

# パルモディア錠 0.1 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は興和株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

興和株式会社

# パルモディア錠 0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.5

#### 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

#### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ペマフィブラートの化学構造式を図 1.5-1 に示した。

ペマフィブラートは、興和株式会社が創製した選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター (Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor- $\alpha$  modulator: SPPARM $\alpha$ )<sup>1)-3)</sup>である。PPAR $\alpha$  モジュレーターは、核内受容体の PPAR $\alpha$  に結合後、リガンド特異的な PPAR $\alpha$  の立体構造変化をもたらし、主に肝臓の脂質・糖代謝に関わる標的遺伝子群の発現を調節することで、脂質代謝改善作用やインスリン抵抗性改善作用を示すと考えられる。

本邦では、フィブラート系薬剤としてフェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラートが市販されているが、これら既存薬は、安全性の懸念から、腎機能障害や肝機能障害を合併している患者、スタチンで治療中の患者への使用が制限されている。

ペマフィブラートは、強力な血漿 TG 濃度の低下及び HDL-C の増加作用を有する脂質異常症治療薬を目指してスクリーニングされた。非臨床試験及び臨床試験の成績から、本薬は既存薬に比べて優れたベネフィット・リスクバランスを有しており、脂質異常症に対する幅広い治療ニーズに応えうる治療薬として期待される。

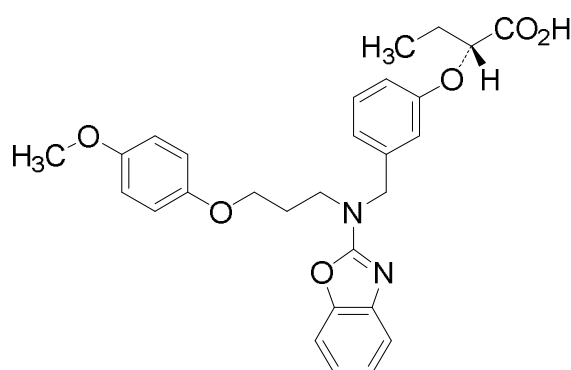


図 1.5-1 K-877 の化学構造式

#### 1.5.2 開発の経緯

##### 1.5.2.1 開発の経緯図

本剤の開発の経緯を表 1.5-1、表 1.5-2 に示した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5- 1 開発の経緯

試験項目		
品質	原薬	物理的・化学的性質
		規格及び試験方法
		安定性試験※
	製剤	規格及び試験方法
		長期保存試験※
		加速試験
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
	薬物動態	分析法及びバリデーション
		吸収
		分布
		代謝
		排泄
		薬物動態学的薬物相互作用
		その他の薬物動態試験
	毒性	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

■は各四半期に対応している。 ※原薬の安定性試験は20■年■月まで継続。製剤の長期保存試験は20■年■月まで継続。

非臨床試験については、評価資料とした試験の中で最も開始が早かった試験の開始日から、最も終了が遅かった試験の終了日を試験期間として示している。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5- 2 開発の経緯

試験項目		2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	
臨床	第 I 相	単回投与									
		反復投与									
		反復投与 (海外)									
	第 II 相	用量探索的試験			■	■■■					
		スタチン併用時の用量探索的試験 (海外)						■	■■■		
	第 II/III 相	フェノフィブラート比較検証					■■■				
	第 III 相	ピタバスタチン併用時用量反応					■■■	■■■■			
		フェノフィブラート比較検証							■■	■■	
	長期	52 週長期投与							■■■	■■■■	
		スタチン併用長期投与						■■■■	■■		
		2 型糖尿病合併患者長期投与							■■■■	■■■■	
	薬物相互作用	ピタバスタチン									
		アトルバスタチン									
		ロスバスタチン (海外)									
		プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン									
		シクロスポリン (海外)							■■		
クラリスロマイシン (海外)								■■			
フルコナゾール (海外)								■			
リファンピシン (海外)								■■			
ジゴキシン (海外)								■			
ワルファリン (海外)										■	

■は各四半期に対応している。

臨床試験については、最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の検査・観察終了日を試験期間として示している。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5- 2 開発の経緯 (続き)

試験項目		2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
臨床	薬物相互作用	クロピドグレル (海外)								■ ■
	特殊集団	肝機能障害者								
	薬物動態	腎機能障害者								
	その他臨床	食事の影響								
		食事の影響 (市販予定製剤)								
	床薬理	マスバランス・バイオアベイラビリティ (海外)								
		Thorough QT (海外)							■ ■	
		HDL 機能評価							■ ■ ■ ■	
	インスリン感受性評価						■	■ ■ ■ ■ ■	■	

■は各四半期に対応している。

臨床試験については、最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の検査・観察終了日を試験期間として示している。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.2.2 品質の概要

原薬は、20■年■月より物理的・化学的性質の評価を開始し、20■年■月より規格及び試験方法の検討を開始した。また、20■年■月より「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日、医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日、薬審第422号）に基づき安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）を開始した。

製剤は、20■年■月より設計を開始し、20■年■月より製造工程について検討を開始した。また、20■年■月より規格及び試験方法の検討を開始し、20■年■月より「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日、医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日、薬審第422号）に基づき安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）を開始した。

なお、原薬及び製剤の安定性試験（長期保存試験）は、いずれも継続中である。

### 1.5.2.3 非臨床試験の概要

#### 1.5.2.3.1 薬理試験

薬理試験は、20■年■月から開始した。

ペマフィブラートは、PPAR $\alpha$  に対して強力かつ選択的な活性化作用を示し、正脂血ラットと高脂血症モデルラット及び正常イヌにおいて著明な血漿 TG 低下作用を示した。その作用はフェノフィブラートと比べて極めて低用量で認められた。特に重篤な病態を呈する高脂血症ラットモデルでも、ペマフィブラートは用量依存的に血漿 TG を低下させた。ペマフィブラートの1及び3 mg/kg 投与群は、フェノフィブラートの100 mg/kg 投与群よりも強い血漿 TG 低下作用を示した。

ペマフィブラートによる TG 低下作用の機序は、肝臓における TG 合成抑制、肝臓から血中への TG の分泌抑制、肝臓から血中への TG の流入抑制、リポ蛋白リパーゼの活性化をはじめとするクリアランスの亢進及び FGF21 の血漿濃度増加などが考えられた。

ペマフィブラートはヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにおいて血漿 HDL-C 及び ApoA-I を増加させた。さらに、高脂肪・高コレステロール食を負荷した LDL 受容体欠損マウスで抗動脈硬化作用を示した。

副次的薬理試験を実施した。ペマフィブラートを7日間投薬したところ、血漿 TG 低下作用は休薬後2日間持続し、その後消失したことから、本薬の効果は可逆的であると考えられた。ペマフィブラートは胆汁分泌量に影響せず、胆石形成指数を低下させたことから、胆汁分泌に対する影響及び胆石形成の懸念は認められなかった。*In vitro* における副次的薬理試験として72種類の酵素、受容体及びトランスポーターに対するペマフィブラートの阻害作用又は親和性について予備的に検討したところ、CYP3A4 と UGT1A1 を除く酵素、受容体及びトランスポーターのほとんどに明らかな影響を及ぼさなかった。

