ロトリガ粒状カプセル2g

に関する資料

武田薬品工業株式会社

目次

1.4 特許状況

ロトリガ粒状カプセルに関する 20[redacted] 年[redacted]月時点での特許状況は以下のとおりである。

発明の名称	出願番号	出願日	特許番号	登録日	概要
[redacted]					

目次

表

図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ロトリガ粒状カプセル（治験成分記号：TAK-085）は経口軟カプセル剤であり、その原薬は2005年に武田薬品工業株式会社がPronova BioPharma ASA（ノルウェー）から導入した魚の油成分を出発原料として製造される高濃度のオメガ-3脂肪酸エチルである（原薬等登録原簿登録名：オメガ-3-酸エチルエステル90）。オメガ-3脂肪酸エチルは、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。

オメガ-3脂肪酸エチルのフリー体であるオメガ-3脂肪酸は、魚肉を多く摂取するグリーンランド在住のイヌイットに動脈硬化性疾患が少ないという疫学調査から派生したいくつかの研究結果より、これまでに血清脂質改善作用、血小板凝集抑制作用等の薬理作用があることが明らかにされてきた。特にイコサペント酸（以下、EPA）やドコサヘキサエン酸（以下、DHA）の反復投与がトリグリセライド（以下、TG）低下作用をもたらすことは、ラット、マウス、イヌ及びブタ等を用いた非臨床薬理試験により示されており、また、ヒトにおいても同様に、EPA及びDHAが高TG血症に対する治療効果を有することが知られている。

このような背景をもとにオメガ-3脂肪酸エチル製剤は医薬品として開発され、1994年のノルウェーを皮切りに英国、ドイツ、フランス、米国など世界50ヵ国以上で、「高TG血症」（一部の国では、併せて「心筋梗塞の再発予防」）の効能・効果を有する医療用医薬品として承認・販売され、年間約260万人の患者に処方され豊富な使用実績を有している。

一方、日本においては、EPA-Eのみを含有する製剤が、高脂血症の効能・効果で承認されており、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007年版）」[1]では高TG血症に対する治療薬として位置づけられ、汎用されている。しかしながら、既存のEPA-E製剤の通常用量のTG低下作用は、フィブラートやニコチン酸誘導体に比して弱く、高TG血症に対する治療薬としての臨床的ニーズを完全には満たしていない。そのため、血中TGを効果的に低下させ、高い安全性プロファイルを有し、また併用頻度が最も高いと想定されるHMG-CoA還元酵素阻害薬（以下、スタチン）と安全に併用できる治療薬として、TAK-085を既存の薬物治療の選択肢の一つに加えることは、国内の高TG血症に対する薬物治療の臨床的ニーズを満たすと考えた。

TAK-085を国内で開発することに係る目標適応症及び開発の根拠は2.5.1.1に詳述した。

1.5.2 開発の経緯

TAK-085の国内における開発は20[redacted]年に開始した。なお、TAK-085を導入した際に、Pronova BioPharma ASAから海外既承認国への承認申請に用いた資料を入手した。その一部は本承認申請の添付資料として利用した。

以下に、TAK-085の承認申請に用いた品質、非臨床試験及び臨床試験の概略を示す。また、開発の経緯を図1.5.2-1に示した。

1.5.2.1 品質

TAK-085の原薬は、原薬等登録原簿（以下、MF）を利用することとした。原薬のリテスト期間は[redacted]年間である。また、製剤開発は武田薬品工業株式会社で行ない、製剤設計、製造

工程、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。製剤の安定性は、長期保存試験及び加速試験の結果において明確な変化を認めなかったことから、「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 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、長期保存試験 24 ヵ月までの結果を用いて有効期間推定のための統計解析を実施し、36 ヵ月間の安定性を評価したところ安定であると推定された。以上の結果から、[redacted]。なお、長期保存試験は 36 ヵ月まで試験を継続する予定である（保存終了予定：20[redacted]年[redacted]月）。

1.5.2.2　非臨床試験

非臨床試験のうち、薬理試験及び薬物動態試験は国内で試験を実施したものの一部文献を用いて考察を行った。また、毒性試験は Pronova BioPharma ASA が海外既承認国への承認申請に用いた資料を利用した。

1.5.2.2.1　薬理試験

TAK-085 は同種同効薬の EPA-E と同程度の TG 低下作用を示し、TAK-085 の主要な有効成分である DHA-E と EPA-E の TG 低下作用も同程度であった。TG 低下の機序として肝臓における脂肪酸・TG 合成の低下、肝臓からの TG 分泌の低下、血中からの TG 消失の促進の関与が示唆された。

TAK-085 はすでに欧米主要国において承認され、市販後の使用経験からヒトにおける安全性が十分に評価されていること、及びオメガ-3 脂肪酸エチルがヒトの必須脂肪酸であることから安全性薬理試験を実施しなかった。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

[^{14}C]EPA-E（30 mg/kg）及び[^{14}C]DHA-E（30 mg/kg）をラット及びイヌにそれぞれ絶食条件下で単回経口投与すると、血漿中の総放射能濃度の Tmax は、[^{14}C]EPA-E ではラット及びイヌともに投与後 9 時間であったが、[^{14}C]DHA-E ではそれぞれ投与後 4.7 及び 32 時間であった。[^{14}C]EPA-E のイヌにおける吸収は摂餌によって増加する傾向が認められたが、[^{14}C]DHA-E の吸収は摂餌の影響を受けなかった。[^{14}C]EPA-E 並びに[^{14}C]DHA-E のラットにおける吸収には主に小腸からのリンパ経由が寄与した。[^{14}C]EPA-E 又は[^{14}C]DHA-E（それぞれ 30 mg/kg/day）をラットに 1 日 1 回反復投与すると、血漿中の総放射能濃度は共に投与 2 週間程度で定常状態に達した。

[^{14}C]EPA-E（30 mg/kg）をラットに単回経口投与すると、脳、白色脂肪、皮膚及び動脈壁中の総放射能濃度は投与後 1 週間で、これら以外の組織中の総放射能濃度は、投与後 9 から 24 時間で最高値に達しその後低下した。一方、[^{14}C]DHA-E（30 mg/kg）をラットに単回経口投与すると、白色脂肪及び皮膚において投与 1 週間後に最高濃度に達した。また、DHA-E 及びその由来成分の脳への残留性が示唆された。[^{14}C]EPA-E 又は[^{14}C]DHA-E（それぞれ 30 mg/kg/day）をラットに反復経口投与した際の組織内総放射能濃度推移については、反復投与による各組織への累積は認められたもののその推移については単回経口投与の結果と大きく変わらなかった。

[^{14}C]EPA及び[^{14}C]DHAのラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率は98.7%以上であった。また、[^{14}C]EPA及び[^{14}C]DHAのラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血球移行率は2.1%以下であった。[^{14}C]EPA-E又は[^{14}C]DHA-E（それぞれ30 mg/kg）を妊娠ラットに経口投与すると、それら由来成分は胎児に移行した。

EPA又はDHA（2～200 µmol/L）のCYP阻害及び誘導作用を、それぞれ文献から又は試験を実施し、評価した結果、EPA及びDHAが併用薬のCYPによる代謝を阻害又は亢進する可能性は低いと推測された。

[^{14}C]EPA-E又は[^{14}C]DHA-E（30 mg/kg）をラットまたはイヌに経口投与すると放射能は主に呼気中に排泄されたが、投与168時間までに放射能の排泄は完了せず、これら動物種の体内に長時間滞留すると考えられた。[^{14}C]EPA-E（30 mg/kg）あるいは[^{14}C]DHA-E（30 mg/kg）を授乳ラットに経口投与すると、これら由来成分の一部は乳汁に移行した。

薬物間相互作用については、Caco-2細胞を用いて検討した結果、EPA-E、DHA-E、EPA及びDHAのP-gp機能への阻害作用は弱かった。また、臨床でTAK-085と併用する可能性のある各種薬剤の血漿たん白結合率に及ぼす影響を *in vitro* で調べた結果、試験を実施した薬剤の一部についてはTAK-085の投与によって血漿たん白結合率が変動することが示唆されたが、その程度は小さかった。EPA及びDHAによるOATP1B1を介した肝臓取り込みの阻害作用についてヒト遊離肝細胞を用いて検討した結果、EPA（300 µg/mL）及びDHA（300 µg/mL）はOATP1B1を介した肝臓取り込みに対して一部阻害作用を有した。

1.5.2.2.3 毒性試験

TAK-085の有効成分であるオメガ-3脂肪酸エチルは多くの生物に内在する必須脂肪酸である。各種の毒性試験におけるTAK-085の投与量は、臨床用量を大きく上回る用量を用いたため、一部の試験においては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し、毒性と判断され得る生理学的な変化を引き起こした。

TAK-085のラット及びイヌへの経口投与では全身毒性又は臓器毒性はみられなかった。

遺伝毒性試験において遺伝毒性を示唆する所見はなく、ラット及びマウスがん原性試験においても腫瘍発生の増加はなかった。

ラットを用いた繁殖能並びに胚・胎児及び出生児の発育に関する試験ではいずれの項目にも投薬の影響は認められず、ラット周産期及び授乳期投与試験においても妊娠及び分娩は正常であり、離乳までの胎児及び出生児の発育、発達にも異常はなかった。

ラット胚･胎児発生に関する試験では母動物及び胚･胎児のいずれの項目にも異常はなく、催奇形性は認められなかった。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、妊娠ウサギに体重増加抑制及び摂餌餌量の減少がみられ、一般状態が悪化した。これに関連して高用量群で着床後死亡率が高値を、中及び高用量群で胎児体重が低値を示し、中軸骨格の変異及び骨化遅延がみられた。なお、奇形及び外表／内臓変異の頻度には投薬の影響はなかった。これらのTAK-085の胎児への影響は、ウサギは草食動物であり大量の油を含む飼料に対する適応力に乏しいことを背景とした、明確な母毒性が認められる投与量での変化であり、胚・胎児への直接作用を示すものではないと判断した。また、ラットではこのような変化は認められず、TAK-085が妊娠ヒトに対してリスクを及ぼす可能性は低いと判断した。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験

TAK-085 のヒトにおける薬物動態は、日本人の健康成人男性及び対象疾患患者集団である高 TG 血症患者での血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度を用いて検討した。また、薬力学的作用は、EPA/アラキドン酸（以下、AA）比が、心血管イベント発症のリスクファクターの一つとして、相関関係があることが報告されている[2]ことから、EPA/AA 比及び DHA/AA 比を設定し検討した。

（1） 健康成人男性における薬物動態及び薬力学的作用

日本人の健康成人男性を対象に、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日を 14 日間反復投与した第 I 相試験（CPH-001）において、TAK-085 の投与量に応じたベースライン（単回投与前）からの血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度、AUC（0-24）、Cmax の増加がみられた。また、TAK-085 の投与量に応じたベースライン（単回投与前）からの EPA/AA 比及び DHA/AA 比の増加がみられた。

（2） 高 TG 血症患者における薬物動態及び薬力学的作用

1） 第 II 相試験（CCT-001）

日本人の高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 1 g/日、2 g/日又は 4 g/日を 12 週間投与した。薬物動態に関しては、血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度は TAK-085 のいずれの群においても Week 4 にはベースラインからの増加を示し、Week 4 以降ほぼ一定の値で推移した。Week 12 における血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度のベースラインからの変化量は TAK-085 の投与量に応じた増加がみられた。

薬力学的作用に関しては、TAK-085 の投与量に応じたベースライン（Week 0）からの EPA/AA 比及び DHA/AA 比の増加がみられ、その値は Week 4 以降ほぼ一定の値で推移した。

2） 第 III 相検証試験（CCT-002）

日本人の高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日を 12 週間投与した。薬物動態に関しては、TAK-085 の投与量に応じたベースラインからの血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度の増加がみられ、その値は Week 4 以降ほぼ一定の値で推移した。

薬力学的作用に関しては、TAK-085 の投与量に応じたベースライン（Week 0）からの EPA/AA 比及び DHA/AA 比の増加がみられ、その値は Week 4 以降ほぼ一定の値で推移した。

3） 長期投与試験（OCT-001）

日本人の高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日を 52 週間投与した。薬物動態に関しては、TAK-085 の投与量に応じたベースラインからの血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度の増加がみられ、その値は Week 12 以降ほぼ一定の値で推移した。

薬力学的作用に関しては、TAK-085 の投与量に応じたベースラインからの EPA/AA 比及び DHA/AA 比の増加がみられ、その値は Week 12 以降ほぼ一定の値で推移した。

1.5.2.3.2　有効性・安全性を検討した試験

(1) 第 II 相用量設定試験（CCT-001）

日本人の高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 1 g/日、2 g/日、4 g/日、または対照群としてプラセボを 12 週間投与した結果、治験薬投与終了時の TG は、TAK-085 の投与量に応じて、ベースラインから 5.5～26.0%（算術平均値）低下した。また、TAK-085 のいずれの群においても、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（調整済み平均値）のプラセボ群との投与群間差は有意であった。

有害事象の発現率は、プラセボ群、TAK-085 1 g 群、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群でそれぞれ 43.0%（43/100）、33.0%（33/100）、43.4%（43/99）、39.8%（39/98）であり、プラセボ群と比べて TAK-085 各群の発現率に大きな違いはみられず、また、TAK-085 の投与量と有害事象の発現率に明らかな関連はみられなかった。

(2) 第 III 相検証試験（CCT-002）

日本人の高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 2 g/日、4 g/日、EPA-E 1.8 g/日を 12 週間投与した結果、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、TAK-085 2 g 群で−10.776%、TAK-085 4 g 群で−22.870%、EPA-E 群で−11.234%であった。

TAK-085 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〔点推定値（両側 95%CI）〕は、−11.35%（−15.9442～−6.7637）であり、両側 95%CI の上限は 0%を下回ったため、EPA-E 1.8 g/日投与に対する TAK-085 4 g/日投与の優越性が示された。また、TAK-085 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〔点推定値（両側 95%CI）〕は、0.37%（−4.2491～4.9830）であり、両側 95%CI の上限が非劣性を検定するための許容限界値である 7%を下回った。

有害事象の発現率は、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群、EPA-E 群でそれぞれ 42.9%（88/205）、36.2%（76/210）、42.6%（83/195）であり、投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。また、EPA-E 群に比べて、TAK-085 群で明らかに発現率の高い有害事象はなかった。

(3) 長期投与試験（OCT-001）

日本人の高 TG 血症患者に TAK-085 2 g/日、4 g/日、EPA-E 1.8 g/日を 52 週間投与した結果、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、TAK-085 2 g 群で−13.944%、TAK-085 4 g 群で−25.517%、EPA-E 群で−12.046%であった。TAK-085 を投与したいずれの群でも、治療開始早期の Week 4 から TG の低下がみられ、Week 4 以降 TG は一定の値で推移し、効果は Week 52 まで持続した。Week 4 以降いずれの時点においても、TAK-085 4 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群より大きく、TAK-085 2 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群と同程度であった。

有害事象の発現率は、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群、EPA-E 群でそれぞれ 83.6%（138/165）、86.0%（147/171）、89.2%（149/167）であり、投与群間で発現率に大きな違いはみられなかった。また、EPA-E 群に比べて、TAK-085 群で明らかに発現率の高い有害事象はなかった。

	試験項目		実施時期
品質	一般情報・特性		[redacted]
	製剤及び処方		
	製剤開発の経緯		
	製造	原薬	
		製剤	
	管理	原薬	
		製剤	
	標準品及び標準物質	原薬	
		製剤	
	容器及び施栓系	製剤	
	安定性試験	原薬	
		製剤	
薬理	効力を裏付ける試験		
動態	薬物動態試験		
毒性	反復投与毒性試験		
	遺伝毒性試験		
	がん原性試験		
	生殖発生毒性試験		
臨床	第I相試験	CPH-001	
	第II相試験	CCT-001	
	第III相検証試験	CCT-002	
	長期投与試験	OCT-001	

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.3 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験の成績より、TAK-085 の有効性、安全性が確認されたことから、効能又は効果、用法及び用量を以下のとおりとした（表 1.5.3-1）。

表 1.5.3-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	ロトリガ粒状カプセル 2 g
原薬名	オメガ-3 脂肪酸エチル※
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
効能又は効果	高脂血症
用法及び用量	通常、成人にはオメガ-3 脂肪酸エチルとして 1 回 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。

※オメガ-3 脂肪酸エチルは、当社で使用する原薬名であり、抗酸化剤として *d*-α-トコフェロールを含有する。

1.5.4 治験相談等の経緯

TAK-085 の開発に際し、以下の対面助言を行った。

[redacted]相談では、[redacted]を確認した。[redacted]相談では、[redacted]を確認した。[redacted]、[redacted]相談及び[redacted]相談を実施し[redacted]を確認した。[redacted]（[redacted]）、[redacted]ことから、[redacted]相談を実施した。また、[redacted]に関する[redacted]相談を実施した。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[[redacted]相談、受付番号：[redacted]]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[[redacted]相談、受付番号：[redacted]]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[[redacted]相談、受付番号：[redacted]]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[[redacted]相談、受付番号：[redacted]]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[[redacted]相談、受付番号：[redacted]]
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　[[redacted]相談、受付番号：[redacted]]

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

高 TG 血症は、高 LDL-C 血症や高血圧症、糖尿病と並んで冠動脈疾患（以下、CHD）発症の危険因子の一つであり、CHD の発症を予防するためには危険因子を管理することが重要である。その際、生活習慣の改善指導で十分に管理できない場合は、薬剤によってそれぞれの危険因子を管理する必要があり、合併する疾患や薬物間相互作用等にも十分に配慮し、安全かつ、有効な治療法を選択する必要がある。

TAK-085 は、高 TG 血症治療薬として世界 50 ヵ国以上で医療用医薬品として販売されており、既に集積されている豊富な使用実績からも、高い安全性プロファイルを有することが確認されている。さらに、英国、ドイツ、フランスなど一部の国では高 TG 血症に加えて心筋梗塞の再発予防という効能も取得しており、CHD 再発予防薬としても広範に使われている。

これら海外における使用経験及び国内で実施された臨床試験の結果から示された TAK-085 の特徴及び有用性は以下のとおりである。

(1) 日本人の高 TG 血症患者において持続的かつ優れた TG 低下作用を有する
(2) 高い安全性プロファイルを有し、スタチンと安全に併用できる治療選択肢となり得る
(3) 既存の EPA-E 製剤と比較し 1 日投与回数が少なく、利便性の高い脂質異常症の治療選択肢となることが期待できる
(4) 動脈硬化進展リスクの低減が期待できる
(5) 高リスクの脂質異常症患者に対し CHD 発症リスクの低減効果が期待できる

以上から、TAK-085 は有効性と安全性の両面から高 TG 血症治療の有用な薬剤であるだけでなく、代表的な脂質異常症の治療薬剤であるスタチンとも安全に併用できることから、脂質異常治療の選択の幅を大きく広げることができる高 TG 血症に対する治療薬になると考えられる。

1.5.6 参考文献

[1] 動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）．日本動脈硬化学会

[2] Nakamura T, Azuma A, Kuribayashi T, Sugihara H, Okuda S, Nakagawa M. Serum fatty acid levels, dietary style and coronary heart disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study. Br J Nutr 2003; 89: 267-72.

