
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2008に準拠して作成

EPA・DHA製剤

ロトリガ[®]粒状カプセル2g

LOTRIGA[®] 2g.

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包中にオメガ-3脂肪酸エチル 2g を含有
一般名	和名：オメガ-3脂肪酸エチル
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2012年11月22日 発売年月日：2013年1月10日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.takedamed.com/

本 IF は2018年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - 1-1 和 名 2
 - 1-2 洋 名 2
 - 1-3 名称の由来 2
2. 一般名
 - 2-1 和 名(命名法) 2
 - 2-2 洋 名(命名法) 2
 - 2-3 ス テ ム 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学式(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - 1-1 外観・性状 4
 - 1-2 溶 解 性 4
 - 1-3 吸 湿 性 4
 - 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 4
 - 1-5 酸塩基解離定数 4
 - 1-6 分配係数 4
 - 1-7 その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	5
1-2 製剤の物性	5
1-3 識別コード	5
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	5
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分(活性成分)の含量	5
2-2 添加物	5
2-3 その他	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
14. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	7
3-2 臨床効果	8
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	9
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	9
3-5 検証的試験	10
3-6 治療的使用	16

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	17
2-2 薬効を裏付ける試験成績	18
2-3 作用発現時間・持続時間	20

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	21
1-2 最高血中濃度到達時間	21
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	21
1-4 中毒域	22
1-5 食事・併用薬の影響	22
1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	22
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル	22
2-2 吸収速度定数	22
2-3 バイオアベイラビリティ	22
2-4 消失速度定数	22
2-5 クリアランス	22
2-6 分布容積	22
2-7 血漿蛋白結合率	22
3. 吸 収	23
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性	23
4-2 血液-胎盤関門通過性	24
4-3 乳汁への移行性	24
4-4 髄液への移行性	25
4-5 その他の組織への移行性	25
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	26
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	26
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	26
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	26
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	26

6. 排 泄	
6-1 排泄部位及び経路	26
6-2 排泄率	27
6-3 排泄速度	27
6-4 透析等による除去率	27

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	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	28
7-2 併用注意とその理由	28
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	29
8-2 重大な副作用と初期症状	29
8-3 その他の副作用	29
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	31
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上の注意	31
15. その他の注意	31
16. その他	31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	32
1-2 副次的薬理試験	32
1-3 安全性薬理試験	32
1-4 その他の薬理試験	32

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	32
2-2 反復投与毒性試験	32
2-3 生殖発生毒性試験	33
2-4 その他の特殊毒性	33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	34
4-2 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 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	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35

XI. 文 献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	38

XIII. 備 考

その他の関連資料	40
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロトリガ粒状カプセルの有効成分はPronova BioPharma ASA(ノルウェー)が製造した高濃度のオメガ-3脂肪酸であり、主成分としてイコサペント酸エチル(EPA-E)、ドコサヘキサエン酸エチル(DHA-E)を含有する。

オメガ-3脂肪酸エチルは肝臓からのトリグリセライド(TG)分泌を抑制し、さらに血中からのTG消失を促進することによりTGを低下させる。また、EPA-E及びDHA-Eは肝臓のTG含量を低下させ、脂肪酸・TG合成経路の酵素活性を低下させる。

本剤は1994年9月にノルウェーで初めて承認され、欧州、米国等で「高トリグリセライド血症」の効能・効果を有する医療用医薬品として承認されている。国内では「高脂血症」治療薬として2012年9月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 1日1回～2回服用で、優れたTG低下作用を示した。

1) TGの合成抑制・代謝促進により優れたTG低下作用を示した。

2) スタチン製剤併用の有無等、患者背景によらず優れたTG低下作用を示した。

(2) LDLの粒子サイズなど、脂質の質を改善した。

(3) 日本で初めてEPA-EとDHA-Eを含有した医療用医薬品である。

(4) 承認までの国内臨床試験ではオメガ-3脂肪酸エチルとして2g又は4gが投与された948例中91例(9.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(2.5%)であった。

なお、重大な副作用として肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 _____

1-1 和 名 _____

ロトリガ[®]粒状カプセル 2g

1-2 洋 名 _____

LOTRIGA[®] 2g.

1-3 名称の由来 _____

low triglyceride

2. 一般名 _____

2-1 和 名(命名法) _____

オメガ-3脂肪酸エチル

2-2 洋 名(命名法) _____

該当しない

2-3 ス テ ム _____

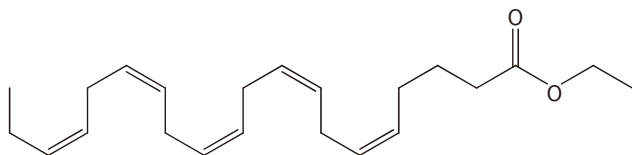
不明

3. 構造式又は示性式 _____

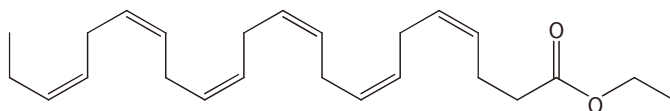
本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。

以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。

イコサペント酸エチル



ドコサヘキサエン酸エチル



4. 分子式及び分子量 _____

本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。

以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。

	分子式	分子量
イコサペント酸エチル	: C ₂₂ H ₃₄ O ₂	330.50
ドコサヘキサエン酸エチル	: C ₂₄ H ₃₆ O ₂	356.54

5. 化学名(命名法)

本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。

以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。

イコサペント酸エチル

ethyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z) -icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate

ドコサヘキサエン酸エチル

ethyl (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z) -docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：TAK-085

7. CAS登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

本品は淡黄色の液である。

(Pronova BioPharma)

1-2 溶解性

本品は2,2,4-トリメチルペンタン、エタノール(95)及びテトラヒドロフランに混和し、水にほとんど溶けない。

(Pronova BioPharma)

1-3 吸湿性

該当資料なし

1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

1-5 酸塩基解離定数

該当資料なし

1-6 分配係数

該当資料なし

1-7 その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25℃	60%RH	気密容器(窒素封入)	24ヵ月	変化なし

(Pronova BioPharma)

3. 有効成分の確認試験法

(1)ガスクロマトグラフィー

(2)液体クロマトグラフィー

(Pronova BioPharma)

4. 有効成分の定量法

(1)ガスクロマトグラフィー

(Pronova BioPharma)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1-1 剤形の区別、規格及び性状

剤形	軟カプセル
色調	無色～淡黄色透明
形状	直径約4mmの球形

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

⊕ 2001

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分(活性成分)の含量

1包中にオメガ-3脂肪酸エチル 2gを含有する。

2-2 添加物

有効成分中に*d-α*-トコフェロール、ダイズ油を含有

カプセル本体：ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液

2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	アルミスティック	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験(光)	—	—	D65光源 (2,000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビ ニリデン製フィルム で覆った)	120 万lx・h	変化なし

(武田薬品・研究所)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性 _____
該当資料なし

8. 生物学的試験法 _____
該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 _____
ガスクロマトグラフィー
(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法 _____
ガスクロマトグラフィー
(武田薬品・研究所)

11. 力 価 _____
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 _____

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 _____
該当しない

14. その他 _____
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高脂血症

2. 用法及び用量

通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる。

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

以下の評価資料をもとに承認された。

国内試験(評価資料)

相	試験の目的	対象	試験デザイン(盲検性)
I	単回及び14日間反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討	健康成人男性	プラセボ対照二重盲検
II	有効性の用量反応関係及び安全性の検討	血清中TGが高値の患者	プラセボ対照二重盲検群間比較
III	有効性及び安全性の検討	血清中TGが高値の患者	実薬対照二重盲検群間比較
	長期投与時の安全性及び有効性の検討	血清中TGが高値の患者	非盲検

(承認時資料：2012年9月)

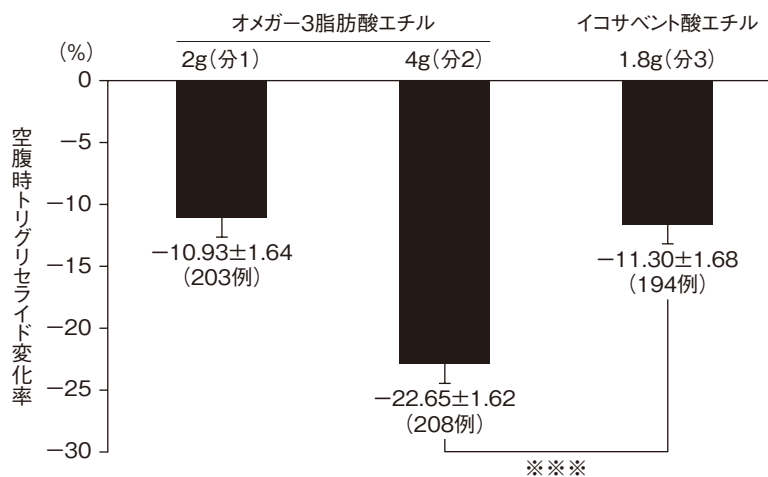
3-2 臨床効果

(1) 二重盲検比較試験¹⁾

血清中トリグリセライドが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルとして2g/日(1回2g、朝食直後)、4g/日(1回2g、朝食及び夕食直後)又はイコサペント酸エチルとして1.8g/日(1回0.6g、毎食直後)を12週間経口投与した実薬対照二重盲検比較試験を実施した。各群の空腹時トリグリセライドの投与前値(-4週、-2週及び0週の平均値±標準偏差)はオメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群で269.0±77.5mg/dL、4g/日投与群で277.5±97.3mg/dL、イコサペント酸エチル1.8g/日投与群で271.8±91.5mg/dLであった。

オメガ-3脂肪酸エチル4g/日投与群とイコサペント酸エチル1.8g/日投与群の空腹時トリグリセライド変化率の差は-11.35%(-15.94, -6.76)〔点推定値(95%信頼区間)〕であり、有意なトリグリセライド低下作用が認められた(主解析)。また、オメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群とイコサペント酸エチル1.8g/日投与群の空腹時トリグリセライド変化率の差は0.37%(-4.25, 4.98)〔点推定値(95%信頼区間)〕であり、非劣性(許容限界:7%)がみられた(副解析)。

1) トリグリセライド変化率



調整済み平均値±標準誤差、***: p<0.0001(対比検定)