本薬の安全性薬理試験を実施した結果、ペマフィブラートは中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に影響を与えないと考えられた。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.2.3.2 薬物動態試験

薬物動態試験は、20■■年■■月から開始した。

ラット、イヌ及びサルにペマフィブラートを経口投与したとき、吸収及び消失は速やかであった。BAはラット及びイヌでは9.45%~19.6%、サルでは87.4%であった。

ラットに<sup>14</sup>C-ペマフィブラートを経口投与したとき、速やかな組織移行性を認め、肝臓に最も高い放射能濃度が認められた。メラニンを含有する組織、胎盤及び胎児にも移行したものの、その後全ての組織から速やかに消失し、残留性はないと考えられた。サルに<sup>14</sup>C-ペマフィブラートを経口投与したとき、速やかな組織移行性を認め、全身に広く分布した。ペマフィブラートの血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合していると考えられた。ペマフィブラートはP-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びNTCPで輸送された。

*In vitro* 代謝試験の結果、主要な代謝物はK-15827、K-15828及びK-15834並びに抱合体であった。ペマフィブラートの代謝にはCYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3及びUGT1A8が関与していた。*In vivo* (ラット及びイヌ)では、K-15827、K-15828及びK-15834の血漿中曝露量はそれぞれ未変化体の10%未満であった。サル及びヒトでは、血漿中に既知代謝物としてK-23467、K-15827とK-23469の混合物及びK-23605が主に検出された。

ラットに<sup>14</sup>C-ペマフィブラートを経口投与したとき、放射能は主に胆汁を介して排泄後、腸肝循環をしつつ、糞中に排泄されることが考えられた。また、乳汁中へは移行するものの、速やかに消失した。サルに<sup>14</sup>C-ペマフィブラートを経口投与したときも、放射能は主に糞中に排泄された。

臨床使用上、ペマフィブラート、K-23467、K-23469及びK-23605はCYP、UGT及びトランスポーターを阻害せず、CYPを誘導しないと考えられた。ペマフィブラートは血漿蛋白結合を介した相互作用を起こさないと考えられた。また、ヒト血漿中のペマフィブラート、K-23467、K-23469及びK-23605は平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されないものと考えられた。一方、ペマフィブラートは陰イオン交換樹脂に吸着するため、併用する際には注意が必要であると考えられた。

### 1.5.2.3.3 毒性試験

毒性試験は、20■■年■■月から開始した。

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施した。ラットでは、2000 mg/kg/日群で雌雄に死亡動物が発現した。よって、概略の致死量を雌雄共に2000 mg/kg/日と判断した。一方、イヌでは、2000 mg/kg/日の投与量でも死亡例は認められず、概略の致死量は2000 mg/kg/日を上回ると判断した。

反復投与毒性試験ではラット、イヌ及びサルを用いて実施した。ラット26週間の反復経口投与毒性試験の結果、無毒性量は雌雄共に0.03 mg/kg/日であった。試験期間中、雌1 mg/kg/日の1匹で切迫屠殺例が発現し、病理組織検査より慢性進行性腎症が認められた。また、体重の増加抑制、ヘマトクリット値、血色素量若しくは赤血球数の減少、血清鉄、UIBC、TIBC、トランスフェリン飽和度の減少、ALP、ALT及びASTの



## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

増加が認められた。また、肝重量の増加、肝細胞の好酸性化及び肥大、肝細胞の多核化、アポトーシス、有糸分裂活性の増加、再生性過形成、出血や炎症性反応を伴った肝細胞の壊死、胆管過形成、マクロファージ/クッパー細胞の色素沈着、慢性進行性腎症、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大及び濾胞内濃縮コロイドが認められた。

イヌ 13 週間の反復経口投与毒性試験の結果、無毒性量は雌雄共に 0.1 mg/kg/日未満であった。切迫屠殺例が雄 3 mg/kg/日で発現した。また、軟便、下痢、体重及び摂餌量の減少がみられた。また、赤血球数及び血色素量、ヘマトクリット値、UIBC、TIBC の減少、骨髄の造血細胞減少から貧血がみられた。また、肝臓の類洞壁細胞、肝細胞の好酸性化、肝細胞の変性/壊死、卵円形細胞の増殖、ALT の増加、AST、ALP 及び LDH の増加、総蛋白及びアルブミンの減少から肝障害が示唆された。

サル 52 週間の反復経口投与毒性試験の結果、無毒性量は雌雄共に 0.3 mg/kg/日であった。体重の減少、アルブミン及び A/G 比の減少、AST 及び ALT の増加、肝臓の重量増加、肝細胞の好酸性顆粒及び空胞化、肝細胞及びクッパー細胞のリポフスチン及びヘモジデリンの沈着が認められた。

遺伝毒性試験では、いずれの試験においてもペマフィブラートの遺伝毒性を示唆する成績は認められなかった。

がん原性について、マウス及びラットを用いた 104 週間反復投与によるがん原性試験を実施した。マウスでは肝細胞癌並びに肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。本試験における非腫瘍発現用量は雌雄共に 0.075 mg/kg/日未満と判断した。ラットでは肝細胞癌並びに肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌並びに膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディヒ細胞腺腫、及び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。本試験における非腫瘍発現用量は雄 0.3 mg/kg/日未満、雌 1 mg/kg/日未満と判断した。

生殖発生毒性について、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、及びラットを用いた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を実施した。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の結果、一般毒性学的無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg/日未満、雄の生殖能に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断した。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果、ラットの一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/日未満、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。ウサギの一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。また両試験結果より、ペマフィブラートは催奇形性作用を有しないと判断した。

ラットを用いた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の結果、母動物の一般毒性学無毒性量、生殖発生に及ぼす影響及び出生児の発生に関する無毒性量とも 0.3 mg/kg/日と判断した。

がん原性試験で肝細胞（マウス、ラット）、膵臓腺房細胞（ラット）、精巣ライディヒ細胞（ラット）、甲状腺濾胞上皮細胞（ラット）に腫瘍発現が認められたことから、その機序検討試験を実施した。その結果、肝臓、膵臓及び精巣の腫瘍は PPAR $\alpha$  作動薬のげっ歯類特異的な腫瘍と考えられた。また、甲状腺の腫瘍は肝臓の代謝亢進作用に

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

よるものであり、げっ歯類に特異性の高い変化と考えられた。したがって、いずれの腫瘍もヒトへの外挿性が低いものと判断した。

有色ラットを用いた光毒性試験の結果、ペマフィブラートは光毒性を有しないと判断した。

ラットを用いたアトルバスタチン併用投与毒性試験の結果、ペマフィブラートはスタチンとの併用により毒性作用が増強する若しくは新規の毒性が発現する危険性は低いと判断した。