目次

表

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

TAK-085 は、1994 年 9 月にノルウェーで初めて承認され、既に、英国、ドイツ、フランス、米国、韓国等 81 ヵ国において「高 TG 血症」(一部の国では、「心筋梗塞の再発予防」) の効能・効果を有する医療用医薬品として承認されている (2012 年 5 月現在)。(表 1.6-1)。

表 1.6-1　外国での承認取得状況の概略

国名	販売名	剤型	含量	効能・効果	許可年月日
米国	LOVAZA	軟カプセル剤	1 g/カプセル	成人の重度高 TG 血症 (TG：≧ 500 mg/dL) 患者における、食事療法に対する補助療法としての、TG の低下	2004 年 11 月
欧州・アジア	Omacor Omacor/Zodin	軟カプセル剤	1 g/カプセル	1.　高 TG 血症※ 食事療法で十分な効果が認められない場合の内因性高 TG 血症を適応症とする。 ・ 単剤療法の IV 型高脂血症を適応症とする。 ・ スタチン投与のみでは TG を十分にコントロールできない場合の IIb/III 型高脂血症を適応症とする。(スタチンとの併用) 2.　心筋梗塞の再発予防 過去に心筋梗塞を発症した患者の標準治療 (スタチン、血小板凝集抑制、ベータブロッカー、ACE 阻害薬等) に対する補助療法として、心筋梗塞の再発予防を適応症とする。 ※ 承認国によって効能・効果は高 TG 血症のみ	1994 年 9 月 (ノルウェー) 以降、順次各国で承認

(2) 外国での申請・開発状況

外国における TAK-085 の申請・開発状況は、[redacted]、[redacted]を含む世界[redacted]ヵ国で承認申請中である (2012 年 5 月現在)。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LOVAZA safely and effectively. See full prescribing information for LOVAZA.

LOVAZA (omega-3-acid ethyl esters) Capsules

Initial U.S. Approval: 2004

---------------------------INDICATIONS AND USAGE--------------------

LOVAZA is a combination of ethyl esters of omega 3 fatty acids, principally EPA and DHA, indicated as an adjunct to diet to reduce triglyceride (TG) levels in adult patients with severe (≥500 mg/dL) hypertriglyceridemia. (1)

Limitations of Use: The effect of LOVAZA on cardiovascular mortality and morbidity in patients with elevated triglycerides has not been determined. (1)

----------------------DOSAGE AND ADMINISTRATION ---------------

- The daily dose of LOVAZA is 4 grams per day taken as a single 4-gram dose (4 capsules) or as two 2-gram doses (2 capsules given twice daily). (2)
- Patients should be advised to swallow LOVAZA capsules whole. Do not break open, crush, dissolve or chew LOVAZA. (2)

--------------------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS -------------

1-gram transparent soft-gelatin capsules. (3)

------------------------------CONTRAINDICATIONS-----------------------

LOVAZA is contraindicated in patients with known hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction) to LOVAZA or any of its components. (4)

----------------------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------------

- In patients with hepatic impairment, monitor ALT and AST levels periodically during therapy. (5.1)
- LOVAZA may increase levels of LDL. Monitor LDL levels periodically during therapy. (5.1)
- Use with caution in patients with known hypersensitivity to fish and/or shellfish. (5.2)

----------------------------ADVERSE REACTIONS----------------------

The most common adverse reactions (incidence >3% and greater than placebo) were eructation, dyspepsia, and taste perversion. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------------------------- DRUG INTERACTIONS ----------------------

Omega-3-acids may prolong bleeding time. Patients taking LOVAZA and an anticoagulant or other drug affecting coagulation should be monitored periodically. (7.1)

----------------------USE IN SPECIFIC POPULATIONS---------------

- Pregnancy: Use during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. (8.1)
- Pediatric Use: The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: December 2010

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LOVAZA® (omega-3-acid ethyl esters) is indicated as an adjunct to diet to reduce triglyceride (TG) levels in adult patients with severe (≥500 mg/dL) hypertriglyceridemia.

Usage Considerations: Patients should be placed on an appropriate lipid-lowering diet before receiving LOVAZA and should continue this diet during treatment with LOVAZA.

Laboratory studies should be done to ascertain that the lipid levels are consistently abnormal before instituting LOVAZA therapy. Every attempt should be made to control serum lipids with appropriate diet, exercise, weight loss in obese patients, and control of any medical problems such as diabetes mellitus and hypothyroidism that are contributing to the lipid abnormalities. Medications known to exacerbate hypertriglyceridemia (such as beta blockers, thiazides, estrogens) should be discontinued or changed if possible prior to consideration of triglyceride-lowering drug therapy.

Limitations of Use: The effect of LOVAZA on cardiovascular mortality and morbidity in patients with elevated triglycerides has not been determined.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Assess triglyceride levels carefully before initiating therapy. Identify other causes (e.g., diabetes mellitus, hypothyroidism, or medications) of high triglyceride levels and manage as appropriate. *[see Indications and Usage (1)].*
- Patients should be placed on an appropriate lipid-lowering diet before receiving LOVAZA, and should continue this diet during treatment with LOVAZA. In clinical studies, LOVAZA was administered with meals.

The daily dose of LOVAZA is 4 grams per day. The daily dose may be taken as a single 4-gram dose (4 capsules) or as two 2-gram doses (2 capsules given twice daily).

Patients should be advised to swallow LOVAZA capsules whole. Do not break open, crush, dissolve or chew LOVAZA.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LOVAZA (omega-3-acid ethyl esters) capsules are supplied as 1-gram transparent soft-gelatin capsules filled with light-yellow oil and bearing the designation LOVAZA.

4 CONTRAINDICATIONS

LOVAZA is contraindicated in patients with known hypersensitivity (e.g., anaphylactic reaction) to LOVAZA or any of its components.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Monitoring: Laboratory Tests

In patients with hepatic impairment, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels should be monitored periodically during therapy with LOVAZA. In some patients, increases in ALT levels without a concurrent increase in AST levels were observed.

In some patients, LOVAZA increases LDL-C levels. LDL-C levels should be monitored periodically during therapy with LOVAZA.

Laboratory studies should be performed periodically to measure the patient's TG levels during therapy with LOVAZA.

5.2 Fish Allergy

LOVAZA contains ethyl esters of omega-3 fatty acids (EPA and DHA) obtained from the oil of several fish sources. It is not known whether patients with allergies to fish and/or shellfish, are at increased risk of an allergic reaction to LOVAZA. LOVAZA should be used with caution in patients with known hypersensitivity to fish and/or shellfish.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse reactions reported in at least 3% and at a greater rate than placebo for patients treated with LOVAZA based on pooled data across 23 clinical studies are listed in Table 1.

Table 1. Adverse Reactions Occurring at Incidence ≥3% and Greater than Placebo in Clinical Studies of LOVAZA

BODY SYSTEM Adverse Reaction*	LOVAZA (N = 655)		Placebo (N = 370)	
	n	%	n	%
Eructation	29	4	5	1
Dyspepsia	22	3	6	2
Taste perversion	27	4	1	<1

* Studies included subjects with HTG and severe HTG.

Additional adverse reactions from clinical studies are listed below:

Digestive System: Constipation, gastrointestinal disorder and vomiting.

Metabolic and Nutritional Disorders: Increased ALT and increased AST.

Skin: Pruritus and rash.

6.2 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the events described below have been identified during post-approval use of LOVAZA. Because these events are reported voluntarily from a population of unknown size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to always establish a causal relationship to drug exposure.

The following events have been reported: anaphylactic reaction, hemorrhagic diathesis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Anticoagulants or Other Drugs Affecting Coagulation

Some studies with omega-3-acids demonstrated prolongation of bleeding time. The prolongation of bleeding time reported in these studies has not exceeded normal limits and did not produce clinically significant bleeding episodes. Clinical studies have not been done to thoroughly examine the effect of LOVAZA and concomitant anticoagulants. Patients receiving treatment with LOVAZA and an anticoagulant or other drug affecting coagulation should be monitored periodically (e.g., aspirin, NSAIDS, warfarin, coumarin).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It is unknown whether LOVAZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. LOVAZA should be used during pregnancy only if the potential benefit to the patient justifies the potential risk to the fetus.

Animal Data: Omega-3-acid ethyl esters have been shown to have an embryocidal effect in pregnant rats when given in doses resulting in exposures 7 times the recommended human dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison.

In female rats given oral gavage doses of 100, 600, and 2,000 mg/kg/day beginning 2 weeks prior to mating and continuing through gestation and lactation, no adverse effects were observed in the high dose group (5 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on body surface area comparison).

In pregnant rats given oral gavage doses of 1,000, 3,000, and 6,000 mg/kg/day from gestation day 6 through 15, no adverse effects were observed (14 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

In pregnant rats given oral gavage doses of 100, 600, and 2,000 mg/kg/day from gestation day 14 through lactation day 21, no adverse effects were seen at 2,000 mg/kg/day (5 times the human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison). However, decreased live births (20% reduction) and decreased survival to postnatal day 4 (40% reduction) were observed in a dose-ranging study using higher doses of 3,000 mg/kg/day (7 times the human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

In pregnant rabbits given oral gavage doses of 375, 750, and 1,500 mg/kg/day from gestation day 7 through 19, no findings were observed in the fetuses in groups given 375 mg/kg/day (2 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison). However, at higher doses, evidence of maternal toxicity was observed (4 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether omega-3-acid ethyl esters are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when LOVAZA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

A limited number of patients older than 65 years were enrolled in the clinical studies of LOVAZA. Safety and efficacy findings in subjects older than 60 years did not appear to differ from those of subjects younger than 60 years.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

LOVAZA does not have any known drug abuse or withdrawal effects.

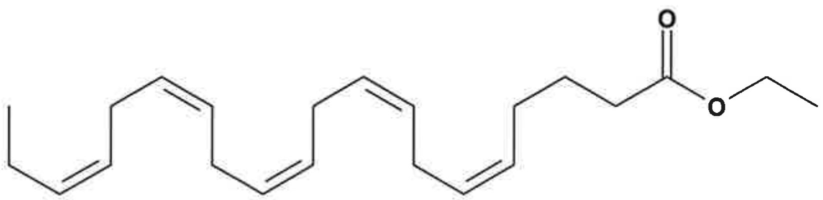
10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and general supportive care measures instituted, as required.

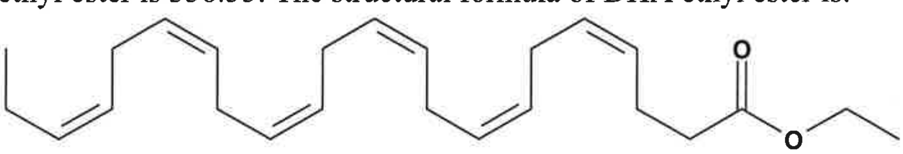
11 DESCRIPTION

LOVAZA, a lipid-regulating agent, is supplied as a liquid-filled gel capsule for oral administration. Each 1-gram capsule of LOVAZA contains at least 900 mg of the ethyl esters of omega-3 fatty acids sourced from fish oils. These are predominantly a combination of ethyl esters of eicosapentaenoic acid (EPA - approximately 465 mg) and docosahexaenoic acid (DHA - approximately 375 mg).

The empirical formula of EPA ethyl ester is $C_{22}H_{34}O_2$, and the molecular weight of EPA ethyl ester is 330.51. The structural formula of EPA ethyl ester is:



The empirical formula of DHA ethyl ester is $C_{24}H_{36}O_2$, and the molecular weight of DHA ethyl ester is 356.55. The structural formula of DHA ethyl ester is:



LOVAZA capsules also contain the following inactive ingredients: 4 mg α-tocopherol (in a carrier of soybean oil), and gelatin, glycerol, and purified water (components of the capsule shell).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of LOVAZA is not completely understood. Potential mechanisms of action include inhibition of acyl-CoA:1,2-diacylglycerol acyltransferase, increased mitochondrial and peroxisomal β-oxidation in the liver, decreased lipogenesis in the liver, and increased plasma lipoprotein lipase activity. LOVAZA may reduce the synthesis of triglycerides in the liver because EPA and DHA are poor substrates for the enzymes responsible for TG synthesis, and EPA and DHA inhibit esterification of other fatty acids.

12.3 Pharmacokinetics

In healthy volunteers and in patients with hypertriglyceridemia, EPA and DHA were absorbed when administered as ethyl esters orally. Omega-3-acids administered as ethyl esters (LOVAZA) induced significant, dose-dependent increases in serum phospholipid EPA content, though increases in DHA content were less marked and not dose-dependent when administered as ethyl esters.

Specific Populations: *Age:* Uptake of EPA and DHA into serum phospholipids in subjects treated with LOVAZA was independent of age (<49 years versus ≥49 years).

Gender: Females tended to have more uptake of EPA into serum phospholipids than males. The clinical significance of this is unknown.

Pediatric: Pharmacokinetics of LOVAZA in pediatric patients have not been established *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Renal or Hepatic Impairment: LOVAZA has not been studied in patients with renal or hepatic impairment.

Drug-Drug Interactions: *Simvastatin:* In a 14-day study of 24 healthy adult subjects, daily co-administration of simvastatin 80 mg with LOVAZA 4 grams did not affect the extent (AUC) or rate (C_{max}) of exposure to simvastatin or the major active metabolite, beta-hydroxy simvastatin at steady state.

Atorvastatin: In a 14-day study of 50 healthy adult subjects, daily co-administration of atorvastatin 80 mg with LOVAZA 4 grams did not affect AUC or C_{max} of exposure to atorvastatin, 2-hydroxyatorvastatin, or 4-hydroxyatorvastatin at steady state.

Rosuvastatin: In a 14-day study of 48 healthy adult subjects, daily co-administration of rosuvastatin 40 mg with LOVAZA 4 grams did not affect AUC or C_{max} of exposure to rosuvastatin at steady state.

In vitro studies using human liver microsomes indicated that clinically significant cytochrome P450 mediated inhibition by EPA/DHA combinations are not expected in humans.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a rat carcinogenicity study with oral gavage doses of 100, 600, and 2,000 mg/kg/day, males were treated with omega-3-acid ethyl esters for 101 weeks and females for 89 weeks without an increased incidence of tumors (up to 5 times human systemic exposures following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison). Standard lifetime carcinogenicity bioassays were not conducted in mice.

Omega-3-acid ethyl esters were not mutagenic or clastogenic with or without metabolic activation in the bacterial mutagenesis (Ames) test with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* or in the chromosomal aberration assay in Chinese hamster V79 lung cells or human lymphocytes. Omega-3-acid ethyl esters were negative in the in vivo mouse micronucleus assay.

In a rat fertility study with oral gavage doses of 100, 600, and 2,000 mg/kg/day, males were treated for 10 weeks prior to mating and females were treated for 2 weeks prior to and throughout mating, gestation, and lactation. No adverse effect on fertility was observed at 2,000 mg/kg/day (5 times human systemic exposure following an oral dose of 4 grams/day based on a body surface area comparison).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Severe Hypertriglyceridemia

The effects of LOVAZA 4 grams per day were assessed in 2 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group studies of 84 adult patients (42 on LOVAZA, 42 on placebo) with very high triglyceride levels. Patients whose baseline triglyceride levels were between 500 and 2,000 mg/dL were enrolled in these 2 studies of 6 and 16 weeks duration. The median triglyceride and LDL-C levels in these patients were 792 mg/dL and 100 mg/dL, respectively. Median HDL-C level was 23.0 mg/dL.

The changes in the major lipoprotein lipid parameters for the groups receiving LOVAZA or placebo are shown in Table 2.

Table 2. Median Baseline and Percent Change From Baseline in Lipid Parameters in Patients with Very High TG Levels (≥500 mg/dL)

Parameter	LOVAZA N = 42		Placebo N = 42		Difference
	BL	% Change	BL	% Change	
TG	816	-44.9	788	+6.7	-51.6
Non-HDL-C	271	-13.8	292	-3.6	-10.2
TC	296	-9.7	314	-1.7	-8.0
VLDL-C	175	-41.7	175	-0.9	-40.8
HDL-C	22	+9.1	24	0.0	+9.1
LDL-C	89	+44.5	108	-4.8	+49.3

BL = Baseline (mg/dL); % Change = Median Percent Change from Baseline;
Difference = LOVAZA Median % Change – Placebo Median % Change

LOVAZA 4 grams per day reduced median TG, VLDL-C, and non-HDL-C levels and increased median HDL-C from baseline relative to placebo. Treatment with LOVAZA to reduce very high TG levels may result in elevations in LDL-C and non-HDL-C in some individuals. Patients should be monitored to ensure that the LDL-C level does not increase excessively.

The effect of LOVAZA on the risk of pancreatitis in patients with very high TG levels has not been evaluated.

The effect of LOVAZA on cardiovascular mortality and morbidity in patients with elevated TG levels has not been determined.

14.2 Other Clinical Experience

The effects of LOVAZA 4 grams per day as add-on therapy to treatment with simvastatin were evaluated in a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study of 254 adult patients (122 on LOVAZA and 132 on placebo) with persistent high triglycerides (200 to 499 mg/dL) despite simvastatin therapy. Patients were treated with open-label simvastatin 40 mg per day for 8 weeks prior to randomization to control their LDL-C to no greater than 10% above NCEP ATP III goal and remained on this dose throughout the study. Following 8 weeks of open-label treatment with simvastatin, patients were randomized to either LOVAZA 4 grams per day or placebo for an additional 8 weeks with simvastatin co-therapy. The median baseline triglyceride and LDL-C levels in these patients were 268 mg/dL and 89 mg/dL, respectively. Median baseline non-HDL-C and HDL-C levels were 138 mg/dL and 45 mg/dL, respectively.

The changes in the major lipoprotein lipid parameters for the groups receiving LOVAZA plus simvastatin or placebo plus simvastatin are shown in Table 3.

Table 3. Response to the Addition of LOVAZA 4 grams per day to Ongoing Simvastatin 40 mg per day Therapy in Patients with High Triglycerides (200 to 499 mg/dL)

Parameter	LOVAZA + Simvastatin N = 122			Placebo + Simvastatin N = 132			Difference	P-Value
	BL	EOT	Median % Change	BL	EOT	Median % Change		
Non-HDL-C	137	123	-9.0	141	134	-2.2	-6.8	<0.0001
TG	268	182	-29.5	271	260	-6.3	-23.2	<0.0001
TC	184	172	-4.8	184	178	-1.7	-3.1	<0.05
VLDL-C	52	37	-27.5	52	49	-7.2	-20.3	<0.05
Apo-B	86	80	-4.2	87	85	-1.9	-2.3	<0.05
HDL-C	46	48	+3.4	43	44	-1.2	+4.6	<0.05
LDL-C	91	88	+0.7	88	85	-2.8	+3.5	=0.05

BL = Baseline (mg/dL); EOT = End of Treatment (mg/dL); Median % Change = Median Percent Change from Baseline; Difference = LOVAZA Median % Change – Placebo Median % Change

LOVAZA 4 grams per day significantly reduced non-HDL-C, TG, TC, VLDL-C, and Apo-B levels and increased HDL-C and LDL-C from baseline relative to placebo.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LOVAZA (omega-3-acid ethyl esters) capsules are supplied as 1-gram transparent soft-gelatin capsules filled with light-yellow oil and bearing the designation LOVAZA.

Bottles of 60: NDC 0173-0783-01
Bottles of 120: NDC 0173-0783-02

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not freeze. Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (17.2).

17.1 Information for Patients

- LOVAZA should be used with caution in patients with known sensitivity or allergy to fish and/or shellfish *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Patients should be advised that use of lipid-regulating agents does not reduce the importance of adhering to diet *[see Dosage and Administration (2)]*.
- Patients should be advised not to alter LOVAZA capsules in any way and to ingest intact capsules only *[see Dosage and Administration (2)]*.

17.2 FDA-Approved Patient Labeling

Patient labeling is provided as a tear-off leaflet at the end of this full prescribing information.

Manufactured for GlaxoSmithKline by:

Catalent Pharma Solutions
2725 Scherer Drive
St. Petersburg, FL 33716-1016

Accucaps Industries Limited
2125 Ambassador Drive
Windsor, Ontario, Canada N9B 3R5

Banner Pharmaceuticals Inc.
4125 Premier Drive
High Point, NC 27265

Distributed by:

gsk GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

LOVAZA is a registered trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.

December 2010
LVZ:6PI

PHARMACIST-DETACH HERE AND GIVE INSTRUCTIONS TO PATIENT

PATIENT INFORMATION
LOVAZA® (lō-vā-ză)
(omega-3-acid ethyl esters) Capsules

Read the Patient Information that comes with LOVAZA before you start taking it, and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your doctor about your condition or treatment.

