）の計4例に認められた。これらの大腸憩室関連事象の発現割合（3試験の併合成績）は、本剤4g群では1.3%（3/277例）、既存品1.8g群では0.7%（1/145例）であり、本剤4g群の大腸憩室関連事象の発現割合は、既存品1.8g群の発現割合と大きく異ならなかった。加えて、大腸憩室症（憩室出血・憩室炎）ガイドライン（日本消化管学会、2017）より推定した大腸憩室炎の発症率（約1.2%）とも大きく異ならなかった。大腸憩室関連事象発現例4例は、いずれも複数の大腸憩室の保有リスク因子（年齢65歳以上、男性、BMI高値、喫煙、飲酒習慣、血清TG高値、糖尿病合併又は高血圧症合併）を有していた。重篤であったH31試験における本剤4g群の憩室穿孔のみ治験薬との因果関係が否定されず、治験薬の投与中止に至った事象は、この1例のみであった。転帰については、H31試験における既存品1.8g群の1例は未回復であったものの、本剤4g群の3例は、適切な処置を経て、いずれも回復であった。以上のこと及び既存品の製造販売後に得られた安全性情報を踏まえても、本剤の大腸憩室を有する患者への投与及び大腸憩室関連事象について、特段の注意喚起は不要と考える。

¹¹⁾ MedDRA SMQ「肝障害」

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績において、既存品で注意喚起されていた出血関連事象及び肝機能障害関連事象を含め、既存品と比較して本剤に特有の安全性の懸念は認められていない。したがって、出血及び肝機能障害に関するリスクについて、既存品と同様に注意喚起するという申請者の方針は妥当であり、その他、追加で注意喚起すべき点はないと判断する。本剤 4 g 投与時のみ大腸憩室関連事象が認められたことについて、申請者の説明を踏まえると、本剤 4 g の投与によって当該事象が引き起こされた可能性は低いと考えられることから、大腸憩室を有する患者への投与及び大腸憩室関連事象について特段の注意喚起は不要とする申請者の方針も、現時点では妥当と判断する。

7.R.3.2 本剤と既承認の本薬製剤の取り違い、誤投与に対する防止策について

機構は、既承認の本薬製剤（既存品及び本薬の後発医薬品、以下同様）と本剤との取り違いリスクに対する防止策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤と既承認の本薬製剤の中で取り違いが起きる可能性があり、取り違いが生じ得る状況として、①医師による過誤（既承認の本薬製剤と本剤とを相互に取り違えて処方する）、②薬剤師による過誤（調剤時に取り違える、又は患者への交付時に誤った用法・用量を服薬指導する）、③患者による過誤（過去に既承認の本薬製剤又は本剤を服用したことがある患者が、本剤又は既承認の本薬製剤に切り替えた後に誤った用法・用量で服用する）が想定される。特に取り違いが起りやすいと考えられる既存品と本剤は製剤の直径及び色調、並びに包装のデザイン及び大きさの違いにより識別可能と考えるが、既承認の本薬製剤と本剤との取り違いを起こさないよう、医療従事者向け資材及び患者向け資材を作成し、情報提供を行う予定である。

機構は、本剤が上市された際には、既承認の本薬製剤と合わせて、効能・効果や用法・用量が一緒ではない本薬製剤が増えることになるため、取り違いに対する防止策として、本剤に関する情報を加味した医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び情報提供を行うとした申請者の方針は妥当と考える。

7.R.4 HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用について

申請者は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用時の本剤の有効性について、以下のように説明した。H21 試験及び H31 試験では HMG-CoA 還元酵素阻害薬のうち、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン及びフルバスタチンナトリウムのみ併用が許容されたが、長期投与試験（H41 試験）では、いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用も可能であった。各試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無別の本剤の血清 TG 変化率は、表 24 のとおりであった。

表 24：投与終了時の血清 TG のベースラインからの変化率
(HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無別) (FAS)

	併用なし		併用あり	
	本剤 2 g 群	本剤 4 g 群	本剤 2 g 群	本剤 4 g 群
H21 試験				
ベースライン (mg/dL)	18 例 248.1±79.2	18 例 281.1±98.9	3 例 305.1±39.6	3 例 224.3±44.5
投与終了時の変化率 (%)	-19.50±20.55	-29.38±21.56	-13.91±24.40	-27.43±8.66
H31 試験				
ベースライン (mg/dL)	110 例 259.8±74.2	121 例 252.9±71.6	35 例 249.4±63.4	24 例 250.8±77.4
投与終了時の変化率 (%)	-8.82±23.24	-15.58±20.37	-14.09±19.01	-15.15±22.17
H41 試験				
ベースライン (mg/dL)	44 例 279.2±58.5	45 例 297.7±68.2	16 例 284.5±101.0	16 例 234.1±61.7
投与終了時の変化率 (%)	-14.27±30.02	-20.11±22.69	-26.51±45.71	-9.40±42.01

