

高脂血症治療剤

# パルモディア<sup>®</sup>錠0.1mg

PARMODIA<sup>®</sup> TAB. 0.1mg  
(ペマフィブラート錠)

●処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。－  
**新医薬品の「使用上の注意」の解説**

**禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (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) 胆石のある患者〔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婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6) シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）

製造販売元  
販 売 元

興 和 株 式 會 社  
興和創薬株式会社

## はじめに

動脈硬化性疾患は、日本人の死亡原因の 24.8%にも及んでいる。動脈硬化の発症・進展は多様なリスク因子の重なりによって引き起こされることが、Framingham Study をはじめとした多くの研究成果によって証明されており、その中でも脂質異常症は重要な因子の 1 つとして位置づけられている。脂質異常症の中でも、「トリグリセライド (TG) を多く含むリポ蛋白 (TG リッチリポ蛋白) の増加」、「small dense LDL 粒子増加」、「HDL-コレステロール (HDL-C) 減少」といった特徴を有する脂質異常症は、動脈硬化のリスクが高く、メタボリックシンドロームの患者や 2 型糖尿病患者に多く合併している。

TG 高値や HDL-C 低値を示す脂質異常症に対しては、フィブラート系薬剤 (PPAR $\alpha$  アゴニスト)、ニコチン酸誘導体及び EPA 製剤が使用されている。一方、LDL-コレステロール (LDL-C) 高値を示す脂質異常症に対しては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) が推奨されているが、スタチンを用いて LDL-C を是正しても他の脂質のコントロールが不十分な場合もあり、動脈硬化のリスクが残存するため、TG や HDL-C 等の是正も重要とされている。このような中で、TG 低下及び HDL-C 増加等のベネフィットを有するフィブラート系薬剤は、残存リスクの是正において 1 つの選択肢となりうる薬剤である。そこで、使用制限が少なく、ベネフィット・リスクバランスに優れた新しい薬剤が求められ、フィブラート系薬剤に代表される PPAR $\alpha$  アゴニストのベネフィットを高め、リスクを軽減した脂質異常症治療薬を目指して開発が行われた。

すなわち、パルモディア<sup>®</sup>錠 0.1mg (一般名: ペマフィブラート) は、核内受容体の PPAR $\alpha$  に結合後、リガンド特異的な PPAR $\alpha$  の立体構造変化をもたらし、主に肝臓の脂質代謝に関わる遺伝子群の発現を選択的に調節することで脂質代謝を改善する選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター (Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor- $\alpha$  modulator: SPPARM $\alpha$ ) として開発が進められた。

非臨床試験では、選択的な PPAR $\alpha$  活性化作用を示し (*in vitro*)、脂質代謝に影響する遺伝子である *Apoc3*、*Angptl3* の発現の抑制、*ApoA*、*Cpt1a* の発現の亢進 (*in vitro*)、血漿中の TG 濃度の低下 (ラット、イヌ)、HDL-C 濃度及び ApoA-I 濃度 (ヒト ApoA-I トランスジェニックマウス) の増加を示した。

臨床薬理試験では、各種スタチンとの薬物動態学的相互作用、腎機能障害者及び肝機能障害者における薬物動態を検討した。

臨床試験では、用量探索的試験、フェノフィブラートとの比較検証試験、TG 高値を示す脂質異常症患者、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験が実施され、優れた空腹時血清 TG 低下作用、HDL-C 増加作用及び効果の持続性が示された。

以上より、本剤の脂質異常症治療における有効性及び安全性が検討された結果、2017 年 7 月に製造販売承認された。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

# 目 次

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 効能・効果 .....                    | 1  |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 .....         | 1  |
| 用法・用量 .....                    | 1  |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 .....         | 1  |
| 禁忌（次の患者には投与しないこと） .....        | 2  |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 .....         | 4  |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 .....         | 4  |
| 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） ..... | 6  |
| 2. 重要な基本的注意 .....              | 9  |
| 3. 相互作用 .....                  | 12 |
| 4. 副作用 .....                   | 20 |
| 5. 高齢者への投与 .....               | 25 |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....        | 25 |
| 7. 小児等への投与 .....               | 26 |
| 8. 適用上の注意 .....                | 27 |
| 9. その他の注意 .....                | 27 |

## 効能・効果

高脂血症（家族性を含む）

## 効能・効果に関連する使用上の注意

LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。

－解説－

「効能・効果に関連する使用上の注意」の解説は4頁をご参照ください。

## 用法・用量

通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者など）又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

－解説－

「用法・用量に関連する使用上の注意」の解説は4頁をご参照ください。

(2) 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 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は低用量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。

－解説－

「用法・用量に関連する使用上の注意」の解説は5頁をご参照ください。

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

### (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

－解説－

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により同様の過敏症が再発するおそれがあります。承認時までの国内臨床試験において、アナフィラキシー、血管浮腫等の重篤な過敏症の報告はありませんが、一般的な注意事項として設定しました。

### (2) 重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)

－解説－

重篤な肝障害のある患者に対する使用経験はありませんが、肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変Child-Pugh分類B群において、本剤の血漿中濃度が著しく上昇した( $C_{max}$ で約3.9倍、AUCで約4.2倍)ことから、重篤な肝障害のある患者及び中等度以上の肝硬変(Child-Pugh分類B、Child-Pugh分類Cの肝硬変)のある患者には投与しないよう設定しました。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

また、本剤は胆汁排泄型の薬剤であることから、胆道閉塞のある患者には投与しないよう設定しました。

### (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2.5 mg/dL以上)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕

－解説－

腎機能障害患者に対する使用経験は限られているため、他のフィブラート系薬剤を参考に設定しました。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

### (4) 胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕

－解説－

他のフィブラート系薬剤及び本剤で、胆石症の副作用が報告されていることから設定しました。(「副作用」の項参照)

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

---

(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

－解説－

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定しました。

(6) シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）

－解説－

海外の臨床試験において、本剤とシクロスポリン又はリファンピシンとの併用により、本剤の血漿中濃度が著しく上昇した（シクロスポリン： $C_{max}$ で約9.0倍、AUCで約14.0倍、リファンピシン： $C_{max}$ で約9.4倍、AUCで約10.9倍）ことから設定しました。（「相互作用」の項参照）

## 効能・効果に関連する使用上の注意

LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。

－解説－

動脈硬化性疾患予防ガイドライン<sup>1)</sup>では、LDL-コレステロール管理にはHMG-CoA還元酵素阻害薬を第一選択薬とするのが妥当と考えられています。

1) 日本動脈硬化学会（編）．動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版．日本動脈硬化学会．2017．6．  
p. 13-18, 80-96.

