

審議結果報告書

平成 24 年 8 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロトリガ粒状カプセル2g
[一 般 名] オメガ-3脂肪酸エチル
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成23年9月29日

[審 議 結 果]

平成 24 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 24 年 7 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

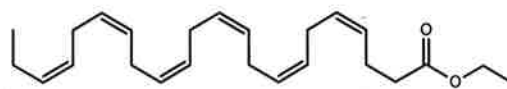
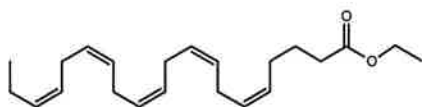
承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ロトリガ粒状カプセル 2g (ロトリガカプセル 2g (申請時) から変更)
[一般名] オメガ-3 脂肪酸エチル (オメガ-3 脂肪酸エチル P (申請時) から変更)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 包中にオメガ-3 脂肪酸エチルとして 2g を含有する球形の軟カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造] (主成分のみ示す)

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)



分子式 : $C_{22}H_{34}O_2$ (EPA-E)、 $C_{24}H_{36}O_2$ (DHA-E)

分子量 : 330.50 (EPA-E)、356.54 (DHA-E)

化学名 : (日本名) (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z) -5,8,11,14,17-イコサペント酸エチル
(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z) -4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸エチル

(英名) ethyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate
ethyl (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoate

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 7 月 25 日

[販 売 名] ロトリガ粒状カプセル 2 g (ロトリガカプセル 2 g (申請時) から変更)
[一 般 名] オメガ-3 脂肪酸エチル (オメガ-3 脂肪酸エチル P (申請時) から変更)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 9 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、ロトリガ粒状カプセル 2 g の高脂血症に対する有効性及び安全性は示され、ベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、LDL-C 及び糖代謝に及ぼす影響、消化器症状及び出血関連の有害事象の発現状況、並びに TG 値が特に高値 (500 mg/dL 以上) の患者における有効性については、製造販売後調査において検討する必要がある。また、本剤の心血管イベント抑制効果を検討することを目的とした製造販売後調査を別途実施する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 高脂血症
[用法・用量] 通常、成人にはオメガ-3 脂肪酸エチルとして 1 回 2 g 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 2 g、1 日 2 回まで増量できる。

*薬事分科会上程時に訂正 (訂正前: トリグリセライド高値の程度により、1 回 2g)

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 4 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ロトリガカプセル 2 g
(ロトリガ粒状カプセル 2 g に変更予定)
- [一 般 名] オメガ-3 脂肪酸エチル P (オメガ-3 脂肪酸エチルに変更予定、以下同様)
- [申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 23 年 9 月 29 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 包中にオメガ-3 脂肪酸エチル P として 2 g を含有する球形の軟カプセル剤
- [申請時効能・効果] 高脂血症
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはオメガ-3 脂肪酸エチル P として 1 回 2 g を 1 日 1~2 回、食直後に経口投与する。
- [特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ロトリガカプセル（以下、「本剤」）の有効成分は、Pronova BioPharma ASA（ノルウェー）より導入されたオメガ-3脂肪酸エチル（以下、「本薬」）である。本薬は魚の油成分を原料として製造され、イコサペント酸エチル（以下、「EPA-E」）及びドコサヘキサエン酸エチル（以下、「DHA-E」）を主とした複数の成分から構成される。魚肉を多く摂取するグリーンランド在住の民族では動脈硬化性疾患が少ないという疫学調査に基づき実施されたいくつかの研究結果より、オメガ-3脂肪酸の血清脂質改善作用、血小板凝集抑制作用等の薬理作用が示されており、非臨床試験では、EPAやDHAの反復投与によるトリグリセライド（以下、「TG」）低下作用が示されている。

本薬は、海外では1994年9月にノルウェーで承認されたのをはじめ、2011年8月現在、欧州、米国を含む69カ国以上で、TGが500 mg/dL以上の高TG血症、IV型高脂血症等の高TGに関する効能・効果（一部の国では、併せて「心筋梗塞の再発予防」）で承認されている。

国内においては、本剤の開発が2011年から武田薬品工業株式会社により開始され、今般、国内の臨床試験成績等を基に製造販売承認申請がなされた。なお、本邦では既に、本薬に含まれるEPA-Eの製剤が「高脂血症」を効能・効果として承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬である「オメガ-3-酸エチルエステル 90」は、Pronova BioPharma ASA により、原薬等登録

原簿（MF 登録番号 223MF10051）に登録されている。原薬に関して Pronova BioPharma ASA より提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。なお、原薬 1g 中には、EPA-E [] ～ [] mg 及び DHA-E [] ～ [] mg が含まれており、オメガ-3 脂肪酸エチル類総量として [] %以上であることが規定されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、原薬 [] mg を含む直径約 4 mm の球形の軟カプセル剤を 1 包中に原薬として 2 g 含有する分包品である。製剤には、ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[] 工程、[] 工程及び包装・表示工程により製造される。

上記の工程はいずれも重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

品質特性について欠陥モード影響解析（FMEA）を用いてリスク分析した結果、[] 工程が [] に [] 工程が [] に影響を与える工程として特定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」）]、純度試験 [[] ([])]、[] ([])]、定量法 [EPA-E、DHA-E 及び EPA-E+DHA-E (GC)、オメガ-3 脂肪酸エチル類 (GC)、オメガ-3 脂肪酸エチル類総量 (GC)]、製剤均一性（質量偏差試験）及び [] が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	アルミスティック 包装	24 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、アルミスティック包装で室温保存するときの本剤の有効期間は 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される予定である。

<審査の概要>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 苛酷試験（温度及び湿度）について

機構は、申請時に提出されていなかった本剤の温度及び湿度に関する苛酷試験成績の提出を求めたところ、申請者から [] 1ロットを用いて温度（ []℃）及び湿度（ []℃ []%RH、 []℃ []%RH）が本剤の安定性に及ぼす影響を検討した試験の成績が提出された。その結果、 []℃では、不純物1*の減少及び不純物2*の増加、 []℃ []%RHでは、不純物1*の減少、 []℃ []%RHでは、不純物1*、不純物2*及び不純物3*の増加、並びに []の低下が認められ、不純物1*及び不純物2*は []した。以上より、本剤は []条件下で、 []の低下に伴い不純物の増加が認められた。

機構は、以上の成績に基づき、温度及び湿度が本剤の安定性に及ぼす影響は確認できているものと判断した。

(2) 確認試験について

製剤の確認試験として定量法と同じGCによる相対保持時間の確認が設定されていることについて、申請者は、GCにより主要有効成分であるEPA-E及びDHA-Eを特異的に確認することが可能であり、定量法と異なる測定原理による確認試験を設定する必要はないと説明した。

機構は、確認試験としては定量法と異なる測定原理の試験を設定することが望ましいと考えるものの、本剤はEPA-E、DHA-E等の複数の成分の混合物であるため、それぞれの有効成分を個別に確認できる試験方法ではない赤外線吸収スペクトル等による確認試験を新たに設定することが必須とまでは言えないと判断した。

(3) 新添加剤について

原薬には、使用前例のない添加剤として*d-α*-トコフェロールが含まれているため、機構は、以下の検討を行った。

1) 添加剤として取扱うことの妥当性について

機構は、*d-α*-トコフェロールが有効成分としての使用前例があることを踏まえ、本剤での含有量において有効性を示さないのか説明し、添加物として取り扱うことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。*d-α*-トコフェロールは、 []の承認基準である []」（昭和 []年 []月 []日、 []第 []号）において、有効成分としての1日最小分量が []mgと規定されているが、本剤による*d-α*-トコフェロールの摂取量は最大で1日 []mgである。また、効能・効果に []を有する []を有効成分とする既承認製剤の用法・用量は1日 []mg以上であり、本剤に含まれる []量を大きく上回る。以上のことから*d-α*-トコフェロールを添加物として取り扱うことは妥当と考える。

機構は、本剤による*d-α*-トコフェロールの1日最大摂取量は []の承認基準である1日最小分量を大きく下回ることから、本剤での含有量において有効性は示しないと判断し、*d-α*-トコフェロールを添加剤として取り扱うことで差し支えないと判断した。

2) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、本添加剤が食品添加物公定書適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性につい

て問題はないものと判断した。

3) 安全性について

機構は、提出された資料から見て、今回の使用量において *d-α*-トコフェロールに起因する問題が生じる可能性は極めて低く、本薬における本添加物の使用において特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 本薬の脂質低下作用

①Wistar fatty ラットにおける脂質低下作用 (添付資料 4.2.1.1-1)

24 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (n=10、各群の例数、以下同様) に、本薬 500、1,500 mg/kg/日、イコサペント酸エチル (以下、「EPA-E」) 500、1,500 mg/kg/日、又は溶媒を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、飽食時 (最終投与日の朝) 及び空腹時 (最終投与から 1 日間絶食後) の血漿総コレステロール (以下、「TC」) 及びトリグリセライド (以下、「TG」) 濃度を測定した。血漿 TC 濃度は、飽食下及び絶食下のいずれの条件においても、溶媒群に対する有意な低下が本薬群及び EPA-E 群で用量依存的に認められ、各用量での血漿 TC 濃度の低下作用は両被験薬で同程度であった。一方、血漿 TG 濃度は、溶媒群との比較で、飽食下条件においてはいずれの用量の本薬群及び EPA-E 群でも有意差は認められず、絶食下条件においては本薬 1,500 mg/kg/日群でのみ有意な低下が認められ、他の被験薬群では有意差が認められなかった。

②Western 食給餌 LDL 受容体欠損マウスにおける脂質低下作用 (添付資料 4.2.1.1-2)

11 週齢の雄性 LDL 受容体欠損マウス (n=6) を投薬開始 4 日前から Western 食給餌飼育し、本薬 500、1,500 mg/kg/日、EPA-E 500、1,500 mg/kg/日、又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、最終投与の翌朝に血漿 TC 及び TG 濃度を測定した。血漿 TC 濃度は、本薬投与群ではいずれの用量群でも溶媒群の 83%であり、有意に低下していたが、EPA-E 投与群ではいずれの用量群でも溶媒群との間に有意差は認められなかった。血漿 TG 濃度は、本薬 500 mg/kg/日群及び 1,500 mg/kg/日群で溶媒群の 49 及び 50%、EPA-E 1,500 mg/kg/日群で溶媒群の 51%であり、いずれでも有意に低下していたが、EPA-E 500 mg/kg/日群では溶媒群との間に有意差は認められなかった。

③高脂肪食給餌ラットの血漿脂質に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1-3 (参考資料))

3~4 週齢の雄性 Wistar ラット (n=12) に本薬を 0、0.6、1.3、2.5 及び 5 g/100 g 飼料の濃度で含有する高脂肪を配合した飼料で 21 日間混餌投与した。飼料の摂取量と体重から試験開始時の本薬の投与量はそれぞれ 0.6、1.3、2.5 及び 5 g/kg/日相当、試験終了時の投与量はそれぞれ 0.4、0.9、1.7 及び 3.3 g/kg 日相当と算出された。最終投与から 3~5 時間絶食後に血漿中の TG、リン脂質 (以下、「PL」)、TC 及び遊離コレステロール (以下、「FC」)

濃度を測定し、TC 濃度と FC 濃度の差をコレステロールエステル（以下、「CE」）濃度とした。本薬は血漿 TG 濃度を用量依存的に低下させ、最高用量群では対照群の 24%であった。また、血漿 PL、TC、FC 及び CE 濃度も本薬の用量依存的に低下した。

2) 本薬の脂質低下作用の機序

①Wistar fatty ラットにおける肝臓からの TG 分泌に対する影響（添付資料 4.2.1.1-4）

22 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (n=8) に本薬 1,500 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、一晚絶食した後の血漿 TC 及び TG 濃度は本薬群で溶媒群に比して有意に低かった。15 日目の採血後に最終投与を行い、投与 4 時間後に Triton WR 1339 (400 mg/kg) を静脈内投与し、Triton WR 1339 投与直前並びに投与 1、2 及び 3 時間後に血漿 TG 濃度を測定した。Triton WR 1339 投与 0、1、2 及び 3 時間後の血漿 TG 濃度から個別別に直線回帰分析により肝臓の TG 分泌速度 (mg/dL/h) を算出したところ、本薬群 (643.7±14.2 mg/dL/h、平均値±標準誤差、以下同様) では溶媒群 (720.4±23.1 mg/dL/h) と比較して有意に低かった。

②Wistar fatty ラットにおける血中 TG 消失速度に対する影響（添付資料 4.2.1.1-5）

22 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (n=8) に本薬 1,500 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、一晚絶食した後の本薬群の血漿 TC 及び TG 濃度は、溶媒群に比していずれも有意に低かった。15 日目の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% : 1.7 mL/kg) を静脈内投与し、リピッドエマルジョン投与直前並びに投与後 5、15 及び 30 分後に血漿 TG 濃度を測定した。各測定時点の logΔTG 値から個別別に直線回帰分析により傾きを算出し、log2/傾きからリピッドエマルジョン静注によって増加した TG の半減期 (分) を求めたところ、本薬群 (8.8±1.1 分) では溶媒群 (16.5±1.6 分) と比較して有意に血漿 TG 消失半減期が短かった。

③ラットにおけるドコサヘキサエン酸エチルと EPA-E の血清 TG 低下作用と肝臓中 TG 代謝酵素への影響（添付資料 4.3.1-1(参考資料、*Biosci Biotechnol Biochem* 62: 675-80, 1998)）

4 週齢の雄性 SD ラット (n=6) にドコサヘキサエン酸エチル（以下、「DHA-E」、脂肪中濃度 10%、飼料中濃度 1%）、EPA-E（脂肪中濃度 9.2%、飼料中濃度 0.92%）又はリノール酸を添加した配合飼料（脂肪 10%、多価不飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：飽和脂肪酸＝1：1：1、オメガ-6 脂肪酸：オメガ-3 脂肪酸＝2.3：1）を 2 週間混餌投与した後、7 時間絶食して血液及び肝臓を採取した。肝臓の一部をホモジナイズし、遠心分離によりマイクロソーム画分と細胞質画分を得て、脂肪酸合成経路の酵素である脂肪酸合成酵素、リンゴ酸酵素及びグルコース 6 リン酸脱水素酵素、脂肪酸・リン脂質からの TG 合成経路の一連の酵素であるグリセロール-3-リン酸アシル基転移酵素、ジアシルグリセロールアシル基転移酵素及びホスファチジンサンホスファターゼ（マイクロソーム、細胞質のそれぞれについて Mg 存在下と Mg 非存在下）、並びに脂肪酸 β 酸化経路の酵素であるカルニチンパルミトイル転移酵素の活性を測定した。投与期間中の平均体重と平均摂食量から概算投与量は DHA-E 1.1 g/kg/日、EPA-E 0.9 g/kg/日と算出された。

DHA-E 群及び EPA-E 群では、対照であるリノール酸群と比較して血清中の TC、高比重リポタンパクコレステロール（以下、「HDL-C」）、TG 及び PL が有意に低かった。また、

DHA-E 群及び EPA-E 群では、リノール酸群と比較して肝臓中の TC 及び TG が有意に低く、PL が有意に高かった。さらに、DHA-E 及び EPA-E 群では、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は同程度であり、リノール酸群と比較して有意に低かったが、グリセロール-3-リン酸アシル基転移酵素活性についてはいずれの群間においても有意差は認められなかった。また、EPA-E 群ではリノール酸群と比較してカルニチンパルミトイル転移酵素活性が有意に高かったが、DHA-E 群ではリノール酸群との間に有意差は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 抗血小板作用 (添付資料 4.3.1-2 (参考資料、*J Nutr Sci Vitaminol* 44: 279-89, 1998))

5 週齢の雄性 SD ラット (n=8) を対照群、オメガ-3 脂肪酸である α -リノレン酸 (以下、「ALA」) 群、EPA 群、DHA 群に分け、オメガ-3 脂肪酸組成の異なる脂肪を 10% 含有し、群間の多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比が等しく、オメガ-3 脂肪酸摂取の群間ではオメガ-6 脂肪酸の比 (n-3/n-6) が等しくなるように調整した飼料を用い、被験薬を 2 週間混餌投与し、血小板数、血小板凝集及びトロンボキサン A_2 (以下、「TXA₂」) の安定な代謝物であるトロンボキサン B_2 (以下、「TXB₂」) 濃度を測定した。EPA 群及び DHA 群においては共に血小板数が対照群に比して有意に低く、その程度は同程度であった。ALA 群では血小板数及び血小板凝集能ともに対照群との間に有意差は認められなかった。DHA 群では対照群に比して血小板凝集能が有意に低く、EPA 群でも低下する傾向が認められたが対照群との間に有意差はなかった。血小板の TXA₂ 産生 (TXB₂ 濃度) については、ALA 群では対照群に対して有意差は認められなかったが、EPA 群と DHA 群では対照群に対して有意に低く、両群でその程度は同程度であった。

2) 抗不整脈作用 (添付資料 4.3.1-3 (参考資料、*Eur J Pharmacol* 300: 83-9, 1996))

雄性 Hooded Wistar ラット (n=10) を用い、対照群にはオリーブ油 5%、EPA 群には EPA-E 0.5% とオリーブ油 4.5%、DHA 群には DHA-E 0.5% とオリーブ油 4.5%、Mix 群にはオメガ-3 脂肪酸エチル 0.5% (EPA-E 0.13% と DHA-E 0.185% を含む) とオリーブ油 4.5% を総脂肪濃度 5% の飼料として、5 週間混餌投与した。各脂肪酸の摂取量は体重と摂餌量から最大 450 mg/kg/日と算出された。5 週間給餌後、一晩絶食し、冠動脈左前下向枝を結紮することにより発生する不整脈をスコア化した。DHA 群と Mix 群では対照群に比して不整脈スコアが有意に低く、心室性不整脈の発生率及び重症度を低下させることが示されたが、EPA 群では対照群と同程度であった。

(3) 安全性薬理試験

資料は提出されていない。

<審査の概要>

申請者は、安全性薬理試験を実施しなかった理由を以下のように説明している。本薬は既に欧米において承認され、ヒトにおける安全性に関する情報が十分に集積していること、本薬がヒトの必須脂肪酸であり、安全性に問題はないと考えられること、及び国内臨床試験の結果、安全性薬理試験の実施を必要とするような副作用はみられなかったことから、安全性薬理試験を実施す

る必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬が既に海外で承認されており臨床での使用経験も積まれていること、本邦においても本薬の主要な有効成分の1つである EPA-E が承認され、長年の使用経験が集積されていることから、安全性薬理試験を新たに実施しなかったことが臨床上大きな問題になる可能性は低いと考える。

また、効力を裏付ける試験から、本薬は肝臓における TG 合成及び TG 分泌の抑制並びに血中からの TG 消失の促進等を介して脂質低下作用を示すことが期待できる成績が得られていると判断する。一方、本薬の薬理作用として血小板凝集抑制作用が示唆されており、出血している患者や出血の可能性のある患者に本薬を投与した場合、出血を助長する恐れがあることも念頭に置いて、臨床での本薬の安全性を評価する必要があると考える（「4. (iii) <審査の概要> (5) 2 出血リスクについて」の項参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌを用いて本薬に含まれる主な脂肪酸エチルである EPA-E 及び DHA-E の吸収、分布、代謝及び排泄の薬物動態を明らかにするために、EPA-E、EPA、DHA-E 及び DHA の ^{14}C -標識体、又は非標識体を用いて、血漿中 EPA 及び DHA 濃度、体内分布、*in vivo* 代謝、尿及び糞中排泄率等の検討が行われた。

本薬をラット及びイヌに経口投与した際の血漿中 EPA 及び DHA 濃度は、アルカリ加水分解で TG やリン脂質等の脂肪酸エステルをけん化した成分並びに遊離型として存在する成分を合わせた総 EPA 及び総 DHA 濃度として、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて定量された。ラット及びイヌ血漿中の定量下限は、総 EPA 濃度、総 DHA 濃度ともにいずれの動物種でも 5.00 $\mu\text{g/mL}$ であった。

^{14}C -EPA-E 又は ^{14}C -DHA-E を経口投与したラット及びイヌの生体試料中放射能濃度、並びに ^{14}C -EPA 又は ^{14}C -DHA を用いた *in vitro* 試験で得られた試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて測定された。また、 ^{14}C -EPA-E 又は ^{14}C -DHA-E を経口投与したラット及びイヌの生体試料中の EPA-E、EPA、DHA-E 並びに DHA は、薄層クロマトグラフィー (以下、「TLC」) を用いて分離定量された。TLC 法による EPA-E、EPA、DHA-E 及び DHA の定量下限はいずれも血漿中で 0.001 $\mu\text{g/mL}$ 、肝臓ホモジネート中で 0.001 $\mu\text{g/g}$ であった。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値を記す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-1~5、4.3.2-1 (参考資料、**薬物動態 2: 683-702, 1987**))

