

2024年7月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号

872183

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

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80mg
TRICOR[®] TABLETS

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	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・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：2011年12月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社 発売元：あすか製薬株式会社 販売元：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.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. 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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
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	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移	23
2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
4. 吸収	26
5. 分布	27

6. 代謝	29
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	36
8. 副作用	38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 過量投与	50
11. 適用上の注意	50
12. その他の注意	51
IX. 非臨床試験に関する項目	52
1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	55
X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間	57
3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	58
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	58
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	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59
XI. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61
XII. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	64
XIII. 備考	66
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	66
2. その他の関連資料	66

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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。

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 α (PPAR α) 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。

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。

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。

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。

※1、※2 2012 年販売終了

※3 2015 年 11 月にマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）に承継され、その後、2023 年 7 月にヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）に承継された

2. 製品の治療学的特性

(1) 1 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 α 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。

（「VI-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、 γ -GTP 上昇等)、CK 上昇、抗核抗体陽性等であった。
(「VIII-8. (1) その他の副作用」の項参照)

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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	—

<希少疾病用医薬品の指定について>

該当しない

<公知申請>

該当しない

<先駆け審査指定制度対象品目>

該当しない

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

トライコア[®]錠 53.3mg

トライコア[®]錠 80mg

(2) 洋名

TRICOR[®] TABLETS

(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」ことをイメージし、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)

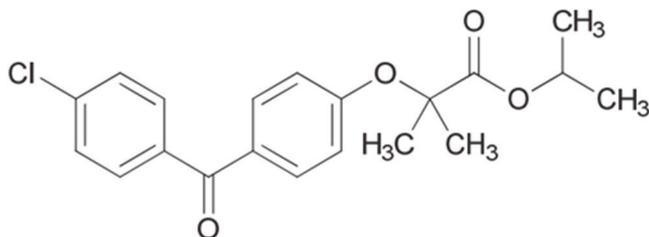
(2) 洋名 (命名法)

Fenofibrate (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

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 : C₂₀ H₂₁ ClO₄

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

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℃)

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

*37℃における溶解度

(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

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 2985cm^{-1} 、 1729cm^{-1} 、 1651cm^{-1} 、 1597cm^{-1} 、 1248cm^{-1} 、 1143cm^{-1} 及び 764cm^{-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)	規格内
		60℃、暗所			
	湿度	25℃、75%RH、暗所	12 カ月	無色バイアル瓶 (開放)	規格内
		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 ²	透明ガラスシャーレ (開放)	規格内
長期保存試験	25℃、75%RH、暗所	39 カ月	無色バイアル瓶 (密栓)	規格内	

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

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炎色反応試験（緑色を呈する）

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

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
トライコア錠 53.3mg				白色～微黄白色 素錠
	直径 7.5mm	厚さ 3.4mm	重量 173mg	
トライコア錠 80mg				白色～微黄白色 素錠
	直径 8.5 mm	厚さ 4.0 mm	重量 259mg	

(3) 識別コード

販売名	識別コード	記載箇所
トライコア錠 53.3mg	AK414	錠剤表面、PTP シート裏面
トライコア錠 80mg	AK424	錠剤表面、PTP シート裏面

(4) 製剤の物性

販売名	硬度	摩損度	崩壊時間
トライコア錠 53.3mg	5.0～5.9 kgf	100回転で外観の異常を認めない	4～8分
トライコア錠 80mg	5.9～7.1 kgf	100回転で外観の異常を認めない	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	トライコア錠 53.3mg	トライコア錠 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

該当しない

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

[トライコア錠 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	規格内
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	規格内
光安定性試験	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯ランプ)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m ²	PTP	規格内 [#]

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

[トライコア錠 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	規格内
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	規格内
光安定性試験	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯ランプ)	120 万 Lux・hr 200W・hr/m ²	PTP	規格内 [#]

