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

1.8 添付文書（案）[注)]

持田製薬株式会社

注）最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示した。

20YY 年 MM 月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	
販売開始	－

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 EM カプセル 2g

EPADEL EM Capsules 2g

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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）［止血が困難となるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1 包中　日局　イコサペント酸エチル 2g
添加剤	内容物：トコフェロール、大豆レシチン、ポリソルベート 80、ポリオキシル 35 ヒマシ油 カプセル：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、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン

3.2 製剤の性状

性状	微黄色～淡黄色透明（軟カプセル剤）
外形	直径約 6mm の球形
識別コード	MO20J

4. 効能又は効果

高脂血症

5. 効能又は効果に関連する注意

適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

6. 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 出血を助長するおそれのある患者

(1) 月経期間中の患者
(2) 出血傾向のある患者
(3) 手術を予定している患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリンカリウム　等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール　等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝固剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹等	そう痒感
出血傾向		鼻出血、歯肉出血	皮下出血、血尿、眼底出血、消化管出血等
血液			貧血等
消化器	下痢、腹部不快感	悪心、便秘、腹部膨満感、腹痛、口内炎	胸やけ、嘔吐、食欲不振、口渇、鼓腸等
肝臓		AST・ALT・Al-P・γ-GTP・LDH・ビリルビンの上昇等の肝機能障害	
腎臓			BUN・クレアチニンの上昇
呼吸器			咳嗽、呼吸困難
精神神経系			頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、しびれ

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙攣（こむら返り等）
その他		CK の上昇	顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感、血圧上昇、女性化乳房、耳鳴、発汗、ざ瘡

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は噛まずに服用させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤 0.5g、1g、2g 又は 4g を朝食直後に単回経口投与[注)]したときの EPA の薬物動態パラメータを以下に示す。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的に増加した[1)]。

単回投与時の EPA の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}[a)] (μg/mL)	t_{max}[b)] (hr)	$t_{1/2}$[a)] (hr)	$AUC_{0-\infty}$[a)] (μg・hr/mL)
0.5g (n=8)	21.72±5.58	3.00 (3.0、12.0)	29.27±15.48	669.50±298.95
1g (n=8)	48.08±18.05	3.00 (2.0、5.0)	44.57±17.27	1721.11±493.53
2g (n=8)	94.45±33.47	3.00 (2.0、5.0)	40.29±18.07	2587.56±826.93
4g (n=7)	208.84±44.36	5.00 (3.0、5.0)	33.93±9.47	4274.67±1078.51

a）平均値±標準偏差
b）中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤 0.5g、1g、2g 若しくは 4g を 1 日 1 回（朝）又はエパデール S900 を 1 回 0.9g、1 日 2 回（朝・夕）、食直後に 11 日間反復経口投与[注)] したところ、本剤の投与において、血漿中 EPA の濃度は、投与 6～8 日以降上昇幅が小さくなり、投与 11 日目にはほぼ定常状態に達した。本剤 2g 若しくは 4g/日又はエパデール S900 1.8g/日を 11 日間反復経口投与したときの EPA の薬物動態パラメータを以下に示す[1)]。

反復投与時の EPA の薬物動態パラメータ

投与量	投与日	$C_{ss,max}$[a)] (μg/mL)	t_{max}[b)] (hr)	$t_{1/2}$[a)] (hr)	AUC_{0-24hr}[a)] (μg・hr/mL)
本剤 2g/日 (n=7)	11	239.93±60.57	3.00 (3.0、5.0)	44.87±9.12	3409.86±629.05
本剤 4g/日 (n=8)	11	450.89±145.83	4.50 (3.0、5.0)	53.83±10.34	5707.02±1552.23
エパデール S900 1.8g/日 (n=8)	11	139.56±16.84	5.00 (5.0、10.0)	48.92±9.44	2536.38±216.87

a）平均値±標準偏差
b）中央値（最小値、最大値）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「1 日 1 回 2g 又は 4g を経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤 2g 又は 4g を 1 日 1 回、朝空腹時又は朝食直後に単回経口投与したときの EPA の C_{max} 及び AUC_{0-72hr} は、食直後投与と比較して、空腹時投与で、本剤 2g 投与ではそれぞれ 30%及び 28%、本剤 4g 投与ではそれぞれ 34%及び 26%減少した[1)]。

