

## 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（一部 2013 に準拠）

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

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：オメガ-3 脂肪酸エチル……………2g 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 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 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 <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本 IF は 2022 年 2 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 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）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て、「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を利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月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 特定の背景を有する患者	30
1. 開発の経緯	1	11. その他	30
2. 製品の治療学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 警告内容とその理由	31
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
6. RMP の概要	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
II. 名称に関する項目	3	5. 慎重投与内容とその理由	31
1. 販売名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
2. 一般名	3	7. 相互作用	31
3. 構造式又は示性式	3	8. 副作用	32
4. 分子式及び分子量	3	9. 高齢者への投与	34
5. 化学名（命名法）又は本質	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	11. 小児等への投与	34
III. 有効成分に関する項目	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
1. 物理化学的性質	5	13. 過量投与	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	14. 適用上の注意	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	15. その他の注意	34
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	34
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 毒性試験	35
4. 力価	6	X. 管理的事項に関する項目	37
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 規制区分	37
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 有効期間	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 包装状態での貯法	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 取扱い上の注意	37
9. 溶出性	8	5. 患者向け資材	37
10. 容器・包装	8	6. 同一成分・同効薬	38
11. 別途提供される資材類	8	7. 国際誕生年月日	38
12. その他	8	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	38
V. 治療に関する項目	9	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	38
1. 効能又は効果	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
2. 効能又は効果に関連する注意	9	11. 再審査期間	38
3. 用法及び用量	9	12. 投薬期間制限に関する情報	38
4. 用法及び用量に関連する注意	9	13. 各種コード	38
5. 臨床成績	9	14. 保険給付上の注意	38
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XI. 文献	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 引用文献	39
2. 薬理作用	18	2. その他の参考文献	39
VII. 薬物動態に関する項目	22	XII. 参考資料	40
1. 血中濃度の推移	22	1. 主な外国での発売状況	40
2. 薬物速度論的パラメータ	23	2. 海外における臨床支援情報	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	XIII. 備考	41
4. 吸収	24	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	41
5. 分布	25	2. その他の関連資料	43
6. 代謝	28		
7. 排泄	29		
8. トランスポーターに関する情報	30		
9. 透析等による除去率	30		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤の有効成分は魚の油成分を原料として製造される高濃度のオメガ-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。

オメガ-3 脂肪酸製剤は 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。国内では武田薬品工業株式会社が高脂血症治療薬ロトリガ粒状カプセル 2g として 2012 年 9 月に承認を取得した。

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「武田テバ」は、ロトリガ粒状カプセル 2g の製造販売元である武田薬品工業株式会社より許諾を受けたオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。

本剤は、ロトリガ粒状カプセル 2g と原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日) に基づき承認申請を行い、2022 年 2 月に承認を取得、2022 年 6 月に発売に至った。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・ 1 日 1 回～2 回服用で優れた TG 低下作用を示す。(2g/日又は 4g/日 12 週間服用後の空腹時 TG の変化率はそれぞれ  $-10.93 \pm 1.64\%$ 、 $-22.65 \pm 1.62\%$ であった。)

(1) TG の合成抑制・代謝促進により TG 低下作用を示す。

(2) スタチン製剤併用の有無等、患者背景によらず TG 低下作用を示す。

- ・ LDL の粒子サイズなど、脂質の質を改善する。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- ・ 適応はロトリガ粒状カプセル 2g と同一であり、高脂血症の適応を有している。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

- ・ 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。

(「VIII-8. 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- ・ 本剤は、ロトリガ粒状カプセル 2g のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。

・ 原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場がロトリガ粒状カプセル 2g と同一である。

・ アルミスティックに入った、直径約 4mm の球形軟カプセル剤である。

・ アルミスティックに服用タイミングや、服用時の注意事項を表示している。

・ スティックの底に残ったカプセルを取り出しやすくなるよう、アルミスティックの両端に切り取り線を設けている。

・ 個装箱の天面内側に、服薬指導時の注意事項を表示している。

・ 個装箱は、切り離し可能な情報伝達カード<sup>※</sup>付である。

※製品情報 (製品名、含量、使用期限、製造番号、GS1 コード) をまとめて表示している。

#### 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（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2022年6月時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g 「武田テバ」

#### (2) 洋名

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

#### (3) 名称の由来

主成分「オメガ-3 脂肪酸エチル」より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

オメガ-3 脂肪酸エチル

#### (2) 洋名（命名法）

該当しない

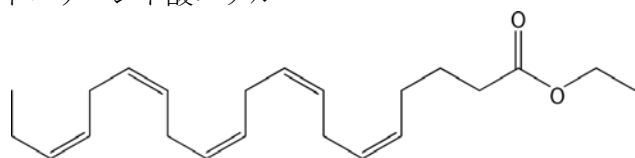
#### (3) ステム（stem）

不明

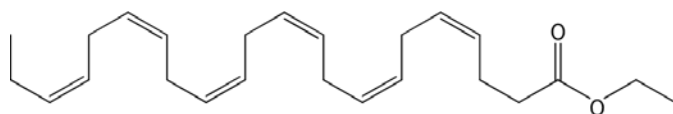
### 3. 構造式又は示性式

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。

イコサペント酸エチル

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>

分子量：330.50

ドコサヘキサエン酸エチル

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>

分子量：356.54

## 5. 化学名（命名法）又は本質

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

特になし



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

淡黄色の液である。

##### (2) 溶解性

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。

##### (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

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 ヶ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

