

目次

略号一覧表	5
2.5 臨床に関する概括評価	8
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 目標適応症及び開発の根拠	8
2.5.1.1.1 高トリグリセライド血症の臨床的／病態生理学的特性	8
2.5.1.1.2 申請医薬品を開発する科学的背景	11
2.5.1.1.3 申請医薬品の開発の意義	13
2.5.1.1.4 申請医薬品の薬理学的特性	15
2.5.1.2 臨床開発計画	16
2.5.1.2.1 外国における臨床開発	16
2.5.1.2.2 国内における臨床開発	16
2.5.1.3 本承認申請における臨床データパッケージ	18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	20
2.5.2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性	20
2.5.2.1.1 製剤開発経緯	20
2.5.2.1.2 開発製剤での生物学的同等性	20
2.5.2.2 食事の影響	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	21
2.5.3.2 薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床試験	21
2.5.3.3 特別な患者集団における薬物動態	24
2.5.3.3.1 性別	24
2.5.3.3.2 高齢者	24
2.5.3.3.3 腎機能障害患者	25
2.5.3.3.4 肝機能障害患者	25
2.5.3.4 薬物間相互作用	26
2.5.4 有効性の概括評価	28
2.5.4.1 有効性評価の計画	28
2.5.4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略	28
2.5.4.1.2 対象集団の特性	28
2.5.4.1.3 有効性の評価方法	29
2.5.4.2 高トリグリセライド血症患者に対する有効性	31
2.5.4.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性	31
2.5.4.2.2 TAK-085 の有効性	31
2.5.4.3 部分集団における有効性	38
2.5.4.3.1 性別	38
2.5.4.3.2 高齢者	39
2.5.4.3.3 BMI	39

2.5.4.3.4	HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用患者 .....	39
2.5.4.3.5	ベースラインのトリグリセライド .....	40
2.5.4.3.6	メタボリックシンドローム合併患者 .....	40
2.5.4.3.7	糖尿病合併患者 .....	40
2.5.4.3.8	低 HDL-C 血症合併患者 .....	40
2.5.4.4	長期投与時の有効性及び耐薬性 .....	41
2.5.4.5	心筋梗塞後の二次予防効果〔参考〕 .....	43
2.5.4.6	有効性と用法・用量の関係 .....	44
2.5.4.6.1	有効用量について .....	44
2.5.4.6.2	用法について .....	44
2.5.5	安全性の概括評価 .....	46
2.5.5.1	安全性評価の計画 .....	46
2.5.5.1.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略 .....	46
2.5.5.1.2	対象集団の特性 .....	46
2.5.5.1.3	安全性の評価方法 .....	46
2.5.5.2	曝露状況 .....	48
2.5.5.3	人口統計学的及び他の基準値の特性 .....	48
2.5.5.4	有害事象 .....	48
2.5.5.4.1	比較的良好にみられる有害事象 .....	48
2.5.5.4.2	死亡、その他の重篤又は重要な有害事象 .....	49
2.5.5.4.3	器官別又は症候群別有害事象の解析 .....	50
2.5.5.5	臨床検査及びその他の検査 .....	51
2.5.5.6	バイタルサイン、体重及び心電図 .....	51
2.5.5.7	部分集団における安全性 .....	51
2.5.5.7.1	性別 .....	51
2.5.5.7.2	高齢者 .....	52
2.5.5.7.3	BMI .....	52
2.5.5.7.4	ベースラインのトリグリセライド .....	52
2.5.5.7.5	肝機能障害患者 .....	52
2.5.5.7.6	HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用患者 .....	52
2.5.5.8	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 .....	52
2.5.5.9	安全性に関するその他の事項 .....	53
2.5.5.9.1	過量投与 .....	53
2.5.5.9.2	薬物乱用 .....	53
2.5.5.9.3	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 .....	53
2.5.5.9.4	離脱症状及び反跳現象 .....	53
2.5.5.9.5	妊娠及び授乳時の使用 .....	53
2.5.5.9.6	小児 .....	53
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論 .....	54
2.5.6.1	ベネフィットの要約 .....	54

2.5.6.2	リスクの要約 .....	55
2.5.6.3	総合的なベネフィットとリスク .....	56
2.5.7	参考文献 .....	57

表

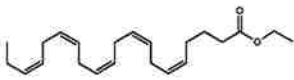
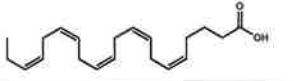
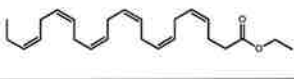
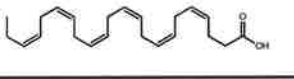
表 2.5.1.1-1	日本人のメタボリックシンドローム及び代謝異常の発症頻度 .....	12
表 2.5.1.1-2	脂質異常症治療薬の脂質パラメータに対する作用 .....	13
表 2.5.1.2-1	外国における TAK-085 の承認状況 .....	16
表 2.5.1.2-2	国内臨床開発の経緯 .....	18
表 2.5.1.3-1	本製造販売承認申請における臨床データパッケージ .....	18
表 2.5.1.3-2	外国で実施された薬物間相互作用試験 .....	19
表 2.5.2.1-1	臨床試験で使用された製剤 .....	20
表 2.5.4.1-1	有効性を評価した国内臨床試験の概要：評価資料 .....	28
表 2.5.4.1-2	リスク別脂質管理目標値 .....	29
表 2.5.4.2-1	治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002) .....	33
表 2.5.4.2-2	治験薬投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002) .....	35
表 2.5.4.2-3	治験薬投与終了時におけるベースラインからの HDL-C 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002) .....	36
表 2.5.4.2-4	治験薬投与終了時におけるベースラインからの TC 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002) .....	37
表 2.5.4.2-5	治験薬投与終了時におけるベースラインからの non-HDL-C 変化率と投与群 間差 (CCT-001、CCT-002) .....	38
表 2.5.5.1-1	有害事象の標準化に用いた辞書 .....	47
表 2.5.5.8-1	重篤あるいは未知非重篤の個別症例安全性報告 (医療従事者) .....	53

図

図 2.5.1.1-1	高 TG 血症と動脈硬化の模式図 .....	9
図 2.5.1.1-2	高 TG 血症患者への介入治療が non-HDL-C に及ぼす影響の模式図 .....	10
図 2.5.1.1-3	日本人の高 TG 血症と CHD 発症リスクとの関連 .....	11
図 2.5.1.1-4	日本人の性別・年齢別の血清 TG .....	12
図 2.5.1.1-5	申請医薬品の薬理学的作用 .....	15
図 2.5.3.2-1	EPA-E 及び DHA-E の推定代謝経路 .....	24
図 2.5.4.2-1	治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率の調整済み平均値 (CCT-001) .....	34

図 2.5.4.2-2	治験薬投与終了時におけるベースラインからのTG変化率の調整済み平均値 (CCT-002) .....	34
図 2.5.4.4-1	TGの経時推移 (OCT-001) .....	41
図 2.5.4.4-2	LDL-Cの経時推移 (OCT-001) .....	42
図 2.5.4.4-3	non-HDL-Cの経時推移 (OCT-001) .....	42
図 2.5.4.5-1	TAK-085投与による心筋梗塞後の致死性イベントの抑制.....	43

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学名	化学構造式	由来
TAK-085	オメガ-3 脂肪酸エチル※	—	—	原薬
EPA-E	イコサペント酸エチル	ethyl (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa- 5,8,11,14,17-pentaenoate		原薬成分
EPA	イコサペント酸	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa- 5,8,11,14,17-pentaenoic acid		代謝物
DHA-E	ドコサヘキサエン酸エチル	ethyl (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)- docosa-4,7,10,13,16,19- hexaenoate		原薬成分
DHA	ドコサヘキサエン酸	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)- docosa-4,7,10,13,16,19- hexaenoic acid		代謝物

※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。

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AA	arachidonic acid (アラキドン酸)
ACE	angiotensin-converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素)
Apo-CII	apolipoprotein CII (アポリポ蛋白 CII)
Apo-E	apolipoprotein E (アポリポ蛋白 E)
AUC $\tau$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time tau over a dosing interval, where tau is the length of the dosing interval, calculated using the linear trapezoidal rule [投与間隔 ( $\tau$ ) における血漿中濃度曲線下面積]
BMI	body mass index
CHD	coronary heart disease (冠動脈疾患)
CHYL	chylomicron (カイロミクロン)
CI	confidence interval (信頼区間)
Cmax	maximum observed plasma concentration (最高血漿中濃度)
CoA	coenzyme A (コエンザイム A)
CYP	cytochrome P450 (チトクローム P450)
DGAT	diacylglycerol acyltransferase (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
FA	fatty acid (脂肪酸)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
FIELD	Fenofibrate Intervention & Event Lowering in Diabetes
GISSI-P	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Prevenzione
HDL	high density lipoprotein (高比重リポ蛋白)
HDL-C	high density lipoprotein -cholesterol (高比重リポ蛋白コレステロール)
HMG-CoA	3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A)
HSA	human serum albumin (ヒト血清アルブミン)
HTGL	hepatic triglyceride lipase (肝性トリグリセリドリパーゼ)
IC50	Half maximal (50%) inhibitory concentration (50%阻害濃度)
IDL	intermediate density lipoprotein (中間比重リポ蛋白)
LDL	low density lipoprotein (低比重リポ蛋白)
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol (低比重リポ蛋白コレステロール)
LPL	lipoprotein lipase (リポ蛋白リパーゼ)
MedDRA/J	the Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition
non-HDL-C	non-high density lipoprotein-cholesterol
OATP	organic anion transporting polypeptide
PAP	phosphatidic acid phosphatase (ホスファチジン酸ホスファターゼ)
PGI <sub>3</sub>	prostaglandin I <sub>3</sub> (プロスタグランジン I <sub>3</sub> )
P-gp	P-glycoprotein (P-糖たん白質)
PPS	per protocol set (治験実施計画書に適合した対象集団)
PPAR $\alpha$	peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期安全性最新報告）
PT	preferred term（基本語）
small, dense LDL (sdLDL)	small, dense low density lipoprotein（小型高密度低比重リポ蛋白）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SREBP-1c	sterol-regulatory-element-binding protein-1c（ステロール調節エレメント結合蛋白 1c）
TC	total cholesterol（総コレステロール）
TCA	tricarboxylic acid
TG	triglyceride（トリグリセライド）
TXA <sub>2</sub>	thromboxane A <sub>2</sub> （トロンボキサン A <sub>2</sub> ）
VLDL	very low density lipoprotein（超低比重リポ蛋白）

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

TAK-085 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。オメガ-3 脂肪酸、特に EPA や DHA の反復投与が 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いる。ヒトにおいても同様に、EPA 及び DHA が高トリグリセライド血症（以下、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。

TAK-085 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、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、EPA-E のみを含んだ既存の EPA-E 製剤は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]においては高 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国内で汎用されている。

このような背景から、TAK-085 の開発は医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と協議を重ねた上で行った。今回、EPA-E 製剤を対照薬とした TAK-085 の比較対照試験の成績から、高 TG 血症患者に対する TAK-085 の有効性及び安全性が確認されたため、総合機構の助言に基づき、効能・効果を EPA-E 製剤と同様の「高脂血症」として承認申請を行う。

#### 2.5.1.1 目標適応症及び開発の根拠

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]では、動脈硬化性疾患の予防を目的に脂質異常症の診断・評価指標として TG、LDL-C 及び HDL-C を推奨しており、それぞれ管理目標値に達しない患者に対して治療を考慮する必要があるとしている。脂質異常症の治療は、食事療法や運動療法等による生活習慣の改善指導から開始し、ある程度の期間、生活習慣の改善指導を実施しても管理目標値に達しない場合に、個々の患者が有するリスクを総合的に評価し、薬物治療適応の是非を考慮するとしている。TAK-085 の申請効能・効果である「高脂血症」は、高 TG 血症（血清 TG が 150 mg/dL 以上に上昇した病態）を含んだ脂質異常症であり、個々の患者の病態に応じた治療介入が必要とされている。

本項では、TAK-085 の主たる作用点である高 TG 血症に関して、臨床的／病理生理学的特性及び申請医薬品の開発を支持する科学的背景について示した。

##### 2.5.1.1.1 高トリグリセライド血症の臨床的／病態生理学的特性

###### (1) 高トリグリセライド血症の病態と成因

高 TG 血症は血中の TG 濃度が上昇した病態であり、TG の合成や代謝過程の異常によって引き起こされ、肥満や糖尿病、内分泌系異常といった種々の代謝異常性疾患と関連している。

TG はグリセロール骨格に 3 分子の長鎖脂肪酸が結合した脂質分子であり、コレステロールと同様に、HDL、LDL、IDL 及び VLDL といった種々のリポ蛋白を担体として体内を循環している。血中の TG は、主に小腸や肝臓における TG を多く含んだカイロミクロンや VLDL の合成と代謝とのバランスによって調節されている。合成に関しては、食事やアルコールの摂取状況、インスリン等による TG の合成酵素活性化、VLDL の細胞外放出に関与する因子等が複雑に絡みあっている。一方、代謝に関しては、LPL 及び HTGL の活性や Apo-CII、Apo-E 等が深く関与している。

小腸や肝臓で生成された TG はコレステロールやリン脂質と共にアポ蛋白と結合してリポ蛋白粒子を形成する。TG を含んだリポ蛋白は、代謝の過程で TG を放出しながら次第に小型化し、末梢組織や再び肝臓に取り込まれ異化される。リポ蛋白はその生成場所、比重、粒子径、機能の相違により大きく 5 つに分類され（カイロミクロン、VLDL、IDL、LDL、HDL）、それぞれ固有の生理機能を有している。小腸由来のカイロミクロンと肝臓由来の VLDL は TG を多く含んだリポ蛋白であり、いずれのリポ蛋白が血中に増加しても高 TG 血症をきたす。高 TG 血症は、脂肪、炭水化物、アルコールなどの過剰摂取やリポ蛋白の代謝異常が成因とされる。カイロミクロンや VLDL の生成過剰、また、それらリポ蛋白の代謝に関わる LPL や HTGL 等の酵素活性の低下など代謝過程での異常が、高 TG 血症の発症に関し複雑に関わっている。

(2) 高トリグリセライド血症と動脈硬化の関係

カイロミクロンや VLDL といった TG を多く含むリポ蛋白の増加は、高 TG 血症、低 HDL-C 血症などの脂質代謝異常を引き起こす。高 TG 血症では、TG を多く含むリポ蛋白の代謝が遅延し、通常は検出されない中間代謝産物であるレムナントが上昇する。異常リポ蛋白であるレムナントは血管内皮細胞のマクロファージに直接取り込まれ、動脈硬化の原因となる粥腫伸展に寄与する。また、TG が上昇することで LDL-C の小型化が起こり、最終的に small, dense LDL が生成される[2]。small, dense LDL は酸化変性を受けやすく、その増加が動脈硬化を進行させると考えられている。さらに、高 TG 血症に併発する低 HDL-C 血症は、動脈硬化病変からのコレステロールの逆転送を抑え、動脈硬化をより進展させると考えられている（図 2.5.1.1-1）。

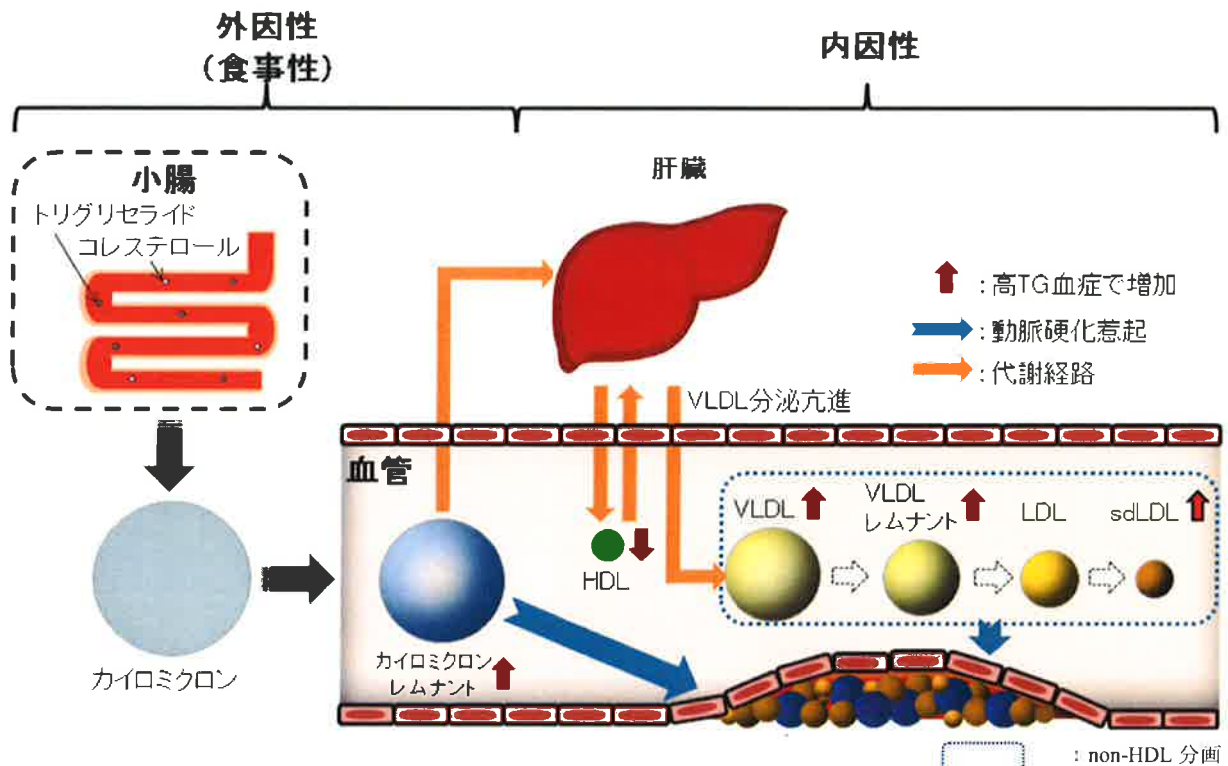


図 2.5.1.1-1 高 TG 血症と動脈硬化の模式図

以上のように、血中の TG が高い状態では、VLDL、レムナント、small, dense LDL などの動脈硬化を惹起するリポ蛋白の上昇や低 HDL-C 血症といった脂質パラメータの異常をきたし、動脈硬化のリスクが高まる。高 TG 血症は動脈硬化の進展に深く関わるため「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007年版）」[1]では、血中の TG を動脈硬化リスクの管理指標の一つとして設けている。