2) その他脂質パラメータ変化率

	オメガ-3脂肪酸エチル				イコサペント酸エチル 1.8g(分3)	
	2g(分1)		4g(分2)		投与前値 ^{a)} (mg/dL)	変化率 ^{b)} (%)
	投与前値 ^{a)} (mg/dL)	変化率 ^{b)} (%)	投与前値 ^{a)} (mg/dL)	変化率 ^{b)} (%)		
総コレステロール	211.9 ± 31.2	-2.7 ± 8.3	212.0 ± 30.2	-3.7 ± 9.6	215.2 ± 33.8	-4.3 ± 8.9
HDLコレステロール	45.8 ± 9.9	2.4 ± 9.2	45.7 ± 10.0	4.3 ± 11.2	45.6 ± 10.2	1.6 ± 9.4
LDLコレステロール	127.4 ± 29.1	-2.1 ± 14.4	125.7 ± 28.5	-1.1 ± 16.7	130.1 ± 30.5	-4.2 ± 13.3
non-HDLコレステロール	166.1 ± 30.1	-4.2 ± 10.1	166.2 ± 28.4	-5.9 ± 11.9	169.7 ± 33.0	-5.7 ± 11.2

a) -4週、-2週及び0週の平均値±標準偏差 b) 平均値±標準偏差

注意: 本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる。」である。

(2) 長期投与試験²⁾

血清中トリグリセライドが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回(165例)又は1日2回食直後(171例)に52週間経口投与した結果は以下のとおりであり、いずれの投与方法においても安定した空腹時トリグリセライドの低下作用が認められた。

	投与前値(mg/dL)	変化率(%)
オメガ-3脂肪酸エチル 2g(分1)	254.7 ± 97.8	- 13.9 ± 30.3
オメガ-3脂肪酸エチル 4g(分2)	270.0 ± 101.2	- 25.5 ± 28.1

平均値±標準偏差

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験³⁾

健康成人男子8例を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルとして2g/日(1回2g、朝食後)を1日目に単回投与、2日間休薬後投与4日目～17日目まで14日間反復投与した試験、及び健康成人男子8例を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルとして4g/日(1回4g、朝食後)を1日目に単回投与、2日間休薬後4g/日(1回2g、朝夕食後)を投与4日目～17日目まで14日間反復投与した試験を実施した。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は2g/日反復投与群で50.0%(4/8例)に認められ、その内容は下痢(4件)及び下腹部痛(1件)であった。オメガ-3脂肪酸エチル2g/日又は4g/日の単回投与及び14日間反復投与により発現した有害事象はいずれも軽度であり忍容性のあることが確認された。

注意：本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる。」である。

3-4 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

3-5 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

試験の目的	血清中TGが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチル1g、2g、4g又はプラセボを12週間投与した際の有効性の用量反応関係及び安全性を無作為化二重盲検群間比較法により検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較 〔オメガ-3脂肪酸エチルの有効性及び安全性の程度を参照する目的でイコサペント酸エチル(EPA-E)群を非盲検にて設定〕
対象	血清中TGが高値の患者
例数	498例
投与方法	オメガ-3脂肪酸エチルとして1g/日(1回1g、朝食直後)、2g/日(1回2g、朝食直後)、4g/日(1回2g、朝夕食直後)、プラセボ又はEPA-E 1.8g/日(1回0.6g、毎食直後)を経口投与した。
評価期間	観察期8週間、治療期12週間
主要評価項目	投与終了時(治療期終了時または中止時)におけるベースラインからのTG変化率

■空腹時TG変化率(投与終了時)

投与群	プラセボ	オメガ-3脂肪酸エチル			EPA-E 1.8g
		1g	2g	4g	
例数	100	100	99	98	101
ベースライン ^{a)} (mg/dL)	289.1 ± 102.6	283.0 ± 100.6	284.5 ± 96.9	285.0 ± 101.4	287.3 ± 107.7
投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	288.2 ± 119.4	262.3 ± 101.7	240.2 ± 88.7	205.9 ± 84.7	239.5 ± 104.5
変化率(%)	0.97 ± 27.22	- 5.50 ± 22.47	- 12.89 ± 23.95	- 25.96 ± 22.64	- 15.00 ± 22.79
プラセボ群との 変化率の差の点推定値 ^{c)} (両側95%信頼区間)(%)	—	- 6.81 (- 13.38, - 0.23)	- 14.10 (- 20.69, - 7.50)	- 27.14 (- 33.74, - 20.55)	—
p値(対比検定 ^{d)})	—	0.0425	< 0.0001	< 0.0001	—

平均値±標準偏差

a) -4、-2、0週の測定値の平均 b) 10、12週(中止被験者は評価可能な最終2時点)の測定値の平均

c) ベースラインのTGを共変量とし、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、調整済み平均値とその両側95%信頼区間を算出。

d) 閉検定手順に基づく対比検定は、ベースラインからの投与終了時までの変化率をプラセボ群とオメガ-3脂肪酸エチル群で比較した。

オメガ-3脂肪酸エチルの投与量に応じて、投与終了時のTGはベースラインから5.50～25.96%低下した。また、オメガ-3脂肪酸エチルのいずれの群においても投与終了時におけるベースラインからのTG変化率のプラセボ群との投与群間差は有意であった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象はオメガ-3脂肪酸エチル1g群で12.0%(12/100例)、2g群で12.1%(12/99例)、4g群で13.3%(13/98例)及びプラセボ群で15.0%(15/100例)に認められた。主な副作用は下痢(オメガ-3脂肪酸エチル1g群で1.0%、2g群で3.0%及び4g群で6.1%)であった。

(承認時資料：2012年9月)

注意：本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる。」である。

(2) 比較試験

試験の目的	生活習慣の改善指導を受けている血清中TGが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルを12週間投与した際の有効性及び安全性をEPA-E 1.8gを対照に検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間、実薬対照
対象	血清中TGが高値の患者
例数	610例
投与方法	オメガ-3脂肪酸エチルとして2g/日(1回2g、朝食直後)、4g/日(1回2g、朝夕食直後)又はEPA-E 1.8g/日(1回0.6g、毎食直後)を経口投与した。
評価期間	観察期8週間、治療期12週間
主要評価項目	投与終了時(治療期終了時又は中止時)におけるベースラインからのTG変化率 1) 主解析 オメガ-3脂肪酸エチル4g群のEPA-E 1.8g群に対する優越性の検証 2) 副解析 オメガ-3脂肪酸エチル2g群のEPA-E 1.8g群に対する非劣性の検討
副次評価項目	TG、TC、LDL-C(直接法)、HDL-C、non-HDL-C 等

1) TG低下作用

■空腹時TG変化率(投与終了時)

投与群	オメガ-3脂肪酸エチル		EPA-E 1.8g
	2g	4g	
例数	205	210	195
ベースライン ^{a)} (mg/dL)	269.0 ± 77.5	277.5 ± 97.3	271.8 ± 91.5
投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	237.5 ± 84.0	208.8 ± 86.0	238.1 ± 99.8
変化率(%)	-10.93 ± 1.64	-22.65 ± 1.62	-11.30 ± 1.68
EPA-E群との 変化率の差の点推定値 ^{c)} (両側95%信頼区間)(%)	0.37 (-4.25, 4.98)	-11.35 (-15.94, -6.76)	—
p値(対比検定)	0.8760	<0.0001	—

ベースライン、投与終了時：平均値±標準偏差 変化率：調整済み平均値±標準誤差

a) -4、-2、0週の測定値の平均 b) 10、12週(中止被験者は評価可能な最終2時点)の測定値の平均

c) ベースラインのTGを共変量とし、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、オメガ-3脂肪酸エチルの各群とEPA-E群の調整済み平均値の投与群間差とその両側95%信頼区間を算出。

オメガ-3脂肪酸エチル4g群とEPA-E 1.8g群の空腹時TG変化率の差は-11.35%(-15.94, -6.76)〔点推定値(両側95%信頼区間)〕であり、両側95%信頼区間の上限が0%を下回っていたため、EPA-E 1.8g投与に対するオメガ-3脂肪酸エチル4g投与の優越性が示された(主解析)。また、オメガ-3脂肪酸エチル2g群とEPA-E 1.8g群の空腹時TG変化率の差は0.37%(-4.25, 4.98)〔点推定値(両側95%信頼区間)〕であり、両側95%信頼区間の上限が非劣性を検定するための許容限界値である7%を下回り、非劣性がみられた(副解析)。

注意：本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる。」である。

2) 他の脂質パラメータの変化

投与終了時におけるベースラインからの各脂質パラメータの変化率は以下のとおりであった。

■各脂質パラメータ変化率(投与終了時)

パラメータ	投与群	オメガ-3脂肪酸エチル		EPA-E 1.8g
		2g	4g	
	例数	205	210	195
LDL-C	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	127.4 ± 29.1	125.7 ± 28.5	130.0 ± 30.5
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	124.0 ± 31.8	123.6 ± 29.0	123.3 ± 28.3
	変化率 (%)	-2.10 ± 14.45	-1.08 ± 16.67	-4.25 ± 13.29
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	2.14 (-0.60, 4.89)	3.17 (0.20, 6.14)	—
HDL-C	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	45.8 ± 9.9	45.7 ± 10.0	45.6 ± 10.2
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	46.7 ± 10.4	47.6 ± 11.0	46.2 ± 10.7
	変化率 (%)	2.44 ± 9.25	4.31 ± 11.16	1.64 ± 9.43
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	0.80 (-1.04, 2.65)	2.68 (0.64, 4.71)	—
TC	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	211.9 ± 31.2	212.0 ± 30.2	215.2 ± 33.8
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	205.8 ± 34.0	203.9 ± 31.5	205.4 ± 33.5
	変化率 (%)	-2.71 ± 8.33	-3.70 ± 9.63	-4.25 ± 8.88
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	1.54 (-0.16, 3.24)	0.56 (-1.26, 2.38)	—
non-HDL-C	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	166.1 ± 30.1	166.2 ± 28.4	169.7 ± 33.0
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	159.0 ± 33.7	156.3 ± 30.8	159.2 ± 32.5
	変化率 (%)	-4.20 ± 10.13	-5.93 ± 11.93	-5.70 ± 11.21
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	1.50 (-0.60, 3.61)	-0.23 (-2.50, 2.04)	—
VLDL-C	ベースライン ^{c)} (mg/dL)	35.7 ± 15.2	37.9 ± 18.7	37.4 ± 21.1
	投与終了時 ^{d)} (mg/dL)	29.9 ± 12.6	27.7 ± 15.1	31.8 ± 18.9
	変化率 (%)	-10.20 ± 37.35	-19.75 ± 46.57	-8.42 ± 41.58
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	-1.77 (-9.57, 6.02)	-11.33 (-20.00, -2.65)	—
RLP-C*	ベースライン ^{c)} (mg/dL)	17.9 ± 9.3	19.6 ± 13.9	18.4 ± 12.4
	投与終了時 ^{d)} (mg/dL)	14.5 ± 8.3	13.1 ± 11.2	15.1 ± 10.2
	変化率 (%)	-11.05 ± 43.47	-20.61 ± 68.68	-5.79 ± 64.15
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	-5.26 (-16.03, 5.51)	-14.81 (-27.87, -1.76)	—

