

パルモディア錠 0.1mg
パルモディア XR 錠 0.2mg
パルモディア XR 錠 0.4mg
に係る医薬品リスク管理計画書

興和株式会社

パルモディア錠 0.1mg
パルモディア XR 錠 0.2mg / パルモディア XR 錠 0.4mg
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 パルモディア XR 錠0.2mg パルモディア XR 錠0.4mg	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	872183
提出年月日		令和8年2月19日	

1.1 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-コレステロール値の上昇	肝機能障害患者
肝機能障害、黄疸		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
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		

↓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
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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：興和株式会社

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	1. 8年 2,3. 平成29年7月3日～令和7年7月2日(残余期間)	承認番号	1. 22900AMX00581000 2. 30500AMX00127000 3. 30500AMX00128000
国際誕生日	2017年7月3日		
販売名	1. パルモディア錠 0.1 mg 2. パルモディア XR 錠 0.2 mg 3. パルモディア XR 錠 0.4 mg		
有効成分	ペマフィブラート		
含量及び剤形	1. 1錠中にペマフィブラート 0.10 mg を含有する即放性製剤(即放錠)。 2. 1錠中にペマフィブラート 0.20 mg を含有する徐放性製剤(徐放錠)。 3. 1錠中にペマフィブラート 0.40 mg を含有する徐放性製剤(徐放錠)。		
用法及び用量	1. 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。 2,3. 通常、成人にはペマフィブラートとして1回 0.2 mg を1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド又はLDL-コレステロール高値の程度により、1回 0.4 mg を1日1回まで増量できる。		
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	・ 令和5年6月26日に、パルモディア XR 錠 0.2 mg、同 0.4mg の製造販売承認を取得。 ・ <u>令和8年2月19日に、パルモディア XR 錠 0.2 mg、同 0.4mg の用法及び用量で承認事項一部変更承認を取得。</u>		

変更の履歴

前回提出日:

令和8年1月28日

変更内容の概要:

1. 「品目の概要」、「1.1 安全性検討事項」にパルモディア XR 錠の承認事項一部変更に関する情報を追加。
2. 「1.1 安全性検討事項」より 特定使用成績調査 (長期使用) 【即放錠】及び製造販売後臨床試験 (心血管アウトカム試験) 【即放錠】に関する記載を削除。
3. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を「該当なし」に変更。
4. 「2.医薬品安全性監視計画の概要」より 特定使用成績調査 (長期使用) 【即放錠】及び製造販売後臨床試験 (心血管アウトカム試験) 【即放錠】に関する記載を削除。
5. 「3.有効性に関する調査・試験の計画の概要」より 特定使用成績調査 (長期使用) 【即放錠】、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】、製造販売後臨床試験 (心血管アウトカム試験) 【即放錠】に関する記載を削除。
6. 「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」の情報を更新。

変更理由:

1. パルモディア XR 錠にて承認事項一部変更承認取得のため。
- 2~6. 各調査・試験が終了し、最終報告書を提出したため。

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、<u>HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)</u>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> <ul style="list-style-type: none">・ 即放錠の承認時までに行われた国内臨床試験において、1418 例に即放錠が投与されたが、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。・ <u>TG 高値の脂質異常症患者を対象とした徐放錠の国内第 III 相臨床試験において、358 例に徐放錠が投与されたが、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 1.1% (4 例/358 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 2.3% (2 例/88 例)、腎機能障害患者では筋肉痛 5.4% (3 例/56 例) がそれぞれ報告されている。</u>・ <u>スタチン不耐*の高コレステロール血症患者を対象とした徐放錠の国内第 III 相臨床試験において、47 例に徐放錠が投与されたが、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 2.1% (1 例/47 例) が報告されている。また、注意が必要とされている腎機能障害患者では筋障害に関連した有害事象の報告はなかった。</u> <p><u>*スタチン服用に伴って見られる有害事象により、服用者の日常生活に許容困難な障害が生じ、その結果服薬中断や減量に至るもの</u></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 <p>[選択理由]</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において情報を収集し、発現状況等を確認するため。</p>
	<p>肝機能障害、黄疸</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>即放錠及び徐放錠（以下、本薬）の国内臨床試験において、重篤な肝機能障害、黄疸は認められていないが、製造販売後において、即放錠で因果関係が否定できない肝機能障害関連の副作用が集積した。このことから、本薬の国内電子添文の「重大な副作用」を改訂し、注意喚起することとなった。</p> <p>以上より、肝機能障害、黄疸を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 <p>[選択理由]</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において情報を収集し、発現状況等を確認するため。</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、電子添文の「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>肝機能障害、黄疸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

重要な潜在的リスクとした理由:

即放錠の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、即放錠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。

第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験¹⁾

表 各群の LDL-コレステロール値の推移

	プラセボ群	即放錠群		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)

平均値±標準偏差(mg/dL)(例数)

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。

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(即放錠)

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

[選択理由]

通常の医薬品安全性監視活動において情報を収集し、発現状況等を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「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。

[選択理由]

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。

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、即放錠 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」は本薬の電子添文において「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、本薬の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(即放錠)

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

[選択理由]

通常の医薬品安全性監視活動において肝機能障害を有する患者の情報を収集し、副作用の発現状況等を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

[内容]

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

[選択理由]

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。

腎機能障害患者

重要な不足情報とした理由:

腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、即放錠 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。

腎機能障害者での薬物動態³⁾

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]

	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]

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、本薬の承認時までに行われた国内臨床試験において、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。

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。

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(即放錠)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

[内容]

	<p>・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>[選択理由] <u>通常の医薬品安全性監視活動において腎機能障害を有する患者の情報を収集し、副作用の発現状況等を確認するため。</u></p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由: [内容] ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法・用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用」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> <p>[選択理由] 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: 本薬は 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、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: [内容] ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>[選択理由] <u>通常の医薬品安全性監視活動において 75 歳以上の高齢者の情報を収集し、副作用の発現状況等を確認するため。</u></p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由: [内容] ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>[選択理由] 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: 本薬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 <p>[選択理由]</p> <p><u>通常の医薬品安全性監視活動において長期投与に関する情報を収集し、副作用の発現状況等を確認するため。</u></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	
	有効性に関する検討事項とした理由: 本薬は、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。
	有効性に関する調査・試験の名称: <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由: <u>該当なし</u>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要: 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。
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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: 電子添文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【即放錠】	—	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)【即放錠】	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)	終了	作成済み (2025年9月提出)
製造販売後臨床試験(心血管アウトカム試験)【即放錠】	10,000 例。日本人は約 300 例	・ 安全性定期報告時 ・ 試験開始から 6 年後	終了	作成済み (2025年9月提出)
腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験【即放錠】	20 例	・ 安全性定期報告時 ・ 試験開始から 2 年後	終了	作成済み (2022年5月提出)

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）【即放錠】	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）	終了	作成済み <u>（2025 年 9 月 提出）</u>
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】	27,000 例	最終報告書作成時	終了	作成済み <u>（2025 年 9 月 提出）</u>
製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【即放錠】	10,000 例。日本人は約 300 例	・安全性定期報告時 ・試験開始から 6 年後	終了	作成済み <u>（2025 年 9 月 提出）</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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【即放錠】	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	終了