## 用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者など）又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

－解説－

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変Child-Pugh分類A群において、本剤の血漿中濃度が上昇( $C_{max}$ で約2.3倍、AUCで約2.1倍)したため設定しました。

なお、重篤な肝障害、Child-Pugh分類B又はCの肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者への投与は、「禁忌」となっています。（「禁忌」の項参照）

肝機能検査値が基準値の上限を超えていた患者に本剤を投与したときの副作用の発現状況は、「副作用」の項をご参照ください。

### <参考>

脂肪肝患者及び肝硬変患者に、本剤 0.2mg を単回経口投与したときの肝機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、肝機能正常者群と比較して、脂肪肝患者群及び肝硬変患者群では曝露の増加が認められた。

表 肝機能正常者群(n=8)に対する脂肪肝患者及び肝硬変患者群の $C_{max}$ 及びAUC<sub>0-t</sub>の幾何平均値の比  
[90%信頼区間]

|                               | n  | $C_{max}$               | AUC <sub>0-t</sub>      |
|-------------------------------|----|-------------------------|-------------------------|
| 脂肪肝患者群                        | 10 | 1.198<br>[0.819, 1.750] | 1.194<br>[0.836, 1.707] |
| 軽度の肝硬変患者群<br>Child-Pugh 分類 A  | 8  | 2.329<br>[1.561, 3.475] | 2.076<br>[1.425, 3.026] |
| 中等度の肝硬変患者群<br>Child-Pugh 分類 B | 6  | 3.882<br>[2.520, 5.980] | 4.191<br>[2.790, 6.294] |

## 用法・用量に関連する使用上の注意

(2) 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 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は低用量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。

### -解説-

腎機能障害者を対象とした薬物動態試験において、本剤を腎機能障害者に投与した際、臨床的に問題となる曝露の増加は認められませんでした。腎機能障害者に対する使用経験が限られていることから、他のフィブラート系薬剤を参考に、本剤でも急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがあるため設定しました。

なお、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 2.5 mg/dL 以上)への投与は、「禁忌」となっています。(「禁忌」の項参照)

### ●血清クレアチニン値別の本剤の投与に関する注意事項

| 血清クレアチニン値の目安            | 本剤の投与に関する注意事項                  |
|-------------------------|--------------------------------|
| 2.5mg/dL 以上             | 投与を中止してください。                   |
| 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満 | 低用量から投与を開始又は投与間隔を延長して使用してください。 |
| 1.5mg/dL 未満             | 用法・用量に従い、投与してください。             |

腎機能検査値に異常を示した患者に本剤を投与したときの副作用の発現状況は、「副作用」の項をご参照ください。

### <参考>

腎機能障害者(軽度、中等度、高度又は末期腎不全)に、本剤 0.2mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。

表 腎機能正常者群[80mL/min≤Ccr] (n=8)に対する各腎機能障害者群の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

|                                 | n | $C_{max}$               | $AUC_{0-t}$             |
|---------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|
| 軽度腎機能障害者群<br>[50≤Ccr<80mL/min]  | 8 | 1.644<br>[1.155, 2.342] | 1.629<br>[1.161, 2.287] |
| 中等度腎機能障害者群<br>[30≤Ccr<50mL/min] | 8 | 1.093<br>[0.767, 1.556] | 1.154<br>[0.822, 1.620] |
| 高度腎機能障害者群<br>[Ccr<30mL/min]     | 7 | 1.545<br>[1.072, 2.228] | 1.296<br>[0.913, 1.841] |
| 末期腎不全者群<br>[血液透析で治療中]           | 7 | 1.258<br>[0.872, 1.813] | 1.607<br>[1.131, 2.282] |

CcrはCockcroft-Gault式で算出した値を用いた。

$Ccr(mL/min) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg) / [72 \times \text{血清クレアチニン}(mg/dL)]$

## 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) 肝障害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。また、肝障害のある患者（Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者など）では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

－解説－

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変 Child-Pugh 分類 A 群において、本剤の血漿中濃度が上昇（ $C_{max}$  で約 2.3 倍、AUC で約 2.1 倍）したため、肝障害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必要があることから設定しました。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）  
肝機能検査値が基準値の上限を超えていた患者に本剤を投与したときの副作用の発現状況は、「副作用」の項をご参照ください。

- (2) 軽度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 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。〕

－解説－

腎機能障害者に対する使用経験は限られているため、他のフィブラート系薬剤を参考に設定しました。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）  
腎機能検査値に異常を示した患者に本剤を投与したときの副作用の発現状況は、「副作用」の項をご参照ください。

- (3) 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－

他のフィブラート系薬剤及び本剤で、胆石症の副作用が報告されていることから設定しました。（「副作用」の項参照）

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(4) 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)

-解説-

承認時までの国内臨床試験で横紋筋融解症の副作用の報告はありませんでしたが、他のフィブレート系薬剤において、腎機能障害を有する患者に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した症例で、横紋筋融解症が報告されていることから設定しました。

なお、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は、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用してください。(「重要な基本的注意」の項参照)

<参考>

承認時までの国内臨床試験において、HMG-CoA還元酵素阻害薬で治療中のTG高値を示す脂質異常症患者を対象とした試験として「ピタバスタチン併用時の用量反応試験」及び「HMG-CoA還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験」を実施しました。試験方法及び安全性に関する結果の概要は以下の通りです。

### 1) ピタバスタチン併用時の用量反応試験

方法：多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

ピタバスタチン2mgを1日1回夕食後投与下でプラセボ、本剤0.1mg/日、0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後12週間投与した

対象：ピタバスタチン投与下でTG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者

<腎に関する除外基準>

腎機能障害のある患者 (スクリーニング検査の血清クレアチニン $\geq$ 1.5mg/dL)

表 副作用発現状況

|           | 安全性解析<br>対象症例数 | ベースラインの血清クレ<br>アチニン(mg/dL)<br>平均値[最小値, 最大値] | 副作用発現例数<br>(%) | 筋関連の副作用発現例数<br>(副作用名) |
|-----------|----------------|---------------------------------------------|----------------|-----------------------|
| プラセボ群     | 46             | 0.800<br>[0.47, 1.12]                       | 4 (8.7)        | 0                     |
| 0.1 mg/日群 | 45             | 0.800<br>[0.41, 1.28]                       | 3 (6.7)        | 0                     |
| 0.2 mg/日群 | 49             | 0.786<br>[0.50, 1.20]                       | 5 (10.2)       | 1<br>(血中CK増加)         |
| 0.4 mg/日群 | 48             | 0.793<br>[0.45, 1.02]                       | 2 (4.2)        | 1<br>(血中CK増加)         |

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

2) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験

方法：多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

HMG-CoA還元酵素阻害薬で治療中の患者にプラセボ、本剤0.2mg/日又は0.2(0.4)mg/日(8週時に空腹時血清TGが150mg/dL以上の場合、12週時より0.2mg/日から0.4mg/日に増量)を1日2回に分けて朝夕食前又は食後24週間投与した

