

パルモディア錠 0.1mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は興和株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

興和株式会社

パルモディア錠 0.1mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	パルモディア錠0.1mg	有効成分	ペマフィブラート
製造販売業者	興和株式会社	薬効分類	87218
提出年月		平成31年3月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
横紋筋融解症	3	LDL-コレステロール値の上昇	5	肝機能障害患者	7
				腎機能障害患者	8
				75歳以上の高齢者	9
				長期投与における安全性	9
1.2. 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	11	心血管イベント抑制効果			11

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	12
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）	12
特定使用成績調査（心血管イベント抑制）	13
製造販売後臨床試験	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査（長期使用）	16
特定使用成績調査（心血管イベント抑制）	16
製造販売後臨床試験	16

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	17
追加のリスク最小化活動	
なし	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 3 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所:名古屋市中区錦三丁目 6 番 29 号

氏名: 興和株式会社

代表取締役社長 三輪 芳弘

印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017 年 7 月 3 日	薬効分類	87218
再審査期間	8 年	承認番号	22900AMX00581000
国際誕生日	2017 年 7 月 3 日		
販売名	パルモディア錠 0.1 mg		
有効成分	ペマフィブラート		
含量及び剤型	1 錠中にペマフィブラート 0.10 mg を含有する錠剤。		
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 0.1mg 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。		
効能又は効果	高脂血症(家族性を含む)		
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。		
備考	再審査期間中：2017 年 7 月 3 日～2025 年 7 月 2 日		

変更の履歴
<p>前回提出日： <u>2018 年 11 月 14 日</u></p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「<u>1.1 安全性検討事項</u>」、「<u>2. 医薬品安全性監視計画の概要</u>」及び「<u>4. リスク最小化計画の概要</u>」 <u>追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の市販直後調査に関する記載を削除した。</u></p> <p>2. 「<u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧</u>」及び「<u>5.3 リスク最小化計画の一覧</u>」 <u>市販直後調査の実施状況を更新した。</u></p> <p>3. 「<u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧</u>」及び「<u>5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧</u>」 <u>特定使用成績調査（長期使用）の実施状況を更新した。</u></p>
<p>変更理由：</p> <p>1、2. <u>市販直後調査を終了したため。</u></p> <p>3. <u>特定使用成績調査（長期使用）実施計画書等が一部変更されたため。</u></p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>フィブラート系薬剤では、急激な腎機能悪化を伴うおそれのある横紋筋融解症が発現することがあるとされている。さらに、HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用や腎機能障害を合併する患者では、横紋筋融解症の危険性が高まるとの報告から、より注意が必要とされている。</p> <p>本剤の承認時までに行われた国内臨床試験において、1418 例に本剤が投与されたが、横紋筋融解症の発現は認められていない。横紋筋融解症の症状の一つである筋障害に関連した有害事象としては、筋肉痛 0.8% (11 例/1418 例)、骨格筋痛 0.2% (3 例/1418 例) が報告されている。また、注意が必要とされているスタチン併用中の患者では筋肉痛 1.3% (8 例/632 例)、骨格筋痛 0.3% (2 例/632 例)、腎機能障害患者では筋肉痛 1.6% (3 例/185 例)、骨格筋痛 0.5% (1 例/185 例) がそれぞれ報告されている。</p> <p>横紋筋融解症の発現は稀であり、横紋筋融解症のリスクを十分に評価するには承認時までの本剤の使用経験では限りがあり、フィブラート系薬剤では横紋筋融解症の発現の懸念が報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 (長期使用)2. 特定使用成績調査 (心血管イベント抑制) <p>[選択理由]</p> <p>特定使用成績調査 (長期使用) 及び特定使用成績調査 (心血管イベント抑制) により販売開始後における横紋筋融解症関連の副作用の発現状況を把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、用法・用量に関する注意、慎重投与、重要な基本的注意、併用注意、副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>横紋筋融解症に関連する注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク																																							