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

[トライコア錠 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)	規格内
湿度	25℃、75% RH	3 カ月	ボトル (開放)	規格内
	25℃、80%RH	10 週間	ボトル (密栓)	規格内
ボトル (開放)			溶出率低下 ^{注1)}	
光	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯ランプ)	15 万 lux・hr 90W・hr/m ²	シャーレ (開放)	規格内
		30 万 lux・hr 90W・hr/m ²	シャーレ (開放)	微黄色に変化 その他の類縁物質増加 ^{注2)}
		120 万 Lux・hr 200W・hr/m ²	ボトル (密栓)	規格内
			アルミ箔遮光	規格内
			シャーレ (開放)	微黄色に変化 その他の類縁物質増加 ^{注2)}

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)

[トライコア錠 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)	規格内
湿度	25℃、75% RH	3 カ月	ボトル (開放)	規格内
	25℃、80%RH	10 週間	ボトル (密栓)	規格内
ボトル (開放)			溶出率低下 ^{注1)}	
光	25℃、蛍光灯照射 (D65 蛍光灯)	15 万 lux・hr 90W・hr/m ²	シャーレ (開放)	規格内
		30 万 lux・hr 90W・hr/m ²	シャーレ (開放)	微黄色に変化 その他の類縁物質増加 ^{注2)}
		120 万 Lux・hr 200W・hr/m ²	ボトル (密栓)	規格内
			アルミ箔遮光	規格内
			シャーレ (開放)	微黄色に変化 その他の類縁物質増加 ^{注2)}

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：トライコア錠 53.3mg：平均値 93.3~96.2% (3 ロット)

トライコア錠 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

トライコア錠 53.3mg : 100錠 [10錠 (PTP) ×10]
500錠 [10錠 (PTP) ×50]
トライコア錠 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

4. 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

6. 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) 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のある場合には1日投与量を 159.9mg～160mg^{注)} 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の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_{max} の上昇及び $T_{1/2}$ の延長傾向がみられている¹⁾。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²⁾。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^{3),4)}。

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）
フェノ ファイ 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

<参考資料>

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）
フェノ ファイ 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
	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）

< 参考資料 (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)
フェノフィブラートカプセル	後期第Ⅱ相試験 (朝夕投与)	朝投与及び夕投与の有効性の検討	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解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

忍容性試験

[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⁵⁾

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⁵⁾

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⁶⁾

[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⁷⁾。

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、 γ -GTP の上昇であったが、重篤なもので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⁸⁾。

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⁹⁾

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^{注)}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、 γ -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¹⁰⁾

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（ χ^2 検定）。

投与前に血清脂質が異常値^{注)}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 γ -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^{11), 12)}

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 γ -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¹³⁾

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¹⁴⁾

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^{15), 16)}

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^{6)～18)}

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¹⁸⁾

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、 γ -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、 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
	Ⅱ a 型	Ⅱ b 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 α (PPAR α 、ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 α) 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^{19)~22)}。

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)²³⁾。
- ② ステロールの胆汁中への排泄を促進させる (ラット)²³⁾。
- ③ 肝コレステロール合成を抑制する (ラット)²⁴⁾。

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)²³⁾。
- ② 肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する (ラット)²²⁾。
- ③ VLDL トリグリセライドの分泌を抑制する (ラット)²⁵⁾。

3) HDL コレステロール上昇作用^{26), 27)}

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

血清脂質低下作用

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¹⁷⁾。

1) 血清総コレステロール低下作用^{28), 29)}

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^{28), 29)}

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

トライコア錠（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^{3),4)}。（「V. 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）³⁾

