

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2013に準拠して作成

高脂血症治療剤

日本薬局方 フェノフィブラート錠

トライコア[®]錠53.3mgトライコア[®]錠80mgTRICOR[®] TABLETS 53.3mg, 80mg

剤形	錠剤(素錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トライコア錠53.3mg : 1錠中日局フェノフィブラート53.3mg トライコア錠80mg : 1錠中日局フェノフィブラート80mg
一般名	和名:フェノフィブラート(JAN) 洋名:Fenofibrate(JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日:2011年 3月30日 薬価基準収載年月日:2011年 9月22日 発売年月日:2011年12月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:マイランEPD合同会社 発売元:あすか製薬株式会社 販売:武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本IFは2022年2月改訂(第10版、販売会社の変更)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、医薬品医療機器等法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び 薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、医薬品医療機器等法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、医薬品医療機器等法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

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 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 23
2. 薬理作用 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 24
2. 薬物速度論的パラメータ 28
3. 吸 収 29
4. 分 布 29
5. 代 謝 30
6. 排 泄 32
7. トランスポーターに関する情報 33
8. 透析等による除去率 33

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 34
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 34
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 35
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 35
5. 慎重投与内容とその理由 35
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 36
7. 相互作用 38
8. 副作用 40
9. 高齢者への投与 46
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 46
11. 小児等への投与 46

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
13. 過量投与	51
14. 適用上の注意	52
15. その他の注意	52
16. その他	52

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	53
2. 毒性試験	56

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	58
2. 有効期間又は使用期限	58
3. 貯法・保存条件	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	58
5. 承認条件等	58
6. 包装	58
7. 容器の材質	58
8. 同一成分・同効薬	59
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 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	59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	60
17. 保険給付上の注意	60

XI. 文 献

1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	65

XIII. 備 考

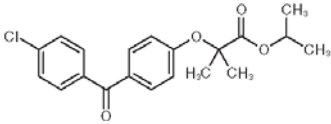
その他の関連資料	67
----------	----

1. 開発の経緯	<p>トライコア錠53.3mg及びトライコア錠80mgは、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤(トライコアカプセル67mg^{※1}及びトライコアカプセル100mg^{※2})よりも吸収性を高め、フェノフィブラートの含量を低減した錠剤である。</p> <p>フェノフィブラートは、フランスのフルニエ社において見いだされたフィブラート系の化合物であり、肝細胞の核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα)を活性化して脂質代謝に関わる種々のタンパク質の発現を調節することにより、血清トリグリセライドの低下とHDLコレステロールの上昇作用をもたらし、加えて総コレステロール及びLDLコレステロールを低下させて脂質代謝を総合的に改善させるフィブラート系高脂血症治療剤である。</p> <p>フェノフィブラート製剤は現在、フランス(1975年)、スイス(1977年)、ドイツ(1978年)、イタリア(1987年)、イギリス(1989年)、アメリカ(1998年)、本邦(1999年)を含め約80カ国で承認されており、豊富な臨床経験が蓄積されている。国内では2005年3月に微粉化フェノフィブラートカプセル製剤であるトライコアカプセル67mg^{※1}及びトライコアカプセル100mg^{※2}が販売された。その後、フルニエ社は、更なる患者の服用性の向上を目指して、フェノフィブラートの含量を低減した錠剤の開発に成功し、世界各国でカプセル剤から錠剤への切り替えを進めている。</p> <p>本邦ではフェノフィブラートを固体分散体化することで溶出性を向上させ、吸収性が改善されたオリジナルの錠剤を開発し、トライコア錠53.3mgはトライコアカプセル67mg^{※1}と、トライコア錠80mgはトライコアカプセル100mg^{※2}と、それぞれ5分の4の用量で生物学的に同等な製剤であることが証明された。</p> <p>本剤については、2011年3月にアボット ジャパン株式会社^{※3}が製造販売承認を取得し、トライコア錠53.3mg及びトライコア錠80mgの名称で同年12月に帝人ファーマが発売した。その後、2022年1月に帝人ファーマからあすか製薬へ販売が移管された。</p> <p style="text-align: right;">※1、※2 2012年販売終了 ※3 2015年11月にマイランEPD合同会社に承継された</p>
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<p>①溶出挙動を改善し、吸収性を高めることでフェノフィブラートの用量が4/5に低減*された、1日1回投与の錠剤です。 (「VII.-1.- (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)</p> <p style="text-align: right;">*微粉化フェノフィブラートカプセル製剤との比較</p> <p>②高トリグリセライド血症及び低HDLコレステロール血症を改善し、LDLコレステロールの低下作用も有します^{1)~13)}。(「V.-3-(2) 臨床効果」の項参照)</p> <p>③高トリグリセライド血症において、動脈硬化を進展させるリポ蛋白の質的異常 (small dense LDLやレムナントの増加)を改善します⁹⁾(「VI.-2.- (1) 作用部位・作用機序」の項参照)</p> <p>④2型糖尿病を合併する高脂血症を改善します⁹⁾。(「V.-3.- (5)-4) 患者・病態別試験」の項参照)</p> <p>⑤副作用</p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査4,687例中623例(13.29%)に副作用が認められました。主な副作用は、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常、胃部不快感、嘔気等の胃腸障害、発疹、そう痒感等の皮膚及び皮下組織障害、CK (CPK) 上昇等でした。</p> <p>重大な副作用として、横紋筋融解症(0.1%未満)、肝障害(0.1~5%未満)、膵炎(頻度不明*)が報告されています。(「VIII.-8. 副作用」の項参照)</p> <p style="text-align: right;">※自発報告等を含むため頻度不明</p>
--------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名	トライコア® 錠53.3mg、トライコア®錠80mg
(2) 洋名	TRICOR® TABLETS 53.3mg、TRICOR® TABLETS 80mg
(3) 名称の由来	本剤はトリグリセライド低下作用に優れた高脂血症治療薬である。 従来はコレステロール中心の治療が行われてきたが、今後はメタボリックシンドロームの概念等により、トリグリセライド低下の重要性も認識されるようになると考え、「Triglycerides(トリグリセライド)治療も高脂血症治療のcore(コア)の一つとなる」事をイメージし、日本名でトライコア、洋名でTRICORと命名した。
2. 一般名 (1) 和名(命名法)	フェノフィブラート(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Fenofibrate (JAN、INN)
(3) ステム	-fibrate(クロフィブラート誘導体)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: C ₂₀ H ₂₁ ClO ₄ 分子量: 360.83
5. 化学名(命名法)	1-Methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropionate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号:GRS-027
7. CAS登録番号	49562-28-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 (1) 外観・性状	白色～微黄白色の結晶性の粉末である。 結晶多形が認められる。																								
(2) 溶解性	<p>エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。</p> <p>1) 各種溶媒に対する溶解性 (20℃)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>溶解度(W/V%)</th> <th>溶解性の表現</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>水</td> <td>2×10^{-4}*</td> <td>ほとんど溶けない</td> </tr> <tr> <td>ヘキサン</td> <td>2.1</td> <td>やや溶けにくい</td> </tr> <tr> <td>エタノール(95)</td> <td>4.4</td> <td>やや溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>ジエチルエーテル</td> <td>16.2</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>酢酸エチル</td> <td>45.2</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>アセトン</td> <td>30.6</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>アセトニトリル</td> <td>33.9</td> <td>溶けやすい</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 37℃における溶解度</p> <p>2) 各種pH溶媒に対する溶解度 該当資料なし</p>	溶媒	溶解度(W/V%)	溶解性の表現	水	2×10^{-4} *	ほとんど溶けない	ヘキサン	2.1	やや溶けにくい	エタノール(95)	4.4	やや溶けやすい	ジエチルエーテル	16.2	溶けやすい	酢酸エチル	45.2	溶けやすい	アセトン	30.6	溶けやすい	アセトニトリル	33.9	溶けやすい
溶媒	溶解度(W/V%)	溶解性の表現																							
水	2×10^{-4} *	ほとんど溶けない																							
ヘキサン	2.1	やや溶けにくい																							
エタノール(95)	4.4	やや溶けやすい																							
ジエチルエーテル	16.2	溶けやすい																							
酢酸エチル	45.2	溶けやすい																							
アセトン	30.6	溶けやすい																							
アセトニトリル	33.9	溶けやすい																							
(3) 吸湿性	25℃、40℃で相対湿度10～90%において経時的に重量を測定した結果、重量増加は認められず、吸湿性は認められなかった。																								
(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点	融点:80～83℃																								
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし																								
(6) 分配係数	フェノフィブラート原末は脂溶性が高いため、ほぼ完全に有機相に分配した。																								
(7) その他の主な示 性値	<p>UVスペクトル : 波長285～288nmに吸収極大を示す。</p> <p>IRスペクトル : 波数$2,985\text{cm}^{-1}$、$1,729\text{cm}^{-1}$、$1,651\text{cm}^{-1}$、$1,597\text{cm}^{-1}$、$1,248\text{cm}^{-1}$、$1,143\text{cm}^{-1}$及び764cm^{-1}付近に吸収を認める(臭化カリウム錠剤法)。</p>																								

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性	試験項目:性状、確認試験、融点、定量、類縁物質							
	試験		保存方法				結果	
			温度	湿度	光	容器		期間 又は条件
	苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	無色バイアル瓶 (密栓)	6か月	変化なし
			60℃	—				
	湿度	25℃	75%RH	暗所	無色バイアル瓶 (開栓)	12か月	変化なし	
		40℃				6か月		
光安定性試験	25℃	—	蛍光灯照射	無色バイアル瓶 (開栓)	120万lx・hr	変化なし		
長期保存試験	25℃	75%RH	暗所	無色バイアル瓶 (密栓)	39か月	変化なし		
3. 有効成分の確認試験法	日本薬局方「フェノフィブラート」による。 (1)紫外可視吸光度測定法 (2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法) (3)炎色反応							
4. 有効成分の定量法	日本薬局方「フェノフィブラート」による。 液体クロマトグラフィー							

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p> <p>(1) 剤形の区別、外観及び性状</p>	<p>剤形の区別:錠剤(素錠)</p> <p>外観及び性状:</p> <table border="1" data-bbox="440 416 1436 943"> <tr> <td></td> <td colspan="3">トライコア錠53.3mg</td> <td colspan="3">トライコア錠80mg</td> </tr> <tr> <td>色・性状</td> <td colspan="6">白色～微黄白色の素錠</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">外形</td> <td>表</td> <td>側面</td> <td>裏</td> <td>表</td> <td>側面</td> <td>裏</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">直径:約7.5mm、厚さ:約3.4mm</td> <td colspan="3">直径:約8.5mm、厚さ:約4.0mm</td> </tr> <tr> <td>質量</td> <td colspan="3">約173mg</td> <td colspan="3">約259mg</td> </tr> <tr> <td>識別コード (表示部位)</td> <td colspan="3">TJN 312 (本体及び個装箱、プラスチック製瓶)</td> <td colspan="3">TJN 322 (本体及び個装箱、プラスチック製瓶)</td> </tr> </table>		トライコア錠53.3mg			トライコア錠80mg			色・性状	白色～微黄白色の素錠						外形	表	側面	裏	表	側面	裏							直径:約7.5mm、厚さ:約3.4mm			直径:約8.5mm、厚さ:約4.0mm			質量	約173mg			約259mg			識別コード (表示部位)	TJN 312 (本体及び個装箱、プラスチック製瓶)			TJN 322 (本体及び個装箱、プラスチック製瓶)		
	トライコア錠53.3mg			トライコア錠80mg																																												
色・性状	白色～微黄白色の素錠																																															
外形	表	側面	裏	表	側面	裏																																										
																																																
	直径:約7.5mm、厚さ:約3.4mm			直径:約8.5mm、厚さ:約4.0mm																																												
質量	約173mg			約259mg																																												
識別コード (表示部位)	TJN 312 (本体及び個装箱、プラスチック製瓶)			TJN 322 (本体及び個装箱、プラスチック製瓶)																																												
<p>(2) 製剤の物性</p>	<table border="1" data-bbox="440 1048 1436 1256"> <tr> <td></td> <td>トライコア錠53.3mg</td> <td>トライコア錠80mg</td> </tr> <tr> <td>硬度</td> <td>5.0～5.9 kg-f</td> <td>5.9～7.1 kg-f</td> </tr> <tr> <td>摩損度</td> <td>100回転で外観の異常を認めない</td> <td>100回転で外観の異常を認めない</td> </tr> <tr> <td>崩壊時間</td> <td>4～8分</td> <td>6～8分</td> </tr> </table>		トライコア錠53.3mg	トライコア錠80mg	硬度	5.0～5.9 kg-f	5.9～7.1 kg-f	摩損度	100回転で外観の異常を認めない	100回転で外観の異常を認めない	崩壊時間	4～8分	6～8分																																			
	トライコア錠53.3mg	トライコア錠80mg																																														
硬度	5.0～5.9 kg-f	5.9～7.1 kg-f																																														
摩損度	100回転で外観の異常を認めない	100回転で外観の異常を認めない																																														
崩壊時間	4～8分	6～8分																																														
<p>(3) 識別コード</p>	<p>トライコア錠53.3mg・・・TJN 312</p> <p>トライコア錠80mg・・・TJN 322</p>																																															
<p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等</p>	<p>該当しない</p>																																															
<p>2. 製剤の組成</p> <p>(1) 有効成分(活性成分)の含量</p> <p>(2) 添加物</p> <p>(3) その他</p>	<p>トライコア錠53.3mg :1錠中日局フェノフィブラートを53.3mg含有</p> <p>トライコア錠80mg :1錠中日局フェノフィブラートを80mg含有</p> <p>含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム</p> <p>該当しない</p>																																															
<p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>																																															

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目:性状、確認試験、類縁物質、残留溶媒、含量均一性試験、溶出試験、定量

*:性状、類縁物質、溶出試験、定量を実施

試験	保存方法					結果
	温度	湿度	光	容器	期間 又は条件	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP +アルミピロー	6カ月	変化なし
光安定性 試験	25℃	—	蛍光灯照射 (D65蛍光 ランプ)	PTP	120万lx・hr 200W・hr/ m ²	変化なし*
				シャーレ (開放)		微黄色に変化 その他の類縁 物質増加
長期保存 試験	25℃	60%RH	暗所	PTP +アルミピロー	39カ月	変化なし

<参考情報>

無包装状態での安定性

試験項目:性状、類縁物質、溶出試験、定量

試験	保存方法					結果
	温度	湿度	光	容器	期間 又は条件	
光	25℃	—	蛍光灯照射 (D65蛍光 ランプ)	シャーレ (開放)	30万lx・hr 90W・hr/m ²	微黄色に変色 類縁物質 変化なし
					15万lx・hr 90W・hr/m ²	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

方法:日局一般試験法、溶出試験法のパドル法

トライコア錠53.3mg及びトライコア錠80mgの溶出試験規格については、「30分間の溶出率が75%以上」と設定した。

条件:回転数 50rpm

試験液 ポリソルベート溶液(1→100) 900mL

結果:トライコア錠53.3mg 平均値が93.3~96.2%(3ロット)

トライコア錠80mg 平均値が90.9~94.5%(3ロット)

IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	日本薬局方「フェノフィブラート錠」による。 紫外可視吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方「フェノフィブラート錠」による。 液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	1-isopropoxyloxycarbonyl-1-methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy] -2-methylpropionate (IUPAC)
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

<p>1. 効能又は効果</p>	<p>高脂血症(家族性を含む)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1)総コレステロールのみが高い高脂血症(Ⅱa型)に対し、第一選択薬とはしないこと。</p> <p>(2)カイロミクロンが高い高脂血症(Ⅰ型)に対する効果は検討されていない。</p> </div> <p>[設定理由]</p> <p>本剤53.3mg及び80mgは、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤(トライコアカプセル67mg^{※1}及びトライコアカプセル100mg^{※2})と、それぞれ生物学的に同等であることが証明されたため、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤と同じ「効能・効果」とし、更に、同じ「効能・効果に関連する使用上の注意」を設定した。</p> <p style="text-align: right;">※1、※2 2012年販売終了</p> <p>(解説)</p> <p>微粉化フェノフィブラートカプセル製剤においては、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤(リパンチルカプセル)の臨床試験成績及びHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン系薬剤)との作用機序の違いを考慮して、「効能・効果」並びに「効能・効果に関連する使用上の注意」が設定されている。</p> <p>(1)総コレステロールのみが高い症例(WHO表現型分類のⅡa型)に対して、本剤として159.9mg/日～160mg/日での総コレステロール低下作用は、他のフィブラート系薬剤より強く、スタチン系薬剤とはほぼ同程度と考えられた。しかし、国内で実施した臨床試験の結果、肝機能検査値異常の発現頻度が高くなっていることを考慮すると、Ⅱa型の高脂血症患者に対する第一選択薬としては推奨できない。</p> <p>(2)カイロミクロンのみが高い高脂血症患者(WHO表現型分類のⅠ型)には薬物療法ではなく、食事療法が適応される。したがって、国内において高カイロミクロン血症であるⅠ型高脂血症に対する臨床効果は検討されていない。</p>
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1)総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い高脂血症(Ⅱb及びⅢ型)には、1日投与量を106.6mgより開始すること。なお、これらの高脂血症患者において、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターを有し、より高い治療目標値を設定する必要がある場合には1日投与量を159.9mg～160mg^{注)}とすること。</p> <p>注) 159.9mgは53.3mg錠を3錠、160mgは80mg錠を2錠用いる。</p> </div>

