

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

高脂血症治療剤
ペマフィブラート徐放錠
処方箋医薬品^{注)}

パルモディア[®] XR 錠 0.2mg
パルモディア[®] XR 錠 0.4mg
PARMODIA[®] XR TABLETS 0.2mg・0.4mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠（徐放錠）
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	XR 錠 0.2mg：1 錠中ペマフィブラート 0.20mg XR 錠 0.4mg：1 錠中ペマフィブラート 0.40mg
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：2023 年 6 月 26 日 薬価基準収載年月日：2023 年 11 月 22 日 販売開始年月日：2023 年 11 月 27 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社
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 2024 年 8 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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）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 I F 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 I F 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、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	26
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	43
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	44
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	45
1. 販売名	3	5. 分布	46
2. 一般名	3	6. 代謝	49
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	51
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	52
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 特定の背景を有する患者	53
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他	55
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	56
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 禁忌内容とその理由	56
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
1. 剤形	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	56
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
4. 力価	7	7. 相互作用	59
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 副作用	61
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	10. 過量投与	64
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	11. 適用上の注意	64
9. 溶出性	8	12. その他の注意	65
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	66
11. 別途提供される資材類	8	1. 薬理試験	66
12. その他	8	2. 毒性試験	66
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	72
1. 効能又は効果	9	1. 規制区分	72
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. 有効期間	72
3. 用法及び用量	9	3. 包装状態での貯法	72
4. 用法及び用量に関連する注意	10		
5. 臨床成績	10		

4. 取扱い上の注意	72
5. 患者向け資材	72
6. 同一成分・同効薬	72
7. 国際誕生年月日	72
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	72
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 ..	72
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	72
11. 再審査期間	72
12. 投薬期間制限に関する情報	72
13. 各種コード	73
14. 保険給付上の注意	73
XI. 文献	74
1. 引用文献	74
2. その他の参考文献	74
XII. 参考資料	76
1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	76
XIII. 備考	77
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	77
2. その他の関連資料	77

略語表

略語	略語内容
<i>ABCA1</i>	<i>ATP-binding cassette (ABC) transporter A1</i>
<i>ABCG1</i>	<i>ATP-binding cassette (ABC) transporter G1</i>
<i>Aco</i>	アシル CoA オキシダーゼ
ANGPTL3 <i>Angptl3</i>	Angiopoietin-Like Protein 3
ApoA-I	アポリポ蛋白 A-I
ApoC-III <i>Apoc3</i>	アポリポ蛋白 C-III
AUC _{0-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-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-τ}	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
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
<i>CPT1A</i> <i>Cpt1a</i>	カルニチンパルミトイル基転移酵素 1A
CYP	チトクロム P450
DBP	拡張期血圧
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
FGF21 <i>FGF21</i>	線維芽細胞成長因子 21
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HDL	高比重リポ蛋白
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
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%阻害濃度
IR 錠	ペマフィブラート即放性 (Immediate Release) 製剤
Kel	消失速度定数
Ki	阻害定数
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
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
MRT _{ss}	定常状態における平均滞留時間
NGSP 値	National Glycohemoglobin Standardization Program (国際標準値)
non-HDL-C	non-HDL-コレステロール

略語	略語内容
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
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
PT-INR	プロトロンビン時間の国際標準比
RAF	Relative activity factor
S9	組織ホモジネートを 9000×g で遠心分離した上清分画
SBP	収縮期血圧
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
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

ペマフィブラート（以下「本薬」）は、興和株式会社が創製した選択的 PPAR α モジュレーター（selective peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator: SPPARM α ）であり^{1) 2) 3)}、主に肝臓の脂質代謝に関わる標的遺伝子群の発現を調節することにより、血清 TG の低下等の脂質代謝を総合的に改善させる。

ペマフィブラート即放性製剤（Immediate Release 製剤、以下「IR 錠」）は、胆汁排泄型の高脂血症治療薬「パルモディア錠 0.1mg」として 2017 年 7 月に本邦で製造販売承認を取得している。パルモディア錠 0.1mg は、1 日 2 回投与の用法で承認されているが、服薬回数の増加は服薬アドヒアランスの低下に関与することが報告されており⁴⁾、1 日 1 回投与製剤を開発することで本薬の服薬アドヒアランスの向上に寄与できると考えられ、IR 錠と比較して吸収部位での本薬の溶出速度を抑えるように設計した徐放性製剤（Extended Release 製剤、以下「本剤」）を開発するに至った。

本剤はマルチプルユニット型徐放性製剤であり、本薬を含む徐放顆粒を製剤中に配合している。また IR 錠（白色錠）との識別性付与を目的として、淡黄色のフィルムコーティング錠としている。

本剤の有効性及び安全性は、国内で実施した第 II 相臨床薬理試験（K-877-CR-01）、第 III 相検証試験（K-877-ER-02）及び第 III 相長期投与試験（K-877-ER-03）により評価され、IR 錠と同じ「高脂血症（家族性を含む）」を効能又は効果として 2023 年 6 月に本邦において製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 選択的 PPAR α モジュレーターとして脂質代謝に関わる遺伝子の発現を調整することにより作用を示す高脂血症治療剤*であり、1 日 1 回投与の徐放性製剤である。（31 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）

- (2) 第 III 相検証試験（K-877-ER-02）において、空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率（12 週投与時）で、IR 錠 0.2mg/日に対し、本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日が非劣性であることが検証され、本剤 0.4mg/日が本剤 0.2mg/日の点推定値を下回っていることが確認された。

（14 頁参照）

- (3) 第 III 相長期投与試験（K-877-ER-03）において、空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値（52 週投与時）で、統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.001^*$ ；1 標本 t 検定）。また、効果不十分例に対して本剤の開始用量 0.2mg/日から 0.4mg/日に増量した結果、増量前と比較し、増量後に空腹時血清 TG のさらなる低下を認めた（ $p < 0.001^*$ ；1 標本 t 検定）。

※名目上の p 値

（17 頁参照）

- (4) 重大な副作用として、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

（61 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤はマルチプルユニット型の徐放性製剤*である。（6 頁参照）

*砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。

（「VIII.11.適用上の注意」の項参照）

- (2) 本剤は IR 錠（白色錠）との識別性付与を目的として、淡黄色のフィルムコーティング錠としている。（6 頁参照）

- (3) 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		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
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】（21 頁） ・製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【即放錠】（21 頁）		追加のリスク最小化活動 なし
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】（21 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】（21 頁） ・製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【即放錠】（21 頁）		

※本資料では「即放錠」を「IR 錠」、「徐放錠」を「本剤」と表記

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®XR 錠 0.2mg

パルモディア®XR 錠 0.4mg

(2) 洋名

PARMODIA® XR TABLETS 0.2mg

PARMODIA® XR TABLETS 0.4mg

(3) 名称の由来

「PARMODIA」

「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

「XR」

徐放性 (Extended Release) 製剤であることを示す

2．一般名

(1) 和名 (命名法)

ペマフィブラート (JAN)

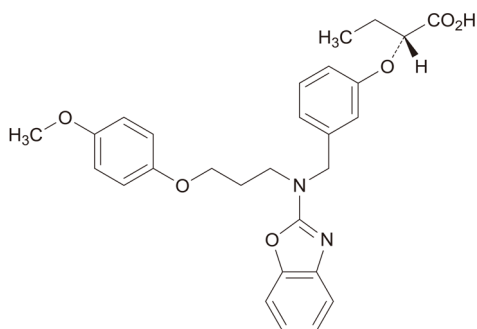
(2) 洋名 (命名法)

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 : C₂₈H₃₀N₂O₆

分子量 : 490.55

5．化学名 (命名法) 又は本質

(2R)-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。

(性状の項における目局に基づく溶解性)

・各種溶媒に対する溶解度 (20±1℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
<i>N,N</i> -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 ($20 \pm 1^\circ\text{C}$)

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 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内
加速試験		40℃/75%RH	3、6 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内
苛酷試験	温度	50℃	1、3 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内
		60℃	1、3 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内
	湿度	25℃/83%RH	1、3 ヶ月	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（徐放錠）

（解説）

本剤はマルチプルユニット型徐放性製剤であり、本薬を含む徐放顆粒を製剤中に配合している。

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	パルモディア XR 錠 0.2mg	パルモディア XR 錠 0.4mg
性 状	淡黄色、円形のフィルムコーティング錠（徐放錠）である。	
外 形	   直径 6.1mm 厚さ 3.0mm 重量 85mg	   直径 7.6mm 厚さ 3.9mm 重量 168mg
識別表示	パルモディア XR 0.2	パルモディア XR 0.4

(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 XR 錠 0.2mg	パルモディア XR 錠 0.4mg
有効成分	1 錠中 ペマフィブラート 0.20mg	1 錠中 ペマフィブラート 0.40mg
添 加 剤	結晶セルロース（粒）、含水二酸化ケイ素、ヒプロメロース、メタクリル酸コポリマーL、エチルセルロース、ステアリン酸 Mg、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、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

パルモディア XR 錠 0.2mg・0.4mg

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 カ月 (継続中)	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	3、6 カ月	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 カ月	PTP+アルミピロー	規格内
				プラスチックボトル	
	湿度	25℃/83%RH	1 カ月	シャーレ (開放)	規格内

測定項目 性状、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）

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法 パドル法により試験を行う。

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

〈パルモディア XR 錠 0.2mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

バラ：500 錠（プラスチックボトル）

〈パルモディア XR 錠 0.4mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

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／ポリ塩化ビニリデン／ポリエチレン多層フィルム、 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

該当資料なし

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）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

5.1 動脈硬化性疾患予防ガイドライン^{※1)}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 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1 回 0.4mg を 1 日 1 回まで増量できる。

（解説）

本剤は食前投与時と食後投与時の間で $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} に大きな違いはなく、食前・食後投与によらず臨床的に十分な TG 低下作用が認められた。また、朝投与群と夕投与群での TG 低下作用に大きな違いはなかったことから、食前・食後及び服薬時刻（朝投与又は夕投与）を問わず投与が可能である。（「VII.1.（4）食事・併用薬の影響 1」 「V.5.（3）用量反応探索試験」 「V.5.（4）2）安全性試験」の項参照）

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の薬物動態プロファイルを検討した K-877-CR-01 の成績から、IR 錠 0.2mg/日投与時のペマフィブラートの曝露量 (AUC_{0-12h}) に対する本剤 0.4mg/日投与時及び本剤 0.8mg/日投与時のペマフィブラートの曝露量 (AUC_{0-24h}) の幾何平均値の比を、1 日あたりの投与回数及び 1 回用量の違いを考慮して補正し、算出した。その結果、いずれの用量でも本剤投与時と IR 錠投与時でペマフィブラートの曝露量に大きな違いはなかった。また、本剤 0.4mg/日及び 0.8mg/日を 4 週間反復投与したときのペマフィブラートの曝露量 (AUC_{0-24h}) には用量比例性が認められた。IR 錠投与時には 0.1～1.6mg/日の用量範囲で得られるペマフィブラートの曝露量に線形性が認められている（「パルモディア錠 0.1mg」初回申請時資料）ことから、本剤 0.2mg 又は 0.4mg を 1 日 1 回投与した場合には、IR 錠 0.2mg 又は 0.4mg を 1 日 2 回に分けて投与した場合と同程度の曝露量が得られると推定できる。したがって、本剤の通常 1 日用量及び最大 1 日用量を、IR 錠の通常 1 日用量及び最大 1 日用量と同じ 0.2mg 及び 0.4mg、本剤の投与回数は IR 錠より少ない「1 日 1 回」とし、以降の試験を実施した。（「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

K-877-ER-02 の成績から、TG 低下作用について IR 錠の通常用量 0.2mg/日に対する本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日の非劣性が検証され、本剤 0.4mg/日の TG 低下作用の点推定値は本剤 0.2mg/日を下回った。さらに、K-877-ER-03 の成績から、本剤の TG 低下作用は長期投与でも持続し、朝投与及び夕投与間で TG 低下作用に差は認められなかった。また本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日投与において IR 錠を上回るリスクは示されなかった。以上の成績より、本剤 0.2mg の 1 日 1 回投与を IR 錠の通常用量である 0.1mg の 1 日 2 回投与と、本剤 0.4mg の 1 日 1 回投与を IR 錠の最大用量である 0.2mg の 1 日 2 回投与とそれぞれ同じ位置づけで使用する事の妥当性が認められた。（「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/1.73m² 未満の場合は本剤投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には本剤の用量は 1 回 0.2mg を 1 日 1 回とすること。[9.2.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1 参照]

(解説)