また、近年、VLDL、レムナント、small, dense LDL といった血中の TG と関係する動脈硬化惹起性のリポ蛋白を代表して表現する non-HDL-C (TC - HDL-C) が、高 TG 血症の管理指標として注目されている。non-HDL-C は、欧米の疫学研究で動脈硬化の強い危険因子となることが認められており[3]、2010年4月26日に発表された日本動脈硬化学会の見解でも、高 TG 血症の動脈硬化リスクの管理指標として non-HDL-C を用いることを推奨している[4]。高 TG 血症患者への介入治療による TG の厳密な管理は、結果として non-HDL-C に包含される VLDL、レムナント、small, dense LDL など動脈硬化惹起性リポ蛋白の改善作用を通じて、動脈硬化リスクを低減すると考えられている（図 2.5.1.1-2）。

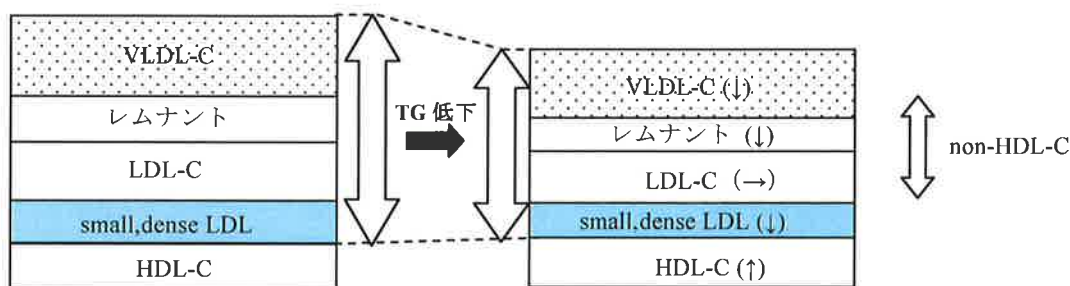
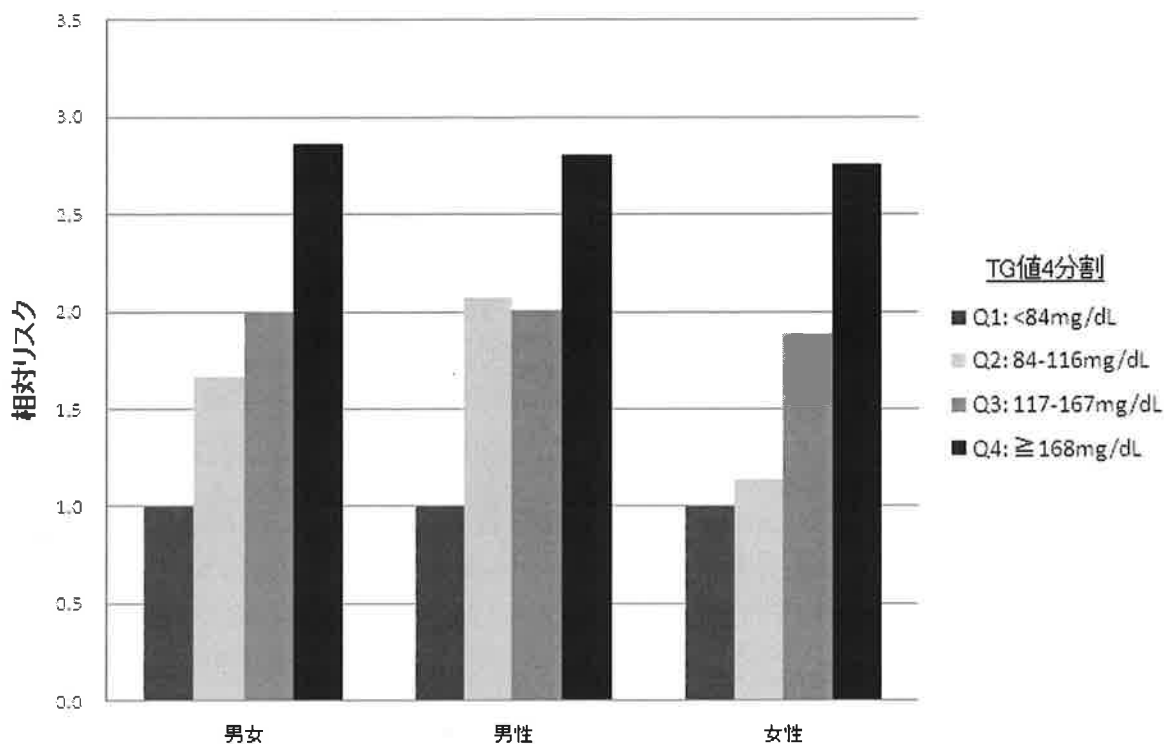


図 2.5.1.1-2 高 TG 血症患者への介入治療が non-HDL-C に及ぼす影響の模式図

### (3) 高トリグリセライド血症と心血管イベントの関係

近年の国内外のコホート研究を用いたメタアナリシスや薬剤介入研究により、高 TG 血症が虚血性心疾患の独立したリスクファクターであることが再認識されている。欧米諸国の 17 のコホート研究のメタアナリシスでは、空腹時 TG が 88.6 mg/dL (1 mmol/L) 上昇した場合の心血管イベント発症の相対リスクは男性で 1.32 倍、女性で 1.76 倍と共に有意な関連が示された[5]。

日本人 11,068 名を対象に行った前向き調査においては、非空腹時 TG と心血管イベントとの相関関係が明らかにされ、TG が高くなるほど相対リスクが有意に増加することが確認されている[6]（図 2.5.1.1-3）。また、中年期の日本人男性 6,966 名を対象に行った前向き調査では、HDL-C を含む多因子調整後の logTG 上昇ごとの心血管イベント発症ハザード比は 3.07 (95%CI 1.01~9.35) と有意に高値となり、また、空腹時 TG が 78 mg/dL 以下群に比べ 79~110 mg/dL 以上群ではハザード比が 4 倍以上と有意に高値となることが報告されている[7]。



日本人 (N=11,068) を 15.5 年間前向きに調査した。相対リスクは、Q1 を 1 とし、性、年齢、BMI、総コレステロール、喫煙、高血圧、アルコール摂取量、血糖値、食事からの経過時間、閉経の有無で調整した値。

図 2.5.1.1-3 日本人の高 TG 血症と CHD 発症リスクとの関連

(文献 6 を一部改変)

### 2.5.1.1.2 申請医薬品を開発する科学的背景

#### (1) 国内における高トリグリセライド血症患者

高 TG 血症は、高 LDL-C 血症等の脂質代謝異常と同様に治療を要する病態と認識されている。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版)」[1]は、動脈硬化性疾患の予防と治療が必要な対象を集団からスクリーニングするために血清脂質異常の基準値を設定しており、血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合に高 TG 血症と診断される。

「日本人の血清脂質調査」は定期健康診断を受けた集団を対象に 10 年ごとに行われている全国調査であり、2000 年の調査は 12,839 名を対象に実施された[8]。全体の TG 平均値は 118 mg/dL であり、1990 年の調査に比べて 13 mg/dL 上昇していた。調査対象者の 22%が、高 TG 血症の診断基準である TG 150 mg/dL 以上に該当した[9]。男性では 20 歳代から増加し始め 40 歳代の TG が最も高く、一方、女性では 40 歳代から増加し始め 60 歳代の TG が最も高かった (図 2.5.1.1-4)。本調査対象者において、ウエスト周囲径を測定した 3,264 名のうち、2005 年 4 月に発表された日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準<sup>a</sup>を満たすのは、

<sup>a</sup> 内臓肥満 (ウエスト周囲径 男性 : 85 cm 以上、女性 : 90 cm 以上) を必須項目とし、加えて耐糖能異常、高血圧、脂質異常症 (高 TG 血症かつ/又は低 HDL-C 血症) といった危険因子を 2 つ以上有する場合

男性では 12.1%、女性では 1.7%であり、平均 7.8%と報告されている[10]。この集団を対象とした、メタボリックシンドローム以外の代謝異常性疾患の発現頻度としては、内臓肥満と共に高 TG 血症が高頻度に合併することが報告されており、高 TG 血症はメタボリックシンドロームの重要なコンポーネントと考えられている（表 2.5.1.1-1）。

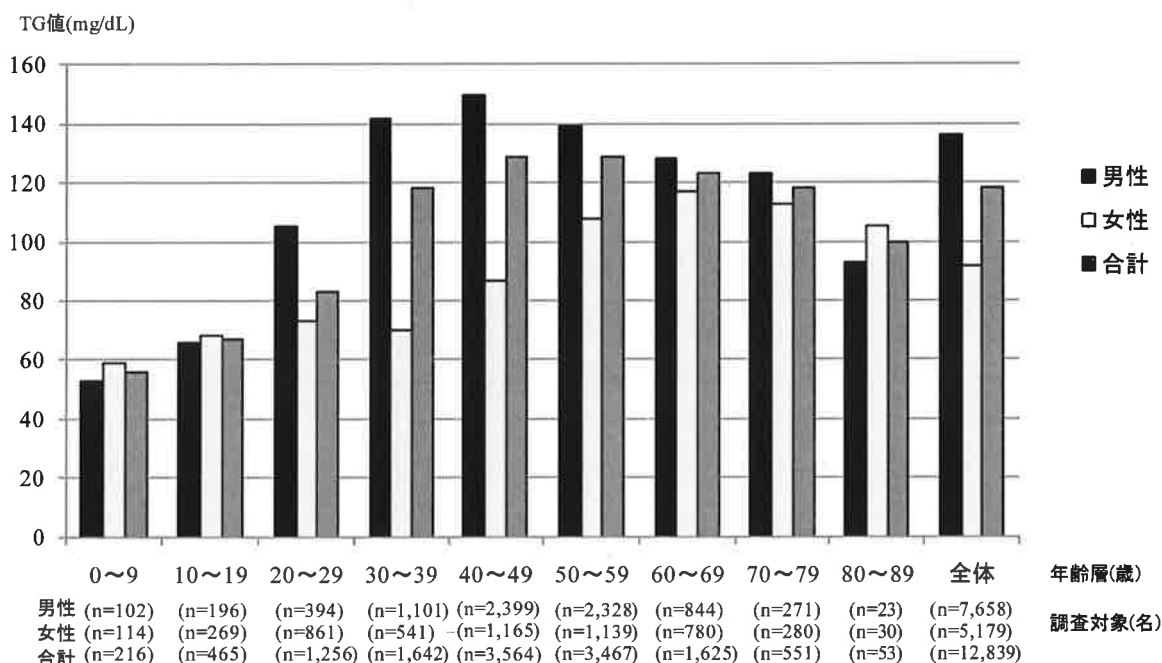


図 2.5.1.1-4 日本人の性別・年齢別の血清 TG

(文献 8 を一部改変)

表 2.5.1.1-1 日本人のメタボリックシンドローム及び代謝異常の発症頻度

疾患/異常	男性 (%)	女性 (%)	合計 (%)
メタボリックシンドローム	12.1	1.7	7.8
内臓肥満	48.2	9.7	32.3
高 TG 血症	31.3	11.2	23.0
高血圧	25.4	19.5	22.9
空腹時血糖上昇	14.4	7.0	11.3
低 HDL-C 血症	12.4	2.2	8.2

(文献 10 を一部改変)

## (2) 高トリグリセライド血症に対する治療

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版)」[1]では、TG の管理目標値は 150 mg/dL 未満とされ、この管理目標値に達しない患者に対して治療を考慮する必要がある。高 TG 血症の治療は、食事療法や運動療法等の生活習慣の改善指導から開始し、ある程度の期間、生活習慣の改善を実施しても管理目標値に達しない場合に薬物治療を考慮する。薬物治療を開始した後であっても生活習慣の改善指導を継続する。また、続発性高脂血症の患者では、まず、糖尿病等の原因疾患の治療を先行して実施することになるが、治療後も脂質異常症が残る場合にはそれに対する適切な薬物治療が必要とされる。

表 2.5.1.1-2 に脂質異常症治療薬の脂質パラメータに対する作用を示す。脂質異常症治療薬は、個々の患者の病態に応じて各薬剤の作用点と効果を考慮して選択する。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007年版）」[1]で推奨される高 TG 血症に対する治療法は、生活習慣の改善により効果が得られない場合、フィブラート、ニコチン酸誘導体又は EPA-E 製剤が薬剤治療の選択肢としてあげられている。最も強力な TG 低下作用を有するフィブラートでは 25% 以上の TG 低下作用、また、TAK-085 と類似薬剤である EPA-E 製剤では 10~20% の TG 低下作用が期待されている。

表 2.5.1.1-2 脂質異常症治療薬の脂質パラメータに対する作用

分類	LDL-C	TC	TG	HDL-C	主な一般名
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)	↓↓↓	↓↓	↓	↑	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓	—	↑	コレステラミン、コレステミド
フィブラート	↓	↓	↓↓↓	↑↑	クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトール
プロブコール	↓	↓	—	↓↓	プロブコール
EPA-E 製剤	—	—	↓	—	イコサペント酸エチル

↓↓↓: ≤ -25%    ↓↓: -20~25%    ↓: -10~20%

↑: 10~20%    ↑↑: 20~30%    ↑↑↑: ≥30%    —: -10~10%

(文献 1 を一部改変)

### 2.5.1.1.3 申請医薬品の開発の意義

TG は、LDL-C 及び HDL-C と共に脂質異常症の診断・評価指標として確立している血清脂質パラメータであり、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007年版）」[1]では、高 TG 血症は脂質代謝異常として治療を要する病態とされている。

これまで、CHD の発症や再発を抑制するためには、LDL-C を低下させることが重要であるとされ、高コレステロール血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下、スタチン）を用いた LDL-C 低下療法が行われてきた。しかし、外国で実施された大規模臨床試験の結果から、スタチンによって LDL-C を大きく低下させても、CHD 発症の抑制率は最大で 30% 程度と LDL-C 低下療法だけでは CHD の発症や再発を十分に抑制できていないことが示されており[11]、残りの 70% 程度の CHD の発症や再発の抑制率を更に高める治療が必要とされている。高 LDL-C 血症以外で、CHD 発症と相関関係が強いリスク因子である高 TG 血症、低 HDL-C 血症及びメタボリックシンドロームは「残された心血管リスク (Residual Cardiovascular Risk)」と呼ばれ、CHD 発症予防の新たな治療ターゲットとされている[12]。

「残された心血管リスク」のうち高 TG 血症に関する薬剤介入試験の結果、TG 低下に伴う CHD 発症抑制効果が報告されている。高 TG 血症治療薬であるフィブラートを用いたいくつかの大規模試験では、TG 低下に伴う CHD 発症リスクの低減効果が報告されている。心筋梗塞の既往歴のある患者又は安定狭心症患者を対象とした、ベザフィブラートを用いた二次予防試験では、投与前の TG が 200 mg/dL 以上の高 TG 血症患者で CHD の発症が 39.5% 減少 (P = 0.02) する成績が示されている[13]。また、急性冠症候群患者を対象にスタチンの有効

性を評価した PROVE-IT 試験において、TG、LDL-C 値の高低で分けた 4 群の予後（死亡、心筋梗塞、急性冠症候群再発の発生率）を解析したところ、LDL-C 高値、LDL-C 低値のいずれの患者でも TG 高値の患者に比べて TG 低値の患者で予後が良好であった[14]。さらに、2 型糖尿病合併脂質異常症患者を対象にフェノフィブラートの冠動脈イベントの抑制効果を検討した FIELD 試験において、心血管疾患のリスク減少率を脂質パラメータ別に解析したところ、全体では 11%の減少（ $P=0.032$ ）に留まったが、高 TG 群（TG 204 mg/dL 以上）では 23%の減少（ $P=0.010$ ）、高 TG かつ低 HDL-C 群では 27%の減少（ $P=0.005$ ）が認められた[15]。このように、フィブラートによる高 TG 血症状態の是正は CHD 発症に対する予防効果があることが明らかになっている。

現在、国内ではスタチンが脂質異常症に対する治療として、その豊富なエビデンスを根拠として広く使用されている。スタチンは強力に TC や LDL-C を低下させるものの、独立した CHD 発症の危険因子である TG 高値に対しては必ずしも十分な低下作用が得られていない[16]。高 TG 血症に対するスタチン以外の薬物治療選択肢として、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]では、フィブラート、ニコチン酸誘導体又は EPA-E 製剤が挙げられている。

フィブラートは、VLDL の合成抑制や異化亢進により高 TG 血症に対する治療薬として最も効果的に TG を低下させる。しかしながら、腎機能障害を有する患者に使用すると横紋筋融解症を起こしやすく、また、スタチンとの併用によりその発現頻度が高まるとされるためスタチンとの併用は原則禁忌とされている。また、フィブラートはスルホニル尿素系血糖降下薬の血糖降下作用を増強し低血糖症状が現れるとの報告があることから、糖尿病を合併する高 TG 血症患者に投与する際には注意が必要とされている。