<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

<定量法>

- 1) 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

販売名	性状	外形
オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g 「武田テバ」	無色～淡黄色透明の 軟カプセル剤	直径約 4mm の球形

#### (3) 識別コード

販売名	識別コード
オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g 「武田テバ」	 2001

#### (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

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

有効成分中に *d*- $\alpha$ -トコフェロール、ダイズ油を含有

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 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<sup>1)</sup>

### <長期保存試験>

保存条件			保存形態	保存期間	結果
温度	湿度	光			
25℃	60%RH	暗所	アルミスティック	36 ヶ月	変化なし

### <苛酷試験>

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
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

### <無包装状態の安定性試験>

#### 試験条件

保存条件	保存形態
25℃/31%RH、暗所	ガラス瓶、開栓
25℃/75%RH、暗所	

#### 試験結果

##### 25℃/31%RH、暗所

測定項目		イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)		淡黄色透明の 軟カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし
過酸化価 (mEq/kg)		3.9	3.5	3.7	2.3
アニシジン値		4	4	5	5
含量 (mg/包) [( )内は残存率]	EPA-E	917 (100.0)	920 (100.3)	913 (99.6)	917 (100.0)
	DHA-E	733 (100.0)	733 (100.0)	728 (99.3)	731 (99.7)
	EPA-E 及び DHA-E	1,649 (100.0)	1,653 (100.2)	1,641 (99.5)	1,649 (100.0)
オメガ-3-脂肪酸エチル類総量 (%)		90	90	90	91
崩壊性		適合	適合	適合	適合

##### 25℃/75%RH、暗所

測定項目		イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)		淡黄色透明の 軟カプセル剤	変化なし	変化なし	変化なし
過酸化価 (mEq/kg)		3.9	16.7*	29.4*	44.6*
アニシジン値		4	7	15	31*
含量 (mg/包) [( )内は残存率]	EPA-E	917 (100.0)	907 (98.9)	903 (98.5)	899 (98.0)
	DHA-E	733 (100.0)	721 (98.4)	717 (97.8)	712 (97.1)
	EPA-E 及び DHA-E	1,649 (100.0)	1,628 (98.7)	1,621 (98.3)	1,611 (97.7)
オメガ-3-脂肪酸エチル類総量 (%)		90	89	90	89
崩壊性		適合	適合	適合	適合

\* 不適

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（物理化学的变化）

該当しない

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

該当しない

(2) 包装

分包：56包、280包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

分包：アルミラミネートフィルム、内袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (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

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル2g「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つロトリガ粒状カプセル2gと、原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場が同一なオゾンライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ロトリガ粒状カプセル2gのインタビューフォームを参考に記載した。

#### (1) 臨床データパッケージ

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

## (2) 臨床薬理試験<sup>2)</sup>

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。

薬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：本剤に対して承認されている用法・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。

## (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

##### i) 無作為化並行用量反応試験（第Ⅱ相）<sup>3)</sup>

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 (分3)
		1g (分1)	2g (分1)	4g (分2)	
例数	100	100	99	98	101
ベースライン <sup>a)</sup> (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 <sup>b)</sup> (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 <sup>c)</sup> (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 <sup>d)</sup> )	—	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。

薬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。

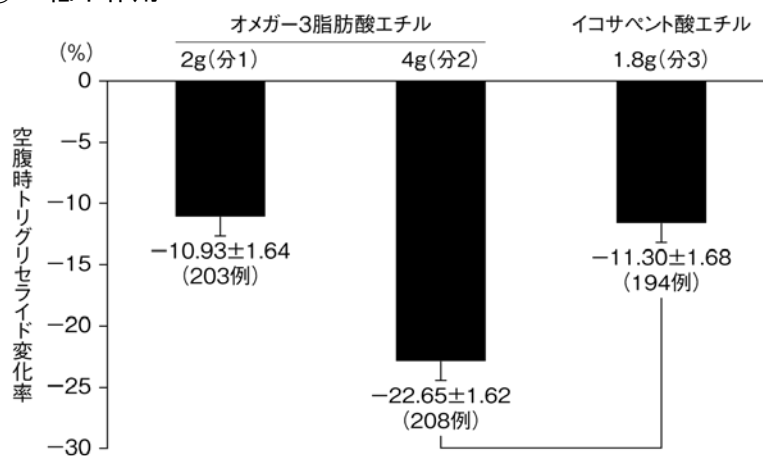
注意：本剤に対して承認されている用法・用量

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。

ii) 二重盲検比較試験 (第Ⅲ相) <sup>4)</sup>

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 (オメガ-3 脂肪酸エチル 2g 群 : 205 例、オメガ-3 脂肪酸エチル 4g 群 : 210 例、EPA-E 群 : 195 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