LDL-コレステロール値の上昇																																							
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>承認時までに行われた国内臨床試験のうち、第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験では、本剤投与後にベースラインと比較して LDL-コレステロール値の上昇が認められた。</p> <p>第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験¹⁾</p> <p>各群の LDL-コレステロール値の推移</p> <table border="1"> <tr> <th rowspan="2"></th><th rowspan="2">プラセボ群</th><th colspan="2">本剤群</th><th colspan="2">微粉化フェノフィブラートカプセル群</th></tr> <tr> <th>0.2mg/日</th><th>0.4mg/日</th><th>100mg/日</th><th>200mg/日</th></tr> <tr> <td>ベースライン</td><td>133.8±33.9 (43)</td><td>131.4±35.5 (128)</td><td>125.9±33.5 (84)</td><td>133.8±35.9 (85)</td><td>133.8±36.1 (140)</td></tr> <tr> <td>4 週時</td><td>130.2±32.0 (43)</td><td>143.2±33.0 (127)</td><td>139.5±29.6 (83)</td><td>142.2±34.1 (83)</td><td>136.5±30.5 (139)</td></tr> <tr> <td>8 週時</td><td>137.8±32.3 (43)</td><td>147.8±35.7 (124)</td><td>141.7±30.6 (83)</td><td>148.2±32.6 (81)</td><td>135.8±30.9 (136)</td></tr> <tr> <td>12 週時</td><td>131.8±33.3 (43)</td><td>149.1±33.3 (122)</td><td>144.8±32.2 (80)</td><td>148.8±32.5 (79)</td><td>137.0±32.3 (128)</td></tr> </table> <p>平均値±標準偏差(mg/dL)(例数)</p> <p>LDL-コレステロール値の上昇は、LDL-コレステロール高値による冠動脈疾患発現リスクの上昇が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>1) 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</p>							プラセボ群	本剤群		微粉化フェノフィブラートカプセル群		0.2mg/日	0.4mg/日	100mg/日	200mg/日	ベースライン	133.8±33.9 (43)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)	4 週時	130.2±32.0 (43)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)	8 週時	137.8±32.3 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)	12 週時	131.8±33.3 (43)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)
	プラセボ群	本剤群		微粉化フェノフィブラートカプセル群																																			
		0.2mg/日	0.4mg/日	100mg/日	200mg/日																																		
ベースライン	133.8±33.9 (43)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)																																		
4 週時	130.2±32.0 (43)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)																																		
8 週時	137.8±32.3 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)																																		
12 週時	131.8±33.3 (43)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)																																		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用） 2. 製造販売後臨床試験 <p>[選択理由]</p> <p>特定使用成績調査（長期使用）により販売開始後における LDL-コレステロール値の情報を収集するため。</p> <p>また、製造販売後臨床試験では本剤投与による心血管イベント抑制効果の検証を行う。</p>																																							