ヒトマスバランス試験の結果から総曝露の 10%を超える代謝物として K-23467 及び K-23605 が検出された。このため、反復投与毒性（サル）、胚・胎児発生に関する生殖発生毒性（妊娠ラット）、がん原性（マウス、ラット）を評価した動物種にペマフィブラートを投与し、これら代謝物の曝露量を確認する試験を実施した。その結果、サル及び妊娠ラットではそれらの一般毒性若しくは胚・胎児毒性に対する無毒性量でヒトを十分に超える代謝物曝露を示した。一方、がん原性において、ラットあるいはマウスのがん原性試験の最高用量で K-23467 及び K-23605 の曝露量は臨床最大用量に対しそれぞれ等価以上の曝露を示した。

### 1.5.2.4 臨床試験の概要

臨床試験は、20■■年■■月から開始した。

#### 1.5.2.4.1 薬物動態を検討した臨床試験

健康成人を対象としてペマフィブラートの薬物動態を検討した臨床試験（K-877-01、K-877-03、K-877-101）の結果から、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、単回投与後に速やかに Cmax に達し、速やかに消失すると考えられた。また、Cmax 及び AUC は、用量に比例して増加すると考えられた。反復投与の検討では、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、反復投与 2～4 日目には定常状態に到達すると考えられた。また、反復投与による血漿中濃度の蓄積や曝露の減少は示さないと考えられた。

健康成人男性を対象に <sup>14</sup>C-ペマフィブラートの吸収、代謝及び排泄の評価並びにペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティを検討した臨床試験（K-877-07）の結果、投与された放射能の 73.29%が糞中に、14.53%が尿中に排泄され、本薬は主に糞中に排泄されると考えられた。また、ペマフィブラート未変化体の絶対バイオアベイラビリティは 61.534%と推定された（2.7.2.2.2.1.4 参照）。

#### 1.5.2.4.2 有効性及び安全性を検討した試験

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした臨床試験の成績から、本剤は、単独療法（K-877-04、K-877-09 及び K-877-17）及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）との併用療法（K-877-13、K-877-15 及び K-877-201）のいずれにおいても、空腹時血清 TG の低下作用を有し、0.2～0.4 mg/日で最大効果を発揮することが示された。また、K-877-09 の成績から、本剤 0.2～0.4 mg/日の空腹時血清 TG の低下率は、フェノフィブラート 200 mg/日（微粉化カプセル製剤）に対して非劣性（非劣性マージン 10%）であり、フェノフィブラート 100 mg/日（微粉化カプセル製剤）に対しては優越性が

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

認められた。更に、K-877-17の成績から、本剤 0.2~0.4 mg/日の空腹時血清 TG の低下率は、フェノフィブラート 106.6 mg/日（錠剤）に対して優越性が認められた。また、長期投与の有効性を評価したすべての試験（K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17）において、本剤投与後 4 週から治療期終了時（K-877-15 及び K-877-17 は 24 週間、K-877-14 及び K-877-16 は 52 週間）まで空腹時血清 TG は安定した推移を示し、効果が持続することが確認された。

TG 以外の脂質パラメータについて、本剤の投与により、高 TG 血症患者における Atherogenic なリポ蛋白を管理する指標である non HDL-C の低下が確認された。また、動脈硬化を惹起することが知られているレムナントリポ蛋白の減少、小型 LDL 粒子の減少が確認された。更に、動脈硬化巣からのコレステロール引き抜き作用等が期待される小型 HDL 粒子の増加が確認された。その他、K-877-04、K-877-11 及び K-877-16 の成績から、本剤は食後の TG、TC、RLP-C、FFA、ApoB48 の増加を抑制し、食後高脂血症を改善させる効果を持つと期待された。

また、いずれの試験においても、ペマフィブラートの安全性は良好であることが確認された。

### 1.5.2.4.3 食事の影響試験

健康成人男性を対象として申請製剤を用いて食事がペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響を検討した臨床試験（K-877-20）の結果から、食後投与では血漿中濃度が緩やかに上昇し、空腹時投与に比べ最高濃度到達時間の遅延傾向が認められたが、その程度は軽微であった。空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$ （幾何平均値）の比は 0.873 で、比の 90%信頼区間は 0.803~0.950 であった。また、空腹時投与に対する食後投与の  $AUC_{0-t}$ （幾何平均値）の比は 0.911 で、比の 90%信頼区間は 0.863~0.961 であった。その他、空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった（2.7.2.2.2.4.2 参照）。以上より、食事摂取によるペマフィブラートの薬物動態への影響は臨床的に問題にならないと考えられた。

### 1.5.2.4.4 薬物相互作用試験

ペマフィブラートの薬物動態に関与する主な代謝酵素及びトランスポーターに対し、阻害及び誘導作用を持つ併用薬との薬物相互作用について検討した臨床試験（K-877-103、K-877-104、K-877-105、K-877-107、K-877-109）の結果、シクロスポリン（CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp 阻害）あるいはリファンピシン（OATP1B1 及び OATP1B3 阻害）との併用により、ペマフィブラート未変化体の曝露量に大きな増加（ $AUC_{0-t}$  でそれぞれ約 14.0 倍及び約 11.1 倍の増加）がみられ、これら薬剤と本剤の併用は禁忌とする必要が考えられた（2.7.2.2.2.5.5、2.7.2.2.2.5.9 参照）。また、クラリスロマイシン（CYP3A、P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 のトランスポーター阻害）あるいはクロピドグレル（CYP2C8 及び OATP1B1 阻害）との併用により、 $AUC_{0-t}$  でそれぞれ約 2.1 倍、約 2.4 倍（クロピドグレル 300 mg 投与時）及び約 2.1 倍（クロピドグレル 75 mg 投与時）のペマフィブラート未変化体の曝露増加が認められ、これら薬剤と本剤との併用の際には、本剤の 1 日投与量を 0.1 mg とし、

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

最大投与量は 1 日 0.2 mg までとすることが適切と考えられた (2.7.2.2.2.5.6、2.7.2.2.2.5.11 参照)。一方、フルコナゾールとの併用においては、注意喚起が必要と考えられるほどの曝露増加は認められず、臨床使用において問題となる薬物相互作用はないと考えられた (2.7.2.2.2.5.7 参照)。また、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 倍に低下し、本薬の効果が減弱する恐れがあると考えられ、CYP3A については、強い誘導薬が存在するため、併用注意に設定し、注意喚起を行なう必要があると考えられた (2.5.3.2.4.3 参照)。

ペマフィブラートと併用の可能性が高い薬剤として、国内で使用されているすべての HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン) との薬物動態学的相互作用について検討した臨床試験 (K-877-05、K-877-06、K-877-08、K-877-18) の結果、いずれのスタチンもペマフィブラートの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。また、ペマフィブラートは、ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.2.5.1、2.7.2.2.2.5.2、2.7.2.2.2.5.3、2.7.2.2.2.5.4 参照)。一方、シンバスタチンとの併用において、シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体の曝露低下 (それぞれ  $AUC_{0-t}$  で約 85% 及び 40% に減少) が認められたが、シンバスタチンの薬理活性 (HMG-CoA 還元酵素阻害活性) に対して大きな影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.2.5.3 参照)。以上から、ペマフィブラートは、各種スタチンとの併用投与において、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用はないと考えられた。