雄性ラット (n=3~5) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を絶食条件下で経口投与したとき、総放射能濃度の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は9時間であり、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は 12.9 $\mu\text{g eq./mL}$ 、0 時間から投与 168 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-168} 」) は 499.4 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 33.6 時間であった。雄性イヌ (n=3/群) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を絶食条件下及び非絶食条件下で経口投与したとき、総放射能濃度の t_{max} は 5.3 及び 3.3 時間、 C_{max} は 23.3 及び 38.7 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 AUC_{0-168} は 1,240 及び 2,040 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 59 及び 75 時間であった。

雄性ラット (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を絶食条件下で経口投与したとき、総放射能濃度の t_{\max} は 4.7 時間、 C_{\max} は 14.0 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 AUC_{0-168} は 432 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 43 時間であった。雄性イヌ (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を絶食条件下及び非絶食条件下で経口投与したとき、総放射能濃度の t_{\max} は 32 及び 18 時間、 C_{\max} は 12.0 及び 13.2 $\mu\text{g eq./mL}$ 、 AUC_{0-168} は 1,400 及び 1,380 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 87 及び 100 時間であった。

雄性ラット (n=5/群) に本薬の投与媒体であるコーン油、本薬 30、500 及び 1,500 mg/kg を絶食条件下で単回経口投与したときの血漿中総 EPA 濃度の t_{\max} は、86、64、6 及び 4 時間、 C_{\max} は、44、30、98 及び 189 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中総 DHA 濃度の t_{\max} は、59、7、6 及び 4 時間、 C_{\max} は、114、84、126 及び 139 $\mu\text{g/mL}$ であった。雄性イヌ (n=3~4/群) に本薬の投与媒体であるコーン油、本薬 30、500 及び 1,500 mg/kg を絶食条件下で単回経口投与したときの血漿中総 EPA 濃度の t_{\max} は、4、5、4 及び 4 時間、 C_{\max} は、88、82、149 及び 627 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中総 DHA 濃度の t_{\max} は、5、3、3 及び 4 時間、 C_{\max} は、108、136、127 及び 252 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.2.2-9、4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

雄性ラット (n=3~5) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 12 日間経口投与したとき、毎回投与 24 時間後における血漿中の総放射能濃度は 12 日間までに定常に達し、12 日間反復投与 24 時間後における血漿中の総放射能濃度は、初回投与 24 時間後における血漿中総放射能濃度の 2.9 倍であった。

雄性ラット (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、毎回投与 24 時間後における血漿中の総放射能濃度は 14 日間までにほぼ定常に達し、14 日間反復投与 24 時間後における血漿中の総放射能濃度は、初回投与 24 時間後における血漿中総放射能濃度の 12.9 倍であった。

3) 吸収部位及び吸収経路 (添付資料 4.2.2.2-6~8、4.3.2-2 (参考資料、薬物動態 2: 673-81, 1987))

胃及び腸管ループ形成ラット (n=3/群) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg をループ内投与したとき、0 時間から投与 3 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-3}) は、胃ループ内投与したときと比較して腸管ループ内投与したときの方が 26 倍高かった。胸管ろう形成ラット (n=3) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を経口投与したとき、血漿中及び胸管リンパ中の総放射能濃度の 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は、胸管リンパ中の方が 35 倍高かった。

胃、小腸及び大腸ループ形成ラット (n=3/群) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg をループ内投与したとき、投与 4 時間後までの血漿中の総放射能濃度は、小腸ループ内投与群が最も高く、次いで大腸ループ内投与群が高い濃度で推移した。胃ループ内投与群では血漿中に放射能は検出されなかった。胸管ろう形成ラット (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を経口投与したとき、投与量に対する投与 24 時間後までの総放射能のリンパ液中への累積排泄率は 16.7%であった。空腸ループ形成ラット (n=1) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg をループ内投与したとき、門脈血漿中の総放射能濃度は投与 2 時間後まで経時的に増加したが、投与 2 時間後までの門脈血液中の総放射能回収率は 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。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布 (添付資料 4.2.2.3-1、4.2.2.3-8、4.2.2.3-10、4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

雄性アルビノラットに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、9、24、168 及び 504 時間後の組織中 1 g 又は 1 mL あたりの総放射能濃度は、脳、白色脂肪、皮膚及び動脈壁では投与 168 時間後に最高値を示し、これら以外の組織では、投与 9 及び 24 時間後に最高値を示した (n=3/時点)。組織中の最高放射能濃度は消化管を除き、褐色脂肪 (120.9 $\mu\text{g eq./g}$) で最も高く、副腎、肝臓、白色脂肪、骨髄、膵臓、脾臓、肺、腎臓、皮膚、甲状腺、心臓、下垂体、血漿、胸腺、前立腺、血液、膀胱、動脈壁、脳、骨格筋、精巢 (1.9 $\mu\text{g eq./g}$) の順で高かった。いずれの組織においても投与 504 時間後では総放射能濃度は低下しており、投与 504 時間後に最も総放射能濃度が高かった白色脂肪で 7.5 $\mu\text{g eq./g}$ であった。

雄性ラットに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 12 日間反復投与し、反復投与終了 24 時間後、1 週間後及び 3 週間後における組織中総放射能濃度を測定した (n=3/時点)。12 日間反復投与 24 時間後における総放射能濃度は褐色脂肪 (790.0 $\mu\text{g eq./g}$)、副腎、白色脂肪、皮膚で高かったが、1 及び 3 週間後にはこれらの組織においても総放射能濃度の低下が認められ、反復投与終了 3 週間後に最も総放射能濃度が高かった白色脂肪で 111.0 $\mu\text{g eq./g}$ であった。

雄性アルビノラットに ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、9、24、168 及び 504 時間後の組織中 1 g 又は 1 mL あたりの総放射能濃度は、白色脂肪、皮膚、膀胱及び眼球では投与 168 時間後、脳では投与 504 時間後、これら以外の組織では、投与 9 及び 24 時間後に最高値を示した (n=3/時点)。組織中の最高放射能濃度は消化管を除き、肝臓で最も高く (161.7 $\mu\text{g eq./g}$)、褐色脂肪、副腎、心臓、白色脂肪、骨髄、ハーダー腺、腎臓、甲状腺、膵臓、脾臓、骨格筋、肺、脳、下垂体、血漿、皮膚、動脈壁、前立腺、胸腺、血液、膀胱、眼球、精巢 (2.6 $\mu\text{g eq./g}$) の順で高かった。脳を除くいずれの組織においても投与 504 時間後では総放射能濃度は低下しており、投与 504 時間後に最も総放射能濃度が高かった白色脂肪で 23.5 $\mu\text{g eq./g}$ であった。

雄性アルビノラットに ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、反復投与終了 24 時間後、3 日後及び 1 週間後における組織中総放射能濃度を測定した (n=3/時点)。14 日間反復投与 24 時間後における総放射能濃度は褐色脂肪 (823.4 $\mu\text{g eq./g}$)、白色脂肪、心臓、副腎、肝臓で高かった。脳、眼球、骨格筋では最終投与 1 週間後においても最終投与 24 時間後から総放射能濃度に明確な低下は認められなかった。

2) 胎盤及び胎児への移行 (添付資料 4.2.2.3-9、4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

妊娠 12 日目のラットに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後の胎児 (全身) 及び胎盤中の総放射能濃度 (n=3/時点) は、母体血漿のそれぞれ 1.9 及び 3.6 倍であった。妊娠 19 日目のラットに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、9、24 及び 48 時間後の母体血漿及び胎児 (全身) 中の総放射能濃度を測定したとき (n=3/時点)、胎児中の総放射能濃度は投与 24 時間後まで上昇し、その後低下したが、投与 24 及び 48 時間後における胎児中の総放射能濃度は、母体血漿中よりも高かった。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、9、24 及び 48 時間後の母体血漿、胎盤、及び胎児 (全身) 中の総放射能濃度を測定したとき (n=3/時点)、投与

24 時間後の胎児中の総放射能濃度は母体血漿中濃度と同程度であり、投与 48 時間後ではさらに上昇し、母体血漿中濃度の約 2 倍となった。また、胎盤中の総放射能濃度は、投与 24 及び 48 時間後において母体血漿及び胎児中濃度よりも高かった。

3) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-2~7, 4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

ラット及びイヌのプール血漿に ^{14}C -EPA 20 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度) をそれぞれ添加したときの血漿蛋白結合率は、いずれの種及び濃度においても 99.6%であった。ラットに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中総放射能の蛋白結合率は 95.1~98.5%であり、イヌに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中総放射能の蛋白結合率は 96.7~98.7%であった。

ラット及びイヌの血液に ^{14}C -EPA 20 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度) をそれぞれ添加したときの血球移行率はいずれの種及び濃度でも 2.1%以下であった。

ラット及びイヌのプール血漿に ^{14}C -DHA 20 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度) をそれぞれ添加したときの血漿蛋白結合率は、ラットで 99.0 及び 99.0%、イヌで 98.8 及び 98.7%であった。ラット及びイヌに ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中総放射能の蛋白結合率は 94.1~98.1%及び 92.3~98.9%であった。

ラット及びイヌの血液に ^{14}C -DHA 20 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度) をそれぞれ添加したときの血球移行率はいずれの種及び濃度でも 1.9%以下であった。ラット (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、9、24 及び 168 時間後における血漿中総放射能の血球移行率は 0、0.9、9.5 及び 52.9%であり、イヌ (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、9、24 及び 168 時間後における血漿中総放射能の血球移行率は 6.1、12.6、7.0 及び 29.6%であった。

(3) 代謝

1) 代謝経路 (添付資料 4.3.1-7 (参考資料、*Atherosclerosis* 197: 12-24, 2008)、4.3.2-3~5 (参考資料、*生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用* 幸書房. 14-9, 1996、*Chem Pharm Bull* 36: 2158-67, 1988、*生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用* 幸書房. 139-46, 1996))

EPA-E 及び DHA-E の代謝経路については、公表論文で以下のように報告されている。

EPA-E 及び DHA-E は小腸において加水分解を受け、EPA 及び DHA、さらに TG やリン脂質等の構成脂肪酸となり吸収される。リンパ系及び血漿を經由して各組織へ移行後、肝臓やその他の組織中で、主としてミトコンドリアにおける β 酸化によりさらにアセチル CoA にまで代謝され、クエン酸 (TCA) 回路を經由して最終的には CO_2 及び H_2O となって主に呼気から体外に排泄される。なお、この一連の代謝過程では、EPA が DHA に変換される経路がある一方、DHA が EPA へ変換される経路も存在する。

2) 血漿及び肝臓中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-1)

ラットに ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中の総放射能濃度に占める EPA-E 及び EPA の割合は 1.3 及び 2.1%、投与 9 時間後では 0.1 及び 2.4%であった。また、投与 1 時間後の肝臓中の総放射能濃度に占める EPA-E 及び EPA の割合は 0.0 及び 6.2%、

投与 9 時間後では 0.1 及び 6.0%であった (n=2/時点)。

ラットに ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中の総放射能濃度に占める DHA-E 及び DHA の割合は 3.6 及び 10.6%、投与 9 時間後では 0.4 及び 3.9%であった。また、投与 1 時間後の肝臓中の総放射能濃度に占める DHA-E 及び DHA の割合は 1.9 及び 1.7%、投与 9 時間後では 0.0 及び 2.8%であった (n=2/時点)。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び呼気中への排泄 (添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.5-1、4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

雄性ラット (n=3) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 2.7%が尿中、16.7%が糞中、44.4%が呼気中に排泄された。雄性イヌ (n=3) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 1.0%が尿中、19.2%が糞中に排泄された。

雄性ラット (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 7.1%が尿中、20.8%が糞中、24.3%が呼気中に排泄され、投与 168 時間後の体内残存率は投与放射エネルギーの 42.6%であった。雄性イヌ (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 3.3%が尿中、26.1%が糞中に排泄された。

2) 胆汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.5-2、4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

胆管ろう形成ラット (n=3) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射エネルギーの 2.9%が胆汁中へ排泄された。

胆管ろう形成ラット (n=4) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射エネルギーの 0.8%が胆汁中へ排泄された。

3) 乳汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.5-3、4.3.2-1 (参考資料、薬物動態 2: 683-702, 1987))

分娩後 14 日目の授乳ラット (n=3~5) に ^{14}C -EPA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の総放射能濃度は投与 24 時間後に最高濃度に達し、投与 24 時間後以降の乳汁中の総放射能濃度は、血液中濃度の 6 倍~14 倍高かった。

分娩後 9 日目の授乳ラット (n=3) に ^{14}C -DHA-E 30 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の総放射能濃度は投与 24 時間後に最高濃度に達し、投与 24 時間後以降の乳汁中の総放射能濃度は、血漿中濃度の約 10 倍高かった。

<審査の概要>

非臨床薬物動態試験においては、一部の単回投与試験を除き、本薬に含まれる主要な脂肪酸エステルである EPA-E 及び DHA-E の放射標識体をそれぞれ単独で投与して薬物動態が検討されている。EPA-E 及び DHA-E は小腸において EPA 及び DHA へと加水分解され TG やリン脂質等の構成脂肪酸となり、さらに EPA 及び DHA はそれぞれの代謝過程で相互に変換されること、また、本薬をラットに単回投与した試験成績からもわかるように、内因性の脂肪酸の存在により、投与された本薬由来の脂肪酸の薬物動態を脂肪酸毎に評価することは困難と考えられることから、機構

は、主要な脂肪酸エチルである EPA-E 及び DHA-E をそれぞれ単独で投与して、投与後の吸収、分布、代謝及び排泄を検討したことは差し支えないと判断した。本薬投与時の血漿中総 EPA 濃度及び総 DHA 濃度は用量依存的な増加は示さないものの本薬は吸収されること、EPA-E 及び DHA-E は通常の脂肪酸エチルに想定される体内組織分布を示すこと、EPA-E 及び DHA-E の主な代謝及び排泄経路が確認できたことから、本薬の基本的な薬物動態情報は得られており、臨床上懸念される薬物動態プロファイルは示唆されていないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。本薬は必須脂肪酸であり急性毒性は弱いと考えられたことから単回投与毒性試験は実施されていない。

なお、本薬の体内動態は他の食餌性脂肪酸と同様であると考えられ、また、内因性の脂肪酸の存在により投与された本薬由来の脂肪酸毎の厳密な評価は困難と考えられたことから、トキシコキネティクス評価の代替として、主要な脂肪酸である総 EPA 及び総 DHA の血清中濃度を測定することにより、本薬が吸収されていることが確認されている (GLP 非適用試験)。

(1) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット (28 日間、90 日間及び 52 週間) 及びイヌ (28 日間、90 日間及び 52 週間) における本薬の経口投与試験が実施された。ラット 52 週間投与時の無毒性量 2,000 mg/kg/日、イヌ 90 日間投与時の無毒性量 1,000 mg/kg/日並びにヒトに 4 g/日 (67 mg/kg/日) を 52 週間投与したときの、血清中又は血漿中総 EPA 濃度及び内因性総 EPA 濃度からの増加割合はそれぞれ 110 µg/mL 及び 11 倍、1,560 µg/mL 及び 26 倍、並びに 205 µg/mL 及び 2.7 倍であり、血清中総 DHA 濃度及び内因性総 DHA 濃度からの増加割合はそれぞれ 160 µg/mL 及び 3.2 倍、324 µg/mL 及び 3.6 倍、並びに 239 µg/mL 及び 1.3 倍であった。無毒性量における総 EPA 及び総 DHA 濃度は、イヌではヒトの曝露量を上回る濃度であったが、ラットでは同等以下であった。しかし、内因性総 EPA 及び総 DHA 濃度は動物種で異なることから、濃度でなく生理的状态からの変動率を考慮すると、十分な曝露量での毒性評価が行われたと申請者により判断された。各試験成績は以下のとおりである。

1) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-1)

SD ラット (雌雄各 n=10) に本薬 0 (媒体: コーン油。以下の試験においても同じ。)、200、1,000 及び 4,000 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与したとき、200 mg/kg/日群の雌でリン脂質の低値、1,000 mg/kg/日以上群の雌雄で TC、総脂質及びリン脂質の低値、雄で TG の低値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) の高値が認められ、4,000 mg/kg/日群の雌雄で被毛汚染、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の高値、血小板浮遊血漿 (platelet-rich plasma) でのトロンビン刺激による血小板凝集時間の延長が認められた。また、1,000 mg/kg/日群の雌及び 4,000 mg/kg/日群の雌雄で軽度な体重増加抑制傾向が認められた。血小板凝集能の変化及び AST、ALT の高値はいずれも病理組織学的変化を伴わない軽微な変化で毒性学的な意義はないと判断されたことから、無毒性量は雌雄とも 4,000 mg/kg/日以上と判断された。

2) ラット 90 日間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

SD ラット (雌雄各 n=20) に本薬 0、200、1,000 及び 4,000 mg/kg/日を 90 日間反復経口投与したとき、1,000 mg/kg/日以上群の雌雄で TC 及びリン脂質の低値、雄で総脂質の低値が認められた。4,000 mg/kg/日群の雌で総脂質の低値、前胃の角化亢進及び棘細胞症並びに胃炎、雌雄で被毛汚染、尾部及び後肢皮膚の落屑、鱗状変化、外傷、角化亢進、棘細胞症、皮膚炎及び毛包炎、尾先端部の壊死が認められ、雄では被毛粗剛、著明な尾部の変化、12%の体重増加抑制が認められたため、9 週目に全例を剖検した。本試験において認められた変化は、いずれも被験物質の刺激性あるいは必須脂肪酸摂取の不均衡に起因すると考えられたことから、無毒性量は雌雄とも 4,000 mg/kg/日以上と判断された。

3) ラット 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-3、4.2.3.2-3 (参考資料))

SD ラット (雌雄各 n=20) に本薬 0、100、600 及び 2,000 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、対照群の雌雄各 1 例、100 mg/kg/日群の雌 1 例及び 600 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡したが、事故死等であり、本薬に起因するものではないと判断された。対照群を含む各群で被毛汚染及び尾の病変、肝臓の変色巣 (空胞化) が認められた。

600 mg/kg/日以上群の雌雄で投薬第 22 から 39 週にかけて投薬直後から一過性の歩行異常が観察された。雌では投薬 0 から 12 週に体重増加量が低値を示した。雄では副腎重量の高値が認められた。これらの変化は軽微な変化であり、毒性学的意義は低いと判断された。2,000 mg/kg/日群の雌雄で TC、リン脂質及び総脂質の低値、一過性の血漿中尿素の高値、門脈周囲性の肝細胞空胞化の程度の増強が認められた。雄では TG の低値、腎重量の高値、肝臓における胆管増生の頻度の増加及び副腎皮質の空胞化が認められたが、いずれも軽微な変化であり、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg/日以上と判断された。

4) イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-6、4.2.3.2-7 (参考資料))

ビーグル犬 (雌雄各 n=3) に本薬 0、50、300 及び 1,000 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与したとき、50 mg/kg/日以上群の雌雄で HDL-C の低値、雄で軟便、300 mg/kg/日以上群の雌で TG の低値、1,000mg/kg/日群の雌雄で被毛汚染、TC の低値、雄で陰囊の擦過傷・皮膚炎、TG 及び総脂質の低値、雌で軟便、膺の擦過傷が認められたが、いずれも本薬の大量投与又は本薬の薬理作用に関連した変化であり、全身毒性又は臓器毒性は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg/日以上と判断された。

5) イヌ 90 日間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-8、4.2.3.2-9 (参考資料))

ビーグル犬 (雌雄各 n=4) に本薬 0、50、300 及び 1,000 mg/kg/日を 90 日間反復経口投与したとき、50 mg/kg/日以上群の雌雄で TG の低値、雄で総脂質、リン脂質、TC の低値、300 mg/kg/日以上群の雌で体重増加抑制、1,000 mg/kg/日群の雌雄で被毛汚染、雄で体重増加抑制傾向、雌でリン脂質の低値が認められた。本試験において軽度な体重増加抑制が認められたが、器質的な臓器毒性を示唆する変化は認められず、また、同一用量で実施した 28 日間及び 52 週間試験では体重に変化が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg/日以上と判

断された。

6) イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-10)

ビーグル犬 (雌雄各 n=4) に本薬 0、50、300 及び 1,000 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、300 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で TC、TG、リン脂質及び総脂質が対照群に比べ低値傾向が認められた。1,000 mg/kg/日群の雌雄で被毛汚染が認められ、雌で副腎皮質細胞の空胞化及び脾臓における色素沈着の頻度の増加が認められたが、本薬投与による脂質代謝への影響による副腎皮質細胞の空胞化の増加、また、血中脂質の変動に伴う脾臓の細網内皮系細胞による脂質等の取り込み亢進による、セロイド/リポフスチン等の沈着と考えられ、毒性学的意義はないと判断された。以上より、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg/日以上と判断された。

(2) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-5、4.2.3.3.2-2)

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス小核試験が実施された。

その結果、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験で陽性結果が認められたが、これらは本薬の細胞毒性に起因する二次的変化と考察された。他の試験ではいずれも陰性であることから、本薬はヒトに対して遺伝毒性を示すリスクは低いと判断された。

(3) がん原性試験

1) マウス 1.5 年間経口投与がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-2)

CD-1 マウス (雌雄各 n=51) に本薬 0、100、600 及び 2,000 mg/kg/日を 80 週間経口投与した。雌では生存率が良好であったため、50%生存率を示す期間まで投与期間を延長し 88 週間投与した。2,000 mg/kg/日群で子宮平滑筋腫の増加が認められたが (対照群 1 : 5/51 例、対照群 2 : 3/51 例、100 mg/kg/日群 : 0/51 例、600 mg/kg/日群 : 1/51 例、2,000 mg/kg/日群 : 9/51 例)、施設の背景値 (試験実施年に近い時期の 6 年間 : 1991~1996 年、9 試験、計 723 例) は 4.15% であり、本腫瘍は本系統の本週齢のマウスにおいて稀な腫瘍ではなく、通常よくみられる腫瘍に適用される対比較での有意水準である $P \leq 0.01^*$ を満たさないため、本薬投与との関連はないと考察された。非腫瘍性病変として、腸間膜リンパ節、副腎 (雄) 及び卵巣に色素沈着の頻度の増加が認められたが、本薬投与による血中脂質濃度やその組成の変動に関連したものと判断された。

2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-4)

SD ラット (雌雄各 n=50) に本薬 0、100、600 及び 2,000 mg/kg/日を 2 年間経口投与した。生存率の低下のため、雄は 101 週間、雌は 89 週間の投与後に生存例全例を剖検した。対照群を含む各群における主な死因及び状態悪化の原因は、雄では皮膚病変、神経系病変並びに皮膚、乳腺及び下垂体腫瘍であり、雌では下垂体及び乳腺腫瘍であった。本薬投与による腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。なお、背景値と比較して、試験群全群の体重は高値傾

* FDA. Guidance for Industry, Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals (Draft Guidance). 2001.

