

医薬品インタビューフォーム


日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

EPA・DHA 製剤

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g 「トローワ」

OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS GRANULAR CAPSULES 2g “TOWA”

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1包中 オメガ-3 脂肪酸エチル 2g 含有
一般名	和名：オメガ-3 脂肪酸エチル 洋名：該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年7月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	16
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	16
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	16
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	17
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	17
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	17
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	18
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	18
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	19
		11. 適用上の注意	19
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	19
1. 物理化学的性質	4		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	20
		2. 毒性試験	20
IV. 製剤に関する項目	5		
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	21
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 有効期間	21
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 同一成分・同効薬	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	7. 国際誕生年月日	21
9. 溶出性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	21
10. 容器・包装	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	21
11. 別途提供される資材類	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
12. その他	8	11. 再審査期間	21
		12. 投薬期間制限に関する情報	21
V. 治療に関する項目	9	13. 各種コード	21
1. 効能又は効果	9	14. 保険給付上の注意	21
2. 効能又は効果に関連する注意	9		
3. 用法及び用量	9	XI. 文献	22
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 引用文献	22
5. 臨床成績	9	2. その他の参考文献	22
VI. 薬効薬理に関する項目	11	XII. 参考資料	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	1. 主な外国での発売状況	22
2. 薬理作用	11	2. 海外における臨床支援情報	22
VII. 薬物動態に関する項目	12	XIII. 備考	23
1. 血中濃度の推移	12	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	23
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の関連資料	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15		
4. 吸収	15		
5. 分布	15		
6. 代謝	16		
7. 排泄	16		
8. トランスポーターに関する情報	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセルは EPA・DHA 製剤であり、本邦では 2013 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2022 年 2 月に承認を取得、2022 年 7 月に発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、オメガ-3 脂肪酸エチルを有効成分とする EPA・DHA 製剤であり「高脂血症」の効能又は効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 重大な副作用として肝機能障害、黄疸が報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・シームレスカプセル技術を採用した小型の球状カプセル（直径約 4mm）
(IV. 1. (2)製剤の外観及び性状の項参照)
- ・分包に服用時の注意点「食直後に服用」、「食後すぐにかまわずにのんでください。」、「袋を立てて、開封してください。」を表示
- ・個装箱の天面裏側に服薬指導のポイントを記載

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g 「トーワ」

(2) 洋 名

OMEGA-3-ACID ETHYL ESTERS GRANULAR CAPSULES 2g “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

オメガ-3 脂肪酸エチル^{注)}

注) 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。

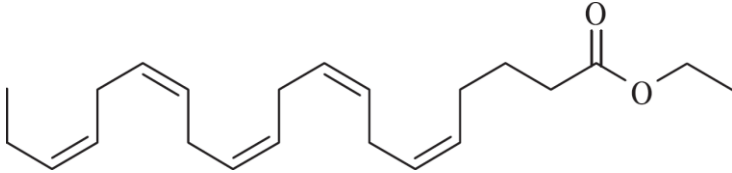
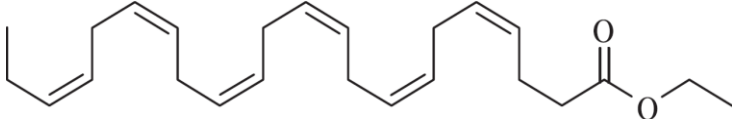
(2) 洋 名（命名法）

該当しない

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

主成分名	構造式
イコサペント酸エチル	
ドコサヘキサエン酸エチル	

4. 分子式及び分子量

主成分名	分子式	分子量
イコサペント酸エチル	$C_{22}H_{34}O_2$	330.50
ドコサヘキサエン酸エチル	$C_{24}H_{36}O_2$	356.54

5. 化学名（命名法）又は本質

主成分名	化学名
イコサペント酸エチル	ethyl(5 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoate (IUPAC)
ドコサヘキサエン酸エチル	ethyl(4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i> ,16 <i>Z</i> ,19 <i>Z</i>)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の液である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5)、テトラヒドロフラン、ヘプタン及びイソオクタンと混和する。水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ガスクロマトグラフィー

