

リボ蛋白代謝改善剤

処方箋医薬品^{注)}**リポクリン[®]錠200****Lipoclin[®]**

クリノフィブラート錠

承認番号	15600AMZ00581
薬価取載	1981年9月
販売開始	1981年9月
再審査結果	1989年3月

貯法：室温保存

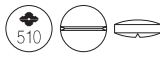
使用期限：外箱等に記載

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

組成・性状

販売名	リポクリン錠200
有効成分	1錠中クリノフィブラート200mgを含有する。
添加物	カルメロースカルシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色～帯黄白色素錠(割線入り)
外形	
大きさ	直径約9mm
識別コード	◆510

効能・効果**高脂質血症****用法・用量**

通常、成人1日クリノフィブラートとして600mg(3錠)を3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

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)腎障害又はその既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)肝障害又はその既往歴のある患者

****(3)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

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、高脂質血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

(2)あらかじめ高脂質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場合には投与を中止すること。

(4)フィブラート系薬剤で、**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 横紋筋融解症」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たうえで投与の可否を決定し、血清クレアチニン値に応じ減量又は投与間隔の延長等を行うこと。

****(5)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。

3. 相互作用**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	抗凝血作用を増強する可能性がある。観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤は血小板凝集能の抑制がみられている。
** 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	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

4. 副作用

承認までの臨床試験における調査症例1411例及び承認後の使用成績調査症例10264例計11675例中、副作用又は臨床検査値の変動が認められたのは347例(3.0%)であった。主な副作用は発疹64件(0.55%)、悪心・嘔吐51件(0.44%)、腹痛50件(0.43%)、下痢45件(0.39%)等であった。また、臨床検査値の変動としてAST(GOT)上昇25件(0.21%)、ALT(GPT)上昇24件(0.21%)、CK(CPK)上昇12件(0.10%)等が認められた。〔再審査資料〕

(1)重大な副作用**横紋筋融解症**

フィブラート系薬剤で、腎機能障害を有する患者において、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、これに伴って急激に腎機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた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、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～1%	0.1%未満
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	AI-Pの上昇等
筋肉	CK(CPK)の上昇	
中枢神経		頭痛・頭重感、めまい
皮膚	発疹※、痒疹※	発赤※、紅斑性発疹※、蕁麻疹※、湿疹※、脱毛※等、発汗、頭部批糠の増加
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、消化不良、腹痛、腹部膨満感、下痢	心窩部痛、便秘、口内炎、口角炎等
その他		ほてり、顔面浮腫、脱力・倦怠感

※：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、副作用が発現

しやすいので慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験で胎児並びに母乳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、小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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。)

9. その他の注意

ラットに長期間臨床用量の10倍量(100mg/kg)を投与したところ、対照群に比して良性の乳腺腫瘍の発生頻度の高いことが報告されている。

■薬物動態

1. 血中濃度

健常成人に1回200mgを経口投与した場合、平均血清中濃度は4～6時間後に最高値(10μg/mL)に達し、以後約10時間の生物学的半減期で低下した。また、1日600mgを連続経口投与した場合、投与5日目で平均血清中濃度は平衡(20μg/mL)に達した。

2. 代謝

健常成人3例に、1回100mgを経口投与した場合、1例の尿中から投与量の0.1%以下にあたる微量の代謝体(モノエーテル体及び水酸化体)が検出されたが、他の2例からは未変化体しか認められなかった。

3. 排泄

主として糞中に排泄され、投与量の1%以下が尿中に排泄される。

■臨床成績

臨床効果

二重盲検試験を含む309例を対象とした臨床試験で、175例(56.6%)に高脂質血症の改善効果が認められている。血清総コレステロール(投与前値220mg/dL以上297例)は、投与4週以降平均10～13%前後の安定した低下率を維持し、血清トリグリセライド(投与前値120mg/dL以上221例)は投与4週以降平均25～35%低下することが認められている。¹⁻⁹⁾

■薬効薬理

1. リポ蛋白代謝に対する作用

高脂質血症患者を対象とした試験で、血清中のLPL(リポ蛋白リパーゼ)、LCAT(Lecithin cholesterol acyltransferase)活性等を亢進し、リポ蛋白VLDL、LDL分画のコレステロール、トリグリセライドを低下させ、一方HDL-コレステロールを増加させる。¹⁰⁻¹³⁾

2. 血管壁及びLDL-レセプターに対する作用

(1)動脈硬化ラットを用いた実験で、血管壁細胞内でのコレステロール代謝の改善作用を示す。¹⁴⁾

(2)高脂質血症患者及び成人健常者を対象とした試験で、LDL-レセプター活性の増加作用が認められている。¹⁵⁾

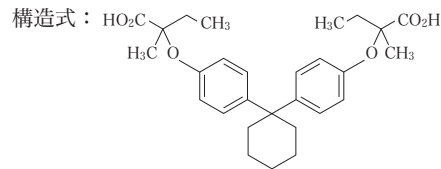
3. 脂質合成に対する作用

ラット肝切片を用いた実験で、肝におけるトリグリセライドの合成に対しては、アセチルCoAから脂肪酸合成を抑制し、コレステロールの合成に対しては、アセチルCoAからメバロン酸にいたる合成過程を抑制する。また、ラット、マウス及びウサギの実験で、肝重量に影響を与えない用量で血清脂質を低下させることが認められている。¹⁶⁻¹⁹⁾

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：クリノフィブラート(Clinofibrate)

化学名：2,2'-(4,4'-Cyclohexyldenediphenoxy)-
2,2'-dimethylbutanoic acid



分子式：C₂₈H₃₆O₆(468.58)

性状：白色～帯黄白色の粉末で、におい及び味はない。メタノール、エタノール(99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点：約146℃(分解)

*■包装

リポクリン錠200：[PTP]100錠(10錠×10)

■主要文献

- 1) 荻野耕一ほか：臨床評価，6：483，1978.
- 2) 福本泰明ほか：老年医学，15：1084，1977.
- 3) 奥野巍一：老年医学，16：1169，1978.
- 4) 中田 勲ほか：基礎と臨床，15：1479，1981.
- 5) 村上暎二ほか：診療と新薬，18：783，1981.
- 6) 羽場利博ほか：新薬と臨床，26：1299，1977.
- 7) 関本 博ほか：日本臨床，33：3223，1975.
- 8) 永島敬土ほか：皮膚科の臨床，18：739，1976.
- 9) 福士 堯：診療と新薬，18：255，1981.
- 10) 岩崎良文ほか：内科宝函，28：33，1981.
- 11) 武内 望ほか：臨床と研究，58：597，1981.
- 12) 石川俊次ほか：Prog. Med.，3：101，1983.
- 13) 湯川 進ほか：動脈硬化，11：957，1983.
- 14) 白井厚治ほか：動脈硬化，11：611，1983.
- 15) 林 洋ほか：動脈硬化，12：303，1984.
- 16) Toki, K. et al.：Atherosclerosis，18：101，1973.
- 17) Suzuki, K. et al.：Jap. J. Pharmacology，24：407，1974.
- 18) Suzuki, K.：Biochemical Pharmacology，25：325，1976.
- 19) Suzuki, K.：Biochemical Pharmacology，24：1203，1975.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8