

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠53.3mg：1錠中 日局フェノフィブラート53.3mg 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年 3月 30日 薬価基準収載年月日：2011年 9月 22日 販売開始年月日：1999年 5月 12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： <a href="https://www.kaken.co.jp/">https://www.kaken.co.jp/</a>

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

## 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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	22
3. 製品の製剤学的特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	28
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	29
1. 販売名	3	5. 分布	29
2. 一般名	3	6. 代謝	32
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	33
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	33
5. 化学名（命名法）又は本質	4	9. 透析等による除去率	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	10. 特定の背景を有する患者	34
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他	36
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 警告内容とその理由	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	2. 禁忌内容とその理由	37
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
4. 力価	8	7. 相互作用	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 副作用	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	10. 過量投与	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	11. 適用上の注意	53
9. 溶出性	10	12. その他の注意	53
10. 容器・包装	10	IX. 非臨床試験に関する項目	54
11. 別途提供される資材類	10	1. 薬理試験	54
12. その他	10	2. 毒性試験	57
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		
3. 用法及び用量	11		
4. 用法及び用量に関連する注意	12		
5. 臨床成績	13		

X. 管理的事項に関する項目 .....	59
1. 規制区分 .....	59
2. 有効期間 .....	59
3. 包装状態での貯法.....	59
4. 取扱い上の注意 .....	59
5. 患者向け資材 .....	59
6. 同一成分・同効薬.....	60
7. 国際誕生年月日 .....	60
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 .....	60
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容 .....	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	60
11. 再審査期間 .....	60
12. 投薬期間制限に関する情報.....	61
13. 各種コード .....	61
14. 保険給付上の注意 .....	61
X I. 文献.....	62
1. 引用文献 .....	62
2. その他の参考文献.....	63
X II. 参考資料 .....	64
1. 主な外国での発売状況 .....	64
2. 海外における臨床支援情報 .....	65
X III. 備考.....	66
その他の関連資料 .....	66

## 略語表

略語	略語の意味
FA	フェノフィブリン酸、fenofibric acid
FATP	脂肪酸輸送蛋白質、fatty acid transport protein
FCHL	家族性複合型高脂血症、familial combined hyperlipidemia
HDL	高比重リポ蛋白質、high-density lipoprotein
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA、hydroxymethylglutaryl-CoA
IC <sub>50</sub>	50%抑制濃度、50% inhibitory concentration
IDL	中間比重リポ蛋白質、intermediate-density lipoprotein
LD <sub>50</sub>	50%致死量、50% lethal dose
LDL	低比重リポ蛋白質、low density lipoprotein
LPL	リポ蛋白リパーゼ、lipoprotein lipase
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
PPAR $\alpha$	ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ 、 peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$
RFA	フェノフィブリン酸の還元体
WHO	世界保健機関、World Health Organization

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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出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  $\alpha$**  (PPAR $\alpha$ 、ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ ) を活性化して脂質代謝に関わる種々の蛋白質の発現を調節することにより血清中のトリグリセライドとコレステロールを低下させ、HDL コレステロールを増加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。

海外では、1975年にカプセル製剤がフランスで発売され、続いてスイス、ドイツ、イタリア、イギリス、カナダ、アメリカ等で発売された。

その後フルニエ社は、従来の製剤の3分の2の用量で生物学的に同等で、かつ小型化され服用しやすくなった微粉化フェノフィブラートカプセル製剤と、フェノフィブラートの用量を低減した錠剤の開発に成功している。

国内では、グレラン製薬（現あすか製薬）が1989年よりカプセル製剤の開発を開始し、リパンチル®カプセル100及びリパンチル®カプセル150として1999年3月に製造販売承認を取得、1999年5月12日に発売した。

その後、海外と同様の微粉化フェノフィブラートカプセル製剤の開発に着手し、リピディル®カプセル67及びリピディル®カプセル100（リパンチル®カプセル100及びリパンチル®カプセル150とそれぞれ生物学的に同等）として2004年10月に製造販売承認を取得、2005年3月に発売した。これに伴い、リパンチル®カプセルの販売を中止した。

2009年12月には再審査結果が通知され、承認された効能・効果、用法・用量に変更はなかった。

更に、あすか製薬は独自の製剤技術によりフェノフィブラートを固体分散体化することで吸収性を高め、海外よりも小型化された日本オリジナルの錠剤を開発し、リピディル®錠53.3mg及びリピディル®錠80mg（リピディル®カプセル67及びリピディル®カプセル100とそれぞれ生物学的に同等）として2011年3月に製造販売承認を取得し、同年12月に発売した。

### 2. 製品の治療学的特性

①1日1回投与のフィブラート系高脂血症治療剤である。

・核内受容体 PPAR $\alpha$  の活性化を介して脂質代謝異常を改善する。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

②国内の臨床試験でトリグリセライド低下作用、HDL コレステロール上昇作用が確認されている。

（「V. 5. (7) その他」の項参照）

③国内の臨床試験でコレステロール（総コレステロール、LDL コレステロール）低下作用が確認されているフィブラート系高脂血症治療剤である。

（「V. 5. (7) その他」の項参照）

④国内の臨床試験において家族性複合型高脂血症、糖尿病を伴う高脂血症、高尿酸血症を伴う高脂血症患者に対する血清脂質改善効果が確認されている。

(「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

#### ⑤副作用

・重大な副作用として横紋筋融解症、肝障害、膵炎が報告されている。

(「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

・主な副作用は肝機能検査値異常 (AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等)、CK 上昇、抗核抗体陽性等であった。

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、独自の製剤技術によりフェノフィブラートを固体分散体化することで吸収性を高め、海外よりも小型化された日本オリジナルの錠剤である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

設定されていない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

リピディル<sup>®</sup>錠 53.3mg

リピディル<sup>®</sup>錠 80mg

#### (2) 洋名

LIPIDIL<sup>®</sup> TABLETS

#### (3) 名称の由来

「**Lipid** (脂質) に対する **Ideal** (理想的な) agent (薬剤)」をイメージし文字を合成して、英名で LIPIDIL、日本名でリピディルと命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フェノフィブラート (JAN)

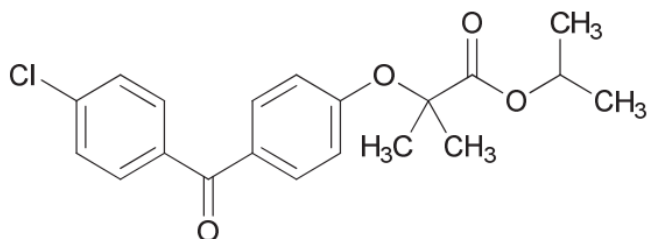
#### (2) 洋名 (命名法)

Fenofibrate (JAN、INN)

#### (3) ステム

クロフィブラート誘導体：-fibrate(x)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub>

分子量：360.83

5. 化学名（命名法）又は本質

1-Methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：GRS-027（リピディル錠）

### 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

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。

各種溶媒に対する溶解性 (20°C)

溶媒	溶解度 (W/V%)	溶解性の表現
水	$2 \times 10^{-4}$ *	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

\*37°Cにおける溶解度

##### (3) 吸湿性

25°C、40°C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°C

##### (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

紫外吸収スペクトル：波長 285～288nm に吸収極大を示す。

赤外吸収スペクトル：波数  $2985\text{cm}^{-1}$ 、 $1729\text{cm}^{-1}$ 、 $1651\text{cm}^{-1}$ 、 $1597\text{cm}^{-1}$ 、 $1248\text{cm}^{-1}$ 、 $1143\text{cm}^{-1}$  及び  $764\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める (臭化カリウム錠剤法)。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
苛酷試験	温度	50℃、暗所	6 カ月	無色バイアル瓶 (密栓)	変化なし
		60℃、暗所			
	湿度	25℃、75%RH、暗所	12 カ月	無色バイアル瓶 (開放)	変化なし
		40℃、75%RH、暗所	6 カ月		
光	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光ランプ)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>	透明ガラスシャーレ (開放)	変化なし	
長期保存試験		25℃、75%RH、暗所	39 カ月	無色バイアル瓶 (密栓)	変化なし

試験項目：性状、確認試験、融点、定量、類縁物質

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### ①確認試験法

- i) 紫外可視吸光度測定法
- ii) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- iii) 炎色反応試験（緑色を呈する）

### ②定量法

液体クロマトグラフィー







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	リピディル錠 53.3mg			リピディル錠 80mg		
剤形	白色～微黄白色素錠					
外形	表	側面	裏	表	側面	裏
						
	直径 7.5mm 厚さ 3.4mm 質量約 173mg			直径 8.5mm 厚さ 4.0mm 質量約 259mg		

#### (3) 識別コード

販売名	リピディル錠 53.3mg	リピディル錠 80mg
識別コード	AK120	AK130
記載場所	錠剤表面、PTP 包装表面	錠剤表面、PTP 包装表面

#### (4) 製剤の物性

販売名	リピディル錠 53.3mg	リピディル錠 80mg
硬 度	5.0～5.9 kgf	5.9～7.1 kgf
崩壊時間	4～8 分	6～8 分

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リピディル錠 53.3mg	リピディル錠 80mg
有効成分	1 錠中 日局フェノフィブラート 53.3mg	1 錠中 日局フェノフィブラート 80mg
添加剤	含水二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

1-Isopropoxyloxycarbonyl-1-methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy] -2- methylpropanoate

6. 製剤の各種条件下における安定性

[リピディル錠 53.3mg]

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	39 カ月	PTP+アルミピロー	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	変化なし
光安定性試験	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>	PTP	変化なし#

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、溶出性、定量  
#性状、類縁物質、溶出性、定量を実施

[リピディル錠 80mg]

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	39 カ月	PTP+アルミピロー	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	変化なし
光安定性試験	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>	PTP	変化なし#

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、溶出性、定量  
#性状、類縁物質、溶出性、定量を実施

<参考>

無包装状態の安定性

[リピディル錠 53.3mg]

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	60℃	3 カ月	ボトル (密栓)	変化なし
湿度	25℃、75% RH	3 カ月	ボトル (開放)	変化なし
	25℃、80%RH	10 週間	ボトル (密栓)	変化なし
ボトル (開放)			溶出率低下 <sup>注1)</sup>	
光	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯ランプ)	15 万 lux・hr 90W・hr/m <sup>2</sup>	シャーレ (開放)	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 <sup>注2)</sup>
		120 万 Lux・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>	ボトル (密栓)	変化なし
			アルミ箔遮光	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 <sup>注2)</sup>

試験項目：性状、純度、溶出性、定量

注 1) 10 週間後に溶出率 72.2～73.6%の低下を認めた (規格：溶出率 75%以上)

注 2) その他類縁物質の増加は規格内であった (規格：その他の類縁物質の合計 0.2%以内)

[リピディル錠 80mg]

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	60℃	3 カ月	ボトル (密栓)	変化なし
湿度	25℃、75% RH	3 カ月	ボトル (開放)	変化なし
	25℃、80%RH	10 週間	ボトル (密栓)	変化なし
ボトル (開放)			溶出率低下 <sup>注1)</sup>	
光	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯ランプ)	15 万 lux・hr 90W・hr/m <sup>2</sup>	シャーレ (開放)	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 <sup>注2)</sup>
		120 万 Lux・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>	ボトル (密栓)	変化なし
			アルミ箔遮光	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 <sup>注2)</sup>