対象：HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者

<腎に関する除外基準>

スクリーニング検査の血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の者

表 副作用発現状況

|                   | 安全性解析対象症<br>例数 | ベースラインの血清クレ<br>アチニン(mg/dL)<br>平均値[最小値, 最大値] | 副作用発現例数<br>(%) | 筋関連の副作用発現例数<br>(副作用名)                             |
|-------------------|----------------|---------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|
| プラセボ群             | 108            | 0.813<br>[0.49, 1.35]                       | 17 (15.7)      | 3<br>(血中クレアチニン増加、<br>血中 CK 増加、<br>尿中ミオグロビン陽性)     |
| 0.2 mg/日群         | 150            | 0.807<br>[0.43, 1.52]                       | 29 (19.3)      | 3<br>(血中ミオグロビン増加、<br>血中 CK 増加、筋肉痛、<br>尿中ミオグロビン陽性) |
| 0.2(0.4)mg/<br>日群 | 165            | 0.792<br>[0.37, 1.52]                       | 32 (19.4)      | 3<br>(血中 CK 増加 2 例、<br>血中ミオグロビン増加、<br>尿中ミオグロビン陽性) |

## 2. 重要な基本的注意

- (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。

－解説－

高脂血症の治療における一般的な注意喚起として設定しました。

- (2) あらかじめ高脂血症治療の基本である**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も十分考慮すること。

－解説－

高脂血症の治療における一般的な注意喚起として設定しました。

生活習慣の改善（禁煙、肥満対策、食事療法、運動療法など）は動脈硬化性疾患予防の根幹であり、安易な薬物療法導入は厳に慎むべきとされています。また、薬物治療中もこれら生活習慣の改善指導を怠るべきでなく、継続が必要とされています。

- (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。

－解説－

高脂血症の治療における一般的な注意喚起として設定しました。

高脂血症の治療は通常、長期にわたるため、本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない時には投与を中止し、治療法の再検討を行うなどの適切な処置をする必要があることから設定しました。

- (4) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。

－解説－

本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすおそれがあるため設定しました。

なお、肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者など）又は肝障害の既往歴のある患者では、必要に応じて本剤の減量を考慮してください。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）  
また、重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者への投与は、「禁忌」となっています。（「禁忌」の項目参照）

## 2. 重要な基本的注意

- (5) 腎機能障害を有する患者において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、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。

－解説－

腎機能障害者を対象とした薬物動態試験において、本剤を腎機能障害者に投与した際、臨床的に問題となる曝露の増加は認められませんでした。腎機能障害者に対する使用経験が限られており、副作用の発現に注意が必要なことから設定しました。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

なお、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 2.5 mg/dL 以上）への投与は、「禁忌」となっています。（「禁忌」の項参照）

- (6) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

－解説－

他のフィブレート系薬剤において、腎機能障害を有する患者に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した症例で、横紋筋融解症が報告されていることから設定しました。腎機能に関する臨床検査値（血清クレアチニンや eGFR を目安）に異常が認められる患者では、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用してください。（「相互作用」の項参照）

なお、承認時までの国内臨床試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬とを併用する試験では、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上あるいは eGFR 値が 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者を腎機能に異常がある患者として除外して実施しました。腎機能障害者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した経験は限られていますが、承認時までの国内臨床試験で横紋筋融解症の副作用の報告はありません。

## 2. 重要な基本的注意

### <参考>

承認時までの国内臨床試験において、腎機能障害者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際の副作用のうち、横紋筋融解症に関連する副作用（「横紋筋融解症／ミオパチー（MedDRA 標準検索式）」）を集計した結果は以下のとおりです。なお、該当した副作用は、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中ミオグロビン増加、尿中ミオグロビン陽性、筋肉痛、慢性腎臓病、急性腎不全」でした。

表 腎機能障害者 (eGFR 値 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用したときの横紋筋融解症に関連する副作用発現例数 (%)

|                                       |     | 12 週 <sup>1)</sup> |         |         | 52 週 <sup>2)</sup> |
|---------------------------------------|-----|--------------------|---------|---------|--------------------|
|                                       |     | プラセボ               | 本剤      |         | 本剤                 |
|                                       |     |                    | 0.2mg/日 | 0.4mg/日 |                    |
| 腎機能障害有かつ HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用有の集団        | n   | 35                 | 47      | 8       | 29                 |
|                                       | 副作用 | 2 (5.7)            | 3 (6.4) | 0       | 4 (13.8)           |
| 「腎機能障害有かつ HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用有」に該当しない集団 | n   | 263                | 610     | 312     | 269                |
|                                       | 副作用 | 0                  | 2 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (1.9)            |

1) 用量探索的試験、フェノフィブラートとの比較検証試験、ピタバスタチン併用時の用量反応試験、HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（第 1 期及び第 2 期）、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（第 1 期のみ）、フェノフィブラートとの比較検証試験、インスリン感受性評価試験の併合解析

2) TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした長期投与試験、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（第 1 期から本剤を投与した患者のみ）の併合解析（本剤の用量は 0.2mg/日及び 0.4mg/日投与例）

(7) 本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるため、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。（「臨床成績」の項参照）

### -解説-

フィブラート系薬剤で、LDL-コレステロール値上昇の可能性があることから設定しました。

### 3. 相互作用

本剤は、主としてCYP2C8、CYP2C9、CYP3A1により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3の基質となる。

#### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等                             | 臨床症状・措置方法                              | 機序・危険因子                                                      |
|----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| シクロスポリン<br>(サンディミュン)<br>(ネオオーラル) | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） | 左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。 |

－解説－

海外の臨床試験において、本剤とシクロスポリンとの併用により、本剤の血漿中濃度が著しく上昇した（ $C_{max}$  で約 9.0 倍、AUC で約 14.0 倍）ことから設定しました。これは、シクロスポリンの CYP 及びトランスポーターの阻害作用によると考えられています。

#### <参考>

表 本剤とシクロスポリンを併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響(外国人データ)

| 併用薬     | 併用薬投与量      | 本剤投与量       | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%信頼区間]<br>(併用投与時/単独投与時)   |                                       |
|---------|-------------|-------------|------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|         |             |             |      | $C_{max}$                           | $AUC_{0-inf}$                         |
| シクロスポリン | 600mg<br>単回 | 0.4mg<br>単回 | 本剤   | 8.9644<br>[7.5151, 10.6931]<br>n=14 | 13.9947<br>[12.6175, 15.5223]<br>n=12 |

注) 本剤の承認された用法・用量は、1回 0.1mg を1日2回経口投与、最大1回 0.2mg を1日2回である。  
(「用法・用量」の項参照)