平均値±標準偏差

a) -4、-2、0週の測定値の平均 b) 10、12週(中止被験者では評価可能な最終2時点)の測定値の平均

c) 0週の測定値 d) 評価可能な最終1時点の測定値

※RLP-C：レムナント様リポ蛋白コレステロール

3) LDL粒子径別の変化

投与終了時におけるベースラインからsmall dense LDL^{*}、large buoyant LDL^{*}血中濃度及び平均LDL粒子直径の変化率は以下のとおりであった。

■small dense LDL、large buoyant LDL血中濃度及び平均LDL粒子直径の変化率(投与終了時)

パラメータ	投与群	オメガ-3脂肪酸エチル		EPA-E 1.8g
		2g	4g	
	例数	205	210	195
small dense LDL	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	23.2 ± 13.6	22.2 ± 14.4	23.9 ± 14.7
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	18.5 ± 14.3	16.5 ± 12.6	18.8 ± 14.1
	変化率 (%)	-6.96 ± 101.69	-16.21 ± 74.81	1.07 ± 137.49
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	-8.03 (-32.09, 16.04)	-17.28 (-39.01, 4.44)	—
large buoyant LDL	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	58.4 ± 18.4	56.4 ± 19.0	58.5 ± 19.0
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	61.7 ± 18.8	63.4 ± 20.1	60.7 ± 19.2
	変化率 (%)	9.51 ± 29.80	16.37 ± 34.13	7.31 ± 27.35
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	2.21 (-3.48, 7.89)	9.07 (2.93, 15.20)	—
平均LDL 粒子直径	ベースライン ^{a)} (ang) ^{c)}	260.7 ± 5.2	260.6 ± 5.9	260.8 ± 5.4
	投与終了時 ^{b)} (ang) ^{c)}	262.7 ± 5.5	263.5 ± 5.3	262.5 ± 5.7
	変化率 (%)	0.84 ± 1.81	1.12 ± 1.87	0.67 ± 1.69
	EPA-E群との 変化率の差の点推定値 (両側95%信頼区間) (%)	0.16 (-0.18, 0.51)	0.45 (0.09, 0.80)	—

平均値±標準偏差

a) 0週の測定値 b) 12週の測定値 c) angstrom (1ang=0.1nm)

※LDLを粒子径により7段階(LDL-1～LDL-7)に分け、LDL-1及びLDL-2をlarge buoyant LDL、LDL-3～LDL-7をsmall dense LDLとした。

4) 背景要因別のTG変化率

オメガ-3脂肪酸エチル2g及び4gのいずれの投与群も患者背景要因にかかわらずTG低下作用を示した。

■背景要因別の空腹時TG変化率(投与終了時)

背景要因		オメガ-3脂肪酸エチル				EPA-E 1.8g	
		2g		4g			
		n	変化率(%)	n	変化率(%)	n	変化率(%)
HMG-CoA還元酵素 阻害薬併用	有	88	-10.29 ± 26.44	88	-23.37 ± 20.97	82	-14.41 ± 23.58
	無	115	-11.15 ± 19.17	120	-22.50 ± 24.62	112	-8.91 ± 27.00
ベースラインTG (mg/dL)	300未満	141	-8.00 ± 23.00	145	-20.43 ± 21.13	135	-10.61 ± 25.44
	300以上 500未満	59	-17.30 ± 20.70	56	-27.82 ± 25.35	51	-9.94 ± 25.61
	500以上	3	-13.18 ± 11.85	7	-33.83 ± 35.90	8	-30.03 ± 26.33
性別	男性	158	-9.05 ± 23.51	155	-20.50 ± 24.20	156	-9.89 ± 26.83
	女性	45	-16.83 ± 17.75	53	-29.81 ± 18.00	38	-16.75 ± 19.70
年齢	65歳未満	165	-10.60 ± 23.11	168	-21.55 ± 23.97	147	-9.00 ± 26.95
	65歳以上	38	-11.54 ± 20.27	40	-28.41 ± 18.24	47	-18.24 ± 19.93
BMI (kg/m ²)	25未満	75	-8.64 ± 26.49	88	-22.34 ± 25.95	68	-13.19 ± 26.89
	25以上	128	-12.03 ± 19.90	120	-23.26 ± 20.87	126	-10.18 ± 25.06
メタボリック シンドローム合併 ^{a)}	有	112	-9.14 ± 24.71	114	-21.63 ± 23.30	108	-10.52 ± 26.67
	無	91	-12.80 ± 19.53	94	-24.38 ± 22.88	86	-12.13 ± 24.53
糖尿病(耐糖能異常 を含む)合併	有	61	-10.91 ± 27.40	69	-25.36 ± 22.80	67	-11.92 ± 22.05
	無	142	-10.72 ± 20.23	139	-21.64 ± 23.23	127	-10.87 ± 27.49
低HDL-C血症合併	有	58	-7.73 ± 19.48	55	-21.69 ± 25.47	59	-10.79 ± 23.85
	無	145	-12.00 ± 23.63	153	-23.30 ± 22.26	135	-11.43 ± 26.54

平均値±標準偏差

a) メタボリックシンドローム合併：以下の①、②の両方に該当する場合は「有」、それ以外は「無」とする。

①ウエスト周囲径(0週)：男性85cm以上、女性90cm以上

②糖尿病(耐糖能異常を含む)合併の有無：「有」又は高血圧合併の有無：「有」

5) 副作用

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象はオメガ-3脂肪酸エチル2g群で4.9% (10/205例)、4g群で8.1% (17/210例)、EPA-E 1.8mg群で5.1% (10/195例)に認められた。主な副作用は下痢(オメガ-3脂肪酸エチル2g群で2.0%、4g群で2.9%)であった。

(承認時資料：2012年9月)

(3) 安全性試験

長期投与試験

試験の目的	生活習慣の改善指導を受けている血清中TGが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルを長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
対象	血清中TGが高値の患者
例数	503例
投与方法	オメガ-3脂肪酸エチルとして2g/日(1回2g、1日1回食直後)、4g/日(1回2g、1日2回食直後)又はEPA-E 1.8g/日(1回0.6g、毎食直後)を経口投与した。
評価期間	観察期4週間、治療期52週間
主要評価項目	安全性
副次評価項目	有効性〔TG、LDL-C(直接法)、HDL-C、TC、non-HDL-C〕

1) TG低下作用

オメガ-3脂肪酸エチル2g群及び4g群のいずれの投与群においても52週まで安定した空腹時TGの低下作用が認められた。

■空腹時TG変化率(投与終了時)

投与群	オメガ-3脂肪酸エチル		EPA-E 1.8g
	2g	4g	
例数	165	171	167
ベースライン ^{a)} (mg/dL)	254.7 ± 97.8	270.0 ± 101.2	264.2 ± 111.6
投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	204.9 ± 81.2	187.5 ± 73.6	219.0 ± 103.0
変化率(%)	-13.94 ± 30.34	-25.52 ± 28.14	-12.05 ± 40.27

平均値±標準偏差 a)0週の測定値 b)評価可能な最終1時点の測定値

2) 他の脂質パラメータの変化

投与終了時におけるベースラインからの各脂質パラメータの変化率は以下のとおりであった。

■各脂質パラメータ変化率(投与終了時)

パラメータ	投与群	オメガ-3脂肪酸エチル		EPA-E 1.8g
		2g	4g	
	例数	165	171	167
LDL-C	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	133.2 ± 29.9	129.0 ± 30.3	129.3 ± 33.0
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	130.9 ± 29.9	129.7 ± 31.3	124.9 ± 29.6
	変化率(%)	-0.42 ± 17.31	2.38 ± 20.47	-1.49 ± 16.79
HDL-C	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	46.3 ± 9.7	47.7 ± 10.8	45.7 ± 9.5
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	49.2 ± 11.2	50.8 ± 13.2	47.7 ± 11.5
	変化率(%)	6.77 ± 15.16	7.03 ± 15.89	4.69 ± 14.38
TC	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	216.2 ± 31.1	217.8 ± 33.1	213.2 ± 35.9
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	210.8 ± 32.0	209.9 ± 32.7	205.2 ± 34.1
	変化率(%)	-2.05 ± 10.85	-3.02 ± 11.22	-3.13 ± 10.88
non-HDL-C	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	169.9 ± 29.6	170.1 ± 31.1	167.6 ± 33.1
	投与終了時 ^{b)} (mg/dL)	161.6 ± 31.9	159.1 ± 32.9	157.5 ± 31.7
	変化率(%)	-4.34 ± 13.52	-5.66 ± 15.20	-5.07 ± 13.83

平均値±標準偏差 a)0週の測定値 b)評価可能な最終1時点の測定値

3) 副作用

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、オメガ-3脂肪酸エチル2g群で13.3% (22/165例)、4g群で9.9% (17/171例) 及びEPA-E 1.8mg群で12.6% (21/167例) に認められた。

(承認時資料：2012年9月)

3-6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間中である。

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イコサペント酸エチル (EPA-E)、ドコサヘキサエン酸エチル (DHA-E)