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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 参考：製造販売後臨床試験② (腎機能障害患者) (IR 錠)」 「VII.10. (2) 腎機能障害患者における薬物動態 参考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 11.1.1」 「VIII.8. (2) 参考：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 (IR 錠)」 の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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 登録例数	用法及び用量 投与例数	投与 期間
参考資料	I	K-877-101CR K-877 徐放性製剤の 薬物動態試験 米国	単施設、無作為 化、非盲検、 単回投与、4 群 4 期、クロスオー バー試験	健康成人 12 例	0.4mg(空腹時) 12 例	単回
	II	K-877-CR-01 K-877 徐放性製剤の 臨床薬理試験 日本	多施設共同、無 作為化、実薬対 照、単盲検、12 群 2 期クロスオー バー比較試験	TG 高値の脂質 異常症患者 63 例	IR 錠 0.2mg/日(1 日 2 回) ^{a)} 本剤 0.4mg/日(1 日 1 回) ^{b)} 本剤 0.8mg/日(1 日 1 回) ^{b)} 60 例	1 期 : 4 週 2 期 : 4 週
評価資料	III	K-877-ER-02 K-877 徐放性製剤の 検証試験 日本	多施設共同、無 作為化、二重盲 検、実薬対照、並 行群間比較試験	TG 高値の脂質 異常症患者 356 例	IR 錠 0.2mg/日(1 日 2 回) ^{a)} 本剤 0.2mg/日(1 日 1 回) ^{b)} 本剤 0.4mg/日(1 日 1 回) ^{b)} 355 例	12 週
		K-877-ER-03 K-877 徐放性製剤の 長期投与試験 日本	多施設共同、無 作為化、非盲検、 並行群間比較試 験	TG 高値の脂質 異常症患者 121 例	本剤 0.2mg/日(1 日 1 回) ^{c)} 治療期 12 週以降:増量時は 0.4mg/日 (1 日 1 回) ^{c)} 121 例	52 週

a)朝夕の食前又は食後に経口投与

b)朝の食前又は食後に経口投与

c)朝又は夕の食前又は食後に経口投与

(2) 臨床薬理試験

1) 徐放性製剤の第Ⅱ相臨床薬理試験 (K-877-CR-01) ⁵⁾

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4mg/日、0.8mg/日を 4 週間反復経口投与したときの安全性について、IR 錠を対照に検討した。

副作用は、IR 錠 0.2mg/日群では認められず、本剤 0.4mg/日群及び本剤 0.8mg/日群で 7.5% (3/40 例) ずつ認められた。各群において認められた副作用は、本剤 0.4mg/日で便秘、口内炎、筋痙縮が各 1 例、本剤 0.8mg/日で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、発疹が各 1 例であった。

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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはペマフィブラートとして 1 回 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1 回 0.4mg を 1 日 1 回まで増量できる。」である。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

徐放性製剤の第Ⅱ相臨床薬理試験 (K-877-CR-01) ⁵⁾

試験の目的	TG 高値の脂質異常症患者を対象に、本剤[0.4mg/日、0.8mg/日(1 日 1 回)]を食前又は食後に 4 週間投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を IR 錠[0.2mg/日(1 日 2 回)]を対照として検討する。また、本剤及び IR 錠の有効性と薬物動態との関係を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、単盲検、12 群 2 期クロスオーバー比較試験
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の 12 週以上前より食事指導又は運動指導を受けている者 (4)同意取得前 6 ヶ月以内に空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上(空腹時でない場合は 200mg/dL 以上) の臨床検査記録を有する者 (5)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 150mg/dL 以上の者
除外基準 (抜粋)	(1)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 500mg/dL を上回る者 (2)コントロール不良の糖尿病患者[スクリーニング検査時の HbA1c(NGSP 値)≥8.0%の者] (3)コントロール不良の高血圧症を合併する者 (SBP≥160mmHg 又は DBP≥100mmHg) (4)スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者 (5)肝硬変患者又は胆道閉塞のある者

試験方法	IR錠 0.2mg/日（1日2回）、本剤 0.4mg/日（1日1回）、本剤 0.8mg/日（1日1回）を食前又は食後に4週間反復経口投与した。 スクリーニング期 治療期第1期 治療期第2期 同意取得 Wash out 期間※1 Scr検査 (-8w ~ day-4) 無作為割付※2 0w 2w 4w 6w 8w 入院 (PD)※3 入院 (PK/PD)※3,4 入院 (PK/PD)※3,4 -2 -1 1 27 28 29 55 56 57 (day) ※1 ペマフィブラートの有効性・薬物動態評価に影響する可能性のある薬剤等を使用していた場合Wash out 期間を設ける。 ※2 Scr検査の結果、適格と判定された者を無作為割付する。 ※3 PD: 有効性評価 ※4 PK: 薬物動態評価
評価項目 (抜粋)	<u>薬物動態</u> - 各治療期の投与4週時のペマフィブラート未変化体の血漿中薬物濃度 - 各治療期の投与4週時のペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ <u>有効性</u> 主要評価項目 - 各治療期の投与4週時の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率 <u>安全性</u> - 副作用の発現割合
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] 服薬タイミング（食前投与、食後投与）についてプールした割付群（A/B、C/D、E/F、G/H、I/J、K/L 群）、時期（治療期第1期、治療期第2期）、治療（IR錠 0.2mg/日、本剤 0.4mg/日、本剤 0.8mg/日）、ベースライン値、施設、性別及びスタチン併用の有無を固定効果とし、被験者単位の誤差分散共分散行列にCS（Compound Symmetry）を仮定した周辺モデルを用いて、本剤 0.4mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を計算した。非劣性マージンを 10%とし、両側 95%信頼区間の上側信頼限界が非劣性マージンを超えないとき、本剤 0.4mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する非劣性を主張するものとした。本剤 0.4mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する非劣性が主張できた場合には、同様に、本剤 0.8mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する非劣性の検討を行うものとした。先のモデルを用いて、本剤 0.8mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を計算し、上側信頼限界が非劣性マージンの 10%を超えないとき、本剤 0.8mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する非劣性を主張することとした。なお、本剤 0.8mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する非劣性は、本剤 0.4mg/日の IR錠 0.2mg/日に対する非劣性が主張できた場合にのみ主張できるものとする。多重性を考慮した。（固定順序法） [副次的解析] 主解析のモデルに服薬タイミング及び治療と服薬タイミングの交互作用を固定効果として加えたモデルにおいて、治療ごとに服薬タイミングの影響（食前投与と食後投与の差）を評価した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1回0.4mgを1日1回まで増量できる。」である。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

主な試験結果

[薬物動態]

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

[有効性]

主要評価項目

＜主解析：空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率＞

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4mg/日、0.8mg/日、IR 錠 0.2mg/日を 4 週間反復経口投与したとき、各治療期の投与 4 週時の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率は次表のとおりであった。

各治療期の投与 4 週時の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率 (FAS)

治療方法 (例数)	本剤 0.4mg/日 (1 日 1 回) (40 例)	本剤 0.8mg/日 (1 日 1 回) (40 例)	IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回) (40 例)
ベースライン値(mg/dL) ^{a)}	229.0±68.3	214.0±58.6	220.9±76.3
投与後 4 週時(mg/dL) ^{a)}	127.7±40.2	124.8±39.6	123.3±39.3
変化率(%) ^{b)}	-41.08 [-45.14, -37.01]	-39.71 [-43.77, -35.64]	-43.59 [-47.65, -39.52]
IR 錠 0.2mg/日との差(%) ^{b)}	2.51 [-1.46, 6.48]	3.88 [-0.09, 7.84]	—

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値[95%信頼区間] (服薬タイミング (食前投与、食後投与) をプールした割付群、時期 (治療期第 1 期、治療期第 2 期)、治療 (本剤 0.4mg/日、本剤 0.8mg/日、IR 錠 0.2mg/日)、ベースライン値、施設、性別及びスタチン併用の有無を固定効果とし、被験者単位の誤差分散共分散行列に CS を仮定した周辺モデルを用いた解析)

本剤 0.4mg/日と IR 錠 0.2mg/日の比較、及び本剤 0.8mg/日と IR 錠 0.2mg/日の比較のいずれにおいても、最小二乗平均値の群間差の 95%信頼区間上限は事前に設定された非劣性マージン (10%) を下回り、本剤 0.4mg/日の IR 錠 0.2mg/日に対する非劣性、及び本剤 0.8mg/日の IR 錠 0.2mg/日に対する非劣性が示された。

＜副次的解析：空腹時血清 TG に対する服薬タイミングの影響＞

治療と服薬タイミングの交互作用の p 値は 0.621 であり、治療に対する服薬タイミングの影響は認められなかった。

食前投与時と食後投与時の空腹時血清 TG の変化率 (FAS)

	本剤 0.4mg/日 (1 日 1 回)		本剤 0.8mg/日 (1 日 1 回)		IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回)	
	食前 (20 例)	食後 (20 例)	食前 (20 例)	食後 (20 例)	食前 (20 例)	食後 (20 例)
ベースライン値 (mg/dL) ^{a)}	234.5±75.7	223.5±61.5	232.8±63.4	195.3±47.7	237.6±89.9	204.2±57.2
投与後 4 週時 (mg/dL) ^{a)}	135.9±45.7	119.5±32.9	135.4±35.5	114.2±41.6	132.7±47.6	113.9±26.8
変化率(%) ^{b)}	-37.40 [-43.08, -31.72]	-44.75 [-50.44, -39.07]	-36.70 [-42.41, -30.98]	-42.72 [-48.44, -37.01]	-38.70 [-44.42, -32.98]	-48.47 [-54.19, -42.75]

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値[95%信頼区間] (服薬タイミング (食前投与、食後投与) をプールした割付群、時期 (治療期第 1 期、治療期第 2 期)、治療 (本剤 0.4mg/日、本剤 0.8mg/日、IR 錠 0.2mg/日)、ベースライン値、施設、性別、スタチン併用の有無、服薬タイミング及び治療と服薬タイミングの交互作用を固定効果とし、被験者単位の誤差分散共分散行列に CS を仮定した周辺モデルを用いた解析)

[安全性]

「V.5. (2) 1) 徐放性製剤の第 II 相臨床薬理試験 (K-877-CR-01)」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

徐放性製剤の第 III 相検証試験 (K-877-ER-02) ⁶⁾

試験の目的	TG 高値の脂質異常症患者を対象に、IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回) を対照とし本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日 (1 日 1 回) を 12 週経口投与したときの有効性及び安全性を検討する。主目的は、空腹時血清 TG 低下率について、IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回) に対する本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日 (1 日 1 回) の非劣性を検証することである。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、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)スクリーニング検査の 12 週以上前より食事指導又は運動指導を受けている者 (3)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 200mg/dL 以上の者
除外基準 (抜粋)	(1)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 1000mg/dL を上回る者 (2)1 型糖尿病及びコントロール不良の糖尿病患者[スクリーニング検査時の HbA1c(NGSP 値)≥8.0%の者] (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(SBP)≥160mmHg 又は拡張期血圧(DBP)≥100mmHg] (4)スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者 (5)スクリーニング検査の CK が基準値上限の 5 倍を上回る者 (6)肝硬変患者又は胆道閉塞のある者
試験方法	本剤 0.2mg/日 (1 日 1 回)、本剤 0.4mg/日 (1 日 1 回)、IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回) を食前又は食後に 12 週間経口投与した。 スクリーニング期 治療期 同意取得 Scr1 Scr2 0週 4週 8週 12週 72時間以上 7日以上 56日以内 △ 無作為割付 スクリーニング検査1回目、Scr2:スクリーニング検査2回目
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 (検証的な解析項目) - 治療期 4、8、12 週時の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率 副次的評価項目 (抜粋) - 治療期 4、8、12 週時における、空腹時採血の脂質関連評価指標 (TG を除く) のベースライン値からの変化率 - 治療期 12 週時における空腹時血清 TG<150mg/dL への到達率 <u>安全性 (抜粋)</u> - 副作用の発現の有無

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] FAS を対象に解析を行った。 ベースライン値、性別、治験薬の服用タイミング（食前又は食後）、スタチン併用の有無及び施設を共変量とし、治療期 4、8、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、本剤 0.2mg/日（1 日 1 回）群及び本剤 0.4mg/日（1 日 1 回）群の IR 錠 0.2mg/日（1 日 2 回）群に対する非劣性、及び、本剤 0.4mg/日（1 日 1 回）群の本剤 0.2mg/日（1 日 1 回）群に対する点推定値の比較を以下の固定順序法に従って実施した。なお、非劣性マージンは 10%とした。 手順 1：本剤 0.4mg/日（1 日 1 回）群の IR 錠 0.2mg/日（1 日 2 回）群に対する非劣性の検討を行う。非劣性が主張できた場合は手順 2 に進む。 手順 2：本剤 0.2mg/日（1 日 1 回）群の IR 錠 0.2mg/日（1 日 2 回）群に対する非劣性の検討を行う。非劣性が主張できた場合は手順 3 に進む。 手順 3：本剤 0.4mg/日（1 日 1 回）群の点推定値が本剤 0.2mg/日（1 日 1 回）群のそれよりも下回っていることを確認する。
------	---

主な試験結果

[有効性]

主要評価項目

<空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率（検証的解析結果）>

治療期 4、8、12 週時の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率は次表のとおりであった。

治療期 4、8、12 週時の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率（FAS）

	本剤 0.2mg/日 (1 日 1 回)	本剤 0.4mg/日 (1 日 1 回)	IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回)
ベースライン値(mg/dL) ^{a)}	338.6±117.0(117)	355.0±157.5(119)	354.2±142.3(117)
投与 4 週時(mg/dL) ^{a)}	186.6±97.4(116)	177.1±103.4(119)	168.3±70.4(116)
投与 8 週時(mg/dL) ^{a)}	180.2±76.0(116)	170.6±75.9(119)	179.2±102.5(117)
投与 12 週時(mg/dL) ^{a)}	192.1±90.6(115)	166.5±81.6(118)	173.5±80.7(116)
変化率(%) ^{b)}	-43.80 [-47.20, -40.39]	-48.00 [-51.37, -44.63]	-48.00 [-51.40, -44.60]
IR 錠 0.2mg/日との差(%) ^{b)}	4.20 [-0.62, 9.02]	0.00 [-4.79, 4.79]	—

a) 平均値±標準偏差（例数）

b) 最小二乗平均値[95%信頼区間]（TG のベースライン値、性別、治験薬の服用タイミング（食前又は食後）、スタチン併用の有無及び施設を共変量とし、治療期 4、8、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析）
非劣性マージン：10%