What is LOVAZA?

LOVAZA is a prescription medicine, called a lipid-regulating medicine, for adults. LOVAZA is made of omega-3 fatty acids from oils of fish, such as salmon and mackerel. Omega-3 fatty acids are substances that your body needs but cannot produce itself.

LOVAZA is used along with a low-fat and low-cholesterol diet to lower very high triglycerides (fats) in your blood. Before taking LOVAZA, talk to your healthcare provider about how you can lower high blood fats by:

- losing weight, if you are overweight
- increasing physical exercise
- lowering alcohol use
- treating diseases such as diabetes and low thyroid (hypothyroidism)
- adjusting the dose or changing other medicines that raise triglyceride levels such as certain blood pressure medicines and estrogens

Treatment with LOVAZA has not been shown to prevent heart attacks or strokes.

LOVAZA has not been studied in children under the age of 18 years.

Who should not take LOVAZA?

Do not take LOVAZA if you:

- **are allergic to LOVAZA or any of its ingredients.** See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in LOVAZA.

What should I tell my doctor before taking LOVAZA?

Tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- drink more than 2 glasses of alcohol daily.
- have diabetes.
- have a thyroid problem called hypothyroidism.

- have a liver problem.
- have a pancreas problem.
- are allergic to fish and/or shellfish. LOVAZA may not be right for you.
- are pregnant, or planning to become pregnant. It is not known if LOVAZA can harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if LOVAZA passes into your milk and if it can harm your baby.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicine, vitamins, and herbal supplements. LOVAZA and certain other medicines can interact. Especially tell your doctor if you take medicines that affect clotting such as anticoagulants or blood thinners. Examples of these medicines include aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS), warfarin, coumarin, and clopidogrel (PLAVIX®).

Know all the medicines you take. Keep a list of them with you to show your doctor and pharmacist.

How should I take LOVAZA?

- Take LOVAZA exactly as prescribed. Do not change your dose or stop LOVAZA without talking to your doctor.
- The usual dose of LOVAZA is 4 capsules:
  - Take all 4 capsules at the same time, or
  - Take 2 capsules two times a day
- Take LOVAZA at the same time or times each day.
- Take LOVAZA with or without food. You may find it easier to take LOVAZA with food.
- Do not take more than 4 capsules a day. Taking more than 4 capsules per day may increase the chance of side effects.
- Take LOVAZA capsules whole. Do not break, crush, dissolve, or chew LOVAZA capsules before swallowing. If you cannot swallow LOVAZA capsules whole, tell your doctor. You may need a different medicine.
- Your doctor should start you on a low-fat and low-cholesterol diet before giving you LOVAZA. Stay on this low-fat and low-cholesterol diet while taking LOVAZA.
- Your doctor should do blood tests to check your triglyceride and cholesterol levels during treatment with LOVAZA.
- If you have liver disease, your doctor should do blood tests to check your liver function during treatment with LOVAZA.
- If you miss a dose of LOVAZA, take it as soon as you remember. However, if you miss one day of LOVAZA, do not double your dose when you next take it.
- If you take too much LOVAZA or overdose, call your doctor or Poison Control Center right away.

What are the possible side effects of LOVAZA?

The most common side effects with LOVAZA are burping, upset stomach, and a change in your sense of taste.

LOVAZA may affect certain blood tests. It may change:

- one of the tests to check liver function (ALT)
- one of the tests to measure cholesterol levels (LDL-C)

Talk to your doctor if you have side effects that bother you or that will not go away. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

These are not all the side effects with LOVAZA. For more information, ask your doctor or pharmacist.

How should I store LOVAZA?

- Store LOVAZA at room temperature, 59° to 86° F (15° to 30° C). Do not freeze.
- Do not keep medicine that is out of date or that you no longer need.
- **Keep LOVAZA out of the reach of children.** Be sure that if you throw medicines away, it is out of the reach of children.

General information about LOVAZA

Medicines are sometimes prescribed for conditions that are not mentioned in patient information leaflets. Do not use LOVAZA for a condition for which it was not prescribed. Do not give LOVAZA to other people, even if they have the same problem you have. It may harm them.

This leaflet summarizes the most important information about LOVAZA. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about LOVAZA that is written for health professionals or go to www.LOVAZA.com.

What are the ingredients in LOVAZA?

Active Ingredient: Omega-3-acid ethyl esters
Inactive Ingredients: Gelatin, glycerol, purified water, alpha-tocopherol (in soybean oil)

LOVAZA is a registered trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.
PLAVIX is a registered trademark of Sanofi-Synthelabo.

Manufactured for GlaxoSmithKline by:
Catalent Pharma Solutions
2725 Scherer Drive

St. Petersburg, FL 33716-1016

Accucaps Industries Limited
2125 Ambassador Drive
Windsor, Ontario, Canada N9B 3R5

Banner Pharmaceuticals Inc.
4125 Premier Drive
High Point, NC 27265

Distributed by:

GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

December 2010
LVZ:4PIL

LOVAZA　Capsules
全処方情報

1　効能・効果

LOVAZA®（オメガ-3-酸エチルエステル）は、重度（≧500 mg/dL）の高トリグリセライド血症を有する成人患者のトリグリセライド（TG）値を低下させるために食事療法の補助として用いること。

使用に関する注意：本剤の適用前には適切な脂質低下食による食事療法が必須であり、本剤による治療中もその食事療法を継続すること。

本剤による治療前には臨床検査を行い、脂質値が一貫して異常を示すことを確認すること。肥満患者では適切な食事療法、運動療法、減量により血清脂質値を管理し、脂質異常の一因である糖尿病や甲状腺機能低下症などの疾患を管理するためのあらゆる試みを行うこと。高トリグリセライド血症を増悪させることで知られる薬剤（β遮断薬、サイアザイド、エストロゲン等）は、可能であればトリグリセライド低下薬での治療を検討する前に中止又は変更すること。

使用制限：トリグリセライド値が高い患者において、心血管死及び心血管疾患発症に対する本剤の効果は確立していない。

2　用法・用量

- 治療開始前にトリグリセライド値を慎重に評価すること。トリグリセライド高値の他要因（例、糖尿病、甲状腺機能低下症または薬剤）を特定し、適切に管理すること［効能・効果（1）を参照のこと］。
- 本剤適用前に適切な脂質低下食による食事療法を行い、本剤による治療中もこれを継続すること。臨床試験では食事とともに本剤を投与した。

本剤の用量は1日4gである。1日用量は4g1回（4カプセル）投与または2gの2回（1日2回各2カプセル）投与のいずれでもよい。

患者には本剤をそのまま服用するように指導すること。カプセルを破って開けたり、つぶしたり、溶かしたり、噛んではならない。

3　性状・力価

LOVAZA（オメガ-3-酸エチルエステル）カプセル剤は、淡黄色の油が充填された透明なソフトゼラチンカプセル1gとして供給されており、LOVAZAの名称が印字されている。

4　禁忌

本剤は、LOVAZA（オメガ-3-酸エチルエステル）またはそのいずれかの成分に対して過敏症（例、アナフィラキシー反応）を有する患者には禁忌である。

5　警告及び使用上の注意

5.1　モニタリング：臨床検査

肝機能障害を伴う患者では本剤による治療中、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の値を定期的にモニタリングすること。ALT 値が上昇するが、並行して AST 値が上昇しない患者も認められている。

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 値を定期的にモニタリングすること。

本剤による治療中は定期的に臨床検査を実施し、TG 値を測定すること。

5.2　魚アレルギー

本剤は複数の魚を原料とする油から得られたオメガ-3 脂肪酸（EPA 及び DHA）エチルエステルを含有する。魚介類に対するアレルギーを持つ患者が本剤へのアレルギー反応のリスクが高いかどうかは明らかではない。魚介類に過敏反応を有する患者には注意して使用すること。

6　副作用

6.1　臨床試験の使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で確認された副作用発現率を他剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできない。またそれが実臨床下でみられる発現率を反映するものでもない。

23 の臨床試験から集積したデータに基づき、本剤で治療した患者の 3%以上、かつプラセボより高い率で報告された副作用は表 1 の通りである。

表 1.　本剤の臨床試験で 3%以上かつプラセボより高い率で発生した副作用

器官分類 副作用*	本剤 (N = 655)		プラセボ (N = 370)	
	n	%	n	%
おくび	29	4	5	1
消化不良	22	3	6	2
味覚倒錯	27	4	1	<1

* 被験者には HTG 患者および重度 HTG 患者を含む。

臨床試験で確認されたその他の副作用は次のとおりである。

消化器系：便秘、消化管疾患、嘔吐

代謝及び栄養障害：ALT 値上昇、AST 値上昇

皮膚：掻痒、発疹

6.2　市販後の使用経験

臨床試験で報告された副作用のほかに、本剤の承認取得後明らかになった事象を後述する。このような副作用は例数が特定できない集団からの自発報告であるため、その頻度を確実に評価することはできず、また薬剤曝露との因果関係を常に確立できるわけではない。

報告された事象はアナフィラキシー反応、出血素因であった。

7　薬物相互作用

7.1　抗凝固薬又は凝固に影響する他の薬剤

オメガ-3-酸を用いたいくつかの試験では、出血時間の延長が確認されている。これら試験で報告された出血時間の延長は正常範囲を超えておらず、臨床的に重大な出血事象をもたらすものではなかった。本剤及び併用する抗凝固薬の作用を十分に検討する試験は行なわれていない。本剤と抗凝固薬又は凝固に影響する他剤を併用する患者では、定期的にモニタリングすること（例、アスピリン、NSAID、ワルファリン、クマリン）。

8　特定集団への投与

8.1　妊婦

妊娠カテゴリーC：妊婦を対象とした適切で十分に管理された試験は行われていない。本剤を妊婦に投与したときの胎児への毒性あるいは生殖能への影響については明らかではない。患者のベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回ると判断された場合に限り、本剤を妊娠中に使用してよい。

動物データ：オメガ-3-酸エチルエステルは、体表面積による比較でヒトの推奨用量である 4 g/日の 7 倍の曝露量に相当する用量を妊娠ラットに投与すると、胚・胎仔を死亡させる作用が認められた。

雌のラットに交尾の 2 週間前から 100、600、2,000 mg/kg/日を経口投与し、妊娠及び授乳期も継続したが、高用量群（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 5 倍相当）でも有害反応は確認されなかった。

妊娠 6～15 日まで 1,000、3,000、6,000 mg/kg/日を経口投与したラットで、有害反応は認められなかった（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 14 倍相当）。

妊娠 14 日から授乳 21 日まで 100、600、2,000 mg/kg/日を経口投与したラットで、2,000 mg/kg/日（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 5 倍相当）でも有害反応は認められなかった。しかし、3,000 mg/kg/日（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 7 倍相当）の高用量を用いた用量設定試験では、出生率が低く（20％減）、生後 4 日目の生存率も低かった（40％減）。

妊娠 7～19 日まで 375、750、1,500 mg/kg/日を経口投与したウサギで、375 mg/kg/日（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 2 倍相当）投与群にも胎仔に有害反応は認められなかった。しかし、高用量では母体毒性を示すエビデンスが認められた（体

表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 4 倍相当)。

8.3　授乳婦

オメガ-3-酸エチルエステルのヒト乳汁中への移行については明らかではない。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、本剤を授乳婦に投与する場合は十分注意すること。

8.4　小児への投与

小児における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験には 65 歳を超えるの被験者が少数登録された。60 歳を超える被験者群における安全性および有効性と、60 歳未満の被験者群のそれとに違いは認めなかった。

9　薬物乱用・薬物依存

本剤に薬物乱用又は禁断症状をもたらす作用は認められていない。

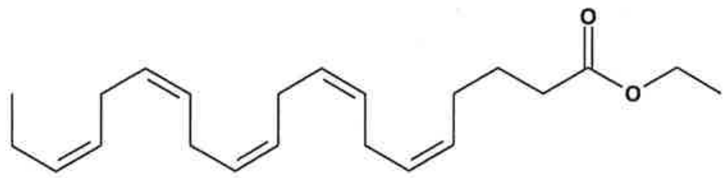
10　過量投与

過量投与した場合、対症療法で治療を行い、必要に応じて、一般的な支持療法を開始すること。

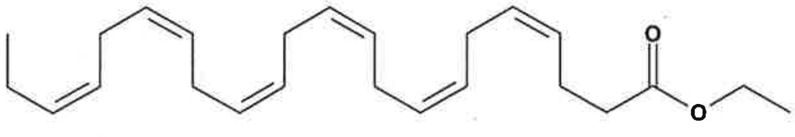
11　組成・性状

本剤は脂質調節剤で、内服用に液剤を充填したゲルカプセルとして供給されている。本剤は各 1 g カプセル中に、魚油を原料とするオメガ-3 脂肪酸エチルエステルを少なくとも 900 mg 含有する。主にエイコサペンタエン酸(EPA、約 465 mg)エチルエステル及びドコサヘキサエン酸(DHA、約 375 mg) エチルエステルの合剤である。

EPA エチルエステルの分子式は $C_{22}H_{34}O_2$、分子量は 330.51 であり、構造式は次のとおりである。



DHA エチルエステルの分子式は $C_{24}H_{36}O_2$、分子量は 356.55 であり、構造式は次のとおりである。



本カプセル剤は次の不活性成分も含む：α-トコフェロール 4 mg（大豆油の担体で）のほか、ゼラチン、グリセロール及び純水（カプセルシェルの成分）。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤の作用機序は完全に解明されているわけではない。予測される作用機序として、アシル CoA、すなわち 1,2 - ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの阻害、肝臓におけるミトコンドリア及びペルオキシソームのベータ酸化の増強、肝臓における脂質産生抑制、血漿リポタンパクリパーゼ活性の増強などがある。EPA 及び DHA にはトリグリセライド合成を担う酵素に対する基質が少なく、他の脂肪酸のエステル化を阻害するため、本剤は肝臓での TG 合成を抑制するものと考えられる。

12.3 薬物動態

健常志願者及び高トリグリセライド血症患者において EPA 及び DHA は、エチルエステルとして経口投与すると吸収された。エチルエステルとして投与したオメガ-3-酸は、血清リン脂質 EPA 含有量の有意かつ用量依存的な増加を誘発したが、DHA 含有量の増加はそれほど著明ではなく、用量依存性も認めなかった。

特定集団：

年齢：本剤治療群における血清リン脂質への EPA 及び DHA 取込量は、年齢とは無関係であった（49 歳未満 vs 49 歳以上）。

性別：女性は男性に比べて、血清リン脂質への EPA 取込量が多い傾向がみられた。その臨床的重要性は明らかでない。

小児：小児患者における本剤の薬物動態は確立されていない［特定集団への投与(8.4)を参照のこと］。

腎機能障害又は肝機能障害：本剤は腎機能障害又は肝機能障害の患者を対象とした試験は実施されていない。

薬物間相互作用：

シンバスタチン：24 例の健常成人被験者を対象とした 14 日間の試験で、本剤 4 g とシンバスタチン 80 mg を 1 日 1 回併用投与した場合、定常状態でシンバスタチン又は主活性代謝物であるβヒドロキシシンバスタチンの AUC および Cmax に影響はなかった。

アトルバスタチン：50 例の健常成人被験者を対象とした 14 日間の試験で、本剤 4 g とアトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回併用投与した場合、定常状態でアトルバスタチン、2 - ヒドロキシアトルバスタチン又は 4－ヒドロキシアトルバスタチンの AUC および Cmax に影響はなかった。

ロスバスタチン：48 例の健常成人被験者を対象とした 14 日間の試験で、本剤 4 g とロスバスタチン 40 mg を 1 日 1 回併用投与した場合、定常状態でロスバスタチンの AUC および Cmax に

影響はなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、EPA／DHA 合剤により臨床的に重大なチトクロム P450 を介した阻害がヒトでは発生しないことが示唆された。

13 非臨床毒性

13.1 癌原性、突然変異原性、生殖障害

100、600、2,000 mg/kg/日の経口投与によるラット癌原性試験で、雄は 101 週間、雌は 89 週間オメガ-3-酸エチルエステルを投与したところ、腫瘍の発現率に上昇はみられなかった（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 5 倍に相当まで）。マウスを用いた標準的な生存期間における癌原性バイオアッセイは実施しなかった。

オメガ-3-酸エチルエステルは、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）及び大腸菌（*Escherichia coli*）を用いた細菌変異原性（Ames）試験で、代謝活性の有無にかかわらず、変異原性又は染色体異常誘発性が認められず、チャイニーズハムスターV79 肺細胞又はヒトリンパ球を用いた染色体異常アッセイでもそれらは認められなかった。オメガ-3-酸エチルエステルは in vivo マウス小核アッセイも陰性であった。

経口投与によるラット繁殖試験で、雄は交尾前 10 週間、雌は交尾 2 週間前から妊娠、授乳期まで 100、600 及び 2,000 mg/kg/日を投与した。2,000 mg/kg/日（体表面積による比較で、4 g/日を経口投与した場合のヒトの全身曝露量の 5 倍相当）で繁殖に対する有害事象は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 重度の高トリグリセライド血症

トリグリセライド値がきわめて高い成人 84 例（本剤 42 例、プラセボ 42 例）を対象にした 2 つのランダム化プラセボ対照二重盲検並行群試験で、本剤 1 日 4 g の効果を検討した。ベースラインのトリグリセライド値が 500～2,000 mg/dL の患者を 6 週間の試験と 16 週間の試験に登録した。この被験者のトリグリセライド値及び LDL-C 値の中央値はそれぞれ 792 mg/dL 及び 100 mg/dL であった。HDL-C 値の中央値は 23.0 mg/dL であった。

表 2 に本剤投与群又はプラセボ投与群の主なリポタンパク脂質のパラメータ推移を示す。

表 2. TG 値がきわめて高い患者（500 mg/dL 以上）の脂質パラメータのベースライン中央値とベースラインからの変化率

パラメータ	本剤 N = 42		プラセボ N = 42		差
	BL	変化率（%）	BL	変化率（%）	
TG	816	-44.9	788	+6.7	-51.6
Non-HDL-C	271	-13.8	292	-3.6	-10.2
TC	296	-9.7	314	-1.7	-8.0
VLDL-C	175	-41.7	175	-0.9	-40.8
HDL-C	22	+9.1	24	0.0	+9.1
LDL-C	89	+44.5	108	-4.8	+49.3

BL = ベースライン（mg/dL）、変化率（%）= ベースラインからの変化率中央値、差 = 本剤 変化率中央値（%）－ プラセボ変化率中央値（%）

本剤 4 g/日はプラセボに比べ、ベースラインからの TG、VLDL-C 及び non-HDL-C 中央値を低下させ、HDL-C 中央値を上昇させた。きわめて高い TG 値を低下させる目的で行われた本剤による治療で、LDL-C 値及び non-HDL-C 値が上昇する被験者もいた。LDL-C 値が過度に上昇しないよう、モニタリングを行うこと。

TG 値がきわめて高い患者における膵炎のリスクに対する本剤の効果は検討されていない。

TG 値が高い患者での心血管死及び心血管疾患発症に対する本剤の効果は確立されていない。

14.2 その他の臨床経験

シンバスタチン療法にも関わらずトリグリセライド値が持続的に高い（200～499 mg/dL）成人患者 254 例（本剤 122 例、プラセボ 132 例）を対象にしたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群試験で、シンバスタチンへの追加治療としての本剤 1 日 4 g の効果を検討した。ランダム化の前に 8 週間非盲検下でシンバスタチン 1 日 40 mg を用いて治療し、LDL-C 値が NCEP ATP III の目標値を 10%以上超えないように管理し、試験中もその用量を維持した。シンバスタチンによる 8 週間の非盲検下での治療後、患者を本剤 1 日 4 g 又はプラセボに無作為に割り付け、さらに 8 週間シンバスタチン併用療法を行った。これら患者群のベースラインでのトリグリセライド中央値及び LDL-C 中央値は、それぞれ 268 mg/dL 及び 89 mg/dL であった。またベースラインの non-HDL-C 中央値及び HDL-C 中央値はそれぞれ 138 mg/dL 及び 45 mg/dL であった。