### 3. 相互作用

| 薬剤名等               | 臨床症状・措置方法                              | 機序・危険因子                                  |
|--------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| リファンピシン<br>(リファジン) | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） | 左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。 |

－解説－

海外の臨床試験において、本剤とリファンピシンの併用単回投与により、本剤の血漿中濃度が著しく上昇した（ $C_{max}$  で約 9.4 倍、AUC で約 10.9 倍）ことから設定しました。これは、リファンピシンのトランスポーターの阻害作用によると考えられています。

なお、リファンピシンを反復投与後に本剤を単独投与したところ、本剤の血漿中濃度の低下（ $C_{max}$  で約 0.4 倍、AUC で約 0.2 倍）が認められています。これは、リファンピシンの CYP 誘導作用により、本剤の代謝が亢進したためと考えられています。

<参考>

健康成人に本剤 0.4mg を単回投与（1 日目）した場合と、本剤 0.4mg とリファンピシン 600mg を併用単回投与（4 日目）した場合の薬物動態パラメータを比較した。また、本剤 0.4mg を単回投与（1 日目）した場合と、リファンピシン 600mg/日を反復投与（1 日 1 回、5～14 日目（10 日間））後に本剤 0.4mg を単回投与（15 日目）した場合の薬物動態パラメータを比較した。

表 本剤とリファンピシンを併用投与したときの薬物動態パラメータ等への影響（外国人データ）

| 併用薬         | 併用薬投与量                              | 本剤投与量               | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%信頼区間]<br>(併用投与時/単独投与時)   |                                      |
|-------------|-------------------------------------|---------------------|------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|             |                                     |                     |      | $C_{max}$                           | $AUC_{0-inf}$                        |
| リファン<br>ピシン | 600mg<br>単回                         | 0.4mg<br>単回         | 本剤   | 9.4336<br>[8.3626, 10.6419]<br>n=20 | 10.9009<br>[9.9154, 11.9844]<br>n=17 |
|             | 600mg/日<br>1 日 1 回<br>10 日間<br>単独投与 | 0.4mg<br>単回<br>単独投与 | 本剤   | 0.3792<br>[0.3378, 0.4257]<br>n=20  | 0.2221<br>[0.2065, 0.2389]<br>n=16   |

注) 本剤の承認された用法・用量は、1 回 0.1mg を 1 日 2 回経口投与、最大 1 回 0.2mg を 1 日 2 回である。（「用法・用量」の項参照）

### 3. 相互作用

#### (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                      |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| HMG-CoA還元酵素阻害薬<br>プラバスタチンナトリウム<br>シンバスタチン<br>フルバスタチンナトリウム等 | 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。 | 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者 |

-解説-

国内外の臨床試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用により、血中濃度への影響は認められませんでした。他のフィブレート系薬剤において、腎機能障害を有する患者に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した症例で、横紋筋融解症が報告されていることから設定しました。腎機能に関する臨床検査値（血清クレアチニンや eGFR を目安）に異常が認められる患者では、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用してください。（「重要な基本的注意」の項参照）なお、承認時までの国内臨床試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬とを併用する試験では、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上あるいは eGFR 値が 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者を腎機能に異常がある患者として除外して実施しました。腎機能障害者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した経験は限られていますが、承認時までの国内臨床試験で横紋筋融解症の副作用の報告はありません。

### 3. 相互作用

<参考>

表 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響  
(外国人データを含む)

| 併用薬      | 併用薬投与量                | 本剤投与量                  | 測定対象                          | 幾何平均値の比[90%信頼区間]<br>(併用投与時/単独投与時) |                         |
|----------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|          |                       |                        |                               | $C_{max}$                         | AUC <sub>0-∞</sub>      |
| アトルバスタチン | 20mg/日<br>1日1回<br>7日間 | 0.4mg/日<br>1日2回<br>7日間 | 本剤<br>(n=18)                  | 1.166<br>[1.069, 1.272]           | 1.098<br>[1.016, 1.187] |
|          |                       |                        | アトルバスタチン<br>(n=18)            | 1.032<br>[0.960, 1.109]           | 0.934<br>[0.851, 1.024] |
|          |                       |                        | o-ヒドロキシ<br>アトルバスタチン<br>(n=18) | 0.875<br>[0.826, 0.927]           | 0.784<br>[0.736, 0.836] |
| シンバスタチン  | 20mg/日<br>1日1回<br>7日間 | 0.4mg/日<br>1日2回<br>7日間 | 本剤<br>(n=18)                  | 1.230<br>[1.090, 1.388]           | 1.125<br>[0.997, 1.270] |
|          |                       |                        | シンバスタチン<br>(n=19)             | 0.858<br>[0.660, 1.114]           | 0.846<br>[0.722, 0.992] |
|          |                       |                        | シンバスタチン<br>オープンアシド体<br>(n=19) | 0.626<br>[0.541, 0.725]           | 0.405<br>[0.345, 0.475] |
| ピタバスタチン  | 4mg/日<br>1日1回<br>7日間  | 0.4mg/日<br>1日2回<br>7日間 | 本剤<br>(n=18)                  | 1.061<br>[0.970, 1.160]           | 1.122<br>[1.041, 1.209] |
|          |                       |                        | ピタバスタチン<br>(n=18)             | 1.011<br>[0.973, 1.050]           | 1.036<br>[1.007, 1.066] |
| プラバスタチン  | 20mg/日<br>1日1回<br>7日間 | 0.4mg/日<br>1日2回<br>7日間 | 本剤<br>(n=18)                  | 1.058<br>[0.964, 1.162]           | 1.057<br>[1.013, 1.102] |
|          |                       |                        | プラバスタチン<br>(n=18)             | 1.107<br>[0.908, 1.351]           | 1.065<br>[0.922, 1.231] |
| フルバスタチン  | 60mg/日<br>1日1回<br>7日間 | 0.4mg/日<br>1日2回<br>7日間 | 本剤<br>(n=18)                  | 1.181<br>[1.080, 1.290]           | 1.207<br>[1.144, 1.274] |
|          |                       |                        | フルバスタチン<br>(n=18)             | 0.989<br>[0.790, 1.239]           | 1.151<br>[1.057, 1.253] |
| ロスバスタチン  | 20mg/日<br>1日1回<br>7日間 | 0.4mg/日<br>1日2回<br>7日間 | 本剤<br>(外国人、n=24)              | 1.106<br>[1.048, 1.167]           | 1.110<br>[1.046, 1.177] |
|          |                       |                        | ロスバスタチン<br>(外国人、n=24)         | 1.092<br>[1.016, 1.174]           | 1.025<br>[0.964, 1.091] |

### 3. 相互作用

| 薬剤名等       | 臨床症状・措置方法                                                           | 機序・危険因子                                 |
|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| クロピドグレル硫酸塩 | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮すること。（「薬物動態」の項参照） | 左記薬剤の CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害作用によると考えられる。 |