本剤 0.4mg/日群と IR 錠 0.2mg/日群の差(最小二乗平均値の差[95%信頼区間])は、0.00%[-4.79, 4.79]で、95%信頼区間の上限は事前に設定された非劣性マージン(10%)を下回っており、本剤 0.4mg/日群の IR 錠 0.2mg/日群に対する非劣性が示された。

また、本剤 0.2mg/日群と IR 錠 0.2mg/日群の差[95%信頼区間]は、4.20%[-0.62, 9.02]で、95%信頼区間の上限は事前に設定された非劣性マージン(10%)を下回っており、本剤 0.2mg/日群の IR 錠 0.2mg/日群に対する非劣性が示された。

さらに、本剤 0.4mg/日群及び本剤 0.2mg/日群の点推定値は、それぞれ-48.00%及び-43.80%であり、本剤 0.4mg/日群の点推定値が本剤 0.2mg/日群の点推定値を下回った。

副次評価項目

＜空腹時採血の脂質関連評価指標（TG を除く）のベースライン値からの変化率＞

治療期 4、8、12 週時における空腹時血清 LDL-C、HDL-C 及び non-HDL-C のベースライン値からの変化率は次表のとおりであった。

治療期 4、8、12 週時の

空腹時血清 LDL-C、HDL-C 及び non-HDL-C のベースライン値からの変化率(%) (FAS)

		本剤 0.2mg/日 (117 例)	本剤 0.4mg/日 (119 例)	IR 錠 0.2mg/日 (117 例)
LDL-C (直接法)	ベースライン値(mg/dL) ^{a)}	139.0±43.6	132.3±35.5	137.3±42.2
	変化率(%) ^{b)}	6.71[2.31, 11.10]	10.45[6.09, 14.81]	7.11[2.71, 11.50]
HDL-C (直接法)	ベースライン値(mg/dL) ^{a)}	45.2±10.2	44.5±9.9	44.0±9.2
	変化率(%) ^{b)}	14.75[12.49, 17.02]	16.15[13.91, 18.39]	16.59[14.33, 18.86]
non-HDL-C ^{c)}	ベースライン値(mg/dL) ^{a)}	193.2±40.7	187.2±33.9	194.4±41.7
	変化率(%) ^{b)}	-8.48[-11.10, -5.85]	-6.77[-9.38, -4.17]	-10.09[-12.72, -7.47]

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値[95%信頼区間] (各脂質パラメータのベースライン値、性別、治験薬の服用タイミング (食前又は食後)、スタチン併用の有無及び施設を共変量とし、治療期 4、8、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析)

c) non-HDL-C = TC - HDL-C

＜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 の 150mg/dL 未満への到達率は次表のとおりであった。

治療期 12 週時における空腹時血清 TG の 150mg/dL 未満への到達率 (FAS)

	本剤 0.2mg/日 (115 例)	本剤 0.4mg/日 (118 例)	IR 錠 0.2mg/日 (116 例)
到達した被験者数(%) [95%信頼区間]	43(37.4) [28.5, 46.9]	61(51.7) [42.3, 61.0]	53(45.7) [36.4, 55.2]

[安全性]

無作為割付され、少なくとも治験薬を 1 回は服用した 355 例を安全性の解析対象集団とした。投与群別の内訳は、本剤 0.2mg/日群、本剤 0.4mg/日群、IR 錠 0.2mg/日群でそれぞれ 118 例、119 例、118 例であった。

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 (1 日 1 回)	本剤 0.4mg/日 (1 日 1 回)	IR 錠 0.2mg/日 (1 日 2 回)
2.5 (3/118)	5.9 (7/119)	5.9 (7/118)

発現割合 (%) (発現例数/総症例数)

各群で 2 例以上に認められた副作用は ALT 増加 (本剤 0.2mg/日群 1.7% (2/118 例)) 及び血中ケトン体増加 (IR 錠 0.2mg/日群 1.7% (2/118 例)、本剤 0.4mg/日群 1.7% (2/119 例)) であった。その他、IR 錠 0.2mg/日群では軟便、倦怠感、ALT 増加、筋肉痛、浮動性めまい、本剤 0.2mg/日群では 2 型糖尿病、側腹部痛、本剤 0.4mg/日群では心房細動、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、2 型糖尿病、傾眠、腎機能障害が 1 例ずつ認められた。

本治験において重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、IR 錠 0.2mg/日群で浮動性めまい、筋肉痛が各 1 例であった。

2) 安全性試験

徐放性製剤の第 III 相長期投与試験 (K-877-ER-03) ⁷⁾

試験の目的	TG 高値を示す脂質異常症患者を対象に本剤を 1 日 1 回、朝又は夕に 52 週間経口投与したときの安全性及び有効性を検討する。なお、開始用量は 0.2mg/日とし、効果不十分な場合は治療期 12 週以降 0.4mg/日に増量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、無作為化、非盲検、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)スクリーニング検査の 12 週以上前より一定の食事指導又は運動指導を受けている者 (3)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150mg/dL 以上の者
除外基準 (抜粋)	(1)スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 1000mg/dL を上回る者 (2)1 型糖尿病及びコントロール不良の糖尿病患者[スクリーニング検査時の HbA1c(NGSP 値)≥10.0%の者] (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(SBP)≥160mmHg 又は拡張期血圧(DBP)≥100mmHg] (4)スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者 (5)スクリーニング検査の CK が基準値上限の 5 倍を上回る者 (6)肝硬変患者又は胆道閉塞のある者
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) を 1 日 1 回、朝又は夕に 52 週間経口投与した。 施設、性別、治療薬の服用タイミング (食前又は食後)、スタチン併用の有無を調整因子とし、無作為に朝投与群又は夕投与群に1:1の比率で割り付けた。 Scr1: スクリーニング検査1回目、Scr2: スクリーニング検査2回目 [*] 治療期8週から40週の空腹時血清TGが150mg/dL以上であった場合、次の規定来院時 (治療期12週から44週) の検査終了後から0.4mg/日 (1回2錠) へ増量とする。
評価項目	<u>安全性</u> 主要評価項目 (抜粋) ・副作用の有無 <u>有効性</u> 主要評価項目 ・最終評価時[*]及びその直前の時点における空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値 [*]: 52 週又は中止時、以降同様 主解析として全例を評価し、副次解析として投与群ごとで検討した。 副次的評価項目 (抜粋) ・最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清 TG の平均値の TG<150mg/dL への到達率 ・増量後の最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値と、増量前の最終評価時とその直前の時点における空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値の差 ・最終評価時及びその直前の時点における各脂質関連指標 (TG を除く) のベースライン値からの変化率の平均値 ・各時点における空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率

主な試験結果

[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		
全例	朝投与	夕投与
19.0% (23/121 例)	18.0% (11/61 例)	20.0% (12/60 例)

発現割合(%) (発現例数/総症例数)

全例で2例以上に認められた副作用は、筋肉痛(夕投与群 5.0% (3/60 例))のほか、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋痙攣、関節周囲炎、発疹、高血圧が朝、夕投与群でそれぞれ1例ずつ認められた。

その他、朝投与群では不整脈、硝子体浮遊物、腹痛、食道炎、爪の皮膚糸状菌症、带状疱疹、浮動性めまい、頭痛、腎機能障害、尿管結石症、夕投与群では下痢、口内炎、無力症、異常感、尿路感染、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、糖尿病、夜間頻尿、咳喘息、湿疹が1例ずつ認められた。

重篤な副作用は朝投与群で1例1件(不整脈)に認め、投与中止に至った。その他投与中止に至った副作用は、夕投与群で4例6件認め、内訳は1例1件(筋肉痛)、1例3件(無力症・筋肉痛・異常感)、1例1件(湿疹)、1例1件(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)であった。

[有効性]

主要評価項目

<空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値>

最終評価時(52 週又は中止時)及びその直前の時点における空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値(全例及び投与群ごと)は次表のとおりであり、いずれもベースライン値から有意に低下した。

最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値 (FAS)

	全例(n=121)	朝投与(n=61)	夕投与(n=60)
ベースライン値(mg/dL)	264.0±109.2	273.5±107.0	254.5±111.5
最終評価時及びその直前の時点(mg/dL)	136.3±58.9	145.7±68.5	126.7±45.8
変化率の平均値(%)	-45.71±18.64**	-44.82±19.07**	-46.61±18.31**
[95%信頼区間]	[-49.06, -42.35]	[-49.70, -39.94]	[-51.34, -41.88]

平均値±標準偏差、** : $p \leq 0.01$: 名目上の p 値 (1 標本 t 検定)

ベースライン値、性別、治験薬の服用タイミング(食前又は食後)、スタチン併用の有無及び施設を共変量とした共分散分析の結果、朝投与群における夕投与群との最小二乗平均の差[95%信頼区間]は 3.03%[-3.55, 9.62]であり、統計学的に有意な差は認めなかった ($p=0.363$: 名目上の p 値)。

副次的評価項目

<空腹時血清 TG の平均値の 150mg/dL 未満への到達率>

最終評価時(52 週又は中止時)及びその直前の時点における空腹時血清 TG の平均値の 150mg/dL 未満への到達率(全例及び増量実施例)は次表のとおりであった。

最終評価時及びその直前の時点の空腹時血清 TG の平均値の 150mg/dL 未満への到達率 (FAS : 全例)

	全例(n=121)	朝投与(n=61)	夕投与(n=60)
到達率(%)	70.2	62.3	78.3
[95%信頼区間]	[61.3, 78.2]	[49.0, 74.4]	[65.8, 87.9]

[] : 到達率(%)の 95%信頼区間

最終評価時及びその直前の時点の空腹時血清 TG の平均値の 150mg/dL 未満への到達率 (FAS : 増量実施例)

	全例(n=82)	朝投与(n=44)	夕投与(n=38)
到達率(%)	57.3 [45.9, 68.2]	47.7 [32.5, 63.3]	68.4 [51.3, 82.5]

[] : 到達率(%)の 95%信頼区間

<増量前に対する増量後の空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の平均値の差>

最終評価時 (52 週又は中止時) 及びその直前の時点における空腹時血清 TG の変化率の平均値について、増量前に対する増量後の変化率の平均値の差は次表のとおりであり、いずれも増量前に対して有意に低下した。

最終評価時及びその直前の時点における増量実施後の空腹時血清 TG の変化率の平均値の差 (FAS)

		全例(n=82) ^{a)}	朝投与(n=44) ^{a)}	夕投与(n=38) ^{a)}
変化率の 平均値(%) [95%信頼区間]	増量前	-31.6±21.2[-36.2, -26.9]	-31.3±16.3[-36.2, -26.3]	-31.9±25.9[-40.4, -23.4]
	増量後	-42.9±20.1[-47.4, -38.5]	-41.7±18.9[-47.4, -35.9]	-44.4±21.7[-51.5, -37.3]
	差	-11.4±19.6**[-15.7, -7.1]	-10.4±16.6**[-15.5, -5.4]	-12.5±22.7**[-20.0, -5.1]

平均値±標準偏差、** : p<0.01: 名目上の p 値 (1 標本 t 検定)

a) 増量前と増量後の評価可能な変化率の平均値を有する被験者数

<脂質関連評価指標 (TG を除く) のベースライン値からの変化率の平均値>

最終評価時 (52 週又は中止時) 及びその直前の時点における空腹時血清 LDL-C、HDL-C 及び non-HDL-C のベースライン値からの変化率の平均値は次表のとおりであった。

最終評価時及びその直前の時点における

空腹時血清 LDL-C、HDL-C 及び non-HDL-C のベースライン値からの変化率の平均値 (FAS)

		全例(n=121)	朝投与(n=61)	夕投与(n=60)
LDL-C (直接法)	ベースライン値(mg/dL)	125.2±36.3	120.4±30.7	130.1±40.9
	最終評価時及びその直前の時点(mg/dL)	122.1±30.8	122.3±26.1	121.8±35.2
	変化率の平均値(%) [95%信頼区間]	2.43±29.92 [-2.96, 7.82]	6.49±30.19 [-1.24, 14.22]	-1.70±29.32 [-9.28, 5.87]
HDL-C (直接法)	ベースライン値(mg/dL)	48.5±10.0	47.3±8.9	49.7±10.9
	最終評価時及びその直前の時点(mg/dL)	53.4±11.9	52.7±12.7	54.1±11.0
	変化率の平均値(%) [95%信頼区間]	10.82±15.75** [7.98, 13.65]	11.47±16.90** [7.14, 15.80]	10.15±14.59** [6.38, 13.92]
non-HDL-C ^{a)}	ベースライン値(mg/dL)	171.4±37.3	167.0±27.6	175.8±44.8
	最終評価時及びその直前の時点(mg/dL)	154.6±34.2	155.9±29.9	153.2±38.4
	変化率の平均値(%) [95%信頼区間]	-8.17±17.15** [-11.25, -5.08]	-5.47±16.72* [-9.75, -1.19]	-10.91±17.28** [-15.37, -6.44]

平均値±標準偏差、* : p<0.05、** : p<0.01: 名目上の p 値 (1 標本 t 検定)

a) non-HDL-C = TC - HDL-C

＜空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率＞

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 82 例を含む）投与において、全例、朝投与群、夕投与群いずれにおいても空腹時血清 TG はベースライン値から有意に低下し、治療期 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値からの変化率