向を示し、摂餌量は低値傾向を示したが、投薬に起因した異常は認められなかった。その他、雌雄で被毛汚染、肺の退色巣、泡沫様組織球、色素性組織球及びコレステロール肉芽腫の増加、肝臓の胆管増生、腎臓の色素沈着が認められ、雄で肝臓の斑状巣の増加、雌では腎臓の尿細管空胞化が認められたが、これらの所見は本薬による血中脂質濃度やその組成の変動、又は本薬の脂質としての性状に関連した変化と判断された。

(4) 生殖発生毒性試験

1) 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(添付資料 4.2.3.5.1-2、4.2.3.5.1-1 (参考資料))

SD ラット(雌雄各 n=30)に本薬 0、100、600 及び 2,000 mg/kg/日を、雄には交配 10 週間前から交配後 14 日まで、雌には交配前 2 週間から剖検前日(妊娠 19 日又は哺育 21 日)まで経口投与した。2,000 mg/kg/日群の雌雄で被毛汚染又は肛門周囲の汚れが認められたが、被験物質の性状に起因した変化であり毒性変化ではないと判断された。雄では投薬第 5~10 週の体重増加量の抑制が認められたが体重に有意差は認められなかった。また、摂餌量が高値傾向を示した。生殖機能や胚・胎児の発生には本薬投与による影響は認められず、本試験の雄動物に対する無毒性量は 600 mg/kg/日、雌動物、胚・胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 2,000 mg/kg/日以上と判断された。

なお、SDラットに、雄には交配前2週間から剖検までの約4週間、雌には交配前2週間から分娩後7日まで本薬を経口投与した繁殖能に関する用量設定試験において、3,000及び6,000 mg/kg/日群で全出生児死亡動物数の高値並びに着床数及び出生児生存児数の低値が認められた。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験(添付資料 4.2.3.5.2-2)

妊娠 SD ラット(n=24~26)に本薬 0、1,000、3,000 及び 6,000 mg/kg/日を妊娠 6 から 15 日まで経口投与した。6,000 mg/kg/日群では妊娠後期に肛門周囲及び鼠径部の被毛汚染が観察され、摂餌量が高値を示したが、胚・胎児に対する影響は認められず、母動物及び胚・胎児の発生に対する無毒性量はいずれも 6,000 mg/kg/日以上と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験(添付資料 4.2.3.5.2-5、4.2.3.5.2-3~4 (参考資料))

妊娠 NZW ウサギ(n=16)に本薬 0、375、750 及び 1,500 mg/kg/日を妊娠 7 から 19 日まで経口投与したとき、1,500 mg/kg/日群の母動物 1 例が流産した。375 mg/kg/日群で投与初期に体重増加量及び摂餌量が低値を示した。375 mg/kg/日以上群で被験物質の誤嚥によるものと考えられる肺の結節、暗色巣又は腫瘤が認められた。750 mg/kg/日以上群で口部、肛門及び膣口の皮膚に潮紅、落屑又はびらん、肛門/尾部の被毛汚染、体重増加量及び摂餌量の低値が認められ、胎児については対照群と比較して体重の低値、母毒性に起因すると考えられる中軸骨格の変異及び骨化遅延が認められた。1,500 mg/kg/日群の着床後死亡率が対照群と比較してわずかに高値を示し、生存胎児数が低値を示した。以上より、本薬の母動物に対する無毒性量は 375 mg/kg/日未満、胎児に対する無毒性量は 375 mg/kg/日と判断された。

なお、妊娠 NZW ウサギに本薬を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与した胚・胎児発生に関する用量設定試験において、3,000 mg/kg/日群で、母動物の無摂餌、消瘦等衰弱が認められ、着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められた。

4) ラット周産期及び授乳期投与試験（添付資料 4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラット（n=20~22）に本薬 0、100、600 及び 2,000 mg/kg/日を妊娠 14 日から分娩後 21 日まで経口投与したとき、2,000 mg/kg/日群の生後 7~14 日生存率が対照群に比べ低値を示したが、生後 14~21 日の生存率及び生後 21 日の生存児数に差はないことから、投薬の影響ではないと考えられた。以上より、本薬の母動物及び出生児に対する無毒性量は 2,000 mg/kg/日以上と判断された。

<審査の概要>

申請者は、反復投与毒性試験の成績について、以下のように説明した。共通して認められた所見は血漿中脂質量の低下であったが、これらの脂質パラメータの変動は、本薬の薬理作用に起因する変化であり、毒性学的意義はないと判断した。多くの試験で軽度の体重増加抑制や高用量群での被毛汚染、イヌでは自身の尿への曝露によると考えられる皮膚の障害が認められたが、脂肪酸エチルである本薬を多量に投与したことによる食餌性の不均衡によるものであり正常の食事を摂るヒトに外挿性はないと考える。

機構は、以下のように考える。脂肪酸エチルである本薬を非生理的な高用量で投与したことが生理学的な変化を引き起こしたが、本薬の臨床用量が他の脂肪酸又は栄養素との正常な栄養バランスの不均衡をもたらすほどの量ではないと考えられることも踏まえると、生理学的な変化を示す所見がヒトで発現する可能性は極めて低いと考える。

一方、ラット繁殖能に関する用量設定試験において、対照群に比し全出生児死亡動物数の高値並びに着床数及び出生時生存児数の低値が認められていること、ウサギ胚・胎児発生に関する試験において母体毒性が認められていること、米国の添付文書においてはこれらの事象が記載されていることを踏まえ、機構は、本邦の添付文書においてもこれらの毒性について注意喚起する必要があるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット繁殖能に関する用量設定試験の 3,000 及び 6,000 mg/kg/日群で全出生児死亡動物数の高値及び出生児生存児数の低値が認められたが、ラット繁殖能に関する試験では、臨床投与量（4 g/日：67 mg/kg/日）の 30 倍に相当する 2,000 mg/kg/日まで投与しても胎児及び出生児に投薬の影響は認められず、ヒトでの十分な安全域が確保されていると判断した。ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、臨床投与量の 6 倍に相当する 375 mg/kg/日において母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低値等本薬の母毒性が確認されたが、ウサギは草食動物であり油系溶媒に対する最大耐量が低く（Gad SC et al. *Int J Toxicol* 25: 499-521, 2006）、妊娠ウサギへの 1 mL/kg/日のオリブ油投与で摂餌量減少が、2.5 mL/kg/日の投与で体重減少や流産が認められる

（Tateishi T et al. *J Toxicol Sci* S87, 2005）等、油分摂取により母毒性及び生殖毒性を誘発することが知られている。したがって、本試験でみられた母毒性はウサギ特有の変化でありヒトへの外挿性に乏しいと考えられること、また、臨床投与量の 24 倍に相当する 1,500 mg/kg/日においても胎児の形態に対する影響はみられていないことから、本薬の催奇形性作用はないものと判断した。

米国添付文書にこれらの毒性情報が記載された理由は不明であるが、本薬がヒト生殖発生に影響を及ぼすリスクは低いと判断されることから、これらの事象を添付文書に記載する必要はないと判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

以上より機構は、本薬について、毒性学的な観点からは大きな懸念はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤投与後、本剤に含まれる主な脂肪酸エチルであるイコサペント酸エチル（以下、「EPA-E」）及びドコサヘキサエン酸エチル（以下、「DHA-E」）は、小腸内で EPA 及び DHA へ加水分解された後、トリグリセリド（以下、「TG」）やリン脂質等に構成脂肪酸として大部分が取り込まれ、体内に吸収される。そこで、本剤投与後の EPA-E 及び DHA-E の薬物動態は、TG やリン脂質等の構成脂肪酸として取り込まれた EPA 及び DHA を含む血漿中総 EPA 濃度及び総 DHA 濃度を測定し、評価された。

ヒト血漿中の総 EPA 及び総 DHA 濃度はバリデートされたガスクロマトグラフィー法により測定され、定量下限はいずれも 5 µg/mL であった。

なお、本申請にあたり、生物学的同等性試験、食事の影響を検討する試験、絶対的バイオアベイラビリティを検討する試験等の生物薬剤学試験は実施されていない。

<審査の概要>

申請時の添付文書（案）では、本剤投与時の食事の影響についての情報提供はなかったが、EPA-E 製剤を絶食下で投与した場合、血漿中総 EPA 濃度の上昇はほとんど認められないため、食事の影響検討試験は実施しなかったと申請者が説明していること、既承認の EPA-E 製剤では空腹時に投与すると吸収が悪くなる旨が添付文書にて注意喚起されていることを踏まえ、機構は、EPA-E を含む本剤についても既承認の EPA-E 製剤と同様に注意喚起する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、添付文書（案）の「適用上の注意」の項にて、「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」と追記すると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿蛋白結合

①血漿蛋白結合率（添付資料 4.2.2.3-2）

ヒトのプール血漿並びに 4%ヒト血清アルブミン（以下、「HSA」）溶液に、¹⁴C-EPA 20 及び 200 µg/mL（最終濃度）を添加したときの血漿蛋白結合率はいずれも 99.6%以上であり、¹⁴C-DHA 20 及び 200 µg/mL（最終濃度）を添加したときの血漿蛋白結合率はいずれも 99.0%以上であった。

②蛋白結合阻害 (添付資料 4.2.2.6-2)

EPA (200 µg/mL、最終濃度、以下同様) 存在下並びに非存在下で、ヒトのプール血漿に³H-ワルファリン (0.5 µg/mL)、³H-イブプロフェン (15 µg/mL)、³H-ジアゼパム (10 µg/mL)、¹⁴C-フェニトイン (2 µg/mL)、³H-アスピリン (50 µg/mL)、³H-プロプラノロール (0.05 µg/mL)、³H-ジゴキシン (0.01 µg/mL)、¹⁴C-ピオグリタゾン (2 µg/mL)、¹⁴C-カンデサルタン (1 µg/mL) 及び³H-プラバスタチン (0.05 µg/mL) をそれぞれ添加したとき、¹⁴C-フェニトイン、³H-アスピリン、¹⁴C-ピオグリタゾン及び³H-プラバスタチンでは EPA 存在下と非存在下での血漿蛋白非結合型濃度に有意差が認められたが、EPA 非存在下での非結合型濃度に対する EPA 存在下での非結合型濃度は 92.6~128.8%であった。³H-ワルファリン、³H-イブプロフェン、³H-ジアゼパム、³H-プロプラノロール、³H-ジゴキシン及び¹⁴C-カンデサルタンでは有意差は認められなかった。

DHA (200 µg/mL) 存在下並びに非存在下で、同様の検討を行ったとき、¹⁴C-フェニトイン、³H-アスピリン、¹⁴C-ピオグリタゾン、³H-プロプラノロール及び¹⁴C-カンデサルタンでは DHA 存在下と非存在下での血漿蛋白非結合型濃度に有意差が認められたが、DHA 非存在下での非結合型濃度に対する DHA 存在下での非結合型濃度は 107.7~129.5%であった。³H-ワルファリン、³H-イブプロフェン、³H-ジアゼパム、³H-ジゴキシン及び³H-プラバスタチンでは有意差は認められなかった。

2) 血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-3)

ヒトの血液に¹⁴C-EPA 並びに¹⁴C-DHA 20 及び 200 µg/mL (最終濃度) を添加したときの血球移行率はいずれも 0.0%であった。

3) CYP 分子種阻害及び誘導作用

①CYP 阻害 (添付資料 4.3.2-6 (参考資料、*Life Sciences* 79: 2432-40, 2006))

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) と各 CYP 分子種の基質 (CYP1A2: フェナセチン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム) を用いて、各 CYP 分子種での代謝に対する EPA 及び DHA (2~200 µmol/L、最終濃度) の阻害作用が検討された。EPA 及び DHA の CYP2C9 によるジクロフェナク 4-水酸化に対する 50%阻害濃度 (以下、IC₅₀) 値は 4.4 及び 2.9 µmol/L、CYP2C19 による S-メフェニトイン 4-水酸化に対する IC₅₀ 値は 4.4 及び 6.7 µmol/L であり、その他の CYP 分子種に対する EPA 及び DHA の IC₅₀ 値は 30 µmol/L 以上であった。

②CYP 誘導 (添付資料 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)

ヒト初代肝細胞を EPA 並びに DHA 5 µg/mL (最終濃度) を含む培地中で 1 日間及び 2 日間培養後、肝細胞のフェナセチン O-脱エチル化活性 (CYP1A 活性) を指標とし CYP1A に対する EPA 及び DHA の誘導作用が検討された。陽性対照として用いたオメプラゾール 50 µmol/L (最終濃度) を曝露した細胞での CYP1A 活性誘導率を 100%としたとき、陰性対照、EPA 及び DHA を曝露した細胞での CYP1A 活性誘導率は、1 日間培養後で 14.9、14.5

及び 13.3%、■ 日間培養後で 14.2、10.0 及び 9.1%であった。

ヒト初代肝細胞を EPA 並びに DHA 5 µg/mL (最終濃度) を含む培地中で ■ 日間及び ■ 日間培養後、肝細胞のテストステロン 6β-水酸化活性 (CYP3A 活性) を指標とし CYP3A に対する EPA 及び DHA の誘導作用が検討された。陽性対照として用いたリファンピシン 10 µmol/L (最終濃度) を曝露した細胞での CYP3A 活性誘導率を 100%としたとき、陰性対照、EPA 及び DHA を曝露した細胞での CYP3A 活性誘導率は、■ 日間培養後で 5.7、4.8 及び 5.1%、■ 日間培養後で 6.1、5.0 及び 5.5%であった。

4) トランスポーター

①ジゴキシン膜透過阻害 (添付資料 4.2.2.6-1)

P-糖たん白質 (以下、「P-gp」) の基質であるジゴキシンの膜透過に対する EPA-E、DHA-E、EPA 及び DHA の影響が、Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験により検討された。³H-ジゴキシン (■ µmol/L) の排出比 (基底膜から頂端膜への透過係数/頂端膜から基底膜への透過係数) は、溶媒のみ、EPA-E (30 µg/mL)、DHA-E (30 µg/mL)、EPA (30~300 µg/mL)、DHA (30~300 µg/mL) 及びキニジン (■ µmol/L) 存在下で、13.2、10.6、11.1、9.2~11.1、10.4~13.2 及び 1.5 であった。

②エストロン-3-硫酸及びプラバスタチン取り込み阻害 (添付資料 4.2.2.6-3、4.2.2.6-4)

Organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 の基質であるエストロン-3-硫酸 (■ nmol/L) 及びプラバスタチン (■ µmol/L) のヒト遊離肝細胞による取り込みに対する EPA 及び DHA の影響が、それぞれの存在下と非存在下での取り込みクリアランスを比較することにより検討された。EPA 30 及び 300 µg/mL 存在下で ³H-エストロン-3-硫酸の取り込みは 88.9 (存在下/非存在下、以下同様) 及び 57.4%、³H-プラバスタチンの取り込みは 95.7 及び 61.4% となり、DHA 30 及び 300 µg/mL 存在下でエストロン-3-硫酸の取り込みは 99.1 及び 58.3%、プラバスタチンの取り込みは 94.3 及び 42.9%となった。

(2) 健康成人における薬物動態 (CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性に、プラセボ① (オリーブ油 2 g) 及び本剤 2 g を食後単回投与し、2 日間休薬後、プラセボ①及び本剤 2 g/日を 1 日 1 回 14 日間食後反復投与、並びにプラセボ② (オリーブ油 4 g) 及び本剤 4 g を食後単回投与し、2 日間休薬後、プラセボ②及び本剤 4 g/日 (2 g を 1 日 2 回投与、以下同様) を 14 日間食後反復投与したとき、血漿中総 EPA 及び総 DHA の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」)、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は表 2 及び 3 のとおりであった。

表 2 : 本剤 2 又は 4 g を単回及び 14 日間反復投与したときの
血漿中総 EPA 濃度の薬物動態パラメータ

投与群	N	t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
		単回投与後			14 日間反復投与後		
2 g	8	6.0 (4~6)	58.1±18.50	916.0±186.41	6.0 (4~6)	125.4±19.50	2,431.1±349.95
プラセボ①	3	1.0 (0~2)	20.7±2.31	411.3±59.53	1.0 (0~2)	49.7±1.15	982.0±27.50
4 g	7	6.0 (6~24)	70.6±36.72	1,107.0±459.94	6.0 (0~8)	178.1±23.32	3,506.9±564.89
プラセボ②	4	2.0 (0~4)	16.0±4.24	309.0±65.60	1.5 (1~4)	44.8±3.77	853.0±81.67

t_{max} : 中央値 (最小値~最大値)

表 3 : 本剤 2 又は 4 g を単回及び 14 日間反復投与したときの
血漿中総 DHA 濃度の薬物動態パラメータ

投与群	N	t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
		単回投与後			14 日間反復投与後		
2 g	8	6.0 (1~24)	115.0±21.03	2,254.0±347.96	5.0 (2~6)	156.1±28.73	3,081.4±537.10
プラセボ①	3	1.0 (0~1)	89.7±12.22	1,883.0±225.54	2.0 (1~2)	130.3±11.59	2,650.3±195.11
4 g	7	6.0 (0~10)	122.3±28.91	2,223.0±460.17	4.0 (0~6)	173.0±39.39	3,367.7±848.33
プラセボ②	4	1.0 (0~12)	67.3±5.74	1,407.3±108.78	1.5 (1~4)	103.0±10.86	2,103.0±113.01

t_{max} : 中央値 (最小値~最大値)

(3) 対象疾患患者における薬物動態

1) 第Ⅱ相用量設定試験 (TAK-085/CCT-001 試験、添付資料 5.3.5.1-1)

TG が高値の日本人患者に、プラセボ (100 例)、本剤 1 g/日 (100 例)、2 g/日 (99 例) 及び 4 g/日 (97 例)、並びに EPA-E 1,800 mg/日 (100 例) を 12 週間食直後投与したときの血漿中総 EPA 及び血漿中総 DHA 濃度が、投与開始日、投与開始後 4、8、10 及び 12 週間時の本剤投与前に測定された。なお、プラセボ群はオリブ油 2 g を 1 日 2 回、本剤 1 g 群は本剤 1 g を 1 日 1 回、本剤 2 g 群は本剤 2 g を 1 日 1 回、本剤 4 g 群は本剤 2 g を 1 日 2 回、EPA-E 群は、EPA-E 600 mg を 1 日 3 回、いずれの群も食直後投与した (プラセボ群、本剤群及び EPA-E 群の用法・用量は以降の試験で同様)。

投与開始日のプラセボ群、本剤 1 g 群、2 g 群、4 g 群及び EPA-E 群の血漿中総 EPA 濃度は、72.40±44.433、70.46±38.012、65.20±36.574、66.34±49.574 及び 63.00±36.863 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与開始後 4 週時では 68.66±42.158、102.16±41.814、115.20±44.241、173.66±59.971 及び 169.64±54.706 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与開始後 8、10 及び 12 週時の血漿中総 EPA 濃度は、いずれの群も 4 週時とほぼ同様であった。投与開始日のプラセボ群、本剤 1 g 群、2 g 群、4 g 群及び EPA-E 群の血漿中総 DHA 濃度は、171.15±80.450、162.62±56.006、165.62±60.082、162.83±82.838 及び 161.00±56.726 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与開始後 4 週時では 167.61±82.832、184.94±60.121、185.51±58.487、204.65±61.563 及び 145.33±45.924 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与開始後 8、10 及び 12 週時の血漿中総 DHA 濃度は、いずれの群も 4 週時とほぼ同様であった。

2) 第Ⅲ相検証試験 (TAK-085/CCT-002 試験、添付資料 5.3.5.1-2)