試験項目：性状、純度、溶出性、定量

注 1) 2 週間後に溶出率 74.8～76.8%、6 週間後に溶出率 71.3～71.6%、10 週間後に 69.6～71.2%の低下を認めた (規格：溶出率 75%以上)

注 2) その他類縁物質の増加を認めたが規格内であった (規格：その他の類縁物質の合計 0.2%以内)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

方法：日局一般試験法 溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液：ポリソルベート溶液（1→100）900mL

規格：30分間の溶出率が75%以上

結果：リピディル錠 53.3mg：平均値 93.3～96.2%（3ロット）

リピディル錠 80mg：平均値 90.9～94.5%（3ロット）

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

リピディル錠 53.3mg：100錠〔10錠（PTP）×10〕

500錠〔10錠（PTP）×50〕

リピディル錠 80mg：100錠〔10錠（PTP）×10〕

500錠〔10錠（PTP）×50〕

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP包装	PTPシート	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	ピロー包装	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高脂血症（家族性を含む）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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検討すること。
- 5.2 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。
- 5.3 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。

（解説）

- 5.2 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、フェノフィブラート錠剤の 159.9mg/日～160mg/日に相当する用量での総コレステロール低下作用は他のフィブレート系薬剤より強く、スタチン系薬剤とほぼ同程度であると考えられたが、肝機能検査値異常の発現頻度が高くなっていることから、本剤はコレステロールのみが高い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。
- 5.3 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ことから、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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5. (3) 用量反応探索試験」、「V.5. (4) 検証的試験」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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<sup>注)</sup> とすること。

注) 159.9mg は 53.3mg 錠を 3 錠、160mg は 80mg 錠を 2 錠用いる。

7.2 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。

7.3 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。[9.3.2 参照]

7.4 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症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。[2.3、9.2.1、9.2.2、11.1.1 参照]

7.5 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。[16.1 参照]

(解説)

7.1 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、本剤の 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/日に相当する用量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、投与開始用量を 106.6mg/日とした。

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、より厳しい管理治療目標値を設定する必要がある場合には本剤の 159.9mg/日～160mg/日の投与が必要である。

7.2 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、本剤の 53.3mg/日に相当する用量においても低下効果が認められている。

7.3 フェノフィブラート錠剤の 53.3mg/日～160mg/日に相当する用量間において、AST、ALT 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っている。従って、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対しては、53.3mg/日を開始用量とすること。

7.4 フェノフィブラートカプセル製剤の経口投与により、腎機能異常患者においては、健康成人と比較して AUC の増加、C<sub>max</sub> の上昇及び T<sub>1/2</sub> の延長傾向がみられている<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。市販後においても、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に使用された例が報告されている。

7.5 フェノフィブラート錠剤の投与量上限は 160mg/日となっているが、本剤の 159.9mg (53.3mg 製剤 3 錠) 及び 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 200mg と生物学的に同等であることが確認されている<sup>3)</sup>、<sup>4)</sup>。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

被験薬	試験区分	試験の目的	投与対象	概要 (被験薬、試験デザイン)
リピディール錠 (フェノフィブラート錠)	第 I 相 薬物動態試験 (GRS-027/1-A 試験)	薬物動態及び安全性の比較検討	健康成人男性 (20 例)	53.3mg 錠、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、2 錠又は 2 カプセル食後単回投与
	第 I 相 薬物動態試験 (GRS-027/1-B 試験)	薬物動態及び安全性の比較検討	健康成人男性 (20 例)	80mg 錠、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、2 錠又は 2 カプセル食後単回投与
	第 I 相 食事の影響試験 (GRS-027/1-C 試験)	体内動態に及ぼす食事の影響並びに安全性の検討	健康成人男性 (6 例)	80mg 錠、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、2 錠食後又は空腹時単回投与

### <参考>

被験薬	試験区分	試験の目的	投与対象	概要 (被験薬、試験デザイン)
リピディールカプセル (微粉化フェノフィブラートカプセル)	第 I 相 薬物動態試験	薬物動態及び安全性の比較検討	健康成人男性 (20 例)	67mg カプセル、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、3 カプセル食後単回投与
	第 I 相 薬物動態試験	薬物動態及び安全性の比較検討	健康成人男性 (20 例)	100mg カプセル、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、2 カプセル食後単回投与
	第 I 相 薬物動態試験	薬物動態及び安全性の比較検討	健康成人男性 (20 例)	67mg カプセル、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、2 カプセル食後単回投与
	第 I 相 食事の影響試験	体内動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討	健康成人男性 (6 例)	100mg カプセル、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー、2 カプセル食後又は空腹時単回投与

<参考> (続き)

被験薬	試験区分	試験の目的	投与対象	概要 (被験薬、試験デザイン)
ラフェノフィブラートカプセル	第Ⅰ相試験 (単回投与)	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	健康成人男性 (28例)	100mg カプセル、150mg カプセル、200mg カプセル、プラセボカプセル、二重盲検 (漸増法)、単回投与
	第Ⅰ相試験 (連続投与)	連続投与における薬物動態と安全性の検討	健康成人男性 (8例)	150mg カプセル、非盲検、2カプセル 1日1回又は1カプセル 1日2回投与 (7日間)
	一般臨床試験 (高齢者薬物動態)	高齢者における薬物動態の検討	高齢者、非高齢者 (各6例)	150mg カプセル、非盲検、2カプセル食後単回投与
	一般臨床試験 (腎機能障害者薬物動態)	腎機能障害者における薬物動態の検討	腎機能障害: 軽度、中等度 (各3例)	150mg カプセル、非盲検、1カプセル食後単回投与
	前期第Ⅱ相試験	有効性・安全性の検討及び至適用量の推定	高脂血症 (122例)	75mg カプセル、100mg カプセル、150mg カプセル、二重盲検多施設共同並行群間、2カプセル 1日1回夕食後投与 (8週間)
	後期第Ⅱ相試験 (用量設定)	有効性・安全性の検討及び至適用量の推定	高脂血症 (340例)	50mg カプセル、100mg カプセル、150mg カプセル、二重盲検多施設共同並行群間、2カプセル 1日1回夕食後投与 (12週間)
	後期第Ⅱ相試験 (朝夕投与)	朝夕投与及び夕投与の有用性の検討	高脂血症 (79例)	100mg カプセル、二重盲検多施設共同並行群間、2カプセル 1日1回朝食後又は夕食後投与 (12週間)
	第Ⅲ相試験 (クリノフィブラート対照)	有効性・安全性及び有用性の検討	高脂血症 (236例)	150mg カプセル、二重盲検多施設共同並行群間、2カプセル 1日1回夕食後投与 (12週間)
	第Ⅲ相試験 (ベザフィブラート対照)	有効性・安全性及び有用性の検討	高脂血症 (205例)	150mg カプセル、二重盲検多施設共同並行群間、2カプセル 1日1回夕食後投与 (12週間)
	長期投与試験 (200mg)	長期投与における安全性及び有用性の検討	高脂血症 (206例)	100mg カプセル、非盲検多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (6カ月以上)
	長期投与試験 (300mg)	長期投与における安全性及び有用性の検討	高脂血症 (161例)	150mg カプセル、非盲検多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (12カ月以上)
	特殊な高脂血症に対する試験 (家族性複合型)	有用性の検討	家族性複合型高脂血症 [FCHL] (23例)	150mg カプセル、非盲検多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (6カ月)
	特殊な高脂血症に対する試験 (インスリン非依存型糖尿病)	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	インスリン非依存型糖尿病を伴う高脂血症 (22例)	150mg カプセル、非盲検多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (6カ月)
	特殊な高脂血症に対する試験 (高TG血症)	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	高トリグリセライド血症 [Ⅱb、Ⅳ、Ⅴ型] (50例)	150mg カプセル、二重盲検2群2期クロスオーバー多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (8週間)
	特殊な高脂血症に対する試験 (高尿酸血症)	臨床的効果の検討	高尿酸血症を伴う高脂血症 (44例)	150mg カプセル、二重盲検2群2期クロスオーバー多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (8週間)
	特殊な高脂血症に対する試験 (高尿酸血症)	臨床的効果の検討	高尿酸血症を伴う高脂血症 (31例)	150mg カプセル、非盲検多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (8週間)
特殊な高脂血症に対する試験 (腎機能障害)	有効性・安全性及び薬物動態の検討	腎機能障害を伴う高脂血症 (14例)	150mg カプセル、非盲検多施設共同、1カプセル 1日1回夕食後投与 (8週間)	
特殊な高脂血症に対する試験 (胆汁脂質)	有効性・安全性及び胆汁脂質に及ぼす影響の検討	高脂血症 (31例)	150mg カプセル、非盲検多施設共同、2カプセル 1日1回夕食後投与 (12週間)	

## (2) 臨床薬理試験

[フェノフィブラートカプセル製剤による臨床試験]

### 1) 単回投与試験<sup>5)</sup>

健康成人男性 28 例をフェノフィブラート錠剤 53.3mg、80mg、106.6mg、159.9mg～160mg、213.2mg、319.8mg～320mg に相当する 6 用量群に割り付け、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、フェノフィブラート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<sup>5)</sup>

健康成人男性 8 例を対象に、フェノフィブラート錠剤 159.9mg～160mg に相当する用量を 1 日 1 回又はフェノフィブラート錠剤 80mg に相当する用量を 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、フェノフィブラート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。

注) フェノフィブラート錠剤の承認された用法・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、症状により適宜増減する。1 日 160mg を超える用量は投与しないこと。」

## (3) 用量反応探索試験<sup>6)</sup>

[フェノフィブラートカプセル製剤による臨床試験]

高脂血症患者 122 名を対象に、フェノフィブラート錠剤 80mg、106.6mg 及び 159.9mg～160mg/日に相当する用量の 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、全般改善度「中等度改善」以上と判定されたのはフェノフィブラート錠剤 80mg に相当する用量を投与した群で 68%、フェノフィブラート錠剤 106.6mg に相当する用量を投与した群で 71%及びフェノフィブラート錠剤 159.9mg～160mg に相当する用量を投与した群で 77%であった。副作用と臨床検査値異常を総合した概括安全度で「安全であり問題なし」と判定された症例は、それぞれ 64%、68%及び 78%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、フェノフィブラート錠剤 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。

注) フェノフィブラート錠剤の承認された用法・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、症状により適宜増減する。1 日 160mg を超える用量は投与しないこと。」

#### (4) 検証的試験

[フェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績]

##### 1) 有効性検証試験

###### 無作為化並行用量反応試験

高脂血症患者 340 名を対象に、フェノフィブラート錠剤 53.3mg、106.6mg 及び 159.9mg～160mg/日に相当する用量の 12 週間投与による 3 用量二重盲検試験を実施した<sup>7)</sup>。

