MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

持田製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 参考文献 5

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
EPA	Icosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル

2.6.1 緒言

EPA-Eは、魚類および海棲哺乳類等の脂肪中に多く含まれる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[1), 2)]、小腸で脱エチル化を受けてEPAに代謝された後、リポ蛋白の代謝促進および脂質の生合成・分泌抑制[3), 4)]、血小板凝集抑制[5)]、動脈の弾力性の保持[6), 7)]など、多彩な作用を発揮する[8)]。これらの薬理作用により、EPA-Eは高脂血症および閉塞性動脈硬化症に対して有効性を示すと考えられている。

持田製薬株式会社は日本水産株式会社とのエパデールカプセル300の共同開発に1981年から着手し、1990年3月には「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」の適応が承認され、1994年10月には「高脂血症」の適応症が追加された。その後、球形の軟カプセル製剤を分包したエパデールS300、エパデールS600およびエパデールS900が開発され、それぞれ1998年、1998年および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。さらに、20[redacted]年からEPA-Eの吸収性の向上を目的としたEPA-Eの自己乳化製剤（開発コード番号：MND-2119）の開発に着手した。

MND-2119の効能・効果および用法・用量（案）を表 2.6.1-1に示した。

表 2.6.1-1 MND-2119 の効能・効果および用法・用量（案）

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

2.6.1.1 参考文献

1) 矢澤一良, 山田章子. 海洋細菌による EPA の生産と遺伝子工学. 油化学. 1995;44:787-93.
＜資料番号 4.3.2.1＞

2) 龍野一郎. オメガ 3 系多価不飽和脂肪酸による心血管イベント予防とその作用機構. 脂質栄養学. 2019;28:25-39.
＜資料番号 4.3.2.2＞

3) Mizuguchi K, Yano T, Ishibashi M, Masada A, Mizota M, Saito Y. Ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate modifies the biochemical properties of rat very low-density lipoprotein. Eur J Pharmacol. 1993;235:221-7.
＜資料番号 4.3.2.3＞

4) Mizuguchi K, Yano T, Tanaka Y, Ishibashi M, Masada A, Mizota M, et al. Mechanism of the lipid-lowering effect of ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate. Eur J Pharmacol. 1993;231:121-7.
＜資料番号 4.3.2.4＞

5) Sato M, Katsuki Y, Fukuhara K, Kawano H, Mizota M, Hamada Y, et al. Effects of highly purified ethyl all-*cis*-5,8,11,14,17-icosapentaenoate (EPA-E) on rabbit platelets. Biol Pharm Bull. 1993;16:362-7.
＜資料番号 4.3.2.5＞

6) 溝田雅洋, 甲木由紀夫, 水口清, 遠藤彰二, 宮田治男, 小島正裕, 他. エイコサペンタエン酸エチルエステル（EPA-E）の高コレステロール食飼育家兎における薬理学的研究. 日薬理誌. 1988;91:255-66.
＜資料番号 4.3.2.6＞

7) Sato M, Katsuki Y, Kanehiro H, Iimura M, Akada Y, Mizota M, et al. Effects of ethyl all-*cis*-5,8,11,14,17-icosapentaenoate on the physical properties of arterial walls in high cholesterol diet-fed rabbits. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22:1-9.
＜資料番号 4.3.2.7＞

8) 田村泰, 平山愛山, 寺野隆, 斉藤博幸. 海からの贈り物 W-3 系多価不飽和脂肪酸の効果. 糖尿病. 1992;35:627-32.
＜資料番号 4.3.2.8＞

MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

持田製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文....4
2.6.2.1 まとめ....4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験....4
2.6.2.3 副次的薬理試験....4
2.6.2.4 安全性薬理試験....4
2.6.2.4.1 覚醒下のイヌにおける安全性薬理試験（心血管系）....4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用....4
2.6.2.6 考察及び結論....4
2.6.2.7 図表....4
2.6.2.8 参考文献....5