TG が高値の日本人患者に、本剤 2 g/日 (205 例) 及び 4 g/日 (210 例)、並びに EPA-E 1,800 mg/日 (195 例) を 12 週間食直後投与したときの血漿中総 EPA 濃度及び総 DHA 濃度が測定さ

れた。

投与開始日の本剤 2 g 群、4 g 群及び EPA-E 群の血漿中総 EPA 濃度は、67.55±43.809、66.03±38.657 及び 68.10±37.662 µg/mL、投与開始後 4 週時では 114.28±43.989、189.33±56.093 及び 188.52±68.799 µg/mL であり、投与開始後 8、10 及び 12 週時の血漿中総 EPA 濃度は、4 週時とほぼ同様であった。

投与開始日の本剤 2 g 群、4 g 群及び EPA-E 群の血漿中総 DHA 濃度は、181.53±76.637、180.19±67.595 及び 178.00±62.940 µg/mL、投与開始後 4 週時では 193.22±64.918、227.30±67.134 及び 158.30±62.018 µg/mL であり、投与開始後 8、10 及び 12 週時の血漿中総 DHA 濃度は、4 週時とほぼ同様であった。

3) 第三相長期投与試験 (TAK-085/OCT-001 試験、添付資料 5.3.5.2-1)

TG が高値の日本人患者に、本剤 2 g/日 (165 例) 及び 4 g/日 (171 例)、並びに EPA-E 1,800 mg/日 (166 例) を 52 週間食直後投与したときの血漿中総 EPA 濃度及び総 DHA 濃度が測定された。

投与開始日の本剤 2 g 群、4 g 群及び EPA-E 群の血漿中総 EPA 濃度は、70.89±40.973、76.05±42.397 及び 71.64±41.179 µg/mL、投与開始後 12 週時では 130.62±57.284、193.12±63.823 及び 184.37±63.824 µg/mL であり、投与開始後 24、36 及び 52 週時の血漿中総 EPA 濃度は、12 週時とほぼ同様であり、投与開始後 52 週時の血漿中総 EPA 濃度は、135.51±50.151、205.06±63.514 及び 193.04±73.092 µg/mL であった。

投与開始日の本剤 2 g 群、4 g 群及び EPA-E 群の血漿中総 DHA 濃度は、182.85±71.624、188.84±77.159 及び 184.30±67.216 µg/mL、投与開始後 12 週時では 207.68±72.826、229.03±66.246 及び 157.51±54.948 µg/mL であり、投与開始後 24、36 及び 52 週時の血漿中総 DHA 濃度は 12 週時とほぼ同様であり、投与開始後 52 週時の血漿中総 DHA 濃度は、210.59±65.198、239.13±60.328 及び 160.09±56.385 µg/mL であった。

(4) 薬物間相互作用

1) シンバスタチン (OMA-104 試験、添付資料 5.3.3.4-1 (参考資料))

外国人健康成人 24 例に、シンバスタチン 80 mg を単独、及び本剤 4 g との併用で 1 日 1 回 14 日間空腹時反復投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 14 日間以上)。シンバスタチン単独投与に対する本剤併用投与の投与 14 日目のシンバスタチンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の調整済み平均値の比 (90%信頼区間) は、0.998 (0.915~1.088) 及び 1.101 (0.973~1.246) であり、シンバスタチンの活性代謝物 β-ヒドロキシシンバスタチンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の調整済み平均値の比は、0.975 (0.820~1.160) 及び 0.935 (0.833~1.050) であった。

2) アトルバスタチン (OMA-105 試験、添付資料 5.3.3.4-2 (参考資料))

外国人健康成人 50 例に、アトルバスタチン 80 mg を単独、及び本剤 4 g との併用で 1 日 1 回 14 日間空腹時反復投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 14 日間)。アトルバスタチン単独投与に対する本剤併用投与の投与 14 日目のアトルバスタチンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の調整済み平均値の比 (90%信頼区間) は、1.027 (0.970~1.086) 及び 1.029 (0.931~1.137)、アトルバスタチンの活性代謝物 2-ヒドロキシアトルバスタチン並びに 4-ヒ

ドロキシアトルバスタチンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比は、1.010 (0.957~1.066) 及び 0.948 (0.851~1.056)、並びに 1.022 (0.956~1.093) 及び 0.976 (0.850~1.119) であった。

3) ロスバスタチン (OMA-106 試験、添付資料 5.3.3.4-3 (参考資料))

外国人健康成人 48 例に、ロスバスタチン 40 mg を単独、及び本剤 4 g との併用で 1 日 1 回 14 日間空腹時反復投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 14 日間)。ロスバスタチン単独投与に対する本剤併用投与の投与 14 日目のロスバスタチンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の調整済み平均値の比 (90%信頼区間) は、1.047 (0.992~1.104) 及び 1.010 (0.938~1.087) であった。

<審査の概要>

(1) 内因性要因が本剤投与時の EPA 及び DHA の薬物動態に及ぼす影響の検討

本申請において、特別な背景を有する患者における薬物動態試験は実施されていないが、申請者は、第Ⅱ相用量設定試験 (CCT-001)、第Ⅲ相検証試験 (CCT-002) 及び第Ⅲ相長期投与試験 (OCT-001) で測定した血漿中総 EPA 濃度及び総 DHA 濃度を、用量群毎に性別、高齢者・非高齢者、腎機能障害の有無、及び肝機能障害に関連する合併症の有無で層別して解析し、内因性要因が本剤投与時の EPA 及び DHA の薬物動態に及ぼす影響を検討し、以下のように説明した。

本剤投与時の血漿中総 EPA 濃度の変化量は、全試験を通して、男性に比べて女性で、非高齢者に比べて高齢者で、腎機能障害無しの患者に比べて腎機能障害有りの患者で大きい傾向がみられ、肝機能障害に関連する合併症の有無では一貫した傾向はみられなかった。血漿中総 DHA 濃度の変化量は、全試験を通して、非高齢者に比べて高齢者で、肝機能障害に関連する合併症無しの患者に比べて有りの患者で小さい傾向がみられたが、性別や腎機能障害の有無による一貫した傾向はみられなかった。本剤投与時の血漿中総 EPA 濃度及び総 DHA 濃度のベースライン (初回投与日の本剤投与前の濃度) からの変化量は、いずれの層でも本剤の投与量に応じた増加がみられた。

機構は、以下のように考える。本剤投与後の血漿中総 EPA 濃度の変化量は、男性に比べて女性で、非高齢者に比べて高齢者で、腎機能障害無しの患者に比べて腎機能障害有りの患者で大きい傾向がみられたが、対照である EPA-E 投与後の血漿中総 EPA 濃度の変化量でも同様の傾向がみられている。また、血漿中総 DHA 濃度のベースラインからの変化量は、非高齢者に比べて高齢者で、肝機能障害に関連する合併症無しの患者に比べて有りの患者で小さい傾向がみられたと申請者は説明しているが、各層でのベースライン時の血漿中総 DHA 濃度の違いやベースラインからの変化量のバラツキが大きいことを踏まえると、性別、年齢、若しくは腎機能障害又は肝機能障害の有無で層別した総 DHA 濃度に一貫した傾向がみられているとまでは考えられない。以上より、患者の性別、年齢、並びに腎機能障害及び肝機能障害の有無が本剤投与時の EPA 及び DHA の薬物動態に及ぼす影響が、临床上問題となる可能性は低いと判断した。

(2) 薬物間相互作用

1) 本剤の CYP 阻害作用について

機構は、ヒト CYP 分子種発現系を用いた検討により、EPA 及び DHA の CYP2C9 によるジ

クロフェナク 4-水酸化に対する IC₅₀ 値は 4.4 及び 2.9 µmol/L、CYP2C19 による S-メフェニトイン 4-水酸化に対する IC₅₀ 値は 4.4 及び 6.7 µmol/L であったことから、本剤との併用により CYP2C9 及び CYP2C19 の基質となる薬物の血漿中濃度が上昇する可能性はないのか、第 I 相試験 (CPH-001)、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験から得られた血漿中 EPA 濃度及び DHA 濃度を踏まえて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CPH-001 試験、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験から得られた本剤 4 g/日を反復投与した際の総 EPA 及び総 DHA の C_{max} は約 660 及び 700 µmol/L であった。この濃度は TG やリン脂質等に構成脂肪酸として含まれる EPA 及び DHA を含む濃度であり、ラット及びイヌに ¹⁴C-EPA-E 及び ¹⁴C-DHA-E を経口投与した検討から、血漿中総 EPA 及び総 DHA の C_{max} 付近では、EPA 及び DHA として血漿中に存在する割合はおおよそ 2~4%程度であり、また、ヒト血漿中での総 EPA 濃度が約 60 µg/mL 時の EPA 濃度は約 0.27 µg/mL、総 DHA 濃度が約 50 µg/mL 時の DHA 濃度は約 0.8 µg/mL と、EPA 及び DHA 濃度はそれぞれ総濃度の約 1.6%より低かったことが報告されていること (Bowen CL et al. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 878: 3125-33, 2010) も考慮すれば、ヒトでの血漿中 EPA 及び DHA 濃度は多く見積もっても 30 µmol/L に満たないと考えられる。¹⁴C-EPA 及び ¹⁴C-DHA の 4% HSA 溶液中でのたん白結合率は 99%以上であり、血漿中にたん白非結合型として存在する EPA 及び DHA 濃度は共におおよそ 0.3 µmol/L 以下と推定され、この濃度は CYP2C9 又は CYP2C19 に対する IC₅₀ 値と比較して十分に低いため、臨床用量での本剤との併用により CYP2C9 及び CYP2C19 の基質となる薬物の血漿中濃度が上昇することはほとんどないと考えられる。

機構は、以下のように考える。ヒト CYP 分子種発現系を用いた検討により、EPA 及び DHA は、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して阻害作用を有することが示されている。しかしながら、血漿中 EPA 及び DHA のたん白非結合型濃度は、CYP2C9 又は CYP2C19 に対する IC₅₀ 値と比較して十分に低いと考えられること、また、ラットに ¹⁴C-EPA-E 及び ¹⁴C-DHA-E を経口投与した検討から、EPA 及び DHA の血漿中から肝臓への移行性は高いことが示されているが、総放射能に占める EPA 及び DHA の割合は、血漿と肝臓で大きく変わらないことも確認できており、肝臓中で CYP2C9 及び CYP2C19 に対する EPA 及び DHA の IC₅₀ 値を大きく超えるような EPA 及び DHA 濃度に到達することは想定されないことから、本剤との併用により CYP2C9 及び CYP2C19 の基質となる薬物の血漿中濃度が上昇することはほとんどないという申請者の説明を了承した。

2) 本剤の P-gp 阻害作用について

機構は、Caco-2 細胞を用いた検討では、EPA-E、DHA-E、EPA 及び DHA は P-gp 輸送速度を低下させることが示されていることから、消化管における吸収過程で P-gp による輸送に関わる薬剤との併用が臨床上問題となる可能性がないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。消化管内容積として 250 mL を用いた場合、本剤 2 g を経口投与した際の消化管内濃度は、一部は EPA 及び DHA として消化管内に存在すると推測されるが、EPA-E 及び DHA-E ともに最高でそれぞれおおよそ 4 mg/mL と推定され、Caco-2 細胞を用いた検討で設定した EPA-E (30 µg/mL) 及び DHA-E (30 µg/mL) 濃度よりも高い濃度となる。しかし、Caco-2 細胞を用いた検討では、EPA-E、DHA-E、EPA 及び DHA のいずれの溶液

においても溶解補助として牛血清アルブミンを添加し、それぞれ水溶液への溶解に比べて溶解度を可能な限り向上させた条件で P-gp 機能に及ぼす影響を検討しており、当該条件における P-gp 機能に対する阻害作用は弱かった。したがって、実際に本剤を患者に投与した場合、消化管内で今回検討した濃度よりも著しく高い濃度になる可能性は低いと考えられ、臨床上問題となる可能性は低いと考える。本剤と P-gp の基質となる薬物との併用時の安全性懸念の有無について、市販後の安全性情報を Pronova BioPharma ASA の Global Safety Database を用いて調査した結果、ジゴキシンとの併用によるジゴキシン中毒が 1 例、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下、「スタチン」）との併用による筋痛が 1 例報告されており、報告頻度は低かった。ジゴキシン中毒が認められた症例は、僧帽弁閉鎖不全症、胃炎、心房細動及び糖尿病を有する 51 歳の女性で、本剤とともにグリメピリド、ワルファリン、スピロラクトン及びヒドロクロチアジドが併用されており、ジゴキシン中毒発現時の血中ジゴキシン濃度は 2.9 ng/mL であった。本症例におけるジゴキシン中毒発現にはスピロラクトンの関与が考えられた。また、P-gp の基質として知られるアトルバスタチンと本剤との薬物間相互作用試験では、アトルバスタチンの反復投与時の薬物動態に本剤が影響を及ぼさないことを確認している。なお、P-gp の基質であり、過量投与による重大な出血事象の発症が問題となるダビガトランエテキシラートとの併用については、「抗凝固薬あるいは抗血小板薬との相互作用」を本剤の重要な特定されたリスクとして挙げることにより、通常的安全性監視計画の中で、抗凝固薬あるいは抗血小板薬との併用時における出血関連事象の発現に留意することによって、適切かつ迅速に安全性対策を講じることができると考える。

機構は、以下のように考える。アトルバスタチンと本剤との薬物間相互作用試験は空腹時投与下で実施されており、本剤が十分に吸収されていない可能性があるが、当該試験における EPA 及び DHA の血漿中濃度は不明であり、当該試験成績からアトルバスタチンと本剤との薬物間相互作用がないと判断することは困難である。しかしながら、Caco-2 細胞を用いて、EPA-E、DHA-E、EPA 及び DHA の溶解限界付近の濃度で検討した *in vitro* 試験成績では P-gp 機能に対する阻害は弱かったことから、想定される消化管内の濃度を踏まえても薬物相互作用が起こる可能性が低いとの申請者の説明は、了承可能である。一方、本剤の出血リスクを踏まえると、抗凝固薬や抗血小板薬との併用時の安全性については、薬物動態学的相互作用とは異なる観点からも注意が必要であり、抗凝固薬や抗血小板薬との併用に際しての注意喚起とともに、製造販売後には出血関連有害事象に注意が必要な薬物との併用時の安全性について、十分な情報収集が必要と考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 1 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験の成績が提出された（薬物動態については、「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

(1) 単回・反復投与試験 (TAK-085/CPH-001 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月
~20 年 月)

本剤を単回及び反復投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用について検討する目的で、健康成人男性 24 例 (各ステップ 12 例: 本薬 8 例、プラセボ 4 例) を対象とした無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。ステップ 1 では、単回投与時 (Day 1) 及び反復投与時 (Day 4~17) に本剤 2 g/日又はプラセボ (オリーブ油、以下同様) が 1 日 1 回食後経口投与され、ステップ 2 では、単回投与時 (Day 1) に本剤 4 g/日又はプラセボが 1 日 1 回、反復投与時 (Day 4~17) に本剤 2 g 又はプラセボが 1 日 2 回食後経口投与された (Day 2 及び 3 は休薬)。

治験薬を投与された 24 例全例が治験を完了した。

有害事象は、単回投与時ではステップ 1 及び 2 の本剤群でそれぞれ 1 例 (ステップ 1: 鼻咽頭炎、ステップ 2: 咽喉頭疼痛) 認められた。反復投与時では、ステップ 1 の本剤群で 5 例 (下痢 2 例、下腹部痛・下痢、皮膚びらん・下痢、赤血球減少各 1 例)、プラセボ群で 1 例 (貧血)、ステップ 2 の本薬群で 5 例 (咽頭炎・頭痛・咳嗽、上気道の炎症、口唇炎、下痢、歯肉炎各 1 例) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、有害事象と判断された赤血球減少 (ステップ 1 本剤群) 以外に有害事象として報告された異常値はなく、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相用量設定試験 (TAK-085/CCT-001 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月
~20 年 月)

本剤の有効性の用量反応関係及び安全性を検討する目的で、TG が高値の患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 50 施設で実施された (計画被験者数: 無作為化例数として各群 82 例、計 410 例)。

8 週間の観察期 (-8 週~0 週) の後、12 週間 (0 週~12 週) の治療期に、プラセボ (オリーブ油)、本剤 1、2 及び 4 g/日、又は EPA-E 1,800 mg/日が経口投与された。本剤 1 及び 2 g は 1 日 1 回、本剤 4 g は 1 回 2 g が 1 日 2 回、EPA-E は 1 回 600 mg が 1 日 3 回、いずれも食直後投与された。なお、EPA-E 群は参照群の位置付けで設定され、非盲検下で治験薬が投与された。

主な組入れ基準は、同意取得時 (-8 週) に年齢 20 歳以上 75 歳未満で、観察期の 3 時点 (-8、-4 及び -2 週) でいずれも、空腹時 TG が 150 mg/dL 以上 750 mg/dL 未満かつ、-4 週と -2 週の 2 時点の値の差が高い方の値の 30%以内であった患者とされた。また、同意取得時 (-8 週) の低比重リポタンパクコレステロール (以下、「LDL-C」) が、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版)」に基づき設定された管理目標値を上回っている患者は除外された。なお、スタチンは、観察期及び治療期に用量の変更、薬剤の追加・変更がない場合併用が可能とされたが、それ以外の高脂血症治療薬は観察期及び治療期に併用禁止とされた。本試験では観察期の -4 及び -2 週時点の TG の平均値及びスタチン投与の有無を考慮した動的割付けが実施された。

無作為化された 506 例のうち、498 例 (プラセボ群 100 例、本剤 1 g 群 100 例、本剤 2 g 群 99 例、本剤 4 g 群 98 例、EPA-E 群 101 例、以下同順) が治療期に移行し治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされた。なお、有効性の主要な解析対象は FAS とされた。中止例は、18 例 (4 例、4 例、4 例、3 例、3 例) であり、主な中止理由は、重篤な有害事象又は有害事象 11 例 (1 例、3 例、3 例、1 例、3 例)

であった。スタチン併用例は、133例（25例、28例、27例、26例、27例）であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時、以下同様）におけるTGのベースラインからの変化率とされ、「ベースラインのTG」は-4、-2及び0週時点の測定値の平均値、「治験薬投与終了時のTG」は10及び12週時点の測定値の平均値（中止被験者では評価可能な最終2時点の測定値の平均値（最終2時点の間隔が2週間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値））と定義された。各群の成績は表4のとおりであり、いずれの本剤群でもプラセボ群との間に有意差が認められた（プラセボ群との対比較の結果：1g群 $p=0.0425$ 、2及び4g群 $p<0.0001$ 、閉検定手順に基づく対比較検定）。

表4：治験薬投与終了時におけるベースラインからのTG変化率及び投与群間差

	プラセボ群 (N=100)	本剤1g群 (N=100)	本剤2g群 (N=99)	本剤4g群 (N=98)	EPA-E群 (N=101)
ベースライン (mg/dL) [平均値 (標準偏差)]	289.1 (102.58)	283.0 (100.61)	284.5 (96.94)	285.0 (101.41)	287.3 (107.71)
治験薬投与終了時 (mg/dL) ^a [平均値 (標準偏差)]	288.2 (119.40)	262.3 (101.67)	240.2 (88.73)	205.9 (84.72)	239.5 (104.50)
変化率 (%) [平均値 (標準偏差)]	0.968 (27.2158)	-5.497 (22.4714)	-12.890 (23.9502)	-25.959 (22.6448)	-14.996 (22.7915)
変化率のプラセボ群との群間差 (%) ^b [調整済み平均値 ^c (両側95%信頼区間)]	—	-6.81 (-13.3838~ -0.2311)	-14.10 (-20.6890~ -7.5044)	-27.14 (-33.7371~ -20.5528)	—

a：本剤1g群1例、本剤2g群1例、EPA-E群1例は、治験薬投与終了時に評価可能なデータが欠測したため、治験薬投与終了時の解析対象から除外

b：本剤群－プラセボ群

c：ベースライン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

また、有効性の副次評価項目について、治験薬投与終了時におけるLDL-C、総コレステロール（以下、「TC」）及び高比重リポタンパクコレステロール（以下、「HDL-C」）のベースライン値及びベースラインからの変化率は表5のとおりであった。

表5：治験薬投与終了時における各脂質パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化率

		プラセボ群 (N=100)	本剤1g群 (N=99)	本剤2g群 (N=98)	本剤4g群 (N=98)	EPA-E群 (N=100)
LDL-C	ベースライン (mg/dL)	114.6 (22.55)	115.1 ^a (23.05)	113.0 ^b (22.42)	115.7 (20.99)	118.0 ^c (23.31)
	変化率 (%)	0.322 (17.7639)	4.033 (17.7629)	1.708 (13.9520)	1.899 (13.5682)	0.371 (13.1296)
TC	ベースライン (mg/dL)	199.8 (23.64)	199.8 ^a (24.71)	198.1 ^b (25.42)	202.1 (24.21)	203.5 ^c (26.16)
	変化率 (%)	1.384 (10.1245)	1.809 (10.0464)	-1.072 (8.2724)	-2.494 (8.4426)	-1.763 (7.6007)
HDL-C	ベースライン (mg/dL)	45.4 (9.83)	45.5 ^a (9.83)	45.7 ^b (9.54)	46.4 (9.48)	46.0 ^c (10.35)
	変化率 (%)	2.153 (12.3604)	2.066 (10.3626)	1.210 (9.0155)	3.717 (10.8871)	2.431 (9.6739)