平均値±標準偏差

H31 試験及び H41 試験の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例において、本剤 4 g 群の TG 低下効果が 2 g 群と同程度又は下回ったことについては、限られた例数での結果として評価に限界があり、特に H41 試験は用量間の効果の大きさの比較を主な目的として計画されていなかったことに留意する必要がある。各臨床試験の結果を総合的に評価すれば、本剤の TG 低下作用は HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無によらず示されており、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用が本剤の有効性に大きな影響は及ぼさないと考える。

本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用時における安全性について、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無別の有害事象の発現割合は表 25 のとおりであり、重篤な有害事象は、H31 試験の 2 例（穿孔性虫垂炎及び憩室穿孔）のみであった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の大部分は、全体集団と同様に胃腸障害が主であった。以上より、本剤の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用におけるリスクは、本剤 2 g 群、4 g 群ともに、既存品と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用におけるリスクを超えるものではないと考える。

表 25：HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		併用なし	併用あり
		H21 試験	プラセボ群
H21 試験	本剤 1 g 群	36.8 (7/19)	66.7 (2/3)
	本剤 2 g 群	44.4 (8/18)	33.3 (1/3)
	本剤 4 g 群	38.9 (7/18)	100 (3/3)
	H31 試験	本剤 2 g 群	40.0 (44/110)
H31 試験	本剤 4 g 群	26.4 (32/121)	70.8 (17/24)
	既存品 1.8 g 群	37.4 (43/115)	63.3 (19/30)
	既存品 2.7 g 群	41.5 (51/123)	54.5 (12/22)
H41 試験	本剤 2 g 群	68.2 (30/44)	76.5 (13/17)
	本剤 4 g 群	60.0 (27/45)	68.8 (11/16)

% (例数)

機構は、申請者の説明を踏まえると、既存品と同様、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用の有無によらず本剤の有効性及び安全性は期待できると判断する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤が脂質異常症治療において1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が得られる製剤として開発され、H31試験及びH41試験の結果から、申請者が意図した臨床的位置付けを裏付ける結果が得られたと判断できることから、本剤の効能・効果は、既存品の脂質異常症の治療に係る効能・効果と同じ「高脂血症」とすることが妥当と考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤は1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が得られる製剤として開発された（「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項参照）。第I相単回・反復投与試験（N12試験）において、本剤2gの1日1回の投与時の血漿中EPA濃度のPKパラメータは既存品0.9gの1日2回の投与時と同等又はそれ以上であった（「6.R.1 用法・用量について」の項参照）。また、第II相試験（H21試験）において、プラセボ群、本剤1g群、2g群及び4g群の血清TG低下率について用量反応関係が認められ、本剤2g群及び4g群の血清TG低下率は、既存品の臨床試験における低下率の平均値（12.62%）と同等又はそれ以上であった（「7.2.1 前期第II相試験」の項参照）。これらの結果から、既存品の1.8gと2.7gに相当する用量として、第III相試験（H31試験）の本剤の用法・用量を、本剤2g及び4gを1日1回と設定した。H31試験では、主要評価項目である血清TG低下率について、本剤2g群の既存品1.8g群に対する非劣性が示され、本剤2g群と4g群の間に統計学的な有意差が示された。また、長期投与試験（H41試験）において、本剤2g群及び4g群のいずれにおいても投与終了時まで血清TG低下作用の維持が認められた（「7.R.2 有効性について」の項参照）。安全性については、本剤2g群及び4g群ともに既存品を上回るリスクは認められていないと判断される（「7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて」の項参照）。以上より、本剤の通常用量は2gを1日1回投与、増量用量は4gを1日1回投与とすることが適切と考える。

なお、申請用法・用量における「トリグリセリドの異常を呈する場合には」について、本剤が用いられる患者は全てTG値に異常を呈すると推定されること、異常とはどのような値であるのか明らかではないこと等から、用法・用量（案）を以下のように修正する。

<用法・用量（案）>

イコサペント酸エチルとして、通常、成人には1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回4g、1日1回まで増量できる。（下線部：申請時から変更）

