

再審査報告書

令和4年4月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロトリガ粒状カプセル 2g
有 効 成 分 名	オメガ-3 脂肪酸エチル
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高脂血症
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成24年9月28日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ロトリガ粒状カプセル2g（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表1及び表2に示す特定使用成績調査が実施された。

表1 特定使用成績調査Ⅰの概要

特定使用成績調査（長期使用）	
目的	日常診療の使用実態下での高脂血症患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
重点調査事項	本剤投与開始後に発現した出血に関連する事象 ^{*1}
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された高脂血症患者。ただし、以下の除外基準に該当する患者は対象としない。 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、嚙血、硝子体出血等） ② 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
実施期間	平成25年5月～平成29年5月
目標症例数	3,000例
観察期間	本剤の投与開始日から12カ月間
実施施設数	524施設
収集症例数	2,854例
安全性解析対象症例数	2,786例
有効性解析対象症例数	2,786例
備考	^{*1} 出血に関連する事象は、MedDRA標準クエリ（SMQ）「出血」（狭域）に該当する事象を集計した。

表2 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（OCEAN3）	
目的	日常診療下でのHMG-CoA還元酵素阻害薬（以下、「スタチン」）投与中で心血管系イベント ^{*1} の発現リスクの高い高脂血症患者を対象に本剤の長期使用時の心血管系イベント発現状況を明らかにする。また、本調査の中で本剤非投与患者の情報も収集し、参考までに本剤投与患者と本剤非投与患者の心血管系イベントの発現状況を比較検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された高脂血症患者。ただし、選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とした。このうち本剤を新規に投与する患者を本剤投与患者、それ以外の患者を本剤非投与患者として登録した。 <主な選択基準> ・スタチン投与中の外来患者 ・男性50歳以上、女性60歳以上の患者 ・リスク因子（高血圧症、2型糖尿病、慢性腎臓病、心筋梗塞又は狭心症の既往歴、脳梗塞の既往歴、末梢動脈疾患）を2つ以上有している患者 <主な除外基準> ・観察期間1カ月以内に冠動脈疾患を発症した患者 ・観察期間1カ月以内に脳血管障害を発症した患者 ・観察期間1カ月以内に心臓手術又は血行再建術（冠動脈インターベンション、末梢動脈インターベンションを含む）を受けた患者
実施期間	平成26年10月～令和元年12月
目標症例数	本剤投与患者：7,000例 本剤非投与患者：7,000例

観察期間	本剤の投与開始日から 36 カ月間
実施施設数	1,020 施設
収集症例数	本剤投与登録症例 : 6,638 例 ^{※2} 本剤非投与登録症例 : 7,826 例
有効性解析対象症例数	本剤投与登録症例 : 6,580 例 ^{※2} 本剤非投与登録症例 : 7,784 例
備考	<p>^{※1} 主要心血管イベント 心血管系死亡 [突然死、致死的心筋梗塞、致死的心不全、致死の脳卒中 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)、その他の心血管系死亡] 非致死的心筋梗塞 非致死の脳卒中 (脳梗塞、脳出血、くも膜下出血) 入院[*]を要する狭心症 冠血行再建術 (経皮的冠動脈形成術 (PCI) 及び冠動脈バイパス術 (CABG)) を要する狭心症 入院を要する心不全 入院を要する一過性脳虚血発作 入院[*]を要する末梢動脈疾患 手術又は末梢動脈インターベンションを要する末梢動脈疾患 [*]経皮的冠血行再建術が日帰りで実施された場合を含む。</p> <p>^{※2} できるだけ多くの症例を集積することを目標として 7,000 例と設定したが、5,600 例を対象とし、有意水準を 5% (両側) とした場合のログランク検定において検出力 80% が確保されることから、調査予定症例数の 20% が脱落したとしても一定の評価が可能と考えた。</p>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 2,786 例のうち、55 例に 62 件の副作用が認められ、主な副作用 (基本語別で 2 件以上) は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 2.0% (55/2,786 例) で、承認時までの臨床試験 (国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験 2 試験) における副作用発現割合 (9.6% (91/948 例)) より高くなかった。

