MND-2119

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

持田製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、エパデールカプセル 300、エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900 およびロトリガ®粒状カプセル 2g の、「一般的名称」、「販売名」、「会社名」、「効能又は効果」および「添付文書の作成又は改訂年月」を表 1.7-1 に示し、添付文書を別紙 1～3 に添付した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	イコサペント酸エチル	イコサペント酸エチル	イコサペント酸エチル	オメガ-3 脂肪酸エチル
販売名	エパデール EM カプセル 2g	エパデールカプセル 300	エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900	ロトリガ®粒状カプセル 2g
会社名	持田製薬株式会社	持田製薬株式会社	持田製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
効能又は効果	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	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	高脂血症
添付文書の作成又は改訂年月	－	2016 年 8 月改訂（第 10 版）	2016 年 8 月改訂（第 14 版）	2018 年 7 月改訂（第 7 版）
備考	－	第 III 相試験（MND2119H31 試験）対照薬	第 I 相単回投与試験（MND2119N11 試験）および第 I 相単回・反復投与試験（MND2119N12 試験）対照薬	－

別紙1　エパデールカプセル300 添付文書

※※ 2016年8月改訂(第10版)
※ 2013年10月改訂

日本標準商品分類番号
873399 872189

EPA製剤
※※ 日本薬局方　イコサペント酸エチルカプセル

エパデールカプセル300
EPADEL CAPSULES

承認番号	(02AM)第0642号
薬価収載	1990年5月
販売開始	1990年6月
再審査結果	2009年3月
効能追加	1994年10月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

【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。]

【組成・性状】

販売名	エパデールカプセル300	
成分・含量	1カプセル中　日局　イコサペント酸エチル 300mg	
添加物	トコフェロール	
	カプセル本体	ゼラチン コハク化ゼラチン 濃グリセリン パラオキシ安息香酸エチル パラオキシ安息香酸プロピル
色調・剤形	淡黄色透明・軟カプセル剤	
外形(mm)		
識別コード	M0207(PTP に表示)	

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
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600mg(2カプセル)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900mg(3カプセル)を1日2回又は1回600mg(2カプセル)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900mg(3カプセル)、1日3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) 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

(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。

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	出血傾向をきたすおそれがある。	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。

※ 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)

(1) **重大な副作用**
肝機能障害、黄疸(頻度不明)
AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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。

	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、鼓腸等	
肝臓[注2)]	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ－GTP・LDH・ビリルビンの上昇等の肝機能障害		
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器[注2)]		咳嗽	呼吸困難
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、しびれ	
筋骨格系		関節痛	筋肉痛、四肢痛、筋痙攣(こむら返り等)
その他	CK(CPK)の上昇	顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感、血圧上昇	女性化乳房、耳鳴、発汗、痤瘡

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。

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)。

7. 適用上の注意

(1) 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。

(2) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健常成人男子に本剤1,800mgあるいは2,700mg*を食直後に単回経口投与したところ、投与6時間後に最高血漿中濃度に達し、24時間後にはほぼ前値のレベルに戻った。また、1回600mgあるいは900mgを1日3回、毎食直後に連日4週間経口投与したところ、血漿中濃度はおよそ投与開始1週間後に定常状態に達した。

本剤1回900mgを1日2回(朝・夕)あるいは1回600mgを1日3回(朝・昼・夕)、食直後に8日間反復経口投与したときの薬物動態は類似しており、血漿中濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5～6日目に定常状態に達した[1)]。

*：本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

2. 排泄(参考)

雄ラットに^{14}C標識EPA-Eを経口投与したところ、投与168時間までの尿中への排泄は2.7％、糞中へは16.7％であった。なお、呼気中へ放射活性の44.4％が排泄された[2)]。

【臨床成績】

1. 閉塞性動脈硬化症

二重盲検比較試験を含む臨床試験[3～6)]において、末梢血流障害による潰瘍、安静時疼痛及び冷感を有する閉塞性動脈硬化症に対する有用性は、有用以上55.9％(52/93)、やや有用以上88.2％(82/93)であった。

