◇ 临床药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Aug; 31(8): 1070-1075

二十碳五烯酸乙酯在中国健康受试者中单次、多次给药的药代动力学及安全性研究

吴　瑛，许志玮，李华芳，沈一峰，黄志伟，李　妍

上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床研究中心，上海 200000

摘要　目的：评价单次和多次口服二十碳五烯酸乙酯软胶囊（商品名：EPADEL S®）在中国健康成年男性受试者中的药代动力学及安全性。**方法：**本研究采取单中心、开放设计。单次给药设 3 个剂量组（900、1 800、2 700 mg），受试者均于早餐后立即口服试验药物。多次给药设 2 个剂量组（1 800、3 600 mg），受试者分别于早餐后和晚餐后口服试验药物，每日给药 2 次，连续给药至第 8 天早餐后。各剂量组均纳入 12 例受试者。**结果：**单次给药 900、1 800、2 700 mg 后：C_{max} 分别为（11.79±3.27）、（14.76±4.73）、（15.51±7.84）μg/mL；AUC_{0-t} 分别为（670.60±170.67）、（792.44±203.95）、（783.05±310.79） h·μg·mL^{-1}；$AUC_{0-\infty}$ 分别为（1 792.93±927.10）、（2 259.89±1 362.41）、（2 053.15±750.52） h·μg·mL^{-1}。多次给药 1 800、3 600 mg 后：$C_{max,ss}$ 分别为（54.78±15.00）、（83.35±22.11） μg/mL；AUC_{ss} 分别为（570.50±162.14）、（848.85±192.14） h·μg·mL^{-1}。未发生严重不良事件和导致退出的不良事件，所有受试者耐受性良好。**结论：**二十碳五烯酸乙酯在健康受试者单次和多次口服试验药物后安全性良好。比例化剂量暴露关系非线性，随着给药剂量的增加，血浆中二十碳五烯酸的暴露量增加。

关键词　二十碳五烯酸乙酯；中国健康受试者；药代动力学

中图分类号：R969.1

文献标志码：A

文 章 编 号：1009-2501(2026)08-1070-06

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.08.007

高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia, HTG）是常见的血脂异常类型之一，在全球成年人群中的患病率约为 10%，且与动脉粥样硬化性心血管疾病及急性胰腺炎有明确关联，严重影响患者生活质量[1-3]。《中国血脂管理指南（2023 版）》[4]将空腹时甘油三酯（triglyceride, TG）≥200 mg/dL 定义为 HTG，TG≥500 mg/dL 定义为重度的 HTG。对于轻度至中度 HTG（TG 值在 200 ~ 500 mg/dL 之间），指南尚未明确提出具体的治疗标准，但针对重度 HTG（TG≥500 mg/dL），指南建议应考虑使用降低 TG 的药物治疗，如贝特类、高纯度 ω-3 脂肪酸（高纯度鱼油制剂）或烟酸类药物[4]。ω-3 脂肪酸主要指含二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid, EPA）和（或）二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid, DHA）的鱼油制剂[4]。其中二十碳五烯酸乙酯（icosapent ethyl, IPE）为 EPA 的高纯度乙酯化产物，不含 DHA，具有降低血清 TG、抗氧化、抗血小板以及保持动脉血管弹性等作用[5]。

在日本《动脉粥样硬化疾病预防指南（2022 版）》[6]中，二十碳五烯酸乙酯被定位为用于治疗 TG 升高型血脂异常，尤其适用于Ⅱb 型或Ⅳ型高脂血症患者。在美国[7-9]，二十碳五烯酸乙酯被批准作为重度 HTG 治疗中饮食干预的辅助药物。在中国血脂管理指南中[4]，与美国类似，亦将高纯度鱼油制剂定位为重度 HTG 的治疗选项。因此，在中国开发二十碳五烯酸乙酯并将其适应症定为重度 HTG 血症具有一定意义。目前世界上使用较多的高纯度 EPA 处方主要包括 EPADEL®和 Vascepa®两种，二者皆由高纯度的二十碳五烯酸乙酯组成，不含 DHA[10]。为了解该药在中国人群中的