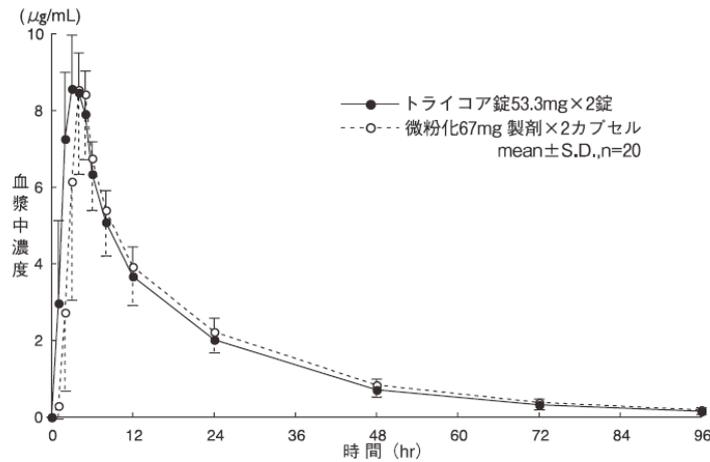
健康成人男性 20 例を 1 群 10 例に割り付けクロスオーバー法により、フェノフィブラート錠剤 106.6mg（53.3mg 製剤 2 錠）又は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 134mg（67mg 製剤 2 カプセル）を食後 30 分に単回経口投与した時、フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィブリン酸（FA: Fenofibric Acid）の血漿中濃度推移はほぼ一致し、さらに FA の C_{max} 及び AUC_{0-96hr} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.92523) \sim \log(1.06575)$ 及び $\log(0.93838) \sim \log(1.03633)$ 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)	
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	8.993 ± 1.017	9.186 ± 1.930	同等 [$\log(0.92523) \sim \log(1.06575)$]
AUC_{0-96hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	152.24 ± 33.42	155.21 ± 38.18	同等 [$\log(0.93838) \sim \log(1.03633)$]
T_{max} (hr)	3.40 ± 0.94	4.30 ± 0.73	—
$T_{1/2}$ (hr)	20.36 ± 3.72	21.01 ± 4.06	—

* $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の間に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）⁴⁾

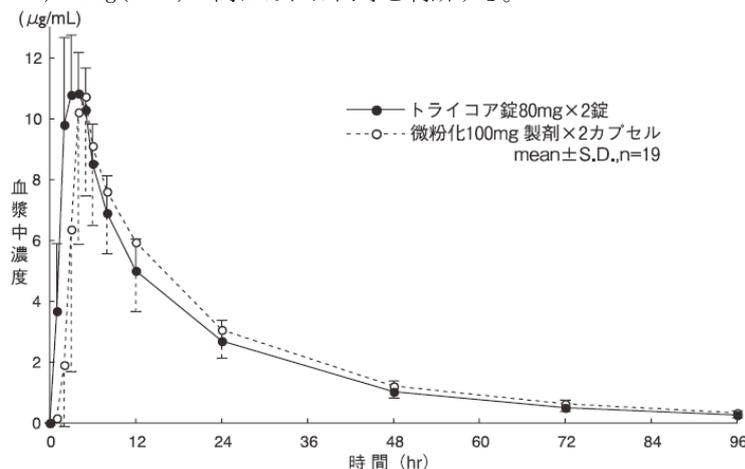
健康成人男性 20 例を 1 群 10 例に割り付けクロスオーバー法により、フェノフィブラート錠剤 160mg（80mg 製剤 2 錠）又は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg（100mg 製剤 2 カプセル）を食後 30 分に単回経口投与した時、フェノフィブラートの活性代謝物である FA の血漿中濃度推移はほぼ一致し、さらに FA の C_{max} 及び AUC_{0-96hr} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.89915) \sim \log(1.07474)$ 及び $\log(0.90465) \sim \log(1.03504)$ となり、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_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	11.796 ± 1.550	12.256 ± 3.074	同等 [$\log(0.89915) \sim \log(1.07474)$]
AUC_{0-96hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	207.12 ± 42.11	216.68 ± 54.09	同等 [$\log(0.90465) \sim \log(1.03504)$]
T_{max} (hr)	3.16 ± 1.01	4.89 ± 1.88	—
$T_{1/2}$ (hr)	22.54 ± 3.24	24.49 ± 4.26	—