表 3 に本剤＋シンバスタチン群又はプラセボ＋シンバスタチン群の主なリポタンパク脂質のパラメータ推移を示す。

表 3.　トリグリセライド値が高い患者（200～499 mg/dL）においてシンバスタチン 40 mg/日の治療に本剤 4 g/日を追加した場合の反応

パラメータ	本剤 ＋ シンバスタチン N = 122			プラセボ ＋ シンバスタチン N = 132			差	P 値
	BL	EOT	変化率中央値（%）	BL	EOT	変化率中央値（%）		
Non-HDL-C	137	123	-9.0	141	134	-2.2	-6.8	<0.0001
TG	268	182	-29.5	271	260	-6.3	-23.2	<0.0001
TC	184	172	-4.8	184	178	-1.7	-3.1	<0.05
VLDL-C	52	37	-27.5	52	49	-7.2	-20.3	<0.05
Apo-B	86	80	-4.2	87	85	-1.9	-2.3	<0.05
HDL-C	46	48	+3.4	43	44	-1.2	+4.6	<0.05
LDL-C	91	88	+0.7	88	85	-2.8	+3.5	=0.05

BL = ベースライン値（mg/dL）、 EOT = 治療終了値（mg/dL）、 変化率中央値（%） = ベースラインからの変化率中央値、 差 = 本剤の変化率中央値（%） − プラセボの変化率中央値（%）

プラセボに比べて本剤 1 日 4 g では、non-HDL-C、TG、TC、VLDL-C 及び Apo-B 値がベースラインから有意に低下し、HDL-C 及び LDL-C 値は上昇した。

16　包装・保存及び取扱い上の注意

本剤（オメガ-3-酸エチルエステル）カプセル剤は、淡黄色の油が充填された透明なソフトゼラチンカプセル 1 g として供給され、LOVAZA の名称が印字されている。

60 カプセル入りの容器： NDC 0173-0783-01

120 カプセル入りの容器： NDC 0173-0783-02

25℃（77°F）で保存。15～30℃（59～86°F）までは許容範囲［USP 管理された室温を参照］。凍結させないこと。小児の手の届かないところに保存すること。

17　患者への説明情報

FDA 承認済み患者用ラベル（17.2）を参照のこと。

17.1　患者用情報

- 魚介類への過敏反応又はアレルギーがある患者には注意して使用すること［警告と注意（5.3）を参照］。
- 脂質調節剤の投与によって、食事療法を遵守する重要性が損なわれないよう指導すること［用法・用量（2）参照］。
- 本剤のカプセルをどのような方法であれ、変えてはならず、本来のカプセルの状態そのままに服用するよう指導すること［用法・用量（2）参照］。

17.2 FDA 承認済み患者用ラベル

本全処方情報の最後に切り取り線が入ったリーフレットがあるが、それを患者用ラベルとして提供している。

販売元は GlaxoSmithKline 社であり、製造元は次の企業である。
Catalent Pharma Solutions
2725 Scherer Drive
St. Petersburg, FL 33716-1016

Accucaps Industries Limited
2125 Ambassador Drive
Windsor, Ontario, Canada N9B 3R5

Banner Pharmaceuticals Inc.
4125 Premier Drive
High Point, NC 27265

販売元
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

2010 年 12 月
LVZ:6PI

薬剤師は破線部を切り取り、使用説明書を患者に渡すこと。

患者用情報
LOVAZA® (lō-vā-ză)
（オメガ-3-酸エチルエステル）カプセル

LOVAZA を初めて服用する場合、また再度処方された場合、その都度この薬に添付された患者用情報を読んでください。新しい情報が記載されているかもしれません。このパンフレットは病状、治療に関する担当医への相談の代わりになるものではありません。

LOVAZA とは？
LOVAZA は脂質調整剤と呼ばれる成人用の要処方箋薬です。この薬はサケやサバなど魚油のオメガ-3 脂肪酸でできています。オメガ-3 脂肪酸は身体に必要な物質ですが、体内で作ることはできません。

この薬は血中にきわめて多く含まれるトリグリセライド（脂肪類）を減らすため、低脂肪・低コレステロールの食事療法と組み合わせて使用します。この薬を飲む前に、どうすれば血中濃度の高い脂肪値を下げられるか、以下の方法について医療従事者と話し合ってください。

- 太りすぎであれば、体重を下げる
- 運動量を増やす
- アルコール摂取量を減らす
- 糖尿病や甲状腺の機能低下（甲状腺機能低下症）などの病気を治療する
- 一部の降圧薬やエストロゲンなどトリグリセライド値を上げる薬の用量を調節するか、他の薬に変更する。

この薬で治療による心臓発作や卒中の予防効果は確認されていません。

この薬は 18 歳以下の小児に対する試験を行っていません。

LOVAZA を服用してはならない人とは？
次の項目に該当する人は、この薬を服用してはなりません。
- **LOVAZA またはその成分にアレルギーがある人。**この薬に含まれるすべての成分については、このパンフレットの末尾をご覧ください。

LOVAZA を服用する前に医師に伝えなければならないこととは？

次の項目に該当する場合はそれも含め、あなたの病状をすべて担当医に伝えて下さい。

- 1 日コップ 2 杯を超えるアルコールを飲んでいる。
- 糖尿病である。
- 甲状腺機能低下症と称される甲状腺異常がある。
- 肝臓に異常がある。
- 膵臓に異常がある。
- 魚介類にアレルギーがある。その場合、この薬を使用できない可能性があります。
- 妊娠中または妊娠を予定している。この薬が胎児に害があるかどうか、明らかではありません。
- 母乳を与えている。この薬が母乳に移行するか、またそれが乳児に害を及ぼすか明らかではありません。

処方薬、処方箋を要しない薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど服用中の薬はすべて担当医に伝えてください。LOVAZA と他の一部の薬は相互に作用する可能性があります。特に抗凝固薬や抗凝血薬などの血液凝固に影響する薬を服用している場合、担当医にその旨を伝えて下さい。こうした薬剤の例としてアスピリン、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、ワルファリン、クマリン、クロピドグレル（PLAVIX®）などがあります。

服用中の薬はすべて把握し、服用中薬剤リストを携行し、医師や薬剤師に見せてください。

LOVAZA の服用方法は？

- 処方された指示通りにこの薬を服用すること。医師に相談なく、用量を変えたり、服用を中止してはいけません。
- この薬の通常の使用量は 4 カプセルで、次のいずれかの方法で服用してください。
  - 一度に 4 カプセルすべてを服用
  - 1 日 2 回 2 カプセルずつ服用
- 1 度に飲むか、1 日複数回に分けて飲みます。
- 食事と一緒に服用しても、別に服用してもかまいません。食事と一緒に服用する方が楽かもしれません。
- 1 日に 4 カプセルを超えて服用してはなりません。1 日に 4 カプセルを超えて服用すると、副作用の可能性が高まります。
- この薬はカプセルを丸ごと服用します。飲む前にカプセルを破ったり、壊したり、溶かしたり、噛んだりしてはいけません。カプセルを丸ごと飲めない場合、医師に相談してください。違う薬が必要になるかもしれません。
- この薬を飲むより先に、低脂肪・低コレステロールの食事療法を開始しなければなりません。この薬を服用中は低脂肪・低コレステロールの食事療法を続けてください。

- この薬による治療中はトリグリセリド値ライやコレステロール値を確認するため、血液検査を行わなければなりません。
- 肝疾患がある場合、この薬による治療中、肝機能を確認するため血液検査を行わなければなりません。
- この薬を飲み忘れた時は、できるだけ早く服用してください。ただし、1 日分を飲み忘れたからといって、次回に 2 倍量を飲んではいけません。
- この薬を大量に飲んでしまった場合、直ちに医師又は中毒管理センターに連絡すること。

LOVAZA の副作用として考えられるのは？

最も多くみられる副作用は、おくび、胃の不調、味覚の変化です。

この薬は一部の血液検査結果に影響を及ぼすおそれがあります。次の項目に変化がみられる場合があります。

- 肝機能を確認するための検査項目のひとつ（ALT）
- コレステロール値を評価するための検査項目のひとつ（LDL-C）

つらい副作用や長引く副作用があれば、担当医に相談してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することも可能です。

この薬による副作用が以上ですべてだとは限りません。詳しいことは、担当医または担当薬剤師にお尋ねください。

LOVAZA の保存方法は？

- 59～86°F（15～30℃）の室温で保存し、凍結させてはいけません。
- 有効期限の過ぎた薬や不要になった薬を保存してはいけません。
- **小児の手の届かない場所に保存してください。**この薬を捨てる場合、小児の手が届かないよう注意してください。

LOVAZA に関する全般情報

薬は患者向け情報のパンフレットに記載されていないような病状に処方されることがあります。処方されていない病状に対してこの薬を使用してはなりません。また、あなたと同じ病状だからといって、他人にこの薬を渡してはいけません。有害な作用を招く恐れがあります。

このパンフレットには LOVAZA に関する最も重要な情報をまとめています。さらに詳細な情報を要する場合、担当医にご相談ください。医療従事者向けに書かれた情報については担当医または担当薬剤師に質問するか、www.LOVAZA.com をご覧ください。

LOVAZAに含まれる成分は？

有効成分：オメガ-3-酸エチルエステル

不活性成分：ゼラチン、グリセロール、純水、α-トコフェロール（大豆油由来）

LOVAZAはGlaxoSmithKlineグループ各社の登録商標です。

PLAVIXはSanofi-Synthelabo社の登録商標です。

販売元はGlaxoSmithKline社、製造元は次の企業です。

Catalent Pharma Solutions
2725 Scherer Drive

St. Petersburg, FL 33716-1016

Accucaps Industries Limited
2125 Ambassador Drive
Windsor, Ontario, Canada N9B 3R5

Banner Pharmaceuticals Inc.
4125 Premier Drive
High Point, NC 27265

販売元
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

2010年12月
LVZ:4PIL

Abbott Healthcare Products Limited
Mansbridge Road, West End, Southampton, SO18 3JD
Telephone: +44 (0)2380 467 000
Fax: +44 (0)2380 465 350
Medical Information e-mail: medinfo.shl@solvay.com
Customer Care direct line:
Medical Information Fax: +44 (0)2380 474518

Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. **Why?**

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 13/03/2008

Omacor

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Omacor, capsule, soft

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Omega-3-acid ethyl esters 90 ---1000 mg

comprising 840 mg eicosapentaenoic acid (EPA) ethyl ester (460mg) and docosahexaenoic acid (DHA) ethyl ester (380mg).

For one capsule.

For a full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, soft.

Soft, oblong, transparent gelatin capsules containing pale yellow oil.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Post Myocardial Infarction

Adjuvant treatment in secondary prevention after myocardial infarction, in addition to other standard therapy (e.g. statins, anti-platelet medicinal products, beta-blockers, ACE inhibitors).

Hypertriglyceridaemia

Endogenous hypertriglyceridaemia as a supplement to diet when dietary measures alone are insufficient to produce an adequate response:

- type IV in monotherapy,

- type IIb/III in combination with statins, when control of triglycerides is insufficient.

4.2 Posology and method of administration

Post Myocardial Infarction

One capsule daily.

Hypertriglyceridaemia

Initial treatment two capsules daily. If adequate response is not obtained, the dose may be increased to four capsules daily.

The capsules may be taken with food to avoid gastrointestinal disturbances.

There is no information regarding the use of Omacor in children, in elderly patients over 70 years of age, or in patients with hepatic impairment (see section 4.4), and only limited information regarding the use in patients with renal impairment.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to soya or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Warnings

Because of the moderate increase in bleeding time (with the high dosage, i.e. 4 capsules), patients receiving anticoagulant therapy must be monitored and the dosage of anticoagulant adjusted if necessary (see section 4.5 Interaction with other Medicinal Products and other forms of Interaction). Use of this medication does not eliminate the need for the surveillance usually required for patients of this type.

Make allowance for the increased bleeding time in patients at high risk of haemorrhage (because of severe trauma, surgery, etc).

In the absence of efficacy and safety data, use of this medication in children is not recommended.

Omacor is not indicated in exogenous hypertriglyceridaemia (type 1 hyperchylomicronaemia). There is only limited experience in secondary endogenous hypertriglyceridaemia (especially uncontrolled diabetes).

There is no experience regarding hypertriglyceridaemia in combination with fibrates.

Special precaution

Regular monitoring of hepatic function (ASAT and ALAT) is required in patients with hepatic impairment (in particular with the high dosage, i.e. 4 capsules).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Oral anticoagulants: See Section 4.4 Special warnings and precautions for use.

Omacor has been given in conjunction with warfarin without haemorrhagic complications. However, the prothrombin time must be checked when Omacor is combined with warfarin or when treatment with Omacor is stopped.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Omacor in pregnant women.

Studies in animals have not shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown and therefore Omacor should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

There are no data on the excretion of Omacor in animal and human milk. Omacor should not be used during lactation.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant.

4.8 Undesirable effects

The frequencies of adverse reactions are ranked according to the following : common (> 1/100, < 1/10); uncommon (>1/1000 < 1/100); rare (>1/10000, < 1/1000); very rare (< 1/10000), including isolated reports.

Infection and infestations

Uncommon: gastroenteritis

Immune system disorders:

Uncommon: hypersensitivity

Metabolism and nutrition disorders:

Rare: hyperglycaemia

Nervous system disorders:

Uncommon: dizziness, dysgeusia

Rare: headache

Vascular disorders:

Very rare: hypotension

Respiratory thoracic and mediastinal disorders:

Very rare: nasal dryness

Gastrointestinal disorders:

Common: dyspepsia, nausea

Uncommon: abdominal pain, gastrointestinal disorders, gastritis, abdominal pain upper

Rare: gastrointestinal pain

Very rare: lower gastrointestinal haemorrhage

Hepatobiliary disorders:

Rare: hepatic disorders

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Rare: acne, rash pruritic

Very rare: urticaria

General disorders and administration site conditions:

Rare: Ill-defined disorders

Investigations:

Very rare: white blood count increased, blood lactate dehydrogenase increased

Moderate elevation of transaminases has been reported in patients with hypertriglyceridaemia.

4.9 Overdose

There are no special recommendations.

Administer symptomatic treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Other cholesterol and triglycerides reducers, ATC code: C10AX06.

The omega-3 series polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are essential fatty acids.

Omacor is active on the plasma lipids by lowering triglyceride levels as a result of a fall in VLDL (very low density lipoprotein), and the substance is also active on haemostasis and blood pressure.

Omacor reduces the synthesis of triglycerides in the liver because EPA and DHA are poor substrates for the enzymes responsible for triglyceride synthesis and they inhibit esterification of other fatty acids.

The increase in peroxisomes of β-oxidation of fatty acids in the liver also contributes to the fall in triglycerides, by reducing the quantity of free fatty acids available for their synthesis. The inhibition of this synthesis lowers VLDL.

Omacor increases LDL-cholesterol in some patients with hypertriglyceridaemia. A rise in HDL-cholesterol is only small, significantly smaller than seen after administration of fibrates, and not consistent.

The long-term lipid-lowering effect (after more than one year) is not known. Otherwise there is no strong evidence that lowering triglycerides reduces the risk of ischaemic heart disease.

During treatment with Omacor, there is a fall in thromboxane A2 production and a slight increase in bleeding time. No significant effect has been observed on the other coagulation factors.

11324 patients, with recent MI (<3 months) and receiving a recommended preventative treatment associated with a Mediterranean diet, were randomised in the GISSI-Prevenzione study in order to receive Omacor (n=2836), vitamin E (n=2830), Omacor + vitamin E (n=2830) or no treatment (n=2828). GISSI-P was a multicentre, randomised, open-label study performed in Italy.

The results observed over 3.5 years, with Omacor 1g/day, have shown a significant reduction of a combined endpoint including all-cause death, non fatal MI and non fatal stroke (decrease in relative risk of 15% [2-26] p=0.0226 in patients taking Omacor alone compared to control, and of 10% [1-18] p=0.0482 in patients taking Omacor with or without vitamin E). A reduction of the second pre-specified endpoint criteria including cardiovascular deaths, non fatal MI and non-fatal stroke has been shown (decrease in relative risk of 20% [5-32] p=0.0082 in patients taking Omacor alone compared to control, decrease in relative risk of 11% [1-20] p= 0.0526 in patients taking Omacor with or without vitamin E). The secondary analysis for each component of the primary endpoints has shown a significant reduction of all cause deaths and cardiovascular deaths, but no reduction of non fatal cardiovascular events or fatal and non fatal strokes.

5.2 Pharmacokinetic properties

During and after absorption, there are three main pathways for the metabolism of the omega-3 fatty acids:

- the fatty acids are first transported to the liver where they are incorporated into various categories of lipoproteins and then channelled to the peripheral lipid stores;

- the cell membrane phospholipids are replaced by lipoprotein phospholipids and the fatty acids can then act as precursors for various eicosanoids;

- the majority is oxidised to meet energy requirements.

The concentration of omega-3 fatty acids, EPA and DHA, in the plasma phospholipids corresponds to the EPA and DHA incorporated into the cell membranes.

Animal pharmacokinetic studies have shown that there is a complete hydrolysis of the ethyl ester accompanied by satisfactory absorption and incorporation of EPA and DHA into the plasma phospholipids and cholesterol esters.