定量法

ガスクロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状	無色～淡黄色透明の軟カプセル剤
形状	直径約 4mm の球形

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

有効成分	1 包中 オメガ-3 脂肪酸エチル 2g
添加剤	<i>d</i> - α -トコフェロール、大豆レシチン カプセル本体：ゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

包装形態：アルミ分包包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目		開始時	6 箇月
性状		淡黄色透明の軟カプセル剤	同左
確認試験		適合	同左
酸価		規格内	同左
純度試験		規格内	同左
製剤均一性		適合	同左
崩壊時間		3分0秒～3分48秒	3分30秒～4分40秒
含量	①EPA-E の量(mg/包)	919～928	918～940
	②DHA-E の量(mg/包)	760～771	758～777
	①+②の合計(mg/包)	1679～1699	1676～1717
	オメガ-3 脂肪酸エチル類総量(%)	92～93	92～94

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性²⁾

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

湿度①：25℃、31%RH、遮光、ガラス瓶（開栓）

湿度②：25℃、75%RH、遮光、ガラス瓶（開栓）

試験項目		開始時	温度	光
			3 箇月	120 万 lx・hr
外観		淡黄色透明の軟カプセル剤	変化なし	変化なし
含量	①EPA-E の量(mg/包)	規格内	変化なし	変化なし
	規格：860～990mg	943mg	936mg	937mg
	②DHA-E の量(mg/包)	規格内	変化なし	変化なし
	規格：694～806mg	802mg	789mg	791mg
	①+②の合計(mg/包)	規格内	変化なし	変化なし
	規格：1600～1760mg	1745mg	1725mg	1728mg
	オメガ-3 脂肪酸エチル類総量(%)	規格内	変化なし	変化なし
規格：90%以上	96%	94%	95%	
崩壊性		規格内	変化なし	変化なし
純度試験		規格内	変化なし	変化なし

試験項目		湿度① (25°C、31%RH)		湿度② (25°C、75%RH)	
		開始時	6 箇月	開始時	3 箇月
外観		淡黄色透明の軟カプセル剤	変化なし	淡黄色透明の軟カプセル剤	変化なし*1*2
含量	①EPA-E の量(mg/包)	規格内	変化なし	規格内	変化なし
	規格：860～990mg	925mg	933mg	943mg	922mg
	②DHA-E の量(mg/包)	規格内	変化なし	規格内	変化なし
	規格：694～806mg	769mg	783mg	802mg	786mg
	①+②の合計(mg/包)	規格内	変化なし	規格内	変化なし
	規格：1600～1760mg	1694mg	1716mg	1745mg	1708mg
オメガ-3 脂肪酸エチル類総量(%)		規格内	変化なし	規格内	変化なし
規格：90%以上		91%	93%	96%	93%
崩壊性		規格内	変化なし	規格内	変化なし
純度試験		規格内	変化なし	規格内	変化あり*3 (規格外)

*1：カプセルの軟化については別ロットで試験を実施

*2：淡黄色透明の軟カプセル剤（開始時）→カプセルの軟化を認めた（規格内：1 箇月、3 箇月）

*3：過酸化物質 規格内（開始時）→増加（規格外：1 箇月、3 箇月）

オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「トーワ」を 25°C、相対湿度 31%以下、遮光の条件下で保存した場合、含量などにほとんど変化は認められなかったが、25°C、相対湿度 75%、遮光の条件下で保存した場合、1 箇月以降は酸化し、含量が低下する傾向が認められたので、アルミスティックで保存すること。

注「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	規格値外の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N)未満の場合	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

該当しない

(2) 生物学的同等性試験

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
分包包装	56包、280包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
分包包装	分包：ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
高脂血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人にはオメガ-3 脂肪酸エチルとして 1 回 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験