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>LDL-コレステロール値の上昇に関連する注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>
--	---

重要な不足情報			
肝機能障害患者			
	重要な不足情報とした理由:		
	脂肪肝患者及び肝硬変患者に、本剤 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下表のとおりであり、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。		
	脂肪肝患者及び肝硬変患者での薬物動態 ²⁾		
	表 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]
	「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」は本剤の添付文書において「禁忌」としているが、実地医療において「禁忌」に該当しないメタボリックシンドロームと関連が深い非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）等の肝機能障害を合併する患者での使用が想定される。特に、承認時までに行われた国内臨床試験においては、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）合併患者等、肝機能障害が進行した患者での使用経験が限られている。		
	以上のことから、肝機能障害患者を重要な不足情報とした。		
2) 興和(株)社内資料: 第 III 相肝機能障害者を対象とした薬物動態試験			
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:			
[内容]			
• 通常の医薬品安全性監視活動			
• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。			
1. 特定使用成績調査（長期使用）			
[選択理由]			
特定使用成績調査（長期使用）により販売開始後における肝機能障害患者への投与時の安全性を把握するため。			
リスク最小化活動の内容及びその選択理由:			

	<p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、用法・用量に関連する注意、慎重投与、重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>肝機能障害患者への投与に関連する注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>															
腎機能障害患者																
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤 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下表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められた。</p> <p>腎機能障害者での薬物動態³⁾</p> <p>表 腎機能正常者群(n=8)に対する各腎機能障害者群の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比[90%信頼区間]</p> <table><tr><th></th><th>C_{max}</th><th>AUC_{0-t}</th></tr><tr><td>軽度腎機能障害者群 [50≤Ccr<80mL/min](n=8)</td><td>1.644 [1.155, 2.342]</td><td>1.629 [1.161, 2.287]</td></tr><tr><td>中等度腎機能障害者群 [30≤Ccr<50mL/min](n=8)</td><td>1.093 [0.767, 1.556]</td><td>1.154 [0.822, 1.620]</td></tr><tr><td>高度腎機能障害者群 [Ccr<30mL/min](n=7)</td><td>1.545 [1.072, 2.228]</td><td>1.296 [0.913, 1.841]</td></tr><tr><td>末期腎不全者群 [血液透析で治療中](n=7)</td><td>1.258 [0.872, 1.813]</td><td>1.607 [1.131, 2.282]</td></tr></table> <p>慢性腎臓病（CKD）はメタボリックシンドロームと関連が深く、腎機能障害を合併する脂質異常症患者は多く存在する。そのため、実地医療においては腎機能障害を合併する患者での使用が想定されるものの、承認時までに行われた国内臨床試験において、本剤の使用経験が限られている。また、フィブラート系薬剤において腎機能障害を有する患者で横紋筋融解症の発現が懸念されている。</p> <p>以上のことから、腎機能障害患者を重要な不足情報とした。</p> <p>3) 興和(株)社内資料：第Ⅲ相腎機能障害者を対象とした薬物動態試験</p>		C _{max}	AUC _{0-t}	軽度腎機能障害者群 [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]	高度腎機能障害者群 [Ccr<30mL/min](n=7)	1.545 [1.072, 2.228]	1.296 [0.913, 1.841]	末期腎不全者群 [血液透析で治療中](n=7)	1.258 [0.872, 1.813]	1.607 [1.131, 2.282]
	C _{max}	AUC _{0-t}														
軽度腎機能障害者群 [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]														
高度腎機能障害者群 [Ccr<30mL/min](n=7)	1.545 [1.072, 2.228]	1.296 [0.913, 1.841]														
末期腎不全者群 [血液透析で治療中](n=7)	1.258 [0.872, 1.813]	1.607 [1.131, 2.282]														
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>[内容]</p>															

	<ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>[選択理由]</p> <p>特定使用成績調査（長期使用）により販売開始後における腎機能障害患者への投与時の安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌、用法・用量に関連する注意、慎重投与、重要な基本的注意、併用注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>腎機能障害患者への投与に関連する注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>
75 歳以上の高齢者	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>本剤は 75 歳以上の高齢者での使用が想定されるが、承認時までに行われた国内臨床試験において、本剤の使用経験が限られていること、また、一般的に高齢者では生理機能が低下しており、副作用発現に留意する必要があることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 特定使用成績調査（長期使用）</p> <p>[選択理由]</p> <p>特定使用成績調査（長期使用）により販売開始後における 75 歳以上の高齢者への投与時の安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「高齢者への投与」の項に記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>高齢者への投与に関連する注意事項を医療従事者に情報提供し、適正な使用を促すため。</p>
長期投与における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由:</p> <p>本剤は長期使用されることが想定されるが、承認時までに行われた国内臨床試験の投与期間は 52 週までであり、長期使用時の安全性に関する情報が得</p>

	<p>られていないため、更なる情報の収集を行う必要があることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>[内容]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（長期使用）を実施する。 <p>[選択理由]</p> <p>特定使用成績調査（長期使用）により販売開始後の長期投与時における安全性を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>[内容]</p> <p>なし</p> <p>[選択理由]</p> <p>現在、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。</p>