①TG 低下作用



調整済み平均値 ± 標準誤差、\*\*\* : p < 0.0001 (対比検定)

■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 (分3)
	2g (分1)	4g (分2)	
ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	269.0 ± 77.5	277.5 ± 97.3	271.8 ± 91.5
投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>c)</sup> (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)。

## 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
		2g (分1)	4g (分2)	1.8g (分3)
LDL-C	ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	127.4 ± 29.1	125.7 ± 28.5	130.0 ± 30.5
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	45.8 ± 9.9	45.7 ± 10.0	45.6 ± 10.2
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	211.9 ± 31.2	212.0 ± 30.2	215.2 ± 33.8
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	166.1 ± 30.1	166.2 ± 28.4	169.7 ± 33.0
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>c)</sup> (mg/dL)	35.7 ± 15.2	37.9 ± 18.7	37.4 ± 21.1
	投与終了時 <sup>d)</sup> (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 <sup>c)</sup> (mg/dL)	17.9 ± 9.3	19.6 ± 13.9	18.4 ± 12.4
	投与終了時 <sup>d)</sup> (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	-5.26	-14.81	—

	変化率の差の点推定値 (両側 95%信頼区間) (%)	(-16.03, 5.51)	(-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

### ③LDL 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
		2g (分1)	4g (分2)	1.8g (分3)
small dense LDL	ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	23.2 ± 13.6	22.2 ± 14.4	23.9 ± 14.7
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	58.4 ± 18.4	56.4 ± 19.0	58.5 ± 19.0
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (ang) <sup>c)</sup>	260.7 ± 5.2	260.6 ± 5.9	260.8 ± 5.4
	投与終了時 <sup>b)</sup> (ang) <sup>c)</sup>	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	
		2g (分1)		4g (分2)		1.8g (分3)	
		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 <sup>2</sup> )	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 <sup>a)</sup>	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

薬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 1.8g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。

注意：本剤に対して承認されている用法・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。

## 2) 安全性試験

### 長期投与試験（第Ⅲ相）<sup>5)</sup>

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〕

#### ①TG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（分3）
	2g（分1）	4g（分2）	
例数	165	171	167
ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	254.7 ± 97.8	270.0 ± 101.2	264.2 ± 111.6
投与終了時 <sup>b)</sup> (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（分3）
		2g（分1）	4g（分2）	
	例数	165	171	167
LDL-C	ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	133.2 ± 29.9	129.0 ± 30.3	129.3 ± 33.0
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	46.3 ± 9.7	47.7 ± 10.8	45.7 ± 9.5
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	216.2 ± 31.1	217.8 ± 33.1	213.2 ± 35.9
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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 <sup>a)</sup> (mg/dL)	169.9 ± 29.6	170.1 ± 31.1	167.6 ± 33.1
	投与終了時 <sup>b)</sup> (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

薬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 1.8g 群で 12.6% (21/167 例) に認められた。

注意：本剤に対して承認されている用法・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。

### (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

該当資料なし

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

該当資料なし

### (7) その他

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)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つロトリガ粒状カプセル 2g と、原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ロトリガ粒状カプセル 2g のインタビューフォームを参考に記載した。

#### (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。<sup>6)</sup>

#### ■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)  $\beta$  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。

TG (Triglyceride) : トリグリセライド・中性脂肪

VLDL (Very Low Density Lipoproteins) : 超低比重リポ蛋白

LPL (Lipoprotein Lipase) : リポ蛋白リパーゼ

CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) : コレステロールエステル転送蛋白

sd-LDL (small dense LDL) : 小型 LDL

HDL (High Density Lipoprotein) : 高比重リポ蛋白

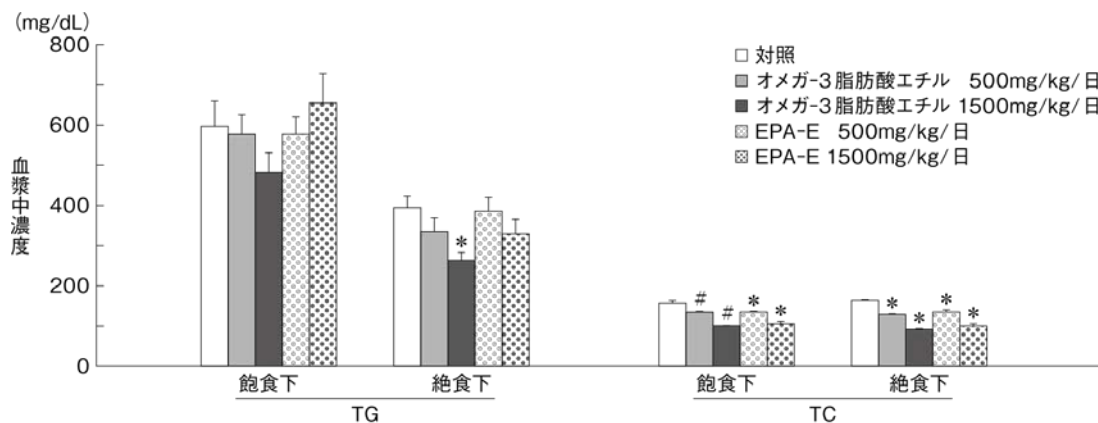
## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 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<sup>7)</sup>

