

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] パルモディア錠0.1mg
[一 般 名] ペマフィブラート
[申 請 者 名] 興和株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 10 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 6 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

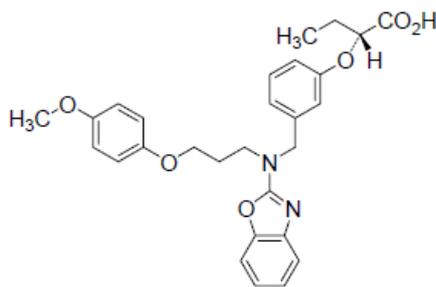
審査報告書

平成 29 年 5 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] パルモディア錠 0.1 mg
[一 般 名] ペマフィブラート
[申 請 者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 19 日
[剤形・含量] 1 錠中にペマフィブラート 0.10 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{28}H_{30}N_2O_6$

分子量： 490.55

化学名：

(日 本 名) (2R)-2-[3-({1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]アミノ}メチル)フェノキシ]ブタン酸

(英 名) (2R)-2-[3-({1,3-Benzoxazol-2-yl}[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino)methyl]phenoxy]butanoic acid

- [特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高脂血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、横紋筋融解症に関連

する有害事象、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）に対する影響、並びに心血管イベントに及ぼす影響等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

高脂血症（家族性を含む）

[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0.1 mg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0.2 mgを1日2回までとする。

[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。

審査報告 (1)

平成 29 年 3 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] パルモディア錠 0.1 mg
 [一般名] ペマフィブラート
 [申請者名] 興和株式会社
 [申請年月日] 平成 27 年 10 月 19 日
 [剤形・含量] 1 錠中にペマフィブラート 0.10 mg を含有するフィルムコーティング錠
 [申請時の効能又は効果] 高脂血症（家族性を含む）
 [申請時の用法及び用量] 通常、成人にはペマフィブラートとして 1 日 0.2 mg を 2 回に分けて朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 日 0.4 mg まで増量することができる。

[目次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	20
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	29
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	42
8. 機構による承認申請書に添付するべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	68
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	69

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Apo	Apolipoprotein	アポリポタンパク
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積

AUC _{0-inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC _{0-τ}	—	投与間隔内の AUC
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID 群	Bis in die group	1 日 2 回群
BMI	Body mass index	—
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCK	Cholecystokinin	コレシストキニン
CCr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cr	Creatinine	クレアチニン
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EAS	European Atherosclerosis Society	欧州動脈硬化学会
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%作用濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FF	Fenofibrate	フェノフィブラート
FGF21	Fibroblast growth factor 21	線維芽細胞成長因子 21
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
k _a	—	吸収速度定数
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス-メンテン定数
LC-MS-MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOCF	Last observation carried forward	—

LPL	Lipoprotein lipase	リポタンパクリパーゼ
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	Mass spectrometry	質量分析法
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
non HDL-C	Non high density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール以外のリポタンパクコレステロール
NTCP	Sodium/taurocholate cotransporting polypeptide	胆汁酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OCTN	Carnitine/organic cation transporter	有機カチオン/カルニチントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間-国際標準化比
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by design	—
QD 群	Quaque die group	1日1回群
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Half-life	半減期
T ₃	Triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T ₄	Thyroxine	サイロキシン
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TGSR	Triglyceride secretion rate	トリグリセリド分泌速度
TIBC	Total iron binding capacity	総鉄結合能
t _{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling	—
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UIBC	Unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
ULN	Upper limits of normal	基準値上限
UVA	Ultraviolet A	—
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
処方変更 BE ガイドライン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スタチン	—	ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A 還元酵素阻害剤
本剤	—	パルモディア錠 0.1 mg
本薬	—	ペマフィブラート

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋にて室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬を0.10 mg 含有するフィルムコーティング錠であり、割線を有する。製剤には、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は■、■、■、■、■、■、フィルムコーティング及び充てん・包装・表示工程により製造される。なお、■工程が重要工程とされ、重要工程並びに■、■及び■工程において工程管理項目及び管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2：製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	PTP ^a +アルミピロー ^b	24カ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH	ボトル ^c	6カ月

a：ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔、b：アルミニウムラミネートフィルム

c：HDPE製ボトル+PP製キャップ

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTPシートをアルミピロー包装して、又はHDPE製ボトルに充填しPP製キャップで施栓して室温保存するとき、36カ月と設定された。長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PPAR α 活性化作用 (CTD 4.2.1.1-1)

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タンパク質を発現させた COS-7 細胞を用いて、トランスアクティベーションアッセイを行った。その結果、本薬及びフェノフィブリン酸のヒト PPAR α 活性化に対する EC₅₀ はそれぞれ 0.00080 及び 2.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬のヒト 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 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.2 代謝物及び対掌体の PPAR α 活性化作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

本薬の代謝物のヒト PPAR α に対する活性化作用を、K-15823 (本薬の 4-メトキシフェニル基 (3 位) 水酸化体)、K-15825 (本薬の 4-メトキシフェニル基 (2 位) 水酸化体)、K-15834 (本薬のベンゾオキサゾール基 (6 位) 水酸化体)、K-15824 (K-15823 の脱メチル及びメチル化体)、K-15828 (本薬の 4-メトキシフェニル基脱メチル体)、K-15830 (K-15834 の 4-メトキシフェニル基脱メチル体)、K-15827 (本薬の脱メトキシフェニル体)、K-23467 (本薬の N-脱アルキル体)、K-23469 (本薬のジカルボン酸体) 及び K-23605 (本薬のベンジル位の酸化体) を用いてトランスアクティベーションアッセイにより評価した。その結果、ヒト PPAR α 活性化に対する K-15825 の EC₅₀ は 0.027 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の代謝物の EC₅₀ は更に高かった。

本薬の対掌体である S 体のヒト PPAR α に対する活性化作用を同様に評価した結果、本薬の S 体の EC₅₀ は 0.64 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.3 本薬の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 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト初代培養肝細胞における本薬の PPAR α 活性化作用を、PPAR α 標的遺伝子 *CPT1A* の遺伝子発現を指標として評価した。本薬 (0.0001、0.001、0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$)、フェノフィブリン酸 (1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) 又は媒体 (ジメチルスルホキシド) を培地に添加して 12 時間後に RNA を回収し、*CPT1A* 遺伝子発現量を測定した。その結果、本薬は 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、フェノフィブリン酸は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で媒体に比べ有意な *CPT1A* 遺伝子発現亢進作用を示した。

3.1.4 正常ラットの血漿中 TG 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

雄 SD ラット (6 週齢) に本薬 (0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg)、FF (1、3、10、30 及び 100 mg/kg) 又は媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液、以下同様) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した (各群 12 例)。投与開始 7 日後において、本薬及び FF はいずれも用量依存的に血漿中 TG 濃度を低下させ、それぞれ 0.1 及び 30 mg/kg 以上の用量群で媒体群との間に有意差が認められた。血漿中 TG 濃度を媒体群に比べ 20%低下させる用量 (ED₂₀) は、本薬及び FF でそれぞれ 0.052 及び 6.5 mg/kg であった。

3.1.5 フルクトース負荷高 TG 血症ラットにおける血漿 TG 低下作用 (CTD 4.2.1.1-5)

雄 SD ラット (6 週齢) にフルクトース水溶液 (250 mg/mL) を自由摂取させることにより、高 TG 血症を誘発し、フルクトース負荷開始の 14 日後から、本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg)、FF (10、30 及び 100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した (各群 8 例)。投与開始 14 日後において、本薬及び FF はいずれも用量依存的に血漿中 TG 濃度を低下させ、すべての用量群において媒体群との間に有意差が認め

られた。血漿中 TG 濃度を媒体群に比べ 50%低下させる用量 (ED₅₀) は、本薬及び FF でそれぞれ 0.14 及び 21 mg/kg であった。

3.1.6 Zucker fatty ラットにおける血漿中 TG 低下作用 (CTD 4.2.1.1-6)

雄 Zucker fatty ラット (10 週齢) に本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg)、FF (100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した (各群 8 例)。投与開始 14 日後に、本薬は用量依存的に血漿中 TG 濃度を低下させ、0.3 mg/kg 以上の群で媒体群との間に有意差が認められた。FF 群の血漿中 TG 濃度も媒体群と比べ有意に低下し、その血漿中 TG 濃度は本薬 0.3 mg/kg 投与群と同程度であった。

3.1.7 正常イヌにおける血漿中 TG 低下作用 (CTD 4.2.1.1-7)

雄ビーグルイヌ (36 カ月齢) に本薬 (0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg)、FF (10 及び 30 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した (各群 6 例)。投与前値と比較した血漿中 TG 濃度について、本薬及び FF は、それぞれ 0.03 及び 10 mg/kg 以上の群で媒体群に比べ有意な低下作用を示した。本薬 0.1 mg/kg 及び FF 30 mg/kg 群において、血漿中 TG 濃度は投与開始 7 日後に最も低下し、両群ともに投与前値と比較して 66%低下した。

3.1.8 ヒト ApoA I トランスジェニックマウスにおける作用 (CTD 4.2.1.1-8)

ヒト ApoA I トランスジェニックマウス (雄、7~8 週齢) に本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg)、FF (10、30 及び 100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した (各群 6 例)。投与開始 14 日後において、血漿中の HDL-C 濃度及びヒト ApoA I 濃度は、本薬では 0.3 mg/kg 以上、FF では 30 mg/kg 以上の群で媒体群に比べ有意に高かった。

3.1.9 ラットの肝臓における TG の合成に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-9)

雄 Zucker fatty ラット (10 週齢) に本薬 (1 mg/kg)、FF (100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後、肝臓を摘出した (各群 6 例)。作製した肝スライスに酢酸の ¹⁴C-標識体を添加し、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 合成に対する作用を検討した結果、本薬群及び FF 群ではいずれも媒体群に比べ有意な TG 合成抑制作用を示した。

3.1.10 ラットの血中への TG 分泌に対する作用 (CTD 4.2.1.1-10)

雄 SD ラット (6 週齢) に本薬 (0.3 mg/kg)、FF (30 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した (各群 10 例)。投与開始 7 日後、LPL の活性を阻害するチロキサポール (600 mg/kg) を静脈内投与する直前及び投与 2 時間後に採血し、血漿中 TG 濃度の増加量から TGSR を算出した結果、本薬群では媒体群に比べ TGSR が有意に低かった。FF 群では、TGSR が低下する傾向は認められたが、媒体群との間に有意差は認められなかった。

3.1.11 ラットにおける LPL 活性亢進作用 (CTD 4.2.1.1-11)

雄 SD ラット (7 週齢) に本薬 (1 mg/kg)、FF (30 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき (各群 8 例)、本薬群及び FF 群における LPL 活性は、いずれも媒体群に比べ約 2 倍に増加した。

3.1.12 ラットにおける血漿中 TG クリアランス亢進作用 (CTD 4.2.1.1-12)

雄 SD ラット (6 週齢) に本薬 (1 mg/kg)、FF (30 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した (各群 6~8 例)。投与開始 7 日後に脂肪乳剤を静脈内投与し、血漿中 TG 濃度を経時的に測定した結果、本薬群及び FF 群における血漿中 TG 濃度の $t_{1/2}$ はそれぞれ 10.7 及び 12.0 分であり、媒体群の 18.6 分に比べ有意に短かった。

3.1.13 ラット血漿タンパク (ApoCIII、Angiopoietin-Like Protein 3) 及び肝臓における遺伝子 (*Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a*) 発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1-13)

ApoCIII 及び Angiopoietin-Like Protein 3 は LPL の活性を抑制する (J Clin Invest 1986; 78: 1287-95、J Biol Chem 2010; 285: 27561-70) ことから、これらの血漿タンパク濃度と遺伝子 (*Apoc3* 及び *Angptl3*) の発現に対する本薬の作用を検討した。また、LPL による TG の分解産物である遊離脂肪酸は LPL の活性を阻害する (Eur Heart J 2005; 26: 1579-81) ことから、この遊離脂肪酸の β 酸化に関わる Acyl-coenzyme A oxidase 1 及び Carnitine palmitoyltransferase type-1a をコードする遺伝子 (*Aco* 及び *Cpt1a*) の発現に対する本薬の作用を検討した。

雄 SD ラット (6 週齢) に本薬 (1 mg/kg)、FF (30 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した (各群 8 例)。本薬群及び FF 群では、いずれも血漿中 ApoCIII 濃度並びに Angiopoietin-Like Protein 3 濃度が媒体群に比べ有意に低下し、肝臓においては、媒体群に比べ *Apoc3* 及び *Angptl3* の遺伝子発現が有意に抑制され、*Aco* 及び *Cpt1a* の遺伝子発現が有意に促進された。

3.1.14 Zucker fatty ラットにおける血漿 FGF21 濃度に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1-6)

雄 Zucker fatty ラット (10 週齢) に本薬 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg)、FF (100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した (各群 8 例)。本薬は 1 mg/kg 以上の群で媒体群に比べ有意に血漿中 FGF21 濃度を増加させた。FF 群でも血漿中 FGF21 濃度が増加する傾向はあったが、媒体群との間に有意差は認められなかった。

3.1.15 LDL 受容体欠損マウスにおける抗動脈硬化作用 (CTD 4.2.1.1-14)

雄 LDL 受容体欠損マウス (6 週齢) に、Western diet (脂肪 21%、コレステロール 0.2% 含有食) を 1 週間給餌後、本薬 (0.01 及び 0.03 mg/kg)、FF (100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した (各群 15 例)。投与終了後、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 染色して評価した結果、本薬群では 0.03 mg/kg 群で大動脈洞の脂質沈着面積が媒体群に比べ有意に減少したが、FF 群では明らかな作用は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 正常ラットにおける TG 濃度低下作用の持続時間 (CTD 4.2.1.2-1)

雄 SD ラット (6 週齢) に本薬 (1 mg/kg)、FF (30 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した (各群 8 例)。本薬群及び FF 群における血漿中 TG 濃度の低下作用は、いずれも投与終了後 2 日間持続し、その後媒体群と同程度まで回復した。

3.2.2 ラットにおける胆汁分泌に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-2)

雄 SD ラット (6 週齢) に本薬 (1 及び 3 mg/kg)、FF (100 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した (各群 10 例)。胆汁中の脂質と総胆汁酸濃度から胆汁中のコレステロール飽和度の指標として胆石形成指数 (Gastroenterology 1973; 65: 698-700) を算出し、胆汁分泌量とともに評価した。その結果、本薬群及び FF 群ではいずれも胆汁分泌量に影響は認められず、胆石形成指数は媒体群と比べて有意に低かった。

3.2.3 *In vitro* における各種酵素、受容体及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-3 (参考資料))

72 種類の酵素、受容体及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用又は親和性について検討したところ、本薬は CYP3A4 及び UGT1A1 に対する阻害作用を示したが (IC₅₀ はそれぞれ 4.04 及び 2.21 µmol/L)、その他の酵素、受容体及びトランスポーターに対して 10 µmol/L までの濃度で明らかな阻害作用又は親和性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
一般症状・中枢神経系	SD ラット (雄 6 例)	一般症状観察 Irwin 法	0, 1, 10, 100 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系	ビーグルイヌ (雄 4 例)	血圧、心拍数、 心電図	0, 1, 10, 100 mg/kg 単回投与	経口	10 mg/kg 群で 収縮期血圧が低下	4.2.1.3-3
	モルモット 摘出乳頭筋	活動電位	0, 0.1, 1, 10 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-4
	hERG チャネル 発現 HEK293 細胞	hERG 電流	0, 0.1, 1, 10 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-5
呼吸系	SD ラット (雄 8 例)	呼吸数、1 回換気 量、分時換気量	0, 1, 10, 100 mg/kg 単回投与	経口	10 mg/kg 群で 分時換気量が増加	4.2.1.3-2

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 TG 低下作用について

機構は、効力を裏付ける試験に関して以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験で、本薬が PPAR α に結合して活性化作用を示し、複数の動物種において本薬が用量依存的に TG 低下作用を示すことが確認されたことから、既存の PPAR α アゴニストであるフィブラート系薬剤と同様、ヒトにおいても本薬が TG 低下作用を示すことが期待される。ただし、ヒトにおいて、既存のフィブラート系薬剤と比較した本薬の有効性及び安全性については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要がある (「7.R.2 本剤の有効性について」、「7.R.3 TG 以外の脂質パラメータへの影響について」及び「7.R.6 安全性について」の項参照)。

3.R.2 PPAR α 選択性について

申請者は、本薬の PPAR α 選択性について以下のように説明した。本薬以外の既存のフィブラート系薬剤 (特にベザフィブラート) はいずれも PPAR α に対する選択性が低く、臨床用量において PPAR α だけで

なく PPAR γ 及び PPAR δ も活性化する可能性が考えられる (J Med Chem 2000; 43: 527-50)。PPAR γ 活性化を介した作用として、インスリン感受性の増大及び肝糖新生の低下による低血糖の惹起が懸念される。さらに、フィブレート系薬剤に共通する副作用である CK の上昇の機序の一つとして、PPAR α と PPAR δ を介したペルオキシソーム及びミトコンドリアの β 酸化の活性化による酸化ストレスに起因した組織への影響が示唆されている (Toxicol Sci 2008; 105: 384-94)。

本薬は選択的かつ強力な PPAR α 活性化作用を有しており、現時点で想定される臨床用量における血中濃度も考慮すると、臨床用量において上述したような PPAR γ 及び PPAR δ の活性化作用を介した作用が発現する可能性は低いものと考えられる。また、本薬は PPAR α に対する選択性が高いが、本薬の臨床用量における PPAR α 活性化の強度 (血漿中濃度と PPAR α 活性化に対する EC₅₀ の比) は FF を超えるものではなく、臨床試験において本薬と FF とのいずれについても CK 上昇のリスク増加を示す傾向は得られていないことも考慮すると、本薬の PPAR α 活性化作用を介した CK 上昇リスクは FF を超えるものではないと考える。

機構は、*in vitro* 試験において本薬は PPAR α に選択的に結合し、活性化作用を示すことが確認されているが、その選択性が臨床において本薬の有効性及び安全性にどのような影響を及ぼすかについては、臨床試験における既存のフィブレート系薬剤との比較も踏まえて検討する必要があると考える (「7.R.2 本剤の有効性について」、「7.R.3 TG 以外の脂質パラメータへの影響について」及び「7.R.6 安全性について」の項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は LC-MS-MS により測定された。定量下限はマウス、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ 0.3、0.05~1、0.2~0.3 及び 0.3 ng/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は LSC を用いて測定された。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1~4)

ラット、イヌ及びサルに、本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を絶食又は非絶食下で単回経口投与又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4：本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	投与時期	C _{max} (ng/mL 又は ng eq/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ^b (ng·h/mL 又は ng eq·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA 又は 吸収率 (%)
ラット										
i.v.	0.3 ^c	雄	絶食	—	—	348±26	— ^e	— ^e	— ^e	—
		雌	絶食	—	—	417±50	4.46, 6.04 ^f	10.5, 10.4 ^f	0.887, 1.80 ^f	—
p.o.	0.1 ^c	雄	絶食	4.53±2.26	0.25	17.1±3.9	— ^e	—	—	14.7±3.4
		雌	絶食	3.27±0.94	0.25	17.0±4.9	— ^e	—	—	12.3±3.5
	0.3 ^c	雄	絶食	8.81±3.45	4	53.2±21.1	— ^e	—	—	15.3±6.1
		雌	絶食	9.87±3.08	0.5	39.4±16.5	— ^e	—	—	9.45±3.96
	1 ^c	雄	絶食	33.8±16.6	1	168±33	— ^e	—	—	14.5±2.9
		雌	絶食	34.0±15.1	0.5	273±98	— ^e	—	—	19.6±7.0
		雄	非絶食	9.45±0.20	2	97.2±31.8	—	—	—	—
		雌	非絶食	18.9±0.4	0.5	148±42	—	—	—	—
i.v.	0.3 ^d	雄	絶食	—	—	419±51	— ^e	—	—	—
		雌	絶食	—	—	368±28	— ^e	—	—	—
p.o.	1 ^d	雄	絶食	48.4±25.0	2	365±237	— ^e	—	—	27.3±19.7
		雌	絶食	76.8±31.8	0.5	499±219	— ^e	—	—	40.1±14.7
イヌ										
i.v.	0.3 ^c	雄	絶食	—	—	457±117	— ^e	—	—	—
p.o.	0.1 ^c	雄	絶食	7.35±2.37	0.5	22.2±6.0	— ^e	—	—	14.5±4.0
		雄	絶食	29.2±5.6	0.5	85.8±23.9	— ^e	—	—	18.7±5.2
	1 ^c	雄	絶食	99.7±73.1	0.25	237±22	— ^e	—	—	15.6±1.5
		雌	絶食	100±67	0.25	277±55	— ^e	—	—	18.2±3.6
		雄	非絶食	35.9±16.9	1.5	219±49	—	—	—	—
サル										
i.v.	1 ^c	雄	絶食	—	—	1510±300	2.45±1.02	8.89±1.60	0.268±0.165	—
p.o.	1 ^c	雄	絶食	694±500	2	1560±860	2.45±1.48	—	—	87.4±47.9

—：算出せず、各群 3 例

a：中央値

b：ラット及びイヌは AUC_{0-t}、サルは AUC_{0-inf}

c：本薬（非標識体）

d：本薬（¹⁴C-標識体）

e：消失相に血漿中濃度の再上昇が認められたため算出せず

f：2 例

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.4.1-1~2、4.2.3.2-3~4、4.2.3.2-6、4.2.3.2-11）

本薬を反復経口投与したときの薬物動態のデータとして、反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。

雌雄マウスに本薬を 13 週間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表5：本薬をマウスに13週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
0.1	1日目	5.7	1	16.6	8.9	0.5	27.9
	4週目	3.0	0.5	14.5	10.1	0.5	37.3
	13週目	2.6	1	17.1	14.3	1	74.0
0.2	1日目	9.0	0.5	26.4	11.5	1	61.2
	4週目	6.3	0.5	39.5	16.5	1	106.1
	13週目	11.4	2	51.1	18.2	1	127.9
0.4	1日目	12.1	0.5	35.1	30.7	0.5	87.2
	4週目	15.1	0.5	94.4	104.2	0.5	247.2
	13週目	19.5	1	115.7	49.3	0.5	333.6
0.5	1日目	23.4	0.5	67.5	56.0	0.5	156.1
	13週目	115.1	1	540.9	75.2	1	714.3
0.75	1日目	31.8	0.5	98.2	95.2	0.5	233.4
	13週目	220.9	4	1967.9			
1	1日目	38.3	0.5	127.9	89.8	0.5	324.7
	13週目	245.6	2	2567.7			

2~3例/時点
a：中央値

雌雄ラットに本薬を26週間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表6のとおりであった。

表6：本薬をラットに26週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	雄 ^a			雌 ^b		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^c (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^c (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
0.03	1日目	0.85	1	5.56	0.67	0.75	6.27
	13週目	0.88	0.75	5.12	1.23	0.5	5.51
	26週目	1.15	0.25	5.92	1.21	0.75	7.52
0.1	1日目	2.97	4	20.68	2.30	0.75	20.27
	13週目	2.19	0.25	13.29	2.66	1	18.16
	26週目	3.91	0.25	13.31	2.99	0.75	18.67
0.3	1日目	9.0±2.4	0.5	—			
	13週目	4.3±1.4	2	—			
	26週目	6.1±4.1	0.5	—			
1	1日目	39.3±7.7	1.25	—	33.2	2	256.5
	13週目	14.4±2.8	0.5	—	23.2	0.5	158.3
	26週目	25.2±13.5	0.5	—	31.2	0.5	174.2
3	1日目	169.1±43.8	0.5	—			
	13週目	98.2±24.1	0.5	—			
	26週目	110.3±26.1	0.5	—			
5	1日目				225.4	0.5	1568.1
	13週目				130.2	0.5	523.9
	26週目				147.8	0.5	706.3
25	1日目				6142.7	0.5	16340.9
	13週目				1387.8	0.5	3367.0
	26週目				129.7	0.5	594.1

—：算出せず

a：4例（0.3、1及び3 mg/kg/日）、3~4例/時点（0.03及び0.1 mg/kg/日）

b：4例/時点

c：中央値

雌雄イヌに本薬を 13 週間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：本薬をイヌに 13 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
0.1	1 日目	9.5±5.0	0.5	29.6±14.2	5.3±2.1	1.0	21.0±3.0
	13 週目	6.3±2.3	0.5	30.0±6.5	10.8±4.6	0.5	43.1±7.7
0.3	1 日目	19.4±3.5	0.5	57.5±4.4	17.3±11.5	0.5	49.1±28.2
	13 週目	40.0±16.0	0.5	103.6±26.0	30.4±4.5	1.0	173.6±18.9
1	1 日目	279.8±109.5	0.5	429.5±149.3	168.3±33.5	0.5	317.2±120.2
	13 週目	194.0±75.3	0.5	1201.9±577.4	212.9±143.3	0.5	1144.8±560.8
3	1 日目	748.1±73.7	0.5	1193.1±193.0	241.6±25.1	0.5	631.6±219.6
	13 週目	625.3、570.1 ^b	0.5、0.5 ^b	2334.7、3718.8 ^b	791.7±309.0	0.5	4505.7±2766.4

各群 2~3 例

a：中央値

b：2 例

雌雄サルに本薬を 52 週間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：本薬をサルに 52 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	雄			雌		
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
0.1 ^b	1 日目	/			17.6±10.6	0.5	29.9±10.5
	182 日目				9.3±4.2	0.5	—
	364 日目				9.1±1.1	0.5	25.0±8.8
0.3 ^b	1 日目	32.7±10.3	1.25	89.9±20.0	41.7±17.6	0.5	99.9±57.2
	182 日目	32.0±9.3	0.5	—	29.1±16.3	0.5	—
	364 日目	37.8±13.9	0.5	72.4±11.8	46.4±7.8	0.5	89.4±16.8
1 ^b	1 日目	145.2±64.0	0.5	343.0±121.5	103.8±66.2	0.5	245.3±17.9
	182 日目	193.2±45.0	1.25	—	113.0±30.5	0.5	—
	364 日目	160.6±81.1	1.25	334.7±119.7	141.0±80.6	0.5	356.7±154.0
3 ^b	1 日目	621.8±475.7	0.75	860.3±295.3	561.1±192.8	0.5	718.3±249.6
	182 日目	561.3±183.9	0.5	—	661.1±299.6	0.5	—
	364 日目	527.6±105.8	1	1098.9±120.2	558.9±129.5	0.5	991.3±335.3
10 ^c	1 日目	8448.6 ±4566.6	1	9528.9 ±2983.8	/		
	182 日目	3621.7 ±2068.5	0.5	—			
	364 日目	3882.2 ±1328.2	1	8368.7 ±3832.6			

—：算出せず

a：中央値

b：4 例（雌 3 mg/kg/日の 1 及び 182 日目は 6 例、364 日目は 5 例）

c：6 例

4.1.3 吸収部位 (CTD 4.2.2.2-5)

雄性ラットに絶食下で本薬 1 mg/kg を胃、十二指腸、空腸、回腸又は結腸ループ内に単回投与したとき、AUC_{0-t}はそれぞれ 57.9±23.5、1040±840、165±19、138±38 又は 152±23 ng·h/mL であり、本薬の吸収は十二指腸で最も多く、次いで空腸、結腸、回腸、胃の順に多かった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1~3、4.2.2.2-6)

