

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

EPA・DHA 製剤

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル

ロトリガ[®]粒状カプセル 2g

LOTRIGA[®] Granular Capsules 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 洋名：該当しない
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：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2013年1月10日
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） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/



本IFは2023年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

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、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1
(1) 承認条件.....	1
(2) 流通・使用上の制限事項.....	1
6. RMP の概要.....	1

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	2
(1) 和名.....	2
(2) 洋名.....	2
(3) 名称の由来.....	2
2. 一般名.....	2
(1) 和名（命名法）.....	2
(2) 洋名（命名法）.....	2
(3) ステム（stem）.....	2
3. 構造式又は示性式.....	2
4. 分子式及び分子量.....	2
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	4
(1) 外観・性状.....	4
(2) 溶解性.....	4
(3) 吸湿性.....	4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4
(5) 酸塩基解離定数.....	4
(6) 分配係数.....	4
(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、定量法.....	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	5
(1) 剤形の区別.....	5
(2) 製剤の外観及び性状.....	5
(3) 識別コード.....	5
(4) 製剤の物性.....	5
(5) その他.....	5
2. 製剤の組成.....	5
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	5
(2) 電解質等の濃度.....	5
(3) 熱量.....	5

3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
(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	7
(2) 包装	7
(3) 予備容量	7
(4) 容器の材質	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床薬理試験	10
(3) 用量反応探索試験	10
(4) 検証的試験	11
(5) 患者・病態別試験	17
(6) 治療的使用	18
(7) その他	22
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	23
2. 薬理作用	23
(1) 作用部位・作用機序	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(3) 作用発現時間・持続時間	28
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	29
(1) 治療上有効な血中濃度	29
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	29
(3) 中毒域	30
(4) 食事・併用薬の影響	30
2. 薬物速度論的パラメータ	30
(1) 解析方法	30
(2) 吸収速度定数	30
(3) 消失速度定数	30
(4) クリアランス	30

(5) 分布容積.....	31
(6) その他.....	31
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	31
(1) 解析方法.....	31
(2) パラメータ変動要因.....	31
4. 吸収.....	31
5. 分布.....	32
(1) 血液－脳関門通過性.....	32
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	32
(3) 乳汁への移行性.....	32
(4) 髄液への移行性.....	33
(5) その他の組織への移行性.....	33
(6) 血漿蛋白結合率.....	34
6. 代謝.....	34
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	35
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	35
7. 排泄.....	35
8. トランスポーターに関する情報.....	36
9. 透析等による除去率.....	36
10. 特定の背景を有する患者.....	36
11. その他.....	36

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.....	37
2. 禁忌内容とその理由.....	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	37
5. 重要な基本的注意とその理由.....	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	38
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	38
(2) 腎機能障害患者.....	38
(3) 肝機能障害患者.....	39
(4) 生殖能を有する者.....	39
(5) 妊婦.....	39
(6) 授乳婦.....	39
(7) 小児等.....	40
(8) 高齢者.....	40
7. 相互作用.....	40
(1) 併用禁忌とその理由.....	40
(2) 併用注意とその理由.....	40
8. 副作用.....	40
(1) 重大な副作用と初期症状.....	41
(2) その他の副作用.....	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
10. 過量投与.....	43
11. 適用上の注意.....	43

12. その他の注意.....	43
(1) 臨床使用に基づく情報.....	43
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	43
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	44
(1) 薬効薬理試験.....	44
(2) 安全性薬理試験.....	44
(3) その他の薬理試験.....	44
2. 毒性試験.....	44
(1) 単回投与毒性試験.....	44
(2) 反復投与毒性試験.....	44
(3) 遺伝毒性試験.....	45
(4) がん原性試験.....	45
(5) 生殖発生毒性試験.....	45
(6) 局所刺激性試験.....	45
(7) その他の特殊毒性.....	45
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	46
2. 有効期間.....	46
3. 包装状態での貯法.....	46
4. 取扱い上の注意.....	46
5. 患者向け資材.....	46
6. 同一成分・同効薬.....	46
7. 国際誕生年月日.....	46
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.....	46
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.....	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	46
11. 再審査期間.....	46
12. 投薬期間制限に関する情報.....	47
13. 各種コード.....	47
14. 保険給付上の注意.....	47
X I . 文献	
1. 引用文献.....	48
2. その他の参考文献.....	48
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	49
2. 海外における臨床支援情報.....	50
X III . 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.....	52
(1) 粉砕.....	52
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	52
2. その他の関連資料.....	54

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 Bio Pharma ASA（ノルウェー）が製造した高濃度のオメガ-3 脂肪酸エチルであり、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」の効能又は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. 製品の治療学的特性

(1) 1 日 1 回～2 回服用で TG の変化を示した。

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とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相検証試験）において、主要評価項目である治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率は、EPA-E 1.8g 群と比較し、ロトリガ 4g 群では優越性が検証され、ロトリガ 2g 群では非劣性がみられた。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(2) 重大な副作用として AST、ALT、AL-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

主な副作用（発現頻度 2%以上）として下痢（2.5%）が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

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。

（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

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	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023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

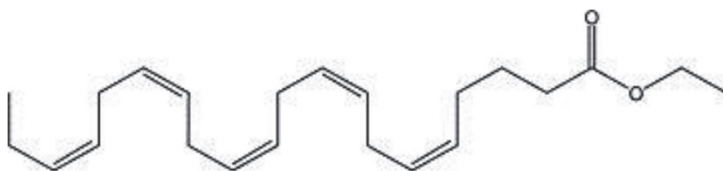
- (1) 和名
ロトリガ[®]粒状カプセル 2g
- (2) 洋名
LOTRIGA[®] Granular Capsules 2g
- (3) 名称の由来
low triglyceride

2. 一般名

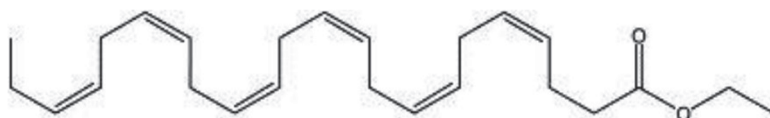
- (1) 和名（命名法）
オメガ-3 脂肪酸エチル^{注)}
注) 本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。
- (2) 洋名（命名法）
該当しない
- (3) ステム（stem）
不明

3. 構造式又は示性式

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

	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）又は本質

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は淡黄色の液である。

(Pronova Bio Pharma)

(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 Bio Pharma)

(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

(Pronova Bio Pharma)

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

(Pronova Bio Pharma)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別


軟カプセル

(2) 製剤の外観及び性状

色調：無色～淡黄色透明

形状：直径約 4mm の球形

(3) 識別コード

表示内容：  2001

表示部位：アルミスティック

(4) 製剤の物性

該当しない

(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

販売名	ロトリガ粒状カプセル 2g
有効成分	1 包中 オメガ-3 脂肪酸エチル 2g 有効成分中に <i>d-α</i> -トコフェロール、ダイズ油を含有
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

6. 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・ファーマシューティカルサイエンス)

■無包装状態の安定性

ロトリガ粒状カプセル 2g を 25℃/31%RH、暗所の条件下で保存した場合、含量などに特に問題となる変化は認められなかったが、25℃/75%RH、暗所の条件下で保存した場合、1 ヶ月以降は酸化し、含量が低下する傾向が認められたので、アルミスティックで保存すること。

ロトリガ粒状カプセル (Lot No.Z646601)

保存条件：25℃/31%RH、暗所 (ガラス瓶、開栓)

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	1649 (100.0)	1653 (100.2)	1641 (99.5)	1649 (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

保存条件：25℃/75%RH、暗所 (ガラス瓶、開栓)

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	1649 (100.0)	1628 (98.7)	1621 (98.3)	1611 (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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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）

該当資料なし

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

56包、280包

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

アルミラミネートフィルム、内袋、紙箱

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

4. 効能又は効果
高脂血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

<解説>

高脂血症治療薬にほぼ共通する注意事項である。

高脂血症の中には、糖尿病、甲状腺機能低下症などの疾患やある種の薬剤の服用により続発性（二次性）に血中の脂質が高値となっている場合がある。このような続発性高脂血症を疑う場合には、それぞれ診断に必要な検査を追加し、必要に応じて原因疾患の治療や原因薬剤の中止などを行なうこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

<解説>

食事の影響を受けるため、食直後に経口投与する。（「V. 3. (2) 用法及び用量の設定根拠・経緯」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法