2025-08-28 收稿　2026-03-29 修回

上海市生物医药临床研究与转化协同创新中心（CCTS-202409PT）；上海市精神心理疾病临床医学研究中心（19MC1911100）

吴瑛，女，研究方向：临床药理学研究。

E-mail: wywzq2000@163.com

李妍，通信作者，女，副主任医师，研究方向：临床药理学研究。

E-mail: liyan7721@163.com

黄志伟，共同通信作者，男，博士，助理研究员，研究方向：定量药理学研究。

E-mail: hzw_mail@163.com

安全性及药代动力学特点，本研究对二十碳五烯酸乙酯软胶囊（EPADEL S ®）进行了 900、1 800 mg 和 2 700 mg共 3 个剂量单次给药，1 800 mg 和 3 600 mg 共 2 个剂量多次给药的药代动力学研究，旨在为后续临床应用提供依据。

1　资料与方法

1.1　材料　药品与试剂：二十碳五烯酸乙酯软胶囊（EPADEL S ®），不含 DHA，规格：900 mg/袋，批号：ECPK1，生产者：持田制药株式会社，储存条件：室温。仪器：LC-30AD 型超高压液相色谱仪、CTO-30A 柱温箱、SIL-30ACMP 自动进样系统，均为日本 Shimadzu 公司产品；API5500 三重四极杆质谱仪，美国 Applied Biosystems/ Sciex 公司产品。

1.2　受试者选择　本研究经上海市精神卫生中心伦理委员会审核批准后进行（伦理批号：2018-54，临床试验批件号：2018L02397），临床试验登记号：CTR20181246。所有受试者自愿签署知情同意书。

主要入选标准：（1）年龄为 18～45 岁的男性受试者（包括 18 岁和 45 岁）；（2）筛选及住院日体质量指数（body mass index, BIM）在 18.5～25 kg/m^2（不含边界值），体质量≥50 kg；（3）自愿签署知情同意书者。

主要排除标准：（1）已知对二十碳五烯酸乙酯或明胶过敏者；（2）筛选检查时血浆中 EPA 浓度≧60 μg/mL 者；（3）任何出血性疾病、感染性疾病、心脏基础疾病或胃肠道疾病等；（4）给药前 1 周有处方药或非处方药用药经历者；（5）入院前日过多摄入含有 EPA 食品等。

1.3　给药方法与血样采集　本研究为单中心、开放设计。单次给药：早餐后，立即口服二十碳五烯酸乙酯 900、1 800 或 2 700 mg；多次给药：每日给予二十碳五烯酸乙酯 1 800 mg 或 3 600 mg，在早餐后及晚餐后立即口服，分 2 次（各 900 mg 或 1 800 mg）连续口服给药 8 d。第 8 天只在早餐后口服 1 次，晚餐后不服药。试验药物均以 200 mL 水送服，当没完全服用时，可根据需要增加水量。单次给药组在给药前、给药后 2、4、6、8、10、12、15、24、48、72 h，共计 11 个采血点，每次采血 2 mL 于肝素钠试管中；多次给药组在 Day1～Day8 早晨给药前、Day8 早晨给药后 2、4、6、8、10、12、15、24、48、72 h，共计 18 个采血点，每次采血 2 mL 于肝素钠试管中。均在 4 ℃ 条件下以 2 000 r/min 离心力离心 10 min 取得血浆，血浆样品置于−70 ℃ 冰箱中保存待测。

1.4　测定方法　色谱条件：色谱柱：ACQUITY UPLC BEH C_{18}（2.1 mmx50 mm, 1.7 μm）；柱温：40 ℃；进样器温度：6 ℃；流动相：A 相含 0.1% 乙酸的水溶液；B 相含 0.1% 乙酸的乙腈溶液；流速：0.5 mL/min；进样量：5 μL。