2. 高脂血症

二重盲検比較試験を含む臨床試験[7～12)]において、高脂血症に対する全般改善度は、改善以上43.8％(163/372)、軽度改善以上68.0％(253/372)であった。

長期投与試験(24～52週間)[8～12)]では、血清総コレステロール(投与前値220mg/dL以上 137例)は3～6％、血清トリグリセリド(投与前値150mg/dL以上 97例)は14～20％それぞれ低下し、その作用は安定したものであった。

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いて、本剤1回900mgを1日2回(朝・夕)あるいは1回600mgを1日3回(朝・昼・夕)、食直後に12週間投与したとき、1日2回投与(230例、血清TGの投与前値256.7mg/dL)及び1日3回投与(224例、血清TGの投与前値249.4mg/dL)の最終評価時の血清TG変化率は、それぞれ-12.62％及び-10.65％であり、事前に設定した非劣性限界値10％を下回ったことから、1日2回投与の1日3回投与に対する有効性(血清TG変化率)の非劣性が確認されている[1)]。

3. 市販後調査：JELIS

既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が250mg/dL以上で、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者(安定している虚血性心疾患合併患者を含む)を、HMG-CoA還元酵素阻害剤(プラバスタチン10mg/日又はシンバスタチン5mg/日)とエパデール1,800mg/日の併用による治療(エパデール群)又はHMG-CoA還元酵素阻害剤のみによる治療(対照群)に無作為に割り付けた。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例(エパデール群：9,326例、対照群：9,319例)において、心血管イベント(突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術)は、

エパデール群で262例(2.8％)、対照群で324例(3.5％)に認められ、ハザード比は0.81(95％信頼区間：0.69-0.95、以下同様)であり、エパデール群で有意に減少した。心血管死(突然心臓死又は致死性心筋梗塞)は、エパデール群で29例(0.3％)、対照群で31例(0.3％)、ハザード比は0.94(0.57-1.56)、総死亡は、エパデール群で286例(3.1％)、対照群で265例(2.8％)、ハザード比は1.09(0.92-1.28)であり、いずれも有意差は認められなかった[13]。

【薬効薬理】

1. 血清脂質低下作用

(1) 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる[7~12,14]。
(2) 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物(ラット、ウサギ)、カゼイン含有飼料誘発あるいはトライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物(ラット、ハムスター)において血中脂質低下作用を示す[15~17]。
(3) ラットに経口投与すると、リポ蛋白中EPA含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される[18,19]。
(4) コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す(ラット)[18]。
(5) トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性亢進などの作用を示す(ラット)[19,20]。

2. 抗血小板作用

(1) 各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する[14]。
(2) 主として血小板膜リン脂質中のEPA含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサンA_2産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる[21]。
(3) コラーゲンによる血小板凝集を抑制する(ウサギ、*ex vivo*)[21]。
(4) ラット、ウサギ及びヒトにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する(*in vitro*)[21]。
(5) ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の不変ないし増加が認められている[22]。

3. 動脈の伸展性保持作用

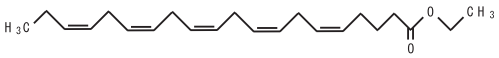
(1) 高コレステロール食飼育ウサギにおける摘出大動脈の伸展性の低下に対して抑制作用を示し、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保つ[23]。
(2) 高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈及び大腿動脈の脈波速度(PWV)の増大を抑制し、そのPWV値は普通食飼育ウサギとほぼ同程度である[24]。
(3) 高コレステロール食飼育ウサギ大動脈の中膜平滑筋細胞密度及びエラスチン含量の低下、並びに平滑筋中の遊離コレステロールの蓄積を抑制し[24]、更に、内膜平滑筋細胞の増殖を抑制する。

4. 各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用

経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死(ラット)[25]を抑制し、動静脈シャントの血栓性閉塞(ラット)[25]、エラジン酸誘発血栓(ウサギ)[26]に対し、血栓形成を抑制する。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽(ラット)[26]の進行を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イコサペント酸エチル(Ethyl Icosapentate)
化学名：Ethyl(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate
構造式：