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 $269.0 \pm 77.5 \text{mg/dL}$ 、4g/日投与群で $277.5 \pm 97.3 \text{mg/dL}$ 、イコサペント酸エチル 1.8g/日投与群で $271.8 \pm 91.5 \text{mg/dL}$ 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 $-11.35\% (-15.94 \sim -6.76)$ [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 $0.37\% (-4.25 \sim 4.98)$ [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)。³⁾

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	—	-4.2±10.1	—	-5.9±11.9	—	-5.7±11.2

平均値±標準偏差、ただし投与前値は-4週、-2週及び0週の平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、オメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群で 4.9% (10/205)、4g/日投与群で 8.1% (17/210)、イコサペント酸エチル 1.8g/日投与群で 5.1% (10/195) であり、主な副作用は、オメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群で下痢 2.0% (4/205)、4g/日投与群で下痢 2.9% (6/210) であった。³⁾

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

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 (171 例) 食直後に 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

副作用発現頻度は、オメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群で 13.3% (22/165)、4g/日投与群で 9.9% (17/171) であり、主な副作用は、オメガ-3 脂肪酸エチル 2g/日投与群で下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がいずれも 1.8% (3/165)、4g/日投与群で下痢、便秘、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加及び血中尿酸増加がいずれも 1.2% (2/171) であった。⁴⁾

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イコサペント酸エチル (EPA-E)、ドコサヘキサエン酸エチル (DHA-E)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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。^{5),6)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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

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。^{7~10)}

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性（11例）にオメガ-3脂肪酸エチル^注として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。¹¹⁾

		AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)
イコサペント酸	オメガ-3脂肪酸エチル 粒状カプセル(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	オメガ-3脂肪酸エチル 粒状カプセル(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)

平均値±標準偏差、ただしT_{max}は中央値（最小値-最大値）

注)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。

2) 反復投与

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^注として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。³⁾

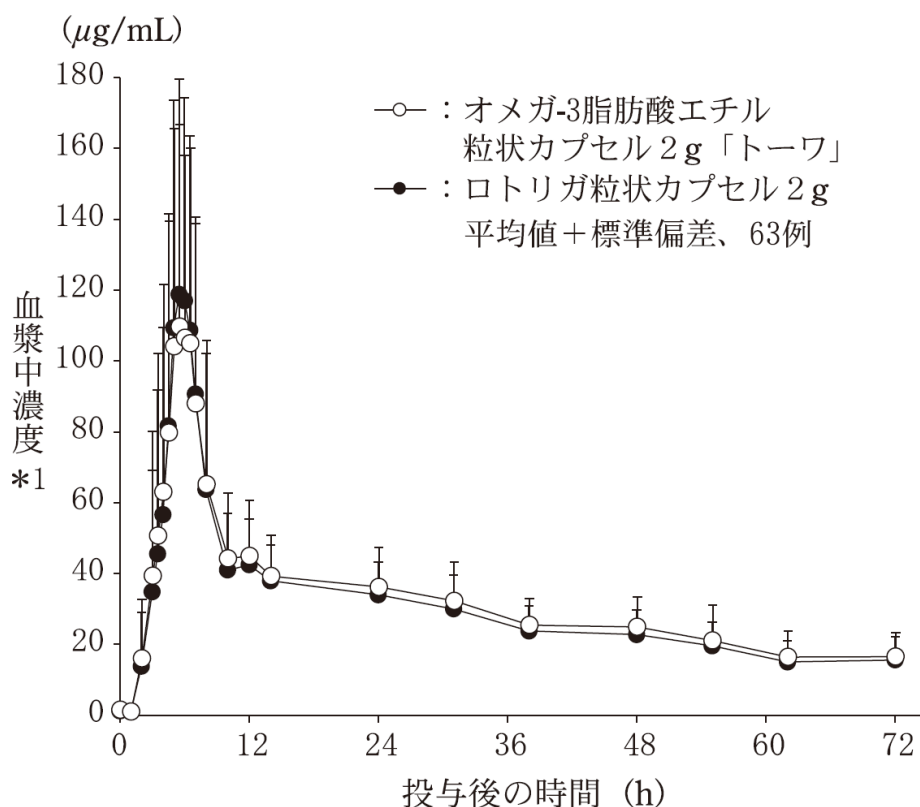
注)薬物動態の評価はイコサペント酸エチル及びドコサヘキサエン酸エチルの代謝物であるイコサペント酸及びドコサヘキサエン酸を用いた。