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 159.9mg～160mg に相当する用量を投与した群が 53.3mg 及び 106.6mg に相当する用量を投与した群より有意に大きく、トリグリセライド低下率は 159.9mg～160mg に相当する用量を投与した群が 106.6mg に相当する用量を投与した群より有意に大きく、53.3mg に相当する用量を投与した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 159.9mg～160mg に相当する用量を投与した群と 106.6mg に相当する用量を投与した群には有意な差はなかったが、53.3mg に相当する用量を投与した群より有意に大きかった。

副作用の発現率は 53.3mg に相当する用量を投与した群で 8.7%、106.6mg に相当する用量を投与した群で 8.2%及び 159.9mg～160mg に相当する用量を投与した群で 9.2%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、ALT、 $\gamma$ -GTP の上昇であったが、重篤なものはなくフェノフィブラート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ことから、臨床上的問題は少ないと考えられた。また、概括安全度で「安全であり問題なし」と判定された症例は、それぞれ 78%、63%及び 63%であり 106.6mg に相当する用量を投与した群と 159.9mg～160mg に相当する用量を投与した群に有意な差はなく、有用度はそれぞれ 64%、63%及び 73%が「有用」以上と判定され、3 群間に有意な差はなかった。以上のことから、フェノフィブラートの至適用量は血清脂質の改善効果が最も優れていた 159.9mg～160mg 相当量が選択された。

また、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、効果は同等と考えられ、朝・夕どちらに投与しても問題のないことが確認された<sup>8)</sup>。

###### 比較試験

###### ① 国内第Ⅲ相試験（二重盲検群間比較試験）

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<sup>9)</sup>

対象疾患	用法・用量
高脂血症	フェノフィブラート錠剤 159.9mg～160mg に相当する用量/回： 1 日 1 回（夕）投与
	クリノフィブラート 200mg/回：1 日 3 回（朝、昼、夕）投与

高脂血症患者 236 例を対象に、フェノフィブラートカプセル製剤とクリノフィブラート錠の有効性及び安全性を比較する二重盲検群間比較試験を実施した。フェノフィブラート錠剤 159.9mg～160mg に相当する用量を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与したとき、改善率(中等度改善以上)はフェノフィブラートカプセル製剤群 76.6% (85/111 例)、クリノフィブラート錠群 35.1% (40/114 例) であり、両群間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。

投与前に血清脂質が異常値<sup>注)</sup>であった症例の血清脂質の投与 12 週の変化率 (%) は以下のとおりであり、各指標の変化率は、フェノフィブラートカプセル製剤群がクリノフィブラート錠群よりも有意に大きかった (HDL コレステロールのみ  $p < 0.05/3$ 、他は  $p < 0.001/3$ )。

	総コレステロール	トリグリセライド	LDL コレステロール	HDL コレステロール
フェノフィブラートカプセル製剤群	-17.1±1.4 (n=78)	-46.8±4.3 (n=50)	-24.8±2.2 (n=50)	26.1±5.1 (n=20)
クリノフィブラート錠群	-5.0±1.2 (n=82)	-12.3±5.5 (n=52)	-8.5±1.5 (n=54)	9.8±2.8 (n=31)

(変化率 (%), mean±S.E.)

フェノフィブラートカプセル製剤群の副作用発現頻度は 8.6% (10/116 例) で、主な副作用は胃部不快感 3.4% (4 例)、胃もたれ、嘔気、嘔吐、軟便各 0.9% (1 例) 等の消化器症状であった。臨床検査値異常の発現頻度は 35.3% (41/116 例) であり、主な臨床検査値異常は AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等であった。

## ② 国内第Ⅲ相試験 (二重盲検群間比較試験)

ベザフィブラート徐放錠を対照とした二重盲検群間比較試験<sup>10)</sup>

対象疾患	用法・用量
高脂血症	フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量/回 : 1 日 1 回 (夕) 投与
	ベザフィブラート 200mg/回 : 1 日 2 回 (朝、夕) 投与

高脂血症患者 203 例を対象に、フェノフィブラートカプセル製剤とベザフィブラート徐放錠有効性及び安全性を比較する二重盲検群間比較試験を実施した。フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与したとき、改善率(中等度改善以上)はフェノフィブラートカプセル製剤群 81.9% (86/105 例)、ベザフィブラート徐放錠群 74.7% (71/95 例) であり、両群間に有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。

投与前に血清脂質が異常値<sup>注)</sup>であった症例の血清脂質の投与 12 週の変化率 (%) は以下のとおりであり、各指標について、両群間に有意差は認められなかった。

	総コレステロール	トリグリセライド	LDL コレステロール	HDL コレステロール
フェノフィブラートカプセル製剤群	-15.2±1.6 (n=71)	-41.8±4.5 (n=57)	-24.5±2.3 (n=47)	25.7±4.8 (n=36)
ベザフィブラート徐放錠群	-10.3±1.3 (n=69)	-34.6±4.7 (n=47)	-17.6±2.4 (n=43)	21.5±4.1 (n=28)

(変化率 (%), mean±S.E.)

フェノフィブラートカプセル製剤群の副作用発現頻度は 3.8% (4/106 例) で、副作用は胃部不快感、便秘各 1.9% (2 例) 等の消化器症状であった。臨床検査値異常の発現頻度

は 41.5% (44/106 例) であり、主な臨床検査値異常は  $\gamma$ -GTP 上昇、AST 上昇、ALT 上昇等であった。

注) 総コレステロール：220mg/dL 以上、トリグリセライド：150mg/dL 以上、LDL コレステロール：160mg/dL 以上、HDL コレステロール：40mg/dL 未満

## 2) 安全性試験

### 国内長期投与試験<sup>11)、12)</sup>

高脂血症患者 281 例を対象に、長期投与時の有効性及び安全性を確認した。フェノフィブラート錠剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月以上投与したとき、改善率は 85.4% (240/281 例) であった。

副作用発現頻度は 3.9% (13/331 例) で、主な副作用は腹痛、嘔気、皮疹、そう痒感各 0.6% (2 例) 等であった。臨床検査値異常の発現頻度は 28.3% (94/332 例) であり、主な臨床検査値異常は  $\gamma$ -GTP 上昇、AST 上昇、ALT 上昇等であった。

## (5) 患者・病態別試験

[フェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績]

### ① 家族性複合型高脂血症<sup>13)</sup>

家族性複合型高脂血症患者を対象に、フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与したとき、改善率は 90.5% (19/21 例) であった。副作用発現頻度は 13.0% (3/23 例) で、発現した副作用は肝腫大、嘔気、脱力感、全身倦怠感各 4.3% (1 例) であった。

### ② 糖尿病を伴う高脂血症<sup>14)</sup>

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、フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与したとき、改善率は 85.7% (18/21 例) であった。また、インスリン基礎値と糖負荷後のインスリン値が低下した。副作用発現頻度は 9.5% (2/21 例) で、発現した副作用は胃痛、嘔気、全身倦怠感各 4.8% (1 例) であった。

### ③ 高尿酸血症を伴う高脂血症<sup>15)、16)</sup>

高尿酸血症を伴う高脂血症患者を対象に、フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間投与したとき、改善率は 78.3% (54/69 例) であった。また、投与前に約 8mg/dL であった血清尿酸値は投与 8 週間後には約 6mg/dL 以下まで低下した。副作用発現頻度は 1.4% (1/73 例) で、発現した副作用は皮疹であった。

### ④ 高齢者の高脂血症<sup>6)~18)</sup>

高齢者 (65 歳以上) の高脂血症患者を対象に、フェノフィブラート錠剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間~1 年以上投与したとき、改善率は 82.9% (194/234 例) であった。



⑤ 高脂血症患者の胆汁脂質に及ぼす影響<sup>18)</sup>

高脂血症患者を対象に、フェノフィブラート錠剤 159.9mg～160mg に相当する用量を 1 日 1 回 12 週間投与したとき、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。また、副作用発現頻度は 3.4% (1/29 例) で、発現した副作用は皮疹であった。

注) フェノフィブラート錠剤の承認された用法・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、症状により適後増減する。1 日 160mg を超える用量は投与しないこと。」

(6) 治療的使用

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

[フェノフィブラートカプセル製剤による調査]

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高脂血症患者を対象に 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、主な副作用は肝機能検査値異常、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、ALT 増加等の「臨床検査」12.68% (435 例)、肝機能異常、肝障害等の「肝胆道系障害」1.17% (40 例)、胃不快感、悪心等の「胃腸障害」1.14% (39 例) 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。

## 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高脂血症患者を対象に 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、使用成績調査における副作用発現率 16.12% (553/3,431 例) とほぼ同様の副作用発現率であった。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 増加、ALT 増加、 $\gamma$ -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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

[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。

高脂血症患者を対象に、フェノフィブラート錠剤 106.6mg～160mg に相当する用量を 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 81.0% (804 例/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。

投与前に血清脂質が異常値であった血清脂質の変化率は、血清総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 タイプ別の高脂血症患者の改善率

	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、フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フィブレート系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

肝臓における核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ 、ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ )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<sup>19)~22)</sup>。

#### 1) コレステロール低下作用

- ① LDL 異化速度を亢進させる (ラット)<sup>23)</sup>。
- ② ステロールの胆汁中への排泄を促進させる (ラット)<sup>23)</sup>。
- ③ 肝コレステロール合成を抑制する (ラット)<sup>24)</sup>。

#### 2) トリグリセライド低下作用

- ① リポ蛋白リパーゼ (LPL: lipoprotein lipase) 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 (ラット)<sup>23)</sup>。
- ② 肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する (ラット)<sup>22)</sup>。
- ③ VLDL トリグリセライドの分泌を抑制する (ラット)<sup>25)</sup>。

#### 3) HDL コレステロール上昇作用<sup>26)、27)</sup>

HDL の主要構成蛋白質であるアポ A-I 及びアポ A-II の産生を増加させる (*in vitro*)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

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<sup>17)</sup>。

#### ① 血清総コレステロール低下作用<sup>28)、29)</sup>

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、フェノフィブレ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。

#### ② 血清トリグリセライド低下作用<sup>28)、29)</sup>

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、フェノフィブレ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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

リピディル錠（フェノフィブラート錠剤）53.3mg 及び 80mg は、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 67mg 及び 100mg とそれぞれ生物学的に同等である。

健康成人男性にフェノフィブラート錠剤 106.6mg（53.3mg 製剤 2 錠）又はフェノフィブラート錠剤 160mg（80mg 製剤 2 錠）を食後単回経口投与したとき、活性代謝物であるフェノフィブリン酸の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度は以下のとおりであった<sup>3), 4)</sup>。（「V.治療に関する項目 4.用法及び用量に関する注意」の項参照）

①フェノフィブラート錠剤 106.6mg 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 134mg の薬物動態比較試験（食後単回投与）<sup>3)</sup>

