

		AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)
イコサペント酸	オメガ-3 脂肪酸エチル (8例)	916.0 \pm 186.4	58.1 \pm 18.5	6.0 (4-6)
	プラセボ (3例)	411.3 \pm 59.5	20.7 \pm 2.3	1.0 (0-2)
ドコサヘキサエン酸	オメガ-3 脂肪酸エチル (8例)	2,254.0 \pm 348.0	115.0 \pm 21.0	6.0 (1-24)
	プラセボ (3例)	1,883.0 \pm 225.5	89.7 \pm 12.2	1.0 (0-1)

平均値 \pm 標準偏差、ただしt_{max}は中央値 (最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

血清中トリグリセライドが高値の患者 (415例) にオメガ-3脂肪酸エチル^{注)}として1回2gを1日1回又は1日2回12週間経口投与した時、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の血漿中濃度はいずれの投与方法においても投与前と比べて投与4週後には増加を示し、4週以降ほぼ一定に推移した⁴⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「MJT」とロトリガ粒状カプセル2gをクロスオーバー法によりそれぞれ1包 (オメガ-3脂肪酸エチルとして2g) 健康成人男性に食直後単回経口投与して血漿中イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸濃度を測定し、投与前値で補正した値より得られた薬物動態パラメータ (ΔAUC , $\Delta\text{C}_{\text{max}}$) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

<イコサペント酸>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$\Delta\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$\Delta\text{C}_{\text{max}}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$\Delta\text{t}_{\text{max}}$ (h)	$\Delta\text{t}_{1/2}$ (h)
オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「MJT」	1332.2 \pm 657.7	91.0 \pm 33.6	6.3 \pm 1.7	41.8 \pm 35.1 ^{*1}
ロトリガ粒状カプセル2g	1328.7 \pm 645.3	91.7 \pm 31.5	5.9 \pm 1.0	43.3 \pm 43.9 ^{*2}

(平均値 \pm 標準偏差、n=43 ※1: n=42 ※2: n=41)

<ドコサヘキサエン酸>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$\Delta\text{AUC}_{0-14\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$\Delta\text{C}_{\text{max}}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$\Delta\text{t}_{\text{max}}$ (h)	$\Delta\text{t}_{1/2}$ (h)
オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「MJT」	309.0 \pm 195.5	77.8 \pm 31.3	5.7 \pm 1.2	2.1 \pm 3.0 ^{*3}
ロトリガ粒状カプセル2g	308.6 \pm 205.5	76.6 \pm 31.5	5.6 \pm 1.1	2.1 \pm 1.6 ^{*3}

(平均値 \pm 標準偏差、n=118 ※3: n=95)

血漿中濃度並びに ΔAUC 、 $\Delta\text{C}_{\text{max}}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

[¹⁴C]イコサペント酸及び[¹⁴C]ドコサヘキサエン酸を20及び200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は[¹⁴C]イコサペント酸及び[¹⁴C]ドコサヘキサエン酸ともに99%以上であった⁶⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

16.4.1 イコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルは小腸において加水分解を受けた後、トリグリセライドやリン脂質等に構成脂肪酸として取り込まれ各組織へ移行する⁷⁻¹¹⁾。

16.4.2 イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸 (2~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$) はCYP2C9及びCYP2C19に対し阻害作用を示すとの報告があるが、ヒト血漿中の総イコサペント酸及び総ドコサヘキサエン酸に占める遊離脂肪酸の割合は低く、臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

また、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸のCYP1A及びCYP3A誘導作用を検討した結果、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸ともに最高濃度の500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までCYP誘導作用は認めなかった^{12,13)} (*in vitro*)。

16.5 排泄

主としてミトコンドリアにおける β 酸化によりアセチルコエンザイムA (アセチルCoA) に代謝されTCA回路を經由して最終的にCO₂及びH₂Oとなり、主に呼吸から体外に排泄される⁹⁻¹¹⁾。

16.7 薬物相互作用

オメガ-3脂肪酸エチルとシンバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンとの薬物間相互作用を空腹時単回投与により検討したが、オメガ-3脂肪酸エチルはいずれのHMG-CoA還元酵素阻害薬の血中濃度にも影響を及ぼさなかった¹⁴⁻¹⁶⁾ (外国人データ)。

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

血清中トリグリセライドが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルとして2g/日 (1回2g、朝食直後)、4g/日 (1回2g、朝食及び夕食直後) 又はイコサペント酸エチルとして1.8g/日 (1回0.6g、毎食直後) を12週間経口投与した実薬対照二重盲検比較試験を実施した。各群の空腹時トリグリセライドの投与前値 (-4週、-2週及び0週の平均値 \pm 標準偏差) はオメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群で269.0 \pm 77.5mg/dL、4g/日投与群で277.5 \pm 97.3mg/dL、イコサペント酸エチル1.8g/日投与群で271.8 \pm 91.5mg/dLであった。オメガ-3脂肪酸エチル4g/日投与群とイコサペント酸エチル1.8g/日投与群の空腹時トリグリセライド変化率の差は-11.35% (-15.94~-6.76) [点推定値 (95%信頼区間)] であり、有意なトリグリセライド低下作用が認められた (主解析)。また、オメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群とイコサペント酸エチル1.8g/日投与群の空腹時トリグリセライド変化率の差は0.37% (-4.25~4.98) [点推定値 (95%信頼区間)] であり、非劣性 (許容限界: 7%) がみられた (副解析)^{4,17)}。