	全例		朝投与		夕投与	
	測定値(mg/dL) (例数)	変化率(%) [95%信頼区間]	測定値(mg/dL) (例数)	変化率(%) [95%信頼区間]	測定値(mg/dL) (例数)	変化率(%) [95%信頼区間]
ベースライン値	264.0±109.2 (121)	—	273.5±107.0 (61)	—	254.5±111.5 (60)	—
治療期 4 週時	157.6±94.4 (120)	-38.20±28.89** [-43.42, -32.98]	174.3±119.6 (61)	-35.02±35.70** [-44.16, -25.88]	140.3±53.9 (59)	-41.50±19.29** [-46.52, -36.47]
治療期 8 週時	146.3±59.3 (120)	-42.15±18.11** [-45.42, -38.87]	152.2±68.9 (61)	-42.64±17.29** [-47.07, -38.21]	140.2±47.0 (59)	-41.63±19.06** [-46.60, -36.67]
治療期 12 週時	148.2±78.4 (119)	-42.23±19.73** [-45.81, -38.64]	161.4±96.4 (61)	-40.01±21.89** [-45.61, -34.40]	134.3±50.7 (58)	-44.56±17.04** [-49.04, -40.08]
治療期 16 週時	145.8±60.5 (117)	-41.88±20.47** [-45.63, -38.13]	157.3±71.5 (61)	-40.48±22.27** [-46.19, -34.78]	133.1±42.7 (56)	-43.40±18.40** [-48.32, -38.47]
治療期 20 週時	149.8±72.2 (118)	-41.33±19.56** [-44.90, -37.77]	158.8±70.9 (61)	-40.67±16.68** [-44.95, -36.40]	140.1±73.0 (57)	-42.04±22.37** [-47.97, -36.10]
治療期 24 週時	137.5±56.1 (118)	-44.63±20.59** [-48.38, -40.88]	148.2±64.1 (61)	-43.21±20.39** [-48.43, -37.99]	126.1±43.6 (57)	-46.15±20.86** [-51.69, -40.61]
治療期 28 週時	141.2±53.7 (117)	-43.20±19.61** [-46.79, -39.61]	146.3±59.8 (61)	-44.12±17.94** [-48.72, -39.53]	135.6±46.1 (56)	-42.20±21.41** [-47.93, -36.47]
治療期 32 週時	141.5±59.3 (117)	-42.70±23.03** [-46.92, -38.48]	152.4±68.4 (61)	-41.19±23.20** [-47.13, -35.24]	129.6±45.2 (56)	-44.35±22.94** [-50.50, -38.21]
治療期 36 週時	137.5±56.0 (116)	-44.03±23.48** [-48.35, -39.71]	148.7±66.2 (61)	-42.22±25.03** [-48.63, -35.81]	125.1±38.8 (55)	-46.03±21.69** [-51.90, -40.17]
治療期 40 週時	140.1±61.4 (117)	-43.46±23.46** [-47.76, -39.16]	147.6±71.0 (61)	-43.22±24.23** [-49.43, -37.02]	131.8±48.2 (56)	-43.72±22.81** [-49.83, -37.61]
治療期 44 週時	136.1±59.3 (115)	-44.60±23.92** [-49.01, -40.18]	141.0±68.0 (60)	-44.73±26.99** [-51.70, -37.76]	130.7±48.0 (55)	-44.45±20.31** [-49.94, -38.96]
治療期 48 週時	135.8±58.4 (114)	-45.71±20.37** [-49.49, -41.93]	144.6±68.2 (59)	-44.85±21.94** [-50.57, -39.13]	126.4±44.3 (55)	-46.64±18.69** [-51.69, -41.59]
治療期 52 週時	136.4±69.5 (114)	-46.15±21.37** [-50.11, -42.18]	146.2±80.4 (59)	-45.53±21.84** [-51.22, -39.84]	125.9±54.3 (55)	-46.82±21.04** [-52.51, -41.13]

平均値±標準偏差、**：p<0.01: 名目上の p 値（1 標本 t 検定）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）（実施中：本剤、IR錠）

TG 高値の高脂血症（家族性含む）患者において、本薬処方患者と既存の TG 低下薬（本薬を含む）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（曝露群 4,500 例、対照群 22,500 例）
データ期間	2009 年 1 月 1 日～2024 年 6 月 30 日
調査項目	患者背景、本薬の投与状況、併用薬剤の投与状況、臨床検査、心血管イベント発現状況等
主要評価項目	心血管イベント※の初回発現までの時間
解析方法	心血管イベント初回発現までの時間について Cox 比例ハザードモデルを用いて対照群に対する曝露群のハザード比とその 95%信頼区間を推定する。心血管イベントの発現例数、発現割合とその 95%信頼区間、及び 100 人年あたりの発現率とその 95%信頼区間を推定する。心血管イベント初回発現までの時間について Kaplan-Meier 曲線を作成する。

※心血管イベントは MID-NET でバリデーション済の「入院にて医療的処置を要した急性冠症候群」の報告書の定義を使用する。

参考：特定使用成績調査（長期使用）（実施中：IR錠）

IR錠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	IR錠投与開始後 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

参考：製造販売後臨床試験①（心血管アウトカム試験）（IR錠）⁸⁾

試験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す 2 型糖尿病を合併した心血管イベント発症リスクの高い脂質異常症患者を対象に、IR錠 0.1mg を 0.4mg/日（1 日 2 回）投与した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	軽度～中等度の TG 高値（200mg/dL 以上 500mg/dL 未満）かつ HDL-C 低値（40mg/dL 以下）を示す 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者
症例数	10,497 例（日本人 305 例を含む）
用法及び用量	IR錠 0.4mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分けて経口投与
追跡期間	3.32 年（中央値）

評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 以下のいずれかの心血管イベントの初回発現までの期間 ・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 副次評価項目（抜粋） ・投与4ヵ月時における空腹時TGのベースラインからの変化率 <u>安全性</u> 評価項目（抜粋） ・副作用、有害事象等
------	--

主な試験結果

[有効性]

主要評価項目

主要評価項目である心血管イベント（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、心血管死のいずれか）の初回発現までの期間を評価した結果は次表のとおりであった。

心血管イベントの初回発現までの期間

	IR 錠群（5,240 例）	プラセボ群（5,257 例）
イベント発生症例数 [発生割合]	590 [11.3%]	570 [10.8%]
追跡期間（年）	3.32 ^{a)}	3.32 ^{a)}
イベント発現率（100 人・年当たりのイベント発症例数）	3.53	3.40
ハザード比（IR 錠 vs プラセボ）[95%信頼区間]	1.03 [0.92-1.16] ^{b)}	
p 値	0.570 ^{b)}	

a)中央値

b)性別、心血管疾患の既往歴、及びベースライン時のスタチン使用により層別化された Cox 比例ハザードモデル

副次評価項目

投与4ヵ月時における空腹時TGのベースラインからの変化率は次表のとおりであった。

投与4ヵ月時における空腹時TGのベースラインからの変化率

	IR 錠群（5,240 例）	プラセボ群（5,257 例）
ベースライン（mmol/L）	3.340±1.0157（5,224）	3.303±0.9922（5,241）
変化率（%）	-31.073（4,814）	-6.882（4,848）
プラセボ群との差（%）	-24.4 [-27.1, -21.6] ***	—

ベースライン：平均値±標準偏差（例数）

変化率：中央値（例数）

プラセボ群との差：エンドポイントの欠測を多重補完法を用いて補完した、性別、心血管疾患の既往歴、ベースライン時のスタチン使用及びベースラインの測定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≤0.001: 名目上の p 値

[安全性]

副作用発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 8.2%（433/5,264 例）及び 8.4%（441/5,274 例）であり、IR 錠群で発現した主な副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 0.7%（37/5,264 例）、筋肉痛 0.5%（25/5,264 例）であった。プラセボ群で発現した主な副作用は筋肉痛 0.6%（31/5,274 例）、下痢 0.5%（26/5,274 例）であった。

重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は次表のとおりであった。

有害事象発現例数 (%)		
	IR 錠群 (5,264 例)	プラセボ群 (5,274 例)
重篤な有害事象	1,863 (35.4)	1,809 (34.3)
投与中止に至った有害事象	310 (5.9)	285 (5.4)
死亡に至った有害事象	308 (5.9)	310 (5.9)

重篤な有害事象の発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 35.4% (1,863/5,264 例) 及び 34.3% (1,809/5,274 例) であり、IR 錠群で発現した主な重篤な有害事象は不安定狭心症 97 例 1.8%、急性心筋梗塞 97 例 1.8%、COVID-19 肺炎 95 例 1.8%であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 5.9% (310/5,264 例) 及び 5.4% (285/5,274 例) であり、IR 錠群で発現した主な投与中止に至った有害事象は COVID-19 肺炎 20 例 0.4%であった。

死亡に至った有害事象は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 308 例及び 310 例であり、IR 錠群で発現した主な死亡に至った有害事象は COVID-19 肺炎 25 例 0.5%であった。

本試験で認められた有害事象のうち、肺塞栓症の発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7% (37/5,264 例) 及び 0.3% (16/5,274 例)、深部静脈血栓症の発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7% (36/5,264 例) 及び 0.2% (13/5,274 例) であり、IR 錠群で発現割合が高かったが、IR 錠との関連性は全症例で否定された。なお、日本人集団における肺塞栓症の発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6% (1/160 例) 及び 0% (0/145 例)、深部静脈血栓症の発現割合は IR 錠群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6% (1/160 例) 及び 0.7% (1/145 例) であった。

参考：製造販売後臨床試験②（腎機能障害患者）（IR 錠）⁹⁾

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、IR 錠 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 150mg/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/min/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/min/1.73m ² 以上かつ 60mL/min/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 IR 錠群とプラセボ群の 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 治療期は 12 週間とし、IR 錠又はプラセボを 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に 12 週間経口投与した。

評価項目	<u>薬物動態</u> 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-τ} <u>安全性</u> 評価項目（抜粋） ・ 副作用等 <u>有効性</u> 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) 腎機能障害患者における薬物動態 参考②」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	
	IR 錠 n=4	プラセボ n=2	IR 錠 n=4	プラセボ n=1	IR 錠 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 IR 錠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 週間までの空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の推移は次表のとおりであった。

空腹時血清 TG のベースライン値からの変化率の推移

	A グループ		B グループ		C グループ	
	IR 錠	プラセボ	IR 錠	プラセボ	IR 錠	プラセボ
ベースライン値 (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 週間後	-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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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 PPAR α 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) PPAR α に対する作用

① PPAR α 活性化作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ペマフィブラートのヒト PPAR α 活性化に対する 50%作用濃度 (EC₅₀) は 0.00080 μ mol/L であった。また、ペマフィブラートのヒト PPAR γ 及び PPAR δ 活性化に対する EC₅₀ は、それぞれ 4.3 及び 9.0 μ mol/L であり、ペマフィブラートは PPAR α 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 μ mol/L [95%信頼区間]		
	ヒト PPAR α	ヒト PPAR γ	ヒト PPAR δ
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、PPAR α アゴニスト b) PPAR γ アゴニスト、国内未承認 c) PPAR δ アゴニスト

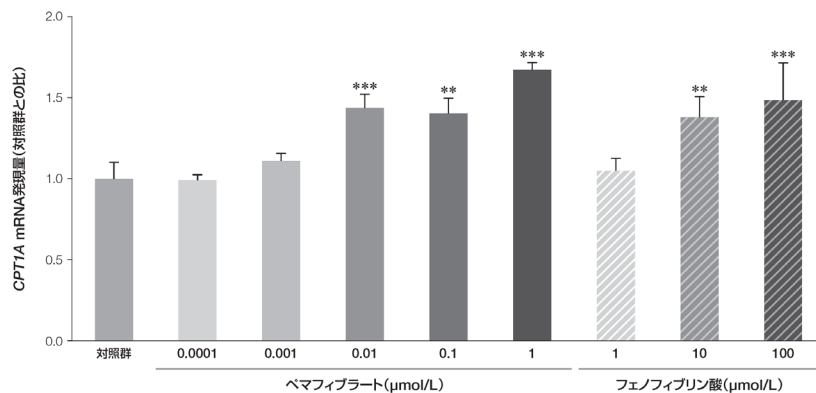
[試験方法]

Gal4-DNA 結合ドメインとヒト PPAR α 、PPAR γ 又は PPAR δ 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、トランスアクリ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 PPAR α 標的遺伝子 *CPT1A* の発現亢進作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

PPAR α 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 0.01 μ mol/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

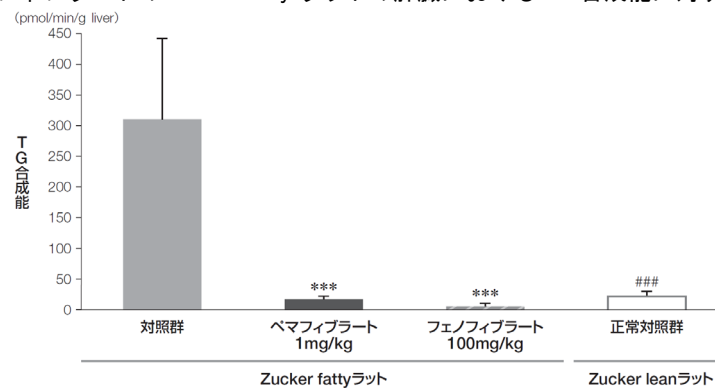
[試験方法]

ペマフィブラート (0.0001、0.001、0.01、0.1、1 μ mol/L) 又はフェノフィブリン酸 (1、10、100 μ mol/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)¹⁰⁾