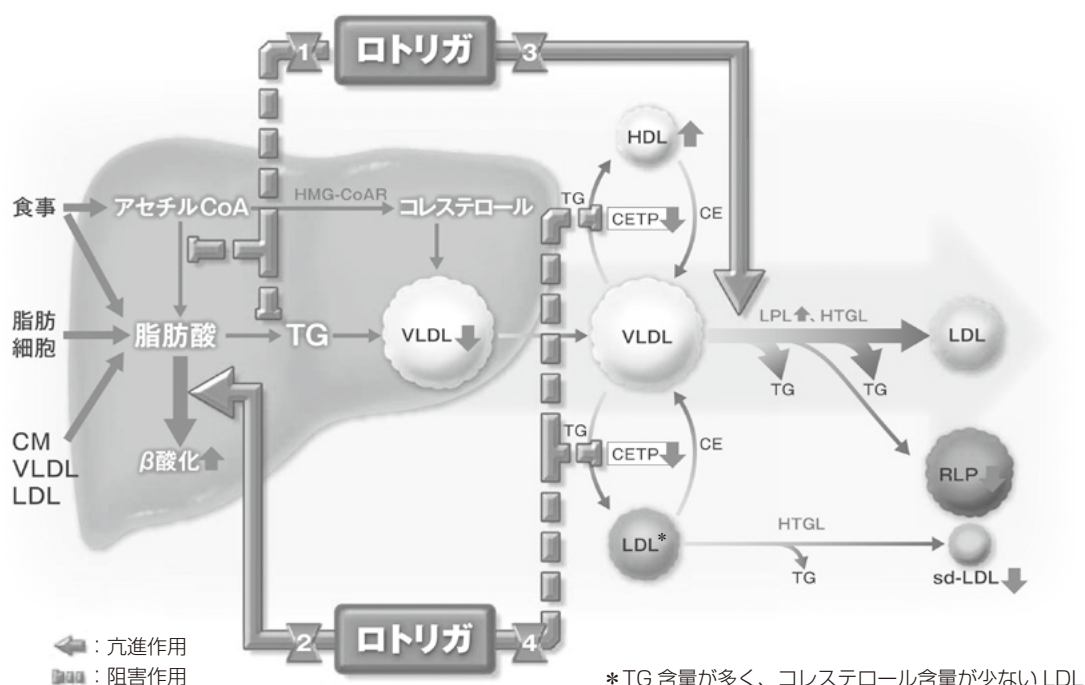
2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

オメガ-3脂肪酸エチルは肝臓からのトリグリセライド (TG) 分泌を抑制し、さらに血中からの TG 消失を促進することにより TG を低下させる。また、EPA-E及びDHA-Eは肝臓のTG含量を低下させ、脂肪酸・TG合成経路の酵素活性を低下させる。⁴⁾

(承認時資料：2012年9月)

■オメガ-3脂肪酸エチルの作用機序



TG合成の抑制

- (1) 脂肪酸合成酵素やTG合成酵素の活性化を抑制し、TGの合成を抑制する。
- (2) β 酸化を亢進し、脂肪酸の代謝を高めることにより、TG合成を抑制する。

VLDL代謝亢進

- (3) LPLの活性を高めることにより、TGの代謝を促進し、VLDLの異化を速める。

質の改善

- (4) CETPの発現を抑制することにより、sd-LDLを低下し、HDLを増加する。

略号の解説

- CM (Chylomicron) : カイロミクロン
- LDL (Low Density Lipoprotein) : 低比重リポ蛋白
- HDL (High Density Lipoprotein) : 高比重リポ蛋白
- TG (Triglyceride) : トリグリセライド・中性脂肪
- アセチルCoA (Acetyl Coenzyme A) : アセチル補酵素A
- HMG-CoAR (Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A Reductase) : HMG-CoA還元酵素
- CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) : コレステロールエステル転送蛋白
- LPL (Lipoprotein Lipase) : リポ蛋白リパーゼ
- VLDL (Very Low Density Lipoproteins) : 超低比重リポ蛋白
- sd-LDL (small dense LDL) : 小型LDL
- RLP (Remnant Like Particle) : レムナント様リポ蛋白
- CE (Cholesterol Ester) : コレステロールエステル
- HTGL (Hepatic Triglyceride Lipase) : 肝性TGリパーゼ

(監修：昭和大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授 平野勉)

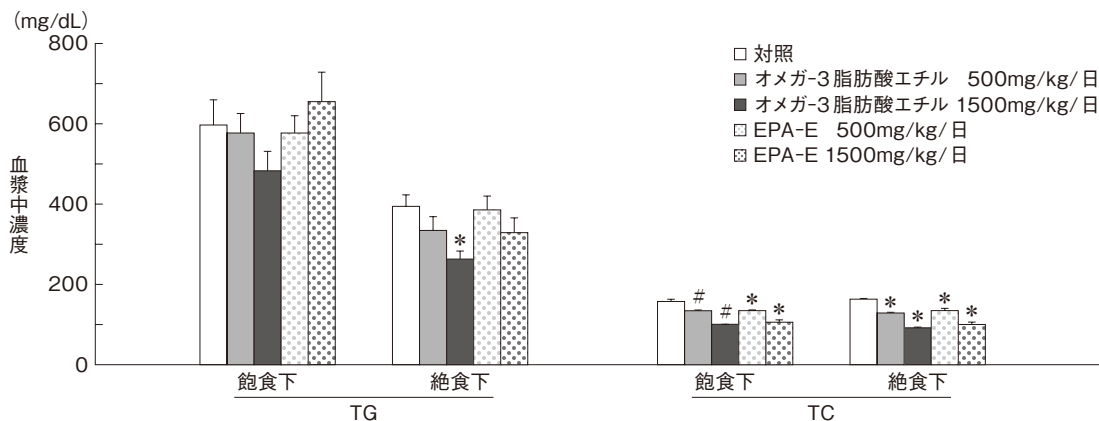
2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) 脂質低下作用(ラット)

1) 肥満を伴い高脂血症を自然発症するWistar fattyラットでの検討⁵⁾

絶食条件下で、オメガ-3脂肪酸エチル1500mg/kg/日投与により血漿中TGの有意な低下がみられた。

■血漿中TG及びTC濃度



平均値±標準誤差 (n=10)

*: $p \leq 0.025$ (vs 対照群、片側 Williams 検定)、#: $p \leq 0.025$ (vs 対照群、片側 Williams 検定、対数変換値を使用)

[試験方法]

対象: 24週齢の雄性Wistar fattyラット (各群10匹)

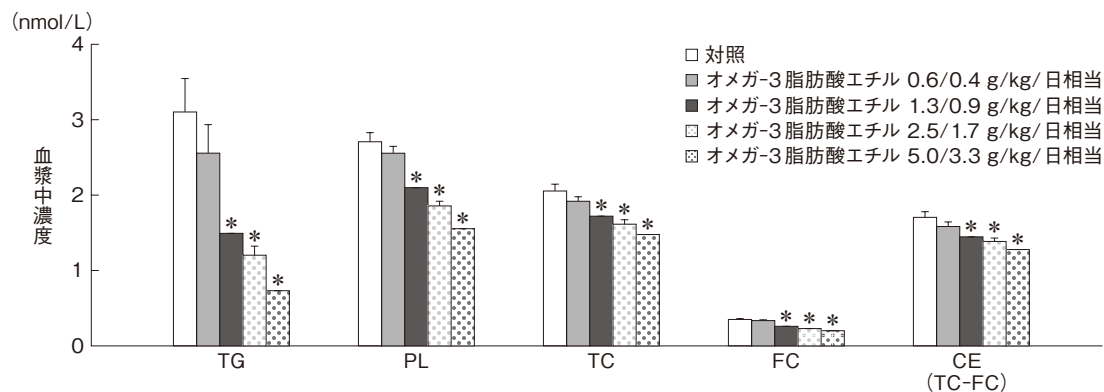
投与方法: 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3脂肪酸エチル又はEPA-E (500、1500mg/kg/日)、対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を1日1回16日間反復経口投与した。

測定方法: 最終投与日にヘパリン存在下で尾静脈より採血し、飽食時血漿を調製した。また、投与最終日から1日間絶食し、同様の方法で空腹時血漿を調製した。生化学分析装置を用いて酵素法により測定した。

2) 高脂肪食給餌ラットでの検討⁶⁾

オメガ-3脂肪酸エチル投与により、用量に応じて血漿中TGが低下した。

■血漿中脂質濃度



平均値±標準誤差 (n=12)、*: $p \leq 0.05$ (vs 対照群、Student's t 検定)

[試験方法]

対象: 3~4週齢の雄性Wistarラット (各群12匹)

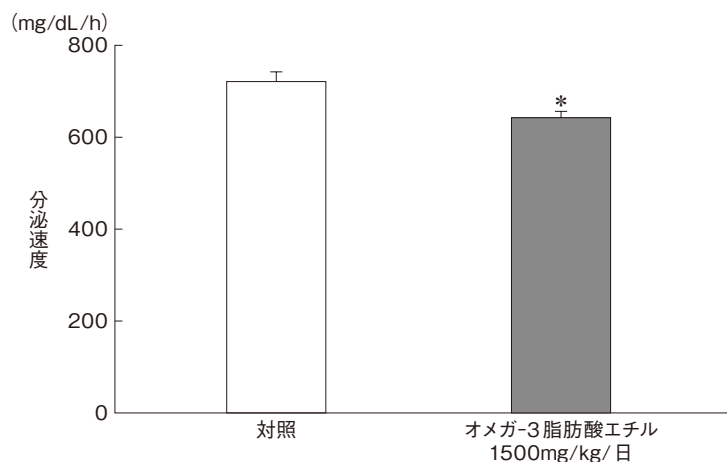
投与方法: オメガ-3脂肪酸エチル (0.6、1.3、2.5及び5.0g/100g飼料) を含有する高脂肪を配合した飼料を21日間給餌した。飼料の摂取量と体重から算出される試験開始時用量/試験終了時用量はそれぞれ0.6/0.4、1.3/0.9、2.5/1.7及び5.0/3.3g/kg/日相当であった。

測定方法: 3~5時間絶食後にヘパリン存在下で採血し、酵素法による比色定量法で測定した。

(2) 肝からのTG分泌速度に対する影響(ラット)⁷⁾

オメガ-3脂肪酸エチル投与により、肝臓からのTG分泌速度が有意に低下した。

■TG分泌速度



平均値±標準誤差 (n=8)、* : p<0.05 (vs対照群、Student's t検定)

[試験方法]

対 象 : 22週齢の雌性Wistar fattyラット (各群8匹)