-解説-

海外の臨床試験において、本剤とクロピドグレルの併用投与により、本剤の血漿中濃度が上昇した（クロピドグレル 300mg 投与時  $C_{max}$  で約 1.5 倍、AUC で約 2.4 倍、クロピドグレル 75mg 投与時  $C_{max}$  で約 1.3 倍、AUC で約 2.1 倍）ことから設定しました。これは、クロピドグレルの CYP 及びトランスポーターの阻害作用によると考えられています。

<参考>

表 本剤とクロピドグレルを併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響(外国人データ)

| 併用薬     | 併用薬投与量                         | 本剤投与量              | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%信頼区間]<br>(併用投与時/単独投与時)  |                                    |
|---------|--------------------------------|--------------------|------|------------------------------------|------------------------------------|
|         |                                |                    |      | $C_{max}$                          | $AUC_{0-inf}$                      |
| クロピドグレル | 300mg<br>単回<br>4日目             | 0.4mg<br>単回<br>4日目 | 本剤   | 1.4855<br>[1.3915, 1.5858]<br>n=20 | 2.3728<br>[2.2473, 2.5052]<br>n=20 |
|         | 75mg/日<br>1日1回<br>5日間<br>5～9日目 | 0.4mg<br>単回<br>7日目 | 本剤   | 1.3415<br>[1.2583, 1.4302]<br>n=20 | 2.0876<br>[1.9811, 2.1998]<br>n=20 |

注) 本剤の承認された用法・用量は、1回 0.1mg を 1日2回経口投与、最大1回 0.2mg を 1日2回である。  
(「用法・用量」の項参照)

### 3. 相互作用

| 薬剤名等                                 | 臨床症状・措置方法                                                           | 機序・危険因子                                        |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| クラリスロマイシン<br>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル等 | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮すること。（「薬物動態」の項参照） | 左記薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。 |

－解説－

クラリスロマイシン

海外の臨床試験において、本剤とクラリスロマイシンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇した（ $C_{max}$  で約 2.4 倍、AUC で約 2.1 倍）ことから設定しました。これは、クラリスロマイシンの CYP 及びトランスポーターの阻害作用によると考えられています。

<参考>

表 本剤とクラリスロマイシンを併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響(外国人データ)

| 併用薬       | 併用薬投与量                   | 本剤投与量       | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%信頼区間]<br>(併用投与時/単独投与時)  |                                    |
|-----------|--------------------------|-------------|------|------------------------------------|------------------------------------|
|           |                          |             |      | $C_{max}$                          | AUC <sub>0-inf</sub>               |
| クラリスロマイシン | 1,000mg/日<br>1日2回<br>8日間 | 0.4mg<br>単回 | 本剤   | 2.4246<br>[2.1632, 2.7174]<br>n=18 | 2.0975<br>[1.9158, 2.2964]<br>n=17 |

注)本剤の承認された用法・用量は、1回0.1mgを1日2回経口投与、最大1回0.2mgを1日2回である。  
(「用法・用量」の項参照)

HIV プロテアーゼ阻害剤

本剤は CYP3A により代謝され、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となります。リトナビル等の HIV プロテアーゼ阻害剤は CYP3A、OATP1B1、OATP1B3 を阻害することから、併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定しました。

### 3. 相互作用

| 薬剤名等    | 臨床症状・措置方法                              | 機序・危険因子                             |
|---------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| フルコナゾール | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照） | 左記薬剤の CYP2C9 及び CYP3A の阻害によると考えられる。 |

－解説－

海外の臨床試験において、本剤とフルコナゾールとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇した（ $C_{max}$  で約 1.4 倍、AUC で約 1.8 倍）ことから設定しました。これは、フルコナゾールの CYP の阻害作用によると考えられています。

<参考>

表 本剤とフルコナゾールを併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響(外国人データ)

| 併用薬     | 併用薬投与量                  | 本剤投与量       | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%信頼区間]<br>(併用投与時/単独投与時)  |                                    |
|---------|-------------------------|-------------|------|------------------------------------|------------------------------------|
|         |                         |             |      | $C_{max}$                          | $AUC_{0-inf}$                      |
| フルコナゾール | 400mg/日<br>1日1回<br>11日間 | 0.4mg<br>単回 | 本剤   | 1.4409<br>[1.2899, 1.6096]<br>n=19 | 1.7891<br>[1.6638, 1.9239]<br>n=17 |

注)本剤の承認された用法・用量は、1回 0.1mg を1日2回経口投与、最大1回 0.2mg を1日2回である。（「用法・用量」の項参照）

| 薬剤名等                          | 臨床症状・措置方法                                                     | 機序・危険因子                           |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 陰イオン交換樹脂<br>コレスチラミン<br>コレスチミド | 本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるとの報告があるので、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。 | 同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。 |

－解説－

*In vitro* の薬物相互作用試験の結果、本剤は陰イオン交換樹脂に吸着されやすいと考えられたことから設定しました。

### 3. 相互作用

| 薬剤名等                                                                                         | 臨床症状・措置方法                              | 機序・危険因子                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 強い CYP3A 誘導剤<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>セイヨウオトギリソ<br>ウ（セント・ジョーン<br>ズ・ワート）含有食品<br>等 | 本剤の血漿中濃度が低下し、本<br>剤の効果が減弱するおそれがあ<br>る。 | 左記薬剤の強い CYP3A の誘導作用によ<br>り、本剤の代謝が促進されると考えら<br>れる。 |

－解説－

本剤は CYP3A によって代謝されます。強い CYP3A 誘導剤との併用により本剤の代謝が促進されることで、本剤の血漿中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるため設定しました。

## 4. 副作用

承認時まで実施された臨床試験において、1,418 例中 206 例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症 20 例(1.4%)、糖尿病 20 例(1.4%)、CK(CPK) 上昇 12 例(0.8%)等であった。(承認時)