平均値 (標準偏差)

a：N=100、b：N=99、c：N=101

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 43.0% (43/100 例)、本剤 1 g 群 33.0% (33/100 例)、本剤 2 g 群 43.4% (43/99 例)、本剤 4 g 群 39.8% (39/98 例) 及び EPA-E 群 38.6% (39/101 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象を表 6 に示す。

表 6：いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=100)	本剤 1 g 群 (N=100)	本剤 2 g 群 (N=99)	本剤 4 g 群 (N=98)	EPA-E 群 (N=101)
総発現割合	43.0 (43)	33.0 (33)	43.4 (43)	39.8 (39)	38.6 (39)
鼻咽頭炎	9.0 (9)	10.0 (10)	16.2 (16)	6.1 (6)	9.9 (10)
下痢	1.0 (1)	2.0 (2)	4.0 (4)	6.1 (6)	5.0 (5)
口内炎	0	0	0	3.1 (3)	2.0 (2)
上気道の炎症	2.0 (2)	1.0 (1)	4.0 (4)	1.0 (1)	2.0 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1.0 (1)	0	1.0 (1)	1.0 (1)	4.0 (4)
血中尿酸増加	2.0 (2)	0	0	1.0 (1)	3.0 (3)
咽頭炎	2.0 (2)	0	1.0 (1)	0	3.0 (3)

% (例数)

治験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 1 g 群で 1 例 (第 7 脳神経麻痺)、EPA-E 群で 1 例 (肝障害) 認められ、このうち EPA-E 群の肝障害は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

治験薬の投与中断又は中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.0% (4/100 例)、本剤 1 g 群 3.0% (3/100 例)、本剤 2 g 群 3.0% (3/99 例)、本剤 4 g 群 3.1% (3/98 例) 及び EPA-E 群 5.0% (5/101 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象はなかった。

(3) 第Ⅲ相検証試験 (TAK-085/CCT-002 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

本剤の有効性及び安全性を EPA-E を対照に検討する目的で、生活習慣の改善指導を受けている TG が高値の患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 69 施設で実施された (計画被験者数：無作為化例数として各群 200 例、計 600 例)。

8 週間の観察期 (-8 週 ~ 0 週) の後、12 週間 (0 週 ~ 12 週) の治療期に、本剤 2 及び 4 g/日、又は EPA-E 1,800 mg/日が経口投与された。本剤の各投与群及び EPA-E 群の 1 日投与回数は CCT-001 試験と同様とされた。

主な組入れ基準は、同意取得時 (-8 週) に年齢 20 歳以上 75 歳未満で、CCT-001 試験と同様の TG に関する規定を満たし、同意取得時 (-8 週) に生活習慣の改善指導を受けており、-4 週と -2 週の 2 時点の空腹時 LDL-C 値の差が高い方の値の 25%以内であった患者とされた。また、スタチンを含む高脂血症治療薬の併用の可否に関する規定も CCT-001 試験と同様とされた。本試験ではスタチン投与の有無を層別因子とした割付けが実施された。

無作為化された 611 例のうち、610 例 (本剤 2 g 群 205 例、本剤 4 g 群 210 例、EPA-E 群 195 例、以下同順) が治療期に移行し治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、有効性の主要な解析対象は FAS とされた。中止例は、21 例 (5 例、8 例、8 例) であり、主な中止理由は、重篤な有害事象又は有害事象 18 例 (4 例、7 例、7 例) であった。スタチン併用例は、261 例 (89 例、89 例、83 例) であった。

有効性の主要評価項目は、CCT-001 試験と同様に治験薬投与終了時(治療期終了時又は中止時、以下同様)における TG のベースラインからの変化率とされ、各群の成績は表 7 のとおりであった。主解析において本剤 4 g 群と EPA-E 群を比較した結果、本剤 4 g 群と EPA-E 群の TG 変化率(調整済み平均値)の投与群間差の両側 95%信頼区間の上限は 0%を下回ったことから、EPA-E に対する本剤 4 g の優越性が示されたと判断された。また、副解析において本剤 2 g 群と EPA-E 群を比較した結果、本剤 2 g 群と EPA-E 群の TG 変化率(調整済み平均値)の投与群間差の両側 95%信頼区間の上限は非劣性の許容限界値である 7%を下回ったことから、EPA-E に対する本剤 2 g の非劣性が示されたと解釈された。

表 7：治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率及び投与群間差

	本剤 2 g 群 (N=205)	本剤 4 g 群 (N=210)	EPA-E 群 (N=195)
ベースライン (mg/dL) [平均値 (標準偏差)]	269.0 (77.52)	277.5 (97.29)	271.8 (91.53)
治験薬投与終了時 (mg/dL) ^a [平均値 (標準偏差)]	237.5 (83.99)	208.8 (85.97)	238.1 (99.76)
変化率 (%) [平均値 (標準偏差)]	-10.776 (22.5574)	-22.870 (23.0968)	-11.234 (25.6904)
変化率の EPA-E 群との群間差 (%) ^b [調整済み平均値 ^c (両側 95%信頼区間)]	0.37 (-4.2491~4.9830)	-11.35 (-15.9442~-6.7637)	-

a：本剤 2 g 群 2 例、本剤 4 g 群 2 例、EPA-E 群 1 例は、治験薬投与終了時に評価可能なデータが欠測したため、治験薬投与終了時の解析対象から除外

b：本剤群-EPA-E 群

c：ベースライン 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

また、有効性の副次評価項目について、治験薬投与終了時における LDL-C、TC 及び HDL-C のベースライン値及びベースラインからの変化率は表 8 のとおりであった。

表 8：治験薬投与終了時における各脂質パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化率

		本剤 2 g 群 (N=203)	本剤 4 g 群 (N=208)	EPA-E 群 (N=194)
LDL-C	ベースライン (mg/dL)	127.4 ^a (29.08)	125.7 ^b (28.50)	130.1 ^c (30.54)
	変化率 (%)	-2.103 (14.4463)	-1.077 (16.6696)	-4.246 (13.2912)
TC	ベースライン (mg/dL)	211.9 ^a (31.15)	212.0 ^b (30.17)	215.2 ^c (33.81)
	変化率 (%)	-2.713 (8.3260)	-3.699 (9.6258)	-4.254 (8.8796)
HDL-C	ベースライン (mg/dL)	45.8 ^a (9.94)	45.7 ^b (9.95)	45.6 ^c (10.19)
	変化率 (%)	2.438 (9.2451)	4.312 (11.1646)	1.635 (9.4250)

平均値 (標準偏差)

a：N=205、b：N=210、c：N=195

安全性について、有害事象発現割合は、本剤 2 g 群 42.9% (88/205 例)、本剤 4 g 群 36.2% (76/210 例) 及び EPA-E 群 42.6% (83/195 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有

害事象を表9に示す。

表9：いずれかの群で発現割合が3%以上であった有害事象

	本剤2g群 (N=205)	本剤4g群 (N=210)	EPA-E群 (N=195)
総発現割合	42.9 (88)	36.2 (76)	42.6 (83)
鼻咽頭炎	10.7 (22)	4.3 (9)	10.3 (20)
上気道の炎症	2.4 (5)	4.8 (10)	4.1 (8)
下痢	3.4 (7)	4.3 (9)	2.6 (5)
咽頭炎	1.5 (3)	1.9 (4)	4.1 (8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.0 (4)	1.0 (2)	3.1 (6)

% (例数)

治験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤2g群で1例(骨髄線維症)、本剤4g群で4例(尿路結石・腎細胞癌、挫傷、第7脳神経麻痺、前立腺癌)、EPA-E群で2例(糖尿病、脳梗塞)認められ、本剤2g群の骨髄線維症を除き治験薬との因果関係が否定された。骨髄線維症が認められた症例の転帰は未回復であった。

治験薬の投与中断又は中止に至った有害事象の発現割合は、本剤2g群2.4%(5/205例)、本剤4g群3.8%(8/210例)及びEPA-E群4.6%(9/195例)であり、いずれかの群で2例以上認められた有害事象は下痢(1例、1例、2例)及び第7脳神経麻痺(0例、2例、0例)であった。

(4) 第Ⅲ相長期投与試験 (TAK-085/OCT-001 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、生活習慣の改善指導を受けているTGが高値の患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、国内50施設で実施された(計画被験者数：無作為化例数として各群165例、計495例)。

4週間(-4週～0週)の観察期の後、52週間(0週～52週)の治療期に、本剤2及び4g/日、又はEPA-E 1,800mg/日が経口投与された。本剤の各投与群及びEPA-E群の1日投与回数はCCT-001試験と同様とされた。各群の用量は、原則として52週時点まで変更しないこととされた。

主な組入れ基準は、同意取得時(-4週)に年齢20歳以上75歳未満で、生活習慣の改善指導を受けており、観察期の2時点(-4及び-2週)でいずれも、空腹時TGが150mg/dL以上750mg/dL未満かつ、-4週と-2週の2時点の空腹時LDL-C値の差が高い方の値の25%以内であった患者とされた。なお、観察期の4週間以上前から投与されているEPA-E製剤以外の高脂血症治療薬は併用可能とされたが、用量の変更、薬剤の追加・変更は、治験責任医師又は治験分担医師が安全性の問題から必要と判断した場合を除き禁止とされた。本試験ではスタチン投与の有無を層別因子とした割付けが実施された。

無作為化された503例(本剤2g群165例、本剤4g群171例、EPA-E群167例、以下同順)に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び有効性の解析対象であるFASとされた。中止例は、43例(8例、14例、21例)であり、主な中止理由は、重篤な有害事象/有害事象23例(4例、9例、10例)であった。スタチン併用例は、195例(64例、66例、65例)であった。

有効性について、治験薬投与終了時におけるTGのベースラインからの変化率及び投与群間差

は、表 10 のとおりであった。

表 10：治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率及び投与群間差

	本剤 2 g 群	本剤 4 g 群	EPA-E 群
ベースライン (mg/dL) ^a [平均値 (標準偏差)]	254.7 (97.80) (N=164)	270.0 (101.19) (N=169)	264.2 (111.62) (N=167)
治験薬投与終了時 (mg/dL) ^b [平均値 (標準偏差)]	204.9 (81.21) (N=165)	187.5 (73.61) (N=170)	219.0 (102.99) (N=167)
変化率 (%) [平均値 (標準偏差)]	-13.944 (30.3409) (N=164)	-25.517 (28.1402) (N=168)	-12.046 (40.2695) (N=167)
変化率の EPA-E 群との群間差 (%) ^c [平均値 (両側 95%信頼区間)]	-1.8983 (-9.6183~5.8217)	-13.4711 (-20.9342~-6.0079)	-

a：0 週時の測定値

b：評価可能な最終 1 時点の測定値

c：本剤群-EPA-E 群

また、治験薬投与終了時における LDL-C、TC 及び HDL-C のベースライン値及びベースラインからの変化率は表 11 のとおりであった。

表 11：治験薬投与終了時における各脂質パラメータのベースライン値及びベースラインからの変化率

		本剤 2 g 群 (N=165)	本剤 4 g 群 (N=170)	EPA-E 群 (N=167)
LDL-C	ベースライン (mg/dL) ^a	133.2 (29.85)	129.0 ^b (30.26)	129.3 (33.00)
	変化率 (%)	-0.421 (17.3060)	2.379 (20.4698)	-1.486 (16.7901)
TC	ベースライン (mg/dL) ^a	216.2 (31.08)	217.8 ^b (33.12)	213.2 (35.88)
	変化率 (%)	-2.046 (10.8538)	-3.023 (11.2168)	-3.127 (10.8764)
HDL-C	ベースライン (mg/dL) ^a	46.3 (9.73)	47.7 ^b (10.77)	45.7 (9.48)
	変化率 (%)	6.766 (15.1580)	7.031 (15.8925)	4.692 (14.3835)

平均値 (標準偏差)

a：0 週時の測定値、b：N=171

安全性について、有害事象発現割合は、本剤 2 g 群 83.6% (138/165 例)、本剤 4 g 群 86.0% (147/171 例)、EPA-E 群 89.2% (149/167 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 12 に示す。

表 12：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	本剤 2 g 群 (N=165)	本剤 4 g 群 (N=171)	EPA-E 群 (N=167)
総発現割合	83.6 (138)	86.0 (147)	89.2 (149)
鼻咽頭炎	34.5 (57)	25.1 (43)	25.1 (42)
上気道の炎症	7.3 (12)	11.1 (19)	8.4 (14)
咽頭炎	8.5 (14)	8.8 (15)	9.0 (15)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7.9 (13)	4.1 (7)	10.8 (18)
背部痛	4.2 (7)	4.7 (8)	7.2 (12)
下痢	4.8 (8)	5.3 (9)	5.4 (9)
気管支炎	5.5 (9)	4.1 (7)	5.4 (9)
肝機能検査異常	6.1 (10)	4.1 (7)	3.6 (6)
糖尿病	1.8 (3)	5.3 (9)	5.4 (9)
季節性アレルギー	3.6 (6)	3.5 (6)	5.4 (9)
齲歯	1.2 (2)	5.3 (9)	1.8 (3)

% (例数)

治験期間中、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2 g 群で 5 例（扁桃周囲膿瘍、大腸癌、脱水・神経原性ショック、睡眠時無呼吸症候群、心房細動）、本剤 4 g 群で 10 例（乳癌、脳梗塞、前立腺癌、ウイルス性胃腸炎、十二指腸潰瘍、白内障、鎖骨骨折、くも膜下出血、胆石症、頸髄症）、EPA-E 群で 7 例（子宮頸部癌、狭心症、肺炎、自律神経失調、統合失調症、冠動脈狭窄、単径ヘルニア）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中断又は中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 2 g 群 5.5% (9/165 例)、本剤 4 g 群 9.9% (17/171 例) 及び EPA-E 群 9.6% (16/167 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は肝機能異常 (1 例、1 例、3 例)、インフルエンザ (0 例、2 例、0 例) であった。

< 審査の概要 >

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、脂質異常症の治療における本剤の臨床的位置付けについて、類薬である EPA-E 製剤との使い分け、並びにスタチン及び他の治療薬との併用や使い分けを含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外のコホート研究のメタアナリシスや薬剤介入研究の成績から、TG 低下による虚血性心疾患イベントの抑制効果が確認されている (Hokanson JE et al. *J Cardiovasc Risk* 3: 213-9, 1996、Iso H et al. *Am J Epidemiol* 153: 490-9, 2001、Yokoyama M et al. *Lancet* 369: 1090-8, 2007)。TG は虚血性心疾患の独立したリスクファクターであり、TG が高値を示す患者に対する薬物治療に関して、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版)」(以下、「ガイドライン」) には「高リスクの脂質異常症においては、イコサペント酸エチル (EPA-E) の投与を考慮することは妥当である」と記載されている。本剤は、第Ⅲ相検証試験 (CCT-002) において、2 g/日 (分 1) により EPA-E 製剤 1,800 mg/日 (分 3) と同程度の TG 低下作用を示し、4 g/日 (分 2) により EPA-E 製剤 1,800 mg/日 (分 3) を有意に上回る TG 低下作用を示した。本剤の 2 及び 4 g/日は EPA-E 製剤の通常用量 (1,800 mg/日) と同程度又は上回る TG 低下作用を有しており、ガイドラインで EPA-E 製剤の使用が推奨されている高リスクの脂質異常症患者に対して、使用が推奨される薬剤であると考えられる。また、第Ⅱ相用量設定試験 (CCT-001)、CCT-002 試験及び第Ⅲ相長期投与試験 (OCT-001) において、本剤は EPA-E 製剤と同様に高い安全性プ

ロファイルを有することが確認された。以上より、EPA-E 製剤と同程度又は上回る TG 低下作用を持ち、同程度の安全性を持つ本剤は、既存の EPA-E 製剤に加えて脂質異常症の薬物治療の選択肢を増やし、臨床的に有用な薬剤であると考ええる。

スタチンや他の治療薬との併用や使い分けについては、以下のように考える。スタチンは強力に TC や LDL-C を低下させるものの、TG 高値に対しては必ずしも十分な TG 低下作用が得られていないことから、TG 高値の脂質異常症に対してはスタチン以外の薬物治療選択肢が必要となる。TG 低下を目的として使用される既承認薬としてフィブラート系薬剤やニコチン酸誘導体があるが、フィブラートは TG 低下作用が強いものの、腎機能障害を有する患者に使用すると横紋筋融解症を起こしやすく、当該患者ではスタチンとの併用は原則禁忌とされている。また、スルホニル尿素系血糖降下薬の血糖降下作用を増強し低血糖症状が現れるとの報告があることから、糖尿病を合併する患者にフィブラートを投与する際には注意が必要である。ニコチン酸誘導体は、末梢血管拡張に伴う皮膚紅潮や皮膚の癢痒感の副作用があり、インスリン抵抗性を悪化させる可能性があることから糖尿病患者では注意して投与する必要がある。一方で、本剤では、フィブラートやニコチン酸誘導体のような安全性上の懸念は認められていない。本剤とスタチンとの併用については、CCT-001 試験及び CCT-002 試験での治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率について、スタチン併用の有無で層別し部分集団解析を行った結果、併用有の層と併用無の層の TG 低下率はいずれの投与量においても概ね同程度であった（「(2) 2) TG 低下作用について」の項参照）。また、CCT-001 試験及び CCT-002 試験の併合解析では、スタチン併用の有無別で有害事象の発現率に大きな違いはなく、本剤とスタチンとの併用に起因すると考えられる有害事象は特にみられなかった。以上のことから、本剤は単独投与において高い安全性プロファイルを持ち、他の脂質異常症治療薬では注意を要する特定の集団に対しても安全に使用できると考える。また、スタチン等を併用する際に特段の注意を要せず、安全に効果的に併用できる薬剤である。よって、有効性及び安全性の両面から、本剤は脂質異常症治療薬の選択肢の 1 つとして使いやすい薬剤であると考ええる。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように考える。本剤は有効成分の組成に鑑み、既承認の EPA-E 製剤と本質的に同等の位置付けの薬剤であることを前提として開発が行われてきた。申請者は、本剤の TG 低下作用に着目して、本剤の臨床的意義について説明しているが、薬剤による治療介入により、TG 値のみを低下させることにより臨床的ベネフィットが得られるか否かは現時点では不明であり、高 TG 血症に対する新規の治療薬として本剤を臨床現場に提供する場合には、真のエンドポイントである心血管イベントに対する本剤の抑制効果を検証する必要があると考える。しかしながら、EPA-E 製剤が既に本邦の臨床現場に提供されている状況であり、本剤が有効成分として EPA-E を含む組成であること、EPA-E 製剤の実臨床における投与対象の多くは TG が高値の患者であるという実態があることを踏まえると、本剤の TG 低下作用が EPA-E 製剤と同等であることを臨床試験において示すことにより、EPA-E 製剤と同じ臨床的位置付けで臨床現場に提供することが可能であると判断した。ただし、上述のとおり、TG 値のみ低下させることの臨床的意義は不明であることを考慮すると、EPA-E 製剤 1,800 mg と比較した TG 低下率の優越性を以て、EPA-E 製剤を上回る有効性があると主張するのは適切ではない（「(2) 2) TG 低下作用について」の項参照）。

本剤と他の脂質異常症に対する治療薬との使い分けについては、本剤とフィブラートやニコチ

ン酸誘導体とを直接比較した臨床試験は実施されていないことから、有効性及び安全性の比較は困難であるが、申請者が述べたフィブラートやニコチン酸誘導体の安全性の懸念は本剤では認められていないと考える。また、本剤の臨床試験の結果（「(2) 本剤の有効性について」の項参照）から、LDL-C の低下を目的として使用されるスタチンとは、EPA-E 製剤と同様に、併用して投与することも可能な薬剤との位置付けと考えられる。

しかしながら、本剤投与による LDL-C への影響については慎重に判断する必要がある（「(2) 3) LDL-C への影響について」の項参照）。

以上より、本剤による LDL-C への影響も踏まえ、本剤のリスク・ベネフィットバランスが EPA-E 製剤と大きく異ならないと判断できた場合は、本剤は EPA-E 製剤と同様の臨床的位置付けで臨床現場に提供することが適切であり、TG が高値の患者に対する高脂血症治療薬の選択肢の 1 つに加えることは可能であると判断した。

(2) 本剤の有効性について

1) 対照薬と主要評価項目の妥当性について

申請者は、検証試験の対照薬として EPA-E 製剤を選択し、主要評価項目に TG 変化率を設定したことの妥当性について以下のように説明した。EPA-E 製剤は、本剤の有効成分でもある EPA-E を含み、作用機序が同じで現在高脂血症治療薬として国内で汎用されており、ガイドラインで TG 低下作用を有するとされていることから、対照薬として妥当であると考えた。高 TG 血症は、ガイドラインにおいて冠動脈心疾患の危険因子であると記載されており、薬物療法の評価指標の 1 つとして TG を測定することが推奨されている。さらに、TG は高脂血症の診断基準の 1 つでもあり、高脂血症の効能・効果を有する EPA-E 製剤もガイドライン上では TG 低下を目的として使用される薬剤として位置付けられていることから、TG 変化率を有効性の主要評価項目として設定した。なお、本剤の有効性を評価する上で、各脂質パラメータへの影響を総合的に評価することも必要であると考え、TG 以外の脂質パラメータ (LDL-C、TC、HDL-C、non-HDL-C 等) の推移を副次評価項目又はその他の評価項目とした。