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン (ICH-E7)」に基づき、ジゴキシンの薬物相互作用を検討した臨床試験 (K-877-106) の結果、ペマフィブラートはジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった (2.7.2.2.2.5.8 参照)。以上から、ペマフィブラートは、ジゴキシンの併用投与において、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用はないと考えられた。

*In vitro* の試験による評価ではペマフィブラート及びワルファリンが互いに蛋白結合に影響を与えないことが確認されているが、他のフィブラート系薬剤では併用注意とされている。そのためワルファリンとの薬物相互作用を検討した (K-877-108)。その結果、ペマフィブラートは PT-INR、PT 及びワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった (2.7.2.2.2.5.10 参照)。以上から、ペマフィブラートは、ワルファリンとの併用投与において、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用はないと考えられた。

### 1.5.2.4.5 特殊集団における薬物動態試験

肝機能障害者 (肝硬変患者、脂肪肝患者) を対象に肝機能障害がペマフィブラートの薬物動態に与える影響を検討した臨床試験 (K-877-10) の結果、肝硬変患者群では肝機能正常者群と比較して、ペマフィブラート未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は Child-Pugh 分類 A で約 2 倍、Child-Pugh 分類 B で約 4 倍の増加を認めた。一方、脂肪

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

肝患者群では臨床上問題となる増加はなかった (2.7.2.2.2.3.1 参照)。以上から、本剤を脂肪肝患者に投与する際、臨床的に問題となる曝露の増加は認められないと考えられた。一方、中等度以上の肝硬変 (Child-Pugh 分類 B 以上) 又は胆道閉塞のある患者では投与を禁忌とし、軽度な肝硬変の患者 (Child-Pugh 分類 A の肝硬変) は、慎重投与にて、本剤の 1 日投与量を 0.1 mg より開始し、最大投与量は 1 日 0.2 mg までとすることが適切と考えられた。

腎機能障害者を対象に腎機能障害がペマフィブラートの薬物動態に与える影響を検討した臨床試験 (K-877-12) の結果、腎機能障害者群では腎機能正常者群と比較して、ペマフィブラート未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、1.1~1.6 倍の増加が見られたが、腎機能障害の程度に依存した増加は認められなかった (2.7.2.2.2.3.2 参照)。以上から、本剤を腎機能障害者に投与する際、臨床的に問題となる曝露の増加は認められないと考えられた。

### 1.5.2.4.6 Thorough QT/QTc 評価試験

健康成人を対象として、ペマフィブラート 0.4mg 及び 1.6mg を単回投与し、QTcI (個別の被験者データを用いた心拍数補正法に基づく補正 QT 間隔) を中心に心電図パラメータへの影響をプラセボと比較検討した臨床試験 (K-877-102) の結果、ペマフィブラート投与時の  $\Delta \Delta QTcI$  の片側 95% の信頼区間の上限値は 10 ms 未満であり、QTcI 間隔延長に対して陰性であると判断された。また、性別による影響は認められなかった (2.7.2.2.2.6.1 参照)。以上より、ペマフィブラートは、QTcI 間隔を延長させないと考えられた。

### 1.5.2.4.7 HDL 機能評価試験

TG 高値かつ HDL-C 低値の脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) を 4 週間投与したときの HDL 機能に対する影響を、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較にて検討した臨床試験 (K-877-11) の結果、ペマフィブラートは、プラセボと比較して、HDL によるマクロファージからのコレステロール引き抜きを増加させた。また、ApoAI を含む Pre $\beta$ 1 HDL、HDL<sub>3</sub> などの機能的な HDL の産生を亢進させることが確認された。(2.7.2.2.2.6.2 参照)。以上から、ペマフィブラートは、機能的な HDL を増加させる等により、動脈硬化のリスクを低減させると考えられた。

### 1.5.2.4.8 インスリン感受性評価試験

TG 高値の脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) を 12 週間投与したときの肝臓及び末梢のインスリン感受性に対する影響について、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較にて、グルコースクランプ法を用いて検討した臨床試験 (K-877-19) の結果、ペマフィブラートは、肝臓糖取り込み率を増加させた (2.7.2.2.2.6.3 参照)。以上から、ペマフィブラートは、肝臓のインスリン抵抗性を改善させると考えられた。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.3 対面助言

K-877 の開発を進めて行く上で独立行政法人 医薬品医療機器総合機構と 6 回の治験相談を実施し、助言を得た。相談事項を表 1.5-3 に要約した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-3 治験相談の相談事項

相談の区分 受付番号	実施 年月日	相談事項
医薬品■■■■■相談 ■■■■■ ■■■■■	20■■年 ■■月■■日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> </ul>
医薬品■■■■■相談 ■■■■■	20■■年 ■■月■■日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> </ul>
医薬品■■■■■相談 ■■■■■	20■■年 ■■月■■日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> </ul>
医薬品■■■■■相談 ■■■■■ ■■■■■	20■■年 ■■月■■日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> <li>■■■■■相談</li> </ul>
医薬品■■■■■相談 ■■■■■ ■■■■■	20■■年 ■■月■■日	<ul style="list-style-type: none"> <li>■■■■■相談</li> </ul>
医薬品■■■■■相談 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年 ■■月■■日 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■■■■■相談</li> </ul>

a: 医薬品■■■■■相談 報告書 固定日

1.5.4 申請効能・効果及び用法・用量

以上の検討結果を踏まえ、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

<効能・効果>

高脂血症（家族性を含む）

<用法・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、患者の状態に応じて、1日0.4 mgを投与することができる。

#### 1.5.5 参考文献

- 1) Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulators (SPPARM $\alpha$ ): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:82
- 2) Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(4):493-503
- 3) Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(3):720-33.



# パルモディア錠 0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.6

## 外国における使用状況等に関する資料

興和株式会社

## 1.6 海外における使用状況等に関する資料

### **1.6 外国における使用状況等に関する資料**

外国では未承認であり、販売していない。

# パルモディア錠 0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.7 同種同効品一覧表

興和株式会社

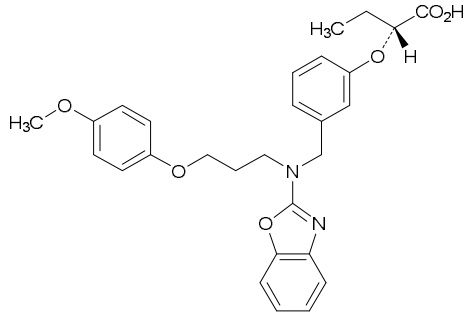
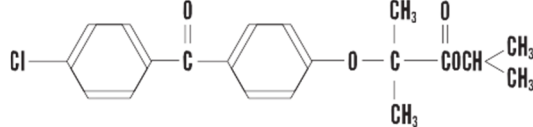
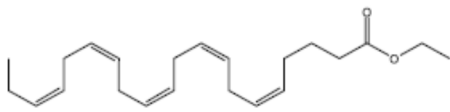
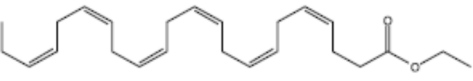
## 1.7 同種同効品一覧表