分子式：$C_{22}H_{34}O_2$
分子量：330.50
性　状：イコサペント酸エチルは無色～微黄色の澄明な液で、僅かに特異なにおいがある。本品はエタノール(99.5)、酢酸(100)、ヘキサンと混和する。本品は水又はエチレングリコールにほとんど溶けない。

※【取扱い上の注意】

開封後は、高温・湿気・光を避けて保存すること。高温・高湿下ではカプセルが軟化することがある。

【包装】

PTP：100カプセル、500カプセル、1,000カプセル、1,050カプセル

※【主要文献】

1) 村﨑かがり 他：Prog. Med. **32**(9), 1941(2012)
2) 石黒淳三 他：薬物動態 **2**(6), 683(1987)
3) 桜井健司 他：脈管学 **28**(9), 597(1988)
4) 桜井健司 他：臨床医薬 **3**(5), 605(1987)
5) 阿部忠昭, 大内　博 他：臨床医薬 **3**(3), 351(1987)
6) 安野憲一, 堀　豪一 他：臨床医薬 **3**(4), 481(1987)
7) 秦　葭哉 他：老年医学 **30**(5), 819(1992)
8) 秦　葭哉 他：老年医学 **30**(5), 799(1992)
9) 高久史麿 他：臨床医薬 **7**(11), 2567(1991)
10) 田村　泰 他：臨床医薬 **7**(8), 1817(1991)
11) 松沢佑次 他：臨床医薬 **7**(8), 1801(1991)
12) 都島基夫 他：臨床医薬 **7**(8), 1783(1991)
13) Yokoyama, M. et al.：Lancet **369**(9567), 1090(2007)
14) 五島雄一郎 他：臨床医薬 **8**(6), 1293(1992)
15) Mizuguchi, K. et al.：Jpn. J. Pharmacol. **59**, 307(1992)
16) 水口　清 他：動脈硬化 **18**(5), 471(1990)
17) 矢野　崇 他：動脈硬化 **18**(5), 535(1990)
18) Mizuguchi, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. **231**, 121(1993)
19) Mizuguchi, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. **235**, 221(1993)
20) 水口　清 他：動脈硬化 **18**(5), 536(1990)
21) Sato, M. et al.：Biol. Pharm. Bull. **16**(4), 362(1993)
22) Hamazaki, T. et al.：Prostaglandins **23**(4), 557(1982)
23) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 **91**(4), 255(1988)
24) Sato, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. **22**, 1(1993)
25) Yamaguchi, K. et al.：Prostaglandins Leukotrienes Med. **28**, 35(1987)
26) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 **91**(2), 81(1988)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

N20D

製造販売元
持田製薬株式会社
MOCHIDA
東京都新宿区四谷1丁目7番地

別紙２　エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900 添付文書

※※ 2016年8月改訂(第14版)
※ 2015年6月改訂

日本標準商品分類番号
873399 872189

EPA製剤

※※ 日本薬局方　イコサペント酸エチルカプセル

エパデールS300
エパデールS600
エパデールS900
EPADEL S

	300mg	600mg	900mg
承認番号	21000AMZ00809000	21000AMZ00810000	21600AMZ00409000
薬価収載	1998年12月	1998年12月	2004年6月
販売開始	1999年1月	1999年1月	2004年7月
再審査結果	2009年3月	2009年3月	2009年3月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

【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。]

【組成・性状】

販売名	エパデールS300		エパデールS600	エパデールS900
成分・含量	1包中　日局 イコサペント酸 エチル 300mg		1包中　日局 イコサペント酸 エチル 600mg	1包中　日局 イコサペント酸 エチル 900mg
添加物	トコフェロール			
	カプセル本体	ゼラチン D-ソルビトール 濃グリセリン パラオキシ安息香酸エチル パラオキシ安息香酸プロピル		
色調・剤形	微黄色透明・軟カプセル剤			
外形	直径約4mmの球形			
識別コード (分包に表示)	MO209		MO20A	MO20D

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
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600mg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900mgを1日2回又は1回600mg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900mg、1日3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) 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

(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。

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	出血傾向をきたすおそれがある。	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。

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)