機構は、本剤の臨床的位置付け及びH31試験における本剤2gと既存品1.8g、本剤2gと4gの血清TG低下効果の位置関係等を踏まえると、通常用量として2gの1日1回投与、増量用量として4gの1日1回投与を設定する修正後の用法・用量（案）は妥当と考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における出血関連事象の発現状況を既承認の本薬製剤（既存品及び本薬の後発医薬品、以下同様）と比較することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。評価対象とする出血事象は、脳出血、呼吸器系出血、眼出血、消化管出血等の临床上重要な出血事象を想定している。また、当該調査において、HMG-CoA還元酵素阻害薬、血小板凝集を抑制する薬剤及び抗凝固薬の併用患者、心血管イベントの既往患者、

75歳以上の患者、高血圧症等の出血傾向に影響を与える可能性が高い合併症を有する患者における出血関連事象の発現状況についても検討する予定である。

機構は、使用実態下における本剤の出血関連事象の発現状況を既承認の本薬製剤と比較するための製造販売後データベース調査を実施することは有用と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断することが適切と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高脂血症に対する有効性は既承認の本薬製剤と同程度であることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、高脂血症治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年5月9日

申請品目

[販売名] エパデール EM カプセル 2g
[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] 令和3年6月22日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

以下の項においては、特に断りのない限り、エパデール カプセル 300、同 S300、同 S600 及び同 S900 を別記に示すとおり「既存品」と略語記載する。

1.1 臨床的位置付けについて

TG が高値を示す脂質異常症患者の治療における本薬投与の選択肢を増やす薬剤として本剤を臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。

1.2 有効性及び用法・用量について

H31 試験及び H41 試験の結果より、本剤 2g と 4g 投与の臨床的に意義のある有効性は示され、通常用量として 2g の 1 日 1 回投与、増量用量として 4g の 1 日 1 回投与を設定することは妥当とした機構の判断を始め、審査報告(1)「7.R.2 有効性について」及び「7.R.6 用法・用量について」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。H41 試験において本剤 2g 群と 4g 群の TG 及び他の脂質パラメータの低下率に差が認められなかったこと（審査報告(1)表 21 参照）については、専門委員より、血清 TG 等は様々な要因により変動しやすい指標であること及び H41 試験の被験者数を考慮すると起こり得る結果であることから、当該結果のみをもって本剤の増量効果が否定されるものではないといった意見が出された。また、本剤は長期投与されることが一般的な薬剤であるため、H41 試験の結果も医療現場に情報提供することが適切との意見が出された。以上のことを踏まえ、機構は、添付文書に H41 試験の有効性及び安全性に係る結果を記載することが適切と判断した。

1.3 安全性について

提出された臨床試験成績において、既存品と比較して本剤に特有の安全性の懸念は認められておらず、新たな注意喚起は不要とした機構の判断を始め、審査報告(1)「7.R.3 安全性について」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。

本剤と既承認の本薬製剤(既存品及び本薬の後発医薬品、以下同様)との取り違えリスクに対する防止策について、専門委員より、本剤及び既承認の本薬製剤は高齢者が使用することが多いことを考慮して、包装のデザインや患者向け資材での情報提供の仕方を工夫することが重要との意見が出された。以上のことを踏まえ、機構は、医療従事者向け資材及び患者向け資材において、本剤及び既存品の用法・用量、外形や包装等の違いについて写真等も示してわかりやすく情報提供を行うことが適切と判断した。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表1に示す安全性検討事項を設定すること、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、医療情報データベースを用いた医薬品安全性監視活動については、実施可能性を考慮し、最適な情報収集の手法を引き続き検討する。

表1：医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
肝機能障害、黄疸	・出血傾向 ・本剤と既承認のイコサペント酸エチル製剤との製品選択過誤	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表2：医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査(出血傾向)	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成・配布 ・患者向け資材の作成・配布

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本申請は新剤形医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高脂血症

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-72h}	—	投与 0 時間後から 72 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTD	Common technical document	コモンテクニカルドキュメント
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EPA	Eicosapentaenoic acid	イコサペント酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン 9 型
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
既存品	—	エパデール カプセル 300、同 S300、同 S600 及び同 S900
日局	—	日本薬局方
本剤	—	エパデール EM カプセル 2 g
本薬	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
本薬 ARS	Ethyl icosapentate added relative substances	類縁物質高含量含有本薬