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)

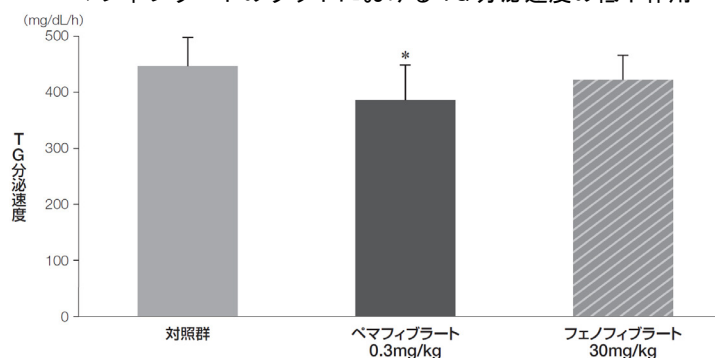
[試験方法]

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)¹⁰⁾

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)

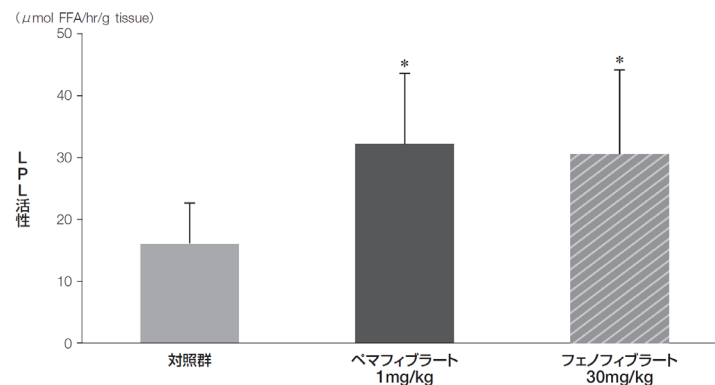
[試験方法]

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) ¹⁰⁾

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)

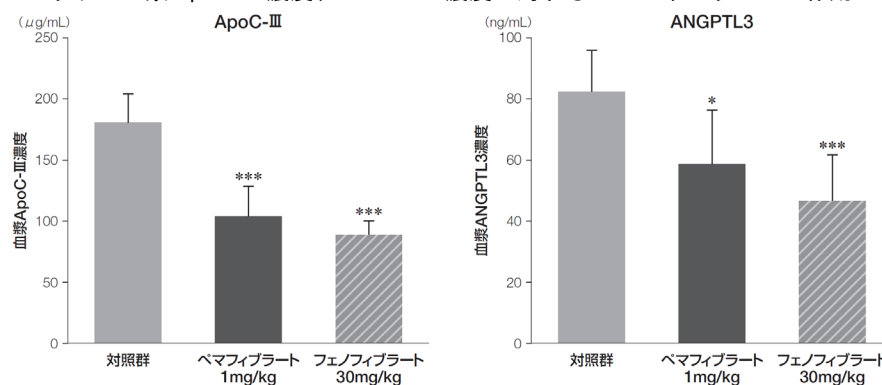
[試験方法]

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) ¹⁰⁾

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

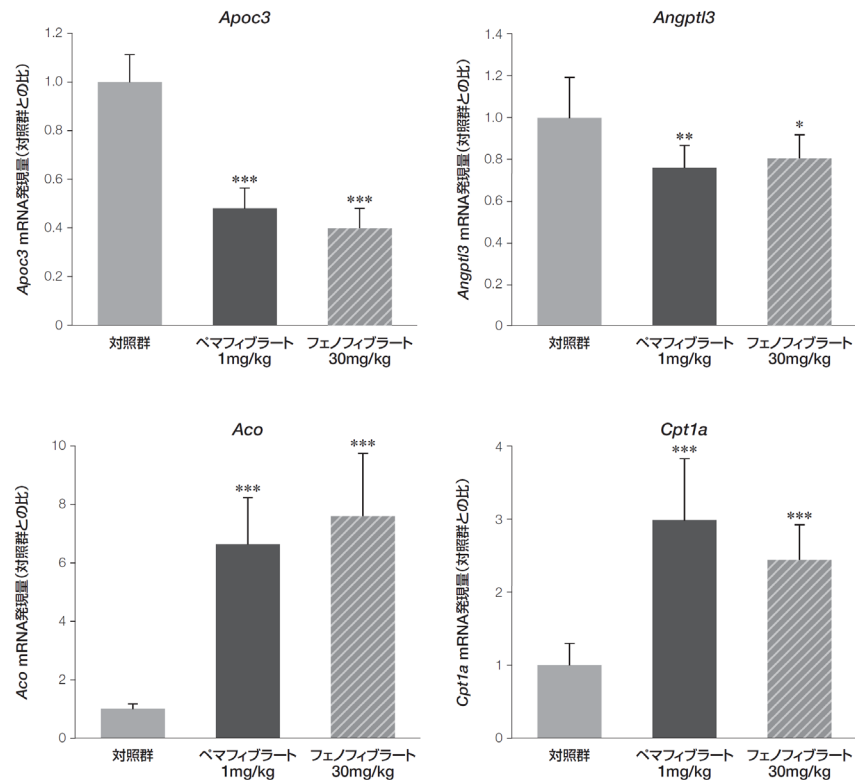
参考文献 Ginsberg HN, et al.: J Clin Invest. 1986; 78: 1287-95.

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]

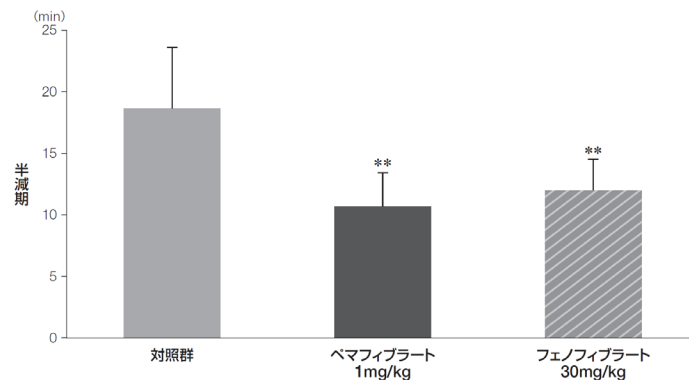
6 週齢の雄性 SD ラットにペマフィブラート (1mg/kg) 又はフェノフィブラート (30mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し、肝臓における遺伝子 (*Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a*) の発現量を測定した。

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) ¹⁰⁾

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)

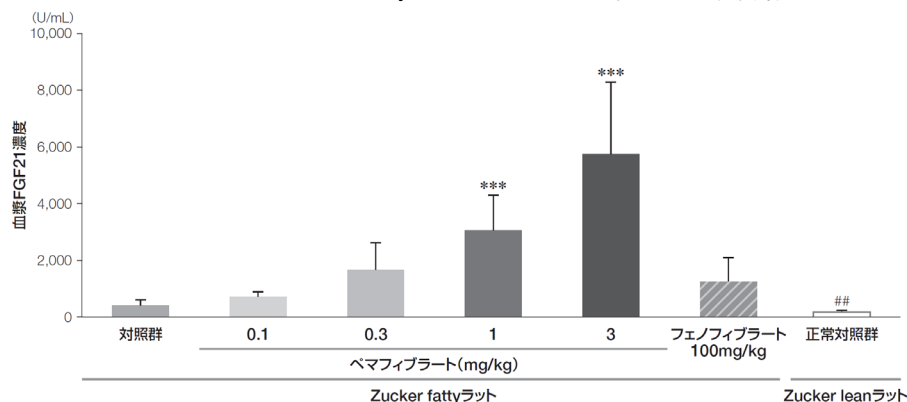
[試験方法]

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)¹⁰⁾

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)

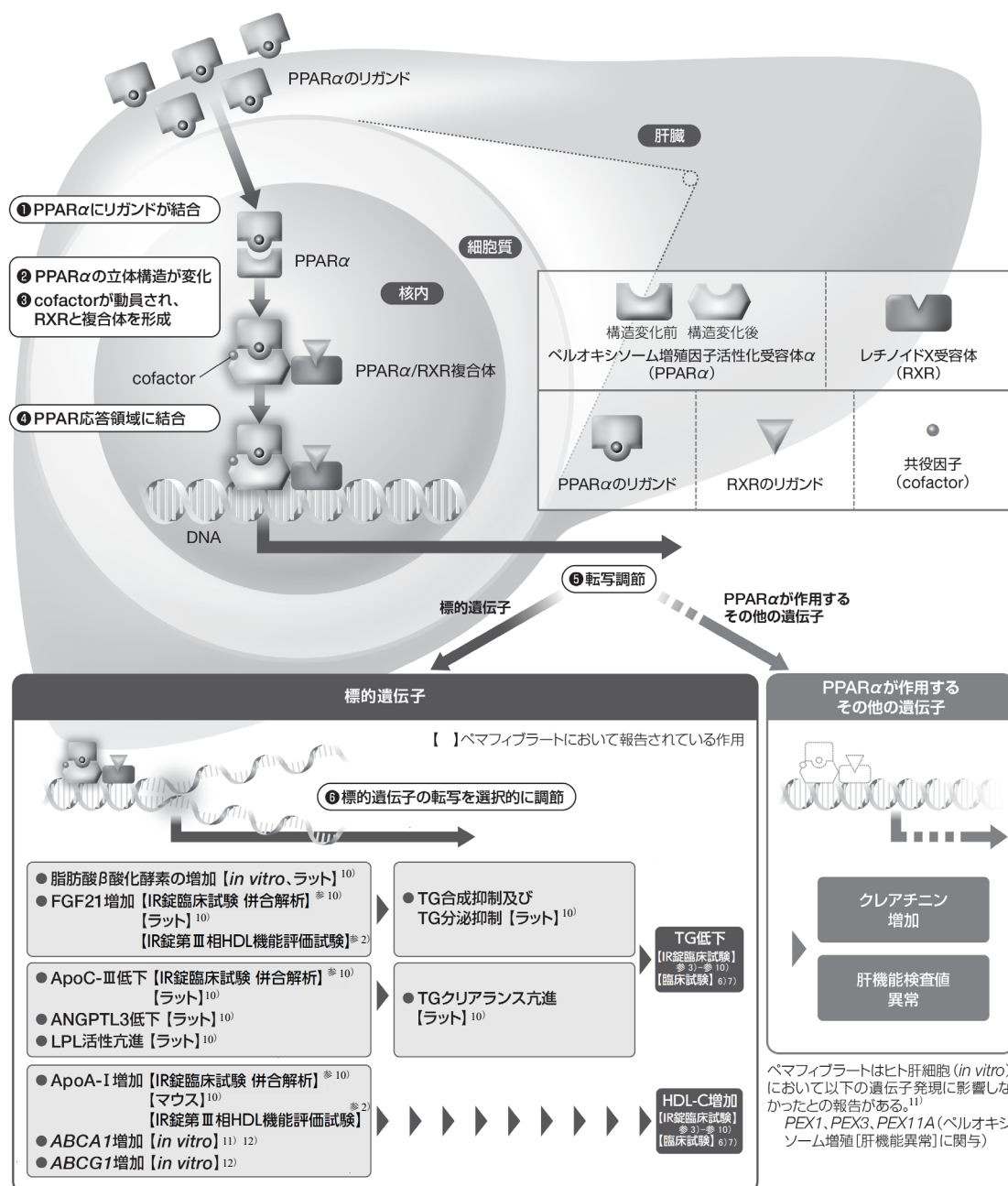
*** : $p < 0.001$ vs. 対照群 (対照群とペマフィブラート各群及びフェノフィブラート群間の比較 : Dunnett 検定)

: $p < 0.01$ 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¹⁰⁾
 Apoc3、Angptl3 (LPL活性を負に調節) ペマフィブラートにより抑制¹⁰⁾
 FGF21 (糖・脂質代謝に関与) ペマフィブラートにより亢進¹¹⁾
 ABCA1、ABCG1 (HDL-C増加に関与) ペマフィブラートにより亢進^{11) 12)}

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

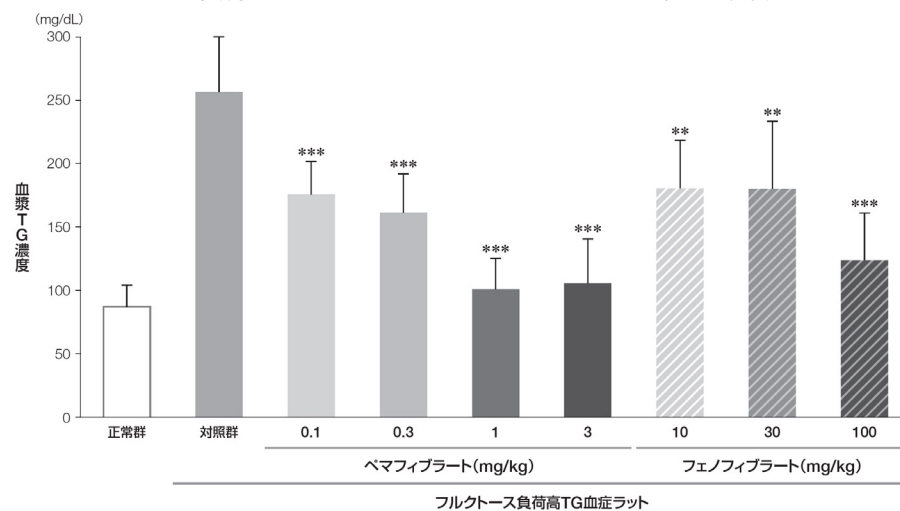
1) 血漿脂質低下作用

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¹⁰⁾

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 (ED₅₀) 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)