V. 治療に関する項目

- (2)トリグリセライドのみが高い高脂血症(Ⅳ及びⅤ型)には、1日投与量53.3mgにおいても低下効果が認められているので、1日投与量を53.3mgより開始すること。
- (3)肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には、1日投与量を53.3mgより開始すること(「慎重投与」の項参照)。
- (4)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は53.3mgから投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。
- (5)本剤はフェノフィブラートの吸収を高めるため、固体分散体化した製剤であり、本剤106.6mg(53.3mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと、また本剤160mg(80mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと生物学的に同等である(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照)。

〔設定理由〕

本剤と微粉化フェノフィブラートカプセル製剤の薬物動態比較試験を実施したところ、本剤106.6mgは微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと、本剤160mgは微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと、それぞれ生物学的に同等であることが示された。以上のことより、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤67mg、134mg及び200mg又は201mgを本剤では53.3mg、106.6mg及び160mgと読み替え、「用法・用量」並びに「用法・用量に関連する使用上の注意」を設定した。ただし、用法・用量の上限は、159.9mg～160mgの上の量である160mgとした。

また、食事の影響試験の結果、本剤も微粉化フェノフィブラートカプセル製剤と同様に、食後投与の吸収が良好であったため、食後投与が用法として適当であることが確認された。

(解説)

微粉化フェノフィブラートカプセル製剤においては、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の臨床試験成績を考慮して設定した。

- (1)総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い患者(WHO表現型分類のⅡb及びⅢ型)に対して、本剤として106.6mg/日に相当する用量での長期投与による血清脂質改善効果は、最も高い血清脂質改善効果を示す159.9mg/日～160mg/日による短期投与試験の改善効果に近いことから、肝機能検査値異常の発現(リスク)を考慮して、106.6mg/日を投与開始用量とした。

ただし、既に冠動脈疾患のある患者、あるいはLDL-コレステロール以外の加齢、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-コレステロール血症等の主要な冠危険因子の多い患者で、より厳しい脂質管理目標値

を設定する必要がある場合には、本剤として159.9mg/日～160mg/日の投与が必要である。

(2)トリグリセライドのみが高い患者(WHO表現型分類のIV及びV型)に対しては、本剤として53.3mg/日の用量においても低下効果が認められている。

(3)本剤として53.3mg/日～160mg/日の用量間において、AST(GOT)、ALT(GPT)及びγ-GTP上昇の発現頻度は、53.3mg/日が最も低く、用量が増えるほどその発現率は高くなる。

(4)微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の経口投与により、腎機能障害を有する患者においては、健康成人と比較してAUCの増加、C_{max}の上昇及びt_{1/2}の延長傾向がみられている¹⁴⁾。また、他のフィブラート系薬剤において、横紋筋融解症)発現症例の多くが腎機能障害を有する患者であったことが報告されている(医薬品副作用情報No.129、厚生省薬務局)。さらに、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の市販後においても、腎機能障害を有する患者に使用され、横紋筋融解症がみられた例が報告されている。

(5)本剤の投与量上限は160mgとなっているが、本剤159.9mg(53.3mg製剤3錠)及び本剤160mg(80mg製剤2錠)は、いずれも微粉化フェノフィブラートカプセル製剤の最大用量である201mgと生物学的に同等であることが確認されている^{15)、16)}。

3. 臨床成績
(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

被験薬	試験区分		対象	概要
フェノフィブラート錠 (トライコア錠)	第I相	◎	健康成人 男性20例	薬物動態及び安全性の比較検討(53.3mg錠) 非盲検クロスオーバー試験
		◎	健康成人 男性20例	薬物動態及び安全性の比較検討(80mg錠) 非盲検クロスオーバー試験
		◎	健康成人 男性6例	体内動態に及ぼす食事の影響並びに安全性の検討(80mg錠) 非盲検クロスオーバー試験
微粉化していないフェノフィブラートカプセル (リパンチルカプセル)	第I相	○	健康成人 男性28例	食後及び絶食下单回投与における薬物動態と安全性の検討 二重盲検試験(漸増法)
		○	健康成人 男性12例	連続投与における薬物動態と安全性の検討 二重盲検試験
	一般臨床	○	高齢者6例、非高齢者6例	高齢者における薬物動態の検討 非盲検試験
		○	腎機能障害:軽度3例、中等度3例	腎機能障害者における薬物動態の検討 非盲検試験
	前期第II相	○	高脂血症 122例	有効性・安全性の検討及び至適用量の推定 二重盲検多施設共同並行群間試験

V. 治療に関する項目

	後期 第Ⅱ相	○	高脂血症 340例	有効性・安全性の検討及び至適用量の推定 二重盲検多施設共同並行群間試験	
		○	高脂血症 79例	朝投与及び夕投与の有用性の検討 二重盲検多施設共同並行群間試験	
	第Ⅲ相	○	高脂血症 236例	有効性・安全性及び有用性の検討 二重盲検多施設共同並行群間試験	
		○	高脂血症 205例	有効性・安全性及び有用性の検討 二重盲検多施設共同並行群間試験	
	長期投与	○	高脂血症 206例	長期投与における安全性及び有用性の検討 非盲検多施設共同試験	
		○	高脂血症 161例	長期投与における安全性及び有用性の検討 非盲検多施設共同試験	
	特殊な 高脂血症	○	家族性複合型 高脂血症 (FCHL)23例	有用性の検討 非盲検多施設共同試験	
		○	インスリン非依 存型糖尿病を 伴う高脂血症 22例	リポ蛋白、糖代謝及び血液凝固線溶能に対する影響の検討 非盲検多施設共同試験	
		○	高トリグリセ ライド血症 (Ⅱb、Ⅳ、 Ⅴ型)50例	リポ蛋白及びリポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす効果の検討 二重盲検クロスオーバー多施設共同試験	
		○	高尿酸血症を 伴う高脂血症 44例	臨床効果の検討 二重盲検クロスオーバー多施設共同試験	
		○	高尿酸血症を 伴う高脂血症 31例	臨床効果の検討 非盲検多施設共同試験	
		○	腎機能障害を 伴う高脂血症 14例	有効性・安全性及び薬物動態の検討 非盲検多施設共同試験	
	一般 臨床	○	高脂血症 31例	有効性・安全性及び胆汁脂質に及ぼす影響の検討 非盲検多施設共同試験	
	セル製剤 (トライノアプセル)	第Ⅰ相	○	健康成人 男性20例	薬物動態及び安全性の比較検討 非盲検クロスオーバー試験
			○	健康成人 男性20例	薬物動態及び安全性の比較検討 非盲検クロスオーバー試験
			○	健康成人 男性20例	薬物動態及び安全性の比較検討 非盲検クロスオーバー試験
			○	健康成人 男性6例	体内動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討 非盲検クロスオーバー試験

(2) 臨床効果^{注)}

注) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績

国内の延べ315施設において実施された二重盲検比較試験を含む総数992症例の臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 一般臨床試験・二重盲検比較試験^{1)~13)}

高脂血症患者を対象に、本剤106.6mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を1日1回8週間～1年以上経口投与した臨床試験において、81% (804/992例) の改善率 (中等度改善以上、以下同様) が認められている。

投与前に異常値であった血清脂質の変化率は、血清コレステロールの低下が9～22%、トリグリセライドの低下が33～54%、LDL-コレステロールの低下が17～29%、HDL-コレステロールの上昇が25～67%である。

なお、高脂血症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が認められている。

	WHO分類					合計
	Ⅱa型	Ⅱb型	Ⅲ型	Ⅳ型	Ⅴ型	
症例数	270/327例	354/435例	14/16例	137/176例	29/38例	804/992例
改善率	82.6%	81.4%	87.5%	77.8%	76.3%	81.0%

(1999年3月、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)
(松沢佑次ほか: Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 915-948. ほか12誌)

(3) 臨床薬理試験^{注)}

注) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績

1) 単回投与試験¹⁷⁾

健康成人男性28例を対象に、本剤53.3、80、106.6、159.9～160、213.2、319.8～320mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を食後単回投与 (各群4～5例) した結果、いずれの投与量においても、各種検査・観察項目において、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤に起因すると考えられる異常所見又は異常変動は認められず、忍容性は良好であった。

2) 反復投与試験¹⁷⁾

健康成人男性8例を対象に、本剤159.9～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を1日1回又は本剤80mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を1日2回食後に7日間反復投与 (各群4例) した結果、いずれの投与量においても、各種検査・観察項目において、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤に起因すると考えられる異常所見又は異常変動は認められず、忍容性は良好であった。

(あすか製薬(株)社内報告: 代謝(健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤), 1995.)

V. 治療に関する項目

	<p>注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。 「通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。」</p>
<p>(4) 探索的試験：用量反応探索試験^{注)}</p>	<p>注) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績</p> <p>1) 用量反応探索試験¹⁾</p> <p>高脂血症患者122例を対象に、本剤80mg、106.6mg及び159.9～160mg/日に相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の8週間投与による3用量二重盲検試験を実施した。その結果、本剤80mgに相当する用量を投与した群で68%、106.6mgに相当する用量を投与した群で71%及び159.9～160mgに相当する用量を投与した群で77%が全般改善度「中等度改善」以上と判定された。さらに、副作用の発現率は、それぞれ2.8% (1/36例)、10.5% (4/38例) 及び4.9% (2/41例) であった。また、有効性と安全性を総合した有用度は、それぞれ63%、58%及び72%が「有用」以上と判定されたが、いずれも用量群間に有意な差が認められず (Mann-WhitneyのU検定)、本剤53.3mgに相当する用量を最低用量として検討する必要があると判断し、後期第Ⅱ相試験へ移行した。</p> <p>(松沢佑次ほか: Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 915-948.)</p> <p>注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。 「通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。」</p>

(5) 検証的試験^{注)}

注) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績

1) 無作為化並行用量反応試験^{2, 3)}

高脂血症患者340例を対象に、本剤53.3mg、106.6mg及び159.9～160mg/日に相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の12週間投与による3用量二重盲検試験を実施した。その結果、総コレステロール及びLDL-コレステロールの低下率は、本剤159.9～160mgに相当する用量を投与した群(以下、159.9～160mg群)が53.3mg及び106.6mgに相当する用量を投与した群(以下、53.3mg群及び106.6mg群)より有意に大きかった(P<0.001及びP<0.05)。また、トリグリセライド低下率は159.9～160mg群が106.6mg群より有意に大きく(P<0.01)、53.3mg群と有意な差はなかったが、低下率で上回っていた。一方、HDL-コレステロール増加量は159.9～160mg群と106.6mg群には有意な差はなかったが、53.3mg群より有意に大きかった(P<0.05)。(U検定)

副作用の発現率は53.3mg群で8.7%(9/104例)、106.6mg群で8.2%(8/98例)及び159.9～160mg群で9.2%(10/109例)であった。その主な症状は発疹などの皮膚症状、胃部不快感などの消化器症状、頭痛・頭重などであった。臨床検査値異常の発現率はそれぞれ26.0%、37.8%及び44.0%であり、その多くはAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇であったが、重篤なものはなく、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤投与継続中にほとんどが回復する軽度一過性の変動であった。

以上のことから、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の至適用量は、血清脂質改善効果が最も優れていた本剤159.9～160mgに相当する用量が選択された。

また、本剤106.6mg/日に相当する用量で朝食後投与と夕食後投与の比較を行った結果、全般改善度が「中等度改善」以上と判定された症例は、それぞれ73%(24/33例)と79%(26/33例)で両群間に有意な差は認められず(χ^2 検定P=0.774)、朝・夕食後どちらに投与しても問題のないことが確認された。

(齋藤 康ほか: Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 949-1010.)

(中谷矩章ほか: 臨床評価 1995; 23(2): 215-246.)

注) 本剤の承認用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。」

V. 治療に関する項目

2) 比較試験	
①クリノフィブラート錠を対照とした二重盲検群間比較試験 ⁴⁾	
目的	本剤159.9mg～160mg相当量/日の微粉化していないフェノフィブラート(FEN)製剤の有効性、安全性および有用性をクリノフィブラート(CLI)錠を対照薬として比較検討する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験
対象	脂質異常症患者 (236例) FEN投与群 116例、CLI投与群 120例
主な登録基準	前観察期に2回以上測定した空腹時の総コレステロール値が220mg/dL以上、トリグリセライド値が150mg/dL以上のいずれか、または両者の条件を満たし、測定値が安定している患者。
主な除外基準	二次性脂質異常症患者、肝疾患や重篤な腎疾患の合併症のある患者、心筋梗塞・脳血管障害の新鮮例および重症例、妊娠中・授乳中の患者、薬物過敏体質の患者、その他、治験担当医師が対象として不適当と判断した患者。
試験方法	4週間の前観察期間(プラセボ投与)後に、本剤159.9～160mg相当量/回の微粉化していないFENカプセル製剤1日1回(夕食後)投与またはCLI錠200mg/回1日3回(毎食後)投与を12週間投与した。
解析計画	背景因子の解析には、 χ^2 検定あるいはMann-WhitneyのU検定を用いた。血清脂質改善度および全般改善度の解析は、「中等度改善」以上の改善度について χ^2 検定により、概括安全度、有用度の解析はU検定により行った。計量値については投与前後の比較はWilcoxonの1標本検定を、群間の比較はWilcoxonの2標本検定を用いた。なお、血清脂質の推移においては、前値との比較ならびに群間比較を4、8、12週の各時点で繰り返し検定を行ったため、Bonferroni型の多重比較を適用した。
主要評価項目	血清脂質改善度(総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール)
副次評価項目	全般改善度、概括安全度、有用度
結果	総コレステロールの低下率に基づく12週時点での改善率は、「中等度改善」以上がFEN群では74.2% (66/89例)、CLI群では24.7% (24/97例)であり、FEN群の改善率が有意に大きかった(χ^2 検定 $P < 0.001$)。 トリグリセライドの低下率に基づく12週時点での改善率は、「中等度改善」以上がFEN群では83.1% (74/89例)、CLI群では41.2% (40/97例)であり、FEN群の改善率が有意に大きかった(χ^2 検定 $P < 0.001$)。 HDL-コレステロールの変化量に基づく12週時点での改善率は、「中等度改善」以上がFEN群では56.2% (50/89例)、CLI群では15.5% (15/97例)であり、FEN群の改善率が有意に大きかった(χ^2 検定 $P < 0.001$)。

V. 治療に関する項目

安全性	副作用発現率はFEN群では8.6% (10/116例)、CLI群では5.8% (7/120例)であった。主な副作用は、両群とも消化器症状(胃部不快感、胃もたれなど)と皮膚症状(発疹、皮疹など)であったが、FEN群に1例黄疸が認められた。臨床検査値異常の発現率は、FEN群で35.3% (41/116例)、CLI群で22.5% (27/120例)であった。その主な異常変動項目はFEN群で好酸球の増加、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、CPKおよびBUNの上昇ならびに抗核抗体陽性化などであった。CLI群ではAST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDHおよびCPKの上昇ならびに抗核抗体陽性化などであった。
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(馬淵 宏ほか:臨床評価 1995; 23(2): 247-305.)