* $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の間に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⁵⁾

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 $T_{1/2}$ 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]

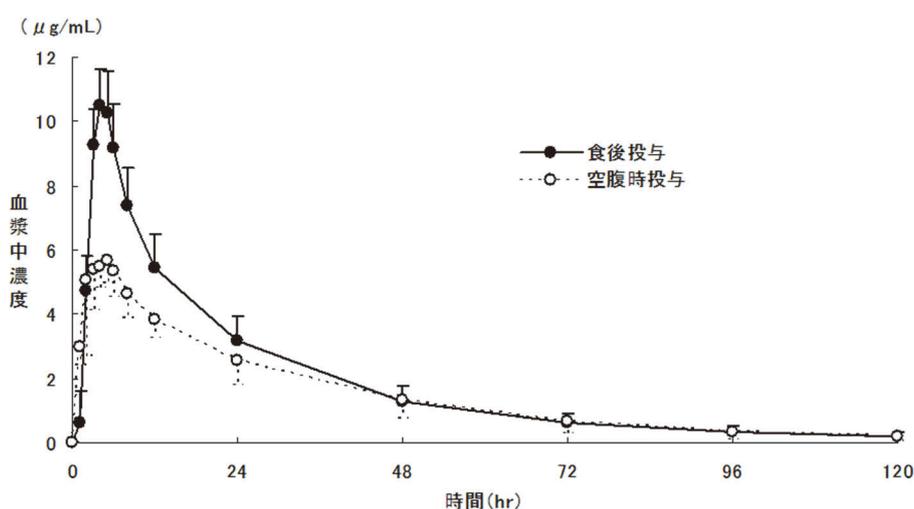
食事の影響試験 (フェノフィブラート錠剤 160mg、単回投与)³⁰⁾

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 錠剤 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 錠剤 2 錠)		空腹時投与/食後投与 (%)
	空腹時	食後	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.800 ± 1.277	10.627 ± 0.603	54.6
$AUC_{0-120\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	180.66 ± 44.04	227.90 ± 51.40	79.3
T_{max} (hr)	3.67 ± 1.21	4.17 ± 0.75	—
$T_{1/2}$ (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_{max} 及び $AUC_{0-120hr}$ (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⁴⁾。 (「VII-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%³¹⁾、イヌで 39%³²⁾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]³³⁾

雄性ラットの胃幽门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]³³⁾

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 ¹⁴C 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>³³⁾

雄性ラットに ¹⁴C 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 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ 、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>³⁴⁾

妊娠 18 日目の雌性ラットに ¹⁴C 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>³⁴⁾

分娩後 10 日目の母ラットに ¹⁴C 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>³³⁾

雄性ラットに [¹⁴C] 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 [¹⁴C] 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。

[¹⁴C] 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(μg/gあるいはμg/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
ハーパー腺	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
精巣上部	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³⁵⁾。