质谱条件：离子检测方式：多反应监测；离子化方式：大气压化学电离；离子极性：负离子模式；检测对象：EPA *m/z* 301.2→*m/z* 257.2，去簇电压−100 eV，碰撞能量−17 eV；内标：AA-d_8 *m/z* 311.3→*m/z* 267.4，去簇电压−100 eV，碰撞能量−20 eV；气帘气：20 L/min；碰撞气：4 L/min；喷雾气：50 L/min；离子源温度：300.00 ℃。口服二十碳五烯酸乙酯后在人体肠腔内被脂肪酶水解，去除乙酯基团，生成游离的 EPA，EPA 在小肠上皮细胞被吸收进入体循环，因此选择 EPA 作为分析物[11]。

样本处理：精密吸取血浆样品 50 μL，加入 250 μL 水和 1 250 μL 二氯甲烷-甲醇-含 0.1% 2, 6-二叔丁基-4-甲基苯酚甲醇溶液（20:9:1, *V/V/V*），振荡混合 10 min 后，于 4 ℃、4 000 r/min 离心 5 min。去除上层水相，转移下层有机相，30 ℃ 条件下氮气吹干，吹干后加入含 0.1% 2, 6-二叔丁基-4-甲基苯酚的乙腈-水（3:1, *V/V*）溶液 200 μL 复溶，涡旋混匀 5 min，复溶液进样分析。

1.5　方法学考察与评价　专属性：对 6 个不同批次的空白基质制备双空白样品并进行进样分析，所有空白样品在分析物及内标保留时间处的峰面积，均低于该分析批标准曲线中定量下限样品分析物峰面积的 20% 和内标峰面积的 5%。

标准曲线与定量下限：以血浆中待测物浓度为横坐标（*x*），待测物与内标峰面积比为纵坐标（*y*），用加权（$w=1/x^2$）最小二乘法进行回归计算，EPA 标准曲线样品的浓度范围为 1.00、2.00、25.0、125、250、400、500 μg/mL，线性范围为 1.00～500 μg/mL，定量下限为 1.00 μg/mL。

准确度与精密度：采用低、中、高 3 个浓度质控样品（质量浓度分别为 3.00、200 和 375 μg/mL），每个质量浓度至少 2 个重复，且在不同天连续制备 3 个分析批进行分析，准确度和精密度分析批均符合接受标准，常规浓度相对偏差和相对标准差在±15% 以内，定量下限相对偏差和相对标准差

在±20% 以内。

回收率：EPA 及 AA-d8 的提取回收率分别大于 90% 和 70%。

稳定性：EPA 储备液可在室温下保存 24.8 h，在−20 ℃ 条件下保存 81 d，工作液可在室温下保存 27.4 h，在−20 ℃ 条件下保存 21 d，血浆样品可在室温下保存 19.8 h，在−20 ℃ 和−80 ℃ 条件下保存 95 d，提取后样品可在 6 ℃ 条件下保存 52.6 h，全血样品可在冰浴中稳定 2 h，所有样本稳定性考察结果均符合要求。

检测对象 EPA 为内源性物质，因此使用替代基质（磷酸盐缓冲盐溶液）配制标准曲线样品的空白基质。

1.6　统计学处理　采用 WinNonlin 8.1 软件基于非房室模型计算药代动力学参数，采用 SAS 9.4 软件进行所有统计分析。EPA 是受膳食影响波动幅度较大的内源性物质，在计算药代动力学参数时，若仅扣除给药前单个时间点的基线值，难以精准评估给药后源自二十碳五烯酸乙酯的外源性 EPA 浓度变化趋势。因此在对二十碳五烯酸乙酯给药后的药代动力学进行评价时，将内源性 EPA 一并纳入测算分析。采用幂函数模型进行给药后 C_{max} 和 $AUC_{0\text{-}t}$ 的剂量比例性分析，计算 C_{max} 和 $AUC_{0\text{-}t}$ 的斜率及斜率的 95% 置信区间，并评估暴露量与剂量的线性关系。