1.2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定されるが、開発段階においては、1年を超えて投与された症例はなく、国内における長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（長期使用）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 1年を超える長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査（長期使用）において、安全性に関する評価を行うと共に、有効性に関する情報も収集する。</p>
心血管イベント抑制効果	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤投与による心血管イベント抑制効果を評価することは、ベネフィット・リスクを適切に評価する上で重要と考えたため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（心血管イベント抑制） 製造販売後臨床試験</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査（心血管イベント抑制）では使用実態下の心血管イベント抑制効果をTG低下薬非投与の対照群と比較検討する。また、製造販売後臨床試験では本剤投与による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。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告（医療従事者又は一般使用者による自発的な報告）、文献・学会情報及び外国措置情報等を収集し、収集した情報の確認・分析結果に基づく安全対策を検討する。</p>	
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）	
	<p>[安全性検討事項]</p> <p>横紋筋融解症、LDL-コレステロール値の上昇、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</p> <p>[目的]</p> <p>本剤で治療を受ける高脂血症（家族性を含む）患者を対象に、使用実態下での長期使用における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>[実施計画案]</p> <p>実施期間：45 ヶ月間</p> <p>調査方法：中央登録方式</p> <p>登録期間：15 ヶ月間</p> <p>観察期間：登録患者ごとに投与開始日から 2 年間（24 ヶ月間）</p> <p>目標症例数：安全性評価対象として 3,000 例</p> <p>症例数設定根拠：未知の副作用の検出力（頻度：0.1%以上、信頼度：95%以上）を確保するため。また、本剤の臨床試験成績から CK (CPK) 上昇の副作用が 24 例程度収集可能であり、過去の実績から肝機能障害患者、腎機能障害患者、75 歳以上の高齢者の情報がそれぞれ 238 例、108 例、485 例程度収集可能であると考えられるため。</p> <p>調査項目：患者背景、本剤の投与状況、前治療薬剤・併用薬剤の投与状況、臨床検査（LDL-コレステロール値の推移等）、調査の実施状況、有害事象の発現状況（横紋筋融解症関連事象の発現状況）</p> <p>[実施計画の根拠]</p> <p>本剤の開発段階では 1 年を超えて投与された事例がないことから、1 年を超えた長期使用例に関し、現在得られていない長期投与に伴う注意すべきリスクの特定等を実施する。</p> <p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性について包括的な検討をおこなうため。

	<ul style="list-style-type: none"> ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。 <p>[当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準]</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査における計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
特定使用成績調査（心血管イベント抑制）	
	<p>[安全性検討事項]</p> <p>横紋筋融解症</p> <p>[目的]</p> <p>実臨床における TG 高値（150 mg/dL 以上）の高脂血症（家族性を含む）患者を対象に、本剤による治療を受けている患者と既存の TG 低下薬による治療を受けていない患者の心血管イベント発現状況を比較検討する。</p> <p>[実施計画案]</p> <p>実施期間：78 ヶ月間 調査デザイン：無治療同時対照非ランダム化コホート研究 登録期間：24 ヶ月間 観察期間：最後の患者登録から 4 年間（48 ヶ月間） 目標症例数：30,000 例（本剤治療群：15,000 例、非治療群：15,000 例） 症例数設定根拠：</p> <p>本剤の投与により期待される心血管イベント発症リスクの抑制効果を既存のフィbrate系薬剤の成績等を参考にイベント発生率比で 0.82 と仮定した。</p> <p>本剤の投与対象となる TG 高値の高脂血症患者における心血管イベント発症率を、日本で実施された高脂血症患者対象の大規模臨床試験等の結果から約 0.8%と推定した。</p> <p>以上から実施期間 6 年（組入れ期間 2 年、組入れ終了後の追跡期間 4 年）において、心血管イベント発症率を 0.8%、期待される心血管イベント発症リスクの抑制効果をイベント発生率比で 0.82、累積脱落率を 10%と仮定した場合、検出力 80%で本剤のイベント抑制効果を評価するために必要な例数はおおよそ 24,000 例と見積もられた。本調査では、本剤による治療実態を幅広く評価するため、目標症例数を 30,000 例と設定した。</p> <p>調査項目：患者背景、本剤の投与状況（本剤治療群のみ）、前治療薬剤・併</p>

