

## 審査報告書

平成 23 年 2 月 3 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①リピディル錠 53.3 mg、同錠 80 mg（リピディル錠 53.3、同錠 80（申請時）から変更）  
②トライコア錠 53.3 mg、同錠 80 mg（トライコア錠 53.3、同錠 80（申請時）から変更）
- [一 般 名] フェノフィブラート
- [申 請 者] ①あすか製薬株式会社、②ソルベイ製薬株式会社（現：アボット製薬株式会社）
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 錠中にフェノフィブラートとして 53.3 mg 又は 80 mg を含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品（5）新剤形医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 23 年 2 月 3 日

- [販 売 名] ①リピディル錠 53.3 mg、同錠 80 mg（リピディル錠 53.3、同錠 80（申請時）から変更）  
②トライコア錠 53.3 mg、同錠 80 mg（トライコア錠 53.3、同錠 80（申請時）から変更）
- [一 般 名] フェノフィブラート
- [申 請 者] ①あすか製薬株式会社、②ソルベイ製薬株式会社（現：アボット製薬株式会社）
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

### [審査結果]

提出された資料から、リピディル錠 53.3 mg、同錠 80 mg、トライコア錠 53.3 mg 及び同錠 80 mg の高脂血症（家族性を含む）に対する有効性及び安全性は、以下の用法・用量において、既承認製剤である「リピディルカプセル 67、同 100」及び「トライコアカプセル 67 mg、同 100 mg」の用法・用量における有効性及び安全性と同様であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 高脂血症（家族性を含む）
- [用法・用量] 通常、成人にはフェノフィブラートとして 1 日 1 回 106.6 mg～160 mg 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 160 mg を超える用量は投与しないこと。

## 審査報告 (1)

平成 23 年 1 月 13 日

### I. 申請品目

- [ 販 売 名 ] ①リピディル錠 53.3、同錠 80 (リピディル錠 53.3 mg、同錠 80 mg に変更予定)  
②トライコア錠 53.3、同錠 80 (トライコア錠 53.3 mg、同錠 80 mg に変更予定)
- [ 一 般 名 ] フェノフィブラート
- [ 申 請 者 名 ] ①あすか製薬株式会社、②ソルベイ製薬株式会社 (現：アボット製薬株式会社)
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 22 年 2 月 26 日
- [ 剤 形 ・ 含 量 ] 1 錠中にフェノフィブラートとして 53.3 mg 又は 80 mg を含有する錠剤
- [ 申請時効能・効果 ] 高脂血症 (家族性を含む)
- [ 申請時用法・用量 ] 通常、成人にはフェノフィブラートとして 1 日 1 回 106.6 mg～160 mg 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 160 mg を超える用量は投与しないこと。
- [ 特 記 事 項 ] なし

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フェノフィブラート (以下、「本薬」) は、フランスのフルニエ社 (現：アボット社) により開発されたフィブラート系薬剤であり、本邦においては、グレラン製薬株式会社 (現：あすか製薬株式会社) により開発が行われ、1999 年 3 月に効能・効果を「高脂血症 (家族性を含む)」、用法・用量を「通常、成人にはフェノフィブラートとして 1 日 1 回 200 mg～300 mg を食後経口投与する」とする「リパンチルカプセル 100、同 150」が承認された。その後、本薬に [REDACTED] を添加した上で [REDACTED] μm 以下に微粉化し、3 分の 2 の用量で「リパンチルカプセル 100、同 150」と生物学的同等性 (以下、「BE」) を示すよう吸収性を改善したカプセル剤 (以下、「微粉化カプセル剤」) がグレラン製薬株式会社及び大正薬品工業株式会社により開発され、2004 年 10 月に用法・用量を「通常、成人にはフェノフィブラート (微粉化したもの) として 1 日 1 回 134 mg～201 mg を食後経口投与する」とする「リピディルカプセル 67、同 100」及び「トライコアカプセル 67 mg、同 100 mg」が承認された。なお、微粉化カプセル剤の市販に伴い、順次「リパンチルカプセル 100、同 150」からの切り替えが行われた。