ニコチン酸誘導体は、脂肪酸の肝臓への流入を減少させることによって、ある程度の TG 低下作用が期待できるが、末梢血管拡張に伴う皮膚紅潮や皮膚の瘙痒感の副作用がある。また、ニコチン酸とスタチンとの併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があるため、スタチンとの併用は併用注意とされている。さらに、インスリン抵抗性を悪化させる可能性があることから糖尿病患者では注意して投与する必要がある。

高 TG 血症は、肥満や糖尿病、内分泌系異常といった種々の代謝異常性疾患と関連しており、また、腎機能障害の潜在リスクとなる高血圧症を合併することも多いと想定される。さらに、高 LDL-C 血症を伴う高 TG 血症患者の場合は、高 LDL-C の是正を目的にスタチンを服用している患者が多いと想定される。したがって、フィブラートやニコチン酸誘導体は、高 LDL-C 血症、糖尿病、高血圧症など高リスク因子を抱える高 TG 血症患者に使用する際に、安全性の観点からより慎重に使用する必要があり、脂質異常症の薬物治療における臨床的ニーズを十分に満たしていないと考えられる。

一方、国内で承認されている EPA-E 製剤は、高い安全性プロファイルを有することが知られている。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]では、脂質異常症の薬物療法の治療選択肢の一つとして、高リスクの脂質異常症においては EPA-E 製剤の投与が妥当とのステートメントを示しており、フィブラートやニコチン酸誘導体の投与対象となりにくい患者層に対しても安心して使用可能な高 TG 血症治療薬と位置づけられている。ただし、EPA-E 製剤の通常用量 1.8 g/日投与（分 3）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。

以上のことから、突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞などの CHD の発症に関わる血中 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スタチンと安全に併用できる治療薬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。EPA-E 製剤と同様に、高濃度のオメガ-3 脂肪酸製剤である TAK-085 は、高 TG 血症治療薬として世界 50 ヶ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。既存の EPA-E 製剤に加えて、本邦の脂質異常症の治療現場に高 TG 血症状態を是正する治療薬を提供し、脂質異常症の薬物治療選択肢を増やすことは有用と考え、申請医薬品である TAK-085 の開発を行った。

#### 2.5.1.1.4 申請医薬品の薬理学的特性

オメガ-3 脂肪酸は、肝臓において脂肪酸合成系を調節する転写因子である SREBP-1c の活性化抑制と発現抑制を介してアセチル CoA から TG の合成に供される脂肪酸の合成を抑制する。また、PPAR $\alpha$  のアゴニストとして脂肪酸の  $\beta$  酸化に関わる酵素群を活性化することにより、脂肪酸量を低減させる。さらに、脂肪酸からの TG 合成を担う PAP や DGAT といった酵素の抑制作用を介して TG 生合成を抑制することも知られている。このように、オメガ-3 脂肪酸は、肝臓における TG の生合成を抑制することで TG を低減させると考えられている。また、肝臓外においては、TG 分解酵素として毛細血管壁に存在する LPL の活性を亢進させ、VLDL 及びカイロミクロンの代謝を亢進させることにより TG を低減させると考えられている[17][18] (図 2.5.1.1-5)。

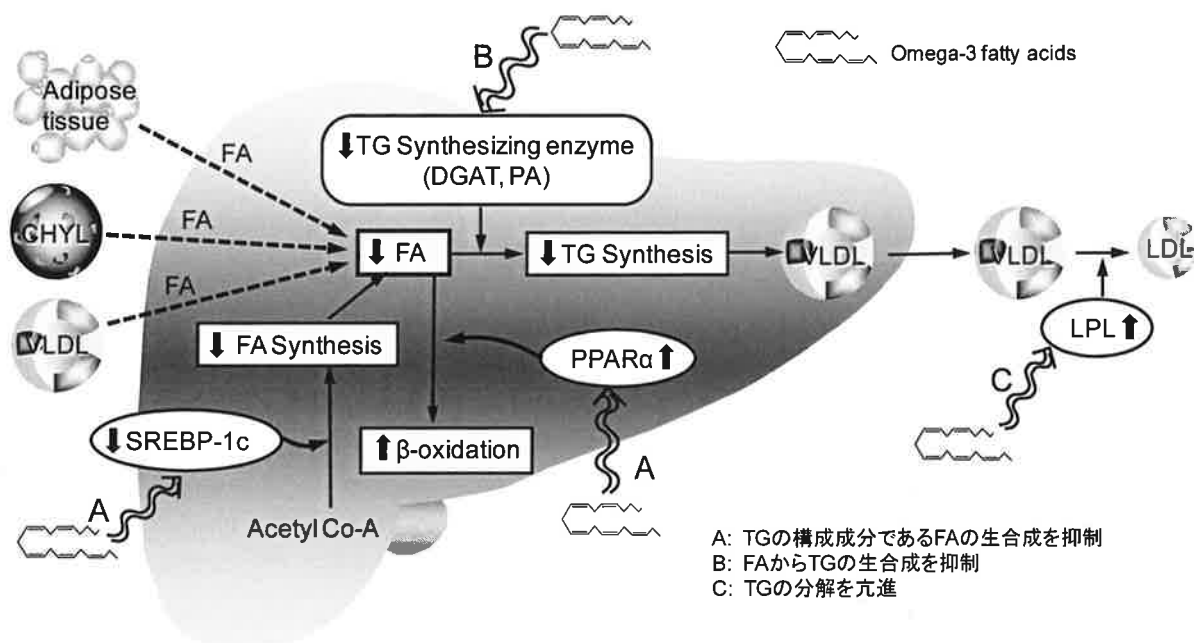


図 2.5.1.1-5 申請医薬品の薬理学的作用

(文献 17 を一部改変)

### 2.5.1.2 臨床開発計画

#### 2.5.1.2.1 外国における臨床開発

外国における承認状況を表 2.5.1.2-1 に示す。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 50 カ国以上において「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販売されており、年間約 260 万人の患者に処方されている。

表 2.5.1.2-1 外国における TAK-085 の承認状況

地域	効能・効果	用法・用量
米国	成人の重度高 TG 血症 (TG: $\geq 500$ 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	TAK-085 の投与を開始する前に適切な脂質低下食事療法を行い、TAK-085 投与中も本食事療法を継続すること。臨床試験では、TAK-085 は食事と共に投与された。TAK-085 の 1 日用量は 4 g で、1 回 4 g (4 カプセル) 又は 1 回 2 g で 1 日 2 回 (2 カプセルを 2 回) の投与とすることができる。
欧州・アジア	<p>1. 高 TG 血症</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 単剤療法の IV 型高脂血症を適応症とする。</li> <li>・ 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)</li> </ul> <p>2. 心筋梗塞の再発予防<sup>a</sup></p> <p>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。</p>	<p>1. 高 TG 血症</p> <p>1 日 2 g (2 カプセル) を開始用量とし、効果が不十分な場合には 1 日 4 g (4 カプセル) まで増量できる。</p> <p>2. 心筋梗塞の再発予防</p> <p>1 日 1 g (1 カプセル) を推奨用量とする。TAK-085 は、胃腸部不快感を避けるため食事と一緒に服用すること。</p>

a: 一部の国のみ [5.3.6 PSUR]

#### 2.5.1.2.2 国内における臨床開発

国内臨床開発の経緯 (国内臨床試験と総合機構との相談時期) を表 2.5.1.2-2 に示す。

国内での臨床開発は「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン 昭和 63 年 1 月 5 日薬審 1 第 1 号」、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2007 年版)」[1]及び「致命的でない疾患に対して長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号)を参考に計画され、20 年から開始した。

相談 (20 年 月 日)  
相談記録]を実施し、  
を確認した。

[REDACTED]

[REDACTED] 相談(20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)[REDACTED]  
[REDACTED] 相談記録] を実施し、[REDACTED]  
[REDACTED] 妥当性を確認した。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 相談 (20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日) [REDACTED]  
[REDACTED] 相談記録] 及び [REDACTED] 相談 (20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日) [REDACTED]  
[REDACTED] 相談記録] を実施し、 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 相談 (20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日) [REDACTED] 相談記録] を実施  
し、 [REDACTED]

[REDACTED]、今回、申請効能・効果を「高脂血症」  
とし、医薬品製造販売承認申請することとした。  
[REDACTED]。

表 2.5.1.2-2 国内臨床開発の経緯

主要試験（試験番号）	資料区分	実施時期
第 I 相試験 (TAK-085/CPH-001)	評価資料	
第 II 相試験 (TAK-085/CCT-001)	評価資料	
第 III 相検証試験 (TAK-085/CCT-002)	評価資料	
長期投与試験 (TAK-085/OCT-001)	評価資料	
		実施時期

2.5.1.3 本承認申請における臨床データパッケージ

本承認申請資料に用いた全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の下に実施した。

TAK-085 の承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1 に示す。本承認申請では、国内で実施した 4 試験及び外国で実施した 3 試験、合計 7 試験の試験成績を用いた。国内で実施した臨床試験の成績を評価資料とし、高 TG 血症の薬物治療において、TAK-085 と併用される可能性が高いスタチンとの薬物間相互作用を評価するために、外国で実施された薬物間相互作用に関する臨床試験の成績を参考資料として提出した（表 2.5.1.3-2）。

表 2.5.1.3-1 本製造販売承認申請における臨床データパッケージ

資料区分	種類	評価資料（国内）	参考資料（外国）
臨床薬理	健康被験者での薬物動態/薬力学的作用	TAK-085/CPH-001	—
	薬物間相互作用	—	OMA-104、OMA-105、OMA-106
有効性・安全性	比較対照	用量設定	TAK-085/CCT-001
		検証	TAK-085/CCT-002
	長期投与	TAK-085/OCT-001	—

—：該当なし

表 2.5.1.3-2 外国で実施された薬物間相互作用試験

試験デザイン	試験番号	試験の目的	治験期間	添付資料番号
薬物間相互作用	OMA-104	健康成人男女を対象として、TAK-085 4 g がシンバスタチン 80 mg の薬物動態に与える影響を検討する。	20██年██月 ~20██年██月	5.3.3.4-1
	OMA-105	健康成人男女を対象として、TAK-085 4 g がアトルバスタチン 80 mg の薬物動態に与える影響を検討する。	20██年██月 ~20██年██月	5.3.3.4-2
	OMA-106	健康成人男女を対象として、TAK-085 4 g がロスバスタチン 40 mg の薬物動態に与える影響を検討する。	20██年██月 ~20██年██月	5.3.3.4-3

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.5.2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

#### 2.5.2.1.1 製剤開発経緯

TAK-085 の原薬は、Pronova BioPharma 社が魚の油成分を出発原料として製造したオメガ-3 脂肪酸エチルである。外国では原薬 1 g を含有する軟カプセル剤「ソフトゼラチンカプセル」として製造されており、原薬 1 g 中にオメガ-3 脂肪酸エチルが少なくとも [ ] mg 以上、EPA-E が約 [ ] mg、DHA-E が約 [ ] mg、EPA-E と DHA-E の合計が約 [ ] mg 含まれている。 [ ]

[ ]、剤型の大きさによる誤飲や服薬コンプライアンスの低下を防ぐため、1 容器中に直径約 4 mm の球形の軟カプセル剤 [ ] カプセル (TAK-085 として 1 g) を充填した分包品とした。

評価資料として添付した臨床試験で使用された TAK-085 カプセルは、1 容器中に TAK-085 を 1000 mg 含有している。しかし、TAK-085 の 1 回用量が 2 g であることから、利便性を考慮し 1 容器中に TAK-085 を 2000 mg 含有する製剤を市販製剤として申請する。

表 2.5.2.1-1 臨床試験で使用された製剤

	試験番号	製剤
評価資料 (国内)	TAK-085/CPH-001	1 容器中に直径約 4 mm の球形の軟カプセル剤 [ ] カプセル (TAK-085 として 1 g) を充填した分包品
	TAK-085/CCT-001	
	TAK-085/CCT-002	
	TAK-085/OCT-001	
参考資料 (外国)	OMA-104, OMA-105, OMA-106	原薬 1 g を含有する軟カプセル剤

#### 2.5.2.1.2 開発製剤での生物学的同等性

TAK-085 は原薬をカプセルに充填した製剤であり、原薬以外の添加物は使用しておらず、開発段階での処方変更も行っていないことから、TAK-085 の生物薬剤学試験は実施していない。

#### 2.5.2.2 食事の影響

オメガ-3 脂肪酸は胆汁酸の分泌や食物成分が担体として存在することにより腸管からリンパ中への移行が増加する。よって、TAK-085 の類似薬剤である EPA-E 製剤は、絶食下で投与した場合、血漿 EPA 濃度の上昇がほとんど認められず[19]、用法は食直後投与に限定されている。有効成分として主に EPA-E 及び DHA-E を含有する TAK-085 についても同様な理由から食直後投与が適切であると考え、国内臨床試験での投与方法は全て食直後投与とした。健康成人を対象にした食事の影響を検討する試験は実施する必要はないと判断した。なお、 [ ] 相談 (20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日実施) では総合機構より「 [ ] 」との見解を得た。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

TAK-085 の臨床薬理は、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び薬物動態並びに薬力学的作用の検討を含む臨床試験で評価した。

#### 2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いて、TAK-085 の有効成分である EPA 及び DHA について、たん白結合及びたん白結合への競合作用、血球移行性、CYP 分子種への作用、P-gp への作用、肝細胞への取り込みトランスポーターである OATP への作用の検討を行った。本項では、[2.6.4 薬物動態試験の概要文] に詳細を記載している、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験結果を簡潔に引用し、各種動物を用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験については記載しなかった。動物を用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験については [2.6.4 薬物動態試験の概要文] に記載した。

血漿たん白結合について検討した結果、ヒト血漿に対する [<sup>14</sup>C]EPA 及び [<sup>14</sup>C]DHA のたん白結合率は高かった (99%以上)。また、4%HSA への [<sup>14</sup>C]EPA 及び [<sup>14</sup>C]DHA のたん白結合率も同様に高かった (99%以上)。したがって、EPA、DHA とも HSA はヒトにおける主要結合たん白の 1 つであると推測された。血球移行性について検討した結果、ヒト血液に対する [<sup>14</sup>C]EPA 及び [<sup>14</sup>C]DHA の血球移行性は低かった (0%)。

その他、たん白結合への競合作用、CYP 分子種への作用、各種トランスポーターへの作用は、薬物間相互作用を検討した *in vitro* 試験として [2.5.3.4 薬物間相互作用] にまとめて記載した。

#### 2.5.3.2 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及び薬力学的作用は、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。

##### (1) 健康成人男性における薬物動態及び薬力学的作用

健康成人における薬物動態及び薬力学的作用は、第 I 相試験 (CPH-001) にて、日本人の健康成人男性を対象に、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日を単回及び 14 日間反復経口投与したときの血漿 EPA 濃度、血漿 DHA 濃度及びそれぞれの薬物動態パラメータ、薬力学パラメータを用いて検討した。

TAK-085 2 g/日又は 4 g/日を単回及び反復投与した結果、単回及び反復投与時の血漿 EPA 濃度は、TAK-085 の投与量に応じたベースライン (単回投与前) からの増加を示した (表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2)。薬力学パラメータとして設定した EPA/AA 比は、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日の単回及び反復投与時のいずれも、血漿 EPA 濃度と同様に、TAK-085 の投与量に応じたベースライン (単回投与前) からの増加を示した。プラセボと比較した場合、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日の単回及び反復投与時のいずれにおいても、EPA/AA 比のベースラインからの差はプラセボより大きかった (表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6)。

単回及び反復投与時の血漿 DHA 濃度は、ベースライン (単回投与前) と比べていずれも増加した。血漿 DHA 濃度は、単回投与時には TAK-085 2 g 群と 4 g 群で同程度であったが、反復投与時には TAK-085 の投与量に応じた増加がみられた (表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4)。薬力学パラメータとした DHA/AA 比は、TAK-085 2 g/日又は 4 g/日の単回及び反復投与時で、

いずれもベースライン（単回投与前）からの増加を示した。反復投与時には、TAK-085の投与量に応じてDHA/AA比も増加した（表2.7.2.2-7及び表2.7.2.2-8）。プラセボと比較した場合、TAK-085 2 g/日又は4 g/日の単回及び反復投与時のいずれにおいても、DHA/AA比のベースラインからの差はプラセボより大きかった。

したがって、日本人の健康成人男性において、TAK-085の経口投与後の吸収は良好であることが示唆された。

## (2) 高TG血症患者における薬物動態及び薬力学的作用

対象疾患患者集団である高TG血症患者における薬物動態及び薬力学的作用は、日本人の高TG血症患者を対象に、TAK-085を12週間投与した第II相試験（CCT-001）、第III相検証試験（CCT-002）及び52週間投与した長期投与試験（OCT-001）にて測定した血漿EPA濃度、血漿DHA濃度及びそれぞれの薬力学パラメータを用いて検討した。

### 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週間投与した結果、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（Week 0）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（表2.7.2.2-9及び表2.7.2.2-10）。また、EPA/AA比及びDHA/AA比も、同様にTAK-085のいずれの群においてもWeek 4にはベースライン（Week 0）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EPA/AA比及びDHA/AA比のベースラインからの差は、TAK-085の投与量に応じた増加がみられた（表2.7.2.2-11及び表2.7.2.2-12）。なお、EPA/AA比及びDHA/AA比のベースラインからの差は、Week 4以降、TAK-085いずれの群においてもプラセボ群より大きかった。