	<p>用薬剤の投与状況、臨床検査、心血管イベント発現状況、副作用（横紋筋融解症関連事象を含む）の発現状況</p> <p>主要評価項目：以下を心血管イベントと定義し、それら心血管イベントの初回発現までの時間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非致死性心筋梗塞 ・ 非致死性虚血性脳卒中 ・ 冠動脈血行再建術を伴う不安定狭心症による入院 ・ 心血管死 <p>[実施計画の根拠]</p> <p>TGは心血管イベントのサロゲートエンドポイントとしてまだ確立していないため、国内の使用実態下における本剤の心血管イベント抑制効果を本調査で検討することとした。</p> <p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時。副作用情報について包括的な検討を行うため。 ・ 調査終了後、調査結果を解析し、最終報告書を作成・提出する。 <p>[当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準]</p> <p>本調査で心血管イベントの発現状況に何らかの問題点が見出された場合等は、必要に応じて使用上の注意を改訂し、注意喚起を行う予定である。</p>
製造販売後臨床試験	
	<p>[安全性検討事項]</p> <p>LDL-コレステロール値の上昇</p> <p>[目的]</p> <p>TG 高値かつ HDL-C 低値を伴う心血管イベント発症リスクの高い高脂血症患者を対象に、本剤 0.4mg/日（1 日 2 回）投与時の心血管イベント抑制効果について、プラセボを対照として検証する。</p>

[主要評価項目]

以下の複合エンドポイントのうちいずれかのイベントが初回発現するまでの時間

- ・ 非致死性心筋梗塞
- ・ 非致死性虚血性脳卒中
- ・ 予定外の冠動脈血行再建術を要する不安定狭心症による入院
- ・ 心血管死

[実施計画案]

実施期間：2017 年～2022 年

試験デザイン：無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

対象患者：糖尿病を合併し、心血管イベント発現リスクの高い高脂血症患者
TG 値が 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満、かつ HDL-コレステロール値が 40 mg/dL 以下

登録期間：30 ヶ月間

観察期間：最長 5 年間

目標症例数：10,000 例（本剤群：5,000 例、プラセボ群：5,000 例）

そのうち日本人は 300~500 例

[実施計画の根拠]

症例数設定の根拠：

主要評価項目の割合をプラセボ群と比較してペマフィブラート群に予測される 18%の発現率低下を検出力 90%で検出するためには、主要評価項目の要素を満たす被験者が少なくとも 1,092 名であり、女性で最低 200 件の事象が集積される必要がある。本試験の被験者数は被験者 10,000 名であり、登録期間は 30 ヶ月間と予測され、プラセボ群の年間事象発現率が 100 人年あたり 3.5～4.5%と予測されることから、試験期間は 5 年間と予測される（ほぼ均等な登録で平均追跡期間は 3.75 年間）。

[節目となる予定の時期及びその根拠]

- ・ 安全性定期報告時。試験の進捗状況を確認・報告するため。
- ・ 試験終了後、試験結果を解析し、試験総括報告書の補遺を作成するため。

[当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準]

試験終了後、得られた結果を踏まえて包括的な検討を行う予定である。

3. 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）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用）を参照。
特定使用成績調査（心血管イベント抑制）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（心血管イベント抑制）を参照。
製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等より報告される有害事象症例等情報の評価。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	—	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2019 年 1 月提出)
特定使用成績調査 (長期使用)	3,000 例	・安全性定期報告時 ・調査開始から 5 年後 (最終報告書作成時)	2019 年 6 月から実施予定	調査開始から 5 年後
特定使用成績調査 (心血管イベント抑制)	30,000 例	・安全性定期報告時 ・調査開始から 7 年後 (最終報告書作成時)	販売開始後に実施予定	調査開始から 7 年後
製造販売後臨床試験	10,000 例。日本人は 300~500 例	・安全性定期報告時 ・試験開始から 6 年後	実施中	試験開始から 6 年後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 /目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用)	3,000 例	・安全性定期 報告時 ・調査開始か ら 5 年後 (最終報 告書作成 時)	<u>2019 年 6</u> <u>月から実</u> <u>施予定</u>	調査開始か ら 5 年後
特定使用成績調査 (心血管イベント抑 制)	30,000 例	・安全性定期 報告時 ・調査開始か ら 7 年後 (最終報 告書作成 時)	販売開始 後に実施 予定	調査開始か ら 7 年後
製造販売後臨床試験	10,000 例。日本人 は 300~500 例	・安全性定期 報告時 ・試験開始か ら 6 年後	実施中	試験開始か ら 6 年後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提 供	実施期間: 販売開始後 6 ヶ月 評価: 市販直後調査終了 2 ヶ 月以内 報告: 市販直後調査終了 2 ヶ 月以内	<u>終了</u>