②ベザフィブラート徐放錠を対照とした二重盲検比較試験⁵⁾

目的	本剤159.9mg～160mg相当量/日の微粉化していないフェノフィブラート(FEN)製剤の有効性、安全性および有用性をベザフィブラート徐放錠を対照薬として比較検討する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検比較試験
対象	脂質異常症患者 205例 フェノフィブラート群 107例、ベザフィブラート群 98例
主な登録基準	前観察期に2回以上測定した空腹時の総コレステロール値が220mg/dL以上、トリグリセライド値が150mg/dL以上のいずれか、または両者の条件を満たし、測定値が安定している患者。
主な除外基準	二次性脂質異常症患者、重篤な肝・腎疾患の合併症のある患者、妊娠中あるいは授乳中および妊娠の可能性のある婦人、薬物過敏症の患者、その他試験担当医師が不適当と判断する脂質異常症の患者。
試験方法	4週間の前観察期間(プラセボ投与)後に、本剤159.9～160mg相当量/回の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤1日1回(夕食後)投与またはベザフィブラート徐放錠200mg/回1日2回(朝、夕食後)投与を12週間投与した。
解析計画	臨床背景の比較には、 χ^2 検定あるいはMann-WhitneyのU検定を用いた。血清脂質改善度および全般改善度の解析は、「中等度改善」以上の改善度について χ^2 検定により、概括安全度、有用度の解析はU検定により行った。なお、血清脂質の推移においては、前値との比較ならびに群間比較を4、8、12週の各時点で繰り返し検定を行ったため、Bonferroni型の多重比較を適用した。
主要評価項目	血清脂質改善度(総コレステロール、トリグリセライド、HDL-コレステロール)
副次評価項目	全般改善度、概括安全度、有用度
結果	総コレステロール、トリグリセライドの低下率およびHDL-コレステロールの上昇率に基づく12週時点での改善度は、「中等度改善」以上について、フェノフィブラート群対ベザフィブラート群間で比較する

V. 治療に関する項目

	と、総コレステロールはそれぞれ61.8% (55/89例)、49.4% (38/77例)、トリグリセリドについては83.1% (74/89例)、74.0% (57/77例)、HDL-コレステロールでは56.2% (50/89例)、62.3% (48/77例)であった。いずれも統計学的有意差は認めなかった。(χ ² 検定 P=0.080、0.120、0.681)
安全性	副作用発現頻度は、フェノフィブラート群で3.8% (4/106例)、ベザフィブラート群で6.2% (6/97例)であり、ベザフィブラート群に重度の症状を示す下痢が1例みられたが、投与中止により消失した。臨床検査値異常の発現率は、フェノフィブラート群で41.5% (44/106例)、ベザフィブラート群では27.8% (27/97例)であった。発現率の高かった項目は、フェノフィブラート群におけるAST (GOT)、ALT (GPT) およびγ-GTPの上昇であった。

(秦 葭哉ほか: Geriat Med 1995; 33(6): 765-822.)

3) 安全性試験: 長期投与試験^{6, 7)}

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者を対象に、本剤1日1回106.6mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を6カ月以上投与した試験において、最終判定における改善率は85.4% (240/281例)であった。安全性については、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤との因果関係が否定されない副作用は、331例中13例(3.9%)に発現し、その主な症状は消化器症状、精神神経症状、皮膚症状であった。臨床検査値異常変動の発現率は、332例中94例(28.3%)であり、その主なものはAST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、トランスアミナーゼの上昇および貧血であった。

(板倉弘重ほか: Prog Med 1997; 17(3): 635-659.)

(五島雄一郎ほか: Geriat Med 1995; 33(7): 909-938.)

4) 患者・病態別試験

① 家族性複合型高脂血症に対する効果⁸⁾

家族性複合型高脂血症患者を対象に、本剤1日1回159.9mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を6か月間投与した試験において、改善率は90.5% (19/21例)であった。副作用の発現率は13.0% (3/23例)であり、その症状は軽度の脱力感、嘔吐、全身倦怠感であった。臨床検査値異常の発現率は56.5% (13/23例)であり、トランスアミナーゼの上昇が主にみられた。

(馬淵 宏ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1047-1067.)

② 糖尿病を伴う高脂血症に対する効果⁹⁾

コントロール良好な糖尿病を伴う高脂血症患者を対象に、本剤1日1回159.9mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を6か月間投与した試験において、改善率は85.7% (18/21例)であった。副作用の発現率は9.5% (2/21例)であり、その症状は全身倦怠感および軽度の嘔吐であった。臨床検査値異常の発現率は42.9% (9/21例)であった。また、インスリン基礎値及び糖負荷後のインスリン値が低下した(参考情報)。

(藤島正敏ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1069-1086.)

③ 高尿酸血症を伴う高脂血症に対する効果^{10), 11)}

高尿酸血症を伴う高脂血症患者を対象に、本剤1日1回159.9mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を8週間投与した試験において、改善率は78.3% (54/69例)であった。副作用の発現率は1.4% (1/70例)であり、その症状は中等度の皮疹であった。臨床検査値異常の発現率は31.4% (22/70例)であった。

(鹿住 敏ほか:臨床評価 1995; 23(3): 523-551.)

(赤岡家雄ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1088-1109.)

④ 高齢者の高脂血症に対する効果^{1~13)}

高齢者(65歳以上)の高脂血症患者を対象に、本剤1日1回106.6mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を8週間～1年以上投与した試験において、改善率は82.9% (194/234例)であった。高齢者の副作用は6.7% (21/314例)、臨床検査値異常は36.9% (116/314例)にみられ、非高齢者の副作用は5.2% (49/942例)、臨床検査値異常は34.2% (322/942例)であった。

(松沢佑次ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 915-948. ほか12誌)

V. 治療に関する項目

⑤高脂血症患者の胆汁脂質に及ぼす影響¹³⁾

高脂血症患者を対象に、本剤159.9mg～160mgに相当する用量の微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤を1日1回12週間投与した。その結果、胆汁中のコレステロール濃度は増加したが、リン脂質及び胆汁酸濃度やコレステロール飽和度に変化はなく、また、胆汁酸分画及びリン脂質中脂肪酸分画を変化させることなく、血清総コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセライドの低下及びHDL-コレステロールの上昇が認められた。副作用の発現率は3.4% (1/29例)であり、その症状は皮疹であった。臨床検査値異常の発現率は20.7% (6/29例)であった。

(梶山梧朗ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1037-1045.)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

フェノフィブラートカプセル製剤では、使用成績調査(1999年6月～2002年5月)及び特別調査(1999年6月～2004年5月)が実施され、再審査期間が満了した2005年に申請を行い、2009年12月21日の公示で「薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」との結果を得た。

①使用成績調査

フェノフィブラートカプセル製剤について、1999年6月1日から3年間3,000例を目標に中央登録方式により実施した。登録症例3,891例のうち調査票は3,802例収集し、登録違反等の安全性解析除外症例371例を除いた3,431例を安全性解析対象症例数とし、安全性解析対象症例のうち投与開始6週以降14週未満の脂質検査未実施症例等の有効性解析除外症例1,847例を除いた1,584例を有効性解析対象症例とした。

副作用発現率は16.12%(553/3,431例)で、主な副作用はAST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇、ALT(GPT)上昇等の「肝機能検査値異常」10.61%(364例)、肝機能異常、肝障害等の「肝胆道系障害」1.17%(40例)、血中クレアチニン増加、BUN上昇等の「腎機能検査値異常」1.52%(52例)、CK(CPK)上昇1.43%(49例)、胃部不快感、嘔気等の「胃腸障害」1.14%(39例)等であった。なお、副作用発現症例553例924件のうち、重篤な副作用は21例27件であった。

全般改善度は、脂質値の変化量から「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で評価した。有効性解析対象症例1,584例のうち脂質値の改善を目的とした症例は1,493例で、脂質値の維持を目的とした症例は91例であった。脂質値の改善を目的とした症例1,493例のうち判定不能症例17例を除いた1,476例中、「著明改善」及び「中等度改善」例は1,069例であり、有効率は72.43%(1,069/1,476例)であった。また、脂質値の維持を目的とした症例91例のうち判定不能症例1例を除いた90例中、「著明改善」～「不変」例は80例であり、有効率は88.89%(80/90例)であった。

V. 治療に関する項目

②特定使用成績調査(特別調査):長期使用に関する調査

フェノフィブラートカプセル製剤について、1999年6月1日から3年間300例を目標に中央登録方式により開始したが、目標症例数の確保を目的に調査期間を更に2年間延長し実施した。登録症例671例のうち調査票は630例収集し、登録違反等の安全性解析除外症例36例を除いた594例を安全性解析対象症例数とし、安全性解析対象症例のうち空腹時採血ではない症例等の有効性解析除外症例219例を除いた375例を有効性解析対象症例とした。

副作用発現率は17.17%(102/594例)で、投与開始から3カ月未満の短期間のうちに発現した症例が14.65%(87/594例)と最も多く、使用成績調査(標準的な観察期間は3カ月)における副作用発現率16.12%(553/3,431例)とほぼ同様であった。

一方、投与開始から3カ月以上経過し発現した副作用の発現率は4.06%(21/517例)であり、3カ月未満の副作用発現率14.65%及び使用成績調査での副作用発現率16.12%(553/3,431例)に比べ低く、長期投与において副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

副作用発現症例102例のうち71.57%(73/102例)は、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加等の臨床検査値の異常として報告された症例であり、使用成績調査と同様の傾向を示した。副作用発現症例102例169件中、使用上の注意から予測できない副作用として、体位性めまい、不安定狭心症、筋痙攣、腎機能障害、頻尿、多尿及び血中クレアチニン減少が各1件報告されており、不安定狭心症のみ重篤であった。

全般改善度は、脂質値の変化量からの使用成績調査と同様に評価した。有効性解析対象症例375例のうち調査の標準的な観察期間12カ月投与された337例を対象とした。脂質値の改善を目的とした症例は314例で、脂質値の維持を目的とした症例は23例であった。脂質値の改善を目的とした症例314例のうち判定不能症例81例を除いた233例中、「著明改善」及び「中等度改善」例は169例であり、有効率は72.53%(169/233例)であった。また、脂質値の維持を目的とした症例23例のうち判定不能症例10例を除いた13例中、「著明改善」～「不変」例は11例であり、有効率は84.62%(11/13例)であった。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>フィブラート系化合物</p>
<p>2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序</p>	<p>フェノフィブラートは肝臓において、核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) を活性化して種々の蛋白質の発現を調節することにより脂質代謝を総合的に改善させ、血清コレステロール濃度と血清トリグリセライド濃度を低下させるとともに、血清HDL-コレステロールを上昇させる^{18~20)}。</p> <p>1) コレステロール低下作用(ラット)</p> <p>① LDL異化速度を亢進させる²¹⁾。 ② ステロールの胆汁中への排泄を促進させる²¹⁾。 ③ 肝コレステロール合成を抑制する²²⁾。</p> <p>2) トリグリセライド低下作用(ラット)</p> <p>① リポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ、トリグリセライド消失速度を上昇させる²¹⁾。 ② 肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する²²⁾。 ③ VLDLトリグリセライドの分泌を抑制する²³⁾。</p> <p>3) HDL-コレステロール上昇作用 (<i>in vitro</i>)</p> <p>HDLの主要構成蛋白であるアポA-I 及びA-II の産生を増加させる^{24, 25)}。</p>
<p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p>	<p>1) 血清脂質改善作用</p> <p>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ライドを有意に低下させ、HDL-コレステロールを有意に上昇させた¹²⁾。</p> <p>① 血清総コレステロール低下作用(ラット、ハムスター)^{26, 27)}</p> <p>正脂血ラット、フルクトース負荷及びコレステロール負荷ラット、コレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、フェノフィブラートは用量依存的に血清総コレステロール濃度を低下させた。</p> <p>② 血清トリグリセライド低下作用(ラット、ハムスター)^{26, 27)}</p> <p>正脂血ラット、フルクトース負荷ラット及びコレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、フェノフィブラートは用量依存的に血清トリグリセライド濃度を低下させた。</p>
<p>(3) 作用発現時間・持続時間</p>	<p>該当資料なし</p>

VII. 薬物動態に関する項目

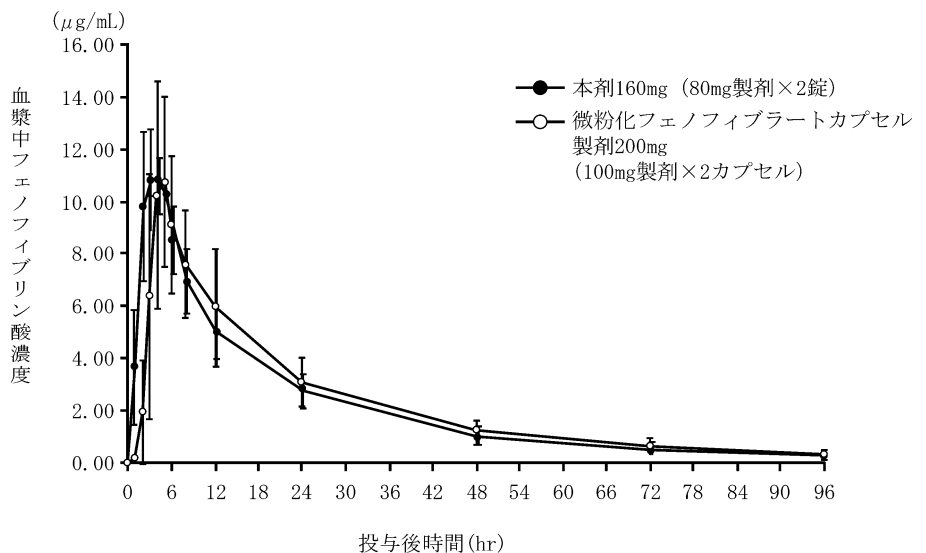
1. 血中濃度の推移・測定法 (1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし																		
(2) 最高血中濃度到達時間	「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。																		
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	<p>1) 本剤106.6mg (53.3mg製剤2錠) 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤2カプセル)の食後単回経口投与における薬物動態比較試験¹⁵⁾</p> <p>健康成人男性20例を1群10例に割り付け(2群2期クロスオーバー法)、本剤106.6mg (53.3mg製剤2錠) 又は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤2カプセル)を食後30分に単回経口投与し、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸 (FA) の血漿中濃度を測定した(液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法)。その結果、両製剤投与後の血漿中FA濃度は類似した推移を示し、更に、血漿中FA濃度のC_{max}及びAUC_{0-96hr}の対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間は、C_{max}で$\log(0.99301)$及び$\log(0.92523) \sim \log(1.06575)$、$AUC_{0-96hr}$で$\log(0.98614)$及び$\log(0.93838) \sim \log(1.03633)$となり、共に生物学的同等性の判定基準を満たした。</p> <p style="text-align: center;">本剤106.6mg (53.3mg製剤2錠) 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤2カプセル)を食後単回経口投与したときの血漿中FA濃度</p> <div style="text-align: center;"> <p style="font-size: small;">(µg/mL) 血漿中フェノフィブリン酸濃度</p> <p style="font-size: small;">● 本剤106.6mg (53.3mg製剤×2錠) ○ 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤×2カプセル)</p> <p style="font-size: small;">投与後時間 (hr)</p> </div> <p style="text-align: center;">本剤106.6mg (53.3mg製剤2錠) 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤2カプセル)を食後単回経口投与したときの血漿中FAの薬物動態パラメータ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 15%;">C_{max} (µg/mL)</th> <th style="width: 15%;">AUC_{0-96hr} (µg·hr/mL)</th> <th style="width: 15%;">$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)</th> <th style="width: 10%;">T_{max} (hr)</th> <th style="width: 10%;">$t_{1/2}$ (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">本剤106.6mg (53.3mg製剤×2錠)</td> <td>8.993 ± 1.017</td> <td>152.24 ± 33.42</td> <td>156.98 ± 36.49</td> <td>3.40 ± 0.94</td> <td>20.36 ± 3.72</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤×2カプセル)</td> <td>9.186 ± 1.930</td> <td>155.21 ± 38.18</td> <td>161.36 ± 42.47</td> <td>4.30 ± 0.73</td> <td>21.01 ± 4.06</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: small;">平均値 ± 標準偏差、n=20</p>		C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-96hr} (µg·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	本剤106.6mg (53.3mg製剤×2錠)	8.993 ± 1.017	152.24 ± 33.42	156.98 ± 36.49	3.40 ± 0.94	20.36 ± 3.72	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤×2カプセル)	9.186 ± 1.930	155.21 ± 38.18	161.36 ± 42.47	4.30 ± 0.73	21.01 ± 4.06
	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-96hr} (µg·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)														
本剤106.6mg (53.3mg製剤×2錠)	8.993 ± 1.017	152.24 ± 33.42	156.98 ± 36.49	3.40 ± 0.94	20.36 ± 3.72														
微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mg (67mg製剤×2カプセル)	9.186 ± 1.930	155.21 ± 38.18	161.36 ± 42.47	4.30 ± 0.73	21.01 ± 4.06														

VII. 薬物動態に関する項目

2) 本剤160mg (80mg製剤2錠) 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mg (100mg製剤2カプセル)の食後単回経口投与における薬物動態比較試験¹⁶⁾

健康成人男性20例を1群10例に割り付け(2群2期クロスオーバー法)、本剤160mg (80mg製剤2錠) 又は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mg (100mg製剤2カプセル)を食後30分に単回経口投与し、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィリン酸(FA)の血漿中濃度を測定した(液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法)。その結果、両製剤投与後の血漿中FA濃度は類似した推移を示し、更に、血漿中FA濃度の C_{max} 及び AUC_{0-96hr} の対数変換値の平均値の差及びその90%信頼区間は、 C_{max} で $\log(0.98303)$ 及び $\log(0.89915) \sim \log(1.07474)$ 、 AUC_{0-96hr} で $\log(0.96765)$ 及び $\log(0.90465) \sim \log(1.03504)$ となり、共に生物学的同等性の判定基準を満たした。(1例自己都合により投薬中止)

本剤160mg (80mg製剤2錠) 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mg (100mg製剤2カプセル)を食後単回経口投与したときの血漿中FA濃度