表 3 特定使用成績調査 I における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
代謝および栄養障害	4 (0.1)
高尿酸血症	2 (0.1)
胃腸障害	30 (1.1)
腹部不快感	2 (0.1)
上腹部痛	3 (0.1)
便秘	3 (0.1)
下痢	9 (0.3)
消化不良	2 (0.1)
悪心	8 (0.3)
肝胆道系障害	4 (0.1)
肝機能異常	4 (0.1)

皮膚および皮下組織障害	10	(0.4)
皮下出血	2	(0.1)
そう痒症	3	(0.1)
蕁麻疹	2	(0.1)
臨床検査	2	(0.1)
低比重リポ蛋白増加	2	(0.1)

MedDRA/J version 20.0

4.1.2 重点調査事項

出血に関連する副作用の発現割合は0.1% (4/2,786例)で、発現事象は皮下出血2例、血便排泄1例及び硬膜下血腫1例であった。このうち硬膜下血腫の1例は重篤であったが、併用していた他の抗血小板剤の影響も考えられるもので、転帰は回復であった。他の3例に関しても他要因の影響が考えられ、本剤との関連が強く示唆される症例は認められなかった。以上のことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は33例37件、予測できない重篤な副作用は189例221件、予測できない非重篤な副作用は995例1,201件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数15件以上収集された副作用は表4のとおりであった。情報不足のために本剤との因果関係を判断することが困難な症例が多く、いずれの副作用に関しても、本剤との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,159	1,422	189	221	995	1,201
代謝および栄養障害	37	40	7	7	31	33
食欲減退	15	15	0	0	15	15
胃腸障害	188	200	11	12	177	188
腹部不快感	49	49	0	0	49	49
異常便	16	16	0	0	16	16
呼気臭	15	15	0	0	15	15
皮膚および皮下組織障害	112	118	2	2	110	116
皮膚臭異常	19	20	0	0	19	20
皮下出血	18	18	0	0	18	18
筋骨格系および結合組織障害	94	105	19	20	76	85
筋肉痛	23	23	0	0	23	23
腎および尿路障害	66	69	4	5	63	64
尿臭異常	24	24	0	0	24	24
一般・全身障害および投与部位の状態	186	196	20	20	166	176
状態悪化	16	16	3	3	13	13
異常感	36	36	0	0	36	36
倦怠感	28	28	0	0	28	28

臨床検査	252	270	23	25	233	245
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	45	45	5	5	40	40
血中トリグリセリド増加	68	68	9	9	59	59
体重減少	15	15	0	0	15	15
体重増加	19	19	0	0	19	19

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象症例のうち、トリグリセライド（以下、「TG」）（空腹時）の測定値が得られている症例における推移は表 5 のとおりであり、本剤投与 3 カ月後で低下が確認され、その後も投与 12 カ月後まで継続して低下が認められた。

表 5 TG の推移（空腹時）

		本剤投与 開始時	投与 3 カ月後	投与 6 カ月後	投与 9 カ月後	投与 12 カ月後	最終評価 時点
測定値 (mg/dL)	症例数	1,245	811	690	598	768	1,252
	平均値	237.0	179.2	176.6	164.2	162.3	166.5
	標準偏差	167.2	108.1	143.1	106.6	104.1	107.2
変化率 (%)	症例数	—	687	597	525	678	1,018
	平均値	—	-12.75	-14.25	-17.67	-23.36	-20.54
	標準偏差	—	43.77	49.37	46.64	34.83	40.26

