2024年11月改訂(第12版)

日本標準商品分類番号
873399, 872189

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

EPA製剤
日本薬局方

イコサペント酸エチルカプセル

イコサペント酸エチルカプセル300mg「フソー」

Ethyl Icosapentate Capsules "FUSO"

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中日局イコサペント酸エチル300mg
一般名	和名：イコサペント酸エチル（JAN、局方名） 洋名：Ethyl Icosapentate（JAN、局方名）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年11月15日（販売名変更による） 製造販売一部変更承認年月日： 2005年 8月25日（効能・効果の追加による） 2012年10月9日（用法・用量の追加による） 薬価基準収載年月日：1998年7月10日 販売開始年月日：1998年7月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社　研究開発センター　学術室 TEL 06-6964-2763　FAX 06-6964-2706 (9:00～17:30/土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.fuso-pharm.co.jp/med/ph/

本ＩＦは2024年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の電子添文情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ https://www.pmda.go.jp/
にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ

（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査･検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した。

2. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない。

3. ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
Ⅰ－1　開発の経緯 …… 1
Ⅰ－2　製品の治療学的特性 …… 1
Ⅰ－3　製品の製剤学的特性 …… 1
Ⅰ－4　適正使用に関して周知すべき特性 …… 1
Ⅰ－5　承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 1
(1)承認条件 …… 1
(2)流通・使用上の制限事項 …… 1
Ⅰ－6　RMP の概要 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 2
Ⅱ－1　販売名 …… 2
(1)和名 …… 2
(2)洋名 …… 2
(3)名称の由来 …… 2
Ⅱ－2　一般名 …… 2
(1)和名(命名法) …… 2
(2)洋名(命名法) …… 2
(3)ステム …… 2
Ⅱ－3　構造式又は示性式 …… 2
Ⅱ－4　分子式及び分子量 …… 2
Ⅱ－5　化学名(命名法)又は本質 …… 2
Ⅱ－6　慣用名，別名，略号，記号番号 …… 2

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 3
Ⅲ－1　物理化学的性質 …… 3
(1)外観・性状 …… 3
(2)溶解性 …… 3
(3)吸湿性 …… 3
(4)融点(分解点)，沸点，凝固点 …… 3
(5)酸塩基解離定数 …… 3
(6)分配係数 …… 3
(7)その他の主な示性値 …… 3
Ⅲ－2　有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
Ⅲ－3　有効成分の確認試験法，定量法 …… 3

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 4
Ⅳ－1　剤形 …… 4
(1)剤形の区別 …… 4
(2)製剤の外観及び性状 …… 4
(3)識別コード …… 4
(4)製剤の物性 …… 4
(5)その他 …… 4
Ⅳ－2　製剤の組成 …… 4
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 …… 4
(2)電解質等の濃度 …… 4
(3)熱量 …… 4
Ⅳ－3　添付溶解液の組成及び容量 …… 5
Ⅳ－4　力価 …… 5
Ⅳ－5　混入する可能性のある夾雑物 …… 5
Ⅳ－6　製剤の各種条件下における安定性 …… 5
Ⅳ－7　調製法及び溶解後の安定性 …… 5
Ⅳ－8　他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 5
Ⅳ－9　溶出性 …… 5
Ⅳ－10　容器・包装 …… 5
(1)注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 5
(2)包装 …… 6
(3)予備容量 …… 6
(4)容器の材質 …… 6
Ⅳ－11　別途提供される資材類 …… 6
Ⅳ－12　その他 …… 6

Ⅴ．治療に関する項目 …… 7
Ⅴ－1　効能又は効果 …… 7
Ⅴ－2　効能又は効果に関連する注意 …… 7
Ⅴ－3　用法及び用量 …… 7
(1)用法及び用量の解説 …… 7
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 7
Ⅴ－4　用法及び用量に関連する注意 …… 7
Ⅴ－5　臨床成績 …… 7
(1)臨床データパッケージ …… 7
(2)臨床薬理試験 …… 7
(3)用量反応探索試験 …… 7
(4)検証的試験 …… 8
1)有効性検証試験 …… 8
2)安全性試験 …… 8
(5)患者・病態別試験 …… 8
(6)治療的使用 …… 8
1)使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容 … 8
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 …… 8
(7)その他 …… 8

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 9
Ⅵ－1　薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 … 9
Ⅵ－2　薬理作用 …… 9
(1)作用部位・作用機序 …… 9
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 10
(3)作用発現時間・持続時間 …… 10