6. 代謝

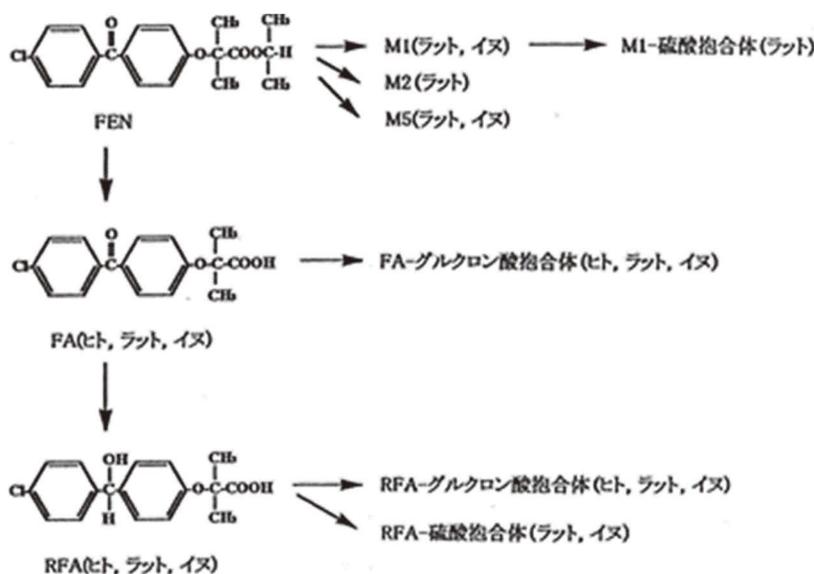
(1) 代謝部位及び代謝経路

[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)³⁶⁾。

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⁵⁾。

[推定代謝経路]^{5), 36)}



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³⁷⁾

[¹⁴C] 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 b5 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-エトキシマリニン-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³⁸⁾

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 IC₅₀ 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>³⁸⁾

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³⁹⁾。

[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⁴⁰⁾。

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ので、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

1) 血中濃度¹⁾

軽度^{注1)} 及び中等度^{注2)} 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

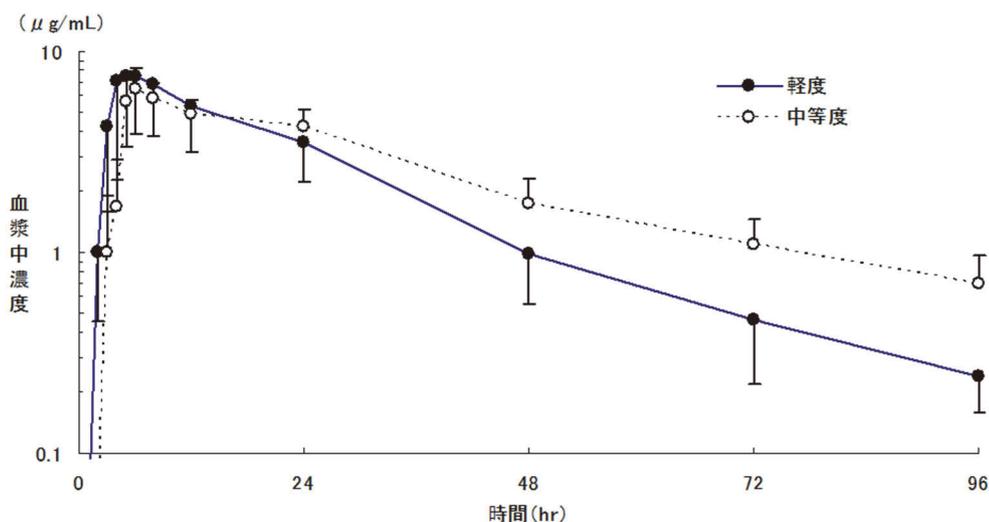
注2) 血清クレアチニン値 2.5~4.0mg/dL 又はクレアチニンクリアランス 20~40mL/min

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 _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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

(mean±S.E., n=3)



2) 排泄率¹⁾

フェノフィブレート錠剤 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^{注1)}腎機能障害者で 36%、中等度^{注2)}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