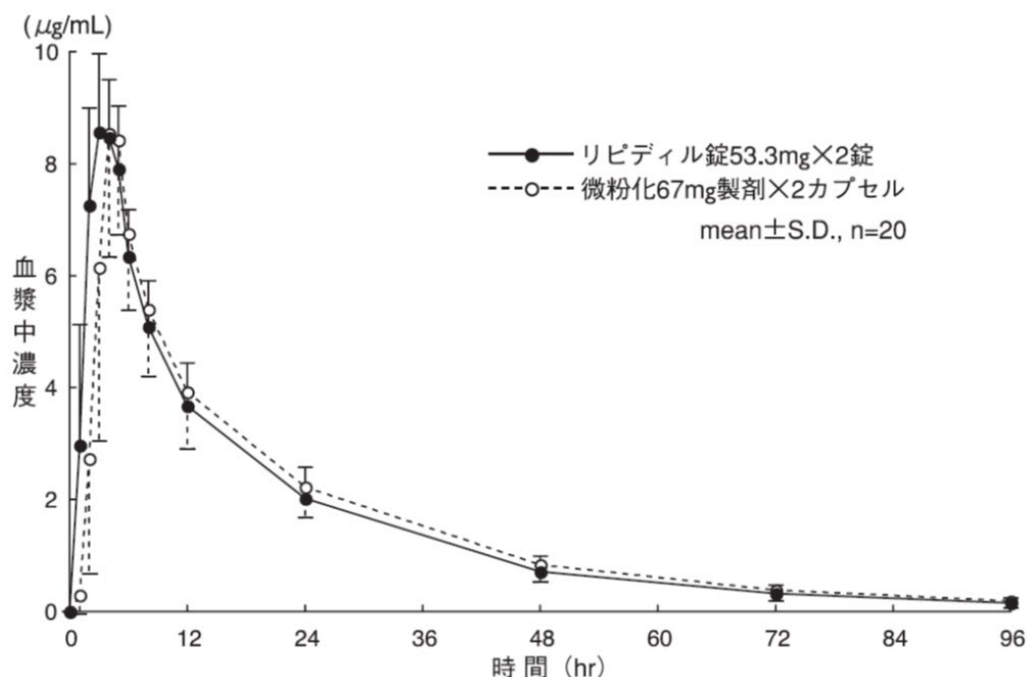
健康成人男性 20 例を 1 群 10 例に割り付けクロスオーバー法により、フェノフィブラート錠剤 106.6mg（53.3mg 製剤 2 錠）又は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 134mg（67mg 製剤 2 カプセル）を食後 30 分に単回経口投与した時、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸（FA: Fenofibric Acid）の血漿中濃度推移はほぼ一致し、さらに FA の Cmax 及び AUC<sub>0-96hr</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.92523)~log(1.06575)及び log(0.93838)~log(1.03633)となり、生物学的同等性の判定基準を満たした。

フェノフィブリン酸（FA）の薬物動態パラメータ

パラメータ	フェノフィブラート錠剤	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤	90%信頼区間*
投与量	106.6mg (53.3mg 製剤 2 錠)	134mg (67mg 製剤 2 カプセル)	
Cmax (μg/mL)	8.993±1.017	9.186±1.930	同等 [log(0.92523)~log(1.06575)]
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg・hr/mL)	152.24±33.42	155.21±38.18	同等 [log(0.93838)~log(1.03633)]
Tmax (hr)	3.40±0.94	4.30±0.73	—
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.36±3.72	21.01±4.06	—

\*log(0.80)~log(1.25)の間であれば同等と判断する。

(mean±S.D., n=20)



②フェノフィブラート錠剤 160mg 及び微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg の薬物動態比較試験（食後単回投与）<sup>4)</sup>

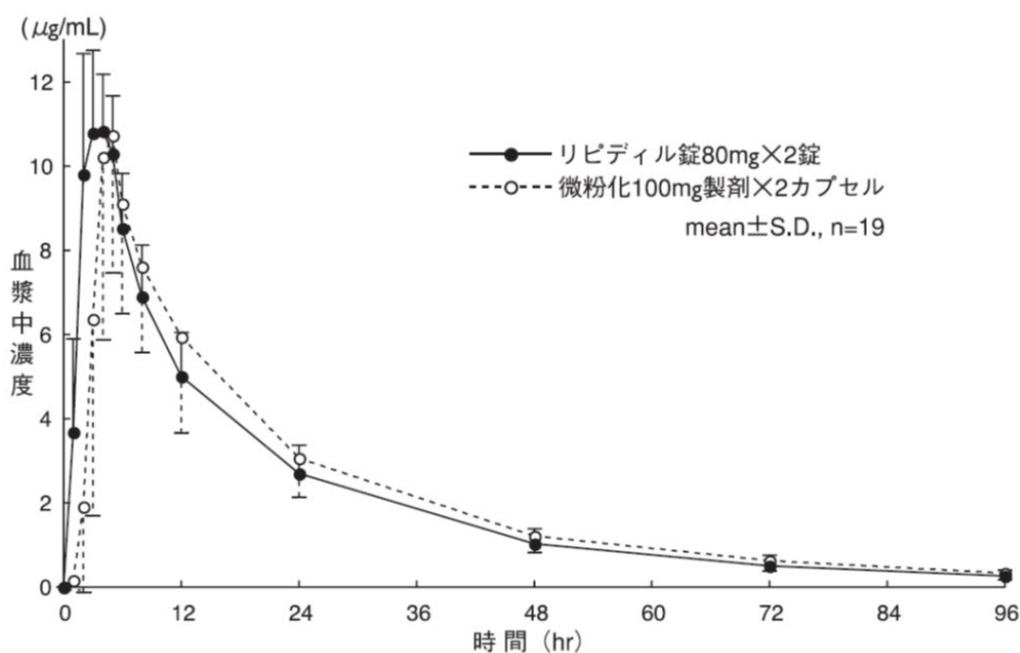
健康成人男性 20 例を 1 群 10 例に割り付けクロスオーバー法により、フェノフィブラート錠剤 160mg（80mg 製剤 2 錠）又は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg（100mg 製剤 2 カプセル）を食後 30 分に単回経口投与した時、フェノフィブラートの活性代謝物である FA の血漿中濃度推移はほぼ一致し、さらに FA の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-96hr</sub> の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.89915)~log(1.07474)及び log(0.90465)~log(1.03504) となり、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）。

フェノフィブリン酸（FA）の薬物動態パラメータ

パラメータ	フェノフィブラート錠剤	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤	90%信頼区間*
投与量	160mg (80mg 製剤 2 錠)	200mg (100mg 製剤 2 カプセル)	
C <sub>max</sub> (μg/mL)	11.796±1.550	12.256±3.074	同等 [log(0.89915)~log(1.07474)]
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg・hr/mL)	207.12±42.11	216.68±54.09	同等 [log(0.90465)~log(1.03504)]
T <sub>max</sub> (hr)	3.16±1.01	4.89±1.88	—
T <sub>1/2</sub> (hr)	22.54±3.24	24.49±4.26	—

\*log(0.80)~log(1.25)の間であれば同等と判断する。

(mean±S.D., n=19)



③ 健康成人における連続投与時の血漿中濃度<sup>5)</sup>

健康成人男性 2 例にフェノフィブラートカプセル製剤 300mg（フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量）を 1 日 1 回 7 日間朝食後 30 分に経口投与した時の最終投与時における FA の AUC（2 例の平均値）は、単回投与時の FA の AUC の約 3 倍となったが、FA の T<sub>1/2</sub> は連続投与時と単回投与時で差は認められなかった。



### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 〔食事の影響〕

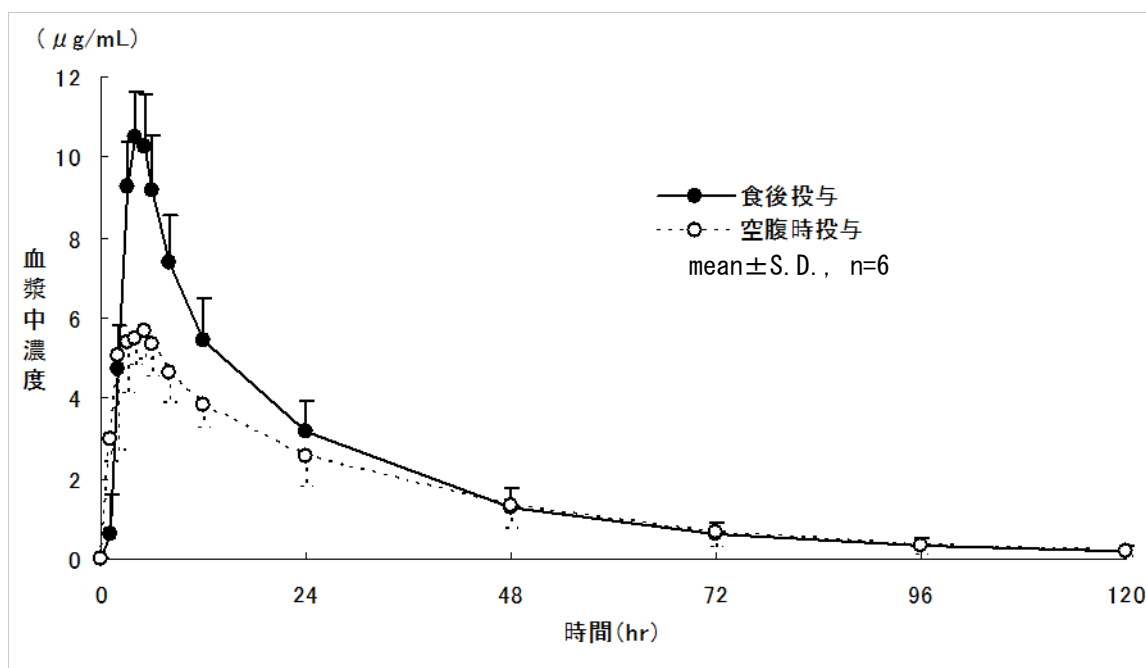
食事の影響試験（フェノフィブラート錠剤 160mg、単回投与）<sup>30)</sup>

健康成人男性 6 例を 1 群 3 例に割り付けクロスオーバー法により、フェノフィブラート錠剤 160mg（80mg 製剤 2 錠）を空腹時又は食後 30 分に単回投与した時、食後投与の方が空腹時投与よりも吸収は良好であった。

フェノフィブリン酸（FA）の薬物動態パラメータ

パラメータ	フェノフィブラート錠剤 160mg (80mg 製剤 2 錠)		空腹時投与/食後投与 (%)
	空腹時	食後	
Cmax (μg/mL)	5.800±1.277	10.627±0.603	54.6
AUC <sub>0-120hr</sub> (μg・hr/mL)	180.66±44.04	227.90±51.40	79.3
Tmax (hr)	3.67±1.21	4.17±0.75	—
T <sub>1/2</sub> (hr)	25.02±4.58	25.14±5.45	—

(mean±S.D., n=6)



#### 〔併用薬の影響〕

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

健康成人男性 6 例に本剤 160mg (80mg 製剤 2 錠) をクロスオーバー法にて空腹時又は食後 30 分に単回経口投与したとき、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の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-120hr</sub> (平均値) は、空腹時投与では食後投与の 54.6%及び 79.3%であった<sup>4)</sup>。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

### 〔バイオアベイラビリティ〕

該当資料なし

#### <参考. 動物データ>

ラット及びイヌに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: Fenofibric Acid) を静脈内投与した時の FA の AUC 比からフェノフィブラートの絶対的バイオアベイラビリティを求めたところ、ラットで 64%<sup>32)</sup>、イヌで 39%<sup>33)</sup> であった。