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 11
Ⅶ－1　血中濃度の推移 …… 11
(1)治療上有効な血中濃度 …… 11
(2)臨床試験で確認された血中濃度 …… 11
(3)中毒域 …… 12
(4)食事・併用薬の影響 …… 12
Ⅶ－2　薬物速度論的パラメータ …… 12
(1)解析方法 …… 12
(2)吸収速度定数 …… 12
(3)消失速度定数 …… 12
(4)クリアランス …… 12
(5)分布容積 …… 12
(6)その他 …… 12
Ⅶ－3　母集団(ポピュレーション)解析 …… 12
(1)解析方法 …… 12
(2)パラメータ変動要因 …… 12
Ⅶ－4　吸収 …… 12

Ⅶ-５ 分布 ····· 13
(1)血液－脳関門通過性····· 13
(2)血液－胎盤関門通過性····· 13
(3)乳汁への移行性····· 13
(4)髄液への移行性····· 13
(5)その他の組織への移行性····· 13
(6)血漿蛋白結合率····· 13
Ⅶ-６ 代謝····· 13
(1)代謝部位及び代謝経路····· 13
(2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種，寄与率 13
(3)初回通過効果の有無及びその割合····· 13
(4)代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率·· 13
Ⅶ-７ 排泄····· 14
Ⅶ-８ トランスポーターに関する情報····· 14
Ⅶ-９ 透析等による除去率····· 14
Ⅶ-10 特定の背景を有する患者····· 14
Ⅶ-11 その他····· 14

Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目····· 15
Ⅷ-１ 警告内容とその理由····· 15
Ⅷ-２ 禁忌内容とその理由····· 15
Ⅷ-３ 効能又は効果に関連する注意とその理由·· 15
Ⅷ-４ 用法及び用量に関連する注意とその理由·· 15
Ⅷ-５ 重要な基本的注意とその理由····· 15
Ⅷ-６ 特定の背景を有する患者に関する注意····· 15
(1)合併症・既往歴等のある患者····· 15
(2)腎機能障害患者····· 15
(3)肝機能障害患者····· 15
(4)生殖能を有する者····· 16
(5)妊婦····· 16
(6)授乳婦····· 16
(7)小児等····· 16
(8)高齢者····· 16
Ⅷ-７ 相互作用····· 16
(1)併用禁忌とその理由····· 16
(2)併用注意とその理由····· 16
Ⅷ-８ 副作用····· 17
(1)重大な副作用と初期症状····· 17
(2)その他の副作用····· 17
Ⅷ-９ 臨床検査結果に及ぼす影響····· 17
Ⅷ-10 過量投与····· 17
Ⅷ-11 適用上の注意····· 18
Ⅷ-12 その他の注意····· 18
(1)臨床使用に基づく情報····· 18
(2)非臨床試験に基づく情報····· 18

Ⅸ．非臨床試験に関する項目····· 19
Ⅸ-１ 薬理試験····· 19
(1)薬効薬理試験····· 19
(2)安全性薬理試験····· 19
(3)その他の薬理試験····· 19
Ⅸ-２ 毒性試験····· 19
(1)単回投与毒性試験····· 19
(2)反復投与毒性試験····· 19
(3)遺伝毒性試験····· 19
(4)がん原性試験····· 19
(5)生殖発生毒性試験····· 19
(6)局所刺激性試験····· 19
(7)その他の特殊毒性····· 19

Ⅹ．管理的事項に関する項目····· 20
Ⅹ-１ 規制区分····· 20
Ⅹ-２ 有効期間····· 20
Ⅹ-３ 包装状態での貯法····· 20
Ⅹ-４ 取扱い上の注意····· 20
Ⅹ-５ 患者向け資材····· 20
Ⅹ-６ 同一成分・同効薬····· 20
Ⅹ-７ 国際誕生年月日····· 20
Ⅹ-８ 製造販売承認年月日及び承認番号，
薬価基準収載年月日，販売開始年月日····· 20
Ⅹ-９ 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容····· 21
Ⅹ-10 再審査結果，再評価結果公表年月日及び
その内容····· 21
Ⅹ-11 再審査期間····· 21
Ⅹ-12 投薬期間制限に関する情報 ····· 21
Ⅹ-13 各種コード····· 21
Ⅹ-14 保険給付上の注意····· 21