(2) 高齢者

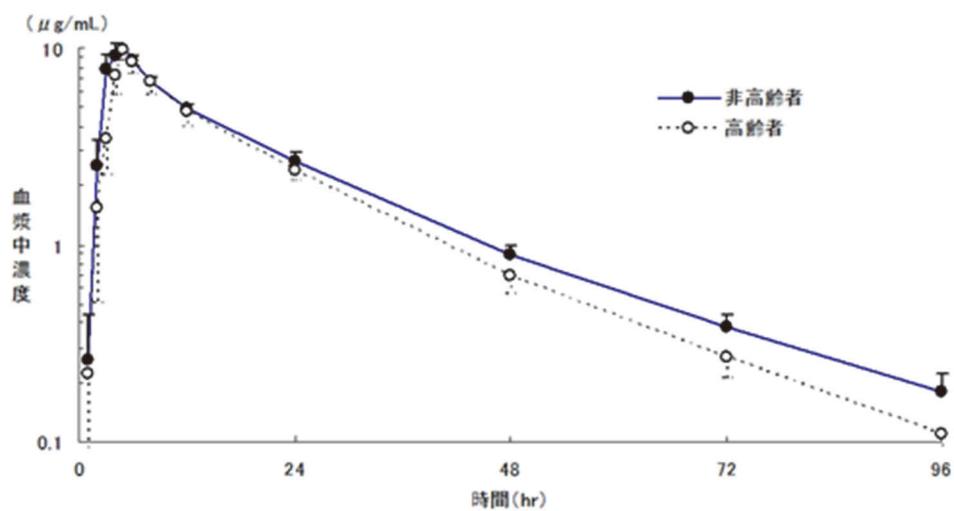
1) 血中濃度⁴¹⁾

健康高齢者 6 例 (65 歳以上 75 歳未満) にフェノフィブレート錠剤 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 _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2β} (hr)
フェノフィブレートカプセル製剤 300mg (フェノフィブレート錠剤として 159.9mg~160mg)	164.2±19.9	10.24±1.09	4.5±0.3	18.9±1.1

(mean±S.E., n=6)



2) 排泄率⁴¹⁾

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、ALT 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。
- 2.3 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る¹⁾（「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²⁾。
フェノフィブラートカプセル製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。
- 2.5 フェノフィブラートカプセル製剤において、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」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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、 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。 [11.1.2 参照]

<解説>

- 8.3 フェノフィブラートカプセル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剤の高脂血症患者の胆汁組成に及ぼす試験¹⁸⁾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²³⁾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、1.1.1、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。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製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. 相互作用		
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、 γ -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)、白血球増多、白血球減少、好酸球増多、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
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	8 (0.23)	8 (0.17)
貧血	0 (0.00)	8 (0.23)	8 (0.17)
代謝および栄養障害	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)
神経系障害	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)
耳および迷路障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
回転性眩暈	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.02)
光視症	1 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.02)
心臓障害	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)
血管障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
潮紅	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)

胃腸障害	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)
肝胆道系障害	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)
皮膚および皮下組織障害	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	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)
腎および尿路障害	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)
全身障害および投与局所様態	6(0.48)	13(0.38)	19(0.41)
ρ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)
臨床検査*	442(35.19)	435(12.68)	
肝機能検査値異常		177(5.16)	
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)		
	総タンパク	変動	1,243	3	(0.24)	上昇2件 低下1件	
泌尿器異常	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・栄養異常	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	
	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 -マイクログロブリン	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 (%)	χ^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.
1	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)、 γ -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、 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、ALT、 γ -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、 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、ALT、 γ -GTP、ALP 同時上昇	27例	2.1%
AST、ALT、 γ -GTP、LDH 同時上昇	18例	1.4%
AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP 同時上昇 ^{注)}	11例	0.9%

注) AST、ALT、 γ -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 γ -GTP の上昇

1) 上昇の程度

AST、ALT 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¹⁾ 軽度上昇例である。

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)

AST、ALT 上昇例の程度別発現頻度

検査項目 IU/L 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	
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)

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 $\pm 10\%$ 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 γ -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)
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 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、 γ -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 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、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 γ -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。 γ -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%)						
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。