海外では、フルニエ社により、微粉化カプセル剤と同じ本薬の微粉末を用い、より用量を低減した錠剤である SUPRA 錠 54 及び 160 mg が開発され、2010 年 10 月現在、米国や欧州を含む 42 カ国で承認されている。本邦においても、あすか製薬株式会社及びソルベイ製薬株式会社により、20 [REDACTED]

年から SUPRA 錠の開発が検討されたが、SUPRA 錠に微粉化カプセル 100 mg 製剤に対応する規格がなかったこと、及び [REDACTED] SUPRA 錠の [REDACTED] [REDACTED] と判断されたことから、微粉化カプセル 67 及び 100 mg 製剤に対応する [REDACTED] [REDACTED] の開発が行われ、今般、[REDACTED] 本薬を、固体分散体化し、溶出性を向上させることにより吸収性を改善させた「リピディル錠 53.3、同 80」及び「トライコア錠 53.3、同 80」（以下、「本剤」）が、既承認製剤との BE を検討した臨床試験の成績等を基に医薬品製造販売承認申請された。

## 2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

### <提出された資料の概略>

本剤は、1 錠中に本薬（分子式  $C_{20}H_{21}ClO_4$ 、分子量 360.83）として 53.3 mg 又は 80 mg を含有する素錠である。

#### (1) 原薬

本薬は、既承認製剤である「リパンチルカプセル 100、同 150」の原薬と同一であり、[REDACTED] [REDACTED] により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている「fenofibrate」（MF 登録番号：[REDACTED]、登録年月日 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日）を用いる。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、[REDACTED]（含水二酸化ケイ素、クロスポビドン）、[REDACTED]（ラウリル硫酸ナトリウム）、[REDACTED]（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース）、[REDACTED]（クロスカルメロースナトリウム）、[REDACTED]（軽質無水ケイ酸）を含有する錠剤である。

##### 2) 製剤設計

本剤は本薬の用量を減らしても既承認の微粉化カプセル剤と同等の吸収量を示すことを指向して設計された錠剤である。本剤は、本薬と [REDACTED] を [REDACTED] することで、微粉化と [REDACTED] の改善により吸収性を改善した微粉化カプセル剤や、[REDACTED] の使用に加え、[REDACTED] と [REDACTED] の添加による水分散性の向上により吸収性を改善した SUPRA 錠とは吸収改良手法が異なり、[REDACTED] させた [REDACTED] と [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 等の添加剤を [REDACTED] し、本薬と親水性の高い添加剤の複合体（固体分散体）を形成することにより、水分散性を向上させ、吸収性を改善させている。ポリソルベート 80 を [REDACTED] %含む水、pH1.2、pH4.0、及び pH6.8 の試験液において、本剤 53.3 mg 錠及び 80 mg 錠は、それぞれリピディルカプセル 67 及び 100 に比べ極めて高い溶出性を示した。

##### 3) 製造方法

本剤は下記の 9 工程により製造される。

第一工程（[REDACTED] 工程）：原薬、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED] を

にてし、を得る。

第二工程（包装・保管工程）：をポリエチレン袋に入れた後、ポリエチレン製ドラムに入れ保管する。

第三工程（工程）：をにてする。

第四工程（工程）：に、を加え、にてし、とする。

第五工程（工程）：をにてし、する。

第六工程（工程）：にを加え、にてする。

第七工程（打錠工程）：を、にて打錠する。

第八工程（包装・表示工程）

①Press Through Pack（以下、「PTP」）包装：PTP 包装機にて、ポリ塩化ビニルフィルムに錠剤を充てんし、アルミニウム箔を加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとし、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装し、紙箱に入れる。

②バラ包装：ポリエチレン製ビンに錠剤を充てんし、ポリエチレン製キャップを締める。ラベルを貼付し、紙箱に入れる。

第九工程（試験検査・保管工程）：試験し、保管する。

なお、第工程、第工程、第工程及び第工程が重要工程とされ、第工程、第工程及び第工程で工程管理項目及び管理値が設定されている。

#### 4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状（目視）、確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー（以下、「TLC」））、純度試験 [類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））]、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（溶出試験法（HPLC））、含量（HPLC）が設定されている。