Ⅺ．文献····· 22
Ⅺ-１ 引用文献····· 22
Ⅺ-２ その他の参考文献····· 22

Ⅻ．参考資料 ····· 23
ⅫⅡ-１ 主な外国での発売状況····· 23
ⅫⅡ-２ 海外における臨床支援情報····· 23

ⅩⅢ．備考 ····· 24
ⅩⅢ-１ 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報····· 24
(1)粉砕····· 24
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性·· 24
ⅩⅢ-２ その他の関連資料····· 24

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

1975 年 Dyerberg らによる海棲類（魚、アザラシ）を主食とするイヌイットと獣肉類を摂る欧米白人との比較疫学調査の結果から、イコサペント酸（EPA）の血栓性・動脈硬化性疾患との関連が注目され、EPA をエチルエステル化することにより、製剤として開発された。

エパフィールカプセル 300 は、後発医薬品として開発し、1998 年 3 月に承認を取得、1998 年 7 月に上市した。2005 年 8 月には一部変更承認にて効能・効果に高脂血症を追加した。更に 2012 年 10 月に一部変更承認にて高脂血症の用法・用量を追加した。

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号)及び「医療事故防止のための販売名変更に係る代替新規承認申請の取扱いについて」（平成 24 年 1 月 25 日薬食審査発 0125 第 1 号、薬食安発 0125 第 1 号）により、2013 年 11 月 15 日付でエパフィールカプセル 300 から、イコサペント酸エチルカプセル 300 mg「フソー」へ販売名変更の承認を受けた。

第十七改正日本薬局方で、イコサペント酸エチルカプセルが新たに収載された（2016 年 4 月）。

２．製品の治療学的特性

・抗血小板・動脈伸展性保持・血清脂質低下作用により、閉塞性動脈硬化症の病変の進展を抑制する。
・抗血小板作用は、血小板の EPA 含有率を高める、特異な機序に基づく。
・閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感に改善効果がある。
・高脂血症に効果を有する。

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当資料なし

(2) 流通・使用上の制限事項

特になし

６．RMP の概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

イコサペント酸エチルカプセル 300 mg「フソー」

(2)洋名

Ethyl Icosapentate Capsules 300mg "FUSO"

(3)名称の由来

特になし

２．一般名

(1)和名(命名法)

イコサペント酸エチル（JAN、局方名）

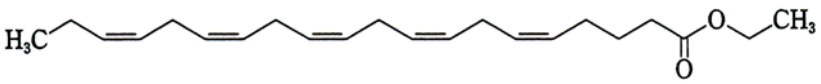
(2)洋名(命名法)

Ethyl Icosapentate（JAN、局方名）

(3)ステム

該当しない

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式 ：$C_{22}H_{34}O_2$

分子量 ：330.50

５．化学名(命名法) 又は本質

Ethyl(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate（IUPAC）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)，沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

屈折率n_D^{20} ：1.481 ～ 1.491
比　重d_{20}^{20} ：0.905 ～ 0.915
けん化価 ：165 ～ 175
酸　　価 ：0.5以下
ヨウ素価 ：365 ～ 395

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

紫外可視吸光度測定法
赤外吸収スペクトル測定法

定量法

ガスクロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

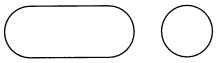
１．剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

淡黄色透明、楕円球の軟カプセル剤であり、内容物は無色～微黄色の澄明な液で、僅かに特異なにおいがある。

外　　形	大　き　さ	質　量
	長径：18mm 短径：　7mm	約 521mg

(3) 識別コード

FS-E15（一次包装シートに記載）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1 カプセル中　日局　イコサペント酸エチル 300mg 含有

添加剤：

カプセル中（内容物）

　抗酸化剤　トコフェロール

カプセル本体

　防腐剤　パラオキシ安息香酸エチル

　　パラオキシ安息香酸プロピル

　基剤　　ゼラチン

　　コハク化ゼラチン

　可塑剤　濃グリセリン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6．製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験 [1)]

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃±2℃ 60%RH±5%RH	3 年	最終包装	変化なし

無包装状態での安定性試験 [1)]

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	40℃±2℃	6 ヵ月	無包装	変化あり 1 ヵ月、規格外(軟化)
湿度	75%RH±5%RH 30℃±2℃	6 ヵ月		変化あり 1 ヵ月、規格外(軟化)
光	120 万 lx・hr			変化なし

無包装状態での安定性試験は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(日病薬答申)」に準拠して実施