(1) **重大な副作用**

肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

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。

	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、鼓腸等	
肝臓[注2)]	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ－GTP・LDH・ビリルビンの上昇等の肝機能障害		
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器[注2)]		咳嗽	呼吸困難
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、しびれ	
筋骨格系		関節痛	筋肉痛、四肢痛、筋痙攣(こむら返り等)
その他	CK(CPK)の上昇	顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感、血圧上昇	女性化乳房、耳鳴、発汗、痤瘡

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。

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)。

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。

【薬物動態】

1. **血漿中濃度**

健常成人男子に本剤2,700mg*を食直後に単回経口投与したところ、投与約6時間後に最高血漿中濃度に達した。

エパデールカプセル300を1回600mgあるいは900mg、1日3回、毎食直後に連日4週間経口投与したところ、血漿中濃度はおよそ投与開始1週間後に定常状態に達した。

エパデールカプセル300を1回900mg、1日2回(朝・夕)あるいは1回600mg、1日3回(朝・昼・夕)、食直後に8日間反復経口投与したときの薬物動態は類似しており、血漿中濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、いずれの群においても投与5～6日目に定常状態に達した[1)]。

＊：本剤の承認された1回用量は、900mgまでである。

2. **排泄(参考)**

雄ラットに^{14}C標識EPA-Eを経口投与したところ、投与168時間までの尿中への排泄は2.7%、糞中へは16.7%であった。なお、呼気中へ放射活性の44.4%が排泄された[2)]。

【臨床成績】

●**エパデールS300・600データ**

高脂血症を対象とした臨床試験における全般改善度は、中等度改善以上47.5%(19/40)であった[3,4)]。

●**エパデールカプセル300データ(参考)**

1. **閉塞性動脈硬化症**

二重盲検比較試験を含む臨床試験[5～8)]において、末梢血流障害による潰瘍、安静時疼痛及び冷感を有する閉塞性動脈硬化症に対する有用性は、有用以上55.9%(52/93)、やや有用以上88.2%(82/93)であった。

2. **高脂血症**

二重盲検比較試験を含む臨床試験[9～14)]において、高脂血症に対する全般改善度は、改善以上43.8%(163/372)、軽度改善以上68.0%(253/372)であった。

長期投与試験(24～52週間)[10～14)]では、血清総コレステロール(投与前値220mg/dL以上 137例)は3～6%、血清トリグリセリド(投与前値150mg/dL以上 97例)は14～20%それぞれ低下し、その作用は安定したものであった。

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いて、エパデールカプセル300を1回900mg、1日2回(朝・夕)あるいは1回600mg、1日3回(朝・昼・夕)、食直後に12週間投与したとき、1日2回投与(230例、血清TGの投与前値256.7mg/dL)及び1日3回投与(224例、血清TGの投与前値249.4mg/dL)の最終評価時の血清TG変化率は、それぞれ-

12.62％及び-10.65％であり、事前に設定した非劣性限界値10％を下回ったことから、1日2回投与の1日3回投与に対する有効性(血清TG変化率)の非劣性が確認されている[1)]。

3. **市販後調査：JELIS**

既に食事指導を行い、血清総コレステロール値が250mg/dL以上で、HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が必要とされる高脂血症患者(安定している虚血性心疾患合併患者を含む)を、HMG-CoA還元酵素阻害剤(プラバスタチン10mg/日又はシンバスタチン5mg/日)とエパデール1,800mg/日の併用による治療(エパデール群)又はHMG-CoA還元酵素阻害剤のみによる治療(対照群)に無作為に割り付けた。非盲検下で平均4.6年追跡した有効性評価対象18,645例(エパデール群：9,326例、対照群：9,319例)において、心血管イベント(突然心臓死、致死性及び非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心血管再建術)は、エパデール群で262例(2.8％)、対照群で324例(3.5％)に認められ、ハザード比は0.81(95％信頼区間：0.69-0.95、以下同様)であり、エパデール群で有意に減少した。心血管死(突然心臓死又は致死性心筋梗塞)は、エパデール群で29例(0.3％)、対照群で31例(0.3％)、ハザード比は0.94(0.57-1.56)、総死亡は、エパデール群で286例(3.1％)、対照群で265例(2.8％)、ハザード比は1.09(0.92-1.28)であり、いずれも有意差は認められなかった[15)]。