### 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/日又は4 g/日を12週間投与した結果、TAK-085の投与量に応じたベースライン（Week 0）からの血漿EPA濃度、血漿DHA濃度、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（表2.7.2.2-13、表2.7.2.2-14、表2.7.2.2-15、表2.7.2.2-16）。

### 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週間投与した結果、TAK-085の投与量に応じたベースラインからの血漿EPA濃度、血漿DHA濃度、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（表2.7.2.2-17、表2.7.2.2-18、表2.7.2.2-19、表2.7.2.2-20）。

以上、高TG血症患者を対象としたいずれの試験においても、投与終了時（第II相試験及び第III相検証試験はWeek 12、長期投与試験はWeek 52）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の投与量に応じて増加した。また、血漿

EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度は Week 4 以降 Week 52 までほぼ一定の値で持続することが示された。EPA/AA 比及び DHA/AA 比も血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度と同様に TAK-085 の投与量に応じて増加した。また、その値は Week 4 以降 Week 52 までほぼ一定の値で持続することが示された。

### (3) 吸収、分布、代謝、排泄を検討した試験

EPA-E 及び DHA-E の体内動態は他の天然脂肪酸と同様に、小腸において加水分解を受けた後、TG やリン脂質等に構成脂肪酸として大部分が取り込まれ、リンパ系及び血漿に移行する。EPA 及び DHA はリンパ系及び血漿を經由して各組織へ移行後、エネルギー源として主にミトコンドリアにおける  $\beta$  酸化を受けて代謝される。 $\beta$  酸化により代謝された EPA 及び DHA はアセチル CoA にまで分解され、TCA 回路を經由して最終的には二酸化炭素及び水となって主に呼気から体外に排泄される[18][20][21][22]。EPA-E 及び DHA-E の代謝経路を図 2.5.3.2-1 に示した。

したがって、天然脂肪酸と同様の体内動態を経る TAK-085 の吸収、分布、代謝及び排泄を検討する臨床試験は実施する必要がないと判断した。なお、既に体内の構成成分として存在する EPA、DHA と、TAK-085 由来の EPA、DHA とでは区別して測定できないため、TAK-085 由来の血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度を正確に評価することはできないとの理由により、絶対的バイオアベイラビリティを検討する試験は実施していない。また、薬物動態及び薬力学的作用の特性を明らかにするための、線形性や蓄積性は評価していない。血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度の分析方法は [2.7.1.1.3 分析方法] に記載した。

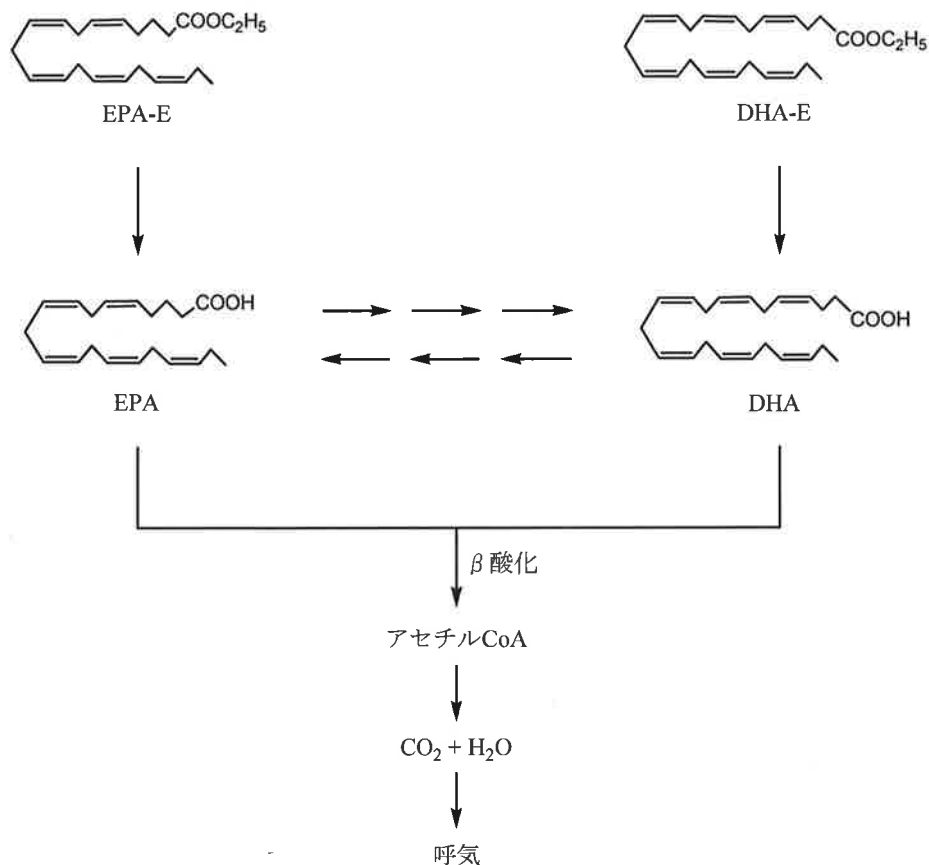


図 2.5.3.2-1 EPA-E 及び DHA-E の推定代謝経路

### 2.5.3.3 特別な患者集団における薬物動態

特別な患者集団での薬物動態を検討する試験は実施しなかったが、日本人の高 TG 血症患者を対象にした第 II 相試験 (CCT-001)、第 III 相検証試験 (CCT-002)、長期投与試験 (OCT-001) では、投与前後の血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度変化に対する、性別、高齢者・非高齢者、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無の影響について検討した。

#### 2.5.3.3.1 性別

第 II 相試験、第 III 相検証試験及び長期投与試験の治験薬投与終了時 (第 II 相試験、第 III 相検証試験は Week 12、長期投与試験は Week 52) 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を性別で層別し検討した。

全試験を通して、TAK-085 投与時の血漿 EPA 濃度の変化量は男性に比べて女性で大きい傾向がみられ、血漿 DHA 濃度の変化量では性別の違いによる一貫した傾向はみられなかった。また、血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度は、いずれの層においても概ね TAK-085 の投与量に応じた増加がみられた (表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6)。

#### 2.5.3.3.2 高齢者

第 II 相試験、第 III 相検証試験及び長期投与試験の治験薬投与終了時 (第 II 相試験、第 III 相検証試験は Week 12、長期投与試験は Week 52) 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を非高齢者（64歳以下）・高齢者（65歳以上）で層別し検討した。

全試験を通して、TAK-085投与時の血漿 EPA 濃度の変化量は非高齢者に比べて高齢者で大きい傾向がみられたが、大きな違いはみられなかった。血漿 DHA 濃度の変化量は非高齢者に比べて高齢者で小さい傾向がみられた。また、血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度は、いずれの層においても概ね TAK-085 の投与量に応じた増加がみられた（表 2.7.2.3-7 及び表 2.7.2.3-8）。

### 2.5.3.3.3 腎機能障害患者

第 II 相試験、第 III 相検証試験及び長期投与試験の治験薬投与終了時（第 II 相試験、第 III 相検証試験は Week 12、長期投与試験は Week 52）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を腎機能異常の有無<sup>a</sup>で層別し検討した。

全試験を通して、TAK-085 投与時の血漿 EPA 濃度の変化量は腎機能障害「無」に比べて「有」で大きい傾向がみられ、血漿 DHA 濃度の変化量では腎機能障害の有無による一貫した傾向はみられなかった。また、血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度は、いずれの層においても概ね TAK-085 の投与量に応じた増加がみられた（表 2.7.2.3-9 及び表 2.7.2.3-10）。

EPA 及び DHA は脂肪酸代謝経路に乗り、ミトコンドリア等でβ酸化を受けて主に二酸化炭素及び水となって体外に排泄される。したがって、TAK-085 の排泄過程における腎の寄与は低いと考えられ、TAK-085 の血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度に、腎機能障害による影響はないと考えられた。

### 2.5.3.3.4 肝機能障害患者

第 II 相試験、第 III 相検証試験及び長期投与試験の治験薬投与終了時（第 II 相試験、第 III 相検証試験は Week 12、長期投与試験は Week 52）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を肝機能異常の有無<sup>b</sup>で層別し検討した。

全試験を通して、TAK-085 投与時の血漿 EPA 濃度の変化量は、肝機能障害の有無による一貫した傾向はみられなかった。血漿 DHA 濃度の変化量では、肝機能障害「無」に比べて「有」で小さい傾向がみられた。また、血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度は、いずれの層においても概ね TAK-085 の投与量に応じた増加がみられた（表 2.7.2.3-11 及び表 2.7.2.3-12）。

非臨床試験成績からも EPA 及び DHA は、肝臓にて遊離脂肪酸として存在する割合は低いと示されており、TAK-085 の血漿 EPA 濃度及び血漿 DHA 濃度に、肝機能障害による影響はないと考えられた [2.6.4.5.2 血漿及び肝臓中代謝物]。

<sup>a</sup> Week 0来院時の血清クレアチニン値に基づきeGFRを算出し、eGFRが60未満の被験者を腎機能障害有、eGFRが60以上の被験者を腎機能障害無と定義。

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} \text{ (男)} = 194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} \text{ (女)} = \text{eGFR (男)} \times 0.739$$

<sup>b</sup> 肝機能異常を伴う合併症の有無により定義

#### 2.5.3.4 薬物間相互作用

##### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

他剤が TAK-085 の薬物動態に及ぼす影響については、TAK-085 の有効成分である EPA 及び DHA の安全域が広く、他剤投与により EPA 及び DHA の薬物動態が受ける影響は検討する必要はないと判断し、*in vitro* 試験は実施していない。

TAK-085 が他剤の薬物動態に及ぼす影響については、CYP 分子種に対する作用、血漿たん白結合への競合作用、P-gp 阻害作用、肝細胞の取り込みトランスポーター OATP 阻害作用を検討する試験を実施した。

EPA 及び DHA の CYP 分子種に対する作用としては、文献[23]にて、CYP2C9 の指標であるジクロフェナク 4-水酸化に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.4 µmol/L 及び 2.9 µmol/L、CYP2C19 の指標である S-メフェニトイン 4-水酸化に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.4 µmol/L 及び 6.7 µmol/L であり、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する阻害作用を有することが報告されている。その他の CYP 分子種に対しては、EPA 及び DHA は顕著な阻害作用を示さず、IC<sub>50</sub> 値は 30 µmol/L 以上であった。一方、EPA 及び DHA の CYP 誘導作用に関しては、ともに 50 µg/mL、500 µg/mL の高濃度にて CYP1A 及び CYP3A の活性が検出できなかったことから、誘導作用はないと考えられた。

血漿たん白結合への競合について、EPA 及び DHA の添加によりフェニトイン、アスピリン及びピオグリタゾンの非結合型濃度は有意に増加し、相対濃度はフェニトインではそれぞれ 128.8%及び 129.5%、アスピリンでは 112.6%及び 111.7%、ピオグリタゾンではいずれも 113.3%であった。プロプラノロール及びカンデサルタンの非結合型濃度は DHA の添加により有意に増加し、相対濃度はそれぞれ 107.7%及び 118.2%であった。プラバスタチンの非結合型濃度は EPA の添加により有意に減少し、相対濃度は 92.6%であった。ワルファリン、イブプロフェン、ジアゼパム、ジゴキシンの非結合型濃度は EPA 及び DHA の添加による影響は認められなかった。上記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、その程度からそれら変動を介して血中動態が顕著な影響を受ける可能性は低いと考えられた。

P-gp 阻害作用については、EPA 又は DHA の添加により [<sup>3</sup>H]ジゴキシンの排出活性が低下したため、P-gp 機能の阻害作用を有することが示唆された。しかし、その程度はわずかであったことから、P-gp 阻害作用は弱いと考えられた。

肝細胞の取り込みトランスポーターの OATP 阻害作用については、30 µg/mL の低濃度の EPA 及び DHA は OATP1B1 を介した肝臓取り込みを阻害しないものの、300 µg/mL の高濃度では弱い阻害作用を示した。

以上の *in vitro* 試験結果から、TAK-085 は CYP 阻害作用、たん白結合への競合作用、P-gp 阻害作用及び OATP 阻害作用を有することが示唆された。しかしながら、EPA 及び DHA は TG やリン脂質等に構成脂肪酸として大部分が取り込まれることから、ヒト血漿中総 EPA 及び総 DHA に占める遊離脂肪酸の割合は低く、CYP 阻害作用、たん白結合への競合作用、P-gp 阻害作用及び OATP 阻害作用が臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

## (2) 臨床試験

上記の非臨床試験結果及び EPA、DHA の体内動態から、臨床において TAK-085 が併用する他剤に影響を与える可能性は低いと考えられたため、国内における TAK-085 と他剤との薬物間相互作用を検討した試験は実施していない。ただし併用の機会が多いと想定されるスタチンについては、外国にて TAK-085 との薬物間相互作用試験が実施されていたため、それら試験成績から TAK-085 がスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

TAK-085<sup>a</sup>とシンバスタチン併用投与時の反復投与 14 日目におけるシンバスタチン及び活性代謝物である  $\beta$ -ヒドロキシシンバスタチンの AUC $\tau$  及び C $_{max}$  は、シンバスタチン単独投与時と比較して大きな差はみられなかった（表 2.7.2.2-21）。

TAK-085 とアトルバスタチン併用投与時の反復投与 14 日目におけるアトルバスタチン及びその活性代謝物である 2-ヒドロキシアトルバスタチン、4-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC $\tau$  及び C $_{max,ss}$  は、アトルバスタチン単独投与時と比較して大きな差はみられなかった（表 2.7.2.2-22）。

TAK-085 とロスバスタチン併用投与時の反復投与後 14 日目におけるロスバスタチンの AUC $\tau$  及び C $_{max}$  は、ロスバスタチン単独投与時と比較して大きな差はみられなかった（表 2.7.2.2-23）。

以上より、TAK-085 はシンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

---

<sup>a</sup>外国では、原薬 1 g を含有する軟カプセル剤「ソフトゼラチンカプセル」として製造されている。  
(OMA-104試験、OMA-105試験、OMA-106試験では、いずれもこの外国製剤を使用。)

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性評価の計画

#### 2.5.4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

TAK-085 は総計 1,048 名の日本人の高 TG 血症患者に対して投与された。

TAK-085 の有効性を検討するための評価資料は、国内で実施した第 II 相試験、第 III 相検証試験、長期投与試験とした（表 2.5.4.1-1）。

治験薬の投与期間は、第 II 相試験及び第 III 相検証試験は 12 週間、長期投与試験は 52 週間であった。

第 II 相試験は、プラセボを対照とした二重盲検、比較対照試験であった。なお、第 III 相検証試験における仮説の設定のため、EPA-E 製剤を参照群として非盲検にて設定した。

第 III 相検証試験は、EPA-E 製剤を実薬対照とした二重盲検、比較対照試験であった。なお、対照薬の選定に際しては、「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン 昭和 63 年 1 月 5 日薬審 1 第 1 号」に記載されている「第 III 相試験の対照薬は、その時点において、我が国における臨床的評価が確立していると考えられる市販の薬剤の中から最適最良のものであること」を参考にした。EPA-E 製剤は、TAK-085 と同じく EPA-E 成分を含み、作用機序が同じで現在高脂血症治療薬として国内で汎用されており、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]で TG 低下作用を有するとされていることから、対照薬として妥当であると考えた。

長期投与試験は、非盲検試験であり、参照群として EPA-E 群を設定した。

表 2.5.4.1-1 有効性を評価した国内臨床試験の概要：評価資料

試験番号	試験種類	対照	投与量	治療期	評価対象 被験者数	TAK-085 投与被験者数
CCT-001 [5.3.5.1-1]	第 II 相 試験	プラセボ	TAK-085 1 g/日 TAK-085 2 g/日 TAK-085 4 g/日 プラセボ EPA-E 1.8 g/日 (参照)	12 週間	498/484 <sup>a</sup>	297 名
CCT-002 [5.3.5.1-2]	第 III 相 検証試験	EPA-E	TAK-085 2 g/日 TAK-085 4 g/日 EPA-E 1.8 g/日	12 週間	610/589 <sup>a</sup>	415 名
OCT-001 [5.3.5.2-1]	長期投与 試験	—	TAK-085 2 g/日 TAK-085 4 g/日 EPA-E 1.8 g/日 (参照)	52 週間	503 <sup>b</sup>	336 名

a：有効性解析対象集団の被験者数：FAS/PPS

b：有効性解析対象集団の被験者数：FAS

#### 2.5.4.1.2 対象集団の特性

評価資料とした 3 試験は、いずれも外来の高 TG 血症患者を対象とした。対象集団の選択基準の設定にあたっては、高 TG 血症患者に対する有効性を評価するために、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]を参考とした。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]では、TG の管理目標値は 150 mg/dL 未満とされ、この管理目標値を上回る患者に対して治療を考慮する必要があるとしている（表 2.5.4.1-2）。国内で実施した臨床試験では、食事療法や運動療法等の生活習慣の改善指導を実施しても管理目標値に達しない

患者を対象として、同意を取得し、各臨床試験の観察期間を経過してもなお管理目標値に達しない患者を治療期移行可能被験者とした。なお、各試験の対象集団を含めた試験デザインについては計画時に治験相談を行い、その助言に従って設定した。

有効性評価の対象となった高 TG 血症患者集団には、腎機能障害、心血管障害、脳血管障害及び糖尿病等様々な既往歴及び合併症を有する患者も含まれており、市販後に TAK-085 の投与が想定される患者集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.5.4.1-2 リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値		
	リスク群	LDL-C 以外の 主要危険因子	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する。	I (低リスク群)	0	< 160 mg/dL	≥ 40 mg/dL	< 150 mg/dL
	II (中リスク群)	1~2	< 140 mg/dL		
	III (高リスク群)	3 以上	< 120 mg/dL		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する。	CHD の既往		< 100 mg/dL		