本剤160mg (80mg製剤2錠) 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mg (100mg製剤2カプセル)を食後単回経口投与したときの血漿中FAの薬物動態パラメータ

	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-96hr} (µg·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤160mg (80mg製剤×2錠)	11.796 ± 1.550	207.12 ± 42.11	216.04 ± 47.51	3.16 ± 1.01	22.54 ± 3.24
微粉化フェノフィブラート カプセル製剤200mg (100mg製剤×2カプセル)	12.256 ± 3.074	216.68 ± 54.09	229.23 ± 59.62	4.89 ± 1.88	24.49 ± 4.26

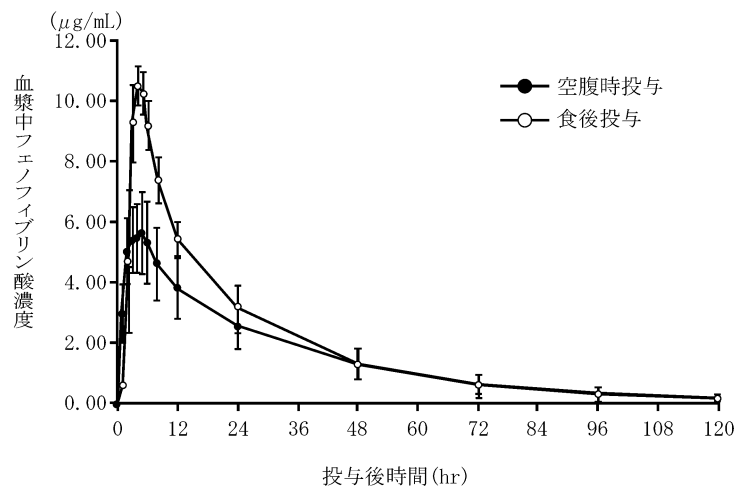
平均値±標準偏差、n=19

VII. 薬物動態に関する項目

3) 本剤160mg(80mg製剤2錠)の単回経口投与による食事の影響試験²⁸⁾

健康成人男性6例を1群3例に割り付け(2群2期クロスオーバー法)、本剤160mg(80mg製剤2錠)を空腹時又は食後30分に単回経口投与し、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸(FA)の血漿中濃度を測定した(液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法)。その結果、空腹時又は食後投与時の血漿中FA濃度は、投与後2~5時間に C_{max} に到達し、その後、緩やかに消失した。また、空腹時投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は食後投与時の約55%及び約79%であることから、本剤のバイオアベイラビリティは空腹時投与よりも食後投与の方が高いことが確認された。

本剤160mg(80mg製剤2錠)を空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中FA濃度



本剤160mg(80mg製剤2錠)を空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中FAの薬物動態パラメータ

	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤160mg・食後(80mg製剤×2錠)	10.627 ± 0.603	227.90 ± 51.40	235.57 ± 58.13	4.17 ± 0.75	25.14 ± 5.45
本剤160mg・空腹時(80mg製剤×2錠)	5.800 ± 1.277	180.66 ± 44.04	188.22 ± 49.08	3.67 ± 1.21	25.02 ± 4.58
空腹時/食後(%)	54.6	79.3	79.9	—	—

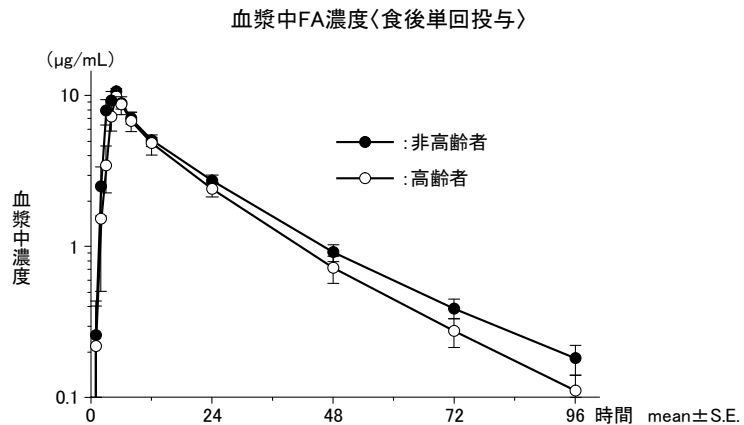
平均値±標準偏差、n=6

4) 健康成人男性における連続投与時の血漿中濃度(微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤のデータ)¹⁷⁾

健康成人男性2例に微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg(本剤159.9mg~160mgに相当する用量)を1日1回7日間朝食後30分に経口投与したところ、最終投与時における血漿中FAのAUC(2例の平均値)は単回投与時の約3倍となったが、 $t_{1/2}$ (2例の平均値)は連続投与時と単回投与時で差は認められなかった。

5) 高齢者における薬物動態(微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤のデータ)²⁹⁾

健康高齢者6例(65歳以上75歳未満)に微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg(本剤159.9mg~160mgに相当する用量)を朝食開始後30分に単回経口投与したときの血漿中FA濃度は、投与後4.5時間後に最高となった。



投与量: 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg(本剤159.9~160mgに相当)

高齢者における血漿中FAの薬物動態パラメータ<食後単回投与>

投与量	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg (本剤159.9~160mgに相当)	164.2±19.9	10.2±1.1	4.5±0.3	18.9±1.1

平均値±標準誤差、n=6

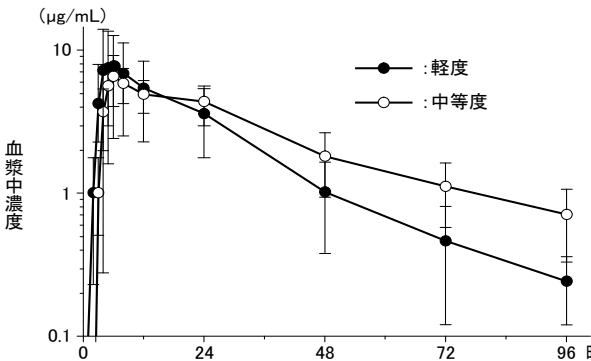
6) 腎機能障害時の薬物動態(微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤のデータ)¹⁴⁾

軽度及び中等度の腎機能障害者^{注)}6例(各3例)に、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤150mg(本剤80mgに相当する用量)を朝食後30分に単回経口投与したときの血漿中FA濃度は下図のとおりである。健康成人と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害者のAUCは共に増加し、C_{max}は高くなり、更にt_{1/2}は遅延する傾向が認められた。

注) 腎機能障害者の障害度

	血漿クレアチニン値	クレアチンクリアランス
軽度	1.5~2.5mg/dL	40~60mL/min
中等度	2.5~4.0mg/dL	20~40mL/min

VII. 薬物動態に関する項目

	<p>腎機能障害者における血漿中FA濃度<軽度・中等度;食後単回投与></p>  <p>投与量:微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤150mg(本剤80mgに相当)</p> <p>腎機能障害者における血漿中FAの薬物動態パラメータ<軽度・中等度;食後単回投与></p> <table border="1" data-bbox="504 813 1412 958"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC_{0-∞} (µg·hr/mL)</th> <th>C_{max} (µg/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>t_{1/2} (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度</td> <td>202.7±82.3</td> <td>8.2±4.2</td> <td>6.0±1.2</td> <td>25.5±2.2</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>266.9±71.2</td> <td>6.5±1.7</td> <td>6.7±0.7</td> <td>35.1±5.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与量:微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤150mg(本剤80mgに相当) 平均値±標準誤差、n=3</p>		AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	軽度	202.7±82.3	8.2±4.2	6.0±1.2	25.5±2.2	中等度	266.9±71.2	6.5±1.7	6.7±0.7	35.1±5.7
	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)												
軽度	202.7±82.3	8.2±4.2	6.0±1.2	25.5±2.2												
中等度	266.9±71.2	6.5±1.7	6.7±0.7	35.1±5.7												
(4) 中毒域	該当資料なし															
(5) 食事・併用薬の影響	<p>「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照すること。</p> <p>「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。</p>															
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし															
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) バイオアベイラビリティ	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>雄性ラット及び雄性イヌに微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを単回経口投与、フェノフィブリン酸(FA)を静脈内投与したときのFAのAUC比からFAのバイオアベイラビリティ</p>															

VII. 薬物動態に関する項目

	<p>ティを求めたところ、ラットは64%³⁰⁾、イヌは39%³¹⁾であった。</p>						
(4) 消失速度定数	<p style="text-align: center;">健康成人男性(食後単回経口投与)における消失速度定数^{15, 16)}</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">本剤106.6mg (53.3製剤2錠) n=20</td> <td style="text-align: center;">本剤160mg (80mg製剤2錠) n=19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">kel (/hr)</td> <td style="text-align: center;">0.03517 ± 0.00654</td> <td style="text-align: center;">0.03132 ± 0.00423</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">平均値 ± 標準偏差</p>		本剤106.6mg (53.3製剤2錠) n=20	本剤160mg (80mg製剤2錠) n=19	kel (/hr)	0.03517 ± 0.00654	0.03132 ± 0.00423
	本剤106.6mg (53.3製剤2錠) n=20	本剤160mg (80mg製剤2錠) n=19					
kel (/hr)	0.03517 ± 0.00654	0.03132 ± 0.00423					
(5) クリアランス	該当資料なし						
(6) 分布容積	該当資料なし						
(7) 血漿蛋白結合率	<p>微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg(本剤159.9mg～160mgに相当する用量)投与後4時間目におけるフェノフィブリン酸(FA)の血漿蛋白結合率は99%であった(限外濾過法)³²⁾。</p>						
3. 吸収	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>[吸収部位]</p> <p>雄性ラットの胃幽門部及び噴門部を結紮したループ及び空腸、回腸上部並びに回腸下部に約10cmのループを作製し、¹⁴C標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを注入した時、放射能の吸収は空腸で最も良く、回腸でも吸収されたが、胃からはほとんど吸収されなかった³³⁾。</p> <p>[腸肝循環]</p> <p>胆管カニューレ処置した雄性ラットに胆汁を補充できるように処置し、¹⁴C標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを単回経口投与すると24時間で投与量の73%が胆汁中に排泄された。</p> <p>また、雄性ラットに¹⁴C標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを投与後採取した胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に注入したところ、投与後24時間までに投与放射能の59%が胆汁中へ排泄された³³⁾。</p>						
4. 分布 (1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>雄性ラットに¹⁴C標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを単回経口投与したとき、4時間後の放射能濃度は、大脳で0.08 ± 0.01 (µg/g又はµg/mL、以下同じ)、小脳で0.10 ± 0.01、脳下垂体で1.46 ± 0.33であった³³⁾。</p>						

VII. 薬物動態に関する項目

<p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考> 妊娠18日目の雌性ラットに$[^{14}\text{C}]$標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを単回経口投与したとき、投与後6時間の胎児組織中放射能濃度は母獣血漿中放射能濃度の2～7%であり、胎児移行性は低かった³⁴⁾。</p>
<p>(3) 乳汁への移行性</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考> 分娩後10日目の母ラットに$[^{14}\text{C}]$標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの乳汁中放射能濃度のAUCは母獣血漿の7倍であった。しかし、乳汁中からの放射能の消失は比較的速やかであり、投与後48時間には最高濃度の8%に減少した³⁴⁾。</p>
<p>(4) 髄液への移行性</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考> 雄性ラットに$[^{14}\text{C}]$標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は0.5時間で各組織に移行しており、それらの放射能濃度は投与後4～8時間で最高となった。4時間後の放射能濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓、血漿、小腸、大腸の順であり、大脳で最も低かった。その後、各組織中の放射能は徐々に減少し、168時間後には脂肪組織以外の放射能はほとんど消失した。また、雄性ラットに$[^{14}\text{C}]$標識した微粉化していないフェノフィブラート5mg/kgを1日1回21日間反復投与しても蓄積性は認められなかった³³⁾。</p>
<p>5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路</p>	<p>ヒト血漿中には主にフェノフィブリン酸 (FA) が存在し、また、ヒト尿中にはFAとその還元体 (RFA) が、主にグルクロン酸抱合体として排泄された¹⁷⁾。</p> <p><参考> [代謝部位] ラットの小腸及び肝臓のホモジネートと血漿を用いた<i>in vitro</i>での試験から、微粉化していないフェノフィブラートは、15分以内に小腸、肝臓及び血漿中でFAに代謝された¹⁷⁾。更に、空腸内に$[^{14}\text{C}]$標識した微粉化していないフェノフィブラートを注入3分後の門脈血中には未変化体は6%とわずかであった。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

	<p>[推定代謝経路³³⁾]</p> <p style="text-align: center;">M1、M2、M5: 構造未知の代謝物 RFA: フェノフィブリン酸の還元体</p>
<p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>1) 肝薬物代謝酵素系に対する影響³⁵⁾</p> <p>[¹⁴C]標識した微粉化していないフェノフィブレート5、20、80mg/kgをラットに1日1回7日間反復経口投与すると20、80mg/kgの投与量で肝湿重量とチトクロムP450及びチトクロムb5含量の増加、NADPHチトクロムC還元酵素、アミノピリン脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素及び7-エトキシクマリン-O-脱エチル化酵素活性の誘導がみられたが、7日間の回復試験でこれらの酵素誘導は消失した。</p> <p>2) チトクロムP450(CYP)に対する影響³⁶⁾</p> <p>ヒト肝ミクロソームを用いてフェノフィブリン酸 (FA) のCYPの阻害について検討した結果、FAはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C19、2D6、2E1及び3A4による代謝は阻害しなかったが、CYP2C9による代謝を阻害し、そのIC₅₀値は112μMであった。</p>
<p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>微粉化していないフェノフィブレートは吸収後、消化管及び血中エステラーゼによりそのほとんどがフェノフィブリン酸 (FA) に代謝される³⁷⁾。また、FAはヒトの場合、初回通過効果の影響をほとんど受けない。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

<p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>微粉化していないフェノフィブラートの主代謝物フェノフィブリン酸(FA)とその還元体(RFA)の血清脂質低下作用について、正脂血ラットを用いて検討した。FAは血清トリグリセライドを6mg/kg以上で39.5～41.5%低下、血清総コレステロールを18mg/kgで17.4%といずれも有意に低下させた(Dunnettの多重比較検定 $P < 0.01$)。RFAは血清トリグリセライドを6mg/kg、18mg/kgでそれぞれ28.7%、34.9%有意に低下させたが(Dunnettの多重比較検定 $P < 0.05$、$P < 0.01$)、血清総コレステロールの低下は有意ではなかった²⁷⁾。</p>
<p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>6. 排泄 (1) 排泄部位及び経路</p>	<p>主として、腎臓から排泄される³⁸⁾。</p>
<p>(2) 排泄率</p>	<p>1) 単回投与</p> <p>①健康成人男性</p> <p>微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mg(100mg製剤2カプセル、本剤160mgに相当する用量)を食後単回経口投与したとき、投与後72時間までに投与量の64%が尿中に排泄された³⁹⁾。</p> <p>②高齢者(健康高齢者)</p> <p>微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg(本剤159.9mg～160mgに相当する用量)を朝食後単回経口投与(n=6)したとき、投与後120時間までの投与量に対する総代謝物の尿中累積排泄率は34%であった²⁹⁾。(そのうち77%はフェノフィブリン酸(FA)の抱合体で、その他はFA、フェノフィブリン酸の還元体(RFA)及び抱合体であった。)</p> <p>③腎機能障害者</p> <p>微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤150mg(本剤80mgに相当する用量)を朝食後単回経口投与(n=3)したとき、投与後120時間までの投与量に対する総代謝物の尿中累積排泄率は、軽度腎機能障害者で36%、中等度腎機能障害者で18%であった¹⁴⁾。</p> <p>注) 血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上又はクレアチニンクリアランスが40mL/min未満の腎機能障害のある患者は、横紋筋融解症があらわれることがあるため禁忌である。</p> <p>2) 反復投与</p> <p>①健康成人男性</p> <p>微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg(本剤159.9mg～160mgに相当する用量)を朝食後1日1回7日間経口投与(n=4)したとき、最終投与後4日までの投与量に対する尿中累積排泄率は総FAが29.9%、総RFAが4.5%であつ</p>

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

	た。尿中には未変化体は検出されず、FA、RFAとそれらのグルクロン酸抱合体が検出され、総FAと総RFAの排泄率は投与開始5日目で定常となった ¹⁷⁾ 。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし ＜参考＞海外データ 血液透析によって除去されないので、クレアチニンクリアランスが20mL/分以下の場合には投与しないこと。