2　结果

2.1　人口统计学数据　本研究共计筛选 78 例受试者，入组 60 例。其中，单次给药试验共入组 36 例男性；平均年龄（26.42±3.38）岁，平均身高（172.18±6.40）cm；平均体质量为（66.08±6.41）kg；BMI 均值为（22.29±1.91）kg/m^2。多次给药试验共入组 24 例男性；平均年龄（25.75±5.64）岁，平均身高（173.98±5.25）cm；平均体质量为（68.73±7.85）kg；BMI 均值为（22.64±1.60）kg/m^2。单次给药组的 36 例受试者全部顺利完成试验，无脱落、失访等情况；多次给药组有 1 例受试者退出，退出原因为其他：基于研究者的判断，其余 23 例受试者全部顺利完成试验，无脱落、失访等情况。

2.2　血药浓度-时间曲线　单次和多次口服二十碳五烯酸乙酯胶囊后 EPA 平均血药浓度-时间曲线，见 Fig.1。

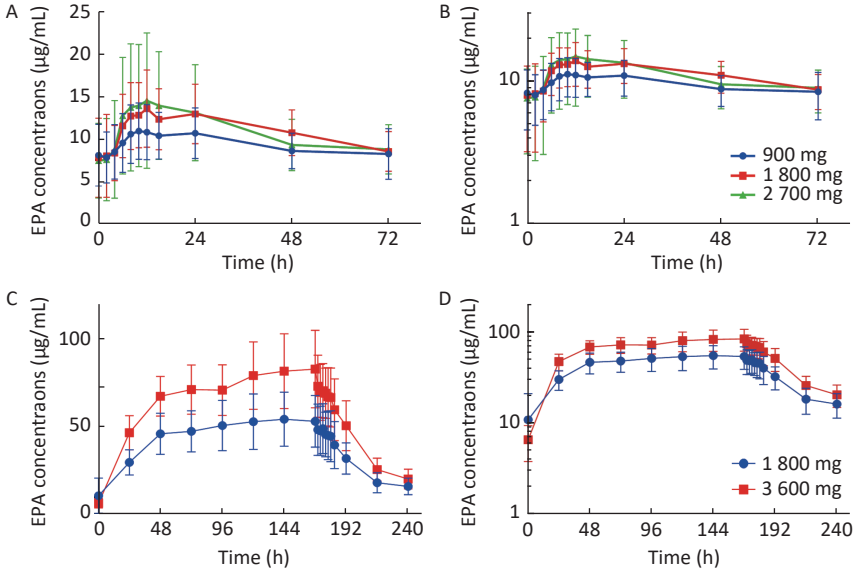


Fig.1　Mean plasma concentration-time profiles of EPA following single (A: linear scale; B: semi-logarithmic scale) and multiple (C: linear scale; D: semi-logarithmic scale) oral doses of Eicosapentaenoic acid ethyl ester capsules

2.3　药代动力学评价　单次给药试验中，900、1 800 和 2 700 mg 组受试者给药后血浆 EPA 浓度 T_{max} 分别为（21.47±24.35）、（14.94±12.06）、（13.32±5.58）h，C_{max} 分别为（11.79±3.27）、（14.76±4.73）、（15.51±7.84）μg/mL，$AUC_{0\text{-}t}$ 分别为（670.60±170.67）、（792.44±203.95）、（783.05±310.79）h·μg·mL^{-1}，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 分别为（1 792.93±927.10）、（2 259.89±1 362.41）、（2 053.15±750.52）h·μg·mL^{-1}。C_{max} 均值在 900、1 800、2 700 mg 组随给药剂量的增加而增大，AUC 均值在 900、1 800 mg 组随给药剂量的增加而增大。其余参数详见 Tab.1。

