

# エパデールEMカプセル2g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は持田製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

MND-2119

第 1 部（モジュール 1）  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

持田製薬株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 申請医薬品の起源.....	3
1.5.2 現行の治療および本薬開発の意義.....	3
1.5.3 開発の経緯.....	4
1.5.3.1 品質に関する試験の経緯.....	4
1.5.3.2 非臨床試験の経緯.....	4
1.5.3.3 臨床試験の経緯.....	5
1.5.3.4 医薬品製造販売承認申請.....	11
1.5.4 参考文献.....	11

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 申請医薬品の起源

本剤（以下、MND-2119）は、既承認のエパデールカプセル 300 およびエパデール S300/S600/S900（以下、総称して「エパデール」）の吸収性の向上を目的としたイコサペント酸エチル（以下、EPA-E）の自己乳化製剤である。EPA-E は、血清トリグリセリド（以下、TG）および総コレステロール低下作用、抗血小板作用および動脈の伸展性保持作用を有しており、これらの作用により、既承認の効能・効果である「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」および「高脂血症」に対して有効性を示すと考えられる。

### 1.5.2 現行の治療および本薬開発の意義

高脂血症は、脂質異常を示す疾患群である脂質異常症の一つであり、高トリグリセリド血症（以下、高 TG 血症）や高コレステロール血症が含まれる<sup>1)</sup>。そのうち、高 TG 血症は血清 TG 値 150 mg/dL 以上と定義され<sup>2)</sup>、動脈硬化の病因の一つに挙げられており<sup>3)</sup>、冠動脈疾患や脳梗塞の独立した危険因子である可能性を示す疫学研究結果が報告されている<sup>4)</sup>。

高 TG 血症の治療は、食事療法および運動療法を含む生活習慣の改善をはかることから開始し、効果が不十分な場合、薬物療法を考慮することとされている<sup>2)</sup>。高 TG 血症の薬物療法には、フィブラート系薬または選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター、ニコチン酸誘導体および n-3 系多価不飽和脂肪酸があり<sup>5)</sup>、単剤で管理目標に達しない場合には併用療法を考慮する。併用療法においては、各薬剤がもつそれぞれの特徴を生かし、かつ安全性を考慮して選択する<sup>2)</sup>。エパデールは、上述の薬物療法において、n-3 系多価不飽和脂肪酸に該当する。

エパデールの高脂血症に対する用法・用量は、「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 900 mg、1 日 3 回まで増量できる」である。慢性疾患においては 1 日 2 回投与もしくは 1 日 3 回投与に比較して 1 日 1 回投与でアドヒアランスが高いこと<sup>6)</sup>、エパデールは HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用で高脂血症患者の心血管イベント発症抑制に有効である<sup>7)</sup>が、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は 1 日 1 回がほとんどであること等を踏まえ、これまでにエパデールでは、1 日 1 回投与の用法追加の検討を行った。しかしながら、エパデールでは 1 日 1 回投与の有効性を検証することが困難であったため、これを適える製剤として MND-2119 の開発に至った。MND-2119 は、エパデールの添加物の処方を変更することで、EPA-E が消化管内において胆汁酸に依存しないで乳化分散し吸収されることを可能とした製剤である。エパデールの吸収性は食事の影響を大きく受けることが知られているが<sup>8)</sup>、この製剤設計により、吸収性が向上し、1 日 1 回投与でエパデールと同等の有効性が期待されるとともに、食事の影響を受けにくいため、万が一食直後の服用でなかった場合でも、エパデールと比べて効果減弱の程度が小さいことが期待された。

### 1.5.3 開発の経緯

#### 1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

本剤の第3部（品質）に関する開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

MND-2119 カプセルは、既承認のエパデールと同一の原薬（イコサペント酸エチル）を用い、イコサペント酸エチルに乳化剤を配合した充填液を軟カプセルに充填し、これをスティック包装形態に分包した製剤として設計した。本剤の製造方法としては、イコサペント酸エチルに乳化剤を添加した充填液を、ゼラチン液から形成されたゼラチン剤皮を用いて、ロータリーダイ法により軟カプセル剤を形成する方法により確立した。