### **1.7 同種同効品一覧表**

本剤及び同種同効品の一覧を表 1.7- 1～表 1.7- 4 に示した。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般の名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
販売名	パルモディア錠 0.1 mg	リピディル錠 53.3 mg/リピディル錠 80 mg	ロトリガ粒状カプセル 2 g
会社名	興和株式会社	あすか製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	2011年3月30日	2012年9月28日
再審査年月日	—	カプセル製剤(リバンチルカプセルおよびリピディルカプセル)の再審査 2009年12月21日	—
再評価年月日	—	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	—
化学構造式			※: 本品はイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを主成分として構成される。以下にイコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチルを示す。 イコサペント酸エチル  ドコサヘキサエン酸エチル 
剤形・含量	1錠中にペマフィブラートとして 0.10 mg を含有する白色の円形の割線入りフィルムコーティング錠	1錠中にフェノフィブラートとして 53.3 mg 又は 80 mg を含有する白色～微黄白色の素錠	1包中にオメガ-3 脂肪酸エチルとして 2 g を含有する無色～淡黄色透明の球形の軟カプセル剤
効能・効果	高脂血症(家族性を含む) 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。	高脂血症(家族性を含む) <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 総コレステロールのみが高い高脂血症(IIa型)に対し、第一選択薬とはしないこと。 2. カイロミクロンが高い高脂血症(I型)に対する効果は検討されていない。	高脂血症

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
用法・用量	<p>通常、成人にはペマフィブラートとして1回 0.1mg を1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回 0.2mg を1日2回までとする。</p> <p><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。</p>	<p>通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回 106.6 mg～160 mg を食後経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。1日 160 mg を超える用量は投与しないこと。</p>	<p>通常、成人にはオメガ-3 脂肪酸エチルとして1回 2 g を1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回 2 g、1日2回まで増量できる。</p>
禁忌	<p><b>禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(3)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(6)シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p><b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 肝障害のある患者 〔肝障害を悪化させることがある。〕</p> <p>3. 中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上) 〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>4. 胆のう疾患のある患者 〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>	<p><b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>(1)出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等)〔止血が困難となるおそれがある。〕</p> <p>(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
原則禁忌	<p><b>原則禁忌</b> (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)〕</p>	<p><b>【原則禁忌】</b>(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。</p> <p>〔横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)。〕</p>	—
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(2)軽度の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(3)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者</p> <p>〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2)軽度な腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満)</p> <p>〔横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること。〕</p> <p>(3)胆石の既往歴のある患者</p> <p>〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4)抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>(5)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者</p> <p>(「相互作用」の項参照)</p> <p>(6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)出血の危険性の高い患者(重度の外傷、手術等)[出血を助長するおそれがある。]</p> <p>(2)抗凝固薬あるいは抗血小板薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>
	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(2)あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。</p> <p>1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧、喫煙等の虚血性</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分注意すること。</p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認すること。</p> <p>(2)あらかじめ生活習慣の改善指導を行い、更に高血圧、喫煙、糖尿病等の冠動脈疾患の危険因子の軽減等も十分に考慮すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル																		
	<p>(3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>(5)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)</p>	<p>心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。</p> <p>3) 投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(2)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。</p> <p>1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと(「禁忌」の項参照)。</p> <p>2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるので、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。</p> <p>3) AST(GOT)、ALT(GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、LDH、ALP の上昇、黄疸、並びに肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査は投与開始 3 カ月後までは毎月、その後は 3 カ月ごとに行うこと。</p> <p>異常が認められた場合には、減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに、少なくとも 1 カ月以内に肝機能検査を実施すること。</p> <p>なお、AST(GOT)又は ALT(GPT)が継続して正常上限の 2.5 倍あるいは 100 単位を超えた場合には投与を中止すること。</p>	<p>(3)本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する効果が認められない場合には投与を中止すること。</p> <p>(4)本剤投与中に LDL コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中は LDL コレステロール値を定期的に検査すること。</p>																		
	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は、主として CYP2C8、CYP2C9、CYP3A により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3 の基質となる。</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="376 1166 891 1233"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>[原則併用禁忌] (原則として併用しないこと)</p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p> <table border="1" data-bbox="929 1198 1440 1361"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチ</td> <td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわ</td> <td>危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチ	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわ	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1473 1070 1989 1361"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝固薬 ワルファリン カリウム等 抗血小板薬 アスピリン等</td> <td>併用時には観察を十分にを行い、出血等の副作用に注意すること。</td> <td>本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固薬 ワルファリン カリウム等 抗血小板薬 アスピリン等	併用時には観察を十分にを行い、出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチ	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわ	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
抗凝固薬 ワルファリン カリウム等 抗血小板薬 アスピリン等	併用時には観察を十分にを行い、出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。																			



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート			フェノフィブラート			オメガ-3 脂肪酸エチル			
	シクロスポリン (サンディミ ュン) (ネオーラル)	併用により本剤の 血漿中濃度が上昇 したとの報告があ る。(「薬物動態」 の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、 OATP1B3、 CYP2C8、 CYP2C9 及び CYP3A の阻害 作用によると 考えられる。	ンナトリウム シンバスタチ ン フルバスタチ ンナトリウム 等	れやすい。やむを 得ず併用する場 合には、本剤を少 量から投与開始 するとともに、定 期的に腎機能検 査等を実施し、自 覚症状(筋肉痛、 脱力感)の発現、 CK(CPK)の上昇、 血中及び尿中ミ オグロビン上昇 並びに血清クレ アチニン上昇等 の腎機能の悪化 を認めた場合は 直ちに投与を中 止すること	異常が認めら れる患者  機序は不明で あるが、フィ ブラート系薬 剤と HMG-CoA 還 元酵素阻害薬 の併用で、そ れぞれの薬剤 単独投与時に 比べて併用時 に横紋筋融解 症発現の危険 性が高まると いう報告があ る。				
	リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の 血漿中濃度が上昇 したとの報告があ る。(「薬物動態」 の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻 害作用による と考えられる。	〔併用注意〕(併用に注意すること)						
(2)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)										
腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者 では原則として併用しないこととするが、治療上や むを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用する こと。										
薬剤名等	臨床症状・措置方 法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子					
HMG-CoA 還元 酵素阻害薬 プラバスタ チンナトリ ウム シンバスタ チン フルバスタ チンナトリ ウム等	急激な腎機能悪 化を伴う横紋筋 融解症があらわ れやすい。やむ を得ず併用する 場合には、本剤 を少量から投与 開始するととも に、定期的に腎 機能検査等を実 施し、自覚症状 (筋肉痛、脱力感) の発現、	危険因子：腎機 能に関する臨床 検査値に異常が 認められる患者  機序は不明であ るが、フィブラ ート系薬剤と HMG-CoA 還元 酵素阻害薬の併 用で、それぞれ の薬剤単独投与 時に比べて併用	抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時 間を測定して抗凝 血剤の用量を調節 し、慎重に投与す ること。	抗凝血剤の 作用を増強 する。					
			HMG-CoA 還元 酵素阻害薬 プラバスタチ ンナトリウム シンバスタチ ン	筋肉痛、脱力 感、CK(CPK)アイ ソザイム、尿中・ 血中ミオグロビン の上昇がみられた 場合は直ちに投与	横紋筋融解 症に伴い急 激に腎機能が 悪化する ことがある。					