本剤 4g/日を1日1回服用の場合、服用量が多量であり誤飲及び服薬コンプライアンス低下が危惧されるため、2g/日投与は1日1回、4g/日投与は1日2回の用法で国内臨床試験を実施した。第Ⅲ相検証試験で、1回 600mg を1日3回投与する EPA-E 製剤の通常用量と本剤の 2g 群（1回 2g、1日1回）及び 4g 群（1回 2g、1日2回）の TG 低下作用を比較検討した結果、本剤は EPA-E 製剤と同等又はそれ以上の効果が確認されたことから、本剤の用法は1回 2g を1日1回又は2回とすることが妥当であると考えた。

食事の影響については、EPA-E 製剤を絶食下で投与した場合、食直後で投与した場合と比べて血漿中 EPA 濃度の上昇はほとんどみられないため、本剤の国内臨床試験の投与方法は全て食直後投与とし、申請時の用法を食直後投与に限定することとした。なお、長期投与試験において服薬タイミング別の層別集計〔4g 群：朝+夕、昼+夕、朝+昼、2g 群：朝、昼、夕〕を実施した結果、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、本剤 2g 群、本剤 4g 群ともにいずれの服薬タイミングでも全体の結果と同様の TG 低下作用が確認された。

これら国内臨床試験の成績より、申請効能又は効果である高脂血症に対する本剤の用法は、1回 2g を1日1回又は2回、食直後の経口投与とすることが適切であると考えた。

用量

本剤の1日用量を1g、2g、4gとした第Ⅱ相試験で、治験薬投与終了時のベースラインからのTG変化率(算術平均値)は、プラセボ群で0.968%、本剤1g群で-5.497%、本剤2g群で-12.890%、本剤4g群で-25.959%であり、本剤の投与量に応じたTG低下作用の増加がみられた。また、参照群であるEPA-E群の治験薬投与終了時のベースラインからのTG変化率(算術平均値)は-14.996%であり、本剤4g群のTG低下作用はEPA-E群より大きく、本剤2g群のTG低下作用は、EPA-E群と同程度であると考えられた。第Ⅱ相試験の成績から、高TG血症患者に対する本剤の臨床用量は、1日投与量として2g又は4gと推定された。

以上の第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、臨床用量を検証する目的で実施した第Ⅲ相検証試験では、治験薬投与終了時のベースラインからのTG変化率(算術平均値)は、本剤2g群で-10.776%、本剤4g群で-22.870%、EPA-E群で-11.234%であった。本剤4g群とEPA-E群のTG変化率(調整済み平均値)の投与群間差〔点推定値(両側95%CI)〕は、-11.35%(-15.9442%,-6.7637%)であり、両側95%CIの上限は0%を下回っており、EPA-E 1.8g/日投与に対する本剤4g/日投与の優越性が示された。また、本剤2g群とEPA-E群のTG変化率(調整済み平均値)の投与群間差〔点推定値(両側95%CI)〕は、0.37%(-4.2491%,4.9830%)であり、両側95%CIの上限が非劣性の許容限界値である7%を下回った。なお、本剤と併用される可能性が高いスタチン併用の有無別に層別集計を行った結果、治験薬投与終了時におけるベースラインからのTG変化率とスタチン併用の有無の層間に明確な要因反応関係はみられず、いずれの層における結果も主解析の結果と概ね同様であった。

国内臨床試験より本剤の1日投与量2g又は4gの安全性を評価した結果、いずれの1日投与量も安全性上懸念すべき問題はなかった。なお、スタチン併用時の本剤の安全性に対する影響を検討した結果、スタチン併用有の部分集団での安全性プロファイルは、スタチン併用無の部分集団の安全性プロファイルと類似しており、本剤とスタチンとの併用によって増加した有害事象は特にみられなかった。

これら国内臨床試験の有効性及び安全性の成績より、本剤の臨床用量は、1日投与量として2g又は4gであり、2g、4gともに開始用量とすることは妥当であると考えた。したがって、「1回2gを1日1~2回、食直後に経口投与する。」として承認申請を行った。なお、審査の過程において、機構から、医師の判断により初回から4g/日を使用することも可能であるものの、本剤はEPA-E製剤と同じ臨床的位置づけであるため、用法及び用量の記載をEPA-E製剤と同様とすべきとの見解が示されたことから、「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。」と変更した。

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

(1) 臨床データパッケージ

国内試験（評価資料）

相	試験番号	試験の目的	対象	試験デザイン (盲検性)
I	TAK-085/CPH-001	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	TAK-085/CCT-001	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	TAK-085/CCT-002	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
	TAK-085/OCT-001	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

海外試験（参考資料）

相	試験番号	試験の目的	対象	試験デザイン (盲検性)
I	OMA-104	TAK-085 4g がシンバスタチン 80mg の薬物動態に与える影響の検討	健康成人男女	非盲検、無作為化、 クロスオーバー
	OMA-105	TAK-085 4g がアトルバスタチン 80mg の薬物動態に与える影響の検討	健康成人男女	非盲検、無作為化、 クロスオーバー
	OMA-106	TAK-085 4g がロスバスタチン 40mg の薬物動態に与える影響の検討	健康成人男女	非盲検、無作為化、 クロスオーバー

(承認時資料：2012年9月)

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験¹⁾

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：本剤の承認用法及び用量は「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) 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

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-E1.8g/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: 本剤の承認用法及び用量は「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国内第Ⅲ相試験²⁾

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

a) 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
	2g	4g	1.8g
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	—

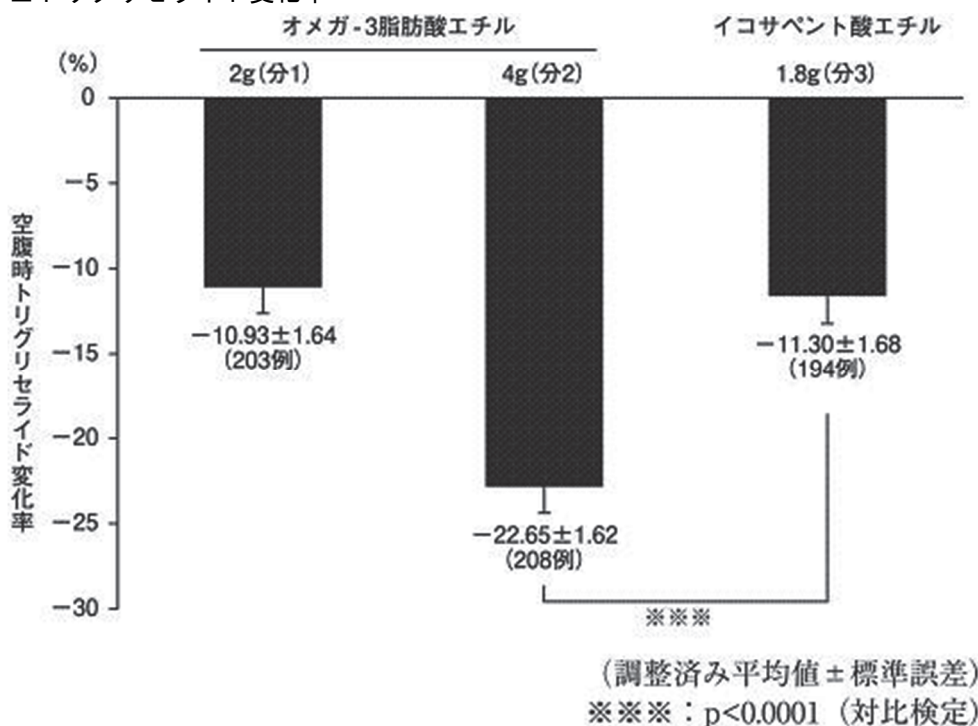
ベースライン、投与終了時：平均値±標準偏差 変化率：調整済み平均値±標準誤差

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）。

■トリグリセライド変化率



b) 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)	—

パラメータ	投与群	オメガ-3 脂肪酸エチル		EPA-E
		2g	4g	1.8g
	例数	205	210	195
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 ^{e)} (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

c) 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
		2g	4g	1.8g
	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±74.8	11.07±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±34.1	37.31±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。

d) 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		4g		1.8g	
		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

背景要因		オメガ-3 脂肪酸エチル				EPA-E	
		2g		4g		1.8g	
		n	変化率 (%)	n	変化率 (%)	n	変化率 (%)
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」

e) 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-E1.8mg 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)