采用幂函数模型对单次给药的主要药代动力

学参数(C_{max} 和 AUC_{0-t})的比例化剂量暴露关系进行分析。结果显示,上述参数斜率的 95% 置信区间均未能完全落入判定区间内,不能判定其与剂量之间具有线性关系。详见 Tab.2。

Tab.1　Summary of pharmacokinetic parameters of EPA after a single dose in healthy subjects ($\bar{x}$±s, n=12)

Mean value (Mean±SD)	900 mg	1 800 mg	2 700 mg
C_{max} (μg/mL)	11.79±3.27	14.76±4.73	15.51±7.84
AUC_{0-t} (h·μg·mL^{-1})	670.60±170.67	792.44±203.95	783.05±310.79
$AUC_{0-\infty}$ (h·μg·mL^{-1})	1 792.93±927.10	2 259.89±1 362.41	2 053.15±750.52
T_{max} (h)	21.47±24.35	14.94±12.06	13.32±5.58
$t_{1/2}$ (h)	100.57±48.39	104.14±76.27	98.30±54.55
MRT (h)	34.13±2.52	33.88±1.50	33.27±2.02
V_d/F (L)	75.65±15.36	118.31±32.13	190.91±66.21
CL/F (L/h)	0.63±0.33	1.01±0.44	1.50±0.60

$AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, V_d/F, and CL/F were calculated for 7, 9, and 10 subjects in the 900, 1 800 and 2 700 mg groups, respectively, due to insufficient elimination-phase data in some subjects.

Tab.2　The correlation between the main pharmacokinetic parameters of EPA and dose in healthy subjects

PK parameters	Dose range	n	Estimated value of slope β_1	95%CI
C_{max}	900-2 700 mg	12	0.22	(−3.12, 46.90)
AUC_{0-t}	900-2 700 mg	12	0.13	(−8.16, 34.41)

多次给药试验中,1 800 mg 和 3 600 mg 组受试者在连续给药 8 d 后血浆 EPA 的 T_{max} 分别为(2.16±3.23)、(0.54±1.78) h,$C_{max,ss}$ 分别为(54.78±15.00)、(83.35±22.11)μg/mL,AUC_{ss} 分别为(570.50±162.14)、(848.85±192.14)h·μg·mL^{-1},$C_{max,ss}$ 和 AUC_{ss} 在各组中随给药剂量的增加而增大。其余参数详见 Tab.3。

Tab.3　Summary of pharmacokinetic parameters of EPA after multiple doses in healthy subjects ($\bar{x}$±s)

Mean value (Mean±SD)	1 800 mg (n=12)	3 600 mg (n=11)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	54.78±15.00	83.35±22.11
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	41.61±12.88	63.47±14.47
$C_{ave,ss}$ (μg/mL)	47.54±13.51	70.74±16.01
AUC_{ss} (h·μg·mL^{-1})	570.50±162.14	848.85±192.14
T_{max} (h)	2.16±3.23	0.54±1.78
$t_{1/2}$ (h)	40.46±8.07	33.47±3.19
CL_{ss}/F (h·μg·mL^{-1})	1.72±0.54	2.24±0.57
DF (%)	28.94±10.98	27.32±9.19
Rac	5.38±0.97	4.55±0.38

2.4　安全性评价　安全性分析集纳入了 60 例受试者。在接受单次给药试验的 36 例受试者中,1 例受试者给药后发生 1 例次不良事件,发生率为 2.78%(1/36),为上呼吸道感染。在多次给药试验的 24 例受试者中,共 2 例受试者给药后发生 3 例次不良事件,发生率为 8.33%(2/24),分别为胸痛、嗳气、矢气增多。单次和多次给药试验期间内均无严重不良事件、导致退出的不良事件及导致死亡的不良事件发生。

3　讨论

目前,血脂异常主要以降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)作为首要干预靶点,并优先采用他汀类药物治疗。然而,即使经他汀治疗后,患者仍面临持续的心血管剩余风险[12-13]。《中国血脂管理指南(2023 版)》指出[4],应重视 LDL-C 以外靶点的干预及心血管剩余风险的管理。多项研究表明[14-16],TG 水平