【薬効薬理】

1. **血清脂質低下作用**

(1) 高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させる[9)~14),16)]。

(2) 高コレステロール飼料飼育誘発高脂血症動物(ラット、ウサギ)、カゼイン含有飼料誘発あるいはトライトン誘発高脂血症ラット、更には、普通食飼育動物(ラット、ハムスター)において血中脂質低下作用を示す[17)~19)]。

(3) ラットに経口投与すると、リポ蛋白中EPA含量が増加し、また、リポ蛋白の血中からの消失が促進される[20),21)]。

(4) コレステロールの腸管からの吸収抑制、肝での生合成活性抑制、胆汁中への異化排泄促進などの作用を示す(ラット)[20)]。

(5) トリグリセリドの腸管からの吸収抑制や肝での生合成活性抑制及び肝からの分泌抑制、更には、血漿リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性亢進などの作用を示す(ラット)[21),22)]。

2. **抗血小板作用**

(1) 各種血栓性、動脈硬化性疾患患者において、種々の凝集惹起剤による血小板凝集を抑制し、血小板粘着能も同様に抑制する[16)]。

(2) 主として血小板膜リン脂質中のEPA含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりトロンボキサンA_2産生を抑制し、血小板凝集を抑制すると考えられる[23)]。

(3) コラーゲンによる血小板凝集を抑制する(ウサギ、*ex vivo*)[23)]。

(4) ラット、ウサギ及びヒトにおいて、コラーゲン、ADP、アラキドン酸による血小板凝集を抑制する(*in vitro*)[23)]。

(5) ラット胸部大動脈血管壁でのプロスタサイクリン様物質産生の不変ないし増加が認められている[24)]。

3. **動脈の伸展性保持作用**

(1) 高コレステロール食飼育ウサギにおける摘出大動脈の伸展性の低下に対して抑制作用を示し、普通食飼育ウサギの大動脈と同等の伸展性を保つ[25)]。

(2) 高コレステロール食飼育ウサギの胸部大動脈及び大腿動脈の脈波速度(PWV)の増大を抑制し、そのPWV値は普通食飼育ウサギとほぼ同程度である[26)]。

(3) 高コレステロール食飼育ウサギ大動脈の中膜平滑筋細胞密度及びエラスチン含量の低下、並びに平滑筋中の遊離コレステロールの蓄積を抑制し[26)]、更に、内膜平滑筋細胞の増殖を抑制する。

4. **各種動脈閉塞性病態モデルに及ぼす作用**

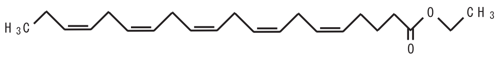
経口投与により、アラキドン酸静注による血栓形成に基づく突然死(ラット)[27)]を抑制し、動静脈シャントの血栓性閉塞(ラット)[27)]、エラジン酸誘発血栓(ウサギ)[28)]に対し、血栓形成を抑制する。また、ラウリン酸誘発末梢壊疽(ラット)[28)]の進行を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イコサペント酸エチル(Ethyl Icosapentate)

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

構造式：



分子式：$C_{22}H_{34}O_2$

分子量：330.50

性　状：イコサペント酸エチルは無色～微黄色の澄明な液で、僅かに特異なにおいがある。本品はエタノール(99.5)、酢酸(100)、ヘキサンと混和する。本品は水又はエチレングリコールにほとんど溶けない。