5.3 Preclinical safety data

No safety issues have been identified relevant to human use at the recommended daily intake.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule core:

Alpha-tocopherol

Capsule shell:

Gelatin

Glycerol

purified water

Medium-chain triglycerides

Lecithin (soya)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25ºC. Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

White (HDPE) bottle

- 1 x 20 capsules

- 1 x 28 capsules

- 1 x 60 capsules

- 1 x 100 capsules

- 10 x 28 capsules

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pronova BioPharma Norge AS

P.0 Box 420

1327 Lysaker

Norway

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 15905/0001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

22 July 2001

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

March 2008

LEGAL STATUS

P

製品特性概要（eMC での最終更新日：2008 年 3 月 13 日）

Omacor

1. 医薬品の名称

Omacor、ソフトカプセル剤

2. 定性的・定量的組成

1 カプセルに下記を含む。

オメガ-3-酸エチルエステル 90（1,000 mg）

エイコサペンタエン酸（EPA）エチルエステル（460 mg）及びドコサヘキサエン酸（DHA）エチルエステル（380 mg）の計 840 mg

添加剤の全リストはセクション 6.1 を参照のこと。

3. 性状

ソフトカプセル剤

長楕円形の透明ゼラチンソフトカプセル剤で、淡黄色の油を含有する。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

<u>心筋梗塞後</u>

心筋梗塞後の二次予防において、他の標準治療（スタチン、抗血小板薬、ベータ遮断薬、ACE 阻害薬等）に追加する補助治療

<u>高トリグリセライド血症</u>

食事療法のみでは適切な反応が得られない内因性高トリグリセライド血症における、食事療法の補助

- IV 型への単剤療法

- IIb／III 型でトリグリセライドの管理が不十分である場合に、スタチンとの併用療法

4.2 用法・用量

心筋梗塞後

1 日 1 カプセル

高トリグリセライド血症

初期治療に 1 日 2 カプセル。適切な反応が得られない場合、1 日 4 カプセルまで増量してもよい。

消化管障害を避けるため、本剤を食事と一緒に服用してよい。

本剤は小児、70 歳以上の高齢者、及び肝機能障害を伴う患者への使用に関する情報がなく（セクション 4.4 参照）、腎機能障害を伴う患者への使用についての情報は限定的である。

4.3　禁忌

有効成分、大豆又は添加物のいずれかに過敏症を有する者

4.4　警告及び使用上の注意

警告

出血時間がやや延長されるため（高用量において、すなわち 4 カプセル投与時）、抗凝固療法を受けている患者には必ずモニタリングを行い、必要に応じて、抗凝固薬の用量を調節する（「セクション 4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用」を参照のこと）。本剤の投与によって、そうした患者に通常求められる監視の必要性がなくなるものではない。

出血リスクの高い患者（重度外傷、手術等による）においては出血時間の延長を考慮すること。

本剤は有効性及び安全性のデータが確立していないため、小児への投与は推奨されない。

外因性高トリグリセライド血症（1 型高カイロミクロン血症）は本剤の適応ではない。続発性内因性高トリグリセライド血症（特にコントロール不良な糖尿病）における使用経験は極めて限定的である。

高トリグリセライド血症に関して、フィブラート系薬剤との併用経験はない。

特別な注意

肝機能障害患者には定期的な肝機能（ASAT 及び ALAT）のモニタリングが望ましい（特に高用量において、すなわち 4 カプセル投与時）。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

経口抗凝固薬：「セクション 4.4　警告及び使用上の注意」を参照のこと。

本剤は出血性合併症の発現を伴わずにワルファリンと併用投与された経験がある。ただし、本剤をワルファリンと併用する場合又は本剤による治療を中止する場合には、プロトロンビン時間を確認すること。

4.6　妊娠と授乳

妊娠

妊婦での本剤の使用に関する十分なデータはない。

動物実験では生殖毒性は認められていない。しかし、ヒトに対するリスクは明らかでないため、本剤が明らかに必要される場合を除き、、妊娠中は本剤を使用しないこと。

授乳

本剤の動物及びヒトの乳汁中への移行に関するデータはない。授乳中に本剤は使用しないこと。

4.7　自動車の運転及び機械操作への影響

影響なし

4.8　有害事象

副作用の発現頻度は次のように定義する：common (> 1/100, <1/10)、uncommon (>1/1000, < 1/100)、rare (>1/10000, < 1/1000)、very rare (< 1/10000：症例報告を含む)。

感染症及び寄生虫症

Uncommon：胃腸炎

免疫系疾患

Uncommon：過敏症

代謝障害及び栄養障害

Rare：高血糖

神経系疾患

Uncommon：めまい、味覚異常

Rare：頭痛

血管障害

Very rare：低血圧

呼吸器、胸郭及び縦隔疾患

Very rare：鼻乾燥

消化管障害

Common：消化不良、悪心

Uncommon：腹痛、消化管障害、胃炎、上腹部痛

Rare：胃腸痛

Very rare：下部胃腸出血

肝胆道系疾患

Rare：肝疾患

皮膚及び皮下組織疾患

Rare：座瘡、掻痒性皮疹

Very rare：蕁麻疹

全身疾患及び投与部位の状態

Rare：不明確な障害

検査結果

Very rare：白血球増加、血中乳酸デヒドロゲナーゼ値上昇

高トリグリセライド血症患者において、トランスアミナーゼの中等度上昇が報告されている。

4.9 過量投与

特に推奨される治療はない。

対症療法を行う。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的性質

その他のコレステロール及びトリグリセライド低下、ATC コード：C10AX06

オメガ-3 系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）は必須脂肪酸である。

本剤は VLDL（超低比重リポタンパク質）の減少により、トリグリセライド値を低下させることで血漿脂質に作用するとともに、凝固系及び血圧にも作用する。

EPA 及び DHA はトリグリセライド合成を担う酵素に対する不十分な基質であり、他の脂肪酸のエステル化を阻害するため、本剤は肝臓でのトリグリセライド合成を抑制する。

肝臓における脂肪酸のβ酸化がペルオキシソームで増強すると、トリグリセライドの合成に使用される遊離脂肪酸量が減少し、トリグリセライド低下の一因となる。この合成を抑制すると VLDL が低下する。

高トリグリセライド血症患者のなかには、本剤によって LDL コレステロール値が上昇する患者もいる。HDL コレステロールの上昇はごくわずかであり、フィブラート系薬剤を投与後にみられるより有意に小さく一貫性はない。

長期的な脂質低下作用（1 年以上）は不明である。またトリグリセライドの減少によって虚血性心疾患のリスクが低下するという有力なエビデンスもない。

本剤による治療中、トロンボキサン A2 産生量の低下や出血時間の若干の延長が認められる。

他の凝固因子に関して有意な作用は認められていない。

GISSI-Prevenzione 試験において、最近心筋梗塞を発症し（3 カ月以内）、地中海式食事療法による推奨予防治療を受けた 11,324 例をランダム化し、Omacor 投与群（n=2,836）、ビタミン E 投与群（n=2,830）、Omacor＋ビタミン E 投与群（n=2,830）又は非治療群（n=2,828）に割り付けた。GISSI-P はイタリアで行われた多施設共同ランダム化非盲検試験である。

Omacor 1 日 1 g を投与し、3.5 年間観察したところ、総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中を含む複合エンドポイントが有意に低下した（対照群と比較した Omacor 単剤群の相対リスクは 15%低く［95% CI 2-26］p=0.0226、Omacor＋ビタミン E 併用群またはビタミン E 非併用群との比較では 10%低い［95% CI 1-18］p=0.0482）。心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中を含む既定の副次的エンドポイントに低下が認められた（対照群と比較した Omacor 単剤群の相対リスクは 20%低く［95% CI 5-32］p=0.0082、Omacor＋ビタミン E 併用群またはビタミン E 非併用群との比較では相対リスクが 11%低かった［95% CI 1-20］p=0.0526）。主要評価項目の各項目を二次解析すると、総死亡及び心血管死で有意な低下が認められたものの、致死性心血管イベント又は致死性及び非致死性脳卒中に低下はみられなかった。

5.2 薬物動態特性

吸収中及び吸収後のオメガ-3 脂肪酸の代謝には次の 3 つの主要経路がある。

- 脂肪酸はまず肝臓に輸送され、そこで種々のリポタンパク質に取り込まれ、末梢の脂質蓄積部位に流れて行く

- 細胞膜リン脂質がリポタンパクリン脂質に代わり、脂肪酸が種々のエイコサノイドの前駆物質として作用する

- エネルギー要求量を満たすために大半が酸化される

血漿リン脂質におけるオメガ-3 脂肪酸、EPA 及び DHA の濃度は、細胞膜に取り込まれた EPA 及び DHA に相当する。

薬物動態に関する動物実験では、EPA 及び DHA の十分な吸収と血漿リン脂質及びコレステロールエステルへの取り込みとともに、エチルエステルの完全加水分解が確認された。

5.3 前臨床安全性データ

ヒトで推奨される 1 日用量に換算した使用で、安全性に関する問題は認められなかった。

6. 製薬的特性

6.1 添加剤の一覧

<u>カプセルコア</u>：

α - トコフェロール

<u>カプセルシェル</u>：

ゼラチン

グリセロール

純水

中鎖トリグリセライド

レシチン（大豆）

6.2 併用禁忌

該当なし

6.3 保存期間

3 年

6.4 保存に関する特別な注意

25℃を越える場所で保存しないこと。凍結させないこと。

6.5 容器の性状及び内容量

白色ボトル（高密度ポリエチレン）

- 1 x 20 カプセル
- 1 x 28 カプセル
- 1 x 60 カプセル
- 1 x 100 カプセル
- 10 x 28 カプセル

すべての包装サイズが流通しているわけではない。

6.6 廃棄等の取扱いに関する特別な注意

特別な規定はない。

7. 販売承認取得者

Pronova BioPharma Norge AS

P.0 Box 420

1327 Lysaker

Norway

8. 販売承認番号

PL 15905/0001

9. 初回承認日及び承認更新日

2001 年 7 月 22 日

10. 添付文書改訂日

2008 年 3 月

法的地位

P

[redacted]

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

OMACOR®

Supersedes Omacor CCSI, [redacted] *20*[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

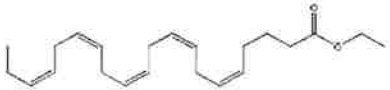
[redacted]

[redacted]

目次

各製品の最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称等	オメガ-3 脂肪酸エチル	イコサペント酸エチル
販売名	ロトリガ®粒状カプセル 2 g	エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900
販売会社名	武田薬品工業株式会社	持田製薬株式会社
承認年月日	―	1998/10/15（エパデール S300、S600）、2004/2/26（エパデール S900）
再評価年月 再審査年月	― ―	― 2009 年 3 月
規制区分	―	―
化学構造式 分子式 分子量	本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。 イコサペント酸エチル 化学構造式：  化学名：ethyl(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate 分子式：$C_{22}H_{34}O_2$ 分子量：330.50 ドコサヘキサエン酸エチル 化学構造式：  化学名：ethyl(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoate 分子式：$C_{24}H_{36}O_2$ 分子量：356.54	化学構造式：  化学名：ethyl(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate 分子式：$C_{22}H_{34}O_2$ 分子量：330.50
剤型・含量	1 包中にオメガ-3 脂肪酸エチルとして 2 g 含有する無色～淡黄色透明な軟カプセル	1 包中にイコサペント酸エチル 300 mg、600 mg 又は 900 mg を含有する微黄色透明な軟カプセル剤
効能・効果	高脂血症	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 高脂血症

一般的名称等	オメガ-3 脂肪酸エチル	イコサペント酸エチル
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。	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善：イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg を 1 日 3 回、毎食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 高脂血症：イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 900 mg を 1 日 2 回又は 1 回 600 mg を 1 日 3 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 900 mg、1 日 3 回まで増量できる。
禁忌	**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと） (1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［止血が困難となるおそれがある。］ (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［止血が困難となるおそれがある。］
使用上の注意	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 出血の危険性の高い患者（重度の外傷、手術等）［出血を助長するおそれがある。］ (2) 抗凝固薬あるいは抗血小板薬を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 月経期間中の患者 (2) 出血傾向のある患者 (3) 手術を予定している患者 ［(1)～(3)出血を助長するおそれがある。］ (4) 抗凝血剤あるいは血小板凝集を抑制する薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
	2. **重要な基本的注意** 本剤の適用にあたっては、次の点に十分注意すること。 (1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認すること。 (2) あらかじめ生活習慣の改善指導を行い、更に高血圧、喫煙、糖尿病等の動脈硬化性疾患の危険因子の軽減等も十分に考慮すること。 (3) 本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する効果が認められない場合には投与を中止すること。 (4) 本剤投与中に LDL コレステロール値上昇の可能性があるため、投与中は LDL コレステロール値を定期的に検査すること。	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤を閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いる場合、治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。 (2) 本剤を高脂血症に用いる場合には、次の点に十分留意すること。 1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。 2) あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。 3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

<table>
<tr><td>一般的名称等</td><td>オメガ-3 脂肪酸エチル</td><td>イコサペント酸エチル</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝固薬
ワルファリンカリウム等
抗血小板薬
アスピリン等</td><td>併用時には観察を十分に行い、出血等の副作用に注意すること。</td><td>本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td></tr>
</table>

</td><td>

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリン等
血小板凝集を抑制する薬剤
アスピリン
インドメタシン
チクロピジン塩酸塩
シロスタゾール等</td><td>出血傾向をきたすおそれがある。</td><td>イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。</td></tr>
</table>

</td></tr>
<tr><td></td><td>

4. 副作用

承認までの国内臨床試験ではオメガ-3 脂肪酸エチルとして 2 g 又は 4 g が投与された 948 例中 91 例（9.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（2.5%）であった。

以下の副作用は、国内臨床試験あるいは外国での臨床試験及び製造販売後のデータ等に基づくものである。

</td><td>

4. 副作用

閉塞性動脈硬化症患者及び高脂血症患者を対象とした国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査において、本剤を使用した 14,605 例中、647 例（4.4%）に副作用が認められている。（再審査終了時）

血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験における、1 回 900mg 1 日 2 回投与あるいは 1 回 600mg 1 日 3 回投与において、それぞれ 241 例中 9 例（3.7%）及び 235 例中 9 例（3.8%）に副作用が認められている。（用法・用量追加承認時）

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

</td></tr>
</table>

一般的名称等	オメガ-3 脂肪酸エチル	イコサペント酸エチル
使用上の注意（続き）	(see tables below)	(see tables below)

オメガ-3 脂肪酸エチル

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
1) **過敏症**注1)		発疹、薬疹、そう痒	
2) **代謝**		高血糖	痛風
3) **神経系障害**		めまい、頭痛	味覚異常
4) **血管障害**			低血圧
5) **呼吸器**		鼻出血	
6) **消化器**	下痢	悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸	消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血
7) **肝臓**注2)		肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)	

注1）このような場合には投与を中止すること。
注2）異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能障害のある患者においては、定期的に肝機能検査（AST、ALT等）を行うことが望ましい。

イコサペント酸エチル

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症注1)	発疹、瘙痒感等		
出血傾向注2)		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等	
血液	貧血等		
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、腹部膨満感等	
肝臓注2)	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDHの上昇等の肝機能障害		黄疸
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器注2)		咳嗽	呼吸困難
その他	CK(CPK)の上昇	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、しびれ、関節痛、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感	女性化乳房

発現頻度は承認時（用法・用量追加承認時を含む）までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。
注1）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2）観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと

一般的名称等	オメガ-3 脂肪酸エチル	イコサペント酸エチル
使用上の注意（続き）	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが知られている。］	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 ［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。］
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**6. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児にに対する安全性は確立していない（使用経験がない）
	7. 適用上の注意 (1) 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食直後に服用させること。 (2) 本剤は噛まずに服用させること。	**7. 適用上の注意** 服用時 (1) 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させること。 (2) 本剤は噛まずに服用させること。
		8. その他の注意 コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある
添付文書作成年月	—	2012 年 6 月改訂（第 11 版）

目次

表

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号 872189

EPA・DHA製剤

貯　法	室温保存
使用期限	外箱に表示の使用期限内に使用すること。（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

ロトリガ®粒状カプセル2g「タケダ」

承認番号	薬価収載	販売開始

LOTRIGA® 2g

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［止血が困難となるおそれがある。］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ロトリガ粒状カプセル2g
1包中の有効成分	オメガ-3脂肪酸エチル2g
剤　形	軟カプセル
色　調	無色～淡黄色透明
形　状	直径約4mmの球形
識別コード	2001

有効成分中に *d-α-*トコフェロールを含有

カプセル本体：ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液

【効能・効果】

高脂血症

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)出血の危険性の高い患者（重度の外傷、手術等）［出血を助長するおそれがある。］

(2)抗凝固薬あるいは抗血小板薬を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

2.重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分注意すること。

(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認すること。

(2)あらかじめ生活習慣の改善指導を行い、更に高血圧、喫煙、糖尿病等の冠動脈疾患の危険因子の軽減等も十分に考慮すること。

(3)本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する効果が認められない場合には投与を中止すること。

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

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 　ワルファリンカリウム等 抗血小板薬 　アスピリン等	併用時には観察を十分に行い、出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

4.副作用

承認までの国内臨床試験ではオメガ-3脂肪酸エチルとして2g又は4gが投与された948例中91例（9.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（2.5%）であった。

以下の副作用は、国内臨床試験あるいは外国での臨床試験及び製造販売後のデータ等に基づくものである。

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
1)過敏症[注1)]		発疹、薬疹、そう痒	
2)代謝		高血糖	痛風
3)神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常
4)血管障害			低血圧
5)呼吸器		鼻出血	
6)消化器	下痢	悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸	消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血
7)肝臓[注2)]		肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)	

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能障害のある患者においては、肝機能検査（AST、ALT等）を行うことが望ましい。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが知られている。］

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7.適用上の注意

(1)本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食直後に服用させること。

(2)本剤は噛まずに服用させること。

【薬物動態】

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

1.血中濃度

(1)単回投与 [1)]

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

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

a)平均値±標準偏差、b)中央値（最小値-最大値）

(2)反復投与 [2)]

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

2.蛋白結合率 [3)]

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

3.代謝・排泄

(1)イコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルは小腸において加水分解を受けた後、トリグリセライドやリン脂質等に構成脂肪酸として取り込まれ各組織へ移行後、主としてミトコンドリアにおける β 酸化によりアセチルコエンザイム A（アセチル CoA）に代謝され TCA 回路を経由して最終的に CO_2 及び H_2O となり、主に呼気から体外に排泄される。[4~7)]

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

また、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の CYP1A 及び CYP3A 誘導作用を検討した結果、イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸ともに最高濃度の 500μg/mL まで CYP 誘導作用は認めなかった（*in vitro*）。[8,9)]

4.薬物間相互作用（外国人データ）[10~12)]

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

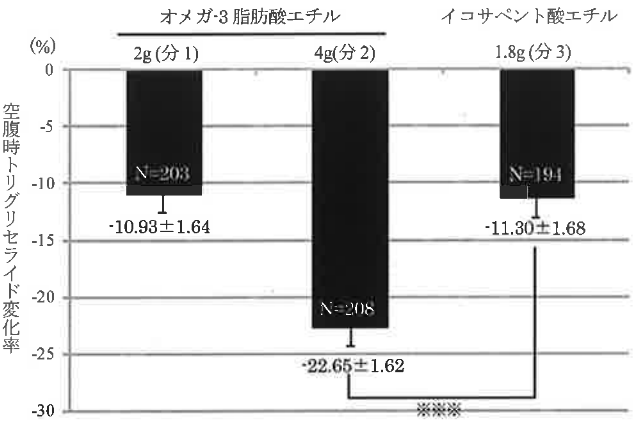
【臨床成績】

1.二重盲検比較試験 [2)]

血清中トリグリセライドが高値の患者を対象に、オメガ-3 脂肪酸エチルとして 2g/日（1 回 2g、朝食直後）、4g/日（1 回 2g、朝食及び夕食直後）又はイコサペント酸エチルとして 1.8g/日（1 回 0.6g、毎食直後）を 12 週間経口投与した実薬対照二重盲検比較試験を実施した。各群の空腹時トリグリセライドの投与前値（-4 週、-2 週及び 0 週の平均値±標準偏差）はオメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群で 269.0±77.5mg/dL、4g/日投与群で 277.5±97.3mg/dL、イコサペント酸エチル 1.8g/日投与群で 271.8±91.5mg/dL であった。

オメガ-3 脂肪酸エチル 4g/日投与群とイコサペント酸エチル 1.8g/日投与群の空腹時トリグリセライド変化率の差は -11.35%（-15.94－-6.76）〔点推定値（95%信頼区間）〕であり、有意なトリグリセライド低下作用が認められた（主解析）。また、オメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群とイコサペント酸エチル 1.8g/日投与群の空腹時トリグリセライド変化率の差は 0.37%（-4.25－4.98）〔点推定値（95%信頼区間）〕であり、非劣性（許容限界：7%）がみられた（副解析）。

(1)トリグリセライド変化率



（調整済み平均値±標準誤差）

※※※：p<0.0001（対比検定）

(2)その他脂質パラメータ変化率

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

#：-4 週、-2 週及び 0 週の平均値±標準偏差

§：平均値±標準偏差

2.長期投与試験[13)]

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

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

(平均値±標準偏差)

【薬効薬理】[14~18)]

1.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。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

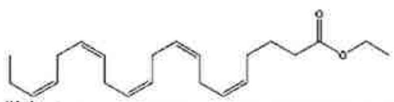
一般名：オメガ-3脂肪酸エチル[※)]

性　状：オメガ-3脂肪酸エチルは淡黄色の液であり、2,2,4-トリメチルペンタン、エタノール（95）及びテトラヒドロフランに混和し、水にほとんど溶けない。

※：本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。

イコサペント酸エチル

化学構造式：



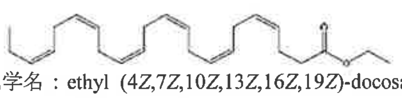
化学名：ethyl (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate

分子式：$C_{22}H_{34}O_2$

分子量：330.50

ドコサヘキサエン酸エチル

化学構造式：



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

分子式：$C_{24}H_{36}O_2$

分子量：356.54

【包 装】

2g：56包、280包

【主要文献】

1)オメガ-3脂肪酸エチルの薬物動態試験成績（社内資料）
2)オメガ-3脂肪酸エチルの臨床試験成績①（社内資料）
3)イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸のヒト血漿たん白結合に関する検討（社内資料）
4)Harris WS, et al. : Atherosclerosis, 197:12, 2008.
5)原 健次: 生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用, 14,1996. 幸書房
6)Ishiguro J, et al. : Chem Pharm Bull (Tokyo), 36(6):2158, 1988.
7)原 健次:生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用, 139,1996. 幸書房
8)Yao HT, et al. : Life Sciences, 79:2432, 2006.
9)イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸のCYP誘導作用の検討（社内資料）
10)McKenney JM, et al. : J Clin Pharmacol, 46(7) : 785, 2006.
11)Di Spirito M, et al. : Expert Opin Pharmacother, 9(17): 2939, 2008.
12)Gosai P, et al. : Expert Opin Pharmacother, 9(17): 2947, 2008.
13)オメガ-3脂肪酸エチルの臨床試験成績②（社内資料）
14)Ikeda I, et al. : Biosci Biotechnol Biochem, 62(4):675, 1998
15)Wister fattyラットにおける血中トリグリセライド消失速度の検討（社内資料）
16)Wister fattyラットにおける脂質低下作用の検討（社内資料）
17)Western食給餌LDL受容体欠損マウスにおける脂質低下作用の検討（社内資料）
18)高脂肪食給餌ラットにおける血漿脂質に及ぼす影響の検討（社内資料）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社　医薬学術部　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

高脂血症

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

TAK-085（以下、本剤）は有効成分としてオメガ-3 脂肪酸エチル（主に EPA-E、DHA-E）を含有する経口カプセル剤であり、サプリメント等の一般的な海洋性油製品とは異なり高濃度のオメガ-3 脂肪酸を含有する製剤である。本剤は高 TG 血症状態を是正する医療用医薬品として世界 50 カ国以上で販売されており、年間約 260 万人の患者に処方され豊富な使用実績を有する。一方、国内においては、本剤の類似薬として、EPA-E のみを含んだ EPA-E 製剤が販売されている。この既存の EPA-E 製剤は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」において、高 TG 血症に対する治療薬として位置づけられ、高脂血症治療薬として承認を得ている。

本剤の開発においては、日本人の高 TG 血症患者を対象に、第 II 相用量設試験（CCT-001；以下、第 II 相試験）、第 III 相検証試験（CCT-002；以下、第 III 相検証試験）、第 III 相長期投与試験（OCT-001；以下、長期投与試験）を実施した。

第 III 相検証試験の結果、主要評価項目である治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、本剤 2 g 群で−10.776%、本剤 4 g 群で−22.870%、EPA-E 群で−11.234% であり、EPA-E 群に対する本剤 4 g/日投与の優越性、および、本剤 2 g/日投与の非劣性が示された。また、長期投与試験の結果、本剤は Week 4 から TG の明らかな低下がみられ、Week 4 以降一定の値で推移し、その効果は Week 52 まで持続した。

本剤は、第 II 相試験、第 III 相検証試験、長期投与試験いずれの試験においても良好な TG 低下作用を示し、安全性上懸念すべき問題はなかった。さらに、スタチン併用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みられなかった。

なお、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づけであるとしていることから、各試験において 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評価した。その結果、TAK-085 群は EPA-E 群と比較して、HDL-C のベースラインからの変化率はわずかに大きかったが、LDL-C、TC、non-HDL-C のベースラインからの変化率に大きな違いはなかった。

以上、国内で実施した臨床試験成績より、本剤 2 g は EPA-E 製剤と同等で、本剤 4 g は EPA-E 製剤より優れた TG 低下作用を有し、その他の脂質パラメータに対する影響は 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づけであることが確認されたことから、総合機構の助言に基づき、効能・効果（案）を EPA-E 製剤と同様の「高脂血症」に設定した。

以下に本剤の効能・効果（案）を裏付ける試験成績の要約を示した。

（1） 第 II 相試験（CCT-001）

生活習慣の改善指導を受けている高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 3 用量（1 g/日、2 g/日、4 g/日）の有効性の用量反応関係及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照並行群間比較試験とした（2.7.3.1.1.1）。

主要評価項目である治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率と投与群間差についての解析結果を表 1.8.2.2-1 に示した。日本人の高 TG 血症患者に TAK-085 1 g/日、2 g/日、4 g/日を 12 週間投与した結果、治験薬投与終了時の TG は、TAK-085 の投与量に応じて、ベースラインから 5.5～26.0%（算術平均値）低下した。また、TAK-085 のいずれの群においても、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（調整済み平均値）のプラセボ群との投与群間差は有意であった（2.7.3.2.1）。各 TAK-085 群と EPA-E 群の変化率の投与群間差の点推定値と両側 95%CI を算出した。各 TAK-085 群と EPA-E 群の投与群間差は、TAK-085 1 g 群で 9.4989%（3.1708～15.8270）、TAK-085 2 g 群で 2.1063%（−4.4454～8.6581）、TAK-085 4 g 群で−10.9631%（−17.3318～−4.5945）であり、EPA-E 群と比較して TAK-085 4 g 群はより強い TG 低下作用を示し、TAK-085 2 g 群は同程度の TG 低下作用を示した（2.7.6.5）。

プラセボ群と比べて、TAK-085 群の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。また、EPA-E 群と比べて、TAK-085 群の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。いずれの群も、鼻咽頭炎の発現率が最も高かった。なお、TAK-085 4 g 群では、鼻咽頭炎と下痢の発現率が共に最も高かった。なお、TAK-085 群のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、鼻咽頭炎、下痢であった。このうち、下痢は、TAK-085 の投与量に応じて発現率が増加した（2.7.4.2.1.1）。

表 1.8.2.2-1 治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率とプラセボとの投与群間差（CCT-001）

投与群		プラセボ	TAK-085 1 g	TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E[a] 1.8 g
FAS（計 498 名）		100	100	99	98	101
ベースライン[b] (mg/dL)	算術平均値 (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[c] (mg/dL)	算術平均値 (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（%）	算術平均値 (標準偏差)	0.968 (27.2158)	−5.497 (22.4714)	−12.890 (23.9502)	−25.959 (22.6448)	−14.996 (22.7915)
TAK-085 群とプラセボ群との変化率の差[d](%)	点推定値 (両側 95%CI)	− −	−6.81 (−13.3838～−0.2311)	−14.10 (−20.6890～−7.5044)	−27.14 (−33.7371～−20.5528)	− −
対比検定[e]	P 値	−	0.0425	< 0.0001	< 0.0001	−

Source：［CCT-001 試験−Table 11.e、Table 11.g、Table 11.i］
a：参照群として非盲検下で投与した。
b：Week −4、−2、0 の測定値の平均
c：Week 10、12 の測定値の平均（中止被験者では、評価可能な最終 2 時点の測定値の平均を用いた。評価時点の最終 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を用いた。）
d：ベースラインの TG を共変量とし、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、TAK-085 の各投与群とプラセボ群の調整済み平均値の投与群間差の点推定値とその両側 95%CI を算出
e：対比検定は、ベースラインから治験薬投与終了時までの変化率をプラセボ群と TAK-085 群で比較した。

（2） 第 III 相検証試験（CCT-002）

生活習慣の改善指導を受けている高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 2 g/日及び 4 g/日の有効性及び安全性を、EPA-E 1.8 g/日と比較検討することを目的とした、多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照並行群間比較試験とした（2.7.3.1.1.1）。

主要評価項目である治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率と投与群間差についての解析結果を表 1.8.2.2-2 に示した。日本人の高 TG 血症患者に TAK-085 2 g/日、4 g/日、EPA-E 1.8 g/日を 12 週間投与した結果、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、TAK-085 2 g 群で−10.776%、TAK-085 4 g 群で−22.870%、EPA-E 群で−11.234%であった。TAK-085 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〔点推定値（両側 95%CI）〕は、−11.35%（−15.9442～−6.7637）であり、両側 95%CI の上限は 0%を下回ったため、EPA-E 1.8 g/日投与に対する TAK-085 4 g/日投与の優越性が示された。また、TAK-085 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〔点推定値（両側 95%CI）〕は、0.37%（−4.2491～4.9830）であり、両側 95%CI の上限が非劣性を検定するための許容限界値である 7%を下回った（2.7.3.2.2）。治験薬投与終了時のベースラインからの LDL-C 変化率は、TAK-085 2 g 群で−2.103%、TAK-085 4 g 群で−1.077%、EPA-E 群で−4.246%、TC 変化率は、TAK-085 2 g 群で−2.713%、TAK-085 4 g 群で−3.699%、EPA-E 群で−4.254%、HDL-C 変化率は、TAK-085 2 g 群で 2.438%、TAK-085 4 g 群で 4.312%、EPA-E 群で 1.635%、non-HDL-C 変化率は、TAK-085 2 g 群で−4.195%、TAK-085 4 g 群で−5.929%、EPA-E 群で−5.698%であった。TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群、EPA-E 群いずれも LDL-C、TC、non-HDL-C はベースラインより低下し、HDL-C はベースラインより上昇していた（2.7.3.3.2.2）。TAK-085 4 g 群は EPA-E 群と比較して、HDL-C のベースラインからの変化率はわずかに大きかったが、LDL-C、TC、non-HDL-C のベースラインからの変化率に大きな違いはなかった。

スタチン併用有及び無のいずれの層でも TAK-085 の投与量に応じた TG 低下作用がみられた。TAK-085 4 g 群における TG 低下作用は EPA-E 群と比べて大きく、TAK-085 2 g 群における TG 低下作用は EPA-E 群と同程度であった。有の層と無の層の TG 低下作用はいずれの投与量においても概ね同程度であった（2.7.3.3.3.4）。治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率について、ベースラインの TG（300 mg/dL 未満、300～500 mg/dL 未満、500 mg/dL 以上）及びスタチン併用の有無による部分集団解析を実施した。ベースラインの TG が 300 mg/dL 未満、300～500 mg/dL 未満及び 500 mg/dL 以上のいずれの層でも TAK-085 の投与量に応じた TG 低下作用がみられた。500 mg/dL 以上の層を除き、TAK-085 4 g 群における TG 低下作用は EPA-E 群と比べて大きく、TAK-085 2 g 群における TG 低下作用は EPA 群と概ね同程度であった。500 mg/dL 以上の層を除き、300～500 mg/dL 未満の層では 300 mg/dL 未満の層と比べて TG 低下作用がいずれの投与量においても概ね大きく、TAK-085 2 g 群と EPA-E 群の位置関係が主解析と異なっていたものの、TAK-085 4 g 群と EPA-E 群の位置関係は主解析と同様であった（2.7.3.3.3.5）。

EPA-E 群と比べて、TAK-085 群の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。TAK-085 2 g 群及び EPA-E 群では鼻咽頭炎、TAK-085 4 g 群では上気道の炎症の発現率が最も高かった。なお、TAK-085 群のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、鼻咽頭炎のみであった（2.7.4.2.1.1）。

表 1.8.2.2-2　治験薬投与終了時におけるベースラインからの
TG 変化率と投与群間差（CCT-002）

投与群		TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E 1.8 g
FAS（計 610 名）		205	210	195
ベースライン[a] （mg/dL）	算術平均値 （標準偏差）	269.0 (77.52)	277.5 (97.29)	271.8 (91.53)
治験薬投与終了時の値[b] （mg/dL）	算術平均値 （標準偏差）	237.5 (83.99)	208.8 (85.97)	238.1 (99.76)
変化率（%）	算術平均値 （標準偏差）	−10.776 (22.5574)	−22.870 (23.0968)	−11.234 (25.6904)
TAK-085 群と EPA-E 群との変化率の差[c]（%）	点推定値 （両側 95%CI）	0.37 (−4.2491～4.9830)	−11.35 (−15.9442～−6.7637)	− −

Source：［CCT-002 試験−Table 11.d、Table 11.e］
a：Week −4、−2、0 の測定値の平均
b：Week 10、12 の測定値の平均（中止被験者では、評価可能な最終 2 時点の測定値の平均を用いた。評価時点の最終 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を用いた。）
c：ベースラインの TG を共変量とし、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、TAK-085 の各投与群と EPA-E 群の調整済み平均値の投与群間差の点推定値とその両側 95%CI を算出

(3) 長期投与試験（OCT-001）

生活習慣の改善指導を受けている高 TG 血症患者を対象に、TAK-085 2 g/日及び 4 g/日の長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同、非盲検、無作為化試験とした。長期投与時の脂質パラメータに及ぼす影響を投与量別に評価するため、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群を設定し、治験期間中の用量の増減は行わないことにした。また、長期投与時の有効性及び安全性評価を行う際の参考とするため、参照群として EPA-E 群を設定した（2.7.3.1.1.2）。

治療期 52 週までの最終投与時におけるベースラインからの TG 変化率と投与群間差（各 TAK-085 群－EPA-E 群）についての解析結果を表 1.8.2.2-3 に示した。日本人の高 TG 血症患者に TAK-085 2 g/日、4 g/日、EPA-E 1.8 g/日を 52 週間投与した結果、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、TAK-085 2 g 群で−13.944%、TAK-085 4 g 群で−25.517%、EPA-E 群で−12.046%であった。TAK-085 を投与したいずれの群でも、治療開始早期の Week 4 から TG の低下がみられ、Week 4 以降 TG は一定の値で推移し、効果は Week 52 まで持続した。Week 4 以降いずれの時点においても、TAK-085 4 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群より大きく、TAK-085 2 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群と同程度であった（2.7.3.2.3）。

EPA-E 群と比べて、TAK-085 群の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。いずれの群も、鼻咽頭炎の発現率が最も高かった。なお、TAK-085 群のいずれかの群で 5%以上の被験者に発現した事象は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、気管支炎、肝機能検査異常、糖尿病、齲歯であった（2.7.4.2.1.1）。

表 1.8.2.2-3　治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率と投与群間差（OCT-001）

投与群		TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E 1.8 g
FAS（計 503 名）		165	171	167
ベースライン[a] （mg/dL）	算術平均値 （標準偏差）	254.7 (97.80)	270.0 (101.19)	264.2 (111.62)
治験薬投与終了時の値[b] （mg/dL）	算術平均値 （標準偏差）	204.9 (81.21)	187.5 (73.61)	219.0 (102.99)
変化率（%）	算術平均値 （標準偏差）	−13.944 (30.3409)	−25.517 (28.1402)	−12.046 (40.2695)
TAK-085 群と EPA-E 群との変化率の差（%）	点推定値 （両側 95%CI）	−1.8983 (−9.6183〜5.8217)	−13.4711 (−20.9342〜−6.0079)	− −

Source：［OCT-001 試験−Table 11.a］
a：Week 0 の測定値
b：評価可能な最終 1 時点の測定値

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

TAK-085 の申請製剤は、1 容器中に直径約 4 mm の球形の軟カプセル剤約[redacted]カプセル（TAK-085 として 2 g）を充填した分包品である。TAK-085 4 g/日を 1 日 1 回服用の場合、服用量が多量であり誤飲及び服薬コンプライアンス低下が危惧されるため、2 g/日投与は 1 日 1 回、4 g/日投与は 1 日 2 回の用法で国内臨床試験を実施した。

第 III 相検証試験で、1 回 600 mg を 1 日 3 回投与する EPA-E 製剤の通常用量と TAK-085 の 2 g 群（1 回 2 g、1 日 1 回）及び 4 g 群（1 回 2 g、1 日 2 回）の TG 低下作用を比較検討した結果、TAK-085 は EPA-E 製剤と同等又はそれ以上の効果が確認されたことから、TAK-085 の用法は 1 回 2 g を 1 日 1 回又は 2 回とすることが妥当であると考えた。

食事の影響については、EPA-E 製剤を絶食下で投与した場合、食直後で投与した場合と比べて血漿中 EPA 濃度の上昇はほとんどみられないため、TAK-085 の国内臨床試験の投与方法は全て食直後投与とし、申請時の用法を食直後投与に限定することとした。なお、長期投与試験において服薬タイミング別の層別集計〔4 g 群：朝＋夕、昼＋夕、朝＋昼、2 g 群：朝、昼、夕〕を実施した結果、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群ともにいずれの服薬タイミングでも全体の結果と同様の TG 低下作用が確認された（表 2.7.3.4-1）。

これら国内臨床試験の成績より、申請効能・効果である高脂血症に対する TAK-085 の用法は、1 回 2 g を 1 日 1 回又は 2 回、食直後の経口投与とすることが適切であると考えた。

1.8.3.2.2 用量

TAK-085 の 1 日用量を 1 g、2 g、4 g とした第 II 相試験で、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、プラセボ群で 0.968%、TAK-085 1 g 群で−5.497%、TAK-085 2 g 群で−12.890%、TAK-085 4 g 群で−25.959%であり、TAK-085 の投与量に応じた TG 低下作用の増加がみられた。また、参照群である EPA-E 群の治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は−14.996%であり、TAK-085 4 g 群の TG 低下作用は EPA-E 群より大きく、TAK-085 2 g 群の TG 低下作用は、EPA-E 群と同程度であると考えられた。第 II 相試験の成績から、高 TG 血症患者に対する TAK-085 の臨床用量は、1 日投与量として 2 g 又は 4 g と推定された。

以上の第 II 相試験の結果を踏まえ、臨床用量を検証する目的で実施した第 III 相検証試験では、治験薬投与終了時のベースラインからの TG 変化率（算術平均値）は、TAK-085 2 g 群で−10.776%、TAK-085 4 g 群で−22.870%、EPA-E 群で−11.234%であった。TAK-085 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〔点推定値（両側 95%CI）〕は、−11.35%（−15.9442%～−6.7637%）であり、両側 95%CI の上限は 0%を下回っており、EPA-E 1.8 g/日投与に対する TAK-085 4 g/日投与の優越性が示された。また、TAK-085 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〔点推定値（両側 95%CI）〕は、0.37%（−4.2491%～4.9830%）であり、両側 95%CI の上限が非劣性の許容限界値である 7%を下回った。なお、TAK-085 と併用される可能性が高いスタチン併用の有無別に層別集計を行った結果、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率とスタチン併用の有無の層間に明確な要因反応関係はみられず、いずれの層における結果も主解析の結果と概ね同様であった（表 2.7.3.3-24）。

国内臨床試験より TAK-085 の 1 日投与量 2 g 又は 4 g の安全性を評価した結果、いずれの 1 日投与量も安全性上懸念すべき問題はなかった。なお、スタチン併用時の TAK-085 の安全性に対する影響を検討した結果、スタチン併用有の部分集団での安全性プロファイルは、スタチン併用無の部分集団の安全性プロファイルと類似しており、TAK-085 とスタチンとの併用によって増加した有害事象は特にみられなかった。

これら国内臨床試験の有効性及び安全性の成績より、TAK-085 の臨床用量は、1 日投与量として 2 g 又は 4 g であり、2 g、4 g ともに開始用量とすることは妥当であると考えた。したがって、「1 回 2 g を 1 日 1～2 回、食直後に経口投与する。」として承認申請を行った。なお、審査の過程において、機構から、医師の判断により初回から 4g/日を使用することも可能であるものの、TAK-085 は EPA-E 製剤と同じ臨床的位置づけであるため、用法・用量の記載を EPA-E 製剤と同様とすべきとの見解が示されたことから、「通常、成人にはオメガ-3 脂肪酸エチルとして 1 回 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。」と変更した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及び設定根拠を以下に示した。本案は TAK-085 の導入先である Pronova BioPharma 社が作成した企業中核安全性情報（Company Core Safety Information）および海外の添付文書をもとに、今般新たに提出する TAK-085 の臨床試験成績を踏まえて設定した。設定にあたっては、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日、薬発第 606 号、薬安第 59 号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日、薬発第 607 号）に準拠した。

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱性、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［止血が困難となるおそれがある。］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