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	該当しない
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 肝障害のある患者[肝障害を悪化させることがある。] 3. 血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上又はクレアチニンクリアランスが40mL/min未満の腎機能障害のある患者[横紋筋融解症があらわれることがある。] 4. 胆のう疾患のある患者[胆石形成が報告されている。] 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) <p>(解説)</p> <p>微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の臨床成績を考慮して設定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. フェノフィブラート製剤並びに他のフィブラート系薬剤による発疹等の過敏症の既往が判明した患者では、再投与により重篤な症状が発現する可能性がある。 2. 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の臨床試験において因果関係を否定できないAST(GOT)、ALT(GPT)及びγ-GTP等の肝機能検査値の異常変動が約20%みられており、また、市販後において、黄疸、肝炎等の肝障害、肝機能検査値の異常が報告されている。 3. 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の経口投与により、腎機能障害患者においては、健康成人と比較してAUCの増加、C_{max}の上昇及び$t_{1/2}$の延長傾向がみられる。(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。)また、他のフィブラート系薬剤において、横紋筋融解症発現症例の多くが腎機能障害を有する患者であったことが報告されている(医薬品副作用情報No.129、厚生省薬務局)。さらに、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の市販後においても、腎機能障害を有する患者に使用され、横紋筋融解症がみられた例が報告されている。 4. 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の市販後において、胆石症が報告されている。胆のう疾患を悪化させることが考えられるので、胆のう疾患のある患者には投与しないこと。 5. 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の承認時までの臨床試験において、妊娠、産婦、授乳婦を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性が確立していない。また、動物実験(ラット)において、妊娠中期以降の投与により、出生児の体重増加抑制や、乳汁中への移行がみられる。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること。)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>「Ⅴ. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」を参照すること。</p>
<p>4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。</p>
<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満又はクレアチンクリアランスが40mL/min以上60mL/min未満の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること。〕</p> <p>(3) 胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4) 抗凝血剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(5) HMG-CoA還元酵素阻害薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> </div> <p>（解説）</p> <p>微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の臨床試験成績を考慮して設定した。</p> <p>(1) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験において、投与症例の約20%にAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇が認められた。したがって、肝機能検査に異常のある患者、肝障害の既往歴のある患者に対しては、投与量を53.3mg/日より開始するなど、慎重に投与すること。</p> <p>(2) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の経口投与により、腎機能障害を有する患者においては、健康成人と比較してAUCの増加、C_{max}の上昇及び$t_{1/2}$の延長傾向が認められた。</p> <p>また、腎機能障害を有する患者では、フィブラート系薬剤投与により、横紋筋融解症などの筋障害発現増加の可能性のあることを考慮し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上又はクレアチンクリアランスが40mL/min未満の腎機能障害のある患者は禁忌に、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満又はクレアチンクリアランスが40mL/min以上60mL/min未満の腎機能障害のある患者は53.3mg/日より投与を開始するか、投与間隔をあけるなど、慎重に投与すること。</p> <p>(3) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の高脂血症患者の胆汁組成に及ぼす試験¹³⁾において、胆汁中のコレステロール濃度（モル%）に対しては有意な増加が認められたが、リン脂質及び総胆汁酸の濃度（モル%）には有意な変動が認められ</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	<p>ず、コレステロール飽和度に有意な変化は認められなかった。</p> <p>しかし、動物実験(ラット)²¹⁾において、胆汁中へのコレステロール排泄を有意に増加させることから、胆石症を起こすことが考えられる。</p> <p>したがって、胆のう疾患のある患者は投与禁忌としているが、胆石の既往歴のある患者に対しても、慎重に投与すること。</p> <p>(4)フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸は抗凝血剤の作用を増強することが報告されている。</p> <p>(5)フィブレート系薬剤で、HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用により、筋障害発現増加の可能性が報告されている。</p> <p>(6)一般に高齢者では腎機能を含めた生理機能全体が低下している。</p>
<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。 2)あらかじめ高脂血症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)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。 <p>(2)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと。 (「禁忌」の項参照)。 2)肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるので、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること (「慎重投与」の項参照)。 3)AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、ALPの上昇、黄疸、並びに肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査は投与開始3カ月後までは毎月、その後は3カ月ごとに行うこと。 異常が認められた場合には、減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに、少なくとも1カ月以内に肝機能検査を実施すること。 なお、AST(GOT)又はALT(GPT)が継続して正常上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中止すること。 <p>(3)腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

(解説)

- (1) 本剤に限らず、高脂血症治療剤に共通の一般的な注意事項である。
- (2) 3) フェノフィブラートカプセル製剤の臨床試験における肝機能検査値異常は、その多くが投与開始3か月以内に認められた。また、市販後において報告された肝機能検査値異常、黄疸や肝炎等の多くは、投与後3か月以内に発現している。
- (3) 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤の市販後において報告された横紋筋融解症のうち、腎機能障害を有する患者でHMG-CoA還元酵素阻害薬と併用された例が報告されている。

腎機能に関連する臨床検査値に異常が認められる患者への本剤の投与及びHMG-CoA還元酵素阻害薬との併用に関しては、「禁忌」、「慎重投与」、「併用注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」等の記載を総合的に判断すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>7. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p>	<p>設定されていない</p>																		
<p>(2) 併用注意とその理由</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>[併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 35%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン</td> <td>プロトロンビン時間を測定して抗凝血剤の用量を調節し、慎重に投与すること。</td> <td>抗凝血剤の作用を増強する。</td> </tr> <tr> <td>HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等</td> <td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。</td> <td>危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者</td> </tr> <tr> <td>スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリメピリド 等</td> <td>低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン</td> <td>陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4～6時間以上間隔をあけて投与すること。</td> <td>吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>外国において重症な腎機能障害が報告されているので、腎機能検査等に注意し、慎重に投与すること。</td> <td>併用により腎機能への影響を増大させる。</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="margin-top: 10px;"> <p>(解説)</p> <p>① 抗凝血剤 フェノフィブラート製剤は抗凝血剤の作用を増強することが報告されている⁴⁰⁾。したがって、抗凝血剤との併用には注意が必要である。プロトロンビン時間を測定して、出血を防ぐ適切な抗凝血剤の用量を調節するとともに、プロトロンビンレベルが安定したことが確認できるまでは、プロトロンビンの測定が望まれる。</p> <p>② HMG-CoA還元酵素阻害薬 フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬との併用により、横紋筋融解症などの筋障害発現増加の可能性が報告されている。</p> <p>③ スルホニル尿素系血糖降下薬 海外において、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤とスルホニル尿素系血糖降下薬</p> </div>	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	プロトロンビン時間を測定して抗凝血剤の用量を調節し、慎重に投与すること。	抗凝血剤の作用を増強する。	HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者	スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリメピリド 等	低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4～6時間以上間隔をあけて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。	シクロスポリン	外国において重症な腎機能障害が報告されているので、腎機能検査等に注意し、慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。
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	プロトロンビン時間を測定して抗凝血剤の用量を調節し、慎重に投与すること。	抗凝血剤の作用を増強する。																	
HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者																	
スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリメピリド 等	低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。																	
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4～6時間以上間隔をあけて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。																	
シクロスポリン	外国において重症な腎機能障害が報告されているので、腎機能検査等に注意し、慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。																	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

との併用による「低血糖症」が報告されている。なお、フェノフィブラートカプセル製剤の承認時までの臨床試験において、安全性の評価対象となった1,256例中、スルホニル尿素系薬剤が併用投与されていた症例は114例であった。これらのうち、投与前後の空腹時血糖値が測定されていた107例を、投与期間が12週以内の短期投与試験、6か月以上の長期投与試験別に分け、その空腹時血糖値の推移を比較したところ、いずれの試験においても、投与前後でほとんど差はみられていない。

④陰イオン交換樹脂剤

陰イオン交換樹脂剤は、併用した本剤と結合し、本剤の吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。

⑤シクロスポリン

フェノフィブラートカプセル製剤の市販後において、シクロスポリンとの併用による副作用は報告されていないが、外国においてシクロスポリンとの併用による有害事象発現例が報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>8. 副作用 (1) 副作用の概要</p>	<p>フェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査4,687例中623例(13.29%)に副作用が認められた。主な副作用はAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異常、胃部不快感、嘔気等の胃腸障害、発疹、そう痒感等の皮膚及び皮下組織障害、CK(CPK)上昇等であった。</p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤の承認時:臨床試験1,256例中70例(5.57%)に副作用が認められた。主な副作用は、胃部不快感、嘔気等の消化器症状が36例(2.87%)、発疹等の皮膚症状が24例(1.91%)、黄疸1例(0.08%)、筋症状1例(0.08%)であった。臨床検査値異常は442例(35.19%)に認められた。主なものは、AST(GOT)上昇239件、ALT(GPT)上昇251件、γ-GTP上昇218件等の肝機能検査値異常318例(25.32%)、CK(CPK)上昇95例(8.48%)、BUN上昇44件、クレアチニン上昇38件等の腎機能検査値異常63例(5.02%)、好酸球の増加20例(2.04%)、赤血球数等の減少17例(1.48%)であった。</p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤の再審査終了時:使用成績調査3,431例中553例(16.12%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇119件(3.47%)、γ-GTP上昇118件(3.44%)、ALT(GPT)上昇115件(3.35%)等の肝機能検査値異常364例(10.61%)、肝機能異常21件(0.61%)、肝障害16件(0.47%)等の肝胆道系障害40例(1.17%)、血中クレアチニン増加34件(0.99%)、BUN上昇32件(0.93%)等の腎機能検査値異常52例(1.52%)、CK(CPK)上昇49例(1.43%)、胃部不快感15件(0.44%)、嘔気11件(0.32%)等の胃腸障害39例(1.14%)等であった。</p> <p>(解説)</p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査におけるフェノフィブラートカプセル製剤投与例を対象とした安全性成績に基づき設定した。なお、認められた副作用については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。</p>
<p>(2) 重大な副作用と初期症状</p>	<p>重大な副作用</p> <p>1) 横紋筋融解症(0.1%未満): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝障害(0.1~5%未満): 肝炎や黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。</p> <p>3) 膵炎(頻度不明*): 重度の腹痛、嘔気、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇等を特徴とする膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p style="text-align: center;">*: 自発報告等を含むため頻度不明</p>

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓	肝機能検査値異常 〔AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 ALP上昇、LDH上 昇、γ-GTP上昇 等〕		肝腫大
皮膚 ^{注1)}		発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅斑、 脱毛、光線過敏症
消化器	口内炎*、鼓腸*	嘔気、便秘、下痢、 食欲不振、心窩部 痛、胃部不快感、胸 やけ	嘔吐、腹痛、口渇、 腹部膨満感
腎臓		腎機能検査値異常 (BUN上昇、クレア チニン上昇等)	
筋肉 ^{注2)}		CK(CPK)上昇	脱力感、筋肉痛、筋 痙攣、こわばり感
血液		貧血(赤血球減少、 ヘモグロビン減少、 ヘマトクリット値減 少)、白血球增多	白血球減少、好酸 球增多、血小板減 少、血小板増加
精神神経系		頭痛、めまい、ふら つき	
胆管系 ^{注1)}	胆石症*、胆のう炎*		
その他	浮腫*、発熱*、勃 起障害*、頻尿*、 血中ホモシステイ ン増加*	全身倦怠感、抗核 抗体陽性	腫脹、動悸、下肢 痛、しびれ感、味覚 異常、ほてり

*: 自発報告等を含むため頻度不明

注1): 投与を中止すること。

注2): 減量又は休薬すること。

発現頻度はフェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異
常一覧

フェノフィブラートカプセル製剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査における副作用発現状況は下表のとおりである。

1) 副作用発現状況

	承認時	使用成績調査	合計
調査施設数	317施設	677施設	994施設
調査症例数	1,256例	3,431例	4,687例
副作用等の発現症例数	70例	553例	623例
副作用等の発現件数	91件	924件	1,015件
副作用等の発現率	5.57%	16.12%	13.29%

副作用等の種類		件数(発現率[%])		
		承認時	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
血液およびリンパ系障害	貧血	0(0.00)	8(0.23)	8(0.17)
代謝および栄養障害	食欲不振	2(0.16)	5(0.15)	7(0.15)
	糖尿病	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	高コレステロール血症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	食欲減退	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
神経系障害	頭痛	5(0.40)	3(0.09)	8(0.17)
	浮動性めまい	2(0.16)	2(0.06)	4(0.09)
	感覚減退	0(0.00)	2(0.06)	2(0.04)
	錯感覚	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	脳梗塞	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	不眠症	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
	味覚減退	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
耳および迷路障害	回転性眩暈	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
眼障害	光視症	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
心臓障害	動悸	2(0.16)	2(0.06)	4(0.09)
	上室性期外収縮	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
血管障害	潮紅	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
胃腸障害	胃部不快感	10(0.80)	15(0.44)	25(0.53)
	悪心	11(0.88)	11(0.32)	22(0.47)
	便秘	2(0.16)	5(0.15)	7(0.15)
	上腹部痛	4(0.32)	3(0.09)	7(0.15)
	消化不良	1(0.08)	3(0.09)	4(0.09)
	下痢	2(0.16)	2(0.06)	4(0.09)
	腹部不快感	2(0.16)	1(0.03)	3(0.06)
	嘔吐	2(0.16)	1(0.03)	3(0.06)
	心窩部不快感	2(0.16)	1(0.03)	3(0.06)
	腹痛	1(0.08)	1(0.03)	2(0.04)
	腹部膨満	1(0.08)	1(0.03)	2(0.04)
	軟便	2(0.16)	0(0.00)	2(0.04)
	胃潰瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	おくび	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	消化管運動障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	舌痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	腹部症状	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
肝胆道系障害	肝機能異常	0(0.00)	21(0.61)	21(0.45)
	肝障害	0(0.00)	16(0.47)	16(0.34)
	肝腫大	1(0.08)	2(0.06)	3(0.06)
	肝炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	黄疸	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類		件数(発現率[%])		
		承認時	使用成績調査	合計
皮膚および皮下組織障害	発疹	10(0.80)	15(0.44)	25(0.53)
	そう痒症	6(0.48)	6(0.17)	12(0.26)
	蕁麻疹	2(0.16)	2(0.06)	4(0.09)
	全身性そう痒症	1(0.08)	2(0.06)	3(0.06)
	丘疹	0(0.00)	2(0.06)	2(0.04)
	皮膚乾燥	2(0.16)	0(0.00)	2(0.04)
	そう痒性皮疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	薬剤性皮膚炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	全身性皮疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	紅斑	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	中毒性皮疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	湿疹	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
	光線過敏性反応	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
	皮膚炎	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
	脱毛症	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	1(0.08)	1(0.03)	2(0.04)
	筋痛	0(0.00)	3(0.09)	3(0.06)
	横紋筋融解	0(0.00)	2(0.06)	2(0.04)
	筋痙攣	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	筋骨格硬直	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	筋力低下	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
	関節腫脹	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
	排尿困難	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
腎および尿路障害	糖尿病性腎症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	腎機能障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	倦怠感	4(0.32)	9(0.26)	13(0.28)
全身障害および投与局所様態	無力症	1(0.08)	1(0.03)	2(0.04)
	口渇	1(0.08)	1(0.03)	2(0.04)
	歩行異常	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	胸痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
	臨床検査*	肝機能検査値異常		177(5.16)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加			119(3.47)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			118(3.44)	
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加			115(3.35)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			49(1.43)	
血中乳酸脱水素酵素増加			35(1.02)	
血中クレアチニン増加			34(0.99)	
血中尿素増加			32(0.93)	
血中アルカリホスファターゼ増加			21(0.61)	
ヘモグロビン減少			8(0.23)	
赤血球数増加			8(0.23)	
白血球数増加			7(0.20)	
血小板数増加			4(0.12)	
血中ビリルビン増加			3(0.09)	
肝酵素上昇			3(0.09)	
白血球数減少			3(0.09)	
血小板数減少			3(0.09)	
腎機能検査異常			3(0.09)	
好酸球数増加			3(0.09)	
血中ブドウ糖増加			2(0.06)	
トランスアミナーゼ上昇		2(0.06)		

*: 承認時の臨床検査値異常は次頁参照

副作用名: MedDRA/J(Ver.7.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 承認時の臨床試験における臨床検査値異常発現件数一覧

