

処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

フェノフィブラートカプセル 67mg「KTB」
フェノフィブラートカプセル 100mg「KTB」

FENOFIBRATE CAP. 67mg「KTB」

FENOFIBRATE CAP. 100mg「KTB」

(フェノフィブラート製剤)

貯法：室温保存
使用期限：外箱に記載

	67mg	100mg
承認番号	22000AMX00854000	22200AMX00627000
薬価収載	2010. 11	2010. 11
販売開始	2010. 11	2010. 11

【禁忌】

(次の患者には投与しないこと)

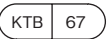
- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者
〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (3) 中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上)
〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕
- (4) 胆のう疾患のある患者
〔胆石形成が報告されている。〕
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

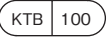
【原則禁忌】

(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)。〕

【組成・性状】

販売名	フェノフィブラートカプセル 67mg「KTB」	
成分・含量	1カプセル中フェノフィブラート 67mg	
添加物	マクロゴール6000、結晶セルロース、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	頭部淡黄褐色、胴部白色の硬カプセル剤	
外形		
大きさ	長さ (mm)	重さ (mg)
	14.5	150
識別コード	KTB 89	

販売名	フェノフィブラートカプセル 100mg「KTB」	
成分・含量	1カプセル中フェノフィブラート 100mg	
添加物	マクロゴール6000、結晶セルロース、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	頭部うすだいたい色、胴部白色の硬カプセル剤	
外形		
大きさ	長さ (mm)	重さ (mg)
	17.3～18.3	223.88
識別コード	KTB 111	

【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 総コレステロールのみが高い高脂血症(IIa型)に対し、第一選択薬とはしないこと。
2. カイロミクロンが高い高脂血症(I型)に対する効果は検討されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回134mg～201mg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201mgを超える用量は投与しないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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134mg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200mg～201mg^{注)}とすること。
注) 200mgは100mgカプセルを2カプセル、201mgは67mgカプセルを3カプセル用いる。
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67mg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67mgより開始すること。
3. 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には、1日投与量を67mgより開始すること(「慎重投与」の項参照)。
4. 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1) 重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は67mg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。〕
- (2) 軽度な腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満)〔横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること。〕
- (3) 胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕
- (4) 抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (5) HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
- 1) 適用の前に十分な検査を実施し、**高脂血症の診断が確立した患者**に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
 - 2) あらかじめ高脂血症の基本である**食事療法**を行い、更に**運動療法**や、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
 - 3) 投与中は**血清脂質値を定期的に検査**し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
- (2) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。
- 1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと（「禁忌」の項参照）。
 - 2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるので、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること（「慎重投与」の項参照）。
 - 3) AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、ALPの上昇、黄疸、並びに肝炎があらわれることがあるので、**肝機能検査は投与開始3ヵ月後までは毎月**、その後は3ヵ月ごとに行うこと。
異常が認められた場合には、減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに、少なくとも1ヵ月以内に肝機能検査を実施すること。
なお、AST (GOT) 又はALT (GPT) が継続して正常上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中止すること。

3. 相互作用

(1) 原則併用禁忌（原則として併用しないこと）

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害薬 ブラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。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 (CPK) の上昇、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られ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 機序は不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。

(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 ブ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	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) アイソザイム、尿中・血中ミオグロビンの上昇がみられた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	横紋筋融解症に伴い急激に腎機能が悪化することがある。
スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリメピリド等	低血糖症（冷汗、強い空腹感、動悸等）があらわれるとの報告があるので、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4～6時間以上間隔をあけて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン	外国において重症な腎機能障害が報告されているので、腎機能検査等に注意し、慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査などの副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) **横紋筋融解症** 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝障害** 肝炎や黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **膵炎** 重度の腹痛、嘔気、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇等を特徴とする膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
肝臓	肝機能検査値異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AL-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇等)、肝腫大
皮膚 ^{注1)}	発疹、掻痒感、蕁麻疹、多形紅斑、脱毛、光線過敏症
消化器	口内炎、嘔気、便秘、下痢、食欲不振、心窩部痛、胃部不快感、胸やけ、嘔吐、腹痛、口渇
腎臓	腎機能検査値異常 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)
筋肉 ^{注2)}	CK (CPK) 上昇、脱力感、筋肉痛、筋痙攣
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、血小板減少、血小板増加
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき
胆管系 ^{注1)}	胆石症、胆のう炎
その他	浮腫、発熱、勃起障害、頻尿、全身倦怠感、抗核抗体陽性、腫脹、動悸、下肢痛、しびれ感、味覚異常、ほてり

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量又は休業すること。

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては、67mg 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。