機構は、以下のように考える。本剤は、既承認の EPA-E 製剤と本質的に同等の位置付けの薬剤であることを示すという方針により開発されていることから、EPA-E 製剤を対照薬としたことは適切である。また、対照とされた EPA-E 製剤はガイドラインにおいて TG 低下を目的として使用される薬剤と位置付けられ、実臨床における投与対象の多くは TG が高値の患者であることを踏まえると、CCT-002 試験における有効性の主要な指標として TG 変化率を用いることは可能と考える。ただし、上記 (1) で述べたように現時点で薬剤により TG 値のみを低下させることで臨床的なベネフィットが得られるか否かは明らかでないことから、本剤の有効性については、副次評価項目及びその他の評価項目として設定された TG 以外の他の脂質パラメータの推移も、EPA-E 製剤と比較して、総合的に評価することが適切である。

2) TG 低下作用について

申請者は、本剤の TG 低下作用について、以下のように説明した。

用量設定試験として実施した CCT-001 試験において認められた、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、プラセボ群で 0.968% (平均値、以下同様)、本剤 1g 群

で-5.497%、本剤 2 g 群で-12.890%、本剤 4 g 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。なお、参照群である EPA-E 群の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、-14.996%であった。CCT-001 試験の結果、本剤 4 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群より大きく、本剤 2 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群と同程度であると推定されたことから、高 TG 血症患者に対する本剤の臨床用量は 2 g/日又は 4 g/日と判断し、検証試験では本剤 2 g/日及び 4 g/日を EPA-E 製剤 1,800 mg/日と比較することとした。

検証試験として実施した CCT-002 試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率について、本剤 4 g 群の EPA-E 群に対する優越性、及び本剤 2 g 群の EPA-E 群に対する非劣性を検討することとした。非劣性の検討にあたり、CCT-001 試験で得られた治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率に関する EPA-E 群とプラセボ群の群間差の点推定値 (-16.0%) とその両側 95% 信頼区間の上限 (-9.0%) を踏まえて、群間差の絶対値の 1/2 である 8% 及び両側 95% 信頼区間の上限の絶対値である 9.0% を下回る値である「7%」を EPA-E 群に対する非劣性の許容限界値として設定した。CCT-002 試験の結果、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率は、本剤 2 g 群で-10.776%、本剤 4 g 群で-22.870%、EPA-E 群で-11.234%、本剤 4 g 群と EPA-E 群の TG 変化率 (調整済み平均値) の投与群間差は-11.35% (両側 95% 信頼区間: -15.9442% ~ -6.7637%)、本剤 2 g 群と EPA-E 群の TG 変化率 (調整済み平均値) の投与群間差は 0.37% (両側 95% 信頼区間: -4.2491% ~ 4.9830%) であり、EPA-E 製剤 1,800 mg/日投与に対する本剤 4 g/日投与の優越性に加え、EPA-E 製剤 1,800 mg/日に対する本剤 2 g 群の非劣性が示された (表 7 参照)。

長期投与試験とした実施した OCT-001 試験では、治療薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率は、CCT-002 試験と同程度であり、本剤を投与したいずれの群でも、投与 4 週後から TG の低下がみられ、4 週以降 TG は一定の値で推移し、52 週まで持続した。

また、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験におけるスタチン併用の有無で層別した各部分集団の TG 変化率は、表 13 のとおりであり、スタチン併用及び非併用のいずれの層においても、本剤の投与量に応じた TG 低下作用がみられ、各投与群における TG 低下作用はスタチン併用の層と非併用の層で概ね同程度であった。

表 13 : CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 の治験薬投与終了時における
TG のベースライン値及びベースラインからの変化率

			全体	スタチン併用	スタチン非併用	
CCT-001	プラセボ群	ベースライン (mg/dL)	289.1±102.58 (n=100)	295.4±97.32 (n=25)	287.0±104.83 (n=75)	
		変化率 (%)	0.968±27.2158 (n=100)	-7.178±26.8483 (n=25)	3.684±26.9678 (n=75)	
	本剤 1 g 群	ベースライン (mg/dL)	283.0±100.61 (n=100)	255.5±85.08 (n=28)	293.7±104.63 (n=72)	
		変化率 (%)	-5.497±22.4714 (n=99)	-7.705±21.8876 (n=28)	-4.627±22.7914 (n=71)	
	本剤 2 g 群	ベースライン (mg/dL)	284.5±96.94 (n=99)	257.7±81.08 (n=27)	294.6±100.93 (n=72)	
		変化率 (%)	-12.890±23.9502 (n=98)	-10.723±19.8056 (n=27)	-13.714±25.4296 (n=71)	
	本剤 4 g 群	ベースライン (mg/dL)	285.0±101.41 (n=98)	256.9±101.79 (n=26)	295.1±100.05 (n=72)	
		変化率 (%)	-25.959±22.6448 (n=98)	-28.329±15.1707 (n=26)	-25.104±24.8341 (n=72)	
	EPA-E 群	ベースライン (mg/dL)	287.3±107.71 (n=101)	262.5±86.38 (n=27)	296.4±113.68 (n=74)	
		変化率 (%)	-14.996±22.7915 (n=100)	-15.038±17.3477 (n=26)	-14.982±24.5234 (n=74)	
	CCT-002	本剤 2 g 群	ベースライン (mg/dL)	269.0±77.52 (n=205)	260.2±71.71 (n=89)	275.7±81.37 (n=116)
			変化率 (%)	-10.776±22.5574 (n=203)	-10.289±26.4429 (n=88)	-11.150±19.1749 (n=115)
本剤 4 g 群		ベースライン (mg/dL)	277.5±97.29 (n=210)	262.5±102.96 (n=89)	288.5±91.78 (n=121)	
		変化率 (%)	-22.870±23.0968 (n=208)	-23.371±20.9688 (n=88)	-22.502±24.6207 (n=120)	
EPA-E 群		ベースライン (mg/dL)	271.8±91.53 (n=195)	254.6±69.87 (n=83)	284.6±103.19 (n=112)	
		変化率 (%)	-11.234±25.6904 (n=194)	-14.414±23.5757 (n=82)	-8.907±27.0006 (n=112)	
OCT-001	本剤 2 g	ベースライン (mg/dL)	254.7±97.80 (n=164)	238.0±86.97 (n=63)	265.1±103.04 (n=101)	
		変化率 (%)	-13.944±30.3409 (n=164)	-12.135±31.9031 (n=63)	-15.073±29.4302 (n=101)	
	本剤 4 g	ベースライン (mg/dL)	270.0±101.19 (n=169)	256.8±108.77 (n=65)	278.2±95.78 (n=104)	
		変化率 (%)	-25.517±28.1402 (n=168)	-23.304±30.4047 (n=65)	-26.913±26.6714 (n=103)	
	EPA-E 群	ベースライン (mg/dL)	264.2±111.62 (n=167)	242.6±90.50 (n=65)	278.0±121.62 (n=102)	
		変化率 (%)	-12.046±40.2695 (n=167)	-14.314±32.4839 (n=65)	-10.601±44.6228 (n=102)	

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。CCT-001 試験において、TG 低下作用に関する本剤の各用量のプラセボに対する優越性を確認した上で、EPA-E 製剤 1,800 mg と同程度の TG 低下作用を示すと推測された本剤 2 g/日と、本剤 2 g/日より高い TG 低下作用を示すと推測された本剤 4 g/

日を CCT-002 試験における本剤の検討用量として申請者が選択したことは妥当と考える。

また、CCT-002 試験を実施するにあたり、CCT-001 試験の EPA-E 群及びプラセボ群の成績を参考に設定した EPA-E 製剤 1,800 mg に対する非劣性マージンは妥当と考えられること、CCT-002 試験で主要評価項目とされた TG 変化率において本剤 2 g 群の EPA-E 群に対する非劣性が検証されたことから、本剤 2 g/日では EPA-E 製剤の通常用量 (1,800 mg/日) と同程度の TG 低下作用が期待できると考える。一方、本剤 4 g 群の TG 変化率において EPA-E 群に対し優越性が示されたことに基づき、申請者が本剤は「EPA-E 製剤と同程度又は上回る TG 低下作用」を持つと主張している（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）ことについては、本剤の国内臨床試験では EPA-E 製剤の既承認最高用量と比較しておらず、当該成績では、EPA-E 製剤を上回る TG 低下作用が示されたとは言えないと考える。しかしながら、EPA-E 製剤が 1,800 mg/日よりも高用量 (2,700 mg/日) まで承認されており、TG が高値の患者では増量可能であることを考慮すると、安全性に問題がなければ、本剤 2 g/日よりも TG 低下作用が大きい本剤 4 g/日を臨床現場に提供することは可能と考える。また、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験において、本剤の TG 低下作用はスタチンの併用の有無で大きく異ならなかったと判断されることから、臨床現場での使用に際し、スタチン併用時にも本剤の TG 低下作用は損なわれないと考える。

3) LDL-C への影響について

申請者は、本剤が LDL-C へ与える影響について、以下のように説明した。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の各投与群の LDL-C 変化率及びスタチン併用の有無で層別した各部分集団の LDL-C 変化率は、表 14 のとおりであった。

表 14 : CCT-001 試験及び CCT-002 試験の治験薬投与終了時における
LDL-C のベースライン値及びベースラインからの変化率

			全体	スタチン併用	スタチン非併用	
CCT-001	プラセボ群	ベースライン (mg/dL)	114.6±22.55 (n=100)	111.9±21.80 (n=25)	115.5±22.86 (n=75)	
		変化率 (%)	0.322±17.7639 (n=100)	0.577±21.0736 (n=25)	0.237±16.6763 (n=75)	
	本剤 1 g 群	ベースライン (mg/dL)	115.1±23.05 (n=100)	105.9±17.52 (n=28)	118.6±24.04 (n=72)	
		変化率 (%)	4.033±17.7629 (n=99)	1.918±14.4148 (n=28)	4.867±18.9496 (n=71)	
	本剤 2 g 群	ベースライン (mg/dL)	113.0±22.42 (n=99)	102.9±24.59 (n=27)	116.7±20.48 (n=72)	
		変化率 (%)	1.708±13.9520 (n=98)	0.608±17.2711 (n=27)	2.126±12.5819 (n=71)	
	本剤 4 g 群	ベースライン (mg/dL)	115.7±20.99 (n=98)	109.1±20.69 (n=26)	118.1±20.73 (n=72)	
		変化率 (%)	1.899±13.5682 (n=98)	-5.329±12.6893 (n=26)	4.509±12.9913 (n=72)	
	EPA-E 群	ベースライン (mg/dL)	118.0±23.31 (n=101)	111.6±25.57 (n=27)	120.4±22.16 (n=74)	
		変化率 (%)	0.371±13.1296 (n=100)	-2.935±13.9665 (n=26)	1.533±12.7169 (n=74)	
	CCT-002	本剤 2 g 群	ベースライン (mg/dL)	127.4±29.08 (n=205)	117.6±22.74 (n=89)	134.8±31.22 (n=116)
			変化率 (%)	-2.103±14.4463 (n=203)	-4.728±13.0008 (n=88)	-0.093±15.2121 (n=115)
本剤 4 g 群		ベースライン (mg/dL)	125.7±28.50 (n=210)	117.2±30.00 (n=89)	132.0±25.72 (n=121)	
		変化率 (%)	-1.077±16.6696 (n=208)	-4.370±14.6636 (n=88)	1.337±17.6712 (n=120)	
EPA-E 群		ベースライン (mg/dL)	130.1±30.54 (n=195)	120.2±28.56 (n=83)	137.4±30.02 (n=112)	
		変化率 (%)	-4.246±13.2912 (n=194)	-6.546±13.7786 (n=82)	-2.562±12.7220 (n=112)	

平均値±標準偏差

CCT-001試験では、いずれの本剤群でも治験薬投与終了時の値がベースラインの値を上回り、その変化率はプラセボ群と比べわずかに大きかったが、変動の程度に用量依存性はみられなかった。スタチン併用の有無で層別した各部分集団間でもLDL-C変化率は大きく異ならず、本剤の投与量に応じたLDL-Cの変化はみられなかった。

CCT-002試験では、いずれの本剤群でも治験薬投与終了時の値がベースラインの値を下回り、スタチン併用の有無で層別した各部分集団間でLDL-C変化率は大きく異ならず、本剤の投与量に応じたLDL-Cの変化はみられなかった。

OCT-001試験では、投与0、4及び52週目のLDL-Cの平均値は、それぞれ本剤2 g群で133.2、129.5及び130.1 mg/dL、本剤4 g群で129.0、124.3及び130.8 mg/dL、EPA-E群で129.3、124.2及び126.6 mg/dLであった。また、治験薬投与終了時におけるベースラインからのLDL-C変化率は、本剤2 g群で-0.421%、本剤4 g群で2.379%、EPA-E群で-1.486%であり、本剤2 g群ではベースラインの値を下回っていたが、本剤4 g群ではベースラインの値を上回った。LDL-Cの推移につ

いて、ベースラインのスタチン併用の有無で層別した各部分集団の結果は図1及び2のとおりであった。治験薬投与終了時におけるベースラインからのLDL-C変化率は、スタチン併用の層で、本剤2g群-5.381%、本剤4g群-1.651%、EPA-E群-3.229%、スタチン非併用の層で、本剤2g群2.722%、本剤4g群4.937%、EPA-E群-0.376%であり、スタチン併用の有無で層別した各部分集団間でLDL-C変化率は大きく異ならず、本剤の投与量に応じたLDL-Cの変化はみられなかった。

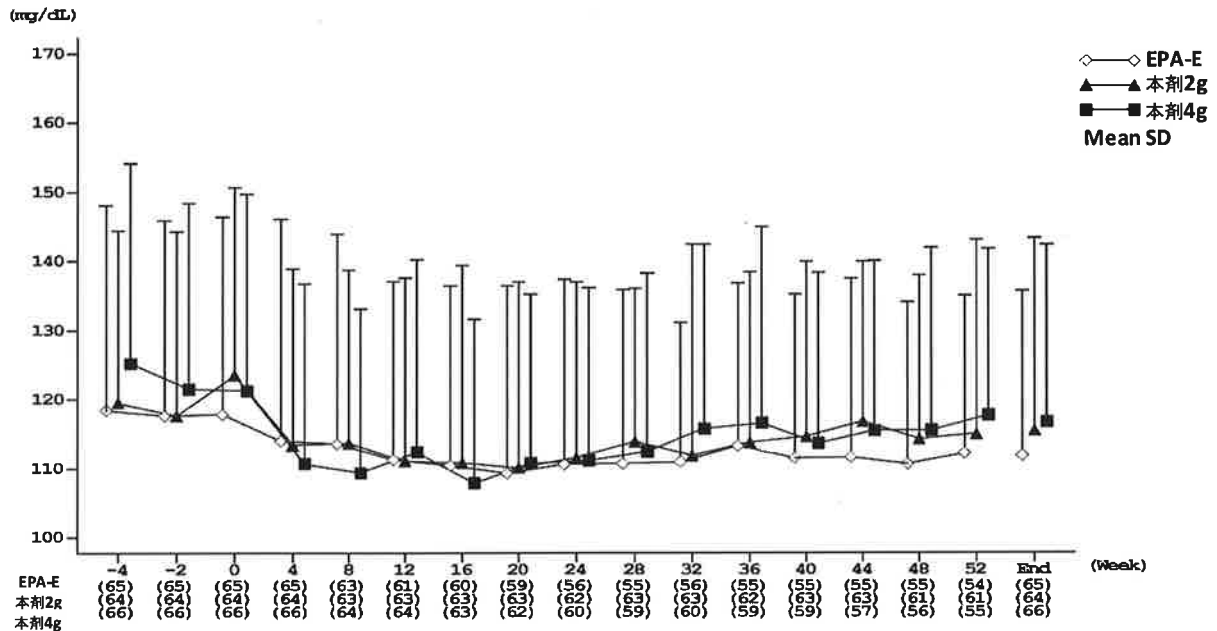


図1：OCT-001試験におけるLDL-Cの経時推移（スタチン併用の層）

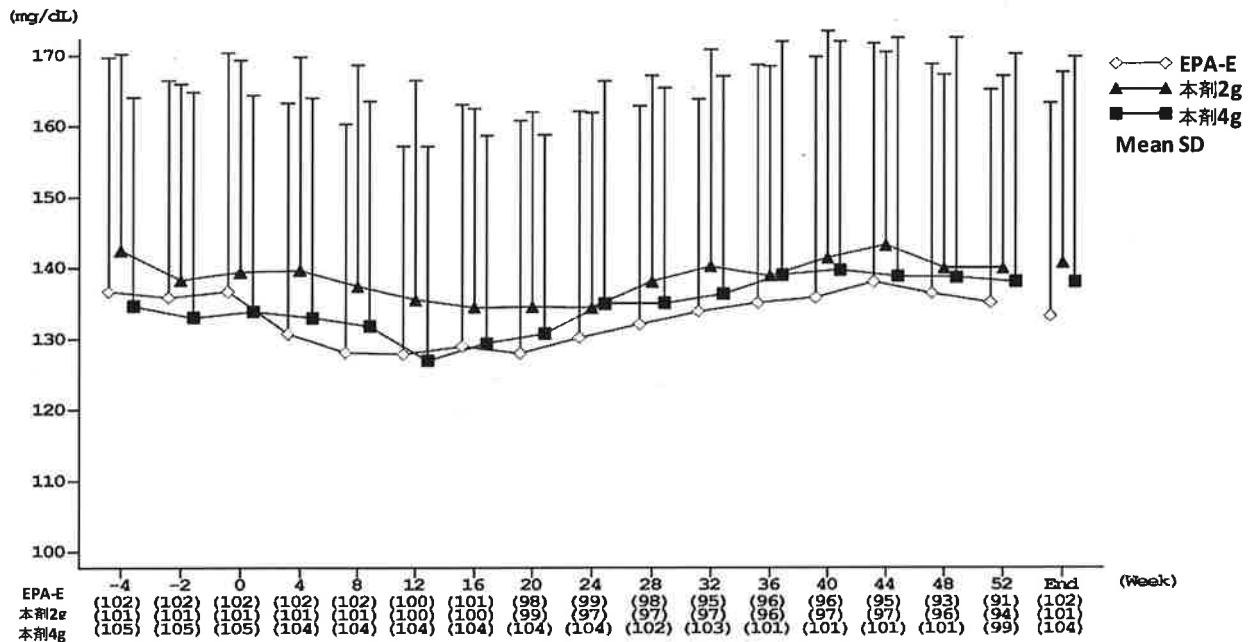


図2：OCT-001試験におけるLDL-Cの経時推移（スタチン非併用の層）

機構は、CCT-002試験の本剤4g群のスタチン非併用の層において、投与終了時におけるベースラインからのLDL-C値の変化率の平均値が正の値となっていること、OCT-001試験において、本剤投与群でLDL-C値の経時的な増加傾向が示唆されていることから、本剤が長期間投与された場合にLDL-C値の上昇が安全上問題となる懸念はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-002 試験における本剤 4 g 群のスタチン非併用の層では、投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率の算術平均値が正の値となっているが、LDL-C は 4 週目で一旦上昇するもののその後低下し続けており、本剤投与以降に継続的に上昇する推移ではなかった。

また、OCT-001 試験における本剤 4 g 群のスタチン非併用の層では、投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率の平均値が正の値となっており、LDL-C は 12 週目まで低下した後に上昇に転じているものの、40 週目から再び低下しており、本剤投与以降に継続的に上昇する推移ではなかった。また、本剤 2 g 群のスタチン非併用の層の推移も同様で、LDL-C は 16 週目まで低下した後に上昇に転じているものの、44 週目から再び低下しており、本剤投与以降に継続的に上昇する推移ではないと判断した。

以上の結果より、本剤投与後に一時的にみられている LDL-C 上昇の原因は不明であるものの、CCT-002 試験及び OCT-001 試験における本剤 4 g 群のスタチン非併用の層並びに OCT-001 試験における本剤 2 g 群のスタチン非併用の層において、本剤投与と連動して LDL-C が継続的に上昇する傾向はみられなかった。また、本剤の長期投与時においても 40 週目以降では LDL-C は低下傾向にあることから、スタチン非併用の患者で本剤が 1 年を超えて長期間投与された場合に、LDL-C がさらに上昇し続けることはなく、安全上問題となる懸念はないと考える。