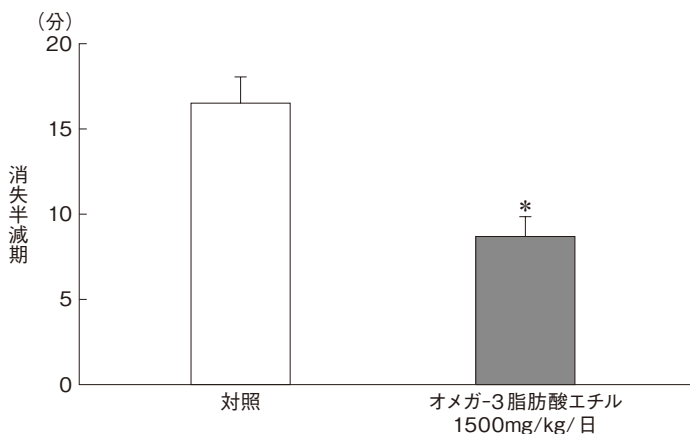
投与方法 : 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3脂肪酸エチル (1500mg/kg/日)、対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を1日1回15日間反復経口投与した。

測定方法 : 14日間投与後、一晩絶食し翌朝採血をして絶食時血漿を採取した。採血後に最終投与を行い、投与4時間後にトライトンWR1339 (400mg/kg) を静脈内投与し、1、2及び3時間後に採血した。血漿TGから個体別に直線回帰分析により1時間あたりの血漿TGの増加量を算出して肝臓のTG分泌速度を求めた。

(3) 血中からのTG消失速度に対する影響(ラット)⁷⁾

オメガ-3脂肪酸エチル投与により、血中のTG消失半減期が有意に短縮した。

■TG消失半減期



平均値±標準誤差 (n=8)、* : p<0.05 (vs対照群、Student's t検定)

[試験方法]

対 象 : 22週齢の雌性Wistar fattyラット (各群8匹)

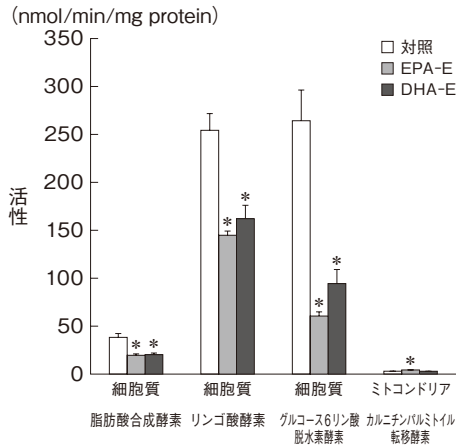
投与方法 : 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3脂肪酸エチル (1500mg/kg/日)、対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を1日1回15日間反復経口投与した。

測定方法 : 14日間投与後、一晩絶食し翌朝採血をして絶食時血漿を採取した。採血後に最終投与を行い、投与6時間後にリピッドエマルジョン (Intralipid 10% : 1.7mL/kg) を静脈内投与し、5、15及び30分後に採血をして血漿を採取した。log ΔTG値から個体別に直線回帰分析により傾きを算出し、リピッドエマルジョン静脈内投与によって増加したTGの半減期を求めた。

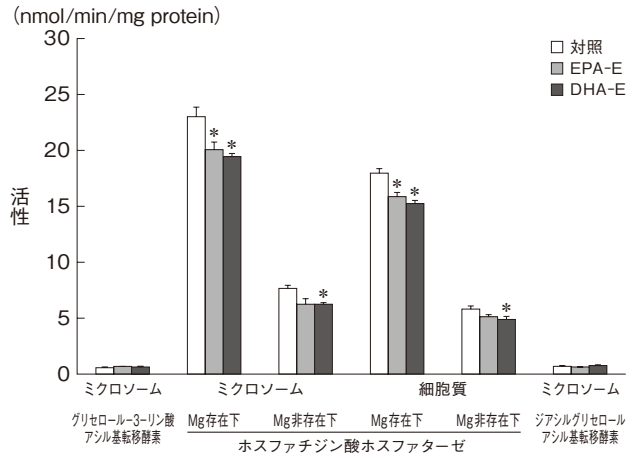
(4) EPA-E及びドDHA-EのTG低下作用及び脂質代謝酵素活性への影響(ラット)⁴⁾

EPA-EとDHA-Eはいずれもラットの血清脂質を低下させ、脂肪酸及びTGの合成に関わる脂肪酸合成酵素、リンゴ酸酵素、グルコース6リン酸脱水素酵素、ホスファチジン酸ホスファターゼの活性を低下させた。一方、ミトコンドリアβ酸化経路のカルニチンパルミトイル転移酵素活性をEPA-Eは増加させたが、DHA-Eは影響しなかった。

■脂肪酸合成系路の酵素濃度

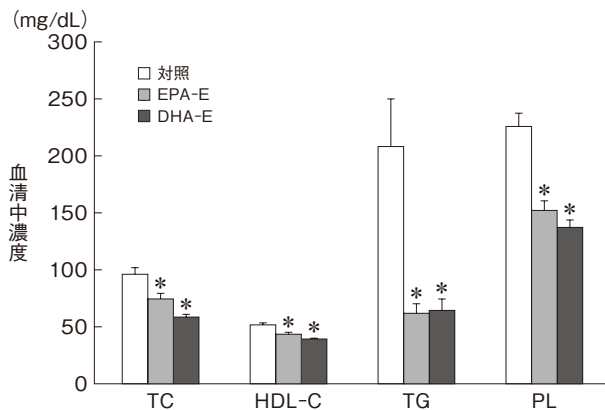


■TG合成系路の一連の酵素濃度

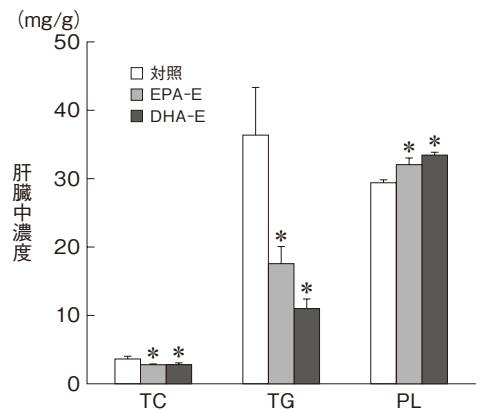


平均値±標準誤差 (n=6)、*: p<0.05 (vs 対照群、Duncan's 多重範囲検定)

■血清中脂質濃度



■肝臓中脂質濃度



平均値±標準誤差 (n=6)、*: p<0.05 (vs 対照群、Duncan's 多重範囲検定)

【試験方法】

対象：4週齢の雄性Sprague-Dawleyラット(各群6匹)

投与方法：DHA-EとEPA-Eを添加した配合飼料[脂肪を10%含有し、多価不飽和脂肪酸：1価不飽和脂肪酸：飽和脂肪酸の比率が1：1：1、オメガ-6脂肪酸：オメガ-3脂肪酸の比率が2.3：1となるように、対照、DHA-E(脂肪中濃度10%、飼料中濃度1%)又はEPA-E(脂肪中濃度9.2%、飼料中濃度0.92%)を調製]を2週間給餌した。

測定方法：給餌終了から7時間絶食後に解剖し、血液と肝臓を採取し各酵素を測定した。(Mg存在下：3.45mM塩化マグネシウム)

2-3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

VII-1-3 の項参照

1-3 臨床試験で確認された血中濃度

薬物動態の評価はイコサペント酸エチル (EPA-E) 及びドコサヘキサエン酸エチル (DHA-E) の代謝物であるイコサペント酸 (EPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) を用いた。

(1) 単回投与での検討³⁾

健康成人11例を対象にオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを朝食開始30分後に単回投与したときのEPA及びDHAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

■薬物動態パラメータ

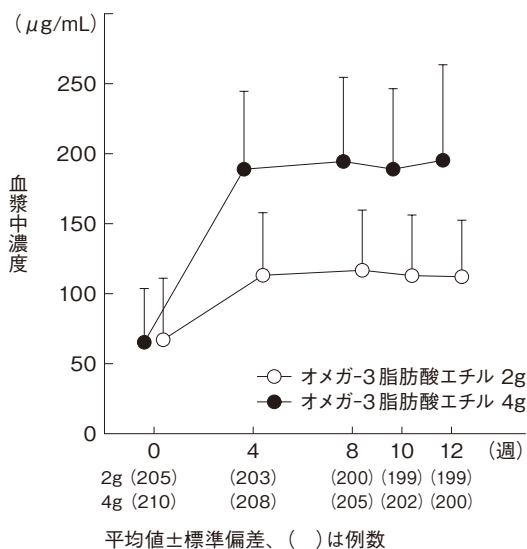
測定物質	投与群	n	AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax ^{a)} (h)
EPA	オメガ-3脂肪酸エチル 2g	8	916.0 \pm 186.4	58.1 \pm 18.5	6.0 (4 ~ 6)
	プラセボ	3	411.3 \pm 59.5	20.7 \pm 2.3	1.0 (0 ~ 2)
DHA	オメガ-3脂肪酸エチル 2g	8	2,254.0 \pm 348.0	115.0 \pm 21.0	6.0 (1 ~ 24)
	プラセボ	3	1,883.0 \pm 225.5	89.7 \pm 12.2	1.0 (0 ~ 1)

平均値 \pm 標準偏差、a) 中央値 (最小値~最大値)

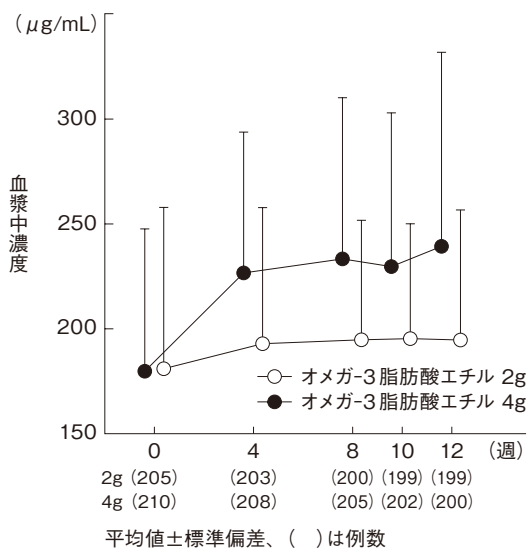
(2) 反復投与での検討¹⁾

血清中TGが高値の患者415例を対象にオメガ-3脂肪酸エチルとして2g/日 (1回2g、朝食直後) 又は4g/日 (1回2g、朝食及び夕食直後) を12週間経口投与したとき、EPA及びDHAの血漿中濃度は以下のとおりであった。いずれの投与方法においても投与前と比べて投与4週後には増加を示し、4週以降ほぼ一定に推移した。