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート			フェノフィブラート			オメガ-3 脂肪酸エチル
		CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。	時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。	フルバスタチンナトリウム等	を中止し、適切な処置を行うこと。		
				スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリメピリド等	低血糖症(冷汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	
	(3)併用注意(併用に注意すること)			陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4～6時間以上間隔をあけて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン	外国において重症な腎機能障害が報告されているので、腎機能検査等に注意し、慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。	
	クロピドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。	フルコナゾール	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)		
	クラリスロマイシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	は必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤のCYP3A、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。	陰イオン交換樹脂 コレステラ	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるので、	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収	

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート		フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
	<p>ミン コレステミ ド</p>	<p>併用する場合に は、可能な限り間 隔をあけて投与 することが望ま しい。</p>	<p>が低下する可能 性がある。</p>	
	<p>強いCYP3A誘 導剤 カルバマゼ ピン フェノバル ビタール フェニトイ ン セイヨウオ トギリソウ (セント・ ジョーンズ ・ワート)含 有食品等</p>	<p>本剤の血漿中濃 度が低下し、本剤 の効果が減弱す るおそれがある。</p>	<p>左記薬剤の強い CYP3Aの誘導作 用により、本剤の 代謝が促進され ると考えられる。</p>	
	<p><b>4. 副作用</b> 承認時までに実施された臨床試験において、1418 例 中 206 例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用 は胆石症 20 例(1.4%)、糖尿病 20 例(1.4%)、CK(CPK) 上昇 12 例(0.8%)等であった。(承認時)</p>		<p><b>4. 副作用</b> フェノフィブラートカプセル剤の承認時の臨床試 験及び市販後の使用成績調査 4687 例中 623 例 (13.29%)に副作用が認められた。主な副作用は AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等の肝機能検査値異 常、胃部不快感、嘔気等の胃腸障害、発疹、痒痒感 等の皮膚及び皮下組織障害、CK(CPK)上昇等であ った。 フェノフィブラートカプセル剤の承認時：臨床試 験 1256 例中 70 例(5.57%)に副作用が認められた。主 な副作用は、胃部不快感、嘔気等の消化器症状が 36 例(2.87%)、発疹等の皮膚症状が 24 例(1.91%)、黄 疸 1 例(0.08%)、筋症状 1 例(0.08%)であった。臨床 検査値異常は 442 例(35.19%)に認められた。主なも のは、AST(GOT)上昇 239 件、ALT(GPT)上昇 251 件、</p>	<p><b>4. 副作用</b> 承認までの国内臨床試験ではオメガ-3 脂肪酸エチル として 2 g 又は 4 g が投与された 948 例中 91 例(9.6%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主 な副作用は下痢(2.5%)であった。 以下の副作用は、国内臨床試験あるいは外国での臨 床試験及び製造販売後のデータ等に基づくもので ある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的な名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
		<p>γ-GTP 上昇 218 件等の肝機能検査値異常 318 例 (25.32%)、CK(CPK)上昇 95 例(8.48%)、BUN 上昇 44 件、クレアチニン上昇 38 件等の腎機能検査値異常 63 例(5.02%)、好酸球の増加 20 例(2.04%)、赤血球数等の減少 17 例(1.48%)であった。</p> <p>フェノフィブラートカプセル製剤の再審査終了時：使用成績調査 3431 例中 553 例(16.12%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇 119 件 (3.47%)、γ-GTP 上昇 118 件(3.44%)、ALT(GPT)上昇 115 件(3.35%)等の肝機能検査値異常 364 例(10.61%)、肝機能異常 21 件(0.61%)、肝障害 16 件(0.47%)等の肝胆道系障害 40 例(1.17%)、血中クレアチニン増加 34 件(0.99%)、BUN 上昇 32 件(0.93%)等の腎機能検査値異常 52 例(1.52%)、CK(CPK)上昇 49 例(1.43%)、胃部不快感 15 件(0.44%)、嘔気 11 件(0.32%)等の胃腸障害 39 例(1.14%)等であった。</p>	
	<p><b>(1)重大な副作用</b>  <b>横紋筋融解症</b>(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>(1)重大な副作用</b>            1)横紋筋融解症(0.1%未満): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。            2)肝障害(0.1～5%未満): 肝炎や黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。            3)膵炎(頻度不明): 重度の腹痛、嘔気、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇等を特徴とする膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>(1)重大な副作用</b>            AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル																																																																	
	<p><b>(2)その他の副作用</b>                      次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.3～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆石症</td> <td>肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>糖尿病(悪化を含む)</td> <td>CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.3～1%未満	肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加	<p><b>(2)その他の副作用</b>                      次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上又は頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能検査値異常〔AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇等]</td> <td></td> <td>肝腫大</td> </tr> <tr> <td>皮膚<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>発疹、痒感</td> <td>蕁麻疹、多形紅斑、脱毛、光線過敏症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内炎<sup>*</sup>、鼓腸<sup>*</sup></td> <td>嘔気、便秘、下痢、食欲不振、心窩部痛、胃部不快感、胸やけ</td> <td>嘔吐、腹痛、口渇、腹部膨満感</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>腎機能検査値異常(BUN 上昇、クレアチニン上昇等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋肉<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>CK(CPK)上昇</td> <td>脱力感、筋肉痛、筋痙攣、こわばり感</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	肝臓	肝機能検査値異常〔AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇等]		肝腫大	皮膚 <sup>注1)</sup>		発疹、痒感	蕁麻疹、多形紅斑、脱毛、光線過敏症	消化器	口内炎 <sup>*</sup> 、鼓腸 <sup>*</sup>	嘔気、便秘、下痢、食欲不振、心窩部痛、胃部不快感、胸やけ	嘔吐、腹痛、口渇、腹部膨満感	腎臓		腎機能検査値異常(BUN 上昇、クレアチニン上昇等)		筋肉 <sup>注2)</sup>		CK(CPK)上昇	脱力感、筋肉痛、筋痙攣、こわばり感	<p><b>(2)その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1)過敏症<sup>注1)</sup></td> <td></td> <td>発疹、薬疹、痒感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2)代謝</td> <td></td> <td>高血糖</td> <td>痛風</td> </tr> <tr> <td>3)神経系障害</td> <td></td> <td>めまい、頭痛</td> <td>味覚異常</td> </tr> <tr> <td>4)血管障害</td> <td></td> <td></td> <td>低血圧</td> </tr> <tr> <td>5)呼吸器</td> <td></td> <td>鼻出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6)消化器</td> <td>下痢</td> <td>悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸</td> <td>消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血</td> </tr> <tr> <td>7)肝臓<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	頻度不明	1)過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、薬疹、痒感		2)代謝		高血糖	痛風	3)神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常	4)血管障害			低血圧	5)呼吸器		鼻出血		6)消化器	下痢	悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸	消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血	7)肝臓 <sup>注2)</sup>		肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)	
			1%以上	0.3～1%未満																																																																
肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇																																																																		
その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加																																																																		
	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																	
肝臓	肝機能検査値異常〔AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇等]		肝腫大																																																																	
皮膚 <sup>注1)</sup>		発疹、痒感	蕁麻疹、多形紅斑、脱毛、光線過敏症																																																																	
消化器	口内炎 <sup>*</sup> 、鼓腸 <sup>*</sup>	嘔気、便秘、下痢、食欲不振、心窩部痛、胃部不快感、胸やけ	嘔吐、腹痛、口渇、腹部膨満感																																																																	
腎臓		腎機能検査値異常(BUN 上昇、クレアチニン上昇等)																																																																		
筋肉 <sup>注2)</sup>		CK(CPK)上昇	脱力感、筋肉痛、筋痙攣、こわばり感																																																																	
	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																																																	
1)過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、薬疹、痒感																																																																		
2)代謝		高血糖	痛風																																																																	
3)神経系障害		めまい、頭痛	味覚異常																																																																	
4)血管障害			低血圧																																																																	
5)呼吸器		鼻出血																																																																		
6)消化器	下痢	悪心、腹痛、おくび、腹部膨満、便秘、鼓腸	消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、胃腸出血																																																																	
7)肝臓 <sup>注2)</sup>		肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇)																																																																		
			<p>注1)このような場合には投与を中止すること。                      注2)異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。なお、肝機能障害のある患者においては、肝機能検査(AST、ALT 等)を行うことが望ましい。</p>																																																																	