#### 5) 製剤の安定性

安定性試験として、で製造された 2 ロット及びで製造された 1 ロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25°C/60%RH、PTP+アルミピロー、ヵ月）
- ②長期保存試験（25°C/60%RH、ボトル（密栓）、ヵ月）
- ③加速試験（40°C/75%RH、PTP+アルミピロー、6 ヶ月）
- ④加速試験（40°C/75%RH、ボトル（密栓）、6 ヶ月）
- ⑤苛酷試験－温度に対する安定性（60°C、ボトル（密栓）、ヵ月）
- ⑥苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/80%RH、ボトル（開放）、週）
- ⑦苛酷試験－湿度に対する安定性（25°C/80%RH、ボトル（密栓）、週）
- ⑧苛酷試験－光に対する安定性（無包装）
- ⑨苛酷試験－光に対する安定性（アルミ箔による遮光）

⑩苛酷試験—光に対する安定性（ボトル（密栓））

※⑧～⑩の条件：D<sub>65</sub>蛍光ランプ、総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

①～⑩の全測定時点で、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、類縁物質、含量均一性、溶出性及び含量が測定された。また、①及び②の開始時、■及び■ヵ月保存時、③及び④の開始時及び■ヵ月保存時、⑤の開始時及び■ヵ月保存時、⑥及び⑦の開始時及び■週保存時、⑧、⑨及び⑩の開始時及び 120 万 lx・h 照射時に残留溶媒（GC）が測定された。更に、①及び②の■ヵ月保存時に確認試験（呈色反応、TLC）が実施された。

①～④において、溶出率の低下が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。⑤において、53.3 及び 80 mg 錠ともに類縁物質 B（フェノフィブリン酸）及び E の増加及び溶出率の低下が認められ、その他の試験項目では変化は認められなかった。⑥では 53.3 及び 80 mg 錠ともに溶出率が低下し、80 mg 錠では規格の逸脱が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。⑦ではいずれの試験項目においても変化は認められなかった。⑧では 53.3 及び 80 mg 錠ともに■し、類縁物質 A 及び C が増加し、規格を逸脱した。また、溶出性の低下が認められた。⑨及び⑩ではいずれの試験項目においても変化は認められなかった。

以上より、53.3 及び 80 mg 錠は苛酷条件下において湿度及び光の影響を受けたが、加速条件下及び長期保存条件下において安定であった。

有効期間は、長期保存試験成績に基づき暫定的に■ヵ月とされた。なお、長期保存試験①及び②は■ヵ月まで継続される予定である。

## <審査の概要>

### (1) 溶出試験について

機構は、溶出試験の試験液として■%ポリソルベート溶液を用いた理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は水に対する溶解度が極めて低く、界面活性剤を含まない液にはほとんど溶出しない。■%ポリソルベート溶液を試験液として溶出性を検討したところ、80 mg 錠では■分においても溶出率が■%に達しなかった。■%ポリソルベート溶液では、53.3 及び 80 mg 錠ともに■分で約■%の溶出率を示したことから、当該試験液を用いることは妥当と考える。

機構は、本剤の長期保存試験において溶出率が低下した原因を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。溶出性が低下する主な要因は、■と推測される。本剤には■等の■の■添加剤を多く使用しており、錠剤が■ことで溶出が遅延すると考えられ、長期保存試験の結果から、■による溶出性の低下は保存初期に起こると考えている。本剤の品質維持には■の■が重要であり、製造時の工程管理として、■における■及び■における■を設定し、管理している。

## (2) 安定性試験について

機構は、本剤の安定性試験に[ ]で製造されたロットを用いたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の主要な製造工程である[ ]工程、[ ]工程及び[ ]工程では、いずれも[ ]（[ ]工程、[ ]及び[ ]）を[ ]させることで[ ]が[ ]して[ ]される方式で製造されるため、[ ]とは異なり、[ ]が品質に影響を及ぼすことはないと考え。また、安定性試験に用いた製剤は、いずれも同様の装置及び操作条件で製造しており、[ ]で製造したロットと[ ]で製造したロットで安定性試験の実測値は類似していたことから、[ ]で製造されたロットを安定性試験の製剤として用いることは妥当と判断した。