(文献 1 から転載)

### 2.5.4.1.3 有効性の評価方法

本項では、評価資料における有効性の評価項目、解析対象集団及び解析方法の概要を示した。これらの詳細は、[2.7.3 臨床的有効性の概要] 及び [2.7.6 個々の試験のまとめ] に示した。

#### (1) 評価項目

「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン 昭和 63 年 1 月 5 日薬審 1 第 1 号」によると脂質項目は変化率で評価することを推奨している。第 II 相試験及び第 III 相検証試験では、高 TG 血症患者に対する治療効果を検証することから有効性の主要評価項目は、治験薬投与終了時(治療期終了時又は中止時)におけるベースラインからの TG 変化率とした。

TAK-085 の有効性を評価する上で、個々の脂質パラメータへの影響を総合的に評価することも必要であると考え、TG 以外の脂質パラメータ (LDL-C、TC、HDL-C、non-HDL-C 等) を臨床試験の副次評価項目又はその他の評価項目とした。

#### (2) 解析対象集団

第 II 相試験、第 III 相検証試験では、「最大の解析対象集団 (FAS)」、「治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設定した。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いた「FAS」は、「無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」と定義した。

長期投与試験では、「FAS」及び「安全性データの解析対象集団」の2種類の解析対象集団を設定した。有効性の解析対象集団として用いた「FAS」は、「無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」と定義した。

### (3) 解析方法

比較対照試験である第II相試験及び第III相検証試験で用いた統計解析方法について以下に簡潔に述べる。統計解析方法の詳細は、添付資料 [5.3.5] の各試験報告書に記載した。

主要評価項目である治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）におけるベースラインからのTG変化率の解析方法は、「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン 昭和63年1月5日薬審1第1号」を参考として計画し、治験相談の結果を踏まえて設定した。

第II相試験では、主要評価項目である治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）におけるベースラインからのTG変化率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、ベースラインのTGを共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて、投与群別に調整済み平均値、標準誤差及び両側95%CIを算出した。さらに、各TAK-085群とプラセボ群の差の調整済み平均値、標準誤差及び両側95%CIを算出した。TAK-085の臨床用量を検討するため、上記の共分散分析モデルを適用し、閉検定手法に基づく対比検定にてプラセボ群と各TAK-085群の比較を行った。

第III相検証試験では、主要評価項目である治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）におけるベースラインからのTG変化率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、ベースラインのTGを共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて、投与群別に調整済み平均値、標準誤差及び両側95%CIを算出した。主解析では、実薬対照であるEPA-E群に対するTAK-085 4g群の優越性を検証した。副解析では、EPA-E群に対するTAK-085 2g群の非劣性を検討した。

### 第III相検証試験における対照薬に対するTAK-085の優越性及び非劣性の検討方法

主解析として、TAK-085 4g群のEPA-E群に対する優越性を検証した。主要評価項目について、上記共分散分析モデルに基づき、TAK-085 4g群とEPA-E群の調整済み平均値の投与群間差（TAK-085 4g群 - EPA-E群）の点推定値、標準誤差及び両側95%CIを算出し、両側95%CIの上限が0%を下回った場合に、TAK-085 4g/日投与はEPA-E投与に対して優越性があるとした。副解析として、TAK-085 2g群のEPA-E群に対する非劣性を検討した。主要評価項目について、主解析と同様の共分散分析モデルに基づき、TAK-085 2g群とEPA-E群の調整済み平均値の投与群間差（TAK-085 2g群 - EPA-E群）の点推定値、標準誤差及び両側95%CIを算出し、両側95%CIの上限が許容限界値である7%を下回った場合に、TAK-085 2g/日投与はEPA-E投与に対して非劣性である解釈とした。

### 許容限界値の設定根拠

第II相試験では、治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）におけるベースラインからのTG変化率の投与群間差（EPA-E群 - プラセボ群）の点推定値は-16.0%であり、両側95%CIの上限は-9.0%であった。許容限界値を7%とした場合、投与群間差の絶対値の1/2

である 8%及び両側 95%CI の上限の絶対値である 9.0%を下回る。以上から、TAK-085 2 g 群の EPA-E 群に対する非劣性を検討する際の許容限界値は 7%と設定した。

第 II 相試験及び第 III 相検証試験では、以下のベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性により、治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）におけるベースラインからの TG 変化率について、各部分集団に対する投与群別の要約統計量を算出し、部分集団の検討を行った。

- ・ 性別 [男性、女性]
  - ・ 年齢 [64 歳以下、65 歳以上]
  - ・ BMI (kg/m<sup>2</sup>) (Week 0) [25 未満、25 以上]
  - ・ HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用 [有、無]
  - ・ TG (mg/dL) (ベースライン\*) [300 未満、300～500 未満、500 以上]
- \*: Week -4、-2、0 の測定値の平均
- ・ メタボリックシンドローム合併 [有、無]
  - ・ 糖尿病（耐糖能異常を含む）合併 [有、無]
  - ・ 低 HDL-C 血症合併 [有、無]

#### 2.5.4.2 高トリグリセライド血症患者に対する有効性

高 TG 血症に対する TAK-085 の有効性は、国内で実施した第 II 相試験、第 III 相検証試験、長期投与試験の結果に基づいて評価した。個々の臨床試験方法及び結果の詳細は [2.7.6 個々の試験のまとめ] に示した。

##### 2.5.4.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 II 相試験、第 III 相検証試験、長期投与試験のいずれにおいても、人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.3.3-4）。各試験間での人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはみられず、多様な背景を有する患者集団であるため、これらの試験の対象患者集団は市販後に TAK-085 の投与が想定される患者集団と大きな違いはないと考えられた。

##### 2.5.4.2.2 TAK-085 の有効性

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]では、脂質異常症の診断・評価指標として TG、LDL-C 及び HDL-C を推奨している。また、2010 年 4 月に発表された日本動脈硬化学会の見解[4]では、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]の発出以前から動脈硬化の管理指標とされてきた TC 及び動脈硬化惹起リポ蛋白のコレステロールを表現する 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。したがって、本項では、日本人の高 TG 血症患者を対象とした臨床試験 3 試験を評価資料として、TG、LDL-C、HDL-C、TC、non-HDL-C に注目し TAK-085 の有効性を評価した。

(1) トリグリセライドに及ぼす影響

第 II 相試験、第 III 相検証試験の FAS を対象とした、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率及びその投与群間差の解析結果を表 2.5.4.2-1 に示した。

第 II 相試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率（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。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算出した TG 変化率の調整済み平均値を図 2.5.4.2-1 に示した。TAK-085 のいずれの群においても、TG 変化率の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。TAK-085 2 g/日及び 4 g/日を投与したいずれの群でも、Week 4 で Week 12 と同程度まで低下し、その効果は Week 12 まで持続した（図 2.7.3.3-1）。

第 III 相検証試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率（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 の投与量に応じた TG 低下作用の増加がみられた。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算出した TG 変化率の調整済み平均値を図 2.5.4.2-2 に示した。主解析において、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%を下回っていたため、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、副解析において、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。TAK-085 を投与したいずれの群でも、Week 4 で Week 12 と同程度まで低下し、その効果は Week 12 まで持続した（図 2.7.3.3-2）。

表 2.5.4.2-1 治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率と投与群間差  
(CCT-001、CCT-002)

投与群		プラセボ	TAK-085 1 g	TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E <sup>a</sup> 1.8 g
第 II 相試験 (CCT-001)						
FAS (計 498 名)		100	100	99	98	101
ベースライン <sup>b</sup> (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 の値 <sup>c</sup> (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 <sup>d</sup> (%)	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 <sup>e</sup>	P 値	-	0.0425	< 0.0001	< 0.0001	-
第 III 相検証試験 (CCT-002)						
FAS (計 610 名)		-	-	205	210	195
ベースライン <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> (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 <sup>f</sup> (%)	点推定値 (両側 95%CI)	- -	- -	0.37 (-4.2491~ 4.9830)	-11.35 (-15.9442~ -6.7637)	- -

Source : [CCT-001 試験-Table 11.e、Table 11.g、Table 11.i]、[CCT-002 試験-Table 11.d、Table 11.e]

- a : 第 II 相試験では参照群として非盲検下で投与した。第 III 相検証試験では比較対照群として盲検下で投与した。
- 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 : 閉検定手順に基づく対比検定は、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。
- f : 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

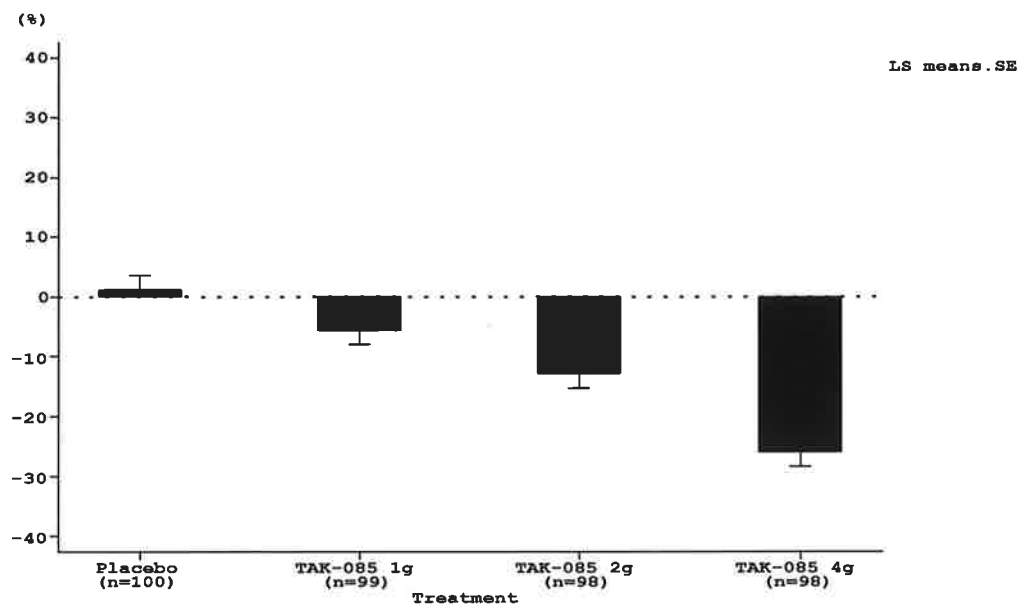


図 2.5.4.2-1 治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率の調整済み平均値 (CCT-001)

Source : [CCT-001 試験-Figure 11.a]

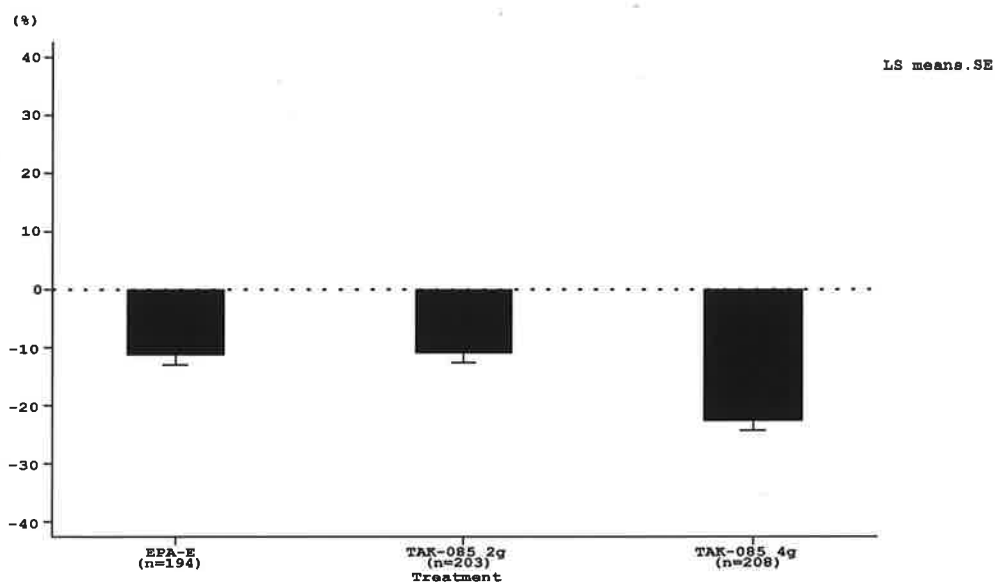


図 2.5.4.2-2 治験薬投与終了時におけるベースラインからの TG 変化率の調整済み平均値 (CCT-002)

Source : [CCT-002 試験-Figure 11.a]

(2) LDL-C に及ぼす影響

第 II 相試験、第 III 相検証試験の FAS を対象とした、治験薬投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率の解析結果を表 2.5.4.2-2 に示した。

第 II 相試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率は、プラセボ群で 0.322%、TAK-085 1 g 群で 4.033%、TAK-085 2 g 群で 1.708%、TAK-085 4 g 群で 1.899%、EPA-E 群で 0.371%であった。

第 III 相検証試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの 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%であった。EPA-E 群との LDL-C 変化率の投与群間差[点推定値(95%CI)]は、TAK-085 2 g 群で 2.1432% (-0.5994 ~ 4.8857)、TAK-085 4 g 群で 3.1684% (0.1988 ~ 6.1380) であった。

表 2.5.4.2-2 治験薬投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002)

投与群		プラセボ	TAK-085 1 g	TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E <sup>a</sup> 1.8 g
第 II 相試験 (CCT-001)						
FAS (計 498 名)		100	100	99	98	101
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	114.6	115.1	113.0	115.7	118.0
	(標準偏差)	(22.55)	(23.05)	(22.42)	(20.99)	(23.31)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	114.7	119.6	113.8	117.2	118.5
	(標準偏差)	(28.74)	(28.58)	(24.63)	(23.57)	(26.26)
変化率 (%)	算術平均値	0.322	4.033	1.708	1.899	0.371
	(標準偏差)	(17.7639)	(17.7629)	(13.9520)	(13.5682)	(13.1296)
第 III 相検証試験 (CCT-002)						
FAS (計 610 名)		-	-	205	210	195
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	127.4	125.7	130.1
	(標準偏差)	-	-	(29.08)	(28.50)	(30.54)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	124.0	123.6	123.3
	(標準偏差)	-	-	(31.83)	(29.01)	(28.28)
変化率 (%)	算術平均値	-	-	-2.103	-1.077	-4.246
	(標準偏差)	-	-	(14.4463)	(16.6696)	(13.2912)
TAK-085 群と EPA-E 群との変化 率の差 (%)	点推定値	-	-	2.1432	3.1684	-
	(両側 95%CI)	-	-	(-0.5994 ~ 4.8857)	(0.1988 ~ 6.1380)	-

Source : [CCT-001 試験-Table 11.j]、[CCT-002 試験-Table 11.f]

a : 第 II 相試験では参照群として非盲検下で投与した。第 III 相検証試験では比較対照群として盲検下で投与した。

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。)

(3) HDL-C に及ぼす影響

第 II 相試験、第 III 相検証試験の FAS を対象とした、治験薬投与終了時におけるベースラインからの HDL-C 変化率の解析結果を表 2.5.4.2-3 に示した。

第 II 相試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの HDL-C 変化率は、プラセボ群で 2.153%、TAK-085 1 g 群で 2.066%、TAK-085 2 g 群で 1.210%、TAK-085 4 g 群で 3.717%、EPA-E 群で 2.431%であった。

第 III 相検証試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの 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%であった。EPA-E 群との HDL-C 変化率の投与群間差〔点推定値 (両側 95%CI)〕は、TAK-085 2 g 群で 0.8030% (-1.0393~2.6453)、TAK-085 4 g 群で 2.6766% (0.6434~4.7098) であった。

表 2.5.4.2-3 治験薬投与終了時におけるベースラインからの HDL-C 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002)

投与群		プラセボ	TAK-085 1 g	TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E <sup>a</sup> 1.8 g
第 II 相試験 (CCT-001)						
FAS (計 498 名)		100	100	99	98	101
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	45.4	45.5	45.7	46.4	46.0
	(標準偏差)	(9.83)	(9.83)	(9.54)	(9.48)	(10.35)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	46.2	46.4	46.1	48.1	47.0
	(標準偏差)	(10.70)	(10.16)	(10.06)	(10.84)	(10.70)
変化率 (%)	算術平均値	2.153	2.066	1.210	3.717	2.431
	(標準偏差)	(12.3604)	(10.3626)	(9.0155)	(10.8871)	(9.6739)
第 III 相検証試験 (CCT-002)						
FAS (計 610 名)		-	-	205	210	195
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	45.8	45.7	45.6
	(標準偏差)	-	-	(9.94)	(9.95)	(10.19)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	46.7	47.6	46.2
	(標準偏差)	-	-	(10.38)	(10.99)	(10.74)
変化率 (%)	算術平均値	-	-	2.438	4.312	1.635
	(標準偏差)	-	-	(9.2451)	(11.1646)	(9.4250)
TAK-085 群と EPA-E 群との変化 率の差 (%)	点推定値	-	-	0.8030	2.6766	-
	(両側 95%CI)	-	-	(-1.0393~ 2.6453)	(0.6434~ 4.7098)	-

Source : [CCT-001 試験-Table 11.i]、[CCT-002 試験-Table 11.h]

a : 第 II 相試験では参照群として非盲検下で投与した。第 III 相検証試験では比較対照群として盲検下で投与した。

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。)

(4) TC に及ぼす影響

第 II 相試験、第 III 相検証試験の FAS を対象とした、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TC 変化率の解析結果を表 2.5.4.2-4 に示した。

第 II 相試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの TC 変化率は、プラセボ群で 1.384%、TAK-085 1 g 群で 1.809%、TAK-085 2 g 群で -1.072%、TAK-085 4 g 群で -2.494%、EPA-E 群で -1.763% であった。