異常の内容			対象例	件数(発現率[%])		
血液系異常	赤血球数	減少	1,166	10	(0.86)	
	ヘモグロビン量	低下	1,166	9	(0.77)	
	ヘマトクリット値	低下	1,165	13	(1.12)	
	血小板数	増加	1,162	4	(0.34)	
	白血球数	変動	1,166	11	(0.94)	増加4件 減少7件
	分画	単球 増加 好酸球 増加	985 982	2 20	(0.20) (2.04)	
肝臓・胆管系異常	AST(GOT)	上昇	1,254	239	(19.06)	
	ALT(GPT)	上昇	1,254	251	(20.02)	
	LDH	変動	1,251	66	(5.28)	上昇65件 低下1件
	ALP	変動	1,249	49	(3.92)	上昇48件 低下1件
	γ-GTP	上昇	1,251	218	(17.43)	
	ChE	上昇	1,144	4	(0.35)	
	総ビリルビン	上昇	1,225	5	(0.41)	
	LAP	上昇	27	6	(22.22)	
	総タンパク	変動	1,243	3	(0.24)	
泌尿器系異常	BUN	上昇	1,247	44	(3.53)	
	クレアチニン	上昇	1,249	38	(3.04)	
	尿酸	変動	1,240	10	(0.81)	上昇2件 低下8件
	蛋白	陽性	934	2	(0.21)	
	潜血	陽性	792	2	(0.25)	
代謝・栄養障害	CK(CPK)	上昇	1,120	95	(8.48)	
	空腹時血糖	上昇	1,061	4	(0.38)	
	Na	変動	1,238	4	(0.32)	上昇1件 低下3件
	K	変動	1,238	9	(0.73)	上昇8件 低下1件
	Cl	変動	1,217	6	(0.49)	上昇4件 低下2件
	Ca	上昇	1,092	3	(0.27)	
その他の異常	無機リン	低下	561	1	(0.18)	
	抗核抗体	陽性	1,057	55	(5.20)	
	CRP	陽性	659	3	(0.46)	
	RA	陽性	662	1	(0.15)	
	β ₂ -ミクログロブリン	上昇	27	1	(3.70)	
	クームス試験	陽性	80	1	(1.25)	
	血中コルチゾール	低下	105	1	(0.95)	
	テストステロン	変動	105	3	(2.86)	上昇1件 低下2件

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現頻度(フェノフィブラートカプセル製剤使用成績調査より抜粋)

背景因子		対象例数	発現例数	発現率(%)	χ^2 検定
全症例		3,431	553	16.12	—
性別	男	1,781	213	11.96	P<0.001
	女	1,650	340	20.61	
年齢	65歳未満	2,041	324	15.87	P=0.632
	65歳以上	1,389	229	16.49	
	未記載	1	0	0.00	—
肥満度(BMI)	25未満	1,387	246	17.74	P=0.020
	25以上	1,166	167	14.32	
	不明	878	140	15.95	—
既往歴の有無	有	726	136	18.73	P=0.031
	無	2,705	417	15.42	
高脂血症の状況(WHO分類)	I	112	10	8.93	P<0.001
	II a	276	45	16.30	
	II b	1,451	268	18.47	
	III	220	46	20.91	
	IV	906	116	12.80	
	V	136	21	15.44	
	不明	330	47	14.24	—
合併症の有無	有	2,669	448	16.79	P=0.050
	無	760	105	13.82	
	不明	2	0	0.00	—
併用薬の有無	有	2,466	413	16.75	P=0.109
	無	965	140	14.51	
最大1日投与量*	53.3mg	146	14	9.59	P<0.001
	80mg	1,269	178	14.03	
	106.6mg	522	127	24.33	
	160mg	1,494	234	15.66	
1日平均投与量*	53.3mg	146	14	9.59	P<0.001
	53.3mg< ≤80mg	1,281	182	14.21	
	80mg< ≤106.6mg	554	135	24.37	
	106.6mg<	1,450	222	15.31	

*: 本剤の投与量に換算

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>1. 禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 副作用 その他の副作用 皮膚^注: 発疹(0.1~5%未満)、そう痒感(0.1~5%未満)、蕁麻疹(0.1%未満) 注)投与を中止すること。</p>
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>高齢者への投与</p> <p>(1) 一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、投与に際しては、53.3mgから開始するなど投与量に十分注意すること。特に腎機能については投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認するなど注意すること。</p> <p>(2) 高齢者において、スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド等)との併用により低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので注意すること。</p> <p>(解説)</p> <p>(2) 海外において、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤とスルホニル尿素系血糖降下薬との併用による「低血糖症」が報告されている。</p>
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 授乳婦には投与しないこと。[動物(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]</p>
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>設定されていない</p> <p><参考> フェノフィブラートカプセル製剤の承認までの臨床試験成績の概要は次のとおりである。</p>

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 肝機能検査値異常

AST(GOT) 19.1% (239/1,254例)、ALT(GPT) 20.0% (251/1,254例)、 γ -GTP 17.4% (218/1,251例)、LDH 5.3% (66/1,251例) 及びALP 3.9% (49/1,249例) 上昇などの肝機能検査値の異常がみられた。フェノフィブラートカプセル製剤投与時にAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH及びALPのいずれか1項目以上に異常を示した肝機能検査値異常症例は318例で、一部の症例ではAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH及びALPが同時に上昇した。しかし、中等度の黄疸がみられた1例は総ビリルビンの上昇を伴っていたが、それ以外に重症肝障害を示唆する総ビリルビンの上昇、アルブミンの低下、コリンエステラーゼの低下を伴った症例はなかった。

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH及びALPの同時上昇例

変動項目	発現例数	安全性評価対象例(1,256例)に対する発現率
AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP同時上昇	27例	2.1%
AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH同時上昇	18例	1.4%
AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH及びALP同時上昇 ^{注)}	11例	0.9%

注) AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH及びALP上昇例11例のうち、1例はさらに総ビリルビンの上昇がみられた黄疸の症例である。

(1999年3月 フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

2) AST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTPの上昇

① 上昇の程度

AST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTPの上昇は、その多くがグレード1以下に分類される⁴¹⁾軽度上昇例である。

AST(GOT)及びALT(GPT)上昇例の程度別発現頻度

検査項目	—	グレード1		グレード2				グレード3	合計
		IU/L	49以下	50~74	75~99	100~199	200~299	300~399	
AST(GOT) 上昇	71例 (5.7%)	71例 (5.7%)	46例 (3.7%)	43例 (3.4%)	4例 (0.3%)	3例 (0.2%)	1例 (0.1%)	0例 (0.0%)	239例 (19.1%)
ALT(GPT) 上昇	60例 (4.8%)	67例 (5.3%)	47例 (3.7%)	60例 (4.8%)	7例 (0.6%)	7例 (0.6%)	2例 (0.2%)	1例 (0.1%)	251例 (20.0%)

注): ()内は検査実施例(1,254例)に対する発現率(%)

γ -GTP上昇例の程度別発現頻度

検査項目	—	グレード1				合計
		1.5倍未満	1.5~5倍未満	5~10倍未満	10倍以上	
γ -GTP上昇	32例 (2.6%)	131例 (10.5%)	45例 (3.6%)	10例 (0.8%)	218例 (17.4%)	

注): ()内は検査実施例(1,251例)に対する発現率(%)

(1999年3月 フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

②異常値の発現時期

AST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTPの上昇は、軽度上昇例も含め、その多く(95%以上)がフェノフィブラートカプセル製剤投与開始12週(3カ月)以内に発現する。

AST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTP上昇例の発現時期

検査項目	発現時期(最初に異常値を示した時期)					合計
	4週以内	4週超～ 8週以内	8週超～ 12週以内	12週超～ 16週以内	16週超	
AST(GOT)	95例 (40%)	101例 (42%)	36例 (15%)	4例 (2%)	2例 (1%)	238例
ALT(GPT)	119例 (48%)	99例 (40%)	28例 (11%)	2例 (1%)	2例 (1%)	250例
γ -GTP	95例 (45%)	85例 (40%)	31例 (15%)	1例 (0%)	1例 (0%)	213例

注): AST(GOT)、ALT(GPT)の1例及び γ -GTPの5例は投与終了後の追跡検査時に異常となったため除外して集計した。

(1999年3月 フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

③フェノフィブラートカプセル製剤投与中の異常値の経過

AST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTP上昇例の多くは、異常値が投与継続中に消失・改善している。

投与期間中におけるAST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTP異常値の経過(異常値発現症例全例)

検査項目	異常例数	異常値発現後、継続投与例の転帰			異常値発現以降 欠測例 ^{注1)}	異常値による 中止例	試験終了時 異常値 発現例	投与継続中に消失・ 改善した割合
		消失 ^{注2)}	改善 ^{注3)}	不変				
AST(GOT)	238例	83例	31例	37例	9例	21例	57例	75.5%(114/151)
ALT(GPT)	250例	91例	27例	50例	11例	23例	48例	70.2%(118/168)
γ -GTP	213例	52例	31例	59例	5例	21例	45例	58.5%(83/142)

注): AST(GOT)、ALT(GPT)の1例及び γ -GTPの5例は投与終了後の追跡検査時に異常となったため除外して集計した。

(1999年3月 フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

上記の異常値の経過において、投与中の経過がより明らかな6カ月以上の長期投与試験をみると、90%以上の症例で異常値は投与継続中に消失・改善している。

6カ月以上の投与期間がある試験におけるAST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTP異常値の経過

検査項目	異常例数	異常値発現後、継続投与例の転帰			異常値発現以降 欠測例 ^{注1)}	異常値による 中止例	投与継続中に消失・ 改善した割合
		消失 ^{注2)}	改善 ^{注3)}	不変			
AST(GOT)	56例	35例	8例	3例	3例	7例	93.5%(43/46)
ALT(GPT)	58例	39例	6例	2例	3例	8例	95.7%(45/47)
γ -GTP	51例	25例	13例	3例	0例	10例	92.7%(38/41)

注1) 異常値発現以降欠測例: 異常値発現以降も投与が継続されたが、その後の検査が未実施のため投与中の経過が不明の症例

注2) 消失: 臨床検査値が正常化又は投与前値の $\pm 10\%$ 以内に復した場合

注3) 改善: 異常最高値からの低下が投与前値との差の50%以上認められた場合

(1999年3月 フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

④投与中止又は試験終了後の異常値の経過

AST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTP上昇のため投与を中止した症例、投与終了時に異常値を発現した症例、投与継続中に異常値の消失・改善がみられなかった症例及び臨床検査未実施のため異常値の経過が不明であった症例についても、投与中止又は試験終了後にその多くの症例で異常値の消失・改善がみられている。

その回復までの時期をみると、AST(GOT)及びALT(GPT)は80%以上の症例で、 γ -GTPは約70%の症例で、フェノフィブラートカプセル製剤の投与中止又は試験終了後8週間以内に異常値が消失・改善している。

消失・改善がみられなかったAST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTPの異常例はそれぞれ4例、5例及び14例であったが、いずれの変動も極めて軽度で、脂肪肝等の肝疾患を合併している症例もあり、フェノフィブラートカプセル製剤の投与により著しい肝疾患を引き起こした結果、臨床検査値が回復しなかったと考えられるような症例はみられていない。

また、追跡調査が行われなかったAST(GOT)、ALT(GPT)及び γ -GTP上昇例がそれぞれ6例、13例及び14例あったが、AST(GOT)及びALT(GPT)についてはいずれも最高値が50IU/L前後であり、臨床的に問題の少ない変化であった。 γ -GTPについても、多くが軽度な変動であったり、同時に異常となったAST(GOT)及びALT(GPT)の正常化が確認できている。

投与中止又は終了後から回復までの期間

検査項目	回復までの期間					不変	追跡なし
	4週以内	4週超～8週以内	8週超～20週以内	20週超	合計		
AST(GOT) (124例)	67例(58.8%)	29例(25.4%)	14例	4例	114例	4例	6例
	96例(84.2%)						
ALT(GPT) (132例)	61例(53.5%)	37例(32.5%)	12例	4例	114例	5例	13例
	98例(86.0%)						
γ -GTP (130例)	46例(45.1%)	26例(25.5%)	16例	14例	102例	14例	14例
	72例(70.6%)						

注) 継続投与における不変例、異常値発現以降欠測例、異常値による中止例、終了時異常値発現例全例の追跡検査結果である。

(1999年3月 フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

3)フェノフィブラート投与時のトランスアミナーゼ上昇の機序^{18~20)、42~44)}

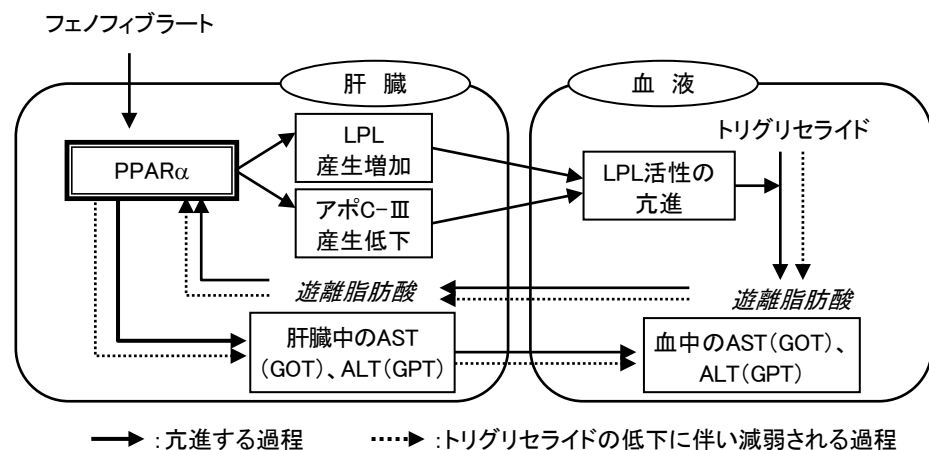
フィブラート系薬剤は核内受容体peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)の活性化を介して種々の蛋白質の発現を促進あるいは抑制することが明らかになってきている^{18~20)、42)}。フェノフィブラートは、PPAR α の活性化を介したLPL活性の亢進、アポC-IIIの遺伝子発現の抑制等によりトリグリセライドの異化を促進し、血中トリグリセライドを低下させる。一方、フェノフィブラートは、トランスアミナーゼに関してもヒト肝細胞内においてみられるPPAR α の活性化によりトランスアミナーゼのmRNAの発現を促進させ、トランスアミナーゼ蛋白質を増加させることが明らかになってきており、フェノ

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

フィブラート投与初期に多くみられるトランスアミナーゼ上昇の機序については以下のように考えられている。

培養ヒト初代肝細胞及びヒト肝癌細胞HepG2細胞を用いた実験において、フェノフィブラートの添加により、細胞内のトランスアミナーゼのmRNAとそれらの酵素活性が増加した⁴³⁾が、バイアビリティの指標となるアルブミン分泌能及び生存細胞数に変化がみられていない⁴⁴⁾。これらのことから、フェノフィブラートは細胞障害性を示さず、ヒト肝細胞内トランスアミナーゼ活性を増加させると考えられる。

また、フェノフィブラートによるトリグリセライドの異化により大量の遊離脂肪酸が産生され、肝臓内に取り込まれ、この遊離脂肪酸もPPAR α を活性化することが報告されている。したがって、フェノフィブラートに加えて肝臓内に取り込まれた遊離脂肪酸により肝細胞内のトランスアミナーゼ遺伝子の発現が促進され、その結果トランスアミナーゼがさらに上昇するものと考えている。また、トランスアミナーゼの上昇がフェノフィブラートの投与継続中に回復・改善するのは、血清中のトリグリセライドが減少し、その後定常化すると、遊離脂肪酸により上昇したトランスアミナーゼの誘導作用が低下するためであると考えられる。



<参考:外国人データ>

AST(GOT)及びALT(GPT)の人種差を確認する目的で、個々の実測値が追跡可能であった米国の2試験について、個別データを入手し、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について⁴¹⁾」に基づいて、別途集計を試みた。

その結果、発現率、重篤度とも日本国内の成績とほぼ同様であり、国内において認められた高頻度のAST(GOT)及びALT(GPT)の上昇は、日本人に特有のものではないことが示された。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 試験1⁴⁵⁾

Ⅳ型及びⅤ型高脂血症患者147例を対象とした、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg/日(本剤159.9mg～160mg/日に相当する用量)(75例)又はプラセボ(72例)の8週間連日投与における二重盲検比較試験

AST(GOT)及びALT(GPT)の上昇程度別発現率

項目	被験者数	重篤度分類			異常例数	異常発現率
		50IU/L未満	50～100IU/L未満	100IU/L以上		
AST(GOT)	75例	10例	5例	2例	17例	22.7%
		15例(88.2%)				
ALT(GPT)	75例	2例	15例	5例	22例	29.3%
		17例(77.3%)				

注):()内の発現率は全異常症例に対する割合

2) 試験2⁴⁶⁾

Ⅱa型及びⅡb型高脂血症患者227例を対象とした、微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤300mg/日(本剤159.9mg～160mg/日に相当する用量)(116例)又はプラセボ(111例)の24週間連日投与における二重盲検比較試験

AST(GOT)及びALT(GPT)の上昇程度別発現率

項目	被験者数	重篤度分類			異常例数	異常発現率
		50IU/L未満	50～100IU/L未満	100IU/L以上		
AST(GOT)	116例	12例	15例	4例	31例	26.7%
		27例(87.1%)				
ALT(GPT)	116例	8例	11例	14例	33例	28.4%
		19例(57.6%)				

注):()内の発現率は全異常症例に対する割合

13. 過量投与

過量投与

過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の過量投与時の症状等は不明である。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、血液透析によって除去できない。