(1) EPA-E 製剤の使用上の注意に準じて設定した。

(2) 本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往歴のある患者においては、本剤による過敏症発症のリスクが高くなる可能性があることから設定した。

1.8.4.2 慎重投与

1.8.4.2.1 慎重投与（案）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 出血の危険性の高い患者（重度の外傷、手術等）［出血を助長するおそれがある。］

(2) 抗凝固薬あるいは抗血小板薬を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

1.8.4.2.2 慎重投与設定の根拠

本剤投与中にトロンボキサン A2 の産生が低下することがあるが、他の凝固因子に対する明らかな影響はみられていない。オメガ-3 脂肪酸を投与したいくつかの臨床試験では、正常範囲内で出血時間の延長がみられている。

本剤は血小板凝集抑制作用により出血時間を延長させる可能性があるので、出血の危険性の高い患者（例えば、重度の外傷のある患者、手術中あるいは手術直後の患者など）に本剤を投与した場合、出血を助長するおそれがあることから設定した。

本剤を抗凝固薬あるいは抗血小板薬（例えば、ワルファリンカリウム、アスピリンなど）と併用した場合、出血時間の延長がみられる。本剤が出血時間に付加的な影響を与え、出血を助長するおそれがあることから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分注意すること。

(1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認すること。

(2) あらかじめ生活習慣の改善指導を行い、更に高血圧、喫煙、糖尿病等の冠動脈疾患の危険因子の軽減等も十分に考慮すること。

(3) 本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する効果が認められない場合には投与を中止すること。

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

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

(1) EPA-E 製剤の使用上の注意に準じて設定した。

(2) 多くの脂質異常症の治療薬に記載されている注意事項である。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版（日本動脈硬化学会）によると、脂質異常症の治療方針の基本原則は、生活習慣の改善を行った後、個々の患者の冠動脈疾患の危険因子を十分に検討してから、薬物治療の適応を考慮するとなっていることから設定した。

(3) EPA-E 製剤の使用上の注意に準じて設定した。効果がみられない場合に漫然と使用され続けることを避けるために設定した。

(4) 国内臨床試験成績からは、本剤投与により臨床的に問題となる程度の LDL コレステロール値の上昇はないと考えられたが、外国臨床試験では、一部の患者で LDL コレステロール値が上昇したことから、外国の添付文書には LDL コレステロールを定期的にモニタリングすることが規定された。外国臨床試験成績に基づく LDL コレステロール値上昇の懸念に対して適切な対応がとれるように設定した。

1.8.4.4 相互作用

1.8.4.4.1 相互作用（案）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬　ワルファリンカリウム等 抗血小板薬　アスピリン等	併用時には観察を十分に行い、出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

1.8.4.4.2 相互作用の設定根拠

1.8.4.2.2 で示したとおり、抗凝固薬あるいは抗血小板薬（例えば、ワルファリンカリウム、アスピリンなど）と併用した場合、出血を助長するおそれがあることから設定した。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

4. 副作用

承認までの国内臨床試験ではオメガ-3 脂肪酸エチルとして 2 g 又は 4 g が投与された 948 例中 91 例（9.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（2.5%）であった。

以下の副作用は、国内臨床試験あるいは外国での臨床試験及び製造販売後のデータ等に基づくものである。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
1）過敏症[注1]		発疹、薬疹、そう痒	
2）代　謝		高血糖	痛風
3）神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常
4）血管障害			低血圧
5）呼吸器		鼻出血	
6）消化器	下痢	悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸	消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血
7）肝　臓[注2]		肝機能障害（AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇）	

注 1） このような場合には投与を中止すること。
注 2） 異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能障害のある患者においては、肝機能検査（AST、ALT 等）を行うことが望ましい。

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

承認時までの国内臨床試験において報告された副作用あるいは外国での臨床試験および市販後のデータ（CCSI）に準じて設定した。

1.8.4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.6.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが知られている。］

1.8.4.6.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

(1) 承認時までの臨床試験では、妊婦に対する使用経験はほとんどなく、安全性が確立していないことから設定した。

(2) 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが知られていることから設定した。

1.8.4.7　小児等への投与

1.8.4.7.1　小児等への投与（案）

6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

1.8.4.7.2　小児等への投与の設定根拠

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

1.8.4.8　適用上の注意

1.8.4.8.1　適用上の注意（案）

7. 適用上の注意 (1) 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食直後に服用させること。 (2) 本剤は噛まずに服用させること。

1.8.4.8.2　適用上の注意の設定根拠

(1) EPA-E 製剤を絶食下で投与した場合、食直後で投与した場合と比べて血漿中 EPA 濃度の上昇はほとんどみられないことから設定した。

(2) 本剤は魚の油成分を出発原料として製造されており、噛むことによってカプセル内から魚油成分が出ることで、魚味（Fishy taste）を呈するおそれがあることから設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN 及び INN

該当なし

本品の有効成分であるオメガ-3 脂肪酸エチルは、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に、複数の成分から構成される。

また、オメガ-3 脂肪酸エチルは、当社で使用する原薬名であり、抗酸化剤として *d*-*α*-トコフェロールを含有する。

なお、オメガ-3 脂肪酸エチルの JAN 登録の必要性に関して、本申請に先立ち独立行政法人医薬品医療機器総合機構　品質管理部基準課（現：審査マネジメント部医薬品基準課）に確認し、不要である旨の回答を得ている。

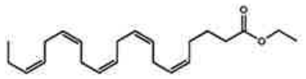
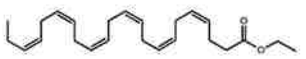
目次

表

1.10毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	オメガ-3 脂肪酸エチル※（原薬等登録原簿登録名：オメガ-3-酸エチルエステル 90）			
構造式	本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主とした複数の成分から構成されている。 イコサペント酸エチル  ドコサヘキサエン酸エチル  その他複数成分			
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。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	ロトリガ粒状カプセル 2 g（1 包中オメガ-3 脂肪酸エチルとして 2 g 含有）			
毒性	試験名	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見
	急性毒性（単回投与毒性試験）			
	実施せず			
	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）			
	1.　ラット 28 日	200, 1000, 4000	≥ 4000	毒性変化なし
	2.　ラット 90 日	200, 1000, 4000	≥ 4000	4000 mg/kg の雄で皮膚病変に起因した体重増加抑制、切迫剖検
	3.　ラット 52 週	100, 600, 2000	≥ 2000	毒性変化なし
	4.　イヌ 28 日	50, 300, 1000	≥ 1000	毒性変化なし
	5.　イヌ 90 日	50, 300, 1000	≥ 1000	毒性変化なし
	6.　イヌ 52 週	50, 300, 1000	≥ 1000	毒性変化なし
副作用	副作用発現率　103 / 1048 ＝ 9.8% 副作用の種類 / 例数 下痢 25 便秘 7 腹部膨満 6 肝機能異常 6 γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 臨床検査値異常発現率　27 / 1048 ＝ 2.6% 臨床検査値異常の種類 / 例数 γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 5 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 血中ビリルビン増加 3 血中尿酸増加 3 肝機能検査異常 3 低比重リポ蛋白増加 3			
会社	武田薬品工業株式会社　　原薬：輸入、製剤：製造販売			