その他脂質パラメータ変化率

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

平均値 \pm 標準偏差、ただし投与前値は-4週、-2週及び0週の平均値 \pm 標準偏差
副作用発現頻度は、オメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群で4.9% (10/205)、4g/日投与群で8.1% (17/210)、イコサペント酸エチル1.8g/日投与群で5.1% (10/195) であり、主な副作用は、オメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群で下痢2.0% (4/205)、4g/日投与群で下痢2.9% (6/210) であった⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

血清中トリグリセライドが高値の患者を対象に、オメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回（165例）又は1日2回（171例）食直後に52週間経口投与した結果は以下のとおりであり、いずれの投与方法においても安定した空腹時トリグリセライドの低下作用が認められた¹⁸⁾。

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

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、オメガ-3脂肪酸エチル2g/日投与群で13.3%（22/165）、4g/日投与群で9.9%（17/171）であり、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¹⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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分泌を抑制し、さらに血中からのトリグリセライド消失を促進することによりトリグリセライドを低下させる。また、イコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルは肝臓のトリグリセライド含量を低下させ、脂肪酸・トリグリセライド合成経路の酵素活性を低下させる^{19~21)}。

18.2 血漿トリグリセライド及び血漿総コレステロールの低下作用

肥満を伴う高脂血症モデルであるWistar Fattyラット等の複数の試験系において、オメガ-3脂肪酸エチルの投与により、血漿トリグリセライド及び血漿総コレステロールの低下作用が認められた²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オメガ-3脂肪酸エチル^{注)}

性状：淡黄色の澄明な液である。

イソオクタン、エタノール（95）及びテトラヒドロフランと混和し、水にほとんど溶けない。

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。

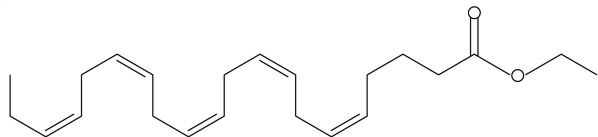
<イコサペント酸エチル>

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

分子式：C₂₂H₃₄O₂

分子量：330.50

化学構造式：



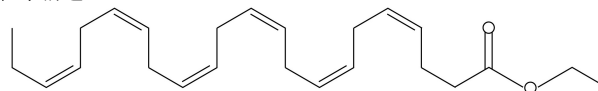
<ドコサヘキサエン酸エチル>

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

分子式：C₂₄H₃₆O₂

分子量：356.54

化学構造式：



22. 包装

56包

23. 主要文献

- 1) Bhatt DL, et al. : N Eng J Med. 2019 ; 380 : 11-22.
- 2) Nicholls SJ, et al. : JAMA. 2020 ; 324 : 2268-2280.
- 3) 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、CTD 2.7.6.1）
- 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、CTD 2.7.6.6）
- 5) 森下仁丹株式会社社内資料（生物学的同等性試験）
- 6) 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（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.4）
- 7) 代謝（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.1.4）
- 8) Harris WS, et al. : Atherosclerosis. 2008 ; 197 : 12-24.
- 9) 原 健次：生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用。幸書房。1996：14-19.
- 10) Ishiguro J, et al. : Chem Pharm Bull (Tokyo) . 1988 ; 36 (6) : 2158-2167.
- 11) 原 健次：生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用。幸書房。1996；139-146.
- 12) Yao HT, et al. : Life Sciences. 2006 ; 79 : 2432-2440.
- 13) 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（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD 2.6.4.5）
- 14) McKenney JM, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 (7) : 785-791.
- 15) Di Spirito M, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9 (17) : 2939-2945.
- 16) Gosai P, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9 (17) : 2947-2953.
- 17) 全有効性試験の結果の比較検討（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.3.2）
- 18) 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、CTD 2.7.6.7）
- 19) TAK-085の脂質低下作用の機序（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 20) Ikeda I, et al. : Biosci Biotechnol Biochem. 1998 ; 62 (4) : 675-680.
- 21) 田中千賀子 ほか：NEW薬理学 改訂第7版 南江堂。2017：540-541.
- 22) オメガ-3脂肪酸エチルの非臨床薬理試験成績（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



森下仁丹株式会社

〒540-8566 大阪市中央区玉造1丁目2番40号

森下仁丹

26.2 販売元



株式会社 三和化学研究所

SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631