第 III 相検証試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの 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% であった。EPA-E 群との TC 変化率の投与群間差 [点推定値 (両側 95%CI)] は、TAK-085 2 g 群で 1.5413% (-0.1564 ~ 3.2391)、TAK-085 4 g 群で 0.5555% (-1.2641 ~ 2.3751) であった。

表 2.5.4.2-4 治験薬投与終了時におけるベースラインからの TC 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002)

投与群		プラセボ	TAK-085 1 g	TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E <sup>a</sup> 1.8 g
第 II 相試験 (CCT-001)						
FAS (計 498 名)		100	100	99	98	101
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	199.8	199.8	198.1	202.1	203.5
	(標準偏差)	(23.64)	(24.71)	(25.42)	(24.21)	(26.16)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	202.0	203.8	195.1	196.6	200.5
	(標準偏差)	(27.55)	(30.72)	(25.45)	(25.93)	(30.04)
変化率 (%)	算術平均値	1.384	1.809	-1.072	-2.494	-1.763
	(標準偏差)	(10.1245)	(10.0464)	(8.2724)	(8.4426)	(7.6007)
第 III 相検証試験 (CCT-002)						
FAS (計 610 名)		-	-	205	210	195
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	211.9	212.0	215.2
	(標準偏差)	-	-	(31.15)	(30.17)	(33.81)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	205.8	203.9	205.4
	(標準偏差)	-	-	(33.99)	(31.51)	(33.48)
変化率 (%)	算術平均値	-	-	-2.713	-3.699	-4.254
	(標準偏差)	-	-	(8.3260)	(9.6258)	(8.8796)
TAK-085 群と EPA-E 群との変化 率の差 (%)	点推定値	-	-	1.5413	0.5555	-
	(両側 95%CI)	-	-	(-0.1564 ~ 3.2391)	(-1.2641 ~ 2.3751)	-

Source : [CCT-001 試験-Table 11.k]、[CCT-002 試験-Table 11.g]

a : 第 II 相試験では参照群として非盲検下で投与した。第 III 相検証試験では比較対照群として盲検下で投与した。

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。)

(5) non-HDL-C に及ぼす影響

第 II 相試験、第 III 相検証試験の FAS を対象とした、治験薬投与終了時におけるベースラインからの non-HDL-C 変化率の解析結果を表 2.5.4.2-5 に示した。

第 II 相試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの non-HDL-C 変化率は、プラセボ群で 1.201%、TAK-085 1 g 群で 1.786%、TAK-085 2 g 群で -1.590%、TAK-085 4 g 群で -4.465%、EPA-E 群で -2.819% であった。

第 III 相検証試験では、治験薬投与終了時におけるベースラインからの 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。EPA-E 群との non-HDL-C 変化率の投与群間差 [点推定値 (両側 95%CI)] は、TAK-085 2 g 群で 1.5026% (-0.6029~3.6082)、TAK-085 4 g 群で -0.2307% (-2.5039~2.0424) であった。

表 2.5.4.2-5 治験薬投与終了時におけるベースラインからの non-HDL-C 変化率と投与群間差 (CCT-001、CCT-002)

投与群		プラセボ	TAK-085 1 g	TAK-085 2 g	TAK-085 4 g	EPA-E <sup>a</sup> 1.8 g
第 II 相試験 (CCT-001)						
FAS (計 498 名)		100	100	99	98	101
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	154.4	154.3	152.5	155.7	157.5
	(標準偏差)	(21.62)	(24.85)	(24.98)	(22.98)	(24.87)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	155.8	157.4	149.0	148.5	153.5
	(標準偏差)	(26.93)	(31.32)	(24.70)	(25.82)	(27.47)
変化率 (%)	算術平均値	1.201	1.786	-1.590	-4.465	-2.819
	(標準偏差)	(12.9692)	(12.9918)	(10.2841)	(10.0355)	(8.9204)
第 III 相検証試験 (CCT-002)						
FAS (計 610 名)		-	-	205	210	195
ベースライン <sup>b</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	166.1	166.2	169.7
	(標準偏差)	-	-	(30.11)	(28.42)	(33.02)
治験薬投与終了時 の値 <sup>c</sup> (mg/dL)	算術平均値	-	-	159.0	156.3	159.2
	(標準偏差)	-	-	(33.67)	(30.82)	(32.47)
変化率 (%)	算術平均値	-	-	-4.195	-5.929	-5.698
	(標準偏差)	-	-	(10.1260)	(11.9274)	(11.2051)
TAK-085 群と EPA-E 群との変化 率の差 (%)	点推定値	-	-	1.5026	-0.2307	-
	(両側 95%CI)	-	-	(-0.6029~ 3.6082)	(-2.5039~ 2.0424)	-

Source : [CCT-001 試験-Table 11.m]、[CCT-002 試験-Table 11.i]

a : 第 II 相試験では参照群として非盲検下で投与した。第 III 相検証試験では比較対照群として盲検下で投与した。

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。)

2.5.4.3 部分集団における有効性

2.5.4.3.1 性別

第 II 相試験では、男性及び女性のいずれの層でも TAK-085 の投与量に応じた TG 低下作用がみられた。TAK-085 の各投与群における TG 低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。女性の層では男性の層と比べて TG 低下作用がいずれの投与量においても概ね大きかったものの、いずれの層でも主解析と同様の用量反応関係がみられた (表 2.7.3.3-21)。

第 III 相検証試験では、男性及び女性のいずれの層でも 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。女性の層では男性の層と比べて TG 低下作用がいずれの投与量においても概ね大きかったものの、いずれの層でも主解析と概ね同様の投与量間の位置関係であった（表 2.7.3.3-21）。

#### 2.5.4.3.2 高齢者

第 II 相試験では、非高齢者及び高齢者のいずれの層でも TAK-085 の投与量に応じた TG 低下作用がみられた。TAK-085 の各投与群における TG 低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。非高齢者の層と高齢者の層の 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（表 2.7.3.3-22）。

第 III 相検証試験では、非高齢者及び高齢者のいずれの層でも 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。高齢者の層では非高齢者の層と比べて 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（表 2.7.3.3-22）。

#### 2.5.4.3.3 BMI

第 II 相試験では、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  未満及び  $25 \text{ kg/m}^2$  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。TAK-085 の各投与群における TG 低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。 $25 \text{ kg/m}^2$  未満の層と  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の層の 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（表 2.7.3.3-23）。

第 III 相検証試験では、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  未満及び  $25 \text{ kg/m}^2$  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。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。 $25 \text{ kg/m}^2$  未満の層と  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の層の TG 低下作用はいずれの投与量においても同程度であった（表 2.7.3.3-23）。

#### 2.5.4.3.4 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用患者

第 II 相試験では、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 の各投与群における TG 低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。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（表 2.7.3.3-24）。

第 III 相検証試験では、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（表 2.7.3.3-24）。

#### 2.5.4.3.5 ベースラインのトリグリセライド

第II相試験では、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の各投与群におけるTG低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。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かったものの、いずれの層でも主解析と同様の用量反応関係がみられた（表2.7.3.3-25）。

第III相検証試験では、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（表2.7.3.3-25）。

#### 2.5.4.3.6 メタボリックシンドローム合併患者

第II相試験では、メタボリックシンドローム合併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の各投与群におけるTG低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。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（表2.7.3.3-26）。

第III相検証試験では、メタボリックシンドローム合併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同程度であった（表2.7.3.3-26）。

#### 2.5.4.3.7 糖尿病合併患者

第II相試験では、糖尿病合併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の各投与群におけるTG低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。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同程度であった（表2.7.3.3-27）。

第III相検証試験では、糖尿病合併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同程度であった（表2.7.3.3-27）。

#### 2.5.4.3.8 低HDL-C血症合併患者

第II相試験では、低HDL-C血症合併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の各投与群におけるTG低下作用はプラセボ群と比べて概ね大きかった。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同程度であった（表2.7.3.3-28）。

第 III 相検証試験では、低 HDL-C 血症合併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同程度であった (表 2.7.3.3-28)。

#### 2.5.4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性

日本人の高 TG 血症患者に TAK-085 2 g/日、4 g/日を 52 週間投与した結果、Week 0、Week 4 及び Week 52 の TG の算術平均値は、それぞれ TAK-085 2 g 群で 254.7 mg/dL、216.9 mg/dL 及び 205.7 mg/dL、TAK-085 4 g 群で 270.0 mg/dL、194.3 mg/dL 及び 186.0 mg/dL であった (表 2.7.3.5-1)。TAK-085 を投与したいずれの群でも、治療開始早期から TG の低下がみられ、その効果は Week 52 まで持続した (図 2.5.4.4-1)。

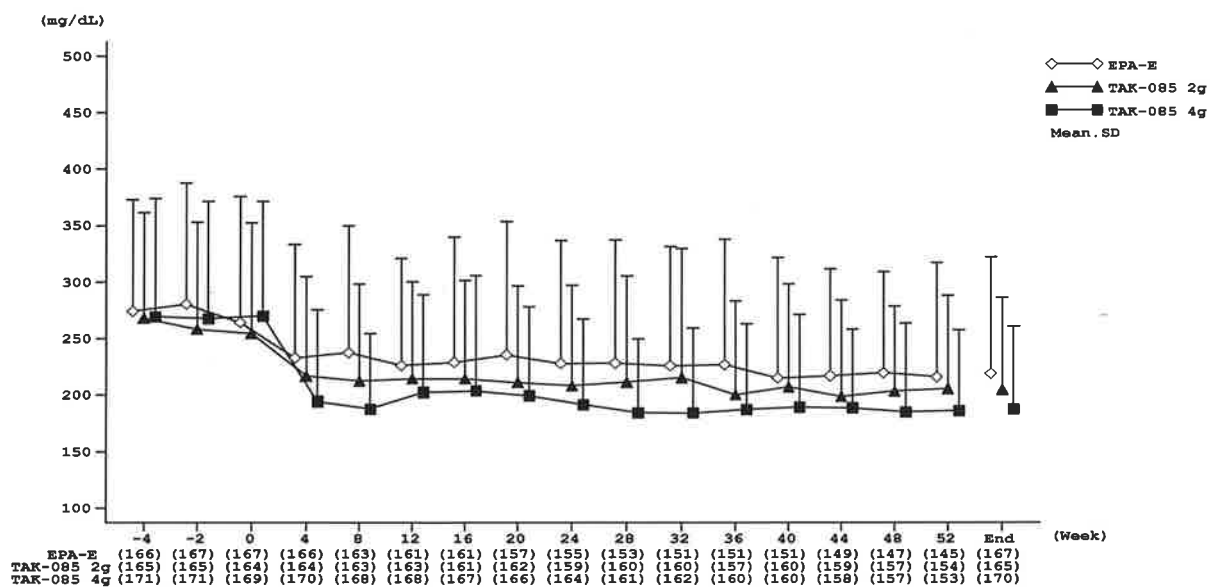


図 2.5.4.4-1 TG の経時推移 (OCT-001)

Source : [OCT-001 試験-Figure 11.a]

Week 0、Week 4 及び Week 52 の LDL-C の算術平均値は、それぞれ TAK-085 2 g 群で 133.2 mg/dL、129.5 mg/dL 及び 130.1 mg/dL、TAK-085 4 g 群で 129.0 mg/dL、124.3 mg/dL 及び 130.8 mg/dL であった (表 2.7.3.5-2)。治験薬投与終了時におけるベースラインからの LDL-C 変化率 (算術平均値) は、TAK-085 2 g 群で -0.421%、TAK-085 4 g 群で 2.379% であり、TAK-085 を投与したいずれの群でも投与期間を通じて临床上重要な変化はみられなかった (図 2.5.4.4-2)。

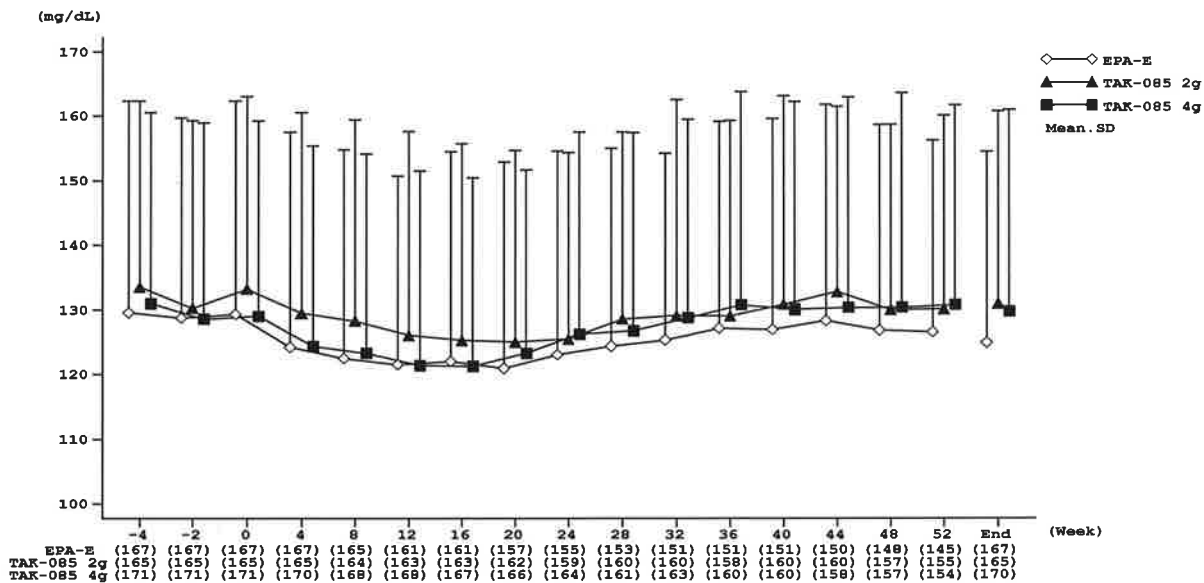


図 2.5.4.4-2 LDL-C の経時推移 (OCT-001)

Source : [OCT-001 試験-Figure 11.b]

Week 0、Week 4 及び Week 52 の non-HDL-C の算術平均値は、それぞれ TAK-085 2 g 群で 169.9 mg/dL、162.3 mg/dL 及び 161.1 mg/dL、TAK-085 4 g 群で 170.1 mg/dL、154.6 mg/dL 及び 160.0 mg/dL であった (表 2.7.3.5-3)。TAK-085 を投与したいずれの群でも、治療開始早期から non-HDL-C の低下がみられ、効果は Week 52 まで持続した (図 2.5.4.4-3)。

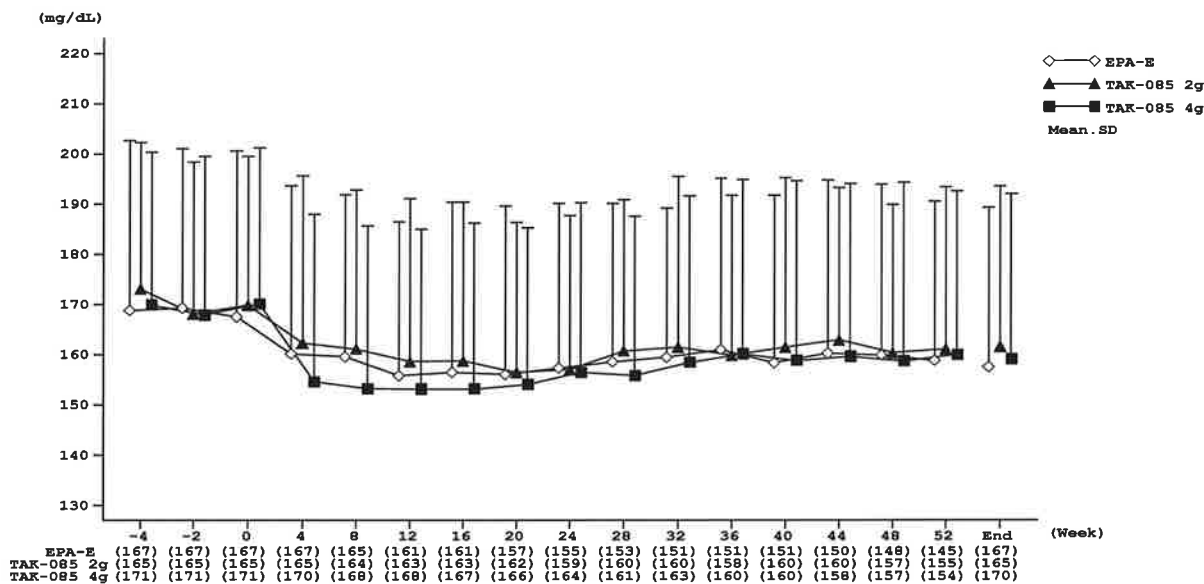


図 2.5.4.4-3 non-HDL-C の経時推移 (OCT-001)

Source : [OCT-001 試験-Figure 11.e]

### 2.5.4.5 心筋梗塞後の二次予防効果〔参考〕

外国人の心筋梗塞発症後3ヵ月以内の患者11,324名を対象にTAK-085<sup>a</sup>1g/日の二次予防効果を検討したGISSI-Prevenzione試験（以下、GISSI-P試験）では、TAK-085を1日1回1g投与した群（TAK-085群）の全死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイント累積発症率の相対リスクは、TAK-085又はビタミンEのいずれも投与しなかった群（対照群）と比べて15%減少した（ $P=0.023$ ）[24][25]。