変化率=(各観察時点の測定値-本剤投与開始時の測定値)/本剤投与開始時の測定値×100

有効性解析対象症例のうち、本剤の初回投与量が 2 g 又は 4 g であった症例における本剤投与開始時の TG（空腹時）の平均値±標準偏差（例数）は 234.7±153.2 mg/dL（1,112 例）及び 258.4±257.2 mg/dL（131 例）、最終評価時点の TG（空腹時）の平均値±標準偏差（例数）は 166.9±108.5 mg/dL（1,126 例）及び 163.9±95.1 mg/dL（125 例）であり、変化率±標準偏差（例数）はそれぞれ -19.98±41.0%（912 例）及び -25.1±32.6%（105 例）であった。TG が高値の患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験で、本剤 2 g 又は 4 g を 52 週間投与時の患者における投与前 TG の平均値±標準偏差（例数）はそれぞれ 254.7±97.8 mg/dL（164 例）及び 270.0±101.2 mg/dL（169 例）、投与 52 週後（又は最終評価時点）の変化率±標準偏差（例数）はそれぞれ -13.94±30.3%（164 例）及び -25.52±28.1%（168 例）であったことから、本調査結果は承認時までの臨床試験の結果と大きな違いはなく、本剤の有効性に問題はないと判断した。

低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）（Friedewald 式）の平均値±標準偏差（例数）について、本剤投与開始時は 115.2±38.42 mg/dL（590 例）、最終評価時は 113.3±33.36 mg/dL（701 例）とほぼ同じ値で推移し、本剤投与開始時からの最終評価時の変化率±標準偏差（例数）は 7.73±82.5%（469 例）であった。

5.2. 特定使用成績調査 II

本剤非投与登録症例については、年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別、重

要なリスク因子（心筋梗塞、狭心症又は脳梗塞の既往歴の有無）、空腹時 TG（200 mg/dL 未満、200 mg/dL 以上）により本剤投与登録症例とのマッチングを行った。有効性解析対象症例における本剤投与登録症例及び本剤非投与登録症例の心血管系イベントの初回発現までの経時推移（Kaplan-Meier 法）は表 6 のとおりであり、両者に明確な違いは確認されず、本剤投与登録症例における観察開始 36 カ月後の心血管系イベントの累積発現率が本剤非投与登録症例の累積発現率を上回る傾向は示されなかった。なお、本調査における心血管系イベントの発現率は、本調査の計画時に想定した観察開始 3 年後の心血管イベント発現率（本剤投与患者 4.8%、本剤非投与患者 6.0%）よりも低く、その理由は明らかではないが、本調査の対象症例に投与されていたスタチンの種類から、現在の通常診療においては本調査の計画時の想定より強力な脂質コントロールが施行されていたことが影響した可能性があると考えられる。

表 6 心血管系イベントの初回発現までの経時推移（Kaplan-Meier 法）

有効性評価対象症例のうち本剤投与登録症例

		観察日数						
		観察開始時	観察開始 6ヵ月後	観察開始 12ヵ月後	観察開始 18ヵ月後	観察開始 24ヵ月後	観察開始 30ヵ月後	観察開始 36ヵ月後
		0	180	360	540	720	900	1080
累積発現率		0.0%	0.5%	1.1%	1.4%	1.9%	2.2%	2.5%
95%信頼区間	下限値	0.000%	0.364%	0.915%	1.170%	1.582%	1.843%	2.114%
	上限値	0.000%	0.718%	1.444%	1.764%	2.269%	2.584%	2.908%
時点別	イベント例	0	33	73	90	116	132	148
	打ち切り例	0	221	415	829	961	1104	1295
リスク集団の症例数		6580	6326	6094	5661	5504	5345	5138

有効性評価対象症例のうち本剤非投与登録症例

		観察日数						
		観察開始時	観察開始 6ヵ月後	観察開始 12ヵ月後	観察開始 18ヵ月後	観察開始 24ヵ月後	観察開始 30ヵ月後	観察開始 36ヵ月後
		0	180	360	540	720	900	1080
累積発現率		0.0%	0.6%	1.2%	1.6%	1.9%	2.4%	2.7%
95%信頼区間	下限値	0.000%	0.415%	0.989%	1.303%	1.655%	2.045%	2.378%
	上限値	0.000%	0.753%	1.485%	1.867%	2.287%	2.747%	3.134%
時点別	イベント例	0	43	92	117	144	173	197
	打ち切り例	0	180	358	701	874	1011	1400
リスク集団の症例数		7784	7561	7335	6966	6767	6600	6193