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)³⁾

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-E1.8g/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]

a) 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-E1.8mg 群で 12.6% (21/167 例) に認められた。

主な副作用は、オメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群で下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がいずれも 1.8% (3/165)、4g/日投与群で下痢、便秘、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加及び血中尿酸増加がいずれも 1.2% (2/171) であった³⁾。

b) 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
	2g	4g	1.8g
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

c) 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	4g	1.8g
	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±15.1	67.03±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

(承認時資料 : 2012 年 9 月)

(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

特定使用成績調査Ⅰの概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	日常診療の使用実態下での高脂血症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
重点調査事項	本剤投与開始後に発現した出血に関連する事象※1
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された高脂血症患者。ただし、以下の除外基準に該当する患者は対象としない。 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） ②本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
実施期間	平成25年5月～平成29年5月
目標症例数	3,000例
観察期間	本剤の投与開始日から12ヵ月間
実施施設数	524施設
収集症例数	2,854例
安全性解析対象症例数	2,786例
有効性解析対象症例数	2,786例
備考	※1 出血に関連する事象は、MedDRA 標準クエリ（SMQ）「出血」（狭域）に該当する事象を集計した。

特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（OCEAN3）	
目的	日常診療下でのHMG-CoA還元酵素阻害薬（以下、「スタチン」）投与中で心血管系イベント※1の発現リスクの高い高脂血症患者を対象に本剤の長期使用時の心血管系イベント発現状況を明らかにする。また、本調査の中で本剤非投与患者の情報も収集し、参考までに本剤投与患者と本剤非投与患者の心血管系イベントの発現状況を比較検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された高脂血症患者。ただし、選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とした。このうち本剤を新規に投与する患者を本剤投与患者、それ以外の患者を本剤非投与患者として登録した。 <主な選択基準> ・スタチン投与中の外来患者 ・男性50歳以上、女性60歳以上の患者 ・リスク因子（高血圧症、2型糖尿病、慢性腎臓病、心筋梗塞又は狭心症の既往歴、脳梗塞の既往歴、末梢動脈疾患）を2つ以上有している患者 <主な除外基準> ・観察期間1ヵ月以内に冠動脈疾患を発症した患者 ・観察期間1ヵ月以内に脳血管障害を発症した患者 ・観察期間1ヵ月以内に心臓手術又は血行再建術（冠動脈インターベンション、末梢動脈インターベンションを含む）を受けた患者
実施期間	平成26年10月～令和元年12月
目標症例数	本剤投与患者：7,000例 本剤非投与患者：7,000例
観察期間	本剤の投与開始日から36ヵ月間

実施施設数	1,020施設
収集症例数	本剤投与登録症例：6,638例 ^{※2} 本剤非投与登録症例：7,826例
有効性解析対象症例数	本剤投与登録症例：6,580例 ^{※2} 本剤非投与登録症例：7,784例
備考	<p>※1 主要心血管イベント</p> <p>心血管系死亡 [突然死、致死的心筋梗塞、致死的心不全、致死の脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、その他の心血管系死亡]</p> <p>非致死的心筋梗塞</p> <p>非致死の脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）</p> <p>入院[*]を要する狭心症</p> <p>冠血行再建術（経皮的冠動脈形成術（PCI）及び冠動脈バイパス術（CABG））を要する狭心症</p> <p>入院を要する心不全</p> <p>入院を要する一過性脳虚血発作</p> <p>入院[*]を要する末梢動脈疾患</p> <p>手術又は末梢動脈インターベンションを要する末梢動脈疾患</p> <p>[*]経皮的冠血行再建術が日帰りで実施された場合を含む。</p> <p>※2 できるだけ多くの症例を集積することを目標として7,000例と設定したが、5,600例を対象とし、有意水準を5%（両側）とした場合のログランク検定において検出力80%が確保されることから、調査予定症例数の20%が脱落したとしても一定の評価が可能と考えた。</p>

安全性

副作用発現状況

安全性解析対象 2,786 例のうち、55 例に 62 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は下表のとおりであった。副作用発現割合は 2.0%（55/2,786 例）で、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験 2 試験）における副作用発現割合（9.6%（91/948 例））より高くなかった。

特定使用成績調査Ⅰにおける主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
代謝および栄養障害	4 (0.1)
高尿酸血症	2 (0.1)
胃腸障害	30 (1.1)
腹部不快感	2 (0.1)
上腹部痛	3 (0.1)
便秘	3 (0.1)
下痢	9 (0.3)
消化不良	2 (0.1)
悪心	8 (0.3)
肝胆道系障害	4 (0.1)
肝機能異常	4 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	10 (0.4)
皮下出血	2 (0.1)
そう痒症	3 (0.1)
蕁麻疹	2 (0.1)
臨床検査	2 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.1)

MedDRA/J version 20.0

重点調査事項

出血に関連する副作用の発現割合は0.1% (4/2,786 例) で、発現事象は皮下出血 2 例、血便排泄 1 例及び硬膜下血腫 1 例であった。このうち硬膜下血腫の 1 例は重篤であったが、併用していた他の抗血小板剤の影響も考えられるもので、転帰は回復であった。他の 3 例に関しても他要因の影響が考えられ、本剤との関連が強く示唆される症例は認められなかった。以上のことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

有効性

特定使用成績調査 I

有効性解析対象症例のうち、トリグリセライド (以下、「TG」) (空腹時) の測定値が得られている症例における推移は下表のとおりであり、本剤投与 3 ヶ月後で低下が確認され、その後も投与 12 ヶ月後まで継続して低下が認められた。

TG の推移 (空腹時)

		本剤投与 開始時	投与 3ヵ月後	投与 6ヵ月後	投与 9ヵ月後	投与 12ヵ月後	最終評価 時点
測定値 (mg/dL)	症例数	1,245	811	690	598	768	1,252
	平均値	237.0	179.2	176.6	164.2	162.3	166.5
	標準偏差	167.2	108.1	143.1	106.6	104.1	107.2
変化率 (%)	症例数	—	687	597	525	678	1,018
	平均値	—	-12.75	-14.25	-17.67	-23.36	-20.54
	標準偏差	—	43.77	49.37	46.64	34.83	40.26

変化率 = (各観察時点の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / 本剤投与開始時の測定値 × 100

有効性解析対象症例のうち、本剤の初回投与量が 2g 又は 4g であった症例における本剤投与開始時の TG (空腹時) の平均値 ± 標準偏差 (例数) は 234.7 ± 153.2mg/dL (1,112 例) 及び 258.4 ± 257.2mg/dL (131 例)、最終評価時点の TG (空腹時) の平均値 ± 標準偏差 (例数) は 166.9 ± 108.5mg/dL (1,126 例) 及び 163.9 ± 95.1mg/dL (125 例) であり、変化率 ± 標準偏差 (例数) はそれぞれ -19.98 ± 41.0% (912 例) 及び -25.1 ± 32.6% (105 例) であった。TG が高値の患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験で、本剤 2g 又は 4g を 52 週間投与時の患者における投与前 TG の平均値 ± 標準偏差 (例数) はそれぞれ 254.7 ± 97.8mg/dL (164 例) 及び 270.0 ± 101.2mg/dL (169 例)、投与 52 週後 (又は最終評価時点) の変化率 ± 標準偏差 (例数) はそれぞれ -13.94 ± 30.3% (164 例) 及び -25.52 ± 28.1% (168 例) であったことから、本調査結果は承認時までの臨床試験の結果と大きな違いはなく、本剤の有効性に問題はないと判断した。

LDL-C (Friedewald 式) の平均値 ± 標準偏差 (例数) について、本剤投与開始時は 115.2 ± 38.42mg/dL (590 例)、最終評価時は 113.3 ± 33.36mg/dL (701 例) とほぼ同じ値で推移し、本剤投与開始時からの最終評価時の変化率 ± 標準偏差 (例数) は 7.73 ± 82.5% (469 例) であった。