図 1.5-1 MND-2119 の開発の経緯図（品質）

資料区分	試験区分及び試験	日本水産	持田製薬	1990
第3部	原薬 イコサペント酸エチル	○		承認★
	製剤処方・製造方法		○	
	製剤規格及び試験方法		○	
	製剤安定性：長期保存 加速 苛酷		○	

評価資料の試験期間を実線で示した。  
承認★：エパデールカプセル300

##### 1.5.3.1.1 規格及び試験方法の検討

原薬は日局 医薬品各条 イコサペント酸エチルを用いた既承認のエパデールの製造に使用されている原薬を用いるため、同一の品質管理である。

製剤の規格および試験方法の検討として、日局イコサペント酸エチルカプセルの各条を参考に、ICH Q6A ガイドラインに基づき、性状、確認試験、純度試験 過酸化物質、製剤均一性（質量偏差試験）、崩壊性、定量法を設定し、分析法バリデーションにより試験方法の妥当性を確認した。

##### 1.5.3.1.2 安定性試験

製剤の安定性試験は、ICH Q1A ガイドラインに基づき、XXXXXXXXXXスケール以上で製造し、市販品を想定した包装形態とした3ロットの基準ロットについて、長期保存試験（25°C/60%RH）24 ヶ月（継続中）および加速試験（40°C/75%RH）6 ヶ月の評価を実施し、申請規格に適合する品質であることを確認した。本製剤の加速試験および24 ヶ月までの長期保存試験の結果より、ICH Q1E ガイドラインに基づき、室温3年を有効期間として設定した。

また、熱（50°Cおよび40°C）、湿度（25°C/75%RH）およびICH Q1B ガイドラインに基づく光（120万 lx・hおよび200 W・h/m<sup>2</sup>）の苛酷条件を1ロットの基準ロットを用いて実施し、短期的な貯法からの逸脱において品質が確保されうることを確認した。

##### 1.5.3.2 非臨床試験の経緯

本剤の第4部（非臨床）に関する開発の経緯を図 1.5-2 に示した。

図 1.5-2 MND-2119 の開発の経緯図（非臨床）

資料区分	試験区分および試験		持田製薬
第4部	薬理試験	安全性薬理試験	○
		サテライトTK試験	○
	毒性試験	不純物反復投与毒性試験	○
		不純物復帰突然変異試験	○
		不純物染色体異常試験	○

評価資料の試験期間を実線で示した。

### 1.5.3.2.1 薬理試験

EPA-E の高脂血症に対する薬理試験成績はエパデールカプセル 300 の効能追加申請時に提出済みである。EPA-E は用量依存的に血中脂質低下作用を示すことから、MND-2119 の高脂血症に対する薬理作用は既存製剤と同一と考えられたため、新たな効力を裏付ける試験の実施は不要と判断した。なお、20 年 月 月に追加で実施した EPA-E の心血管系に関する安全性薬理試験の結果、EPA-E が心血管系に影響を与える可能性は低いと考えられた。

### 1.5.3.2.2 薬物動態試験

EPA-E の薬物動態試験成績はエパデールカプセル 300 の初回承認申請時に提出済みである。MND-2119 の吸収性の評価は を用いた製剤検討で実施しており (2.3.P.2.2 項)、MND-2119 は食餌の影響を受け難いことが確認された。一方、MND-2119 の吸収後の薬物動態は既存製剤と同一と考えられるため、MND-2119 の分布、代謝および排泄については新たな試験の実施は不要と判断した。

### 1.5.3.2.3 毒性試験

EPA-E の毒性試験成績はエパデールカプセル 300 の初回承認申請時に提出済みである。MND-2119 は新剤形医薬品に該当することから、EPA-E の新たな毒性試験の実施は不要と判断した。なお、20 年 月 月～20 年 月 月に EPA-E 不純物の毒性評価として、類縁物質高含量含有 EPA-E を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験、復帰突然変異試験および染色体異常試験を追加で実施した結果、EAP-E に含まれる不純物が毒性学的影響を示す可能性は低いと考えられた。