機構は、本剤の臨床試験において、LDL-C 上昇に対するスタチン等の脂質異常症治療薬による新規治療介入、及びスタチン投与量の増量が認められた症例の患者背景を踏まえ、LDL-C の上昇リスクとなる特定の背景因子はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験の統合データにおいて、LDL-C 上昇の臨床検査値異常変動により有害事象として「低比重リポ蛋白増加」が報告された被験者数は、本剤 2 g 群で 3/469 例 (0.6%)、本剤 4 g 群で 4/479 例 (0.8%)、EPA-E 群で 3/463 例 (0.6%) であった。CCT-002 試験の本剤 4 g 群の 1 例でみられた事象を除いて程度は全て軽度であり、全ての事象に対し治験薬の投与が中断又は中止されることなく継続された。これらの症例のうち、治験薬との因果関係について、CCT-002 試験の本剤 4 g 群の 2 例、OCT-001 試験の本剤 4 g 群の 1 例は、「関連あり」と判定された。なお、LDL 増加の処置のためのスタチンの追加投与又は用量変更を必要とした被験者は、本剤 2 g 群で 2 例、本剤 4 g 群で 1 例、EPA-E 群で 1 例であった。LDL-C 上昇によりスタチンによる新規治療介入又は増量が認められた被験者 4 例の患者背景のみからでは LDL-C の上昇リスクとなる患者の背景因子を特定できなかったため、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験の治験薬投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率について、集積した全ての背景因子（年齢、性別、閉経、喫煙歴、身長、体重、BMI、ウエスト周囲径、患者カテゴリ判定、高血圧合併、糖尿病及び耐糖能異常合併、低 HDL-C 血症合併、メタボリックシンドローム合併、eGFR、肝機能障害合併、ベースライン TG、ベースライン LDL-C、スタチン併用）別に要約統計量を算出した。スタチン併用の有無別集計では、いずれの試験においてもスタチン非併用の層は併用の層と比べて LDL-C の上昇が大きい又は低下が小さかった。ベースライン TG のカテゴリ区分別集計では、被験者が少ない層が存在するものの、いずれの試験においてもベースライン TG が高い層は低い層と比べて LDL-C の上昇が大きい又は低下が小さかった。ベースライン

LDL-C のカテゴリ区分別集計では、いずれの試験においてもベースライン LDL-C が低い層は高い層と比べて LDL-C の上昇が概ね大きい又は低下が小さかった。しかしながら、いずれの試験においても、スタチン非併用層、ベースライン TG が高い層並びにベースライン LDL-C が低い層それぞれについて、本剤の各投与群と EPA-E 1,800 mg 群とで LDL-C 変化について同様の傾向がみられていることから、スタチンの非併用、ベースライン TG の高値及びベースライン LDL-C の低値はいずれも本剤投与による LDL-C の上昇リスクとなる要因ではないと考えた。なお、その他の背景因子別の集計結果については、各背景因子の層間及び投与群間で一定の傾向はみられなかった。以上より、本剤投与による LDL-C の上昇リスクとなる特定の患者の背景因子はないと考えた。

機構は、米国の添付文書では、「患者によっては、本剤で LDL-C 値が上昇する。本剤による治療中は、LDL-C を定期的にモニタリングすること。」と記載され、欧州の添付文書でも、「本剤によって LDL-C 値が上昇する患者もいる。」と記載された背景について説明した上で、本邦の添付文書においても LDL-C 上昇のリスクについて注意喚起する必要があるか検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。欧米の添付文書における LDL-C のモニタリングに関する記載は、海外の申請データパッケージに含まれる 2 つの試験成績（K85-94010 試験及び K85-95009 試験）に基づき設定された。これらの海外臨床試験は Very High TG 血症患者（投与開始前の TG が 500 mg/dL 以上 2,000 mg/dL 未満）を対象としており、投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率（中央値）はそれぞれ 22.5 及び 66.6% であった。一方、TG が高値の日本人患者を対象に実施された CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験では、本剤投与群の投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率（平均値）は -2.103 ~ 4.033% であり、海外の臨床試験と比べて LDL-C 上昇の程度は小さかった。よって、国内臨床試験において本剤投与時に臨床的に問題となる LDL-C 上昇を懸念する成績は得られていないことから、本邦の添付文書で LDL-C 上昇のリスクについて注意喚起をする必要はないと考える。

機構は、本剤の LDL-C に与える影響について以下のように考える。CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験において、本剤投与群の特にスタチン非併用の層で EPA 群を上回る LDL-C の上昇が認められていること、本剤 4 g 群の LDL-C の上昇は 2 g 群に比べ大きい傾向が認められていること、及び海外の添付文書では本剤により LDL-C が上昇することが注意喚起されていることも踏まえると、本剤の LDL-C 上昇のリスク、及び高用量ではそのリスクが増加する可能性は否定できないと考える。

LDL-C 上昇リスクの注意喚起の要否について、申請者は、海外の臨床試験と比較して国内臨床試験では本剤投与の LDL-C 上昇の程度は小さく、臨床的に問題となる LDL-C 上昇を懸念する成績は得られていないことから、本邦の添付文書で注意喚起をする必要はないと説明しているが、対象患者の背景や試験デザインが異なる試験を比較した結果に基づき、本邦における LDL-C 上昇リスクが海外よりも低いとは言えないと考える。さらに、国内臨床試験では検討された患者背景、症例数、投与期間が限られていること、及び本剤投与による LDL-C 上昇のリスク因子が明らかになっていないことから、本剤が本邦で市販され臨床現場で広く投与された場合に、LDL-C 上昇がみられる可能性は否定できないと考える。したがって、添付文書において、

本剤の投与によるLDL-C上昇のリスクについて注意喚起を行い、LDL-C上昇に対して適切な対応がとれるようにする必要があると考える。

一方、本剤投与後のLDL-Cの平均値の経時的推移に関しては、OCT-001試験のスタチン非併用の層で、投与開始初期にLDL-Cが一旦低下し、その後上昇に転じてはいるものの、40～44週目から再び低下しており、長期間投与した場合に上昇し続けてはいないこと、CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-001試験においてLDL-C上昇を原因として本剤を投与中止した患者はいなかったこと、並びにスタチン等の脂質異常症治療薬による新規治療介入、及び併用中のスタチンの増量が認められた症例は少数で、本剤2及び4 g群とEPA-E群に大きな差が認められなかったことから、本剤の投与により得られるベネフィットとのバランスを考慮し、本剤4 g/日の投与をTGが高値の患者での選択肢として残すことに臨床的意義はあるものと考え。

以上より、「(4) 用法・用量について」の項で述べるように、本剤の通常用量を2 g/日とし、4 g/日への増量に関しては、患者毎にリスク・ベネフィットを考慮し、必要と判断した場合にのみ増量すること、及び添付文書に本剤のLDL-C上昇に関する注意喚起を行うことで、本剤の必要性を適切に判断した上で投与することは許容できると考える。

LDL-C 上昇については製造販売後調査においても注意深く検討する必要があると考えられ、LDL-C の推移についての情報収集が必要と考える。LDL-C 上昇に関する添付文書における注意喚起又は情報提供の必要性、及び製造販売後調査については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

4) その他の脂質パラメータへの影響について

申請者は、本剤による治療介入が、TG 及び LDL-C 以外の他の脂質パラメータに及ぼす影響について、以下のように説明した。

HDL-Cについては、CCT-001試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率（平均値、以下同様）は、プラセボ群で2.153%、本剤1 g群で2.066%、本剤2 g群で1.210%、本剤4 g群で3.717%であった。参照群であるEPA-E群では2.431%であった。CCT-002試験での治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、本剤2 g群で2.438%、本剤4 g群で4.312%、EPA-E群で1.635%であった。OCT-001試験では、ベースライン、4及び52週目の平均値は、それぞれ本剤2 g群で46.3、46.4及び49.0 mg/dL、本剤4 g群で47.7、48.6及び50.6 mg/dL、EPA-E群で45.7、45.2及び47.7 mg/dLであり、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、本剤2 g群で6.766%、本剤4 g群で7.031%、EPA-E群で4.692%であった。また、いずれの試験においても、本剤群とEPA-E群でスタチンの併用による影響に大きな違いはみられなかった。以上より、各本剤群のHDL-Cに対する作用、及び本剤がHDL-Cの推移に及ぼす影響は、EPA-E製剤とほぼ同様であると考え。

non-HDL-Cについては、CCT-001試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、プラセボ群で1.201%、本剤1 g群で1.786%、本剤2 g群で-1.590%、本剤4 g群で-4.465%であった。参照群であるEPA-E群では-2.819%であった。CCT-002試験での治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、本剤2 g群で-4.195%、本剤4 g群で-5.929%、EPA-E群で-5.698%であった。OCT-001試験では、ベースライン、4及び52週目の平均値は、それぞれ本剤2 g群で169.9、162.3及び161.1 mg/dL、本剤4 g群で170.1、154.6及び160.0 mg/dL、EPA-E群で167.6、160.1及び158.8 mg/dLであり、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、本剤2

g群で-4.337%、本剤4 g群で-5.660%、EPA-E群で-5.070%であった。また、いずれの試験においても、本剤群とEPA-E群でスタチンの併用による影響に大きな違いはみられなかった。以上より、各本剤群のnon-HDL-Cに対する作用、及び本剤がnon-HDL-Cの推移に及ぼす影響は、EPA-E製剤とほぼ同様であると考える。

TCについては、CCT-001試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、プラセボ群で1.384%、本剤1 g群で1.809%、本剤2 g群で-1.072%、本剤4 g群で-2.494%であった。参照群であるEPA-E群では-1.763%であった。CCT-002試験での治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、本剤2 g群で-2.713%、本剤4 g群で-3.699%、EPA-E群で-4.254%であった。OCT-001試験では、ベースライン、4及び52週目の平均値は、それぞれ本剤2 g群で216.2、208.7及び210.1 mg/dL、本剤4 g群で217.8、203.2及び210.5 mg/dL、EPA-E群で213.2、205.3及び206.5 mg/dLであり、治験薬投与終了時におけるベースラインからの変化率は、本剤2 g群で-2.046%、本剤4 g群で-3.023%、EPA-E群で-3.127%であった。また、いずれの試験においても、本剤群とEPA-E群でスタチンの併用による影響に大きな違いはみられなかった。以上より、各本剤群のTCに対する作用、及び本剤がTCの推移に及ぼす影響はEPA-E製剤とほぼ同様であると考える。

機構は、CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-001試験の結果から、HDL-C、non-HDL-C及びTCについては、本剤群とEPA-E群でほぼ同様の推移を示したことから、本剤は、HDL-C、non-HDL-C及びTCに関してEPA-E製剤とほぼ同様の作用を示すとの申請者の説明は妥当と考える。

以上1)～4)を踏まえ、本剤の有効性について、機構は以下のように考える。TGについては、本剤2 g/日とEPA-E製剤1,800 mg/日のTG変化率は同程度であり、本剤4 g/日は本剤2 g/日と比較しより高いTG低下作用を有すると判断できる。LDL-Cについては、本剤投与による上昇の可能性が否定できないものの、同一試験内に設定されたEPA-E群と比較して大きく異ならず、適切な注意喚起を行った上であれば、本剤の投与によりベネフィットが得られる患者が存在すると考えられる。他の脂質パラメータ（HDL-C、non-HDL-C、TC）の推移についても、本剤投与群において、EPA-E群と大きく異なることが示されたと判断する。

本邦で高脂血症の治療薬として既に承認されているEPA-E製剤は、ガイドラインにおける位置付け等も踏まえると、その臨床的有用性は確立しており、本剤が有効成分としてEPA-Eを含む組成であること、及び本剤の各脂質パラメータへの影響を踏まえると、本剤の有効性はEPA-E製剤と同程度に期待できると判断する。本剤の有効性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

申請者は、申請時効能・効果の妥当性について、以下のように説明した。

本剤の開発方針では、本剤は既存のEPA-E製剤と臨床的に同様の位置付けであるとしていることから、各試験において主要評価項目に設定したTG以外の脂質パラメータについても、既存のEPA-E製剤と比較した。比較するTG以外の脂質パラメータとしては、日本動脈硬化学会が脂質異常症の診断・評価指標としてTG以外にLDL-C及びHDL-Cを推奨していること、また、

2010年4月に発表した見解で、動脈硬化の管理指標としてTC及びnon-HDL-Cを一般診療の管理指標とすることを推奨していることから、LDL-C、HDL-C、TC、non-HDL-Cに及ぼす影響について国内臨床試験で評価した。その結果、上記(2)で示したようにEPA-E製剤の通常用量(1,800 mg/日)と同程度又は上回る本剤のTG低下作用が示され、各脂質パラメータに対する本剤の影響はEPA-E製剤と大きな違いはなく、本剤はEPA-E製剤と臨床的に同じ位置付けであることが確認されたことから、効能・効果(案)をEPA-E製剤と同様の「高脂血症」に設定した。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の成績から、EPA-E製剤と比較した本剤の各脂質パラメータの推移に対する影響が、EPA-E製剤とほぼ同等の位置付けとして臨床現場に提供することが許容される範囲であることが確認できた(「(2)本剤の有効性について」の項参照)ことから、本剤の効能・効果は、EPA-E製剤の効能・効果と同じ「高脂血症」とすることが妥当と考える。効能・効果については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

申請者は、申請時用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。

CCT-001試験の成績から、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。CCT-002試験において、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、本剤の各用量ではEPA-E製剤の通常用量に比し同等又はそれ以上のTG低下作用が確認された。また、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。これら国内臨床試験の成績より、本剤の用法・用量は、「1回2gを1日1~2回、食直後の経口投与」が適切であると考えた。

機構は、対照とされたEPA-E製剤の承認用法・用量では、通常用量を本剤の臨床試験で設定された用法・用量と同じ1,800mg/日とし、必要な場合に2,700mg/日まで増量できる規定としていること、及び本剤4g/日では2g/日に比べLDL-C値上昇の懸念が示唆されている(「(2)3 LDL-Cへの影響について」の項参照)ことから、本剤の用法・用量では、EPA-E製剤に対する非劣性が示された本剤2g/日を通常用量とし、増量によるリスク・ベネフィットのバランスを慎重に判断した上で4g/日に増量できるよう規定することが適切と考え、用法・用量を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-001試験における、本剤の4g/日、2g/日投与におけるベースラインからのLDL-C変化率はそれぞれ-1.077~2.379%、-2.103~1.708%であり、4g/日投与が2g/日投与と比べてLDL-C上昇の懸念があるとは言えない。また、すべての有害事象を含めた安全性においても、本剤4g/日とEPA-E製剤の通常用量及び本剤2g/日との間に大きな違いはみられず、安全性の面から本剤の投与量を調整、決定しなければならないような懸念はなく、4g/日投与を開始用量かつ通常用量として設定することに問題は無いと考える。本剤の有効性に関しては、CCT-002試験より、本剤2g/日はEPA-E製剤1,800mg/日と同程度のTG低下作用を示し、本剤4g/日は、EPA-E製剤1,800mg/日を有意に上回るTG低下作用を示した。したがって、EPA-E製剤の通常用量のTG低下作用を上回る本剤4g/日を通常用量にすることで、高脂血症に対する積極的な治療が可能となり治療ニーズが満たされると考える。以上より、本剤の申請時用法・用量は妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。EPA-E製剤の通常用量である1,800mg/日に対して、TG低下作

用において非劣性を示した本剤 2 g/日を通常用量とし、EPA-E 製剤では TG の異常を呈する場合はその程度により 2,700 mg/日までの増量が可能であることから、本剤の増量が必要な場合の用量として本剤 2 g/日よりも TG 変化率が大きかった 4 g/日まで増量可能とすることは可能と考える。しかしながら、増量時に胃腸障害等の副作用の発現率が高くなる可能性は否定できないこと（「(5) 1) 消化器症状について」の項参照）、及び CCT-001 試験や CCT-002 試験よりも長期間本剤が投与された OCT-001 試験の本剤 4 g 群においては、特にスタチン非併用の患者で LDL-C の軽度上昇が認められていることを考慮し、対照とした EPA-E 製剤の承認用法・用量と同様に TG の値等を踏まえ必要と判断した場合にのみ増量することが妥当と考える。以上より、用法・用量の記載は以下のように変更することが適切と考える。用法・用量の妥当性については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

【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 2 g を ~~1 日 1~2 回~~ 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1 回 2 g、1 日 2 回まで増量できる。

(下線部：追記部分、取り消し線部：削除部分)

(5) 安全性について

1) 消化器症状について

機構は、国内臨床試験において、下痢の発現率が高かったことから、国内外の臨床試験成績及び海外における市販後の安全性情報に基づき、本剤による下痢を含めた消化管に関する有害事象の発現リスクについて説明した上で、添付文書における本剤の消化器症状の発現リスクに関する注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-001試験において、最も発現率の高かった「胃腸障害」に分類される有害事象は下痢であった。CCT-001試験及びCCT-002試験の併合解析において「胃腸障害」に分類される有害事象の発現率は、本剤1 g群で5.0% (5/100例)、本剤2 g群で8.2% (25/304例)、本剤4 g群で12.0% (37/308例)、EPA-E群で10.1% (30/296例)、下痢の発現率は、本剤1 g群で2.0% (2/100例)、本剤2 g群で3.6% (11/304例)、本剤4 g群で4.9% (15/308例)、EPA-E群で3.4% (10/296例)であった。

OCT-001試験において「胃腸障害」に分類される有害事象の発現率は、本剤2 g群で24.8% (41/165例)、本剤4 g群で28.1% (48/171例)、EPA-E群で26.3% (44/167例)であり、下痢の発現率は、本剤2 g群で4.8% (8/165例)、本剤4 g群で5.3% (9/171例)、EPA-E群で5.4% (9/167例)であった。

CCT-001試験、CCT-002試験及びOCT-001試験で認められた下痢はいずれも非重篤であり、治験薬投与の中断又は中止に至った有害事象として下痢は、CCT-001試験においてプラセボ群で1例、CCT-002試験において本剤2 g群及び本剤4 g群で各1例、EPA-E群で2例にみられた。

本剤の投与により下痢を含む胃腸障害をきたす可能性はあるが、国内臨床試験での下痢の発現率及び程度は既存のEPA-E製剤と同程度であった。また、胃腸障害全体に関しても、国内臨床試験での発現率及び程度は既存のEPA-E製剤と同様であったことから、下痢を含む胃腸障害の発現リスクはEPA-E製剤と同程度であると考えられる。また、国内臨床試験での胃腸障害の副作

用発現頻度は、企業中核安全性情報（Company Core Safety Information、以下、「CCSI」）に基づく海外での胃腸障害の副作用発現頻度と大きな違いはみられず、本剤を日本人の患者に投与したときの胃腸障害の発現リスクは外国人と同程度であると考え。添付文書（案）では消化器症状のリスクについて、「副作用」の項で発現頻度を記載し適切に注意喚起しており、新たな注意喚起を設ける必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の各群における胃腸障害発現頻度の比較をみると、CCT-001 試験及び CCT-002 試験の併合解析及び OCT-001 試験において「胃腸障害」に分類される有害事象の発現率及び「胃腸障害」の分類として最も発現率の高かった下痢の発現率が、用量依存的に増加している傾向が認められることから、胃腸障害の発現リスクが本剤 2 g/日投与時と比較して本剤 4 g/日投与時に増加する懸念は否定できないものの、本剤の通常用量と考えられる 2 g 群と EPA-E 群とで、「胃腸障害」に分類される有害事象の発現率及び下痢の発現率はほぼ同程度であり、いずれの投与群でも下痢に関して重篤な有害事象としての報告はなく、治験薬の投与中断又は中止に至った有害事象としては少数例であったことから、現時点で胃腸障害の副作用発現頻度を添付文書に記載することにより注意喚起を促すとした申請者の対応は妥当と考える。

2) 出血リスクについて

機構は、非臨床試験において本薬による血小板凝集の抑制作用が示されたことから（「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、国内外の臨床試験成績及び海外における市販後の安全性情報に基づき、本剤による出血性の有害事象の発現リスク、及び抗凝固薬又は抗血小板薬との併用時の本剤による出血リスクについて説明し、添付文書における本剤の出血リスクに関する注意喚起が十分であるのか、既存の EPA-E 製剤で禁忌とされている「出血している患者」を本剤でも禁忌とすることの要否も含めて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-001 試験において、出血性の有害事象として網膜出血が本剤 2 g 群及び 4 g 群で各 1 例、鼻出血が本剤 1 g 群、2 g 群及び EPA-E 群で各 1 例に発現した。CCT-002 試験において、結膜出血が本剤 2 g 群で 1 例に発現した。OCT-001 試験において、本剤 2 g 群で、結膜出血、網膜出血及び鼻出血が各 1 例、本剤 4 g 群でくも膜下出血、結膜出血、眼充血、痔出血、血尿及び便潜血が各 1 例、EPA-E 群で鼻出血が 1 例に発現した。本剤 4 g 群の 1 例で発現したくも膜下出血は高度と判定され、重篤な有害事象と判断された。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。なお、このうち抗凝固薬又は抗血小板薬を併用していた被験者 76 例において発現した出血性の有害事象は、本剤 2 g 群での網膜出血 1 例、本剤 4 g 群での便潜血、くも膜下出血及び痔出血各 1 例、EPA-E 群での鼻出血 1 例であった。CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験は臨床問題のある出血性の疾患の既往歴又は合併症があった患者は除外基準により除外されているものの、安全性評価対象集団とされた 1,611 例における、抗凝固薬又は抗血小板薬の併用例 196 例で発現した出血性の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤 2 g 群の結膜出血の 1 例と、EPA-E 群の鼻出血の 1 例であった。したがって、国内臨床試験の結果からは、抗凝固薬又は抗血小板薬の併用/非併用を含め、臨床的に重大な出血性の副作用は認められなかったことから、本剤投与による出血リスクは小さいと考えた。一方、海外臨床試験では、臨床的に重大な出血事象は