GISSI-P試験でのTAK-085群と対照群の心筋梗塞後の生存曲線を図2.5.4.5-1に示す。

TAK-085群と対照群の全死亡の発生頻度には治療開始後の早期から差がみられ、治療開始後90日で有意な相対リスクの低下が認められた（相対リスク：0.59、両側95%CI：0.36～0.97、 $P=0.037$ ）。TAK-085群と対照群の突然死の発生頻度にも治療開始後の早期から差がみられ、治療開始後120日で有意な相対リスクの低下が認められた（相対リスク：0.47、両側95%CI：0.22～0.99、 $P=0.048$ ）。以上の結果から、TAK-085の心筋梗塞発症後の致死性イベントの抑制効果が確認された。また、致死性イベントの抑制効果は治療早期からみられることが示された。

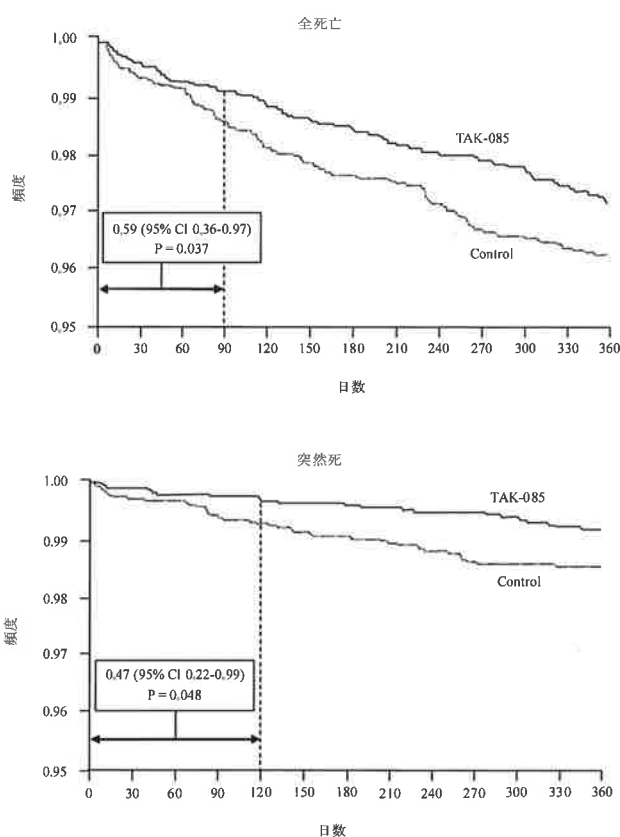


図 2.5.4.5-1 TAK-085 投与による心筋梗塞後の致死性イベントの抑制

(文献 25 を一部改変)

<sup>a</sup> 外国では、原薬1gを含有する軟カプセル剤「ソフトゼラチンカプセル」として製造されている。  
(GISSI-P試験では、この外国製剤を使用)

## 2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係

### 2.5.4.6.1 有効用量について


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、臨床用量を確認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、公表されているスタチン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、申請効能・効果である高脂血症に対する TAK-085 の臨床用量は、1 日投与量として 2 g 又は 4 g と考えた。

### 2.5.4.6.2 用法について

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  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。

臨床用量を確認する目的で実施した第 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、同等又はそれ以上の効果が確認された。薬剤を 1 日 3 回以上服用する場合、1 日 2 回又は 1 日 1 回服用に比べて飲み忘れが多いことが報告さ

れており[26]、TAK-085の用法は1回2gを1日1回又は2回とすることが妥当であると考えた。

食事の影響については、EPA-E製剤を絶食下で投与した場合、食直後で投与した場合と比べて血漿中EPA濃度の上昇はほとんどみられない[19]。よって、TAK-085の国内臨床試験の投与方法は全て食直後投与とし、申請時の用法は食直後投与に限定することとした。なお、長期投与試験において服薬タイミング別の層別集計〔4g群：朝+夕、昼+夕、朝+昼、2g群：朝、昼、夕〕を実施した結果、TAK-085 2g群の昼食直後投与の被験者が少なかったため、他の服薬タイミングの被験者との比較は限定されるが、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 2g群、TAK-085 4g群共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）。したがって、服薬タイミングはいずれの食直後投与でもTAK-085の効果には影響を及ぼさないことが示された。

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2gを1日1回又は2回、食直後の経口投与とすることが妥当であると考えた。

### 2.5.5 安全性の概括評価

TAK-085 は、1994 年 9 月のノルウェーでの承認以来、外国の臨床現場で広く用いられている。主な副作用として消化不良、悪心などの胃腸障害が知られている（表 2.7.4.6-1）。また、TAK-085 を投与した場合、血小板凝集作用が低下し出血傾向を示す可能性があるため、企業中核安全性情報では、TAK-085 と抗凝固薬又は抗血小板凝集薬との併用に関して注意が喚起されている。よって、本項では、日本人の高 TG 血症患者を対象とした臨床試験 3 試験を評価資料とし、特に「胃腸障害」及び「出血事象」に注目して TAK-085 の安全性を評価した。

#### 2.5.5.1 安全性評価の計画

##### 2.5.5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

TAK-085 の安全性は、日本人の高 TG 血症患者を対象とした第 II 相試験、第 III 相検証試験及び長期投与試験の 3 試験で評価した。さらに、有害事象の解析においては、データベースの規模を拡大し、まれではあるが重要な事象を検出し、TAK-085 の安全性プロファイルをより精度の高い条件下で検討することを目的に、試験デザインの類似した比較対照試験（第 II 相試験及び第 III 相検証試験）の併合解析も実施した。

##### 2.5.5.1.2 対象集団の特性

評価資料とした国内試験 3 試験における対象集団の特性は 2.5.4.1.2 項に示した。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」[1]では、TG の管理目標値は 150 mg/dL 未満とされている。国内で実施した臨床試験では、食事療法や運動療法等の生活習慣の改善指導を実施しても管理目標値に達しない患者を対象とした。安全性評価の対象となった高 TG 血症患者には、高齢者だけでなく、腎機能障害、肝機能障害、心血管障害、高血圧及び糖尿病等様々な既往歴又は合併症を有する患者も含まれ、十分に多様な背景を有しており、市販後に TAK-085 の投与が想定される患者集団と大きな違いはないと考えられた。

##### 2.5.5.1.3 安全性の評価方法

本項では、評価資料及び比較対照試験の併合解析における安全性の評価方法の概要を示した。これらの詳細は、[2.7.4 臨床的安全性の概要] 及び [2.7.6 個々の試験のまとめ] 又は添付資料 [5.3] の各試験報告書に示した。

##### 2.5.5.1.3.1 解析対象集団

評価資料とした 3 試験はいずれも「安全性データの解析対象集団」を対象に、安全性の評価を行った。また、比較対照試験の併合解析では、第 II 相試験及び第 III 相検証試験の「安全性データの解析対象集団」を併合して安全性の評価を行った。

##### 2.5.5.1.3.2 評価項目

評価資料とした 3 試験の安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、心電図とした。比較対照試験の併合解析での安全性の評価項目は、有害事象とした。

### 2.5.5.1.3.3 評価方法

評価資料とした3試験のいずれにおいても、有害事象は、「医薬品（治験薬を含む）が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該医薬品（治験薬を含む）の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない」と定義した。有害事象の程度の定義や基準は3試験で同様とした。有害事象の収集方法についても3試験で同様としたが、収集期間は、第II相試験及び第III相検証試験では治験薬投与開始からWeek 12（治験薬投与終了時）まで、長期投与試験では治験薬投与開始からWeek 52（治験薬投与終了時）までとした。なお、因果関係については、第II相試験では、「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」の4段階で、第III相検証試験及び長期投与試験では、「関連あり」「関連なし」の2段階で判定した。なお、本申請にあたって、評価資料とした3試験の結果を総合的に評価するため、第II相試験で発現した有害事象を第III相検証試験及び長期投与試験と同様の因果関係判定により再集計した。

いずれの試験も有害事象の標準化にはMedDRA/Jを使用し、本モジュールでの有害事象の提示にはMedDRA/J version [ ] を使用した（表2.5.5.1-1）。

臨床検査値は、評価資料とした3試験とも、同一の臨床検査測定機関（三菱化学メディエンス株式会社）で測定した。

他の安全性評価項目として、バイタルサイン、体重を測定した。12誘導心電図については、治験責任医師又は治験分担医師（又は各治験実施医療機関の専門医）が「正常範囲内」、「異常だが臨床的に問題なし」、「異常かつ臨床的に問題あり」の分類で判定した。

表 2.5.5.1-1 有害事象の標準化に用いた辞書

試験／解析	有害事象の辞書
第II相試験	MedDRA/J version [ ] (ただし、申請用に MedDRA/J version [ ] を用いて再集計)
第III相検証試験	MedDRA/J version [ ]
長期投与試験	MedDRA/J version [ ]
併合解析	MedDRA/J version [ ]

### 2.5.5.1.3.4 解析方法

有害事象は、本モジュールではTEAEを有害事象として提示した。TEAEは、治験薬投与開始後に発現した事象、治験薬投与開始後の合併症又はPretreatment Eventの悪化、治験薬投与開始前に発現した有害事象の悪化と定義した。有害事象は、SOC別及びPT別に集計した。各有害事象の発現率（%）は、安全性解析対象被験者数に対する有害事象発現被験者数の割合とした。また、特別な患者集団及び状況下における安全性の検討のため、評価資料とした3試験及び比較対照試験の併合解析において、層別項目〔性別、年齢、BMI、ベースラインTG、（評価資料とした3試験のみ）肝機能障害の有無、スタチン併用の有無、（長期投与試験のみ）治療期中を通して行われた投与方法〕の層ごとに有害事象の頻度集計を行い、部分集団の検討を行った。

臨床検査値は、計量値項目については、投与群別に評価時点ごとの要約統計量を算出した。さらに、投与群別に評価時点ごとの投与前後差の要約統計量を算出した。また、各解析項目について、検査値を「基準値を下回る」、「基準範囲内」又は「基準値を超える」に分類し、

投与群別に投与前と投与後の各評価時点とのシフトテーブルを作成した。計数値項目については、投与群別に投与前後のシフトテーブルを作成した。投与前の値は Week 0 時の値とした。

バイタルサインは、投与群別に評価時点ごとの要約統計量を算出した。さらに、投与群別に評価時点ごとの投与前後差の要約統計量を算出した。

12 誘導心電図は、評価時点ごとの判定結果について、投与群別にシフトテーブルを作成した。

#### 2.5.5.2 曝露状況

第 II 相試験では 506 名が無作為化された。無作為化された被験者のうち、498 名が治療期に移行し治験薬投与開始され、480 名が治験を完了した。治験を中止した被験者数は、投与群間で同程度であった。治験の中止理由は「重篤な有害事象／有害事象」が最も多かった（表 2.7.4.1-11）。

第 III 相検証試験では 611 名が無作為化された。無作為化された被験者のうち、610 名が治療期に移行し治験薬投与開始され、589 名が治験を完了した。治験を中止した被験者数は、投与群間で同程度であった。治験の中止理由は「重篤な有害事象／有害事象」が最も多かった（表 2.7.4.1-12）。

長期投与試験では 503 名が無作為化された。無作為化された全ての被験者が治療期に移行し治験薬投与開始され、460 名が治験を完了した。治験を中止した被験者数は、EPA-E 群で最も多かったものの、投与群間で大きな違いはみられなかった。治験の中止理由は「重篤な有害事象／有害事象」が最も多かった（表 2.7.4.1-13）。

#### 2.5.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

第 II 相試験、第 III 相検証試験、長期投与試験及び比較対照試験の併合解析での人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で類似しており、大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-22、表 2.7.4.1-23）。また、第 II 相試験、第 III 相検証試験、長期投与試験及び比較対照試験の併合解析でのスタチン併用状況も投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.1-24、表 2.7.4.1-25、表 2.7.4.1-26、表 2.7.4.1-27）。

#### 2.5.5.4 有害事象

##### 2.5.5.4.1 比較的好くみられる有害事象

比較対照試験の併合解析における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、EPA-E 群でそれぞれ 43.0% (43/100)、33.0% (33/100)、43.1% (131/304)、37.3% (115/308)、41.2% (122/296) であり、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。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、鼻咽頭炎のみであった（表 2.7.4.2-7）。

長期投与試験の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、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（表 2.7.4.2-8）。

評価資料とした3試験で確認された有害事象及び副作用のほとんどが軽度であり、高度と判定された有害事象は、第 III 相検証試験の EPA-E 群で発現した脳梗塞、長期投与試験の TAK-085 4 g 群で発現したウイルス性胃腸炎、くも膜下出血、EPA-E 群で発現した肺炎であった（表 2.7.4.2-12、表 2.7.4.2-13、表 2.7.4.2-14）。

以上の結果より、TAK-085 2 g/日及び4 g/日投与時の有害事象の発現内容及び発現率は EPA-E 製剤の通常用量 1.8 g/日投与時と同程度であり、また、TAK-085 の投与量に応じた有害事象発現率の明らかな増加はなかった。

#### 2.5.5.4.2 死亡、その他の重篤又は重要な有害事象

##### 2.5.5.4.2.1 死亡

評価資料とした3試験において死亡した被験者はなかった。

##### 2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

第 II 相試験では、重篤な有害事象として、TAK-085 1 g 群で「第 7 脳神経麻痺」、EPA-E 群で「肝障害」が各 1 名に発現した。「第 7 脳神経麻痺」は治験薬との因果関係が否定されたが、「肝障害」は治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4.2-18）。

第 III 相検証試験では、重篤な有害事象として、TAK-085 2 g 群で「骨髄線維症」が 1 名に、TAK-085 4 g 群で「前立腺癌」、「腎細胞癌」、「第 7 脳神経麻痺」、「尿管結石」及び「挫傷」が各 1 名に、EPA-E 群で「糖尿病」、「脳梗塞」が各 1 名に発現した。TAK-085 2 g 群で発現した「骨髄線維症」を除き、治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4.2-18）。

長期投与試験では、重篤な有害事象として、TAK-085 2 g 群で「扁桃周囲膿瘍」、「大腸癌」、「脱水」、「神経原性ショック」、「睡眠時無呼吸症候群」、「心房細動」、TAK-085 4 g 群で「乳癌」、「脳梗塞」、「前立腺癌」、「ウイルス性胃腸炎」、「十二指腸潰瘍」、「白内障」、「鎖骨骨折」、「くも膜下出血」、「胆石症」、「頸髄症」、EPA-E 群で「子宮頸部癌」、「狭心症」、「肺炎」、「自律神経失調」、「統合失調症」、「冠動脈狭窄」、「尿管ヘルニア」が各 1 名に発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4.2-18）。

##### 2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象

第 II 相試験で有害事象のために治験薬投与を中断又は中止した被験者の割合は、プラセボ群、TAK-085 1 g 群、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群、EPA-E 群でそれぞれ 4.0% (4/100)、3.0% (3/100)、3.0% (3/99)、3.1% (3/98)、5.0% (5/101) であり、EPA-E 群で最も高く、TAK-085 の投与量との間に明らかな関連はみられなかった（表 2.7.4.2-19）。

第 III 相検証試験で有害事象のために治験薬投与を中断又は中止した被験者の割合は、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群、EPA-E 群でそれぞれ 2.4% (5/205)、3.8% (8/210)、4.6% (9/195) であり、各投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.2-19）。

長期投与試験で有害事象のために治験薬投与を中断又は中止した被験者の割合は、TAK-085 2 g 群、TAK-085 4 g 群、EPA-E 群でそれぞれ 5.5% (9/165)、9.9% (17/171)、9.6% (16/167) であり、各投与群間で大きな違いはみられなかった (表 2.7.4.2-19)。

#### 2.5.5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

##### (1) 胃腸障害

評価資料とした 3 試験のいずれにおいても EPA-E 群と比べて、TAK-085 群での「胃腸障害」に分類される有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。また、「胃腸障害」に分類される有害事象の発現率に時期による違いもみられなかった。3 試験において「胃腸障害」に分類される有害事象で最も発現率の高かった「下痢」についても、EPA-E 群と TAK-085 群の発現率及び時期による発現率に大きな違いはみられなかった。また、「下痢」に関連する重篤な有害事象はみられなかった。「下痢」により投与を中止した被験者は、第 II 相試験で 1 名、第 III 相検証試験で 4 名であった。

以上より、「胃腸障害」に分類される有害事象の発現内容及び発現率は、EPA-E 製剤と同様であり、TAK-085 投与による「胃腸障害」に関するリスクは小さいと考えられた。

##### (2) 出血事象

第 II 相試験において、出血性の有害事象として「網膜出血」が TAK-085 2 g 群及び TAK-085 4 g 群で各 1 名、「鼻出血」が TAK-085 1 g 群、TAK-085 2 g 群及び EPA-E 群で各 1 名に発現した。第 III 相検証試験において、出血性の有害事象として「結膜出血」が TAK-085 2 g 群で 1 名に発現した。長期投与試験において出血性の有害事象として「くも膜下出血」が TAK-085 4 g 群で 1 名、「結膜出血」が TAK-085 2 g 群及び TAK-085 4 g 群で各 1 名、「眼充血」が TAK-085 4 g 群で 1 名、「網膜出血」が TAK-085 2 g 群で 1 名、「鼻出血」が TAK-085 2 g 群及び EPA-E 群で各 1 名、「痔出血」が TAK-085 4 g 群で 1 名、「血尿」が TAK-085 4 g 群で 1 名、「便潜血」が TAK-085 4 g 群で 1 名に発現した。評価資料とした 3 試験において抗凝固薬又は抗血小板凝集薬を併用していた被験者で発現した出血性の有害事象は、長期投与試験の TAK-085 2 g 群の「網膜出血」、TAK-085 4 g 群の「くも膜下出血」、「痔出血」、「便潜血」、EPA-E 群の「鼻出血」であった。長期投与試験で発現した「くも膜下出血」は高度と判定されたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の評価資料とした 3 試験でみられた出血性の有害事象は、いずれも軽度と判定され、第 II 相試験及び長期投与試験で発現した「鼻出血」、長期投与試験の TAK-085 2 g 群で発現した「結膜出血」を除き、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、評価資料とした 3 試験において、臨床的に問題となる出血事象は認められず、また、TAK-085 と抗凝固薬又は抗血小板凝集薬の併用が出血を助長し重大な出血事象となる事例もみられなかったことから、TAK-085 投与による「出血事象」に関するリスクは小さいと考えられた。