副作用発現状況一覧

承認時まで実施された国内臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりです。

|                |               |
|----------------|---------------|
| 対象症例数          | 1,418 例       |
| 副作用発現症例数 (発現率) | 206 例 (14.5%) |

| 副作用の種類        | 発現例数 (%) |
|---------------|----------|
| 【血液およびリンパ系障害】 | 3 (0.2)  |
| 脾腫            | 3 (0.2)  |
| 【心臓障害】        | 5 (0.4)  |
| 狭心症           | 1 (0.1)  |
| 心房粗動          | 1 (0.1)  |
| 動悸            | 1 (0.1)  |
| 上室性期外収縮       | 2 (0.1)  |
| 【耳および迷路障害】    | 2 (0.1)  |
| 耳鳴            | 1 (0.1)  |
| 回転性めまい        | 1 (0.1)  |
| 【内分泌障害】       | 3 (0.2)  |
| 甲状腺機能亢進症      | 1 (0.1)  |
| 甲状腺機能低下症      | 2 (0.1)  |
| 【眼障害】         | 2 (0.1)  |
| 視力低下          | 1 (0.1)  |
| 眼運動障害         | 1 (0.1)  |
| 【胃腸障害】        | 23 (1.6) |
| 腹痛            | 1 (0.1)  |
| 上腹部痛          | 2 (0.1)  |
| 便秘            | 1 (0.1)  |
| 下痢            | 2 (0.1)  |
| 腸憩室           | 2 (0.1)  |
| 消化不良          | 2 (0.1)  |

| 副作用の種類              | 発現例数 (%) |
|---------------------|----------|
| 放屁                  | 1 (0.1)  |
| びらん性胃炎              | 1 (0.1)  |
| 胃食道逆流性疾患            | 4 (0.3)  |
| 痔核                  | 1 (0.1)  |
| メレナ                 | 1 (0.1)  |
| 悪心                  | 1 (0.1)  |
| 歯痛                  | 1 (0.1)  |
| 腹壁血腫                | 1 (0.1)  |
| 軟便                  | 2 (0.1)  |
| 【一般・全身障害および投与部位の状態】 | 6 (0.4)  |
| 胸痛                  | 1 (0.1)  |
| 倦怠感                 | 3 (0.2)  |
| 浮腫                  | 1 (0.1)  |
| 口渇                  | 1 (0.1)  |
| 【肝胆道系障害】            | 32 (2.3) |
| 胆管結石                | 2 (0.1)  |
| 胆石症                 | 20 (1.4) |
| 肝嚢胞                 | 1 (0.1)  |
| 肝機能異常               | 2 (0.1)  |
| 脂肪肝                 | 2 (0.1)  |
| 肝障害                 | 1 (0.1)  |
| 胆嚢ポリープ              | 4 (0.3)  |

## 4. 副作用

| 副作用の種類                | 発現例数 (%) |
|-----------------------|----------|
| <b>【感染症および寄生虫症】</b>   | 6 (0.4)  |
| 蜂巣炎                   | 1 (0.1)  |
| 胃腸炎                   | 1 (0.1)  |
| 帯状疱疹                  | 1 (0.1)  |
| 歯冠周囲炎                 | 1 (0.1)  |
| 歯髄炎                   | 1 (0.1)  |
| 鼻炎                    | 1 (0.1)  |
| 尿路感染                  | 1 (0.1)  |
| <b>【臨床検査】</b>         | 82 (5.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 6 (0.4)  |
| 尿中アルブミン陽性             | 5 (0.4)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (0.4)  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 12 (0.8) |
| 血中クレアチニン増加            | 1 (0.1)  |
| 血中フィブリノゲン減少           | 3 (0.2)  |
| 血中インスリン増加             | 1 (0.1)  |
| 血中鉄増加                 | 1 (0.1)  |
| 血中カリウム増加              | 1 (0.1)  |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加         | 4 (0.3)  |
| 血中トリグリセリド増加           | 2 (0.1)  |
| 血中尿酸増加                | 4 (0.3)  |
| C-反応性蛋白増加             | 1 (0.1)  |
| 心電図QT延長               | 1 (0.1)  |
| 心電図T波逆転               | 1 (0.1)  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 1 (0.1)  |
| グリコヘモグロビン増加           | 7 (0.5)  |
| ヘマトクリット減少             | 1 (0.1)  |
| ヘモグロビン減少              | 2 (0.1)  |
| 高比重リポ蛋白減少             | 1 (0.1)  |

| 副作用の種類                      | 発現例数 (%) |
|-----------------------------|----------|
| 国際標準比増加 (プロトロンビン時間の国際標準比増加) | 1 (0.1)  |
| 総鉄結合能増加                     | 1 (0.1)  |
| 肝機能検査異常                     | 7 (0.5)  |
| 低比重リポ蛋白増加                   | 6 (0.4)  |
| 血中ミオグロビン増加                  | 6 (0.4)  |
| 尿中ミオグロビン陽性                  | 4 (0.3)  |
| 赤血球数減少                      | 1 (0.1)  |
| 血清フェリチン減少                   | 1 (0.1)  |
| 血清フェリチン増加                   | 4 (0.3)  |
| トランスフェリン増加                  | 2 (0.1)  |
| 白血球数増加                      | 1 (0.1)  |
| 血中ホモシステイン増加                 | 1 (0.1)  |
| 血中リン増加                      | 1 (0.1)  |
| 血小板数増加                      | 1 (0.1)  |
| 尿中蛋白陽性                      | 1 (0.1)  |
| 遊離サイロキシン増加                  | 1 (0.1)  |
| 不飽和鉄結合能増加                   | 1 (0.1)  |
| 血中アルカリホスファターゼ減少             | 1 (0.1)  |
| インターロイキン濃度増加                | 1 (0.1)  |
| 凝固検査異常                      | 1 (0.1)  |
| <b>【代謝および栄養障害】</b>          | 32 (2.3) |
| 糖尿病                         | 20 (1.4) |
| 耐糖能障害                       | 1 (0.1)  |
| 痛風                          | 1 (0.1)  |
| 高尿酸血症                       | 2 (0.1)  |
| 低血糖症                        | 1 (0.1)  |
| 鉄代謝障害                       | 1 (0.1)  |
| 高ホモシステイン血症                  | 3 (0.2)  |
| 2型糖尿病                       | 3 (0.2)  |

## 4. 副作用

| 副作用の種類          | 発現例数 (%) |
|-----------------|----------|
| 【筋骨格系および結合組織障害】 | 5 (0.4)  |
| 背部痛             | 1 (0.1)  |
| 滑液包炎            | 1 (0.1)  |
| 筋肉痛             | 2 (0.1)  |
| 頸部痛             | 1 (0.1)  |
| 四肢痛             | 1 (0.1)  |
| 筋骨格系胸痛          | 1 (0.1)  |
| 【神経系障害】         | 9 (0.6)  |
| 脳梗塞             | 1 (0.1)  |
| 糖尿病性ニューロパチー     | 1 (0.1)  |
| 浮動性めまい          | 3 (0.2)  |
| 味覚異常            | 1 (0.1)  |
| 頭痛              | 2 (0.1)  |
| 視野欠損            | 1 (0.1)  |
| 【精神障害】          | 3 (0.2)  |
| 双極 1 型障害        | 1 (0.1)  |
| 不眠症             | 2 (0.1)  |
| 【腎および尿路障害】      | 9 (0.6)  |
| 尿管結石            | 2 (0.1)  |
| 水腎症             | 1 (0.1)  |
| 腎結石症            | 3 (0.2)  |