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート				オメガ-3 脂肪酸エチル
		血液		貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少)、白血球増多	白血球減少、好酸球増多、血小板減少、血小板増加	
		精神神経系		頭痛、めまい、ふらつき		
		胆管系 注1)	胆石症*、胆のう炎*			
		その他	浮腫*、発熱*、勃起障害*、頻尿*、血中ホモシステイン増加*	全身倦怠感、抗核抗体陽性	腫脹、動悸、下肢痛、しびれ感、味覚異常、ほてり	
	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> (1)一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、投与に際しては、53.3 mg から開始するなど投与量に十分注意すること。特に腎機能については投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認するなど注意すること。 (2)高齢者において、スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド等)との併用により低血糖症(冷</p>				—

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
		汗、強い空腹感、動悸等)があらわれるとの報告があるので注意すること。	
	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2)授乳婦には投与しないこと。 〔動物(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)で乳汁中に移行することが知られている。〕</p>
	<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>
	—	<p><b>8. 過量投与</b></p> <p>過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の過量投与時の症状等是不明である。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、血液透析によって除去できない(「薬物動態」の項参照)。</p>	—
	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>(1)服用時 本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。</p> <p>(2)薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。</p>	<p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p>(1)本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食直後に服用させること。</p> <p>(2)本剤は嘔まずに服用させること。</p>

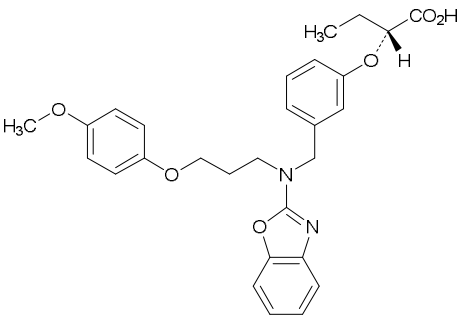
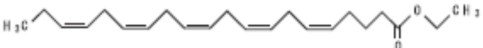
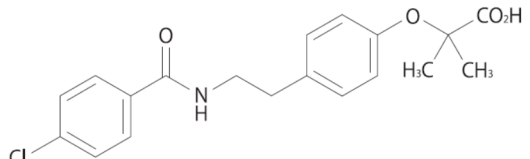
## 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	フェノフィブラート	オメガ-3 脂肪酸エチル
	<p><b>9. その他の注意</b>            マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄 0.3mg/kg/日以上、雌 1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。</p>	<p><b>10. その他の注意</b>            (1)外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において膵炎及び静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある。            (2)マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群(60 mg/kg)以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群(45 mg/kg)以上において肝細胞癌と膵臓腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた。雌のラットとマウスでは、高投与量群(ともに 200 mg/kg)で肝細胞癌が認められた。</p>	—
添付文書等の作成年月日	—	2017年2月改訂(第6版)	2013年12月改訂(第5版)
備考	—	対照薬	—



1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般の名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート
販売名	パルモディア錠 0.1 mg	エパデール S300/エパデール S600/エパデール S900	ベザトール SR 錠 100 mg/ベザトール SR 錠 200 mg
会社名	興和株式会社	持田製薬株式会社	キッセイ薬品工業株式会社
承認年月日	—	1998年10月15日(300 mg、600 mg) 2004年2月26日(900 mg)	1991年1月18日(200 mg) 1995年3月8日(100 mg) 2004年2月24日(200 mg 販売名変更)
再審査年月日	—	2009年3月30日(高脂血症)	1999年3月3日
再評価年月日	—	—	—
規制区分	処方箋医薬品	—	処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	1錠中にペマフィブラートとして0.10 mgを含有する白色の円形の割線入りフィルムコーティング錠	1包中にイコサペント酸エチルとして300 mg、600 mg 又は 900 mg を含有する微黄色透明・軟カプセル剤	1錠中にベザフィブラートとして100 mg 又は 200 mg を含有する白色・フィルムコート錠
効能・効果	高脂血症(家族性を含む) 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善 高脂血症	高脂血症(家族性を含む)