雌雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の分布を評価した (雌雄各 1 例/時点)。投与 0.5~6 時間後にかけて、胃、腸、肝臓及び門脈等の組織において血液よりも高い放射能が認められ、投与 168 時間後までにすべての組織において放射能は消失した。

雌雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の分布を評価した (雌雄各 1 例/時点)。投与 0.5~6 時間後にかけて、肝臓、門脈及び腸等の組織において血液よりも高い放射能が認められ、投与 168 時間後までにすべての組織において放射能は消失した。

雄性白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより放射能の分布を評価した (3 例/時点)。放射能濃度はほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高濃度に達し、0.5~6 時間後にかけて、肝臓、腎皮質、膀胱壁、膀胱内尿及び消化管組織において血漿よりも高かった。投与 72 時間後に肝臓及び大腸壁に放射能が認められたが、投与 168 時間後にはすべての組織で放射能濃度は定量下限 (0.003 $\mu\text{g eq/g}$) 未満であった。

雄性有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより放射能の分布を評価した (1 例/時点)。全血、腎臓、非色素性皮膚及び肝臓における放射能濃度は白色ラットと同程度であった。投与 6 時間後に眼球、ぶどう膜・網膜及び色素性皮膚に放射能が認められたが、投与 24 時間後にはいずれも放射能濃度は定量下限 (0.003 $\mu\text{g eq/g}$) 未満となった。

妊娠 12 日及び 18 日目のラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより放射能の分布を評価した (1 例/時点)。妊娠 12 日目の胎盤における放射能濃度は、血漿中よりも低く、投与 24 時間後には定量下限 (3.20 ng eq/g、以下同様) 未満となった。胎児中の放射能濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であった。妊娠 18 日目の胎盤及び胎児における放射能濃度は、血漿中よりも低く、投与 24 時間後には定量下限未満となった。

雄性サルに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより放射能の分布を評価した (1 例/時点)。放射能濃度はほとんどの組織で投与 1 時間後に最高濃度に達し、投与 1 時間後では腎臓、肝臓及び胆嚢 (胆汁)、投与 6 時間後では肝臓及び胆嚢 (胆汁)、投与 24 時間後では胆嚢 (胆汁) で血漿よりも高かった。放射能濃度はほとんどの組織で投与 504 時間後までに定量下限 (0.003 $\mu\text{g eq/g}$) 未満となり、定量可能であったいずれの組織でも血漿中 (0.015 $\mu\text{g eq/g}$) より低かった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-4)

マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルの血漿に本薬の ^{14}C -標識体 0.5~10 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度、以下同様) を添加したとき、本薬のタンパク非結合形分率はそれぞれ 0.46~0.48、0.25~0.29、0.27~0.29、0.17~0.18 及び 0.17~0.22% であり、濃度依存性は認められなかった。

マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルの血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.5~10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、本薬の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 及び 17.2~27.2% であり、本薬の濃度の増加とともに血球移行率が低下する傾向が認められた。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

4.3.1.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-7~10)

マウス、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームに本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cでインキュベートしたとき、すべての動物種において K-15823 (本薬の 4-メトキシフェニル基 (3 位) 水酸化体)、K-15824 (K-15823 の脱メチル及びメチル化体)、K-15825 (本薬の 4-メトキシフェニル基 (2 位) 水酸化体)、K-15827 (本薬の脱 4-メトキシフェニル基体)、K-15828 (本薬の 4-メトキシフェニル基脱メチル体)、K-15830 (K-15834 の 4-メトキシフェニル基脱メチル体) 及び K-15834 (本薬のベンゾオキサゾール基 (6 位) 水酸化体) が検出された。

マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cでインキュベートしたとき、第 I 相反応の代謝クリアランスはハムスターで高く、マウス及びラットで低かった。また、第 II 相反応の代謝クリアランスはイヌで高かった。

マウス、ラット、イヌ及びサル肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°Cでインキュベートしたとき、肝サイトゾルではほとんど反応は進まなかった。肝 S9 では肝ミクロソームと類似した反応パターンを示し、K-15827、K-15828 及び K-15834 が主に検出された。肝細胞では、本薬のグルクロン酸抱合体がすべての動物種で検出され、イヌ及びラットで多く認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-1~3、4.2.2.2-6、4.2.2.4-1、4.2.2.4-12~13)

雌雄ラットに本薬 1 mg/kg を単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-t} について、未変化体が最も多く認められた。代謝物として K-15828、K-15834 及び K-15827 (雄のみ) の順に多く検出され、その割合はいずれも未変化体の 10%未満であった。

ヒト血漿中に認められた本薬の主な代謝物である K-23605 (本薬のベンジル位の酸化体) への代謝経路を推定することを目的として、雄性ラットに本薬、K-23467 (本薬の *N*-脱アルキル体) 及び K-23469 (本薬のジカルボン酸体) を 3 mg/kg を単回経口投与した。その結果、本薬及び K-23467 投与時には K-23605 が検出された (AUC_{0-t} がそれぞれ 35.8 及び 8.74 ng·h/mL) が、K-23469 投与時には検出されなかったことから、K-23605 は K-23467 を介して生成することが示唆された。

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められた。代謝物として K-23467、K-23605 及び K-15827/K-23469 (K-15827 と K-23469 は分離定量できていないため、まとめて算出、以下同様) が検出され、その割合は未変化体の 15.5、9.7 及び 1.8%であった。

雌雄イヌに本薬 0.1~1 mg/kg を単回経口投与又は本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められた。代謝物として K-15827、K-15828 及び K-15834 の順に多く検出され、その割合はいずれも未変化体の 10%未満であった。

雄性サルに本薬 1 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血漿中には未変化体の他に K-23467 及び K-23469 が検出され、その割合はいずれも未変化体の 10%以上であった。

雄性サルに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体の他に、主に K-23467、K-15827/K-23469 及び K-23605 が検出され、その割合は未変化体の 1050、977 及び 560%であった。

4.3.2.2 尿及び糞中代謝物 (CTD 4.2.2.2-6、4.2.2.4-3～5)

雌雄ラットに本薬 0.1～1 mg/kg を単回経口投与又は本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、糞中には未変化体 (24.3～54.4% (投与量に対する割合、以下同様))、K-15828 (9.0～24.9%) 及び K-15834 (1.2～6.3%) が主に認められた。尿中に未変化体又は代謝物はほとんど排泄されなかった。

雌雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、糞中には未変化体 (40%)、K-15828 (29%)、K-15834 (7%) 及び K-15827 (5%) が主に認められた。尿中に未変化体又は代謝物はほとんど排泄されなかった。

雌雄イヌに本薬 0.1～1 mg/kg を単回経口投与又は本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、糞中には未変化体 (31.3～41.1%)、K-15828 (3.4～6.5%)、K-15834 (2.0～3.6%) 及び K-15827 (1.5～2.6%) が主に認められた。尿中に未変化体又は代謝物はほとんど排泄されなかった。

雄性サルに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中には K-23467 (2%)、K-23605 (4%) が主に認められた。糞中には K-15827/K-23469 (14%) 及び K-15828 (10%)、K-15834 (4%)、K-23605 (3%)、K-23467 (2%) 及び K-23599 (2%) が認められた。

4.3.2.3 胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-6)

雄性ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中には本薬の抱合体と推定される代謝物 (50%)、未変化体 (10%) 及び K-15828 の抱合体と推定される代謝物 (5%) が主に認められた。

4.3.2.4 生体内光学異性化 (CTD 4.2.2.4-2)

雌雄ラットに本薬及び本薬の S 体 3 mg/kg を単回経口投与又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、光学異性化率は 1% 以下であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び呼気中排泄 (CTD 4.2.2.2-6、4.2.2.3-1)

雌雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌で投与 168 時間後までの尿中に 1.1 及び 0.6% (投与放射能に対する割合、以下同様) が排泄され、糞中に 98.7 及び 97.3% が排泄された。

雌雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雄及び雌で投与 168 時間後までの尿中に 2.0 及び 0.5% が排泄され、糞中に 98.1 及び 98.4% が排泄された。呼気中に放射能は検出されなかった。

雄性サルに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口及び静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に 11.0 及び 12.2% が排泄され、糞中に 50.8 及び 42.0% が排泄された。

4.4.2 胆汁中排泄及び腸肝循環 (CTD 4.2.2.4-6)

雄性ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中に 69.5% が排泄された。また、投与 8 時間後までの胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に投与したとき、投与放射能の 60.0% が投与 48 時間後までの胆汁中に排泄された。

4.4.3 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

出産後約 12 日目の授乳期ラットに本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 6 時間後に最高値 (29.4 ng eq/mL) に達し、その後血漿中濃度の低下に伴って減少した。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 代謝酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1)

雄性ラットに本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、0.3 mg/kg 以上の群でテストステロン 16 β -水酸化活性 (CYP2B 活性) の増加が認められた。

4.5.2 陰イオン交換樹脂の影響 (CTD 4.2.2.6-10)

絶食時又は非絶食時の人工腸液に各種陰イオン交換樹脂を添加し、本薬 (0.8 $\mu\text{mol/L}$) の吸着を検討した結果、120 分間のインキュベート後のコレステラミン及びコレステミドへの本薬の吸着率は 97.0~100 及び 90.7~98.3%であった。

4.5.3 透析性の検討 (CTD 4.2.2.7-1)

ポリスルホン系血液透析膜による本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 (5 又は 50 ng/mL) の透析性を検討した結果、透析 120 分後の本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 の残存率は 80.9~83.4、86.8~90.4、89.6~98.1 及び 81.0~92.1%であり、いずれもアルブミンの残存率と同程度であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 酵素誘導について

ラットに本薬を反復投与したとき、初回投与時と比較して反復投与後における本薬の曝露量の低下が認められており、代謝酵素誘導作用の検討においてもテストステロン 16 β -水酸化活性 (CYP2B 活性の指標) の有意な増加が認められていることから、機構は、ヒトに本薬を反復投与した際に、本薬による酵素誘導が生じる可能性及びそれにより臨床上問題となる可能性はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットに本薬 0.3 及び 1 mg/kg/日を反復投与したとき、テストステロン 16 β -水酸化活性が対照群と比較して約 1.5 倍となったが、ラットに本薬 0.3 及び 1 mg/kg/日を 4 週間反復投与したとき (CTD 4.2.3.7.5-6) の本薬の C_{max} は 3.82~4.91 及び 27.5 ng/mL であり、ヒトでの臨床最大用量 (0.2 mg 1 日 2 回、以下同様) 投与時の本薬の C_{max} の約 1.0~1.3 倍及び 7.3 倍であった。また、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬及び代謝物 (K-23467、K-23469 及び K-23605) はいずれも CYP2B6 に対して誘導作用を示さず (「6.2.1.2.4 CYP に対する誘導作用」の項参照)、当該試験で検討した最高濃度である 20 $\mu\text{mol/L}$ は、ヒトでの臨床最大用量投与時の本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 の C_{max} (3.787、0.655、0.369 及び 0.517 ng/mL)¹⁾ の 2591 倍以上であった。以上より、ラットで代謝酵素誘導作用が認められた際の本薬の血漿中濃度は、ヒトでの臨床用量投与時の血漿中濃度より高いこと、またヒト肝細胞を用いた検討では、本薬及び代謝物ともに誘導作用を示さなかったことから、本薬が臨床上問題となる誘導作用を示す可能性は低いものとする。

¹⁾ 本薬とプラバスタチン、シンバスタチン及びフルバスタチンとの薬物動態学的相互作用試験 (K-877-18 試験) における、本薬単独投与時のデータ

機構は、以下のように考える。ラットで認められた代謝酵素誘導について、酵素誘導が認められた投与量におけるラットの曝露量は、ヒトに本薬の臨床最大用量を投与した際の曝露量と比較して十分に高いとまでは言えない。しかしながら、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験 (mRNA を指標とした検討) の結果から本薬及び代謝物は代謝酵素誘導作用を示さないものと判断できること、臨床薬理試験の結果からヒトでは臨床用量の本薬を反復投与した際に血中本薬濃度の低下が認められていないこと (「6.2.3.1 反復投与試験」の項参照) 等から、ヒトにおいて本薬を反復投与した際に代謝酵素誘導が生じる可能性、及び本薬の血中濃度が低下して臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

4.R.2 本薬が高濃度で分布する組織での安全性について

機構は、組織分布試験において、本薬の ¹⁴C-標識体投与時に高濃度で放射能の分布が認められた組織及び放射能の消失が遅かった組織を説明した上で、当該組織における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットに本薬を投与した際の全身オートラジオグラフィーの結果、血漿 (有色ラットの場合は全血) の2倍以上の放射能が認められた組織は、肝臓、腎皮質、腸管膜リンパ節、乳糜槽、羊膜、膀胱壁及び消化管であり、血漿と比較して放射能の消失が遅かった組織は、肝臓、羊膜及び大腸壁であった。これらの組織のうち、ラットを用いた反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照) では、肝臓には肝細胞の壊死、門脈周辺肥大、好酸性化、線維化/再生性過形成等が、腎臓には慢性腎症の毒性学的所見が認められた。サルを用いた反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照) では、肝臓の重量増加、肝細胞の好酸性化、空胞化、肝細胞/クッパー細胞の色素沈着が認められたが、器質的な障害性変化は認められなかった。なお、その他の組織においては特記すべき所見は認められなかった。

臨床試験において、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)」、「急性腎不全 (SMQ)」、「SOC「胃腸障害」及び膀胱に関連する (MedDRA 基本語に「膀胱」を含む) 有害事象の発現割合は、投与期間12週の併合解析²⁾において本薬群とプラセボ群で同程度であり、本薬の用量の増加によって発現割合が上昇する傾向は認められなかった。また、本薬 0.2 又は 0.4 mg を52週投与した症例の併合解析³⁾において、投与期間が長くなるにつれて上記に該当する有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。なお、腸管膜リンパ節、乳糜槽又は羊膜に関連すると考えられる事象は認められなかった。

以上より、本薬投与時に高濃度での分布が認められた組織及び消失が遅い組織において臨床上大きな問題は認められていないことから、安全性に影響を及ぼす可能性は低いものとする。

機構は、組織分布試験において、肝臓、腎臓、腸管膜リンパ節、乳糜槽、羊膜、膀胱及び消化管に対して高濃度で本薬の分布が認められ、かつ肝臓、羊膜及び大腸壁における放射能の消失は血漿よりも遅いことが示されているが、申請者の説明を考慮すると、ヒトにおいては、これら組織への本薬の分布及び消失が遅延することによる本薬の蓄積が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

4.R.3 陰イオン交換樹脂への吸着について

申請者は、陰イオン交換樹脂への本薬の吸着について以下のように説明した。陰イオン交換樹脂による本薬の吸着作用を検討した *in vitro* 試験の結果から、本薬は陰イオン交換樹脂に吸着されやすいと考えられる。一方、臨床試験において、本薬を経口投与した際の血漿中本薬濃度は、 t_{max} (投与1~2時間後) 以

²⁾ K-877-04、K-877-09、K-877-13、K-877-15、K-877-16 (第1期のみ)、K-877-17 及び K-877-19 試験のデータ

³⁾ K-877-14 及び K-877-16 試験 (第1期から本薬を投与した患者のみ) のデータ

降一相性に消失し、その消失半減期（約 2.3 時間）は静脈内投与時（2.5 時間）と同程度であったこと、及び本薬を経口投与した際の吸収率は 92.6%（K-877-07 試験の AUC_{0-inf} から算出）と高値であったことから、本薬は消化管上部で速やかに吸収された後、 t_{max} 以降は消化管にほとんど存在せず、持続した吸収は起こらないものと推察された。したがって、本薬投与 2 時間後以降に陰イオン交換樹脂を投与した場合には、陰イオン交換樹脂は本薬の吸収に大きな影響を及ぼさないと考える。また、コレステラミン及びコレステラミドの添付文書では、これらの薬剤に吸着するおそれがある薬剤との併用について「本薬投与 4～6 時間以上、又は可能な限り間隔をあげ、併用薬を慎重に投与する」ことで使用可能とされている。したがって、本薬の投与タイミングとして、陰イオン交換樹脂製剤（コレステラミン及びコレステラミド）投与から 4～6 時間以上の間隔をあげるにより、本薬の吸収が影響を受けることはほとんどないと考える。

以上より、本薬と陰イオン交換樹脂製剤との併用については併用注意とし、陰イオン交換樹脂製剤の投与前 2 時間あるいは投与後 4～6 時間以上間隔をあげて本薬を投与することが望ましい旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。陰イオン交換樹脂への本薬の吸着作用を検討した *in vitro* 試験の結果を踏まえると、本薬と陰イオン交換樹脂製剤を併用する場合、本薬の吸収が低下する可能性が考えられることから、本薬と陰イオン交換樹脂製剤の投与間隔をあげることが必要となる可能性はある。しかしながら、本薬と陰イオン交換樹脂製剤を併用する際の各薬剤の適切な投与タイミングを検討した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、申請者の提示する投与方法が適切であるか否かは不明である。したがって、本薬と陰イオン交換樹脂製剤の併用に関しては、両薬剤を併用する場合には本薬の吸収が低下する可能性があることから、可能な限り間隔をあげて投与することが望ましい旨を添付文書で注意喚起することが妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（毒性発現の機序に関する試験、光毒性試験、代謝物の毒性試験、アトルバスタチン併用毒性試験）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）

単回投与毒性試験として、ラット及びイヌにおける経口投与毒性試験が実施された。申請者は、概略の致死量をそれぞれ 2000 mg/kg 及び 2000 mg/kg 超と判断した。投与後の所見として、ラットでは自発運動量の減少、軟便又は下痢、摂餌量の低下及び体重増加抑制が認められ、イヌでは嘔吐、下痢、体重増加抑制並びに AST 及び ALT の増加が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（4、13 及び 26 週間）、イヌ（4 及び 13 週間）及びサル（13、26 及び 52 週間）における経口投与毒性試験が実施された。本薬の毒性の主な標的臓器は肝臓（ラット、イヌ及びサル）、心臓（ラット及びイヌ）、骨髄（イヌ）、腎臓（ラット）、副腎（ラット）等であり、全ての動物種において、赤血球パラメータ（赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値）の変化が認められた。肝臓の肝細胞肥大及び甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が認められたが、これらは適応性の変化と申請者は判断した。また、肝細胞の好酸性化（好酸性顆粒）及び空胞化は本薬の薬理作用に起因した変化であり、毒性

所見ではないと申請者は判断した。申請者は、ラット 26 週間及びサル 52 週間反復投与時の無毒性量を 0.03 及び 0.3 mg/kg/日と判断した。ラット及びサルに当該無毒性量を反復投与したときの本薬の曝露量は、ヒトに臨床最大用量 (0.2 mg を 1 日 2 回、以下同様) を投与したときの AUC (本薬とプラバスタチン、シンバスタチン及びフルバスタチンとの薬物動態学的相互作用試験 (K-877-18 試験) の成績) のそれぞれ 0.20 ~0.25 倍及び 2.4~3.0 倍であった。

5.2.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (媒体 : 0.5% メチルセルロース溶液、以下同様) 、0.1、0.5、5 及び 50 mg/kg/日 を 4 週間投与したとき (各群雌雄各 12 例) 、0.5 mg/kg 以上の群の雌雄でグルコースの低下、アルブミン及び A/G 比の上昇、フィブリノゲンの低下、肝臓重量の増加、0.5 mg/kg 以上の群の雄で APTT の延長、5 mg/kg 以上の群の雌雄で赤血球数の減少、色素量及びヘマトクリット値の低下、ALT、AST、LDH、ALP 及び総蛋白の上昇、腎臓及び心臓重量の増加、肝細胞壊死、5 mg/kg 以上の群の雄で TG の低下、尿中ビリルビン陽性、50 mg/kg 群の雄で白血球の増加、炎症性細胞浸潤を伴う心筋の変性及び壊死、50 mg/kg 群の雌で摂餌量の増加が認められた。4 週間の休薬期間終了後、いずれの変化も回復性を示した。0.5 mg/kg 以上の群の雌雄に認められた所見について、申請者は、アルブミン及び A/G 比の上昇は肝臓機能亢進に基づく適応性変化と判断し、また、フィブリノゲンの低下及び APTT の延長については他の出血傾向を示唆する変化が認められないことから、無毒性量を 0.5 mg/kg/日と判断した。

5.2.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0、1、3 及び 10 mg/kg/日 (雄) 又は本薬 0、3、10 及び 30 mg/kg/日 (雌) を 13 週間投与したとき (雌雄各 10 例) 、1 mg/kg 以上の群の雄で BUN、総蛋白の上昇、1 mg/kg 以上の群の雄及び 3 mg/kg 以上の群の雌で色素量及びヘマトクリット値の低下、赤血球不同症、白血球数及び血小板数の増加、ALP の上昇、アルブミンの上昇、肝臓、心臓、腎臓及び甲状腺/副甲状腺重量の増加、門脈周囲性の肝細胞肥大、肝細胞好酸性化、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、1 mg/kg 以上の群の雄及び 10 mg/kg 以上の群の雌で肝実質細胞の出血性壊死、3 mg/kg 以上の群の雄で PT の短縮、TG の上昇、脾臓重量の増加、下垂体前葉の限局性空胞化、3 mg/kg 以上の群の雌で AST の低下、グルコースの上昇、3 mg/kg 以上の群の雄及び 10 mg/kg 以上の群の雌で MCH、MCHC 及び MCV の低下、10 mg/kg 群の雄で γ -GTP の上昇、肺重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大、肝細胞の線維化/再生性過形成、10 mg/kg 以上の群の雌雄で副腎の球状帯肥大、雌で副腎重量の減少、10 mg/kg 群の雄及び 30 mg/kg 群の雌で体重減少、30 mg/kg 群の雌で TC 及びクレアチニンの低下が認められた。申請者は、3 mg/kg 以下の群の雌雄でみられた赤血球検査値の低下は対照群と比較して 10% 未満の変化であり、3 mg/kg 以上の群の雌で認められた血小板数の増加は骨髓の変化を伴わず、また ALP の上昇は同群で肝障害の増強がみられていないことからいずれも毒性とは捉えていない。3 mg/kg 以上の群の雄で認められた下垂体前葉の限局性空胞化は肝臓の T₄ UGT 誘導による T₄ クリアランス増大に反応した二次的な反応、雌で認められた門脈周囲性の肝細胞肥大は PPAR α 活性化に伴う適応性変化、TG の増加は類薬の毒性試験において同様に認められる非特異的な変化であることから、申請者はいずれも毒性とは捉えていない。肝実質細胞の出血性壊死の所見を踏まえ、申請者は、無毒性量を雄 1 mg/kg/日未満、雌 3 mg/kg/日と判断した。

5.2.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験① (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラットに本薬 0、0.3、1 及び 3 mg/kg/日 (雄) 又は 0、1、5 及び 25 mg/kg/日 (雌) を 26 週間投与したとき (各群雌雄各 12 例)、3.0 mg/kg 群の雄 1 例が投与 16 週に死亡し、対照群の雄、1 mg/kg 群の雌及び 25 mg/kg 群の雌の各 1 例が一般状態悪化のためそれぞれ投与 14、19 及び 6 週に安楽死処分されたが、申請者は、1 mg/kg 群の雌 1 例に認められた慢性進行性腎症による安楽死例以外は偶発的変化と判断した。0.3 mg/kg 以上の群の雄で ALT、AST 及び TC の上昇、尿 pH の低下、心臓及び脾臓重量の増加、下垂体の前葉細胞空胞化、0.3 mg/kg 以上の群の雄及び 1 mg/kg 以上の群の雌で血色素量、ヘマトクリット値、血清鉄及びトランスフェリン飽和度の低下、ALP、アルブミン及び A/G 比の上昇、肝臓及び腎臓重量の増加、肺胞マクロファージの凝集、肝臓の小葉中心性及び門脈周囲性の肝細胞肥大及び好酸性化、出血性壊死、肝細胞アポトーシス、肝細胞多核化、有糸分裂増加、クッパー細胞及びマクロファージの色素沈着、胆管の過形成及び炎症、慢性進行性腎症、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及び濾胞内コロイド濃縮、副腎の球状帯肥大、1 mg/kg 以上の群の雌雄で MCHC の低下、雄で赤血球数の減少、BUN 及び TG の上昇、雌で黄体嚢胞、1 mg/kg 以上の群の雄及び 5 mg/kg 以上の群の雌で体重増加抑制、摂餌量の増加、副腎重量の増加 (雄) 又は減少 (雌)、3 mg/kg 群の雄及び 1 mg/kg 以上の群の雌で MCH の低下、甲状腺及び副甲状腺重量の増加、3 mg/kg 群の雄及び 5 mg/kg 以上の群の雌で MCV の低下、白血球数の増加、3 mg/kg 群の雄及び 25 mg/kg 群の雌で UIBC の低下、25 mg/kg 群の雌で発情周期延長頻度増加が認められた。5 週間の休薬期間終了後、慢性進行性腎症、胆管過形成及びマクロファージ及びクッパー細胞の色素沈着以外の変化は回復性を示した。以上より、申請者は無毒性量を雄で 0.3 mg/kg/日未満、雌で 1 mg/kg/日未満と判断した。

5.2.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験② (CTD 4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0、0.03 及び 0.1 mg/kg/日を 26 週間投与したとき (各群雌雄各 12 例)、0.03 mg/kg 以上の群の雌雄で血清鉄の低下、雄でアルブミン及び A/G 比の増加、雌で UIBC 及び TIBC の低下、0.1 mg/kg 群の雄で飲水量の増加傾向、好中球数の増加、ALT、AST 及び ALP の上昇、肝臓の出血性巣状壊死及び線維化、門脈内マクロファージの色素沈着、胆管の過形成及び炎症、雌で慢性進行性腎症が認められた。0.03 mg/kg 以上の群の雌雄に認められた血清鉄、UIBC 及び TIBC の低下について、血液学的パラメータの変化を伴わないことから、申請者は無毒性量を 0.03 mg/kg/日と判断した。

5.2.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0、0.3、3、30 及び 100 mg/kg/日を 4 週間投与したとき (各群雌雄各 3 例)、100 mg/kg 群の雌 1 例が投与 26 日目に死亡し、雄 1 例及び雌 1 例が一般状態の悪化により投与 20 及び 26 日目に安楽死処分された。0.3 mg/kg 以上の群の雌雄で糞便の異常 (下痢、軟便、糞量の減少)、TG、TC 及びリン脂質の低下、3 mg/kg 以上の群の雌雄で体重、摂餌量及び摂水量の減少、赤血球数及び網状赤血球数の減少、血色素量及びヘマトクリット値の低下、フィブリノゲンの上昇、ALT 及び AST の上昇、骨髄の赤芽球系細胞の減少、心筋細胞の空胞化、30 mg/kg 以上の群の雌雄で APTT の延長、骨髄の造血細胞数の減少、肝細胞好酸性化、100 mg/kg 群の雄で心筋の変性及び小肉芽腫が認められた。8 週間の休薬期間終了後、いずれの変化も回復性を示した。申請者は、0.3 mg/kg 以上の群の雌雄に認められた所見について、糞便の異常は体重減少等の一般状態の悪化を示すほどの変化ではないことから、TG、TC 及びリン脂質の低下は本薬の薬理作用に起因した変化と判断し、無毒性量を 0.3 mg/kg/日と判断した。