16.3 分布

16.3.1 組織分布

雌雄ラットに ^{14}C 標識 EPA-E を単回経口投与したときの組織内分布率は、観察期間を通じて肝、白色脂肪、筋肉及び皮膚で高値であった[2)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

雄ラット及び雄イヌに ^{14}C 標識 EPA-E を単回経口投与したときの血漿蛋白結合率は、86.7～98.8%及び 96.7～98.7%であった[2)]。

16.4 代謝

EPA-E は小腸において脱エチル化を受けた後、トリグリセリドやリン脂質等の構成脂肪酸として取り込まれ、リンパ及び血漿を経由して各組織へ移行後、肝又は各組織の主としてミトコンドリアにおいてβ酸化によりアセチル CoA にまで代謝され、TCA 回路によって炭酸ガス及び水となって体外に排泄されるものと推定される[3)]（ラット）。

16.5 排泄

雄ラットに ^{14}C 標識 EPA-E を経口投与したところ、投与 168 時間までの尿中への排泄は 2.7%、糞中へは 16.7%であった。なお、呼気中へ放射活性の 44.4%が排泄された[2)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験（エパデールカプセル対照）

トリグリセリドが高値の患者 580 例を対象として、本剤 2g 若しくは 4g を 1 日 1 回(朝)、又はエパデールカプセル 300 を 1 回 0.9g、1 日 2 回（朝・夕）若しくは 1 日 3 回（朝・昼・夕）、食直後に 12 週間経口投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った。検定の多重性を調整するため、閉検定手順を用いて、本剤 2g/日群のエパデールカプセル 1.8g/日群に対する非劣性が検証された場合に限り、本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性を検証することとした。

投与終了時における投与前値からの血清トリグリセリド変化率（主要評価項目）を以下に示す。投与終了時の血清トリグリセリド変化率において、本剤 2g/日群のエパデールカプセル 1.8g/日群に対する非劣性が示された（非劣性限界値は 7%）。また、本剤 4g/日群の本剤 2g/日群に対する優越性が示された。

投与終了時の血清トリグリセリド変化率（FAS）

投与群	投与前値[a)] (mg/dL)	変化率[a)] (%)	エパデールカプセル 1.8g/日との差[b,c)] (%)	本剤 2g/日との差[b,c)] (%)
本剤 2g/日 (1 日 1 回) (n=145)	257.3±71.7	-10.09±22.34	-0.42 [-5.76, 4.91]	-
本剤 4g/日 (1 日 1 回) (n=145)	252.5±72.4	-15.51±20.60	-	-5.74 [-10.59, -0.89]
エパデールカプセル 1.8g/日 (1 日 2 回) (n=145)	252.3±68.1	-9.30±24.70	-	-
エパデールカプセル 2.7g/日 (1 日 3 回) (n=145)	251.1±65.2	-8.80±28.19	-	-

a）平均値±標準偏差
b）調整平均値［両側 95%信頼区間］
c）投与群を説明変数、血清トリグリセリドの投与前値を共変量とした共分散分析

副作用の発現頻度は本剤 2g/日群で 9.0%（13/145 例）、本剤 4g/日群で 10.3%（15/145 例）、エパデールカプセル 1.8g/日群で 7.6%（11/145 例）、エパデールカプセル 2.7g/日群で 9.0%(13/145 例)であった。本剤群では 2%以上に認められた副作用はなかった[4)]。

17.1.2 国内第 III 相長期投与試験

トリグリセリドが高値の患者 122 例を対象として、本剤 2g 又は 4g を 1 日 1 回（朝）、食直後に 52 週間経口投与した無作為化非盲検試験を行った。

投与前値からの血清トリグリセリド変化率の推移を以下に示す。いずれの群においても、血清トリグリセリドは投与 4 週時から低下が認められ、投与 52 週時まで効果が持続した。

血清トリグリセリド変化率の推移（FAS）

投与群	投与前値 a) (mg/dL)	変化率 a) (%)				
		投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 52 週時	投与終了時
本剤 2g/日	280.6 ±71.4 (n=60)	-6.10 ±26.86 (n=60)	-14.48 ±24.61 (n=57)	-12.39 ±23.81 (n=57)	-16.71 ±36.27 (n=54)	-17.54 ±34.90 (n=60)
本剤 4g/日	281.1 ±71.8 (n=61)	-8.37 ±25.53 (n=60)	-17.53 ±22.68 (n=59)	-17.37 ±32.78 (n=58)	-21.01 ±25.10 (n=54)	-17.30 ±29.01 (n=61)

a) 平均値±標準偏差

副作用の発現頻度は本剤 2g/日群で 9.8%（6/61 例）、本剤 4g/日群で 8.2%（5/61 例）であった。2%以上に認められた副作用は本剤 2g/日群で下痢 3.3%（2/61 例）、本剤 4g/日群で軟便 3.3%（2/61 例）であった[5]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

EPA-E は小腸で脱エチル化を受けて EPA に代謝された後、以下の作用を示す[3,6,7]。

・リポ蛋白に取り込まれ、リポ蛋白の代謝を促進する。
・肝ミクロソームに取り込まれ、脂質の生合成・分泌を抑制する。

18.2 血清脂質低下作用

18.2.1 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる[4]。

18.2.2 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物（ラット、ウサギ）、カゼイン含有飼料誘発あるいはトライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物（ラット、ハムスター）において血中脂質低下作用を示す[8-10]。

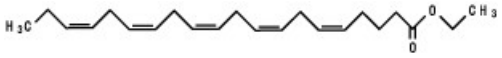
18.2.3 ラットに経口投与すると、リポ蛋白中 EPA 含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される[6,7]。

18.2.4 コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す[6]（ラット）。

18.2.5 トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ（LPL）活性亢進などの作用を示す[7,11]（ラット）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イコサペント酸エチル（Ethyl Icosapentate）
化　学　名：Ethyl(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate
分　子　式：$C_{22}H_{34}O_2$
分　子　量：330.50
性　　状：無色～微黄色の澄明な液で、僅かに特異なにおいがある。エタノール（99.5）、酢酸（100）、ヘキサンと混和する。水又はエチレングリコールにほとんど溶けない。
化学構造式：



22. 包装

スティック包装：56 包、280 包

23. 主要文献

1) 持田製薬社内資料：第 I 相試験（20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.2）
2) 石黒淳三 他：薬物動態. 1987；2（6）：683-702
3) 持田製薬社内資料：EPAE の生体内動態－^{14}C-EPAE のラットにおける代謝－
4) 持田製薬社内資料：第 III 相試験（20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.4）
5) 持田製薬社内資料：第 III 相長期投与試験（20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.5）
6) Mizuguchi, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1993; 231（1）：121-127
7) Mizuguchi, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. 1993；235（2-3）：221-227
8) Mizuguchi, K. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1992；59（3）：307-312
9) 水口　清 他：動脈硬化. 1990；18（5）：471
10) 矢野　崇 他：動脈硬化. 1990；18（5）：535
11) 水口　清 他：動脈硬化. 1990；18（5）：536

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MOCHIDA 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）および用法・用量（案）

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

高脂血症

1.8.2.1.2 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。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 用法の設定根拠

1.8.2.2.1.1 投与回数

健康成人男性を対象とした第I相単回・反復投与試験（試験番号MND2119N12、以下、N12試験）の結果、MND-2119 2 gの1日1回（2 g/日）11日間反復投与時には、エパデール0.9 gの1日2回（1.8 g/日）投与時と同等またはそれ以上の血漿中EPA濃度が得られることが示されたことから、1日1回の投与回数にて、高TG血症患者を対象とした前期第II相試験（試験番号MND2119H21、以下、H21試験）、第III相試験（試験番号MND2119H31、以下、H31試験）および第III相長期投与試験（試験番号MND2119H41、以下、H41試験）を実施した。その結果、いずれの試験においても、MND-2119の投与量に応じた血清TG低下作用が認められ、安全性に関する特筆すべき問題は認められなかった。