### 〔吸収部位、腸肝循環〕

該当資料なし

#### <参考. 動物データ>

##### 〔吸収部位〕<sup>34)</sup>

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、<sup>14</sup>C 標識した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。

##### 〔腸肝循環〕<sup>34)</sup>

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、<sup>14</sup>C 標識したフェノフィブラート 5mg/kg を経口投与すると 24 時間で投与量の 73%が胆汁中に排泄された。また、ラットに <sup>14</sup>C 標識のフェノフィブラート 5mg/kg を投与後採取した胆汁を別の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。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### <参考. 動物データ><sup>34)</sup>

雄性ラットに <sup>14</sup>C 標識したフェノフィブラート 5mg/kg を経口投与した時、4 時間後の放射能濃度は、大脳で 0.08±0.01 (µg/g 又は µg/mL、以下同様)、小脳で 0.10±0.01、脳下垂体で 1.46±0.33 であった。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### <参考. 動物データ><sup>35)</sup>

妊娠 18 日目の雌性ラットに<sup>14</sup>C標識したフェノフィブラート 5mg/kg を経口投与した時、母体血漿中放射能濃度は投与後 6 時間で最高となったが、胎児及び胎児組織の放射能濃度でみた移行量は母体血漿中の 2～7%にすぎなかった。この時点における胎児 1 匹あたりの放射能濃度は投与量の 0.07%であった。また、胎児及び胎児組織内の放射能は 48 時間後には 6 時間後の濃度の 3%以下に減少した。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### <参考. 動物データ><sup>35)</sup>

分娩後 10 日目の母ラットに<sup>14</sup>C標識したフェノフィブラート 5mg/kg を経口投与した時、乳汁中放射能濃度の AUC は血漿の 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。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考. 動物データ><sup>34)</sup>

雄性ラットに [<sup>14</sup>C] 標識したフェノフィブラート 5mg/kg を単回経口投与した時、各組織内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、小腸等の順であった。

168 時間後には各組織の放射能はほとんど消失した。また、雄性ラットに [<sup>14</sup>C] 標識したフェノフィブラート 5mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与しても蓄積性は認められなかった。

[<sup>14</sup>C] 標識したフェノフィブラートを 21 日間反復経口投与した時の組織内放射能濃度(ラット)

組織名	放射能濃度( $\mu\text{g/g}$ あるいは $\mu\text{g/mL}$ 、フェノフィブラート換算)				
	1回投与	3回投与	7回投与	14回投与	21回投与
血漿	0.65±0.09	0.88±0.03	1.40±0.21	1.55±0.10	1.52±0.33
血液	0.40±0.06	0.54±0.02	0.84±0.11	0.98±0.04	0.91±0.18
大脳	0.01±0.00	N.D.	0.02±0.00	0.02±0.00	0.02±0.01
小脳	0.01±0.00	N.D.	0.02±0.01	0.02±0.00	0.02±0.00
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	0.03±0.00	0.04±0.00	0.06±0.01	0.08±0.00	0.09±0.02
ハーダー腺	0.12±0.01	0.15±0.02	0.18±0.03	0.19±0.02	0.22±0.05
甲状腺	0.16±0.01	N.D.	0.29±0.10	0.33±0.05	0.32±0.08
下顎腺	0.12±0.02	0.15±0.01	0.21±0.03	0.24±0.01	0.25±0.07
胸腺	0.07±0.01	0.09±0.01	0.14±0.01	0.18±0.04	0.34±0.18
心臓	0.15±0.01	0.20±0.01	0.28±0.04	0.30±0.02	0.29±0.05
肺	0.16±0.01	0.22±0.01	0.35±0.04	0.36±0.02	0.40±0.11
肝臓	2.57±0.22	4.31±0.27	7.80±1.05	9.55±0.75	9.33±2.15
腎臓	1.28±0.21	2.60±0.16	3.12±0.23	3.74±0.13	3.31±0.69
副腎	0.14±0.03	0.27±0.04	0.32±0.04	0.33±0.04	0.35±0.07
脾臓	0.08±0.02	0.10±0.00	0.14±0.02	0.18±0.00	0.18±0.05
膵臓	0.11±0.01	0.14±0.02	0.24±0.06	0.37±0.05	0.47±0.25
白色脂肪	0.18±0.03	1.12±0.04	2.47±0.18	1.87±0.29	2.69±0.93
褐色脂肪	0.85±0.05	2.53±0.37	2.33±0.15	2.56±0.19	2.73±0.53
皮膚	0.36±0.08	1.16±0.01	1.31±0.12	0.90±0.17	1.39±0.25
骨髄	0.12±0.02	0.17±0.03	0.30±0.04	0.36±0.07	0.42±0.05
骨格筋	0.05±0.01	0.07±0.01	0.10±0.01	0.12±0.01	0.11±0.02
腸間膜リンパ節	0.18±0.04	0.39±0.04	0.54±0.15	0.57±0.08	0.59±0.20
精巣	0.07±0.01	0.09±0.01	0.14±0.01	0.20±0.01	0.14±0.05
精巣上体	0.14±0.01	0.30±0.04	0.42±0.01	0.44±0.07	0.40±0.05
前立腺	0.06±0.01	0.16±0.09	0.11±0.02	0.18±0.07	0.13±0.02
胃	0.10±0.01	0.14±0.01	0.21±0.02	0.30±0.03	0.30±0.08
十二指腸	0.23±0.08	0.28±0.02	0.43±0.12	0.63±0.09	0.72±0.17
小腸	0.35±0.21	0.44±0.18	0.82±0.23	1.22±0.33	2.60±0.95
大腸	0.86±0.40	1.94±0.24	2.89±0.48	3.09±0.84	1.83±1.18

(注) 投与量：1 日 1 回 5mg/kg mean±S.E.(n=3) N.D.：検出限界以下

## (6) 血漿蛋白結合率

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: Fenofibric Acid) の血漿蛋白結合率 (限外濾過法) は 99%であった<sup>36)</sup>。

## 6. 代謝

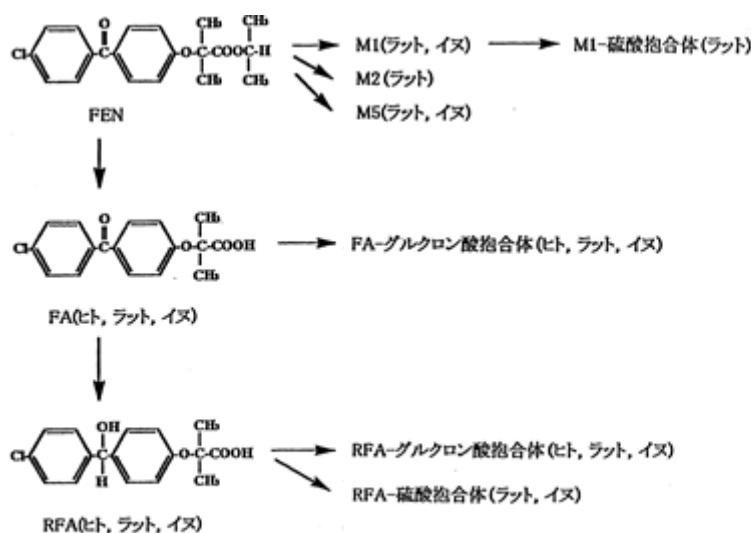
### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 〔代謝部位〕

フェノフィブラートは吸収後、消化管及び血中でフェノフィブリン酸 (FA: Fenofibric Acid) に代謝される (ラット)<sup>37)</sup>。

ヒト血漿中には主に 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<sup>5)</sup>。

#### 〔推定代謝経路〕<sup>5), 37)</sup>



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

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

#### ① 肝薬物代謝酵素系に対する影響<sup>38)</sup>

[<sup>14</sup>C] 標識したフェノフィブラート 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ーム P-450 及びチトクローム b<sub>5</sub> 含量の増加、NADPH チトクローム C 還元酵素、アミノピリン N-脱メチル化酵素、アニリン水酸化酵素及び 7-エトキシマリリン-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。

#### ② チトクローム P450 (CYP) に対する影響<sup>39)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いて 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 IC<sub>50</sub> 値は 112 μM であった。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

フェノフィブラートは吸収後、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: Fenofibric Acid) に代謝される。また、FA はヒトの場合、初回通過効果の影響はほとんど受けない。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

#### <参考. 動物データ><sup>29)</sup>

フェノフィブラートの主代謝物 FA と RFA の血清脂質低下作用を、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 18 mg/kg で 17.4%といずれも有意に低下させた。RFA は血清トリグリセライドを 6mg/kg 以上で 28.7~34.9%有意に低下させたが、血清総コレステロールの低下は有意ではなかった。

## 7. 排泄

### 〔排泄部位及び経路〕

排泄経路は腎臓であることが報告されている<sup>40)</sup>。

### 〔排泄率〕

健康成人男性にフェノフィブラート錠剤 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<sup>41)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### <参考. 海外データ>

血液透析によって除去されないため、クレアチニンクリアランスが 20mL/min 以下の場合には投与しないこと。

## 10. 特定の背景を有する患者

### ①腎機能障害者

#### a) 血中濃度<sup>1)</sup>

軽度及<sup>注1)</sup> び中等度<sup>注2)</sup> の腎障害患者 6 例 (各 3 例) にフェノフィブラート錠剤 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、活性代謝物であるフェノフィブリン酸 (FA: Fenofibric Acid) の薬物動態パラメータは、以下の通りであった。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

注 1) 血清クレアチニン値 1.5~2.5mg/dL 又はクレアチンクリアランス 40~60mL/min

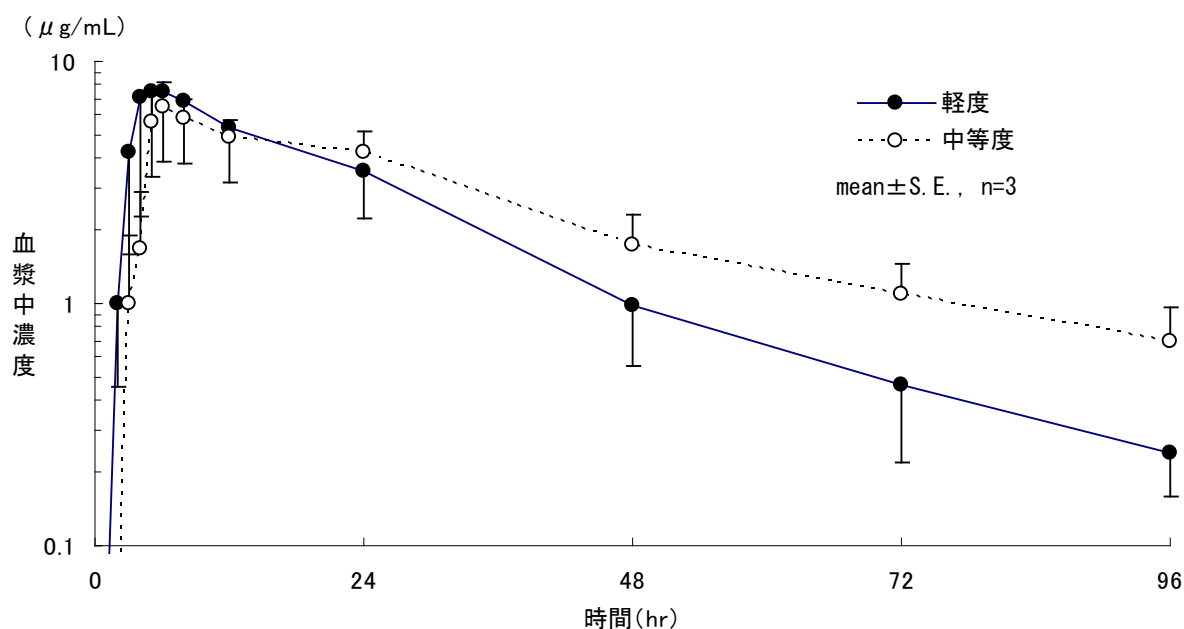
注 2) 血清クレアチニン値 2.5~4.0mg/dL 又はクレアチンクリアランス 20~40mL/min