機構は、以上 (1) 及び (2) の申請者の回答を了承し、本剤の品質に特段の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

### (iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

#### (1) 製剤間での BE

本剤は、本薬の[ ]を微粉化カプセル剤より高めて溶出性を向上させることにより本薬の含量を低減させ、小型の錠剤に改良した製剤である。本承認申請にあたり、本剤 53.3 mg 錠とリピディルカプセル 67、及び本剤 80 mg 錠とリピディルカプセル 100 の BE を検討する臨床試験が実施された。

本薬は吸収過程において消化管及び血液中のエステラーゼにより、速やかに活性本体であるフェノフィブリン酸（以下、「FA」）に代謝されてヒト血漿中に存在するため、本剤の薬物動態の評価においては、FA が測定された。血漿中 FA 濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置 (LC/MS/MS) で測定された (定量下限: 0.01 µg/mL、定量上限 20 µg/mL)。

1) 本剤 53.3 mg 錠とリピディルカプセル 67 の BE 試験 (GRS-027/1-A 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20[ ]年[ ]月～[ ]月)

日本人健康成人男性 20 例を対象として、本剤 53.3 mg 錠（2 錠）とリピディルカプセル 67（2 カプセル）の BE を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 週間）。本剤 53.3 mg 錠及びリピディルカプセル 67 を朝食（脂肪 30%、400 kcal）摂取 30 分後に単回経口投与したときの FA の最高血漿中濃度（以下、「 $C_{max}$ 」）は  $8.993 \pm 1.017$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び  $9.186 \pm 1.930$   $\mu\text{g/mL}$ 、投与 0 時間後から濃度測定可能であった最終サンプリング時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-t}$ 」）は  $152.24 \pm 33.42$  及び  $155.21 \pm 38.18$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。

両製剤投与時の FA の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の対数変換値の平均値の差 [90%信頼区間] は、 $C_{max}$  で  $\log(0.99301)$  [ $\log(0.92523) \sim \log(1.06575)$ ]、 $AUC_{0-t}$  で  $\log(0.98614)$  [ $\log(0.93838) \sim \log(1.03633)$ ] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号）の生物学的に同等と判断される基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] の範囲内であった。

## 2) 本剤 80 mg 錠とリピディルカプセル 100 の BE 試験 (GRS-027/1-B 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人男性 19 例を対象として、本剤 80 mg 錠（2 錠）とリピディルカプセル 100（2 カプセル）の BE を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 週間）。本剤 80 mg 錠及びリピディルカプセル 100 を朝食（脂肪 30%、400 kcal）摂取 30 分後単回経口投与したときの FA の  $C_{max}$  は  $11.796 \pm 1.550$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び  $12.256 \pm 3.074$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-t}$  は  $207.12 \pm 42.11$  及び  $216.68 \pm 54.09$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であった。

両製剤投与時の FA の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の対数変換値の平均値の差 [90%信頼区間] は、 $C_{max}$  で  $\log(0.98303)$  [ $\log(0.89915) \sim \log(1.07474)$ ]、 $AUC_{0-t}$  で  $\log(0.96765)$  [ $\log(0.90465) \sim \log(1.03504)$ ] であり、生物学的に同等と判断される基準の範囲内であった。

## (2) 食事の影響に関する試験 (GRS-027/1-C 試験、添付資料 5.3.3.4-1、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人男性 6 例を対象として、本剤 80 mg 錠のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験（休薬期間：2 週間）が実施された。本剤 80 mg 錠 2 錠を空腹時（投与の 10 時間以上前から絶食）及び朝食（脂肪 20%、700 kcal）摂取 30 分後に単回経口投与したとき、空腹時及び食後の FA の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{max}$ 」）の中央値は 3.50 及び 4.00 時間であった。また、空腹時及び食後の FA の  $C_{max}$  は  $5.800 \pm 1.277$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び  $10.627 \pm 0.603$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-t}$  は  $180.66 \pm 44.04$  及び  $227.90 \pm 51.40$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であり、空腹時投与の FA の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、食後投与の約 55% 及び約 79% であった。