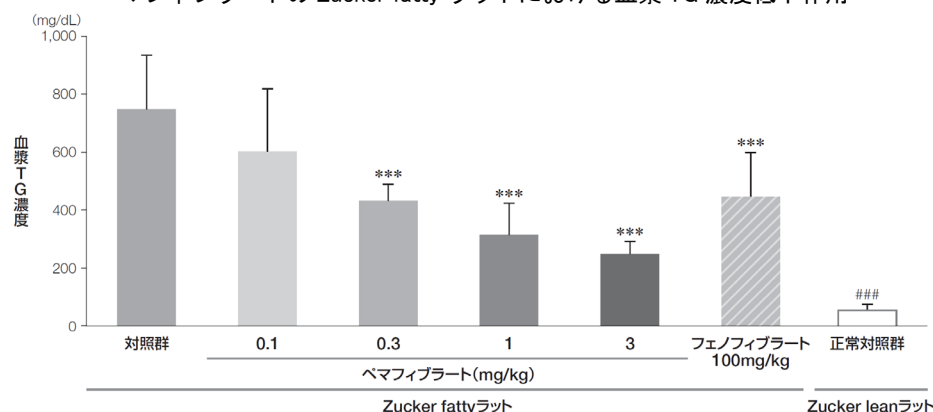
[試験方法]

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¹⁰⁾

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



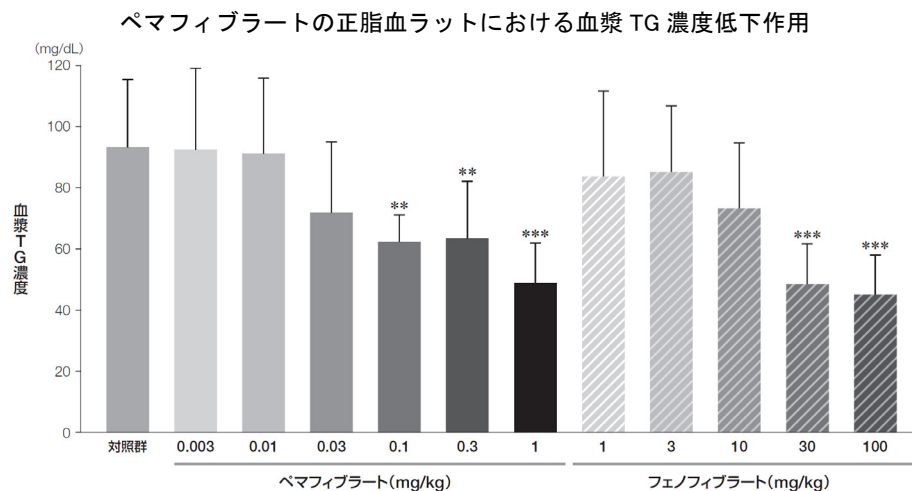
平均値±標準偏差 (n=8) *** : p<0.001 vs.対照群 (Dunnett 検定)、### : p<0.001 vs.対照群 (t 検定)

[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¹⁰⁾

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。



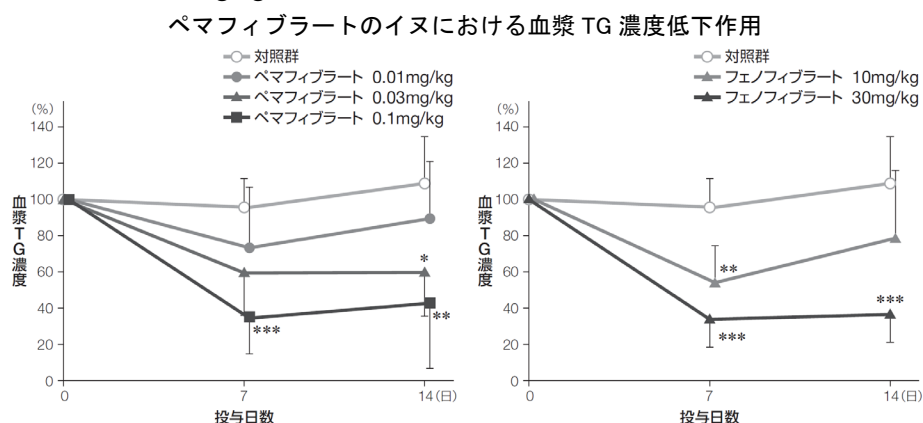
平均値±標準偏差 (n=12) ** : p<0.01、*** : p<0.001 vs.対照群 (Dunnett 検定)

[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¹⁰⁾

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。



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。

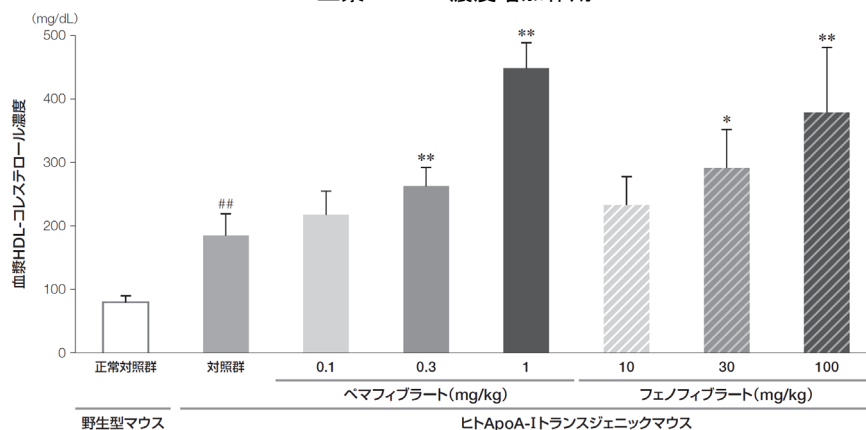
2) HDL-C 増加作用

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)¹⁰⁾

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

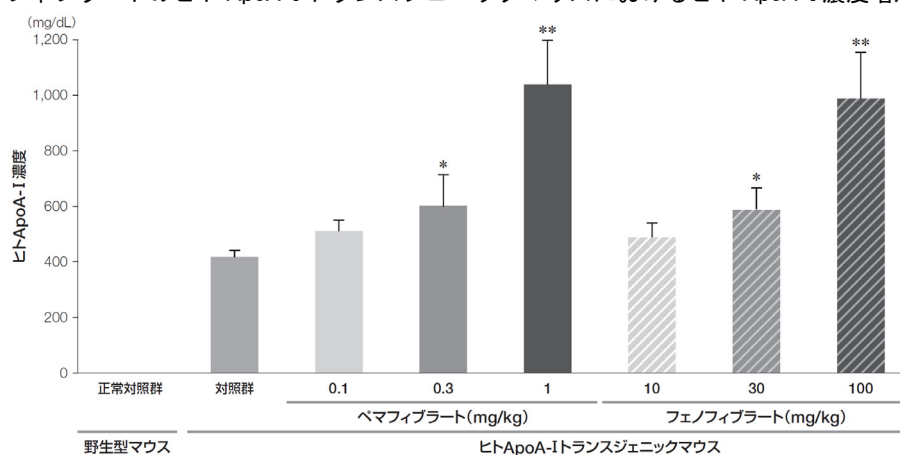


平均値+標準偏差 (n=6)

: 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*)¹¹⁾

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*)¹²⁾

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)

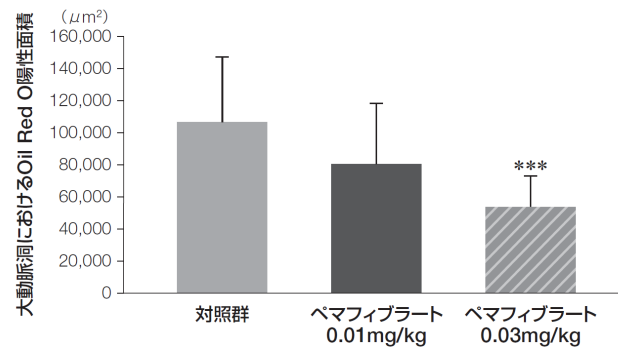
3) 抗動脈硬化作用

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) ¹⁰⁾

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]

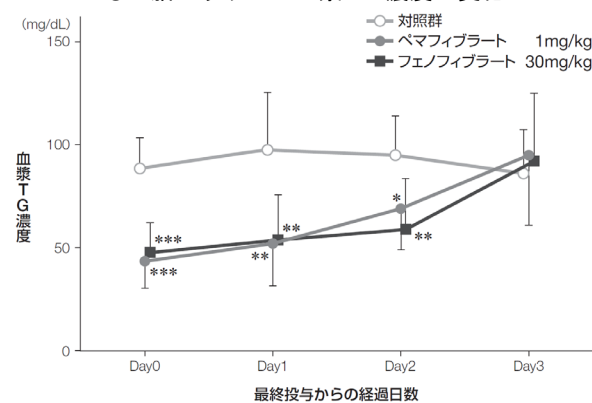
Western diet (脂肪 21%、コレステロール 0.2%含有食) を 1 週間負荷した 7 週齢の雄性 LDL 受容体欠損マウスにペマフィブラート (0.01、0.03mg/kg) を 1 日 1 回、12 週間反復経口投与した。動脈硬化の指標として、大動脈洞 (大動脈起始部から心臓弁壁) における脂質沈着を Oil Red O 染色標本を用いて評価した。

(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)) ¹⁰⁾

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

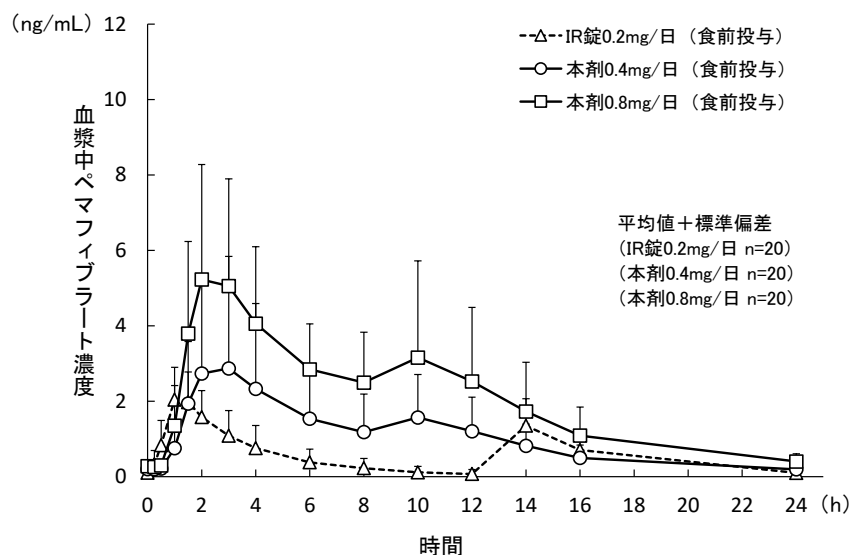
1) 徐放性製剤の第Ⅱ相臨床薬理試験 (K-877-CR-01) ⁵⁾

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4、0.8mg (1 日 1 回) を食前又は食後に 4 週間反復経口投与 (2 期クロスオーバー) したときの薬物動態を、IR 錠 0.2mg (1 日 2 回) を対照に検討した。

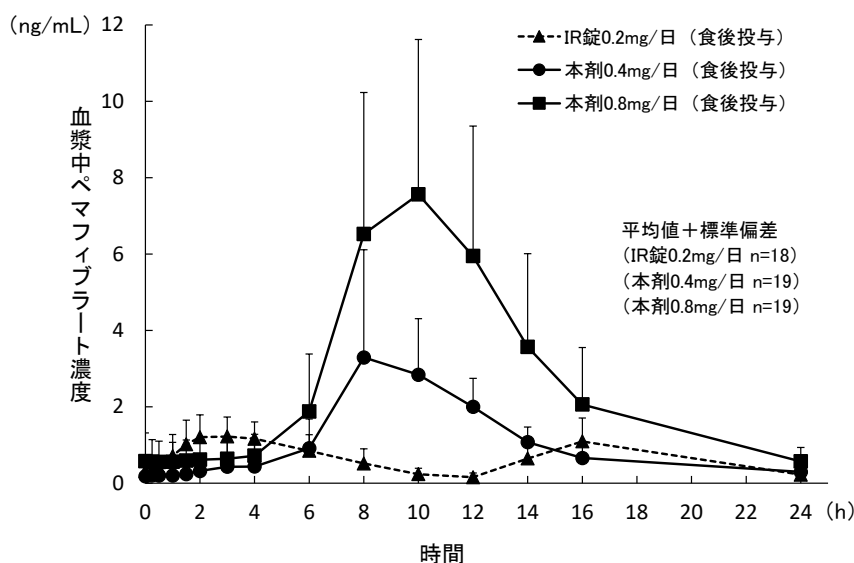
血漿中ペマフィブラート濃度推移

本剤又は IR 錠投与 4 週時の血漿中ペマフィブラート濃度推移 (食前投与又は食後投与) は次図のとおりであった。

TG 高値の脂質異常症患者における本剤又は IR 錠投与 4 週時の血漿中ペマフィブラート濃度推移 (食前投与)



TG 高値の脂質異常症患者における本剤又は IR 錠投与 4 週時の血漿中ペマフィブラート濃度推移 (食後投与)



薬物動態パラメータ

本剤は IR 錠に比較し食前投与時、食後投与時のいずれでも MRT_{ss} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ の延長が認められ、IR 錠に比較して吸収が持続することが確認された。