腎障害患者の障害度	血清クレアチニン値	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

フェノフィブリン酸 (FA) の薬物動態パラメータ

腎障害患者の障害度	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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

(mean±S.E., n=3)





b) 排泄率<sup>1)</sup>

フェノフィブラート錠剤 80mg 相当の用量を朝食後単回経口投与したとき、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<sup>注1)</sup> 腎機能障害者で 36%、中等度<sup>注2)</sup> 腎機能障害者で 18%と中等度群で低い傾向がみられた。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

注 1) 血清クレアチニン値 1.5~2.5mg/dL 又はクレアチニンクリアランス 40~60mL/min

注 2) 血清クレアチニン値 2.5~4.0mg/dL 又はクレアチニンクリアランス 20~40mL/min

②高齢者

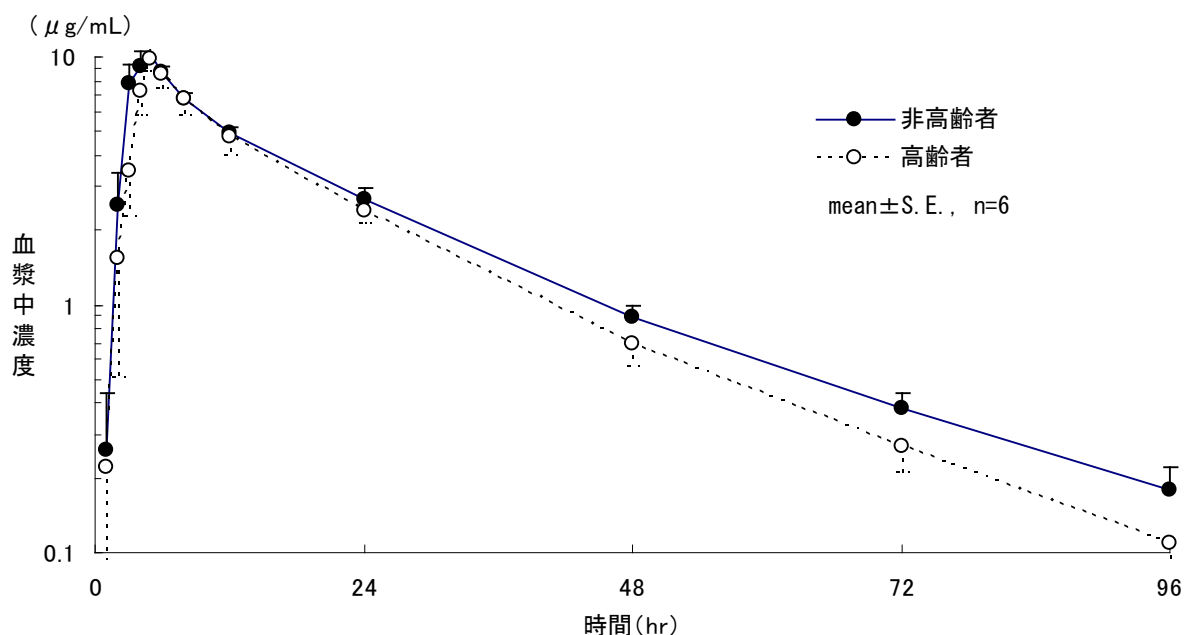
a) 血中濃度<sup>31)</sup>

健康高齢者 6 例 (65 歳以上 75 歳未満) にフェノフィブラート錠剤 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フェノフィブリン酸 (FA: Fenofibric Acid) の血漿中濃度は、投与後 4.5 時間後に最高となった。

フェノフィブリン酸 (FA) の薬物動態パラメータ

投与量	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)
フェノフィブラートカプセル製剤 300mg (フェノフィブラート錠剤として 159.9mg~160mg)	164.2±19.9	10.24±1.09	4.5±0.3	18.9±1.1

(mean±S.E., n=6)



b) 排泄率<sup>31)</sup>

フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg 相当する用量を高齢者及び非高齢者に朝食後単回経口投与したとき、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いずれも 34%であり、薬物動態は年齢の影響を受け難いと推測された。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 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 [7.4、9.2.1 参照]
- 2.4 胆のう疾患のある患者 [胆石形成が報告されている。]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦 [9.5、9.6 参照]

（解説）

- 2.1 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。
- 2.2 フェノフィブレートカプセル剤の臨床試験において因果関係を否定できない AST、ALT 及び  $\gamma$ -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。
- 2.3 フェノフィブレートカプセル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、Cmax の上昇、及び T<sub>1/2</sub> の延長傾向がみられる<sup>1)</sup>（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照）。  
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<sup>2)</sup>。  
フェノフィブレートカプセル剤の市販後においても、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に使用された例が報告されている。
- 2.4 フェノフィブレートカプセル剤の市販後において、胆石症が報告されている。
- 2.5 フェノフィブレートカプセル剤において、妊婦、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。なお、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（「6. (5) 妊婦」、「6. (6) 授乳婦」の項参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

##### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 あらかじめ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。
- 8.2 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。
- 8.3 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼし、AST、ALT、 $\gamma$ -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。[11.1.2 参照]

(解説)

8.3 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カ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や黄疸、肝炎等の多くは投与後3カ月以内に発現している。

#### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 胆石の既往歴のある患者

胆石形成が報告されている。

(解説)

9.1.1 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<sup>18)</sup>において、胆汁中のコレステロール濃度(モル%)に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%)には有意な変動は認められず、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。しかし、動物実験(ラット)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<sup>23)</sup>ことから胆石症が起こる可能性が考えられる。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 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

投与しないこと。横紋筋融解症があらわれることがある。[2.3、7.4、11.1.1、16.6.1 参照]

#### 9.2.2 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

投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること。横紋筋融解症があらわれることがある。[7.4、11.1.1、16.6.1 参照]

#### 9.2.3 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者

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 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。[10.2、11.1.1 参照]

#### (解説)

フェノフィブラートカプセル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<sub>max</sub> の上昇及び T<sub>1/2</sub> の延長傾向が認められた。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等の筋障害発現増加の可能性が考えられる。（「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害を悪化させることがある。[2.2 参照]

#### 9.3.2 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。[7.3、11.1.2 参照]

#### (解説)

9.3.2 フェノフィブラートカプセル剤の承認時臨床試験において、投与症例の約 20%に AST、ALT の上昇が認められた。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.5 参照]

(解説)

「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。[2.5 参照]

(解説)

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。  
一般に肝・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。

9.8.2 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。[10.2 参照]

(解説)

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 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 [9.2.3 参照]	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 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 [9.8.2 参照]	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。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。[7.4、9.2.1-9.2.3参照]

###### 11.1.2 肝障害（頻度不明）

肝炎や黄疸、AST、ALT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。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又はALT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。[8.3、9.3.2参照]

###### 11.1.3 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。



(2) その他の副作用

11. 2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	肝機能検査値異常 (AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等)		肝腫大	
皮膚		発疹、そう痒感、蕁麻疹	脱毛、光線過敏症	多形紅斑
消化器		嘔気、嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、心窩部痛、胃部不快感	腹痛、口渇、腹部膨満感	口内炎、鼓腸、胸やけ
腎臓		腎機能検査値異常 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)		
筋肉	CK 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、血小板増加		血小板減少
精神神経系		頭痛、めまい		ふらつき
胆管系				胆石症、胆のう炎
その他	抗核抗体陽性	全身倦怠感	腫脹、動悸、下肢痛、味覚異常	浮腫、発熱、勃起障害、頻尿、血中ホモシステイン増加、しびれ感、ほてり

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例数 4,687 例の副作用発現状況は下記の通りである。なお承認時の臨床検査値異常は副作用とは別集計のため、別記した。

(フェノフィブラートカプセル製剤の承認時及び市販後の使用成績調査結果)

1) 副作用発現状況

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	1,256 例	3,431 例	4,687 例
副作用発現症例数	70 例	553 例	623 例
副作用発現件数	91 件	924 件	1,015 件
副作用発現症例率	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
<b>感染症および寄生虫症</b>	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
胃腸炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	0(0.00)	8(0.23)	8(0.17)
貧血	0(0.00)	8(0.23)	8(0.17)
<b>代謝および栄養障害</b>	2(0.16)	8(0.23)	10(0.21)
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)
<b>神経系障害</b>	8(0.64)	9(0.26)	17(0.36)
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)
<b>耳および迷路障害</b>	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
回転性眩暈	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
<b>眼障害</b>	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
光視症	1(0.08)	0(0.00)	1(0.02)
<b>心臓障害</b>	2(0.16)	3(0.09)	5(0.11)
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)
<b>血管障害</b>	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
潮紅	0(0.00)	1(0.03)	1(0.02)
<b>胃腸障害</b>	34(2.71)	39(1.14)	73(1.56)
胃不快感	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)

副作用等の種類	件数 (発現率 [%])		
	承認時	使用成績調査	合計
<b>肝胆道系障害</b>	2 (0.16)	40 (1.17)	42 (0.90)
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)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	24 (1.91)	30 (0.87)	54 (1.15)
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)
そう痒性皮膚疹	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
薬剤性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
全身性皮膚疹	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
紅斑	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
中毒性皮膚疹	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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	2 (0.16)	6 (0.17)	8 (0.17)
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)
<b>腎および尿路障害</b>	0 (0.00)	3 (0.09)	3 (0.06)
排尿困難	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
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)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	6 (0.48)	13 (0.38)	19 (0.41)
口怠感	4 (0.32)	9 (0.26)	13 (0.28)
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)
<b>臨床検査*</b>	442 (35.19)	435 (12.68)	
肝機能検査値異常		177 (5.16)	
AST 増加		119 (3.47)	
γ-GTP 増加		118 (3.44)	
ALT 増加		115 (3.35)	
血中 CK 増加		49 (1.43)	
血中 LDH 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 ALP 増加		21 (0.61)	
ヘモグロビン減少		8 (0.23)	
赤血球数減少		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 2) 参照