■EPA血漿中濃度の推移



■DHA血漿中濃度の推移



1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

薬物間相互作用^{8~10)}

[外国人データ]

オメガ-3脂肪酸エチル製剤とシンバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンとの薬物間相互作用を空腹時単回投与により検討したが、オメガ-3脂肪酸エチル製剤はいずれのHMG-CoA還元酵素阻害薬の血中濃度にも影響を及ぼさなかった。

1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 コンパートメントモデル

該当資料なし

2-2 吸収速度定数

該当資料なし

2-3 バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2-4 消失速度定数

該当資料なし

2-5 クリアランス

該当資料なし

2-6 分布容積

該当資料なし

2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]¹¹⁾

[¹⁴C]EPA又は[¹⁴C]DHA 20、200 µg/mLをラット、イヌ及びヒトの血漿及び4%ヒト血清アルブミンに添加したときのたん白結合率は以下のとおりであった。

動物		血漿中濃度 (µg/mL)	たん白結合率(%)			
			[¹⁴ C]EPA		[¹⁴ C]DHA	
			20	200	20	200
血漿	ラット		99.6	99.6	99.0	99.0
	イヌ		99.6	99.6	98.8	98.7
	ヒト		99.6	99.6	99.0	99.0
4%ヒト血清アルブミン溶液			99.7	99.6	99.2	99.1

3回測定の平均値

3. 吸 収

■吸収部位

イコサペント酸エチル

該当資料なし

ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [ラット]

DHA-Eの消化管吸収部位について、 ^{14}C DHA-E (30mg/kg) を胃、小腸及び大腸ループ形成ラットのそれぞれのループ内に投与したところ、投与4時間後までの血漿中の総放射能濃度の推移は小腸、大腸ループ内投与群の順に高く、胃ループ内投与群では血漿中に総放射能は検出されなかった。これらのことから、 ^{14}C DHA-E及びその由来成分は小腸を主とする腸から吸収されると考えられた。

(承認時資料：2012年9月)

■吸収経路

イコサペント酸エチル

該当資料なし

ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [ラット]

DHA-Eの門脈を介した吸収経路を調べる目的で、絶食下の雄性ラットに ^{14}C DHA-E (30mg/kg) を空腸ループ内に投与したときの門脈血漿中の総放射能濃度を測定した。門脈血漿中の総放射能濃度は投与0～0.5、0.5～1、1～1.5及び1.5～2時間後でそれぞれ0.544、0.785、0.885及び1.342 μg DHA-E換算値/mLであった。しかしながら、投与2時間後までの門脈血液中の総放射能回収率の合計は1.2%であり、空腸ループ内容物中の総放射能の残存率は94.9%であったことから、本試験系ではラットにおいてDHA-E及びその由来物質の吸収における門脈経由の寄与は、EPA-E同様わずかであると考えられた。

さらに、 ^{14}C DHA-E (30mg/kg) を胸管ろう形成ラットに単回経口投与した時の吸収におけるリンパ経路の寄与について調べたところ、 ^{14}C DHA-E及びその由来成分のリンパ液中排泄率は投与24時間後までに投与量の16.7%であった。

以上の結果から、 ^{14}C DHA-E及びその由来成分の吸収はリンパ液を介した経路が主に寄与すると考えられた。

(承認時資料：2012年9月)

4. 分 布

4-1 血液-脳関門通過性

VII-4-5の項参照

4-2 血液-胎盤関門通過性

イコサペント酸エチル

該当資料なし

ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [ラット]

[¹⁴C]DHA-E (30mg/kg) を妊娠18日目のラットに経口投与したとき、投与1時間後の胎児中の総放射能濃度は、母動物血漿中濃度の1/10程度であり、胎盤における総放射能濃度は母動物血漿の1/4程度であった。また、投与9時間後には胎児中の総放射能濃度は、母動物血漿中濃度の1/3程度であったが、胎盤については母動物血漿濃度とほぼ同様の値であった。さらに、投与24時間後には胎児中の総放射能濃度は母動物血漿に匹敵し、48時間後にはさらに上昇し母体血漿の約2倍となった。また、胎盤中の総放射能濃度については、投与24、48時間後で母動物血漿、胎児中濃度よりも高く、総放射能濃度を測定した組織の中で最も高く推移した。

これらのことから、DHA-Eを妊娠ラットに投与すると、その由来成分は胎盤を介して胎児に移行し、母動物血漿よりも胎児中に滞留することが示された。

■ [¹⁴C]DHA-E経口投与時の放射能濃度

組織	放射能濃度 (μg/mL、DHA-E換算値)			
	1h	9h	24h	48h
母体血漿	1.8 ± 0.6	9.6 ± 1.8	7.1 ± 3.1	4.9 ± 0.8
胎盤 ^{a)}	0.4 ± 0.1	9.2 ± 2.2	16.1 ± 5.9	16.0 ± 3.1
羊水	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
胎児血漿	0.1 ± 0.0	1.5 ± 0.3	3.3 ± 0.9	3.2 ± 0.2
胎児(全身) ^{a)}	0.2 ± 0.0	3.3 ± 0.9	7.0 ± 2.5	9.1 ± 1.2

平均値±標準偏差(n=3)、a) μg/g

(承認時資料：2012年9月)

4-3 乳汁への移行性

イコサペント酸エチル

該当資料なし

ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [ラット]

[¹⁴C]DHA-E (30mg/kg) を授乳ラットに経口投与したとき、血漿及び乳汁中の総放射能濃度推移は投与9時間までは両者に大きな差はなかったが、24時間以降の乳汁中の総放射能濃度は血漿中よりも約10倍程度高かった。

これらのことから、[¹⁴C]DHA-E及びその由来成分の一部は乳汁に移行すると考えられた。

■ [¹⁴C]DHA-E経口投与時の乳汁排泄

投与後の時間 (h)	血漿中濃度 ^{a)} (μg/mL)	乳汁中濃度 ^{a)} (μg/mL)
1	1.5 ± 0.4	0.2 ± 0.1
4	3.3 ± 0.4	1.4 ± 0.7
9	4.8 ± 0.8	4.6 ± 2.2
24	2.6 ± 0.5	38.2 ± 21.5
48	1.8 ± 0.3	16.6 ± 2.5
72	1.1 ± 0.2	11.4 ± 1.7

平均値±標準偏差(n=3)、a) DHA-E換算値

(承認時資料：2012年9月)

4-4 髄液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

イコサペント酸エチル

該当資料なし

ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [ラット]

[¹⁴C]DHA-E (30mg/kg) をラットに単回経口投与したとき、白色脂肪及び皮膚の総放射能濃度は投与168時間後に最高値を示した。血漿中の総放射能濃度が最高に達する投与9時間後では、消化管を除き肝臓で総放射能濃度が最も高く、次いで褐色脂肪、副腎、心臓、骨髄、腎臓などで総放射能濃度が血漿中濃度よりも高く、血液、脳、精巣、眼球において血漿中濃度よりも低かった。

■ [¹⁴C]DHA-E経口投与時の各組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (μg/g、DHA-E換算値)				
	1時間	9時間	24時間	168時間	504時間
血液 ^{a)}	1.2 ± 0.6	4.8 ± 0.4	2.3 ± 0.5	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1
血漿 ^{a)}	2.4 ± 1.2	8.6 ± 0.7	3.3 ± 0.8	0.6 ± 0.1	0.2 ± 0.0
脳	0.1 ± 0.0	2.5 ± 0.3	4.6 ± 1.2	10.7 ± 2.0	11.3 ± 1.5
下垂体	0.0 ± 0.0	8.8 ± 3.6	10.1 ± 3.7	8.1 ± 3.2	2.9 ± 1.5
眼球	0.1 ± 0.0	1.4 ± 0.2	1.9 ± 0.5	3.8 ± 1.0	3.3 ± 0.5
ハーダー腺	0.6 ± 0.1	20.2 ± 4.7	22.5 ± 6.4	2.2 ± 0.3	0.8 ± 0.2
甲状腺	0.0 ± 0.0	18.9 ± 8.3	14.1 ± 7.3	3.3 ± 1.5	1.4 ± 0.5
胸腺	0.2 ± 0.0	5.4 ± 2.8	4.9 ± 1.4	3.5 ± 2.7	0.6 ± 0.1
心臓	2.2 ± 1.0	48.1 ± 3.7	32.4 ± 6.5	28.0 ± 5.5	8.8 ± 1.3
肺	0.6 ± 0.3	14.2 ± 2.3	12.7 ± 3.8	5.2 ± 1.5	1.5 ± 0.1
肝臓	5.8 ± 1.0	161.7 ± 15.4	86.4 ± 22.6	9.7 ± 7.1	3.8 ± 0.3
脾臓	1.0 ± 0.4	18.2 ± 1.5	12.6 ± 3.6	2.9 ± 0.6	0.9 ± 0.1
膵臓	0.6 ± 0.1	18.3 ± 1.7	17.6 ± 6.0	10.0 ± 3.0	2.5 ± 0.3
副腎	0.7 ± 0.2	53.1 ± 4.2	67.3 ± 12.6	27.1 ± 4.2	6.8 ± 1.4
腎臓	1.3 ± 0.3	22.3 ± 2.9	19.9 ± 5.9	10.7 ± 3.0	1.8 ± 0.3
精巣	0.1 ± 0.0	1.6 ± 0.1	2.6 ± 0.8	2.2 ± 0.3	1.3 ± 0.2
前立腺	0.2 ± 0.0	5.6 ± 1.0	4.8 ± 2.1	3.7 ± 1.7	1.3 ± 0.1
骨格筋	0.1 ± 0.0	18.2 ± 1.4	13.3 ± 9.4	9.1 ± 1.0	8.4 ± 1.8
皮膚	0.2 ± 0.0	5.5 ± 1.1	7.0 ± 1.7	8.1 ± 1.5	4.8 ± 1.3
白色脂肪	0.1 ± 0.1	10.7 ± 2.6	27.4 ± 11.5	45.8 ± 10.8	23.5 ± 5.5
褐色脂肪	0.7 ± 0.3	76.0 ± 54.2	117.2 ± 66.9	37.3 ± 17.1	9.1 ± 2.9
骨髄	0.5 ± 0.2	26.0 ± 3.2	19.6 ± 8.2	6.2 ± 1.8	2.2 ± 0.3
動脈壁	0.2 ± 0.2	5.9 ± 5.7	3.2 ± 1.7	3.5 ± 1.4	1.5 ± 0.6
膀胱	1.9 ± 1.7	3.1 ± 1.2	3.3 ± 1.0	4.3 ± 1.7	2.4 ± 0.4
胃壁	15.4 ± 1.9	14.1 ± 3.6	9.6 ± 2.8	4.2 ± 0.8	1.3 ± 0.4
小腸壁	7.9 ± 3.2	62.7 ± 7.7	24.3 ± 8.7	5.1 ± 1.3	1.5 ± 0.2
大腸壁	0.4 ± 0.2	13.5 ± 3.1	9.2 ± 0.6	4.5 ± 1.2	1.4 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、a) μg/mL

