

貯法：室温保存  
有効期間：3年

EPA製剤  
日本薬局方

承認番号	22500AMX01863
販売開始	1998年7月

# 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"

### 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。〕
- ミフェプリストン・ミノプロストールを投与中の患者〔10.1参照〕

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	イコサペント酸エチルカプセル300mg「フソー」
有効成分	1カプセル中 日局 イコサペント酸エチル 300mg
添加剤	トコフェロール、カプセル本体に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、ゼラチン、コハク化ゼラチン、濃グリセリン

#### 3.2 製剤の性状

販売名	イコサペント酸エチルカプセル300mg「フソー」
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	長径 18mm 短径 7mm
質量	約521mg
識別コード	FS-E15 (一次包装シートに記載)

### 4. 効能・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

### 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。

### 6. 用法・用量

#### 〈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。

### 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。

### 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

- 月経期間中の患者
- 出血傾向のある患者
- 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

#### 10.1 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・ミノプロストール メフィーゴパック 〔2.2参照〕	ミフェプリストン・ミノ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。

#### 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対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、 $\gamma$ -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<sup>注1</sup>）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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。

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。

## 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・ $\gamma$ -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

## 14. 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。

## 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 反復投与

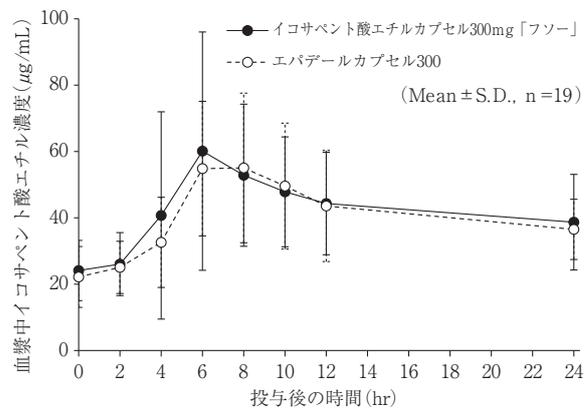
健康成人男性各群8例にイコサペント酸エチルカプセル300mgを1回900mg、1日2回（朝・夕）又は1回600mg、1日3回（朝・昼・夕）、食直後に8日間反復経口投与<sup>注1)</sup>したときの薬物動態は類似しており、血漿中EPAの濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5～6日目に定常状態に達した<sup>4)</sup>。

#### 16.1.2 生物学的同等性試験

イコサペント酸エチルカプセル300mg「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<sup>注2)</sup>）健康成人男性に食後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<sup>5)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (hr)
イコサペント酸エチルカプセル300mg「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。

## 16.3 分布

### 16.3.1 組織分布

雌雄ラットに<sup>14</sup>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<sup>6)</sup>。

### 16.3.2 血漿蛋白結合率

雄ラット及び雄イヌに<sup>14</sup>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<sup>6)</sup>。

## 16.5 排泄

雄ラットに<sup>14</sup>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<sup>6)</sup>。

注1) 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。

注2) 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。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈高脂血症〉

#### 17.1.1 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<sup>4)</sup>。

#### \* 17.2 製造販売後調査等

##### 17.2.1 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 $\geq 250\text{mg}/\text{dL}$ 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