### 2.5.5.5 臨床検査及びその他の検査

評価資料とした3試験のいずれにおいても、臨床検査及びその他の安全性検査項目に臨床的に問題となる変動は認められず、各投与群間でも大きな違いはみられなかった。また、長期投与による影響もないと考えられた(表 2.7.4.7-4~9)。

### 2.5.5.6 バイタルサイン、体重及び心電図

評価資料とした3試験のいずれにおいても、バイタルサイン、体重及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められず、各投与群間でも大きな違いはみられなかった。また、長期投与による影響もないと考えられた(表 2.7.4.7-10~15)。

なお、第II相試験、第III相検証試験及び長期投与試験のいずれにおいても催不整脈作用を示唆する、TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神、てんかん発作の有害事象はみられなかった(表 2.7.4.7-1、表 2.7.6.7-10)。TAK-085は既に外国審査機関での承認審査を受け、外国で豊富な使用実績が累積されていることから[2.7.4.6 市販後データ]、TAK-085の催不整脈作用の潜在リスクは、既に十分に評価されており、催不整脈作用の潜在リスクを評価するためのQT/QTc評価試験は他の承認国と同様に省略可能と考えた。[ ]

[ ] 相談(20 年 月 日) [ ]  
[ ] 相談記録]において総合機構に確認を行い、[ ] [ ]  
[ ] [ ]  
[ ]との総合機構の見解を得ている。

### 2.5.5.7 部分集団における安全性

評価資料とした3試験及び比較対照試験の併合解析での有害事象の発現被験者数及び発現率について、性別(男性、女性)、非高齢者・高齢者(64歳以下、65歳以上)、BMI(25 kg/m<sup>2</sup>未満、25 kg/m<sup>2</sup>以上)、ベースラインTG(300 mg/dL未満、300~500 mg/dL未満、500 mg/dL以上)、スタチン併用の有無による部分集団解析を行った。また、評価資料とした各試験での、肝機能関連の有害事象の発現被験者数及び発現率について、肝機能障害の有無による部分集団解析を行った。

なお、腎機能障害の有無別の部分集団解析による安全性評価は実施していない。TAK-085の有効成分であるEPA-E及びDHA-Eの代謝経路は他の天然脂肪酸と同様に、小腸において加水分解を受けた後、TGやリン脂質等に構成脂肪酸として取り込まれ、各組織へ移行する。肝臓やその他の組織中で、主としてミトコンドリアにおけるβ酸化により代謝され、最終的には二酸化炭素及び水となって主に呼気から体外に排泄される。したがって、腎機能障害を有する患者に偏った安全性の懸念はないと考えられた。

#### 2.5.5.7.1 性別

有害事象発現率に、性別による大きな違いはみられなかった(表 2.7.4.5-1、表 2.7.4.7-16~19)。

#### 2.5.5.7.2 高齢者

有害事象発現率に、高齢者・非高齢者による大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.5-2、表 2.7.4.7-20～23）。

#### 2.5.5.7.3 BMI

有害事象発現率に、BMI による大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.5-3、表 2.7.4.7-24～27）。

#### 2.5.5.7.4 ベースラインのトリグリセライド

有害事象発現率に、ベースライン TG による大きな違いはみられなかった（表 2.7.4.5-4、表 2.7.4.7-28～31）。

#### 2.5.5.7.5 肝機能障害患者

肝機能関連の有害事象発現率に、肝機能障害の有無による大きな違いはみられなかった。（表 2.7.4.5-5～7）。

#### 2.5.5.7.6 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用患者

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、また、TAK-085 とスタチンとの併用に起因すると考えられる有害事象は特にみられなかった（表 2.7.4.5-8、表 2.7.4.7-34～37）。

#### 2.5.5.8 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

TAK-085 は、外国ではその原薬 1g を含有する軟カプセル剤「ソフトゼラチンカプセル」として製造され、1994 年 9 月にノルウェーで最初に承認されて以来、英国、ドイツ、フランス、米国等世界 50 ヶ国以上で医療用医薬品として販売されている。本承認申請時点で最新の PSUR [5.3.6]（調査期間：2008 年 7 月 23 日から 2011 年 1 月 22 日の 2.5 年間）に基づき、市販後安全性情報を検討した。

市販後の曝露量（患者年）は、TAK-085 を 1 日 1 回カプセル服用したと仮定して算出された。PSUR 調査期間中の市販後の曝露量は、約 1,000 患者年と推定された。そのうちの約 10% は、米国での使用であった。

PSUR 調査期間中に医療従事者から入手した重篤あるいは未知\*非重篤の個別症例安全性報告は、表 2.5.5.8-1 のとおり合計 539 名であり、そのうち重篤例は 121 名であった。死亡 10 名、死亡のおそれ 6 名について、個別症例の評価を行ったが、安全性上の懸念は示されなかった。一方、副作用の件数は、合計 1,197 件であった。SOC では、「胃腸障害」240 件、「一般・全身障害及び投与部位の状態」228 件、「臨床検査」175 件、「皮膚及び皮下組織障害」133 件、「外科及び内科処置」84 件、「神経系障害」76 件などであった。これらについて詳細な分析を行ったが、新たなシグナルは検出されなかった。

\*：企業中核安全性情報の記載から予測できない事象

表 2.5.5.8-1 重篤あるいは未知非重篤の個別症例安全性報告（医療従事者）

PSUR 期間	合計	情報源			
		自発報告	規制当局	文献	臨床試験
23/Jul/2008 ~ 22/Jan/2011	539 (121)	516 (103)	9 (9)	6 (1)	8 (8)

( ): 重篤例の数

## 2.5.5.9 安全性に関するその他の事項

### 2.5.5.9.1 過量投与

国内臨床試験において、1日あたり4gを超えて投与された被験者はいなかった。

外国ではこれまでに最大8gまで投与されているが、臨床的に問題となる有害事象又は副作用は認められていない。非臨床試験においても過量投与に伴う重篤な障害作用は認められなかった。

### 2.5.5.9.2 薬物乱用

国内臨床試験において、薬物乱用及び依存性を示唆する事象はみられなかった。市販後安全性情報で薬物乱用及び依存性の報告はない。非臨床試験においても依存性を示す作用は認められなかった。

### 2.5.5.9.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内臨床試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する事象はみられなかった。市販後安全性情報で自動車運転、機械操作及び精神機能に及ぼす影響の報告はない。非臨床試験においても、中枢神経系に対する影響は認められなかった。

### 2.5.5.9.4 離脱症状及び反跳現象

国内臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を示唆する事象はみられなかった。市販後安全性情報で離脱症状及び反跳現象の報告はない。

### 2.5.5.9.5 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳時の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。非臨床試験においても生殖毒性作用は認められなかった。

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とする。

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とする。

### 2.5.5.9.6 小児

小児の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィットの要約

#### (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

第 III 相検証試験の成績より、日本人の高 TG 血症患者に TAK-085 を 1 日用量として 4 g を 12 週間投与したときのベースラインからの TG 変化率(算術平均値)は、-22.870%であり、EPA-E 製剤の通常用量投与に対する優越性が示された(主解析)。また、TAK-085 の 1 日用量として 2 g を 12 週間投与したときのベースラインからの TG 変化率(算術平均値)は、-10.776%であり、EPA-E 製剤の通常用量投与に対する非劣性が示された(副解析)。よって、TAK-085 は投与量に応じた TG 低下作用を有すると考えられる。また、長期投与と試験の成績から、TAK-085 の 52 週間の長期投与でも、第 III 相検証試験と同程度の TG 低下作用がみられ、その効果は 52 週間安定し、効果の減弱も認められなかった。さらに、有効性を評価した国内臨床試験の成績において、スタチン併用の有無別で評価した結果、いずれの層においても、TAK-085 の投与量に応じた TG 低下作用がみられ、各投与群における層間での TG 低下作用に大きな違いはみられなかった。

以上より、日本人の脂質異常症患者で、生活習慣の改善指導を行ってもなお TG 高値を示す場合又はスタチンによる薬物介入を行ってもなお TG 高値を示す場合に、TAK-085 による介入治療は、持続的かつ優れた TG 低下作用が期待され、有用な治療選択肢となると考えられる。

#### (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ることが期待できる

外国での臨床試験及び市販後の豊富な使用実績から TAK-085 は高い安全性プロファイルが確認されており、国内臨床試験(1,048 名)の成績でも同様の高い安全性が確認された。また、スタチンとの併用においても安定した TG 低下作用が認められ、かつ TAK-085 とスタチン併用時のリスクは、既知のスタチン単独投与時のリスクを超えるものではなかった。

以上より、TAK-085 は高い安全性プロファイルを有し、併用頻度が最も高いと想定されるスタチンとも安全に長期併用可能な治療法として脂質異常症の治療選択肢を広げることが期待できる。

#### (3) 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

EPA-E 製剤の通常用量の用法は 1 回 600 mg の 1 日 3 回投与であるのに対して、TAK-085 の用法は 2 g の場合 1 日 1 回、4 g の場合 1 日 2 回である。薬剤を 1 日 3 回以上服用している方が、1 日 2 回又は 1 日 1 回服用に比べて飲み忘れが多いことが報告されており[26]、TAK-085 は EPA-E 製剤と比して、高い服薬コンプライアンスが期待できる。また、高 TG 血症患者の多くは高 LDL-C 血症を合併し、高 LDL-C の是正を目的にスタチンによる介入治療を受けていることが多い。スタチンは 1 日 1 回の用法であり、EPA-E 製剤の通常用量と同等の TG 低下作用を有し 1 日 1 回投与の TAK-085 2 g との併用療法は利便性が高く、良好なアドヒアランス(治療継続)が期待できる。

以上より、TAK-085 は、高い服薬コンプライアンスにより長期にわたって良好な TG コントロールを可能とし、さらに 1 日 1 回投与のスタチンとの併用療法において良好なアドヒア

ランスが期待できることから、利便性が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

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007年版）」[1]では、メタボリックシンドロームなどTG高値を示す脂質異常症患者を管理する方法として、動脈硬化惹起性リポ蛋白を反映するnon-HDL-Cを指標に用いることが推奨されている。また、2010年4月に発表された日本動脈硬化学会の見解では、高TG血症はレムナントやsmall, dense LDLなど動脈硬化の進展に深く関わる異常リポ蛋白を多く有する脂質異常状態であるため、non-HDL-Cの測定と共にリポ蛋白電気泳動を実施することが推奨されている[4]。

第III相検証試験及び長期投与試験において、TAK-085の投与により、non-HDL-Cやレムナントの低下作用、また、リポ蛋白質精密検査からsmall, dense LDLの低下が認められ、高TG血症患者における動脈硬化惹起性リポ蛋白の改善が確認された。

以上より、TAK-085を投与することによりTGの低下のみならず、non-HDL-C及び動脈硬化の進展に深く関わる異常リポ蛋白の改善傾向も認められたことから、TAK-085は高TG血症患者の動脈硬化進展リスクを低減する効果が期待できる。

#### (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

EPAやDHAといったオメガ-3脂肪酸は、TG低下以外の薬理作用として、抗血栓作用、抗炎症作用、抗不整脈作用、動脈硬化薬での粥腫安定化作用及びその他のメタボリックシンドロームに対する作用（TNF $\alpha$ の減少やアディポネクチンの増加）を有している[27]。CHD発症のリスクを有する患者を対象とした複数の外国の大規模臨床試験のメタ解析では、オメガ-3脂肪酸の摂取により全死亡が有意に抑制され、致死的心筋梗塞も24%低下すると報告されている[28]。心筋梗塞既往歴を有する11,324名の患者を対象に実施した大規模二次予防試験であるGISSI-P試験では、TAK-085 1gの介入治療により、全死亡及び突然死の累積発症率が有意に低下し、TAK-085のCHDイベント二次予防の有用性が示されている[24][25]。

このように、外国の大規模臨床試験において、TAK-085の有効成分であるEPAやDHAといったオメガ-3脂肪酸の積極的な摂取によるCHD発症リスク低減が確認されている。日本人は欧米人と比較してオメガ-3脂肪酸の摂取量が多いが、日本人のように多くの魚を摂取している場合でも、魚又はオメガ-3脂肪酸の追加摂取によってCHD発症リスクを更に低下させ得ることが示されている[29]。

以上より、高TG血症状態の是正を目的にTAK-085を日本人の高リスクの脂質異常症患者に投与した場合、CHD発症リスクの低減効果が期待できる。

#### 2.5.6.2 リスクの要約

オメガ-3脂肪酸は、血小板凝集作用を有するTXA<sub>2</sub>の生成を抑制し、また、血小板凝集抑制作用を有するPGI<sub>3</sub>を生成するため、TAK-085を投与した場合、血小板凝集作用が低下し、出血傾向を示す可能性がある。オメガ-3脂肪酸を投与したいくつかの臨床試験では出血時間の延長が認められているものの、これらの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、臨床的に問題となる出血症状ではなかった。しかしながら、TAK-085と抗凝血

薬との相互作用を詳細に検討した臨床試験は実施されていないことから、TAK-085 の企業中核安全性情報では、TAK-085 と抗凝固薬又は抗血小板凝集薬との併用に関して注意が喚起されている。

国内臨床試験では、1,048 名の高 TG 血症患者に TAK-085 が投与されたが、出血に関する臨床上的問題は認められなかった。しかし、出血している患者、出血の可能性のある患者（重度の外傷、手術等）、抗凝固薬又は抗血小板凝集薬を併用している患者では、出血を助長するおそれがあることから、添付文書（案）の「使用上の注意」の「1.慎重投与」及び「3.相互作用」で注意を喚起することとした。これにより、TAK-085 の投与に伴う出血のリスクは最小限に抑えられるものと考えられる。

### 2.5.6.3 総合的なベネフィットとリスク

日本人の高 TG 血症患者を対象にした第 III 相検証試験において、EPA-E 製剤の通常用量 1.8 g/日投与（分 3）と TAK-085 の 2 g/日投与（分 1）及び 4 g/日投与（分 2）の TG 低下作用を比較検討した結果、EPA-E 製剤と同等又はそれ以上の効果が確認され、TAK-085 が既存の類似薬と同等以上の有効性を有することが確認された。また、TAK-085 と併用される可能性が高いスタチン併用の有無にかかわらず、TG 低下作用を有することが確認された。

国内臨床試験では 1,048 名の高 TG 血症患者に TAK-085 が投与され、EPA-E 製剤と同様に高い安全性プロファイルを有し、また、スタチン併用の有無などの因子に影響されないことが確認された。なお、TAK-085 の有効成分であるオメガ-3 脂肪酸は、血小板凝集抑制作用を有し出血傾向を示す可能性があるが、国内臨床試験では臨床問題となる出血事象は認められなかったため、添付文書の「使用上の注意」の「1.慎重投与」及び「3.相互作用」で注意を喚起し、TAK-085 を適切に使用することで、出血事象を回避することができると考えられた。

TAK-085 は、高 TG 血症治療薬として世界 50 ヶ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。

高 TG 血症は、高 LDL-C 血症や高血圧症、糖尿病とならんで 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。

### 2.5.7 参考文献

- [1] 日本動脈硬化学会(編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版). 協和企画; 2007. (添付せず)
- [2] Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
- [3] The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993-2000.
- [4] 日本動脈硬化学会. 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. 2010年4月26日.
- [5] Hokanson JE, Austin MA. 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. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
- [6] Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153(5): 490-9.
- [7] Satoh H, Nishino T, Tomita K, Tsutsui H. Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J* 2006; 70(3): 227-31.
- [8] Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al. Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12(2): 98-106.
- [9] 岩本安彦, 山田信博. メタボリックシンドローム up to date. *日本医師会雑誌* 2007; 136 (特別号1) : S59-61.
- [10] Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13(4): 202-8.
- [11] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24): 2340-6.
- [12] Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 793-9.
- [13] The BIP study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102(1): 21-7.
- [14] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 724-30.
- [15] 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. 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. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 493-8.

- [16] Teramoto T, Kashiwagi A, Mabuchi H. 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) . *Current Therapeutic Reserch* 2005; 66(2): 80-95.
- [17] Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(3): 391-409.
- [18] Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 12-24.
- [19] エパデールカプセル 医薬品インタビューフォーム（2009年8月改訂）。（添付せず）
- [20] 原健次. 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. 幸書房; 1996. 14-9.
- [21] Ishiguro J, Tada T, Ogihara T, Mizota M, Mizuguchi K, Ohzawa N, et al. 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. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1988; 36(6): 2158-67.
- [22] 原健次. 第6章 DHA の代謝. 生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用. 幸書房; 1996. 139-46.
- [23] Yao HT, Chang YW, Lan SJ, Chen CT, Hsu JT, Yeh TK. The inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on human CYP enzymes. *Life Sci* 2006; 79: 2432-40.
- [24] GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55. (Department Of Error: *Lancet* 2001; 357: 642)
- [25] Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. 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. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
- [26] Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20(10): 1512-7.
- [27] 金秀植, 横山光宏. 薬物療法としての多価不飽和脂肪酸. *治療学* 2009; 43(8): 871-4.
- [28] Yzebe D, Lievre M. Fish oils in the care of coronary heart disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 581-92.
- [29] Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, et al. 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. *Circulation* 2006; 113(2): 195-202.