(2) 高齢者において、スルホニル尿素系血糖降下薬 (グリベンクラミド等) との併用により低血糖症 (冷汗、強い空腹感、動悸等) があらわれるとの報告があるので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦には投与しないこと。〔動物 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

(1) **服用時** 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。

(2) **薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

(1) 外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において膵炎及び静脈血栓塞栓症 (肺塞栓症、深部静脈血栓症) の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある。

(2) マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群 (60mg/kg^{*}、臨床用量の12倍) 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^{*}、臨床用量の9倍) 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^{*}、臨床用量の40倍) で肝細胞癌が認められた。

※: 微粉化していないフェノフィブラート。元々フェノフィブラート製剤は微粉化していないフェノフィブラートを用いた製剤が知られており、その臨床投与量は1日1回200mg～300mgであった。本文中における臨床用量とは、この微粉化していないフェノフィブラート製剤の1日最高投与量300mgである。なお、フェノフィブラートは微粉化することにより吸収が高まることが知られており、微粉化フェノフィブラート製剤201mg (67mg製剤3カプセル) は微粉化していない製剤300mgと生物学的に同等である。本剤は、製剤上の工夫を加えることにより、微粉化フェノフィブラート製剤と生物学的に同等とした製剤である。

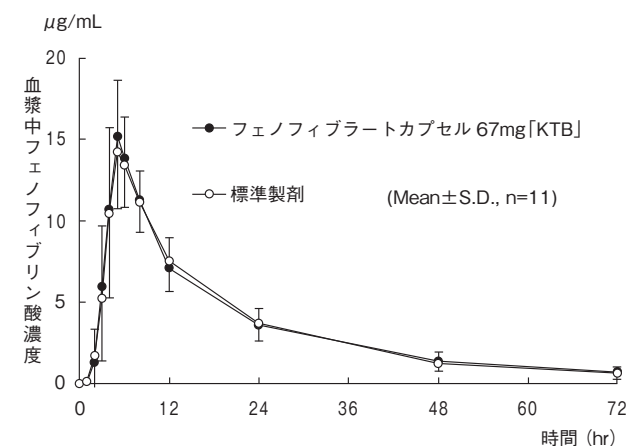
〔薬物動態〕

生物学的同等性試験¹⁾

フェノフィブラートカプセル67mg「KTB」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ3カプセル (フェノフィブラート201mg) 健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中の活性代謝物 (フェノフィブリン酸) 濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フェノフィブラートカプセル67mg「KTB」	251.3 ± 61.2	15.9 ± 3.6	5.0 ± 0.8	15.0 ± 2.1
標準製剤	249.0 ± 42.1	15.7 ± 3.6	5.2 ± 1.2	14.6 ± 1.6

(Mean ± S.D., n=11)



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

フェノフィブラートカプセル 100mg「KTB」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、フェノフィブラートカプセル 67mg「KTB」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

【薬効・薬理】

1) PCSK9 mRNA 発現低下作用²⁾

HepG2 細胞において、フェノフィブリン酸(フェノフィブラート活性代謝物)を処置することにより、用量依存的に PCSK9 mRNA 発現量を低下させた。

2) 血清トリグリセライド低下作用²⁾

正脂血ラットへの反復投与において、フェノフィブラートは用量依存的に血清トリグリセライドを低下させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

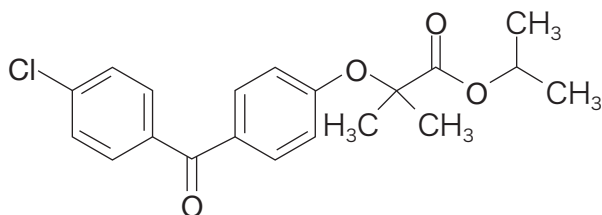
一般名：フェノフィブラート (fenofibrate)

化学名：Isopropyl-2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropionate

分子式：C₂₀H₂₁ClO₄

分子量：360.83

構造式：



融 点：80～83°C

性 状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル、アセトンに溶けやすく、エタノール(99.5)、エタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験³⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、フェノフィブラートカプセル 67mg「KTB」及びフェノフィブラートカプセル 100mg「KTB」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

【包 装】

フェノフィブラートカプセル 67mg「KTB」：

(PTP) 100 カプセル、500 カプセル

フェノフィブラートカプセル 100mg「KTB」：

(PTP) 100 カプセル、500 カプセル

【主要文献】

- 1) 寿製薬株式会社社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 寿製薬株式会社社内資料：薬理試験
- 3) 寿製薬株式会社社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

寿製薬株式会社 開発部

〒389-0697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6351

TEL：0268-82-2211 FAX：0268-82-2215

製造販売元



寿 製 薬 株 式 会 社

長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198

10.11 B