

貯法：室温保存
使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。(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。)

承認番号	30400AMX00122000
薬価収載	2022年6月
販売開始	2022年6月

EPA・DHA製剤

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「武田テバ」

Omega-3 Fatty Acid Ethyl Granular Cap. 2g “TAKEDA TEVA”

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル

【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。]
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

組成	1包中：オメガ-3脂肪酸エチル……………2g (添加物) カプセル本体：ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液
性状	無色～淡黄色透明の軟カプセル剤
識別コード	2001
外形	直径約4mmの球形

有効成分中にd- α -トコフェロール、ダイズ油を含有**【効能・効果】**

高脂血症

【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。

【使用上の注意】

- 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]
 - 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)
- 重要な基本的注意**

本剤の適用にあたっては、次の点に十分注意すること。

 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。

3. 相互作用**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
抗凝固薬 ワルファリン カリウム等	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。
抗血小板薬 アスピリン等		

4. 副作用

(試験結果、頻度はロトリガ粒状カプセルの添付文書より引用)

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。

(1) 重大な副作用

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 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。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹、薬疹、そ う痒	
代謝		高血糖	痛風
神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常
血管障害			低血圧
呼吸器		鼻出血	
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
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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
- 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。]

6. 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)。

7. 適用上の注意

- 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。
- 本剤は噛まずに服用させること。

【薬物動態】

薬物動態の評価はイコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルの代謝物であるイコサペント酸及びドコサヘキサエン酸を用いた。

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性(11例)にオメガ-3脂肪酸エチルとして2g又はプラセボを朝食直後に単回経口投与した時のイコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

		AUC ₀₋₂₄ ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax ^{b)} (h)
イコサペント酸	本剤(8例)	916.0 ±186.4	58.1 ±18.5	6.0(4-6)
	プラセボ(3例)	411.3 ±59.5	20.7 ±2.3	1.0(0-2)
ドコサヘキサエン酸	本剤(8例)	2,254.0 ±348.0	115.0 ±21.0	6.0(1-24)
	プラセボ(3例)	1,883.0 ±225.5	89.7 ±12.2	1.0(0-1)

a) 平均値±標準偏差、b) 中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与²⁾

血清中トリグリセライドが高値の患者(415例)にオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回又は1日2回12週間経口投与した時、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の血漿中濃度は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。

2. 蛋白結合率³⁾

[¹⁴C]イコサペント酸及び[¹⁴C]ドコサヘキサエン酸を20及び200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は[¹⁴C]イコサペント酸及び[¹⁴C]ドコサヘキサエン酸ともに99%以上であった(*in vitro*)。

3. 代謝・排泄

(1) イコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルは小腸において加水分解を受けた後、トリグリセライド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回路を経由して最終的にCO₂及びH₂Oとなり、主に呼吸から体外に排泄される。^{4)~7)}

(2) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸(2~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$)はCYP2C9及びCYP2C19に対し阻害作用を示すとの報告があるが、ヒト血漿中の総イコサペント酸及び総ドコサヘキサエン酸に占める遊離脂肪酸の割合は低く、臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸のCYP1A及びCYP3A誘導作用を検討した結果、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸ともに最高濃度の500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までCYP誘導作用は認めなかった(*in vitro*)。⁸⁾⁹⁾

4. 薬物間相互作用(外国人データ)^{10)~12)}

オメガ-3脂肪酸エチルとシンバスタチン、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。

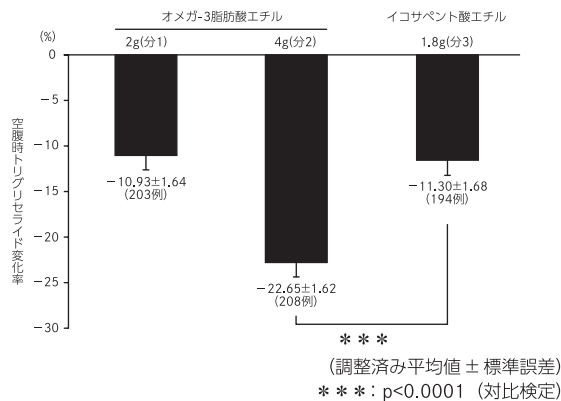
【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験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



(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			
	2g(分1)	4g(分2)	1.8g(分3)			
	投与前値# (mg/dL)	変化率## (%)	投与前値# (mg/dL)	変化率## (%)	投与前値# (mg/dL)	変化率## (%)
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

#: -4週、-2週及び0週の平均値±標準偏差
##: 平均値±標準偏差

2. 長期投与試験¹³⁾

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)

【薬効薬理】^{14)~18)}

- オメガ-3脂肪酸エチルは肝臓からのトリグリセライド分泌を抑制し、さらに血中からのトリグリセライド消失を促進することによりトリグリセライドを低下させる。また、イコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルは肝臓のトリグリセライド含量を低下させ、脂肪酸・トリグリセライド合成経路の酵素活性を低下させる。
- 肥満を伴う高脂血症モデルであるWistar Fattyラット等の複数の試験系において、オメガ-3脂肪酸エチルの投与により、血漿トリグリセライド及び血漿総コレステロールの低下作用が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オメガ-3脂肪酸エチル*

性状：淡黄色の液であり、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。

*：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。

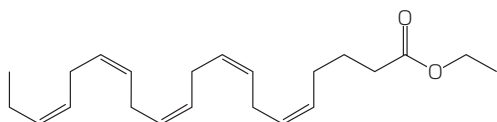
●イコサペント酸エチル

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

分子式：C₂₂H₃₄O₂

分子量：330.50

構造式：



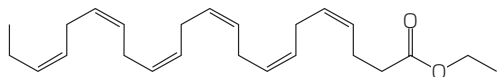
●ドコサヘキサエン酸エチル

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

分子式：C₂₄H₃₆O₂

分子量：356.54

構造式：



【取扱い上の注意】¹⁹⁾

安定性試験結果の概要

長期保存試験(25℃、相対湿度60%、36ヵ月)の結果、オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g〔武田テバ〕は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g〔武田テバ〕

分 包：56包、280包

【主要文献】

- 1) オメガ-3脂肪酸エチルの薬物動態試験成績(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) オメガ-3脂肪酸エチルの臨床試験成績①(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.7.6.6)
- 3) 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(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4)
- 4) Harris W.S. et al. : Atherosclerosis, 197 : 12, 2008
- 5) 原 健次：生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用, 14, 1996. 幸書房
- 6) Ishiguro J. et al. : Chem Pharm Bull(Tokyo), 36(6) : 2158, 1988
- 7) 原 健次：生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用, 139, 1996. 幸書房
- 8) Yao H.T. et al. : Life Sciences, 79 : 2432, 2006
- 9) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸のCYP誘導作用の検討(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.6.4.5)
- 10) McKenney J.M. et al. : J Clin Pharmacol, 46(7) : 785, 2006
- 11) Di Spirito M. et al. : Expert Opin Pharmacother, 9(17) : 2939, 2008
- 12) Gosai P. et al. : Expert Opin Pharmacother, 9(17) : 2947, 2008
- 13) オメガ-3脂肪酸エチルの臨床試験成績②(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.7.6.7)
- 14) Ikeda I. et al. : Biosci Biotechnol Biochem, 62(4) : 675, 1998
- 15) 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(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 16) Wister fattyラットにおける脂質低下作用の検討(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 17) Western食給餌LDL受容体欠損マウスにおける脂質低下作用の検討(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) 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(ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) 武田テバファーマ(株)社内資料(安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造販売元

武田テバファーマ株式会社
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号