特定使用成績調査Ⅱ

本剤非投与登録症例については、年齢（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）、性別、重要なリスク因子（心筋梗塞、狭心症又は脳梗塞の既往歴の有無）、空腹時TG（200mg/dL未満、200mg/dL以上）により本剤投与登録症例とのマッチングを行った。有効性解析対象症例における本剤投与登録症例及び本剤非投与登録症例の心血管系イベントの初回発現までの経時推移（Kaplan-Meier法）は下表のとおりであり、両者に明確な違いは確認されず、本剤投与登録症例における観察開始36ヵ月後の心血管系イベントの累積発現率が本剤非投与登録症例の累積発現率を上回る傾向は示されなかった。なお、本調査における心血管系イベントの発現率は、本調査の計画時に想定した観察開始3年後の心血管イベント発現率（本剤投与患者4.8%、本剤非投与患者6.0%）よりも低く、その理由は明らかではないが、本調査の対象症例に投与されていたスタチンの種類から、現在の通常診療においては本調査の計画時の想定より強力な脂質コントロールが施行されていたことが影響した可能性があると考えられる。

心血管系イベントの初回発現までの経時推移（Kaplan-Meier法）

有効性評価対象症例のうち本剤投与登録症例

		観察日数						
		観察開始時	観察開始 6ヵ月後	観察開始 12ヵ月後	観察開始 18ヵ月後	観察開始 24ヵ月後	観察開始 30ヵ月後	観察開始 36ヵ月後
		0	180	360	540	720	900	1080
累積発現率		0.0%	0.5%	1.1%	1.4%	1.9%	2.2%	2.5%
95% 信頼 区間	下限値	0.000%	0.364%	0.915%	1.170%	1.582%	1.843%	2.114%
	上限値	0.000%	0.718%	1.444%	1.764%	2.269%	2.584%	2.908%
時点別	イベント例	0	33	73	90	116	132	148
	打ち切り例	0	221	415	829	961	1104	1295
リスク集団の 症例数		6580	6326	6094	5661	5504	5345	5138

有効性評価対象症例のうち本剤非投与登録症例

		観察日数						
		観察開始時	観察開始 6ヵ月後	観察開始 12ヵ月後	観察開始 18ヵ月後	観察開始 24ヵ月後	観察開始 30ヵ月後	観察開始 36ヵ月後
		0	180	360	540	720	900	1080
累積発現率		0.0%	0.6%	1.2%	1.6%	1.9%	2.4%	2.7%
95% 信頼 区間	下限値	0.000%	0.415%	0.989%	1.303%	1.655%	2.045%	2.378%
	上限値	0.000%	0.753%	1.485%	1.867%	2.287%	2.747%	3.134%
時点別	イベント例	0	43	92	117	144	173	197
	打ち切り例	0	180	358	701	874	1011	1400
リスク集団の 症例数		7784	7561	7335	6966	6767	6600	6193

本剤投与登録症例及び本剤非投与登録症例における TG の変化は下表のとおりであり、スタチン投与中の高脂血症患者においても、本剤の投与後に長期間継続的に TG が低下することが確認された。また、本剤投与登録症例における LDL-C は、観察開始前から 6 ヶ月後にわずかに低下し、その後上昇することなく観察開始 36 ヶ月後まで維持した。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期投与試験）において、LDL-C の増加傾向が示唆されていたが、本調査では 3 年間の観察期間において LDL-C の上昇は認められなかった。なお、本剤非投与登録症例においても本剤投与登録症例と同様の推移を示した。

本剤投与登録症例における TG 及び LDL-C の変化量の推移

		投与 6ヵ月後	投与 12ヵ月後	投与 18ヵ月後	投与 24ヵ月後	投与 30ヵ月後	投与 36ヵ月後	最終評価 時点
TG (mg/dL)	症例数	5,438	5,170	4,234	4,228	3,960	4,178	6,070
	平均値	-58.32	-63.04	-62.03	-63.82	-68.41	-70.75	-69.40
	標準偏差	133.08	127.41	135.52	135.52	140.52	134.37	140.14
LDL-C (Friedewald式) (mg/dL)	症例数	1,764	1,695	1,090	1,066	965	1,126	2,144
	平均値	-1.7	-2.5	-1.9	-2.5	-2.5	-4.1	-3.3
	標準偏差	26.9	27.7	29.0	29.2	31.4	32.7	32.1

本剤非投与登録症例における TG 及び LDL-C の変化量の推移

		投与 6ヵ月後	投与 12ヵ月後	投与 18ヵ月後	投与 24ヵ月後	投与 30ヵ月後	投与 36ヵ月後	最終評価 時点
TG (mg/dL)	症例数	6,207	6,119	5,141	5,076	4,797	4,884	7,029
	平均値	-21.28	-23.92	-29.51	-29.56	-31.34	-34.35	-33.18
	標準偏差	94.50	96.39	99.34	102.79	110.46	101.26	107.99
LDL-C (Friedewald式) (mg/dL)	症例数	1,995	2,037	1,344	1,320	1,226	1,346	2,469
	平均値	-0.6	-1.3	-0.9	-2.5	-0.9	-2.2	-2.2
	標準偏差	25.5	25.1	28.3	28.8	30.5	29.9	30.3

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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・効果等は最新の電子添文を参照すること。

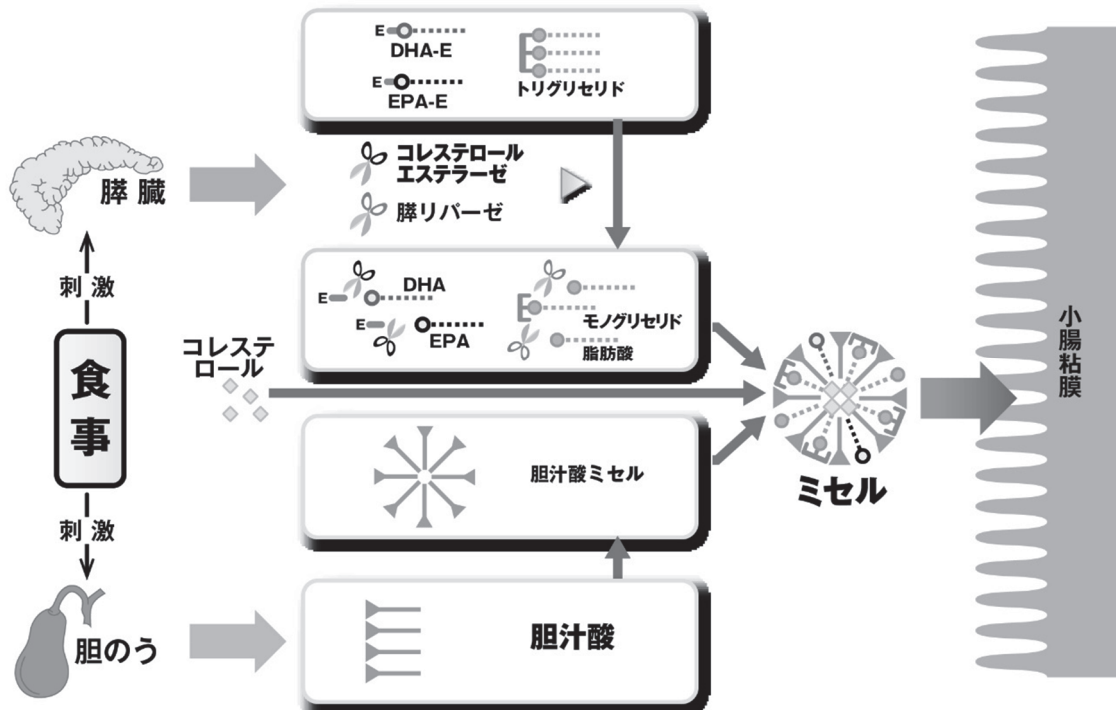
2. 薬理作用

(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リド (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 脂肪酸エチルの吸収メカニズム

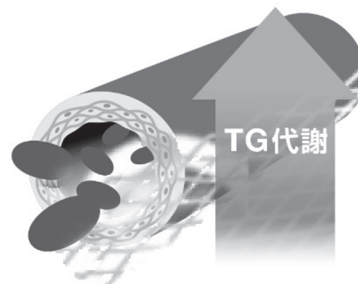


(監修：徳島大学大学院・医歯薬学研究部 循環器内科学 佐田政隆)

■オメガ-3 脂肪酸エチルの作用機序



脂肪酸合成酵素やTG合成酵素の抑制、β酸化の亢進により、肝臓でのTG合成を抑制する。



LPLを活性化することにより、血中でのTG代謝を促進させる。

(監修：徳島大学大学院・医歯薬学研究部 循環器内科学 佐田政隆)