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<sup>8)</sup>

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

#### [試験方法]

対象: 3~4 週齢の雄性 Wistar ラット (各群 12 匹)

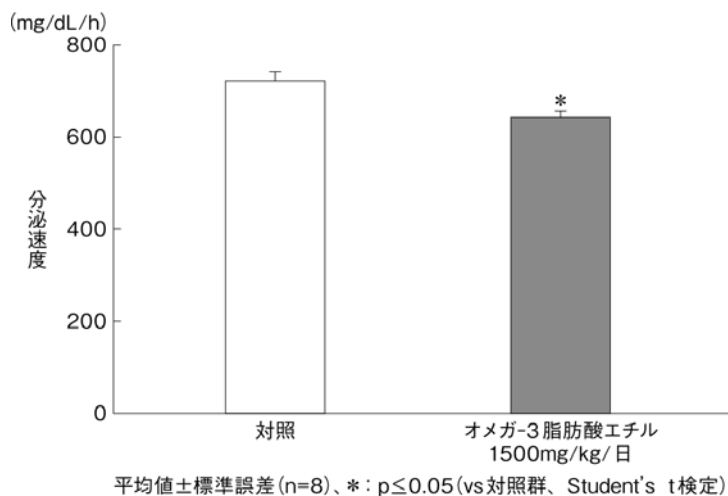
投与方法: オメガ-3 脂肪酸エチル (0.6、1.3、2.5 及び 5.0g/100g 飼料) を含有する高脂肪を配合した飼料を 21 日間給餌した。飼料の摂取量と体重から算出される試験開始時用量/試験終了時用量はそれぞれ 0.6/0.4、1.3/0.9、2.5/1.7 及び 5.0/3.3g/kg/日相当であった。

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)<sup>9)</sup>

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



#### [試験方法]

対 象 : 22 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (各群 8 匹)

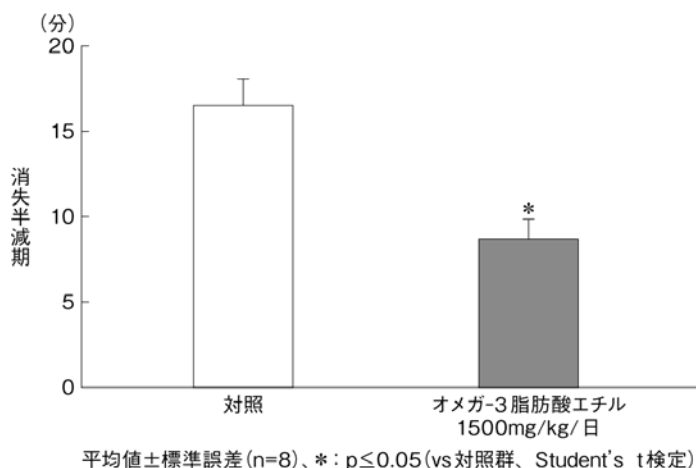
投与方法 : 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3 脂肪酸エチル (1500mg/kg/日)、対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。

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 から個別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)<sup>10)</sup>

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



#### [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。

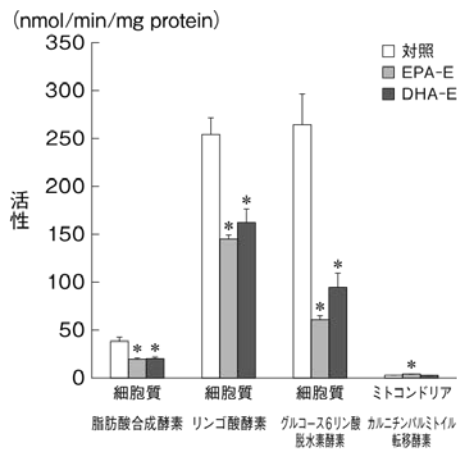
測定方法 : 14 日間投与後、一晩絶食し翌朝採血をして絶食時血漿を採取した。採血後に最終投与を行い、投与 6 時間後にリピッドエマルジョン (Intralipid 10% : 1.7mL/kg) を静脈内投与し、5、15 及び 30 分後に採血をして血漿を採取した。log ΔTG 値から個別別に直線回帰分析により傾きを算出し、リピッドエマルジョン静脈内投与によって増加した TG の半減期を求めた。