### 1.5.3.3 臨床試験の経緯

本剤の第 5 部（臨床）に関する開発の経緯を 図 1.5-3 に示した。

図 1.5-3 MND-2119 の開発の経緯図（臨床）

資料区分	開発段階	試験番号	持田製薬
第5部	第1相	MND219N11	○
	第1相	MND219N12	○
	第2相	MND219H21	○
	第3相	MND219H31	○
	第3相	MND219H41	○

評価資料の試験期間を実線で示した。

#### 1.5.3.3.1 第Ⅰ相単回投与試験（試験番号 MND2119N11）

第Ⅰ相単回投与試験（試験番号 MND2119N11、以下、N11 試験）において、健康成人男性 36 例を対象とし、MND-2119 を 1 回 1800 mg または 3600 mg、1 日 1 回朝食直後あるいは朝空腹時に単回経口投与、あるいは、エパデール S600 を 1 回 1800 mg または 3600 mg、1 日 1 回朝食直後あるいは朝空腹時に単回経口投与し、MND-2119 の薬物動態プロファイル、忍容性および安全性をエパデール S を対照として用量ごと食事の有無ごとに検討した。

その結果、MND-2119 では、食事なしの条件で投与した時の  $C_{max}$  は、食事ありの条件の 0.58～0.94 倍、 $AUC_{0-72hr}$  は、0.66～1.09 倍であった。それに対して、エパデールでは、食事なしの条件で投与した時の  $C_{max}$  は、食事ありの条件の 0.07～0.15 倍、 $AUC_{0-72hr}$  は、0.10～0.15 倍であり、食事ありの条件と食事なしの条件で大きく異なっていた。忍容性は良好であり、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならなかった。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。

#### 1.5.3.3.2 第Ⅰ相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12）

第Ⅰ相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）において、健康成人男性 32 例を対象とし、MND-2119 を 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後あるいは朝空腹時に単回経口投与し、MND-2119 の薬物動態プロファイル、安全性および忍容性を用量ごと食事の有無ごとに検討した。また、健康成人男性 40 例を対象とし、MND-2119 を 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 11 日間反復経口投与し、MND-2119 の薬物動態プロファイル、安全性および忍容性をエパデール S 1.8 g を対照として検討した。

その結果、MND-2119 2 g または 4 g を食事なしの条件下で単回投与した時の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-72hr}$  は食事ありの条件で投与した時の 0.7 倍程度であり、MND-2119 は、エパデールに比し、食事の影響を受けにくいと考えられた。また、MND-2119 を 1 日 1 回（2 g/日または 4 g/日）反復投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）は、エパデール 0.9 g 1 日 2 回（1.8 g/日）反復投与時よりも同等またはそれ以上の値を示したことから、MND-2119 2 g 以上の 1 日用量ではエパデールと同等またはそれ以上の血漿中 EPA 濃度が得られると考えられた。安全性については、単回投与においては、全体として忍容性は良好であり、安全性上の特段の懸念は認められなかった。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。反復投与においては、全体として忍容性は良好であり、MND-2119 の安全性は、エパデール S と大きく異ならなかった。

#### 1.5.3.3.3 前期第Ⅱ相試験（試験番号 MND2119H21）

前期第Ⅱ相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）において、高 TG 血症患者 85 例（プラセボ群 21 例、MND-2119 1 g 群：22 例、MND-2119 2 g 群：21 例、MND-2119 4 g 群：21 例）を対象とし、プラセボ、MND-2119 を 1 回 1 g、2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与し、MND-2119 の有効性および安全性を探索的に検討した。



[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] なお、機構の助言において、[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] した（[Redacted]）。

1.5.3.3.4.1.2 [Redacted]