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	985	2	(0.20)	
		好酸球	増加	982	20	(2.04)	
肝臓・胆管系異常	AST	上昇	1,254	239	(19.06)		
	ALT	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)		
泌尿器系異常	総タンパク	変動	1,243	3	(0.24)	上昇 2 件 低下 1 件	
	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)		
代謝・栄養異常	潜血	陽性	792	2	(0.25)		
	CK	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	
その他の異常	Ca	上昇	1,092	3	(0.27)		
	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 <sub>2</sub> -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		

3) 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

患者背景別の副作用発現率

患者背景別項目		対象症例数	発現例数	副作用発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
性別	男性	1,781	213	11.96	p<0.001
	女性	1,650	340	20.61	
年齢	64 歳以下	2,041	324	15.87	N.S.
	65 歳以上	1,389	229	16.49	
肥満度 (BMI)	25 未満	1,387	246	17.74	p<0.05
	25 以上	1,166	167	14.32	
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	
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	
合併症の有無	有	2,669	448	16.79	p<0.05
	無	760	105	13.82	
既往歴の有無	有	726	136	18.73	p<0.05
	無	2,705	417	15.42	
併用薬の有無	有	2,466	413	16.75	N.S.
	無	965	140	14.51	

# : フェノフィブラート錠剤の投与量に換算

(フェノフィブラートカプセル製剤の市販後の使用成績調査結果)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### <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。

#### (1) 肝機能検査値異常

AST19.1% (239/1,254 例)、ALT20.0% (251/1,254 例)、 $\gamma$ -GTP17.4% (218/1,251 例)、LDH5.3% (66/1,251 例) 及びALP3.9% (49/1,249 例) 上昇等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、ALT、 $\gamma$ -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、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH と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、ALT、 $\gamma$ -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、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP 同時上昇	27 例	2.1%
AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH 同時上昇	18 例	1.4%
AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH、ALP 同時上昇 <sup>注)</sup>	11 例	0.9%

注) AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH、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、ALT 及び $\gamma$ -GTP の上昇

##### 1) 上昇の程度

AST、ALT 及び $\gamma$ -GTP の上昇は、その多くがグレード1以下に分類される<sup>1)</sup> 軽度上昇例である。

#### AST、ALT 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
		50~ 74	75~ 99	100~ 199	200~ 299	300~ 399	400~ 499	500 以上	
IU/L 項目	49 以下								
AST 上昇	71 例 (5.7%)	71 例 117 例 (9.3%)	46 例	43 例	4 例	3 例	1 例	0 例 (0.0%)	239 例 (19.1%)
ALT 上昇	60 例 (4.8%)	67 例 114 例 (9.1%)	47 例	60 例	7 例	7 例	2 例	1 例 (0.1%)	251 例 (20.0%)
				51 例 (4.1%)					
				76 例 (6.1%)					

注) カッコ内は検査実施例 (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) カッコ内は検査実施例 (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)

イ) 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 (薬安第 80 号)

#### 2) 異常値の発現時期

AST、ALT 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、ALT 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	95 例 (40%)	101 例 (42%)	36 例 (15%)	4 例 (2%)	2 例 (1%)	238 例
ALT	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、ALT 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) 異常値の本剤投与中の経過

AST、ALT 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、ALT 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	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
		消失例	改善例	不変例				
AST	238 例	83 例	31 例	37 例	9 例	21 例	57 例	75.5% (114/151)
ALT	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 1) AST、ALT 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。

注 2) 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 3) 消失：臨床検査値異常が正常値化又は投与前値の ±10%以内に復した場合

注 4) 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)

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、ALT 及び $\gamma$ -GTP 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	異常値による中止例	投与継続中に消失・改善した割合
		消失例	改善例	不変例			
AST	56 例	35 例	8 例	3 例	3 例	7 例	93.5% (43/46)
ALT	58 例	39 例	6 例	2 例	3 例	8 例	95.7% (45/47)
$\gamma$ -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：臨床検査値異常が正常値化又は投与前値の  $\pm 10\%$  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)

#### 4) 投与中止又は試験終了後の異常値の経過

AST、ALT 及び  $\gamma$ -GTP 上昇のため投与を中止した症例、投与終了時に異常値が発現した症例、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 及び ALT は  $80\%$  以上の症例で、 $\gamma$ -GTP は約  $70\%$  の症例で、本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、ALT 及び  $\gamma$ -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、本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、ALT 及び  $\gamma$ -GTP 上昇例がそれぞれ 6 例、13 例及び 14 例あったが、AST、ALT についてはいずれも最高値が 50 IU/L 前後であり、臨床的に問題の少ない変化であった。 $\gamma$ -GTP についても、多くが軽度な変動であり、同時に異常となった AST、ALT の正常化が確認できている。

#### 投与中止又は終了後から消失・改善までの期間

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 (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 (132 例)	61 例 (53.5%)	37 例 (32.5%)	12 例	4 例	114 例	5 例	13 例
	98 例 (86.0%)						
$\gamma$ -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)

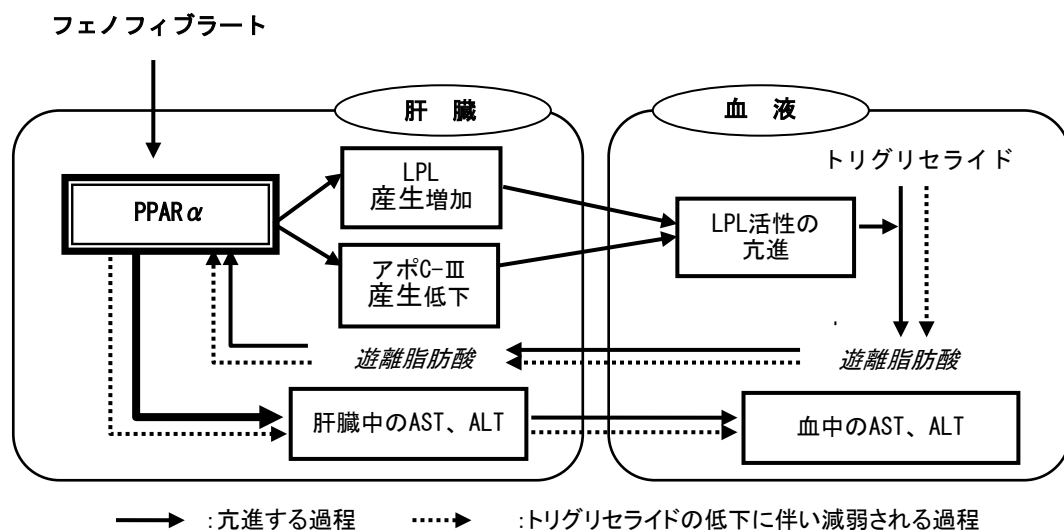


### (3) フェノフィブラート投与時のトランスアミナーゼ上昇の機序

フィブラート系薬剤は核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ 、ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ )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<sup>19)~22)</sup>。フェノフィブラートは、PPAR $\alpha$ 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、トランスアミナーゼに関しても、フェノフィブラートはヒト肝細胞内においてみられるPPAR $\alpha$ 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、フェノフィブリン酸の添加により、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<sup>42)</sup>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<sup>43)</sup>。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 $\alpha$ 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、ALT 上昇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」<sup>イ)</sup>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、ALT の上昇は日本人に特有のものではないことが示された。

(1) 試験 1<sup>ロ)</sup>

IV型、V型高脂血症患者 147 例を対象とした、フェノフィブラートカプセル製剤 300mg (フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg に相当する用量) (75 例) 又はプラセボ投与 (72 例) の 8 週間連日投与における二重盲検比較試験

AST、ALT 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	75 例	10 例	5 例	2 例	17 例	22.7%
		15 例 (88.2%)				
ALT	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 2<sup>ハ)</sup>

II a 型、II b 型高脂血症患者 227 例を対象とした、フェノフィブラートカプセル製剤 300mg (フェノフィブラート錠剤 159.9mg~160mg 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、ALT の上昇程度別発現率

検査項目	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	116 例	12 例	15 例	4 例	31 例	26.7%
		27 例 (87.1%)				
ALT	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

イ) 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 (薬安第 80 号)

ロ) Seidehamel R. J. : Cardiology. 1989; 76(Suppl. 1) 23-28

ハ) Brown W. V. et al. : Arteriosclerosis. 1986; 6(6): 670-678

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

13.1 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。[16.3 参照]

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に服用するよう指導すること。  
[16.2 参照]

(解説)

14.1.1 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

外国における「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<sup>44)</sup>。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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巢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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

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: Fenofibric Acid) 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<sup>45)</sup>。

#### 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 in vitro)の一般薬理作用

試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
<b>一般症状・中枢神経系及び体性神経系に対する作用</b>				
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。
		静脈	10 30、100	作用を示さなかった。 尾の変色、赤色尿がみられた。(注) 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	
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 麻酔)	マウス (9～10)	経口	100、300 1,000	作用を示さなかった。 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 1,000	作用を示さなかった。 writhing 回数の抑制傾向を示した。
		静脈	10、30	作用を示さなかった。
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。
		静脈	10 30	作用を示さなかった。 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。

(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測された。

試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量	試験成績
<b>自律神経系及び平滑筋に対する作用</b>				
摘出気管平滑筋標本に対する作用 (Carbachol 収縮)	モルモット (6)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 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)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 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)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 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)  (Acetylcholine 収縮)  (Histamine 収縮)  (BaCl <sub>2</sub> 収縮)	ウサギ (8)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-5</sup> M 10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 軽度の抑制傾向を示した。 筋緊張低下後、完全に抑制した。
	モルモット (4)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-5</sup> M 10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 一過性の軽度な筋緊張度の上昇を示した。 一過性の軽度な筋緊張度の上昇後、完全に抑制した。
	モルモット (6~7)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 最大収縮反応の抑制作用を示した。
	モルモット (6)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 最大収縮反応の抑制作用を示した。
	モルモット (6)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 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)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-5</sup> M 10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 自動運動の軽度な抑制作用を示した。 自動運動を完全に抑制した。
	妊娠ラット (6~8)	in vitro	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 自動運動を完全に抑制した。
<b>呼吸・循環器系に対する作用</b>				
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、300mg/kg	作用を示さなかった。
	麻酔イヌ (6~7)	静脈	10 mg/kg 30 mg/kg	作用を示さなかった。 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。
	麻酔ラット (6)	十二指腸	100 mg/kg 300、1000mg/kg	作用を示さなかった。 血圧の低下傾向を示した。
	麻酔ラット (6)	静脈	10 mg/kg 30 mg/kg	作用を示さなかった。 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、1000mg/kg	血圧に作用を示さなかった。