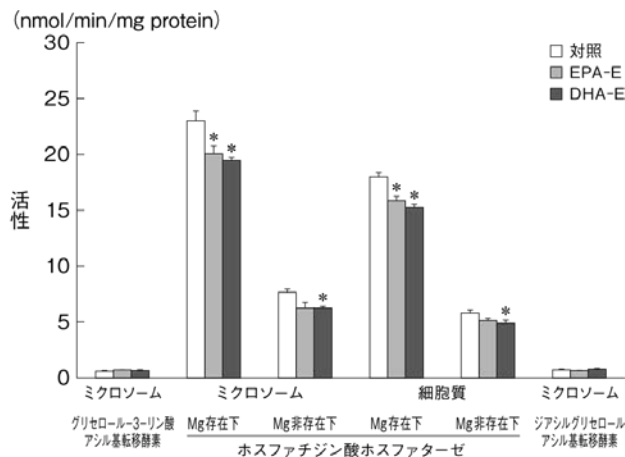
#### 4) EPA-E 及び DHA-E の TG 低下作用及び脂質代謝酵素活性への影響 (ラット) <sup>6)</sup>

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

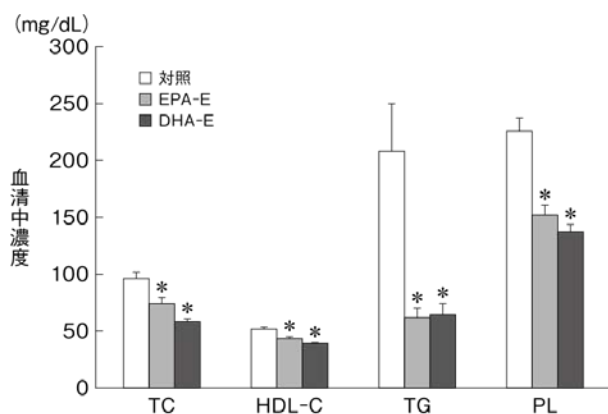


##### ■TG 合成系路の一連の酵素濃度



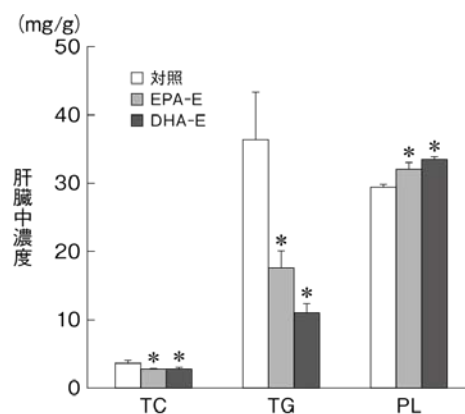
平均値±標準誤差 (n=6)、\* : p<0.05 (vs 対照群、Duncan's 多重範囲検定)

##### ■血清中脂質濃度



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

##### ■肝臓中脂質濃度



##### [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)

#### (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

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つロトリガ粒状カプセル 2g と、原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ロトリガ粒状カプセル 2g のインタビューフォームを参考に記載した。

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 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<sup>2)</sup>

健康成人男性 11 例を対象にオメガ-3 脂肪酸エチルとして 1 回 2g 又はプラセボを朝食開始 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) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax <sup>a)</sup> (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)

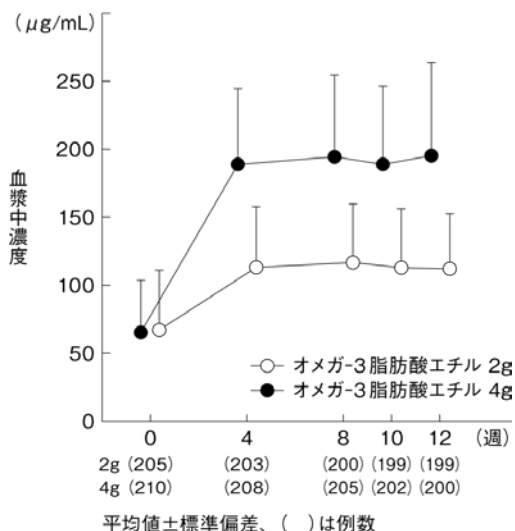
注意：本剤に対して承認されている用法・用量

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。

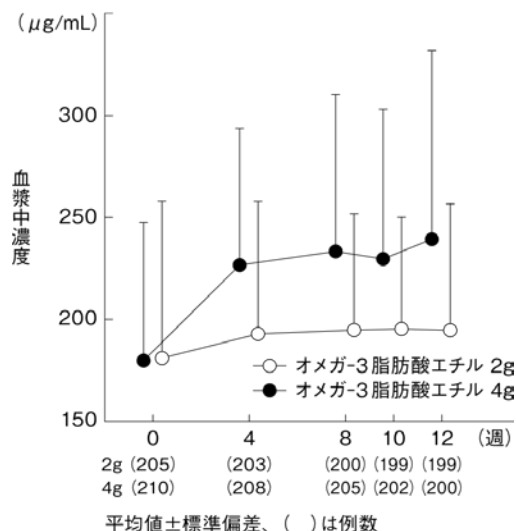
## 2) 反復投与での検討<sup>4)</sup>

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 週間後には増加を示し、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



注意：本剤に対して承認されている用法・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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

薬物間相互作用<sup>11~13)</sup>

[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 14 日間空腹時反復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。

## 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

#### ■ 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<sup>14)</sup>

<参考データ>

[ラット]

DHA-E の消化管吸収部位について、<sup>[14C]</sup> 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、<sup>[14C]</sup> 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。

#### ■ 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<sup>14)</sup>

<参考データ>

[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 <sup>[14C]</sup> 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  $\mu$ gDHA-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、<sup>[14C]</sup> 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、<sup>[14C]</sup> 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、<sup>[14C]</sup> 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。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

「Ⅷ-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (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<sup>15)</sup>

<参考データ>

[ラット]

[<sup>14</sup>C] 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。

#### ■ [<sup>14</sup>C] 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 <sup>a)</sup>	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) <sup>a)</sup>	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

### (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<sup>16)</sup>

<参考データ>

[ラット]

[<sup>14</sup>C] 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、[<sup>14</sup>C] 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。

#### ■ [<sup>14</sup>C] DHA-E 経口投与時の乳汁排泄

投与後の時間 (h)	血漿中濃度 <sup>a)</sup> ( $\mu$ g/mL)	乳汁中濃度 <sup>a)</sup> ( $\mu$ g/mL)
1	1.5 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.1
4	3.3 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.7
9	4.8 $\pm$ 0.8	4.6 $\pm$ 2.2
24	2.6 $\pm$ 0.5	38.2 $\pm$ 21.5
48	1.8 $\pm$ 0.3	16.6 $\pm$ 2.5
72	1.1 $\pm$ 0.2	11.4 $\pm$ 1.7

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3)、a) DHA-E 換算値

### (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

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<sup>15)</sup>

<参考データ>

[ラット]

[<sup>14</sup>C] 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。

■ [<sup>14</sup>C] 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 <sup>a)</sup>	1.2±0.6	4.8± 0.4	2.3± 0.5	0.9± 0.1	0.5±0.1
血漿 <sup>a)</sup>	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

## (6) 血漿蛋白結合率

<参考データ>

[*in vitro*] <sup>17)</sup>

[<sup>14</sup>C] EPA 又は [<sup>14</sup>C] DHA 20、200  $\mu$ g/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 ( $\mu$ g/mL)	たん白結合率 (%)			
			[ <sup>14</sup> C] EPA		[ <sup>14</sup> 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

## 6. 代謝

### (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 <sup>18~21)</sup>

<参考データ>

[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 $\beta$ 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 CO<sub>2</sub> 及び H<sub>2</sub>O となり、主に呼吸から体外に排泄される。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル

<参考データ>

[*in vitro*]

- 1) EPA 及び DHA (2~200  $\mu$ 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 <sup>22)</sup>、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。
- 2) EPA 及び DHA (5、50 及び 500  $\mu$ g/mL) の CYP1A 及び CYP3A 誘導作用を検討した結果、EPA 及び DHA とともに最高濃度の 500  $\mu$ g/mL まで CYP 誘導作用は認めなかった <sup>23)</sup>。

### (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

### ◇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<sup>19~21)</sup>

<参考データ>

[ラット、*in vitro*]

主に呼気から体外に排泄される。

### ◇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<sup>16)</sup>

<参考データ>

[ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C] 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。

### ■ [<sup>14</sup>C] 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 <sup>b)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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

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

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本項目については、日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成している。

### 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（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

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 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

### (1) 副作用の概要

<p>(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)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
---

### (2) 重大な副作用と初期症状

<p>AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、<math>\gamma</math>-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う<b>肝機能障害、黄疸</b>（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。</p>
---

### (3) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		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 <sup>注2)</sup>		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。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下の副作用発現頻度は、ロトリガ粒状カプセル 2g のインタビューフォームより引用した。

##### ■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(%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	3 (0.3)	<b>肝胆道系障害</b>	5 (0.5)
気管支炎	1 (0.1)	肝機能異常	5 (0.5)
涙嚢炎	1 (0.1)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	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)
<b>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)</b>	1 (0.1)	蕁麻疹	1 (0.1)
骨髄線維症	1 (0.1)	紅色汗疹	1 (0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	5 (0.5)	痒疹症	1 (0.1)
2型糖尿病	3 (0.3)	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	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)
<b>神経系障害</b>	4 (0.4)	側腹部痛	1 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.2)	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	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)
<b>眼障害</b>	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)	<b>臨床検査</b>	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)
<b>心臓障害</b>	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)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	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)
<b>胃腸障害</b>	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) に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

(ロトリガ粒状カプセル 承認時集計: 2012 年 9 月)

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(2)

VIII-8. (3) その他の副作用：過敏症

9. 高齢者への投与

該当資料なし

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

該当資料なし

16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つロトリガ粒状カプセル 2g と、原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ロトリガ粒状カプセル 2g のインタビューフォームを参考に記載した。

### 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

<参考データ>

##### 1) 抗血小板作用（ラット）<sup>24)</sup>

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 A<sub>2</sub> 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）<sup>25)</sup>

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、 $\chi^2$  検定)、Mix 群では 10% に低下 (p<0.01、 $\chi^2$  検定) したが、EPA 群では 70% でほとんど低下しなかった。

### 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<sup>26)</sup>

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量の低下であり、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。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>26)</sup>

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。

### (4) がん原性試験<sup>26)</sup>

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。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>26)</sup>

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。

### (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

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

使用期限：3年（安定性試験結果（長期保存）に基づく）

（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. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

・くすりのしおり : 有り

・患者向指導箋 : 有り

オメガ-3 脂肪酸エテル粒状カプセル2g【武田テバ】は  
オーソライズド・ジェネリック(AG)です。

**オメガ-3 脂肪酸エテル  
粒状カプセル2g【武田テバ】**  
を服用される患者さんへ

**お薬服用にあたっての注意点**

- 1機会に1包全量を服用してください。
- 袋を立てた状態で開封してください。
- 食後に、必ず服用してください。
- 室温で保存してください。

服用後に体調がすぐれないなど、気になる症状などありましたら、  
医師・薬剤師にご相談ください。

医師機関名

武田テバファーマ株式会社

2022年11月現在  
OAG002-01

このお薬は…  
**脂質異常症(高脂血症)を改善するお薬です。**

服用にあたっては、医師の指示に従ってください。

※オーソライズド・ジェネリック(AG)とは  
先発医薬品メーカーから許諾を受けて製造されるジェネリック  
医薬品のごときで、有効成分だけでなく、原薬、添加物、製造方法  
等が先発医薬品と同じです。

**オメガ-3 脂肪酸エテル 粒状カプセル2g【武田テバ】の飲み方**

オメガ-3 脂肪酸エテル  
粒状カプセル2g【武田テバ】は、  
写真のような粒状カプセルです。

- 食後に、必ず服用してください。  
空腹時に飲むと、  
お薬の成分(オメガ-3脂肪酸)が  
吸収されにくくなります。
- 必ず1機会に1包全量を服用してください。

**飲み方の  
コツ**

粒状カプセルを飲みにくい場合は、  
口に水を含みながら飲んでください。

口の中が乾いていると  
飲みにくい場合があります。

水をあらかじめ  
口に含むと  
飲みやすい

**飲み方の  
コツ**

1包全量が多く、一口で飲めない場合は、  
半量ずつ飲んでください。

※必ず続けて1包全量を服用してください。

〈半量ずつ飲むには〉

切り口を開封してから  
「オメガ」の文字の部分を  
指でやや強めに押さえて、  
約半量を服用します。

続けて残りの半量を服用  
します。

量が多かったら  
半分ずつに分けて  
飲みます

〈残りが詰まった場合は〉

卓線で切り取ると残った  
粒状カプセルが取り出せます。

※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト (<https://www.med.takeda-teva.com>) を  
ご参照ください。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロトリガ粒状カプセル 2g

同効薬：イコサペント酸エチル など

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オメガ-3 脂肪酸エチル 粒状カプセル 2g 「武田テバ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00122000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 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

該当しない

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

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJ コード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
オメガ-3 脂肪酸エチル 粒状カプセル 2g 「武田テバ」	2189019M1055 (2189019M1055)	129082001	622908201

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験)
- 2) 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)
- 3) オメガ-3 脂肪酸エチルの臨床試験成績③ (ロトリガ粒状カプセル : 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.5)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) Ikeda I. et al. : Biosci Biotechnol Biochem. 1998 ; 62(4) : 675-680 (PMID : 9614698)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Wister fatty ラットにおける肝臓からのトリグリセライド分泌の検討 (ロトリガ粒状カプセル : 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 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)
- 11) McKenney J.M. et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46(7) : 785-791 (PMID : 16809804)
- 12) Di Spirito M. et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9(17) : 2939-2945 (PMID : 19006470)
- 13) Gosai P. et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9(17) : 2947-2953 (PMID : 19006471)
- 14) ドコサヘキサエン酸エチルの吸収に関する検討 (ロトリガ粒状カプセル : 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.3)
- 15) ドコサヘキサエン酸エチルの分布に関する検討 (ロトリガ粒状カプセル : 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.4)
- 16) ドコサヘキサエン酸エチルの排泄に関する検討 (ロトリガ粒状カプセル : 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.6)
- 17) 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)
- 18) Harris W.S. et al. : Atherosclerosis. 2008 ; 197(1) : 12-24 (PMID : 18160071)
- 19) 原 健次 : 生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用. 1996 ; 14-19 幸書房
- 20) Ishiguro J. et al. : Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 ; 36(6) : 2158-2167 (PMID : 2853646)
- 21) 原 健次 : 生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用. 1996 ; 139-146 幸書房
- 22) Yao HT, et al. : Life Sci. 2006 ; 79(26) : 2432-2440 (PMID : 16978661)
- 23) 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)
- 24) Yamada N, et al. : J Nutr Sci Vitaminol. 1998 ; 44(2) : 279-289 (PMID : 9675708)
- 25) McLennan P, et al. : Eur J Pharmacol. 1996 ; 300(1-2) : 83-89 (PMID : 8741170)
- 26) オメガ-3 脂肪酸エチルの毒性に関する検討 (ロトリガ粒状カプセル : 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.6)