TG 高値の脂質異常症患者における本剤又は IR 錠投与 4 週時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

	本剤 0.4mg/日		本剤 0.8mg/日		IR 錠 0.2mg/日	
	食前	食後	食前	食後	食前	食後
C_{max} (ng/mL)	3.1283 (70.6) n=20	3.5149 (59.3) n=19	6.6871 (31.7) n=20	8.3458 (39.1) n=19	2.0585 (37.9) n=20	1.4603 (32.1) n=18
$AUC_{0-\tau}$ 注 1) (ng・h/mL)	22.7233 (61.8) n=20	24.9334 (37.7) n=19	47.9576 (32.4) n=20	61.0355 (45.1) n=19	6.4507 (63.5) n=20	7.7144 (38.2) n=18
MRT_{ss} (h)	9.24 (20.6) n=17	11.99 (14.1) n=17	9.36 (23.0) n=19	12.02 (9.7) n=16	3.32 (26.8) n=20	5.18 (18.2) n=18
t_{max} (h)	3.00 (1.5, 14.0) n=20	8.00 (3.0, 11.9) n=19	3.00 (1.5, 11.9) n=20	10.00 (8.0, 14.0) n=19	1.00 (1.0, 1.5) n=20	3.00 (1.5, 6.0) n=18
Kel (1/h)	0.1249 (40.1) n=17	0.1656 (23.4) n=17	0.1345 (31.9) n=19	0.1836 (20.3) n=16	0.3465 (29.7) n=20	0.3273 (27.0) n=18
$t_{1/2}$ (h)	5.549 (43.6) n=17	4.185 (23.6) n=17	5.154 (50.0) n=19	3.775 (21.3) n=16	2.001 (30.1) n=20	2.118 (25.7) n=18
CL_{ss}/F (L/h)	16.37 (40.8) n=17	16.04 (28.6) n=17	16.65 (31.0) n=19	12.75 (38.9) n=17	31.00 (42.0) n=20	25.93 (41.9) n=18
Vd_{ss}/F (L)	131.03 (64.7) n=17	96.83 (38.3) n=17	123.79 (83.7) n=19	66.83 (41.5) n=16	89.49 (30.6) n=20	79.21 (33.0) n=18

C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 、 MRT_{ss} 、 Kel 、 $t_{1/2}$ 、 CL_{ss}/F 、 Vd_{ss}/F ：幾何平均値（変動係数（%））

t_{max} ：中央値（最小値，最大値）

注 1) 1 回投与あたりの本薬の血中からの消失までを反映した AUC（本剤投与： AUC_{0-24h} 、IR 錠投与： AUC_{0-12h} ）

注 2) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはペマフィブラートとして 1 回 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1 回 0.4mg を 1 日 1 回まで増量できる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

食前投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比

「VII.1. (4) 食事・併用薬の影響 1)」の項参照

IR 錠に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比

「VII.4. バイオアベイラビリティ」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 徐放性製剤の第Ⅱ相臨床薬理試験 (K-877-CR-01) ⁵⁾

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4、0.8mg (1 日 1 回) を食前又は食後に 4 週間反復経口投与 (2 期クロスオーバー) したときの薬物動態を、IR 錠 0.2mg (1 日 2 回) を対照に検討した。

IR 錠 0.2mg/日、本剤 0.4mg/日又は 0.8mg/日投与時の各薬物動態パラメータ (C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$) について、食前投与時に対する食後投与時の成績の比を算出した結果は次表のとおりであった。
(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

食前投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比

	パラメータ	食後投与時／食前投与時
IR 錠 0.2mg/日	C_{max}	0.709[0.595, 0.845]
	$AUC_{0-\tau}$	1.196[0.931, 1.536]
本剤 0.4mg/日	C_{max}	1.124[0.840, 1.503]
	$AUC_{0-\tau}$	1.097[0.879, 1.370]
本剤 0.8mg/日	C_{max}	1.248[1.028, 1.516]
	$AUC_{0-\tau}$	1.273[1.044, 1.551]

幾何平均値の比[90%信頼区間]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはペマフィブラートとして 1 回 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1 回 0.4mg を 1 日 1 回まで増量できる。」である。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

2) IR 錠承認申請時の薬物相互作用に関する試験成績

参考①：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) ¹³⁾

健康成人 (20 例) に IR 錠 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 IR 錠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)

IR 錠の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) 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}	$AUC_{0-\infty}$
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) IR 錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。
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)

参考②：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) ¹³⁾

健康成人 (20 例) に IR 錠 0.4mg を単回投与 (1 日目) した場合と、IR 錠 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、IR 錠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 IR 錠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。

IR錠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}
IR錠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) IR錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。
 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、IR錠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IR錠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IR錠単回投与により、ペマフィブラートの曝露量はIR錠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)

IR錠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] (単回投与時(1日目)との比)	
	C_{max}	AUC_{0-inf}
リファンピシン反復投与後のIR錠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) IR錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。
 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)

参考③：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)¹³⁾

健康成人(20例)にIR錠0.4mgを単回投与(1日目)した場合と、IR錠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、IR錠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IR錠単回投与と比較して増加した。

また、IR錠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IR錠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IR錠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)

IR錠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-inf}
IR錠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IR錠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) IR錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。

参考④：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)¹³⁾

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IR錠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IR錠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)

IR錠の薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) 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)	
	$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$
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) IR錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。

参考⑤：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）¹³⁾

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IR錠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IR錠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）

IR錠の薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) 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)	
	$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$
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) IR錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。

参考⑥：薬物相互作用試験（ジゴキシンとの併用）（外国人データ）¹³⁾

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IR錠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、IR錠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IR錠の影響

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) IR錠の承認された用法及び用量は、「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。」である。

参考⑦：薬物相互作用試験（ワルファリンとの併用）（外国人データ）¹³⁾

健康成人（20例）にIR錠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）併用反復投与したとき、IR錠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IR錠の影響

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IR錠併用反復投与時の最小二乗平均値の比は次表のとおりであった。

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

参考⑧：薬物相互作用試験（ピタバスタチンとの併用）¹⁴⁾

健康成人男性（18 例）に IR 錠 0.4mg/日（1 日 2 回）とピタバスタチン 4mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用反復投与したとき、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）

IR 錠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

参考⑨：薬物相互作用試験（アトルバスタチンとの併用）¹⁴⁾

健康成人男性（18 例）に IR 錠 0.4mg/日（1 日 2 回）と、アトルバスタチン 20mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用反復投与し、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 IR 錠併用の影響では、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）

IR 錠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
<i>o</i> -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

参考⑩：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）¹⁴⁾

健康成人男性（29 例）に IR 錠 0.4mg/日（1 日 2 回）とロスバスタチン 20mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用反復投与したとき、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）

IR錠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

参考⑪：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) ¹⁴⁾

健康成人男性に IR錠 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 日間併用反復投与し、薬物動態学的相互作用を検討した。

その結果、IR錠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、IR錠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、IR錠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 IR錠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 IR 錠併用投与時の 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-τ} (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-τ} (ng eq·h/mL)	単独投与時	441 (42.9) n=18
		併用投与時	413 (28.8) n=18

参考⑫：陰イオン交換樹脂の影響 (*in vitro*)¹⁵⁾

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

モデルに依存しない解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

徐放性製剤の第 II 相臨床薬理試験 (K-877-CR-01)

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4mg/日を食前又は食後に 1 日 1 回 4 週間反復投与したときの消失速度定数 (Kel、幾何平均値) は、食前又は食後でそれぞれ 0.1249、0.1656(1/h)であった。（「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(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)¹⁶⁾

健康成人男性 8 例に ¹⁴C-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_{ss}/F)

徐放性製剤の第 II 相臨床薬理試験 (K-877-CR-01)

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4mg/日を食前又は食後に 1 日 1 回 4 週間反復投与したときの経口クリアランス (CL_{ss}/F、幾何平均値) は、食前又は食後でそれぞれ 16.37、16.04(L/h)であった。(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(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) ¹⁶⁾

健康成人男性 8 例に ¹⁴C-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 (V_d、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 (V_{dss}/F)

徐放性製剤の第 II 相臨床薬理試験 (K-877-CR-01)

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4mg/日を食前又は食後に 1 日 1 回 4 週間反復投与したときの分布容積 (V_{dss}/F、幾何平均値) は、食前又は食後でそれぞれ 131.03、96.83(L)であった。(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(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**

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

参考：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 (IR 錠) ^{参 11)}

IR 錠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 (K_a) 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、K_a 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%) があつたが、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）¹⁶⁾

健康成人男性 8 例に、IR 錠 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、¹⁴C-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-inf} を静脈内投与後の ¹⁴C-ペマフィブラートの AUC_{0-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）

- ・徐放性製剤の第 II 相臨床薬理試験（K-877-CR-01）⁵⁾

TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4、0.8mg（1 日 1 回）を食前又は食後に 4 週間反復経口投与（2 期クロスオーバー）したときの薬物動態を、IR 錠 0.2mg（1 日 2 回）を対照に検討した。

IR 錠に対する本剤の相対バイオアベイラビリティを検討するため、IR 錠 0.2mg/日投与に対する本剤 0.4mg/日投与及び 0.8mg/日投与の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の幾何平均値の比を算出した。

補正後の IR 錠に対する本剤の AUC_{0-τ} の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、食前投与時では本剤 0.4mg/日で 0.863[0.797, 0.934]、本剤 0.8mg/日で 0.879[0.812, 0.952]であった。食後投与時では本剤 0.4mg/日で 0.870[0.788, 0.960]、本剤 0.8mg/日で 1.035[0.940, 1.139]であった。（「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

IR 錠に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比

		パラメータ※	IR 錠に対する比
本剤 0.4mg/日 /IR 錠 0.2mg/日	食前	C _{max}	0.382[0.324, 0.450]
		AUC _{0-τ}	0.863[0.797, 0.934]
	食後	C _{max}	0.629[0.526, 0.752]
		AUC _{0-τ}	0.870[0.788, 0.960]
本剤 0.8mg/日 /IR 錠 0.2mg/日	食前	C _{max}	0.391[0.332, 0.461]
		AUC _{0-τ}	0.879[0.812, 0.952]
	食後	C _{max}	0.714[0.600, 0.849]
		AUC _{0-τ}	1.035[0.940, 1.139]

幾何平均値の比[90%信頼区間]

※IR 錠 0.2mg/日投与時の C_{max}、AUC_{0-τ} について、本剤投与時のそれぞれの 1 日用量と同等になるよう補正し、本剤 0.4mg/日との比較では 4 倍、本剤 0.8mg/日との比較では 8 倍にして算出した。

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-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。¹⁵⁾

腸肝循環（ラット）

絶食の雄ラットに ¹⁴C-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。¹⁵⁾

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。¹⁵⁾ (「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 $12.9\text{ng eq./g tissue}$) より低い放射能 (3.42 、 9.28 及び $9.01\text{ng eq./g tissue}$) 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 $34.0\text{ng eq./g tissue}$) より低い放射能 (胎盤: 11.6 、 20.9 、 $12.3\text{ng eq./g tissue}$ 、胎児: 4.60 、 3.38 、 $5.35\text{ng eq./g tissue}$) 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。¹⁵⁾

(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。¹⁵⁾

(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。¹⁵⁾ (「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。¹⁵⁾

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 ($\mu\text{g eq./g tissue}$)					
	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
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

臓器・組織	組織内放射能濃度 (μg eq./g tissue)					
	0.5h	2h	6h	24h	72h	168h
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
精囊	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
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。¹⁵⁾

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。¹⁵⁾

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。¹⁵⁾

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト（男性、n=3）の血漿に ^{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。（*in vitro*）¹⁵⁾

(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経代謝させ、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。¹⁵⁾

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 $10.7\mu\text{mol/L}$ 、 IC_{50} は $17.7\mu\text{mol/L}$ であり、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max} ($0.00772\mu\text{mol/L}$) 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 ($\text{IC}_{50} > 30\mu\text{mol/L}$)。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 ($\text{IC}_{50} > 30\mu\text{mol/L}$)。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。¹⁵⁾

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 ($\text{IC}_{50} : 5.91\mu\text{mol/L}$)、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max} ($0.00772\mu\text{mol/L}$) 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 ($\text{IC}_{50} > 30\mu\text{mol/L}$)。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 ($\text{IC}_{50} > 30\mu\text{mol/L}$)。¹⁵⁾

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 $20\mu\text{mol/L}$ 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。¹⁵⁾

(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 PPAR α 活性化作用 (*in vitro*)

ペマフィブラートの代謝物のヒト PPAR α 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 PPAR α 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 : $0.027\mu\text{mol/L}$) であったが、ヒト PPAR α 活性化作用はペマフィブラート (EC_{50} 値 : $0.00080\mu\text{mol/L}$) 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とその薬効を担っているものと考えられた。¹⁰⁾

ペマフィブラート代謝物の PPAR α 活性化作用の比較

	EC ₅₀ (μ mol/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)

健康成人男性 (7 例) に ¹⁴C-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。¹⁶⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはペマフィブラートとして 1 回 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1 回 0.4mg を 1 日 1 回まで増量できる。」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 ¹⁴C-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。¹⁵⁾

胆汁中排泄 (ラット)

絶食の雄ラットに ¹⁴C-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。¹⁵⁾

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 $30\mu\text{mol/L}$ 及びシクロスポリン A $10\mu\text{mol/L}$) 並びに BCRP 阻害剤 (Ko143) $1\mu\text{mol/L}$ 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 $29.8\mu\text{mol/L}$ 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。¹⁵⁾