| 副作用の種類          | 発現例数 (%) |
|-----------------|----------|
| 腎嚢胞             | 2 (0.1)  |
| 慢性腎臓病           | 1 (0.1)  |
| 急性腎不全           | 1 (0.1)  |
| 【生殖系および乳房障害】    | 1 (0.1)  |
| 良性前立腺肥大症        | 1 (0.1)  |
| 【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 | 3 (0.2)  |
| 慢性気管支炎          | 1 (0.1)  |
| 胸膜炎             | 1 (0.1)  |
| 湿性咳嗽            | 1 (0.1)  |
| 【皮膚および皮下組織障害】   | 12 (0.8) |
| 皮膚炎             | 1 (0.1)  |
| 薬疹              | 1 (0.1)  |
| 湿疹              | 4 (0.3)  |
| 多汗症             | 1 (0.1)  |
| そう痒症            | 1 (0.1)  |
| 発疹              | 2 (0.1)  |
| 蕁麻疹             | 2 (0.1)  |
| 【血管障害】          | 7 (0.5)  |
| 動脈硬化症           | 1 (0.1)  |
| 高血圧             | 6 (0.4)  |

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 18.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計しました。

## 4. 副作用

### (1) 重大な副作用

**横紋筋融解症**（頻度不明）：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。

－解説－

承認時までの国内臨床試験において、横紋筋融解症の副作用は報告されていませんが、他のフィブレート系薬剤において横紋筋融解症が報告されていることから設定しました。

### (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。

|     | 1%以上       | 0.3～1%未満                                            |
|-----|------------|-----------------------------------------------------|
| 肝臓  | 胆石症        | 肝機能異常、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇                     |
| その他 | 糖尿病（悪化を含む） | CK (CPK) 上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加 |

－解説－

承認時までの国内臨床試験（対象 1,418 例）において報告された臨床検査値異常を含む副作用について、発現例数が 5 例（0.4%）以上かつプラセボ群と比較して発現頻度が 0.3%以上高い副作用を記載しました。なお「副作用」は、以下の類似の副作用を統合して頻度を算出しました。

| 添付文書の記載 |              | 統合した副作用（PT）           |
|---------|--------------|-----------------------|
| 分類      | 副作用名         |                       |
| 肝臓      | 胆石症          | 胆石症                   |
|         | 肝機能異常        | 肝機能異常、肝機能検査異常         |
|         | AST (GOT) 上昇 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 |
|         | ALT (GPT) 上昇 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    |
| その他     | 糖尿病（悪化を含む）   | 糖尿病                   |
|         | CK (CPK) 上昇  | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      |
|         | グリコヘモグロビン増加  | グリコヘモグロビン増加           |
|         | 低比重リポ蛋白増加    | 低比重リポ蛋白増加             |
|         | 血中ミオグロビン増加   | 血中ミオグロビン増加            |
|         | 血中尿酸増加       | 血中尿酸増加                |

## 4. 副作用

### <参考>

承認時までの国内臨床試験における胆石症および糖尿病の詳細は以下のとおりです。

#### ○ 胆石症

胆石症は 20 例（1.4％）に認められており、重篤な副作用はありませんでした。また、全ての症例が超音波検査により発見された事象であり、臨床的な症状を伴いませんでした。

胆管結石は 2 例（0.1％）に認められており、そのうち 1 例が重篤な副作用でした。

#### ○ 糖尿病

糖尿病は 20 例（1.4％）に認められており、そのうち 1 例が重篤な副作用でした。また、全て「糖尿病増悪」と報告された症例でした。

### <参考>

承認時までに実施された国内臨床試験の併合解析(24週、52週)の結果から、投与開始時点の肝機能検査値、腎機能検査値をもとに層別化した副作用発現状況は、以下のとおりです。

表 AST・ALT のベースライン値別の副作用発現例数(%)

|                             |           | 24 週     |           | 52 週      |
|-----------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
|                             |           | プラセボ     | 本剤        | 本剤        |
| AST 及び ALT がいずれも基準値*上限以下    | n         | 212      | 1,020     | 1,063     |
|                             | 全副作用      | 24(11.3) | 125(12.3) | 153(14.4) |
|                             | 重篤な副作用    | 1(0.5)   | 4(0.4)    | 5(0.5)    |
|                             | 中止に至った副作用 | 2(0.9)   | 19(1.9)   | 20(1.9)   |
| AST 及び ALT の少なくとも一方が基準値*上限超 | n         | 83       | 326       | 338       |
|                             | 全副作用      | 10(12.0) | 38(11.7)  | 50(14.8)  |
|                             | 重篤な副作用    | 0        | 0         | 0         |
|                             | 中止に至った副作用 | 0        | 8(2.5)    | 9(2.7)    |

\*基準値 AST: 10~40 IU/L, ALT: 5~45 IU/L

表 eGFR のベースライン値別の副作用発現例数(%)

|                                            |           | 24 週     |           | 52 週      |
|--------------------------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
|                                            |           | プラセボ     | 本剤        | 本剤        |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )<br>60 以上 | n         | 254      | 1,190     | 1,233     |
|                                            | 全副作用      | 26(10.2) | 128(10.8) | 162(13.1) |
|                                            | 重篤な副作用    | 0        | 1(0.1)    | 2(0.2)    |
|                                            | 中止に至った副作用 | 0        | 19(1.6)   | 21(1.7)   |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )<br>60 未満 | n         | 44       | 173       | 185       |
|                                            | 全副作用      | 9(20.5)  | 36(20.8)  | 44(23.8)  |
|                                            | 重篤な副作用    | 1(2.3)   | 3(1.7)    | 3(1.6)    |
|                                            | 中止に至った副作用 | 2(4.5)   | 8(4.6)    | 8(4.3)    |

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

-解説-

一般に高齢者では生理機能が低下することがあり、副作用を起こしやすくなるおそれや、症状が悪化する場合があることから設定しました。

## 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婦人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。〕

-解説-

動物試験(ラット、ウサギ)において生殖能並びに胚・胎児の発生に対する影響は認められませんでした。ラットを用いた試験において、本剤3mg/kg/日以上で、母動物の死亡が認められています。また、承認時までの国内臨床試験において、妊娠中の婦人への使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定しました。

<参考>

○ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、本剤の3mg/kg/日以上で、母動物の死亡がみられ、授乳期間中10mg/kg/日以上で母動物の哺育能の低下が、30mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量の減少がみられたが、分娩時の異常はみられず、妊娠率及び妊娠期間、授乳期間終了後の剖検にも特に異常は認められなかった。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