3) 生物学的同等性試験

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「トーワ」とロトリガ粒状カプセル2gを、クロスオーバー法によりそれぞれ2包（オメガ-3脂肪酸エチルとして4g）健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中総イコサペント酸及び総ドコサヘキサエン酸濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹²⁾

[*1 血漿中総イコサペント酸及び総ドコサヘキサエン酸濃度並びに薬物動態パラメータの算出には、投与前の血漿中総イコサペント酸及び総ドコサヘキサエン酸濃度を差し引いた値を用いた。]

①総イコサペント酸



薬物動態パラメータ

	製剤投与量 (オメガ-3脂肪酸 エチルとして)	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC ₀₋₇₂ *1 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} *1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
オメガ-3脂肪酸エチル 粒状カプセル 2g「トワ」	2包 (4g)	2,268 ± 700	129.3 ± 53.5	6.29 ± 1.81	46.8 ± 41.2*2
ロトリガ 粒状カプセル 2g	2包 (4g)	2,155 ± 575	137.8 ± 53.4	5.86 ± 1.06	44.5 ± 20.7*3

平均値 ± 標準偏差、63例

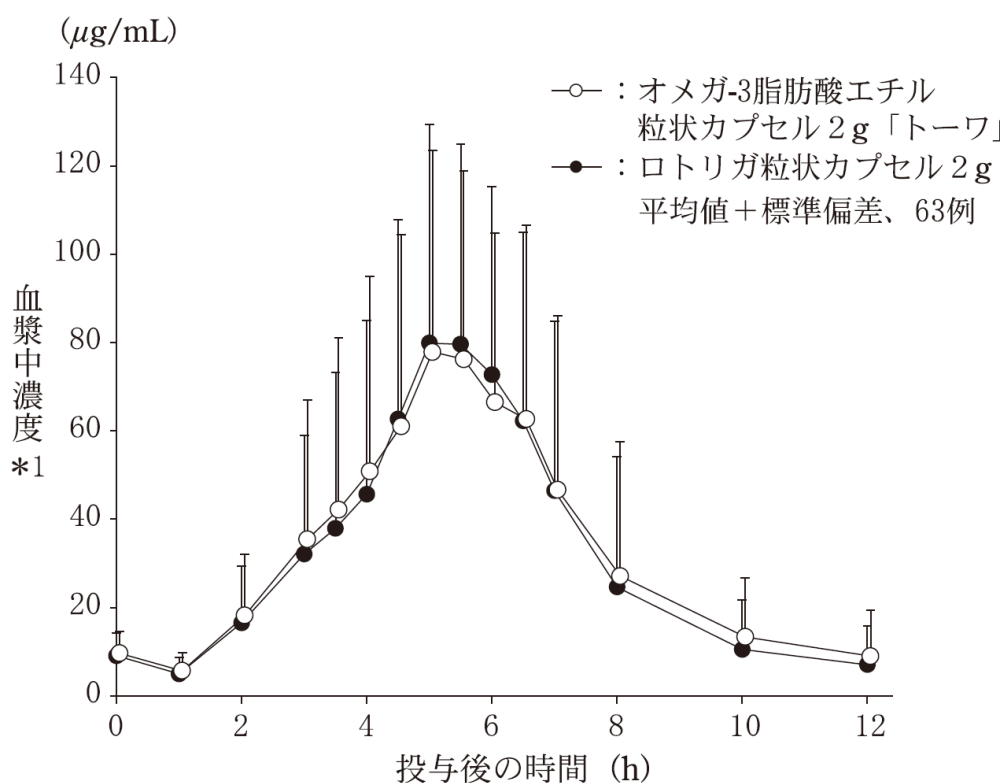
*2 : 60例、*3 : 61例

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₇₂ *1	C _{max} *1
平均値の差	log(1.0452)	log(0.9224)
平均値の差の 90%信頼区間	log(1.0080)~log(1.0838)	log(0.8651)~log(0.9835)