※オメガ-3 脂肪酸エチルは、当社で使用する原薬名であり、抗酸化剤として *d*-α-トコフェロールを含有する。

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
3.2　データ又は報告書										
3.2.S　原薬										
3.2.S.4　原薬の管理										
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1-1	TAK-085-10138	TAK-085原薬の規格及び試験方法（一覧表）	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2-1	TAK-085-10139	TAK-085原薬の試験方法（分析方法）	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3-1	TAK-085-10161	COMPARISON STUDY Manual and Automatic Titration [redacted] Analytical method 611009	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-2	TAK-085-10162	COMPARISON STUDY Manual and Automatic Titration 5 and 10 g sample weight [redacted] Analytical method 611002	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-3	TAK-085-10163	Validation of Analytical method 611105, [redacted] Quantitative determination by [redacted] Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-4	TAK-085-10164	Stability Report Study ID: ST 85-2000-03, stress study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-5	TAK-085-10153	TAK-085原薬試験法の分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-6	TAK-085-10154	TAK-085原薬試験法の分析法バリデーション（変更書）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-7	TAK-085-10151	TAK-085原薬の分析法バリデーション（微生物限度試験）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5-1	TAK-085-10140	TAK-085原薬の規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質										
3.2.S.5	3.2.S.5-1	TAK-085-10141	TAK-085原薬の標準品又は標準物質	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P　製剤										
3.2.P.1　製剤及び処方										
3.2.P.1	3.2.P.1-1	TAK-085-10170	TAK-085カプセルの製剤及び処方	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯										
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1.1-1	TAK-085-10182	TAK-085カプセルの原薬	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.1.2-1	TAK-085-10181	TAK-085カプセルの添加剤	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2-1	TAK-085-10185	TAK-085カプセルの製剤設計	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	TAK-085-10186	TAK-085カプセルの製造工程の開発の経緯	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	TAK-085-10168	TAK-085カプセルの容器及び施栓系 アルミスティック包装	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	TAK-085-10180	TAK-085カプセルの微生物学的観点からみた特徴	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間		試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
					開始年月	終了年月				
3.2.P.3　製造										
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	TAK-085-10179	TAK-085カプセルの製造業者	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	TAK-085-10183	TAK-085カプセルの製造処方	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	TAK-085-10171	TAK-085カプセルの製造工程及びプロセス・コントロール	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	TAK-085-10172	TAK-085カプセルの重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	TAK-085-10173	TAK-085カプセルのプロセス・バリデーション/プロセス評価	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理										
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	TAK-085-10174	TAK-085カプセルの添加剤の規格及び試験方法	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2-1	TAK-085-10175	TAK-085カプセルの添加剤の規格及び試験方法（分析方法）	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3-1	TAK-085-10176	TAK-085カプセルの添加剤の試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4-1	TAK-085-10177	TAK-085カプセルの添加剤の規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	TAK-085-10178	TAK-085カプセルのヒト又は動物起源の添加剤	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理										
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	TAK-085-10142	TAK-085カプセル2 gの規格及び試験方法（一覧表）	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	TAK-085-10143	TAK-085カプセル2 gの試験方法（分析方法）	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	TAK-085-10144	TAK-085カプセル2 gの試験方法(分析方法)のバリデーション －製剤均一性(質量偏差試験)－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	TAK-085-10157	TAK-085カプセルのカプセル被膜の影響確認	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	TAK-085-10155	TAK-085カプセル (1 g)の微生物限度試験法バリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	TAK-085-10156	TAK-085カプセルの分析法バリデーション（確認試験[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	TAK-085-10184	TAK-085カプセルのロット分析	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	TAK-085-10145	TAK-085カプセル 2 gの規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	—	—	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質										
3.2.P.6	3.2.P.6-1	TAK-085-10146	TAK-085カプセル 2 gの標準品又は標準物質	[redacted]	—	—	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系										
3.2.P.7	3.2.P.7-1	TAK-085-10169	TAK-085カプセルの容器及び施栓系	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
3.2.P.8　安定性										
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	TAK-085-10148	TAK-085カプセル2 gの安定性のまとめ及び結論	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	TAK-085-10150	TAK-085カプセル 2 gの承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]	−	−	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	TAK-085-10149	TAK-085カプセル2 gの試験方法違いの妥当性検討 −類縁物質、[redacted]及び定量法(含量)(EPA-E、DHA-E、EPA-E及びDHA-E、オメガ-3脂肪酸エチル類)−	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	TAK-085-10158	TAK-085カプセルの申請用安定性試験(長期保存試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	TAK-085-10159	TAK-085カプセルの申請用安定性試験(加速試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-4	TAK-085-10160	TAK-085カプセルの申請用安定性試験(苛酷試験:光)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-5	TAK-085-10165	TAK-085カプセルの申請用安定性試験(苛酷試験:光)(変更書)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
4.2 試験報告書										
4.2.1 薬理試験										
4.2.1.1	4.2.1.1-1	TAK-085-00010	Effects of TAK-085 on plasma lipid levels in Wistar fatty rats	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-2	TAK-085-00009	Effects of TAK-085 on plasma lipid levels in LDL receptor knockout mice	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-3	TAK-085-10166	Plasma lipid lowering effect of K85: A dose-response study in rats	[redacted]	−		[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.1.1-4	TAK-085-00014	Effect of TAK-085 on hepatic triglyceride secresion rate in Wistar fatty rats	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
	4.2.1.1-5	TAK-085-00015	Effect of TAK-085 on plasma triglyceride clearance rate in Wistar fatty rats	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	武田薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.2 薬物動態試験										
4.2.2.1	4.2.2.1-1	TAK-085-10025 TAK-085-10025-001A	Validation of the bioanalytical method for determination of total eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in rat plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-2	TAK-085-10026	Validation of the bioanalytical method for determination of total eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in dog plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-3	TAK-085-10060	Partial validation of the bioanalytical method for determination of total eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in rat (Wistar) plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-4	TAK-085-10067 TAK-085-10067-001A	Validation of the bioanalytical method for determination of total eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in rat plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry - Long-term stability	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.1-5	TAK-085-10069 TAK-085-10069-001A	Validation of the bioanalytical method for determination of total eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in dog plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry - Long-term stability	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2	4.2.2.2-1	TAK-085-00004 TAK-085-00004-001A	[^{14}C]DHA-Eをラットに経口投与したときの血漿中^{14}C濃度推移	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-2	TAK-085-00007 TAK-085-00007-001A	[^{14}C]DHA-Eをイヌに経口投与したときの血漿中^{14}C濃度推移と排泄	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-3	TAK-085-00008 TAK-085-00008-001A	[^{14}C]EPA-E及び[^{14}C]DHA-Eをイヌに経口投与したときの血漿中^{14}C濃度推移と摂餌の影響	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-4	TAK-085-10082	TAK-085をラットに経口投与したときの血漿中EPA及びDHA濃度推移	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-5	TAK-085-10081	TAK-085をイヌに経口投与したときの血漿中EPA及びDHA濃度推移	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-6	TAK-085-10027	[^{14}C]DHA-Eのラットにおける吸収部位	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-7	TAK-085-10028	[^{14}C]DHA-Eを胸管ろう形成ラットに経口投与した際のリンパ吸収	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-8	TAK-085-10073	ラットにおける[^{14}C]DHA-E空腸内投与後の門脈を介する吸収	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.2-9	TAK-085-10077	[^{14}C]DHA-Eをラットに反復経口投与したときの^{14}Cの血漿中濃度推移	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3	4.2.2.3-1	TAK-085-00006	[^{14}C]DHA-Eをラットに経口投与したときの組織内^{14}C濃度	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-2	TAK-085-10057	[^{14}C]DHA、[^{14}C]EPAの血漿タンパク結合 (*in vitro*)	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
	4.2.2.3-3	TAK-085-10031	[^{14}C]DHA、[^{14}C]EPAの血球移行 (*in vitro*)	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-4	TAK-085-10030	[^{14}C]DHA-Eをラットに経口投与した際の^{14}Cの血漿タンパク結合および血球移行	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-5	TAK-085-10045	[^{14}C]DHA-E をイヌに経口投与した際の^{14}C の血漿タンパク結合および血球移行	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-6	TAK-085-10058	[^{14}C]DHA-E をラットに経口投与した際の^{14}C の血漿タンパク結合	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-7	TAK-085-10059	[^{14}C]DHA-E をイヌに経口投与した際の^{14}C の血漿タンパク結合	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-8	TAK-085-10041	[^{14}C]DHA-Eをラットに経口投与した際の全身オートラジオグラフィー	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-9	TAK-085-10029	[^{14}C]DHA-Eを妊娠18日目のラットに経口投与した時の^{14}Cの胎盤通過	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.3-10	TAK-085-10078	[^{14}C]DHA-Eをラットに反復経口投与したときの^{14}Cの組織内濃度推移	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4	4.2.2.4-1	TAK-085-10074 TAK-085-10074-001A	[^{14}C]EPA-E及び[^{14}C]DHA-Eのそれぞれをラットに経口投与したときの血漿及び肝臓中^{14}Cの組成分析	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-2	TAK-085-10053	Evaluation of CYP3A Induction by EPA and DHA in Human Hepatocytes	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-3	TAK-085-10054	Evaluation of CYP1A Induction by EPA and DHA in Human Hepatocytes	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.4-4	TAK-085-10096	[^{14}C]EPA-E及び[^{14}C]DHA-Eをイヌに投与したときの血漿中^{14}Cの組成分析	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.2.5	4.2.2.5-1	TAK-085-00005	[^{14}C]DHA-Eをラットに経口投与したときの^{14}Cの排泄	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.5-2	TAK-085-10033	[^{14}C]DHA-Eをラットに経口投与した際の胆汁中排泄および腸肝循環に関する検討	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.5-3	TAK-085-10032	[^{14}C]DHA-Eを授乳ラットに経口投与した時の^{14}Cの乳汁排泄	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6	4.2.2.6-1	TAK-085-10070	Inhibitory Effects of EPA-E, DHA-E, EPA and DHA on [^{3}H]Digoxin Transport across Caco-2 Cells	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.6-2	TAK-085-10098	併用他剤のヒト血漿タンパク結合におよぼすDHA及びEPA の影響 (1)	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.6-3	TAK-085-10100	Inhibitory Effect of DHA and EPA on Uptake of [^{3}H]Estrone-3-sulfate into Human Hepatocytes	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	4.2.2.6-4	TAK-085-10101	Inhibitory Effect of DHA and EPA on Uptake of [^{3}H]Pravastatin into Human Hepatocytes	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3 毒性試験										
4.2.3.2	4.2.3.2-1	TAK-085-10005	ETYLESTER K85: 28 DAY ORAL (GAVAGE) SUB-CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE RAT	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.2-2	TAK-085-10006	ETYLESTER K85: 90 DAY ORAL (GAVAGE) SUB-CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE RAT	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.2-3	TAK-085-10008	ETYLESTER K85: 52 WEEK ORAL (GAVAGE) CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE RAT	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
	4.2.3.2-4	TAK-085-10090	ANALYSIS OF SERUM LIPIDS IN RATS FROM THE EXPERIMENT "ETYLESTER K85: 52 WEEK ORAL (GAVAGE) CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE RAT	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.2-5	TAK-085-10002	ETYLESTER K70: ACCEPTABILITY PILOT STUDY IN THE BEAGLE	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.2-6	TAK-085-10004	ETYLESTER K85: 28 DAY ORAL (GAVAGE AND CAPSULE) SUB-CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE BEAGLE	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.2-7	TAK-085-10091	ANALYSES OF PLASMA LIPIDS IN DOGS FROM THE EXPERIMENT "ETHYL ESTER K85: 28 DAYORAL (GAVAGE AND CAPSULE) SUB-CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE BEAGLE"	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.2-8	TAK-085-10007	ETYLESTER K85: 90 DAY ORAL (GAVAGE) SUB-CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE BEAGLE	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.2-9	TAK-085-10089	ANALYSIS OF SERUM LIPIDS IN DOGS FROM THE EXPERIMENT "ETYLESTER K85: 90 DAY ORAL (GAVAGE) SUB-CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE BEAGLE"	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.2-10	TAK-085-10009	ETYLESTER K85: 52 WEEK ORAL (GAVAGE) CHRONIC TOXICITY STUDY IN THE BEAGLE	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
4.2.3.3										
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	TAK-085-10003	ENCAPSULATED ETHYLESTER K85: ASSESSMENT OF MUTAGENIC POTENTIAL IN HISTIDINE AUXOTROPHS OF *SALMONELLA TYPHIMURIUM* (THE AMES TEST)	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.3.1-2	TAK-085-10019	Omacor: Reverse Mutation in five Histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.3.1-3	TAK-085-10020	K85: INVESTIGATION OF MUTAGENIC ACTIVITY AT THE HGPRT LOCUS IN A CHINESE HAMSTER V79 CELL MUTATION SYSTEM	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.3.1-4	TAK-085-10015	IN VITRO ASSESSMENT OF THE CLASTOGENIC ACTIVITY OF K85 IN CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.3.1-5	TAK-085-10191	Cytogenetic Assay of TAK-085 (K85EE Omega-3-acid ethylesters) in Human Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	TAK-085-10018	K85: ASSESSMENT OF CLASTOGENIC ACTION ON BONE MARROW ERYTHROCYTES IN THE MICRONUCLEUS TEST	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.3.2-2	TAK-085-10192	Micronucleus Assay of TAK-085 (K85EE Omega-3-acid ethylesters) in Mice	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4										
4.2.3.4.1	4.2.3.4.1-1	TAK-085-10021	ETYLESTER K85: 13 WEEK ORAL (GAVAGE) DOSE RANGE-FINDING STUDY IN THE MOUSE	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.4.1-2	TAK-085-10023	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE ADMINISTRATION) CARCINOGENICITY STUDY IN THE MOUSE	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.4.1-3	TAK-085-10092	ANALYSIS OF SERUM LIPIDS IN MICE FROM THE EXPERIMENT "ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE ADMINISTRATION) CARCINOGENICITY STUDY IN THE MOUSE"	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.4.1-4	TAK-085-10022	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE ADMINISTRATION) CARCINOGENICITY STUDY IN THE RAT	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
4.2.3.5										
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1-1	TAK-085-10010	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) RANGE-FINDING REPRODUCTION STUDY IN THE RAT	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.5.1-2	TAK-085-10011	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) FERTILITY STUDY IN THE RAT (SEGMENT 1)	[redacted]	1[redacted]年[redacted]月	1[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2-1	TAK-085-10012	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) RANGE-FINDING STUDY IN THE PREGNANT RAT	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-2	TAK-085-10013	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) TERATOLOGY STUDY IN THE RAT	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
	4.2.3.5.2-3	TAK-085-10014	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) RANGE-FINDING STUDY IN THE PREGNANT RABBIT	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-4	TAK-085-10088	ANALYSIS OF SERUM LIPIDS IN RABBITS FROM THE EXPERIMENT "ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) RANGE-FINDING STUDY IN THE PREGNANT RABBIT"	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	4.2.3.5.2-5	TAK-085-10016	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) TERATOLOGY STUDY IN THE RABBIT	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3-1	TAK-085-10017	ETYLESTER K85: ORAL (GAVAGE) PERI AND POST NATAL STUDY IN THE RAT	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	評価
4.3 参考文献										
4.3.1	4.3.1-1	TAK-085-10123	Effects of dietary alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on hepatic lipogenesis and beta-oxidation in rats.	Ikeda I, Cha JY, Yanagita T, Nakatani N, Oogami K, Imaizumi K, et al.	—	—	—	—	Biosci Biotechnol Biochem 1998 Apr;62(4):675-680.	参考
	4.3.1-2	TAK-085-10124	Changes in platelet aggregation and lipid metabolism in rats given dietary lipids containing different n-3 polyunsaturated fatty acids.	Yamada N, Shimizu J, Wada M, Takita T, Innami S.	—	—	—	—	J Nutr Sci Vitaminol. 1998 Apr;44(2):279-289.	参考
	4.3.1-3	TAK-085-10125	The cardiovascular protective role of docosahexaenoic acid.	McLennan P, Howe P, Abeywardena M, Muggli R, Raederstorff D, Mano M, et al.	—	—	—	—	Eur J Pharmacol. 1996 Apr 4;300(1-2):83-89.	参考
	4.3.1-4	TAK-085-10126	Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974.	Kromann N, Green A.	—	—	—	—	Acta Med Scand. 1980;208(5):401-406.	参考
	4.3.1-5	TAK-085-10127	Cardiovascular deaths among Alaskan Natives, 1980-86.	Middaugh JP.	—	—	—	—	Am J Public Health. 1990 Mar;80(3):282-	参考
	4.3.1-6	TAK-085-10128	Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial.	GISSI-Prevenzione Investigators	—	—	—	—	Lancet. 1999 Aug 7;354(9177):447-455.	参考
	4.3.1-7	TAK-085-10129	Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives.	Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ.	—	—	—	—	Atherosclerosis. 2008 Mar;197(1):12-24.	参考
	4.3.1-8	TAK-085-10167	Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion.	McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS.	—	—	—	—	Am Heart J. 1988 Sep;116(3):709-717.	参考
	4.3.1-9	TAK-085-10131	Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia.	Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Beilin LJ, Redgrave TG, Mori TA.	—	—	—	—	Diabetes. 2002;51(8):2377-2386.	参考
	4.3.1-10	TAK-085-10132	Triglyceride-lowering effect of marine polyunsaturates in patients with hypertriglyceridemia.	Sanders TA, Sullivan DR, Reeve J, Thompson GR.	—	—	—	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1985 Sep-Oct;5(5):459-465	参考
	4.3.1-11	TAK-085-10133	Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit.	Takeuchi Y, Yahagi N, Izumida Y, Nishi M, Kubota M, Teraoka Y, et al.	—	—	—	—	J Biol Chem. 2010 Apr 9;285(15):11681-11691.	参考
	4.3.1-12	TAK-085-10134	Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans.	von Schacky C, Weber PC.	—	—	—	—	J Clin Invest. 1985 Dec;76(6):2446-2450.	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
	4.3.1-13	TAK-085-10135	Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets.	Larson MK, Shearer GC, Ashmore JH, Anderson-Daniels JM, Graslie EL, Tholen JT, et al.	−	−	−	−	Prostaglandins, LeukoEssent Fatty Acids. 2011 Mar-Apr;84(3-4):93-98.	参考
	4.3.1-14	TAK-085-10136	Fish oil fatty acids and human platelets: Dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation.	Krämer HJ, Stevens J, Grimminger F, Seeger W.	−	−	−	−	Biochem Pharmacol. 1996 Oct 25;52(8):1211-1217.	参考
	4.3.1-15	TAK-085-10137	Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction--enhanced cardiac microsomal (Ca^{2+}-Mg^{2+})-ATPase activity.	Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, Hirota H, Otsuji S, Shibata N.	−	−	−	−	Jpn Circ J. 1994 Dec;58(12):903-912.	参考
	4.3.1-16	TAK-085-10198	Eicosapentaenoic acid improves hepatic steatosis independent of PPAR alpha activation through inhibition of SREBP-1 maturation in mice.	Tanaka N, Zhang X, Sugiyama E, Kono H, Horiuchi A, Nakajima T, et al.	−	−	−	−	Biochemical Pharmacology. 2010 Nov; 80(10): 1601-12.	参考
4.3.2	4.3.2-1	TAK-085-10113	エイコサペンタエン酸エチル (EPA-E)のラットおよびイヌにおける生体内動態	石黒淳三、多田俊人、萩原琢男、村上仁啓、国広靖之	−	−	−	−	薬物動態. 1987;2:683-702	参考
	4.3.2-2	TAK-085-10114	エイコサペンタエン酸エチル (EPA-E)の消化管吸収に関する研究	石黒淳三、多田俊人、萩原琢男、中西猛、村上仁啓、国広靖之	−	−	−	−	薬物動態. 1987;2:673-681	参考
	4.3.2-3	TAK-085-10115	生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用 第3章 EPA, EPAエチルエステルの代謝	原健次	−	−	−	−	幸書房. 1996;14-19	参考
	4.3.2-4	TAK-085-10116	Metabolism of ethyl eicosapentaenoate (EPA-E) in rats and effect of its metabolites on ellagic acid-induced thrombus formation in the stenosed femoral artery of rabbits	Ishiguro J, Tada T, Ogihara T, Mizota M, Mizuguchi K, Ohzawa N, et al.	−	−	−	−	Chem Pharm Bull (Tokyo). 1988; 36(6):2158-67	参考
	4.3.2-5	TAK-085-10117	生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用 第6章 DHAの代謝	原健次	−	−	−	−	幸書房. 1996;139-146	参考
	4.3.2-6	TAK-085-10119	The inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on human CYP enzymes	Yao HT, Chang YW, Lan SJ, Chen CT, Hsu JT, Yeh TK	−	−	−	−	Life Sciences. 2006; 79: 2432-2440	参考
4.3.3	4.3.3-1	TAK-085-10104	The Significance of Polyunsaturated Fatty Acids in Cutaneous Biology	Ziboh VA.	−	−	−	−	Lipids. 1996;31(Suppl):249-53.	参考
	4.3.3-2	TAK-085-10105	The effect of fat level of the diet on general nutrition	Deuel HJ, Greenburg SM, Ainsfield L, Melnick D.	−	−	−	−	J Nutrition. 1951;45:535-49.	参考
	4.3.3-3	TAK-085-10106	Carcinogenicity testing of therapeutics	Weissinger J.	−	−	−	−	Drug Information Journal. 1992;26(2):133-40.	参考
	4.3.3-4	TAK-085-10107	The impact of decreasing survival in laboratory rats on the drug approval process: Industry perspectives	Robertson R.	−	−	−	−	In D'Arcy PF and Harron DWG eds. Proceedings of the first international conference on harmonisation Brussels 1991. Queen's University of Belfast; 1991. p.212-24.	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
	4.3.3-5	TAK-085-10108	Fat, Frail and Dying Young: Survival, Body Weight and Pathology of the Charles River Sprague-Dawley-Derived Rat Prior to and Since the Introduction of the VAFR Variant in 1988.	Nohynek GJ, Longeart L, Geffray B, Provost JP, Lodola A.	―	―	―	―	Human Exp Toxicol. 1993;12:87-98.	参考
	4.3.3-6	TAK-085-10109	Analysis of Dietary Fat, Calories, Body Weight, and the Development of Mammary Tumours in Rats and Mice: A Review	Freedman LS, Clifford C, Nessina M.	―	―	―	―	Cancer Res. 1990;50(Sept):5710-9.	参考
	4.3.3-7	TAK-085-10110	Dietary fat and experimental carcinogenesis: A summary of recent in vivo studies	Birt DF.	―	―	―	―	Adv Exp Med Biol. 1986;206:69-83.	参考
	4.3.3-8	TAK-085-10111	The Problem of Pseudocarcinogenicity in Rodent Bioassays	Roe FJC.	―	―	―	―	Banbury Report 25: Nongenotoxic mechanisms in carcinogenicity. 1987;189-202.	参考
	4.3.3-9	TAK-085-10112	Observation and interpretation of lipid pigments (lipofuscins) in the pathology of laboratory animals	Hartroft WS and Porta EA.	―	―	―	―	CRC Crit Rev Toxicol. 1972;1:379-411.	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
5.3 臨床試験報告書										
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書										
5.3.2.1	5.3.2.1-1	TAK-085/00003	Validation of the bioanalytical method for determination of total arachidonic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in human plasma by gas chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	5.3.2.1-2	TAK-085/00018	Validation of the bioanalytical method for determination of total arachidonic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in human plasma by gas chromatography — Long-term stability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書										
5.3.3.1	5.3.3.1-1	TAK-085/CPH-001	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single- and Multiple-Dose Study to evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TAK-085 in Healthy Male Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.3.4	5.3.3.4-1	OMA-104	A Pharmacokinetic Interaction Study Evaluating the Effect of Reliant Pharmaceuticals Inc. (Omacor®) Omega-3-Acid Ethyl Esters Capsules on the Plasma Pharmacokinetics of Merck & Co. (Zocor®) Simvastatin Tablets in Healthy Adult Volunteers Under Fasting Conditions	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	5.3.3.4-2	OMA-105	A Pharmacokinetic Interaction Study Evaluating the Effect of Reliant Pharmaceuticals Inc. (Omacor®) Omega-3-Acid Ethyl Esters Capsules on the Plasma Pharmacokinetics of Parke-Davis (Lipitor®) Atorvastatin Tablets in Healthy Adult Volunteers Under Fasting Conditions	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
	5.3.3.4-3	OMA-106	A Pharmacokinetic Interaction Study Evaluating the Effect of Omega-3-Acid Ethyl Esters Capsules (Omacor®; Reliant Pharmaceuticals Inc.) on the Plasma Pharmacokinetics of Rosuvastatin Tablets (Crestor®; AstraZeneca) in Healthy Adult Volunteers Under Fasting Conditions	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書										
5.3.5.1	5.3.5.1-1	TAK-085/CCT-001	A Phase 2 Dose Finding Study of TAK-085 in Subjects with Hypertriglyceridemia	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	50 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
	5.3.5.1-2	TAK-085/CCT-002	A Phase 3 Confirmatory Study of TAK-085 in Subjects with Hypertriglyceridemia	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月	2[redacted]年[redacted]月	69 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.2	5.3.5.2-1	TAK-085/OCT-001	A Phase 3 Long-term Study of TAK-085 in Subjects with Hypertriglyceridemia (Until Week 52 in Treatment Period)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	50 study sites in Japan	国内	社内資料	評価
5.3.5.3	5.3.5.3-1	TAK-085/NDA-002	TAK-085 CTD用解析結果(52週まで)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書										
5.3.6.1	5.3.6.1-1	PSUR9-Mar 2011	9 PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for Omega-3-acid ethyl esters 90 (Ph. Eur)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月	−	国外	社内資料	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録										
5.3.7.1	5.3.7.1-1	TAK-085/CPH-001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-2	TAK-085/CCT-001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-3	TAK-085/CCT-002	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
	5.3.7.1-4	TAK-085/OCT-001	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
5.3.7.2	5.3.7.2-1	TAK-085/CPH-001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-2	TAK-085/CCT-001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
	5.3.7.2-3	TAK-085/CCT-002	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
	5.3.7.2-4	TAK-085/OCT-001	臨床検査値変動図	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	−	−	−	国内	社内資料	評価
5.4 参考文献										
	5.4-1	−	Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk.	Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM.	−	−	−	−	Circulation 1990; 82: 495-506.	−
	5.4-2	−	Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease.	The Emerging Risk Factors Collaboration.	−	−	−	−	JAMA 2009; 302(18): 1993-2000.	−
	5.4-3	−	LDL-コレステロールの直接測定法に関する学会としての見解.	日本動脈硬化学会.	−	−	−	−	日本動脈硬化学会公開資料.	−
	5.4-4	−	Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.	Hokanson JE, Austin MA.	−	−	−	−	J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.	−
	5.4-5	−	Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women.	Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, et al.	−	−	−	−	Am J Epidemiol 2001; 153(5): 490-9.	−
	5.4-6	−	Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men.	Satoh H, Nishino T, Tomita K, Tsutsui H.	−	−	−	−	Circ J 2006; 70(3): 227-31.	−
	5.4-7	−	Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000.	Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al.	−	−	−	−	J Atheroscler Thromb 2005; 12(2): 98-106.	−
	5.4-8	−	メタボリックシンドロームup to date.	岩本安彦, 山田信博.	−	−	−	−	日本医師会雑誌 2007; 136(特別号1): S59-61.	−
	5.4-9	−	Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000.	Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al.	−	−	−	−	J Atheroscler Thromb 2006; 13(4): 202-8.	−
	5.4-10	−	Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.	LaRosa JC, He J, Vupputuri S.	−	−	−	−	JAMA 1999; 282(24): 2340-6.	−
	5.4-11	−	Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk.	Sharma RK, Singh VN, Reddy HK.	−	−	−	−	Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 793-9.	−
	5.4-12	−	Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study.	The BIP study group.	−	−	−	−	Circulation 2000; 102(1): 21-7.	−
	5.4-13	−	Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial.	Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators.	−	−	−	−	J Am Coll Cardiol 2008; 51(7): 724-30.	−
	5.4-14	−	Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study.	Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators.	−	−	−	−	Diabetes Care 2009; 32(3): 493-8.	−
	5.4-15	−	Status of lipid-lowering therapy prescribed based on recommendations in the 2002 report of the Japan Atherosclerosis Society Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemia in Japanese adults: a study of the Japan Lipid Assesment Program (J-LAP).	Teramoto T, Kashiwagi A, Mabuchi H.	−	−	−	−	Current Therapeutic Reserch 2005; 66(2): 80-95.	−

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
	5.4-16	－	Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications.	Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH.	－	－	－	－	Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(3): 391-409。	－
	5.4-17	－	Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives.	Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ.	－	－	－	－	Atherosclerosis 2008; 197(1): 12-24.	－
	5.4-18	－	第3章 EPA, EPAエチルエステルの代謝. 生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用.	原健次.	－	－	－	－	幸書房; 1996. 14-9.	－
	5.4-19	－	Metabolism of ethyl eicosapentaenoate (EPA-E) in rats and effect of its metabolites on ellagic acid-induced thrombus formation in the stenosed femoral artery of rabbits.	Ishiguro J, Tada T, Ogihara T, Mizota M, Mizuguchi K, Ohzawa N, et al。	－	－	－	－	Chem Pharm Bull (Tokyo) 1988; 36(6): 2158-67.	－
	5.4-20	－	第6章 DHAの代謝. 生理活性脂質EPA・DHAの生化学と応用。	原健次.	－	－	－	－	幸書房; 1996。 139-46.	－
	5.4-21	－	The inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on human CYP enzymes.	Yao HT, Chang YW, Lan SJ, Chen CT, Hsu JT, Yeh TK.	－	－	－	－	Life Sci 2006; 79: 2432-40.	－
	5.4-22	－	Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. (Department Of Error)	GISSI-Prevenzione Investigators.	－	－	－	－	Lancet 1999; 354: 447-55。(Lancet 2001; 357: 642)	－
	5.4-23	－	Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione.	Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al.	－	－	－	－	Circulation 2002; 105: 1897-903.	－
	5.4-24	－	Impact of dosage frequency on patient compliance.	Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ。	－	－	－	－	Diabetes Care 1997; 20(10): 1512-7.	－
	5.4-25	－	薬物療法としての多価不飽和脂肪酸。	金秀植, 横山光宏.	－	－	－	－	治療学 2009; 43(8): 871-4.	－
	5.4-26	－	Fish oils in the care of coronary heart disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Yzebe D, Lievre M.	－	－	－	－	Fundam Clin Pharmacol 2004; 18: 581-92.	－
	5.4-27	－	Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I.	Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, et al.	－	－	－	－	Circulation 2006; 113(2): 195-202.	－
	5.4-28	－	Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation。	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM)	－	－	－	－	BP; May 2001.	－
	5.4-29	－	Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans。	Arterburn LM, Hall EB, Oken H.	－	－	－	－	Am J Clin Nutr 2006; 83: 1467S-76S.	－
	5.4-30	－	Serum fatty acid levels, dietary style and coronary heart disease in three neighbouring areas in Japan: the Kumihama study.	Nakamura T, Azuma A, Kuribayashi T, Sugihara H, Okuda S, Nakagawa M.	－	－	－	－	Br J Nutr 2003; 89: 267-72。	－
	5.4-31	－	Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	GISSI-HF Investigators.	－	－	－	－	Lancet 2008; 372(9645): 1223-30。	－

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間		試験実施場所	国内/国外	掲載誌名	評価/参考
					開始年月	終了年月				
	5.4-32	—	Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review.	León H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT.	—	—	—	—	BMJ 2009; 338: a2931.	—
	5.4-33	—	Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patietns with hypertriglyceridaemia.	Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN, Prais H, Haynes B, Morgan J, et al.	—	—	—	—	Eur J Clin Nutr 1994; 48(12): 859-65.	—
	5.4-34	—	The effects of an omega-3 ethyl ester concentrate on blood lipid concentrations in patients with hyperlipidaemia.	Borthwick L ; on the behalf of the UK Study Group.	—	—	—	—	Clin Drug Invest 1998; 15(5): 397-404.	—
	5.4-35	—	Improvement of serum lipids and blood pressure during intervention with n-3 fatty acids was not associated with changes in insulin levels in subjects with combined hyperlipidaemia.	Grundt H, Nilsen DW, Hetland O, Aarsland T, Baksaas I, Grande T, et al.	—	—	—	—	J Intern Med 1995; 237(3): 249-59.	—
	5.4-36	—	Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.	Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al.	—	—	—	—	Circulation 2011; 123: 2292-333.	—