### <審査の概要>

#### (1) 血漿中 FA 濃度の比較に基づきリパンチルカプセルの臨床試験成績を外挿することの妥当性について

機構は、リピディルカプセルと本剤投与時の血漿中 FA 濃度の比較に基づき、リパンチルカプセル承認時に提出された臨床試験成績を外挿することの妥当性について尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。健康成人男性にリパンチルカプセル 100、150、200、300、400 及び 600 mg を朝食後 30 分に単回経口投与したときの血漿中 FA の  $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  はいずれの用量でもほぼ同様であり、 $C_{max}$  及び投与 0 時間後から無限大時間までの AUC ( $AUC_{0-\infty}$ ) は線形性を示した。また、リパンチルカプセルを使用し、総コレステロール (以下、「TC」) 250 mg/dL 以上又はトリグリセライド (以下、「TG」) 150 mg/dL 以上の高脂血症患者 (II a、II b 及び IV 型) を対象として実施した国内用量設定試験では、TC、低比重リポ蛋白コレステロール (以下、「LDL-C」)、TG、高比重リポ蛋白コレステロール (以下、「HDL-C」) の脂質パラメータについて、本薬の用量 (100、200 及び 300 mg) と血清脂質改善効果に用量相関性が認められたことから、FA の  $C_{max}$  及び AUC と脂質パラメータの変化についても相関性があると考えられた。

さらに、リパンチルカプセル 100 及び 150 とリピディルカプセル 67 及び 100 投与時の FA の  $C_{max}$  及び投与 0 時間後から投与 96 時間後までの AUC ( $AUC_{0-96h}$ ) を両製剤間で比較した結果、リピディルカプセルではリパンチルカプセルの 3 分の 2 の用量で生物学的に同等であることが確認されている (リピディルカプセル/トライコアカプセルの製造承認申請書添付資料概要 (以下、「既承認時資料」))。

また、両製剤の薬物動態は日本人と外国人で類似しており (既承認時資料)、両製剤の血清脂質改善効果については、海外で実施された TC 250 mg/dL 以上かつ TG 150 mg/dL 以上 400 mg/dL 未満の高脂血症患者 (II a 及び II b 型) を対象とした二重盲検比較試験 (既承認時資料) において、リピディルカプセル (200 mg/日) とリパンチルカプセル (300 mg/日) の TC、LDL-C 及び TG の低下率並びに HDL-C の上昇率は類似していたことから、日本人においても微粉化カプセル剤 (リピディルカプセル、トライコアカプセル) はリパンチルカプセルとほぼ同等な血清脂質改善効果を示すと考えられた。

GRS-027/1-A 試験及び GRS-027/1-B 試験においてリピディルカプセルと本剤投与時の FA の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  を比較した結果、本剤はリピディルカプセルと生物学的に同等であることが確認されたことを踏まえると、リパンチルカプセル承認時に提出した臨床試験成績を外挿することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬は吸収過程においてエステラーゼにより、速やかに活性本体である FA に代謝されることから、未変化体ではなく FA で BE を検討したことは妥当である。本剤は日本人を対象に有効性及び安全性が検証されていないリピディルカプセルとの BE が検討されているが、リピディルカプセルと有効性及び安全性が検証されたリパンチルカプセルの BE は示されていること、リパンチルカプセルは微粉化カプセル剤の承認に伴い切り替えが行われ、臨床現場では既に使用されていないことから、リピディルカプセルとの間で BE を検討することはやむを得ないと判断した。以上を踏まえ、本剤とリピディルカプセルとの BE が示されたことから、リパンチルカプセル承認時に実施した臨床試験の成績を外挿することは可能と判断した。