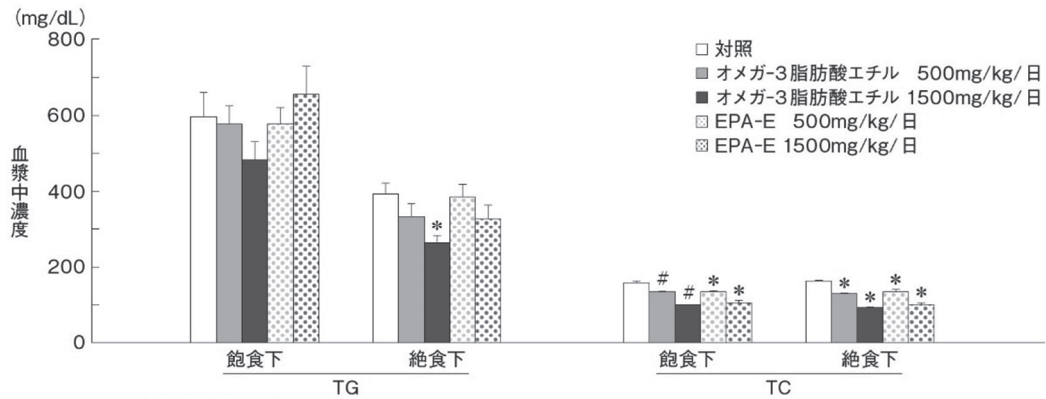
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 脂質低下作用 (ラット)

a) 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<0.025 (vs 対照群、片側 Williams 検定)、#: p<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)

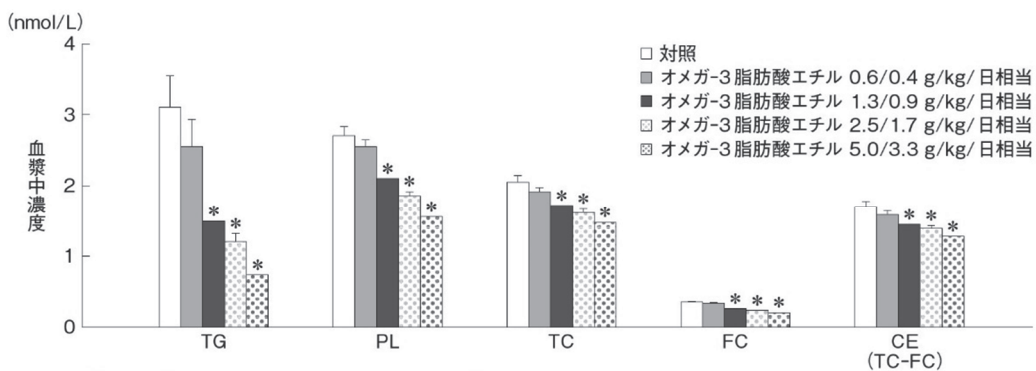
投与方法: 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3 脂肪酸エチル又は EPA-E (500、1500mg/kg/日)、対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与した。

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。

b) 高脂肪食給餌ラットでの検討⁵⁾

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<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)

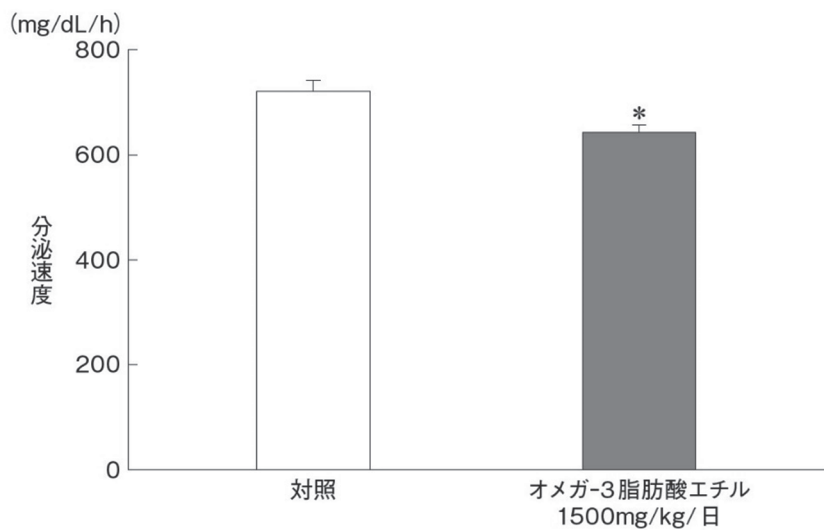
投与方法: オメガ-3 脂肪酸エチル (0.6、1.3、2.5 及び 5.0g/100g 飼料) を含有する高脂肪を配合した飼料を 21 日間給餌した。飼料の摂取量と体重から算出される試験開始時用量/試験終了時用量はそれぞれ 0.6/0.4、1.3/0.9、2.5/1.7 及び 5.0/3.3g/kg/日相当であった。

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)⁵⁾

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)、* : $p \leq 0.05$ (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)

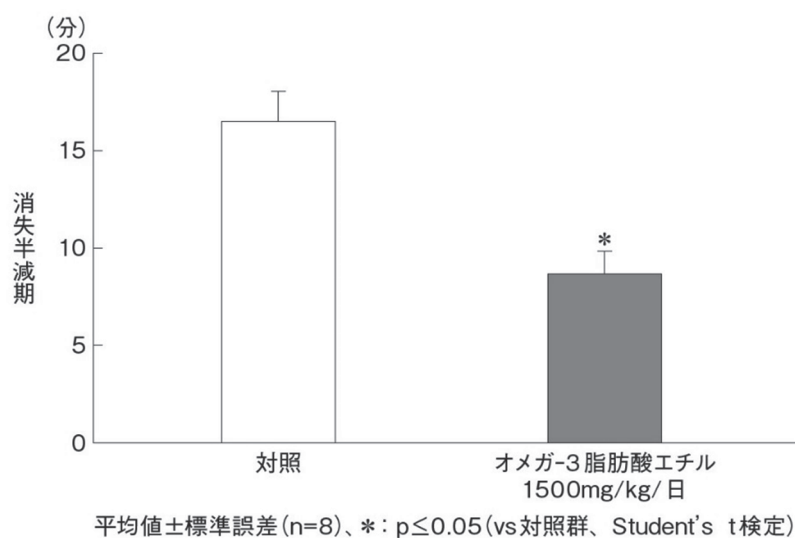
投与方法 : 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3 脂肪酸エチル (1500mg/kg/日)、対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。

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)⁵⁾

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。

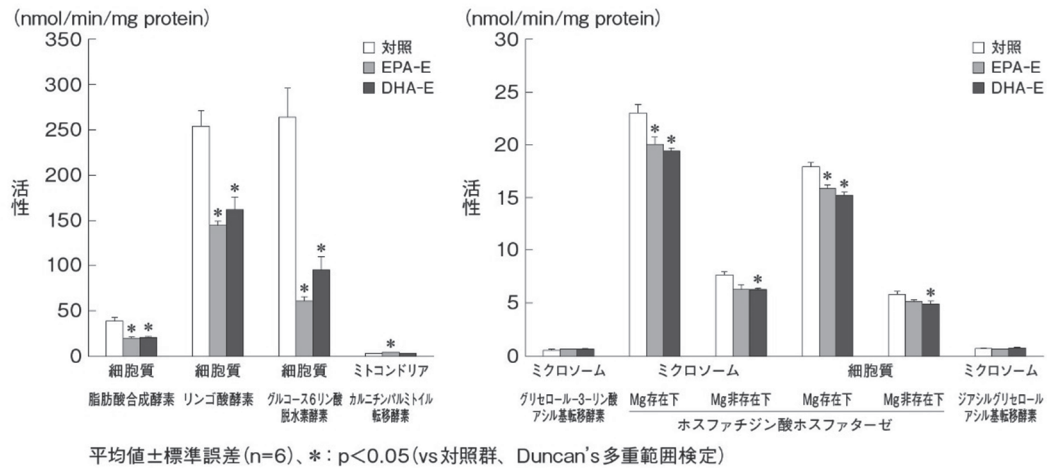
測定方法： 14 日間投与後、一晩絶食し翌朝採血をして絶食時血漿を採取した。採血後に最終投与を行い、投与 6 時間後にリピッドエマルジョン (Intralipid10% : 1.7mL/kg) を静脈内投与し、5、15 及び 30 分後に採血をして血漿を採取した。log ΔTG 値から個別別に直線回帰分析により傾きを算出し、リピッドエマルジョン静脈内投与によって増加した TG の半減期を求めた。