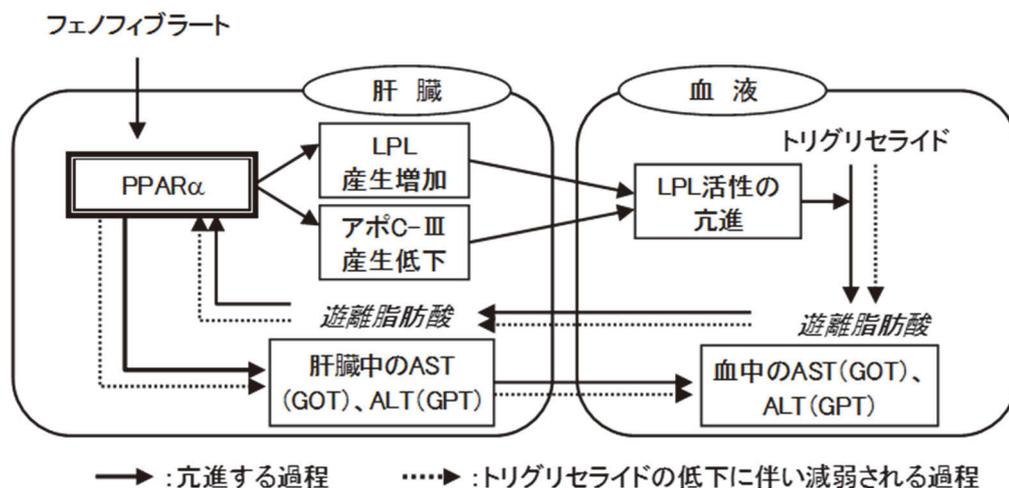
(1999 年 3 月、フェノフィブラートカプセル製剤 承認時資料集計)

(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

フィブラート系薬剤は核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α 、ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 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^{19)~22)}。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、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 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⁴²⁾が、バイオ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⁴³⁾。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、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」¹⁾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。

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）

(1) 試験 1^{ロ)}

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

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

(2) 試験 2^{ハ)}

Ⅱa 型、Ⅱb 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

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

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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⁴⁴⁾。

(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。

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⁴⁵⁾。

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
一般症状・中枢神経系及び体性神経系に対する作用				
一般症状に対する作用 (Irwin 法)	ラット (6)	経口 静脈	1,000、3,000 10 30、100	作用を示さなかった。 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 静脈	100、300 10、30	作用を示さなかった。
自発運動量に対する作用 (Animex 法)	マウス (8~13)	経口 静脈	100、300、1,000 10、30	作用を示さなかった。
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 静脈	100、300、1,000 10、30	作用を示さなかった。
	マウス (8~10)	経口 静脈	100、300、1,000 10、30	作用を示さなかった。
	マウス (7~8)	経口 静脈	100、300、1,000 10、30	作用を示さなかった。
鎮痛作用 (ホットプレート法) (酢酸 writhing 法)	マウス (10)	経口 静脈	100、300、1,000 10、30	作用を示さなかった。
	マウス (9~10)	経口 静脈	100、300 1,000 10、30	作用を示さなかった。 writhing 回数の抑制傾向を示した。 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 静脈	100、300 3、10、30	作用を示さなかった。
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
自律神経系及び平滑筋に対する作用				
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 ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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 ₂ 収縮)	ウサギ (8)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ 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)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ M	作用を示さなかった。 自動運動を完全に抑制した。
呼吸・循環器系に対する作用				
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
呼吸・循環器系に対する作用				
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） （腹部大動脈血流量）	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。
	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）	<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。
消化器系に対する作用				
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。
水及び電解質代謝に対する作用				
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 mg/kg	作用を示さなかった。
		静脈	3、10、30mg/kg	
その他の作用				
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	<i>in vitro</i>	10^{-6} ～ 10^{-3} 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LD₅₀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 α) 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：トライコア錠 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

貯 法：室温保存

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

トライコア錠 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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : なし

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：リピディル錠 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
トライコア錠 53.3mg	2011年3月30日	22300AMX00500	2011年9月22日	2011年12月19日
トライコア錠 80mg	2011年3月30日	22300AMX00501	2011年9月22日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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