以上より、高TG血症に対するMND-2119の投与回数は、1日1回とした。

1.8.2.2.1.2 食事の影響

健康成人男性を対象としたN12試験の結果、MND-2119 2 gまたは4 gを食事なしの条件下で投与した時のC_{max}は、食事ありの条件で投与した時の0.66～0.70倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$は食事ありの条件で投与した時の0.72～0.74倍であった。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。

健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験（試験番号MND2119N11、以下、N11試験）の結果、エパデール1.8 gまたは3.6 gを食事なしの条件下で投与した時のC_{max}は、食事ありの条件の0.07～0.15倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$は、0.10倍～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。これに対し、申請用量ではないものの、MND-2119 1.8 gまたは3.6 gを食事なしの条件下で投与した時のC_{max}は食事ありの0.58～0.94倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$は0.66倍～1.09倍であった。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。

以上、MND-2119の2 gおよび4 gにおける食事の影響について、食事なしの条件で投与した時のC_{max}および$AUC_{0\text{-}72hr}$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。

一方、MND-2119 の高 TG 血症患者を対象とした検証試験は食直後投与であるエパデールを対照薬として設定する必要があったことから、高 TG 血症患者を対象とした H21 試験、H31 試験および H41 試験の MND-2119 の用法は、すべて朝食直後投与とした。その結果、いずれの試験においても、食直後投与の安全性について、特筆すべき問題は認められなかった。

以上より、MND-2119 の申請時の用法は、食直後に限定した。

1.8.2.2.2 用量の設定根拠

1.8.2.2.2.1 用量

健康成人男性を対象とした N12 試験で、食直後に MND-2119 を 0.5 g/日、1 g/日、2 g/日または 4 g/日、エパデール 1.8 g/日を 11 日間反復投与した結果、MND-2119 2 g/日以上の用量で、エパデール 1.8 g/日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。

N12 試験の結果を踏まえ、高 TG 血症患者を対象とした H21 試験で、MND-2119 を 1 g/日、2 g/日および 4 g/日投与した結果、終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は、プラセボ群で−5.59%、MND-2119 1 g 群で−3.10%、MND-2119 2 g 群で−18.70%および MND-2119 4 g 群で−29.10%であった。終了時における投与前からの血清 TG 変化率について重回帰分析を行った結果、投与量に対する偏回帰係数の推定値［両側 95%信頼区間］は−6.28%［−9.51%，−3.05%］であり、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。また、MND-2119 2 g/日および 4 g/日の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）−18.70%および−29.10%は、エパデールの通常用量 1.8 g/日（エパデール 0.9 g を 1 日 2 回）の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）−12.62% [1)] と同等もしくはそれ以上であった。以上、H21 試験の結果から、高 TG 血症に対する MND-2119 の用量として、2 g/日または 4 g/日が適切と考えられた。

H21 試験の結果を踏まえ、臨床用量の検証を目的として実施した H31 試験の結果、終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は、MND-2119 2 g 群で−10.09%、MND-2119 4 g 群で−15.51%、エパデール 1.8 g 群で−9.30%、エパデール 2.7 g 群で−8.80%であった。MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較においては、共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、それぞれ−9.91%［−13.68%，−6.14%］および−9.48%［−13.25%，−5.71%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−0.42%［−5.76%，4.91%］であった。投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（7%）を下回ったため、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、閉検定手順に従い実施した MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較においては、共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、それぞれ−9.93%［−13.36%，−6.50%］および−15.67%［−19.10%，−12.24%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−5.74%［−10.59%，−0.89%］であったことから、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証された（p=0.021）。以上、H31 試験の結果から、MND-2119 2 g

群のエパデール通常用量 1.8 g 群に対する非劣性が検証されたことから MND-2119 の通常用量として 2 g/日が、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証されたことから、増量用量として 4 g/日が適切と考えられた。

H31 試験の結果を踏まえ、長期投与時の有効性の検討を目的として実施した H41 試験の結果、投与前、Week 4 および Week 52 の血清 TG（平均値）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 280.6 mg/dL、260.9 mg/dL および 228.9 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 281.1 mg/dL、256.9 mg/dL および 215.8 mg/dL であり、終了時の血清 TG（平均値）は、MND-2119 2 g 群で 226.2 mg/dL、MND-2119 4 g 群で 225.7 mg/dL であった。以上、H41 試験の結果から、いずれの群においても、Week 4 から血清 TG の低下が認められ、Week 52 まで血清 TG 低下作用の持続が認められた。

