



貯法：室温保存
*有効期間：3年

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)}

	承認番号	販売開始
XR錠0.2mg	30500AMX00127	2023年11月
XR錠0.4mg	30500AMX00128	2023年11月

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

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

高脂血症（家族性を含む）

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。

6. 用法及び用量

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。

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。[9.2.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1参照]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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]

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]

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。

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。

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。

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。

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。

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]	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ため、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左記薬剤の強いCYP3Aの誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

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。

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]

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

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、そのままかまわ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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

トリグリセライド（TG）高値の脂質異常症患者に本剤0.4mg/日を1日1回又はベマフィブラート即放性製剤（IR錠）0.2mg/日を1日2回に分けて食前又は食後に4週間反復経口投与した（2期クロスオーバー）。本剤投与4週時の血漿中ベマフィブラート濃度推移は次図のとおりであり、薬物動態パラメータは次表のとおりであった。投与4週時の食前投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、1.124〔0.840, 1.503〕及び1.097〔0.879, 1.370〕であった。なお、ベマフィブラートの1日用量を同等に補正したIR錠0.2mg/日投与4週時に対する本剤0.4mg/日投与4週時のAUC_{0-τ}の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、食前投与時と食後投与時でそれぞれ0.863〔0.797, 0.934〕、0.870〔0.788, 0.960〕であった¹⁾。

図 TG高値の脂質異常症患者における本剤0.4mg/日食前又は食後反復経口投与4週時の血漿中ベマフィブラート濃度推移

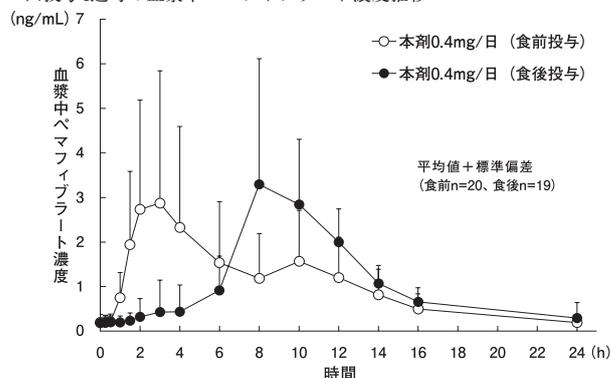


表 TG高値の脂質異常症患者における本剤0.4mg/日食前又は食後反復経口投与4週時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
食前投与	3.1283 [70.6] n=20	22.7233 [61.8] n=20	3.00 [1.5, 14.0] n=20	5.549 [43.6] n=17
食後投与	3.5149 [59.3] n=19	24.9334 [37.7] n=19	8.00 [3.0, 11.9] n=19	4.185 [23.6] n=17

C_{max}、AUC_{0-τ}、t_{1/2}：幾何平均値 [変動係数 (%)]

t_{max}：中央値 [最小値,最大値]

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人男性8例にペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) 0.2mgを単回経口投与したとき、IR錠の絶対バイオアベイラビリティは61.5%であった²⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であった³⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

16.4.1 血漿中代謝物

健康成人男性8例に¹⁴C-ペマフィブラート0.8mg^{註1)}を単回経口投与したとき、主な血漿中代謝物はベンジル位酸化体及びジカルボン酸体のグルクロン酸抱合体とN-脱アルキル体の混合物であった²⁾ (外国人データ)。

16.4.2 代謝酵素

ペマフィブラートは、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3及びUGT1A8の基質である³⁾ (*in vitro*)。

16.5 排泄

16.5.1 尿中及び糞中排泄率

健康成人男性7例に¹⁴C-ペマフィブラート0.8mg^{註1)}を単回経口投与したとき、投与216時間後までの尿及び糞中へ投与放射能の14.53%及び73.29%が排泄された²⁾ (外国人データ)。

16.5.2 トランスポーター

ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びNTCPの基質である³⁾ (*in vitro*)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 腎機能障害患者 (軽度、中等度、高度又は末期腎不全) 30例に、ペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) 0.2mgを単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害患者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった⁴⁾。[7.、9.2.1参照]

表 IR錠0.2mg単回経口投与時の腎機能正常者群 (n=8) に対する各腎機能障害患者群のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

	C _{max}	AUC _{0-t}
軽度腎機能障害患者群 [50≤Ccr<80mL/min] (n=8)	1.644 [1.155, 2.342]	1.629 [1.161, 2.287]
中等度腎機能障害患者群 [30≤Ccr<50mL/min] (n=8)	1.093 [0.767, 1.556]	1.154 [0.822, 1.620]
高度腎機能障害患者群 [Ccr<30mL/min] (n=7)	1.545 [1.072, 2.228]	1.296 [0.913, 1.841]
末期腎不全患者群 [血液透析で治療中] (n=7)	1.258 [0.872, 1.813]	1.607 [1.131, 2.282]