②総ドコサヘキサエン酸



薬物動態パラメータ

	製剤投与量 (オメガ-3脂肪酸エチルとして)	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC ₀₋₁₂ *1 (μg·h/mL)	C _{max} *1 (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル 2g「トーフ」	2包 (4g)	385 ± 216	92.7 ± 44.4	5.46 ± 1.11	2.37 ± 2.18*4
ロトリガ粒状カプセル 2g	2包 (4g)	370 ± 198	96.3 ± 43.8	5.52 ± 0.98	1.83 ± 1.49*4

平均値 ± 標準偏差、63例
 *4 : 60例

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₁₂ *1	C _{max} *1
平均値の差	log(1.0293)	log(0.9397)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9693)~log(1.0930)	log(0.8681)~log(1.0173)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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 (外国人データ)^{13),14),15)}

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹²⁾

1) 総イコサペント酸

kel : 0.0213±0.0181 h⁻¹ (健康成人男子、食後単回経口投与)

2) 総ドコサヘキサエン酸

kel : 0.509±0.446 h⁻¹ (健康成人男子、食後単回経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

[¹⁴C]イコサペント酸及び[¹⁴C]ドコサヘキサエン酸を 20 及び 200 μg/mL の濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は[¹⁴C]イコサペント酸及び[¹⁴C]ドコサヘキサエン酸ともに 99%以上であった (*in vitro*)。¹⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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する。^{17)~21)}

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸 (2~200 μ mol/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 500 μ g/mL まで CYP 誘導作用は認めなかった (*in vitro*)。^{21),22)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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。^{18)~21)}

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。〔10.2 参照〕

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能検査（AST、ALT 等）を行うことが望ましい。〔11.1 参照〕

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [9.1.1 参照]	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、出血を助長するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、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。[9.3 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、薬疹、そう痒	
代謝		高血糖	痛風
神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常
血管障害			低血圧
呼吸器		鼻出血	
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
肝臓		肝機能障害（AST、ALTの上昇）	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は嚙まずに服用させること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

外国で実施された疫学研究において、オメガ-3 脂肪酸エチル 4g/日の用量で、心房細動又は心房粗動リスクの増加を示唆する報告がある^{23),24)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

- ・オメガ-3 脂肪酸エチル粒状カプセル 2g 「トローワ」 を服用される方へ
（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ロトリガ粒状カプセル 2g

同効薬：イコサペント酸エチル、プラバスタチン、シンバスタチン、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、トコフェロールニコチン酸エステル、ニコモール、プロブコール 等

7. 国際誕生年月日

2001年7月22日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2022年2月15日	30400AMX00147000	2022年6月17日	2022年7月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
2189019M1063	2189019M1063	129136001	622913601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験(M73596-1)
- 2) 社内資料：無包装状態における安定性試験(M73597-2、M74481-1)
- 3) 臨床試験成績①（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.7.6.6、審査報告書）
- 4) 臨床試験成績②（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.7.6.7）
- 5) Ikeda I, et al. : Biosci Biotechnol Biochem. 1998 ; 62(4) : 675-680.
- 6) 作用機序（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 7) 非臨床薬理試験成績①（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 8) 非臨床薬理試験成績②（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 9) 非臨床薬理試験成績③（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 10) 非臨床薬理試験成績④（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 11) 薬物動態試験成績（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験
- 13) McKenney JM, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46(7) : 785-791.
- 14) Di Spirito M, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9(17) : 2939-2945.
- 15) Gosai P, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2008 ; 9(17) : 2947-2953.
- 16) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の蛋白結合に関する検討（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 17) Harris WS, et al. : Atherosclerosis. 2008 ; 197 : 12-24.
- 18) 原健次：生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用.幸書房. 1996 ; 14-19.
- 19) Ishiguro J, et al. : Chem Pharm Bull(Tokyo). 1988 ; 36(6) : 2158-2167.
- 20) 原健次：生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用.幸書房. 1996 ; 139-146.
- 21) イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸の代謝に関する検討（ロトリガ粒状カプセル：2012年9月28日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 22) Yao HT, et al. : Life Sciences. 2006 ; 79 : 2432-2440.
- 23) Bhatt DL, et al. : N Eng J Med. 2019 ; 380 : 11-22.
- 24) Nicholls SJ, et al. : JAMA. 2020 ; 324 : 2268-2280.
- 25) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その 3)」
(令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