本剤投与登録症例及び本剤非投与登録症例における TG の変化は表 7 及び表 8 のとおりであり、スタチン投与中の高脂血症患者においても、本剤の投与後に長期間継続的に TG が低下することが確認された。また、本剤投与登録症例における LDL-C は、観察開始前から 6 カ月後にわずかに低下し、その後上昇することなく観察開始 36 カ月後まで維持した（表 7）。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相長期投与試験）において、LDL-C の増加傾向が示唆されていたが、本調査では 3 年間の観察期間において LDL-C の上昇は認められなかった。なお、本剤非投与登録症例においても本剤投与登録症例と同様の推移を示した（表 8）。

表 7 本剤投与登録症例における TG 及び LDL-C の変化量の推移

		投与 6 カ月後	投与 12 カ月後	投与 18 カ月後	投与 24 カ月後	投与 30 カ月後	投与 36 カ月後	最終評価 時点
TG (mg/dL)	症例数	5,438	5,170	4,234	4,228	3,960	4,178	6,070
	平均値	-58.32	-63.04	-62.03	-63.82	-68.41	-70.75	-69.40
	標準偏差	133.08	127.41	135.52	135.52	140.52	134.37	140.14
LDL-C (Friedewald 式) (mg/dL)	症例数	1,764	1,695	1,090	1,066	965	1,126	2,144
	平均値	-1.7	-2.5	-1.9	-2.5	-2.5	-4.1	-3.3
	標準偏差	26.9	27.7	29.0	29.2	31.4	32.7	32.1

表 8 本剤非投与登録症例における TG 及び LDL-C の変化量の推移

		投与 6 カ月後	投与 12 カ月後	投与 18 カ月後	投与 24 カ月後	投与 30 カ月後	投与 36 カ月後	最終評価 時点
TG (mg/dL)	症例数	6,207	6,119	5,141	5,076	4,797	4,884	7,029
	平均値	-21.28	-23.92	-29.51	-29.56	-31.34	-34.35	-33.18
	標準偏差	94.50	96.39	99.34	102.79	110.46	101.26	107.99
LDL-C (Friedewald 式) (mg/dL)	症例数	1,995	2,037	1,344	1,320	1,226	1,346	2,469
	平均値	-0.6	-1.3	-0.9	-2.5	-0.9	-2.2	-2.2
	標準偏差	25.5	25.1	28.3	28.8	30.5	29.9	30.3

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 4 件であった（表 9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）のウェブサイトにて、オメガ-3 脂肪酸エチルを含有する医薬品に対する製品情報の更新等の勧告が公表されたとの報告（平成 29 年 12 月）
研究報告	① ビタミン E とセレンウムの服用と前立腺がんの予防効果を検討することを目的とした大規模臨床試験（SELECT）の被験者のうち、前立腺がんと新規に診断された男性を対象としたケースコホート研究で、オメガ-3 多価不飽和脂肪酸の血中濃度が高い男性は前立腺がんの発症リスクが上昇することが示唆されたとの報告（平成 25 年 8 月） ② 米国在住の女性を対象に行われた観察研究で、オメガ-3 多価不飽和脂肪酸の多量摂取が子宮内膜癌のリスク上昇に関連することが示唆されたとの報告（平成 26 年 3 月） ③ 集中治療室での人工呼吸器装着重症成人患者を対象にした研究で、オメガ-3 脂肪酸を含有する免疫調整栄養剤の経腸投与は、標準的高タンパク経腸栄養剤の経腸投与より死亡リスクを高めることが示唆されたとの報告（平成 26 年 8 月） ④ 雄性マウスを用いた研究で、オメガ-3 脂肪酸と肺腫瘍、生存期間短縮、腹腔内出血及び精巣腫脹のリスク増加との関連が示唆されたとの報告（平成 26 年 10 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上