(承認時資料：2012年9月)

5. 代 謝

5-1 代謝部位及び代謝経路

イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル^{12~15)}

(参考) [ラット、*in vitro*]

EPA-E及びDHA-Eは小腸において加水分解を受けた後、TGやリン脂質等に構成脂肪酸として取り込まれ各組織へ移行後、主としてミトコンドリアにおける β 酸化によりアセチルコエンザイムA(アセチルCoA)に代謝されTCA回路を經由して最終的にCO₂及びH₂Oとなり、主に呼気から体外に排泄される。

5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [*in vitro*]

(1) EPA及びDHA(2 ~ 200 μ mol/L)はCYP2C9及びCYP2C19に対し阻害作用を示すとの報告があるが¹⁶⁾、ヒト血漿中の総EPA及び総DHAに占める遊離脂肪酸の割合は低いと推察される。

(2) EPA及びDHA(5, 50及び500 μ g/mL)のCYP1A及びCYP3A誘導作用を検討した結果、EPA及びDHAともに最高濃度の500 μ g/mLまでCYP誘導作用は認めなかった。

(承認時資料：2012年9月)

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

6-1 排泄部位及び経路

イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル^{13~15)}

(参考) [ラット、*in vitro*]

主に呼気から体外に排泄される。

6-2 排泄率

イコサペント酸エチル

該当資料なし

ドコサヘキサエン酸エチル

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C]DHA-E (30mg/kg) をラット及びイヌに経口投与したとき、放射能累積排泄率は以下のとおりであった。

■ [¹⁴C]DHA-E経口投与時の累積排泄率

動物	時間 (h)	放射能累積排泄率(投与量に対する%)						
		尿	糞	胆汁	呼気	消化管 ^{b)}	屍体	総排泄率
ラット	4	5.2 ± 7.5	—	—	6.0 ± 1.3	—	—	—
	8	5.6 ± 7.6	—	—	14.9 ± 2.1	—	—	—
	24	6.4 ± 7.5	19.0 ± 2.4	—	18.8 ± 2.8	—	—	44.2 ± 5.3
	48	6.6 ± 7.5	20.1 ± 2.6	—	20.2 ± 3.1	—	—	47.0 ± 5.9
	72	6.7 ± 7.5	20.4 ± 2.7	—	21.1 ± 3.3	—	—	48.2 ± 5.7
	96	6.8 ± 7.5	20.5 ± 2.6	—	22.0 ± 3.6	—	—	49.3 ± 5.5
	120	6.9 ± 7.5	20.6 ± 2.6	—	22.8 ± 3.7	—	—	50.4 ± 5.3
	144	7.0 ± 7.4	20.7 ± 2.6	—	23.6 ± 3.9	—	—	51.3 ± 5.1
	168	7.1 ± 7.4	20.8 ± 2.6	—	24.3 ± 4.1	—	42.6 ± 6.5	94.8 ± 1.9
ラット ^{a)}	4	0.5 ± 0.2	—	0.2 ± 0.1	—	—	—	—
	8	0.7 ± 0.3	—	0.4 ± 0.1	—	—	—	—
	24	1.5 ± 0.5	14.5 ± 13.8	0.6 ± 0.2	—	—	—	16.5 ± 14.3
	48	1.8 ± 0.5	35.6 ± 17.2	0.8 ± 0.2	—	32.6 ± 14.2	12.1 ± 2.4	82.8 ± 5.2
イヌ	4	0.6 ± 0.2	—	—	—	—	—	—
	8	1.8 ± 0.3	—	—	—	—	—	—
	24	2.6 ± 0.4	22.2 ± 6.7	—	—	—	—	24.9 ± 6.3
	48	2.9 ± 0.5	24.9 ± 4.4	—	—	—	—	27.7 ± 3.9
	72	3.0 ± 0.5	25.2 ± 4.3	—	—	—	—	28.3 ± 3.9
	96	3.1 ± 0.5	25.5 ± 4.3	—	—	—	—	28.6 ± 3.8
	120	3.2 ± 0.5	25.8 ± 4.3	—	—	—	—	29.0 ± 3.7
	144	3.3 ± 0.5	26.0 ± 4.2	—	—	—	—	29.2 ± 3.7
	168	3.3 ± 0.6	26.1 ± 4.2	—	—	—	—	29.5 ± 3.7

平均値±標準偏差(n=3)、—：測定せず、—：計算せず

a) 胆管ろう形成ラット(n=4)、b) 消化内容物を含む

(承認時資料：2012年9月)

6-3 排泄速度

VII-6-2の項参照

6-4 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- (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) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 出血の危険性の高い患者(重度の外傷、手術等) [出血を助長するおそれがある。]
- (2) 抗凝固薬あるいは抗血小板薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 本剤の適用にあたっては、次の点に十分注意すること。
- (1) 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すること。
 - (2) あらかじめ生活習慣の改善指導を行い、更に高血圧、喫煙、糖尿病等の冠動脈疾患の危険因子の軽減等も十分に考慮すること。
 - (3) 本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する効果が認められない場合には投与を中止すること。
 - (4) 本剤投与中にLDLコレステロール値上昇の可能性があるので、投与中はLDLコレステロール値を定期的に検査すること。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 ワルファリンカリウム 等 抗血小板薬 アスピリン 等	併用時には観察を十分に行い、出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

承認までの国内臨床試験ではオメガ-3脂肪酸エチルとして2g又は4gが投与された948例中91例(9.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(2.5%)であった。

以下の副作用は、国内臨床試験あるいは外国での臨床試験及び製造販売後のデータ等に基づくものである。

8-2 重大な副作用と初期症状

AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8-3 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^{注1)}		発疹、薬疹、瘙痒	
2) 代謝		高血糖	痛風
3) 神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常
4) 血管障害			低血圧
5) 呼吸器		鼻出血	
6) 消化器	下痢	悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸	消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血
7) 肝臓 ^{注2)}		肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)	

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能障害のある患者においては、肝機能検査(AST、ALT等)を行うことが望ましい。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用の発現状況

調査症例数	948
副作用発現症例数	91
副作用発現件数	126
副作用発現症例率 (%)	9.6

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	3 (0.3)	肝胆道系障害	5 (0.5)
気管支炎	1 (0.1)	肝機能異常	5 (0.5)
涙囊炎	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	5 (0.5)
鼻咽頭炎	1 (0.1)	発疹	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.1)	痤瘡様皮膚炎	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.1)	薬疹	1 (0.1)
骨髄線維症	1 (0.1)	紅色汗疹	1 (0.1)
代謝および栄養障害	5 (0.5)	痒痒症	1 (0.1)
2型糖尿病	3 (0.3)	筋骨格系および結合組織障害	5 (0.5)
糖尿病	1 (0.1)	四肢痛	2 (0.2)
食欲減退	1 (0.1)	筋痙縮	2 (0.2)
神経系障害	4 (0.4)	側腹部痛	1 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.4)
頭痛	1 (0.1)	胸部不快感	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)	熱感	1 (0.1)
眼障害	2 (0.2)	倦怠感	1 (0.1)
霧視	1 (0.1)	末梢性浮腫	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)	臨床検査	24 (2.5)
眼痛	1 (0.1)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)
心臓障害	1 (0.1)	血中ビリルビン増加	3 (0.3)
心房細動	1 (0.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.3)	血中尿酸増加	3 (0.3)
鼻出血	2 (0.2)	肝機能検査異常	3 (0.3)
喘息	1 (0.1)	血中ブドウ糖増加	2 (0.2)
胃腸障害	48 (5.1)	好酸球数増加	2 (0.2)
下痢	24 (2.5)	低比重リポ蛋白増加	3 (0.3)
腹部膨満	5 (0.5)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
便秘	7 (0.7)	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.2)
口内炎	2 (0.2)	好中球数減少	1 (0.1)
腹痛	2 (0.2)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)
鼓腸	2 (0.2)	血中フィブリノゲン増加	1 (0.1)
胃炎	2 (0.2)	血中カリウム減少	1 (0.1)
悪心	2 (0.2)	グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)	血小板数減少	1 (0.1)
おくび	1 (0.1)		
歯周病	1 (0.1)		

本表はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) に収載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

(承認時資料集計: 2012年9月)

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 _____

該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 _____

○禁忌

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

○その他の副作用

発疹、薬疹、掻痒があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与 _____

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 _____

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが知られている。]

11. 小児等への投与 _____

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 _____

該当資料なし

13. 過量投与 _____

該当資料なし

14. 適用上の注意 _____

- (1) 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食直後に服用させること。
- (2) 本剤は噛まずに服用させること。

15. その他の注意 _____

該当しない

16. その他 _____

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

1-2 副次的薬理試験

(1) 抗血小板作用(ラット)¹⁷⁾

ドコサヘキサエン酸(DHA)及びイコサペント酸(EPA)は血小板数及びトロンボキサンA₂産生を有意に低下*させた。

DHAは血小板凝集を有意に抑制*し、EPAも血小板凝集を抑制したが対照との有意な差はなかった。(* : p<0.05、vs.対照群、Duncanの多重範囲検定)

(2) 抗不整脈作用(ラット)¹⁸⁾

DHA群及びMix(EPA及びDHAを含むオメガ-3脂肪酸エチル)群は対照群と比べて心室性不整脈の程度が有意に低下(p<0.02、Bonferroniの多重調整後ANOVA)したが、EPA群では変化しなかった。