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) 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。

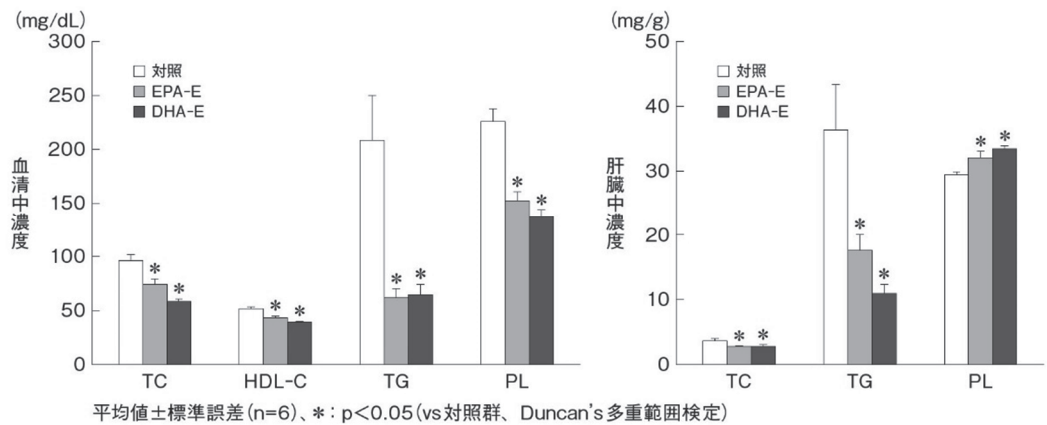
■脂肪酸合成系路の酵素濃度

■TG 合成系路の一連の酵素濃度



■血清中脂質濃度

■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)

5) Western 食給餌 LDL 受容体欠損マウスにおける脂質低下作用⁵⁾

オメガ-3 脂肪酸エチルと EPA-E の血漿 TG と TC の低下作用は 1500mg/kg/日では同程度であったが、500mg/kg/日で比較すると EPA-E は血漿 TG 及び TC の低下傾向を示さなかったのに対し、オメガ-3 脂肪酸エチルはいずれも有意に低下させた。

Western 食給餌 LDL 受容体欠損マウスにおける本剤及び EPA-E の脂質低下作用

	用量 (mg/kg/日)	血漿 TG (mg/dL)	血漿 TC (mg/dL)
対照群	0	568±78 (100)	1100±86 (100)
オメガ-3 脂肪酸エチル	500	278±31* (49)	917±34# (83)
	1500	285±21* (50)	916±25# (83)
EPA-E	500	647±81 (114)	1167±150 (106)
	1500	289±42* (51)	945±60 (86)

各数値は平均値±標準誤差 (n=6) 括弧内は対照群に対する%値

対照群に対して*p≤0.025 (片側 Williams 検定)

対照群に対して#p≤0.025 (片側 Williams 検定、対数変換値を使用)

[試験方法]

対 象 11 週齢の雄性 LDL 受容体欠損マウス (各群 6 匹)

投与方法: 服薬開始 4 日前から Western 食給餌飼育し、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したオメガ-3 脂肪酸エチル或いは EPA-E を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与 (500、1500mg/kg/日) した。対照群には媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を投与した。

測定方法: 最終投与の翌朝にヘパリン存在下で採血し、血漿を分離、TC 及び TG を生化学分析装置を用いて酵素法により測定した。

(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

(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

1) 単回投与での検討¹⁾

健康成人 11 例を対象にオメガ-3 脂肪酸エチル^{注)}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₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} ^{a)} (h)
EPA	オメガ-3 脂肪酸エチル 2g	8	916.0±186.4	58.1±18.5	6.0 (4~6)
	プラセボ	3	411.3±59.5	20.7±2.3	1.0 (0~2)
DHA	オメガ-3 脂肪酸エチル 2g	8	2,254.0±348.0	115.0±21.0	6.0 (1~24)
	プラセボ	3	1,883.0±225.5	89.7±12.2	1.0 (0~1)

平均値±標準偏差、a) 中央値 (最小値~最大値)

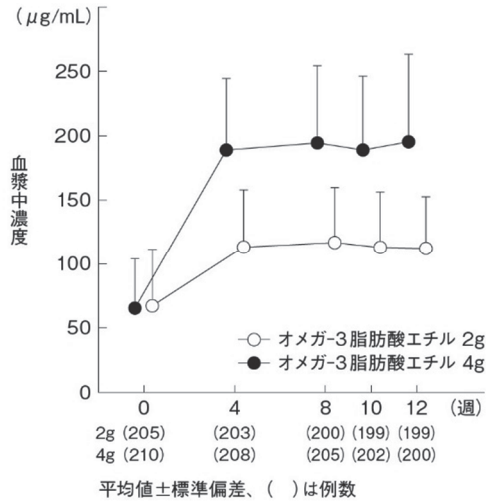
注) 薬物動態の評価はイコサペント酸エチル (EPA-E) 及びドコサヘキサエン酸エチル (DHA-E) の代謝物であるイコサペント酸 (EPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) を用いた。

注意：本剤の承認用法及び用量は「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。

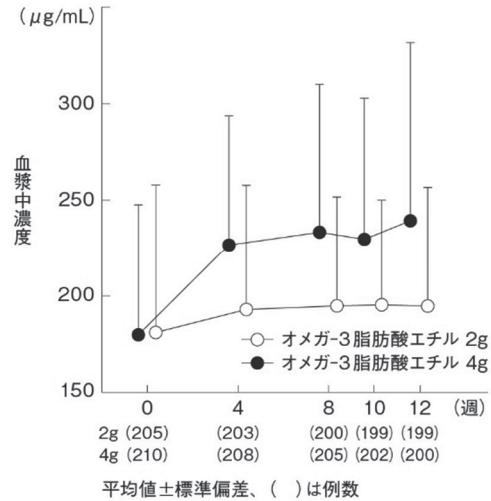
2) 反復投与での検討²⁾

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^{注)}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



注) 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。

注意: 本剤の承認用法及び用量は「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) 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^{6~8)}

[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。

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

（参考）[ラット]

DHA-E の消化管吸収部位について、 $[^{14}\text{C}]$ 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、 $[^{14}\text{C}]$ 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 $[^{14}\text{C}]$ 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、 $[^{14}\text{C}]$ 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、 $[^{14}\text{C}]$ 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、 $[^{14}\text{C}]$ 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)

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

「Ⅶ. 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

(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)

(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) 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

(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

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
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)

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro] ⁹⁾

[¹⁴C] EPA 又は [¹⁴C] DHA20、200μg/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蛋白結合率は以下のとおりであった。

動物		血漿中濃度 (μg/mL)	蛋白結合率 (%)			
			[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 of 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 ^{10~13)}

(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 回路を経由して最終的に CO₂ 及び H₂O となり、主に呼気から体外に排泄される。

(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) [*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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

(承認時資料 : 2012 年 9 月)

(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^{11~13)}

(参考) [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

(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)

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 EPA 製剤（EPA-E を有効成分とする製剤は、その電子添文（添付文書）では EPA 製剤と標記されているので、EPA 製剤と記載している）と共通の注意事項である。本剤は EPA 製剤と同様に血小板凝集抑制作用を有するため、出血している患者*に本剤を投与した場合は、止血が困難となるおそれがある。したがって、このような患者には本剤を投与しないこと。

*: 本剤の成分の一つである EPA-E が血小板凝集抑制作用を有し、出血している患者に投与すると止血が困難となるおそれがあることが知られていたため、日本で実施された臨床試験では、临床上問題のある出血性疾患（例：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）の既往歴又は合併のある患者は除外基準とされた。したがって、国内臨床試験で、このような患者に本剤が投与された例はない。

2.2 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤に含有されている成分に対して過敏反応を呈した患者においては、本剤の投与により再び強い過敏反応を呈するおそれがあるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 本剤投与中に LDL コレステロール値上昇の可能性があるため、投与中は LDL コレステロール値を定期的に検査すること。

<解説>

8.1 高脂血症治療薬にほぼ共通する注意事項である。高脂血症治療の基本は、食事療法や運動療法を含めた生活習慣を改善することであるとされているので、あらかじめ生活習慣の改善指導を行うことが重要である。