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。

※1、※2 2012年販売終了

11. 再審査期間

<参考>

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）

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）

[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。

※1、※2 2012年販売終了

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
トライコア錠53.3mg	2183006F3031	2183006F3031	120968602	622096801
トライコア錠80mg	2183006F4038	2183006F4038	120969302	622096901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中谷矩章ほか：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) 松沢佑次ほか：Prog. Med. 1995;15(Suppl. 1):915-948
- 7) 齋藤康ほか：Prog. Med. 1995;15(Suppl. 1):949-1010
- 8) 中谷矩章ほか：臨床評価. 1995;23(2):215-246
- 9) 馬淵宏ほか：臨床評価. 1995;23(2):247-305
- 10) 秦葭哉ほか：Geriat. Med. 1995;33(6):765-822
- 11) 板倉弘重ほか：Prog. Med. 1997;17(3):635-659
- 12) 五島雄一郎ほか：Geriat. Med. 1995;33(7):909-938
- 13) 馬淵宏ほか：Prog. Med. 1995;15(Suppl. 1):1047-1067
- 14) 藤島正敏ほか：Prog. Med. 1995;15(Suppl. 1):1069-1086
- 15) 鹿住敏ほか：臨床評価. 1995;23(3):523-551
- 16) 赤岡家雄ほか：Prog. Med. 1995;15(Suppl. 1):1088-1109
- 17) 佐々木淳ほか：臨床評価. 1995;23(3):553-579
- 18) 梶山梧朗ほか：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) 荒川礼二郎ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1055-1061
- 24) 永山隆ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1071-1082
- 25) 永山隆ほか：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) 土屋重紀子ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1041-1046
- 29) 永山隆ほか：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) 中村幹ほか：臨床評価. 1995;23(3):581-594
- 32) 茂木正行ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1149-1156
- 33) 茂木正行ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1117-1133
- 34) 茂木正行ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1135-1139
- 35) 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
- 36) 茂木正行ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1157-1169
- 37) 茂木正行ほか：薬理と治療. 1995;23(Suppl. 4):S1171-1177

- 38) 社内資料：フェノフィブリン酸の CYP 阻害試験
- 39) Brodie R R, et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1976;26(5):896-901 PMID: 989365
- 40) 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
- 41) 中村幹ほか：臨床評価. 1995;23(3):581-594
- 42) Edgar A. D, et al. : *Toxicology Letter.* 1998;98(1-2):13-23 PMID: 9776557
- 43) 荒川礼二郎ほか：薬理と治療. 1997;25(6):1513-1520
- 44) Keech A, et al. : *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861 PMID: 16310551
- 45) 岩田雄ほか：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

XII. 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。

外国における発売状況（2024年6月時点）

国名	米国	英国
会社名	AbbVie Inc.	Mylan Inc.
販売名	TRICOR®	Supralip® 160mg
承認年月日	1993. 12. 31	2000. 11
剤形及び含量	oral tablets:48mg, 145mg	film-coated tablets:160.0mg
効能又は効果	<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>4.1 Therapeutic indications</p> <p>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.
用法及び用量	<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. 	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>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:</p> <p>The recommended dose is one tablet containing 160 mg fenofibrate taken</p>

		<p>once daily.</p> <p>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</p> <p>Elderly patients (≥ 65 years old)</p> <p>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</p> <p>Fenofibrate should not be used if severe renal impairment, defined as eGFR < 30 mL/min per 1.73 m², is present.</p> <p>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.</p> <p>If, during follow-up, the eGFR decreases persistently to < 30 mL/min per 1.73 m², fenofibrate should be discontinued.</p> <p>Hepatic impairment:</p> <p>Supralip 160 mg is not recommended for use in patients with hepatic impairment due to the lack of data.</p> <p>Paediatric population:</p> <p>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:</p> <p>Tablet should be swallowed whole during a meal.</p>
--	--	---

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り、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【2. 禁忌】

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及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

該当しない

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]

	分類
米国（FDA） Pregnancy Category	C（2016年12月）
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines 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.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年6月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.
英国の SPC (2020年8月)	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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

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

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-848-339

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