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

該当資料なし

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

X-4. の項 参照

(2) 包装

（PTP）100 カプセル［10 カプセル×10］
（PTP）500 カプセル［10 カプセル×50］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/アルミニウム
個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善

○高脂血症

２．効能又は効果に関連する注意

5．効能・効果に関連する注意 〈高脂血症〉 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。

３．用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善〉

イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mg（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900mg（3カプセル）を1日2回又は1回600mg（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900mg（3カプセル）、1日3回まで増量できる。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

2)安全性試験

〈高脂血症〉

国内第Ⅲ相試験

トリグリセリドが高値の患者476例を対象として、イコサペント酸エチルカプセル300mgを1回900mg、1日2回（朝・夕）又は1回600mg、1日3回（朝・昼・夕）、食直後に12週間経口投与した二重盲検比較試験を行った。1日2回投与群（230例、血清トリグリセリドの投与前値256.7mg/dL)及び1日3回投与群(224例､血清トリグリセリドの投与前値249.4mg/dL)の最終評価時の血清トリグリセリド変化率は、それぞれ-12.62%及び-10.65%であり、事前に設定した非劣性限界値10%を下回ったことから､1日2回投与群の1日3回投与群に対する有効性（血清トリグリセリド変化率）の非劣性が確認された。

副作用発現頻度は、1日2回投与群3.7%（9/241例)、1日3回投与群3.8%（9/235例）であった。主な副作用は、便秘、消化不良及びALT上昇であった[2)]。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査)，製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

市販後調査：JELIS

既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が250mg/dL以上で、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者(安定している虚血性心疾患合併患者を含む)19,466例を、HMG-CoA還元酵素阻害剤（プラバスタチン10mg/日又はシンバスタチン5mg/日）とイコサペント酸エチル1,800mg/日の併用による治療（イコサペント酸エチル群）又はHMG-CoA還元酵素阻害剤のみによる治療（対照群）に無作為に割り付けた。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例（イコサペント酸エチル群：9,326例、対照群：9,319例）において、心血管イベント（突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術）は、イコサペント酸エチル群で262例（2.8%)、対照群で324例（3.5%）に認められ、ハザード比は0.81（95%信頼区間：0.69-0.95、以下同様）であり、イコサペント酸エチル群で有意に減少した。心血管死（突然心臓死又は致死性心筋梗塞）は、イコサペント酸エチル群で29例（0.3%)、対照群で31例（0.3%)、ハザード比は0.94（0.57-1.56)、総死亡は、イコサペント酸エチル群で286例（3.1%)、対照群で265例（2.8%)、ハザード比は1.09（0.92-1.28）であり、いずれも有意差は認められなかった[3)]。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

特になし

(7)その他

特になし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗血小板剤

２．薬理作用

(1) 作用部位・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[4, 5]。

・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。

〈抗血小板作用〉

・各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する[6]。

・主として血小板膜リン脂質中の EPA 含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサン A_2 産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる[7]。

・コラーゲンによる血小板凝集を抑制する[7]（ウサギ、*ex vivo*）。

・ウサギにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する[7]（*in vitro*）。

・ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の不変ないし増加が認められている[8]。

〈動脈の伸展性保持作用〉

・高コレステロール食飼育ウサギにおける摘出大動脈の伸展性の低下に対して抑制作用を示し、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保つ[9]。

・高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈及び大腿動脈の脈波速度(PWV)の増大を抑制し、その PWV 値は普通食飼育ウサギとほぼ同程度である[10]。

・高コレステロール食飼育ウサギ大動脈の中膜平滑筋細胞密度及びエラスチン含量の低下、並びに平滑筋中の遊離コレステロールの蓄積を抑制し[10]、更に、内膜平滑筋細胞の増殖を抑制する。

〈各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用〉

・経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死[11]（ラット）を抑制し、動静脈シャントの血栓性閉塞[11]（ラット）、エラジン酸誘発血栓[12]（ウサギ）に対し、血栓形成を抑制する。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽[12]（ラット）の進行を抑制する。

〈血清脂質低下作用〉

・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[6, 13-18]。

・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[19-21]。

・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[4, 5]。

・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[4]（ラット）。

・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[5, 22]（ラット）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

Ⅶ-1. の項 参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

健康成人男性各群 8 例にイコサペント酸エチルカプセル 300mg を 1 回 900mg、1 日 2 回（朝・夕）又は 1 回 600mg、1 日 3 回（朝・昼・夕）、食直後に 8 日間反復経口投与[注)] したときの薬物動態は類似しており、血漿中 EPA の濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与 5～6 日目に定常状態に達した[2)]。