(「Ⅶ.薬物動態に関する項目」参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意	<p>適用上の注意</p> <p>(1)服用時:本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。 (「VII.薬物動態に関する項目」参照)</p> <p>(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に刺入し、更には穿孔を起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。]</p> <p>(解説)</p> <p>(2)PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。</p>
15. その他の注意	<p>その他の注意</p> <p>(1)外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において膵炎及び静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある⁴⁷⁾。</p> <p>(2)マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群(60mg/kg)以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群(45mg/kg)以上において肝細胞癌と膵腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた。雌のラットとマウスでは、高投与量群(ともに200mg/kg)で肝細胞癌が認められた。</p> <p>(解説)</p> <p>(1)海外における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験において、本剤投与群ではプラセボ投与群に比較して膵炎及び静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)の危険性が高くなるとの報告がある。</p>
16. その他	該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 薬理試験</p> <p>(1) 薬効薬理試験</p>	<p>「VI. 薬効薬理に関する項目」参照</p>																																																																																															
<p>(2) 副次的薬理試験</p>	<p>該当資料なし</p>																																																																																															
<p>(3) 安全性薬理試験</p>	<p>中枢神経系、骨格筋運動系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、泌尿器生殖器系及びその他に及ぼす微粉化していないフェノフィブラートの一般薬理試験において、特記すべき強い薬理作用は認められなかった。また、活性代謝物であるフェノフィブリン酸(FA)についても影響を検討した結果、作用は認められなかった⁴⁸⁾。</p> <p style="text-align: center;">微粉化していないフェノフィブラート(経口投与及び十二指腸内投与)並びにFA(静脈内投与及び<i>in vitro</i>)の一般薬理作用</p> <p>フェノフィブラートは3%アラビアゴム水溶液に懸濁した後に経口投与もしくは十二指腸内投与を行った。FAは水酸化ナトリウム水溶液で溶解し、塩酸水溶液で中性付近にpHを調整した後に静脈内投与もしくは<i>in vitro</i>での添加を行った。</p> <p>1) 一般症状に対する作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">試験項目</th> <th style="width: 10%;">動物種(n)</th> <th style="width: 15%;">投与経路</th> <th style="width: 15%;">投与量(mg/kg)</th> <th style="width: 45%;">試験成績</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">一般症状に対する作用(Irwin法)</td> <td rowspan="4">ラット(6)</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>1,000、3,000</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">静脈</td> <td>30</td> <td>尾の変色、赤色尿がみられた^{注)}。</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>上記症状に加えて投与後30～120分で疼痛反応消失、10～120分で呼吸数の減少を示した。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ(3)</td> <td>経口</td> <td>100、300</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 静脈投与時における血管に対する刺激性によるものと推察された。</p> <p>2) 中枢神経系及び体性神経系に対する作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">試験項目</th> <th style="width: 10%;">動物種(n)</th> <th style="width: 15%;">投与経路</th> <th style="width: 15%;">投与量(mg/kg)</th> <th style="width: 45%;">試験成績</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">自発運動量に対する作用(Animex法)</td> <td rowspan="2">マウス(8-13)</td> <td>経口</td> <td>100、300、1,000</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">睡眠時間に対する作用(Thiopental麻醉)</td> <td rowspan="3">マウス(9-10)</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>100、300</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>1,000</td> <td>正向反射消失時間の延長傾向を示した。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">痙攣に対する作用(Picrotoxin痙攣)(Strychnine痙攣)(電撃痙攣)</td> <td rowspan="2">マウス(7-9)</td> <td>経口</td> <td>100、300、1,000</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">マウス(8-10)</td> <td>経口</td> <td>100、300、1,000</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">マウス(7-8)</td> <td>経口</td> <td>100、300、1,000</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">鎮痛作用(ホットプレート法)(酢酸writhing法)</td> <td rowspan="2">マウス(10)</td> <td>経口</td> <td>100、300、1,000</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>10、30</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">マウス(9-10)</td> <td>経口</td> <td>100、300</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>1,000</td> <td>writhing回数の抑制傾向を示した。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">正常体温に対する作用(直腸温度)</td> <td rowspan="2">ラット(7)</td> <td>経口</td> <td>100、300</td> <td rowspan="2">作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>3、10、30</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">筋弛緩作用(懸垂法)</td> <td rowspan="3">マウス(10)</td> <td rowspan="2">経口</td> <td>100、300、1,000</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>作用を示さなかった。</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>30</td> <td>投与5分後に1/10例で筋弛緩反応を示したが、15分後に回復した。</td> </tr> </tbody> </table>	試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績	一般症状に対する作用(Irwin法)	ラット(6)	経口	1,000、3,000	作用を示さなかった。	10	作用を示さなかった。	静脈	30	尾の変色、赤色尿がみられた ^{注)} 。	100	上記症状に加えて投与後30～120分で疼痛反応消失、10～120分で呼吸数の減少を示した。	イヌ(3)	経口	100、300	作用を示さなかった。	静脈	10、30	試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績	自発運動量に対する作用(Animex法)	マウス(8-13)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。	静脈	10、30	睡眠時間に対する作用(Thiopental麻醉)	マウス(9-10)	経口	100、300	作用を示さなかった。	1,000	正向反射消失時間の延長傾向を示した。	静脈	10、30	作用を示さなかった。	痙攣に対する作用(Picrotoxin痙攣)(Strychnine痙攣)(電撃痙攣)	マウス(7-9)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。	静脈	10、30	マウス(8-10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。	静脈	10、30	マウス(7-8)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。	静脈	10、30	鎮痛作用(ホットプレート法)(酢酸writhing法)	マウス(10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。	静脈	10、30	マウス(9-10)	経口	100、300	作用を示さなかった。	静脈	1,000	writhing回数の抑制傾向を示した。	正常体温に対する作用(直腸温度)	ラット(7)	経口	100、300	作用を示さなかった。	静脈	3、10、30	筋弛緩作用(懸垂法)	マウス(10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。	10	作用を示さなかった。	静脈	30	投与5分後に1/10例で筋弛緩反応を示したが、15分後に回復した。
試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績																																																																																												
一般症状に対する作用(Irwin法)	ラット(6)	経口	1,000、3,000	作用を示さなかった。																																																																																												
			10	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	30	尾の変色、赤色尿がみられた ^{注)} 。																																																																																												
			100	上記症状に加えて投与後30～120分で疼痛反応消失、10～120分で呼吸数の減少を示した。																																																																																												
	イヌ(3)	経口	100、300	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	10、30																																																																																													
試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績																																																																																												
自発運動量に対する作用(Animex法)	マウス(8-13)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	10、30																																																																																													
睡眠時間に対する作用(Thiopental麻醉)	マウス(9-10)	経口	100、300	作用を示さなかった。																																																																																												
			1,000	正向反射消失時間の延長傾向を示した。																																																																																												
		静脈	10、30	作用を示さなかった。																																																																																												
痙攣に対する作用(Picrotoxin痙攣)(Strychnine痙攣)(電撃痙攣)	マウス(7-9)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	10、30																																																																																													
	マウス(8-10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	10、30																																																																																													
	マウス(7-8)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	10、30																																																																																													
鎮痛作用(ホットプレート法)(酢酸writhing法)	マウス(10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	10、30																																																																																													
	マウス(9-10)	経口	100、300	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	1,000	writhing回数の抑制傾向を示した。																																																																																												
正常体温に対する作用(直腸温度)	ラット(7)	経口	100、300	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	3、10、30																																																																																													
筋弛緩作用(懸垂法)	マウス(10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。																																																																																												
			10	作用を示さなかった。																																																																																												
		静脈	30	投与5分後に1/10例で筋弛緩反応を示したが、15分後に回復した。																																																																																												

IX. 非臨床試験に関する項目

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (M)	試験成績
摘出気管平滑筋標本に対する作用 (Carbachol収縮)	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
			10^{-3}	抑制作用 (84.0%) を示した。
摘出血管標本に対する作用 (Noradrenaline、KCl収縮)	ラット (9)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
			10^{-3}	抑制作用を示した。Noradrenaline (72.2 %)、KCl (71.9%)
摘出胃底標本に対する作用 (Serotonin収縮)	ラット (5-6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
			10^{-3}	最大収縮反応の抑制作用を示した。
摘出回腸標本に対する作用 (自動運動)	ウサギ (8)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-5}$	作用を示さなかった。
			10^{-4}	軽度の抑制傾向を示した。
			10^{-3}	筋緊張低下後、完全に抑制した。
	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-5}$	作用を示さなかった。
			10^{-4}	一過性の軽度な筋緊張度の上昇を示した。
			10^{-3}	一過性の軽度な筋緊張度の上昇後、完全に抑制した。
(Acetylcholine収縮)	モルモット (6-7)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
(Histamine収縮)	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
			10^{-3}	最大収縮反応の抑制作用を示した。
(BaCl ₂ 収縮)	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
			10^{-3}	収縮反応の抑制作用 (47.7%) を示した。
摘出子宮筋標本に対する作用 (自動運動)	非妊娠ラット (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-5}$	作用を示さなかった。
			10^{-4}	自動運動の軽度な抑制作用を示した。
			10^{-3}	自動運動を完全に抑制した。
	妊娠ラット (6-8)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$	作用を示さなかった。
			10^{-3}	自動運動を完全に抑制した。

4) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
呼吸、血圧、心拍数、心電図に対する作用	麻酔イヌ (6)	十二指腸	100、300	作用を示さなかった。
			10	作用を示さなかった。
	麻酔イヌ (6-7)	静脈	30	呼吸数の減少 (10~30分) と、1/6例で投与直後に一過性の収縮期血圧の下降を示した。R波の軽度な増高を示した。
			100	作用を示さなかった。
	麻酔ラット (6)	十二指腸	300、1,000	血圧の低下傾向を示した。
			10	作用を示さなかった。
麻酔ラット (6)	静脈	30	呼吸数の減少 (1~2分、10分) 及び血圧の一過性の低下後、上昇 (3~20分) と心拍数減少 (1~5分) を示した。R波は軽度な減高傾向を示した。	
		無麻酔ラット (6)	経口	300、1,000

IX. 非臨床試験に関する項目

	心機能(左心室内圧、心収縮力)に対する作用	麻酔イヌ(5)	静脈	3、10、30	作用を示さなかった。
	血流量に対する作用 (腎動脈、大腿動脈血流量) (腹部大動脈血流量)	麻酔イヌ(5-6)	静脈	10	作用を示さなかった。
				30	腎動脈血流量の低下(5分)及び大腿動脈血流量の低下傾向を示した。
		麻酔ラット(6)	静脈	3、10	作用を示さなかった。
				30	一過性の腹部大動脈血流量の低下(33.4%)を示した。
	摘出右心房標本(収縮力、拍動数)に対する作用	モルモット(6)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ (M) 10 ⁻³ (M)	作用を示さなかった。 心収縮力の抑制傾向を示した。
	血圧反応 (Noradrenaline、histamine、acetylcholine及び、両側総頸動脈閉塞)	麻酔イヌ(3)	十二指腸	300	作用を示さなかった。
5) 消化器系に対する作用					
	試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績
	腸管輸送能に対する作用 (炭末法)	マウス(8)	経口	100、300	作用を示さなかった。
			静脈	10	作用を示さなかった。
				30	輸送能低下を示した。
	胃排出能に対する作用 (ビーズ法)	ラット(7-8)	経口	100、300	作用を示さなかった。
			静脈	10、30	
	胃液分泌に対する作用 (幽門結紮法)	ラット(7-10)	十二指腸	100、300	作用を示さなかった。
			静脈	10、30	
	胃・十二指腸粘膜に対する作用	ラット(7)	経口	100、300	作用を示さなかった。
6) 水及び電解質代謝に対する作用					
	試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績
	尿量、尿中電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)に対する作用	ラット(8)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。
			静脈	3、10、30	
7) その他の作用					
	試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量(mg/kg)	試験成績
	抗炎症作用 (Carrageenin足浮腫)	ラット(9-10)	経口	100、300、1,000	作用を示さなかった。 抑制作用を示した。
			静脈	10、30	作用を示さなかった。
	溶血作用	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ (M)	作用を示さなかった。
(4) その他の薬理試験	該当資料なし				

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験</p>	<p>該当資料なし</p> <p><参考> 微粉化していないフェノフィブラートカプセル製剤承認時に実施した毒性試験の結果は次のとおりである。</p> <p>雌雄ラット(Crj:CD[SD])では2,000mg/kg、雄イヌ(ビーグル)では4,000mg/kgまでの経口投与で死亡及び一般状態の変化はなかった。活性代謝物であるフェノフィリン酸(FA)の雌雄ラット(Crj:CD[SD])における静脈内投与によるLD₅₀は、雄で313mg/kg、雌で331mg/kgであった⁴⁹⁾。</p>																							
<p>(2) 反復投与毒性試験</p>	<table border="1" data-bbox="443 792 1428 1055"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量(mg/kg/日)</th> <th>無毒性量(mg/kg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">雌雄ラット (Crj:CD[SD])</td> <td>13週間⁵⁰⁾</td> <td>経口</td> <td>0、5、30、180、1,000</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>52週間⁵¹⁾</td> <td>経口</td> <td>0、5、25、125</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">雌雄イヌ (ビーグル)</td> <td>13週間⁵²⁾</td> <td>経口</td> <td>0、25、150、900</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>52週間⁵³⁾</td> <td>経口</td> <td>0、25、100、400</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table> <p>雌雄ラット(Crj:CD[SD]):13週投与試験において、低用量から肝ペルオキシゾーム増殖、中用量以上で肝重量増加、用量相関的な肝細胞肥大、トランスアミナーゼの上昇や低頻度で用量相関性のない軽度な肝細胞壊死等がみられた。また、トランスアミナーゼの上昇は、肝細胞壊死の発現した個体で必ずしも高値でなかったことから、肝細胞壊死も関与するが、用量相関性のみられた肝細胞肥大に基づく漏出と推測された。腎では中用量以上で軽度のペルオキシゾーム増殖を伴った重量増加、貧血所見がみられた。これら変化は回復性を示し、長期投与(52週投与試験)で軽減される傾向であった。</p> <p>雌雄イヌ(ビーグル):13週投与試験において、高用量で栄養不良による死亡が1例に、中用量で器質的変化を伴わない貧血、BUN上昇がみられたが可逆的変化であった。さらに52週投与試験では低用量から肝細胞ペルオキシゾーム増殖、高用量でトランスアミナーゼ上昇、肝重量増加がみられたが、器質的変化はなく回復性を示した。これら変化はラットと同様であったが、その程度は弱かった。</p>	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	雌雄ラット (Crj:CD[SD])	13週間 ⁵⁰⁾	経口	0、5、30、180、1,000	5	52週間 ⁵¹⁾	経口	0、5、25、125	5	雌雄イヌ (ビーグル)	13週間 ⁵²⁾	経口	0、25、150、900	25	52週間 ⁵³⁾	経口	0、25、100、400	25
動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)																				
雌雄ラット (Crj:CD[SD])	13週間 ⁵⁰⁾	経口	0、5、30、180、1,000	5																				
	52週間 ⁵¹⁾	経口	0、5、25、125	5																				
雌雄イヌ (ビーグル)	13週間 ⁵²⁾	経口	0、25、150、900	25																				
	52週間 ⁵³⁾	経口	0、25、100、400	25																				

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験	試験種類	動物種	投与量(mg/kg/日)	無影響量(mg/kg/日)	
				親動物の生殖能	出生児・胎児
	妊娠前・妊娠初期投与試験 ⁵⁴⁾	雌雄ラット (Crj:CD[SD])	0、5、30、180、1,000	1,000(雄、雌)	1,000
	器官形成期投与試験 ^{55、56)}	雌ラット (Crj:CD[SD])	0、5、100、2,000	100(雌)	5
雌ウサギ (Dutch rabbit)		0、15、150、300	15(雌)	300	
周産期・授乳期投与試験 ⁵⁷⁾	雌ラット (Crj:CD[SD])	0、5、70、1,000	70(雌)	5	
<p>雌雄ラット(Crj:CD[SD])の妊娠前・妊娠初期投与試験では、親動物の生殖能及び出生児に対する影響は、最高用量の1,000mg/kg/日でも認められていない。</p> <p>雌ラット(Crj:CD[SD])の器官形成期投与試験では、2,000mg/kg/日で胚致死作用及び出生率低下が、100mg/kg/日以上で出生児の体重増加抑制がみられ、周産期・授乳期投与試験では、1,000mg/kg/日で出生児の死亡が、70mg/kg/日以上で発育抑制がみられ、次世代(出生児・胎児)に対する無影響量は両試験ともに5mg/kg/日であった。</p> <p>また、雌ウサギ(Dutch rabbit)の器官形成期投与試験では、胎児に対する影響は最高用量の300mg/kg/日でも認められていない。</p> <p>なお、ラット及びウサギともに、催奇形性は認められなかった。</p>					
(4) その他の特殊毒性	1) 抗原性試験⁵⁸⁾				
	<p>モルモット抗原性試験(能動的アナフィラキシー反応)及びマウス抗原性試験(ラット受身皮膚アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集反応)において、いずれも抗原性は認められていない。</p>				
	2) 変異原性試験^{59、60)}				
<p>細菌を用いた復帰突然変異試験、新生雌チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(<i>in vitro</i>)及び雌雄ラット(CD)骨髄細胞(<i>in vivo</i>)を用いた染色体異常試験、マウス(CD-1[ICR])小核試験において、いずれも変異原性は認められていない。</p>					
3) がん原性試験^{61~64)}					
<p>雌雄マウス(CF-1)の80週間(0、10、45、200mg/kg/日)及び雌雄マウス(CD-1)の93週間(0、10、60、200mg/kg/日)試験、雌雄ラット(Wistar)の104週間(0、10、45、200mg/kg/日)及び雌雄ラット(CD[SD])の117週間(0、10、60mg/kg/日)試験を実施した。</p> <p>その結果、雄マウスでは60mg/kg/日(臨床用量の12倍)以上で肝細胞癌、雄ラットでは45mg/kg/日(臨床用量の9倍)以上で肝細胞癌、膵腺房細胞腫瘍、精巣間細胞腫瘍が認められている。雌のマウスとラットでは200mg/kg/日(臨床用量の40倍)で肝細胞癌が認められている。</p>					