機構より [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] との助言を得た。この助言を踏まえ、[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] した（[Redacted]）。

1.5.3.3.4.2 [Redacted]に関する助言

[Redacted]について、以下の助言を得た。なお [Redacted]  
[Redacted]についての助言は [1.5.3.3.4.1.2](#) 項に示した。

1.5.3.3.4.2.1 [Redacted]

機構より、以下の助言を得た。

- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
- [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

以上の助言を踏まえ、[Redacted] した。

1.5.3.3.4.3 [Redacted]に関する助言

1.5.3.3.4.3.1 [Redacted]

機構より、以下の助言を得た。



との助言を得た。この助言を踏まえ、  
した ( )。

#### 1.5.3.3.5 第 III 相試験 (試験番号 MND2119H31)

H31 試験において、高 TG 血症患者 580 例 (MND-2119 2 g 群 : 145 例、MND-2119 4 g 群 : 145 例、エパデール 1.8 g 群 : 145 例、エパデール 2.7 g 群 : 145 例) を対象とし、MND-2119 を 1 回 2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与、あるいは、エパデールカプセル 300 を 1 回 900 mg、1 日 2 回朝夕食直後または 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与し、MND-2119 の有効性の検証および安全性を検討した。

その結果、主要エンドポイントである終了時における投与前からの血清 TG 変化率において、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性が検証された。また、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証された。安全性については、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の間および MND-2119 4 g 群とエパデール 2.7 g 群の間にそれぞれ大きな違いは認められず、いずれの群でも特筆すべき問題は認められなかった。

#### 1.5.3.3.6 第 2 回対面助言 (医薬品追加相談 (オーファン以外))

##### 1.5.3.3.6.1 に関する助言

##### 1.5.3.3.6.1.1

を  
相談し、機構より  
との助言を得た。  
ことから、この助言を踏まえ、した ( )。

#### 1.5.3.3.7 第 III 相長期投与試験 (試験番号 MND2119H41)

H41 試験において、高 TG 血症患者 121 例 (MND-2119 2 g 群 : 60 例、MND-2119 4 g 群 : 61 例) を対象とし、MND-2119 を 2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与し、MND-2119 の長期投与による安全性および有効性を検討した。

その結果、いずれの群においても、血清 TG の低下が投与 4 週後から認められ、投与 52 週後まで効果を持続した。また、安全性については、両群ともに特筆すべき問題は認められなかった。

### 1.5.3.4 医薬品製造販売承認申請

H21、H31 および H41 試験の結果、高 TG 血症に対する MND-2119 の有効性および安全性が認められたことから、表 1.5-1 に示した効能・効果および用法・用量にて、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1 MND-2119 の効能・効果および用法・用量

販売名	エパデール EM カプセル 2 g
一般名	イコサペント酸エチル
効能・効果（案）	高脂血症
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 2 g 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 4 g、1 日 1 回まで増量できる。

### 1.5.4 参考文献

- 1) 寺本民生. 慢性疾患薬物療法のツボ 脂質異常症. 第 2 版. 東京: 日本医事新報社; 2009. 1 章, 脂質異常症の基礎知識; p. 2.  
<資料番号 5.4.1>
- 2) 一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.  
<資料番号 5.4.2>
- 3) 平野勉. 高トリグリセライド血症の疾患概念とその臨床的意義. 日本臨牀. 2013;71(9):1519-27.  
<資料番号 5.4.3>
- 4) 今野弘規, 磯博康. 高トリグリセライド血症の疫学. 日本臨牀. 2013;71(9):1528-35.  
<資料番号 5.4.4>
- 5) 一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2018.  
<資料番号 5.4.5>
- 6) Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care. 2009 Jun 1;15(6):e22-33.  
<資料番号 5.4.6>
- 7) Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(2):99-107.  
<資料番号 5.4.7>
- 8) 持田製薬株式会社. エパデールカプセル 300 医薬品インタビューフォーム. 2017 年 2 月改訂 (第 4 版).

<添付せず>