注）閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善において本剤の承認された用法は、1 日 3 回、毎食直後に経口投与である。

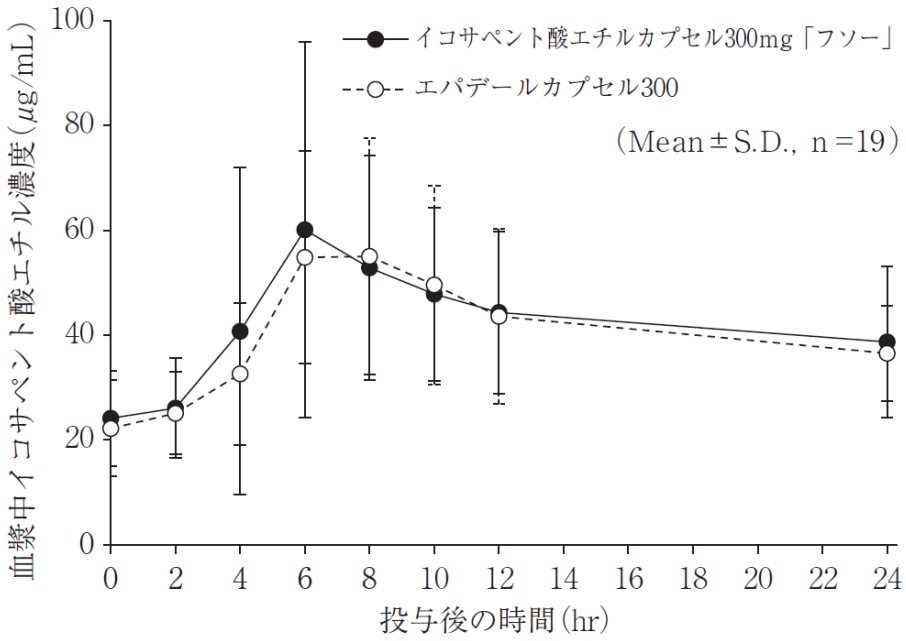
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

イコサペント酸エチルカプセル 300 mg「フソー」とエパデールカプセル 300 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 6 カプセル（イコサペント酸エチルとして 1,800mg [注)]）健康成人男子に食後 30 分に単回経口投与して血漿中イコサペント酸エチル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された[23)]。

注）高脂血症において本剤の承認された 1 回用量は、900mg までである。

	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)
イコサペント酸エチルカプセル 300 mg「フソー」	1022 (390)	66.4 (34.5)	7.1 (2.2)
エパデールカプセル 300	981 (262)	66.5 (24.8)	6.7 (1.7)

Mean(S.D.), n=19



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収
該当資料なし

５．分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉[24)]

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。

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉[24)]

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。

６．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種，寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

〈参考〉[24)]

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］

2.2 ミフェプリストン・ミソプロストールを投与中の患者［10.1 参照］

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感の改善〉

8.1 治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。

〈高脂血症〉

8.2 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。

8.3 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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミフェプリストン・ミソプロストール メフィーゴパック ［2.2 参照］	ミフェプリストン・ミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがある。	イコサペント酸エチルの抗血小板作用により出血が増強するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

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。

11.1.2 心房細動（頻度不明）、**心房粗動**（頻度不明）

イコサペント酸エチル（4g/日[注)]）の海外臨床試験において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告がある[25)]。また、イコサペント酸エチルを含むオメガ-3脂肪酸の国内外臨床試験において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告がある[26,27)]。

注）高脂血症において本剤の承認された1日最高用量は、2,700mgである。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感等	
出血傾向	皮下出血	血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等
血液		貧血等
消化器	悪心、胸やけ、腹部不快感、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛	嘔吐、食欲不振、口内炎、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、ふらつき、しびれ	めまい、眠気、不眠
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	浮腫、尿酸上昇、CKの上昇、動悸	顔面潮紅、ほてり、発熱、頻尿、全身倦怠感、血圧上昇、女性化乳房、耳鳴、発汗、ざ瘡

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は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こと。

14.1.3 本剤は噛まずに服用させること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

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。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後は、高温・湿気・光を避けて保存すること。高温・高湿下ではカプセルが軟化することがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エパデールカプセル300（持田）等