報告されなかったものの、本剤単独あるいは本剤と抗凝固薬やアセチルサリチル酸との併用投与により出血時間の延長が認められており、本剤によって出血時間が延長する可能性があることから、本剤投与時、特に抗凝固薬や抗血小板薬等と併用する場合は、出血リスクを十分に考慮する必要がある。

出血している患者を禁忌とすることについては、本邦の EPA-E 製剤では、抗血小板薬（アスピリン等）や抗凝固薬（ワルファリン等）の添付文書と同様に、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）への投与は禁忌であるが、CCSI や本剤の海外の添付文書においては、出血している患者への本剤の投与は禁忌とはされていない。したがって、本剤の本邦における添付文書では出血している患者を禁忌とする必要はないと考えた。ただし、CCSI や海外の添付文書の記載等を踏まえ、添付文書（案）では、「出血している患者及び出血の可能性のある患者（重度の外傷、手術等）」、「抗凝固薬あるいは抗血小板薬を投与中の患者」を「慎重投与」とし、抗凝固薬や抗血小板薬を「併用注意」として注意喚起している。

また、製造販売後は本邦においても「出血時間の延長」を重要な特定されたリスクとして挙げることにより、通常的安全性監視計画の中で出血関連事象の発現に留意し、適切かつ迅速に安全性対策を講じることができると考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の結果からは、本剤投与による著明な出血リスクの増加は示唆されていないが、本薬の薬理作用を考慮すると特に抗凝固薬や抗血小板薬との併用時や、出血傾向を有する患者において、本剤が出血を助長する可能性は否定できない。また、本剤は EPA-E を有効成分として含有し、EPA-E 製剤と同等の位置付けで臨床現場に提供されることを考慮すると、EPA-E 製剤と同様に本剤投与時の出血リスクについては、十分な注意喚起が必要であり、添付文書においても、本邦で既承認の EPA-E 製剤と同様に出血している患者（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）への投与は、禁忌とすることが適切であると考え。本剤の出血リスクについての記載の詳細及び、出血している患者を禁忌とすることの必要性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

3) 肝機能障害患者における本剤の投与について

機構は、欧米の本剤の添付文書において肝機能障害を伴う患者では投与中、肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）をモニタリングするよう注意喚起され、欧州においては、特に4 g/日投与時に注意する旨記載されていることから、肝機能障害患者に本剤を投与したときの肝機能に及ぼす影響について、国内外の臨床試験成績及び海外における市販後の安全性情報を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCSIでは、「肝障害の徴候を示す患者においては、特に高用量（4 g）投与時には、肝機能検査（AST、ALT）を実施することが望ましい」と注意喚起されている。本剤が投与された肝機能障害患者に発現した肝機能関連の有害事象について、CCT-001試験では、軽度のALT上昇が本剤4 g群で1/24例、プラセボ群で1/27例、CCT-002試験では、本剤2 g群で軽度のAST上昇が1/76例、軽度のALT上昇が2/76例、OCT-001試験では、軽

度のAST上昇が本剤2 g群の2/67例及び本剤4 g群の1/72例、軽度のALT上昇が本剤2 g群の1/67例、本剤4 g群の1/72例及びEPA-E群の2/73例に発現した。これらの有害事象は軽度であり、本剤群の各有害事象の発現率及び程度はプラセボ群又はEPA-E群と同程度であり、本剤の投与量に応じた有害事象の増加もみられなかったことから、日本人の肝機能障害患者に本剤を投与したときに、肝機能への影響も含めて、特別留意すべき安全性上の問題はないと考える。

なお、海外では、欧州申請時に用いた、主に4 g/日を用いて行われた臨床試験において、正常範囲内ではあるがベースライン時に比べてAST又はALTの上昇が認められた患者が報告され、肝機能検査値の上昇はベースライン時点で既に肝機能障害を有していたことと関連することが示唆されたことから、肝機能障害患者における肝機能モニタリングに関する注意喚起がなされた。その後、心筋梗塞の再発予防を目的として本剤1 g/日を用いて行なわれた臨床試験では肝機能検査値の変動はみられなかったことから、特に高用量（4 g/日）投与時に肝機能モニタリングすることが望ましい旨追記された。

以上より、国内臨床試験においては、本剤が投与された肝機能障害患者に発現した肝機能関連の有害事象はほとんどが軽度であり、発現率もプラセボ群やEPA-E群と同程度で本剤の投与量に応じた有害事象の増加もみられなかったことから、日本人の肝機能障害患者に本剤を投与したときの安全性上の懸念はないと考える。ただし、添付文書（案）では、CCSIに基づく外国安全性情報を踏まえて、「副作用」の項に「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。」と記載しており、現時点で肝機能障害患者に対しての注意喚起が適切にされていると考えることから、新たな注意喚起を設ける必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験において、肝機能障害患者に発現した肝機能関連の有害事象の発現は少なく、ほとんど軽度な事象ではあったものの、組み入れられた肝機能障害患者は少数例であり、日本人肝機能障害患者における本剤投与時の肝機能増悪のリスクについては否定できないことから、現時点では、添付文書の副作用の項に「肝機能障害のある患者においては、定期的に肝機能検査（ALT、AST等）を行うことが望ましい。」と記載することにより、肝機能障害患者に本剤を投与したときの肝機能障害のリスクについて注意喚起をすとした申請者の対応は適切と判断する。肝機能障害患者における安全性については、製造販売後に十分な情報収集が必要と考える。

(6) 製造販売後の調査等について

申請者は、製造販売後調査計画（案）について、以下のように説明した。使用実態下での長期投与時の安全性を確認する目的で、観察期間を12ヵ月間とした予定症例数3,000例の使用成績調査を実施する。EPA製剤の日本人における市販後のデータ（JELIS試験（Yokoyama M et al. *Lancet* 369: 1090-98, 2007））では、抗血小板薬の併用が13%あること、また、本調査において出血傾向の副作用が1.1%発現していることから、重要な潜在的なリスクのうち、抗血小板薬の併用情報及び出血傾向の情報は、本調査においても収集可能と考える。高齢者、腎機能障害、肝機能障害を有する患者については、本剤の使用成績調査の中で部分集団解析を行い、問題点又は疑問点が生じた場合には、データを十分に精査した上で対応を検討する。妊産婦、小児については、使用例がみられた場合に当該症例における安全性及び有効性を確認する。上記の特定使用成績調

査や自発報告等から問題点、疑問点が生じた場合は、新たな特定使用成績調査の実施を検討する。

機構は、以下のように考える。製造販売後調査において、出血傾向に関する情報、特に抗血小板薬や抗凝固薬を併用した症例の安全性の情報を収集するとの申請者の計画、また、高齢者や腎機能障害及び肝機能障害を有する患者の安全性の情報を収集するとの計画は妥当である。さらに、本剤が LDL-C に及ぼす影響や、高頻度に発現が懸念される下痢等の消化器症状の発現に関する情報について、製造販売後にも情報収集する必要がある。また、国内臨床試験の対象から除外された、投与前の TG が 750 mg/dL 以上の患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性についても情報収集することが必要と考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、契約書の記載内容に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、EPA-E 製剤の投与対象となる高脂血症患者に対する本剤の有効性は、EPA-E 製剤と同程度であることが示されたと判断した。また、本剤投与による有害事象の発現状況は EPA-E 製剤とほぼ同様の傾向であり、安全性は許容可能と考える。なお、製造販売後調査において、長期投与時の安全性、有効性、LDL-C 値の推移等を調査する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 7 月 25 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ロトリガ粒状カプセル 2 g (ロトリガカプセル 2 g (申請時) から変更)
[一 般 名] オメガ-3 脂肪酸エチル (オメガ-3 脂肪酸エチル P (申請時) から変更)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 9 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により指名した。

1. 本剤の臨床的位置付けについて

本剤の有効成分に鑑み、既承認のイコサペント酸エチル (以下、「EPA-E」) 製剤と同じ臨床的位置付けであることを前提に本剤が開発されたことを踏まえ、本剤のトリグリセライド (以下、「TG」) 値等の低下が EPA-E 製剤と同等であることを示すことにより、本剤を臨床現場に提供することは可能であるとした機構の判断について、議論がなされた。

専門委員より、TG が高値を示す脂質異常症の治療目標は心血管イベントの抑制であるが、TG と心血管リスクの関連は観察研究では報告されているが介入試験によるエビデンスは乏しいとの意見、オメガ-3 脂肪酸エチルの心血管イベント抑制効果を検討した試験結果をみても非盲検試験である JELIS (Yokoyama M et al. *Lancet*. 369(9567): 1090-8, 2007) 及び GISSI-P (*Lancet*. 354(9177): 447-55, 1999) を含んだメタ解析 (Delgado-Lista J et al. *Br J Nutr* 107: S201-S213, 2012) では、心血管イベント抑制効果を示唆する結果が認められている一方で、二重盲検試験のみを対象としたメタ解析等 (Kwak SM et al. *Arch Intern Med* 172 (9): 686-694, 2012, The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med*. Jun 11, 2012) では、心血管イベント抑制効果は示唆されておらず、本剤を投与することの意義は明確とは言い難いとの意見、本剤は EPA-E 以外にドコサヘキサエン酸エチル (以下、「DHA-E」) を含有しているが、DHA-E が入っていることのメリットは不明であり、さらに EPA-E 製剤と比べて低比重リポタンパクコレステロール (以下、「LDL-C」) の増加が示唆されていることから、EPA-E と DHA-E の混合剤である本剤のリスク・ベネフィットバランスが EPA-E 製剤と大きくは異なることを確認する必要がある等の意見が出された。一方、EPA-E 製剤が承認されている以上、EPA-E と同様の対象患者が想定される本剤の承認は妥当であるとの意見、本剤と同一の組成ではないものの、EPA-E やオメガ-3 脂肪酸を用いた試験 (Delgado-Lista J et al. *Br J Nutr* 107: S201-S213, 2012, Kwak SM et al. *Arch Intern Med* 172 (9): 686-694, 2012) の結果を踏まえると、本剤で LDL-C が軽度上昇することによる心血管イベント発症増加のリスクは非常に少ないと考えられる等の意見が出された。以上の議論より、EPA-E 製剤と同等の位置付けで本剤を承認可能とした機構の判断は、専門委員に支持されたものの、本剤の心血管イベント抑制効果は製造販売後に評価することが必要とのことで専門委員

の意見は一致した（「6.製造販売後調査等について」の項参照）。

また、EPA-E 製剤の通常用量である 1,800 mg と比較した TG 低下率の優越性を以て、本剤に EPA-E 製剤を上回る TG 低下作用があるとは言えないとの機構の判断について、専門委員より、本剤 4 g は EPA-E 製剤 2,700 mg と比較されていない以上、EPA-E 製剤を上回る TG 低下作用とまでは主張できないとの意見、本剤 4 g と EPA-E 製剤 1,800 mg との比較に関してはそれほど意味がない等の意見が出され、機構の判断は支持された。

2. 本剤の有効性について

TG を含む LDL-C 以外の脂質パラメータに及ぼす本剤と EPA-E 製剤の影響の比較から、本剤の有効性は EPA-E 製剤と同程度に期待できるとの機構の判断は、専門委員に概ね支持されたが、本剤に DHA-E が含まれることの意義が不明である以上、EPA-E 製剤とベネフィットが同じとは言い切れないとの意見も出された。

LDL-C への影響について、本剤による LDL-C 上昇のリスクは否定できないものの、添付文書に LDL-C 上昇に関する注意喚起を行うことで、本剤の必要性を適切に判断した上で投与することは許容できるとした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、LDL-C の上昇は第Ⅱ相用量設定試験（CCT-001 試験）でも軽微であり、第Ⅲ相長期投与試験（OCT-001 試験）においても長期投与に伴う上昇はないことから、承認に関しては問題とならないとの意見が出されたが、海外では国内より大きな上昇が認められ、治験での対象患者とは背景が異なる患者も本剤の投与対象となる実臨床において、海外と同様の上昇が起こる可能性は否定できないとの意見も出され、添付文書において LDL-C 上昇に関する注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、LDL-C の増加が心血管イベントリスクを増加させることは周知の事実であり、本剤で LDL-C が増加した場合に本当に心血管イベントが増加しないのかどうかを検証する必要があるとの意見が出された。これに対し、機構は、本剤が心血管イベント発現に及ぼす影響は不明であるものの、LDL-C 上昇のリスクに関して注意喚起し、LDL-C 上昇が認められた場合は、本剤の投与中止等の対応を行うことで LDL-C 上昇のリスクは管理可能と考えると説明した。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「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」と記載することが適切と判断した。

3. 効能・効果について

EPA-E 製剤と同等の位置付けで本剤が開発された経緯を踏まえ、本剤の効能・効果を EPA-E 製剤の効能・効果と同じ「高脂血症」とすることが妥当とした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、機構の判断は妥当との意見が出された一方、「高脂血症」では高 LDL-C 血症等も含まれるが、本剤は LDL-C を下げる効果はなく、TG 低下効果しか確認されていないことから、本剤の効能・効果は高 TG 血症に絞った方がよいと考えるとの意見が出された。これに対し、機構は、血清 TG 値を低下させることのみを目的に投与される新規の治療薬を臨床現場に提供する場合には、基本的には真のエンドポイントである心血管イベントの抑制効果を承認前に検証する必要があるが、本剤の承認において心血管イベント抑制効果の検証までは必須でないと判断したのは、本邦で既に EPA-E 製剤が承認され、その有用性が確立していることに基づくため、本剤の効能・効果は、EPA-E 製剤と同様に「高脂血症」とすべきと説明した。最終的に機構は、EPA-E 製剤の効能・効果も考慮

すると、現時点で本剤の効能・効果は「高脂血症」とすることはやむを得ないと判断した。なお、本剤に期待される効果が誤解されないよう、臨床現場に周知徹底するとともに、EPA-E 製剤も含め、脂質異常症に関する治療薬の効能・効果の記載は今後検討していく必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。

4. 用法・用量について

本剤の用法・用量について、EPA-E 製剤の承認用法・用量と同様に TG の値を踏まえ必要と判断した場合にのみ増量する記載とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。なお、「ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回2g、1日2回まで増量できる」との記載については、通常本剤が用いられるのは2g/日も含め TG 値が異常を呈する場合であること、異常とはどのような値であるのかは明らかでないことから、適切ではないとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は以下の用法・用量が妥当と判断した。

【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. 出血リスクについて

本剤投与時の出血リスクについては、EPA-E 製剤と同様の注意喚起が必要であり、添付文書においても、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）への投与は、禁忌とすることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、以上を踏まえ添付文書を適切に修正するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

6. 製造販売後調査等について

(1) 心血管イベントの抑制効果の検討について

専門委員より、オメガ-3 脂肪酸摂取と心血管イベントの発現との関連がみられた疫学研究もあるが、プラセボ対照二重盲検無作為比較試験では心血管イベントを抑制することが明確にされておらず、一次予防に関しても有効性は厳密には証明されていないことから、2型糖尿病を合併し冠動脈疾患を有する TG 高値の患者のように、ある程度心血管イベント発現リスクの高い患者を対象に、本剤の心血管イベントへの影響を評価する製造販売後臨床試験を実施する必要があるとの意見、対照群との比較はできなくとも、心血管イベントの発現状況についてある程度検討可能な症例数や観察期間を設定した製造販売後調査を実施すべきとの意見、本剤には LDL-C 上昇の懸念があり、EPA-E に加え DHA-E が混在していることのメリット及びデメリットも不明であることから、EPA-E 製剤と比べて心血管イベントの増加がないのかどうか、DHA-E の影響も含めて製造販売後に評価する必要があるとの意見が出された。これらの意見を踏まえ、本剤と心血管イベントとの関連を製造販売後にどのように評価すべきか議論した結果、比較的心血管イベント発現リスクが高く、かつ臨床現場において本剤の投与対象になり得る患者を対象に、適切な比較対照群を設定した上で、本剤投与による心血管イベント発現への影響を評価することが、本剤の有用性を評価する一つの方法になり得るとのことで、専門委員の意見は一致した。

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：トリグリセライド高値の程度により、1回2g）

以上を踏まえ、機構は、本剤投与による心血管イベント発現への影響を評価することが可能となるような製造販売後臨床試験の実施を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の心血管イベント抑制効果を検証する無作為化比較試験を実施する場合、心血管イベントリスクの高い集団に対し、TG 低下作用を有するフィブラート等の治療介入を制限する必要がある、このような対照群を設定した製造販売後臨床試験の実施は倫理性の観点から困難であると考えた。したがって、現時点では、心血管イベント発現リスクがある程度高い集団を対象に、本剤[]程度及び[]と[]な[]を設定した特定使用成績調査（観察期間 []）を実施し、通常の医療現場における治療内容を反映した本剤の心血管イベント抑制効果（ []）を評価することを検討しているが、症例数や観察期間等の具体的な試験計画は今後更に検討した上で決定したい。

機構は、以下のように考える。申請者の計画する調査では調査[]が[]あるいは[]に[]ため、[]で[]に[]可能性、及び[]の選択に[]な[]が加わる可能性が否定できず、また、当該調査期間中は[]が[]されなため、調査中の[]の変更が[]に影響を及ぼす可能性が考えられる。したがって、提示されたデザインは本剤の心血管イベント抑制効果を検討する上で最適とは言い難い。しかしながら、心血管イベントリスクの高い集団を対象に長期間治療介入を制限する無作為化比較試験を実施することは被験者の安全確保の観点から困難であるとの実施可能性上の問題点は理解でき、申請者の計画する調査のデザインを選択することはやむを得ない面もあると考える。申請者の計画する調査では[]に影響を及ぼすデザイン上の懸念に留意する必要があるが []や[]の規定について可能な限り配慮すれば、本剤の心血管イベント抑制効果に関する一定の推察は可能と想定される。以上より、具体的な調査対象や内部対照群の規定等の詳細については今後慎重に検討する必要があるが、申請者の提示した調査計画の基本的な方針は受け入れ可能と考える。

(2) その他製造販売後調査において調査すべき項目について

本剤の医療実態下における安全性情報を広く収集するための通常の製造販売後調査において申請者が情報収集するとした、出血傾向に関する情報（特に抗血小板薬や抗凝固薬を併用した症例における安全性）、高齢者や腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性の情報に加え、本剤が LDL-C に及ぼす影響や、下痢等の消化器症状の発現に関する情報、並びに臨床試験には組み入れられなかった TG が 750 mg/dL 以上の患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性についても情報収集することが必要とした機構の判断は専門委員に支持された。特に、抗血小板薬又は抗凝固薬を使用している患者における出血リスクや、EPA-E 製剤において示唆されている脳出血のリスクについては重点的に調査する必要があるとの意見、日本人での投与経験が限られている TG が 500 mg/dL を超えるような患者における安全性及び有効性も検討が必要であるとの意見が専門委員より出された。

また、専門委員より、オメガ-3 脂肪酸が、糖尿病の発症に抑制的に作用するのか促進的に作用するのかも一貫した臨床成績は示されていないことから、糖代謝への影響も情報収集すべきとの意見、LDL-C/HDL-C 比、アポ蛋白等の脂質パラメータについても情報収集すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画とするよう申請者に求め、申請者は、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。

機構は、上記（1）及び（2）を踏まえ、使用成績調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	30-31	2011年8月現在、欧州、米国を含む69カ国以上で	2012年5月現在、欧州、米国を含む81カ国で
20	20-21	^{14}C -EPA並びに ^{14}C -DHA 20及び200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （最終濃度）を添加したときの血球移行率	^{14}C -EPA並びに ^{14}C -DHA 20及び200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （最終濃度）を添加し、37°Cで5分間インキュベートしたときの血球移行率
22	28	4 g/日（97例）、並びにEPA-E 1,800 mg/日（100例）	4 g/日（98例）、並びにEPA-E 1,800 mg/日（101例）
23	13	（166例）	（167例）
24	27、29	血漿中総EPA濃度の変化量	血漿中総EPA濃度の <u>ベースラインからの</u> 変化量
24	30	血漿中総DHA濃度	本剤投与後の血漿中総DHA濃度
24	33-34	腎機能障害又は肝機能障害の有無	腎機能障害の有無又は肝機能障害に関連する合併症の有無
42	28-29	本剤投与群の特にスタチン非併用の層でEPA群を上回るLDL-Cの上昇が認められていること	本剤投与群の特にスタチン非併用の層で、 <u>LDL-C変化量のEPA-E群との差（本剤群-EPA-E群）が正の値となっていること</u>

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年とすることが妥当であり、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 高脂血症

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

*薬事分科会上程時に訂正（訂正前：トリグリセライド高値の程度により、1回2g）