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
EPA	Icosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
GLP	Good laboratory practice	安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LC-MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry	液体クロマトグラフィ質量分析計
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

MND-2119 を用いた新たな効力を裏付ける試験は実施していない。なお、既存製剤承認後に GLP 基準下での追加評価として、EPA-E のイヌ安全性薬理試験（心血管系）を実施した。覚醒下の雄性ビーグル犬に EPA-E 3 g/kg を単回経口投与した結果、心血管系パラメータに影響は認められなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.3 副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 覚醒下のイヌにおける安全性薬理試験（心血管系）

（資料番号 4.2.1.3.1 および 4.2.1.3.2、2.6.3.4.1 項）

4 例の雄性ビーグル犬に EPA-E 3 g/kg を単回経口投与して、投与前 1 時間ならびに投与後 1、2、4 および 6 時間の血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）、心拍数および心電図パラメータ（PQ、QRS、QT、および QTc 間隔）をテレメトリー法で測定した。コントロールとして、EPA-E を投与する 7 日前に蒸留水を経口投与し、同様の心血管パラメータを測定した。また、サテライト TK 試験として 4 例の雄性ビーグル犬に EPA-E 3 g/kg を単回経口投与し、投与前 1 時間ならびに投与後 1、2、4、6 および 8 時間に採血して血漿中 EPA 濃度を LC-MS/MS により測定した。

EPA-E 3 g/kgの投与によっても、血圧、心拍数および心電図パラメータの変化は認められなかった。血漿中EPA濃度は、EPA-E投与後2～6時間に最大となり、C_{max}の平均値は919.2 μg/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$の平均値は4871 μg•h/mLであり、その曝露量はMND-2119の臨床最高用量（4 g/日）を11日間反復投与した際の曝露量を超えていた（2.6.7.3.1項）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

新たな試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

イヌを用いた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。

2.6.2.7 図表

該当なし。

2.6.2.8 参考文献

該当なし。

MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験の概要表

持田製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験の概要表....4
2.6.3.1 薬理試験一覧表....4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験....5
2.6.3.3 副次的薬理試験....5
2.6.3.4 安全性薬理試験....5
2.6.3.4.1 覚醒下のイヌにおける安全性薬理試験（心血管系）....5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験....5

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
GLP	Good laboratory practice	安全性に関する非臨床試験の実施の基準
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質：EPA-E

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
安全性薬理試験					
イヌ安全性薬理試験（心血管系）	ビーグル犬	経口投与	[redacted]株式会社 [redacted]研究所 [a]	[redacted]0456	4.2.1.3.1
イヌ安全性薬理サテライト TK 試験	ビーグル犬	経口投与	[redacted]株式会社 [redacted]研究所 [b]	[redacted]0882	4.2.1.3.2

a：現　株式会社[redacted]　[redacted]研究所
b：現　株式会社[redacted]　[redacted]研究所

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

新たな試験は実施していない。

2.6.3.3 副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 覚醒下のイヌにおける安全性薬理試験（心血管系）

被験物質：EPA-E

評価項目	動物種／系統 （例数）	投与方法 （投与量）	結果	試験番号	資料番号	GLP 適用
心血管系に対する作用	ビーグル犬 （雄 4 例）	経口投与 （0, 3.0 g/kg）	注目すべき所見 血圧、心拍数、心電図：所見なし	[redacted]0456	4.2.1.3.1	適
TK 評価	ビーグル犬 （雄 4 例）	経口投与 （3.0 g/kg）	TK パラメータ [a] C_{max} ：919.2 ± 453.4 μg/mL T_{max} ：4.0 ± 1.6 h $AUC_{0\text{-}8hr}$ ：4871 ± 1810 μg•h/mL	[redacted]0882	4.2.1.3.2	適

a：値は平均値 ± 標準偏差を示す。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

新たな試験は実施していない。