不整脈スコアの主要な部分を占める心室細動への作用は、対照群の80%の動物での発生に対して、DHA群では20%に低下(p<0.03、 χ^2 検定)、Mix群では10%に低下(p<0.01、 χ^2 検定)したが、EPA群では70%でほとんど低下しなかった。

1-3 安全性薬理試験

該当資料なし

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

該当資料なし

2-2 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	28日間	経口	200、1000、4000	≥4000
	90日間		200、1000、4000	≥4000
	52週間		100、600、2000	≥2000
イヌ	28日間	経口	50、300、1000	≥1000
	90日間		50、300、1000	≥1000
	52週間		50、300、1000	≥1000

ラット及びイヌを用いた最長52週までの反復投与毒性試験に共通してみられた所見は血漿中脂質の低下であり、概して総コレステロールの低下が著明であった。ラット90日及び52週間試験、並びにイヌ90日間試験では摂餌量の変化を伴わない軽度の体重増加抑制がみられた。また、いずれの試験においても被毛汚染が高用量群でみられ、イヌ28日間試験では自身の尿によると考えられる皮膚の傷害もみられた。

(承認時資料：2012年9月)

2-3 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親	胚・胎児・出生児
繁殖能並びに 胚・胎児及び 出生児の発育	ラット	雄：交配前10週間から 剖検前日 雌：交配前2週間から 剖検前日	100、600、2000	雄 600 雌 ≥ 2000	≥ 2000
胚・胎児発生	ラット	妊娠6日から15日まで	1000、3000、6000	≥ 6000	胚・胎児 ≥ 6000
	ウサギ	妊娠7日から19日まで	375、750、1500	< 375	胚・胎児 375
周産期及び 授乳期	ラット	妊娠14日から 分娩後21日まで	100、600、2000	≥ 2000	出生児 ≥ 2000

○ラット繁殖能並びに胚・胎児及び出生児の発育に関する試験では2000mg/kg/日群の雄動物で体重増加抑制及び摂餌量の高値傾向がみられた。

○ウサギ胚・胎児発生に関する試験では750及び1500mg/kg/日群で明確な母毒性が認められ、体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられた。375mg/kg/日群の投与初期に軽度な体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられた。

1500mg/kg/日群で着床後死亡率の高値、750及び1500mg/kg/日群で胎児体重の低値がみられたが、母毒性に関連する変化であり、胚・胎児への直接作用によるものではないと考えられた。骨格観察では750及び1500mg/kg/日群で中軸骨格の変異及び骨化遅延がみられたが、母毒性に起因した変化であり本剤の催奇形性を示すものではないと考えられた。

本剤の胎児への影響は母毒性が認められる投与量での変化であり、胚・胎児への直接作用を示すものではないと判断した。

(承認時資料：2012年9月)

2-4 その他の特殊毒性

(1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった。培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では高濃度で染色体異常を有する細胞頻度の増加がみられたが、細胞毒性に起因する二次的な変化であり、本剤の染色体異常誘発能を示すものではないと判断した。マウス小核試験においても異常はみられなかった。

(承認時資料：2012年9月)

(2) がん原性試験

マウス1.5年間及びラット2年間投与がん原性試験を実施したが、いずれの動物種においても2000mg/kg/日まで投薬に起因する腫瘍発生及び毒性所見は認められなかった。

(承認時資料：2012年9月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 _____
製 剤：ロトリガ粒状カプセル2g 該当しない
有効成分：オメガ-3脂肪酸エチル 該当しない
2. 有効期間又は使用期限 _____
3年(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)
3. 貯法・保存条件 _____
室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 _____
 - 4-1 薬局での取り扱いについて _____
該当しない
 - 4-2 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) _____
 - (1)本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食直後に服用させること。
 - (2)本剤は嚙まずに服用させること。
5. 承認条件等 _____
該当しない
6. 包 装 _____
アルミスティック：56包、280包
7. 容器の材質 _____
アルミラミネートフィルム、内袋、紙箱
8. 同一成分・同効薬 _____
同一成分薬：該当しない
同 効 薬：イコサペント酸エチル、プラバスタチン、シンバスタチン、クロフィブラート、
クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、
トコフェロールニコチン酸エステル、ニコモール、プロブコール 等
9. 国際誕生年月日 _____
2001年7月22日(フランス)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 _____

販売名	承認年月日	承認番号
ロトリガ粒状カプセル2g	2012年9月28日	22400AMX01385

11. 薬価基準収載年月日 _____

2012年11月22日

12. 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 _____

該当しない

13. 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

14. 再審査期間 _____

8年(2012年9月28日～2020年9月27日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 _____

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。

16. 各種コード _____

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ロトリガ粒状カプセル2g	121988301	2189019M1020	622198801

17. 保険給付上の注意 _____

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) オメガ-3脂肪酸エチルの臨床試験成績①(社内資料) [HB12K140]
- 2) オメガ-3脂肪酸エチルの臨床試験成績②(社内資料) [HB12K143]
- 3) オメガ-3脂肪酸エチルの薬物動態試験成績(社内資料) [HB12K139]
- 4) Ikeda I, et al. : Biosci Biotechnol Biochem. 1998 ; 62 (4) : 675 [HB12H191]
- 5) Wister fatty ラットにおける脂質低下作用の検討(社内資料) [HB12K145]
- 6) 高脂肪食給餌ラットにおける血漿脂質に及ぼす影響の検討(社内資料) [HB12K147]
- 7) Wister fatty ラットにおける血中トリグリセライド消失速度の検討(社内資料) [HB12K144]
- 8) McKenney JM, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 (7) : 785 [HB12H188]
- 9) Di Spirito M, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9 (17) : 2939 [HB12H189]
- 10) Gosai P, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9 (17) : 2947 [HB12H190]
- 11) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸のヒト血漿たん白結合に
関する検討(社内資料) [HB12K141]
- 12) Harris WS, et al. : Atherosclerosis. 2008 ; 197 (1) : 12 [HB12H183]
- 13) 原健次 : 生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用. 1996 ; 14 幸書房 [HB12H184]
- 14) Ishiguro J, et al. : Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 ; 36 (6) : 2158 [HB12H185]
- 15) 原健次 : 生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用. 1996 ; 139 幸書房 [HB12H186]
- 16) Yao HT, et al. : Life Sci. 2006 ; 79 (26) : 2432 [HB12H187]
- 17) Yamada N, et al. : J Nutr Sci Vitaminol. 1998 ; 44 (2) : 279 [HB12H194]
- 18) McLennan P, et al. : Eur J Pharmacol. 1996 ; 300 (1-2) : 83 [HB12H195]

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オメガ-3脂肪酸エチルは1994年9月にノルウェーで初めて承認され、英国、ドイツ、フランス、米国、韓国等86カ国において「高TG血症」(一部の国では、「心筋梗塞の再発予防」)の効能・効果を有する医療用医薬品として承認されている(2018年6月現在)。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

<p>【効能・効果】 高脂血症</p> <p>【用法・用量】 通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる。</p>
--

外国での承認状況

国名	販売名	剤形	含有	効能・効果	承認年月日
米国	LOVAZA	軟カプセル剤	1g/ カプセル	<p>【効能・効果】 成人の重度高TG血症(TG: $\geq 500\text{mg/dL}$)患者における、食事療法に対する補助療法としての、TGの低下。</p> <p>【用法・用量】 LOVAZAの投与を開始する前に適切な脂質低下食事療法を行い、LOVAZA投与中も本食事療法を継続すること。臨床試験では、LOVAZAは食事と共に投与された。LOVAZAの1日用量は4gで、1回4g(4カプセル)又は1回2gで1日2回(2カプセルを2回)の投与とすることができる。</p>	2004年 11月10日
欧州・アジア	Omacor Omacor/ Zodin	軟カプセル剤	1g/ カプセル	<p>【効能・効果】 1. 高TG血症* 食事療法で十分な効果が認められない場合の内因性高TG血症を適応症とする。 ・単剤療法のIV型高脂血症を適応症とする。 ・スタチン投与のみではTGを十分にコントロールできない場合のIIb/III型高脂血症を適応症とする。(スタチンとの併用)</p> <p>2. 心筋梗塞の再発予防 過去に心筋梗塞を発症した患者の標準治療(スタチン、血小板凝集抑制、ベータブロッカー、ACE阻害薬等)に対する補助療法として、心筋梗塞の再発予防を適応症とする。</p> <p>【用法・用量】 1. 高TG血症* 1日2g(2カプセル)を開始用量とし、効果が不十分な場合には1日4g(4カプセル)まで増量できる。</p> <p>2. 心筋梗塞の再発予防 1日1g(1カプセル)を推奨用量とする。</p> <p>Omacorは、胃腸部不快感を避けるため食事と一緒に服用すること。</p> <p>※承認国によって効能・効果は高TG血症のみ</p>	1994年 9月27日 (ノルウェー) 以降、順次 各国で承認

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが知られている。]

米国の添付文書(2013年9月)

Pregnancy

Pregnancy Category C : There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It is unknown whether LOVAZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. LOVAZA should be used during pregnancy only if the potential benefit to the patient justifies the potential risk to the fetus.

Animal Data: Omega-3-acid ethyl esters have been shown to have an embryocidal effect in pregnant rats when given in doses resulting in exposures 7 times the recommended human dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison.

In female rats given oral gavage doses of 100, 600, and 2,000 mg/kg/day beginning 2 weeks prior to mating and continuing through gestation and lactation, no adverse effects were observed in the high dose group (5 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on body surface area comparison).

In pregnant rats given oral gavage doses of 1,000, 3,000, and 6,000mg/kg/day from gestation day 6 through 15, no adverse effects were observed (14 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

In pregnant rats given oral gavage doses of 100, 600, and 2,000 mg/kg/day from gestation day 14 through lactation day 21, no adverse effects were seen at 2,000 mg/kg/day (5 times the human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison). However, decreased live births (20% reduction) and decreased survival to postnatal day 4 (40% reduction) were observed in a dose-ranging study using higher doses of 3,000 mg/kg/day (7 times the human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

In pregnant rabbits given oral gavage doses of 375, 750, and 1,500 mg/kg/day from gestation day 7 through 19, no findings were observed in the fetuses in groups given 375 mg/kg/day (2 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison). However, at higher doses, evidence of maternal toxicity was observed (4 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載内容とは異なる。

【使用上の注意】小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

米国の添付文書(2013年9月)

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない