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

<参考>

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。

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「武田テバ」は、武田薬品工業株式会社が製造販売承認を持つロトリガ粒状カプセル 2g と、原薬、添加物、製造方法、製剤の製造工場が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、ロトリガ粒状カプセル 2g のインタビューフォームを参考に記載した。

#### (1) 粉砕

該当資料なし

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

簡易懸濁法及び経管投与は以下の理由のため推奨しない。

簡易懸濁液をチューブを介して投与した際に

- ・油成分がチューブ内に吸着し十分量が投与できない可能性がある
- ・未溶解のカプセル成分がチューブ内で閉塞する可能性がある
- ・ポリスチレン製の器具を用いて本剤を懸濁すると、本剤がポリスチレン製の器具を溶解する可能性がある（脂肪酸エチル類がポリスチレン製品の溶剤として用いられているため。）

##### 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

試験方法

懸濁条件：製剤 1 包分に 55℃の水 20mL を加えて、横振りで振り混ぜた後静置し、5 及び 10 分時点で懸濁液がチューブを通過するかを確認した。

振とう操作：15 往復振り混ぜ及び 2 分間振り混ぜ（60 往復/分程度）

試験結果

条件	チューブの種類	崩壊性	通過性
15 往復 振り混ぜ	経鼻チューブ (8Fr.)	5 分後にほぼ崩壊が確認できたが、10 分後においてもカプセルの溶け残りが認められた。	5 分間の静置でシリンジの内容物がチューブを通過した
	胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)		5 分間の静置でシリンジの内容物がチューブを通過した
2 分間 振り混ぜ	経鼻チューブ (8Fr.)		5 分間の静置でシリンジの内容物がチューブを通過した
	胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)		5 分間の静置では、シリンジの内容物がチューブを通過しなかったが、10 分間の静置でチューブを通過した

2) 懸濁液の安定性

①水 (55℃) 中の安定性

懸濁条件：原薬を水 (55℃) に懸濁した懸濁液中の安定性を確認した。

試験結果

保存条件		アニシジン値	過酸化物価 (mEq/kg)	酸価 (mg KOH/g)	含量 (mg/g)		
					EPA-E	DHA-E	EPA-E 及び DHA-E
イニシャル	—	5	1.4	0.0	466	364	830
水 (55℃)	1 時間	5	4.3	0.0	465	362	827
	2 時間	6	11.9*	0.0	464	361	825
	4 時間	4	25.3*	0.0	465	360	825

\* 不適

過酸化物価：有効成分の酸化による一次分解物である過酸化物量を測定

アニシジン値：有効成分の酸化による二次分解物であるアルデヒド量を測定

②酸、アルカリ及び水 (40℃) 中の安定性

懸濁条件：原薬を水、0.1N HCl、1N NaOH (40℃) に懸濁した懸濁液中の安定性を確認した。

試験結果

保存条件		アニシジン値	過酸化物価 (mEq/kg)	酸価 (mg KOH/g)	含量 (mg/g)		
					EPA-E	DHA-E	EPA-E 及び DHA-E
イニシャル	—	5	1.4	0.0	466	364	830
酸 (40℃)	4 時間	4	7.7	0.0	466	361	827
	6 時間	4	7.3	0.0	465	363	828
	8 時間	5	10.9*	0.0	465	362	827
アルカリ (40℃)	4 時間	9	7.2	0.0	469	364	833
	6 時間	—	—	—	—	—	—
	8 時間	—	—	—	—	—	—
水 (40℃)	4 時間	4	9.6	0.0	465	362	827
	6 時間	4	13.6*	0.0	466	363	829
	8 時間	5	16.9*	0.0	465	360	825

\* 不適

—：保存後の溶液がけん化により白濁し、原薬層と水層の分離が不十分であったため、未実施

過酸化物価：有効成分の酸化による一次分解物である過酸化物量を測定

アニシジン値：有効成分の酸化による二次分解物であるアルデヒド量を測定

3) シリンジ、チューブ及び容器類への吸着率

試験方法：製剤1包分に55℃の水20mLを加えて懸濁させた液を容器、シリンジ、チューブに通し、アルコール等で洗浄して吸着の有無及び吸着率を確認した。

試験結果

条件	チューブの種類	吸着率 (%)		
		EPA-E	DHA-E	EPA-E 及び DHA-E
シリンジ	—	5	5	5
シリンジ及びチューブ	経鼻チューブ (8Fr.)	15	15	15
	胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)	18	18	18
容器	—	28	28	28
容器、シリンジ及び チューブ	経鼻チューブ (8Fr.)	35	35	35
	胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)	60	61	60

2. その他の関連資料

特になし