## (ii) 臨床薬理の概要

### <提出された資料の概略>

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

### <審査の概要>

#### (1) 微粉化カプセル剤の承認後の相互作用報告について

機構は、微粉化カプセル剤の承認時から現時点までに、本剤との併用により相互作用が懸念される薬剤が新たに見出されていないか、国内外の研究報告及び副作用報告に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。微粉化カプセル剤の承認後、薬事法に基づき研究報告を行った相互作用に関する報告は、本薬と血糖降下剤 Rosiglitazone との併用により HDL-C が低下する旨の報告 (Normen L et al. *Diabetes Care* 9:2241-2, 2004) のみであった。Rosiglitazone は国内では未発売であること、関連する情報も集積されていないことから、添付文書の「相互作用」の項に新たに記載する必要はないと考える。

一方、微粉化カプセル剤の承認後、国内では薬物相互作用が報告された症例はなかったが、海外では 45 例で報告された。これらの薬剤のうち、ワルファリン、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びスルホニル尿素系血糖降下薬については、既承認製剤の添付文書の「相互作用」の項で併用際に注意喚起を行っている。他の薬剤については、国内未発売であること、報告症例数が少ないこと、本薬の他に多数の薬剤が併用されていること等から、本薬との相互作用は明確ではない。以上より、本剤の併用により相互作用が懸念される薬剤は新たに見出されていない。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、微粉化カプセル剤の添付文書の相互作用に関する注意喚起に加え、本剤の添付文書上で新たな注意喚起を行わないことは妥当と判断した。

### (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 3 試験が提出され、参考資料として、リピディルカプセルの第 I 相試験 4 試験が提出された (BE については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照)。

#### (1) 本剤 53.3 mg 錠とリピディルカプセル 67 の BE 試験 (GRS-027/1-A 試験、添付資料 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月～ 月)

本剤 53.3 mg 錠 (以下、「試験製剤」) とリピディルカプセル 67 (以下、「標準製剤」) 投与時の薬物動態及び安全性を比較検討する目的で、日本人健康成人男性 20 例を対象に、試験製剤 (2 錠) 又は標準製剤 (2 カプセル) を朝食後単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 2 週間)。

有害事象の発現割合は、試験製剤投与時 15.0% (3/20 例)、標準製剤投与時 10.0% (2/20 例) であり、試験製剤投与時に C-反応性蛋白 (以下、「CRP」) 増加が 2 例、硬便、血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、「CK」) 増加、血中尿酸増加、尿中血陽性、好中球数増加及び尿中蛋白陽性が各 1 例認められ、標準製剤投与時に硬便、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加及び血中 CK 増加が各 1 例認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサインについては、収縮期血圧の基準値下限からの逸脱が、試験製剤投与時 2 例、標準製剤投与時 1 例で認められたが、いずれも生理的変動と判断された。

#### (2) 本剤 80 mg 錠とリピディルカプセル 100 の BE 試験 (GRS-027/1-B 試験、添付資料 5.3.1.2-2、実施期間 20 年 月～ 月)

本剤 80 mg 錠（以下、「試験製剤」）とリピディルカプセル 100（以下、「標準製剤」）投与時の薬物動態及び安全性を比較検討する目的で、日本人健康成人男性 20 例を対象に、試験製剤（2 錠）又は標準製剤（2 カプセル）を朝食後単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 週間）。なお、標準製剤投与先行群の 1 例で自己都合により試験製剤投与前に治験が中止された。

有害事象の発現割合は、試験製剤投与時 15.8%（3/19 例）、標準製剤投与時 10.0%（2/20 例）であり、試験製剤投与時に歯周炎、CRP 増加、下痢、腹痛、浮動性めまい及び悪心が各 1 例、標準製剤投与時に下痢及び血中 CK 増加が各 1 例認められた。試験製剤投与時の CRP 増加、下痢及び腹痛、標準製剤投与時の下痢が副作用とされたが、いずれも軽度で、無処置にて消失した。重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサインについては、一部の項目で治験薬投与後に基準値からの逸脱が散見されたが、いずれも生理的変動と判断された。

### （3）食事の影響試験（GRS-027/1-C 試験、添付資料 5.3.3.4-1、実施期間 20 年 月～ 月）

本剤 80 mg 錠を食後又は空腹時に経口投与し、本剤の BA に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 80 mg 錠 2 錠を 10 時間以上の絶食後又は朝食 30 分後に単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2 週間）。