(2) 腎機能障害 (高度腎機能障害 (eGFR<30mL/min/1.73m²又は透析) 及び軽度~中等度腎機能障害 (30≤eGFR<60mL/min/1.73m²)) を有するTG高値の脂質異常症患者に、ペマフィブラート即放性製剤 (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-τ}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患者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。

表 IR錠0.2mg/日反復経口投与時の軽度~中等度腎機能障害患者群 (n=7) に対する高度腎機能障害患者群 (n=8) のAUC_{0-τ}の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

	AUC _{0-τ} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]
高度腎機能障害患者群 [eGFR<30mL/min/1.73m ² 又は透析]	0.9177 [0.6198, 1.3587]

なお、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおりであった⁵⁾。[7.、9.2.1参照]

表 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0.2mg/日反復経口投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値 ± 標準偏差

16.6.2 脂肪肝患者及び肝硬変患者

脂肪肝患者及び肝硬変患者24例に、ペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) 0.2mgを単回経口投与したときの肝機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、肝機能正常者群と比較して、脂肪肝患者群及び肝硬変患者群では曝露の増加が認められた⁶⁾。[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

表 IR錠0.2mg単回経口投与時の肝機能正常者群 (n=8) に対する脂肪肝患者及び肝硬変患者群のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

	C _{max}	AUC _{0-t}
脂肪肝患者群 (n=10)	1.198 [0.819, 1.750]	1.194 [0.836, 1.707]
軽度の肝硬変患者群 Child-Pugh分類A (n=8)	2.329 [1.561, 3.475]	2.076 [1.425, 3.026]
中等度の肝硬変患者群 Child-Pugh分類B (n=6)	3.882 [2.520, 5.980]	4.191 [2.790, 6.294]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン、リファンピシン、クロピドグレル、クラリスロマイシン、フルコナゾールとの併用

健康成人にペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) と各種薬剤を併用投与したとき、薬物動態パラメータ等への影響は次表のとおりであった⁷⁾ (外国人データ)。[2.5、10.1、10.2参照]

表 IR錠と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータ等への影響 (外国人データ)

併用薬	併用薬 投与量	IR錠 投与量 ^{註2)}	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}
シクロ スポリン	600mg 単回	0.4mg 単回	本薬	8.9644 [7.5151, 10.6931] n=14	13.9947 [12.6175, 15.5223] n=12
				9.4336 [8.3626, 10.6419] n=20	10.9009 [9.9154, 11.9844] n=17
リファン ピシン	600mg/日 1日1回 10日間 単独投与	0.4mg 単回 単独投与	本薬	0.3792 ³⁾ [0.3378, 0.4257] n=20	0.2221 ³⁾ [0.2065, 0.2389] n=16
				1.4855 [1.3915, 1.5858] n=20	2.3728 [2.2473, 2.5052] n=20
クロピド グレル	300mg 単回 4日目	0.4mg 単回 4日目	本薬	1.3415 [1.2583, 1.4302] n=20	2.0876 [1.9811, 2.1998] n=20
				1.3415 [1.2583, 1.4302] n=20	2.0876 [1.9811, 2.1998] n=20

併用薬	併用薬投与量	IR錠投与量 ^(注2)	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-∞}
クラリスロマイシン	1,000mg/日 1日2回 8日間	0.4mg 単回	本薬	2.4246 [2.1632, 2.7174] n=18	2.0975 [1.9158, 2.2964] n=17
フルコナゾール	400mg/日 1日1回 11日間	0.4mg 単回	本薬	1.4409 [1.2899, 1.6096] n=19	1.7891 [1.6638, 1.9239] n=17

本薬：ペマフィブラート

a) リファンピシン反復投与前のIR錠単独投与時に対するリファンピシン反復投与後のIR錠単独投与時のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

16.7.2 HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用

健康成人男性にペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用投与したとき、薬物動態パラメータへの影響は次表のとおりであった⁸⁾ (外国人データを含む)。

表 IR錠と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響 (外国人データを含む)

