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

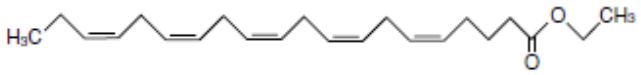
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

持田製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

（1） 用法・用量追加前

化学名・別名	化学名：ethyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate （別名：EPA-E、エイコサペンタエン酸エチルエステル、 イコサペンタエン酸エチル、eicosapentaenoic acid ethyl ester） JAN（日本名）：イコサペント酸エチル JAN（英名）：ethyl icosapentate
構造式	
効能・効果	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 高脂血症
用法・用量	●エパデールカプセル 300 ・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 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。 ・高脂血症 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。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。 ●エパデール S300、S600 及び S900 ・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 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。 ・高脂血症 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。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。
劇薬等の指定	なし
市販名及び有効成分・分量	原体：日局イコサペント酸エチル 製剤： エパデールカプセル 300 （1 カプセル中に、日局イコサペント酸エチル 300 mg を含有する） エパデール S300、S600 及び S900 （1 包中に、日局イコサペント酸エチル 300 mg、600 mg 及び 900 mg を含有する）

毒性

急性毒性（単回投与）

LD_{50}値（g/kg）	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	＞20	＞20	＞20
	♀	＞20	＞20	＞20
ラット	♂	＞20	＞20	＞20
	♀	＞20	＞20	＞15
イヌ	♂	＞5		
	♀	＞5		

亜急性毒性（反復投与）

動物種	投与期間	投与経路	投与量(g/kg/日)	無影響量（g/kg/日）	無毒性量（g/kg/日）	主な所見
ラット	30日間	経口	0.3,1.0,3.0,6.0	0.3 未満	1.0	肛門からの検体の漏出、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、好中球数の増加[a]、血中脂質の低下[b]、アルカリホスファターゼ（ALP）活性の上昇、α_1-およびα_2-グロブリン分画の減少、肝中総コレステロールの増加
	90日間	経口	0.1,0.3,1.0,3.0,6.0	0.1	1.0	肛門からの検体の漏出、皮膚および尾部の障害[a]、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、白血球数の増加[a]、血小板数の減少、血中脂質の低下[b]、ALP 活性の上昇、α_1-グロブリン分画の減少、γ-グロブリン分画の増加[a]
イヌ	90日間	経口	0.3,1.0,3.0	0.3	1.0	肛門からの検体の漏出、皮膚の過角化症[a]、白血球数の増加[a]、血小板数の増加、血中脂質の低下[b]、ALP 活性の上昇、総蛋白質の増加[a]、α_2-、β_2-およびγグロブリン分画の増加[a]

a：肛門から漏出した検体による二次的変化

b：薬理作用に基づく変化

慢性毒性（反復投与）

動物種	投与期間	投与経路	投与量(g/kg/日)	無影響量（g/kg/日）	無毒性量（g/kg/日）	主な所見
ラット	12ヵ月間	経口	0.1,0.3,1.0,3.0	0.1	1.0	肛門からの検体の漏出、皮膚および尾部の障害[a]、摂餌量の減少、白血球数の増加[a]、好中球比率の増加[a]、リンパ球比率の減少[a]、総蛋白質の減少、血中脂質の低下[b]、ALP 活性の上昇、α_1-グロブリン分画の減少、β_2-グロブリン分画の増加[a]
イヌ	12ヵ月間	経口	0.1,0.3,1.0	0.1	1.0	肛門からの検体の漏出（極く少量）、血中脂質の低下[b]、atherogenic index の減少[b]、肝中総コレステロールの増加、肝中リン脂質の増加

a：肛門から漏出した検体による二次的変化

b：薬理作用に基づく変化

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
<table>
<tr><td>副作用発現率
（臨床検査値異常を含む）</td><td>647/14,605＝
4.43%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>197/14,605
＝1.35%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>件数</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>64</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）</td><td>42</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>46</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加）</td><td>32</td></tr>
<tr><td>胃不快感*</td><td>40</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加（LDH 増加）</td><td>31</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>33</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CPK 増加）</td><td>28</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>26</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（γ-GTP 増加）</td><td>23</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>26</td><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>20</td></tr>
<tr><td>等</td><td></td><td></td><td>等</td></tr>
</table>
*：添付文書では腹部不快感に含む。
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>原薬：日本水産株式会社
エパデールカプセル 300：[redacted]、[redacted]、[redacted]
エパデール S300/S600/S900：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
製造販売：持田製薬株式会社</td></tr>
</table>

（2） 用法・用量追加時

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	●エパデールカプセル 300 ・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 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。 ・高脂血症 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。 ●エパデール S300、S600 及び S900 ・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 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。 ・高脂血症 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。 （下線部分は用法・用量追加時変更部分）

<table>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>今回の変更にあたって実施した第 III 相用法追加非劣性試験において、いずれかの投与群で 2 件以上発現した副作用を以下に示す。

<table>
<tr><td>副作用発現率
（臨床検査値異常を含む）</td><td>1 日 2 回投与群
9/241＝3.7%</td><td>1 日 3 回投与群
9/235＝3.8%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>件数</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td>消化不良</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）</td><td>1</td><td>2</td></tr>
</table>
なお、用法・用量追加前に記載した副作用に、用法・用量追加時の試験で発現した副作用件数を追加した場合でも、発現頻度に変更はなかった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

【追加】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>高脂血症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
（下線部分は今回変更部分）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>エパデール EM カプセル 2g
（1 包中に、日局イコサペント酸エチル 2 g を含有する）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：39/412=9.5%

<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>6</td><td>アミラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>軟便</td><td>5</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>腹部不快感</td><td>4</td><td>肝酵素上昇</td><td>1</td></tr>
<tr><td>腹部膨満</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>鼻出血</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>湿疹</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
</table>
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>エパデール EM カプセル 2g：[redacted]、[redacted]</td></tr>
</table>