升高是心血管事件增加的独立危险因素，当 TG> 1.2 mmol/L（100 mg/dL）时，富含 TG 的脂蛋白及其残余物就开始在血液中累积，进一步加剧心血管风险。二十碳五烯酸作为一种 ω-3 多不饱和脂肪酸，它能降低 TG 水平，并且抑制动脉粥样硬化的进展。当前，高纯度 EPA 单分子处方药二十碳五烯酸乙酯（EPA≥96%）已通过 REDUCE-IT 试验、RESPECT-EPA 试验、JELIS 试验等临床验证，其有效性和安全性已得到证实[17-19]。EPADEL S ®作为首个此类药物，由持田制药研发，已在日本获批上市，并于 2025 年在中国获批[20]。本研究在中国人群中开展药代动力学及安全性评价，为其说明书中关于中国人群用药相关内容的完善提供了参考依据，同时也为我国血脂异常的临床治疗提供了新的干预选择。

在药代动力学特征方面，本研究结果显示，虽然比例化剂量暴露关系呈现非线性，但存在剂量依存性，即随着给药剂量的增加，血浆中 EPA 的暴露量增加，与国外[21]文献报道基本一致。外源性 EPA 补充与内源性 EPA 稳态之间的相互作用，可能是导致比例化剂量暴露关系呈现非线性的原因。在计算药动学参数时，既有扣除给药前基线值（内源性 EPA）的方法，也有不扣除给药前基线值的方法，前者比例化剂量暴露关系呈线性，需 22 d 达到稳态，后者比例化剂量暴露关系呈现非线性，在第 9 天达到稳态[11, 22]。EPA 在结束给药后 72 h 基本恢复至基线水平，多次给药后蓄积浓度高，在相同时间内，观测多次给药 EPA 消除更快，所计算的半衰期也比单次给药更短。安全性结果表明，二十碳五烯酸乙酯在中国健康受试者单次和多次口服试验药物后安全性和耐受性良好。

参考文献

[1] Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: integrating genetic insights [J]. Genes (Basel), 2024, 15(2): 190.

[2] Vlacho B, Julve J, Genua I, et al. Hypertriglyceridemia and its relationship with all-cause mortality and pancreatitis: results from a large retrospective clinical registry [J]. J Clin Lipidol, 2025, 19(4): 922-930.

[3] Tognola C, Bernasconi D, Intravaia RCM, et al. Prevalence of hypertriglyceridemia and its association with extreme cardiovascular risk in patients with acute and chronic coronary syndrome enrolled in a cardiac rehabilitation program [J]. Int J Cardiol, 2025, 439: 133608.

[4] 王增武，刘静，李建军，等. 中国血脂管理指南（2023 年）[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.

[5] Brucato F, Tognola C, Moreo A, et al. Eligibility for Icosapent ethyl in patients undergoing cardiac rehabilitation: a real-world cohort study [J]. Int J Cardiol, 2026, 445: 134046.

[6] Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2022 [J]. J Atheroscler Thromb, 2024, 31(6): 641-853.

[7] Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the american college of cardiology solution set oversight committee [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(9): 960-993.

[8] Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S1-S4.

[9] Sheppard JP, Palatnic L, Lakshmanan S, et al. effects of eicosapentaenoic acid vs eicosapentaenoic/docosahexaenoic acids on cardiovascular mortality: meta-analysis of clinical trials [J]. JACC Adv, 2025, 4(10 Pt 2): 102149.

[10] Muñiz-Grijalvo O. Cardiovascular prevention studies in a population with hypertriglyceridemia [J]. Clin Investig Arterioscler, 2025, 37 Suppl 1: 500819.