試験項目	動物種(n)	投与経路	投与量	試験成績
<b>呼吸・循環器系に対する作用</b>				
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、30mg/kg	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）	麻酔イヌ（5～6）	静脈	10 mg/kg 30 mg/kg	作用を示さなかった。 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。
（腹部大動脈血流量）	麻酔ラット（6）	静脈	3、10 mg/kg 30 mg/kg	作用を示さなかった。 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）	in vitro	10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-4</sup> M 10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。 心収縮力の抑制傾向を示した。
血圧反応に対する作用 （Noradrenaline、histamine、acetylcholine 及び、両側総頸動脈閉塞）	麻酔イヌ（3）	十二指腸	300 mg/kg	作用を示さなかった。
<b>消化器系に対する作用</b>				
腸管輸送能に対する作用 （炭末法）	マウス（8）	経口	100、300mg/kg	作用を示さなかった。
		静脈	10 mg/kg 30 mg/kg	作用を示さなかった。 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、300mg/kg	作用を示さなかった。
		静脈	10、30mg/kg	
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、300mg/kg	作用を示さなかった。
		静脈	10、30mg/kg	
胃、十二指腸粘膜に対する作用	ラット（7）	経口	100、300mg/kg	作用を示さなかった。
<b>水及び電解質代謝に対する作用</b>				
尿量、尿中電解質 （Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> ）に対する作用	ラット（8）	経口	100、300、 1,000 mg/kg	作用を示さなかった。
		静脈	3、10、30mg/kg	
<b>その他の作用</b>				
抗炎症作用 （Carrageenin 足浮腫）	ラット（9～10）	経口	100、300 mg/kg 1,000 mg/kg	作用を示さなかった。 抑制作用を示した。
		静脈	10、30 mg/kg	
溶血作用	ウサギ	in vitro	10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-3</sup> M	作用を示さなかった。

（注）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。フェノフィブリン酸（FA: Fenofibric Acid）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 *in vitro* での添加を行った。

### （3）その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

ラットでは 2,000mg/kg、イヌでは 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ブリン酸のラットにおける静脈内投与による LD<sub>50</sub> は雄で 313mg/kg、雌で 331mg/kg であった。

(1999 年 3 月、フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料)

### (2) 反復投与毒性試験

動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	13 週間	経口	0、5、30、180、1,000	5
	52 週間	経口	0、5、25、125	5
イヌ	13 週間	経口	0、25、150、900	25
	52 週間	経口	0、25、100、400	25

ラット：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。フィブラート系薬剤を含むペルオキシゾーム増殖薬は、げっ歯類では核内に存在するペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR $\alpha$ ) を介して脂質低下作用を示すことから、ペルオキシゾーム増殖は薬理作用に伴う変化と推測された。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。

イヌ：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、中用量で器質的变化を伴わない貧血、BUN 上昇がみられたが可逆的变化であった。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、器質的变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。

(1999 年 3 月、フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料)

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ハムスター肺由来線維芽細胞及びラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験において、いずれも変異原性は認められていない。

#### (4) がん原性試験

マウスの 80 週間（10、45、200mg/kg/日）及び 93 週間（10、60、200mg/kg/日）試験、ラットの 104 週間（10、45、200mg/kg/日）及び 117 週間（10、60mg/kg/日）試験を実施した。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。フィブラート系抗高脂血症薬は、げっ歯類において肝ペルオキシゾームを増殖させ、肝癌を発生させることが知られている。一方、サル及びヒトにおいては肝ペルオキシゾーム増殖作用のないことが報告されており、フェノフィブラートによるヒトでの肝癌誘発はないとされている。

（1999 年 3 月、フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料）

#### (5) 生殖発生毒性試験

	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	ラット	0、5、30、180、 1,000	1,000 (雄、雌)	1,000
器官形成期投与試験	ラット	0、5、100、2,000	100 (雌)	5
器官形成期投与試験	ウサギ	0、15、150、300	15 (雌)	300
周産期・授乳期投与試験	ラット	0、5、70、1,000	70 (雌)	5

ラットの妊娠前・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。ラットの器官形成期投与試験及び周産期・授乳期投与試験では出生児の体重増加抑制がみられ、無影響量は 5mg/kg/日であったが、催奇性は認められず、またウサギ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。

（1999 年 3 月、フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料）

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

##### 抗原性試験

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（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。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：リピディル錠 53.3mg・80mg

処方箋医薬品（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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存（「4. 薬剤取扱い上の注意」の項参照）

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 開封後は湿気を避けて保存すること。

（解説）

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

<参考>

#### 調剤時の留意点について

リピディル錠 53.3mg と 80mg は、含量別に PTP シートの色調は異なるが、錠剤の色調は同じであり、取扱いに注意すること。

### 5. 患者向け資料

(1) 患者向医薬品ガイド：なし

(2) くすりのしおり：あり

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分：トライコア錠 53.3mg・80mg

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

## 7. 国際誕生年月日

1974年11月4日（フランス）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リピディル錠 53.3mg	2011年 3月30日	22300AMX00498000	2011年 9月22日	1999年 5月12日
リピディル錠 80mg	2011年 3月30日	22300AMX00499000		

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査（リパンチルカプセル 100・150、リピディルカプセル 67・100）

結果公表年月日：2009年12月21日

再審査結果内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

リパンチルカプセル 100・150（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）

リピディルカプセル 67・100（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）

〔注〕リパンチルカプセル 100・150として再審査指定（6年間）されたが、再審査期間の途中でリピディルカプセル 67・100として再審査を継続した。

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
リピディル錠 53.3mg	2183006F3023	2183006F3023	120907502	622090701
リピディル錠 80mg	2183006F4020	2183006F4020	120908202	622090801

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 中谷 矩章 他：薬理と治療. 1995;23(6):1617-1626
- 2) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報, No.129, 1994年12月
- 3) 社内資料：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
- 4) 社内資料：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
- 5) 社内資料：代謝、健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤
- 6) 松沢 佑次 他：Prog. Med. 1995;15(Suppl.1):915-948
- 7) 齋藤 康 他：Prog. Med. 1995;15(Suppl.1):949-1010
- 8) 中谷 矩章 他：臨床評価. 1995;23(2):215-246
- 9) 馬淵 宏 他：臨床評価. 1995;23(2):247-305
- 10) 秦 葭哉 他：Geriat. Med. 1995;33(6):765-822
- 11) 板倉 弘重 他：Prog. Med. 1997;17(3):635-659
- 12) 五島 雄一郎 他：Geriat. Med. 1995;33(7):909-938
- 13) 馬淵 宏 他：Prog. Med. 1995;15(Suppl.1):1047-1067
- 14) 藤島 正敏 他：Prog. Med. 1995;15(Suppl.1):1069-1086
- 15) 鹿住 敏 他：臨床評価. 1995;23(3):523-551
- 16) 赤岡 家雄 他：Prog. Med. 1995;15(Suppl.1):1088-1109
- 17) 佐々木 淳 他：臨床評価. 1995;23(3):553-579
- 18) 梶山 梧朗 他：Prog. Med. 1995;15(Suppl.1):1037-1045
- 19) Gebel T. et al. : FEBS Lett. 1992;309(1) : 37-40 (PMID: 1324848)
- 20) Schoonjans K. et al. : EMBO J. 1996;15(19):5336-5348 (PMID: 8895578)
- 21) Staels B. et al. : J. Clin. Invest. 1995;95(2):705-712 (PMID: 7860752)
- 22) Schoonjans K. et al. : J. Lipid Res. 1996;37(5):907-925 (PMID: 8725145)
- 23) 荒川 礼二郎 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1055-1061
- 24) 永山 隆 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1071-1082
- 25) 永山 隆 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1063-1070
- 26) Vu-Dac N. et al. : J. Biol. Chem. 1994;269(49):31012-31018 (PMID: 7983038)
- 27) Vu-Dac N. et al. : J. Clin. Invest. 1995;96(2) : 741-750 (PMID: 7635967)
- 28) 土屋 亜紀子 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1041-1046
- 29) 永山 隆 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1047-1054
- 30) 社内資料：食事の影響試験に関する試験、健康成人、フェノフィブラート 80mg錠
- 31) 中村 幹 他：臨床評価. 1995;23(3):581-594
- 32) 茂木 正行 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1141-1147
- 33) 茂木 正行 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1149-1156
- 34) 茂木 正行 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1117-1133

- 35) 茂木 正行 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1135-1139
- 36) 社内資料：蛋白結合率、健康成人、フェノフィブラートカプセル製剤
- 37) 茂木 正行 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1157-1169
- 38) 茂木 正行 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1171-1177
- 39) 社内資料：フェノフィブリン酸の CYP 阻害試験
- 40) Brodie R. R. et al. : Arzneimittelforschung. 1976;26(5):896-901 (PMID: 989365)
- 41) 社内資料：排泄、健康成人微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
- 42) Edgar A. D. et al. : Toxicology Letter. 1998;98(1-2):13-23 (PMID: 9776557)
- 43) 荒川 礼二郎 他：薬理と治療. 1997;25(6):1513-1520
- 44) Keech A. et al. : Lancet. 2005;366(9500):1849-1861 (PMID: 16310551)
- 45) 岩田 雄 他：薬理と治療. 1995;23(Suppl.4):S1091-1116

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

フェノフィブラート製剤は、1975年にフランスを初めとして世界各国で発売されている。

LIPANTHYL 200 Micronisé (Laboratoires Fournier S.A., フランス)

LIPANTIL Micro 200mg (Solvay Healthcare Limited., イギリス)

LIPIDIL Micro Capsules (Fournier Pharma Inc., カナダ) 等

主な外国における効能・効果並びに用法・用量\*

国名	効能・効果 (抜粋)	用法・用量 (抜粋)
フランス	高コレステロール血症 (IIa型) 及び高トリグリセライド血症 (IV型) あるいはその複合型 (IIb型及びIII型)	主な食事時に1日200mg服用する。コレステロール値が正常化した場合には、1日134mgの用量に減量することが望ましい。
イギリス	IIa型、IIb型、III型、IV型及びV型の高脂血症	推奨初回用量として1日1回200mgを食事中に投与する。腎障害のみられない高齢者については、成人での通常用量を投与することが推奨される。
カナダ	1.高コレステロール血症及び複合型高脂血症 (IIa型、IIb型) 2.非常に高い血清トリグリセライド値が認められる患者及びIV型、V型高脂血症患者のうち、高脂血症に係る後遺症及び合併症 (膵炎) の発症リスクが高い患者に対する治療	推奨用量は200mgである。200mgカプセルを1日1回1カプセル食事とともに服用させるか、又は67mgカプセル3カプセルを1日2~3回に分けて食事とともに服用させる。なお、推奨される最大1日量は267mgである。 腎機能不全 (クレアチニンクリアランス20~100mL/分) のある患者では、67mg/日から開始し、忍容性及び脂質パラメータに対する作用を評価した上で段階的に増量すること。また、本剤は血液透析によって除去されないため、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。

※本邦の微粉化フェノフィブラートカプセル製剤に相当

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：高脂血症 (家族性を含む)

用法及び用量：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。

## 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海外（米国、オーストラリア）における妊婦への投与に関する分類は以下の通りである。

	分類
米国（FDA）：Pregnancy Category	C（2016年12月）
オーストラリアの分類： Australian categorization of drugs in pregnancy	B3（2021年4月）

<参考：分類の概要>

FDA：Pregnancy category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：Australian categorization of drugs 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.

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」は次のとおりであり、米国 FDA 分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

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。[2.5 参照]

#### 9.6 授乳婦

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。2.5 参照]

### (2) 小児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通りである。

米国添付文書（2017年1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「9.7 小児等」は以下の通りである。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし