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
ペマフィブラート錠
処方箋医薬品注）

パルモディア®錠 0.1mg

PARMODIA® TABLETS 0.1mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	割線入りフィルムコーティング錠
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	1 錠中ペマフィブラート 0.10mg
一般名	和　名：ペマフィブラート（JAN） 洋　名：Pemafibrate（JAN）
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：2017 年 7 月 3 日 薬価基準収載年月日：2018 年 5 月 22 日 販売開始年月日：2018 年 6 月 1 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式會社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	興和株式会社　くすり相談センター 電話　0120-508-514 　　03-3279-7587 受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本 IF は 2023 年 11 月改訂の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（http://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 ……2
　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 ……3
Ⅱ．名称に関する項目 ……4
　１．販売名 ……4
　２．一般名 ……4
　３．構造式又は示性式 ……4
　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 ……7
　３．添付溶解液の組成及び容量 ……7
　４．力価 ……7
　５．混入する可能性のある夾雑物 ……7
　６．製剤の各種条件下における安定性 ….8
　７．調製法及び溶解後の安定性 ……8
　８．他剤との配合変化
　　（物理化学的変化） ……8
　９．溶出性 ……8
　10．容器・包装 ……9
　11．別途提供される資材類 ……9
　12．その他 ……9
Ⅴ．治療に関する項目 …… 10
　１．効能又は効果 …… 10
　２．効能又は効果に関連する注意 …… 10
　３．用法及び用量 …… 10
　４．用法及び用量に関連する注意 …… 10
　５．臨床成績 …… 11
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 53
　１．薬理学的に関連ある化合物又は
　　化合物群 …… 53
　２．薬理作用 …… 53
Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 63
　１．血中濃度の推移 …… 63
　２．薬物速度論的パラメータ …… 74
　３．母集団（ポピュレーション）解析 .. 75
　４．吸収 …… 75
　５．分布 …… 76
　６．代謝 …… 78
　７．排泄 …… 81
　８．トランスポーターに関する情報 ….. 81
　９．透析等による除去率 …… 82
　10．特定の背景を有する患者 …… 82
　11．その他 …… 84
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する
　　項目 …… 85
　１．警告内容とその理由 …… 85
　２．禁忌内容とその理由 …… 85
　３．効能又は効果に関連する注意と
　　その理由 …… 85
　４．用法及び用量に関連する注意と
　　その理由 …… 85
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 85
　６．特定の背景を有する患者に関する
　　注意 …… 86
　７．相互作用 …… 88
　８．副作用 …… 90
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 95
　10．過量投与 …… 95
　11．適用上の注意 …… 95
　12．その他の注意 …… 95
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 96
　１．薬理試験 …… 96
　２．毒性試験 …… 97
Ⅹ．管理的事項に関する項目 ……102
　１．規制区分 ……102
　２．有効期間 ……102
　３．包装状態での貯法 ……102

４．取扱い上の注意 ……102
５．患者向け資材 ……102
６．同一成分・同効薬 ……102
７．国際誕生年月日 ……102
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 ……102
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 ·102
10．再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 ……102
11．再審査期間 ……102
12．投薬期間制限に関する情報 ……102
13．各種コード ……103
14．保険給付上の注意 ……103
XI．文献……104
１．引用文献 ……104
２．その他の参考文献 ……105
XII．参考資料……106
１．主な外国での発売状況 ……106
２．海外における臨床支援情報 ……106
XIII．備考 ……107
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 ……107
２．その他の関連資料 ……107

略語表

略語	略語内容
ABCA1	*ATP-binding cassette (ABC) transporter A1*
ABCG1	*ATP-binding cassette (ABC) transporter G1*
Aco	アシル CoA オキシダーゼ
ANGPTL3 *Angptl3*	Angiopoietin-Like Protein 3
ApoA-I	アポリポ蛋白 A-I
ApoA-II	アポリポ蛋白 A-II
ApoB-48	アポリポ蛋白 B-48
ApoC-II	アポリポ蛋白 C-II
ApoC-III *Apoc3*	アポリポ蛋白 C-III
ApoE	アポリポ蛋白 E
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
$AUC_{0\text{-}inf}$	時点 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	時点 0 から投与間隔τ時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性蛋白
BMI	ボディー・マス指数
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2	ヒト結腸癌由来の細胞株
Ccr	クレアチニンクリアランス
CK	クレアチンキナーゼ
CL/F	見かけのクリアランス
CLss/F	定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	最高濃度
CM-C	カイロミクロン-コレステロール
CPT1A *Cpt1a*	カルニチンパルミトイル基転移酵素 1A
CYP	チトクロム P450
EC_{50}	50%作用濃度
ED_{50}	50%作用用量
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大の解析対象集団
FFA	遊離脂肪酸
FGF21 *FGF21*	線維芽細胞成長因子 21
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HDL	高比重リポ蛋白
HDL_3-C	高比重リポ蛋白 3-コレステロール
HDL-C	高比重リポ蛋白-コレステロール
HEK-293	ヒト胎児腎細胞由来の細胞株
hERG	Human ether-a-go-go related gene
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A
HOMA-R	インスリン抵抗性を示す指標
HOMA-β	インスリン分泌機能を示す指標
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
hsCRP	高感度 C 反応性蛋白
IC_{50}	50%阻害濃度
Kel	消失速度定数
Ki	阻害定数

略語	略語内容
Km	ミカエリス-メンテン定数
LDL-C	低比重リポ蛋白-コレステロール
LOCF	Last observation carried forward
LPL	リポ蛋白リパーゼ
MATE	多剤・毒性化合物排出
MRP	多剤耐性蛋白
NGSP 値	National Glycohemoglobin Standardization Program（国際標準値）
non HDL-C	non HDL-コレステロール
NTCP	胆汁酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
OCTN	カルニチントランスポーター
PEPT	ペプチドトランスポーター
PEX1	*Peroxisomal biogenesis factor 1*
PEX3	*Peroxisomal biogenesis factor 3*
PEX11A	*Peroxisomal biogenesis factor 11alpha*
P-gp	P 糖タンパク質
PPARα	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α
PPARγ	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ
PPARδ	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 δ
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PT-INR	プロトロンビン時間の国際標準比
QTc	補正 QT 間隔
QTcI	個別の被験者データに基づく補正 QT 間隔
RAF	Relative activity factor
RLP-C	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
$Robs_{AUC}$	実際に薬物を反復投与した結果として得られた AUC の累積係数
S9	組織ホモジネートを 9000×g で遠心分離した上清分画
SU 剤	スルホニル尿素剤
$t_{1/2}$	消失半減期
T_4	サイロキシン
TC	総コレステロール
TG	トリグリセライド
TGSR	TG の分泌速度（TG-secretion rate）
t_{max}	最高濃度到達時間
UGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
Vd	消失速度に基づく分布容積
Vd/F	見かけの分布容積
Vdss/F	定常状態における見かけの分布容積
VLDL-C	超低比重リポ蛋白-コレステロール
Vss	定常状態における分布容積

※斜体表記は、遺伝子表記であることを示す。

（大文字、小文字により動物種を示す。）

例）カルニチンパルミトイル基転移酵素 1A 遺伝子

CPT1A：ヒト、*Cpt1a*：ラット

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

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[参 1)]。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[参 2)]や 2 型糖尿病患者[参 3) 参 4) 参 5)]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（PPARα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[注)]。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[注)]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[参 6)]。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 PPARα 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、パルモディア錠 0.1mg（一般名：ペマフィブラート）は、核内受容体の PPARα に結合後、リガンド特異的な PPARα 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 PPARα モジュレーター（Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor-α modulator: SPPARMα）[1) 2) 3)]として国内で開発が進められた。

非臨床試験では、選択的な PPARα 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、*Aco*、*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。なお、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」[参 7)]では 2007 年より「高脂血症」が「脂質異常症」に変更されたが、既存薬の効能又は効果を踏まえ、本剤の効能又は効果を「高脂血症（家族性を含む）」とした。

注）本剤開発当時のガイドライン（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版）による。

２．製品の治療学的特性

（1）本剤は、PPARα の標的遺伝子の発現を選択的に調節することにより作用を示す高脂血症治療剤*である。（58 頁参照）

*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。
（「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照）

1）選択的 PPARα モジュレーター（Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor-α modulator: SPPARMα）[1) 2) 3)] として脂質代謝に関わる遺伝子の発現を調節した。（*in vitro*、ラット）（55、58 頁参照）

2）PPARα に対する高い選択性を示した。（*in vitro*）（53 頁参照）

（2）優れたトリグリセライド（TG）低下作用を有し、HDL-コレステロール（HDL-C）増加作用を示した。

1）本剤（0.2mg/日及び 0.4mg/日、1 日 2 回）の空腹時血清 TG 低下率について、フェノフィブラート錠 106.6mg（1 日 1 回）に対する非劣性及び優越性並びに微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg（1 日 1 回）に対する非劣性が認められ、HDL-C の増加が示された。

第II/III相フェノフィブラートとの比較検証試験（22 頁参照）
第III相フェノフィブラートとの比較検証試験（31 頁参照）

2）長期投与試験において 52 週時まで空腹時血清 TG 低下作用が持続し、HDL-C 増加作用が認められた。（35 頁参照）

3）2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者において、空腹時血清 TG 低下作用及び HDL-C 増加作用が認められた。（41 頁参照）

4）空腹時並びに食後の TG、RLP-コレステロール（RLP-C）の低下が認められた。（41 頁参照）

（3）重大な副作用として、横紋筋融解症があらわれることがある。（90 頁参照）

３．製品の製剤学的特性

PTP シートには製品名及び含量を 1 錠ごとの定位置に表示している。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・横紋筋融解症	・LDL-C 値の上昇	・肝機能障害患者 ・腎機能障害患者 ・75 歳以上の高齢者 ・長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期投与時の有効性 ・心血管イベント抑制効果		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（長期使用）【即放錠】（47 頁） ・製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【即放錠】（47 頁）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・特定使用成績調査（長期使用）【即放錠】（47 頁） ・製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）【即放錠・徐放錠】（47 頁） ・製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【即放錠】（47 頁）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

※「即放錠」：パルモディア錠 0.1mg（本剤）、「徐放錠」：パルモディア XR 錠 0.2mg・0.4mg

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。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名
パルモディア®錠 0.1mg

（2）洋名
PARMODIA®TABLETS 0.1mg

（3）名称の由来
「選択的 PPARα モジュレーター（Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor-α modulator：SPPARMα）」として作用を発現することより PARMODIA と命名

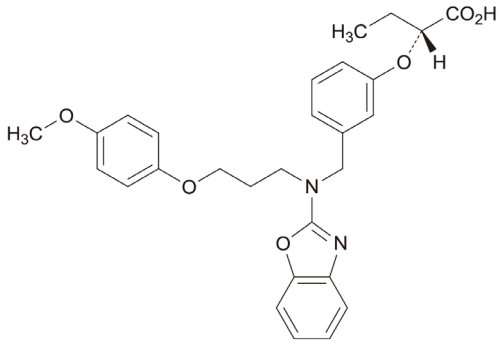
２．一般名

（1）和名（命名法）
ペマフィブラート（JAN）

（2）洋名（命名法）
Pemafibrate（JAN、INN）

（3）ステム
クロフィブラート誘導体（clofibrate derivatives）：-fibrate

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量
分子式：$C_{28}H_{30}N_2O_6$
分子量：490.55

５．化学名（命名法）又は本質
(2*R*)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino}methyl)phenoxy]butanoic acid（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号
治験成分記号：K-877

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色の粉末である。

（2）溶解性

・ジメチルスルホキシド、*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
（性状の項における日局に基づく溶解性）

・各種溶媒に対する溶解度（20±1℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）
N,*N*-ジメチルホルムアミド	683
ジメチルスルホキシド	626
酢酸エチル	60.0
メタノール	48.5
エタノール（99.5）	31.5
アセトニトリル	20.4
水	0.00646
ヘプタン	0.00124

・各種 pH 溶液に対する溶解度（20±1℃）

pH[a)]	溶解度（mg/mL）
pH2	0.00168
pH4	0.00164
pH6	0.0285
pH8	2.19
pH10	11.3
pH12	21.1

a）Britton-Robinson 緩衝液

（3）吸湿性

吸湿性は認められない。

シャーレ（開放）に入れたものを、25℃/83%RH で 3 ヵ月保存した結果、試験開始時と比べ、水分含量に変化がなかった。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：95～101℃

（5）酸塩基解離定数

pKa=3.58

（6）分配係数

1-オクタノールと各種 pH 緩衝液間の分配係数（20±1℃）

pH[a)]	分配係数（log *P*）
pH2	4.63
pH4	4.62
pH6	2.87

pH[a)]	分配係数（log *P*）
pH8	1.78
pH10	1.59
pH12	1.63

a）Britton-Robinson 緩衝液

（7）その他の主な示性値

比旋光度　$[\alpha]_D^{20}$：+16.8°

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃/60%RH	3、6、9、12、18、24、36 ヵ月	ポリエチレン袋	規格内
加速試験		40℃/75%RH	3、6 ヵ月	ポリエチレン袋	規格内
苛酷試験	温度	50℃	1、3 ヵ月	ポリエチレン袋	規格内
		60℃	1、3 ヵ月	ポリエチレン袋	規格内
	湿度	25℃/83%RH	1、3 ヵ月	シャーレ（開放）	規格内
	光	D65 ランプ、2500lx 25℃	60 万、120 万 lx·hr	シャーレ（開放）	規格内

測定項目　性状、確認試験、融点、純度試験（類縁物質、対掌体）、水分、定量法

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

・紫外可視吸光度測定法

・赤外吸収スペクトル測定法

定量法

・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

フィルムコーティング錠

（2）製剤の外観及び性状

販売名	パルモディア錠 0.1mg
性状	白色、円形の割線入りフィルムコーティング錠である。
外形	 直径 7.1mm、厚さ 2.9mm、重量 125mg
識別表示	パルモディア　0.1

（3）識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート
表示内容：「IV.1.（2）製剤の外観及び性状」の項参照

（4）製剤の物性

該当資料なし

（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	パルモディア錠 0.1mg
有効成分	1 錠中　ペマフィブラート　0.10mg
添加剤	乳糖水和物、クロスカルメロース Na、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 Mg、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、カルナウバロウ

（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．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物が混入する可能性がある。

６．製剤の各種条件下における安定性

保存条件			測定時点	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃/60%RH	3、6、9、12、18、24、36ヵ月	PTP+アルミピロー	規格内
				プラスチックボトル	
加速試験		40℃/75%RH	1、3、6ヵ月	PTP+アルミピロー	規格内
				プラスチックボトル	
苛酷試験	温度	50℃	1、3ヵ月	PTP+アルミピロー	規格内
				プラスチックボトル	
	湿度	25℃/60%RH	3、6ヵ月	シャーレ（開放）	規格内
		25℃/83%RH	1、3ヵ月	シャーレ（開放）	規格内
	光	D65 ランプ、2500lx 25℃/60%RH	60 万、120 万 lx·hr	シャーレ（開放）	規格内

測定項目　性状、確認試験、類縁物質、溶出性、定量法

本剤の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 3 年である。（「X.管理的事項に関する項目」の項参照）

分割後の安定性

錠剤ハサミにより本剤を分割し、各種条件下で保存したときの安定性結果は以下のとおりであった。

保存条件	測定時点	保存形態	試験結果
25℃/83%RH	1、3、4ヵ月	無包装	経時変化なし
		グラシン紙包装	経時変化なし
		セロポリ包装	経時変化なし

測定項目　性状、類縁物質、含量、溶出性

注）1 ロットによる試験結果

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（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

試験液に日局溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、本品の 30 分間の溶出率は 85%以上である。

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

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、1000 錠（10 錠×100）
バラ：500 錠（プラスチックボトル）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 アルミピロー：アルミニウムラミネートフィルム
ボトル包装	プラスチックボトル：高密度ポリエチレン プラスチックキャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

分割均等性

手分割、錠剤半錠器、錠剤ハサミ及びスパーテルにより本剤を分割し、左右の質量比を測定した結果、分割均等性は良好であった。また、分割後の錠剤は日局製剤均一性試験（含量均一性）に適合した。

注）1 ロットによる試験結果

Ⅴ．治療に関する項目

１．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 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。

5.2 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）

5.1 動脈硬化性疾患予防ガイドライン[参7)]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る。

5.2 高脂血症の治療における一般的な注意喚起として記載した。

３．用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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。

（解説）

食事によりペマフィブラートのC_{max}は低下し、T_{max}は遅延するが、AUCにはほとんど影響しない。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

TG高値の脂質異常症患者を対象とした単独療法（K-877-04、K-877-09、K-877-17）及びスタチンとの併用療法（K-877-13、K-877-15、K-877-201）のいずれの試験でも、ペマフィブラートの投与により、空腹時血清TGの低下が認められ、空腹時血清TGの低下率は、0.2mg/日～0.4mg/日で最大となることが示された。また、長期投与試験（K-877-14、K-877-15）の成績から、ペマフィブラートの開始用量を0.2mg/日とし、効果不十分の場合に0.4mg/日へ増量した結果、空腹時血清TGの更なる低下が認められた。

安全性について、0.4mg/日までの用量において、プラセボと副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。

以上より、有効性及び安全性が認められたことから、本剤の用法及び用量を、「1回0.1mgを1日2回、最大1回0.2mgを1日2回」と設定した。（「V.5.（3）用量反応探索試験」「V.5.（4）1）有効性検証試験」「V.5.（4）2）安全性試験」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

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、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満の場合は、低用量からの投与開始、減量又は投与間隔の延長を行うこと。また、最大用量は1日0.2mgまでとする。［9.2.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1参照］

（解説）

2022年10月12日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発1012第3号に基づく。（「V.5.（6）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　製造販売後臨床試験②」「VII.10.(2) ②腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験」「VIII.6.(2) 腎機能障害患者 9.2.1」「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」「VIII.8.（2）2）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」の項参照）

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請にあたり、国内で実施した 18 試験及び海外で実施した 10 試験の合計 28 試験の成績を用いた。

評価資料、参考資料の別 Phase 試験番号、試験名、実施国				試験デザイン	対象	用法・用量		例数	投与期間
評価資料	I		K-877-01 単回投与試験 日本	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	健康成人男性	0.3、0.5、1mg プラセボ		30 例(本剤 24 例、プラセボ 6 例)	単回
	I		K-877-03 反復投与試験 日本	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	健康成人男性	0.1、0.2、0.4mg/日(1 日 1 回) 0.2、0.4、0.8mg/日(1 日 2 回) プラセボ		60 例(本剤 48 例、プラセボ 12 例)	7 日間
					高 TG 血症患者	0.2mg/日(1 日 1 回) 0.2mg/日(1 日 2 回) プラセボ		30 例(本剤 20 例、プラセボ 10 例)	15 日間
	II		K-877-04 用量探索的試験 日本	多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	0.05、0.1、0.2、0.4mg/日(1 日 2 回) フェノフィブラート 100mg/日(1 日 1 回) [a)] プラセボ		224 例(本剤 151 例、フェノフィブラート 37 例、プラセボ 36 例)	12 週間
	II/III		K-877-09 フェノフィブラートとの比較検証試験 日本	多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	0.1、0.2、0.4mg/日(1 日 2 回) フェノフィブラート 100、200mg/日(1 日 1 回) [a)] プラセボ		526 例(本剤 258 例、フェノフィブラート 225 例、プラセボ 43 例)	12 週間
	III		K-877-13 ピタバスタチン併用時の用量反応試験 日本	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	0.1、0.2、0.4mg/日(1 日 2 回) プラセボ		188 例(本剤 142 例、プラセボ 46 例)	12 週間
	III		K-877-17 フェノフィブラートとの比較検証試験 日本	多施設、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	0.2、0.4mg/日(1 日 2 回) フェノフィブラート 106.6mg/日(1 日 1 回) [a)]		223 例(本剤 147 例、フェノフィブラート 76 例)	24 週間
	III	長期投与試験	K-877-14 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 日本	多施設、非盲検試験	脂質異常症患者	0.2mg/日 (増量時 0.4mg/日)(1 日 2 回)		189 例	52 週間
	III		K-877-15 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 日本	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	第 1 期	①プラセボ(1 日 2 回) ②0.2mg/日(1 日 2 回) ③0.2mg/日(1 日 2 回)	423 例 (①108 例、②150 例、③165 例)	12 週間(第 1 期)
						第 2 期	①プラセボ(1 日 2 回) ②0.2mg/日(1 日 2 回) ③0.2mg/日(増量対象 0.4mg/日)(1 日 2 回)		12 週間(第 2 期)
	III		K-877-16 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 日本	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者(2 型糖尿病合併)	第 1 期	①プラセボ(1 日 2 回) ②0.2mg/日(1 日 2 回) ③0.4mg/日(1 日 2 回)	166 例 (①57 例、②54 例、③55 例)	24 週間(第 1 期)
						第 2 期	①0.2mg/日(1 日 2 回) ②0.2mg/日(1 日 2 回) ③0.4mg/日(1 日 2 回)		28 週間(第 2 期)

評価資料、参考資料の別 Phase 試験番号、試験名、実施国			試験デザイン	対象	用法・用量	例数	投与期間
評価資料	I	薬物相互作用	K-877-05 ピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験 日本	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4mg/日(1 日 2 回)、ピタバスタチン 4mg(1 日 1 回)	18 例(各群 3 例)	7 日間
評価資料	I	薬物相互作用	K-877-06 アトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験 日本	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4mg/日(1 日 2 回)、アトルバスタチン 20mg(1 日 1 回)	18 例(各群 3 例)	7 日間
参考資料	I	薬物相互作用	K-877-08 ロスバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験 英国	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4mg/日(1 日 2 回)、ロスバスタチン 20mg(1 日 1 回)	29 例(各群 4～6 例)	7 日間
評価資料	III	薬物相互作用	K-877-18 プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験 日本	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	①0.4mg/日(1 日 2 回)、プラバスタチン 20mg(1 日 1 回) ②0.4mg/日(1 日 2 回)、シンバスタチン 20mg(1 日 1 回) ③0.4mg/日(1 日 2 回)、フルバスタチン 60mg(1 日 1 回)	①18 例(各群 3 例) ②20 例(各群 3～5 例) ③19 例(各群 3～4 例)	7 日間
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-103 シクロスポリンとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4mg 、シクロスポリン(Cy) 600mg	20 例	単回 ×2 期 Cy:単回
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-104 クラリスロマイシンとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4mg、クラリスロマイシン(Cl) 1000mg/日(1 日 2 回)	20 例	単回 ×2 期 Cl:8 日間
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-105 フルコナゾールとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4mg、フルコナゾール(F) 400mg/日(1 日 1 回)	20 例	単回 ×2 期 F:11 日間
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-106 ジゴキシンとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.8mg/日(1 日 2 回)、ジゴキシン(D) 0.25mg/日(1 日 1 回)[初日のみ 0.5mg/日(1 日 2 回)]	20 例	6 日間 D:16 日間
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-107 リファンピシンとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 3 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4mg、リファンピシン(R) 600mg/日(1 日 1 回)	20 例	単回 ×3 期 R:11 日間
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-108 ワルファリンとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4mg/日(1 日 2 回)、ワルファリン(W) 維持用量[1、2 日目 5mg/日(1 日 1 回)、3 日目より投与量調整、10 日目以降維持用量]	20 例	8 日間 W:21 日間

評価資料、参考資料の別 Phase 試験番号、試験名、実施国				試験デザイン	対象	用法・用量	例数	投与期間
参考資料	III	薬物相互作用	K-877-109 クロピドグレルとの薬物相互作用の検討試験 米国	単施設、非盲検、1 群 3 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg/日、クロピドグレル(C) 4 日目 300mg、5 日目以降 75mg/日(1 日 1 回)	20 例	単回 ×3 期 C:6 日間
評価資料	III	特殊集団における薬物動態	K-877-10 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 日本	多施設、非盲検、単回投与試験	肝硬変患者、脂肪肝患者及び肝機能正常者	0.2mg	34 例(肝硬変患者 16 例、脂肪肝患者 10 例、肝機能正常者 8 例)	単回
	III		K-877-12 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 日本	単施設、非盲検、単回投与試験	腎機能障害者及び腎機能正常者	0.2mg	41 例(腎機能障害者 33 例、腎機能正常者 8 例)	単回
	I	その他臨床薬理	K-877-02 食事の影響試験 日本	単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人男性	0.4mg(空腹時) 0.4mg(食後)	12 例(空腹時先行群 6 例、食後先行群 6 例)	単回 ×2 期
	III		K-877-20 0.1mg 錠 食事の影響試験 日本	単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人男性	0.1mg(空腹時) 0.1mg(食後)	16 例(空腹時先行群 8 例、食後先行群 8 例)	単回 ×2 期
参考資料	I		K-877-07 マスバランス試験 英国	単施設、1 群 2 期クロスオーバー試験、非盲検試験	健康成人男性	A:0.2mg(非標識体)経口、0.002mg(標識体)静注 B:0.8mg(標識体)経口	8 例	単回 ×2 期
評価資料	I		K-877-102 Thorough QT 試験 米国	単施設、無作為化、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー比較試験	健康成人	プラセボ 0.4mg 1.6mg モキシフロキサシン 400mg	56 例	単回 ×4 期
	III		K-877-11 HDL 機能評価試験 日本	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	脂質異常症患者	0.4mg/日(1 日 2 回) プラセボ	33 例(プラセボ先行群 16 例、本剤先行群 17 例)	4 週間
	III		K-877-19 インスリン感受性評価試験 日本	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	0.4mg/日(1 日 2 回) プラセボ	27 例(本剤 19 例、プラセボ 8 例)	12 週間
参考資料	I		K-877-101 反復投与試験 米国	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	健康成人	0.1、0.2、0.4、0.8mg/日(1 日 2 回) 0.4、0.8、1.6mg/日(1 日 1 回) プラセボ	84 例(本剤 70 例、プラセボ 14 例)	7 日間
	II		K-877-201 スタチン併用時の用量反応試験 欧州	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	脂質異常症患者	0.1、0.2、0.4mg/日(1 日 2 回)、 0.1、0.2、0.4mg/日(1 日 1 回) プラセボ	407 例(本剤(1 日 2 回)172 例、本剤(1 日 1 回)175 例、プラセボ 60 例)	12 週間

a) K-877-04 試験及び K-877-09 試験では、微粉化フェノフィブラートカプセル、K-877-17 試験ではフェノフィブラート錠を比較対象として用いた。なお、フェノフィブラート錠 53.3mg 及び 80mg は、それぞれ微粉化フェノフィブラートカプセル 67mg 及び 100mg と生物学的に同等である。

（2）臨床薬理試験

1）第Ⅰ相単回投与試験（K-877-01）[4)]

健康成人男性に本剤 0.3、0.5、1mg（各群 8 例）を単回経口投与したときの安全性について、プラセボ（各用量 2 例）を比較対照として検討した。

副作用は本剤投与時（全投与量）に 24 例中 1 例（4.2%）に 1 件、プラセボ投与時に 6 例中 1 例（16.7%）に 1 件発現した。内訳は血中ビリルビン増加（本剤 1mg）及び頭痛（プラセボ）であった。いずれも無処置で回復又は軽快した。重篤な副作用は認められなかった。

臨床検査では、投与前と比較して有意な変動が散見されたが、本剤投与によると思われる変動が認められた項目は、APTT 延長、フィブリノゲン減少、インスリン減少、TG 低下であった。生理学的検査では、投与前と比較して有意な変動が散見されたが、本剤投与による明らかな変動が認められた項目はなかった。また、投与前後共に 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は 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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

2）第Ⅰ相反復投与試験（K-877-03）[5)]

健康成人男性に本剤 0.1、0.2、0.4mg/日（1 日 1 回、各群 8 例）又は 0.2、0.4、0.8mg/日（1 日 2 回、各群 8 例）を 7 日間反復経口投与したとき、並びに高 TG 血症患者に本剤 0.2mg/日（1 日 1 回 10 例、1 日 2 回 10 例）を 15 日間反復経口投与したときの安全性を、プラセボ（12 例並びに 10 例）を比較対照として検討した。また、探索的に脂質に対する影響を検討した。

＜安全性及び忍容性＞

<u>健康成人男性</u>

副作用はプラセボ群で 12 例中 5 例（41.7%）に 6 件、本剤群で 48 例中 17 例（35.4%）に 20 件発現した。本剤投与後に認められた副作用は、血中フィブリノゲン減少（15 例）、APTT 延長（4 例）、血中インスリン増加（1 例）であった。副作用は全て回復又は軽快した。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

血液学的検査では、1 日 2 回群でフィブリノゲンが Day 7 から用量依存的に減少し、特に 0.4mg/日群及び 0.8mg/日群で大きな減少がみられた。一方、APTT や PT の用量依存的な延長は認められなかった。血液生化学的検査では、ALT 及び ALP の減少が認められた。尿一般検査では特筆すべき変動は認められなかった。生理学的検査では、投与前と比較して有意な変動が散見されたが、本剤投与による明らかな変動が認められた項目はなかった。また、投与前後共に 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

<u>高 TG 血症患者</u>

副作用はプラセボ群では認められず、本剤群では 20 例中 3 例（15.0%）に 3 件発現した。その内訳は、熱感、血中フィブリノゲン減少及び尿中血陽性（各 1 例）であり、全て回復又は軽快した。重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

血液生化学的検査では、ALT 及び ALP の減少が認められた。尿一般検査では特筆すべき変動は認められなかった。生理学的検査では、投与前と比較して有意な変動が散見されたが、本剤投与による明らかな変動が認められた項目はなかった。また、投与前後共に 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

＜薬力学＞

<u>健康成人男性</u>

空腹時血清 TG は用量依存的に低下し、1 日 1 回群、1 日 2 回群共に、Day 7 朝投与前の TG 変化率に有意な用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、$p=0.029$ 及び $p<0.001$）。

<u>高 TG 血症患者</u>

Day 15 朝投与前の TG 変化率は、プラセボ群、0.2mg/日（1 日 1 回）群及び 0.2mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ-7.9%、-22.0%及び-41.9%であり、0.2mg/日（1 日 2 回）群では、プラセボ群と比較して有意な TG の低下が認められた（繰り返し測定型分散分析、$p=0.008$）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

3）Thorough QT/QTc 評価試験（K-877-102）[6)]

外国人健康成人 56 例（男性 25 例及び女性 31 例）に、本剤 0.4mg、1.6mg、モキシフロキサシン（陽性対照）400mg 及びプラセボをクロスオーバーにて単回経口投与し、心電図への影響を検討した。QT 間隔は各期の薬剤投与前ベースラインによる個体別補正法（QTcI）を用いて解析した。

本剤投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の最小二乗平均値の最大値は本剤 1.6mg 投与 22.5 時間後の 1.43ms で、片側 95%信頼区間の上限値は 3.38ms（最大値）であった。片側 95%の信頼区間上限値の最大値が 10ms 未満であったことから、健康成人における本剤 1.6mg までの単回経口投与では ΔΔQTcI への影響はないものと判断された。

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

4）第Ⅲ相 HDL 機能評価試験（K-877-11）[7)]

空腹時血清 TG 高値（150mg/dL 以上）かつ HDL-C 低値（男性：50mg/dL 未満、女性：55mg/dL 未満）の脂質異常症患者 32 例（プラセボ先行群 15 例、本剤 0.4mg/日先行群 17 例）に本剤 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後 4 週間投与し、プラセボを対照にマクロファージからのコレステロール引き抜き能［HDL（超遠心法)］を 2 群 2 期クロスオーバー比較にて検討した。

投与後 4 週時のマクロファージからのコレステロール引き抜き能のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤 0.4mg/日群でプラセボ群と比較して有意な増加を認めた。

マクロファージからのコレステロール引き抜き能のベースラインからの変化率（4 週時）

投与群及び ベースライン [a)]（mg/dL）	ベースラインからの変化率 [b)] （%）	プラセボ群との差 [b)]（%）
プラセボ群 12.46±1.17、n=32	4.848±2.286* [0.216, 9.481]	—
本剤 0.4mg/日群 12.46±1.17、n=32	7.821±2.286** [3.189, 12.454]	2.973±1.449* [0.014, 5.932]

a)平均値±標準偏差

b)割付群、処置、時期を固定効果、被験者を変量効果としたクロスオーバーデザインに基づく分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、*：p≤0.05、**：p≤0.01

4 週時における HDL-C（超遠心法)、HDL_3-C（超遠心法)、Preβ1 HDL、ApoA-I のベースラインからの変化率及び FGF21 のベースラインからの変化量は、本剤 0.4mg/日群でベースラインから有意な増加を認めた。

HDL-C、HDL_3-C、Preβ1 HDL、ApoA-I のベースラインからの変化率及び FGF21 のベースラインからの変化量（4 週時）

	ベースライン	投与群	ベースラインからの変化率（%）又は変化量
HDL-C	43.6±6.0（mg/dL）	プラセボ群	-1.35±10.64
		0.4mg/日群	16.13±15.02**
HDL_3-C	23.7±3.9（mg/dL）	プラセボ群	-5.53±14.71*
		0.4mg/日群	28.25±22.47**
Preβ1 HDL	25.93±7.63 （μg/mL）	プラセボ群	12.03±42.37
		0.4mg/日群	57.26±61.51**
ApoA-I	120.8±12.7 （mg/dL）	プラセボ群	1.33±9.83
		0.4mg/日群	8.34±9.06**
FGF21 （対数変換値）	5.67±0.55	プラセボ群	0.15±0.34*
		0.4mg/日群	1.23±0.45**

n=32、平均値±標準偏差

HDL-C、HDL_3-C、ApoA-I：1 標本 t 検定、*：p≤0.05、**：p≤0.01

Preβ1 HDL、FGF21：Wilcoxon 符号付順位検定、*：p≤0.05、**：p≤0.01

また、HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、粒子サイズが大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加した。

以上より、本剤 0.4mg/日は、機能的な小分子 HDL を増加させる等によりマクロファージからのコレステロール引き抜き能を向上させ、脂質代謝の改善を示した。

副作用は、プラセボ群で 33 例中 2 例（6.1%）に発現した。本剤群では副作用は認められなかった。

5）第Ⅲ相インスリン感受性評価試験（K-877-19）[8)]

空腹時血清 TG 高値（200mg/dL 以上）の脂質異常症患者（プラセボ群 7 例、本剤群 11 例）に本剤 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後 12 週間投与し、肝臓のインスリン感受性に対する影響について、並行群間比較試験で検討した。（グルコースクランプ法）

最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量は次表のとおりであり、本剤 0.4mg/日群で有意な増加を認めた。

肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化（12 週時）

投与群及び ベースライン[a)]（%）	ベースラインからの変化量[b)] （%）	プラセボ群との差[b)]（%）
プラセボ群 37.87±30.90、n=7	2.090±7.403 [-13.689, 17.868]	—
本剤 0.4mg/日群 33.19±29.98、n=11	19.613±5.901** [7.035, 32.191]	17.524±9.481 [-2.685, 37.732]

a)平均値±標準偏差

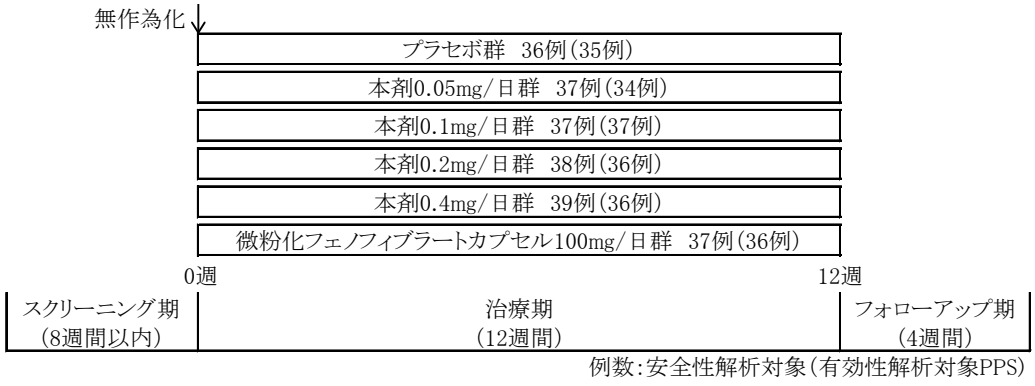
b)ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

以上より、肝臓のインスリン抵抗性への影響が示された。

副作用はプラセボ群では認められず、本剤群では 19 例中 1 例（5.3%）に 2 件発現した。その内訳は、血中 CK（CPK）増加及び肝機能検査異常であり、投与中止に至った。本試験において重篤な副作用は認められなかった。

（3）用量反応探索試験

第Ⅱ相用量探索的試験（K-877-04）[9)]

試験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者に対する本剤の有効性及び安全性、並びにそれぞれの用量反応関係を、プラセボを対照として探索する。また、臨床用量範囲を、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日を対照として推定する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
登録基準	(1)男性又は閉経後女性 (2)同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満 (3)空腹時血清 TG が 200mg/dL 以上の脂質異常症患者 (4)空腹時血清 HDL-C が 50mg/dL 未満の男性又は 55mg/dL 未満の女性
除外基準（抜粋）	(1)空腹時血清 TG が 500mg/dL を超える者 (2)1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病[HbA1c（JDS）≥8.0%]を合併する者 (3)コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧≥160mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100mmHg） (4)軽度以上の腎機能障害のある者（血清クレアチニン ≥ 1.5 mg/dL） (5)AST 若しくは ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併若しくは既往歴のある者 (6)胆のう疾患のある者又は胆石の既往歴のある者
試験方法	プラセボ、本剤 0.05mg/日、0.1mg/日、0.2mg/日又は 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日（錠剤 80mg/日に相当）を 1 日 1 回朝食後に 12 週間投与した。  例数:安全性解析対象(有効性解析対象PPS)
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期終了時（12 週時）の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率 副次的評価項目（抜粋） ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・治療期終了時（12 週時）の空腹時血清 HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、non HDL-C [注] の治療期 0 週からの変化率 注) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合
解析計画	主要評価項目の解析は以下の解析計画に基づき実施した。 主解析：空腹時血清 TG 変化率について、用量反応関係を検討する。用量反応関係が認められた場合は副次的解析を行う。 副次的解析：本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 探索的解析：本剤各用量群と微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群の有効性を比較する。

注 1）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

注 2）微粉化フェノフィブラートカプセルの承認された用法及び用量、用法及び用量に関連する使用上の注意
[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 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(抜粋)]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のある場合には 1 日投与量を 200mg～201mg とすること。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。

主な試験結果

［有効性］

主要評価項目

＜主解析：用量反応関係＞

治療期 12 週時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率について、用量反応関係を検討した。治療期 12 週時の空腹時血清 TG は、次表のとおり治療期 0 週と比較して本剤全用量群で有意に低下していた。最大対比法を用いてプラセボ群及び本剤各用量群での用量反応関係を検討した結果、選択された対比は（-4 1 1 1 1）であり、用量反応関係が認められた（調整 p<0.001）。また、追加解析として、プラセボ群を除いた本剤各用量群での用量反応関係を検討したところ、最も当てはまりの良かった対比は（-5 -1 3 3）であった（p=0.028）。

空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（治療期 12 週時）

	プラセボ群 (n=35)	本剤			
		0.05mg/日群 (n=34)	0.1mg/日群 (n=37)	0.2mg/日群 (n=36)	0.4mg/日群 (n=36)
治療期 0 週（mg/dL）	309.2±129.8	333.5±220.2	294.6±110.9	290.9±119.5	302.9±208.9
変化率（%）	28.687±7.155** [14.564, 42.810]	-30.783±7.279** [-45.151, -16.414]	-36.147±6.962** [-49.889, -22.405]	-42.365±7.061** [-56.301, -28.428]	-42.468±7.055** [-56.393, -28.543]

治療期 0 週：平均値±標準偏差

変化率：治療期 0 週値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

＜副次的解析：本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性＞

本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性を検討した。治療期 12 週時の空腹時血清 TG の低下率は、本剤全用量群でプラセボ群よりも有意に大きく、プラセボに対する優越性が認められた。

空腹時血清 TG の変化率の差：プラセボ群との比較（治療期 12 週時）

	群間差（%）			
	0.05mg/日群 (n=34)	0.1mg/日群 (n=37)	0.2mg/日群 (n=36)	0.4mg/日群 (n=36)
本剤各群－プラセボ群	-59.470±10.203** [-79.610, -39.330]	-64.834±9.984** [-84.542, -45.126]	-71.052±10.054** [-90.897, -51.207]	-71.155±10.048** [-90.989, -51.322]

治療期 0 週値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、

**：調整 p≤0.01（Dunnett 検定）

＜探索的解析：本剤各用量群と微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群との差＞

本剤各用量群と微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群の比較を探索的に行った結果は次表のとおりであった。

空腹時血清 TG の治療期 0 週時からの変化率（治療期 12 週時）

	プラセボ群 (n=35)	本剤				微粉化フェノフィブラートカプセル
		0.05mg/日群 (n=34)	0.1mg/日群 (n=37)	0.2mg/日群 (n=36)	0.4mg/日群 (n=36)	100mg/日群(n=36)
治療期 0 週 (mg/dL)	309.2±129.8	333.5±220.2	294.6±110.9	290.9±119.5	302.9±208.9	325.2±204.3
変化率 (%)	28.484±6.803** [15.072, 41.895]	-30.916±6.914** [-44.546, -17.286]	-36.392±6.621** [-49.444, -23.339]	-42.620±6.714** [-55.857, -29.383]	-42.689±6.708** [-55.915, -29.464]	-29.667±6.713** [-42.901, -16.433]

治療期 0 週：平均値±標準偏差

変化率：治療期 0 週値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

空腹時血清 TG の変化率の差：微粉化フェノフィブラートカプセル群との比較（治療期 12 週時）

	群間差（%）			
	0.05mg/日群	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
本剤各群－微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群	-1.250±9.626 [-20.226, 17.727] p=0.897	-6.725±9.435 [-25.326, 11.876] p=0.477	-12.953±9.502 [-31.687, 5.781] p=0.174	-13.023±9.493 [-31.738, 5.693] p=0.172

全投与群について治療期 0 週値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、

p 値：2 標本 t 検定

副次的評価項目

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

本剤各用量群と微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群の治療期 12 週時の空腹時血清 TG 150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

治療期 12 週時の TG 150mg/dL 未満への到達率

	プラセボ群 (n=35)	本剤				微粉化フェノフィブラートカプセル
		0.05mg/日群 (n=34)	0.1mg/日群 (n=37)	0.2mg/日群 (n=36)	0.4mg/日群 (n=36)	100mg/日群 (n=36)
到達率（%）	8.6 [1.8, 23.1]	23.5 [10.7, 41.2]	51.4 [34.4, 68.1]	61.1 [43.5, 76.9]	69.4 [51.9, 83.7]	25.0 [12.1, 42.2]

[ ]：到達率(%)の 95%信頼区間

＜空腹時血清 HDL-C＞

治療期 12 週時における HDL-C の治療期 0 週からの変化率は次表のとおりであり、本剤各用量群でプラセボ群に比べ有意な増加を認めた。

空腹時血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（治療期 12 週時）

	プラセボ群 (n=35)	本剤			
		0.05mg/日群 (n=34)	0.1mg/日群 (n=37)	0.2mg/日群 (n=36)	0.4mg/日群 (n=36)
治療期 0 週（mg/dL）	40.3±6.3	40.4±8.0	40.8±6.9	40.9±7.3	41.4±7.1
変化率（%）	-2.328±2.822 [-7.898, 3.241]	11.800±2.862** [6.151, 17.450]	16.474±2.743** [11.059, 21.888]	16.198±2.781** [10.709, 21.687]	20.877±2.783** [15.383, 26.370]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：治療期 0 週値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、

**：p≤0.01

空腹時血清 HDL-C の変化率の差：プラセボ群との比較（治療期 12 週時）

	群間差（%）			
	0.05mg/日群	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
本剤各群－プラセボ群	14.129±4.018** [6.198, 22.059]	18.802±3.935** [11.034, 26.570]	18.526±3.962** [10.705, 26.347]	23.205±3.966** [15.377, 31.033]

治療期 0 週値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]、

**：調整 p≤0.01（Dunnett 検定）

空腹時血清 HDL-C の変化率の差：微粉化フェノフィブラートカプセル群との比較（治療期 12 週時）

	群間差（%）			
	0.05mg/日群	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
本剤各群－微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群	-2.440±3.945 [-10.218, 5.338] p=0.537	2.243±3.864 [-5.374, 9.860] p=0.562	1.969±3.890 [-5.701, 9.639] p=0.613	6.659±3.894 [-1.017, 14.336] p=0.089

治療期 0 週値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、

p 値：2 標本 t 検定

＜その他の副次的評価指標＞

治療期 12 週時におけるその他の副次的評価指標（LDL-C 及び non HDL-C）の治療期 0 週からの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標の治療期 0 週からの変化率

		プラセボ群 (n=35)	本剤			
			0.05mg/日群 (n=34)	0.1mg/日群 (n=37)	0.2mg/日群 (n=36)	0.4mg/日群 (n=36)
LDL-C	治療期 0 週（mg/dL）	140.1±30.1	136.6±33.0	133.6±37.7	141.7±39.5	156.7±39.3
	変化率（%）	-5.2±16.4	5.9±19.8	-1.1±22.6	-0.8±24.8	0.2±29.7
non HDL-C	治療期 0 週（mg/dL）	184.6±29.7	181.4±36.0	175.9±36.8	183.3±36.4	198.0±38.0
	変化率（%）	0.7±12.8	-5.8±12.4*	-11.8±14.0**	-12.2±13.8**	-10.5±14.2**

治療期 0 週：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、*：p≤0.05、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

プラセボ群	本剤				微粉化フェノフィブラートカプセル
	0.05mg/日群	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群	100mg/日群
8.3[1.8, 22.5]（3/36）	5.4[0.7, 18.2]（2/37）	2.7[0.1, 14.2]（1/37）	5.3[0.6, 17.7]（2/38）	5.1[0.6, 17.3]（2/39）	10.8[3.0, 25.4]（4/37）

発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

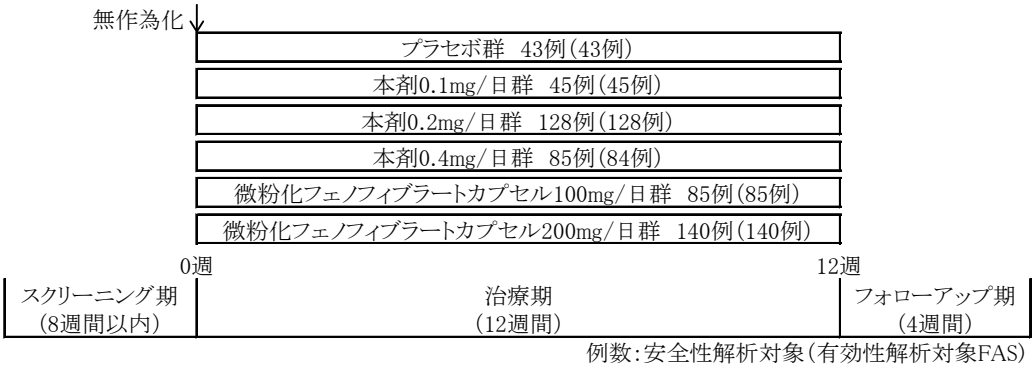
各群において認められた副作用は、プラセボ群で便秘 2 例 5.6%、血中尿酸異常 1 例 2.8%、本剤 0.05mg/日群で肝障害、糖尿病（糖尿病の悪化）各 1 例 2.7%、本剤 0.1mg/日群で尿管結石 1 例 2.7%、本剤 0.2mg/日群で鼓腸、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加各 1 例 2.6%、本剤 0.4mg/日群で動悸、尿管結石各 1 例 2.6%、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群で肝機能異常、血中アミラーゼ増加、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少各 1 例 2.7%であった。

重篤な副作用は本剤 0.4mg/日群で尿管結石 1 例が認められた。副作用により投与中止に至った症例は 1 例あり、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群の肝機能異常であった。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

①第 II/III 相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）[10)]

試験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者に、本剤 0.1mg、0.2mg 及び 0.4mg/日を 12 週間投与したときの空腹時血清 TG 低下率について、プラセボに対する優越性を検証すると共に、本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日に対する非劣性を検証する。また、本剤各用量群の用量反応関係を検証し、安全性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
登録基準	(1)治療期開始の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導を実施している者 (2)男性又は閉経後女性 (3)同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者 (4)空腹時血清 TG が 200mg/dL 以上の者 (5)空腹時血清 HDL-C が 50mg/dL 未満の男性又は 55mg/dL 未満の女性
除外基準（抜粋）	(1)空腹時血清 TG が 1000mg/dL を超える者 (2)1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病[HbA1c（NGSP）≥8.4%]を合併する者 (3)コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧≥160mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100mmHg） (4)軽度以上の腎機能障害のある者（血清クレアチニン≥1.5mg/dL） (5)AST 若しくは ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者 (6)胆のう疾患のある者又は胆石の既往歴のある者
試験方法	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、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日又は 200mg/日(錠剤 80mg/日又は 160mg/日に相当)を 1 日 1 回朝食後 12 週間投与した。  例数:安全性解析対象(有効性解析対象FAS)
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期 8、10、12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 副次的評価項目（抜粋） ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・治療期 8、10、12 週時の空腹時血清 HDL-C（直接法）のベースラインからの変化率 ・治療期 12 週時の空腹時血清 LDL-C（直接法）及び non-HDL-C（直接法）[注)] のベースラインからの変化率 注) non HDL-C = TC – HDL-C にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合

解析計画	主要評価項目 主解析 手順 1: 空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、用量反応性を検討する。用量反応関係が認められた場合は手順 2 に進む。 手順 2: 本剤 0.1mg/日群、0.2mg/日群、0.4mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検討する。優越性が認められた場合は手順 3 に進む。 手順 3: 本剤 0.4 mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性を検討する。非劣性が認められた場合は手順 4 に進む。 手順 4: 本剤 0.2 mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性を検討する。 副次的解析（抜粋） 本剤 0.2mg/日群及び 0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する優越性を検討する。また、本剤各用量群の微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群に対する非劣性を検討する。非劣性が認められた場合は、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群に対する優越性を検討する。

注 1）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

注 2）微粉化フェノフィブラートカプセルの承認された用法及び用量、用法及び用量に関連する使用上の注意

[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 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(抜粋)] 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のある場合には 1 日投与量を 200mg～201mg とすること。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。

主な試験結果

[有効性]

主要評価項目

＜主解析＞

手順 1：用量反応関係

治療期 8、10、12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、用量反応関係を検討した。空腹時血清 TG は次表のとおり本剤全用量群でベースラインと比較して有意に低下した。最大対比法を用いてプラセボ群及び本剤各用量群の用量反応関係を検討した結果、選択された対比は（-5 -1 3 3）であり、用量反応関係が認められた（調整 p<0.001）。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

	プラセボ群(n=43)	本剤		
		0.1mg/日群(n=45)	0.2mg/日群(n=128)	0.4mg/日群(n=84)
ベースライン（mg/dL）	346.1±130.9	332.4±106.1	367.2±153.6	362.6±158.5
変化率（%）	-2.775±4.463 [-11.783, 6.233]	-46.342±2.763** [-51.785, -40.899]	-46.766±1.634** [-49.985, -43.547]	-51.902±2.000** [-55.841, -47.963]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

手順 2：本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性

本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性を検討した。空腹時血清 TG 低下作用について、本剤全用量群でプラセボ群との差は有意であり、プラセボ群に対する優越性が認められた。

空腹時血清 TG 変化率の差：プラセボ群との比較

	群間差（%）		
	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
本剤各群－プラセボ群	-43.567±5.246** [-56.216, -30.919]	-43.991±4.754** [-55.455, -32.528]	-49.127±4.892** [-60.922, -37.333]

ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、
最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]、**：調整 p≤0.01（Dunnett 検定）

手順 3：本剤 0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性

本剤 0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性を検討した。空腹時血清 TG 変化率について、本剤 0.4mg/日群と微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群の差の 95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、非劣性が認められた。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

	プラセボ群 (n=43)	本剤			微粉化フェノフィブラートカプセル	
		0.1mg/日群 (n=45)	0.2mg/日群 (n=128)	0.4mg/日群 (n=84)	100mg/日群 (n=85)	200mg/日群 (n=140)
ベースライン（mg/dL）	346.1±130.9	332.4±106.1	367.2±153.6	362.6±158.5	362.0±135.1	347.3±123.8
変化率（%）	-2.680±4.460 [-11.681, 6.320]	-46.265±2.762** [-51.693, -40.838]	-46.690±1.635** [-49.904, -43.477]	-51.836±2.001** [-55.768, -47.903]	-38.261±2.020** [-42.230, -34.291]	-51.534±1.568** [-54.616, -48.452]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

本剤 0.4mg/日群と微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群の空腹時血清 TG 変化率の差：非劣性の検討

	群間差（%）
本剤 0.4mg/日群－微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群	-0.302±2.543 [-5.300, 4.696]

ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、
最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、非劣性マージン：10%

手順 4：本剤 0.2mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性

本剤 0.2mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性を検討した。空腹時血清 TG 変化率について、本剤 0.2mg/日群と微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群の差の 95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、非劣性が認められた。

本剤 0.2mg/日群と微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群の空腹時血清 TG 変化率の差：非劣性の検討

	群間差（%）
本剤 0.2mg/日群－微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群	4.844±2.267 [0.388, 9.299]

ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、
最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、非劣性マージン：10%

＜副次的解析＞

本剤各用量群の微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群に対する非劣性及び優越性、微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する優越性を検討した。

空腹時血清 TG 変化率について、本剤各用量群と微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群の差の 95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、非劣性が認められた。また、本剤各用量群で微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群との差は有意であり、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群に対する優越性が認められた。なお、本剤 0.2mg/日群、0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する優越性は認められなかった。

本剤各用量群と微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群の空腹時血清 TG 変化率の差

：非劣性及び優越性の検討

	群間差（%）
本剤 0.1mg/日群－微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群	-8.005±3.423* [-14.733, -1.277]
本剤 0.2mg/日群－微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群	-8.430±2.597** [-13.534, -3.325]
本剤 0.4mg/日群－微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群	-13.575±2.842** [-19.161, -7.989]

全投与群についてベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、非劣性マージン：10%、*：p≤0.05、**：p≤0.01

副次的評価項目

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

治療期 12 週時 LOCF における空腹時血清 TG 150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

治療期 12 週時の TG150mg/dL 未満への到達率

	プラセボ群 (n=43)	本剤			微粉化フェノフィブラートカプセル	
		0.1mg/日群 (n=45)	0.2mg/日群 (n=128)	0.4mg/日群 (n=84)	100mg/日群 (n=85)	200mg/日群 (n=140)
到達率（%）	0.0 [0.0, 8.2]	53.3 [37.9, 68.3]	43.8 [35.0, 52.8]	52.4 [41.2, 63.4]	27.1 [18.0, 37.8]	51.4 [42.8, 60.0]

[ ]：到達率(%)の 95%信頼区間

＜空腹時血清 HDL-C＞

治療期 8、10、12 週時における HDL-C のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤各用量群でプラセボ群に比べ有意な増加を認めた。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率

	プラセボ群 (n=43)	本剤			微粉化フェノフィブラートカプセル	
		0.1mg/日群 (n=45)	0.2mg/日群 (n=128)	0.4mg/日群 (n=84)	100mg/日群 (n=85)	200mg/日群 (n=140)
ベースライン（mg/dL）	39.2±4.9	38.4±5.4	39.4±5.8	37.8±5.5	39.7±5.6	39.7±5.3
変化率（%）	2.004±2.427 [-2.773, 6.781]	22.701±2.409** [17.961, 27.442]	24.714±1.434** [21.892, 27.536]	23.999±1.758** [20.539, 27.458]	－	－

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

空腹時血清 HDL-C の変化率の差：プラセボ群との比較

	群間差（%）		
	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
本剤各群－プラセボ群	20.697±3.420** [12.725, 28.670]	22.710±2.817** [16.145, 29.275]	21.994±3.000** [15.002, 28.986]

ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]、**：調整 p≤0.01（Dunnett 検定）

空腹時血清 HDL-C の変化率の差：微粉化フェノフィブラートカプセル各用量群との比較

	群間差（%）		
	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
本剤各群－微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群	4.859±3.237 [-1.500, 11.219]	6.746±2.461 ** [1.911, 11.580]	6.221±2.704 * [0.909, 11.534]
本剤各群－微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群	-6.784±3.002 * [-12.681, -0.887]	-4.898±2.142 * [-9.105, -0.690]	-5.422±2.418 * [-10.172, -0.672]

全投与群についてベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、*：p≤0.05、**：p≤0.01

＜その他の副次的評価指標＞

治療期 12 週時 LOCF におけるその他の副次的評価指標（LDL-C、non HDL-C）のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標のベースラインからの変化率

		プラセボ群 (n=43)	本剤			微粉化フェノフィブラートカプセル	
			0.1mg/日群 (n=45)	0.2mg/日群 (n=128)	0.4mg/日群 (n=84)	100mg/日群 (n=85)	200mg/日群 (n=140)
LDL-C	ベースライン（mg/dL）	133.8±33.9	128.5±36.9	131.4±35.5	125.9±33.5	133.8±35.9	133.8±36.1
	変化率（%）	-0.79±15.78	13.20±24.64**	18.63±34.11**	19.25±30.94**	13.96±24.11**	6.62±28.15**
non HDL-C	ベースライン（mg/dL）	183.2±32.0	176.5±34.9	185.2±34.7	178.4±34.8	185.6±31.7	184.6±33.9
	変化率（%）	-0.14±11.23	-5.15±14.02*	-4.04±14.48**	-2.74±17.38	-2.86±11.62*	-10.69±15.47**

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、*：p≤0.05、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

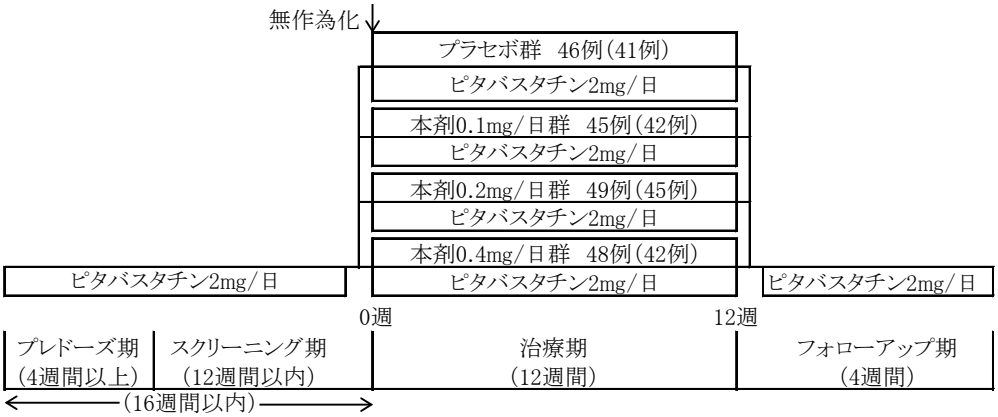
プラセボ群	本剤			微粉化フェノフィブラートカプセル	
	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群	100mg/日群	200mg/日群
7.0[1.5, 19.1] (3/43)	4.4[0.5, 15.1] (2/45)	7.8[3.8, 13.9] (10/128)	11.8[5.8, 20.6] (10/85)	14.1[7.5, 23.4] (12/85)	26.4[19.3, 34.5] (37/140)

発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

各群において 3.0%以上に認められた副作用は、本剤 0.4mg/日群で肝機能検査異常 3 例 3.5%、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群で肝機能検査異常 7 例 8.2%、微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群で肝機能検査異常 18 例 12.9%であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 16 例であり、その内訳は本剤 0.1mg/日群で消化不良 1 例、0.2mg/日群で ALT（GPT）増加 1 例、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日群で肝機能異常、肝機能検査異常各 1 例、200mg/日群で肝機能検査異常 8 例、肝機能異常 3 例、湿疹 1 例であった。

②第Ⅲ相ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）[11)]

試験の目的	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を対象に、本剤 0.1mg、0.2mg 又は 0.4mg/日を 12 週間併用投与したときの空腹時血清 TG 変化率について、用量反応関係及びプラセボに対する優越性を検討する。また、ピタバスタチン併用時の安全性を確認する。
試験デザイン	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
登録基準（抜粋）	(1)治療期開始の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導をされている者 (2)男性又は閉経後女性 (3)同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者 (4)ピタバスタチン投与下の空腹時血清 TG が 200～1000 mg/dL の者 (5)ピタバスタチン投与下の空腹時血清 non HDL-C が 150mg/dL 以上の者
除外基準（抜粋）	(1)1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病[HbA1c（NGSP）≥8.4%]を合併する者 (2)コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧≥160mmHg 又は拡張期血圧 ≥100mmHg） (3)腎機能障害のある者（血清クレアチニン≥1.5 mg/dL） (4)AST 又は ALT が基準値上限（AST 40IU/L、ALT 45IU/L）の 2.5 倍を上回る者又は肝障害の合併のある者 (5)胆のう疾患や胆道閉塞のある者又は胆石の既往歴のある者
試験方法	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。  例数:安全性解析対象(有効性解析対象PPS)
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 副次的評価項目（抜粋） ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、non HDL-C（直接法）[注)] のベースラインからの変化率 注) non HDL-C = TC – HDL-C にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合
解析計画	主要評価項目の解析は以下の解析計画に基づき実施した。 手順 1: 空腹時血清 TG 変化率について、用量反応関係を検討する。用量反応関係が認められた場合は手順 2 に進む。 手順 2: 本剤 0.1mg/日群、0.2mg/日群、0.4mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検討する。

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

主な試験結果

［有効性］

主要評価項目

手順 1：用量反応関係

治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、用量反応関係を検討した。

空腹時血清 TG は次表のとおり本剤全用量群でベースラインと比較して有意に低下した。最大対比法を用いてプラセボ群及び本剤各用量群での用量反応関係を検討した結果、選択された対比は（-3 1 1 1）であり、用量反応関係が認められた（調整 p=0.000）。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（ピタバスタチン併用、治療期 12 週時）

	プラセボ群(n=41)	本剤		
		0.1mg/日群(n=42)	0.2mg/日群(n=45)	0.4mg/日群(n=42)
ベースライン（mg/dL）	382.0±176.0	347.1±122.9	353.3±160.0	368.6±116.1
変化率（%）	-6.898±3.964 ［-14.725, 0.928］	-46.062±3.913** ［-53.789, -38.336］	-53.353±3.777** ［-60.811, -45.895］	-52.003±3.909** ［-59.720, -44.286］

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

手順 2：本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性

本剤各用量群のプラセボ群に対する優越性を検討した。本剤全用量群でプラセボ群との差は有意であり、空腹時血清 TG 低下作用について、プラセボ群に対する優越性が認められた。

空腹時血清 TG の変化率の差：プラセボ群との比較（ピタバスタチン併用、治療期 12 週時）

	群間差（%）		
	0.1mg/日群(n=42)	0.2mg/日群(n=45)	0.4mg/日群(n=42)
本剤各群－プラセボ群	-39.164±5.580** ［-52.379, -25.950］	-46.455±5.481** ［-59.436, -33.473］	-45.105±5.563** ［-58.279, -31.930］

ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]、

**：調整 p≤0.01（Dunnett 検定）

副次的評価項目

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

治療期 12 週時における空腹時血清 TG 150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

治療期 12 週時の TG150mg/dL 未満への到達率

	プラセボ群(n=41)	本剤		
		0.1mg/日群(n=42)	0.2mg/日群(n=45)	0.4mg/日群(n=42)
到達率（%）	4.9[0.6, 16.5]	47.6[32.0, 63.6]	57.8[42.2, 72.3]	50.0[34.2, 65.8]

[ ]：到達率(%)の 95%信頼区間

＜空腹時血清 HDL-C＞

治療期 12 週時における HDL-C のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤各用量群でプラセボ群に比べ有意な増加を認めた。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（ピタバスタチン併用、治療期 12 週時）

	プラセボ群(n=41)	本剤		
		0.1mg/日群(n=42)	0.2mg/日群(n=45)	0.4mg/日群(n=42)
ベースライン（mg/dL）	46.9±12.0	48.3±9.0	45.5±10.8	44.2±8.4
変化率（%）	2.211±2.964 [-3.642, 8.064]	16.818±2.942** [11.008, 22.627]	22.556±2.830** [16.969, 28.143]	14.707±2.941** [8.900, 20.515]
本剤各群－プラセボ群 a)（%）	－	14.606±4.170** [4.728, 24.485]	20.345±4.100** [10.630, 30.059]	12.496±4.183** [2.587, 22.405]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]、

**：調整 p≤0.01（Dunnett 検定）

＜その他の副次的評価指標＞

その他の副次的評価指標（LDL-C 及び non-HDL-C）のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標のベースラインからの変化率（ピタバスタチン併用、治療期 12 週時）

		プラセボ群(n=41)	本剤		
			0.1mg/日群(n=42)	0.2mg/日群(n=45)	0.4mg/日群(n=42)
LDL-C	ベースライン（mg/dL）	115.7±34.1	124.9±20.4	121.0±30.7	120.1±22.2
	変化率（%）	-2.30±18.01	0.97±21.55	6.60±32.09	2.94±25.81
non HDL-C	ベースライン（mg/dL）	166.3±24.1	170.4±22.2	168.2±20.3	170.0±22.8
	変化率（%）	-5.38±14.53	-11.66±17.82	-13.99±17.62	-13.56±19.26

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、*：p≤0.05、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

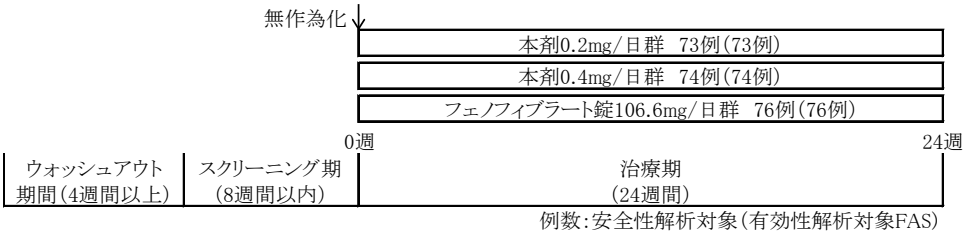
プラセボ群	本剤		
	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.4mg/日群
8.7[2.4, 20.8]（4/46）	6.7[1.4, 18.3]（3/45）	10.2[3.4, 22.2]（5/49）	4.2[0.5, 14.3]（2/48）

発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

各群において認められた副作用は、プラセボ群で上腹部痛、歯肉炎、尿中アルブミン陽性、リビドー減退各 1 例 2.2%、本剤 0.1mg/日群で AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、血中カリウム増加、皮膚炎各 1 例 2.2%、本剤 0.2mg/日群で便秘、血中 CK（CPK）増加、心電図 QT 延長、2 型糖尿病（糖尿病の悪化）、多汗症各 1 例 2.0%、本剤 0.4mg/日群で血中 CK（CPK）増加、血中 ALP 減少各 1 例 2.1%であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は 2 例であり、その内訳は本剤 0.1mg/日群で血中カリウム増加 1 例、0.2mg/日群で血中 CK（CPK）増加 1 例であった。

③第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）[12)]

試験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、本剤 0.2mg/日、0.4mg/日を 24 週間投与したときの空腹時血清 TG 低下率について、フェノフィブラート錠 106.6mg/日に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
登録基準	(1)治療期開始の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導を実施している者 (2)男性又は閉経後女性 (3)同意取得時の年齢が 20 歳以上 (4)空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の者 (5)空腹時血清 HDL-C が 50mg/dL 未満の男性又は 55mg/dL 未満の女性
除外基準（抜粋）	(1)空腹時血清 TG が 500mg/dL を超える者 (2)1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病[HbA1c(NGSP 値)≥8.0%]を合併する者 (3)コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧≥160mmHg 又は拡張期血圧 ≥100mmHg） (4)血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上の者 (5)AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者 (6)胆のう疾患のある者又は胆石の既往歴のある者
試験方法	本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後、フェノフィブラート錠 106.6mg/日を 1 日 1 回朝食後 24 週間投与した。  例数:安全性解析対象(有効性解析対象FAS)
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 副次的評価項目（抜粋） ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・治療期終了時 LOCF（投与 24 週時又は中止時）の空腹時血清 HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、non HDL-C [注)] のベースラインからの変化率 注) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合
解析計画	主要評価項目 手順 1: 本剤 0.4mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性を検討する。非劣性が認められた場合は手順 2 に進む。 手順 2: 本剤 0.2mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性を検討する。非劣性が認められた場合は手順 3 に進む。 手順 3: 本剤 0.4mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する優越性を検討する。優越性が認められた場合は手順 4 に進む。 手順 4: 本剤 0.2mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する優越性を検討する。

主な試験結果

［有効性］

主要評価項目

治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、最小二乗平均値[95%信頼区間]は全ての投与群で有意な低下を認めた。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

	本剤		フェノフィブラート錠
	0.2mg/日群(n=73)	0.4mg/日群(n=74)	106.6mg/日群(n=76)
ベースライン（mg/dL）	242.4±53.3	233.3±60.8	235.6±71.7
変化率（%）	-46.226±1.977** [-50.122, -42.329]	-45.850±1.942** [-49.678, -42.023]	-39.685±1.942** [-43.511, -35.858]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とし、投与 8、12、16、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

手順 1：本剤 0.4mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性

空腹時血清 TG 低下率について、本剤 0.4mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性を検討した結果、最小二乗平均値の差の 95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、非劣性が認められた。

手順 2：本剤 0.2mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性

空腹時血清 TG 低下率について、本剤 0.2mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性を検討した結果、最小二乗平均値の差の 95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、非劣性が認められた。

手順 3：本剤 0.4mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する優越性

空腹時血清 TG 低下率について、本剤 0.4mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する優越性を検討した結果、本剤 0.4mg/日群とフェノフィブラート錠 106.6mg/日群の差は有意であり、優越性が認められた。

手順 4：本剤 0.2mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する優越性

空腹時血清 TG 低下率について、本剤 0.2mg/日群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する優越性を検討した結果、本剤 0.2mg/日群とフェノフィブラート錠 106.6mg/日群との差は有意であり、優越性が認められた。

本剤各群とフェノフィブラート錠 106.6mg/日群の空腹時血清 TG 変化率の差

	群間差（%）	
	本剤 0.2mg/日群	本剤 0.4mg/日群
本剤各群－フェノフィブラート錠 106.6mg/日群	-6.541±2.772* [-12.004, -1.078]	-6.166±2.745* [-11.576, -0.755]

ベースライン値を共変量とし、投与 8、12、16、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、非劣性マージン：10%、*：p≤0.05

副次的評価項目

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

治療期 24 週時 LOCF における空腹時血清 TG150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

治療期 24 週時（LOCF）の空腹時血清 TG150mg/dL 未満への到達率（%）

	本剤		フェノフィブラート錠
	0.2mg/日群(n=73)	0.4mg/日群(n=74)	106.6mg/日群(n=76)
到達率（%）	74.0[62.4, 83.5]	77.0[65.8, 86.0]	68.4[56.7, 78.6]

[ ]：到達率(%)の 95%信頼区間

＜空腹時血清 HDL-C＞

治療期 24 週時 LOCF における HDL-C のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤各用量群、フェノフィブラート錠 106.6mg/日群共に有意な HDL-C の増加を認めた。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（治療期 24 週時 LOCF）

	本剤		フェノフィブラート錠
	0.2mg/日群(n=73)	0.4mg/日群(n=74)	106.6mg/日群(n=76)
ベースライン（mg/dL）	41.4±5.2	42.2±4.5	41.7±5.2
変化率（%）	22.217±1.876** [18.521, 25.914]	17.504±1.864** [13.831, 21.178]	17.572±1.836** [13.953, 21.192]
本剤各群－フェノフィブラート 106.6mg/日群（%）a)	4.645±2.624 [-0.527, 9.817]	-0.068±2.617 [-5.226, 5.090]	-

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]

＜その他の副次的評価指標＞

治療期 24 週時 LOCF におけるその他の副次的評価指標（LDL-C 及び non HDL-C）のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標のベースラインからの変化率（治療期 24 週時 LOCF）

		本剤		フェノフィブラート錠
		0.2mg/日群(n=73)	0.4mg/日群(n=74)	106.6mg/日群(n=76)
LDL-C	ベースライン（mg/dL）	157.8±29.2	154.0±27.4	152.6±26.1
	変化率（%）	-6.29±19.22**	-3.51±19.98	-6.30±16.91**
non HDL-C	ベースライン（mg/dL）	191.3±27.1	186.6±29.0	184.7±27.6
	変化率（%）	-11.13±16.56**	-8.10±17.01**	-11.39±14.18**

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

本剤		フェノフィブラート錠
0.2mg/日群	0.4mg/日群	106.6mg/日群
2.7[0.3, 9.5]（2/73）	6.8[2.2, 15.1]（5/74）	23.7[14.7, 34.8]（18/76）

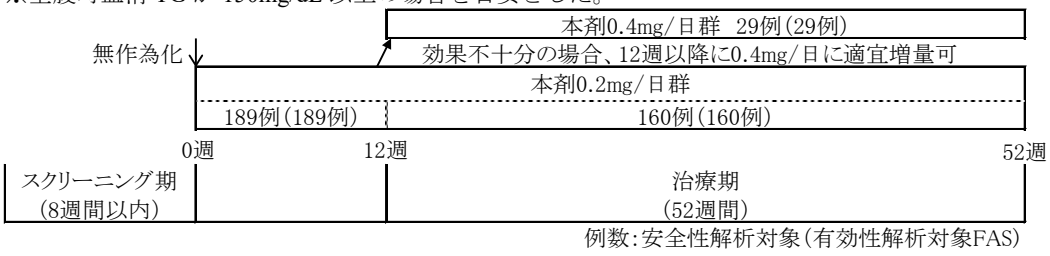
発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

各群において 2 例以上に認められた副作用は、本剤 0.4mg/日群でグリコヘモグロビン増加 2 例 2.7%、フェノフィブラート錠 106.6mg/日群で γ-GTP 増加 10 例 13.2%、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加各 8 例 10.5%、肝機能異常、血中クレアチニン増加各 2 例 2.6%であった。

本試験において重篤な副作用は認められなかった。副作用により投与中止に至った症例は、7 例であり、その内訳は本剤 0.2mg/日群で AST（GOT）増加/ALT（GPT）増加 1 例/γ-GTP 増加 1 例、フェノフィブラート錠 106.6mg/日群で AST（GOT）増加/ALT（GPT）増加/γ-GTP 増加 3 例、肝機能異常、肝機能検査異常、腹部不快感/浮動性めまい/下痢各 1 例であった。

2）安全性試験

①第 Ⅲ 相 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（K-877-14）[13)]

試験の目的	TG 高値を示す脂質異常症患者を対象に本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量可）を 1 日 2 回、52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
登録基準	(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 (2)男性及び閉経後女性 (3)スクリーニング検査 1 回目の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導を実施している者 (4)空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の者
除外基準（抜粋）	(1)空腹時血清 TG が 500mg/dL 以上の者 (2)コントロール不良の糖尿病患者[HbA1c(NGSP 値) ≥ 10.5%の者] (3)HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以上の男性又は 2.0 mg/dL 以上の女性 (4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、eGFR 値が 45mL/min/1.73m^2 未満の者 (5)重篤な肝疾患のある者（肝硬変は Child-Pugh 分類 B 以上） (6)胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患を有する者
試験方法	本剤 0.2mg/日（効果不十分※の場合、12 週以降に 0.4mg/日に適宜増量可）を 1 日 2 回に分けて朝夕食前又は食後 52 週間投与した。 ※空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の場合を目安とした。  例数:安全性解析対象(有効性解析対象FAS)
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・最終評価時 LOCF（治療期 52 週時又は中止時）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 主解析として全例を評価し、サブグループ解析として本剤 0.2mg/日継続群の部分集団を検討 副次的評価項目（抜粋） ・各時点における空腹時血清 TG の推移及びベースラインからの変化率 ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・最終評価時 LOCF（治療期 52 週時又は中止時）における空腹時血清 HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、non HDL-C 注) のベースラインからの変化率 注) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合

主な試験結果

［有効性］

主要評価項目

本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群で、治療期 52 週時 LOCF における空腹時血清 TG 変化率は次表のとおりであり、ベースラインから有意に低下した。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（全例）

	例数	測定値（mg/dL）	変化率（%）
ベースライン	189	249.7±77.5	-
治療期 52 週時（LOCF）	189	131.3±61.2	-45.93±21.84** [-49.07, -42.80]

測定値：平均値±標準偏差
変化率：平均値±標準偏差[95%信頼区間]、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

なお、サブグループ解析として行った本剤 0.2mg/日継続群での治療期 52 週時 LOCF における空腹時血清 TG 変化率は次表のとおりであり、ベースラインから有意に低下した。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（本剤 0.2mg/日継続群：サブグループ解析）

	例数	測定値（mg/dL）	変化率（%）
ベースライン	160	236.1±60.5	-
治療期 52 週時（LOCF）	160	122.5±54.7	-46.90±21.23** [-50.21, -43.58]

測定値：平均値±標準偏差
変化率：平均値±標準偏差[95%信頼区間]、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

副次的評価項目

＜空腹時血清 TG＞

治療期 4 週から 52 週までの各時点で本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群及び本剤 0.2mg/日継続群の空腹時血清 TG はベースラインから有意な低下を示し、投与 52 週まで効果が持続した。

治療期 52 週までの空腹時血清 TG 値の推移及びベースラインからの変化率

	本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群			本剤 0.2mg/日継続群		
	例数	測定値（mg/dL）	変化率（%）	例数	測定値（mg/dL）	変化率（%）
ベースライン	189	249.7±77.5	-	160	236.1±60.5	-
治療期 4 週時	188	137.9±87.0	-44.29±29.65** [-48.55, -40.02]	159	120.8±46.1	-48.15±16.97** [-50.81, -45.49]
治療期 8 週時	187	125.9±43.8	-48.09±16.48** [-50.46, -45.71]	158	119.3±38.9	-48.20±16.53** [-50.80, -45.60]
治療期 12 週時	183	123.8±48.4	-49.21±16.68** [-51.64, -46.78]	154	113.0±37.6	-50.92±14.86** [-53.29, -48.56]
治療期 16 週時	184	124.7±50.2	-48.78±18.77** [-51.52, -46.05]	155	112.9±41.7	-50.98±16.95** [-53.67, -48.29]
治療期 20 週時	182	123.0±48.7	-49.10±19.43** [-51.94, -46.25]	153	112.8±41.6	-50.72±18.12** [-53.62, -47.83]
治療期 24 週時	181	123.0±50.1	-49.13±20.15** [-52.09, -46.18]	152	111.6±41.9	-51.20±19.44** [-54.31, -48.08]
治療期 28 週時	179	125.6±54.3	-48.53±18.90** [-51.32, -45.74]	150	112.6±38.8	-50.98±16.30** [-53.61, -48.35]
治療期 32 週時	175	123.0±51.8	-49.81±18.24** [-52.53, -47.09]	147	110.6±38.4	-52.29±15.06** [-54.75, -49.84]
治療期 36 週時	175	120.3±47.3	-50.24±19.38** [-53.13, -47.35]	148	108.8±34.6	-52.56±15.98** [-55.15, -49.96]
治療期 40 週時	173	125.6±49.4	-48.45±19.28** [-51.34, -45.55]	146	115.3±42.0	-50.37±16.97** [-53.14, -47.59]
治療期 44 週時	172	127.8±53.7	-46.96±23.35** [-50.47, -43.44]	146	118.5±46.5	-48.41±21.90** [-51.99, -44.82]

	本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群			本剤 0.2mg/日継続群		
	例数	測定値（mg/dL）	変化率（%）	例数	測定値（mg/dL）	変化率（%）
治療期 48 週時	170	120.3±44.7	-50.39±17.56** [-53.05, -47.74]	144	112.0±37.7	-51.28±17.05** [-54.09, -48.47]
治療期 52 週時	171	129.4±59.2	-47.04±21.15** [-50.23, -43.85]	145	121.8±55.2	-47.68±20.65** [-51.07, -44.29]

測定値：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差[95%信頼区間]、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群で、治療期 52 週時 LOCF における空腹時血清 TG150mg/dL 未満へ到達したのは 189 例中 131 例で、その割合[95%信頼区間]は 69.3[62.2, 75.8]%であった。増量群で、用量変更後に空腹時血清 TG の更なる低下が認められたのは 29 例中 17 例で、その割合は 58.6[38.9, 76.5]%であった。

＜空腹時血清 HDL-C＞

本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群で、治療期 52 週時 LOCF における空腹時血清 HDL-C 変化率は次表のとおりであり、ベースラインから有意に増加することが確認された。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（治療期 52 週時 LOCF）

ベースライン（mg/dL）	45.7±10.6
変化率（%）	13.10±17.10**

n=189

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

＜その他の副次的評価指標＞

本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群で、治療期 52 週時 LOCF におけるその他の副次的評価指標（LDL-C 及び non HDL-C）のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標のベースラインからの変化率（治療期 52 週時 LOCF）

LDL-C	ベースライン（mg/dL）	119.3±31.7
	変化率（%）	2.24±30.37
non HDL-C	ベースライン（mg/dL）	155.8±30.3
	変化率（%）	-8.65±18.82**

n=189

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

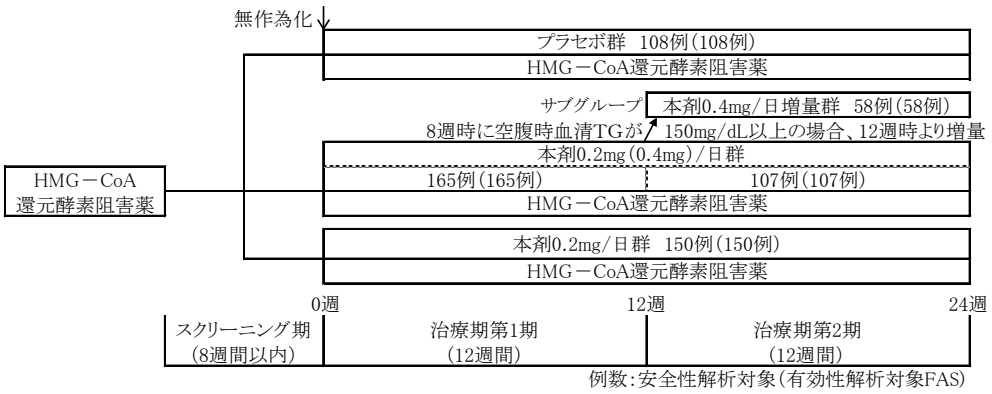
本剤 0.2mg/日（0.4mg/日に増量 29 例を含む）群	31.7[25.2, 38.9]（60/189）

発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

本剤投与例全体で 3.0%以上に認められた副作用は胆石症 10 例 5.3%であった。

重篤な副作用は脳梗塞 1 例が認められた。副作用により投与中止に至った症例は 7 例であり、その内訳は胆石症 2 例、AST（GOT）増加/ALT（GPT）増加、慢性腎臓病（慢性腎不全の悪化）、薬疹、低比重リポ蛋白（LDL-C）増加/胆石症、糖尿病（糖尿病の悪化）各 1 例であった。

②第 III 相 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（K-877-15）[14)]

試験の目的	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者を対象に本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 24 週間投与したときの安全性と有効性（増量効果を含む）を検討する。
試験デザイン	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
登録基準	(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 (2)男性及び閉経後女性 (3)HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の者 (4)空腹時血清 TG が 200mg/dL 以上の者
除外基準（抜粋）	(1)空腹時血清 TG が 1000mg/dL を超えた者 (2)コントロール不良の糖尿病患者[HbA1c(NGSP 値)≥10.5%]、インスリン製剤、チアゾリジン系薬剤、又は 3 剤以上の糖尿病治療薬による治療が必要な糖尿病患者 (3)血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以上の者 (4)AST 又は ALT が基準値上限（AST 40 IU/L、ALT 45 IU/L）の 3 倍を超えた者又は重篤な肝疾患のある者 (5)胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患のある者
試験方法	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。 
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期終了時 LOCF（治療期 24 週時又は中止時）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 副次的評価項目（抜粋） ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・サブグループ解析として治療期 8 週時に空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の部分集団における治療期終了時の空腹時血清 TG の増量時点からの変化率を検討 ・治療期終了時 LOCF（治療期 24 週時又は中止時）の空腹時血清 HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、non HDL-C（直接法）[注)] のベースラインからの変化率 注) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合

主な試験結果

［有効性］

主要評価項目

治療期 24 週時 LOCF の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤各群で有意な低下を認めた。また、プラセボ群との差はいずれの本剤群でも有意であった。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用、治療期 24 週時 LOCF）

	プラセボ群(n=108)	本剤	
		0.2mg/日群(n=150)	0.2(0.4)mg/日群(n=165)
ベースライン（mg/dL）	329.0±135.0	333.3±132.2	324.5±133.4
変化率（%）	-0.841±3.037 [-6.810, 5.128]	-46.821±2.577** [-51.888, -41.755]	-50.848±2.457** [-55.678, -46.018]

本剤 0.2(0.4)mg/日群 165 例中 58 例が 0.4mg/日に増量した。

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≦0.01

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率：

プラセボ群との比較（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用、治療期 24 週時 LOCF）

	群間差（%）	
	0.2mg/日群(n=150)	0.2(0.4)mg/日群(n=165)
本剤各群－プラセボ群	-45.981±3.983**[-53.810, -38.151]	-50.007±3.907**[-57.686, -42.328]

本剤 0.2(0.4)mg/日群 165 例中 58 例が 0.4mg/日に増量した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≦0.01

副次的評価項目

＜治療期 8 週時に空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の集団における治療期 12 週時からの空腹時血清 TG 変化率＞

治療期 12 週時からの治療期 24 週時 LOCF の空腹時血清 TG 変化率は次表のとおりであった。

治療期 8 週時に空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の集団における

治療期 12 週時からの空腹時血清 TG 変化率（治療期 24 週時 LOCF）

	プラセボ群(n=100)	本剤	
		0.2mg/日群(n=74)	0.4mg/日増量群(n=58)
治療期 12 週時（mg/dL）	304.0±151.9	212.5±108.9	205.4±73.8
変化率（%）	21.7±5.4	1.5±6.1	-3.6±7.0

治療期 12 週値：平均値±標準偏差

変化率：治療期 12 週値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

治療期 24 週時 LOCF における空腹時血清 TG 150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

治療期 24 週時（LOCF）の空腹時血清 TG150mg/dL 未満への到達率（割付群別）

	プラセボ群(n=108)	本剤	
		0.2mg/日群(n=150)	0.2(0.4)mg/日群(n=165)
到達率（%）	6.5[2.6, 12.9]	52.7[44.4, 60.9]	62.4[54.6, 69.8]

本剤 0.2(0.4)mg/日群 165 例中 58 例が 0.4mg/日に増量した。

[ ]：到達率（%）の 95%信頼区間

＜空腹時血清 HDL-C＞

治療期 24 週時 LOCF における HDL-C のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、プラセボ群及び本剤各群で有意な増加を認めた。また、いずれの本剤群もプラセボ群との間に有意な差を認めた。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用、治療期 24 週時 LOCF）

	プラセボ群(n=108)	本剤	
		0.2mg/日群(n=150)	0.2(0.4)mg/日群(n=165)
ベースライン（mg/dL）	45.1±10.1	46.6±9.7	44.9±10.2
変化率（%）	4.323±1.451** [1.471, 7.175]	17.764±1.233** [15.340, 20.188]	16.180±1.175** [13.871, 18.489]
本剤各群－プラセボ群（%）	－	13.441±1.905** [9.695, 17.186]	11.857±1.866** [8.189, 15.525]

本剤 0.2(0.4)mg/日群 165 例中 58 例が 0.4mg/日に増量した。

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

＜その他の副次的評価指標＞

治療期 24 週時 LOCF におけるその他の副次的評価指標（LDL-C 及び non HDL-C）のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標のベースラインからの変化率（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用、治療期 24 週時 LOCF）

		プラセボ群(n=108)	本剤	
			0.2mg/日群(n=150)	0.2(0.4)mg/日群(n=165)
LDL-C	ベースライン（mg/dL）	108.7±28.9	108.2±29.1	106.9±30.7
	変化率（%）	3.74±20.05	8.18±28.27**	12.62±38.35**
non HDL-C	ベースライン（mg/dL）	151.8±27.3	153.1±28.9	150.9±29.7
	変化率（%）	-0.05±17.21	-8.33±17.90**	-8.03±18.42**

本剤 0.2(0.4)mg/日群 165 例中 58 例が 0.4mg/日に増量した。

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

プラセボ群	本剤	
	0.2mg/日群	0.2(0.4)mg/日群
15.7[9.4, 24.0]（17/108）	19.3[13.3, 26.6]（29/150）	19.4[13.7, 26.3]（32/165）

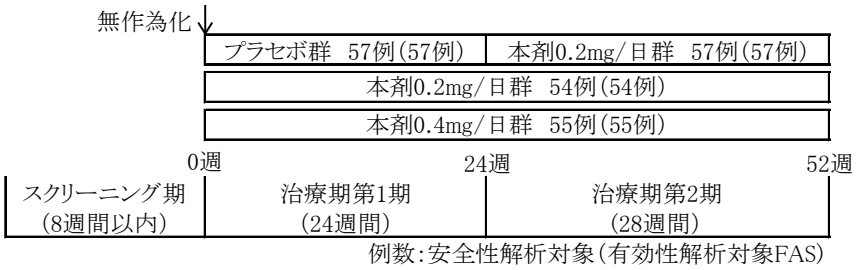
発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

各群において 2 例以上に認められた副作用は、プラセボ群で便秘、発疹各 2 例 1.9%、本剤 0.2mg/日群で胆石症、糖尿病（糖尿病の悪化）各 3 例 2.0%、浮動性めまい、湿疹、高血圧各 2 例 1.3%、本剤 0.2(0.4)mg/日群で糖尿病（糖尿病の悪化）8 例 4.8%、血清フェリチン増加 3 例 1.8%、血中 CK（CPK）増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加各 2 例 1.2%であった。

重篤な副作用はプラセボ群で塞栓性脳卒中 1 例、本剤 0.2mg/日群で腹壁血腫 1 例、0.2(0.4)mg/日群で糖尿病（糖尿病の悪化）1 例が認められた。副作用により投与中止に至った症例は 14 例であり、その内訳は重篤な副作用の 3 例のほか、プラセボ群で発疹が 1 例、本剤 0.2mg/日群で浮動性めまい、倦怠感、胆石症、湿疹各 1 例、0.2(0.4)mg/日群で発疹、じん麻疹（じん麻疹の悪化）、倦怠感、血中 CK（CPK）増加/血中ミオグロビン増加、慢性気管支炎、血中フィブリノゲン減少各 1 例であった。

（5）患者・病態別試験

第Ⅲ相 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（K-877-16）[15)]

試験の目的	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者に本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 24 週間（治療期第 1 期）投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。 治療期第 1 期に引き続き本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 28 週間（治療期第 2 期）投与したときの安全性及び有効性を検討する。 本剤の糖尿病に対する影響（血糖、インスリン抵抗性）を探索的に検討する。
試験デザイン	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
登録基準	(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 (2)男性及び閉経後女性 (3)スクリーニング検査 1 回目の 12 週間以上前より一定の食事療法又は一定の食事療法・運動療法を実施している者 (4)空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の者 (5)HbA1c（NGSP 値）が 6.2%以上の 2 型糖尿病患者
除外基準（抜粋）	(1)血清 TG が 1000mg/dL を上回る者 (2)以下に該当する糖尿病患者 ・1 型糖尿病患者 ・コントロール不良の糖尿病患者[HbA1c(NGSP 値)≥8.0%] ・インスリン製剤、チアゾリジン（TZD）系薬剤、ビグアナイド薬、SU 剤の高用量[グリメピリド 4mg(/日)以上、グリベンクラミド 7.5mg(/日)以上、グリクラジド 120mg(/日)以上]、SGLT2 阻害薬又は 3 剤以上の糖尿病治療薬による治療が必要な糖尿病患者 ・スクリーニング検査 1 回目より前 12 週間以内に糖尿病治療薬の種類及び用法・用量を変更した者 (3)コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧≥180mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 110mmHg） (4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上の者 (5)AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者又は重篤な肝障害を有する者 (6)胆石を有する者又は重篤な胆道疾患を有する者
試験方法	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者にプラセボ→本剤 0.2mg/日（24 週時よりプラセボから本剤 0.2mg/日に切り替え）、本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食前又は食後 52 週間投与した。  例数:安全性解析対象(有効性解析対象FAS) また、同意が得られた患者を対象として、治療期 24 週時及び 52 週時に食後の TG、RLP-C、ApoB-48、グルコース、インスリンを経時的に測定した。食事は、ミールテスト C（脂質 28.5g、糖質 75.0g）で統一した。

主な 評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 ・治療期第 1 期の最終評価時 LOCF（治療期 24 週時又は中止時）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 副次的評価項目（抜粋） (a)治療期第 1 期における副次的評価項目 ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・最終評価時 LOCF（治療期 24 週時又は中止時）における空腹時血清 HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、non HDL-C 注 1)、RLP-C（直接法：メタボリード RemL-C）のベースラインからの変化率 ・最終評価時 LOCF におけるグルコース、インスリン、HOMA-R 注 2)、HOMA-β注 3)、HbA1c（NGSP 値）、グリコアルブミンのベースラインからの変化量 ・治療期 24 週時 LOCF の食後の TG、RLP-C、ApoB-48、グルコース、インスリンの $AUC_{0\text{-}6.5h}$ のベースラインからの変化量又は変化率 (b)治療期第 1 期及び治療期第 2 期を併せた副次的評価項目 ・空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 ・最終評価時 LOCF（52 週時又は中止時）における空腹時血清 TG、HDL-C、LDL-C、non HDL-C 注 1)、RLP-C のベースラインからの変化率 ・最終評価時 LOCF におけるグルコース、インスリン、HOMA-R 注 2)、HOMA-β注 3)、HbA1c（NGSP 値）、グリコアルブミンのベースラインからの変化量 ・治療期 52 週時 LOCF の食後の TG、RLP-C、ApoB-48、グルコース、インスリンの $AUC_{0\text{-}6.5h}$ のベースラインからの変化量又は変化率 注 1) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 注 2) HOMA-R = 空腹時血糖値×空腹時インスリン濃度 / 405 にて算出 注 3) HOMA-β = 空腹時インスリン濃度×360/（空腹時血糖値 - 63）にて算出 <u>安全性</u> 主要評価項目（抜粋） ・副作用発現割合

主な試験結果

［有効性］

<u>主要評価項目</u>

主要評価項目である治療期 24 週時 LOCF における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、各群で有意な低下を認めた。また、プラセボ群との差は、いずれの本剤群でも有意であった。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（治療期 24 週時 LOCF）

	プラセボ群(n=57)	本剤	
		0.2mg/日群(n=54)	0.4mg/日群(n=55)
ベースライン （mg/dL）	284.3±117.6	240.3±93.5	260.4±95.9
変化率（%）	-10.814±3.605** [-17.933, -3.694]	-44.347±3.701** [-51.656, -37.038]	-45.093±3.641** [-52.283, -37.904]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率：プラセボ群との比較（治療期 24 週時 LOCF）

	群間差（%）	
	0.2mg/日群(n=54)	0.4mg/日群(n=55)
本剤各群－プラセボ群	-33.534±5.206**[-45.154, -21.914]	-34.280±5.127**[-45.723, -22.836]

ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[調整 95%信頼区間]、

**：p≤0.01（Dunnett 検定）

副次的評価項目

＜空腹時血清 TG＞

治療期 52 週時 LOCF における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、全ての群で有意な低下を認め、効果が持続した。

空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（治療期 52 週時 LOCF）

	プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a) (n=57)	本剤 0.2mg/日群 (n=54)	本剤 0.4mg/日群 (n=55)
ベースライン（mg/dL）	284.3±117.6	240.3±93.5	260.4±95.9
変化率（%）	-46.835±3.105** [-52.967, -40.704]	-43.629±3.188** [-49.924, -37.334]	-46.552±3.136** [-52.744, -40.360]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

＜空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率＞

治療期 24 週時 LOCF 及び治療期 52 週時 LOCF における空腹時血清 TG150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

空腹時血清 TG150mg/dL 未満への到達率（治療期 24 週時 LOCF）

	プラセボ群(n=57)	本剤	
		0.2mg/日群(n=54)	0.4mg/日群(n=55)
到達率（%）	15.8[7.5, 27.9]	81.5[68.6, 90.7]	70.9[57.1, 82.4]

[ ]：到達率（%）の 95%信頼区間

空腹時血清 TG 150mg/dL 未満への到達率（治療期 52 週時 LOCF）

	プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a) (n=57)	本剤 0.2mg/日群 (n=54)	本剤 0.4mg/日群 (n=55)
到達率（%）	68.4[54.8, 80.1]	75.9[62.4, 86.5]	74.5[61.0, 85.3]

[ ]：到達率（%）の 95%信頼区間

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

＜空腹時血清 HDL-C＞

治療期 24 週時 LOCF における HDL-C のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、プラセボ群及び本剤各群で有意な増加を認めた。また、いずれの本剤群もプラセボ群と比較して有意な増加を認めた。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（治療期 24 週時 LOCF）

	プラセボ群(n=57)	本剤	
		0.2mg/日群(n=54)	0.4mg/日群(n=55)
ベースライン（mg/dL）	47.1±10.7	46.6±10.2	50.3±27.7
変化率（%）	4.451±2.061* [0.381, 8.521]	16.689±2.119** [12.505, 20.873]	10.301±2.103** [6.148, 14.453]
本剤各群－プラセボ群（%）	-	12.238±2.954** [6.405, 18.071]	5.850±2.948* [0.029, 11.670]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、*：p≤0.05、**：p≤0.01

治療期 52 週時 LOCF における HDL-C のベースラインからの変化率は次表のとおりであり、プラセボ→本剤 0.2mg/日群及び本剤 0.2mg/日群で有意な増加を認めた。

空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（治療期 52 週時 LOCF）

	プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a) (n=57)	本剤 0.2mg/日群 (n=54)	本剤 0.4mg/日群 (n=55)
ベースライン（mg/dL）	47.1±10.7	46.6±10.2	50.3±27.7
変化率（%）	10.693±2.268** [6.214, 15.172]	10.245±2.331** [5.641, 14.849]	3.391±2.314 [-1.179, 7.960]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]、**：p≤0.01

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

＜その他の副次的評価指標（脂質関連評価指標）＞

治療期 24 週時 LOCF 及び治療期 52 週時 LOCF におけるその他の副次的評価指標（LDL-C、non HDL-C 及び RLP-C）のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

各脂質関連指標のベースラインからの変化率（治療期 24 週時 LOCF、52 週時 LOCF）

			プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a) (n=57) b)	本剤 0.2mg/日群 (n=54)	本剤 0.4mg/日群 (n=55)
LDL-C	ベースライン（mg/dL）		131.2±33.9	129.9±32.4	124.6±29.8
	変化率（%）	24 週時 LOCF	2.09±15.51	-4.90±23.07	1.68±26.24
		52 週時 LOCF	-4.04±24.08	-5.52±22.27	-0.94±24.42
non HDL-C	ベースライン（mg/dL）		171.1±33.0	164.5±32.3	160.3±32.7
	変化率（%）	24 週時 LOCF	-2.45±10.94	-12.46±15.38**	-6.26±20.22*
		52 週時 LOCF	-13.54±16.38**	-11.71±16.62**	-8.28±18.10**
RLP-C	ベースライン（mg/dL）		20.64±12.95	19.14±10.13	17.43±9.08
	変化率（%）	24 週時 LOCF	-1.36±42.70	-49.23±36.87**	-45.70±35.31**
		52 週時 LOCF	-59.21±26.84**	-54.25±38.78**	-54.25±37.36**

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：平均値±標準偏差、*：p≤0.05、**：p≤0.01（1 標本 t 検定）

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

b) RLP-C のみ n=56

＜その他の副次的評価指標（糖関連評価指標）＞

治療期 24 週時 LOCF 及び治療期 52 週時 LOCF におけるその他の副次的評価指標（空腹時グルコース、空腹時インスリン、HOMA-R、HOMA-β、HbA1c、グリコアルブミン）のベースラインからの変化量は次表のとおりであった。

各糖関連評価指標のベースラインからの変化量（治療期 24 週時 LOCF、52 週時 LOCF）

			プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a) (n=57)	本剤 0.2mg/日群 (n=54)	本剤 0.4mg/日群 (n=55)
空腹時グルコース（mg/dL）	ベースライン		138.6±20.2	138.6±18.9	133.8±20.0
	変化量	24 週時 LOCF	2.8±20.6	-3.9±16.1	-0.8±19.4
		52 週時 LOCF	-3.1±29.9	0.1±19.7	-2.9±25.4
空腹時インスリン（μU/mL）	ベースライン		13.347±8.150	12.057±7.079	11.671±5.829
	変化量	24 週時 LOCF	0.569±5.518	-1.389±5.393	-0.575±7.111
		52 週時 LOCF	-1.054±5.647	-1.065±5.356	-1.442±5.578
HOMA-R	ベースライン		4.616±3.010	4.176±2.509	3.820±1.849
	変化量	24 週時 LOCF	0.275±2.396	-0.657±1.703**	-0.092±2.771
		52 週時 LOCF	-0.196±3.561	-0.347±2.033	-0.433±2.434
HOMA-β	ベースライン		68.087±44.848	60.675±43.157	65.828±41.172
	変化量	24 週時 LOCF	1.296±24.827	1.491±64.107	-2.767±30.831
		52 週時 LOCF	-3.439±32.637	-4.250±29.040	-6.098±22.031*
HbA1c（%）	ベースライン		6.99±0.46	6.94±0.43	6.96±0.43
	変化量	24 週時 LOCF	0.06±0.44	0.17±0.53*	0.16±0.50*
		52 週時 LOCF	0.23±0.76*	0.40±0.78**	0.29±0.79**
グリコアルブミン（%）	ベースライン		16.90±2.45	17.13±2.00	17.12±2.20
	変化量	24 週時 LOCF	0.22±1.63	-0.04±1.53	-0.32±1.30
		52 週時 LOCF	0.17±2.27	0.99±2.40**	0.21±2.64

ベースライン：平均値±標準偏差

変化量：平均値±標準偏差、*：p≦0.05、**：p≦0.01（1 標本 t 検定）

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

＜その他の副次的評価指標（食後の脂質関連評価指標）＞

治療期 24 週時 LOCF 及び治療期 52 週時 LOCF における食後の副次的評価指標（TG、RLP-C、ApoB-48）の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ のベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

食後の脂質関連評価指標の $AUC_{0-6.5h}$ のベースラインからの変化率（治療期 24 週時 LOCF、52 週時 LOCF）

			プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a)	本剤 0.2mg/日群	本剤 0.4mg/日群
食後の TG (mg･h/dL)	ベースライン		2341.486±886.933	1960.114±617.216	1889.307±706.779
	例数		18	22	22
	変化率（%）	24 週時 LOCF	-7.496 [-17.016, 2.024]	-47.954** [-56.381, -39.527]	-45.190** [-53.667, -36.713]
		52 週時 LOCF	-40.655** [-52.562, -28.749]	-47.625** [-58.165, -37.085]	-36.479** [-47.081, -25.878]
食後の RLP-C (mg･h/dL)	ベースライン		154.393±41.957	143.548±60.998	129.299±60.824
	例数		17	22	22
	変化率（%）	24 週時 LOCF	-9.642 [-20.238,0.953]	-54.978**[-64.223, -45.733]	-55.177**[-64.500, -45.854]
		52 週時 LOCF	-53.599** [-67.079, -40.120]	-61.853** [-73.614, -50.091]	-50.445** [-62.307, -38.584]
食後の ApoB-48 (μg･h/mL)	ベースライン		81.508±21.949	82.409±40.244	74.427±33.823
	例数		18	22	22
	変化率（%）	24 週時 LOCF	-14.793** [-25.885, -3.701]	-51.901** [-61.943, -41.859]	-41.705** [-51.771, -31.639]
		52 週時 LOCF	-47.659** [-55.481, -39.837]	-53.262** [-60.344, -46.180]	-43.963** [-51.061, -36.864]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化率：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、**：p≦0.01

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

＜その他の副次的評価指標（食後の糖関連評価指標）＞

治療期 24 週時 LOCF 及び治療期 52 週時 LOCF における食後の副次的評価指標（グルコース、インスリン）の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ のベースラインからの変化量は次表のとおりであった。

食後の糖関連評価指標の $AUC_{0-6.5h}$ のベースラインからの変化量

（治療期 24 週時 LOCF、52 週時 LOCF）

			プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a)	本剤 0.2mg/日群	本剤 0.4mg/日群
食後のグルコース（mg・h/dL）	24 週時 LOCF	ベースライン	1113.833±174.201	1192.239±218.678	1128.091±211.111
		例数	18	22	22
		変化量	-10.465 [-78.435, 57.505]	-20.839 [-82.644, 40.966]	25.492[-35.842, 86.826]
	52 週時 LOCF	ベースライン	1113.833±174.201	1192.239±218.678	1128.091±211.111
		例数	18	22	22
		変化量	59.186[-61.392, 179.764]	10.271[-99.370, 119.912]	41.497[-67.309, 150.303]
食後のインスリン（μU・h/mL）	24 週時 LOCF	ベースライン	249.182±110.604	194.968±101.147	262.383±153.444
		例数	10	20	22
		変化量	-35.099*[-69.012, -1.185]	-12.476[-36.872, 11.920]	-7.015[-30.099, 16.070]
	52 週時 LOCF	ベースライン	235.706±114.050	193.225±98.909	262.383±153.444
		例数	11	21	22
		変化量	6.116[-28.002, 40.234]	-33.441* [-58.553, -8.328]	-30.704* [-55.159, -6.248]

ベースライン：平均値±標準偏差

変化量：ベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、*：p≤0.05、**：p≤0.01

a) 24 週時まではプラセボ、以降 52 週時まで本剤 0.2mg/日を投与した。

［安全性］

副作用発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現割合

プラセボ→本剤 0.2mg/日群 a)	本剤 0.2mg/日群	本剤 0.4mg/日群
21.8[11.8, 35.0]（12/55）	20.4[10.6, 33.5]（11/54）	27.3[16.1, 41.0]（15/55）

発現割合（%）[95%信頼区間]（発現例数/総症例数）

a) 治療期 24 週時までに発現した事象を除く

各群において 3.0%以上に認められた副作用は、プラセボ→本剤 0.2mg/日群で糖尿病（糖尿病の悪化）2 例 3.6%、本剤 0.2mg/日群で胆石症、糖尿病（糖尿病の悪化）各 2 例 3.7%、本剤 0.4mg/日群で胆石症、糖尿病（糖尿病の悪化）各 3 例 5.5%、血中ミオグロビン増加、高ホモシステイン血症各 2 例 3.6%であった。

本試験において重篤な副作用は本剤 0.2mg/日群で胆管結石 1 例が認められた。副作用により投与中止に至った症例は 4 例であり、その内訳は重篤な副作用の 1 例のほか、本剤 0.4mg/日群で急性腎不全、肝機能異常各 1 例、プラセボ→本剤 0.2mg/日群（治療期第 2 期）で湿疹 1 例であった。

（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

特定使用成績調査（長期使用）（実施中）

本剤で治療を受ける高脂血症（家族性を含む）患者を対象に、使用実態下での長期使用における安全性及び有効性を検討する。

目的	使用実態下での長期投与時における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	高脂血症患者
観察期間	本剤投与開始後 2 年間
予定症例数	安全性評価対象として 3,000 例
主な調査項目	横紋筋融解症関連事象の発現状況、LDL-C の推移等

製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）（計画中）

TG 高値の高脂血症（家族性を含む）患者において、本剤処方患者と既存の TG 低下薬（本剤を含む）未処方患者の心血管イベント発現状況を比較検討する。

データベース	MID-NET
調査デザイン	コホートデザイン
対象集団	TG 高値の高脂血症患者
想定症例数	27,000 例（本剤治療群 4,500 例、対照（非治療）群 22,500 例）
データ期間	検討中
主要評価項目	「急性冠症候群」を心血管イベントと定義し、心血管イベントの初回発現

製造販売後臨床試験①（心血管アウトカム試験）（実施中）

TG 高値かつ HDL-C 低値を伴う心血管イベント発症リスクの高い高脂血症患者を対象に、本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）投与時の心血管イベント抑制効果について、プラセボを対照として検証する。

試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
対象患者	糖尿病を合併し、心血管イベント発現リスクの高い高脂血症患者 TG が 200mg/dL 以上 500mg/dL 未満、かつ HDL-C が 40mg/dL 以下
症例数	10,000 例（本剤群及びプラセボ群各 5,000 例） そのうち日本人は 300 例
用法及び用量	本剤 0.2mg 又はプラセボを 1 日 2 回
試験期間	5 年
主要評価項目	以下の複合エンドポイントのうちいずれかのイベントが初回発現するまでの時間 ・非致死性心筋梗塞 ・非致死性虚血性脳卒中 ・冠動脈血行再建術 ・心血管死

製造販売後臨床試験②（腎機能障害患者）[16)]

試験の目的	腎機能障害を有する TG 高値の脂質異常症患者を対象に、本剤 0.2mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与したときの薬物動態及び安全性を検討し、腎機能障害の程度がペマフィブラートの薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えないことを検証することにより、使用上の注意の見直しの根拠となる情報を得る。
試験デザイン	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

登録基準	(1)同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 (2)男性又は閉経後女性 (3)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の者 (4)以下のいずれかに該当する者 1)スクリーニング検査時の eGFR が 30mL/分/1.73m^2 未満で血液透析の治療を受けていない者（A グループ） 2)血液透析で治療中の者（B グループ） 3)スクリーニング検査時の eGFR が 30mL/分/1.73m^2 以上かつ 60mL/分/1.73m^2 未満で血液透析の治療を受けていない者（C グループ）
除外基準（抜粋）	(1)重篤な肝障害、肝硬変のある患者又は胆道閉塞のある患者 (2)胆石のある患者 (3)妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (4)本試験の併用禁止薬を投与中又は試験期間中継続的に投与が必要な者 (5)腎移植を受けた者
試験方法	以下の各グループ内でペマフィブラート実薬群とプラセボ群の 2 群に 3:1 の比率で無作為に割り付けた。 A グループ：高度腎機能障害患者（非透析患者）8 例 B グループ：高度腎機能障害患者（透析患者）4 例 C グループ：軽度～中等度の腎機能障害患者（非透析患者）8 例
評価項目	薬物動態 主要評価項目 ・治療期 12 週時におけるペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\tau}$ 安全性 評価項目（抜粋） ・副作用等 有効性 評価項目 ・脂質関連検査項目の各測定時点の各測定時点のベースライン値（治療期 0 週の値）からの変化（変化率又は変化量）

主な試験結果

[薬物動態]

「VII.10.（2）②腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験」の項参照

[安全性]

副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は次表のとおりであった。

副作用発現例数（%）

投与群	A グループ		B グループ		C グループ	
	本剤 n=4	プラセボ n=2	本剤 n=4	プラセボ n=1	本剤 n=8	プラセボ n=2
副作用	－	－	－	－	1 注）（12.5）	－
重篤な副作用	－	－	－	－	－	－
投与中止に至った副作用	－	－	－	－	1 注）（12.5）	－

注）尿中ミオグロビン陽性

副作用は、C グループ本剤投与群で尿中ミオグロビン陽性が 1 例認められ、投与中止に至った。
重篤な副作用は認められなかった。

［有効性］

治療期 4 週時から投与終了 4 週後までの空腹時血清 TG のベースラインからの変化率の推移は次表のとおりであった。

	A グループ		B グループ		C グループ	
	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ
ベースライン（mg/dL）	233.0±37.4 (4)	254.0±18.4 (2)	216.8±84.8 (4)	168.0 (1)	215.3±52.1 (8)	203.0±14.1 (2)
治療期 4 週時	-24.54±23.98 (4)	-8.24 (1)	-9.84±16.16 (4)	54.17 (1)	-39.96±18.25 (7)	6.81±9.63 (2)
治療期 8 週時	-32.25±12.01 (4)	-5.99 (1)	-16.24±24.68 (4)	-17.26 (1)	-39.02±28.43 (7)	10.05±5.58 (2)
治療期 12 週時	-32.63±34.41 (4)	-11.24 (1)	-19.08±22.20 (4)	-29.76 (1)	-17.54±36.99 (7)	-15.50±20.59 (2)
投与終了 4 週後	-0.63±31.35 (4)	18.73 (1)	1.48±34.89 (4)	4.17 (1)	-6.55±34.59 (6)	-29.00±26.40 (2)

平均値±標準偏差（%）（例数）

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

国内 8 試験の併合解析 [17)]

投与 12 週以上の国内で実施した 8 試験[注)] を併合し、本剤の有効性を検討した結果を以下に示す。

注）第 II 相用量探索的試験（K-877-04）、第 II/III 相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）、第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）、第 III 相ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）、第 III 相 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（K-877-15）、第 III 相 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（K-877-16）、第 III 相 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（K-877-14）、第 III 相インスリン感受性評価試験（K-877-19）

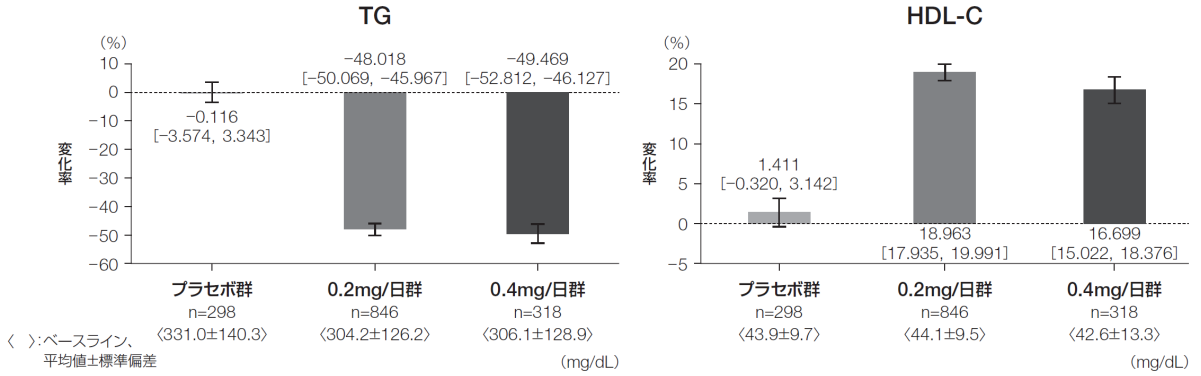
評価項目：脂質関連項目　空腹時血清 TG、HDL-C、HDL 分画のコレステロール、non HDL-C、LDL-C（直接法）、LDL 分画のコレステロール、CM-C、VLDL-C（超遠心法）、RLP-C（直接法）、FFA の変化率

主な試験結果

・脂質関連項目（12 週時 LOCF）

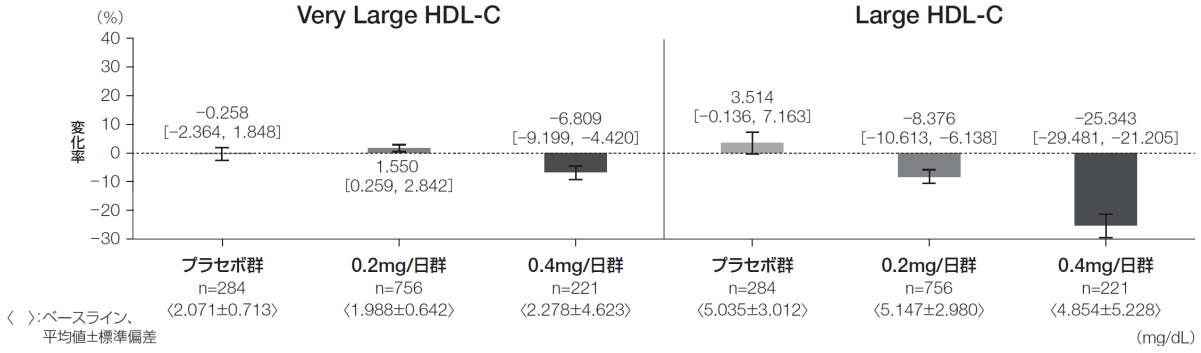
1）TG、HDL-C、HDL 分画のコレステロール

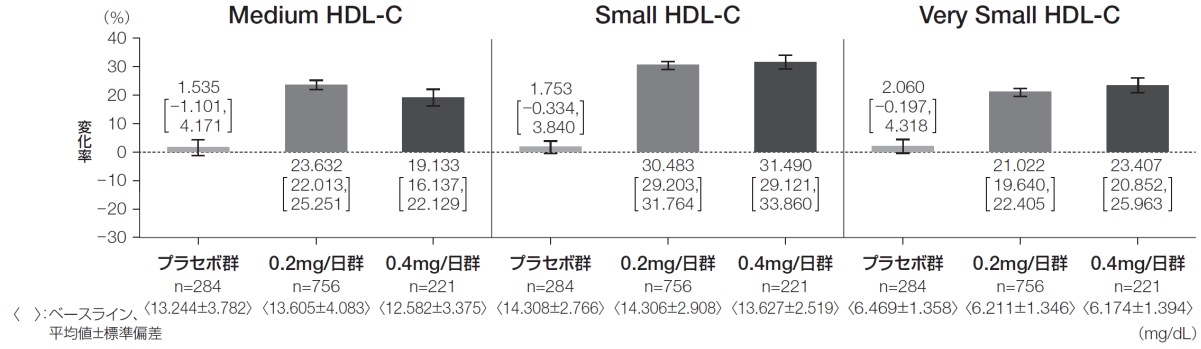
本剤 0.2mg/日群及び 0.4mg/日群において、12 週時 LOCF の空腹時血清 TG はプラセボ群に対してベースラインから有意に低下した。HDL-C は増加し、粒子サイズの小さな HDL のコレステロール含量が増加した。



		TG	HDL-C
プラセボ群との差	0.2mg/日群	-47.902[-51.928, -43.876]	17.552[15.539, 19.565]
	0.4mg/日群	-49.353[-54.166, -44.540]	15.288[12.877, 17.699]

グラフ、表：全投与群についてベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、FAS



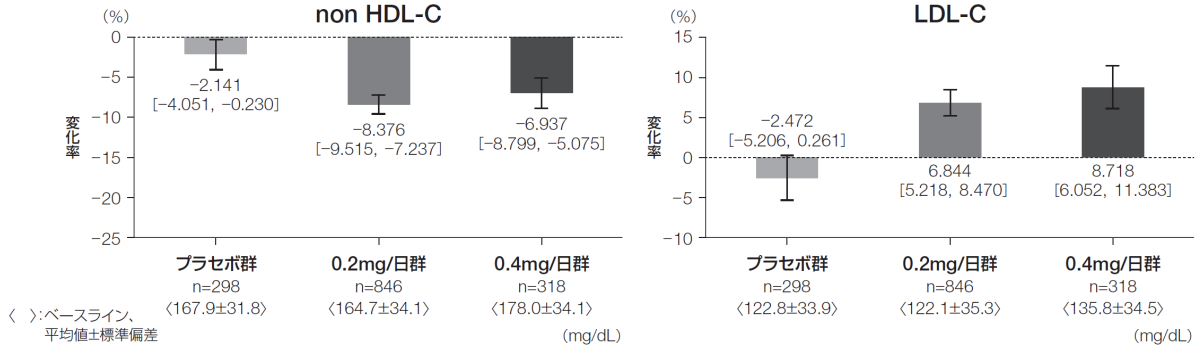


		Very Large HDL-C	Large HDL-C	Medium HDL-C	Small HDL-C	Very Small HDL-C
プラセボ群との差	0.2mg/日群	1.808 [-0.663, 4.279]	-11.889 [-16.170, -7.609]	22.096 [19.003, 25.190]	28.730 [26.284, 31.176]	18.962 [16.312, 21.612]
	0.4mg/日群	-6.552 [-9.737, -3.366]	-28.857 [-34.374, -23.339]	17.598 [13.608, 21.588]	29.737 [26.576, 32.898]	21.347 [17.934, 24.760]

グラフ、表：全投与群についてベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、FAS

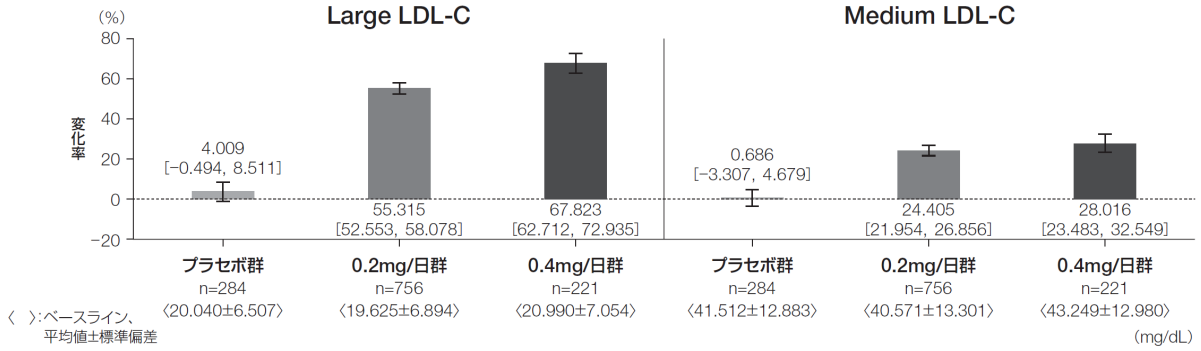
2）non HDL-C、LDL-C、LDL 分画のコレステロール

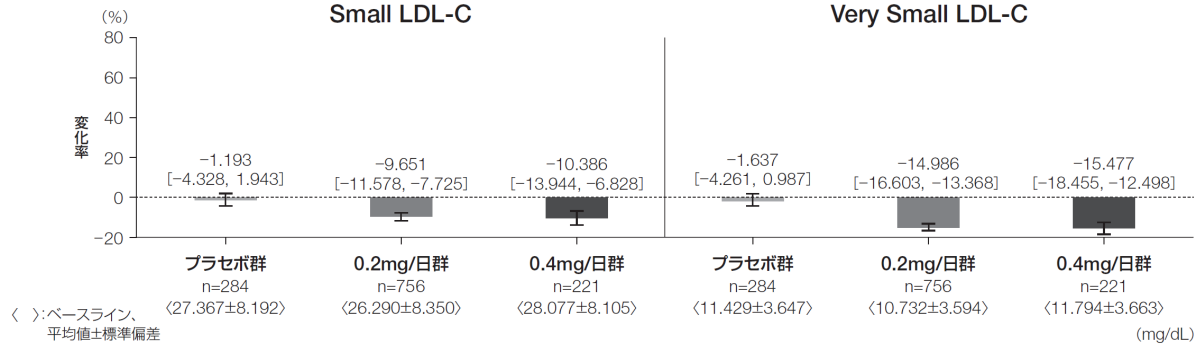
本剤 0.2mg/群及び 0.4mg/日群において、12 週時 LOCF の non HDL-C は減少した。LDL-C は増加したが、粒子サイズの大きな LDL のコレステロール含量が増加し、小さな LDL のコレステロール含量は減少した。



		non HDL-C	LDL-C
プラセボ群との差	0.2mg/日群	-6.235[-8.458, -4.012]	9.316[6.140, 12.492]
	0.4mg/日群	-4.796[-7.466, -2.126]	11.190[7.363, 15.017]

グラフ、表：全投与群についてベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、FAS



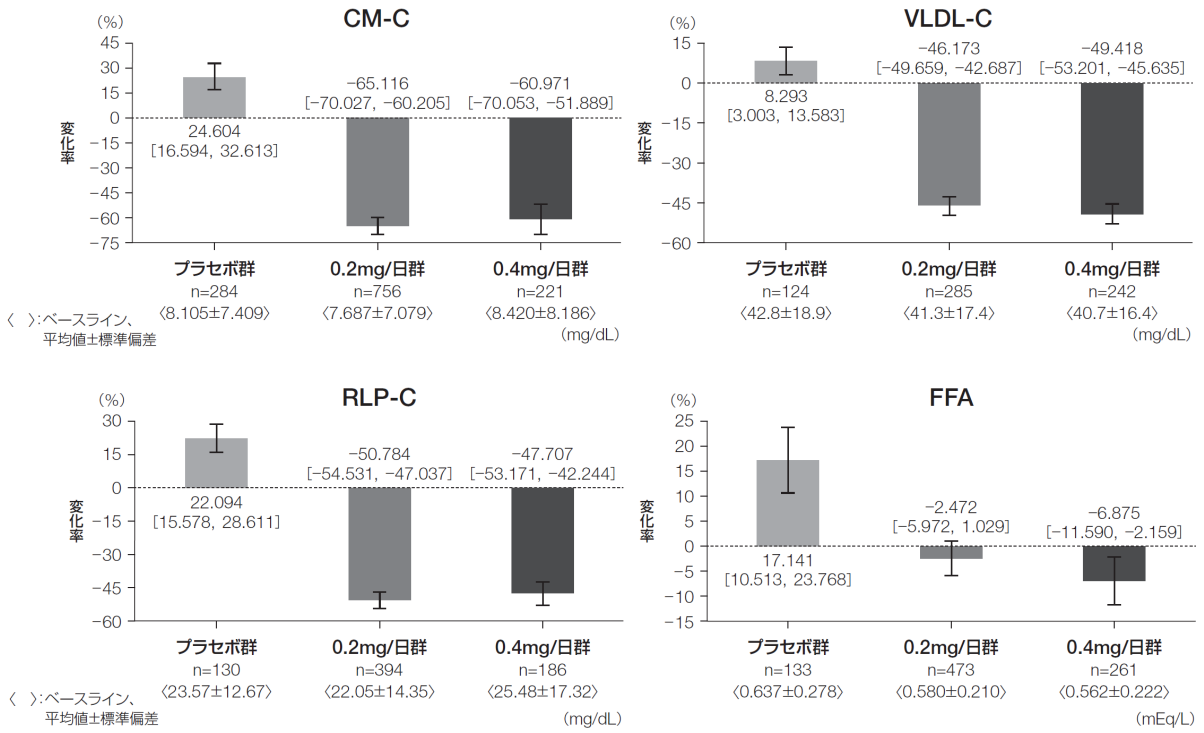


		Large LDL-C	Medium LDL-C	Small LDL-C	Very Small LDL-C
プラセボ群との差	0.2mg/日群	51.307 [46.024, 56.589]	23.719 [19.033, 28.405]	-8.459 [-12.141, -4.777]	-13.349 [-16.434, -10.263]
	0.4mg/日群	63.815 [57.003, 70.627]	27.330 [21.288, 33.371]	-9.193 [-13.934, -4.453]	-13.840 [-17.807, -9.873]

グラフ、表：全投与群についてベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、FAS

3）CM-C、VLDL-C、RLP-C、FFA

12 週時 LOCF における CM-C、VLDL-C、RLP-C、FFA の変化率は次のとおりであった。



		CM-C	VLDL-C	RLP-C	FFA
プラセボ群との差	0.2mg/日群	-89.720 [-99.116, -80.324]	-54.466 [-60.800, -48.132]	-72.878 [-80.397, -65.359]	-19.612 [-27.107, -12.118]
	0.4mg/日群	-85.575 [-97.683, -73.467]	-57.711 [-64.215, -51.206]	-69.801 [-78.301, -61.302]	-24.015 [-32.161, -15.869]

グラフ、表：全投与群についてベースライン値を共変量とした共分散分析、最小二乗平均値[95%信頼区間]、FAS

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フェノフィブラート、ベザフィブラート、クロフィブラート

注意：関連のある化合物の効能・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

ペマフィブラートは PPARα に結合し、標的遺伝子の発現を調節することで、血漿 TG 濃度の低下、HDL-C の増加等の作用を示す。

1) PPARαに対する作用

①PPARα活性化作用（*in vitro*）[18)]

ペマフィブラートのヒト PPARα 活性化に対する 50%作用濃度（EC_{50}）は 0.00080μmol/L であった。また、ペマフィブラートのヒト PPARγ 及び PPARδ 活性化に対する EC_{50} は、それぞれ 4.3 及び 9.0μmol/L であり、ペマフィブラートは PPARα に対して選択的な活性化作用を示した。

ペマフィブラートのヒト PPARs 活性化作用

化合物	EC_{50} μmol/L [95%信頼区間]		
	ヒト PPARα	ヒト PPARγ	ヒト PPARδ
ペマフィブラート	0.00080[0.00058, 0.0011]	4.3[3.5, 5.5]	9.0[8.4, 9.8]
フェノフィブリン酸 a)	2.1[1.2, 3.4]	－	－
ロシグリタゾン b)	－	0.033[0.028, 0.040]	－
GW0742 c)	－	－	0.00098[0.00082, 0.0012]

(n=3)　－：実施せず

a）フェノフィブラートの活性代謝物、PPARα アゴニスト　b）PPARγ アゴニスト、国内未承認　c）PPARδ アゴニスト

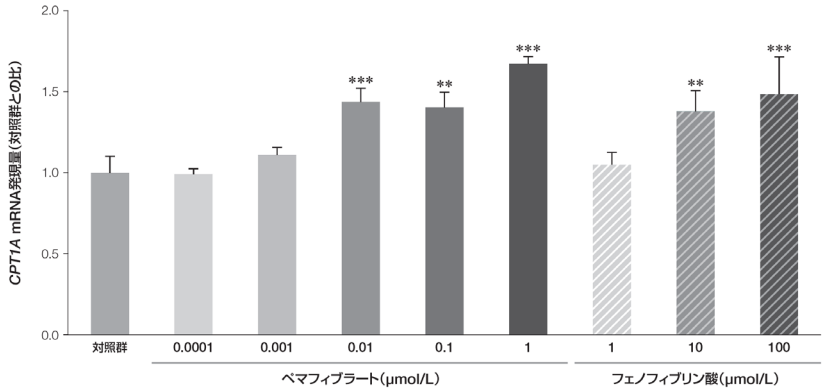
［試験方法］

Gal4-DNA 結合ドメインとヒト PPARα、PPARγ 又は PPARδ のリガンド結合ドメインをもつキメラ蛋白質を発現させた COS-7 細胞を用いて、トランスアクティベーションアッセイを行った。

②ヒト初代培養肝細胞における PPARα標的遺伝子 CPT1A の発現亢進作用（*in vitro*）[18)]

PPARα 活性化作用を、標的遺伝子 *CPT1A* の発現を指標としてヒト初代培養肝細胞にて評価したところ、ペマフィブラートは 0.01μmol/L 以上の濃度で有意な *CPT1A* の発現亢進作用を示した。

CPT1A mRNA 発現に対するペマフィブラートの作用



平均値+標準偏差（n=3）　**：p<0.01、***：p<0.001 vs. 対照群（Dunnett 検定）

CPT1A：遊離脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子

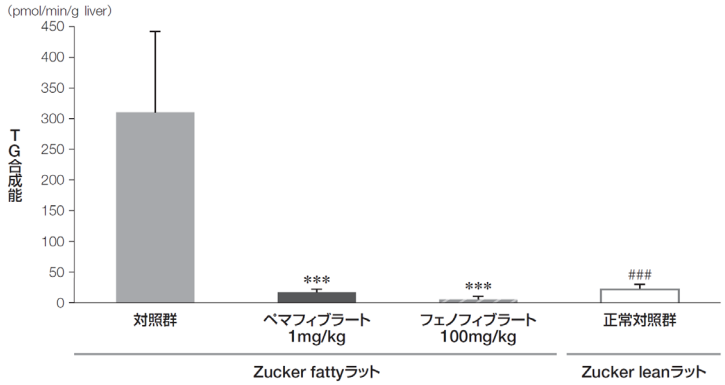
［試験方法］

ペマフィブラート（0.0001、0.001、0.01、0.1、1μmol/L）又はフェノフィブリン酸（1、10、100μmol/L）をヒト初代培養肝細胞の培地に添加して 12 時間後に RNA を回収し、*CPT1A* の遺伝子発現量を測定した。

2）肝臓における TG 合成抑制作用（Zucker fatty ラット）[18)]

ペマフィブラートは対照群に対して有意に TG 合成を抑制させた。したがって、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、肝臓における TG の合成抑制が考えられた。

ペマフィブラートの Zucker fatty ラットの肝臓における TG 合成能に対する作用



平均値+標準偏差（n=6）　***：p<0.001 vs. 対照群（Dunnett 検定）、###：p<0.001 vs.対照群（t 検定）

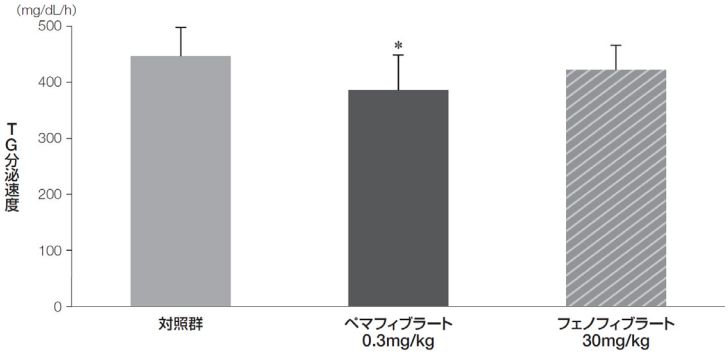
［試験方法］

10 週齢の重篤な高脂血症モデルである雄性 Zucker fatty ラットにペマフィブラート（1mg/kg）又はフェノフィブラート（100mg/kg）を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した後、肝臓を摘出して肝スライスを作製した。肝スライスを緩衝液に入れ、出発物質として[^{14}C]で標識した酢酸を加えて反応させ、TG に取り込まれた放射能を測定することにより、肝臓における TG の合成に対する作用を検討した。正常対照群として Zucker lean ラットを用いた。

3）血中への TG 分泌速度低下作用（SD ラット）[18)]

ペマフィブラートは対照群に対して TG の分泌速度[TG-secretion rate（TGSR）]を有意に低下させた。したがって、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、肝臓からの TG 分泌の低下が考えられた。

ペマフィブラートのラットにおける TG 分泌速度の低下作用



平均値+標準偏差（n=10）　*：p<0.05 vs.対照群（Dunnett 検定）

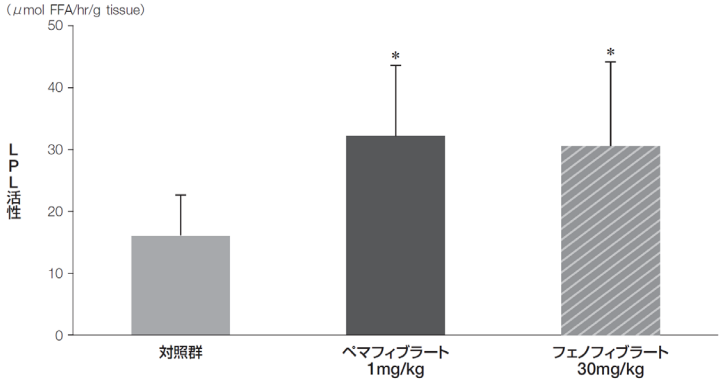
［試験方法］

6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（0.3mg/kg）又はフェノフィブラート（30mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。リポ蛋白リパーゼの活性を阻害するチロキサポール（600mg/kg）を静脈内投与する直前及び静脈内投与した 2 時間後に採血し、血漿 TG 濃度の増加量から TGSR を算出した。

4）LPL 活性亢進作用（SD ラット）[18)]

ペマフィブラートは LPL 活性を対照群に対して約 2 倍に増加させた。したがって、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、LPL の活性亢進が考えられた。

ペマフィブラートのラットにおける LPL 活性亢進作用



平均値+標準偏差（n=8）　*：p<0.05 vs.対照群（Dunnett 検定）

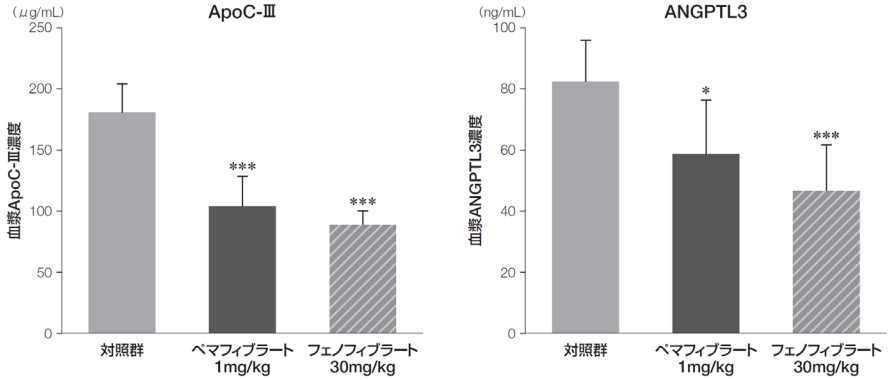
［試験方法］

7 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（1mg/kg）又はフェノフィブラート（30mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し、LPL の活性を測定した。

5）血漿中の蛋白質(ApoC-III、ANGPTL3)及び肝臓における遺伝子(*Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a*)発現に対する作用（SD ラット）[18)]

ペマフィブラートは、血漿の蛋白質である ApoC-III 濃度及び ANGPTL3 濃度を対照群に対して有意に低下させた。

ラット血漿 ApoC-III 濃度、ANGPTL3 濃度に対するペマフィブラートの作用



平均値+標準偏差（n=8）　*：p < 0.05、***：p < 0.001 vs. 対照群（Dunnett 検定）

ApoC-III、ANGPTL3：LPL 活性を負に調節する蛋白質

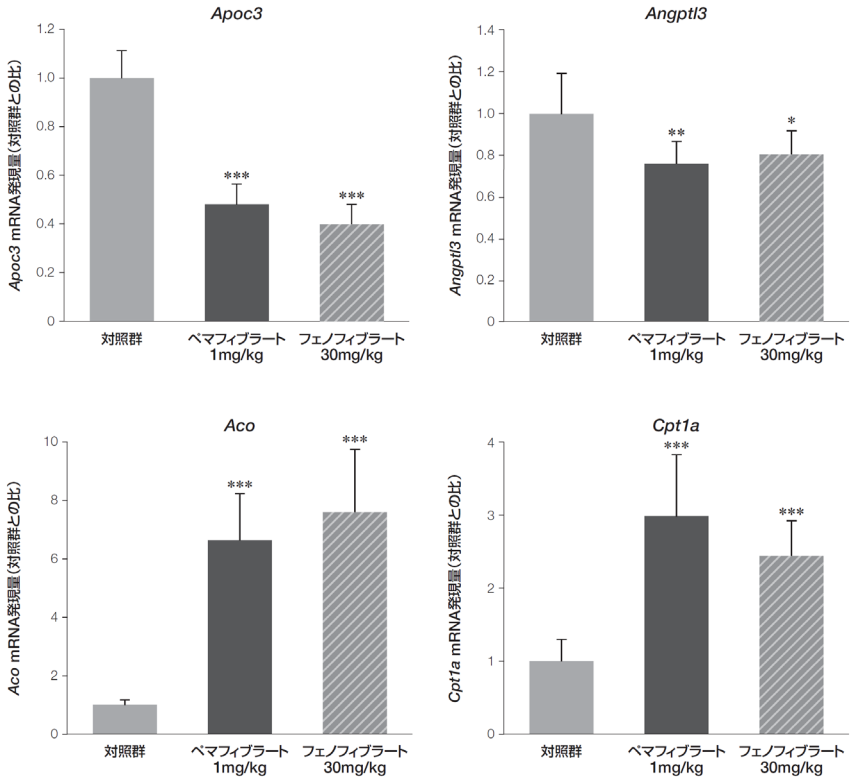
参考文献　Ginsberg HN, et al.: J Clin Invest. 1986; 78: 1287-95.
Liu J, et al.: J Biol Chem. 2010; 285: 27561-70.

［試験方法］

6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（1mg/kg）又はフェノフィブラート（30mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し、血漿の蛋白質（ApoC-III、ANGPTL3）の濃度を測定した。

ラット肝臓における遺伝子発現に及ぼすペマフィブラートの作用について検討したところ、ペマフィブラートは対照群に対して *Apoc3* と *Angptl3* の発現を有意に抑制し、*Aco* と *Cpt1a* の発現を有意に亢進させた。*Aco* 及び *Cpt1a* の発現増加は遊離脂肪酸の低下を介して LPL の活性亢進にも寄与すると考えられた。

ラット肝臓における *Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a* の遺伝子発現に対するペマフィブラートの作用



平均値+標準偏差（n=8）　*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）

Apoc3、*Angptl3*：LPL 活性を負に調節する遺伝子

Aco、*Cpt1a*：遊離脂肪酸（LPL による TG の水解産物）の β 酸化に関わる遺伝子

［試験方法］

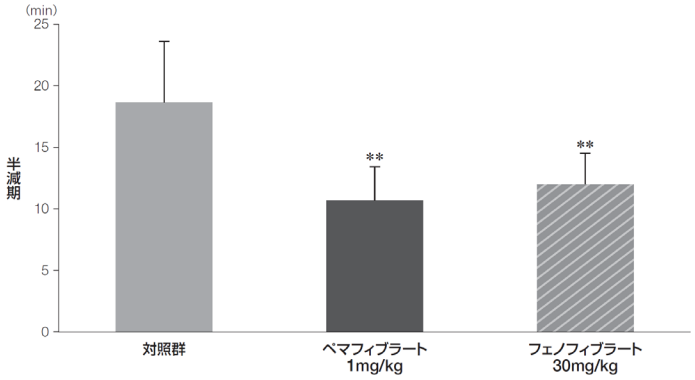
6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（1mg/kg）又はフェノフィブラート（30mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し、肝臓における遺伝子（*Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a*）の発現量を測定した。

以上のことから、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序として、LPL 活性を負に調節する因子の抑制と、脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子発現の亢進が示された。

6）血漿 TG クリアランス亢進作用（SD ラット）[18)]

ペマフィブラートは血漿 TG 濃度の半減期を対照群の 18.6 分から、ペマフィブラート群の 10.7 分に有意に短縮させた。したがって、ペマフィブラートによる血漿中 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして血漿 TG クリアランスの亢進が考えられた。

ペマフィブラートのラットにおける血漿 TG クリアランス亢進作用



平均値+標準偏差（n=6-8）　**：p<0.01 vs.対照群（Dunnett 検定）

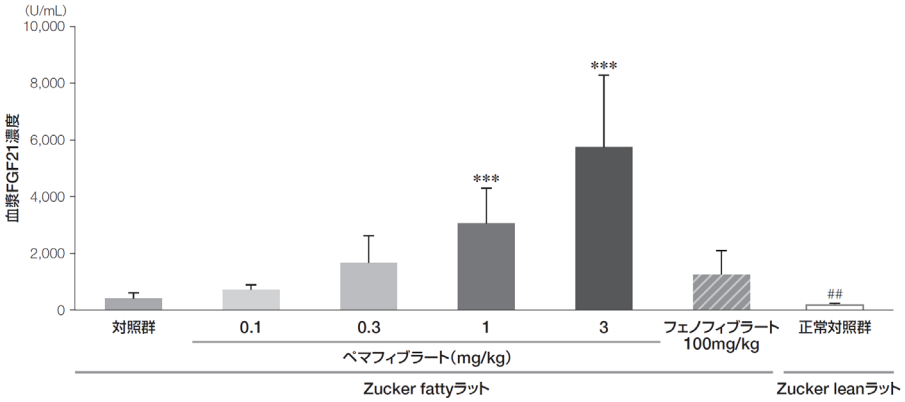
［試験方法］

6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（1mg/kg）又はフェノフィブラート（30mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。静注用脂肪乳剤を静脈内に注射した後、経時的に採血した。血漿 TG 濃度の推移より TG のクリアランスを評価した。

7）血漿 FGF21 濃度増加作用（Zucker fatty ラット）[18)]

ペマフィブラートは 1mg/kg 以上の用量で対照群に対して有意に血漿 FGF21 濃度を増加させた。

ペマフィブラートの Zucker fatty ラットにおける血漿 FGF21 濃度増加作用



平均値+標準偏差（n=8）

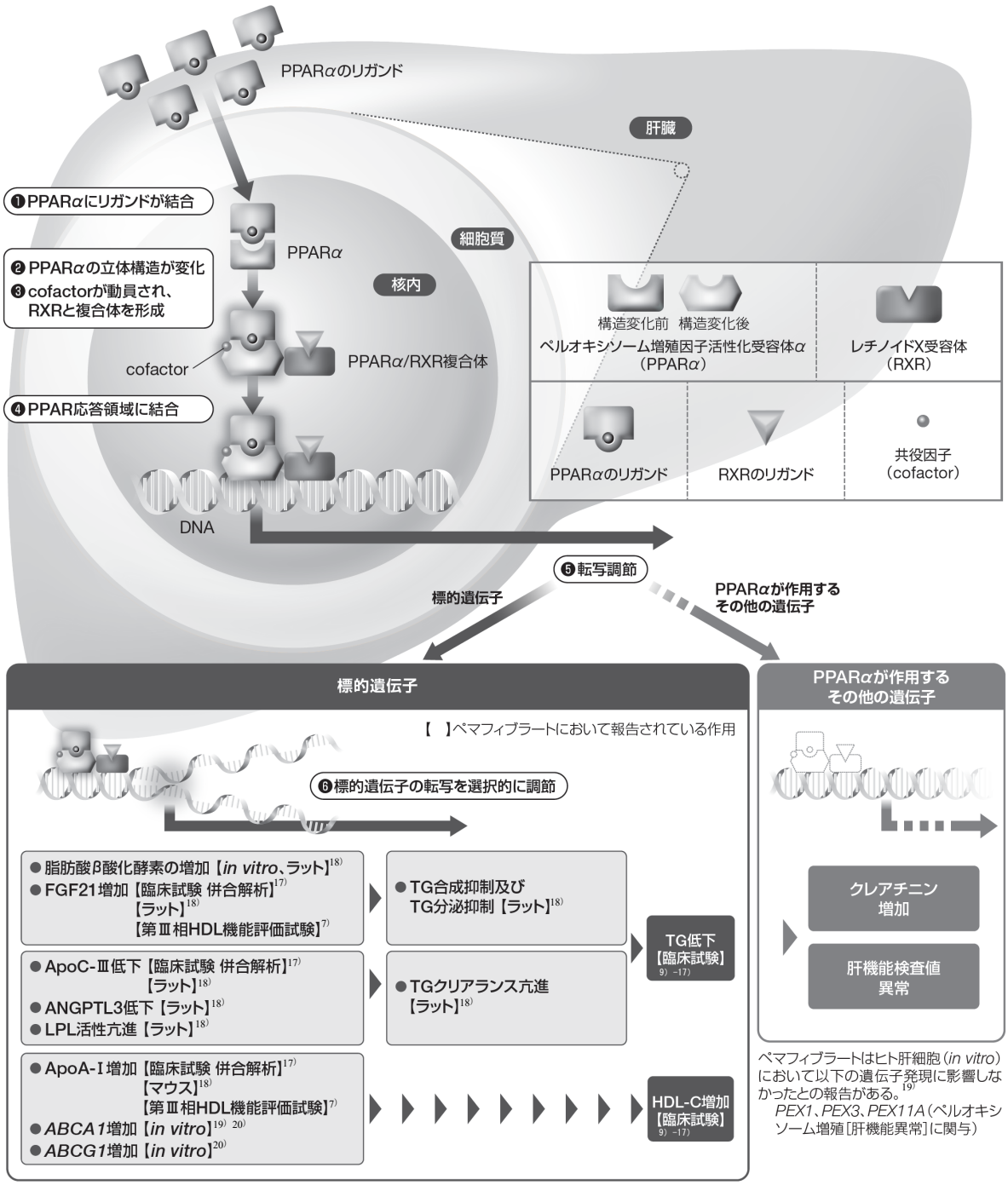
***：p<0.001 vs.対照群（対照群とペマフィブラート各群及びフェノフィブラート群間の比較：Dunnett 検定）

##：p<0.01 vs.対照群（対照群と正常対照群との比較：t 検定）FGF21：糖・脂質代謝に関与する蛋白

［試験方法］

10 週齢の雄性 Zucker fatty ラットにペマフィブラート（0.1、0.3、1、3mg/kg）又はフェノフィブラート（100mg/kg）を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した後、血漿 FGF21 濃度を測定した。正常対照群として Zucker lean ラットを用いた。

作用機序図



ペマフィブラートはヒト肝細胞（*in vitro*）において以下の遺伝子発現に影響しなかったとの報告がある。[19]
PEX1、*PEX3*、*PEX11A*（ペルオキシソーム増殖［肝機能異常］に関与）

ペマフィブラートはヒト又はラット肝細胞（*in vitro*）において以下の遺伝子発現を亢進又は抑制したとの報告がある。
CPT1A、*Cpt1a*、*Aco*（遊離脂肪酸のβ酸化に関与）…… ペマフィブラートにより亢進[18]
Apoc3、*Angptl3*（LPL活性を負に調節）…… ペマフィブラートにより抑制[18]
FGF21（糖・脂質代謝に関与）…… ペマフィブラートにより亢進[19]
ABCA1、*ABCG1*（HDL-C増加に関与）…… ペマフィブラートにより亢進[19] [20]

監修：自治医科大学 内科学講座 内分泌代謝学部門 名誉教授 兼 客員教授
いしばし糖尿病内分泌内科クリニック 院長 石橋 俊

①PPARα にある種のリガンドが結合すると、②PPARα の立体構造に特異的な変化が生じ、③立体構造の違いによって動員される cofactor の選択性が変化し、それぞれ異なる複合体（PPARα/RXR 複合体）を形成する。④複合体が標的遺伝子の PPAR 応答領域（PPAR-Response Elements：PPRE）に結合し、⑤複合体の構造によってさまざまな遺伝子の転写を調節する。⑥選択的 PPARα モジュレーター（Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor-α modulator：SPPARMα）は、標的遺伝子の転写を選択的に調節する。

パルモディア（一般名：ペマフィブラート）は SPPARMα[1) 2) 3)] として、PPARα に結合後、リガンド特異的な PPARα の立体構造変化をもたらし、標的遺伝子の発現を調節することで、脂質代謝を総合的に改善させる。

（2）薬効を裏付ける試験成績

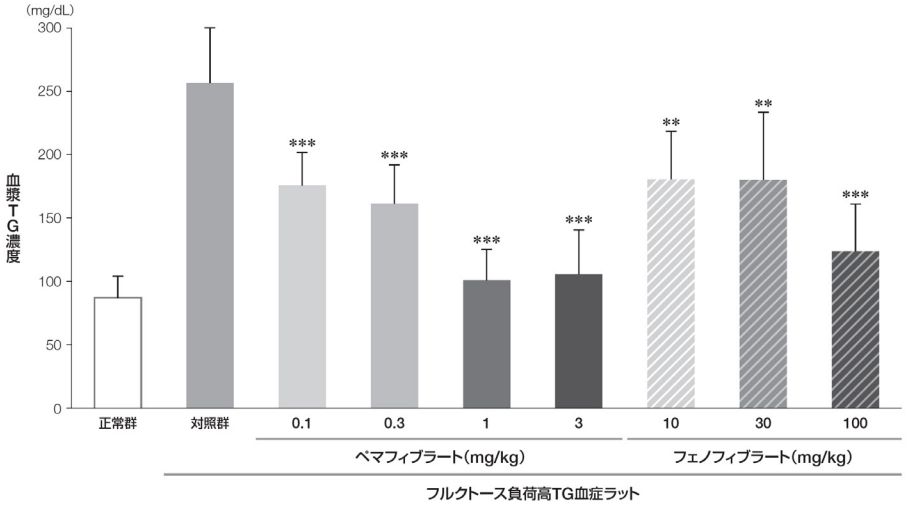
1）血漿脂質低下作用

フルクトース負荷高 TG 血症ラットへのペマフィブラートの経口投与により、用量依存的に血漿 TG 濃度が低下した。

①フルクトース負荷高 TG 血症ラットを用いた検討 [18)]

ペマフィブラートは、血漿 TG 濃度を用量依存的に低下させ、0.1mg/kg 以上の用量で対照群との間に有意差を示した。ペマフィブラートの血漿 TG 濃度を 50%低下させる用量（ED_{50}）は、0.14mg/kg であった。

フルクトース負荷ラットにおけるペマフィブラートの血漿 TG 濃度低下作用



平均値+標準偏差（n=8）　**：p<0.01、***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）

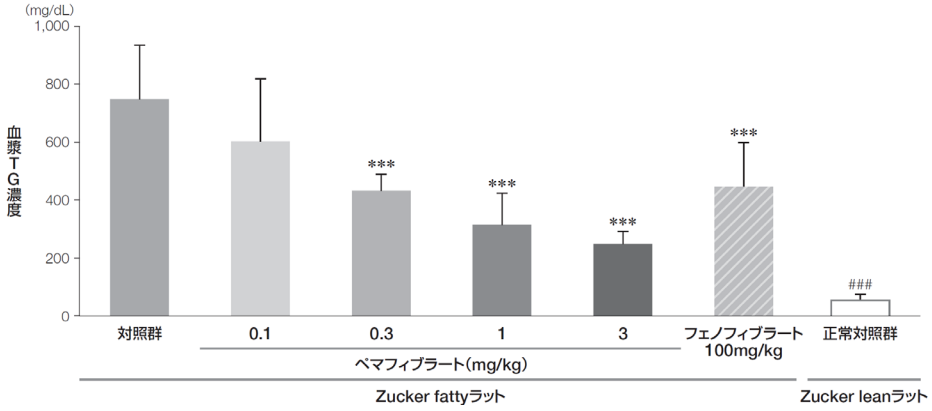
［試験方法］

6 週齢の雄性 SD ラットにフルクトース水（250mg/mL）を自由摂取させることにより、高 TG 血症を誘発した。フルクトース負荷開始の 14 日後から、ペマフィブラート（0.1、0.3、1、3mg/kg）又はフェノフィブラート（10、30、100mg/kg）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。

②Zucker fatty ラットを用いた検討 [18)]

ペマフィブラートは用量依存的に血漿 TG 濃度を低下させ、0.3mg/kg 以上の用量で対照群との間に有意差を示した。

ペマフィブラートの Zucker fatty ラットにおける血漿 TG 濃度低下作用



平均値+標準偏差（n=8）　***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）、###：p<0.001 vs.対照群（t 検定）

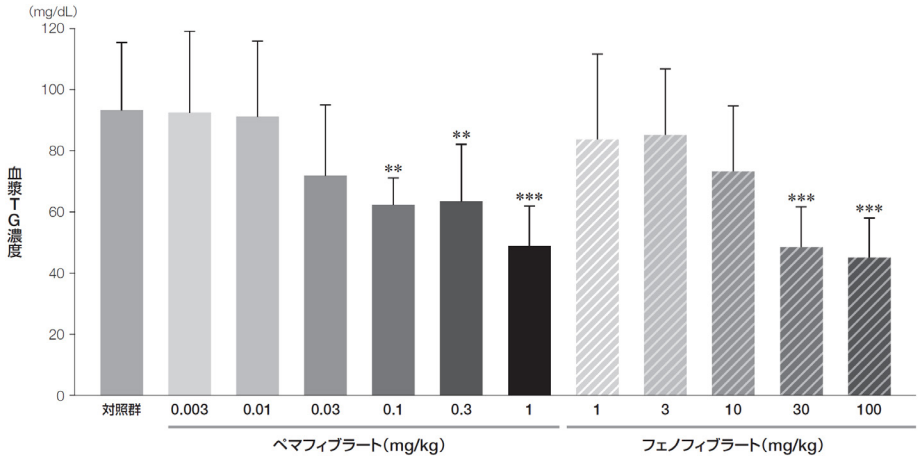
［試験方法］

10 週齢の重篤な高脂血症モデルである雄性 Zucker fatty ラットにペマフィブラート（0.1、0.3、1、3mg/kg）又はフェノフィブラート（100mg/kg）を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。正常対照群として Zucker lean ラットを用いた。

③正脂血ラットを用いた検討 [18)]

ペマフィブラートは用量依存的に血漿 TG 濃度を低下させ、0.1mg/kg 以上の用量で対照群に対して有意差を示した。

ペマフィブラートの正脂血ラットにおける血漿 TG 濃度低下作用



平均値+標準偏差（n=12）　**：p<0.01、***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）

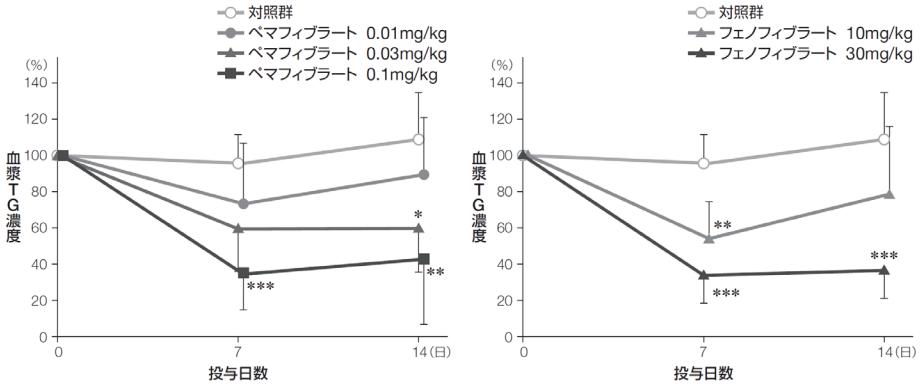
［試験方法］

6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1mg/kg）又はフェノフィブラート（1、3、10、30、100mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。

④正常イヌを用いた検討 [18)]

ペマフィブラートは 0.03mg/kg 以上の用量で血漿 TG 濃度を有意に低下させた。

ペマフィブラートのイヌにおける血漿 TG 濃度低下作用



平均値（標準偏差）：各投与群で投与前の値を 100%としたときの Day7 及び Day14 における相対値を求め算出した（n=6）

対照群の血漿 TG 濃度の平均値　Day0：27.6mg/dL、Day7：25.0mg/dL、Day14：28.6mg/dL

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）

［試験方法］

36 ヶ月齢の雄性ビーグル犬にペマフィブラート（0.01、0.03、0.1mg/kg）又はフェノフィブラート（10、30mg/kg）を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。投与開始から 7 日後及び 14 日後に採血し、血漿 TG 濃度を測定した。

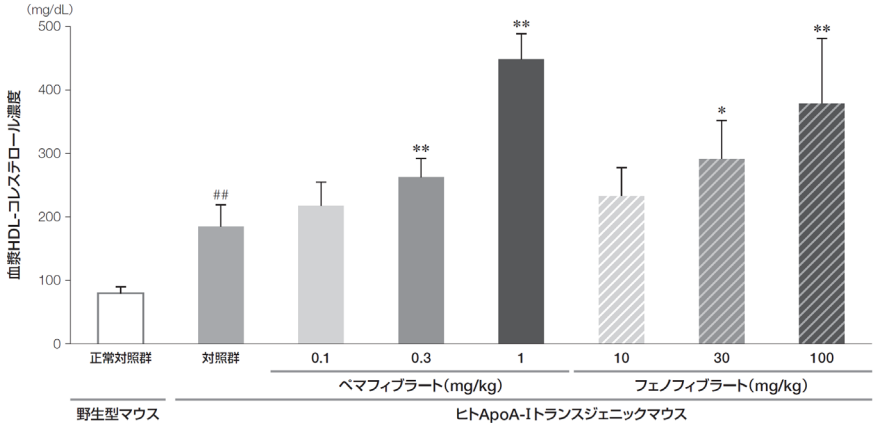
2）HDL-C 増加作用

ヒト ApoA-Ⅰトランスジェニックマウスへのペマフィブラートの経口投与により、血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-Ⅰ濃度が増加した。

①血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度増加作用（ヒト ApoA-I トランスジェニックマウス）[18)]

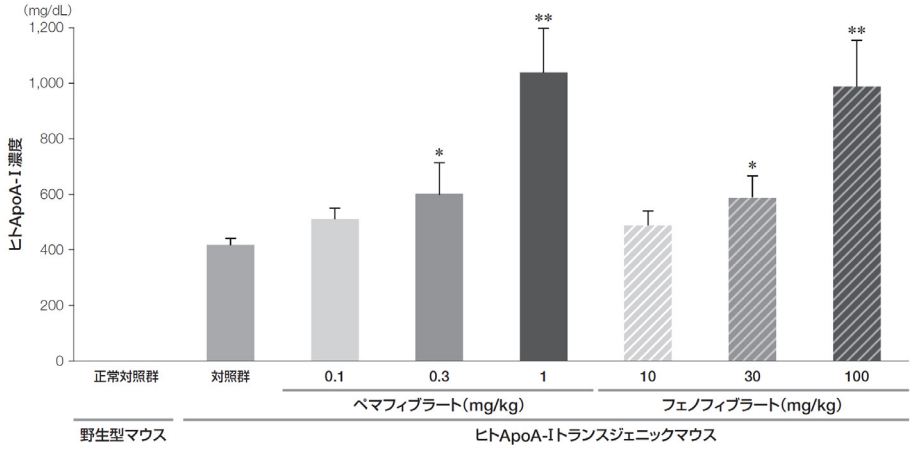
ペマフィブラートは 0.3mg/kg 以上の用量で血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を有意に増加させた。

ペマフィブラートのヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにおける
血漿 HDL-C 濃度増加作用



平均値+標準偏差（n=6）
##：p<0.01 vs.野生型マウス（t 検定）
*：p<0.05、**：p<0.01 vs.対照群（Dunnett 検定）

ペマフィブラートのヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにおけるヒト ApoA-I 濃度増加作用



平均値+標準偏差（n=6）
*：p<0.05、**：p<0.01 vs.対照群（Dunnett 検定）
［試験方法］
7-8 週齢の雄性ヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにペマフィブラート（0.1、0.3、1mg/kg）又はフェノフィブラート（10、30、100mg/kg）を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与し、血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を測定した。正常対照群として野生型マウスを用いた。

②*ABCA1* の遺伝子発現に対する作用（*in vitro*）[19)]

ペマフィブラート（0.1、10μmol/L）又はフェノフィブリン酸（100μmol/L）をヒト初代培養肝細胞の培地に添加し、HDL-C 増加に関わる遺伝子である *ABCA1* の遺伝子発現量を測定した。

その結果、ペマフィブラートは対照群に対して *ABCA1* の発現を有意に亢進させた。（0.1μmol/L : p<0.05、10μmol/L：p<0.01 vs.対照群　Bartlett 検定後 Dunnett 検定）

③*ABCA1*、*ABCG1* の遺伝子発現に対する作用（*in vitro*）[20)]

ペマフィブラート（0.1、1、5、10μmol/L）又はフェノフィブリン酸（100μmol/L）をヒト初代培養マクロファージの培地に添加し、HDL-C 増加に関わる遺伝子である *ABCA1* 及び *ABCG1* の遺伝子発現量を測定した。

その結果、ペマフィブラートは対照群に対して 5μmol/L 以上の濃度で *ABCA1* の発現を有意に亢進させ、10μmol/L の濃度では対照群に比べ+563%亢進させた。（5,10μmol/L : p<0.01 vs.対照群　t 検定）また、1μmol/L 以上の濃度で *ABCG1* の発現を有意に亢進させ、10μmol/L の濃度では対照群に比べ+2093%亢進させた。（1,5μmol/L：p<0.01、10μmol/L：p<0.001 vs.対照群　t 検定）

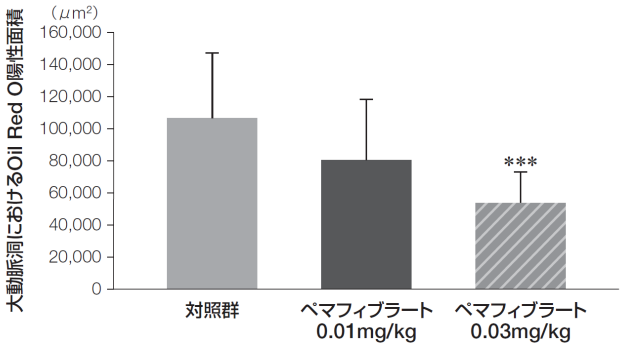
3）抗動脈硬化作用

高脂肪・高コレステロール食を負荷した LDL 受容体欠損マウスへのペマフィブラートの経口投与により、大動脈洞の脂質沈着面積が減少した。

動脈硬化への影響（LDL 受容体欠損マウス）[18)]

ペマフィブラートは 0.03mg/kg で大動脈洞の脂質沈着面積を有意に減少させたことから、LDL 受容体欠損マウスにおいて動脈硬化への影響が示された。

ペマフィブラートの LDL 受容体欠損マウスの大動脈洞における脂質沈着面積への影響



平均値+標準偏差（n=15）　***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）

［試験方法］

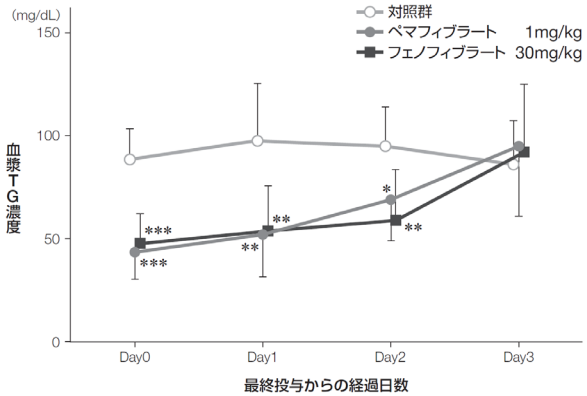
Western diet（脂肪 21%、コレステロール 0.2%含有食）を 1 週間負荷した 7 週齢の雄性 LDL 受容体欠損マウスにペマフィブラート（0.01、0.03mg/kg）を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した。動脈硬化の指標として、大動脈洞（大動脈起始部から心臓弁壁）における脂質沈着を Oil Red O 染色標本を用いて評価した。

（3）作用発現時間・持続時間

TG 濃度低下作用の持続時間（正脂血ラット（SD ラット））[18)]

ペマフィブラートの血漿 TG 濃度低下作用は休薬後 2 日間持続し、その後対照群と同レベルまで回復した。

ペマフィブラートの 7 日間反復経口投与の最終投与 1 時間後（Day 0）及び 1、2、3 日後（Day 1、2、3）における正脂血ラットの血漿 TG 濃度の変化



平均値（標準偏差）（n=8）　*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001 vs.対照群（Dunnett 検定）

［試験方法］

6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート（1mg/kg）又はフェノフィブラート（30mg/kg）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後、経時的に血漿 TG 濃度を測定した。

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

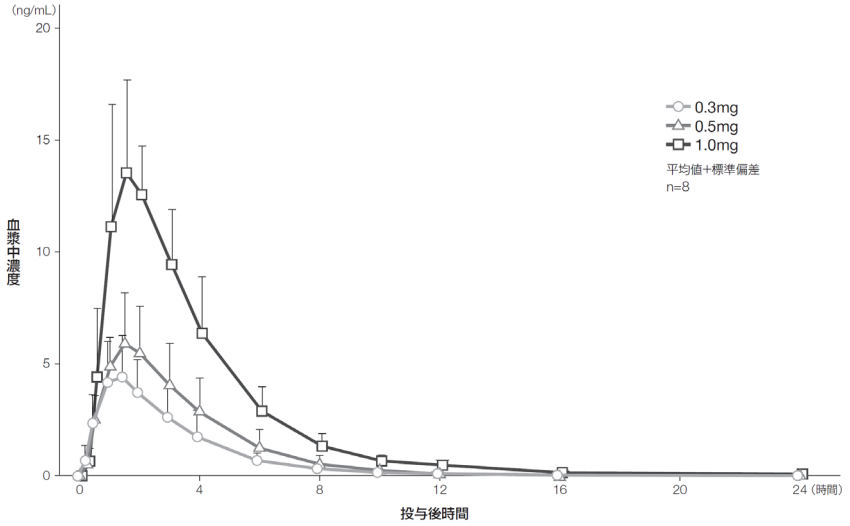
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人又は高 TG 血症患者における血漿中濃度

①第 I 相単回投与試験（K-877-01）[4)]

健康成人男性に本剤 0.3、0.5、1mg（各用量 8 例）を空腹時に単回経口投与したとき、ペマフィブラートの血漿中濃度は投与後約 1.5 時間に最高値に達し、その後速やかに一相性で消失した。ペマフィブラートの薬物動態は、0.3～1mg の用量範囲で線形であると判断された。

健康成人男性における本剤空腹時単回投与時のペマフィブラートの血漿中濃度推移



健康成人男性における本剤空腹時単回投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

投与量	0.3mg	0.5mg	1mg
C_{max}（ng/mL）	4.504±1.839	6.007±2.162	14.325±3.704
t_{max}（h）	1.500（1.00,3.00）	1.500（1.00,2.00）	1.500（1.00,3.00）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng･h/mL）	15.936±7.247	24.031±9.895	54.538±12.457
$t_{1/2}$（h）	2.061±0.393	2.060±0.525	2.435±0.473
Kel（1/h）	0.3458±0.0577	0.3539±0.0802	0.2941±0.0564
CL/F（L/h）	21.75±7.73	24.72±11.88	19.18±4.25
Vd/F（L）	64.52±27.01	69.88±28.47	67.49±20.26

C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F：平均値±標準偏差

t_{max}：中央値（最小値，最大値）

n=8

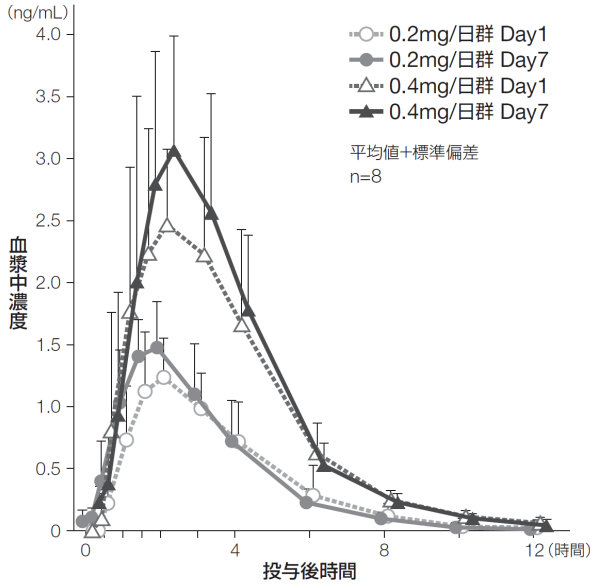
注）本剤の承認された用法及び用量は、1 回 0.1mg を 1 日 2 回経口投与、最大 1 回 0.2mg を 1 日 2 回である。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

②第 I 相反復投与試験（K-877-03）[5)]

健康成人男性に本剤 0.1、0.2、0.4mg/日（1 日 1 回、各 8 例）を朝食後 7 日間、0.2、0.4、0.8mg/日（1 日 2 回、各 8 例）を朝夕食後 7 日間反復経口投与したとき、Day7 のペマフィブラートの血漿中濃度は、1 日 1 回群、1 日 2 回群共に投与後約 2 時間で最高値に達し、その後速やかに消失した。Day7 のペマフィブラートの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は、投与方法（1 日 1 回、1 日 2 回）にかかわらず、用量の増加に伴って増加した。

ペマフィブラートの投与直前の濃度（Ctrough）は、1 日 1 回群では、いずれの投与量でも全ての被験者で定量下限（0.0500ng/mL）未満であった。1 日 2 回群では、ペマフィブラートの血漿中濃度は Day2 以降、投与量にかかわらずほぼ安定した推移を示しており、Day2 には定常状態に到達したものと考えられた。Day1 及び Day7 の $AUC_{0-\tau}$ の比から算出した累積係数（$Robs_{AUC}$、平均値）は投与方法にかかわらず 0.9046～1.1473 の範囲にあったことから、反復投与による蓄積や曝露の減少はないものと判断された。また、用量比をわずかに上回る曝露の増加が認められたものの、0.1～0.8mg/日の用量範囲で、ペマフィブラートの薬物動態はほぼ線形と判断された。

健康成人男性における本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日（1 日 2 回）反復投与時のペマフィブラートの血漿中濃度推移（Day1、7）



健康成人男性における本剤反復投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

		1 日 1 回群			1 日 2 回群		
1 日投与量	Day	0.1mg	0.2mg	0.4mg	0.2mg	0.4mg	0.8mg
C_{max}（ng/mL）	1	1.175 ±0.284	2.328 ±0.457	6.374 ±2.843	1.401 ±0.249	2.968 ±0.905	6.334 ±1.597
	7	1.172 ±0.312	2.524 ±0.544	6.775 ±2.669	1.593 ±0.366	3.572 ±1.021	7.229 ±1.956
t_{max}（h）	1	2.000 (1.50,4.00)	2.500 (1.50,3.00)	2.000 (1.50,4.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.50,4.00)
	7	1.750 (1.50,4.00)	1.750 (1.00,3.00)	2.000 (1.50,4.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.50,4.00)
$AUC_{0-\tau}$（ng･h/mL）	1	4.468 ±1.300	9.239 ±2.017	25.608 ±8.015	4.884 ±1.201	10.975 ±2.335	25.858 ±6.562
	7	4.040 ±1.174	9.024 ±1.956	23.305 ±8.207	5.404 ±1.515	12.207 ±2.900	29.768 ±8.759
$Robs_{AUC}$	7	0.9046 ±0.0521	0.9844 ±0.1356	0.9122 ±0.1535	1.0997 ±0.0688	1.1169 ±0.1814	1.1473 ±0.1241
$t_{1/2}$（h）	7	1.494 ±0.181	1.562 ±0.368	1.806 ±0.265	1.528 ±0.402	1.708 ±0.158	2.088 ±0.206
Kel（1/h）	7	0.4697 ±0.0559	0.4670 ±0.1147	0.3908 ±0.0547	0.4820 ±0.1288	0.4090 ±0.0378	0.3351 ±0.0356
CLss/F（L/h）	7	26.89 ±8.85	23.08 ±5.02	18.94 ±5.84	19.67 ±4.93	17.48 ±5.41	14.47 ±4.13
Vdss/F（L）	7	57.92 ±19.34	50.29 ±8.37	47.61 ±10.17	42.06 ±11.28	42.46 ±10.45	43.14 ±11.32

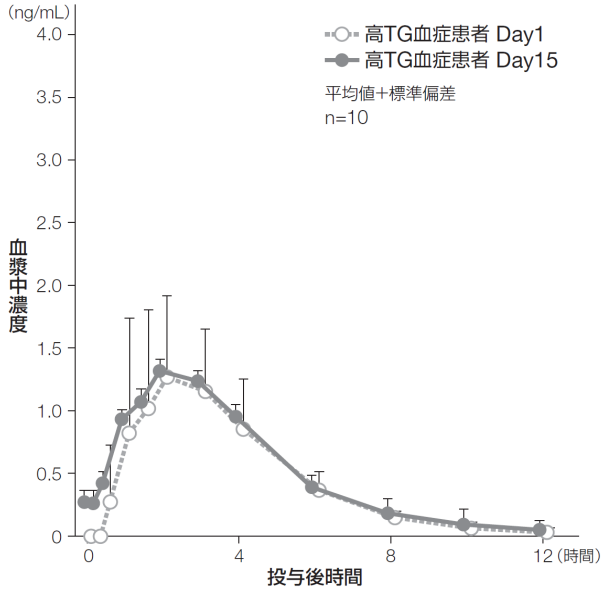
C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$Robs_{AUC}$、$t_{1/2}$、Kel、CLss/F、Vdss/F：平均値±標準偏差

t_{max}：中央値（最小値，最大値）

$Robs_{AUC}$=Day7 $AUC_{0-\tau}$ / Day1 $AUC_{0-\tau}$
各群 n=8

高 TG 血症患者に本剤 0.2mg/日を 1 日 1 回（10 例）朝食後 15 日間、1 日 2 回（10 例）朝夕食後 15 日間反復経口投与したとき、Day15 のペマフィブラートの血漿中濃度は、投与方法（1 日 1 回、1 日 2 回）にかかわらず投与後約 2 時間で最高値に達し、その後速やかに消失した。Day1 及び Day15 の $AUC_{0-\tau}$ の比から算出した累積係数（$Robs_{AUC}$、平均値）は 0.2mg/日（1 日 1 回）群で 1.0220、0.2mg/日（1 日 2 回）群で 1.1383 であり、反復投与による蓄積や曝露の減少はないものと判断された。また、ペマフィブラートの血漿中濃度の推移を高 TG 血症患者と健康成人男性で比較したところ、0.2mg/日（1 日 1 回）群、0.2mg/日（1 日 2 回）群共に、高 TG 血症患者の Day15 の推移は、健康成人男性の Day7 の推移と同様であった。

高 TG 血症患者における本剤 0.2mg/日（1 日 2 回）反復投与時の
ペマフィブラートの血漿中濃度推移（Day1、15）



高 TG 血症患者における本剤反復投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

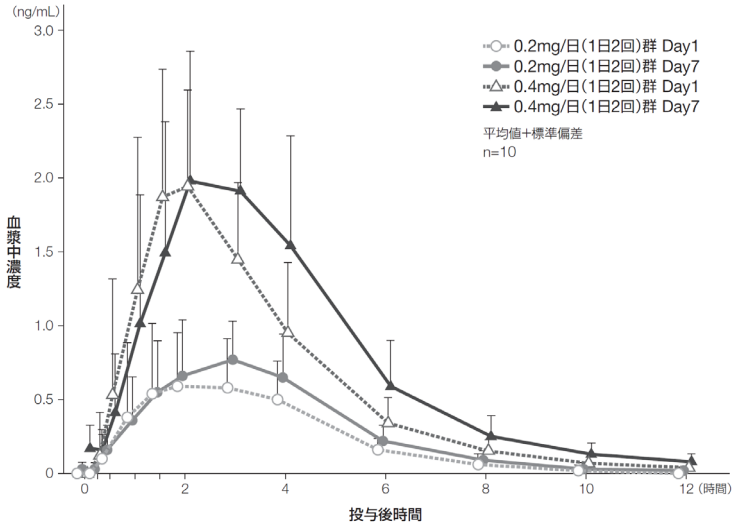
		1 日 1 回群	1 日 2 回群
1 日投与量	Day	0.2mg	0.2mg
C_{max}（ng/mL）	1	2.420±0.659	1.517±0.766
	15	2.264±0.771	1.478±0.664
t_{max}（h）	1	2.000（1.50,4.00）	2.000（1.00,4.00）
	15	2.000（1.50,3.00）	2.000（1.50,4.00）
$AUC_{0-\tau}$（ng･h/mL）	1	10.232±2.710	5.590±2.049
	15	10.499±3.526	6.301±2.280
$Robs_{AUC}$	15	1.0220±0.1414	1.1383±0.2032
$t_{1/2}$（h）	15	2.295±0.470	2.043±0.413
Kel（1/h）	15	0.3130±0.0629	0.3524±0.0742
CLss/F（L/h）	15	20.73±6.13	18.06±7.28
Vdss/F（L）	15	65.33±9.03	50.91±14.86

C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$Robs_{AUC}$、$t_{1/2}$、Kel、CLss/F、Vdss/F：平均値±標準偏差
t_{max}：中央値（最小値，最大値）
$Robs_{AUC}$=Day15 $AUC_{0-\tau}$ / Day1 $AUC_{0-\tau}$
1 日 1 回群：n=9、1 日 2 回群：n=10

③反復投与試験（外国人データ：K-877-101）[21)]

健康成人に本剤 0.4、0.8、1.6mg/日（1 日 1 回、各 10 例）を朝食後 7 日間、0.1、0.2、0.4、0.8mg/日（1 日 2 回、各 10 例）を朝夕食後 7 日間反復経口投与したとき、t_{max} は 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で類似していたが、Day1 と Day7 の比較では、Day7 にわずかな遅延を認めた。血漿中のペマフィブラートは、投与方法（1 日 1 回投与、1 日 2 回投与）や用量にかかわらず一相性で消失した。ペマフィブラートの投与直前の濃度（Ctrough）は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、全ての用量で Day4 までに定常状態に到達したものと考えた。ペマフィブラートの薬物動態は、1 日 1 回投与では線形であったが、1 日 2 回投与では用量比をわずかに上回る曝露量の増加が認められた。しかし、$Robs_{AUC}$（平均値）は 1 日 1 回投与で 1.07～1.14、1 日 2 回投与で 1.16～1.26 であり、投与方法や用量にかかわらず、反復投与によるペマフィブラートの蓄積や曝露の減少はないものと判断された。

健康成人（外国人）における本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日（1 日 2 回）反復投与時の
ペマフィブラートの血漿中濃度推移（Day1、7）



健康成人（外国人）における本剤反復投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

1 日投与量		0.1mg	0.2mg	0.4mg		0.8mg		1.6mg
投与回数	Day	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回
C_{max}（ng/mL）	1	0.50±0.232	0.87±0.403	4.59±1.881	2.36±0.600	8.86±3.239	5.57±2.375	17.11±6.313
	7	0.52±0.253	0.86±0.317	4.27±1.733	2.38±0.737	9.25±3.143	5.96±3.965	17.94±7.789
$AUC_{0-\tau}$（ng・h/mL）	1	1.36±0.548	2.74±0.991	12.69±4.751	7.27±2.190	30.71±11.499	17.07±7.725	53.52±8.355
	7	1.63±0.788	3.46±1.445	13.85±4.185	9.17±2.696	35.16±14.214	22.67±15.752	59.98±13.342
$Robs_{AUC}$	7	1.16±0.203	1.26±0.199	1.07±0.069	1.26±0.083	1.14±0.149	1.26±0.209	1.11 ± 0.124
t_{max}（h）	1	1.50 (0.50,4.00)	2.53 (1.00,4.00)	1.50 (1.00,2.02)	1.53 (0.50,3.00)	2.00 (1.00,4.03)	1.50 (1.00,2.02)	2.00 (1.00,4.05)
	7	2.03 (1.50,4.00)	3.00 (2.00,4.00)	3.00 (1.50,4.00)	2.00 (1.00,4.00)	2.00 (1.50,4.08)	2.50 (1.00,4.00)	2.00 (1.00,4.05)
Kel（1/h）	7	0.4745 ±0.08657	0.4167 ±0.11527	0.4362 ±0.11162	0.3819 ±0.18859	0.3234 ±0.08601	0.3145 ±0.10263	0.2572 ±0.08667
$t_{1/2}$（h）	7	1.51 ±0.346	1.78 ±0.462	1.68 ±0.405	2.09 ±0.638	2.29 ±0.630	2.44 ±0.878	3.04 ±1.164
CLss/F（L/h）	7	38.45 ±20.593	34.74 ±17.138	30.91 ±7.957	24.98 ±13.303	27.25 ±13.797	21.85 ±7.843	27.90 ±6.337
Vdss/F（L）	7	67.34 ±42.469	78.16 ±31.639	75.08 ±29.199	67.34 ±16.962	84.23 ±30.288	65.06 ±11.781	118.06 ±40.304

C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、$Robs_{AUC}$、Kel、$t_{1/2}$、CLss/F、Vdss/F：平均値±標準偏差

t_{max}：中央値（最小値，最大値）

$Robs_{AUC}$=Day7 $AUC_{0-\tau}$ / Day1 $AUC_{0-\tau}$

各群 n=10

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

（3）中毒域

該当資料なし

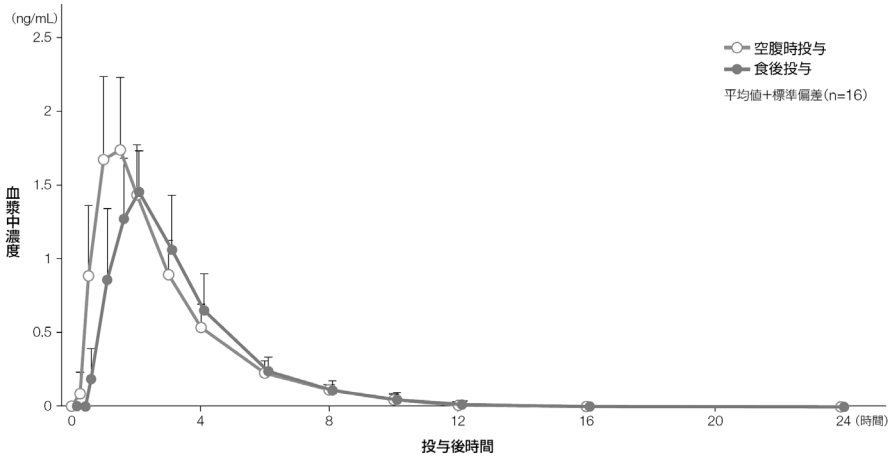
（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響試験（K-877-20）[22)]

健康成人男性（16 例）に、本剤 0.1mg をクロスオーバー法にて空腹時又は食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは次表のとおりであり、空腹時投与では投与後約 1.50 時間、食後投与では投与後 1.75 時間に最高値に達し、その後は速やかに消失した。

食事摂取により血漿中濃度の上昇は緩やかとなり最高濃度到達時間の遅延傾向が認められたが、その程度は軽微であった。

健康成人男性に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときのペマフィブラートの血漿中濃度推移



健康成人男性に本剤を空腹時及び食後に単回投与したときのペマフィフラートの薬物動態パラメータ

	空腹時投与	食後投与
C_{max}（ng/mL）	1.82±0.54	1.54±0.26
t_{max}（h）	1.50（1.00,2.00）	1.75（1.00,3.00）
AUC_{0-t}（ng･h/mL）	5.56±1.48	5.01±1.19
AUC_{0-inf}（ng･h/mL）	5.75±1.50	5.18±1.20
$t_{1/2}$（h）	1.88±0.31	1.73±0.42
Kel（1/h）	0.378±0.063	0.422±0.093
CL/F（L/h）	18.9±6.3	20.4±5.0
Vd/F（L）	50.7±17.4	48.9±9.3

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F：平均値±標準偏差

t_{max}：中央値（最小値，最大値）

また、ペマフィブラート未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）は次表のとおりであった。

幾何平均値の比[90%信頼区間]（食後投与/空腹時投与）	
C_{max}	AUC_{0-t}
0.873[0.803, 0.950]	0.911[0.863, 0.961]

2）薬物相互作用試験（シクロスポリンとの併用）（外国人データ：K-877-103）[23)]

健康成人（20 例）に本剤 0.4mg にシクロスポリン（CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp 阻害）600mg を併用単回投与したとき、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して増加した。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.5」「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

本剤の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-inf}）に対するシクロスポリンの影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	AUC_{0-inf}
ペマフィブラート	8.9644[7.5151, 10.6931] n=14	13.9947[12.6175, 15.5223] n=12

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

なお、本剤とシクロスポリンは併用禁忌である。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.5」「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

3）薬物相互作用試験（リファンピシンとの併用）（外国人データ：K-877-107）[23)]

健康成人（20 例）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（OATP1B1 及び OATP1B3 阻害）600mg を併用単回投与（4 日目）した場合の比較では、本剤とリファンピシンの併用単回投与により、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して増加した。これはリファンピシンの OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用により、ペマフィブラートの OATP に依存する輸送が阻害された結果と推察された。

本剤の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-inf}）に対するリファンピシン併用単回投与時の影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	AUC_{0-inf}
本剤とリファンピシンの併用単回投与時のペマフィブラート	9.4336[8.3626, 10.6419] n=20	10.9009[9.9154, 11.9844] n=17

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

なお、本剤とリファンピシンは併用禁忌である。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.5」「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

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）した場合の比較では、リファンピシンを反復投与後の本剤単回投与により、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して減少した。これはリファンピシンの CYP 誘導作用により、ペマフィブラートの代謝が亢進した結果と推察された。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.5」「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

本剤の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-inf}）に対するリファンピシン反復投与後の影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（単独投与時(1 日目)との比）	
	C_{max}	AUC_{0-inf}
リファンピシン反復投与後の本剤単回投与時のペマフィブラート	0.3792[0.3378, 0.4257] n=20	0.2221[0.2065, 0.2389] n=16

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

なお、本剤とリファンピシンは併用禁忌である。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.5」「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

4）薬物相互作用試験（クロピドグレルとの併用）（外国人データ：K-877-109）[23)]

健康成人（20 例）に本剤 0.4mg を単回投与（1 日目）した場合と、本剤 0.4mg とクロピドグレル（CYP2C8 及び OATP1B1 阻害）300mg を併用単回投与（4 日目）した場合の比較では、本剤とクロピドグレルの併用単回投与により、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して増加した。

また、本剤 0.4mg を単回投与（1 日目）した場合と、クロピドグレル 75mg/日（1 日 1 回）を 5 日間反復投与（5～9 日目）し、7 日目に本剤 0.4mg を併用単回投与したとき、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して増加した。（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

本剤の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-inf}）に対するクロピドグレルの影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
本剤とクロピドグレルの併用単回投与時のペマフィブラート	1.4855[1.3915, 1.5858] n=20	2.3728[2.2473, 2.5052] n=20
クロピドグレル反復投与時の本剤単回投与時のペマフィブラート	1.3415[1.2583, 1.4302] n=20	2.0876[1.9811, 2.1998] n=20

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

5）薬物相互作用試験（クラリスロマイシンとの併用）（外国人データ：K-877-104）[23)]

健康成人（20 例）においてクラリスロマイシン（CYP3A、P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 のトランスポーター阻害）1000mg/日（1 日 2 回）を 8 日間反復投与し、6 日目に本剤 0.4mg を併用単回投与したとき、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して増加した。（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

本剤の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-inf}）に対するクラリスロマイシンの影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
ペマフィブラート	2.4246[2.1632, 2.7174] n=18	2.0975[1.9158, 2.2964] n=17

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

6）薬物相互作用試験（フルコナゾールとの併用）（外国人データ：K-877-105）[23)]

健康成人（20 例）においてフルコナゾール（CYP3A 及び CYP2C9 阻害）400mg/日（1 日 1 回）を 11 日間反復投与し、9 日目に本剤 0.4mg を併用単回投与したとき、ペマフィブラートの曝露量は本剤単回投与と比較して増加した。（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

本剤の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-inf}）に対するフルコナゾールの影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
ペマフィブラート	1.4409[1.2899, 1.6096] n=19	1.7891[1.6638, 1.9239] n=17

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

7）薬物相互作用試験（ジゴキシンとの併用）（外国人データ：K-877-106）[23)]

健康成人（20 例）においてジゴキシン（0.25mg/日、1 日 1 回）[a)]を 10 日間反復投与し、11～16 日目に本剤 0.8mg/日（1 日 2 回）とジゴキシン 0.25mg/日（1 日 1 回）を 6 日間併用反復投与したとき、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

a) 1 日目は 0.5mg/日（1 日 2 回）を投与した。

ジゴキシンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）に対する本剤の影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
ジゴキシン	1.0325[0.9511, 1.1210] n=19	0.9463[0.9090, 0.9850] n=19

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

8）薬物相互作用試験（ワルファリンとの併用）（外国人データ：K-877-108）[23)]

健康成人（20 例）に本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）とワルファリン維持用量[a)]（1 日 1 回）を 8 日間（14～21 日目）反復投与したとき、本剤はワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。

a) 1～2 日目は 5mg/日を投与した。3～9 日目は PT-INR（プロトロンビン時間の国際標準比）が 1.2～2.2 になるよう投与量を調整し、10 日目以降は PT-INR が 1.2～2.2 になる維持用量を投与した。

ワルファリンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）に対する本剤の影響

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
R-ワルファリン	1.004[0.972, 1.037] n=19	1.029[1.004, 1.055] n=19
S-ワルファリン	0.929[0.889, 0.970] n=19	0.951[0.926, 0.976] n=19

PT-INR 及び PT のワルファリン単独反復投与時に対する本剤併用反復投与時の最小二乗平均値の比は以下のとおりであった。

ワルファリンの PT-INR 及び PT に対する本剤の影響

	最小二乗平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）
PT-INR	1.0196[0.9878, 1.0514] n=19
PT	1.0191[0.9869, 1.0512] n=19

9）薬物相互作用試験（ピタバスタチンとの併用）（K-877-05）[24)]

健康成人男性（18 例）に本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）とピタバスタチン 4mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用投与したとき、血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量に対する併用投与の影響はなく、薬物動態学的相互作用は認められなかった。（「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.2」「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

本剤及びピタバスタチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（7 日目）

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
ペマフィブラート	1.061[0.970, 1.160] n=18	1.122[1.041, 1.209] n=18
ピタバスタチン	1.011[0.973, 1.050] n=18	1.036[1.007, 1.066] n=18

10）薬物相互作用試験（アトルバスタチンとの併用）（K-877-06）[24)]

健康成人男性（18 例）に本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）と、アトルバスタチン 20mg/日（1 日 1 回）を 7 日間反復投与し、薬物動態学的相互作用を検討した。

ペマフィブラートの血漿中濃度に及ぼすアトルバスタチン併用の影響では、ペマフィブラートの C_{max} で、単独投与時に対する幾何平均値の比が増加傾向を示したが、その程度は軽度であった。$AUC_{0-\tau}$ には併用の影響は認められなかった。

アトルバスタチンの血漿中濃度に及ぼす本剤併用の影響では、アトルバスタチンの C_{max} で持ち越し効果が認められたため、幾何平均値の比とその 90%信頼区間は参考値とした。アトルバスタチンの $AUC_{0-\tau}$ には併用の影響は認められなかった。活性代謝物 *o*-ヒドロキシアトルバスタチンでは、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比が減少傾向を示したが、その程度は軽度であった。（「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.2」「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

本剤及びアトルバスタチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（7 日目）

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
ペマフィブラート	1.166[1.069, 1.272] n=18	1.098[1.016, 1.187] n=18
アトルバスタチン	1.032[0.960, 1.109]（参考値） n=18	0.934[0.851, 1.024] n=18
o-ヒドロキシアトルバスタチン	0.875[0.826, 0.927] n=18	0.784[0.736, 0.836] n=18

11）薬物相互作用試験（ロスバスタチンとの併用）（外国人データ：K-877-08）[24)]

健康成人男性（29 例）に本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）とロスバスタチン 20mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用投与したとき、血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量に対する併用投与の影響はなく、薬物動態学的相互作用は認められなかった。（「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.2」「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

本剤及びロスバスタチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（反復投与 7 日目）

測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間]（併用投与時/単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
ペマフィブラート	1.106[1.048, 1.167] n=24	1.110[1.046, 1.177] n=24
ロスバスタチン	1.092[1.016, 1.174] n=24	1.025[0.964, 1.091] n=24

12）薬物相互作用試験（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの併用）（K-877-18）[24)]

健康成人男性に本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）とプラバスタチン 20mg/日（1 日 1 回、18 例）、シンバスタチン 20mg/日（1 日 1 回、20 例）又はフルバスタチン 60mg/日（1 日 1 回、19 例）を 7 日間併用投与し、薬物動態学的相互作用を検討した。

その結果、本剤とプラバスタチン又はフルバスタチンを併用した場合、薬物動態パラメータに大きな変動はみられなかった。

一方、本剤とシンバスタチンを併用した場合、シンバスタチン及びオープンアシド体の曝露の低下が認められた（表 1）。そこで、シンバスタチンの効果を血漿検体を用いて *in vitro* 試験にて評価した。血漿中のシンバスタチン及び代謝物は、HMG-CoA 還元酵素阻害活性を持つオープンアシド体と、活性のないラクトン体が平衡状態となっている。今回、Active HMG-CoA reductase inhibitors として HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定し濃度換算して得られた値、及び Total HMG-CoA reductase inhibitors としてラクトン体を全てオープンアシド体に変換した HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定し濃度換算して得られた値を評価した。併用投与により、Active HMG-CoA reductase inhibitors の $AUC_{0-\tau}$ は単独投与時の約 70%に減少したが、その他のパラメータにはほとんど変化はなかった（表 2）。以上の結果から、本剤はシンバスタチンの効果に大きな影響は与えないと考えられた。（「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.2」「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

表 1　本剤及びプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（7 日目）

併用薬	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] （併用投与時/単独投与時）	
		C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
プラバスタチン	ペマフィブラート	1.058[0.964, 1.162] n=18	1.057[1.013, 1.102] n=18
	プラバスタチン	1.107[0.908, 1.351] n=18	1.065[0.922, 1.231] n=18
シンバスタチン	ペマフィブラート	1.230[1.090, 1.388] n=18	1.125[0.997, 1.270] n=18
	シンバスタチン	0.858[0.660, 1.114] n=19	0.846[0.722, 0.992] n=19
	シンバスタチン オープンアシド体	0.626[0.541, 0.725] n=19	0.405[0.345, 0.475] n=19
フルバスタチン	ペマフィブラート	1.181[1.080, 1.290] n=18	1.207[1.144, 1.274] n=18
	フルバスタチン	0.989[0.790, 1.239] n=18	1.151[1.057, 1.253] n=18

表 2　シンバスタチン単独投与時及び本剤併用投与時の Active HMG-CoA reductase inhibitors と Total HMG-CoA reductase inhibitors の薬物動態パラメータ

		シンバスタチン	幾何平均値（変動係数（%））
Active HMG-CoA reductase inhibitors	C_{max} （ng eq/mL）	単独投与時	26.2（60.7）n=18
		併用投与時	28.0（41.8）n=18
	$AUC_{0-\tau}$ （ng eq･h/mL）	単独投与時	180（63.9）n=18
		併用投与時	131（43.7）n=18
Total HMG-CoA reductase inhibitors	C_{max} （ng eq/mL）	単独投与時	118（73.3）n=18
		併用投与時	123（41.7）n=18
	$AUC_{0-\tau}$ （ng eq･h/mL）	単独投与時	441（42.9）n=18
		併用投与時	413（28.8）n=18

13）陰イオン交換樹脂の影響（*in vitro*）[25)]

ペマフィブラートの各種陰イオン交換樹脂（コレスチラミン、コレスチミド錠（日局）及びコレスチミド顆粒（日局））に対する吸着率を絶食時の人工腸液及び非絶食時の人工腸液中で評価した結果は次表のとおりであり、ペマフィブラートは食事の有無によらず陰イオン交換樹脂に吸着されやすいものと推察された。（「VIII.7.（2）併用注意とその理由」の項参照）

ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率

陰イオン交換樹脂		ペマフィブラート（0.8μg/mL）の陰イオン交換樹脂への吸着率[a)]（%）	
名称	濃度	絶食時の人工腸液	非絶食時の人工腸液
コレスチラミン	16,000 μg/mL	100±0	97.0±0.1
コレスチミド錠（日局）	8,000 μg/mL	90.7±0.3	98.3±0.1
コレスチミド顆粒（日局）	8,000 μg/mL	90.8±0.1	98.0±0.2

平均値±標準偏差（n=3）

インキュベーション時間：120 分

a）ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率（%）=（1－陰イオン交換樹脂ありの場合のペマフィブラートの濃度／陰イオン交換樹脂なしの場合のペマフィブラートの平均濃度）×100

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ラグタイムと一次吸収を含む 1-コンパートメントモデル
「VII.3.母集団（ポピュレーション）解析（1）解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数（Ka）は、0.257/h であった。
「VII.3.母集団（ポピュレーション）解析（2）パラメータ変動要因」の項参照

(3) 消失速度定数

消失速度定数（Kel）

「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照
1）①第 I 相単回投与試験（K-877-01）
②第 I 相反復投与試験（K-877-03）
③反復投与試験（外国人データ：K-877-101）
2）脂肪肝患者及び肝硬変患者を対象とした薬物動態試験（K-877-10）
3）腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（K-877-12）
「VII.1.（4）食事・併用薬の影響」の項、下記試験結果参照
1）食事の影響試験（K-877-20）

(4) クリアランス

静注時クリアランス

マスバランス試験（外国人データ：K-877-07）[25)]
健康成人男性 8 例に ^{14}C-ペマフィブラート 0.002mg を静脈内単回投与したときの血漿クリアランス（幾何平均値）は、18.00L/h であった。
注）本剤の承認された投与経路は経口投与である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

経口クリアランス（CL/F、CLss/F）

CL/F
「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照
1）①第 I 相単回投与試験（K-877-01）
2）脂肪肝患者及び肝硬変患者を対象とした薬物動態試験（K-877-10）
3）腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（K-877-12）
「VII.1.（4）食事・併用薬の影響」の項、下記試験結果参照
1）食事の影響試験（K-877-20）

CLss/F
「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照
1）②第 I 相反復投与試験（K-877-03）
③反復投与試験（外国人データ：K-877-101）

(5) 分布容積

静注時分布容積

マスバランス試験（外国人データ：K-877-07）[25)]
健康成人男性 8 例に ^{14}C-ペマフィブラート 0.002mg を静注内単回投与したとき、消失速度に基づく分布容積（Vd、幾何平均値）は 64.00L、定常状態における分布容積（V_{ss}、幾何平均値）は 29.00L であった。
注）本剤の承認された投与経路は経口投与である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

経口投与時分布容積（Vd/F、Vdss/F）

「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項、下記試験結果参照

1）①第 I 相単回投与試験（K-877-01）
②第 I 相反復投与試験（K-877-03）
③反復投与試験（外国人データ：K-877-101）
2）脂肪肝患者及び肝硬変患者を対象とした薬物動態試験（K-877-10）
3）腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（K-877-12）

「VII.1.（4）食事・併用薬の影響」の項、下記試験結果参照

1）食事の影響試験（K-877-20）

（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

ラグタイムと一次吸収を含む 1-コンパートメントモデル [26)]

（2）パラメータ変動要因

母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 [26)]

本剤の薬物動態パラメータに性別、年齢及びその他の共変量が与える影響を検討するために母集団薬物動態解析を実施した。

解析には、22 試験（K-877-01～08、10、12～14、16、18、20、101～105、107、201）より、健康被験者、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高脂血症患者を含む 995 例 13695 点の血漿中濃度を用いた。995 例の被験者の内、高脂血症患者が 506 例であった。性別については男性が 794 例、女性が 201 例、人種については白人が 288 例、黒人が 66 例、アジア人が 637 例、不明が 4 例であった。

最終モデルはラグタイムと一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルで記述され、算出された最終モデルによる母集団薬物動態パラメータ（推定値）は吸収速度定数（Ka）が 0.257（1/h）、見かけのクリアランス（CL/F）が 13.6（L/h）、見かけの分布容積（V/F）が 17.8（L）であった。

評価した共変量のうち、Ka に対する用量の影響（-32.8～15.6%）、CL/F に対する人種（アジア人、その他の人種）の影響（59.0%）、高脂血症の有無の影響（36.0%）、用量の影響（-1.41～22.0%）、ロスバスタチン併用の影響（18.5%）、V/F に対する人種（アジア人、その他の人種）の影響（50.5%）、ロスバスタチン併用の影響（29.9%）、食事の影響（61.3%）があったが、いずれも曝露への影響は大きくなく、臨床的に考慮すべき影響とはみなされなかった。また、性別及び年齢は影響のある因子として選択されなかったため、ペマフィブラートの薬物動態に大きな影響を与えないことが示唆された。

4．吸収

バイオアベイラビリティ

マスバランス試験（外国人データ：K-877-07）[25)]

健康成人男性 8 例に、本剤 0.2mg を単回経口投与した後、その 1.5 時間後に投与が終了するように、^{14}C-ペマフィブラート 0.002mg を 15 分間かけて単回静脈内投与し、絶対バイオアベイラビリティを検討した。

経口投与後のペマフィブラートの $AUC_{0\text{-}inf}$ を静脈内投与後の ^{14}C-ペマフィブラートの $AUC_{0\text{-}inf}$ と比較した結果、ペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 61.534%と推定された。

注）本剤の承認された投与経路は経口投与である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

吸収部位（ラット）

絶食の雄ラットにペマフィブラート 1mg/kg を胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸ループ内にそれぞれ単回投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ は、それぞれ 57.9、1,040、165、138 及び 152ng· h/mL であった。ペマフィブラートは十二指腸から最も良好に吸収された。[27)]

腸肝循環（ラット）

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したときの投与後 8 時間まで採取した胆汁を 2g/kg の投与量で別個体の絶食の雄ラットに単回十二指腸内投与したとき、投与した胆汁中放射能の 60.0%が、投与後 48 時間までに胆汁中に排泄された。[27)]

5．分布

（1）血液－脳関門通過性

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、脳中濃度は定量下限未満であった。[27)]（「VII.5.（5）その他の組織への移行性」の項参照）

（2）血液－胎盤関門通過性

飽食の妊娠 12 及び 18 日目のラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、妊娠 12 日目の胎盤には投与後 0.5、2 及び 6 時間に血漿中放射能濃度（19.6、20.4 及び 12.9 ng eq./g tissue）より低い放射能（3.42、9.28 及び 9.01ng eq./g tissue）が認められた。投与後 24 時間では定量下限未満となった。胎児中の放射能濃度は全ての時間で定量下限未満であった。妊娠 18 日目の胎盤及び胎児には投与後 0.5､2 及び 6 時間に血漿中放射能濃度（17.4､62.0 及び 34.0 ng eq./g tissue）より低い放射能（胎盤：11.6、20.9、12.3ng eq./g tissue、胎児：4.60、3.38、5.35ng eq./g tissue）が認められた。投与後 24 時間ではいずれも定量下限未満となった。[27)]

（3）乳汁への移行性

出産後約 12 日目の飽食の授乳期ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与後 6.0 時間に C_{max} である 29.4ng eq./mL に達した後、投与後 24 時間には 0.913ng eq./mL に減少した。^{14}C-ペマフィブラート由来の放射能は乳汁中に移行することを確認したが、その濃度は血漿中濃度の低下に対応して低下した。[27)]

（4）髄液への移行性

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、脊髄中濃度は定量下限未満であった。[27)]（「VII.5.（5）その他の組織への移行性」の項参照）

（5）その他の組織への移行性

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収され、投与後 0.5 時間にほとんどの組織で最も高い放射能濃度が認められた。投与後 0.5、2 及び 6 時間では類似の分布パターンを示し、肝臓、腎皮質、腸間膜リンパ節、膀胱壁、膀胱内尿及び消化管組織に血漿より高い放射能濃度が認められた。特に肝臓では血漿の約 100 倍の放射能濃度が認められた。投与後 24 時間では血漿、血球、肝臓及び消化管組織に放射能が認められた。投与後 72 時間では肝臓及び大腸壁に放射能が認められたが、投与後 168 時間には全ての組織で定量下限未満となった。[27)]

ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを単回経口投与したときの組織内放射能濃度

臓器・組織	組織内放射能濃度（μg eq./g tissue）					
	0.5h	2h	6h	24h	72h	168h
大動脈	0.011	0.011	0.009	BLQ	BLQ	BLQ
血球	0.017	0.009	0.008	0.001	BLQ	BLQ
血漿	0.038	0.024	0.020	0.001	BLQ	BLQ
全血（心臓）	0.049	0.026	0.016	BLQ	BLQ	BLQ
大静脈	0.022	0.015	0.011	BLQ	BLQ	BLQ

臓器・組織	組織内放射能濃度（μg eq./g tissue）					
	0.5h	2h	6h	24h	72h	168h
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
髄膜	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
延髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
松果体	0.008	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
ぶどう膜・網膜	0.016	BLQ	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
蝸牛	0.049	0.010	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腎皮質	0.113	0.077	0.070	BLQ	BLQ	BLQ
腎髄質	0.028	0.021	0.017	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	3.19	2.87	2.40	0.078	0.004	BLQ
肺	0.028	0.012	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	0.019	0.010	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.010	BLQ	0.008	BLQ	BLQ	BLQ
副腎	0.023	0.014	0.012	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	0.008	0.007	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
ハーダー腺	0.006	0.004	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	0.011	0.003	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	0.005	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腸管膜リンパ節	0.031	0.041	0.220	BLQ	BLQ	BLQ
鼻腔粘膜	BLQ	0.004	0.005	BLQ	BLQ	BLQ
膵臓	0.015	0.009	0.007	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	0.010	BLQ	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
唾液腺	0.013	0.009	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	0.005	BLQ	0.003	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	0.012	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上体	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
前立腺	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精嚢	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
精巣	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	0.011	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
骨表面	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
腹部脂肪	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	0.013	0.013	0.012	BLQ	BLQ	BLQ
骨格筋	0.004	0.004	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.005	0.006	0.004	BLQ	BLQ	BLQ
舌	0.009	0.007	0.006	BLQ	BLQ	BLQ
食道壁	0.201	0.070	0.041	BLQ	BLQ	BLQ
胃壁	0.032	0.184	0.011	0.042	BLQ	BLQ
胃内容物	25.7[a]	8.23	1.95	2.11	0.021	BLQ
小腸壁	0.445	0.386	0.238	0.027	BLQ	BLQ
小腸内容物	35.9[a]	24.3[a]	20.3[a]	1.04	BLQ	BLQ
盲腸壁	0.011	0.072	0.189	0.040	BLQ	BLQ
大腸壁	0.010	BLQ	0.055	0.049	0.004	BLQ
大腸内容物	BLQ	BLQ	0.789	2.17	0.011	BLQ
直腸壁	BLQ	BLQ	BLQ	0.027	BLQ	BLQ

臓器・組織	組織内放射能濃度（μg eq./g tissue）					
	0.5h	2h	6h	24h	72h	168h
膀胱壁	0.039	0.047	0.078	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱内容物（尿）	0.559	0.327	0.214	BLQ	BLQ	BLQ

平均値（n=3）、BLQ：<定量下限（0.003μg eq./g tissue、血球及び血漿は除く）、a：>定量上限（15.9μg eq./g tissue）、投与量：1mg/kg

生殖組織への分布（ラット）

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、生殖組織を除き組織内放射能分布に顕著な性差は認められなかった。雄性生殖組織（精巣上体、前立腺及び精巣）及び雌性生殖組織（乳腺、卵巣及び子宮）内の放射能は雌雄ともに血液より低く、投与後 24 時間にはこれらの組織の放射能は消失した。[27)]

メラニン含有組織への分布（ラット）

絶食の有色雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、全血、腎臓、非色素性皮膚及び肝臓の放射能濃度は白色ラットの結果と同程度であった。投与後 6 時間まで、メラニンを含有する眼球、ぶどう膜・網膜及び色素性皮膚に放射能が若干認められたが、投与後 24 時間では定量下限未満となった。[27)]

血球移行性（*in vitro*）

マウス、ハムスター、ラット、イヌ、サル（雄、各 n=3）及びヒト（男性、n=3）の血液に ^{14}C-ペマフィブラート（500～10,000ng/mL）を添加し、*in vitro* での血球移行率を検討した。血球移行率はそれぞれ 9.6～12.2%、5.1～13.7%、18.2～41.4%、1.4～7.8%、17.2～27.2%及び 1.7～13.1%であった。[27)]

（6）血漿蛋白結合率

ヒト血漿に ^{14}C-ペマフィブラート（500～10,000ng/mL）を添加したときの血漿蛋白非結合率は 1%未満であり、濃度依存性は認められなかった。ヒト血清アルブミンに対する蛋白非結合率は 1%未満であった。一方、α_1-酸性糖蛋白に対する蛋白非結合率は 25.02%～45.79%であり、^{14}C-ペマフィブラートの濃度の増加とともに蛋白非結合率は増加する傾向が認められた（平衡透析法）。ヒト血漿の主要な結合蛋白はアルブミンと考えられた。[27)]

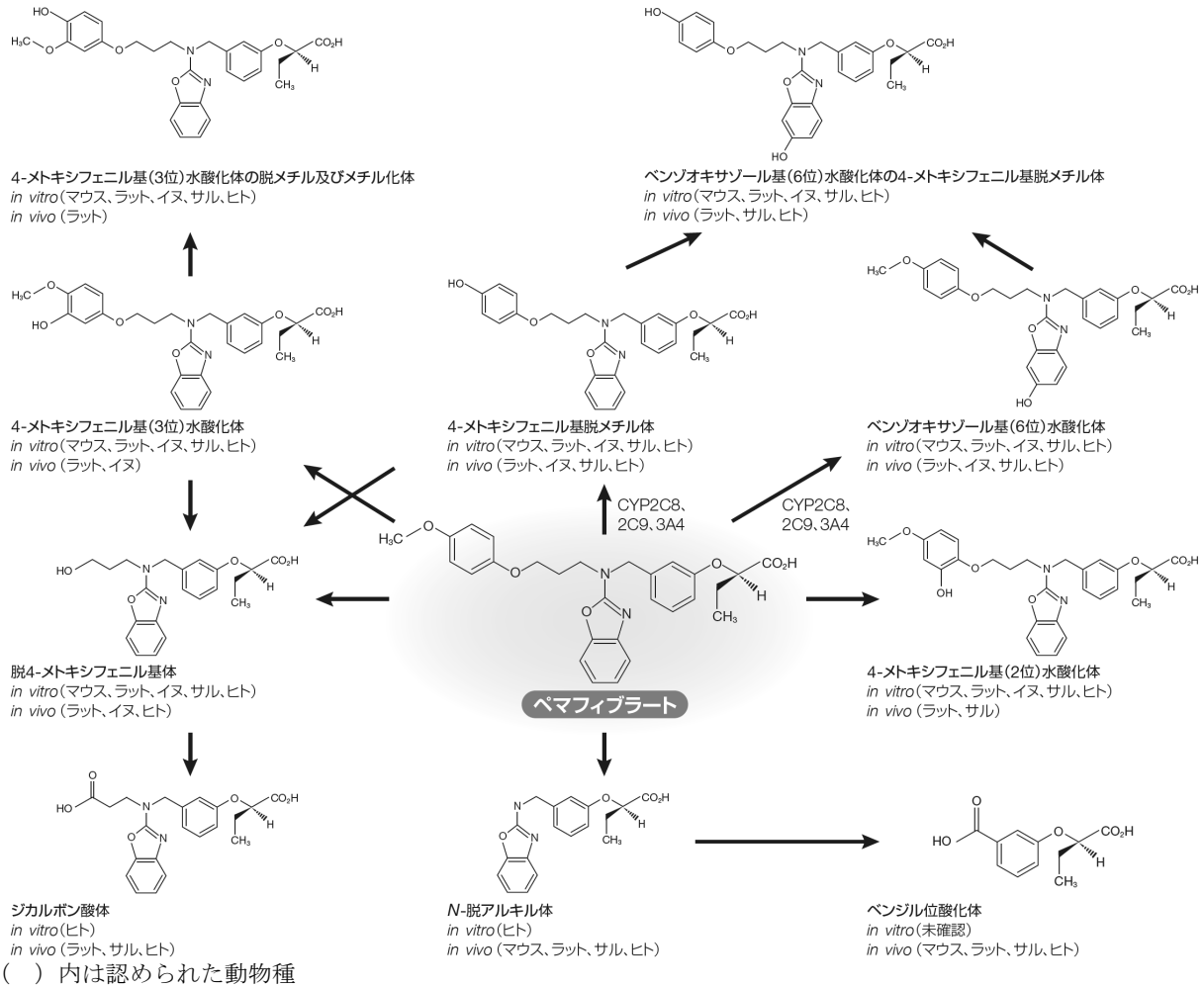
６．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

1）推定代謝経路（*in vitro*、*in vivo*）

代謝試験の結果から推定されるペマフィブラートの代謝経路を次図に示した。ペマフィブラートは水酸化、*O*-脱メチル化及び脱アリール化反応などの酸化を受け、4-メトキシフェニル基（3 位）水酸化体、4-メトキシフェニル基（3 位）水酸化体の脱メチル及びメチル化体、4-メトキシフェニル基（2 位）水酸化体、脱 4-メトキシフェニル基体、4-メトキシフェニル基脱メチル体、ベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体の 4-メトキシフェニル基脱メチル体及びベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体を生成した。[27)]（「VII.6.（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率 1）代謝関与酵素（*in vitro*）」の項参照）

ペマフィブラートの推定代謝経路



( ) 内は認められた動物種

2) マスバランス試験（外国人データ：K-877-07）

健康成人男性（8 例）に ^{14}C-ペマフィブラート 0.8mg を単回経口投与後、各測定時点の血漿中に含まれるペマフィブラート及び代謝物を HPLC で分離し、成分ごとに放射能濃度を測定して AUC_{0-24} を算出した。総曝露量（115.15ng eq.· h/mL）の 10%を超えていた代謝物はベンジル位酸化体（28.52ng eq.· h/mL）及びジカルボン酸体のグルクロン酸抱合体と *N*-脱アルキル体の混合物（31.23ng eq.· h/mL）であり、それぞれの AUC_{0-24} は、ペマフィブラートの AUC_{0-24}（22.92ng eq.· h/mL）を上回っていた（それぞれペマフィブラートの 124%及び 136%）。[25)]

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1）代謝関与酵素（*in vitro*）

CYP 及び UGT 発現系ミクロゾーム（バキュロウイルスで発現させた昆虫細胞由来）を用いて ^{14}C-ペマフィブラートを代謝させ、代謝関与酵素を同定した。^{14}C-ペマフィブラートは CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7（胎児に特有の分子種）、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 により代謝された。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の 4-メトキシフェニル基脱メチル体への代謝反応の寄与率は、それぞれ 31.2%、20.6%及び 31.2%であった（RAF 補正法）。ベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体への代謝反応の寄与率は、それぞれ 29.1%、33.9%及び 61.4%であった。[27)]

2）CYP に対する阻害作用（*in vitro*）

ペマフィブラート及びその代謝物（*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体）の各種 CYP 分子種[CYP1A2、CYP2A6（ペマフィブラートのみ）、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5]の代謝活性に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロゾームを

用いた *in vitro* 試験にて検討した。ペマフィブラートは CYP2C9 の代謝活性を阻害し、その K_i 値は 10.7μmol/L、IC_{50} は 17.7μmol/L であり、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max}（0.00772μmol/L）に比べ高値であった。その他の分子種の酵素活性に対する阻害作用は、ほとんど認められなかった（IC_{50}>30μmol/L）。*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体は全ての CYP 分子種の酵素活性に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50}>30μmol/L）。また、NADPH 存在下に肝ミクロゾームとペマフィブラート、*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体をプレインキュベーションしても、阻害作用はほとんど増強されなかった。[27)]

3）UGT に対する阻害作用（*in vitro*）

ペマフィブラート、*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体の UGT1A1 及び UGT2B7 の代謝活性に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験にて検討した。ペマフィブラートは UGT1A1 の代謝活性を阻害したが（IC_{50}：5.91μmol/L）、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max}（0.00772μmol/L）に比べ高値であった。UGT2B7 に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50}>30μmol/L）。*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体は UGT1A1 及び UGT2B7 の代謝活性に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50}>30μmol/L）。[27)]

4）CYP に対する誘導作用（*in vitro*）

ペマフィブラート、*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する影響を、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した。ペマフィブラート、*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体を 0.2、2 及び 20μmol/L の濃度で評価したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の上昇は、1.83 倍以下であり、陽性対照物質に対する mRNA の上昇割合は 2.3%以下であり、いずれの CYP に対しても誘導作用はほとんど認められなかった。[27)]

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の PPARα 活性化作用（*in vitro*）

ペマフィブラートの代謝物のヒト PPARα に対する活性化作用をトランスアクティベーションアッセイで評価した。代謝物のうち、ヒト PPARα 活性化作用の EC_{50} 値が最も低い代謝物は 4-メトキシフェニル基（2 位）水酸化体（EC_{50} 値：0.027μmol/L）であったが、ヒト PPARα 活性化作用はペマフィブラート（EC_{50} 値：0.00080μmol/L）と比較して 33 倍以上弱かった。その他の代謝物は更に高い EC_{50} 値を示した。したがって、生体内では、ペマフィブラートの未変化体がその薬効を担っているものと考えられた。[18)]

ペマフィブラート代謝物の PPARα 活性化作用の比較

	EC_{50}（μmol/L）[95%信頼区間]
4-メトキシフェニル基（3 位）水酸化体	0.21[0.19, 0.23]
4-メトキシフェニル基（3 位）水酸化体の脱メチル及びメチル化体	1.2[1.1, 1.4]
4-メトキシフェニル基（2 位）水酸化体	0.027[0.020, 0.035]
脱 4-メトキシフェニル基体	>10
4-メトキシフェニル基脱メチル体	0.60[0.50, 0.73]
ベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体の 4-メトキシフェニル基脱メチル体	0.55[0.52, 0.59]
ベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体	0.21[0.18, 0.26]
N-脱アルキル体	>10
ジカルボン酸体	>10
ベンジル位酸化体	>10

n=3

7．排泄

マスバランス試験（外国人データ：K-877-07）

健康成人男性（7 例）に ^{14}C-ペマフィブラート 0.8mg を単回経口投与したとき、投与 216 時間後までの総放射能回収率（平均値）は投与量の 87.81%であり、尿中へ 14.53%、糞中へ 73.29%の放射能が排泄された。尿中への排泄は投与 24 時間後までにほぼ終了したが、糞中への排泄は投与 96 時間後までにほぼ終了した。

尿中に認められたペマフィブラートは、投与放射能の 0.47%以下であった。投与放射能の 5%を超える成分が 1 種類認められ、ジカルボン酸体のグルクロン酸抱合体及び *N*-脱アルキル体の混合物と同定された。

糞中に認められたペマフィブラートは、投与放射能の 1.69%以下であった。糞中代謝物の大部分（投与放射能の約 50%）を占める成分は 4-メトキシフェニル基脱メチル体と同定された。その他、投与放射能の 5%を超える成分が 2 種類認められ、それぞれベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体及びその 4-メトキシフェニル基脱メチル体と同定された。[25)]

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

呼気中排泄（ラット）

絶食の雌雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、雌雄共に呼気中に放射能は検出されなかった。[27)]

胆汁中排泄（ラット）

絶食の雄ラットに ^{14}C-ペマフィブラート 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能の 69.5%が、投与後 48 時間までに胆汁中に排泄された。[27)]

8．トランスポーターに関する情報

（1）トランスポーターを介した輸送（*in vitro*）

Caco-2 細胞を用いて、^{14}C-ペマフィブラートの P-gp 及び BCRP に対する基質認識性を検討した。^{14}C-ペマフィブラートの頂端膜側から基底膜側への膜透過係数（P_{app}）に対する基底膜側から頂端膜側への P_{app} の比（P_{app} ratio）は 2 よりも高値（5.8）を示した。また、P-gp 阻害剤（ベラパミル 30μmol/L 及びシクロスポリン A 10μmol/L）並びに BCRP 阻害剤（Ko143）1μmol/L により P_{app} ratio はベラパミル添加時が 3.3、シクロスポリン A 添加時が 1.6、BCRP 阻害剤（Ko143）添加時が 2.2 に低下した。以上より、ペマフィブラートは P-gp 及び BCRP の基質であると考えられた。

トランスポーター発現細胞を用いて、^{14}C-ペマフィブラートの OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT7、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、PEPT1、

PEPT2 及び NTCP の基質認識性を検討した。コントロールと比較して、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で有意に高い輸送活性が確認された。OATP1B1 及び OCT2 に対する K_m 値はそれぞれ 232.3 及び 29.8μmol/L であった。

以上の結果から、^{14}C-ペマフィブラートは P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で輸送されることが示された。[27)]

（2）トランスポーターに対する阻害作用（*in vitro*）

ペマフィブラート、*N*-脱アルキル体、ジカルボン酸体及びベンジル位酸化体の各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MRP2、MRP4 及び BSEP）の輸送活性に対する阻害作用について、Caco-2 細胞、トランスポーター発現細胞及びベシクルを用いた *in vitro* 試験にて検討した。

ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害したが（IC_{50} 値：20.8、4.42、0.101、1.84、2.42、0.0961 及び 2～20μmol/L）、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max}（0.00772μmol/L）と比べると、各 IC_{50} は高値であった。また、理論消化管濃度（1.63μmol/L）と比べると、P-gp 及び BCRP の IC_{50} は高値であった。OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MRP2 及び BSEP は阻害が認められなかった（OCT2：IC_{50} > 12.5μmol/L、その他：IC_{50} > 20μmol/L）。

N-脱アルキル体は OAT1 及び OAT3 を阻害したが（IC_{50} 値：それぞれ 2～20μmol/L）、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max}（0.00201μmol/L）と比べると、各 IC_{50} は高値であった。その他のトランスポーターについては阻害が認められなかった（IC_{50} > 20μmol/L）。

ジカルボン酸体は OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害したが（IC_{50} 値：それぞれ 2～20、0.2～2 及び 2～20μmol/L）、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max}（0.000926μmol/L）と比べると、各 IC_{50} は高値であった。その他のトランスポーターについては阻害が認められなかった（IC_{50} > 20μmol/L）。

ベンジル位酸化体はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった（IC_{50} > 20μmol/L）。[27)]

９．透析等による除去率

ペマフィブラートの透析除去率（*in vitro*）

In vitro 小型化透析システムを用いて、ポリスルホン系血液透析膜によるペマフィブラートの透析性を評価した結果、透析時間 120 分におけるペマフィブラートの残存率はアルブミンの残存率と同程度であることから、ヒト血漿中のペマフィブラートは平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されないものと考えられた。[27)]

10. 特定の背景を有する患者

（1）肝機能障害患者における薬物動態

脂肪肝患者及び肝硬変患者を対象とした薬物動態試験（K-877-10）[28)]

成人男性の肝機能正常者（8 例）、脂肪肝患者（10 例）及び肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A：8 例、Child-Pugh 分類 B：8 例）に本剤 0.2mg を空腹時に単回経口投与したとき、ペマフィブラートの血漿中濃度は、いずれの群も投与後 1～1.5 時間に最高値に達し、その後速やかに低下した。肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B では、消失が遅い傾向がみられた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、肝硬変の程度に応じた増加が認められた。

肝機能正常者群及び脂肪肝患者群での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値に関して、肝機能正常者群に対する脂肪肝患者群の比は、それぞれ 1.198 倍及び 1.194 倍であり、脂肪肝患者群で曝露がわずかに高い傾向がみられた。（「V.3.用法及び用量」「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.2」「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」「VIII.6.（3）肝機能障害患者 9.3.2」の項参照）

肝機能正常者、脂肪肝患者及び肝硬変患者における本剤投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

投与群	肝機能正常者群 n=8	脂肪肝患者群 n=10	軽度の肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A n=8	中等度の肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B n=6
C_{max}（ng/mL）	2.833（38.6）	3.393（51.9）	6.599（24.1）	10.998（31.6）
幾何平均値の比 a) [90%信頼区間]	—	1.198 [0.819, 1.750]	2.329 [1.561, 3.475]	3.882 [2.520, 5.980]
$AUC_{0\text{-}t}$（ng･h/mL）	8.750（29.5）	10.451（47.8）	18.169（34.5）	36.672（45.7）
幾何平均値の比 a) [90%信頼区間]	—	1.194 [0.836, 1.707]	2.076 [1.425, 3.026]	4.191 [2.790, 6.294]
t_{max}（h）	1.500（1.00,1.50）	1.500（1.00,2.00）	1.000（1.00,1.50）	1.000（1.00,1.50）
$t_{1/2}$（h）	1.610（18.7）	1.884（44.9）	2.006（17.2） b)	3.237（47.5）
Kel（1/h）	0.4305（21.7）	0.3679（33.0）	0.3456（20.9） b)	0.2141（41.1）
CL/F（L/h）	22.43（36.2）	18.72（63.4）	10.30（33.8） b)	5.38（43.1）
Vd/F（L）	52.10（36.7）	50.88（47.0）	29.80（19.6） b)	25.12（22.7）

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F：幾何平均値（変動係数（%））

t_{max}：中央値（最小値，最大値）

a）肝機能正常者群に対する各肝機能障害患者群の比、b）n=7

（2）腎機能障害患者における薬物動態

①腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（K-877-12）[29)]

成人男性の腎機能正常者（80mL/min≤Ccr、8 例）、腎機能障害患者（軽度（50≤Ccr＜80mL/min、8 例）、中等度（30≤Ccr＜50mL/min、9 例）、高度（Ccr＜30mL/min、8 例）及び末期腎不全（血液透析で治療中、8 例））に本剤 0.2mg を空腹時に単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、腎機能正常者群と比較し腎機能障害患者群で 1.1～1.6 倍の増加がみられたが、腎機能障害の程度に依存した増加は認められなかった。（「V.3.用法及び用量」「V.4.用法及び用量に関連する注意」「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.1」の項参照）

腎機能正常者及び腎機能障害患者（軽度、中等度、高度、末期腎不全）における
本剤投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

投与群	腎機能正常者群 n=8	腎機能障害患者群			
		軽度 n=8	中等度 n=8	高度 n=7	末期腎不全 n=7
C_{max}（ng/mL）	2.900（23.9）	4.769（30.7）	3.169（46.2）	4.482（71.7）	3.648（41.6）
幾何平均値の比 a) [90%信頼区間]	—	1.644 [1.155, 2.342]	1.093 [0.767, 1.556]	1.545 [1.072, 2.228]	1.258 [0.872, 1.813]
$AUC_{0\text{-}t}$（ng･h/mL）	9.293 (29.1)	15.143 (32.1)	10.728 (49.6)	12.046 (63.8)	14.931 (45.2)
幾何平均値の比 a) [90%信頼区間]	—	1.629 [1.161, 2.287]	1.154 [0.822, 1.620]	1.296 [0.913, 1.841]	1.607 [1.131, 2.282]
t_{max}（h）	1.500 (1.00,2.00)	1.250 (1.00,2.00)	1.500 (0.50,4.00)	1.000 (0.50,4.00)	1.500 (1.00,2.00)
$t_{1/2}$（h）	2.229（40.7）	2.835（17.3） b)	2.369（36.8）	2.679（53.3） c)	2.864（28.2）
Kel（1/h）	0.3109（33.5）	0.2445（18.4） b)	0.2926（30.6）	0.2588（39.9） c)	0.2420（33.8）
CL/F（L/h）	20.89（31.0）	12.65（29.2） b)	18.04（35.8）	18.73（29.3） c)	13.00（45.1）
Vd/F（L）	67.19（31.8）	51.75（38.4） b)	61.65（41.5）	72.39（51.2） c)	53.70（24.1）

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、Kel、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F：幾何平均値（変動係数（%））

t_{max}：中央値（最小値，最大値）

a）腎機能正常者群に対する各腎機能障害患者群の比、b）n=7、c）n=6

②腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験 [16)]

腎機能障害（高度腎機能障害（eGFR<30mL/min/1.73m^2 又は透析）及び軽度～中等度腎機能障害（30≤eGFR<60mL/min/1.73m^2））を有する TG 高値の脂質異常症患者に、本剤 0.2mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕 12 週間反復経口投与した。12 週時における $AUC_{0-\tau}$ について、軽度～中等度腎機能障害群（対照群）に対する高度腎機能障害群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は次表のとおりであり、高度腎機能障害患者においても曝露の増加は認められなかった。（「V.4 用法及び用量に関連する注意」「V.5.（6）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　製造販売後臨床試験②」「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.1」「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状」「VIII.8.（2）2）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」の項参照）

軽度～中等度腎機能障害群（n=7）に対する高度腎機能障害群（n=8）の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比［90%信頼区間］

	$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比［90%信頼区間］
高度腎機能障害群［eGFR<30mL/min/1.73m^2 又は透析］	0.9177［0.6198, 1.3587］

なお、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

腎機能障害を有する TG 高値の脂質異常症患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\tau}$（ng・h/mL）
軽度～中等度腎機能障害患者［30≤eGFR<60mL/min/1.73m^2］（n=7）	2.4483±0.9535	8.6994±4.0397
高度腎機能障害患者［eGFR<30mL/min/1.73m^2］（n=4）	2.0508±0.6588	7.4130±3.9548
高度腎機能障害患者［透析］（n=4）	1.8798±0.5728	8.4470±3.3054

平均値±標準偏差

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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［8.3、9.3.1、16.6.2 参照］

2.3 胆石のある患者［胆石形成が報告されている。］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

2.5 シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者［10.1、16.7.1 参照］

（解説）

2.1 過敏症に対する一般的な注意喚起として設定した。

2.2 重篤な肝障害のある患者に対する使用経験はないが、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た。（「VII.10.（1）肝機能障害患者における薬物動態」「VIII.6.（3）肝機能障害患者 9.3.1」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た。

2.3 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た。（「VIII.6.（1）合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」「VIII.8.（2）1）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）

2.4 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た。（「VIII.6.（5）妊婦 9.5」の項参照）

2.5 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）ことから設定した。（「VII.1.（4）2）薬物相互作用試験（シクロスポリンとの併用）」「VII.1.（4）3）薬物相互作用試験（リファンピシンとの併用）」「VIII.7.（1）併用禁忌とその理由」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」の項参照

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」の項参照

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。

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。［2.2、9.3.1、9.3.2 参照］

8.4 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

（解説）

8.1、8.2 高脂血症の治療における一般的な注意喚起として記載した。

8.3 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た。（「VIII.8.（2）2）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」の項参照）

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すること。（「VIII.6.（3）肝機能障害患者 9.3.2」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」となっている。（「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.2」の項参照）

8.4 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た。（「V.5.臨床成績」の項参照）

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）

「VIII.2 禁忌内容とその理由 2.3」の項参照

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害のある患者

横紋筋融解症があらわれることがある。［7.、11.1.1、16.6.1 参照］

9.2.2 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。［7.、10.2、11.1.1 参照］

（解説）

9.2.1 2022 年 10 月 12 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 1012 第 3 号に基づく。（「V.4.用法及び用量に関連する注意」「V.5.（6）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　製造販売後臨床試験②」「VII.10.（2）②腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験」「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」「VIII.8.（2）2）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」の項参照）

9.2.2 2018 年 10 月 16 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 1016 第 1 号に基づく。

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る血中濃度への影響は認められなかったが、他のフィブラ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、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者における本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用を「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」としていた。その後、一般社団法人日本動脈硬化学会の要望を受け、2018 年第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者におけるフィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用に関する注意喚起についての審議が行われた。その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意

喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に注意喚起を移行することが適切であると判断された。
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すること。なお、承認時までの国内臨床試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する試験では、血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上あるいは eGFR 値が 45mL/min/1.73m^2 未満の患者を腎機能に異常が認められる患者として除外して実施した。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るが、承認時までの国内臨床試験で横紋筋融解症が発現した報告はない。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 9）～12)」「VIII.8.（2）2）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」の項参照）

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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
投与しないこと。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。［2.2、8.3、16.6.2 参照］

9.3.2 肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者等）又は肝障害の既往歴のある患者（9.3.1 に該当する患者を除く）
必要に応じて本剤の減量を考慮すること。また、本剤の増量の必要性を慎重に判断すること。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等）では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。［8.3、16.6.2 参照］

（解説）

9.3.1「VIII.2 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照

9.3.2 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肝機能正常群と比較して上昇（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た。（「VII.10.（1）肝機能障害患者における薬物動態」「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」「VIII.8.（2）2）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」の項参照）

（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。［2.4 参照］

（解説）

動物実験（ラット）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る。承認時までの国内臨床試験において、妊娠中の女性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た。（「IX.2.（5）生殖発生毒性試験 3)」の項参照）

（6）授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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）において乳汁中へ移行することが報告されている。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る。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た。（「VII.5.（3）乳汁への移行性」「IX.2.（5）生殖発生毒性試験 3)」の項参照）

（7）小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（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、安全性が確立していないことから設定した。

（8）高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることがあり、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た。

7．相互作用

10.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。

（解説）

薬物動態試験の結果に基づき設定した。（「VII.6.（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 1)」「VII.8.トランスポーターに関する情報（1）」の項参照）

（1）併用禁忌とその理由

10.1 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 （サンディミュン） （ネオーラル） [2.5、16.7.1 参照]	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。	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 （リファジン） [2.5、16.7.1 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）

・ シクロスポリン：海外の臨床試験において、併用により本剤の血漿中濃度が本剤単独投与時と比較して著しく上昇した（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る。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 2)」の項参照）

・ リファンピシン：海外の臨床試験において、併用単回投与により本剤の血漿中濃度が本剤単独投与時と比較して著しく上昇した（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る。

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）が認められた。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る。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 3)」の項参照）

（2）併用注意とその理由

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
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 [9.2.2、11.1.1 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
クロピドグレル硫酸塩 [16.7.1 参照]	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。また、本剤の増量の必要性を慎重に判断すること。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。	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 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 [16.7.1 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。
フルコナゾール [16.7.1 参照]	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。	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 コレスチラミン 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。
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)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。

（解説）

- HMG-CoA 還元酵素阻害薬：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すること。（2018 年 10 月 16 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知　薬生安発 1016 第 1 号に基づく。「VIII.6.（2）腎機能障害患者 9.2.2」「VIII.8. 1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）
- クロピドグレル硫酸塩：海外の臨床試験において、併用により本剤の血漿中濃度上昇がみられた（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る。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 4)」の項参照）
- クラリスロマイシン：海外の臨床試験において、併用により本剤の血漿中濃度上昇がみられた（C_{max} で約 2.4 倍、AUC で約 2.1 倍）ことから設定した。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る。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 5)」の項参照）
- HIV プロテアーゼ阻害剤：本剤は CYP3A4 により代謝され、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる。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た。

- フルコナゾール:海外の臨床試験において、併用により本剤の血漿中濃度上昇がみられた（C_{max}で約 1.4 倍、AUC で約 1.8 倍）ことから設定した。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 6)」の項参照）
- 陰イオン交換樹脂：*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た。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 13)」の項参照）
- 強い CYP3A 誘導剤：本剤は CYP3A4 により代謝される。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た。（「VII.6.（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 1)」の項参照）

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。［7.、9.2.1、9.2.2、10.2 参照］

（解説）

承認時までの国内臨床試験（合計 1,418 例）において、本剤投与による横紋筋融解症の副作用は報告されていないが、他のフィブラ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た。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満
肝　臓	胆石症	肝機能異常、AST 上昇、ALT 上昇
筋　肉		CK 上昇、血中ミオグロビン増加、筋肉痛
皮　膚		発疹、そう痒
その他	糖尿病（悪化を含む）	グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中尿酸増加

（解説）

- 胆石症、肝機能異常、AST 上昇、ALT 上昇、CK 上昇、血中ミオグロビン増加、糖尿病（悪化を含む)、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中尿酸増加：承認時までの国内臨床試験（合計 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た。
- 筋肉痛：本剤との因果関係が否定できない「筋肉痛」が集積されたことから、2020 年 1 月に追記した。
- 発疹、そう痒：本剤との因果関係が否定できない「発疹」「そう痒」が集積されたことから、2021 年 5 月に追記した。

なお、以下の類似の副作用を統合して頻度を算出した。

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 上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
筋肉	CK 上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
	血中ミオグロビン増加	血中ミオグロビン増加
	筋肉痛	筋肉痛、四肢痛、背部痛
皮膚	発疹	発疹、湿疹、皮膚炎、薬疹
	そう痒	そう痒症
その他	糖尿病（悪化を含む）	糖尿病
	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
	血中尿酸増加	血中尿酸増加

1）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの国内臨床試験（K-877-04、K-877-09、K-877-11、K-877-13～17、K-877-19）における

副作用発現状況

対象症例数	1,418例
副作用発現症例数 （発現割合）	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)
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)
【感染症および寄生虫症】	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)
【臨床検査】	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)
血中トリグリセライド増加	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)
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)

副作用の種類	発現例数(%)
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)
【代謝および栄養障害】	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)
【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)
頚部痛	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)
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)
じん麻疹	2 (0.1)
【血管障害】	7 (0.5)
動脈硬化症	1 (0.1)
高血圧	6 (0.4)

（承認時）

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）で集計した。

2）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

国内で脂質異常症患者を対象として実施した臨床試験（K-877-04、K-877-09、K-877-11、K-877-13～17、K-877-19）の併合解析（52 週集計及び 24 週集計）の結果を次表に示す。

内因性要因別の副作用の発現状況

患者背景		プラセボ		本剤			
		24 週		24 週		52 週	
年齢	<65 歳	29/236	(12.3)	110/1094	(10.1)	142/1130	(12.6)
	≧65 歳	6/62	(9.7)	53/269	(19.7)	64/288	(22.2)
性別	男性	29/245	(11.8)	128/1146	(11.2)	163/1183	(13.8)
	女性	6/53	(11.3)	36/217	(16.6)	43/235	(18.3)
BMI	<25kg/m^2	10/98	(10.2)	62/504	(12.3)	80/527	(15.2)
	≧25kg/m^2	25/200	(12.5)	102/858	(11.9)	126/890	(14.2)
脂肪肝	なし	16/155	(10.3)	68/781	(8.7)	81/806	(10.0)
	あり	19/143	(13.3)	96/582	(16.5)	125/612	(20.4)
2 型糖尿病	なし	20/182	(11.0)	83/940	(8.8)	93/940	(9.9)
	あり	15/116	(12.9)	81/423	(19.1)	113/478	(23.6)
メタボリック シンドローム	なし	8/84	(9.5)	50/465	(10.8)	60/479	(12.5)
	あり	24/178	(13.5)	107/747	(14.3)	139/788	(17.6)
TG	<500mg/dL	30/262	(11.5)	155/1270	(12.2)	194/1321	(14.7)
	≧500mg/dL	5/36	(13.9)	9/92	(9.8)	12/96	(12.5)
HDL-C	<40mg/dL	12/112	(10.7)	55/523	(10.5)	69/539	(12.8)
	≧40mg/dL	23/186	(12.4)	109/839	(13.0)	137/878	(15.6)
AST 及び ALT	いずれも 基準値[注)] 上限以下	24/212	(11.3)	125/1020	(12.3)	153/1063	(14.4)
	少なくとも一方が 基準値[注)] 上限超	10/83	(12.0)	38/326	(11.7)	50/338	(14.8)
肝機能障害患者（肝胆道系障害（SOC）に該当する合併症有）		20/154	(13.0)	113/651	(17.4)	145/685	(21.2)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	≧60	26/254	(10.2)	128/1190	(10.8)	162/1233	(13.1)
	<60	9/44	(20.5)	36/173	(20.8)	44/185	(23.8)
スタチン併用	なし	11/120	(9.2)	61/757	(8.1)	78/786	(9.9)
	あり	24/178	(13.5)	103/606	(17.0)	128/632	(20.3)
腎機能障害患者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有		9/35	(25.7)	18/80	(22.5)	24/90	(26.7)
高血圧症合併		20/149	(13.4)	86/617	(13.9)	107/653	(16.4)
小腸トランスポーター阻害薬併用		1/4	(25.0)	7/31	(22.6)	8/32	(25.0)
多価不飽和脂肪酸併用		5/17	(29.4)	6/32	(18.8)	7/34	(20.6)

発現例数/全例数（%）

注）基準値 AST：10～40 IU/L、ALT：5～45 IU/L

承認時までの国内臨床試験において、腎機能障害患者に本剤と 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）」）を集計した結果を次表に示す。なお、該当する副作用は、「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」であった。

腎機能障害者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した際の横紋筋融解症に関連する副作用の発現状況

	12 週 a)			52 週 b)
	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	2/35（5.7）	3/47（6.4）	0/8	4/29（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	0/263	2/610（0.3）	4/312（1.3）	5/269（1.9）

発現例数/全例数（%）

a）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

b）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）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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）

1996 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び 2019 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」の No.44 に基づき、安全性を考慮し、患者の誤飲を防止するため設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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、腫瘍の発現頻度増加が認められたことから設定した。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る。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ない。（「IX.2.（4）がん原性試験 1)」の項参照）

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 [18)]

安全性薬理試験：一覧表

試験名	動物種/系統又は細胞 例数（例/群）	投与量 又は濃度	結果
一般症状・中枢神経系 (Irwin の多次元観察)	ラット/SD 雄 6	1, 10, 100mg/kg 単回経口投与	100mg/kg まで一般症状及び行動に対する作用は認められなかった。
呼吸器系 （whole body plethysmograph 法）	ラット/SD 雄 8	1, 10, 100mg/kg 単回経口投与	100mg/kg まで呼吸機能に対する作用は認められなかった。
心血管系	イヌ/ビーグル 雄 4	1, 10, 100mg/kg 単回経口投与	100mg/kg まで血圧、心拍数及び心電図に対する作用は認められなかった。
	モルモットから摘出した乳頭筋 *in vitro*、6	0.1, 1, 10μmol/L	10μmol/L までモルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を与えなかった。
	hERG 導入 HEK-293 細胞 *in vitro*、5	0.1, 1, 10μmol/L	10μmol/L まで hERG チャネル電流に影響を与えなかった。

(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 [30)]

単回投与毒性試験：一覧表

動物種/系統 例数（例/群）	投与方法	投与量 （mg/kg/日）	概略の致死量 （mg/kg/日）
ラット/SD 雌雄各 5	経口	0, 300, 1000, 2000	2000
イヌ/ビーグル 雄 2	経口	0, 1000, 2000	>2000

(2) 反復投与毒性試験 [30)]

反復投与毒性試験：一覧表

動物種/系統 例数	投与方法/投与期間 投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	主な所見
ラット/SD 雌雄各 12	経口/4 週 0, 0.1, 0.5, 5, 50	0.5	5mg/kg/日以上：貧血、肝逸脱酵素の上昇、肝細胞の壊死 50mg/kg/日：炎症細胞浸潤を伴う心筋の変性/壊死 回復性試験（4 週間）：回復又は回復傾向が認められた。
ラット/SD 雌雄各 10	経口/13 週 雄:0, 1, 3, 10 雌:0, 3, 10, 30	雄<1 雌 3	1mg/kg/日以上：貧血、肝逸脱酵素の上昇、肝細胞の肥大/好酸性化/壊死、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、下垂体前葉細胞の空胞化 10mg/kg/日以上：副腎球状帯の肥大
ラット/SD 雌雄各 12	経口/26 週 雄:0, 0.3, 1, 3 雌:0, 1, 5, 25	雄<0.3 雌<1	0.3mg/kg/日以上：貧血、肝逸脱酵素の上昇、肝細胞の肥大/好酸性化/壊死、慢性進行性腎症、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大/濾胞内濃縮コロイド､副腎球状帯の肥大、下垂体前葉細胞の空胞化 1mg/kg/日以上：死亡、卵巣の黄体嚢胞 25mg/kg/日：発情周期の延長 回復性試験（5 週間）：慢性進行性腎症以外の変化については回復又は回復傾向がみられた。
ラット/SD 雌雄各 12	経口/26 週 （低用量追加試験） 0, 0.03, 0.1	雄 0.03[0.20] 雌 0.03[0.25]	0.1mg/kg/日：肝逸脱酵素の上昇、肝臓の壊死、慢性進行性腎症
イヌ/ビーグル 雌雄各 3	経口/4 週 0, 0.3, 3, 30, 100	0.3	3mg/kg/日以上：体重/摂餌量の減少、脈拍数の減少、貧血、肝逸脱酵素の上昇、骨髄赤芽球系/造血細胞数の減少、心筋細胞の空胞化 30mg/kg/日以上：肝細胞の好酸性化 100mg/kg/日：死亡、心筋の変性、骨格筋の筋線維大小不同/筋線維周囲細胞数の増加 回復性試験（8 週間）：回復又は回復傾向が認められた。
イヌ/ビーグル 雌雄各 3	経口/13 週 0, 0.1, 0.3, 1, 3	雄<0.1[1.0] 雌<0.1[1.4]	0.1mg/kg/日以上：貧血、肝逸脱酵素の上昇 0.3mg/kg/日以上：軟便/下痢、心拍数の減少 1mg/kg/日以上：体重/摂餌量の減少、体温低下、肝細胞の好酸性化/変性/壊死、赤脾髄の褐色色素沈着 3mg/kg/日：切迫屠殺、骨髄造血細胞数の減少、膵臓腺房細胞の変性/壊死、骨格筋の筋線維萎縮/間質単核細胞浸潤
サル/カニクイザル 雌雄各 3	経口/4 週 0, 0.1, 0.3, 1, 3	1	0.3mg/kg/日以上：肝細胞の顆粒状好酸性化 3mg/kg/日：体重/摂餌量の減少

動物種/系統 例数	投与方法/投与期間 投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	主な所見
サル/カニクイザル 雌雄各 3	経口/13 週 0, 0.1, 0.3, 1, 10	雄 1 雌 0.3	0.3mg/kg/日：肝細胞の顆粒状好酸性化 1mg/kg/日以上：体重/摂餌量の減少、貧血、肝細胞の微細顆粒状色素沈着 10mg/kg/日：肝逸脱酵素の上昇 回復性試験（4 週間）：回復が認められた。
サル/カニクイザル 雌雄各 3	経口/26 週 雄: 0, 0.3, 1 雌: 0, 0.1, 0.3	0.3	0.1mg/kg/日：肝細胞の顆粒状好酸性化 0.3mg/kg/日：肝細胞の空胞化 1mg/kg/日：PT 延長
サル/カニクイザル 雌雄各 4	経口/52 週 雄: 0, 0.3, 1, 3, 10 雌: 0, 0.1, 0.3, 1, 3	雄 0.3[2.4] 雌 0.3[3.0]	0.1mg/kg/日以上：肝細胞の顆粒状好酸性化/空胞化 1mg/kg/日以上：体重の減少、肝逸脱酵素の上昇 回復性試験（4 週間）：回復又は回復傾向が認められた。

[ ]内：臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値（ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験（K-877-18）、健康成人男性、15.048ng· h/mL）を 2 倍した値（30.096ng· h/mL）に対する比

（3）遺伝毒性試験 [30)]

遺伝毒性試験：一覧表

試験の種類	動物種/系統又は細胞 例数（例/群）	投与方法 投与期間	投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 及び大腸菌	*in vitro*	78.1～5000 μg/plate	S9 活性化の有無に関わらず、遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。
染色体異常試験	CHL/IU 細胞	*in vitro*	12.5～400 μg/mL	染色体異常はみられなかった。
小核試験	ラット/SD 雄 6	経口 2 日間	0, 125, 250, 500, 1000 mg/kg/日	染色体異常誘発性を示さなかった。

（4）がん原性試験

1）104 週間がん原性試験（マウス、ラット）[30)]

動物種/系統 例数（例/群）	投与方法 投与期間 投与量（mg/kg/日）	非発がん用量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	試験結果
マウス/ICR 雌雄各 60	経口 104 週間 0, 0.075, 0.15, 0.3	雄<0.075[0.42] 雌<0.075[1.1]	0.075mg/kg/日以上の群の雌雄で肝細胞腺腫、0.15mg/kg/日以上の群の雌雄で肝細胞癌の発現頻度の増加が認められた。 これらは、げっ歯類に特異的な変化と考えられた。（「IX.2.（4）2）がん原性機序検討試験（ラット、サル）」「IX.2.（7）1）肝毒性の機序検討試験（PPARα ノックアウトマウス）」の項参照）

動物種/系統 例数（例/群）	投与方法 投与期間 投与量（mg/kg/日）	非発がん用量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	試験結果
ラット/SD 雌雄各 70	経口 104 週間 雄: 0, 0.3, 1, 3 雌: 0, 1, 3, 10	雄<0.3[1.8] 雌<1[5.4]	0.3mg/kg/日以上の群の雄で膵臓腺房細胞癌、0.3mg/kg/日以上の群の雄及び 1mg/kg/日以上の群の雌で膵臓腺房細胞腺腫、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫、1mg/kg/日以上の群の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、雄で精巣ライディッヒ細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。 これらは、げっ歯類に特異的な変化と考えられた。（「IX.2.（4）2）がん原性機序検討試験（ラット、サル）」「IX.2.（7）1）肝毒性の機序検討試験（PPARα ノックアウトマウス）」～「IX.2.（7）4）血中コレシストキニン濃度に対する影響評価試験（ラット）」の項参照）

[ ]内：臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC_{0-t} の算術平均値（ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験（K-877-18）、健康成人男性、15.048ng· h/mL）を 2 倍した値（30.096ng· h/mL）に対する比

2）がん原性機序検討試験（ラット、サル）[30)]

ラット及びサルの反復経口投与毒性試験で採取した肝臓を用いて、PPARα 活性化に関連する遺伝子群の発現解析を行った結果、ラットにおいてペルオキシゾーム増生等に関連する遺伝子の発現増加が認められた。また、ペルオキシゾーム増生が確認され、酸化ストレス増加及び細胞増殖活性の上昇を示唆する結果が得られた。サルにおいては、いずれの関連遺伝子についても発現誘導がない、若しくはラットと比し発現誘導の程度が低かった。以上より、ラットがん原性試験で発現頻度が増加した肝細胞腫瘍は PPARα 活性化に関連したものであり、関連遺伝子の発現に動物種差がある（げっ歯類に特異性が高い）ことが明らかとなった。

（5）生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）[30)]

動物種/系統 例数（例/群）	投与方法 投与期間 投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	試験結果
ラット/SD 雌雄共に 20	経口 雄: 交配前 14 日間 ～雌剖検前日 (合計 49 日～52 日) 雌: 交配前 14 日間 ～妊娠 7 日 0, 5, 15, 50	雄 50[228[a)]] (雄生殖能) 雌 15[26[b)]] (雌生殖能，初期胚発生)	5mg/kg/日以上の群の雌雄で体重増加抑制、貧血、雄で血小板数の増加、肝臓の大型化、50mg/kg/日群の雄で白血球数の増加、雌で黄体数及び生存胚数の減少が認められたが、着床前及び着床後死亡率に群間差がないことから、着床及び胚の着床後の生存には投与の影響はないものと考えた。雄の授胎能については、投薬に関連した変化は認められなかった。

[ ]内：臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC_{0-t} の算術平均値（ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験（K-877-18）、健康成人男性、15.048ng· h/mL）を 2 倍した値（30.096ng· h/mL）に対する比

a) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験における雄 50mg/kg/日の数値を使用

b) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験における雌 10mg/kg/日の数値を使用

2）胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[30)]

動物種/系統 例数（例/群）	投与方法 投与期間 投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	試験結果
ラット/SD 雌 19～20	経口 妊娠 7 日～17 日 0, 10, 30, 100	雌 100[623] (母動物生殖能, 胚・胎児発生)	母動物では、10mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、摂餌量の減少、100mg/kg/日群で体重減少が認められた。 胎児では、投薬に関連した変化は認められなかった。
ウサギ/JW 雌 18～20	経口 妊娠 6 日～18 日 0, 1, 10, 100	雌 1[3.7] (母動物生殖能) 雌 100[2020] (胚・胎児発生)	母動物では、10mg/kg/日以上の群で流産及び早産が認められた。流産及び早産が認められた個体において摂餌量の連続した減少又は削痩が認められたことから、当該所見を栄養失調による二次的なものと判断した。 胎児では、投薬に関連した変化は認められなかった。

[ ]内：臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC_{0-t} の算術平均値（ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験（K-877-18）、健康成人男性、15.048ng· h/mL）を 2 倍した値（30.096ng· h/mL）に対する比

3）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（ラット）[30)]

動物種/系統 例数（例/群）	投与方法 投与期間 投与量（mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日） [臨床曝露比]	試験結果
ラット/SD 雌 21～22	経口 妊娠 7 日～授乳 20 日 0, 3, 10, 30	雌＜3	母動物では、3mg/kg/日以上の群の各 3 例で死亡が認められ、授乳期間中、10mg/kg/日以上の群で哺育能の低下、30mg/kg/日群で摂餌量の減少、体重増加抑制、新生児の喰殺が認められた。 出生児では、3mg/kg/日以上の群で体重低値、身体的発達の遅延傾向、10mg/kg/日以上の群で生後 4 日生存率の低下、背面立ち直り反射の低下が認められた。 出生児の体重の低値及び身体的発達の遅延傾向については、離乳後の行動検査や生殖機能検査では異常が認められなかったことから、妊娠後期の経胎盤曝露（「VII.5.（2）血液－胎盤関門通過性」の項参照）並びに授乳期の乳汁を介した曝露（「VII.5.（3）乳汁への移行性」の項参照）が影響した可能性が推測される。
ラット/SD 雌 22	経口 妊娠 7 日～授乳 20 日 （追加試験） 0, 0.1, 0.3	雌 0.3[1.8[a)]] (母体の機能,出生前及び出生後の発生)	母動物及び出生児いずれにおいても投薬に関連した変化は認められなかった。

[ ]内：臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC_{0-t} の算術平均値（ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験（K-877-18）、健康成人男性、15.048ng· h/mL）を 2 倍した値（30.096ng· h/mL）に対する比

a) ラット 104 週間がん原性試験における雄 0.3mg/kg/日の数値を使用

（6）局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

1）肝毒性の機序検討試験（PPARα ノックアウトマウス）[30)]

雌雄野生型マウスにペマフィブラート 1、3、10 及び 30mg/kg/日、雌雄 PPARα ノックアウトマウスに 10、30 及び 100mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき（雌雄各 n=5）、野生型マウスでは 1mg/kg/日群より肝細胞の肥大/好酸性化、空胞化、巣状壊死、炎症細胞浸潤並びに細胞増殖活性の上昇が、3mg/kg/日群より AST、ALT、ALP 等の増加及びクッパー細胞の色素沈着が認められたものの、PPARα ノックアウトマウスでは 100mg/kg/日群においてもこれらの所見が認められなかった。以上より、ペマフィブラートによる肝臓への影響は PPARα 活性化を介したものであることが明らかとなった。

2）下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験（ラット）[30)]

雄性 SD ラットにペマフィブラート 1 及び 10mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき（n=16）、サイロキシンの減少、甲状腺刺激ホルモンの増加傾向、並びに T_4UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性の上昇が認められた。以上より、ラットがん原性試験で発現頻度が増加した甲状腺濾胞上皮細胞腫瘍は、肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進に基づく負のフィードバックに起因するものと判断した。

3）性ホルモン測定試験（ラット）[30)]

雄性 SD ラットにペマフィブラート 1 及び 10mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき（n=16）、血漿中エストラジオールの増加が認められた。以上より、ラットがん原性試験でみられた精巣ライディッヒ細胞腺腫は血漿中エストラジオール濃度の増加に関連したものと判断した。

4）血中コレシストキニン濃度に対する影響評価試験（ラット）[30)]

雄性 SD ラットにペマフィブラート 3mg/kg/日又はフェノフィブラート 200mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき（n＝10）、ペマフィブラート投与群及びフェノフィブラート投与群において、血漿中コレシストキニン濃度の増加を示す個体が認められた。以上より、ラットにおける膵臓腺房細胞腫瘍は血漿中コレシストキニン濃度の増加を介して発生したげっ歯類特異的なものであると判断した。

5）光毒性試験（ラット）[30)]

雄性 Iar:Long-Evans ラットにペマフィブラート 0、0.5、5 及び 50mg/kg/日を単回経口投与し（n＝5）、投与後 30 分に約 10J/cm^2 の長波長紫外線（UVA）を照射し、耳介及び背部皮膚の肉眼的観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査（眼球/視神経、背部皮膚、耳介）を実施したとき、いずれにおいてもペマフィブラートに関連した光毒性を示唆する変化は認められなかった。

6）スタチン併用投与毒性試験（ラット）[30)]

雌雄 SD ラットにペマフィブラート 0、0.3、1 及び 3mg/kg/日、アトルバスタチン 0、10、30 及び 100mg/kg/日の各投与量を組み合わせ、13 週間経口投与したとき（雌雄各 n＝8）、毒性作用の増強及び新規の毒性発現は認められなかった。骨格筋に対しては、大腿四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋及び横隔膜の病理組織学的検査で異常は認められず、血漿中 CK 濃度の上昇等も認められなかった。トキシコキネティクスでは、ペマフィブラートの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は併用投与したアトルバスタチンの投与量増加に伴い増加する傾向がみられた。アトルバスタチン及びその代謝物の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、ペマフィブラートの投与量によらず一定であった。

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製剤：パルモディア錠 0.1mg　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ペマフィブラート　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

室温保存

4．取扱い上の注意

20.取扱い上の注意 20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。 20.2 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。

（解説）

20.2 分割後の本剤について、適切な保管を促すため設定した。なお、分割後の製剤は25℃/83%RH、無包装の保存条件にて 4 ヵ月間安定であった。（「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

「パルモディア錠 0.1mg を服用される患者さんへ」

「XIII.2.その他の関連資料」の項参照

6．同一成分・同効薬

パルモディア XR 錠 0.2mg・0.4mg（ペマフィブラート徐放性製剤）

7．国際誕生年月日

2017 年 7 月 3 日（日本、国内開発）

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
パルモディア錠 0.1mg	2017 年 7 月 3 日	22900AMX00581000	2018 年 5 月 22 日	2018 年 6 月 1 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

該当しない

11．再審査期間

8 年：2017 年 7 月 3 日～2025 年 7 月 2 日

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
パルモディア錠 0.1mg	2183007F1025	2183007F1025	125731101	622573101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

1）Fruchart JC.: Cardiovasc Diabetol. 2013; 12: 82.（PMID：23721199）
2）Sahebkar A, et al.: Expert Opin Pharmacother. 2014; 15: 493-503.（PMID：24428677）
3）Pawlak M, et al.: J Hepatol. 2015; 62: 720-33.（PMID：25450203）
4）興和（株）社内資料：第 I 相単回投与試験（K-877-01）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.2）
5）興和（株）社内資料：第 I 相反復投与試験（K-877-03）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.3）
6）興和（株）社内資料：Thorough QT/QTc 評価試験（K-877-102）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.2.2.2.6.1）
7）興和(株)社内資料:第 III 相 HDL 機能評価試験(K-877-11)(2017 年 7 月 3 日承認､CTD2.7.6.19）
8）興和（株）社内資料：第 III 相インスリン感受性評価試験（K-877-19）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.20）
9）興和（株）社内資料：第 II 相用量探索的試験（K-877-04）（2017 年 7 月 3 日承認､CTD2.7.6.21）
10）興和（株）社内資料：第 II/III 相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.22）
11）興和（株）社内資料：第 III 相ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.23）
12）興和（株）社内資料：第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.24）
13）興和（株）社内資料：第 III 相 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.28）
14）興和（株）社内資料：第 III 相 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（K-877-15）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.25）
15）興和（株）社内資料：第 III 相 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（K-877-16）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.26）
16）興和（株）社内資料：腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験
17）興和（株）社内資料：臨床試験 併合解析（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.3.3.2.4）
18）興和（株）社内資料：非臨床試験 薬理試験（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.6.2.1-8）
19）Raza-Iqbal S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2015; 22: 754-72.（PMID：26040752）
20）Hennuyer N, et al.: Atherosclerosis. 2016; 249: 200-8.（PMID：27108950）
21）興和（株）社内資料：第 I 相反復投与試験（海外）（K-877-101）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.4）
22）興和(株)社内資料:第 III 相食事の影響試験(K-877-20)(2017 年 7 月 3 日承認､CTD2.7.6.12）
23）興和（株）社内資料：薬物相互作用試験①（海外）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.13-17、2.7.6.29-30）
24）興和（株）社内資料：薬物相互作用試験②（海外を含む）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.8-11）
25）興和（株）社内資料：第 I 相マスバランス試験（海外）（K-877-07）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.1）
26）興和（株）社内資料：母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.2.3.2.4.1）
27）興和（株）社内資料：非臨床試験 薬物動態試験（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.6.4.1-10）
28）興和（株）社内資料：第 III 相肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（K-877-10）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.5）
29）興和（株）社内資料：第 III 相腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（K-877-12）（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.6）
30）興和（株）社内資料：非臨床試験 毒性試験（2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.6.6.1-9）

２．その他の参考文献

概要に関する参考文献

参1） 厚生労働省.平成 25 年人口動態統計月報年計（概数）の概況.
参2） Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. Obes Res. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.（PMID：9813653）
参3） Vergès BL.: Diabetes Metab. 1999;25 Suppl 3:32-40.（PMID：10421991）
参4） Durrington PN.: Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1999; 13: 265-78.（PMID：10761866）
参5） Kreisberg RA.: Am J Cardiol. 1998;82(12A):67U-73U.（PMID：9915665）
参6） Fruchart JC, et al.: Diab Vasc Dis Res. 2008; 5: 319-35.（PMID：18958843）
参7） 日本動脈硬化学会（編）：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版．日本動脈硬化学会, 2022

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである。（2023 年 11 月時点）

発売国	発売年	販売名
タイ	2023 年	PARMODIA
シンガポール	2023 年	PARMODIA
マレーシア	2023 年	PARMODIA

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

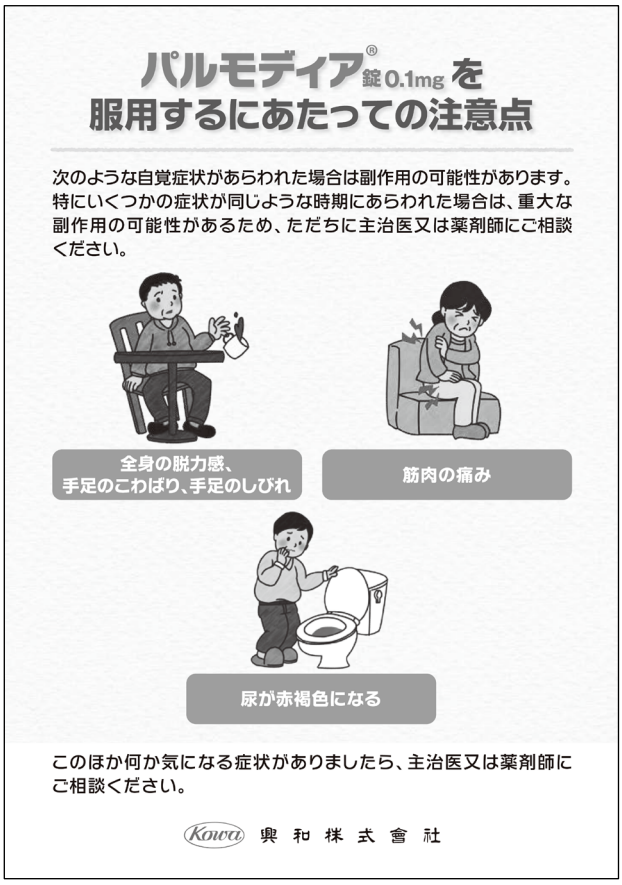
(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け指導箋

「パルモディア錠 0.1mg を服用される患者さんへ」(B6 版 2 頁 1 冊 20 枚綴り、2019 年 6 月作成)