[11] Mori T, Murasaki K, Yokoyama Y. Pharmacokinetics of single and multiple oral administration of a self-emulsifying formulation of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester (MND-2119) compared with the non-self-emulsifying formulation in healthy male subjects [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2023, 12(1): 107-115.

[12] Siniawski D, Masson G, Masson W, et al. Residual cardiovascular risk, use of standard care treatments, and achievement of treatment goals in patients with cardiovascular disease [J]. Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev, 2023, 189(2): 200-208.

[13] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107.

[14] Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2): 366-371.

[15] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic

insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society [J]. Eur Heart J, 2021, 42(47): 4791-4806.

[16] 严育东, 裘淼涵, 李鹏霄, 等. 血清甘油三酯水平与合并贫血急性冠状动脉综合征患者预后相关性分析 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(11): 1111-1116.

[17] Miyauchi K, Iwata H, Nishizaki Y, et al. Randomized trial for evaluation in secondary prevention efficacy of combination therapy-statin and eicosapentaenoic acid (RESPECT-EPA) [J]. Circulation, 2024, 150(6): 425-434.

[18] Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [J]. Lancet, 2007, 369(9567): 1090-1098.

[19] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 11-22.

[20] 国家药品监督管理局. 2025 年 12 月 25 日药品批准证明文件送达信息 [EB/OL]. [2026-03-26]. https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20251225162726129.html.

[21] Lapointe JF, Harvey L, Aziz S, et al. Evaluation of OM3-PL/FFA pharmacokinetics after single and multiple oral doses in healthy volunteers [J]. Clin Ther, 2019, 41(12): 2500-2516.

[22] Offman E, Davidson M, Abu-Rashid M, et al. Systemic bioavailability and dose proportionality of omega-3 administered in free fatty acid form compared with ethyl ester form: results of a phase 1 study in healthy volunteers [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(5): 815-825.

Pharmacokinetics and safety study of single and multiple doses of icosapent ethyl in healthy Chinese subjects

WU Ying, XU Zhiwei, LI Huafang, SHEN Yifeng, HUANG Zhiwei, LI Yan

Clinical Research Center, Shanghai Mental Health Center, School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200000, China

ABSTRACT **AIM**: To evaluate the pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of icosapent ethyl soft capsules (trade name: EPADEL S ®) in healthy adult male Chinese subjects. **METHODS**: This study was a single-center, open-label trial. In the single-dose phase, subjects were assigned to one of three dose groups (900, 1 800 or 2 700 mg), with a single oral dose administered immediately after breakfast. In the multiple-dose phase, subjects received either 1 800 mg or 3 600 mg orally twice daily—immediately after breakfast and dinner—for a total of 8 days, ending with the morning dose on Day 8. Each dose group consisted of 12 subjects. **RESULTS**: Following single oral doses of 900, 1 800, and 2 700 mg, the corresponding C_{max} were (11.79±3.27) (14.76±4.73) (15.51±7.84) μg/mL; the AUC_{0-t} were (670.60±170.67) (792.44±203.95) h·μg·mL^{-1} and (783.05±310.79) h·μg·mL^{-1}; and the $AUC_{0-\infty}$ were (1 792.93±927.10)(2 259.89±1 362.41) h·μg·mL^{-1}, and (2 053.15±750.52) h·μg·mL^{-1}, respectively. Following multiple oral doses of 1 800 mg and 3 600 mg, the $C_{max,\ ss}$ were (54.78±15.00) (83.35±22.11) μg/mL, and the AUC_{ss} were (570.50±162.14) and (848.85±192.14) h·μg·mL^{-1}, respectively. No serious adverse events or adverse events leading to withdrawal occurred, and all subjects had good tolerability. **CONCLUSION**: Icosapent ethyl exhibited a favorable safety profile in healthy subjects following both single and multiple doses. The dose–exposure relationship was nonlinear, with plasma exposure to eicosapentaenoic acid increasing as the dose increased.

KEYWORDS icosapent ethyl; healthy Chinese subjects; pharmacokinetics