併用薬	併用薬投与量	IR錠投与量	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-∞}
アトルバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.166 [1.069, 1.272]	1.098 [1.016, 1.187]
			アトルバスタチン (n=18)	1.032 [0.960, 1.109]	0.934 [0.851, 1.024]
			o-ヒドロキシアトルバスタチン (n=18)	0.875 [0.826, 0.927]	0.784 [0.736, 0.836]
シンバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.230 [1.090, 1.388]	1.125 [0.997, 1.270]
			シンバスタチン (n=19)	0.858 [0.660, 1.114]	0.846 [0.722, 0.992]
			シンバスタチンオープンアシド体 (n=19)	0.626 [0.541, 0.725]	0.405 [0.345, 0.475]
ピタバスタチン	4mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.061 [0.970, 1.160]	1.122 [1.041, 1.209]
			ピタバスタチン (n=18)	1.011 [0.973, 1.050]	1.036 [1.007, 1.066]
プラバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.058 [0.964, 1.162]	1.057 [1.013, 1.102]
			プラバスタチン (n=18)	1.107 [0.908, 1.351]	1.065 [0.922, 1.231]
フルバスタチン	60mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (n=18)	1.181 [1.080, 1.290]	1.207 [1.144, 1.274]
			フルバスタチン (n=18)	0.989 [0.790, 1.239]	1.151 [1.057, 1.253]
ロスバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬 (外国人, n=24)	1.106 [1.048, 1.167]	1.110 [1.046, 1.177]
			ロスバスタチン (外国人, n=24)	1.092 [1.016, 1.174]	1.025 [0.964, 1.091]

本薬：ペマフィブラート

16.7.3 その他の薬剤

ペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) とジゴキシン、ワルファリンをそれぞれ併用投与したとき、ペマフィブラートはこれらの薬剤の薬物動態に影響を与えなかった⁷⁾ (外国人データ)。

注1) 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、トリグリセリ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。

注2) ペマフィブラート即放性製剤 (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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相検証試験

TG高値の脂質異常症患者に本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日1回、ペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) 0.2mg/日を1日2回に分けて12週間投与したとき、空腹時血清TGのベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤0.2mg/日群及び0.4mg/日群のIR錠0.2mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 空腹時血清TGのベースラインからの変化率

	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 ^{a)}	338.6±117.0 (117)	355.0±157.5 (119)	354.2±142.3 (117)
4週時 ^{a)}	186.6±97.4 (116)	177.1±103.4 (119)	168.3±70.4 (116)
8週時 ^{a)}	180.2±76.0 (116)	170.6±75.9 (119)	179.2±102.5 (117)
12週時 ^{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/日群との差 (%) ^{b)}	4.20 [-0.62, 9.02]	0.00 [-4.79, 4.79]	-

a) 平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

b) 最小二乗平均値 [95%信頼区間] 非劣性マージン：10%

ベースライン値、性別、試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

また、各評価時点におけるLDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群のLDL-コレステロール (直接法) の推移

	本剤0.2mg/日	本剤0.4mg/日	IR錠0.2mg/日
ベースライン	139.0±43.6(117)	132.3±35.5(119)	137.3±42.2(117)
4週時	139.4±34.9(116)	140.0±36.2(119)	141.1±39.3(116)
8週時	139.4±39.1(116)	140.7±37.8(119)	140.8±40.7(117)
12週時	142.3±33.4(115)	142.3±34.4(118)	140.9±38.5(116)

平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

本剤投与による副作用発現割合は、0.2mg/日群、0.4mg/日群でそれぞれ2.5% (3/118例)、5.9% (7/119例) であった。主な副作用はALT増加 (0.2mg/日群1.7% (2/118例)) 及び血中ケトン体増加 (0.4mg/日群1.7% (2/119例)) であった⁹⁾。[8.4参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

TG高値の脂質異常症患者に本剤0.2mg/日 (効果不十分の場合、12週以降に0.4mg/日に増量) を1日1回朝又は夕に52週間投与したとき、最終評価時 (52週時又は中止時) 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 (264.0±109.2mg/dL (平均値±標準偏差)、n=121) からの変化率の平均値 [95%信頼区間] は、朝投与群、夕投与群でそれぞれ-44.82% [-49.70, -39.94] (n=61)、-46.61% [-51.34, -41.88] (n=60) であった。朝投与群における夕投与群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は3.03% [-3.55, 9.62] であった。

また、各評価時点におけるLDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群のLDL-コレステロール (直接法) の推移

	本剤	
	朝投与群	夕投与群
ベースライン	120.4±30.7 (61)	130.1±40.9 (60)
4週時	122.2±28.2 (61)	123.7±41.0 (59)
16週時	125.5±24.3 (61)	121.4±31.3 (56)
28週時	123.4±24.4 (61)	119.4±31.9 (56)
40週時	127.6±30.6 (61)	122.0±34.0 (56)
52週時	121.2±26.4 (59)	120.1±35.9 (55)

平均値±標準偏差 (mg/dL) (例数)