有害事象の発現割合は、空腹時投与、食後投与ともに 50.0%（3/6 例）であり、空腹時投与で、四肢痛、頭痛、蕁麻疹及び下痢が各 1 例認められ、食後投与で、蕁麻疹、倦怠感、異常感、頭痛及び四肢痛が各 1 例認められた。いずれも軽度で、無処置にて消失した。重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサインについては、一部の項目で治験薬投与後に基準値からの逸脱が散見されたが、いずれも生理的変動と判断された。

## <審査の概要>

### （1）本剤の臨床的位置付け

申請者は、本剤の開発理由について、以下のように説明した。本剤の服薬期間は概して長期にわたり、適応患者における高齢者の割合も高い。カプセル剤は食道壁に付着しやすく、高齢者では食道に長く留まる場合もあり、嚥下には十分な量の水が必要とされること、及び継続して服用する際には、カプセル剤よりも錠剤の方が服用しやすいというアンケート調査（天正ら、*日病薬誌* 44:767-9, 2008）もあることから、現行の微粉化カプセル剤から服用が容易な錠剤への変更が有意義と考え、錠剤化を行った。

機構は、服用が容易な剤形への変更であれば患者にとって有用であると考えているが、本剤が承認された際には、既存の微粉化カプセル剤から本剤への切替えが行われることが想定されるため、切替え時の誤処方防止等について適切な対策を取ることが重要であると考えている。（「（4）切替え時における誤処方防止の対策について」参照）。

### （2）有効性及び用法・用量の妥当性について

機構は、本剤の有効性及び用法・用量の妥当性について、以下のように考える。本剤を患者に投与した臨床試験の成績は提出されていないが、リピディルカプセルと本剤の BE が示されたことから（「4.（i）<審査の概要>（1）血漿中 FA 濃度の比較に基づきリピパンチルカプセルの臨

床試験成績を外挿することの妥当性について」参照)、微粉化カプセル剤 67 及び 100 mg を、それぞれ本剤 53.3 及び 80 mg に切り替えても同様の脂質改善効果が期待できると判断した。用法・用量については、リピディルカプセル 134 mg (67 mg カプセルを 2 カプセル) と本剤 106.6 mg (53.3 mg 錠を 2 錠) の BE (GRS-027/1-A 試験)、及びリピディルカプセル 200 mg (100 mg カプセルを 2 カプセル) と本剤 160 mg (80 mg 錠を 2 錠) の BE (GRS-027/1-B 試験) が示されていること、食事の影響が本剤を用いて検討されていることから、本剤の用法・用量を、「通常、成人にはフェノフィブラートとして 1 日 1 回 106.6 mg~160 mg を食後経口投与する。なお、症状により適宜減量する。1 日 160 mg を超える用量は投与しないこと」とすることは、妥当と考える。

### (3) 安全性について

機構は、本剤の薬物動態学的特性を踏まえ、本剤に特徴的な有害事象が発現することが想定されないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、本薬の溶出性を改善した製剤であり、溶出の向上により吸収が高まることで本薬の用量が低減されている。一方、活性代謝物である FA の薬物動態パラメータに基づき、リピディルカプセルとの BE が示されており、本剤の血漿中 FA の BA は、対応する用量の本薬の既承認製剤と同等と考えられる。したがって、既承認製剤と本剤の安全性が異なり、本剤で特徴的な有害事象がみられる可能性は極めて低いと考えられる。また、本剤の臨床試験でみられた有害事象（腹痛、下痢、異常感、CRP 増加、四肢痛、頭痛及び蕁麻疹）は、既承認製剤の使用成績調査において報告されている副作用であった。なお、海外においても、SUPRA 錠を含む本薬製剤の上市や発売中止に伴い特異的な発現傾向を示す副作用は認められなかった。以上より、本剤において特徴的な有害事象が発現する可能性は極めて低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