－解説－

動物実験（ラット）において、 $^{14}\text{C}$ -ペマフィブラートが乳汁中に移行することが報告されています。また、授乳中のラット母動物への投与により出生児で体重の低値及び身体的発達の遅延傾向が認められています。承認時までの国内臨床試験において、授乳婦への使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定しました。本剤投与中は授乳を避け、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を中止してください。

＜参考＞

- 出産後約12日目の授乳期ラットに、 $^{14}\text{C}$ -ペマフィブラートを1mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与6時間後に最高濃度29.4ng eq./mLに達した後、投与24時間後には0.913ng eq./mLに減少した。
- ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、本剤3mg/kg/日以上投与で出生児の体重の低値及び身体的発達の遅延傾向がみられたが、離乳後の行動検査や生殖機能検査では異常は認められなかった。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

－解説－

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における使用経験がなく、安全性は確立していないことから設定しました。

## 8. 適用上の注意

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報告されている。）

－解説－

PTP包装の薬剤に共通の注意事項です。PTPシートの誤飲防止のため日本製薬団体連合会加盟各社の自主申し合わせ事項（日薬連発第240号、平成8年3月27日付）に基づき記載しました。

## 9. その他の注意

マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄0.3mg/kg/日以上、雌1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

－解説－

マウス及びラットのがん原性試験の結果、腫瘍の発現頻度の増加が認められたことから設定しました。これらの腫瘍性変化はげっ歯類に特異的であり、ヒトでの発現リスクは低いと判断されています。なお、承認時までの国内臨床試験において、悪性新生物の副作用の報告はありません。

＜参考＞

○マウス104週間がん原性試験

本剤を0、0.075、0.15、0.3 mg/kg/日の投与量で雌雄各60匹/群のマウス（ICR）に104週間経口投与した結果、肝細胞腺腫の発現頻度の増加が雌雄全ての本剤投与群において、肝細胞癌の発現頻度の増加が雄の0.15 mg/kg以上及び雌の0.3 mg/kg群において認められた。

○ラット104週間がん原性試験

本剤を雄0、0.3、1、3 mg/kg/日、雌0、1、3、10 mg/kg/日の投与量で雌雄各70匹/群のCr1:CD(SD)ラットに104週間経口投与した結果、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度が雄の3mg/kg及び雌の全ての本剤投与群において、膵臓腺房細胞腺腫の発現頻度が雌雄全ての本剤投与群において、膵臓腺房細胞癌の発現頻度が雄の全ての本剤投与群において増加が認められた。また、精巣ライディッヒ細胞腺腫の発現頻度の増加は、雄の1 mg/kg以上の群で認められ、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加は雌雄全ての本剤投与群で認められた。



## 高脂血症治療剤

薬価基準収載

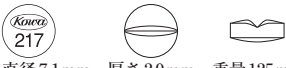
# パルモディア錠 0.1mg

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害、Child-Pugh分類B又はCの肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (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) 胆石のある患者〔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婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)
- (6) シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者〔相互作用〕及び「薬物動態」の項参照)

## 組成・性状

| 成分・含量 | 1錠中                                                                                                          | ベマフィブラート | 0.10mg |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|
| 添 加 物 | 乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、軽質無水クエン酸、酸化チタン、カルナウバロウ            |          |        |
| 色調・剤形 | 白色、円形の割線入りフィルムコーティング錠                                                                                        |          |        |
| 外 形   | <br>直径7.1mm、厚さ2.9mm、重量125mg |          |        |
| 識別コード | <br>Kowa 217                |          |        |

## 効能・効果

高脂血症(家族性を含む)

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。

## 用法・用量

通常、成人にはベマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 肝障害のある患者(Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者など)又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 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、1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は低用量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) 肝障害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。また、肝障害のある患者(Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者など)では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)
- (2) 軽度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。)
- (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) 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)

### 2. 重要な基本的注意

- (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治療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も十分考慮すること。
- (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。
- (4) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。
- (5) 腎機能障害を有する患者において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、1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。
- (6) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (7) 本剤投与中にLDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中はLDL-コレステロール値を定期的に検査すること。〔「臨床成績」の項参照〕

### 3. 相互作用

本剤は、主としてCYP2C8、CYP2C9、CYP3Aにより代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3の基質となる。

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等                            | 臨床症状・措置方法                              | 機序・危険因子                                                  |
|---------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| シクロスポリン<br>(サンディエオン)<br>(ネオオラル) | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕 | 左記薬剤のOATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aの阻害作用によると考えられる。 |
| リファンピシン<br>(リファジン)              | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕 | 左記薬剤のOATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。                     |

#### (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                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| HMG-CoA還元酵素阻害薬<br>プラバスタチンナトリウム<br>シンバスタチン<br>フルバスタチンナトリウム等                         | 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。 | 危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者               |
| クロビドグレル硫酸塩                                                                         | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕                                          | 左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。        |
| クラリスロマイシン<br>HIVプロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル等                                                |                                                                                                              | 左記薬剤のCYP3A、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。 |
| フルコナゾール                                                                            | 併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕                                                                       | 左記薬剤のCYP2C9及びCYP3Aの阻害によると考えられる。            |
| 陰イオン交換樹脂<br>コレステラミン<br>コレステミド                                                      | 本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるのを、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。                                                       | 同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。          |
| 強いCYP3A誘導剤<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)<br>含有食品等 | 本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。                                                                               | 左記薬剤の強いCYP3Aの誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。    |

#### 4. 副作用

承認時までに実施された臨床試験において、1,418例中206例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症20例(1.4%)、糖尿病20例(1.4%)、CK(CPK)上昇12例(0.8%)等であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

横紋筋融解症(頻度不明)：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) 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。

|     | 1%以上       | 0.3～1%未満                                          |
|-----|------------|---------------------------------------------------|
| 肝 臓 | 胆石症        | 肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇                       |
| その他 | 糖尿病(悪化を含む) | CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加 |

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

#### 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婦人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) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 8. 適用上の注意

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報告されている。)

#### 9. その他の注意

マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄0.3mg/kg/日以上、雌1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

#### 取扱い上の注意

本剤を分割後は、湿気を避けて室温で保管の上、4ヵ月以内に使用すること。

〈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

〈貯 法〉気密容器、室温保存

〈使用期限〉外箱等に表示

#### 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 包装

PTP：100錠、500錠 プラスチックボトル：500錠

#### 関連情報

| 承認番号          | 承認年月    | 薬価収載    | 販売開始    | 国際誕生    | 再審査期間   |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 22900AMX00581 | 2017年7月 | 2018年5月 | 2018年6月 | 2017年7月 | 2025年7月 |

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(2008年3月19日付、2006年厚生労働省告示第107号一部改正)に基づき、2019年5月末日まで1回14日分を限度として投薬すること。

●詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂に十分ご注意ください。

2018年10月改訂



製造販売元  
(資料請求先)

興 和 株 式 會 社  
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元

興和創薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14