副作用発現割合は全例で19.0% (23/121例) で、その内訳は朝投与群、夕投与群でそれぞれ18.0% (11/61例)、20.0% (12/60例) であった。主な副作用は筋肉痛(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、筋痙縮、関節周囲炎、発疹、高血圧が朝、夕投与群で各1例ずつ認められた¹⁰⁾。[8.4参照]

* * 17.2 製造販売後調査等

17.2.1 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした国際共同臨床試験

軽度～中等度のTG高値かつHDL-コレステロール低値を示す2型糖尿病を合併した脂質異常症患者10,497例 (日本人305例を含む) を対象に、ペマフィブラート即放性製剤 (IR錠) 0.4mg/日又はプラセボを1日2回に分けて投与する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。追跡期間は3.32年 (中央値) であった。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、複合エンドポイントの発現率 (100人・年当たりのイベント発症例数) はIR錠群及びプラセボ群でそれぞれ3.53及び3.40で、ハザード比は1.03 [95%信頼区間: 0.92-1.16] であった。副次評価項目である投与4ヵ月時におけるIR錠群の空腹時TGのベースライン (3.340±1.0157mmol/L (平均値±標準偏差)、n=5,224) からの変化率は-31.073% (中央値、n=4,814)、プラセボ群の空腹時TGのベースライン (3.303±0.9922mmol/L (平均値±標準偏差)、n=5,241) からの変化率は-6.882% (中央値、n=4,848) であり、IR錠群とプラセボ群との変化率の差は-24.4% [-27.1, -21.6] (最小二乗平均値 [95%信頼区間]、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、n=5,240) であった。

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。

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¹¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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-コレステロールの増加等の作用を示す¹²⁾⁻¹⁴⁾。

18.1.1 PPAR α に対する活性は、PPAR γ 及びPPAR δ に対する活性に比べ強く、PPAR α に対する選択的な活性化作用を示した¹⁵⁾ (*in vitro*)。

18.1.2 肝臓でのTGの合成を抑制した¹⁵⁾ (ラット)。

18.1.3 TGの肝臓から血中への分泌速度を有意に低下させた¹⁵⁾ (ラット)。

18.1.4 LPL活性を増加させた¹⁵⁾ (ラット)。

18.1.5 LPL活性を負に制御する因子であるApoC-III及びAngiopietin-Like Protein3の血漿中濃度を有意に低下させ、肝臓における遺伝子 (*Apoc3*, *Angptl3*) の発現を抑制した。また、LPL活性を阻害する遊離脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子 (*Aco*, *Cpt1a*) の発現を亢進させた¹⁵⁾ (ラット)。

18.1.6 血漿TGクリアランスを亢進させた¹⁵⁾ (ラット)。

18.1.7 TG濃度を低下させHDL-コレステロール濃度を増加させる蛋白であるFGF21の血漿中濃度を増加させた¹⁵⁾ (ラット)。

18.2 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¹⁵⁾。

18.3 HDL-コレステロール増加作用

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-コレステロール濃度及びヒトApoA-I濃度が増加した¹⁵⁾。

18.4 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¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見知

一般的名称: ペマフィブラート (Pemafibrate)

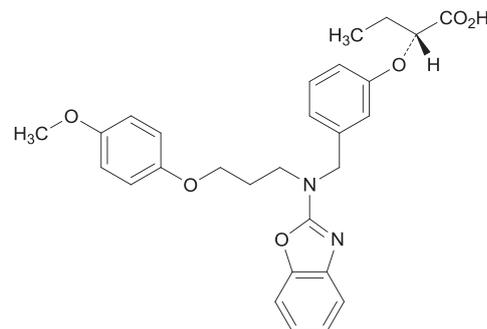
化学名: (2*R*)-2-[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino] methyl phenoxy]butanoic acid

分子式: C₂₈H₃₀N₂O₆

分子量: 490.55

性状: 白色の粉末である。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。

化学構造式:



融点: 95～101℃

分配係数 (log *P*): 4.63 (pH2)、4.62 (pH4)、2.87 (pH6)、1.78 (pH8)、1.59 (pH10)、1.63 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液 (20±1℃)]

21. 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。

22. 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)

23. 主要文献

- 1) 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)
- 2) 興和(株)社内資料:第Ⅰ相マスタバランス試験 (海外) (パルモディア錠0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)

- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) Fruchart J.C.: Cardiovasc Diabetol. 2013; 12: 82.
- 13) Sahebkar A, et al.: Expert Opin Pharmacother. 2014; 15: 493-503.
- 14) Pawlak M, et al.: J Hepatol. 2015; 62: 720-33.
- 15) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験 (バルモディア錠 0.1mg:2017年7月3日承認、CTD2.6.2.1-8)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14