### (4) 切替え時における誤処方防止の対策について

機構は、本剤と微粉化カプセル剤が臨床現場に併存することで起こりうる誤処方、誤投与を防ぐ方策を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の発売後、微粉化カプセル剤と本剤との切替えを速やかにを行い、微粉化カプセル剤は、「薬価基準収載品目削除願」を提出して発売を中止する予定である。また、切替え期間に両製剤が臨床現場に存在することについて、誤処方、誤投与を未然に防ぐために、以下の方策を実施する。①販売名をリピディルカプセル 67 → リピディル錠 53.3 mg、トライコアカプセル 67 mg → トライコア錠 53.3 mg、リピディルカプセル 100 → リピディル錠 80 mg、トライコアカプセル 100 mg → トライコア錠 80 mg に変更する。②剤形の違いに加えて、PTP シートのデザイン及び色を変更して外見上の区別を行う。③可能な限り早急な切替え（1 年間）を行う。④本剤の承認取得後速やかに医師、薬剤師及び卸業者に対して情報活動を実施して、本剤の発売案内及び微粉化カプセル剤から本剤への速やかな切替えを要請する。情報活動においては、製剤変更の案内、患者への情報提供資材の配布等を予定している。

機構は、微粉化カプセル剤 67 及び 100 mg が本剤 53.3 及び 80 mg に相当することから、用量の表記のみを見て、過量投与に至るリスク等を管理するため、医療現場及び患者への十分な情報提供を行うとともに、微粉化カプセル剤から本剤への速やかな切替えを行うことが重要と考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-1、5.3.1.2-2、5.3.3.4-1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、治験依頼者は、5.3.1.2-1 試験において、因果関係が否定できない未知で重篤な有害事象を海外から入手していたにもかかわらず、治験責任医師及び実施医療機関の長へ通知を行っていなかったが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤は、既承認の各用量の微粉化カプセル剤とそれぞれ BE が示されており、既承認の微粉化カプセル剤と同様の高脂血症（家族性を含む）に対する有効性及び安全性が得られると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 2 月 3 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] ①リピディル錠 53.3 mg、同錠 80 mg (リピディル錠 53.3、同錠 80 (申請時) から変更)  
②トライコア錠 53.3 mg、同錠 80 mg (トライコア錠 53.3、同錠 80 (申請時) から変更)
- [一 般 名] フェノフィブラート
- [申 請 者] ①あすか製薬株式会社、②ソルベイ製薬株式会社 (現: アボット製薬株式会社)
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により指名した。

#### 1. 本剤と既承認の微粉化カプセル剤の同等性について

本剤 53.3 mg 錠と微粉化カプセル剤 67 mg、及び本剤 80 mg 錠と微粉化カプセル剤 100 mg の BE が示されたことから、微粉化カプセル剤 67 及び 100 mg を、それぞれ本剤 53.3 及び 80 mg に切り替えても同様の脂質改善効果が期待できるとする機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 2. 本剤の溶出性について

専門委員より、本原薬は水に対する溶解度が極めて低く、吸収性を確保するために特別な製剤加工 (固体分散体化) を行っているため、使用する高分子原料や製造工程の変更が溶出性に及ぼす影響を検討するとともに、適切な溶出規格を設定し、品質の維持管理に注意する必要があるとの意見が出されたことから、機構は、本剤の製造に用いる [ ] の製造業者、製造方法等の変更が溶出性に及ぼす影響、及び当該変更を行う場合のバリデーションについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。固体分散体の [ ] である [ ] の [ ]、[ ]、[ ] 及び [ ] は本剤の溶出性に影響を及ぼすと考えられ、これらについては GMP の管理下で管理するとともに、承認申請書において [ ] の [ ] を第 [ ] 工程における工程管理として規定する。[ ] の製造業者や製造方法の大きな変更等を行う場合には、[ ] の主要な特性の変動を確認し、[ ] 工程及び [ ] 工程から [ ] 工程までの全ての工程について変更時のバリデーションを実施する。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の製造工程における各製造パラメータが溶出性に及ぼす影響の検討、及びロット分析値に基づく溶出規格の設定が適切になされていると考えられることから、本剤の溶出性の管理に特段の問題はないと判断した。

### Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	7	症状により	年齢、症状により
13	11	治験責任医師	直ちに治験責任医師

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 高脂血症（家族性を含む）

[用法・用量] 通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回 106.6 mg～160 mg 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 160 mg を超える用量は投与しないこと。