※【包装】

300mg：84包、420包

600mg：84包、420包

900mg：56包、84包、420包

【主要文献】

1) 村﨑かがり 他：Prog. Med. **32**(9), 1941(2012)
2) 石黒淳三 他：薬物動態 **2**(6), 683(1987)
3) 秦　葭哉 他：臨床と研究 **75**(10), 2263(1998)
4) 齋藤　康 他：薬理と治療 **26**(12), 2047(1998)
5) 桜井健司 他：脈管学 **28**(9), 597(1988)
6) 桜井健司 他：臨床医薬 **3**(5), 605(1987)
7) 阿部忠昭, 大内　博 他：臨床医薬 **3**(3), 351(1987)
8) 安野憲一, 堀　豪一 他：臨床医薬 **3**(4), 481(1987)
9) 秦　葭哉 他：老年医学 **30**(5), 819(1992)
10) 秦　葭哉 他：老年医学 **30**(5), 799(1992)
11) 高久史麿 他：臨床医薬 **7**(11), 2567(1991)
12) 田村　泰 他：臨床医薬 **7**(8), 1817(1991)
13) 松沢佑次 他：臨床医薬 **7**(8), 1801(1991)
14) 都島基夫 他：臨床医薬 **7**(8), 1783(1991)
15) Yokoyama, M. et al.：Lancet **369**(9567), 1090(2007)
16) 五島雄一郎 他：臨床医薬 **8**(6), 1293(1992)
17) Mizuguchi, K. et al.：Jpn. J. Pharmacol. **59**, 307(1992)
18) 水口　清 他：動脈硬化 **18**(5), 471(1990)
19) 矢野　崇 他：動脈硬化 **18**(5), 535(1990)
20) Mizuguchi, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. **231**, 121(1993)
21) Mizuguchi, K. et al.：Eur. J. Pharmacol. **235**, 221(1993)
22) 水口　清 他：動脈硬化 **18**(5), 536(1990)
23) Sato, M. et al.：Biol. Pharm. Bull. **16**(4), 362(1993)
24) Hamazaki, T. et al.：Prostaglandins **23**(4), 557(1982)
25) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 **91**(4), 255(1988)
26) Sato, M. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. **22**, 1(1993)
27) Yamaguchi, K. et al.：Prostaglandins Leukotrienes Med. **28**, 35(1987)
28) 溝田雅洋 他：日本薬理学雑誌 **91**(2), 81(1988)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906　 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

N20S

製造販売元
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

別紙 3　ロトリガ®粒状カプセル 2g 添付文書

＊＊2018年７月改訂（第７版）
＊2018年６月改訂

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。）

EPA・DHA製剤

ロトリガ® 粒状カプセル2g

「タケダ」

LOTRIGA® 2g.

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル

日本標準商品分類番号　872189

承認番号	薬価収載	販売開始
22400AMX01385	2012年11月	2013年１月

【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４㎜の球形
識別コード	△ 2001

有効成分中に*d-α*-トコフェロール、ダイズ油を含有
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)重大な副作用
AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2)その他の副作用

	１～５％未満	１％未満	頻度不明
1) **過敏症** 注1)		**発疹、薬疹、瘙痒**	
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直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。

		AUC0-24[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。

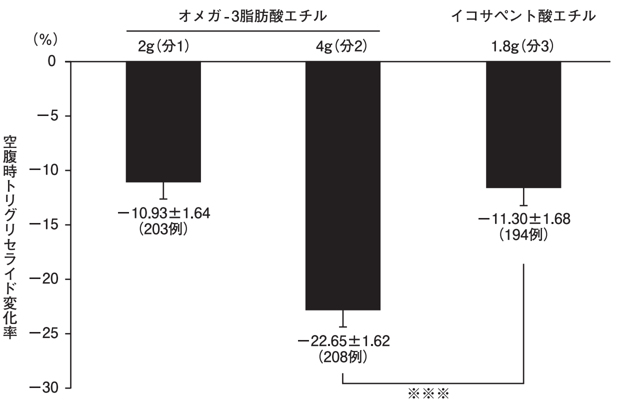
【臨床成績】

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】

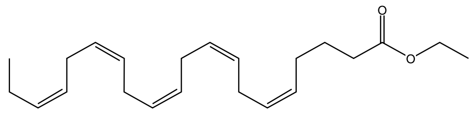
一般名：オメガ-3 脂肪酸エチル※

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：



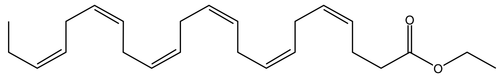
化学名：ethyl(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate

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】

2 g：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】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1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)

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

000-K　D7