H31 試験において、終了時における投与前からの血清 TG 変化率について、MND-2119 各投与群別に人口統計学的および他の基準値の特性（性別、年齢、BMI、メタボリックシンドローム合併の有無、糖尿病合併の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無、血清 TG（投与前）および低 HDL-C 血症合併の有無）により部分集団解析を実施した。その結果、有効性において、用法・用量の変更を検討しなければならない部分集団は認められなかった。

安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、特別な患者集団および状況下における安全性を検討し、いずれの試験においても、MND-2119 2 g/日および 4 g/日ともに、特筆すべき問題は認められず、H31 試験においては、MND-2119 2 g/日とエパデール 1.8 g/日、および MND-2119 4 g/日とエパデール 2.7 g/日の安全性は、それぞれ大きく異ならなかった。また、エパデールの添付文書において注意喚起している出血および肝機能障害のリスク、ならびに抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用時のリスクは、MND-2119 2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールにおけるリスクを超えるものではないと考えた。

以上より、高 TG 血症に対する MND-2119 の臨床推奨用量は、通常用量として 2 g/日、増量用量として 4 g/日とすることが適切と考えた。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

MND-2119 の使用上の注意（案）および設定根拠を表 1.8.4-1 に示した。

表 1.8.4-1 MND-2119 の使用上の注意（案）および設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 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）［止血が困難となるおそれがある。］	エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。	エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。 8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。	エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** 9.1.1 出血を助長するおそれのある患者 （1）月経期間中の患者 （2）出血傾向のある患者 （3）手術を予定している患者	エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	MND-2119 において、妊婦または妊娠している可能性のある女性を対象とした有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。なお、医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.33 より、「安全性は確立していない」旨の記載は削除した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。	医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.38 より、非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であるものは「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と記載することになっていることから、設定した。
9.7 小児等	MND-2119 において、小児等を対象

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</td><td>とした有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施していないことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝固剤
ワルファリンカリウム　等
血小板凝集を抑制する薬剤
アスピリン
インドメタシン
チクロピジン塩酸塩
シロスタゾール　等</td><td>出血傾向をきたすおそれがある。</td><td>イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝固剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。</td></tr>
</table></td><td>エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）
AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</td><td>エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹等</td><td>そう痒感</td></tr>
<tr><td>出血傾向</td><td></td><td>鼻出血、歯肉出血</td><td>皮下出血、血尿、眼底出血、消化管出血等</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血等</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、腹部不快感</td><td>悪心、便秘、腹部膨満感、腹痛、口内炎</td><td>胸やけ、嘔吐、食欲不振、口渇、鼓腸等</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST・ALT・Al-P・γ-GTP・LDH・ビリルビンの上昇等の肝機能障害</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>BUN・クレアチニンの上昇</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咳嗽、呼吸困難</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、しびれ</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td></td><td>関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙攣（こむら返り等）</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>CK の上昇</td><td>顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感、血圧上昇、女性化乳房、耳鳴、発汗、ざ瘡</td></tr>
</table>

</td><td>エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールと共通の注意喚起とすることとした。申請用量で有効性および安全性を検討した H31 試験および H41 試験における MND-2119 1 日 2 g または 4 g 投与時の副作用については、エパデールの市販後情報を加味して記載し、H31 試験および H41 試験では認められず、エパデールの添付文書に記載済みの副作用については、頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は噛まずに服用させること。

</td><td>エパデールと同様に軟カプセル剤であることから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。
なお、N12 試験において、MND-2119 はエパデールより食事の影響を受けにくいことが示唆されたことから、「空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させる」旨の記載は削除した。</td></tr>
<tr><td>

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

</td><td>エパデールを比較対照とした N11 試験、N12 試験および H31 試験の成績</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。	より、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならないと考えられたことから、エパデールの添付文書に合わせて設定した。

1.8.4 参考文献

1）持田製薬株式会社. エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900 添付文書. 2016 年 8 月改訂（第 14 版）