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤(トライコア錠53.3mg、トライコア錠80mg): 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分(フェノフィブラート): 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限: 製造後3年(安定性試験結果に基づく) 外箱に表示の使用期限内に使用すること。
3. 貯法・保存条件	室温保存(「4. 薬剤取扱い上の注意点」の項を参照すること。)
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱い上の留意点について	1) 光により微黄色に変化することがあるので、開封後は遮光して保存すること。 2) 開封後は湿気を避けて保存すること。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	1) 「(1) 薬局での取り扱い上の留意点について」の項を参照すること。 2) 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。 3) くすりのしおり: 有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	トライコア錠53.3mg PTP: 100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50) トライコア錠80mg PTP: 100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)
7. 容器の材質	PTP(一次包装): ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー(二次包装): ポリエステル、ポリエチレン、アルミニウム

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬:リピディル錠53.3mg、リピディル錠80mg、フェノフィブラート錠53.3mg「武田テバ」・80mg「武田テバ」</p> <p>同効薬:ベザフィブラート、、ペマフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ピタバスタチンカルシウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム、ニセリトロール、プロブコール、コレステラミン、コレステミド、イコサペント酸エチル</p>
9. 国際誕生日	1974年11月4日(フランス)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>製造販売承認年月日:2011年3月30日</p> <p>承認番号 : トライコア錠53.3mg :22300AMX00500000 トライコア錠80mg :22300AMX00501000</p>
11. 薬価基準収載年月日	2011年9月22日
12. 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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p><参考></p> <p>再審査結果公表年月日:トライコアカプセル67mg^{※1}:2009年12月21日 トライコアカプセル100mg^{※2}:2009年12月21日</p> <p>再審査結果内容:薬事法第14条第2項3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。</p> <p style="text-align: right;">※1、※2 2012年販売終了</p>
14. 再審査期間	<p><参考></p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤:1999年3月12日～2005年3月11日(終了)</p> <p>トライコアカプセル67mg^{※1}、トライコアカプセル100mg^{※2} (微粉化フェノフィブラートカプセル製剤):2004年10月22日～2005年3月11日(終了)</p> <p>[注]フェノフィブラートカプセル製剤として再審査指定(6年間)されたが、再審査期間の途中でトライコアカプセル67mg^{※1}、トライコアカプセル100mg^{※2}(微粉化フェノフィブラートカプセル製剤)として再審査を継続した。</p> <p style="text-align: right;">※1、※2 2012年販売終了</p>
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード				
販売名	規格容量	HOT(13桁)コード	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード
トライコア錠53.3 mg	100錠PTP	1209686020101	2183006F3031	622096801
	500錠PTP	1209686020102		
トライコア錠80 mg	100錠PTP	1209693020101	2183006F4038	622096901
	500錠PTP	1209693020102		
17. 保険給付上の注意		該当しない		

1. 引用文献

- 1) 松沢佑次ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 915-948.
- 2) 齋藤 康ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 949-1010.
- 3) 中谷矩章ほか:臨床評価 1995; 23(2): 215-246.
- 4) 馬淵 宏ほか:臨床評価 1995; 23(2): 247-305.
- 5) 秦 葭哉ほか:Geriat Med 1995; 33(6): 765-822.
- 6) 板倉弘重ほか:Prog Med 1997; 17(3): 635-659.
- 7) 五島雄一郎ほか:Geriat Med 1995; 33(7): 909-938.
- 8) 馬淵 宏ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1047-1067.
- 9) 藤島正敏ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1069-1086.
- 10) 鹿住 敏ほか:臨床評価 1995; 23(3): 523-551.
- 11) 赤岡家雄ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1088-1109.
- 12) 佐々木淳ほか:臨床評価 1995; 23(3): 553-579.
- 13) 梶山梧朗ほか:Prog Med 1995; 15(Suppl. 1): 1037-1045.
- 14) 中谷短章ほか:薬理と治療 1995;26(3): 1617-1626
- 15) あすか製薬(株)社内報告:薬物動態比較試験(健康成人、フェノフィブラート53.3mg錠と微粉化フェノフィブラート67mgカプセル), 2011.
- 16) あすか製薬(株)社内報告:薬物動態比較試験(健康成人、フェノフィブラート80mg錠と微粉化フェノフィブラート100mgカプセル), 2011.
- 17) あすか製薬(株)社内報告:代謝(健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤), 1995.
- 18) Schoonjans K, et al: EMBO J 1996; 15(19): 5336-5348.
- 19) Staels B, et al: J Clin Invest 1995; 95(2): 705-712.
- 20) Schoonjans K, et al: J Lipid Res 1996; 37(5): 907-925.
- 21) 荒川礼二郎ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1055-1061.
- 22) 永山 隆ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1071-1082.
- 23) 永山 隆ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1063-1070.
- 24) Vu-Dac N, et al: J Biol Chem 1994; 269(49): 31012-31018.
- 25) Vu-Dac N, et al: J Clin Invest 1995; 96(2): 741-750.
- 26) 土屋亜紀子ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1041-1046.
- 27) 永山 隆ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1047-1054.
- 28) あすか製薬(株)社内資料:フェノフィブラート錠剤における食事の影響試験, 2011
- 29) 中村 幹ほか:臨床評価 1995;23(3): 581-594
- 30) 茂木正行ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1141-1147.
- 31) 茂木正行ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1149-1156.
- 32) あすか製薬(株)社内報告:蛋白結合率(健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤), 1995.
- 33) 茂木正行ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1117-1133.
- 34) 茂木正行ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1135-1139.
- 35) 茂木正行ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1171-1177.

	<p>36) あすか製薬(株)社内報告:CYP阻害試験(ヒト肝マイクロソーム), 2004.</p> <p>37) 茂木正行ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1157-1169.</p> <p>38) Brodie RR, et al: Arzneimittelforschung 1976; 26(5): 896-901.</p> <p>39) あすか製薬(株)社内報告:食後尿中排泄(健康成人、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤), 2004.</p> <p>40) Ascah KJ, et al: Ann Pharmacother 1998; 32(7): 765-768.</p> <p>41) 厚生省薬務局安全課長通知:医薬品等の副作用の重篤度分類基準について(平成4年6月29日、薬安第80号)</p> <p>42) Gebel T, et al: FEBS Lett 1992; 309(1): 37-40.</p> <p>43) Edgar AD, et al: Toxicology letters 1998; 98(1): 13-23.</p> <p>44) 荒川礼二郎ほか:薬理と治療 1997; 25(6): 1513-1520.</p> <p>45) Seidehamel RJ: Cardiology 1989; 76(Suppl.1): 23-32.</p> <p>46) Brown WV, et al: Arteriosclerosis 1986; 6(6): 670-678.</p> <p>47) Keech A, et al: Lancet 2005; 366(9500): 1849-1861.</p> <p>48) 岩田 雄ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1091-1116.</p> <p>49) 岡崎啓幸ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 873-879.</p> <p>50) 岡崎啓幸ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 881-902.</p> <p>51) 鮫島秀暢ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 903-922.</p> <p>52) 岡崎啓幸ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 923-947.</p> <p>53) 鮫島秀暢ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 949-972.</p> <p>54) 野口裕司ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 973-982.</p> <p>55) 小林裕幸ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 983-999.</p> <p>56) フルニエ社 社内報告:生殖発生毒性(ウサギ)</p> <p>57) 小林裕幸ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1001-1016.</p> <p>58) 古謝武志ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1017-1023.</p> <p>59) 西郷和彦ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1025-1031.</p> <p>60) 西郷和彦ほか:薬理と治療 1995; 23(Suppl. 4): 1033-1040.</p> <p>61) フルニエ社 社内報告:がん原性(マウス)</p> <p>62) フルニエ社 社内報告:がん原性(マウス)</p> <p>63) フルニエ社 社内報告:がん原性(ラット)</p> <p>64) フルニエ社 社内報告:がん原性(ラット)</p>
2. その他の参考文献	該当資料なし

<p>1. 主な外国での発売状況</p>	<p>1) 外国で承認されている主なフェノフィブラート錠</p> <p>TRICOR® (Fenofibrate(INN)、AbbVie Inc、米国) Supralip® 160mg (Fenofibrate(INN)、Mylan Inc、英国) 等</p> <p style="text-align: center;">外国で承認されている主なフェノフィブラート錠の効能・効果並びに用法・用量(抜粋)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; text-align: center;">国名</th> <th style="width: 45%; text-align: center;">効能・効果(抜粋)</th> <th style="width: 45%; text-align: center;">用法・用量(抜粋)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">米国</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>TRICOR is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha agonist indicated as an adjunct to diet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To reduce elevated LDL-C, Total-C, TG and Apo B, and to increase HDL-C in adult patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. - For treatment of adult patients with severe hypertriglyceridemia. <p>Limitations of Use: Fenofibrate was not shown to reduce coronary heart disease morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia: Initial dose of 145 mg once daily. - Severe hypertriglyceridemia: Initial dose of 48 to 145 mg once daily. Maximum dose is 145 mg. - Renally impaired patients: Initial dose of 48 mg once daily. - Geriatric patients: Select the dose on the basis of renal function. - Maybe taken without regard to meals. </td> </tr> </tbody> </table>	国名	効能・効果(抜粋)	用法・用量(抜粋)	米国	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>TRICOR is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha agonist indicated as an adjunct to diet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To reduce elevated LDL-C, Total-C, TG and Apo B, and to increase HDL-C in adult patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. - For treatment of adult patients with severe hypertriglyceridemia. <p>Limitations of Use: Fenofibrate was not shown to reduce coronary heart disease morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus.</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia: Initial dose of 145 mg once daily. - Severe hypertriglyceridemia: Initial dose of 48 to 145 mg once daily. Maximum dose is 145 mg. - Renally impaired patients: Initial dose of 48 mg once daily. - Geriatric patients: Select the dose on the basis of renal function. - Maybe taken without regard to meals.
国名	効能・効果(抜粋)	用法・用量(抜粋)					
米国	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>TRICOR is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha agonist indicated as an adjunct to diet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To reduce elevated LDL-C, Total-C, TG and Apo B, and to increase HDL-C in adult patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. - For treatment of adult patients with severe hypertriglyceridemia. <p>Limitations of Use: Fenofibrate was not shown to reduce coronary heart disease morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus.</p>	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia: Initial dose of 145 mg once daily. - Severe hypertriglyceridemia: Initial dose of 48 to 145 mg once daily. Maximum dose is 145 mg. - Renally impaired patients: Initial dose of 48 mg once daily. - Geriatric patients: Select the dose on the basis of renal function. - Maybe taken without regard to meals. 					

XII. 参考資料

	<p>英国</p> <p>4.1 Therapeutic indications Supralip® 160mg is indicated as an adjunct to diet and other non-pharmacological treatment (e.g. exercise, weight reduction) for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment of severe hypertriglyceridaemia with or without low HDL cholesterol. - Mixed hyperlipidaemia when a statin is contraindicated or not tolerated. - Mixed hyperlipidaemia in patients at high cardiovascular risk in addition to a statin when triglycerides and HDL cholesterol are not adequately controlled. 	<p>4.2 Posology and method of administration Dietary measures initiated before therapy should be continued. Response to therapy should be monitored by determination of serum lipid values. If an adequate response has not been achieved after several months, complementary or different therapeutic measures should be considered.</p> <p>Posology:</p> <p>Adults: The recommended dose is one tablet containing 160 mg fenofibrate taken once daily. Patients currently taking one Lipantil Micro 200mg capsule can be changed to one Supralip 160 mg tablet without further dose adjustment.</p> <p>Special populations Elderly patients (≥ 65 years old) No dose adjustment is necessary. The usual dose is recommended, except for decreased renal function with estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 (see Patients with renal impairment).</p> <p>Patients with renal impairment Fenofibrate should not be used if severe renal impairment, defined as eGFR <30 mL/min per 1.73 m², is present. If eGFR is between 30 and 59 mL/min per 1.73 m², the dose of fenofibrate should not exceed 100 mg standard or 67 mg micronized once daily. If, during follow-up, the eGFR decreases persistently to <30 mL/min per 1.73 m², fenofibrate should be discontinued.</p> <p>Hepatic impairment: Supralip 160 mg is not recommended for use in patients with hepatic impairment due to the lack of data.</p> <p>Paediatric population: The safety and efficacy of fenofibrate in children and adolescents younger than 18 years has not been established. No data are available. Therefore the use of fenofibrate is not recommended in paediatric subjects under 18 years.</p> <p>Method of administration: Tablet should be swallowed whole during a meal.</p>	
2019年10月時点			
本邦における「効能・効果」並びに「用法・用量」は以下のとおりである。			
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="padding: 5px;"> <p>効能・効果: 高脂血症(家族性を含む)</p> <p>用法・用量: 通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。</p> </td> </tr> </table>			<p>効能・効果: 高脂血症(家族性を含む)</p> <p>用法・用量: 通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。</p>
<p>効能・効果: 高脂血症(家族性を含む)</p> <p>用法・用量: 通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。</p>			

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する海外情報

フェノフィブラート製剤のオーストラリアにおける妊婦への投与に関する分類及び米国添付文書における記載は以下のとおりである。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2019年6月)

＜参考＞分類の概要

オーストラリアの分類: (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年12月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Limited available data with fenofibrate use in pregnant women are insufficient to determine a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, no evidence of embryo-fetal toxicity was observed with oral administration of fenofibrate in rats and rabbits during organogenesis at doses less than or equivalent to the maximum recommended clinical dose of 145 mg daily, based on body surface area (mg/m²). Adverse reproductive outcomes occurred at higher doses in the presence of maternal toxicity (see Data). TRICOR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> Animal Data In pregnant rats given oral dietary doses of 14, 127, and 361 mg/kg/day from gestation day 6-15 during the period of organogenesis, no adverse developmental findings were observed at 14 mg/kg/day (less than the clinical exposure at the maximum recommended human dose [MRHD] of 300 mg fenofibrate daily, equivalent to 145 mg TRICOR daily, based on body surface area comparisons). Increased fetal skeletal malformations were observed at maternally toxic doses (361 mg/kg/day, corresponding to 12 times the clinical exposure at the MRHD) that significantly suppressed maternal body weight gain.</p> <p>In pregnant rabbits given oral gavage doses of 15, 150, and 300 mg/kg/day from gestation day 6-18 during the period of organogenesis and allowed to deliver, no adverse developmental findings were observed at 15 mg/kg/day (a dose that approximates the clinical exposure at the MRHD, based on body surface area comparisons). Aborted litters were observed at maternally toxic doses (≥ 150 mg/kg/day, corresponding to ≥ 10 times the clinical exposure at the MRHD) that suppressed maternal body weight gain.</p> <p>In pregnant rats given oral dietary doses of 15, 75, and 300 mg/kg/day from gestation day 15 through lactation day 21 (weaning), no adverse developmental effects were observed at 15 mg/kg/day (less than the clinical exposure at the MRHD, based on body surface area comparisons), despite</p>

XII. 参考資料

maternal toxicity (decreased weight gain). Post-implantation loss was observed at ≥ 75 mg/kg/day (≥ 2 times the clinical exposure at the MRHD) in the presence of maternal toxicity (decreased weight gain). Decreased pup survival was noted at 300 mg/kg/day (10 times the clinical exposure at the MRHD), which was associated with decreased maternal body weight gain/maternal neglect.

なお、本剤の本邦における「妊婦への投与に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

- ・禁忌：妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦
- ・妊婦、産婦、授乳婦等への投与：
 - (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - (2) 授乳婦には投与しないこと。[動物(ラット)で乳汁中への移行が報告されている]

2) 小児等への投与に関する海外情報

フェノフィブラート製剤の米国添付文書における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年12月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

なお、本剤の本邦における「小児等への投与に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

- ・小児等への投与：

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------