8.2 高脂血症治療薬にほぼ共通する注意事項である。漫然と使用され、適切な治療が遅れることを避けるための注意事項である。

8.3 国内の臨床試験では、臨床的に問題となるような LDL コレステロールの上昇はみられていないが、海外の臨床試験で一部の患者に LDL コレステロールの上昇がみられたことから、市販後に様々な状態の患者に本剤が投与されることを考慮して、本項が設定されている。(国内の臨床試験の LDL コレステロール値等、トリグリセライド以外の脂質パラメータについては、「V. 5. (4) 有効性検証試験」の項参照)

本剤の米国添付文書¹⁶⁾では、一部の患者に LDL コレステロール値の上昇がみられることがあるため、投与期間中は LDL コレステロール値を定期的に検査することが求められている。これは、米国で実施されたトリグリセライドが高値の患者(投与開始前のトリグリセライド値が 500mg/dL 以上 2000mg/dL 未満)を対象とした 2 つの臨床試験(6 週および 12 週投与)において、LDL コレステロール値の上昇がみられたことに基づいている。

疫学調査で LDL コレステロール値の上昇に伴い冠動脈疾患の発症率が高いことが示されているので¹⁷⁾、本剤投与中は LDL コレステロール値を定期的に検査するなど、LDL コレステロール値の管理を行うこと。本剤投与中に LDL コレステロール値の上昇がみられた場合は、リスクの重みに応じて本剤の投与を中止するなど、適切に対応すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[10.2 参照]

<解説>

EPA 製剤と同様の注意事項である。

ラットにおいて、EPA-E と DHA-E はいずれも血小板凝集抑制作用を有することが示されている¹⁸⁾。ヒトにおいて EPA-E と DHA-E はいずれも血小板凝集を抑制することや血小板の活性化を抑制することが報告されている^{19,20)}。

本剤の米国の添付文書では、本剤投与中に出血時間が延長(軽度あるいは性状範囲内)することがあるため、抗凝固薬などと併用する場合は、観察を十分に行い、慎重に投与することがもともとめられている¹⁶⁾。

本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血の危険性の高い患者(例えば、重度の外傷のある患者、手術予定のある患者など)や抗凝固薬あるいは抗血小板薬(例えば、ワルファリンカリウム、アスピリンなど)を服用中の患者に本剤を投与した場合は、出血を助長するおそれがあるため、このような患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能検査（AST、ALT 等）を行うことが望ましい。[11.1 参照]

<解説>

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」<解説>参照。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験では催奇形性はみとめられていないが、妊娠ラットにおいて胎盤を介して胎児に移行することが報告されている。

承認時までの国内臨床試験では、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性と危険性を考慮して、本剤投与の妥当性を判断すること。

[¹⁴C]EPA-E (30mg/kg) を妊娠ラットに経口投与すると、EPA-E 及びその由来成分は胎盤を介して胎児に移行し、胎児中に滞留すると報告されている²⁾。 [¹⁴C]DHA-E (30mg/kg) を妊娠ラットに経口投与して検討したところ、同様の結果が得られている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが知られている。

<解説>

授乳ラットを用いた試験において本剤の乳汁中へ移行が示唆されており、また本剤の乳児への安全性が確立していないことから、原則として授乳中の女性には本剤を投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を避けるよう指導すること。

[¹⁴C]EPA-E (30mg/kg) を授乳ラットに経口投与したところ放射能が乳汁へ分泌され、投与 24 時間後に乳汁中の総放射能濃度が最高濃度に達すること、投与 24 時間以降の乳汁中の総放射能濃度は血液の 6 倍から 14 倍となることが報告されている²⁾。同様に、 [¹⁴C]DHA-E (30mg/kg) を授乳ラットに経口投与した際の血漿及び乳汁中の総放射能濃度の推移を調べた結果、投与 9 時間までは両者に大きな差はなかったが、24 時間以降は乳汁中の総放射能濃度は、血漿中のそれよりも約 10 倍程度高い結果が得られている。これらのことから、 [¹⁴C]EPA-E 及び [¹⁴C]DHA-E をラットに経口投与すると、 [¹⁴C]EPA-E 及び [¹⁴C]DHA-E ならびにこれらに由来する成分の一部は乳汁に移行すると考えられる。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 ワルファリンカリウム等 抗血小板薬 アスピリン等 [9.1.1 参照]	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、出血を助長するおそれがある。

<解説>

EPA 製剤と共通の注意事項である。

本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、抗凝固薬や抗血小板薬などと併用すると出血を助長するおそれがある。併用時には観察を十分に行い、必要に応じて抗凝固薬や抗血小板薬の用量を調節するなど、慎重に投与すること。

国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相検証試験、長期投与試験）での安全性評価対象集団の 1611 例において、抗凝固薬又は抗血小板薬の併用例は 196 例であり、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは、EPA-E 群（アスピリン錠 100mg、クロピドグレル硫酸塩錠 25 mg 併用）で発現した「鼻出血」の 1 例であった。本例は投与開始から約 1 ヶ月後に軽度の鼻出血を認め、治験薬投与継続中に回復している。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、AL-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3 参照]

<解説>

EPA 製剤を服用した例において、重篤な肝機能障害、黄疸を認めた症例が報告されている。一方、本剤の国内臨床試験及び市販後の副作用報告では、重篤な肝機能障害、黄疸の症例はなかったものの海外からは報告されており、本剤は EPA を含有することから設定した。本剤投与中においても、AST、ALT、AL-P、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の著明な上昇を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれる可能性があるため、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

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		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		肝機能障害 (AST、ALT の上昇)	

◆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 (%)
感染症および寄生虫症	3 (0.3)
気管支炎	1 (0.1)
涙囊炎	1 (0.1)
鼻咽頭炎	1 (0.1)
口腔ヘルペス	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)
骨髄線維症	1 (0.1)
代謝および栄養障害	5 (0.5)
2型糖尿病	3 (0.3)
糖尿病	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)
神経系障害	4 (0.4)
浮動性めまい	2 (0.2)
頭痛	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
眼障害	2 (0.2)
霧視	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.3)
鼻出血	2 (0.2)
喘息	1 (0.1)
胃腸障害	48 (5.1)
下痢	24 (2.5)
腹部膨満	5 (0.5)
便秘	7 (0.7)
口内炎	2 (0.2)
腹痛	2 (0.2)
鼓腸	2 (0.2)
胃炎	2 (0.2)
悪心	2 (0.2)
口唇炎	1 (0.1)
おくび	1 (0.1)
歯周病	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	5 (0.5)
肝機能異常	5 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.5)
発疹	1 (0.1)
瘡瘍様皮膚炎	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
紅色汗疹	1 (0.1)
掻痒症	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.5)
四肢痛	2 (0.2)
筋痙縮	2 (0.2)
側腹部痛	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.4)
胸部不快感	1 (0.1)
熱感	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
臨床検査	24 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.4)
血中尿酸増加	3 (0.3)
肝機能検査異常	3 (0.3)
血中ブドウ糖増加	2 (0.2)
好酸球数増加	2 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	3 (0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.2)
好中球数減少	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.1)
血中カリウム減少	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)
血小板数減少	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 (PreferredTerm : 基本語) で表示している。

(承認時資料集計 : 2012 年 9 月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は嚙まずに服用させること。

<解説>

EPA 製剤を健常成人男性に絶食下で投与した場合、血漿中 EPA 濃度の上昇はほとんどみとめられないと報告されていたことから、国内臨床試験の投与方法は全て食直後投与として実施された。したがって、本剤は食直後に服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国で実施された疫学研究において、オメガ-3 脂肪酸エチル 4g/日の用量で、心房細動又は心房粗動リスクの増加を示唆する報告がある^{22,23)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

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

1) 抗血小板作用（ラット）¹⁸⁾

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）²⁴⁾

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。

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

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。

(承認時資料：2012 年 9 月)

(3) 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)

(4) がん原性試験

マウス 1.5 年間及びラット 2 年間投与が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)

(5) 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)

(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：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

3年

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

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 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、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

7. 国際誕生年月日

2001年7月22日（フランス）

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	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
ロトリガ粒状 カプセル 2g	2012年9月28日	22400AMX01385	2012年11月22日	2013年1月10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

再審査結果通知年月日：2022年6月8日

薬機法第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2012年9月28日～2020年9月27日）（終了）