「VIII.11 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性²⁵⁾

■方法

- ①試験に使用する製剤 1 包 (2g) を開封し、においを確認した後、シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 包を入れてプランジャーを戻し、お湯 (55℃) を 20mL 吸い取る。
- ②シリンジを手で 180 度横転、2 分間続けた後、カプセルの崩壊・懸濁の確認及び、においを確認する。
- ③シリンジを 5 分間静置後、崩壊・懸濁の確認及び、においを確認する。
- ④チューブに取り付け、流速約 2~3mL/秒で懸濁液を押しこむ。その時のチューブ通過性、シリンジ及びチューブ内の外観確認 (固形物の有無など) 及び、においを確認する。
- ⑤懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、チューブを外し、シリンジでお湯*1(40℃)を 20mL 吸い取る。手で 180 度横転を 2~3 往復行った後、チューブ内に注入して洗いこむ。その時のチューブ通過性、シリンジ及びチューブ内の外観確認 (固形物の有無など) 及び、においを確認する。
- ⑥さらに⑤と同じ操作にて追加で 2 回洗いこむ。各洗い込みの都度、チューブ通過性、シリンジ及びチューブ内の外観確認 (固形物の有無など) 及び、においを確認する。

*1:「内服薬 経管投与ハンドブック ―簡易懸濁法可能医薬品一覧― 第 4 版」(監修 藤島一郎, 編集 倉田なおみ (2020 年)) では、洗い込み及び追加洗い込みを水 (室温) 20 mL で実施するが、水 (室温) を加えると外皮の成分であるゼラチンが固まり、シリンジのピストンが動かなくなること及びチューブ閉塞が懸念されるため、ゼラチンが溶解する温度かつ簡易懸濁法で本製剤を服用する患者の負担が少ないと考えられる温度の 40±1℃に設定したお湯を使用することとした。

■試験器具・機器

チューブ：トップ栄養カテーテル (8 フレンチ長さ：120cm)

シリンジ：ネオフィードシリンジ 30mL サイズ

■ 結果

試験時点	崩壊・懸濁性	通過性	残存	におい
①分包品開封後	—	—	—	無臭*3
②180度横転2分後	ほぼ崩壊し、懸濁液になった*1	—	—	同上*4
③5分静置後	同上	—	—	同上
④チューブ通過後	—	通過抵抗を感じる(全量押し出せる)	シリンジにのみわずかに外皮の溶け残りが認められる(チューブの閉塞は認められなかった)	同上*5
⑤洗いこみ(1回目)後	—	同上	同上*2	同上*5
⑥-1 洗いこみ(2回目)後	—	同上	同上*2	同上*5
⑥-2 洗いこみ(3回目)後	—	同上	ほとんどなし	同上*5

*1: 外皮が少し溶け残った。

*2: 洗いこみを行うごとに外皮の溶け残りは少なくなった。

*3: 分包品のアルミ袋の中は魚臭がした。

*4: 振とう時に漏れ出した懸濁液及び手に付着した液から魚臭がした。

*5: チューブの排出液のにおいは遮断して試験を実施した。

シリンジとの接続部を外すと魚臭がした。

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号