(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 $2\sim 20\mu\text{mol/L}$)、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max} ($0.00772\mu\text{mol/L}$) と比べると、各 IC_{50} は高値であった。また、理論消化管濃度 ($1.63\mu\text{mol/L}$) 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: $\text{IC}_{50}>12.5\mu\text{mol/L}$ 、その他: $\text{IC}_{50}>20\mu\text{mol/L}$)。

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 $2\sim 20\mu\text{mol/L}$)、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max} ($0.00201\mu\text{mol/L}$) 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 ($\text{IC}_{50}>20\mu\text{mol/L}$)。

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 $2\sim 20$ 、 $0.2\sim 2$ 及び $2\sim 20\mu\text{mol/L}$)、臨床最大用量におけるヒト血漿中 C_{max} ($0.000926\mu\text{mol/L}$) 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 ($\text{IC}_{50}>20\mu\text{mol/L}$)。

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 ($\text{IC}_{50}>20\mu\text{mol/L}$)。¹⁵⁾

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。¹⁵⁾

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

参考：脂肪肝患者及び肝硬変患者を対象とした薬物動態試験（IR錠）¹⁷⁾

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IR錠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-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。（「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」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

IR錠単回経口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-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-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

参考①：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（IR錠）¹⁸⁾

成人男性の腎機能正常者（ $80\text{mL/min} \leq \text{Ccr}$ 、8例）、腎機能障害患者（軽度（ $50 \leq \text{Ccr} < 80\text{mL/min}$ 、8例）、中等度（ $30 \leq \text{Ccr} < 50\text{mL/min}$ 、9例）、高度（ $\text{Ccr} < 30\text{mL/min}$ 、8例）及び末期腎不全（血液透析で治療中、8例）にIR錠0.2mgを空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-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.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

IR 錠単回経口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-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-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

参考②：腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験（IR 錠）⁹⁾

腎機能障害（高度腎機能障害（ $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 又は透析）及び軽度～中等度腎機能障害（ $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ））を有する TG 高値の脂質異常症患者に、IR 錠 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 参考：腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験②（IR 錠）」「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) 参考：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（IR 錠）」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

IR 錠反復経口投与時の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比

	$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間]
高度腎機能障害群 [$eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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 IR 錠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 [$30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$] (n=7)	2.4483±0.9535	8.6994±4.0397
高度腎機能障害患者 [$eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$] (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)

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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、肝機能障害患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肝機能正常群と比較して著しく上昇した ($C_{\max}$ 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 他のフィブレ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) 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) 参考①: 薬物相互作用試験 (シクロスポリンとの併用)」「VII.1. (4) 2) 参考②: 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」を参照すること。

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」を参照すること。

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、11.1.2 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）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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) 参考：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（IR 錠）」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/1.73m² 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、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本剤の投与を中止すること。[7、10.2、11.1.1 参照]

（解説）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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 参考：製造販売後臨床試験②（腎機能障害患者）（IR 錠）」「VII.10. (2) 腎機能障害患者における薬物動態 参考②」「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」「VIII.8. (2) 参考：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（IR 錠）」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/1.73m² 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。腎機能障害患者に本剤と 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 参考⑧～参考⑪」）「VIII.8. (2) 参考：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（IR 錠）」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）

本剤投与の適否及び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）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

9.3.1 「VIII.2 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照

9.3.2 肝機能障害患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) 参考：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（IR 錠）」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）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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、哺乳中の児に対する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)

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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)

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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)

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

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するおそれがある。	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)

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

- 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 参考①」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 参考②」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]	併用する場合には本剤投与の適否及び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するおそれがある。	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]		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 コレステラミン コレステミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるので、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ことが考えられる。

（解説）

以下に、IR 錠での設定理由を示す。

- ・ 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、併用により本剤単独投与時と比較して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 参考③」の項参照）
- ・ クラリスロマイシン：海外の臨床試験において、併用により本剤単独投与時と比較して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 参考④」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、併用により本剤単独投与時と比較して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、併用により本剤単独投与時と比較して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 参考⑤」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 参考⑫」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障害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]

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

（解説）

11.1.1 承認時までの国内臨床試験（合計 358 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。

11.1.2 2024 年 8 月 27 日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知 医薬安発 0827 第 1 号に基づく。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.1～0.5%未満	頻度不明
肝 臓	ALT 上昇		胆石症、肝機能異常、AST 上昇
筋 肉	CK 上昇、筋肉痛		血中ミオグロビン増加
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）

本剤の承認時までの国内臨床試験（合計 358 例）において報告された副作用について、発現例数が 3 例（0.8%）以上の事象（CK 上昇、筋肉痛、発疹）を記載した。加えて、IR 錠のその他の副作用に記載されている事象を全て記載した。発現頻度は、本剤の承認時までの国内臨床試験において報告された副作用の例数を基に算出し、報告されなかった事象は頻度不明とした。

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	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
	筋肉痛	筋肉痛
皮膚	発疹	発疹、湿疹
その他	糖尿病（悪化を含む）	糖尿病

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

（K-877-ER-02、K-877-ER-03 試験の集計）

対象症例数	358 例
副作用発現症例数（発現割合）	33 例（9.2%）

副作用の種類	発現例数 (%)
【心臓障害】	2 (0.6)
不整脈	1 (0.3)
心房細動	1 (0.3)
【眼障害】	1 (0.3)
硝子体浮遊物	1 (0.3)
【胃腸障害】	4 (1.1)
腹痛	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)
食道炎	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	2 (0.6)
無力症	1 (0.3)
異常感	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
【感染症および寄生虫症】	3 (0.8)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)
【臨床検査】	8 (2.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.8)
血中ケトン体増加	2 (0.6)

副作用の種類	発現例数 (%)
【代謝および栄養障害】	3 (0.8)
糖尿病	1 (0.3)
2 型糖尿病	2 (0.6)
【筋骨格系および結合組織障害】	8 (2.2)
側腹部痛	1 (0.3)
筋痙攣	2 (0.6)
筋肉痛	3 (0.8)
関節周囲炎	2 (0.6)
【神経系障害】	3 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.3)
頭痛	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
【腎および尿路障害】	4 (1.1)
夜間頻尿	1 (0.3)
腎機能障害	2 (0.6)
尿管結石症	1 (0.3)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1 (0.3)
咳喘息	1 (0.3)
【皮膚および皮下組織障害】	3 (0.8)
湿疹	1 (0.3)
発疹	2 (0.6)
【血管障害】	2 (0.6)
高血圧	2 (0.6)

（承認時）

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.24.1）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計した。

参考：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（IR 錠）

内因性要因別の副作用の発現状況

患者背景		プラセボ		IR 錠			
		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 60mL/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

IR錠承認時までの国内臨床試験において、腎機能障害患者に IR錠と 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。

腎機能障害患者に IR錠と 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	IR錠		IR錠
		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 IR錠を投与した患者のみ）の併合解析（IR錠の用量は 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

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は徐放性製剤であるため、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。

（解説）

14.1.1 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。

14.1.2 本剤の製剤特性に基づき、適切な服用方法として設定した。

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）

以下に、IR 錠での設定理由を示す

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¹⁰⁾

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 <i>in vitro</i> 、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 <i>in vitro</i> 、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¹⁹⁾

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¹⁹⁾

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

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/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、骨髓赤芽球系/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、骨髓造血細胞数の減少、脾臓腺房細胞の変性/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
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：IR 錠の臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC₀₋₄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、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¹⁹⁾

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	<i>in vitro</i>	78.1～5000µg/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	<i>in vitro</i>	12.5～400µg/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, 1000mg/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）¹⁹⁾

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 of 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）
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 of 群の雄で膵臓腺房細胞癌、 0.3mg/kg/日以上 of 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 of 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：IR 錠の臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC₀₋₄ 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、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）¹⁹⁾

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) ¹⁹⁾

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 of 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: IR 錠の臨床最大用量 0.4mg/日 (1 日 2 回) の未変化体の AUC_{0- ∞} 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、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) ¹⁹⁾

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 of 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 of 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消瘦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: IR 錠の臨床最大用量 0.4mg/日 (1 日 2 回) の未変化体の AUC_{0- ∞} 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、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）¹⁹⁾

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/日以上以上の群で体重低値、身体的発達の遅延傾向、10mg/kg/日以上以上の群で生後 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：IR 錠の臨床最大用量 0.4mg/日（1 日 2 回）の未変化体の AUC₀₋₄ 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、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（PPAR α ノックアウトマウス）¹⁹⁾

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 PPAR α 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、PPAR α 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 PPAR α 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）¹⁹⁾

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 T₄UDP-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）¹⁹⁾

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）¹⁹⁾

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）¹⁹⁾

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/cm² 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）¹⁹⁾

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 AUC₀₋₂₄ 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}、AUC₀₋₂₄、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 XR 錠 0.2mg・0.4mg 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

設定されていない

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 XR 錠 0.2mg・0.4mg 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

同一成分薬：パルモディア錠 0.1mg（ペマフィブラート即放性製剤）

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 XR 錠 0.2mg	2023 年 6 月 26 日	30500AMX00127000	2023 年 11 月 22 日	2023 年 11 月 27 日
パルモディア XR 錠 0.4mg	2023 年 6 月 26 日	30500AMX00128000	2023 年 11 月 22 日	2023 年 11 月 27 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

パルモディア錠 0.1mg の再審査期間の残余期間（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 XR 錠 0.2mg	2183007G1020	2183007G1020	129454501	622945401
パルモディア XR 錠 0.4mg	2183007G2027	2183007G2027	129455201	622945501

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) Claxton AJ, et al.: Clin Ther. 2001; 23: 1296-310. (PMID : 11558866)
- 5) 興和(株)社内資料:徐放性製剤の第II相臨床薬理試験(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) 興和(株)社内資料:徐放性製剤の第III相検証試験(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.3)
- 7) 興和(株)社内資料:徐放性製剤の第III相長期投与試験(2023年6月26日承認、CTD2.7.6.4)
- 8) 興和(株)社内資料:製造販売後臨床試験(心血管アウトカム試験)(パルモディア錠0.1mg)
- 9) 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(パルモディア錠0.1mg)
- 10) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.6.2.1-8)
- 11) Raza-Iqbal S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2015; 22: 754-72. (PMID : 26040752)
- 12) Henny N, et al.: Atherosclerosis. 2016; 249: 200-8. (PMID : 27108950)
- 13) 興和(株)社内資料:薬物相互作用試験①(海外)(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.13-17、2.7.6.29-30)
- 14) 興和(株)社内資料:薬物相互作用試験②(海外を含む)(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.8-11)
- 15) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬物動態試験(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.6.4.1-10)
- 16) 興和(株)社内資料:第I相マスバランス試験(海外)(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1)
- 17) 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(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.5)
- 18) 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(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6)
- 19) 興和(株)社内資料:非臨床試験 毒性試験(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.6.6.1-9)

2. その他の参考文献

効能又は効果に関連する注意(解説)に関する参考文献

参1) 日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会,2022

パルモディア錠(IR錠)承認時評価資料(臨床試験)に関する参考文献

- 参2) 興和(株)社内資料:第III相HDL機能評価試験(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.19)
- 参3) 興和(株)社内資料:第II相用量探索的試験(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.21)
- 参4) 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(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.22)
- 参5) 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(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.23)
- 参6) 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(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.24)
- 参7) 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(パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.28)
- 参8) 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（パルモディア錠 0.1mg：2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.25）
- 参9) 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（パルモディア錠 0.1mg：2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.6.26）
- 参10) 興和（株）社内資料：臨床試験 併合解析（パルモディア錠 0.1mg：2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.3.3.2.4）
- 参11) 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（パルモディア錠 0.1mg：2017 年 7 月 3 日承認、CTD2.7.2.3.2.4.1）

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024 年 8 月時点）

パルモディア錠 0.1mg（ペマフィブラート即放性製剤）の海外での発売状況は以下のとおりである。（2024 年 8 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) 粉碎

「VIII.11.適用上の注意 14.1.2」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋

「パルモディア XR 錠 0.2mg・0.4mg を服用される患者さんへ」(B6 版 2 頁 1 冊 20 枚綴り、2023 年 10 月作成)

1日1回の パルモディア[®]XR錠0.2mg を 服用される患者さんへ

このお薬は、血液中の中性脂肪(トリグリセリド: TG)を低下させ、
HDL-コレステロールを増加させる効果があります。

パルモディアXR錠0.2mg

パルモディアXR錠0.4mg

(実物大)

パルモディアXR錠の飲み方

1回0.2mg(最大0.4mg)、1日1回

*: 飲む量は、あなたの症状などに合わせて医師が決めます。

お薬をくだいたり、すりつぶしたりして飲むことはできません。
かまずにそのまま飲んでください。

飲み忘れたときは

・決して2回分を一度に飲まないでください。
・飲み忘れた場合は、気がついたときに、1回分を飲んでください。ただし、次に飲む時間が近い場合は、1回とばして次の時間に1回分を飲んでください。

パルモディア[®]XR錠0.2mg を 服用するにあたっての注意点

次のような自覚症状があらわれた場合は副作用の可能性があります。
特にいくつかの症状が同じような時期にあらわれた場合は、重大な副作用の可能性があるので、ただちに主治医又は薬剤師にご相談ください。

全身の脱力感、
手足のこわばり、手足のしびれ

筋肉の痛み

尿が赤褐色になる

このほか何か気になる症状がありましたら、主治医又は薬剤師にご相談ください。

Kowa 興和株式会社

