

omega-3-acid ethyl esters 90

オメガ-3脂肪酸エチル

EPA・DHA製剤

218

【基本電子添文】 ロトリガ粒状カプセル2024年11月改訂

【製品】 《ロトリガ粒状カプセル2g 2012.09.28承認》
オメガ-3脂肪酸エチル 粒状カプセル2g（武田テバファーマー武田薬品 東和薬品 ニプロ 森下仁丹―共創未来, 三和化学 陽進堂）
ロトリガ Lotriga 粒状カプセル2g（武田薬品）

【組成】〔粒状カプセル〕：1包中2g（有効成分中に*d*- α -トコフェロールを含有）

【効能・効果】 高脂血症

効能関連注意：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

【用法・用量】 オメガ-3脂肪酸エチルとして1日1回2g食直後に経口投与。ただし、トリグリセリド高値の程度により1回2g、1日2回まで増量できる

【禁忌】 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

【重要な基本的注意】 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 ②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中止する ③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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 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（相互作用参照） ②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（重大な副作用②参照） ③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 ④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。動物試験（ラット）で乳汁中に移行することが知られている ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 ・ワルファリンカルウム等 抗血小板薬 ・アスピリン等 (特定背景関連注意①参照)	観察を十分に行い、出血等の副作用に注意する	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行

う

①重大な副作用 ④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、黄疸が現れることがある（特定背景関連注意②参照）
⑥心房細動、心房粗動（頻度不明）：イコサペント酸エチル（4g/日）の海外臨床試験において、入院を要する心房細動又は心房粗動のリスク増加が認められたとの報告がある。また、イコサペント酸エチルを含むオメガ-3脂肪酸の国内外臨床試験において、心房細動のリスク増加が認められたとの報告がある

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、痒痒	
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）	

【適用上の注意】 薬剤交付時の注意 ①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 ②噛まずに服用させる
【保存等】 室温保存。有効期間：3年

【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 ②単回投与：健康成人男性（11例）に本剤#2g又はプラセボを朝食直後単回経口投与時、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次のとおり

		AUC ₀₋₂₄ ※1 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ※1 ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} ※2 (hr)
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)

※1：平均値 ± 標準偏差。※2：中央値（最小値-最大値）

⑥反復投与：血清中トリグリセリドが高値の患者（415例）に本剤#1回2gを1日1回又は1日2回12週間経口投与時、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でも投与前と比べ投与4週後には増加を示し、4週以降はほぼ一定に推移 ②分布 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 $\mu\text{g/mL}$ の濃度でヒト血漿に添加時、蛋白結合率はともに99%以上（*in vitro*） ③代謝 ④a小腸において加水分解後、トリグリセリ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 ⑤イコサペント酸及びドコサヘキサエン酸（2～200 $\mu\text{mol/L}$ ）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、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*) ④排泄：主としてミトコンドリアでの 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、最終的にCO₂及びH₂Oとして主に呼吸から体外に排泄 ⑤薬物相互作用：本剤とシンバスタチン、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、本剤はいずれの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) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験：血清中トリグリセリド高値の患者を対象に、本剤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 ②a) トリグリセリド変化率：各群の空腹時トリグリセリドの投与前値 (-4週, -2週及び0週の平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び変化率 (調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) は本剤2g/日群 (203例) 269.0 $\pm$ 77.5mg/dL, -10.93 $\pm$ 1.64%, 4g/日群 (208例) 277.5 $\pm$ 97.3mg/dL, -22.65 $\pm$ 1.62%, イコサペント酸エチル1.8g/日群 (194例) 271.8 $\pm$ 91.5mg/dL, -11.30 $\pm$ 1.68%。本剤4g/日群とイコサペント酸エチル1.8g/日群の空腹時トリグリセリド変化率の差は-11.35% (-15.94~-6.76) [点推定値 (95%信頼区間)] で、有意なトリグリセリド低下作用が認められた [p<0.0001 (対比検定), 主解析]。また、本剤2g/日群とイコサペント酸エチル1.8g/日群の空腹時トリグリセリド変化率の差は0.37% (-4.25~4.98) [点推定値 (95%信頼区間)] で、非劣性 (許容限界：7%) がみられた (副解析) ③b) その他脂質パラメータ変化率 [投与前値^{※1} (mg/dL) [変化率^{※2} (%)] は次のとおり

	本剤2g (分1)	本剤4g (分2)	イコサペント酸エチル1.8g (分3)
総コレステロール	211.9 $\pm$ 31.2 [-2.7 $\pm$ 8.3]	212.0 $\pm$ 30.2 [-3.7 $\pm$ 9.6]	215.2 $\pm$ 33.8 [-4.3 $\pm$ 8.9]
HDLコレステロール	45.8 $\pm$ 9.9 [2.4 $\pm$ 9.2]	45.7 $\pm$ 10.0 [4.3 $\pm$ 11.2]	45.6 $\pm$ 10.2 [1.6 $\pm$ 9.4]

LDLコレステロール	127.4 $\pm$ 29.1 [-2.1 $\pm$ 14.4]	125.7 $\pm$ 28.5 [-1.1 $\pm$ 16.7]	130.1 $\pm$ 30.5 [-4.2 $\pm$ 13.3]
non-HDLコレステロール	166.1 $\pm$ 30.1 [-4.2 $\pm$ 10.1]	166.2 $\pm$ 28.4 [-5.9 $\pm$ 11.9]	169.7 $\pm$ 33.0 [-5.7 $\pm$ 11.2]

※1：-4週, -2週及び0週の平均値 $\pm$ 標準偏差。※2：平均値 $\pm$ 標準偏差

③副作用発現頻度は、本剤2g/日群で4.9% (10/205), 4g/日群で8.1% (17/210), イコサペント酸エチル1.8g/日群で5.1% (10/195), 主な副作用は、本剤2g/日群で下痢2.0% (4/205), 4g/日群で下痢2.9% (6/210) ④国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験) ⑤a) 血清中トリグリセリドが高値の患者に、2g分1 (165例) 又は4g分2 (171例) を52週間食直後経口投与時の投与前値及び変化率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、2g分1で254.7 $\pm$ 97.8mg/dL及び-13.9 $\pm$ 30.3%, 4g分2で270.0 $\pm$ 101.2mg/dL及び-25.5 $\pm$ 28.1%。いずれの投与方法でも安定した空腹時トリグリセリドの低下作用が認められた ⑥副作用発現頻度は、2g/日群で13.3% (22/165), 4g/日群で9.9% (17/171), 主な副作用は、2g/日群で下痢, 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) 【薬効薬理】①作用機序：本剤は肝臓からのトリグリセリド分泌を抑制, 更に血中からのトリグリセリド消失を促進することでトリグリセリドを低下させる。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リド含量を低下させ、脂肪酸・トリグリセリド合成経路の酵素活性を低下 ②血漿トリグリセリ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で、本剤により、血漿トリグリセリド及び血漿総コレステロールの低下作用が認められた

【性状】 オメガ-3脂肪酸エチル (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) 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