5.2.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄ビーグルイヌに本薬 0、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を 13 週間投与したとき (各群雌雄各 3 例)、3 mg/kg 群の雄 1 例が一般状態の悪化により投与 44 日目に安楽死処分された。0.1 mg/kg 以上の群の雌雄で赤血球数の減少、血色素量及びヘマトクリット値の低下、TG、TC 及びリン脂質の低下、ALT の上昇、脾臓の重量増加、0.3 mg/kg 以上の群の雌雄で軟便、下痢、心拍数の減少、血小板数の増加、総蛋白及びアルブミンの低下、肝臓の類洞壁細胞褐色色素沈着、AST 及び ALP の上昇、1 mg/kg 以上の群の雌雄で体重及び摂餌量の減少、体温の低下、脈拍数の減少、BUN の上昇、UIBC、TIBC、カルシウム及び無機リンの低下、尿中電解質の低下、肝細胞好酸性化、変性及び壊死、脾臓の赤脾髄褐色色素沈着、3 mg/kg 群の雌雄で呼吸数の減少、異常 T 波、LDH 及び総ビリルビンの上昇、尿中ビリルビン、肝臓の卵円形細胞増生、骨髄の造血細胞数の減少、雄で尿中ウロビリノーゲン、雄で脾臓のラ島細胞萎縮、腺房細胞変性及び壊死、間質炎症性細胞浸潤並びに間質性浮腫、雌で心電図検査における PR 間隔の延長傾向が認められた。以上より、申請者は無毒性量を 0.1 mg/kg/日未満と判断した。

5.2.7 サル 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)

雌雄カニクイザルに本薬 0、0.1、0.3、1 及び 10 mg/kg/日を 13 週間投与したとき (各群雌雄各 3 例)、0.3 mg/kg 以上の群の雌雄で肝細胞好酸性顆粒、1 mg/kg 以上の群の雄で肝細胞顆粒性色素、雌で体重の減少、赤血球数の減少、血色素量及びヘマトクリット値の低下、10 mg/kg 群の雌雄で AST 及び ALT の増加、雌で摂餌量の減少、総蛋白及び A/G 比の低下が認められた。以上より、申請者は無毒性量を雄で 1 mg/kg/日、雌で 0.3 mg/kg/日と判断した。

5.2.8 サル 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10)

雌雄カニクイザルに本薬 0、0.3 及び 1 mg/kg/日 (雄) 又は本薬 0、0.1 及び 0.3 mg/kg/日 (雌) を 26 週間投与したとき (各群雌雄各 3 例)、0.3 mg/kg 以上の群の雄及び 0.1 mg/kg 以上の群の雌で肝臓の肝細胞好酸性顆粒、雄で肝細胞空胞化、1 mg/kg 群の雄で PT の延長、UIBC 及び TIBC の上昇が認められた。申請者は、以上の所見について薬理作用に起因した変化であり、出血を含む傷害性の変化ではないことから、無毒性量を 0.3 mg/kg/日と判断した。

5.2.9 サル 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-11)

雌雄カニクイザルに本薬 0、0.3、1、3 及び 10 mg/kg/日 (雄) 又は本薬 0、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日 (雌) を 52 週間投与したとき (各群雌雄各 4 例)、3 mg/kg 群の雌 1 例に細菌性出血性膀胱炎に起因すると思われる一般状態の変化が認められたため、投与 241 日目に安楽死処分された。0.3 mg/kg 以上の群の雄及び 0.1 mg/kg 以上の群の雌で肝臓の肝細胞好酸性顆粒及び空胞化、0.3 mg/kg 以上の群の雌雄で TIBC の上昇、0.3 mg/kg 以上の群の雄及び 1 mg/kg 群の雌で肝臓重量の増加、1 mg/kg 以上の群の雄及び 0.3 mg/kg 以上の群の雌で PT の延長、肝細胞顆粒性色素沈着、クッパー細胞色素沈着、1 mg/kg 以上の群の雌雄で体重の減少、雄でアルブミン及び A/G 比の低下、1 mg/kg 以上の群の雄及び 3 mg/kg 群の雌でフィブリノゲンの減少、3 mg/kg 以上の群の雄及び 1 mg/kg 以上の群の雌で ALT 及び AST の上昇、10 mg/kg 群の雄で TC の上昇、10 mg/kg 群の雄並びに 0.3 及び 1 mg/kg 群の雌で UIBC の上昇が認められた。4 週間の休業期間後、いずれの変化も回復性を示した。申請者は、0.3 mg/kg 以上の群の雌雄に認められた所見について、TIBC の上昇は貧血を伴わないこと、PT の延長は出血性変化を伴わないこと、及び顆粒性色素沈着及びク

ッパー細胞色素沈着は本薬の薬理作用に関連した変化であり、壊死等の傷害性変化や炎症性変化が認められていないことから毒性所見ではないと判断し、無毒性量を 0.3 mg/kg/日と判断した。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いる染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

5.4 がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットにおける 104 週間のがん原性試験が実施された。マウスにおいて肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められ、ラットにおいて肝細胞癌、肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣間細胞腺腫、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。

5.4.1 マウス 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-3)

雌雄 ICR マウスに本薬 0、0.075、0.15 及び 0.3 mg/kg/日を 104 週間経口投与した (各群雌雄各 60 例)。0.075 mg/kg 以上の群の雌雄で肝細胞腺腫、0.15 mg/kg 以上の群の雌雄で肝細胞癌の発現頻度の増加が認められた。非腫瘍性病変として、0.075 mg/kg 以上の群の雄で肝細胞肥大、再生性過形成及び好酸性化、クッパー細胞色素沈着、0.3 mg/kg 群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞色素沈着が認められた。

5.4.2 ラット 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0、0.3、1 及び 3 mg/kg/日 (雄) 又は本薬 0、1、3 及び 10 mg/kg/日 (雌) を 104 週間経口投与した (各群雌雄各 70 例)。0.3 mg/kg 以上の群の雄で膵臓腺房細胞癌、0.3 mg/kg 以上の群の雄及び 1 mg/kg 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、1 mg/kg 以上の群の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、雄で精巣間細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。非腫瘍性病変として、0.3 mg/kg 以上の群の雄及び 1 mg/kg 以上の群の雌で肝細胞巣状変化、肥大、好酸性化及び出血性壊死、巨核/多核肝細胞、膵臓の腺房細胞過形成、甲状腺の濾胞細胞肥大及び色素沈着、コレステリン肉芽腫を伴う肺泡マクロファージの凝集、副腎の球状帯肥大、1 mg/kg 以上の群の雌雄で慢性進行性腎炎、腎皮質尿細管色素沈着、1 mg/kg 以上の群の雄で肝臓の再生性過形成、精巣の間細胞過形成、3 mg/kg 群の雄で下垂体の末端部細胞空胞化が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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が実施された。本薬投与に関連した変化として、黄体数及び生存胚数の減少 (ラット)、出生児の成長抑制 (ラット)、早産及び流産 (ウサギ) が認められた。申請者は、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児に対する無毒性量をラット及びウサギともに 100 mg/kg/日と判断し、そのときの本薬の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、ヒトに臨床最大用量を投与したときの AUC と比較して、ラットで約 623 倍、ウサギで約 2020 倍であった。また、申請者は、ラット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における母動物の一般毒性並びに生殖能及び出生児の発生に対する無毒性量を 0.3 mg/kg/日と判断し、そのときの本薬

の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、ヒトに臨床最大用量を投与したときの AUC の約 1.8 倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤及び乳汁への移行が認められている。

5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0、5、15 及び 50 mg/kg/日を、雄では交配 2 週間前から合計 49～52 日間、雌では交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで反復経口投与したとき (各群雌雄各 20 例)、5 mg/kg 以上の群の雌雄で体重増加抑制、赤血球数の減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下、雄で血小板数の増加、肝臓の大型化、50 mg/kg 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。授胎能について、投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、申請者は、雄の生殖能に対する無毒性量を 50 mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量を 15 mg/kg/日と判断した。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0、10、30 及び 100 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 17 日目まで反復経口投与したとき (各群 19～20 例)、母動物では、10 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、摂餌量の減少、100 mg/kg 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。以上より、申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量を 10 mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量を 100 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 100 mg/kg/日と判断した。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-4)

妊娠日本白色種ウサギに本薬 0、1、10 及び 100 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで反復経口投与したとき (各群 18～20 例)、10 mg/kg 群の 1 例に死亡が認められたが、妊娠 7 日目の投与後に異常を認めなかったこと、100 mg/kg 群では摂餌量の減少及び体重増加抑制などが認められたが死亡は認められず、10 mg/kg 群では摂餌量や体重に及ぼす影響は認められなかったことから、申請者は、投薬に起因したものではないと判断した。母動物では、10 mg/kg 以上の群で流産、100 mg/kg 群で体重及び摂餌量の減少、体重増加抑制、削瘦、無便、無尿、早産が認められた。申請者は、早産及び流産が認められた個体において摂餌量の連続した減少又は削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。以上より、申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量を 10 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量を 1 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量を 100 mg/kg/日と判断した。

5.5.4 ラット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① (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0、3、10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 7 日目から分娩後 20 日目まで反復経口投与したとき (各群 21～22 例)、3 mg/kg 以上の群の各 3 例で死亡が認められた。母動物では、10 mg/kg 以上の群で哺育能の低下、30 mg/kg 群で摂餌量の減少、体重増加抑制、新生児の食殺、出生児では、3 mg/kg 以上の群で体重減少、身体的発達の遅延傾向、10 mg/kg 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。以上より、申請者は母動物の一般毒性並びに生殖能及び出生児の発生に対する無毒性量をいずれも 3 mg/kg/日未満と判断した。

5.5.5 ラット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② (CTD 4.2.3.5.3-2)

妊娠 SD ラットに本薬 0、0.1 及び 0.3 mg/kg/日を妊娠 7 日目から分娩後 20 日目まで反復経口投与したとき (各群 22 例)、母動物及び出生児いずれにおいても本薬に関連した変化は認められなかった。以上より、申請者は、母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児の発生に対する無毒性量をいずれも 0.3 mg/kg/日と判断した。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 毒性発現の機序に関する試験

5.6.1.1 がん原性機序検討試験 (CTD 4.2.3.7.3-1、4.2.3.7.3-2 (参考資料))

ラットがん原性試験において認められた肝細胞腺腫及び肝細胞癌の原因を明らかにすることを目的として、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験、ラット 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験及びサル 52 週間反復経口投与毒性試験で採取した肝臓を用いた検討を行った。ラットにおいて、ペルオキシソーム増生に関する遺伝子等の mRNA の発現量の上昇、門脈周囲のペルオキシソーム/ミトコンドリア比の増加を示す電子顕微鏡像、TUNEL 染色陽性細胞の増加、8-ヒドロキシデオキシグアノシン活性の上昇、Ki67 免疫染色陽性細胞数の増加が認められた。サルにおいて、ペルオキシソーム/ミトコンドリア比の増加及びペルオキシソーム増生に関する遺伝子等の mRNA の発現量の増加が認められたが、その程度はラットに比較して小さく、また、TUNEL 染色及び Ki67 免疫染色陽性細胞数の増加は認められなかった。

5.6.1.2 ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験 (CTD 4.2.3.7.3-6 (参考資料))

本薬のラットにおける膵臓腺房細胞腫瘍の発現率増加の機序を解明するため、CCK への影響が検討された。雌雄 SD ラットに、本薬 0 及び 3 mg/kg/日又は FF 200 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、対照群と比較して本薬 3 mg/kg/日群及び FF 群では、体重の低値傾向 (対照群比でそれぞれ -3% 及び -7%) が認められた。血漿中 CCK 濃度の平均値は、投与 28 日及び 91 日において、本薬 3 mg/kg/日群で高値傾向、FF 群で高値であり、血漿中 CCK 濃度の明瞭な高値を示した個体の出現頻度は、それぞれ 1/10 例及び 2/10 例であった。本薬 3 mg/kg/日群で血漿中 CCK 濃度の明瞭な高値を示す個体の出現頻度は本薬のラット 104 週間がん原性試験 (「5.4.2 ラット 104 週間がん原性試験」の項参照) における膵臓腺房細胞腫瘍の発生率と同程度であった。以上より、本薬投与により血漿中 CCK 濃度増加が認められたが、FF による作用と質的に異なるものではないと申請者は判断した。

5.6.2 代謝物の毒性試験 (CTD4.2.3.7.5-5~8)

ヒトで本薬に関連する全ての物質の曝露量の 10% を超えることが示された代謝物 K-23467 及び K-23605 について、サル 52 週間反復投与毒性試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ラットがん原性試験及びマウスがん原性試験における曝露量が評価された。臨床最大用量をヒトに投与した際のこれらの代謝物の AUC_{0-24h} と比較して、サル 52 週間反復投与毒性試験の 10 mg/kg 群の雄及び 3 mg/kg 群の雌における K-23467 の曝露量はそれぞれ 781 及び 377 倍、K-23605 の曝露量はそれぞれ 1621 及び 296 倍、ラット胚・胎児発生に関する試験の 100 mg/kg 群における K-23467 及び K-23605 の曝露量はそれぞれ 5.4 及び 18 倍、ラットがん原性試験の 3 mg/kg 群の雄及び 10 mg/kg 群の雌における K-23467 の曝露量はそれぞれ 1.1 及び 0.7 倍、K-23605 の曝露量はそれぞれ 1.6 及び 1.1 倍、並びにマウスがん原性試験の 0.3 mg/kg 群の雄及び 0.3 mg/kg 群の雌における K-23467 の曝露量はそれぞれ 2.6 及び 2.1 倍であった。以上より、申請者は、本薬の毒性試験において代謝物 K-23467 及び K-23605 の毒性は評価されているものと判断した。

5.6.3 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1)

光毒性試験として、ラットに対して本薬を単回強制経口投与し UVA を照射した。耳介及び背部皮膚の肉眼的観察、眼科学的検査等を含む試験において、結果は陰性であった。

5.6.4 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-2)

本薬及びアトルバスタチンを併用投与した際の毒性作用の増強の有無を評価するため、ラットに本薬及びアトルバスタチンを 13 週間強制経口投与した。一般状態観察、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、電子顕微鏡観察のいずれでも異常は観察されず、併用投与による明確な相加的又は相乗的な毒性作用の増強は認められなかったと申請者は判断した。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 肝臓への影響について

機構は、反復投与毒性試験において認められた肝臓への影響について、類薬とは異なる所見が認められていないかも含め、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の反復投与毒性試験において認められた肝細胞肥大については、好酸性化（ペルオキシソーム増殖を伴う好酸性顆粒状変化）を伴うものである。また、本薬による肝臓への影響は、げっ歯類に比べヌ及びサルではともに高曝露下で認められており、サルでは障害性変化が生じていない。以上を考慮すると、本薬による肝臓への影響は、薬理作用である PPAR α アゴニスト作用を介したペルオキシソーム増殖作用を反映したものと考えられる。PPAR α アゴニストによる肝障害及び肝発がんはげっ歯類に特異性が高く、ヒトへのリスクは低いとされていることから (Toxicol Pathol 2012; 40: 971-94、Toxicol Sci 2008; 101: 132-9)、本薬投与により認められた変化について、ヒトでのリスクは低いと判断した。なお、本薬を投与したラットでの肝細胞肥大が門脈周囲に認められたのに対し、類薬である FF では小葉中心性のものと報告されているが、この違いは、FF における肝細胞肥大がペルオキシソーム増殖に加え、小葉中心性の CYP 含量増加を伴ったことによるものと考えられる。

機構は、肝臓への影響に関する類薬との機序の違いについての考察を含め、申請者の説明は妥当であり、本薬の反復投与毒性試験において認められた肝細胞肥大が臨床上大きな問題となる懸念は低いと判断する。

5.R.2 がん原性について

申請者は、マウス及びラットがん原性試験において認められた腫瘍性変化について、以下のように説明した。

本薬は遺伝毒性試験において直接的な遺伝毒性を示さなかったことから、マウス及びラットでみられた腫瘍発生は遺伝毒性とは異なる機序によるものと考えられる。ラット及びマウスがん原性試験において認められた肝細胞腫瘍について、ラットにおいては前がん病変と考えられる多核化、アポトーシス、有糸分裂像の増加、再生性過形成がみられ、これらは PPAR α を介した酸化ストレスによる影響、又は壊死性変化の二次的変化である可能性が考えられる。また、ペルオキシソーム増殖はラットで著しく、遺伝子発現解析の結果、ペルオキシソーム関連遺伝子の発現誘導にサルとの種差が確認された。PPAR α アゴニストによる肝での発がんは、げっ歯類に特異性が高く、ヒトでは肝細胞増殖や発がん遺伝子の応答自体にげっ歯類と質的な相違が考えられている (Carcinogenesis 2006; 27: 1074-80、Toxicol Sci 2008; 101: 132-9)。本薬の腫瘍

発現に及ぼす諸要因の検討結果（「5.6.1.1 がん原性機序検討試験」の項参照）からも、ラットとサルで PPAR α を介した反応性において種差があることが示され、特に腫瘍化の前段階とされる細胞増殖活性を測定したところ、サルにおいては、ヒトに臨床最大用量を投与した際の曝露量の 30 倍以上の曝露下においても変化は認められなかったことから、ヒトにおける肝細胞腫瘍の発現リスクは低いものとする。

ラットがん原性試験において認められた精巣間細胞腫瘍について、PPAR α アゴニストのラットにおける精巣間細胞腫瘍の発現機序の一つとして、肝臓アロマターゼの活性亢進及びエストラジオールの増加が考えられている (Crit Rev Toxicol 2003; 33: 655-780)。しかしながら、PPAR α アゴニストである perfluorooctanoic acid (PFOA) に関するヒトの疫学調査において、テストステロン、エストラジオール、FSH、LH、TSH、プロラクチン等の生殖ホルモンに影響が認められないこと (J Occup Environ Med 1998; 40: 614-22)、PPAR α アゴニスト (クロフィブラートや diethylhexyl phthalate (DEHP) 又は PFOA) を投与された霊長類においてエストラジオール濃度の上昇が認められていないこと (Toxicol Sci 2002; 69: 244-57、Toxicol Sci 1998; 42: 49-56) から、ヒトでは PPAR α アゴニストによる肝臓アロマターゼの活性化が起こる可能性は低いと考える。これらのことから、他の PPAR α アゴニストと同様、本薬のヒトにおける精巣間細胞腫瘍の発現リスクは低いものとする。

ラットがん原性試験において認められた甲状腺濾胞上皮細胞腫瘍について、薬物による甲状腺濾胞上皮細胞腫瘍の発現機序として、肝臓における T₄ UGT が誘導されることにより甲状腺ホルモンの代謝が促進し、負のフィードバック (TSH 分泌亢進) を介した二次的な変化が関与することが知られている (Toxicol Pathol 1994; 22: 179-86)。これには種差が存在し、サイロキシン結合グロブリンをもたないげっ歯類では血漿中 T₄ の半減期が著しく短く、容易に代謝されることから腫瘍化に至ると考えられる (Toxicol Pathol 1997; 25: 39-48)。また、ラット 26 週間反復投与毒性試験において認められた下垂体空胞化は抗 TSH 抗体による免疫染色で陽性であったことから、下垂体における TSH の分泌亢進が示唆された。以上より、本薬による甲状腺腫瘍もげっ歯類に特異性が高い所見であり、ヒトにおける発現リスクは低いと考える。

機構は、ラットがん原性試験において認められた膵臓腺房細胞腫瘍の発現機序とヒトへの外挿性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PPAR α アゴニストは肝臓における胆汁酸の生合成を抑制し、胆汁流量の低下や胆汁酸の組成変化を引き起こすことが報告されており (J Biol Chem 2000; 275: 28947-53、J Lipid Res 2000; 41: 514-20 等)、胆汁酸量の低下や組成変化は腸管内トリプシン活性の低下を招き、CCK 増加を介して、膵臓腺房細胞の増殖性変化を引き起こされると考えられている。したがって、本薬による膵臓腺房細胞腫瘍の発現機序も、他の PPAR α アゴニストと同様に、血中 CCK 濃度の上昇を介して発生したものであると考える。ラットに本薬を 13 週間反復経口投与したところ、血漿中 CCK 濃度の増加が認められ、血漿中 CCK 濃度の増加が認められた個体の割合は本薬のラットがん原性試験における膵臓腺房細胞腫瘍の発生率と概ね一致していた（「5.6.1.2 ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験」の項参照）。CCK 増加による膵臓腺房細胞腫瘍の発生は、げっ歯類とヒトとの間で CCK による膵外分泌腺の調節機構に種差が存在すること (Cell Biol Int 2009; 33: 1-9、Gastroenterology 2001; 121: 1380-90 等) から、げっ歯類特異的なものであると考える。また、トリプシン阻害剤はラットで CCK 増加を引き起こすが、ヒトがトリプシン阻害作用物質を多く含む食物を摂取した場合には膵臓腺房細胞腫瘍の増加は起こらないことが疫学的に報告されている (Crit Rev Toxicol 2003; 33: 655-780、J Natl Cancer Inst 1991; 83: 541-6)。以上より、ラットで認められた膵臓腺房細胞腫瘍がヒトで発現する可能性は低いと考える。なお、マウス及びラットがん原性試験で認められた腫瘍性変化については添付文書において情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。マウス又はラットがん原性試験において認められた肝細胞腫瘍、精巣間細胞腫瘍、甲状腺濾胞上皮細胞腫瘍及び膵臓腺房細胞腫瘍について、申請者の説明を踏まえると、本薬による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できる。また、添付文書において当該腫瘍性変化に関する情報提供を行うとした申請者の方針は適切である。

5.R.3 心筋への影響について

ラット及びイヌ反復投与毒性試験において心筋に関する所見が認められたことから、機構は、心筋と同様の所見が骨格筋においても認められていないか説明した上で、発現機序及びこれらの所見がヒトで発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットにおいて、4週間反復投与毒性試験では骨格筋に変化は認められておらず、認められた炎症性細胞浸潤を含む心筋の変性及び壊死は対照群においても認められた限局的な変化であり、自然発生性の心筋症 (Guides for Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP; 2000) と考えるが、本薬の投与により発現頻度が上昇した機序は明確になっていない。一方、イヌにおいて認められた心筋の空胞化については、PPAR α は心筋細胞のミトコンドリアでの脂肪酸の β 酸化に重要な役割を担っていること (J Biol Chem 1998; 273: 23786-92)、心臓における脂質代謝と毒性発現にPPAR α が関与しているとの報告があること (Cell Metab 2012; 15: 805-12、FASEB J 2004; 18: 1692-700) から、本薬の過剰な薬理作用により脂肪蓄積が生じたものと推察される。しかしながら、これらの心臓に関する所見は、いずれもヒトに臨床最大用量を投与した際の曝露量の100倍を超える高曝露下で認められたこと、ラットがん原性試験及びサル 52週間反復投与毒性試験において心臓に影響は認められていないことから、ヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。心筋への影響については、ラット反復投与毒性試験において認められた所見の機序は明らかになっていないが、ラットがん原性試験及びサル 52週間反復投与毒性試験において該当する所見は認められていない。また、イヌ反復投与毒性試験で認められた所見は本薬の過剰な薬理作用により脂肪蓄積が生じたものと推察されるものの、ヒトでの臨床最大用量投与時の曝露量と比較して高曝露下での発現であった。非臨床試験において骨格筋への影響が認められていないとの申請者の説明も考慮すると、ヒトにおいて心筋に関するこれらの所見が発現するリスクは低いと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

開発初期の第I相試験においては市販予定製剤と処方異なる製剤Aが使用された。高TG血症患者を対象とした国内外の臨床試験及び一部の臨床薬理試験については、市販予定製剤とフィルムコーティング成分以外の処方が同じ製剤B又は製剤Cが用いられた。FFとの比較検証試験(K-877-09及びK-877-17試験)では製剤B及び製剤Cが用いられ、製剤Cは処方変更BEガイドラインに則り、溶出試験により市販予定製剤とのBEが示されている。

本薬の血漿中濃度はLC-MS-MSにより測定され、定量下限は0.05 ng/mLであった。

6.1.1 絶対的 BA 試験 (K-877-07 試験、CTD 5.3.1.1-1)

外国人健康成人 8 例を対象に、本薬 0.2 mg を単回経口投与及び本薬の ^{14}C -標識体 0.002 mg を単回静脈内投与したとき、本薬の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の幾何平均値はそれぞれ 6.977 及び 0.106 ng·h/mL であり、絶対的 BA (用量補正した $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の比 (経口投与/静脈内投与) として算出) は 61.5% であった。

6.1.2 食事の影響 (K-877-20 試験、CTD 5.3.3.4-6)

日本人健康成人 16 例を対象に、本薬 0.1 mg (市販予定製剤 0.1 mg 錠 1 錠) を単回経口投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 3 日間)。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.873 [0.803, 0.950] 及び 0.911 [0.863, 0.961] であった。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-4)

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン又は α_1 -酸性糖タンパクに本薬の ^{14}C -標識体 0.5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最終濃度、以下同様) を添加したとき、タンパク非結合形分率はそれぞれ 0.15~0.17、0.17~0.20、25.0~45.8% であった。

ヒト血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加したとき、血球移行率は 1.7~13.1% であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-7~11)

ヒト肝ミクロソームに本薬 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C でインキュベートしたとき、K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834 が検出された。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C でインキュベートしたとき、主代謝物は K-15828 であった。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 0.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C でインキュベートしたとき、代謝クリアランスは第 I 相反応及び第 II 相反応でそれぞれ 135.4 及び 84.8 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。また、ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 0.5~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C でインキュベートしたとき、第 I 相反応により主に K-15828 及び K-15834 が生成し、 $\text{V}_{\text{max}}/\text{K}_\text{m}$ はそれぞれ 101.6 及び 15.3 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。第 II 相反応により本薬のグルクロン酸抱合体が生成し、 $\text{V}_{\text{max}}/\text{K}_\text{m}$ は 38.7 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。

ヒト肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C でインキュベートしたとき、肝サイトゾルではほとんど反応は進まなかった。肝 S9 では肝ミクロソームと類似した反応パターンを示し、K-15827、K-15828 及び K-15834 が主に検出された。肝細胞では、本薬のグルクロン酸抱合体が認められ、脱抱合体により K-15828 が多く認められた。

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞に本薬、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605 をそれぞれ 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で添加して 37°C でインキュベートし、本薬の代謝経路を検討した。ヒト肝ミクロソームでは、本薬を添加したとき、主に K-15827、K-15828 及び K-15834 が検出され、K-15823 及び

K-15828 を添加したとき、主に K-15827 が検出された。K-15834、K-15827、K-23467、K-23469 及び K-23605 を添加したとき、既知の代謝物は検出されなかった。ヒト肝細胞では、本薬を添加したとき、主に K-15828、K-15834 及び K-23467 が検出され、K-15828 を添加したとき、K-15827 が検出された。また、K-15827 を添加したとき、K-23469 が検出された。K-15823、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605 を添加したとき、既知の代謝物は検出されなかった。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する酵素の同定 (CTD 4.2.2.4-9)