同　効　薬：

抗血小板薬：プロスタグランジンE_1製剤 等

高脂血症治療薬：プラバスタチンナトリウム

ベザフィブラート 等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2013年11月15日（販売名変更による）

承認番号：22500AMX01863

製造販売一部変更承認年月日：

2005年8月25日（効能・効果の追加による）

2012年10月9日（用法・用量の追加による）

薬価基準収載年月日：1998年7月10日

販 売 開 始 年 月 日：1998年7月10日

９．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2005 年 8 月 25 日　効能又は効果追加

［追加内容］

効能・効果：高脂血症

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 600mg（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 900mg（3 カプセル）、1 日 3 回まで増量できる。

2012 年 10 月 9 日　用法及び用量変更追加

［変更内容］

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 900mg（3 カプセル）を 1 日 2 回又は 1 回 600mg（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 900mg（3 カプセル）、1 日 3 回まで増量できる。

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

HOT 番号	薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算コード
108162601	3399004M1018	3399004M1395	622738900 (620816201)

注：統一名収載品において、レセプト電算コード欄の（ ）内は銘柄名コードを示す。

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

ＸＩ．文　献

１．引用文献

1) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料
2) 村﨑かがり ほか：Prog. Med. 2012；32：1941-1946
3) Yokoyama, M., et al.：Lancet. 2007；369：1090-1098
4) Mizuguchi,K., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1993；231：121-127
5) Mizuguchi,K., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1993；235：221-227
6) 五島雄一郎 ほか：臨床医薬. 1992；8：1293-1309
7) Sato,M., et al.：Biol. Pharm. Bull. 1993；16：362-367
8) Hamazaki,T., et al.：Prostaglandins. 1982；23：557-567
9) 溝田雅洋 ほか：日本薬理学雑誌. 1988；91：255-266
10) Sato,M., et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993；22：1-9
11) Yamaguchi,K., et al.：Prostaglandins Leukotrienes Med. 1987；28：35-43
12) 溝田雅洋 ほか：日本薬理学雑誌. 1988；91：81-89
13) 秦葭哉 ほか：老年医学. 1992；30：819-852
14) 秦葭哉 ほか：老年医学. 1992；30：799-818
15) 高久史麿 ほか：臨床医薬. 1991；7：2567-2589
16) 田村泰 ほか：臨床医薬. 1991；7：1817-1834
17) 松沢佑次 ほか：臨床医薬. 1991；7：1801-1816
18) 都島基夫 ほか：臨床医薬. 1991；7：1783-1799
19) Mizuguchi,K., et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1992；59：307-312
20) 水口清 ほか：動脈硬化. 1990；18：471
21) 矢野崇 ほか：動脈硬化. 1990；18：535
22) 水口清 ほか：動脈硬化. 1990；18：536
23) 扶桑薬品工業株式会社（生物学的同等性試験）社内資料
24) 石黒淳三 ほか：薬物動態. 1987；2：683-702
25) Bhatt,D.L., et al.：N. Engl. J. Med. 2019；380：11-22
26) Miyauchi,K., et al.：Circulation. 2024；150：425-434
27) Nicholls,S.J., et al.：JAMA. 2020；324：2268-2280
28) 扶桑薬品工業株式会社（簡易懸濁試験及び通過性試験）社内資料

２．その他の参考文献

第十八改正日本薬局方
第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）（2021）

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2024 年 11 月時点)

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [28)]

試験方法：

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内にカプセル1個を入れ、ピストンを戻し、55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に栓をして5分間放置した。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転して攪拌した。その後、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作で攪拌及び観察を行った。

得られた懸濁液が入ったディスペンサーを経鼻用経管チューブ（8Fr.チューブ）と接続し、約2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。この時チューブは先端から2/3を水平にし、他端を30cmの高さにセットした。注入後に約10mLの水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブ内を洗い、薬が残存していなければ通過性に問題なしとした。

結果：10分以内に崩壊し、8Fr.チューブを通過した。

簡易懸濁法					備考
最小通過サイズ	水（55℃ 20mL）		破壊→水		
	5分	10分	5分	10分	
8Fr.	×	○	—	—	・ 5分：内容液放出 ・10分：皮膜一部残 ・水崩壊後 pH6.7

○：完全崩壊

×：未崩壊

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、フィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある

—：試験実施せず

（注）本試験結果は懸濁状態の安定性を保証するものではない。また、経管投与時の薬物動態、有効性、安全性の評価は行っていない。

2. その他の関連資料

該当資料なし