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	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処置 システム用コード
ロトリガ粒状 カプセル 2g	2189019M1020	2189019M1020	121988301	622198801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) オメガ-3 脂肪酸エチルの薬物動態試験成績 (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 (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.6)
- 3) オメガ-3 脂肪酸エチルの臨床試験成績② (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.7)
- 4) Ikeda I, et al. : Biosci Biotechnol Biochem. 1998 ; 62 (4) : 675-680. (PMID : 9614698)
- 5) オメガ-3 脂肪酸エチルの非臨床薬理試験成績 (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2)
- 6) McKenney JM, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 (7) : 785-791. (PMID : 16809804)
- 7) Di Spirito M, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9 (17) : 2939-2945. (PMID : 19006470)
- 8) Gosai P, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9 (17) : 2947-2953. (PMID : 19006471)
- 9) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の蛋白結合に関する検討 (2012 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4)
- 10) Harris WS, et al. : Atherosclerosis. 2008 ; 197 (1) : 12-24. (PMID : 18160071)
- 11) 原 健次 : 生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用. 幸書房. 1996 ; 14-19.
- 12) Ishiguro J, et al. : Chem Pharm Bul (Tokyo). 1998 ; 36 (6) : 2158-2167.
- 13) 原 健次 : 生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用. 幸書房. 1996 ; 139-146.
- 14) Yao HT, et al. : Life Sciences. 2006 ; 79 (26) : 2432-2440. (PMID : 16978661)
- 15) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の代謝に関する検討 (2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.5)
- 16) 米国 (LOVAZA[®]) 及び英国 (OMACOR[®]) の添付文書
- 17) Imano H, et al. : Prec Med. 2011 ; 52 (5) : 381-386. (PMID : 21371493)
- 18) Yamada N, et al. : J Nutr Sci Vitaminol. 1998 ; 44 (2) : 279-289. (PMID : 9675708)
- 19) von Schacky C, Weber PC. : J Clin Invest. 1985 ; 76 (6) : 2446-2450. (PMID : 3001149)
- 20) Larson MK, et al. : Prostaglandins, Leuko Essent Fatty Acids. 2011 ; 84 (3-4) : 1211-1217. (PMID : 21177087)
- 21) 石黒淳三他. : 薬物動態. 1987 ; 2 (6) : 683-702.
- 22) Bhatt DL, et al. : N Eng J Med. 2019 ; 380 : 11-22. (PMID : 30415628)
- 23) Nicholls SJ, et al. : JAMA. 2020 ; 324 : 2268-2280. (PMID : 33190147)
- 24) McLennan P, et al. : Eur J Pharmacol. 1996 ; 300 (1-2) : 83-89. (PMID : 8741170)

2. その他の参考文献

該当しない

X II. 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 70 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」）の効能又は効果を有する医療用医薬品として承認されている（2023 年 1 月現在）。

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

4. 効能又は効果
高脂血症

6. 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。

外国での承認状況（2023 年 5 月時点）

国名	販売名	剤形	含有	効能又は効果、用法及び用量	承認年月日
米国	LOVAZA	軟カプセル剤	1g/カプセル	<p>【効能又は効果】 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>【用法及び用量】 治療を開始する前に、TG レベルを慎重に評価すること。高 TG レベルの他の原因（糖尿病、甲状腺機能低下症、薬剤など）を特定し、適切に管理すること。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>【効能又は効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 II b/III 型高脂血症を適応症とする。（スタチンとの併用） 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、ペーパブロッカー、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>【用法及び用量】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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>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。 ※承認国によって効能又は効果は高 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

日本の電子添付「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（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（2020年9月）

Pregnancy

Risk Summary

The available data from published case reports and the pharmacovigilance database on the use of LOVAZA in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal studies, omega-3-acid ethyl esters given orally to female rats prior to mating through lactation did not have adverse effects on reproduction or development when given at doses 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 4 grams/day, based on a body surface area comparison. Omega-3-acid ethyl esters given orally to rats and rabbits during organogenesis was not teratogenic at clinically relevant exposures, based on body surface area comparison (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data: In female rats given oral doses of omega-3-acid ethyl esters (100, 600, or 2,000 mg/kg/day) beginning 2 weeks prior to mating through lactation, no adverse effects were observed at 2,000 mg/kg/day (5 times the MRHD based on body surface area [mg/m^2]). In a dose-ranging study, female rats given oral doses of omega-3-acid ethyl esters (1,000, 3,000, or 6,000 mg/kg/day) beginning 2 weeks prior to mating through Postpartum Day 7 had decreased live births (20% reduction) and pup survival to Postnatal Day 4 (40% reduction) at or greater than 3,000 mg/kg/day in the absence of maternal toxicity at 3,000 mg/kg/day (7 times the MRHD based on body surface area [mg/m^2]).

In pregnant rats given oral doses of omega-3-acid ethyl esters (1,000, 3,000, or 6,000 mg/kg/day) during organogenesis, no adverse effects were observed in fetuses at a maternally toxic dose (increased food consumption) of 6,000 mg/kg/day (14 times the MRHD based on body surface area [mg/m^2]). In pregnant rats given oral doses of omega-3-acid ethyl esters (100, 600, or 2,000 mg/kg/day) from Gestation Day 14 through Lactation Day 21, no adverse effects were observed at 2,000 mg/kg/day (5 times the MRHD based on body surface area [mg/m^2]).

In pregnant rabbits given oral doses of omega-3-acid ethyl esters (375, 750, or 1,500 mg/kg/day) during organogenesis, no adverse effects were observed in fetuses given 375 mg/kg/day (2 times the MRHD based on body surface area [mg/m²]). However, at higher doses, increases in fetal skeletal variations and reduced fetal growth were evident at maternally toxic doses (reduced food consumption and body weight gain) greater than or equal to 750 mg/kg/day (4 times the MRHD), and embryoletality was evident at 1,500 mg/kg/day (7 times the MRHD).

Lactation

Risk Summary

Published studies have detected omega-3 fatty acids, including EPA and DHA, in human milk. Lactating women receiving oral omega-3 fatty acids for supplementation have resulted in higher levels of omega-3 fatty acids in human milk. There are no data available on the effects of omega-3 fatty acid ethyl esters on the breastfed infant or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LOVAZA and any potential adverse effects on the breastfed child from LOVAZA or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2020年9月）

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

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。

(1) 粉碎

該当資料なし

「VIII. 11. 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

懸濁条件：ロトリガ粒状カプセル 2g 1 包分に 55°Cの水 20mL を加えて、横振りでも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）

結果：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。経管チューブの通過性は以下のとおりであった。

ロトリガ粒状カプセル 2g (Lot No.001-1)

条件	チューブの種類	結果
15 往復振り混ぜ	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
15 往復振り混ぜ	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
2 分間振り混ぜ	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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2) 懸濁液の安定性

①水 (55°C) 中の安定性確認における測定結果

懸濁条件：原薬を水 (55°C) に懸濁した懸濁液中の安定性を確認した。

結果：1時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

TAK-085 原薬 (Lot No.1120121)

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°C)	1 時間	5	4.3	0.0	465	362	827
水 (55°C)	2 時間	6	11.9*	0.0	464	361	825
水 (55°C)	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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

②酸、アルカリ及び水 (40°C) 中の安定性確認における測定結果

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

結果：4時間、6時間、8時間後の結果は以下のとおりであった。

TAK-085 原薬 (Lot No.1120121)

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°C)	4 時間	4	7.7	0.0	466	361	827
酸 (40°C)	6 時間	4	7.3	0.0	465	363	828
酸 (40°C)	8 時間	5	10.9*	0.0	465	362	827
アルカリ (40°C)	4 時間	9	7.2	0.0	469	364	833
アルカリ (40°C)	6 時間	—	—	—	—	—	—
アルカリ (40°C)	8 時間	—	—	—	—	—	—
水 (40°C)	4 時間	4	9.6	0.0	465	362	827
水 (40°C)	6 時間	4	13.6*	0.0	466	363	829
水 (40°C)	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、TAK-085 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

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

3) シリンジ、チューブ及び容器類への吸着率

試験方法：ロトリガ粒状カプセル 2g1 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。

結果：EPA-E+DHA-E の吸着率は、シリンジ+チューブでは 18%、容器+シリンジ+チューブでは 60%であった。

TAK-085 原薬 (Lot No.1120121)

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
シリンジ及びチューブ	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
容器、シリンジ及びチューブ	胃瘻チューブ及びガストロボタン (18Fr.)	60	61	60

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

2. その他の関連資料

該当資料なし