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9*1、2C19、2D6*1、2E1、3A4、3A5、3A7 又は 4A11) 及びヒト UGT 分子種発現系 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 又は 2B17) に、本薬の ¹⁴C-標識体 0.5 µmol/L を添加し、37°C でインキュベートしたとき、本薬は CYP2C8、2C9*1、3A4 及び 3A7 発現系並びに UGT1A1、1A3 及び 1A8 発現系において代謝された。CYP2C8、2C9 及び 3A4 の代謝反応への寄与率は、K-15282 についてそれぞれ 31.2、20.6 及び 31.2%、K-15834 についてそれぞれ 29.1、33.9 及び 61.4% であった。

6.2.1.2.3 CYP に対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-2~4)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6 (本薬のみ)、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種による代謝反応に対する本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 (いずれも 0.1~30 µmol/L) の阻害作用を検討した。本薬は、トルブタミド 4-メチル水酸化 (CYP2C9) 活性に対する阻害作用を示し、IC₅₀ は 17.7 µmol/L であった。その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 30 µmol/L 超)。また、肝ミクロソームと本薬及び各代謝物をプレインキュベートしても、阻害作用はほとんど増強されなかった。

6.2.1.2.4 CYP に対する誘導作用 (CTD 4.2.2.6-5、4.2.2.6-6)

ヒト肝細胞に本薬を 0.7~70 nmol/L で添加し、各 CYP 分子種に対する誘導作用を検討した結果、フェナセチン O-脱エチル化 (CYP1A2) 活性及びブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性が溶媒添加時と比較して本薬では最大で 2.7 及び 2.1 倍の高値を示したが、本薬はテストステロン 6β-水酸化 (CYP3A4) 活性をほとんど誘導しなかった。

ヒト肝細胞に本薬、K-23467、K-23469 又は K-23605 をそれぞれ 0.2~20 µmol/L で添加したとき、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の上昇は最大で 1.83 倍であり、本薬による誘導作用はほとんど認められなかった。

6.2.1.2.5 UGT に対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-11)

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1 又は 2B7) の基質を用いて、各 UGT 分子種による代謝反応に対する本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 (いずれも 0.1~30 µmol/L) 阻害作用を検討した結果、本薬は UGT1A1 に対する阻害作用を示し (IC₅₀ : 5.91 µmol/L)、UGT2B7 に対して阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 30 µmol/L 超)。K-23467、K-23469 及び K-23605 は UGT1A1 及び UGT2B7 に対して阻害作用を示さなかった (IC₅₀ : 30 µmol/L 超)。

6.2.1.3 トランスポーターを介した輸送 (CTD 4.2.2.3-5~8)

Caco-2 細胞に本薬の ^{14}C -標識体 $1\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、 $\text{A}\rightarrow\text{B}$ の P_{app} は $4.9\times 10^{-6}\ \text{cm/s}$ 、 $\text{B}\rightarrow\text{A}$ の P_{app} は $28.2\times 10^{-6}\ \text{cm/s}$ であり、 P_{app} から算出した本薬の排出比 ($P_{\text{app}}\ \text{B}\rightarrow\text{A}/P_{\text{app}}\ \text{A}\rightarrow\text{B}$) は 5.8 であった。また、P-gp の阻害剤であるベラパミル塩酸塩又はシクロスポリン、及び BCRP の阻害剤である Ko143 を添加したとき、いずれの場合においても本薬の排出比 ($P_{\text{app}}\ \text{B}\rightarrow\text{A}/P_{\text{app}}\ \text{A}\rightarrow\text{B}$) の低下が認められたことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質となると考えられている。

OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT7、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、PEPT1、PEPT2 及び NTCP 発現細胞に、本薬の ^{14}C -標識体 $1\sim 300\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP 発現細胞において本薬の細胞内への取込みが認められた。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。

6.2.1.4 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.3-5、4.2.2.6-9、4.2.2.6-12)

Caco-2 細胞に P-gp の基質であるジゴキシンの ^3H -標識体を添加し、P-gp に対する本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 の阻害作用について検討した結果、本薬 ($0.1\sim 62.5\ \mu\text{mol/L}$) の IC_{50} は $20.8\ \mu\text{mol/L}$ であり、K-23467、K-23469 及び K-23605 ($0.2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$) は阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $20\ \mu\text{mol/L}$ 超)。

BCRP 発現 LLC-PK1 細胞に BCRP の基質であるプラゾシンの ^3H -標識体を添加し、BCRP に対する本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 の阻害作用について検討した結果、本薬 ($0.02\sim 12.5\ \mu\text{mol/L}$) の IC_{50} は $4.42\ \mu\text{mol/L}$ であり、K-23467、K-23469 及び K-23605 ($0.2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$) は阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $20\ \mu\text{mol/L}$ 超)。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞、OAT1 又は OAT3 発現 S_2 細胞及び MRP2、MRP4 又は BSEP 発現細胞から調製した膜小胞に、各トランスポーターの基質 (OATP1B1、OATP1B3、MRP2 及び MRP4 : エストラジオール $17\beta\text{-D}$ -グルクロニドの ^3H -標識体、OAT1 : パラアミノ馬尿酸の ^3H -標識体、OAT3 : エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミンの ^{14}C -標識体、BSEP : タウロコール酸の ^3H -標識体) を添加し、各トランスポーターに対する本薬、K-23467、K-23469 及び K-23605 の阻害作用について検討した結果、本薬 ($0.02\sim 20\ \mu\text{mol/L}$) の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 に対する IC_{50} はそれぞれ 0.101 、 1.84 、 2.42 、 0.0961 及び $2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$ であり、MATE1、MATE2-K、OCT1、OCT2、MRP2 及び BSEP に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $20\ \mu\text{mol/L}$ 超 (OCT2 は $12.5\ \mu\text{mol/L}$ 超))。K-23467 ($0.2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$) の OAT1 及び OAT3 に対する IC_{50} はいずれも $2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$ であり、その他のトランスポーターに対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $20\ \mu\text{mol/L}$ 超)。K-23469 ($0.2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$) の OAT1、OAT3 及び MRP4 に対する IC_{50} は $2\sim 20$ 、 $0.2\sim 2$ 及び $2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$ であり、その他のトランスポーターに対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $20\ \mu\text{mol/L}$ 超)。K-23605 は、検討したいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった (IC_{50} : $20\ \mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.1.5 タンパク結合を介した相互作用 (CTD 4.2.2.6-7、4.2.2.6-8、4.2.2.6-13 (参考資料))

ヒト血漿に本薬 4 及び $40\ \text{ng/mL}$ を添加し、ワルファリンの ^{14}C -標識体及びジアゼパムの ^3H -標識体の血漿タンパク結合率に及ぼす本薬の影響を検討した結果、本薬の添加によりワルファリン及びジアゼパムの血漿タンパク結合率はほとんど変動しなかった。

ヒト血漿に本薬 10 ng/mL を添加し、ワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンが本薬の血漿タンパク結合率に及ぼす影響を検討した結果、いずれの薬剤の添加によっても本薬の血漿タンパク結合率はほとんど変動しなかった。

ヒト血清アルブミンに本薬 4 及び 40 ng/mL を添加し、スルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のタンパク結合率に及ぼす本薬の影響を検討した結果、本薬の添加によりこれらの薬剤のタンパク結合率はほとんど変動しなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 単回投与試験（K-877-01 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人健康成人 24 例（各群 8 例）（薬物動態評価例数、以下同様）に、本薬 0.3、0.5 又は 1 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^a	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.3	4.504±1.839	1.5	15.936±7.247	2.061±0.393
0.5	6.007±2.162	1.5	24.031±9.895	2.060±0.525
1	14.325±3.704	1.5	54.538±12.457	2.435±0.473

a：中央値

6.2.2.2 反復投与

6.2.2.2.1 日本人を対象とした試験（K-877-03 試験、CTD 5.3.3.1-2）

日本人健康成人 48 例（各群 8 例）に、本薬 0.1、0.2 又は 0.4 mg を 1 日 1 回朝食後、並びに本薬 0.1、0.2 又は 0.4 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間反復経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10：日本人健康成人に本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

1 日用量 (mg)	投与方法	測定時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	1 日 1 回	1 日目	1.175±0.284	2.0	4.468±1.300	—
		7 日目	1.172±0.312	1.75	4.040±1.174	1.494±0.181
0.2	1 日 1 回	1 日目	2.328±0.457	2.5	9.239±2.017	—
		7 日目	2.524±0.544	1.75	9.024±1.956	1.562±0.368
	1 日 2 回	1 日目	1.401±0.249	2.0	4.884±1.201	—
		7 日目	1.593±0.366	2.0	5.404±1.515	1.528±0.402
0.4	1 日 1 回	1 日目	6.374±2.843	2.0	25.608±8.015	—
		7 日目	6.775±2.669	2.0	23.305±8.207	1.806±0.265
	1 日 2 回	1 日目	2.968±0.905	2.0	10.975±2.335	—
		7 日目	3.572±1.021	2.0	12.207±2.900	1.708±0.158
0.8	1 日 2 回	1 日目	6.334±1.597	2.0	25.858±6.562	—
		7 日目	7.229±1.956	2.0	29.768±8.759	2.088±0.206

—：算出せず

a：中央値

6.2.2.2.2 外国人を対象とした試験 (K-877-101 試験、CTD 5.3.3.1-4)

外国人健康成人 70 例 (各群 10 例) に、本薬 0.4、0.8 又は 1.6 mg を 1 日 1 回朝食後、並びに本薬 0.05、0.1、0.2 又は 0.4 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間反復経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11：外国人健康成人に本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

1 日用量 (mg)	投与方法	測定時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	1 日 2 回	1 日目	0.50±0.232	1.5	1.36±0.548	1.26±0.243
		7 日目	0.52±0.253	2.03	1.63±0.788	1.51±0.346
0.2	1 日 2 回	1 日目	0.87±0.403	2.53	2.74±0.991	1.43±0.378
		7 日目	0.86±0.317	3.0	3.46±1.445	1.78±0.462
0.4	1 日 1 回	1 日目	4.59±1.881	1.5	12.69±4.751	1.42±0.391
		7 日目	4.27±1.733	3.0	13.85±4.185	1.68±0.405
	1 日 2 回	1 日目	2.36±0.600	1.53	7.27±2.190	1.91±0.811
		7 日目	2.38±0.737	2.0	9.17±2.696	2.09±0.638
0.8	1 日 1 回	1 日目	8.86±3.239	2.0	30.71±11.499	2.20±0.818
		7 日目	9.25±3.143	2.0	35.16±14.214	2.29±0.630
	1 日 2 回	1 日目	5.57±2.375	1.5	17.07±7.725	2.05±0.752
		7 日目	5.96±3.965	2.5	22.67±15.752	2.44±0.878
1.6	1 日 1 回	1 日目	17.11±6.313	2.0	53.52±8.355	3.99±3.010
		7 日目	17.94±7.789	2.0	59.98±13.342	3.04±1.164

a：中央値

6.2.2.3 マスバランス試験 (K-877-07 試験、CTD 5.3.1.1-1)

外国人健康成人 8 例に本薬の ¹⁴C-標識体 0.8 mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 1.75 時間後に最高値 (14.366±4.732 ng eq/mL) に達し、AUC_{0-inf} は 166.625±57.699 ng eq·h/mL、t_{1/2} は 31.529±42.628 時間であった。投与 216 時間後までの尿及び糞中に投与放射能の 14.53 及び 73.29% が排泄された。血漿中代謝物として主に K-23605、K-23467 及び K-23469 のグルクロン酸抱合体が認められた。尿中代謝物として K-23469 のグルクロン酸抱合体及び K-23467 が認められた。糞中代謝物として主に K-15828 が認められ、その他に K-15830 及び K-15834 が検出された。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 反復投与試験 (K-877-03 試験、CTD 5.3.3.1-2)

日本人高 TG 血症患者 19 例 (1 日 1 回投与 9 例、1 日 2 回投与 10 例) に、本薬 0.2 mg を 1 日 1 回朝食後又は本薬 0.1 mg を 1 日 2 回食後に 15 日間反復経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12：日本人高 TG 血症患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

1 日用量 (mg)	投与方法	測定時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.2	1 日 1 回	1 日目	2.420±0.659	2.0	10.232±2.710	—
		15 日目	2.264±0.771	2.0	10.499±3.526	2.295±0.470
	1 日 2 回	1 日目	1.517±0.766	2.0	5.590±2.049	—
		15 日目	1.478±0.664	2.0	6.301±2.280	2.043±0.413

—：算出せず

a：中央値

6.2.3.2 用量探索試験 (K-877-04 試験、CTD 5.3.5.1-1)

日本人高 TG 血症患者を対象に、本薬 0.025、0.05、0.1 及び 0.2 mg を 1 日 2 回食後に経口投与したとき (それぞれ 26、24、21 及び 25 例)、治療期 12 週時の C_{max} はそれぞれ 0.352 ± 0.129 、 0.640 ± 0.214 、 1.295 ± 0.354 及び 3.059 ± 1.332 ng/mL、 AUC_{0-6h} はそれぞれ 1.297 ± 0.394 、 2.286 ± 0.867 、 4.861 ± 1.520 及び 11.496 ± 4.978 ng·h/mL であった。

6.2.3.3 ピタバスタチン併用時の用量反応試験 (K-877-13 試験、CTD 5.3.5.1-3)

ピタバスタチン投与中の日本人高 TG 血症患者を対象に、本薬 0.05、0.1 及び 0.2 mg を 1 日 2 回食後に経口投与したとき (それぞれ 20、25 及び 17 例)、治療期 12 週時の C_{max} はそれぞれ 0.898 ± 0.794 、 2.026 ± 1.276 及び 3.857 ± 2.217 ng/mL、 AUC_{0-6h} はそれぞれ 3.170 ± 2.525 、 7.129 ± 5.302 及び 13.018 ± 6.191 ng·h/mL であった。

6.2.4 PPK 解析 (K-877-AP07、CTD 5.3.3.5-2)

K-877-01、K-877-02、K-877-03、K-877-04、K-877-05、K-877-06、K-877-07、K-877-08、K-877-10、K-877-12、K-877-13、K-877-14、K-877-16、K-877-18、K-877-20、K-877-101、K-877-102、K-877-103、K-877-104、K-877-105、K-877-107 及び K-877-201 試験における健康成人、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高 TG 血症患者 995 例から得られた本薬の 13695 点の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、性別：男性 794 例、女性 201 例、年齢 (中央値 [5%点, 95%点]、以下同様)：43 [21, 70] 歳、年齢区分：非高齢者 855 例、高齢者 140 例、体重：71.0 [53.5, 100.8] kg、BMI：25.1 [19.2, 33.5] kg/m²、地域：日本 629 例、その他 366 例、人種：白人 288 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 66 例、アジア人 637 例、不明 4 例、食事：食後投与 870 例、空腹時投与 463 例、投与回数：単回 493 例、反復 840 例、投与頻度：1 日 1 回 396 例、1 日 2 回 599 例、1 日用量：0.05 mg 30 例、0.1 mg 161 例、0.2 mg 409 例、0.3 mg 8 例、0.4 mg 577 例、0.5 mg 8 例、0.8 mg 56 例、1.0 mg 8 例、1.6 mg 76 例、製剤の種類：製剤 A 104 例、製剤 B 456 例、製剤 C 419 例、市販予定製剤 16 例、AST (IU/L)：20.0 [12.0, 45.0]、ALT (IU/L)：20.0 [8.0, 61.0]、 γ -GTP (IU/L)：25.0 [10.0, 126.0]、総ビリルビン (mg/dL)：0.64 [0.3, 1.3]、eGFR (mL/min/1.73 m²)：90 以上 407 例、60 以上 90 未満 496 例、30 以上 60 未満 63 例、15 以上 30 未満 10 例、15 未満又は血液透析 15 例、CCr：113.4 [59.07, 168.74] mL/min、総タンパク (g/dL)：7.2 [6.4, 73.0]、高脂血症：有 506 例、無 489 例、2 型糖尿病の合併：有 184 例、無 811 例、高血圧の合併：有 280 例、無 715 例、肝胆道系障害の合併：脂肪肝又はアルコール性肝障害 169 例、肝機能障害 15 例、肝硬変 15 例、その他又は合併なし 796 例、肝胆道系障害の合併 (肝炎除く)：脂肪肝又はアルコール性肝障害 168 例、肝機能障害 15 例、肝硬変 15 例、その他又は合併なし 797 例、肝炎：有 2 例、無 993 例、ピタバスタチンの併用：有 110 例、無 1223 例、ロスバスタチンの併用：有 96 例、無 1237 例、アトルバスタチンの併用：有 86 例、無 1247 例、フルバスタチンの併用：有 21 例、無 1312 例、プラバスタチンの併用：有 30 例、無 1303 例、シンバスタチンの併用：有 49 例、無 1284 例、多価不飽和脂肪酸の併用：有 5 例、無 990 例、エゼチミブの併用：有 4 例、無 991 例であり、これらの因子が薬物動態パラメータの共変量の候補とされた。なお、食事、投与回数、1 日用量、ピタバスタチンの併用、ロスバスタチンの併用、アトルバスタチンの併用、フルバスタチンの併用、プラバスタチンの併用及びシンバスタチンの併用については、一部の被験者で重複して記録されていた。

本薬の薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。PPK の最終モデルにおいて、CL に対して人種 (アジア人、その他の人種)、高脂血症の有無、1 日用量及びロスバスタチンの

併用の有無、分布容積に対して人種（アジア人、その他の人種）、ロスバスタチンの併用の有無、投与回数及び食事、 k_a に対して投与回数、1日用量及び製剤の種類が共変量として選択された。

6.2.5 内因性要因の検討

6.2.5.1 肝機能障害者を対象とした試験（K-877-10 試験、CTD 5.3.3.3-1）

日本人の正常肝機能被験者、並びに軽度肝硬変（Child-Pugh 分類 A）、中等度肝硬変（Child-Pugh 分類 B）、及び脂肪肝を有する被験者（それぞれ 8、8、6 及び 10 例）に、本薬 0.2 mg を単回経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13：肝機能障害患者に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^a	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常肝機能被験者	3.015±1.165	1.5	9.311±2.718	1.637±0.306
軽度肝硬変患者	6.780±1.632	1.0	20.320±6.555	2.035±0.350
中等度肝硬変患者	11.564±3.656	1.0	40.445±18.360	3.515±1.669
脂肪肝患者	4.010±2.079	1.5	12.112±5.772	2.031±0.913

a：中央値

6.2.5.2 腎機能障害者を対象とした試験（K-877-12 試験、CTD 5.3.3.3-2）

日本人の正常腎機能被験者（Cockcroft-Gault 式により算出した CCr 80 mL/min 以上）、並びに軽度腎機能障害（ CCr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）、中等度腎機能障害（ CCr 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）、高度腎機能障害（ CCr 30 mL/min 未満）及び末期腎不全の被験者（それぞれ 8、8、8、7 及び 7 例）に、本薬 0.2 mg を単回経口投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14：腎機能障害患者に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^a	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
正常腎機能被験者	2.983±0.713	1.5	9.953±2.861	2.371±0.966
軽度腎機能障害患者	4.986±1.533	1.25	16.500±5.391	2.873±0.497
中等度腎機能障害患者	3.504±1.619	1.5	12.041±5.868	2.498±0.918
高度腎機能障害患者	5.229±3.748	1.0	11.032±2.993	2.961±1.578
末期腎不全患者	3.928±1.633	1.5	16.788±7.583	2.978±0.839

a：中央値

6.2.6 薬物相互作用の検討

6.2.6.1 ピタバスタチン（K-877-05 試験、CTD 5.3.3.4-2）

日本人健康成人 18 例を対象に、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間経口投与する期間、ピタバスタチン 4 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する期間、並びに本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後及びピタバスタチン 4 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間併用する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日以上）。本薬単独投与時に対するピタバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.061 [0.970, 1.160] 及び 1.122 [1.041, 1.209] であった。ピタバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のピタバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.011 [0.973, 1.050] 及び 1.036 [1.007, 1.066] であった。

6.2.6.2 アトルバスタチン (K-877-06 試験、CTD 5.3.3.4-3)

日本人健康成人 18 例を対象に、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間経口投与する期間、アトルバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する期間、並びに本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後及びアトルバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間併用投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日以上)。本薬単独投与時に対するアトルバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.166 [1.069, 1.272] 及び 1.098 [1.016, 1.187] であった。アトルバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、アトルバスタチンで 1.032 [0.960, 1.109] 及び 0.934 [0.851, 1.024]、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン体で 0.875 [0.826, 0.927] 及び 0.784 [0.736, 0.836] であった。

6.2.6.3 プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン (K-877-18 試験、CTD 5.3.3.4-4)

日本人健康成人 18 例を対象に、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間経口投与する期間、プラバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する期間、並びに本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後及びプラバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間併用投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日以上)。本薬単独投与時に対するプラバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.058 [0.964, 1.162] 及び 1.057 [1.013, 1.102] であった。プラバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のプラバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.107 [0.908, 1.351] 及び 1.065 [0.922, 1.231] であった。

日本人健康成人 19 例を対象に、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間経口投与する期間、シンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する期間、並びに本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後及びシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間併用投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日以上)。本薬単独投与時に対するシンバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.230 [1.090, 1.388] 及び 1.125 [0.997, 1.270] であった。シンバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、シンバスタチンで 0.858 [0.660, 1.114] 及び 0.846 [0.722, 0.992]、シンバスタチンオープンアシド体で 0.626 [0.541, 0.725] 及び 0.405 [0.345, 0.475] であった。

日本人健康成人 19 例を対象に、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間経口投与する期間、フルバスタチン 60 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する期間、並びに本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後及びフルバスタチン 60 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間併用投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日以上)。本薬単独投与時に対するフルバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.181 [1.080, 1.290] 及び 1.207 [1.144, 1.274] であった。フルバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のフルバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.989 [0.790, 1.239] 及び 1.151 [1.057, 1.253] であった。

6.2.6.4 ロスバスタチン (K-877-08 試験、CTD 5.3.3.4-5)

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後に 7 日間経口投与する期間、ロスバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する期間、並びに本薬 0.2 mg を 1 日 2 回食後及びロスバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間併用投与する期間を設けた 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日以上)。本薬単独投与時に対するロスバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.106 [1.048, 1.167] 及び 1.110 [1.046, 1.177] であった。ロスバスタチン

単独投与時に対する本薬併用投与時のロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.092 [1.016, 1.174] 及び 1.025 [0.964, 1.091] であった。

6.2.6.5 シクロスポリン (K-877-103 試験、CTD 5.3.3.4-7)

外国人健康成人 20 例を対象に、1 日目に本薬 0.4 mg を単回経口投与し、4 日目に本薬 0.4 mg 及びシクロスポリン 600 mg を同時に併用経口投与したとき、本薬単独投与時に対するシクロスポリン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、8.964 [7.515, 10.693] 及び 13.995 [12.618, 15.522] であった。

6.2.6.6 クラリスロマイシン (K-877-104 試験、CTD 5.3.3.4-8)

外国人健康成人 19 例を対象に、1 及び 9 日目に本薬 0.4 mg を単回経口投与し、4~11 日目にクラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、2.425 [2.163, 2.717] 及び 2.098 [1.916, 2.296] であった。

6.2.6.7 フルコナゾール (K-877-105 試験、CTD 5.3.3.4-9)

外国人健康成人 20 例を対象に、1 及び 12 日目に本薬 0.4 mg を単回経口投与し、4~14 日目にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.441 [1.290, 1.610] 及び 1.789 [1.664, 1.924] であった。

6.2.6.8 ジゴキシシン (K-877-106 試験、CTD 5.3.3.4-10)

外国人健康成人 19 例を対象に、ジゴキシシン 0.25 mg を 1 日目は 1 日 2 回、2~16 日目は 1 日 1 回反復経口投与し、11~16 日目に本薬 0.4 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.033 [0.951, 1.121] 及び 0.946 [0.909, 0.985] であった。

6.2.6.9 リファンピシン (K-877-107 試験、CTD 5.3.3.4-11)

外国人健康成人 20 例を対象に、1、4 及び 15 日目に本薬 0.4 mg を単回経口投与し、4~14 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時に対するリファンピシン単回併用投与時 (4 日目) の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、9.434 [8.363, 10.642] 及び 10.901 [9.915, 11.984] であり、本薬単独投与時に対するリファンピシン反復投与後に本薬を単独投与した時 (15 日目) の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.379 [0.338, 0.426] 及び 0.222 [0.207, 0.239] であった。

6.2.6.10 ワルファリン (K-877-108 試験、CTD 5.3.3.4-12)

外国人健康成人 19 例 (薬力学及び薬物動態評価例数) を対象に、1 及び 2 日目にワルファリン 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与した後、3~9 日目に PT-INR が 1.2~2.2 の範囲となるように被験者毎にワルファリンの用量を調節し、調節した用量のワルファリンを 10~21 日目に投与し、14~21 日目に本薬 0.2 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平

均値の比 [90%CI] は、ワルファリンの R 体については 1.004 [0.972, 1.037] 及び 1.029 [1.004, 1.055]、ワルファリンの S 体については 0.929 [0.889, 0.970] 及び 0.951 [0.926, 0.976] であった。

ワルファリン投与後の PT-INR 及び PT について、ワルファリン単独投与時に対する本薬併用投与時の PT-INR 及び PT の最小二乗平均値の比 [90%CI] は 1.020 [0.988, 1.051] 及び 1.019 [0.987, 1.051] であった。

6.2.6.11 QT 評価試験 (K-877-102 試験、CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 56 例 (薬力学及び薬物動態評価例数) を対象に、本薬が QT 間隔に及ぼす影響を検討する目的で、本薬 0.4、1.6 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 4 日間)。

本薬 0.4 及び 1.6 mg を単回投与した時の本薬の t_{max} の中央値は 1.208 及び 1.425 時間、 C_{max} の幾何平均値 (変動係数) は 4.511 (58.0) 及び 16.276 (37.7) ng/mL、 AUC_{0-inf} の幾何平均値 (変動係数) は 14.967 (64.8) 及び 58.602 (42.0) ng·h/mL であった。

本薬 0.4 及び 1.6 mg 投与時の QTcI (被験者毎に補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta QTcI$) の最小二乗平均値は、それぞれ最大で 1.16 及び 1.43 ms であり、 $\Delta\Delta QTcI$ の片側 95%CI の上限はいずれの測定時点においても 4 ms を超えなかった。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta QTcI$ の平均値は最大で 11.03 ms、 $\Delta\Delta QTcI$ の片側 98.33% の下限は測定したすべての評価時点 (モキシフロキサシン投与 2、3 及び 4 時間後) で 7 ms を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害患者への投与について

肝機能障害者を対象とした試験 (K-877-10 試験) において、正常肝機能被験者と比較して、肝硬変患者では本薬の曝露量の上昇が認められていることから、機構は、肝機能障害患者に対する本薬投与の可否及び関連する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は胆汁排泄型の薬物であること、K-877-10 試験において Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者では、正常肝機能被験者と比較して本薬の曝露量が約 4 倍に上昇したこと、及び重篤な肝障害のある患者は臨床試験から除外されており投与経験がないことから、添付文書においては、重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変又は胆道閉塞のある患者への本薬の投与を禁忌と設定した。また、Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者では、正常肝機能被験者と比較して本薬の曝露量は約 2 倍に上昇したこと及び Child-Pugh 分類 A の肝硬変を合併した高 TG 血症患者には本薬の投与経験がないことから、当該患者へ本薬を投与する際には減量する旨の注意喚起が必要と判断した。

機構は、以下のように考える。正常肝機能被験者と比較して曝露量が大きく上昇した Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変患者に相当する患者を禁忌と設定することは妥当である。また、Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者及び脂肪肝を有する被験者では、正常肝機能被験者と比較して曝露量の上昇が認められていることから、肝硬変患者に限らず軽度肝機能障害患者においても本薬の曝露量が上昇する可能性がある。したがって、軽度肝機能障害患者については、添付文書上において慎重投与に設定し、曝露量の上昇に関する情報提供及び必要に応じて減量を考慮する旨の注意喚起を行うことが適切と判断する。

6.R.2 腎機能障害患者への投与について

既存のフィブラート系薬剤では、腎機能障害患者に対する投与は、腎機能障害の程度に応じて禁忌又は慎重投与として注意喚起されていること、及び腎機能障害患者を対象とした試験（K-877-12 試験）において、正常腎機能被験者と比較して、腎機能障害患者では本薬の曝露量の上昇が認められていることから、機構は、腎機能障害患者に対する本薬投与の可否及び関連する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。腎機能障害患者では、正常腎機能被験者と比較して曝露量が 1.1～1.6 倍となったが、臨床的に問題となる曝露量の上昇ではないと考えられ、腎機能障害の程度に依存した上昇も認められなかった。また、本薬は eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する高 TG 血症患者において 1 日 0.4 mg まで安全性は良好であり（「7.R.6.3 腎機能障害患者への投与について」の項参照）、0.4 mg まで用量依存的な安全性の懸念は認められていない。以上より、腎機能障害患者に対して、特段の注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有する高 TG 血症患者に対して本薬を 1 日 0.4 mg まで投与した際に、正常腎機能被験者と比較して明らかに発現率が上昇するような有害事象等は現時点では認められていないものの、腎機能障害患者では、正常腎機能被験者と比較して曝露量の上昇が認められていること、腎機能障害患者において本薬投与による横紋筋融解症のリスクがあることは否定できないこと等（「7.R.6.3 腎機能障害患者への投与について」の項参照）を踏まえると、添付文書において腎機能障害患者への投与に対する注意喚起は必要と判断する。なお、具体的な注意喚起の内容については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.6.3 腎機能障害患者への投与について」）の項参照）。

6.R.3 代謝酵素を介した相互作用について

機構は、本薬の主代謝酵素について説明した上で、それらの代謝酵素に対して阻害又は誘導作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヒトマスバランス試験及び *in vitro* 試験（CTD 4.2.2.4-9）の結果、本薬から K-15828 への代謝反応が本薬のクリアランスに最も大きな影響を及ぼし、そのクリアランスへの寄与率は、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 でそれぞれ 0.38、0.25 及び 0.38 で、各分子種で同程度であった。本薬とこれらの CYP 分子種の阻害作用を有する薬剤との併用について、シクロスポリン（CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A を阻害）との相互作用試験（K-877-103 試験）及びクラリスロマイシン（CYP3A を阻害）との相互作用試験（K-877-104 試験）における本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえ、シクロスポリンは「併用禁忌」とし、クラリスロマイシンは「併用注意」とした上で本薬の用量を減量する旨の注意喚起が必要と判断した。一方、フルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A を阻害）については、相互作用試験（K-877-105 試験）において認められた本薬の曝露量の上昇は、安全性に影響を及ぼす程度ではないことから、併用に関する注意喚起の必要はないと判断した。

なお、CYP2C8 の阻害作用を有するクロピドグレルと本薬の臨床薬物相互作用試験を現在実施中であり、その結果を踏まえて必要に応じて注意喚起を行う予定である。

また、本薬と CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A の誘導作用を有する薬剤との併用については、以下のように考える。リファンピシン（反復投与時に CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A を誘導）との相互作用試験（K-877-107 試験）において、リファンピシンの併用（反復投与）により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ

0.4 及び 0.2 倍に低下した。代謝酵素のクリアランスへの寄与率等を考慮すると、AUC の低下率を予測できることが報告されており（Clin Pharmacokinetics 2008; 47: 669-80）、CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A の強い誘導薬との併用時には本薬の曝露量は 0.3~0.5 倍に、中程度の誘導薬との併用時には 0.7~0.8 倍に低下すると推察された。したがって、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の強い誘導薬については、併用により本薬の効果が減弱する可能性があることから併用注意と設定するが、中程度の誘導薬との併用であれば、用量調節等が必要となるような影響はないと考えるため、特段の注意喚起の必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の代謝に関与する CYP 分子種の阻害作用を有する薬剤との併用に関して、シクロスポリン及びクラリスロマイシンについては、本薬と併用投与した場合の本薬の曝露量の上昇の程度を考慮すると、それぞれ併用禁忌及び併用注意とすること、クラリスロマイシンとの併用時には必要に応じて減量を考慮する旨の注意喚起を行うことが適切と判断する。フルコナゾールについては、本薬と併用投与した場合の本薬の曝露量の上昇の程度が臨床上問題とならない程度かは不明であることから、併用注意とすることが適切である。

また、本薬の代謝に関与する CYP 分子種の誘導作用を有する薬剤との併用に関して、本薬との併用時に想定される曝露量の低下の程度を踏まえると、これらの CYP 分子種の強い誘導薬は併用注意とし、中程度以下の誘導薬については、注意喚起を行わないとする申請者の判断は妥当である。

なお、クロピドグレルと本薬の臨床薬物相互作用試験の結果を踏まえた機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

6.R.4 トランスポーターを介した相互作用について

機構は、本薬の薬物相互作用試験成績を踏まえ、トランスポーターの阻害作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。In vitro 試験の結果、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を介して輸送されると考えられ、リファンピシン（単回投与時に OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害）との相互作用試験（K-877-107 試験）、シクロスポリン（P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害）との相互作用試験（K-877-103 試験）、並びにクラリスロマイシン（P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害）との相互作用試験（K-877-104 試験）における本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえ、リファンピシン及びシクロスポリンについては併用禁忌とし、クラリスロマイシンは併用注意と設定した。

ヒトマスバランス試験の結果、本薬の吸収率は 92.6%（K-877-07 試験の AUC_{0-inf} から算出）と高かったことから、消化管内の P-gp 及び BCRP の阻害により本薬の吸収が増加しても、曝露量はほとんど増加しないものと推察された。さらに、本薬はほとんど尿中に排泄されないことから、尿細管の P-gp が阻害された場合にも、本薬の曝露量に及ぼす影響は少ないと考える。一方で、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した相互作用について、リファンピシン、シクロスポリン及びクラリスロマイシンとの相互作用試験の結果、本薬の曝露量は上昇したが、トランスポーターに対する阻害強度の指標である R 値（ $1 + \text{被験薬の門脈血中非結合型分画} \times \text{門脈血中最高濃度} / \text{in vitro 試験で測定した阻害定数}$ ）について、これらの薬剤の OATP1B1 に対する R 値と比較して、OATP1B1 及び OATP1B3 に対してより高い R 値を示す薬剤は報告されていないことから、リファンピシン、シクロスポリン及びクラリスロマイシン以外の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を示す薬剤と本薬を併用投与した際に、これらの薬剤との併用時以上に本薬の曝露量が増加することはないと考える。したがって、その他の OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を有する薬剤との併用について注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。各相互作用試験における曝露量の上昇の程度を考慮すると、リファンピシン及びシクロスポリンを併用禁忌とし、クラリスロマイシンを併用注意とすることは妥当である。しかしながら、併用に関する *in vitro* 試験の検討結果からヒトでどの程度曝露量が上昇するかを予測することには限界があり、リファンピシンとの相互作用試験の結果から、本薬の薬物動態に OATP1B1 及び OATP1B3 は大きく寄与すると考えられることを踏まえると、リファンピシン、シクロスポリン及びクラリスロマイシン以外の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を有する薬剤との併用についても、添付文書において併用に関する注意喚起を行うことが適切である。なお、P-gp 及び BCRP の阻害作用を有する薬剤との併用については、申請者の説明を踏まえると、P-gp 及び BCRP が阻害されたとしても、本薬の曝露量の上昇に及ぼす影響は小さいと考えられることから、現時点においては特段の注意喚起は不要と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された第 I 相試験（高 TG 血症患者対象の臨床薬理試験を含む）11 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 6 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 1 試験の成績が提出された（薬物動態については「6. 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。主な試験成績を以下に示す。以下、脂質パラメータは空腹時、血清中の測定結果とする。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 単回投与試験（K-877-01 試験、CTD 5.3.3.1-1 実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、日本人健康成人 70 例（各群 10 例（本薬 8 例、プラセボ 2 例））を対象に本薬 0.3、0.5、1 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与する無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。なお、当初は本薬 2、4、8 及び 16 mg を空腹時、本薬 4 mg を朝食後に単回経口投与する群も設定されていたが、試験開始後、予想を上回る曝露が認められたため、これらの投与は実施されなかった。治験薬が投与された 30 例（本薬 0.3 mg 群 8 例、本薬 0.5 mg 群 8 例、本薬 1 mg 群 8 例、プラセボ群 6 例）が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本薬 0.3 mg 群 1 例（血中 ALP 増加）、本薬 0.5 mg 群 1 例（血中ビリルビン増加）、本薬 1 mg 群 4 例（APTT 延長・血中フィブリノゲン減少 2 例、血中ビリルビン増加・血中フィブリノゲン減少、血中フィブリノゲン減少各 1 例）及びプラセボ群 2 例（血中ビリルビン増加・抱合ビリルビン増加、頭痛各 1 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 1 mg 群 1 例（血中ビリルビン増加）及びプラセボ群 1 例（頭痛）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 反復投与試験（K-877-03 試験、CTD 5.3.3.1-2 実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的として、日本人健康成人 60 例（各群 10 例（本薬 8 例、プラセボ 2 例））を対象に本薬 0.1、0.2、0.4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回もしくは 1 日 2 回反復経口投与、及び日本人高 TG 血症患者 30 例（各群 10 例）を対象に本薬 0.1 mg 又はプラセボを 1 日 2 回もしくは 0.2 mg を 1 日 1 回反復経口投与する無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。治験薬が投与された 90 例（健康成人では、本薬 0.1 mg QD 群 8 例、本薬 0.1 mg BID 群 8 例、本薬 0.2 mg QD 群 8 例、本薬 0.2 mg BID 群 8 例、本薬 0.4 mg QD 群 8 例、本薬 0.4 mg BID 群 8 例、プラセボ群 12 例、高 TG 血症患者では、本薬 0.1 mg BID 群 10 例、本薬 0.2 mg QD 群 10 例、プラセボ群 10 例）が安全性解析対象

集団とされた。

健康成人及び高 TG 血症患者において、いずれかの群で複数例に認められた有害事象は表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（健康成人、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (12 例)	本薬					
		0.1 mg QD 群 (8 例)	0.1 mg BID 群 (8 例)	0.2 mg QD 群 (8 例)	0.2 mg BID 群 (8 例)	0.4 mg QD 群 (8 例)	0.4 mg BID 群 (8 例)
有害事象	50.0 (6)	12.5 (1)	25.0 (2)	0 (0)	62.5 (5)	50.0 (4)	87.5 (7)
血中フィブリノゲン減少	25.0 (3)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)	50.0 (4)	37.5 (3)	87.5 (7)
APTT 延長	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)	12.5 (1)
血中鉄減少	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)
因果関係が否定できない有害事象	41.7 (5)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)	62.5 (5)	37.5 (3)	87.5 (7)
血中フィブリノゲン減少	25.0 (3)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)	50.0 (4)	25.0 (2)	87.5 (7)
APTT 延長	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)	12.5 (1)

% (例数)

表 16：いずれかの群で複数例に認められた有害事象（高 TG 血症患者、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (10 例)	本薬	
		0.1 mg BID 群 (10 例)	0.2 mg QD 群 (10 例)
有害事象	50.0 (5)	40.0 (4)	70.0 (7)
血中インスリン増加	30.0 (3)	0 (0)	10.0 (1)
血中フィブリノゲン減少	10.0 (1)	20.0 (2)	10.0 (1)
因果関係が否定できない有害事象	0 (0)	10.0 (1)	20.0 (2)

% (例数)

健康成人及び高 TG 血症患者いずれにおいても死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は高 TG 血症患者の本薬 0.2 mg QD 群 1 例（リンパ腫）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、高 TG 血症患者の本薬 0.2 mg QD 群 1 例（リンパ腫）に認められた。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 用量探索的試験（K-877-04 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2010 年 11 月～2011 年 7 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、TG 高値で HDL-C 低値の日本人脂質異常症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 19 施設で実施された（目標症例数：各群 32 例、計 192 例）。

8 週間以内のスクリーニング期の後、12 週間の治療期に、プラセボ、本薬 0.025、0.05、0.1、0.2 mg を 1 日 2 回朝夕食後（1 日量として 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg、以下、1 日量で記載）又は FF 100 mg（微粉化カプセル製剤、以下同様）を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 20 歳以上 75 歳未満の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上
- スクリーニング時の TG が 2 回連続では 500 mg/dL を超えない
- スクリーニング時の HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性

なお、治験期間中、他の脂質異常症治療薬について、スタチン、陰イオン交換樹脂、プロブコール、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、植物ステロール（大豆油不けん化物、ガンマオリザノール）、その他（エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ、イコサペント酸エチル、パントテン酸、ポリ

エンホスファチジルコリン、エゼチミブ)の併用は禁止された。施設及びスクリーニング時の HDL-C の平均値 (40 mg/dL 未満、40 mg/dL 以上) を因子とする最小化法により、被験者は各群に無作為化された。

無作為化された 224 例 (プラセボ群 36 例、本薬 0.05 mg 群 37 例、本薬 0.1 mg 群 37 例、本薬 0.2 mg 群 38 例、本薬 0.4 mg 群 39 例、FF 群 37 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち有効性評価指標 (TG) の評価可能な初期値を有していなかった 1 例 (本薬 0.4 mg 群) を除く 223 例 (36 例、37 例、37 例、38 例、38 例、37 例) が FAS とされ、さらに有効性評価指標 (TG) の治療期終了時データがない 3 例、併用禁止薬の使用 3 例、食事運動指導遵守状況の変化 3 例、併用制限薬の変更 2 例及び評価不能な中止例 1 例 (重複あり) を除く 214 例 (35 例、34 例、37 例、36 例、36 例、36 例) が PPS とされた。なお、PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は FF 群 1 例であり、中止理由は中止基準への抵触 (肝機能の悪化) であった。

有効性の主要評価項目である治療期終了時における TG の治療期 0 週からの変化率は、表 17 のとおりであった。主要評価項目について、有意な用量反応関係が認められた (調整 p 値 < 0.001、プラセボ群、本薬 0.05 mg 群、本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群及び本薬 0.4 mg 群について、(-2, -1, 0, 1, 2)、(-9, -4, 1, 6, 6)、(-7, -2, 3, 3, 3)、(-4, 1, 1, 1, 1)、(-6, -6, -1, 4, 9)、(-3, -3, -3, 2, 7)、(-1, -1, 0, 1, 1) の対比を用いた最大対比法)。選択された対比は (-4, 1, 1, 1, 1) であった。

表 17：治療期終了時における TG の治療期 0 週時からの変化率 (PPS)

	プラセボ群 (35 例)	本薬				FF 群 (36 例)
		0.05 mg 群 (34 例)	0.1 mg 群 (37 例)	0.2 mg 群 (36 例)	0.4 mg 群 (36 例)	
治療期 0 週時 (mg/dL) ^a	309.2±129.8	333.5±220.2	294.6±110.9	290.9±119.5	302.9±208.9	325.2±204.3
治療期終了時 (mg/dL) ^a	382.3±272.6	193.2±66.5	182.9±96.8	166.1±102.8	150.7±68.3	195.1±82.0
変化率 (%) ^b [95%CI]	28.687±7.155 [14.564, 42.810]	-30.783±7.279 [-45.151, -16.414]	-36.147±6.962 [-49.889, -22.405]	-42.365±7.061 [-56.301, -28.428]	-42.468±7.055 [-56.393, -28.543]	-

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準偏差 (投与群を因子、治療期 0 週時の TG を共変量とした共分散分析)

また、有効性の副次評価項目について、各脂質パラメータ値の治療期終了時における治療期 0 週時からの変化率は表 18 のとおりであった。

表 18：治療期終了時における各脂質パラメータ値の治療期 0 週時からの変化率 (PPS)

		プラセボ群 (35 例)	本薬				FF 群 (36 例)
			0.05 mg 群 (34 例)	0.1 mg 群 (37 例)	0.2 mg 群 (36 例)	0.4 mg 群 (36 例)	
LDL-C (直接法)	治療期 0 週時 ^a	140.1±30.1	136.6±33.0	133.6±37.7	141.7±39.5	156.7±39.3	145.7±38.5
	変化率 ^b	-5.2±16.4	5.9±19.8	-1.1±22.6	-0.8±24.8	0.2±29.7	1.4±26.3
TC	治療期 0 週時 ^a	224.9±30.5	221.8±36.7	216.8±38.8	224.1±39.6	239.4±38.6	231.6±41.9
	変化率 ^b	0.1±9.8	-2.7±11.4	-6.5±11.9	-7.0±11.3	-5.3±12.9	-6.0±11.8
HDL-C (直接法)	治療期 0 週時 ^a	40.3±6.3	40.4±8.0	40.8±6.9	40.9±7.3	41.4±7.1	40.1±7.3
	変化率 ^b	-2.0±13.5	12.0±14.3	16.4±16.9	16.1±16.7	20.5±22.5	14.6±16.3
non HDL-C	治療期 0 週時 ^a	184.6±29.7	181.4±36.0	175.9±36.8	183.3±36.4	198.0±38.0	191.5±39.1
	変化率 ^b	0.7±12.8	-5.8±12.4	-11.8±14.0	-12.2±13.8	-10.5±14.2	-10.1±14.2

平均値±標準偏差

a：mg/dL

b：%

安全性について、有害事象はプラセボ群 47.2% (17/36 例)、本薬 0.05 mg 群 56.8% (21/37 例)、本薬 0.1 mg 群 32.4% (12/37 例)、本薬 0.2 mg 群 47.4% (18/38 例)、本薬 0.4 mg 群 41.0% (16/39 例) 及び FF 群 56.8% (21/37 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19：いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (36 例)	本薬				FF 群 (37 例)
		0.05 mg 群 (37 例)	0.1 mg 群 (37 例)	0.2 mg 群 (38 例)	0.4 mg 群 (39 例)	
上気道の炎症	8.3 (3)	5.4 (2)	2.7 (1)	5.3 (2)	5.1 (2)	5.4 (2)
季節性アレルギー	5.6 (2)	5.4 (2)	10.8 (4)	7.9 (3)	7.7 (3)	5.4 (2)
季節性鼻炎	2.8 (1)	2.7 (1)	2.7 (1)	2.6 (1)	0 (0)	8.1 (3)
鼻咽頭炎	0 (0)	5.4 (2)	8.1 (3)	10.5 (4)	5.1 (2)	13.5 (5)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 8.3% (3/36 例)、本薬 0.05 mg 群 5.4% (2/37 例)、本薬 0.1 mg 群 2.7% (1/37 例)、本薬 0.2 mg 群 5.3% (2/38 例)、本薬 0.4 mg 群 5.1% (2/39 例) 及び FF 群 10.8% (4/37 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は便秘 (プラセボ群 5.6% (2/36 例)、本薬 0.05 mg 群、本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群、本薬 0.4 mg 群及び FF 群でいずれも 0%) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本薬 0.05 mg 群 1 例 (虫垂炎)、本薬 0.4 mg 群 1 例 (尿管結石) に認められ、このうち本薬 0.4 mg 群の尿管結石症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、FF 群の 1 例 (肝機能異常) に認められた。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 FF との比較検証試験 (K-877-09 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2012 年 5 月～2012 年 12 月)

FF を対照として本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、TG 高値で HDL-C 低値の日本人脂質異常症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 32 施設で実施された (目標症例数：プラセボ群 40 例、本薬 0.1 mg 群 40 例、本薬 0.2 mg 群 120 例、本薬 0.4 mg 群 80 例、FF 100 mg (微粉化カプセル製剤、以下同様) 群 80 例、FF 200 mg 群 120 例、計 480 例)。

8 週間以内のスクリーニング期の後、12 週間の治療期に、プラセボ、本薬 0.05、0.1、0.2 mg を 1 日 2 回朝夕食後 (1 日量として 0.1、0.2 及び 0.4 mg、以下、1 日量で記載) 又は FF 100、200 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。

なお、治験期間中、他の脂質異常症治療薬について、スタチン、陰イオン交換樹脂、プロブコール、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体、植物ステロール (大豆油不けん化物、ガンマオリザノール)、その他 (エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ、イコサペント酸エチル、パントテン酸、ポリエンホスファチジルコリン、エゼチミブ) の併用は禁止された。

主な組入れ基準は、以下を満たす 20 歳以上 75 歳未満の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上
- スクリーニング時の TG が 1000 mg/dL 以下
- スクリーニング時の HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性

無作為化された 526 例（プラセボ群 43 例、本薬 0.1 mg 群 45 例、本薬 0.2 mg 群 128 例、本薬 0.4 mg 群 85 例、FF 100 mg 群 85 例、FF 200 mg 群 140 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち死亡により治験薬投与後の有効性評価データがなかった 1 例（本薬 0.4 mg 群）を除く 525 例（43 例、45 例、128 例、84 例、85 例、140 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 37 例（0 例、3 例、7 例、5 例、7 例、15 例）であり、主な中止理由は有害事象 22 例（0 例、2 例、2 例、1 例、3 例、14 例）であった。

有効性の主要評価項目は、治療期 8、10、12 週時の TG のベースラインからの変化率とされた。なお、ベースラインは 2 回のスクリーニング検査及び治療期 0 週時の平均値とした。主要評価項目について、初めに用量反応性を評価し、有意な用量反応関係が認められた場合は、次に本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価することとされた。優越性が認められた場合には、次に本薬 0.4 mg 群の FF 200 mg 群に対する非劣性を評価し、非劣性が示された場合には、次に本薬 0.2 mg 群の FF 200 mg 群に対する非劣性を評価することとされた。

各群のベースライン並びに治療期 8、10 及び 12 週時の TG は表 20 のとおりであった。

表 20：ベースライン並びに治療期 8、10 及び 12 週時の TG (FAS)

	プラセボ群	本薬			FF	
		0.1 mg 群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
ベースライン	346.1±130.9 (43)	332.4±106.1 (45)	367.2±153.6 (128)	362.6±158.5 (84)	362.0±135.1 (85)	347.3±123.8 (140)
治療期 8 週時	321.4±143.2 (43)	177.2±72.4 (43)	175.8±73.4 (124)	166.0±84.4 (83)	205.7±89.9 (81)	173.7±109.0 (136)
治療期 10 週時	331.1±164.3 (43)	176.5±76.8 (42)	188.4±124.7 (122)	163.0±70.5 (81)	218.7±106.1 (81)	155.3±72.9 (130)
治療期 12 週時	360.9±270.5 (43)	162.6±72.8 (42)	179.2±84.4 (121)	161.8±75.1 (80)	217.2±97.7 (79)	156.3±77.3 (128)

mg/dL

平均値±標準偏差 (例数)

治療期 8、10 及び 12 週時における TG のベースラインからの変化率 (%)（最小二乗平均値±標準誤差、投与群を因子、ベースラインの TG を共変量とし、8、10、12 週を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析、以下同様）は、プラセボ群、本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群及び本薬 0.4 mg 群でそれぞれ -2.775 ± 4.463 、 -46.342 ± 2.763 、 -46.766 ± 1.634 及び -51.902 ± 2.000 であり、有意な用量反応関係が認められた（調整 p 値 < 0.001 、プラセボ群、本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群及び本薬 0.4 mg 群について、 $(-3, -1, 1, 3)$ 、 $(-5, -1, 3, 3)$ 、 $(-3, 1, 1, 1)$ の対比を用いた最大対比法）。選択された対比は $(-5, -1, 3, 3)$ であった。

有意な用量反応関係が示されたため、次に TG のベースラインからの変化率について、各本薬群とプラセボ群の比較を行った。各本薬群とプラセボ群の差（最小二乗平均値の差 [95%CI]）は、本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群及び本薬 0.4 mg 群でそれぞれ $-43.567 [-54.011, -33.124]$ 、 $-43.991 [-53.524, -34.458]$ 及び $-49.127 [-58.912, -39.343]$ であり、本薬 0.1 mg 群、本薬 0.2 mg 群及び本薬 0.4 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された（いずれも $p < 0.001$ 、Dunnett 検定）。

各本薬群のプラセボ群に対する優越性が示されたため、次に TG のベースラインからの変化率について、本薬 0.4 mg 群と FF 200 mg 群の比較が行われた。TG のベースラインからの変化率は、本薬 0.4 mg 群 -51.836 ± 2.001 （最小二乗平均値±標準誤差、投与群を因子、ベースラインの TG を共変量とし、8、10、12 週を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析、以下同様）、FF 200 mg 群 -51.534 ± 1.568 、本薬 0.4 mg

群と FF 200 mg 群の差 [95%CI] は、 $-0.302 [-5.300, 4.696]$ で、95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値である 10% を下回っており、本薬 0.4 mg 群の FF 200 mg 群に対する非劣性が示された。

本薬 0.4 mg 群の FF 200 mg 群に対する非劣性が示されたため、次に本薬 0.2 mg 群と FF 200 mg 群の比較が行われた。TG のベースラインからの変化率 (%) は、本薬 0.2 mg 群で -46.690 ± 1.635 、FF 200 mg 群で -51.534 ± 1.568 、本薬 0.2 mg 群と FF 200 mg 群の差 [95%CI] は、 $4.844 [0.388, 9.299]$ であり、95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値 (10%) を下回っており、本薬 0.2 mg 群の FF 200 mg 群に対する非劣性が示された。

また、有効性の副次評価項目である各脂質パラメータ値の推移は表 21 のとおりであった。

表 21：ベースライン並びに治療期 4、8 及び 12 週時の各脂質パラメータ値 (FAS)

		プラセボ群	本薬			FF	
			0.1 mg 群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
LDL-C (直接法)	ベースライン	133.8±33.9 (43)	128.5±36.9 (45)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)
	治療期 4 週時	130.2±32.0 (43)	138.9±32.0 (44)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)
	治療期 8 週時	137.8±32.3 (43)	139.8±32.2 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)
	治療期 12 週時	131.8±33.3 (43)	139.1±30.7 (42)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)
TC	ベースライン	222.4±33.1 (43)	214.9±36.8 (45)	224.6±36.2 (128)	216.2±36.6 (84)	225.3±34.4 (85)	224.2±35.4 (140)
	治療期 4 週時	218.4±32.3 (43)	210.7±34.9 (44)	218.8±37.4 (127)	210.3±31.8 (83)	220.9±35.5 (83)	209.2±33.7 (139)
	治療期 8 週時	223.2±35.4 (43)	212.6±34.0 (43)	221.9±40.3 (124)	212.6±32.6 (83)	224.1±35.1 (81)	211.1±34.0 (136)
	治療期 12 週時	220.9±30.1 (43)	210.9±33.3 (42)	224.4±37.4 (122)	216.5±35.6 (80)	226.6±35.7 (79)	211.9±35.2 (128)
HDL-C (直接法)	ベースライン	39.2±4.9 (43)	38.4±5.4 (45)	39.4±5.8 (128)	37.8±5.5 (84)	39.7±5.6 (85)	39.7±5.3 (140)
	治療期 4 週時	39.1±6.0 (43)	46.3±7.7 (44)	46.4±9.3 (127)	46.1±8.9 (83)	45.4±8.3 (83)	48.6±9.2 (139)
	治療期 8 週時	39.9±5.7 (43)	46.3±7.9 (43)	48.2±8.9 (124)	46.9±9.5 (83)	47.0±9.8 (81)	50.5±10.4 (136)
	治療期 12 週時	39.9±5.7 (43)	48.6±9.0 (42)	49.6±9.4 (122)	47.0±9.7 (80)	47.0±9.4 (79)	52.0±10.2 (128)
non HDL-C	ベースライン	183.2±32.0 (43)	176.5±34.9 (45)	185.2±34.7 (128)	178.4±34.8 (84)	185.6±31.7 (85)	184.6±33.9 (140)
	治療期 4 週時	179.3±32.0 (43)	164.5±33.7 (44)	172.4±37.6 (127)	164.2±31.7 (83)	175.5±33.6 (83)	160.6±33.3 (139)
	治療期 8 週時	183.3±35.3 (43)	166.3±33.0 (43)	173.7±39.7 (124)	165.7±32.5 (83)	177.1±32.6 (81)	160.6±34.2 (136)
	治療期 12 週時	181.0±29.8 (43)	162.3±33.3 (42)	174.8±38.1 (122)	169.4±35.7 (80)	179.6±33.8 (79)	159.9±35.2 (128)

mg/dL

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、有害事象はプラセボ群 41.9% (18/43 例)、本薬 0.1 mg 群 33.3% (15/45 例)、本薬 0.2 mg 群 38.3% (49/128 例)、本薬 0.4 mg 群 40.0% (34/85 例)、FF 100 mg 群 42.4% (36/85 例) 及び FF 200 mg 群 56.4% (79/140 例) で認められ、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は表 22 のとおりであった。

表 22：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (43 例)	本薬			FF	
		0.1 mg 群 (45 例)	0.2 mg 群 (128 例)	0.4 mg 群 (85 例)	100 mg 群 (85 例)	200 mg 群 (140 例)
鼻咽頭炎	9.3 (4)	2.2 (1)	9.4 (12)	5.9 (5)	8.2 (7)	10.7 (15)
血中 CK 増加	7.0 (3)	2.2 (1)	0.8 (1)	1.2 (1)	2.4 (2)	2.1 (3)
肝機能検査異常	2.3 (1)	4.4 (2)	1.6 (2)	4.7 (4)	12.9 (11)	15.7 (22)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 7.0% (3/43 例)、本薬 0.1 mg 群 4.4% (2/45 例)、本薬 0.2 mg 群 7.8% (10/128 例)、本薬 0.4 mg 群 11.8% (10/85 例)、FF 100 mg 群 14.1% (12/85 例) 及び FF 200 mg 群 26.4% (37/140 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、肝機能検査異常（プラセボ群 2.3% (1/43 例)、本薬 0.1 mg 群 0% (0/45 例)、本薬 0.2 mg 群 1.6% (2/128 例)、本薬 0.4 mg 群 3.5% (3/85 例)、FF 100 mg 群 8.2% (7/85 例)、FF 200 mg 群 12.9% (18/140 例)）であった。

死亡に至った有害事象は、本薬 0.4 mg 群 1 例（肺塞栓症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本薬 0.1 mg 群 1 例（急性心筋梗塞）、本薬 0.2 mg 群 2 例（肺の悪性新生物、腸炎）、FF 200 mg 群 3 例（胃食道逆流性疾患、適応障害、上腕骨骨折）に認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.1 mg 群 2 例（急性心筋梗塞、消化不良）、本薬 0.2 mg 群 2 例（肺の悪性新生物、ALT 増加）、本薬 0.4 mg 群 1 例（肺塞栓症）、FF 100 mg 群 3 例（肝機能検査異常 2 例、肝機能異常）及び FF 200 mg 群 14 例（肝機能検査異常 8 例、肝機能異常 3 例、上腕骨骨折、湿疹、発疹）に認められた。

7.3.2 ピタバスタチン併用試験（K-877-13 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2012 年 5 月～2013 年 10 月）

ピタバスタチン併用下での本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、TG 高値で non HDL-C 高値の日本人脂質異常症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 26 施設で実施された（目標症例数：各群 42 例、計 168 例）。

16 週間以内の前観察期及びスクリーニング期にピタバスタチン 2 mg を 1 日 1 回夕食後に投与した後、12 週間の治療期に、プラセボ、本薬 0.05、0.1 又は 0.2 mg を 1 日 2 回朝夕食後（1 日量として、0.1、0.2 及び 0.4 mg、以下、1 日量で記載）に投与することとされた。ピタバスタチンについてはスクリーニング期と同一の用法・用量で継続することとされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 20 歳以上 75 歳未満の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上 1000 mg/dL 以下
- スクリーニング時の non HDL-C が 150 mg/dL 以上

無作為化された 188 例（プラセボ群 46 例、本薬 0.1 mg 群 45 例、本薬 0.2 mg 群 49 例、本薬 0.4 mg 群 48 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。そのうち、選択/除外基準不適合例 5 例（2 例、1 例、1 例、1 例）、評価不能な中止例 3 例（0 例、1 例、2 例、0 例）、併用制限薬の変更 3 例（0 例、1 例、1 例、1 例）、併用禁止薬の使用 2 例（1 例、0 例、0 例、1 例）、12 週の TG データ欠測 2 例（0 例、0 例、0 例、2 例）、食事運動指導遵守状況の変化 2 例（2 例、0 例、0 例、0 例）、服薬不良 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）を除く 170 例（41 例、42 例、45 例、42 例）が PPS とされ、

有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は5例（1例、2例、2例、0例）であり、中止理由は治験責任医師又は治験分担医師の判断（咳嗽、血中カリウム増加、LDL-C増加各1例）等であった。

有効性の主要評価項目は、治療期12週時のTGのベースラインからの変化率とされ、ベースラインは2回のスクリーニング検査及び治療期0週時の平均値とされた。主要評価項目については、初めに用量反応性を評価し、有意な用量反応関係が認められた場合は、次に本薬0.1mg群、本薬0.2mg群、本薬0.4mg群のプラセボ群に対する優越性を評価することとされた。

各群の治療期12週時におけるベースラインからのTGの変化率は、表23のとおりであり、有意な用量反応関係が認められた（調整p値<0.001、プラセボ群、本薬0.1mg群、本薬0.2mg群、本薬0.4mg群に（-3, -1, 1, 3）、（-5, -1, 3, 3）、（-3, 1, 1, 1）、（-1, -1, 1, 1）、（-3, -3, 1, 5）の対比を用いた最大対比法）。選択された対比は（-3, 1, 1, 1）であった。

表23：治療期12週時におけるTGのベースラインからの変化率（PPS）

	プラセボ群 (41例)	本薬		
		0.1mg群 (42例)	0.2mg群 (45例)	0.4mg群 (42例)
ベースライン (mg/dL) ^a	382.0±176.0	347.1±122.9	353.3±160.0	368.6±116.1
治療期12週時 (mg/dL) ^a	339.9±180.1	189.5±111.3	154.5±76.1	168.2±89.6
変化率 (%) ^b	-6.898±3.964	-46.062±3.913	-53.353±3.777	-52.003±3.909

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差（投与群を因子、ベースラインのTGを共変量とした共分散分析）

有意な用量反応関係が示されたため、次に治療期12週時におけるTGのベースラインからの変化率について、各本薬群とプラセボ群の比較を行った。各本薬群とプラセボ群の差（%）（最小二乗平均値の差 [95%CI] は、本薬0.1mg群、本薬0.2mg群及び本薬0.4mg群でそれぞれ-39.164 [-50.181, -28.147]、-46.455 [-57.277, -35.632] 及び-45.105 [-56.088, -34.121]）であり、各本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された（いずれもp<0.001、Dunnett検定）。なお、FASについても同様の結果であった。

また、有効性の副次評価項目について、各脂質パラメータ値の治療期12週時におけるベースラインからの変化率は表24のとおりであった。

表24：治療期12週時における各脂質パラメータ値のベースラインからの変化率（PPS）

		プラセボ群 (41例)	本薬		
			0.1mg群 (42例)	0.2mg群 (45例)	0.4mg群 (42例)
LDL-C (直接法)	ベースライン (mg/dL)	115.7±34.1	124.9±20.4	121.0±30.7	120.1±22.2
	変化率 (%)	-2.30±18.01	0.97±21.55	6.60±32.09	2.94±25.81
TC	ベースライン (mg/dL)	213.2±28.9	218.6±24.1	213.8±25.3	214.3±24.5
	変化率 (%)	-3.86±11.52	-5.27±13.66	-6.16±12.75	-7.85±13.76
HDL-C (直接法)	ベースライン (mg/dL)	46.9±12.0	48.3±9.0	45.5±10.8	44.2±8.4
	変化率 (%)	2.06±12.20	16.35±17.42	22.71±22.10	15.15±22.30
non HDL-C	ベースライン (mg/dL)	166.3±24.1	170.4±22.2	168.2±20.3	170.0±22.8
	変化率 (%)	-5.38±14.53	-11.66±17.82	-13.99±17.62	-13.56±19.26

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群52.2%（24/46例）、本薬0.1mg群64.4%（29/45例）、本薬0.2mg群55.1%（27/49例）、本薬0.4mg群58.3%（28/48例）に認められ、いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は表25のとおりであった。

表 25：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (46 例)	本薬		
		0.1 mg 群 (45 例)	0.2 mg 群 (49 例)	0.4 mg 群 (48 例)
鼻咽頭炎	10.9 (5)	15.6 (7)	16.3 (8)	14.6 (7)
季節性アレルギー	6.5 (3)	6.7 (3)	2.0 (1)	6.3 (3)
肝機能検査異常	4.3 (2)	6.7 (3)	2.0 (1)	2.1 (1)
血中 CK 増加	4.3 (2)	0 (0)	2.0 (1)	6.3 (3)
2 型糖尿病	2.2 (1)	2.2 (1)	8.2 (4)	0 (0)
血中尿酸増加	0 (0)	2.2 (1)	6.1 (3)	4.2 (2)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 8.7% (4/46 例)、本薬 0.1 mg 群 6.7% (3/45 例)、本薬 0.2 mg 群 10.2% (5/49 例)、本薬 0.4 mg 群 4.2% (2/48 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象はなかった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は本薬 0.1 mg 群で 2 例（子宮頸部癌、上肢骨折）に認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 0.1 mg 群 2 例（咳嗽、血中カリウム増加）、及び本薬 0.2 mg 群 2 例（LDL 増加、血中 CK 増加）に認められた。

7.3.3 FF との比較検証試験（K-877-17 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2014 年 8 月～2015 年 5 月）

FF を対照として本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、TG 高値で HDL-C 低値の日本人脂質異常症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された（目標症例数：各群 75 例、計 225 例）。

8 週間以内のスクリーニング期の後、24 週間の治療期に、本薬 0.1、0.2 mg を 1 日 2 回朝夕食後（1 日量として 0.2 及び 0.4 mg、以下、1 日量で記載）又は FF 106.6 mg（錠剤⁴⁾、以下同様）を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす 20 歳以上の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上
- スクリーニング時の TG が 500 mg/dL 以下
- スクリーニング時の HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性

なお、フィブラート系薬剤は併用禁止とされ、それ以外の脂質異常症治療薬は、スクリーニング検査開始から治験終了まで、原則として追加や中止及び用法・用量の変更は禁止とされた。

無作為化された 225 例（本薬 0.2 mg 群 75 例、本薬 0.4 mg 群 74 例、FF 106.6 mg 群 76 例、以下同順）のうち同意の撤回又は中止の申入れ 1 例を除く 224 例（74 例、74 例、76 例）に治験薬が投与され、投与後のデータがない 1 例を除く 223 例（73 例、74 例、76 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 13 例（5 例、1 例、7 例）であり、中止理由は有害事象 5 例（2 例、1 例、2 例）、肝機能の悪化 5 例（1 例、0 例、4 例）、同意の撤回又は中止の申し入れ 2 例（2 例、0 例、0 例）及び治験責任医師又は治験分担医師の判断 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。

有効性の主要評価項目は、治療期 8、12、16、20、24 週時の TG のベースラインからの変化率とされた。なお、ベースラインは 2 回のスクリーニング検査及び治療期 0 週時の平均値とした。主要評価項目について

⁴⁾ FF 106.6 mg（錠剤）は FF 134 mg（微粉化カプセル製剤）と生物学的に同等であることが示されている。

て、初めに本薬 0.4 mg 群の FF 106.6 mg 群に対する非劣性を評価し、非劣性が認められた場合には、次に本薬 0.2 mg 群の FF 106.6 mg 群に対する非劣性を評価することとされた。

各群のベースライン並びに治療期 8、12、16、20 及び 24 週時の TG は表 26 のとおりであった。

表 26：ベースライン並びに治療期 8、12、16、20 及び 24 週時の TG (FAS)

	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.4 mg 群	FF 106.6 mg 群
ベースライン	242.4±55.3 (73)	233.3±60.8 (74)	235.6±71.7 (76)
治療期 8 週時	125.8±53.2 (72)	117.8±45.9 (74)	140.5±54.4 (76)
治療期 12 週時	128.2±67.8 (71)	128.1±59.3 (73)	145.0±68.5 (72)
治療期 16 週時	137.0±72.1 (71)	120.7±49.6 (74)	137.7±58.7 (71)
治療期 20 週時	121.5±44.4 (70)	126.7±56.2 (74)	137.0±78.8 (70)
治療期 24 週時	137.4±108.8 (69)	133.8±84.5 (73)	133.4±56.7 (68)

mg/dL

平均値±標準偏差 (例数)

治療期 8、12、16、20 及び 24 週時における TG のベースラインからの変化率は表 27 のとおりであった。本薬 0.4 mg 群と FF 106.6 mg 群の差 (%) (最小二乗平均値の差 [95%CI]、投与群を因子、ベースラインの TG を共変量とし、8、12、16、20、24 週を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析、以下同様) は、-6.166 [-11.576, -0.755] で、95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値である 10% を下回っており、本薬 0.4 mg 群の FF 106.6 mg 群に対する非劣性が示された。

本薬 0.4 mg 群の FF 106.6 mg 群に対する非劣性が示されたため、次に本薬 0.2 mg 群と FF 106.6 mg 群の比較が行われた。本薬 0.2 mg 群と FF 106.6 mg 群の差 [95%CI] は、-6.541 [-12.004, -1.078] で、95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値 (10%) を下回っており、本薬 0.2 mg 群の FF 106.6 mg 群に対する非劣性が示された。

表 27：治療期 8、12、16、20 及び 24 週時における TG のベースラインからの変化率 (%) (FAS)

	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.4 mg 群	FF106.6 mg 群
変化率 (%)	-46.226±1.977	-45.850±1.942	-39.685±1.942

最小二乗平均値±標準誤差 (投与群を因子、ベースラインの TG を共変量とし、8、12、16、20、24 週を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析)

また、有効性の副次評価項目である各脂質パラメータ値の推移は表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28：ベースライン並びに治療期 4、8、12、16、20 及び 24 週時の LDL-C (直接法) (FAS)

	本薬 0.2 mg 群	本薬 0.4 mg 群	FF 106.6 mg 群
ベースライン	157.8±29.2 (73)	154.0±27.4 (74)	152.6±26.1 (76)
治療期 4 週時	145.4±23.0 (73)	144.2±30.6 (74)	142.8±27.2 (76)
治療期 8 週時	145.4±24.6 (72)	145.7±32.3 (74)	139.7±28.8 (76)
治療期 12 週時	146.3±23.9 (71)	144.0±33.4 (74)	143.6±27.9 (72)
治療期 16 週時	144.4±25.0 (71)	142.0±33.0 (74)	138.8±30.0 (71)
治療期 20 週時	145.1±21.5 (70)	143.1±31.5 (74)	139.0±29.4 (70)
治療期 24 週時	144.6±26.5 (69)	147.0±32.2 (73)	141.4±31.7 (68)
治療期 24 週時 (LOCF)	144.7±25.8 (73)	146.7±32.0 (74)	142.2±31.5 (76)

mg/dL

平均値±標準偏差 (例数)

表 29：ベースライン及び治療期 24 週時 (LOCF) の各脂質パラメータ値 (FAS)

		本薬 0.2 mg 群 (73 例)	本薬 0.4 mg 群 (74 例)	FF 106.6 mg 群 (76 例)
TC	ベースライン	232.7±30.1	228.8±29.2	226.3±28.9
	治療期 24 週時	218.4±26.9	219.7±34.3	212.1±32.8
HDL-C (直接法)	ベースライン	41.4±5.2	42.2±4.5	41.7±5.2
	治療期 24 週時	50.6±9.3	49.4±8.6	48.8±7.9
non HDL-C	ベースライン	191.3±27.1	186.6±29.0	184.7±27.6
	治療期 24 週時	167.7±27.6	170.2±36.0	163.3±33.6

mg/dL
 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、本薬 0.2 mg 群 38.4% (28/73 例)、本薬 0.4 mg 群 50.0% (37/74 例) 及び FF 106.6 mg 群 59.2% (45/76 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬 0.2 mg 群 (73 例)	本薬 0.4 mg 群 (74 例)	FF 106.6 mg 群 (76 例)
鼻咽頭炎	8.2 (6)	21.6 (16)	10.5 (8)
ALT 増加	5.5 (4)	0 (0)	18.4 (14)
AST 増加	5.5 (4)	0 (0)	17.1 (13)
糖尿病	5.5 (4)	2.7 (2)	0 (0)
γ-GTP 増加	4.1 (3)	0 (0)	22.4 (17)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	5.3 (4)
上気道の炎症	2.7 (2)	4.1 (3)	5.3 (4)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	7.9 (6)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 0.2 mg 群 2.7% (2/73 例)、本薬 0.4 mg 群 6.8% (5/74 例) 及び FF 106.6 mg 群 23.7% (18/76 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は ALT 増加 (本薬 0.2 mg 群 1.4% (1/73 例)、本薬 0.4 mg 群 0% (0/74 例)、FF 106.6 mg 群 10.5% (8/76 例)、以下同順)、AST 増加 (1.4% (1/73 例)、0% (0/74 例)、10.5% (8/76 例))、γ-GTP 増加 (1.4% (1/73 例)、0% (0/74 例)、13.2% (10/76 例)) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、本薬 0.4 mg 群 1 例 (下咽頭癌)、FF 106.6 mg 群 1 例 (足関節部骨折) に認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.2 mg 群 3 例 (関節炎、胆石症、ALT 増加・AST 増加・γ-GTP 増加各 1 例)、本薬 0.4 mg 群 1 例 (下咽頭癌) 及び FF 106.6 mg 群 6 例 (ALT 増加・AST 増加・γ-GTP 増加 3 例、肝機能検査異常、胃部不快感・浮動性めまい・ほてり・下痢、肝機能障害各 1 例) に認められた。

7.3.4 スタチンで治療中の患者を対象とした長期投与試験 (K-877-15 試験、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 2013 年 2 月～2014 年 4 月)

スタチン併用時の本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人高 TG 血症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された (目標症例数：プラセボ群 100 例、本薬群各 150 例、計 400 例)。

8週間以内のスクリーニング期の後、治験薬投与開始後24週間が治療期とされ、最初の12週間が第1期、その後の12週間が第2期とされた。プラセボ群及び本薬0.2mg群は、治療期（第1期及び第2期）を通じて、プラセボ又は本薬0.2mg（1日量、以下同様）を投与することとされた。本薬0.2mg（増量）群は、治療期第1期に本薬0.2mgを投与することとされ、第1期8週時のTGが150mg/dL以上の場合、第2期から本薬0.4mgに増量し、それ以降は、来院時のTGにかかわらず、同一用量を継続することとされた。なお、治験薬はいずれも1日2回朝夕に経口投与することとされ、治験薬の投与タイミング（食前又は食後）は、治験期間を通じて統一することとされた。

主な組入れ基準は、以下を満たす20歳以上の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時のTGが2回連続200mg/dL以上
- スクリーニング時のTGが1000mg/dL以下

無作為化された423例（プラセボ群108例、本薬0.2mg群150例、本薬0.2mg（増量）群165例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされた。なお、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は28例（5例、10例、13例）であり、主な中止理由は有害事象17例（2例、6例、9例）であった。

有効性の主要評価項目とされた、治療期終了時のTGのベースラインからの変化率は表31のとおりであった。なお、ベースラインは2回のスクリーニング検査及び治療期0週時の平均値とされた。

表31：治療期終了時におけるTGのベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ群 (108例)	本薬0.2mg群 (150例)	本薬0.2mg（増量）群 (165例)
ベースライン (mg/dL) ^a	329.0±135.0	333.3±132.2	324.5±133.4
治療期終了時 (LOCF) (mg/dL) ^a	307.7±154.1	176.6±124.9	156.8±108.5
変化率 (%) ^b	-0.841±3.037	-46.821±2.577	-50.848±2.457
プラセボとの差	-	-45.981 [-53.810, -38.151]	-50.007 [-57.686, -42.328]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差（投与群を因子、ベースラインのTGを共変量とした共分散分析）

また、有効性の副次評価項目である各脂質パラメータ値の推移は表32のとおりであった。

表32：ベースライン及び治療期終了時（LOCF）の各脂質パラメータ値（FAS）

		プラセボ群 (108例)	本薬0.2mg群 (150例)	本薬0.2mg（増量）群 (165例)
LDL-C (直接法)	ベースライン	108.7±28.9	108.2±29.1	106.9±30.7
	治療期終了時	111.2±30.8	113.6±30.6	114.0±31.1
TC	ベースライン	196.9±30.3	199.7±29.8	195.8±32.0
	治療期終了時	197.3±34.2	194.1±32.0	189.7±34.2
HDL-C (直接法)	ベースライン	45.1±10.1	46.6±9.7	44.9±10.2
	治療期終了時	46.8±10.2	54.8±14.2	52.0±12.4
non HDL-C	ベースライン	151.8±27.3	153.1±28.9	150.9±29.7
	治療期終了時	150.5±33.3	139.3±33.7	137.7±35.1

mg/dL

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群 57.4% (62/108 例)、本薬 0.2 mg 群 56.0% (84/150 例)、本薬 0.2 mg (増量) 群 63.6% (105/165 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎(プラセボ群 22.2% (24/108 例)、本薬 0.2 mg 群 12.7% (19/150 例)、本薬 0.2 mg (増量) 群 17.0% (28/165 例)、以下同順) 及び糖尿病 (3.7% (4/108 例)、3.3% (5/150 例)、7.9% (13/165 例)) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 15.7% (17/108 例)、本薬 0.2 mg 群 19.3% (29/150 例)、本薬 0.2 mg (増量) 群 19.4% (32/165 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、糖尿病(プラセボ群 0.9% (1/108 例)、本薬 0.2 mg 群 2.0% (3/150 例)、本薬 0.2 mg (増量) 群 4.8% (8/165 例)) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例(塞栓性脳卒中、白内障各 1 例)、本薬 0.2 mg 群 6 例(狭心症、腹壁血腫、結腸癌、足関節部骨折、胆嚢癌、腰部脊柱管狭窄症各 1 例)、本薬 0.2 mg (増量) 群 5 例(大腸ポリープ、糖尿病、胆管癌、脳梗塞、腸炎) に認められ、プラセボ群の塞栓性脳卒中、本薬 0.2 mg 群の腹壁血腫及び本薬 0.2 mg (増量) 群の糖尿病を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例(塞栓性脳卒中、発疹各 1 例)、本薬 0.2 mg 群 6 例(腹壁血腫、浮動性めまい・高血圧、倦怠感、胆石症、湿疹、足関節部骨折各 1 例)、本薬 0.2 mg (増量) 群 9 例(糖尿病 2 例、発疹、蕁麻疹、倦怠感、血中 CK 増加・血中ミオグロビン増加、胆管癌、慢性気管支炎、血中フィブリノゲン減少各 1 例) に認められた。

7.3.5 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験(K-877-16 試験、CTD 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2、実施期間 2014 年 2 月～2015 年 12 月)

2 型糖尿病を合併している高 TG 血症患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、2 型糖尿病を合併している日本人高 TG 血症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 34 施設で実施された(目標症例数: 各群 55 例、計 165 例)。

8 週間以内のスクリーニング期の後、治験薬投与開始後 52 週間が治療期とされ、最初の 24 週間が第 1 期、その後の 28 週間が第 2 期とされた。第 1 期に、プラセボ、本薬 0.1 又は 0.2 mg を 1 日 2 回朝夕(1 日量として 0.2 及び 0.4 mg、以下、1 日量で記載) に経口投与することとされた。第 2 期では、第 1 期に本薬群に割り付けられた被験者は第 1 期の用量、第 1 期にプラセボ群に割り付けられた被験者は本薬 0.2 mg へ切り替えて投与を継続することとされた。治験薬の投与タイミング(食前又は食後) は、治験期間を通じて統一することとされた。

主な組入れ基準は以下を満たす 20 歳以上で 2 型糖尿病を合併している脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上
- スクリーニング時の TG が 1000 mg/dL 以下
- スクリーニング時のヘモグロビン A1c が 2 回連続 6.2% 以上、8.0% 未満

7.3.5.1 第 1 期(治療期 24 週時)

無作為化された 167 例(プラセボ群 57 例、本薬 0.2 mg 群 54 例、本薬 0.4 mg 群 56 例、以下同順)のうち、治験薬投与前に有害事象により中止した 1 例を除く 166 例(57 例、54 例、55 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例

は6例(2例、0例、4例)であり、中止理由は有害事象4例(0例、0例、4例)及び同意撤回2例(2例、0例、0例)であった。

有効性の主要評価項目とされた、第1期終了時(治療期24週時又は第1期における中止時、以下同様)のTGのベースラインからの変化率は表33のとおりであった。なお、ベースラインは2回のスクリーニング検査及び治療期0週時の平均値とされた。

表33：第1期終了時におけるTGのベースラインからの変化率(FAS)

	プラセボ群 (57例)	本薬0.2mg群 (54例)	本薬0.4mg群 (55例)
ベースライン (mg/dL) ^a	284.3±117.6	240.3±93.5	260.4±95.9
第1期終了時 (mg/dL) ^a (LOCF)	242.0±92.2	129.0±71.5	135.8±71.2
変化率 (%) ^b	-10.814±3.605	-44.347±3.701	-45.093±3.641
プラセボとの差	-	-33.534 [-43.814, -23.253]	-34.280 [-44.403, -24.156]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差(投与群を因子、ベースラインのTGを共変量とした共分散分析)

また、有効性の副次評価項目である各脂質パラメータ値の推移は表34のとおりであった。

表34：ベースライン及び第1期終了時(LOCF)の各脂質パラメータ値(FAS)

		プラセボ群 (57例)	本薬0.2mg群 (54例)	本薬0.4mg群 (55例)
LDL-C (直接法)	ベースライン	131.2±33.9	129.9±32.4	124.6±29.8
	第1期終了時	131.9±33.5	120.9±30.1	124.1±34.5
TC	ベースライン	218.2±34.1	211.1±33.7	210.6±37.4
	第1期終了時	215.4±34.3	197.5±36.4	201.7±36.1
HDL-C (直接法)	ベースライン	47.1±10.7	46.6±10.2	50.3±27.7
	第1期終了時	49.1±11.7	54.5±14.8	52.9±16.1
non HDL-C	ベースライン	171.1±33.0	164.5±32.3	160.3±32.7
	第1期終了時	166.3±34.8	143.0±31.5	148.8±37.5

mg/dL

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群71.9%(41/57例)、本薬0.2mg群66.7%(36/54例)、本薬0.4mg群60.0%(33/55例)に認められ、いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は表35のとおりであった。

表35：いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (57例)	本薬0.2mg群 (54例)	本薬0.4mg群 (55例)
鼻咽頭炎	22.8 (13)	20.4 (11)	9.1 (5)
糖尿病	7.0 (4)	5.6 (3)	3.6 (2)
糖尿病網膜症	1.8 (1)	3.7 (2)	9.1 (5)
膀胱炎	5.3 (3)	1.9 (1)	0 (0)
関節痛	5.3 (3)	3.7 (2)	0 (0)
上気道の炎症	5.3 (3)	9.3 (5)	3.6 (2)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 12.3% (7/57 例)、本薬 0.2 mg 群 11.1% (6/54 例)、本薬 0.4 mg 群 16.4% (9/55 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上 に認められた有害事象は倦怠感 (プラセボ群 3.5% (2/57 例)、本薬 0.2 mg 群 0% (0/54 例)、本薬 0.4 mg 群 0% (0/55 例)、以下同順)、糖尿病 (0% (0/57 例)、3.7% (2/54 例)、1.8% (1/55 例))、高ホモシステイン血症 (0% (0/57 例)、0% (0/54 例)、3.6% (2/55 例)) であった。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例 (労作性呼吸困難、狭心症、前立腺炎各 1 例)、本薬 0.2 mg 群 4 例 (虫垂炎、尿管結石、静脈瘤手術、胆管結石各 1 例)、本薬 0.4 mg 群 2 例 (椎間板障害、心筋梗塞) に認められ、本薬 0.2 mg 群の胆管結石を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.4 mg 群 4 例 (鼻咽頭炎、浮動性めまい、急性腎不全、肝機能異常各 1 例) に認められた。

7.3.5.2 第 2 期 (治療期 52 週時)

第 1 期を完了した 160 例 (プラセボ群/本薬 0.2 mg 群 55 例、本薬 0.2 mg 群 54 例、本薬 0.4 mg 群 51 例、以下同順) 全例が第 2 期に移行し、150 例 (51 例、49 例、50 例) が第 2 期を完了した。中止例は 10 例 (4 例、5 例、1 例) であり、中止理由は有害事象 7 例 (4 例、2 例、1 例)、AST が基準値上限の 5 倍超 1 例 (0 例、1 例、0 例) 及び同意撤回 2 例 (0 例、2 例、0 例) であった。

第 2 期終了時 (治療期 52 週時又は中止時、以下同様) の TG のベースラインからの変化率は表 36 のとおりであった。

表 36 : 第 2 期終了時における TG のベースラインからの変化率 (FAS)

	プラセボ/本薬 0.2 mg 群 (57 例)	本薬 0.2 mg 群 (54 例)	本薬 0.4 mg 群 (55 例)
ベースライン (mg/dL) ^a	284.3±117.6	240.3±93.5	260.4±95.9
第 2 期終了時 (mg/dL) ^a (LOCF)	141.7±74.5	130.1±64.8	133.8±63.3
変化率 (%) ^b	-46.835±3.105	-43.629±3.188	-46.552±3.136

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値±標準誤差 (投与群を因子、ベースラインの TG を共変量とした共分散分析)

また、その他の各脂質パラメータ値の推移は表 37 のとおりであった。

表 37 : ベースライン及び第 2 期終了時 (LOCF) の各脂質パラメータ値 (FAS)

		プラセボ/本薬 0.2 mg 群 (57 例)	本薬 0.2 mg 群 (54 例)	本薬 0.4 mg 群 (55 例)
LDL-C (直接法)	ベースライン	131.2±33.9	129.9±32.4	124.6±29.8
	第 2 期終了時	122.9±37.4	120.8±32.3	121.8±35.5
TC	ベースライン	218.2±34.1	211.1±33.7	210.6±37.4
	第 2 期終了時	199.1±37.3	195.4±37.6	196.7±38.2
HDL-C (直接法)	ベースライン	47.1±10.7	46.6±10.2	50.3±27.7
	第 2 期終了時	51.7±12.3	51.2±12.0	49.9±17.7
non HDL-C	ベースライン	171.1±33.0	164.5±32.3	160.3±32.7
	第 2 期終了時	147.4±39.7	144.2±33.7	146.7±40.2

mg/dL

平均値±標準偏差

安全性について、第2期に発現した有害事象は、プラセボ/本薬 0.2 mg 群 81.8% (45/55 例)、本薬 0.2 mg 群 50.0% (27/54 例)、本薬 0.4 mg 群 51.0% (26/51 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ/ 本薬 0.2 mg 群 (55 例)	本薬 0.2 mg 群 (54 例)	本薬 0.4 mg 群 (51 例)
鼻咽頭炎	16.4 (9)	3.7 (2)	5.9 (3)
糖尿病	10.9 (6)	1.9 (1)	7.8 (4)
上気道の炎症	10.9 (6)	5.6 (3)	0 (0)

% (例数)

第2期に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ/本薬 0.2 mg 群 21.8% (12/55 例)、本薬 0.2 mg 群 11.1% (6/54 例)、本薬 0.4 mg 群 11.8% (6/51 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、糖尿病（プラセボ/本薬 0.2 mg 群 3.6% (2/55 例)、本薬 0.2 mg 群 0% (0/54 例)、本薬 0.4 mg 群 3.9% (2/51 例)、以下同順）、胆石症（1.8% (1/55 例)、3.7% (2/54 例)、2.0% (1/51 例)）であった。

死亡は認められなかった。第2期に発現したその他の重篤な有害事象は、プラセボ/本薬 0.2 mg 群 6 例（前立腺手術・尿閉・尿道狭窄、痔瘻、冠動脈狭窄、腰筋膿瘍、胃癌、狭心症各 1 例）、本薬 0.2 mg 群 2 例（回転性めまい、喘息発作重積）、本薬 0.4 mg 群 2 例（大動脈弁狭窄・徐脈・冠動脈狭窄・急性心不全、腎盂腎炎）に認められ、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

第2期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/本薬 0.2 mg 群 4 例（尿道狭窄、湿疹、腰筋膿瘍、狭心症各 1 例）、本薬 0.2 mg 群 3 例（喘息発作重積、発疹、胆管結石各 1 例）、本薬 0.4 mg 群 1 例（うつ病）に認められた。

7.3.6 高 TG 血症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14 試験、CTD 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2、実施期間 2014 年 5 月～2015 年 11 月）

本薬を長期投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人高 TG 血症患者を対象とした非盲検非対照試験が国内 32 施設で実施された（目標症例数：170 例）。

8 週間以内のスクリーニング期の後、治験薬投与開始後 52 週間が治療期とされ、本薬 0.1 mg を 1 日 2 回朝夕（1 日量として 0.2 mg、以下、1 日量で記載）に経口投与することとされた。治療期 12 週以降は、効果不十分（TG が 150 mg/dL 以上が目安）の場合、本薬 0.4 mg への増量が可能とされた。治験薬の投与タイミング（食前又は食後）は、治験期間を通じて統一することとされた。

主な組入れ基準は以下を満たす 20 歳以上の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上
- スクリーニング時の TG が 500 mg/dL 未満

本試験に組み入れられた 190 例のうち、治験薬投与前に有害事象により中止した 1 例を除く 189 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。なお、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。170 例が 52 週間の投与を完了した。中止例は 19 例であり、中止理由は有害事象 10 例、同意撤回 6 例、及び治験責任医師又は治験分担医師の判断 3 例であった。

治療期 52 週時の TG のベースラインからの変化率は表 39 のとおりであった。

表 39：治療期 52 週時における TG のベースラインからの変化率（FAS）

	本薬群（189 例）
ベースライン（mg/dL）	249.7±77.5
52 週時（LOCF）（mg/dL）	131.3±61.2
変化率（%）	-45.93±21.84

平均値±標準偏差

また、その他の各脂質パラメータ値の推移は表 40 のとおりであった。

表 40：ベースライン及び治療期 52 週時（LOCF）の各脂質パラメータ値（FAS）

		本薬群（189 例）
LDL-C （直接法）	ベースライン	119.3±31.7
	52 週時	116.6±29.1
TC	ベースライン	201.4±33.0
	52 週時	191.7±31.1
HDL-C （直接法）	ベースライン	45.7±10.6
	52 週時	51.4±13.3
non HDL-C	ベースライン	155.8±30.3
	52 週時	140.2±32.2

mg/dL

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 82.0%（155/189 例）に認められ、5%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎 28.0%（53/189 例）及び胆石症 5.8%（11/189 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、31.7%（60/189 例）に認められ、3%以上に認められた有害事象は胆石症 5.3%（10/189 例）であった。

死亡に至った有害事象は 1 例（急性心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、15 例（心筋虚血、肺炎各 2 例、糖尿病、胃腺腫・胃腺癌（2 件）、脊椎圧迫骨折・大動脈瘤・大動脈解離・頸動脈解離、大動脈瘤、胃腺癌、単径ヘルニア・停留精巣、敗血症、シャント閉塞・シャント狭窄、倦怠感、脳梗塞、シャント狭窄・白内障・上気道の炎症各 1 例）認められ、脳梗塞を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、11 例（胆石症 2 例、大動脈瘤・大動脈解離・頸動脈解離、胃腺癌、AST 増加・ALT 増加、慢性腎臓病、薬疹、LDL 増加・胆石症、肺炎、糖尿病、急性心筋梗塞各 1 例）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明した。多くの臨床試験において、空腹時の血清中 TG 高値が心血管疾患の独立した危険因子であることが示されており、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012 年版）」にて、TG の管理目標値が定められている。また、高 TG 血症の治療は、生活習慣の改善が第一であるが、コントロールが困難な患者に対しては、冠動脈疾患のリスクに応じて、フィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体及びエイコサペンタエン酸製剤による治療が推奨されている。

TG 高値かつ LDL-C が正常値の脂質異常症（WHO 分類におけるIV型高脂血症等）では、TG 低下作用の強いフィブレート系薬剤が第一選択薬として使用される。フィブレート系薬剤の単独療法における心血管イベントの予防効果は、gemfibrozil を用いたランダム化比較試験である Helsinki Heart Study（HHS）及び Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial（VA-HIT）にて示されている（N Engl J Med 1987; 317: 1237-45、N Engl J Med 1999; 341: 410-8）。また、ベザフィブレートを用いた Bezafibrate Infarction Prevention（BIP）Study（Circulation 2000; 102: 21-7）、FF を用いた Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes（FIELD）Study（Lancet 2005; 366: 1849-61）の部分集団解析（N Engl J Med 2011; 365: 481-4）からも、フィブレート系薬剤の単独療法は心血管イベント抑制効果を有することが示唆される。

TG 高値かつ LDL-C 高値の脂質異常症（WHO 分類における IIb 型高脂血症等）では、LDL-C の低下が第一であり、スタチンでの治療が推奨される。しかし、心血管イベントのリスク低減のためにはスタチンを用いて LDL-C を是正することに加えて、TG 等、他の脂質異常の是正も重要とされている（Diav Vasc Dis Res 2008; 5: 319-35）。したがって、TG、non HDL-C、small dense LDL-C、HDL-C の改善作用を有するフィブレート系薬剤は、スタチンで治療中の患者における心血管イベントの残存リスクの是正という治療ニーズを満たすと考えられ、FF の Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes（ACCORD）Lipid Trial（N Engl J Med 2010; 362: 1563-74）の部分集団解析では、TG 高値かつ HDL-C 低値の患者に対して、シンバスタチンと FF の併用療法では、シンバスタチン単独療法と比較して心血管イベントの抑制作用が示唆されている（N Engl J Med 2011; 365: 481-4）。

以上より本剤は、単独療法及びスタチンとの併用療法のいずれにおいても有用と考えられる。

また、腎機能障害患者には横紋筋融解症があらわれやすいとの懸念から、本邦ではスタチンとフィブレート系薬剤は原則併用禁忌とされているが、本剤は、既存のフィブレート系薬剤と比較して、スタチンと安全に併用できると考えられる（「7.R.6.1 横紋筋融解症について」の項参照）。さらに、既存のフィブレート系薬剤は、肝機能障害を有する患者に対して、安全性の懸念により使用が制限されているが、本剤はこれらの患者に対しても安全に使用できると考えられる（「7.R.6.2 肝臓への影響について」の項参照）ことも踏まえると、本剤は高 TG 血症患者における新たな治療の選択肢となる。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように考える。本剤の開発にあたって申請者は、既存のフィブレート系薬剤において心血管イベント抑制効果を示唆する結果が示されていると判断し、本剤も TG 低下を主な作用として、既承認のフィブレート系薬剤の投与対象となる患者に対して投与される薬剤として位置付けられ、開発が行われた。申請者は、類薬の臨床試験成績から TG 低下作用と心血管イベント抑制効果との間に関連性があるとして、本剤についても心血管イベント抑制効果が期待できることを説明しているが、gemfibrozil 以外のフィブレート系薬剤については、それぞれの薬剤による心血管イベントの抑制効果が主たる結果として示された臨床試験はなく、薬剤による治療介入により TG を低下させることで心血管イベントが抑制されるかは現時点では明確になっていない。そのため、高 TG 血症に対する新規の治療薬である本剤の開発においては、本来であれば、本剤を用いて真のエンドポイントである心血管イベントの抑制効果を検証すべきである。しかしながら、本邦の医療現場では高 TG 血症患者を投与対象として、既にフィブレート系薬剤が TG 低下作用及び TG 低下による心血管イベントの抑制を期待して長期間使用されており、本剤もフィブレート系薬剤であることを踏まえると、本剤の TG 低下作用を含めた脂質パラメータへの影響及び安全性プロファイルが既承認のフィブレート系薬剤と同等であることが臨床試験において示されれば、フィブレート系薬剤の一つとして本剤を医療現場に提供することは可能と判断する（既存のフィブレート系薬剤と本剤の脂質パラメータへの影響の比較については「7.R.3 TG 以外

の脂質パラメータへの影響について」の項参照)。なお、既存のフィブレート系薬剤と比較した場合の、スタチン併用時の安全性、肝臓への影響及び腎機能障害患者における安全性については、「7.R.6 安全性について」の項で議論する。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 対照薬と主要評価項目の妥当性について

申請者は、第Ⅲ相試験の対照薬として FF を選択し、主要評価項目を空腹時血清中 TG の変化率と設定したことの妥当性について以下のように説明した。本邦では、FF、ベザフィブレート、クリノフィブレート及びクロフィブレートの4種のフィブレート系薬剤が「高脂血症」又は「高脂質血症」を効能・効果として承認されている。このうち、FFは、国内外で広く処方されており、FIELD Study や ACCORD Lipid Trial 等の心血管イベントに対する作用を検討した臨床試験成績があることから、本剤の臨床的位置付けを評価する上で対照薬として適切であると考えた。また、本剤は既存のフィブレート系薬剤と同様の位置付けとなるものと考えられ、既存のフィブレート系薬剤は国内外のガイドラインにおいて血清中 TG の低下を目的として使用される薬剤と位置付けられていることから、主要評価項目を治療期終了時の空腹時血清中 TG の変化率と設定することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤は、既承認のフィブレート系薬剤と同等の臨床的位置付けの薬剤であることを示すという方針により開発されていることから、第Ⅲ相試験においてフィブレート系薬剤を対照薬とし、使用実態などを踏まえて FF を選択したことは妥当である。また、フィブレート系薬剤は「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012年版）」においてTG低下を目的として使用される薬剤と位置付けられていることを踏まえると、主要評価項目を空腹時血清中 TG の変化率とした第Ⅲ相試験成績をもとに本薬の有効性を評価することは可能である。

7.R.2.2 TG 低下作用について

申請者は、本薬のTG低下作用について、以下のように説明した。本薬単独（K-877-04、K-877-09 及び K-877-17 試験）、スタチンとの併用（K-877-13、K-877-15 及び K-877-201 試験）、長期投与（K-877-14 及び K-877-16 試験）のいずれの試験でも、本薬投与により空腹時血清中 TG の低下が認められ、本薬 0.2～0.4 mg（1日量、以下同様）で最大効果を発揮することが示された。また、K-877-09 試験では、空腹時血清中 TG の低下率について、本薬 0.2 及び 0.4 mg の FF 200 mg（微粉化カプセル製剤）に対する非劣性が示された。さらに、K-877-17 試験では、空腹時血清中 TG の低下率について、本薬 0.2 及び 0.4 mg の FF 106.6 mg（錠剤）に対する非劣性が示された。以上より、本剤は既存のフィブレート系薬剤と同等のTG低下作用を有することが示されたと判断した。

機構は、以下のように考える。提示された臨床試験成績から、本薬群において、FF群に劣らないTG低下作用が示されたものと判断する。一方で、「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べたように、TG低下作用のみを示すことでは、脂質異常症の治療薬の評価として不十分であり、本薬によるTG以外の脂質パラメータへの影響についてもFFと比較して評価を行い、本薬と既存のフィブレート系薬剤の脂質パラメータへ与える影響が同等であることを説明する必要がある。TG以外の脂質パラメータへの影響については、次項以降で議論する。

7.R.3 TG 以外の脂質パラメータへの影響について

7.R.3.1 LDL-C への影響について

K-877-09 試験において、12 週時 (LOCF) の LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差、以下同様) が、本薬 0.2 mg (1 日量、以下同様) 群で $18.6 \pm 34.1\%$ 、本薬 0.4 mg 群で $19.3 \pm 30.9\%$ 、FF 100 mg (微粉化カプセル製剤) 群で $14.0 \pm 24.1\%$ 、FF 200 mg (微粉化カプセル製剤) 群で $6.6 \pm 28.2\%$ と上昇が認められ、その上昇の程度は本薬 0.2 mg 群及び 0.4 mg 群のいずれにおいても、FF 群を上回っていた (LDL-C の実測値は「7.3.1 FF との比較検証試験」の項、表 21 参照)。一方で、当該結果を受けて追加で実施された K-877-17 試験においては、本薬 0.2 mg 群、0.4 mg 群及び FF 106.6 mg (錠剤) 群のいずれにおいても、LDL-C はベースラインより減少した。

機構は、上記の結果も踏まえて、本薬の LDL-C への影響を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。K-877-09 試験では、本薬及び FF 投与後に LDL-C が上昇した症例が多く認められたが、有害事象と判断された LDL-C の上昇は認められず、LDL-C の上昇により治験薬の投与を中止した症例は認められなかった。本試験において LDL-C の上昇の程度が特に大きかった症例の患者背景について、性別、年齢、BMI、喫煙習慣、ベースラインの TG、non HDL-C、TC、LDL-C、HDL-C、VLDL-C、ApoA I、ApoA II、ApoB、ApoB48、ApoCIII、ApoE の各項目を検討したところ、これらの症例では、他の症例と比較してベースラインの TG、VLDL-C、ApoB48、ApoCIII 及び ApoE が高く、LDL-C 及び HDL-C が低い傾向が認められた。本試験の TG 及び LDL-C のベースライン値について、全体の四分位点で区切った部分集団解析を実施したところ、FF 群では本薬群と比較して、LDL-C が第 1 四分位点 (107.3 mg/dL) 以下の症例の割合が少なく (本薬 0.2 mg 群 27.3% (35/128 例)、本薬 0.4 mg 群 31.0% (26/84 例)、FF 100 mg 群 20.0% (17/85 例)、FF 200 mg 群 22.9% (32/140 例))、FF 200 mg 群では本薬 0.2 及び 0.4 mg 群よりも TG が第 3 四分位点 (411.5 mg/dL) を超える症例の割合が少なかった (本薬 0.2 mg 群 25.8% (33/128 例)、本薬 0.4 mg 群 26.2% (22/84 例)、FF 200 mg 群 22.1% (31/140 例))。この解析のカットオフ値を参考に、K-877-09 試験及び K-877-17 試験における「ベースラインの空腹時血清中 TG が 400 mg/dL 以上又は LDL-C が 100 mg/dL 未満」の患者の割合を確認したところ、K-877-09 試験では 34.3% (180/525 例)、K-877-17 試験では 2.2% (5/223 例) であり、これらのベースラインの TG 及び LDL-C の偏りが、LDL-C への影響に群間又は試験間で差異が生じた一因である可能性が考えられる。

機構は、K-877-09 試験においては、本薬群の LDL-C が経時的に上昇する傾向にある (「7.3.1 FF との比較検証試験」の項、表 21 参照) ことから、本剤を長期投与した際に LDL-C が上昇し続ける可能性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。長期投与試験 (K-877-14 試験) において、LDL-C のベースライン時からの変化率 (%) (平均値±標準偏差、以下同様) は、4 週時で 3.4 ± 28.9 、8 週時で 4.0 ± 28.4 、12 週時で 7.5 ± 31.3 であり K-877-09 試験における推移と類似していたが、24 週時では 5.7 ± 32.8 、52 週時では 2.5 ± 31.2 であった。また、K-877-14 試験において、本薬投与後の LDL-C の上昇によりスタチン等の脂質異常症治療薬による新規治療介入又は増量が行われた症例は 2.1% (4/189 例) のみであり、本剤の長期投与による LDL-C の上昇は臨床上問題となる懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。K-877-09 試験では、本薬群、FF 群ともに LDL-C がベースライン時と比較して 12 週時で上昇し、その程度は本薬群において FF 群より大きかったが、追加実施された K-877-17 試験では本薬群及び FF 群のいずれにおいても LDL-C はベースライン時と比較して 24 週時で低下していた。

このような差異が生じた理由について、申請者が説明したような、試験間もしくは群間でベースラインの TG 及び LDL-C に関する患者背景の差が一因となった可能性はあるものの、K-877-17 試験では、LDL-C の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられている、LDL-C 低値及び TG 高値の患者は少数しか組み入れられていないこと、また他の要因の関与もあり得ること等から、原因が明確になっているとまではいえない。

一方で、K-877-09 試験における LDL-C の変化率に関する本薬群と FF 群との差は顕著とまではいえず、K-877-09 試験と同様に他の脂質異常症治療薬の併用を禁止とした K-877-04 試験では、本薬群における LDL-C は投与 12 週後に低下が認められており、その程度は FF 群と大きく異ならなかった。さらに、K-877-17 試験においては投与 12 週後まで本薬群における LDL-C は低下しており、その変化は FF 群と大きく異ならなかった。また、K-877-09 試験では本薬群及び FF 群のいずれにおいても LDL-C は 8 週時よりも 12 週時で高値であったが、K-877-04 及び K-877-17 試験で同様の傾向は認められておらず、他の長期投与を行った試験においても、経時的に LDL-C が上昇する傾向は認められていない。

これら複数の試験結果を総合的に勘案すると、本薬投与時の LDL-C の上昇の程度が FF 投与時と比較して明らかに高い可能性、及び、本薬の長期投与により LDL-C が上昇し続けるような懸念は大きくないものと推察することは可能である。しかしながら、脂質異常症治療における真の目的が心血管イベントのリスク低減であることを考慮すると、LDL-C の変動には十分に注意すべきであり、今後、心血管イベントのリスク低減に関する本薬の効果について検討を行い、その結果を踏まえて、本薬のリスク・ベネフィットバランスについて臨床現場に情報提供することが必要である。また、患者毎の脂質パラメータが変動した際に必要に応じて適切に対応をとることができるよう、他のフィブレート系薬剤と同様に、本薬投与中は、LDL-C を含めた血清脂質値を定期的に検査することが重要である。以上の LDL-C に対する本薬の影響に関する評価及び製造販売後の具体的な対応策については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.3.2 その他の脂質パラメータへの影響について

機構は、以下のように考える。K-877-04、K-877-09 及び K-877-17 試験のいずれにおいても、non HDL-C 及び HDL-C のベースラインから治療期終了時までの変化率は本薬群と FF 群で大きく異ならなかったことから（「7.2.1 用量探索的試験」、「7.3.1 FF との比較検証試験」及び「7.3.3 FF との比較検証試験」の項参照）、これらの脂質パラメータの変動に関して、本薬の投与により新たな懸念が生じる可能性は低いと判断する。また、K-877-14 及び K-877-16 試験の 52 週投与時においても、non HDL-C 及び HDL-C について、本薬の投与により明らかに悪化する結果はなく、本薬が TG 及び LDL-C 以外の他の脂質パラメータに及ぼす影響について、現時点において FF と比較して大きな問題は示唆されていないと判断する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明した。本薬は選択的 PPAR α アゴニストであり、脂質・糖代謝等に関わる遺伝子群の発現を調節することにより、空腹時血清中 TG の低下、HDL-C の増加等の作用を示す。高 TG 血症患者を対象とした臨床試験の成績から、本薬は、単独療法（K-877-04、K-877-09 及び K-877-17 試験）及びスタチンとの併用療法（K-877-13、K-877-15 及び K-877-201 試験）のいずれにおいても、空腹時血清中 TG の低下作用が認められ、本薬 0.2~0.4 mg（1 日量、以下同様）で最大効果を発揮することが示された。空腹時血清中 TG の低下率について、K-877-09 試験では本薬 0.2 及び 0.4 mg の FF 200 mg（微粉化カプセル製剤）に対する非劣性が示され、K-877-17 試験では本薬 0.2 及び 0.4 mg の FF 106.6 mg（錠剤）に対す

る非劣性が示された。また、TG 以外の脂質パラメータ（non HDL-C、HDL-C 等）についても、本薬投与により改善が認められた。以上より、本剤の効能・効果を、FF と同様に「高脂血症（家族性を含む）」と設定することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の成績から、LDL-C への本薬の影響については慎重な検討が必要ではあるものの（「7.R.3.1 LDL-C への影響について」の項参照）、その他の脂質パラメータの推移に対する本薬の影響は、既存のフィブレート系薬剤とほぼ同等であり、安全性についても FF と比較して大きく異ならないと判断できる。したがって、本剤を FF と同様の位置付けの薬剤として臨床現場に提供することが許容されると考えられることから、本剤の効能・効果を、FF の効能・効果と同じ「高脂血症（家族性を含む）」とすることは妥当である。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明した。まず、第Ⅱ相試験（K-877-04 試験）では、高 TG 血症患者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験（K-877-03 試験）で TG 低下作用が確認された本薬 0.2 mg/日（1 回 0.1 mg、1 日 2 回投与）を中心用量とした。また、投与回数については、本薬の消失半減期は約 2 時間と短いこと、TG 低下作用は 1 日 1 回よりも 1 日 2 回の方が良好であったことから、1 日 2 回とした。以上のように、本薬の用法・用量を 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg の 4 用量（1 日量、以下同様）の 1 日 2 回食後投与と設定して実施した K-877-04 試験において、有意な用量反応関係が認められ、0.05 mg 群及び 0.1 mg 群と比較して、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群でより大きな空腹時血清中 TG の低下が認められた。さらに、高 TG 血症患者を対象とした本薬の単独療法（K-877-04、K-877-09 及び K-877-17 試験）及びスタチンとの併用療法（K-877-13、K-877-15 及び K-877-201 試験）を検討したいずれの試験でも、本薬による空腹時血清中 TG の低下作用は本薬 0.2～0.4 mg で最大となることが示された。また、K-877-09 試験において、本薬 0.2 及び 0.4 mg の空腹時血清中 TG の低下率は、FF の最大用量である 200 mg（微粉化カプセル製剤）に対して非劣性であることが示され、K-877-17 試験では、本薬 0.2 及び 0.4 mg の空腹時血清中 TG の低下率は FF 106.6 mg（錠剤）に対して非劣性であることが示された。さらに、K-877-15 試験においては、本薬の開始用量を 0.2 mg とし、効果不十分（投与後 8 週時の TG が 150 mg/dL 以上）の場合に 0.4 mg へ増量した群（0.2 mg（増量）群）では、0.2 mg で維持した群（0.2 mg 群）よりも空腹時血清中 TG の低下作用が強く、治療期終了時の空腹時血清中 TG が 150 mg/dL 未満への到達割合も高い傾向が認められた。また、K-877-14 試験では、本薬の開始用量を 0.2 mg とし、効果不十分の場合に 0.4 mg へ増量を可能としたが、増量された 29 例中 16 例で空腹時血清中 TG のさらなる低下が認められた。安全性について、本薬は 0.4 mg までの用量ではプラセボと大きな違いは認められず、用量依存的な安全性の懸念も認めなかった。以上から、本薬の用法・用量は、通常用量を 0.2 mg とし、患者の状態に応じて、1 日 0.4 mg を投与可能とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。実施された各臨床試験の結果より、本薬 0.2 及び 0.4 mg 投与による TG 低下作用は FF の通常用量と同程度であることが示されている。各試験成績からは、本薬 0.4 mg 群が 0.2 mg 群を上回る TG 低下作用を有するとの一貫した結果は得られていないものの、申請者の説明を踏まえると、重度の高 TG 血症患者では、本薬 0.2 mg と比較して 0.4 mg の使用によりさらなる TG 低下が期待できる場合もあると考えられることから、通常用量を 0.2 mg とし、患者の状態に応じて最大用量を 0.4 mg とすることは妥当である。

7.R.6 安全性について

7.R.6.1 横紋筋融解症について

申請者は、本薬の筋への影響について、以下のように説明した。投与期間 12 週⁵⁾ 及び 52 週⁶⁾ の併合解析における「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」の有害事象の発現割合は、表 41 のとおりであり、本薬群とプラセボ群及び FF 群との間で大きな違いは認められなかった。また、投与期間毎の有害事象の発現状況について検討したところ、投与期間が長くなるにつれてこれらの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 41：「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団)

	投与 12 週						投与 52 週
	プラセボ (298 例)	本薬		FF			本薬
		0.2 mg/日 (657 例)	0.4 mg/日 (320 例)	100 mg/日 (122 例)	106.6 mg/日 (76 例)	200 mg/日 (140 例)	0.2~0.4 mg/日 (298 例)
横紋筋融解症/ ミオパチー (SMQ)	4.4 (13)	2.7 (18)	2.8 (9)	2.5 (3)	9.2 (7)	5.0 (7)	8.1 (24)
血中 CK 増加	3.0 (9)	1.5 (10)	1.9 (6)	1.6 (2)	1.3 (1)	2.1 (3)	4.0 (12)
血中 Cr 増加	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.6 (2)	2.9 (4)	0.3 (1)
筋肉痛	0.7 (2)	0.6 (4)	0.3 (1)	0.8 (1)	5.3 (4)	0 (0)	1.7 (5)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)
血中ミオグロビン増加	0 (0)	0.6 (4)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (6)
尿中ミオグロビン陽性	0.7 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)
慢性腎臓病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)

% (例数)

いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象

本薬投与後に発現し、投与中止に至った有害事象⁷⁾ は 5 例 6 件 (血中 CK 増加 3 例 3 件、血中ミオグロビン増加 1 例 1 件、急性腎不全 1 例 1 件、慢性腎臓病の悪化 1 例 1 件) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、無処置又は外来治療により回復した。

また、スタチン及び腎機能障害の有無別の「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」に該当する有害事象の発現割合は表 42 のとおりであり、全体集団及び検討した部分集団のいずれにおいても、本薬群とプラセボ群との間で有害事象の発現割合に大きな違いはなく、本薬群で特段の用量反応性は認められなかった。さらに、投与期間毎の有害事象の発現状況について検討したところ、投与期間が長くなるにつれてこれらの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

⁵⁾ K-877-04、K-877-09、K-877-13、K-877-15、K-877-16 (第 1 期のみ)、K-877-17 及び K-877-19 試験のデータ

⁶⁾ K-877-14 及び K-877-16 試験 (第 1 期から本薬を投与した患者のみ) のデータ

⁷⁾ K-877-04、K-877-09、K-877-11、K-877-13、K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17 及び K-877-19 試験のデータ

表 42：各部分集団における「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

		投与 12 週						投与 52 週
		プラセボ	本薬		FF			本薬
			0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日	0.2～0.4 mg/日
全体集団		4.4% (13/298 例)	2.7% (18/657 例)	2.8% (9/320 例)	2.5% (3/122 例)	9.2% (7/76 例)	5.0% (7/140 例)	8.1% (24/298 例)
スタチン ^a	あり	3.9% (7/178 例)	4.2% (16/382 例)	4.2% (3/72 例)	—	—	—	8.7% (13/150 例)
	なし	5.0% (6/120 例)	0.7% (2/275 例)	2.4% (6/248 例)	2.5% (3/122 例)	9.2% (7/76 例)	5.0% (7/140 例)	7.4% (11/148 例)
腎機能障害	あり	4.5% (2/44 例)	8.1% (6/74 例)	3.6% (1/28 例)	0% (0/8 例)	22.2% (2/9 例)	20.0% (2/10 例)	18.8% (12/64 例)
	なし	4.3% (11/254 例)	2.1% (12/583 例)	2.7% (8/292 例)	2.6% (3/114 例)	7.5% (5/67 例)	3.8% (5/130 例)	5.1% (12/234 例)
スタチン+ 腎機能障害 ^a	あり	5.7% (2/35 例)	10.6% (5/47 例)	0% (0/8 例)	—	—	—	20.7% (6/29 例)
	なし	4.2% (11/263 例)	2.1% (13/610 例)	2.9% (9/312 例)	2.5% (3/122 例)	9.2% (7/76 例)	5.0% (7/140 例)	6.7% (18/269 例)

a：K-877-04、K-877-09 及び K-877-17 試験では、スタチンを必要とする患者を除外したため、FF に関してスタチン併用ありの部分集団は評価できない。

また、申請者は、横紋筋融解症のリスクについて以下のように説明した。フィブラート系薬剤による筋障害の発生機序は明らかではないが、本邦においては、ベザフィブラート投与後の横紋筋融解症について医薬品副作用情報が出されており（1994 年 11 月）、報告症例の多くが禁忌とされている Cr 2.5 mg/dL 以上の患者であったとされている。フィブラート系薬剤とスタチンの併用による横紋筋融解症のリスクについては、スタチンの代謝に対する併用薬の影響が考えられ、特に gemfibrozil はセリバスタチンとの併用によってセリバスタチン活性体の血中濃度が上昇し、それに伴って横紋筋融解症の発現リスクの増加が認められている（JAMA 2003; 289: 1681-90、Am J Cardiol 2005; 96: 44K-9K; discussion 34K-5K）。一方、FF はスタチンの血中濃度を変化させず、FF とスタチンとの併用にて実施した ACCORD 試験において、CK 上昇や横紋筋融解症を含む筋症状のリスク増加は示されなかった（N Engl J Med 2010; 362: 1563-74）。ESC/EAS の脂質異常症の管理に関するガイドライン（Atherosclerosis 2016; 253: 281-344）においても、FF と gemfibrozil のそれぞれの臨床試験の結果から、スタチンとの併用による横紋筋融解症の発現リスクの増加はフィブラート系薬剤に共通するものではなく、gemfibrozil のみの事象とされている。腎機能障害患者に関する注意喚起についても、本邦の添付文書に関して、フィブラート系薬剤で同一の記載ではなく、禁忌と設定されていない薬剤もある。これらの状況から、腎機能障害患者及びスタチン併用患者における横紋筋融解症のリスク増加は、必ずしもフィブラート系薬剤に共通するものではないと考える。さらに、臨床試験で本薬投与後に CK 上昇等が認められ治験薬の投与を中止した症例は、K-877-13 試験で 1 例（発現時 0.2 mg/日、投与 14 日目に発現）、K-877-15 試験で 1 例（発現時 0.2 mg/日、血中 CK 増加は投与 15 日目に発現、血中ミオグロビン増加は投与 57 日目に発現）、K-877-19 試験で 1 例（発現時 0.4 mg/日、投与 56 日目に発現）認められたが、本薬中止後に無処置で回復しており臨床的に大きな問題ではないと考える。以上に加え、本薬は胆汁排泄型であることから、既存のフィブラート系薬剤よりも腎機能障害患者やスタチン併用患者に対して横紋筋融解症のリスクが少ないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が、薬物相互作用の有無や本薬の排泄経路等から、腎機能障害患者及びスタチン併用患者での本薬による横紋筋融解症の発現リスクが他のフィブラート系薬剤と比較して低いと推測していることについて、臨床試験成績から、本薬投与時の横紋筋融解症に関する有害事象の

発現割合は FF 投与時と比較して高くはないと考えられるが、他のフィブラート系薬剤と比較して本薬でリスクが低いことを示す具体的な根拠は乏しい。実施された国内臨床試験においても、腎機能障害や筋肉痛などの有害事象が報告されていることに留意すべきであり、本薬投与時においても「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」の有害事象の発現割合は、腎機能障害患者やスタチン使用中の患者集団において、全体集団と比較して高値であったことを踏まえると、腎機能障害患者及びスタチン併用患者に関して、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起を行うことが妥当である。

7.R.6.2 肝臓への影響について

申請者は、肝臓への影響について以下のように説明した。投与期間 12 週⁵⁾ 及び 52 週⁶⁾ の併合解析における「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)」の有害事象の発現割合並びに投与期間 12 週の併合解析⁵⁾ において肝機能検査値が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は表 43 及び表 44 のとおりであった。いずれも本薬群での発現割合は FF 群より低く、本薬は FF と比較して肝障害が発現する可能性は低いと考えられた。また、投与期間毎の有害事象の発現状況について検討したところ、投与期間が長くなるにつれてこれらの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 43：「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)」の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	投与 12 週						投与 52 週
	プラセボ (298 例)	本薬		FF			本薬 0.2~0.4 mg/日 (298 例)
		0.2 mg/日 (657 例)	0.4 mg/日 (320 例)	100 mg/日 (122 例)	106.6 mg/日 (76 例)	200 mg/日 (140 例)	
薬剤に関連する肝障害 (SMQ)	2.7 (8)	2.7 (18)	3.8 (12)	13.9 (17)	35.5 (27)	24.3 (34)	6.7 (20)
肝機能異常	0 (0)	0.3 (2)	0.6 (2)	1.6 (2)	2.6 (2)	2.1 (3)	0.3 (1)
ALT 増加	0.7 (2)	1.1 (7)	0.3 (1)	0 (0)	15.8 (12)	1.4 (2)	1.0 (3)
AST 増加	0 (0)	0.8 (5)	0.3 (1)	0 (0)	13.2 (10)	0 (0)	1.3 (4)
γ-GTP 増加	0.7 (2)	0.6 (4)	0 (0)	1.6 (2)	21.1 (16)	2.9 (4)	0 (0)
肝機能検査異常	1.0 (3)	0.5 (3)	2.2 (7)	9.8 (12)	6.6 (5)	15.7 (22)	0.3 (1)
脂肪肝	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	3.0 (9)

% (例数)

いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象

表 44：肝機能検査値が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合 (投与期間 12 週の併合解析、安全性解析対象集団)

	プラセボ	本薬		FF		
		0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
AST ≥ 3×ULN	0% (0/297 例)	0.2% (1/657 例)	0.6% (2/319 例)	0.8% (1/122 例)	3.9% (3/76 例)	2.1% (3/140 例)
ALT ≥ 3×ULN	0.3% (1/298 例)	0% (0/657 例)	0.3% (1/319 例)	2.5% (3/122 例)	9.2% (7/76 例)	4.3% (6/140 例)

「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)」に該当する有害事象のうち、投与中止に至った有害事象⁷⁾ は 6 例 9 件に認められた (ALT 増加 3 例 3 件、AST 増加 2 例 2 件、血中フィブリノゲン減少、肝機能異常、γ-GTP 増加、肝機能検査異常各 1 例 1 件)。いずれの事象も治験薬との関連性は否定されなかったが、いずれの事象も無処置若しくは外来処置で軽快又は回復した。

また、申請者は、本薬投与時の胆石のリスクについて以下のように説明した。「胆石が関連する障害 (SMQ)」に該当する有害事象について、投与期間 12 週⁵⁾ の併合解析では本薬 0.2 mg/日群のみで 0.5% (3/657 例、胆石症 2 例及び胆管結石 1 例) に認められ、このうち胆管結石 1 例については治験薬との因

果関係は否定されなかった。本薬 0.2 又は 0.4 mg を 52 週投与した症例の併合解析⁶⁾では、「胆石が関連する障害 (SMQ)」に該当する有害事象は 6.0% (18/298 例、胆石症 16 例及び胆管結石 2 例) に認められ、このうち胆石症 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、投与期間が長くなるにつれてこれらの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

「胆石が関連する障害 (SMQ)」に該当する有害事象⁷⁾のうち、高度又は重篤な有害事象は 1 例 1 件 (胆管結石) に認められ、治験薬の投与を中止した。以上より、胆石又はその既往歴のある患者に対しては、本剤を慎重に投与することが必要と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績からは、本薬による肝機能障害の発現リスクは FF を上回るものではないと考えられるが、限られた期間及び症例数での比較検討であり、そのリスクが本薬で FF よりも低いとまでは判断できない。したがって、肝機能障害に関する注意喚起については、FF と同様に行うことが妥当である。また、胆石のリスクについては、FF 群では胆石に関連する有害事象は発現していない一方で、本薬群では発現していること、また投与中止に至った事象も認められていることに留意が必要であるが、これらの有害事象の発現例数が少なく、FF と比較した際のリスクについて評価することは困難であり、フィブレート系薬剤に共通するリスクであることを考慮すると、現時点では、FF と同程度の注意喚起を行うことが妥当である。

7.R.6.3 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への投与について以下のように説明した。投与期間 12 週⁵⁾の併合解析における有害事象の発現割合は表 45 のとおりであり、腎機能障害 (eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満) を有する患者の部分集団において、本薬群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、本薬群で用量の増加に伴って増加する傾向も認められなかった。したがって、腎機能障害患者に対しても本薬の投与は可能と考えるが、臨床試験においてスタチン併用で高度 (重篤) の腎機能障害患者に対する投与経験が限られていることから、これら患者に対しては慎重に投与する必要があると考え、添付文書にて注意喚起を行うこととする。

表 45 : eGFR のベースライン値別の有害事象発現状況
(投与期間 12 週の併合解析、安全性解析対象集団)

	プラセボ	本薬		FF		
		0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
60 mL/min/1.73 m ² 未満						
例数	44 例	74 例	28 例	8 例	9 例	10 例
有害事象	43.2 (19)	45.9 (34)	46.4 (13)	50.0 (4)	77.8 (7)	40.0 (4)
重篤な有害事象	2.3 (1)	6.8 (5)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	4.5 (2)	4.1 (3)	3.6 (1)	0 (0)	22.2 (2)	10.0 (1)
60 mL/min/1.73 m ² 以上						
例数	254 例	583 例	292 例	114 例	67 例	130 例
有害事象	42.9 (109)	39.5 (230)	37.3 (109)	46.5 (53)	49.3 (33)	57.7 (75)
重篤な有害事象	0.4 (1)	0.9 (5)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)
中止に至った有害事象	0 (0)	2.4 (14)	1.7 (5)	3.5 (4)	6.0 (4)	10.0 (13)

% (例数)

機構は、以下のように考える。臨床試験成績からは、腎機能障害患者において、FF と比較して本薬で明らかにリスクが高くなるような傾向は認められていない。しかしながら、腎機能障害患者で特に安全性上

懸念される横紋筋融解症については、既承認のフィブラート系薬剤における発現頻度を考慮すると、今回提出された臨床試験の規模で薬剤間の比較を十分に実施することは困難である。また、「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べたとおり、本薬の開発は、作用機序等を考慮し、TG 低下作用を含めた脂質パラメータへの影響及び安全性プロファイルが既承認のフィブラート系薬剤と同等であることを臨床試験において示すことにより、既存のフィブラート系薬剤と同様の臨床的位置付けの薬剤として医療現場に提供することを可能とするという方針で進められてきたことや、実施された臨床試験成績においては、腎機能障害患者ではそれ以外の患者よりも横紋筋融解症に関連する有害事象の発現割合が高いこと（「7.R.6.1 横紋筋融解症について」の項、表 42 参照）も踏まえると、腎機能障害患者に対する本剤の投与に関しては、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起を行うことが妥当である。

以上、安全性に関する機構の考察及び予定する注意喚起などの適切性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。高脂血症（家族性を含む）患者を対象に、使用実態下での本剤の長期使用における安全性及び有効性を検討するために、観察期間を2年間とする特定使用成績調査を実施する。それに加えて、本薬投与時の LDL-C の変化についての懸念等を踏まえて（「7.R.3.1 LDL-C への影響について」の項参照）、心血管イベント発現リスクの高い高 TG 血症患者を対象とした、欧米で実施予定の国際共同プラセボ対照比較試験に本邦からも参加し、本薬の心血管イベント抑制効果を評価する。さらに、当該国際共同試験は、対象が心血管イベント発現リスクの高い患者であること等を踏まえ、別途、本邦の実臨床を反映した対象において特定使用成績調査を実施し、本邦の医療現場において本剤が心血管イベントに及ぼす影響を検討する予定である。なお、検討にあたっては、同時対照コホート研究として実施することを計画している。

機構は、以下のように考える。本薬投与時の LDL-C の変動が、本薬のリスク・ベネフィットバランスにどのように影響を及ぼすのかについては製造販売後に引き続き検討することが必要であり、その検討にあたって無作為化二重盲検比較試験として実施される国際共同試験へ参加することは有用である。また、国内の使用実態下での本剤の心血管イベントへの影響について、コホート研究を実施するとの方針は受入れ可能であるが、デザイン等に関してはさらに検討する必要がある。製造販売後の臨床試験及び調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-5、CTD 5.3.5.1-6-1、CTD 5.3.5.1-6-2、CTD 5.3.5.2-1-1、CTD 5.3.5.2-1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 一部の被験者において、再採血にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていない

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、フィブラート系薬剤の投与対象となる高脂血症患者に対する本剤の有効性は、既承認の FF と同程度であると判断できる。また、安全性について、LDL-C への影響に関しては慎重に検討する必要があるものの、現時点では FF と比較して本剤で明らかに有害事象の発現リスクが高くなるような傾向は認められておらず、安全性は許容可能と考える。また機構は、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名]	パルモディア錠 0.1 mg
[一 般 名]	ペマフィブラート
[申 請 者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 10 月 19 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 本剤の臨床的位置付けについて

本邦の医療現場では、高トリグリセリド（以下、「TG」）血症患者に対して、既にフィブラート系薬剤が TG 低下作用を有する薬剤として長期間使用されており、パルモディア錠 0.1 mg（以下、「本剤」）もフィブラート系薬剤であることを踏まえると、本剤による心血管イベントの抑制効果を検証する臨床試験を承認前に実施しなくとも、本剤の TG 低下作用を含めた脂質パラメータへの影響及び安全性プロファイルが既承認のフィブラート系薬剤と同等であることが臨床試験において示されれば、フィブラート系薬剤の一つとして本剤を位置付け、医療現場に提供することは可能とした機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 LDL-C への影響について

K-877-09 試験においてペマフィブラート（以下、「本薬」）投与時に認められた低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）の上昇について、専門委員より、LDL-C の上昇が心血管イベントの発現に影響を及ぼす可能性は否定できないため、本薬による心血管イベントの抑制効果が検討されていない現状では、本剤のリスク・ベネフィットバランスについて慎重に判断する必要があるとの意見が出された。一方で、LDL-C の上昇は LDL 粒子中の TG が減少したことで相対的に LDL 粒子中のコレステロールが増加した影響である可能性が考えられること、K-877-09 試験で認められた本薬群とフェノフィブラート（以下、「FF」）群における LDL-C 上昇の程度について、明らかに大きな差異があるとまではいえないこと、及び K-877-17 試験において LDL-C の上昇は認められていないこと等を考慮すると、現時点では K-877-09 試験で認められた LDL-C の上昇が本剤による心血管イベントのリスク上昇につながるとまでは断定できないとの意見も出された。専門協議での議論の結果、今後心血管イベントのリスク低減に関する本剤の効果を検討する製造販売後臨床試験（「1.4 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）を実施し、その結果を踏まえた本剤のリスク・ベネフィットバランスについて医療現場に適切な情報提供を行うこと、及び LDL-C を含めた血清脂質値を定期的に検査し、それらの変動した際に適切な対応がとれるよう注意喚起することが重要であるとの意見で一致し、審査報告 (1) 「7.R.3.1 LDL-C への影響について」の項に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 安全性について

1.3.1 横紋筋融解症並びに腎機能障害患者及びスタチン併用中の患者への投与について

腎機能障害患者及びヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤（以下、「スタチン」）併用患者における横紋筋融解症の発現リスクについて、専門委員より、現時点では既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起をする必要があるとした機構の判断を支持する意見が出された一方で、既存のフィブラート系薬剤では腎排泄が主代謝経路であるのに対して、本薬は肝代謝が主代謝経路であることを考慮すると、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起とすることの適切性について検討の必要があるとの意見も出された。

以上の意見を踏まえて機構は横紋筋融解症の発現リスクについて再度検討し、以下のように判断した。臨床試験成績（審査報告（1）「7.R.6.1 横紋筋融解症について」の項、表 41 参照）から、本剤投与時の横紋筋融解症のリスクは FF と比較して高くはないと考えられるが、症例数も限られており、既存のフィブラート系薬剤と比較して本薬でリスクが低いことを示す明確な根拠は得られていない。また、国内臨床試験において、本剤投与時に腎機能障害や筋肉痛等の有害事象が報告されており、腎機能障害患者やスタチン使用中の患者では、横紋筋融解症に関連する有害事象の発現割合は、全体集団と比較して高値であったことを踏まえると、腎機能障害患者及びスタチン併用患者に関して、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起を行うことが適切である。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、腎機能障害患者及びスタチン併用患者における横紋筋融解症発現のリスクについて、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起をすることを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.3.2 肝臓への影響について

本剤による肝機能障害の発現リスクは FF を上回るものではないと考えられるが、FF よりも低いとは判断できないことから、肝機能障害の発現リスクに関する注意喚起は FF と同様に行うことが妥当とした機構の判断は専門委員に支持された。また、胆石の発現リスクについて、本薬の臨床試験成績及びフィブラート系薬剤に共通するリスクであることを考慮し、FF と同程度の注意喚起を行うことが妥当とした機構の判断についても専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、肝機能障害及び胆石症の発現リスクについて、添付文書において必要な注意喚起をすることを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 48 に示す製造販売後臨床試験及び表 49、表 50 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 46：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> LDL-C 値の上昇 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者 肝機能障害患者 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		
<ul style="list-style-type: none"> 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 		

表 47：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要、並びに有効性に関する調査・試験の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動	有効性に関する調査・試験
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（長期使用） 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 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用） 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

表 48：製造販売後臨床試験計画の骨子（案）

試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
対象患者	糖尿病を合併し、心血管イベント発現リスクの高い高脂血症患者 TG が 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満、かつ高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）が 40 mg/dL 以下
症例数	10000 例（本剤群及びプラセボ群 各 5000 例） そのうち日本人は 300～500 例
用法・用量	本剤 0.2 mg 又はプラセボを 1 日 2 回
試験期間	5 年
主要評価項目	「非致命的心筋梗塞」、「非致命的虚血性脳卒中」、「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」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期間

表 49：特定使用成績調査（心血管イベント抑制）計画の骨子（案）

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
対象患者	高脂血症患者（TG が 150 mg/dL 以上）
症例数	30000 例（本剤群、TG 低下薬非治療群、各 15000 例）
調査期間	6.5 年（組入れ期間 2 年、組入れ終了後の追跡期間 4 年）
主要評価項目	「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」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期間

表 50：特定使用成績調査（長期使用）計画の骨子（案）

目的	使用実態下での長期投与時における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	高脂血症患者
観察期間	本剤投与開始後 2 年間
予定症例数	安全性評価対象として 3000 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

1.5 その他

1.5.1 クロピドグレルと本薬の併用について

審査報告 (1) の作成時点において実施中であったクロピドグレルと本薬の臨床薬物相互作用試験 (K-877-109 試験、CTD 5.3.3.4-13) が提出され、概要は以下のとおりであった。

外国人健康成人 20 例を対象に、1、4 及び 7 日目に本薬 0.4 mg を単回経口投与し、4 日目にクロピドグレル 300 mg を単回経口投与、5~9 日目にクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するクロピドグレル 300 mg 併用投与時の本薬の最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) 及び投与 0 時間後から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-inf} 」) の幾何平均値の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、1.486 [1.392, 1.586] 及び 2.373 [2.247, 2.505] であり、本薬単独投与時に対するクロピドグレル 75 mg 併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.342 [1.258, 1.430] 及び 2.088 [1.981, 2.200] であった。

クロピドグレルと本薬の併用について、申請者は以下のように説明した。本薬の薬物動態に関与すると考えられる代謝酵素及びトランスポーター (審査報告 (1) 「6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項参照) のうち、クロピドグレルはチトクローム P450 (以下、「CYP」) 2C8 及び有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 を阻害することから、クロピドグレルとの併用時に認められた本薬の曝露量の上昇は、CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害によるものであると考えられる。K-877-109 試験で認められた本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえ、クロピドグレルは「併用注意」とした上で、併用する場合には本薬の用量の減量を考慮する旨の注意喚起が必要と判断した。

機構は、クロピドグレルとの併用時に認められた本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえると、申請者の対応は適切と判断する。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
63	29-30	29 例中 <u>16</u> 例	29 例中 <u>17</u> 例

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

高脂血症 (家族性を含む)

[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 0.1 mg 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 0.2 mg を 1 日 2 回までとする。

[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。

以上