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート									
用法・用量	<p>通常、成人にはペマフィブラートとして1回 0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回 0.2mgを1日2回までとする。</p> <p><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。</p>	<p>閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善: イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回 600 mgを1日3回、毎食直後に経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>高脂血症: イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回 900 mgを1日2回又は1回 600 mgを1日3回、食直後に経口投与する。</p> <p>ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回 900 mg、1日3回まで増量できる。</p>	<p>通常、成人にはベザフィブラートとして1日 400 mgを2回に分けて朝夕食後に経口投与する。</p> <p>なお、腎機能障害を有する患者及び高齢者に対しては適宜減量すること。</p> <p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>本剤は主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者への投与には十分注意する必要がある。投与にあたっては、下表の血清クレアチニン値に応じて減量すること。</p> <p>また、高齢者では、加齢により腎機能の低下を認める一方で、筋肉量の低下から血清クレアチニン値の上昇が軽微であるため、下表のクレアチニンクリアランスに応じた投与量の調節を行うこと。</p> <p>なお、投与量はクレアチニンクリアランスの実測値より設定することが望ましいが、患者の身体状況等を勘案し、実測することが困難である場合には、例えばクレアチニンクリアランスと高い相関性が得られる下記の安田の推定式を用いる等により、用量の設定を行うこと。</p> <p>男性: <math>(176 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (100 \times \text{血清クレアチニン値})</math>                      女性: <math>(158 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (100 \times \text{血清クレアチニン値})</math></p> <table border="1" data-bbox="1451 938 1980 1297"> <thead> <tr> <th>血清クレアチニン値</th> <th>クレアチニンクリアランス</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scr ≤ 1.5 mg/dL</td> <td>60 mL/分 ≤ Ccr</td> <td>400 mg/日 (200 mg × 2)</td> </tr> <tr> <td>1.5 mg/dL &lt; Scr &lt; 2.0 mg/dL</td> <td>50 mL/分 &lt; Ccr &lt; 60 mL/分</td> <td>200 mg/日 (200 mg × 1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Scr: 血清クレアチニン値 Ccr: クレアチニンクリアランス</p>	血清クレアチニン値	クレアチニンクリアランス	投与量	Scr ≤ 1.5 mg/dL	60 mL/分 ≤ Ccr	400 mg/日 (200 mg × 2)	1.5 mg/dL < Scr < 2.0 mg/dL	50 mL/分 < Ccr < 60 mL/分	200 mg/日 (200 mg × 1)
			血清クレアチニン値	クレアチニンクリアランス	投与量							
Scr ≤ 1.5 mg/dL	60 mL/分 ≤ Ccr	400 mg/日 (200 mg × 2)										
1.5 mg/dL < Scr < 2.0 mg/dL	50 mL/分 < Ccr < 60 mL/分	200 mg/日 (200 mg × 1)										

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート
禁忌	<p><b>禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(3)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)[横紋筋融解症があらわれることがある。]</p> <p>(4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。]</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(6)シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、硝子体出血等)[止血が困難となるおそれがある。]</p>	<p><b>－禁忌(次の患者には投与しないこと)－</b></p> <p>(1)人工透析患者(腹膜透析を含む) [横紋筋融解症があらわれやすい。]</p> <p>(2)腎不全などの重篤な腎疾患のある患者 [横紋筋融解症があらわれやすい。]</p> <p>(3)血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者 [横紋筋融解症があらわれやすい。]</p> <p>(4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>
原則禁忌	<p><b>原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。[横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)]</p>	—	<p><b>－原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)－</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。 [横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)。]</p>
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(2)軽度の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満)[横紋筋融解症があらわれることがある。]</p> <p>(3)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告され</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)月経期間中の患者</p> <p>(2)出血傾向のある患者</p> <p>(3)手術を予定している患者 [(1)～(3)出血を助長するおそれがある。]</p> <p>(4)抗凝血剤あるいは血小板凝集を抑制する薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)腎疾患のある患者〔症状の増悪及び横紋筋融解症があらわれることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。]</p> <p>(2)血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL を越える患者[横紋筋融解症があらわれることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。]</p> <p>(3)肝障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。]</p> <p>(4)胆石又はその既往歴のある患者〔胆石の形成がみ</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的な名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート
	<p>ている。]</p> <p>(4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>		<p>られることがある。]</p> <p>(5)抗凝血薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>(6)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>(7)スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等)、ナテグリニド及びインスリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>(8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</p>
	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(2)あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。</p> <p>(3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>(5)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤を閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いる場合、治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的に血液検査を行うことが望ましい。</p> <p>(2)本剤を高脂血症に用いる場合には、次の点に十分留意すること。</p> <p>1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。</p> <p>2) あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。</p> <p>3) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。</p> <p>(1)本剤投与中、急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがある。この症状は透析患者、腎不全などの重篤な腎機能障害を有する患者であらわれやすいため、これらの患者には投与しないこと。</p> <p>(2)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(3)あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。</p> <p>(4)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート																											
	<p><b>3. 相互作用</b> 本剤は、主として CYP2C8、CYP2C9、CYP3A により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3 の基質となる。</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="360 424 866 943"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミエン) (ネオオーラル)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン (リファジン)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用による。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)原則併用禁忌 (原則として併用しないこと) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p> <table border="1" data-bbox="360 1134 866 1203"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン (サンディミエン) (ネオオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。	リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用による。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				<p><b>3. 相互作用</b> 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="893 328 1408 780"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等</td> <td>出血傾向をきたすおそれがある。</td> <td>イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。	<p><b>3. 相互作用</b> (1)原則併用禁忌(原則として併用しないこと) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p> <table border="1" data-bbox="1449 456 1982 1329"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ブラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等</td> <td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的な腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること</td> <td>本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ブラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的な腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
シクロスポリン (サンディミエン) (ネオオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。																												
リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用による。																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
抗凝血剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられる。																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ブラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的な腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。																												

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート												
	<p>HMG-CoA 還元酵素阻害薬            プラバスタチンナトリウム            シンバスタチン            フルバスタチンナトリウム等</p> <p>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。</p>	<p>危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者</p> <p>機序は不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。</p>	<p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1447 296 1980 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="1447 296 1637 359">薬剤名等</th> <th data-bbox="1637 296 1798 359">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1798 296 1980 359">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1447 359 1637 842">抗凝血薬 ワルファリンカリウム</td> <td data-bbox="1637 359 1798 842">プロトロンビン時間を測定して抗凝血薬の量を調節すること。出血又はその傾向が認められた場合には、抗凝血薬あるいは全ての該当薬剤を減量又は中止すること。</td> <td data-bbox="1798 359 1980 842">本剤による抗凝血薬の作用部位の親和性の増加による抗凝血薬の作用増強が考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1447 842 1637 1166">HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等</td> <td data-bbox="1637 842 1798 1166">横紋筋融解症があらわれることがある(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)</td> <td data-bbox="1798 842 1980 1166">機序不明 いずれも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1447 1166 1637 1359">フルバスタチンナトリウム</td> <td data-bbox="1637 1166 1798 1359">フルバスタチンナトリウムの血中濃度が上昇することがある。</td> <td data-bbox="1798 1166 1980 1359">フルバスタチンナトリウムの肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血薬 ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間を測定して抗凝血薬の量を調節すること。出血又はその傾向が認められた場合には、抗凝血薬あるいは全ての該当薬剤を減量又は中止すること。	本剤による抗凝血薬の作用部位の親和性の増加による抗凝血薬の作用増強が考えられる。	HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	横紋筋融解症があらわれることがある(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)	機序不明 いずれも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。	フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンナトリウムの血中濃度が上昇することがある。	フルバスタチンナトリウムの肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
抗凝血薬 ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間を測定して抗凝血薬の量を調節すること。出血又はその傾向が認められた場合には、抗凝血薬あるいは全ての該当薬剤を減量又は中止すること。	本剤による抗凝血薬の作用部位の親和性の増加による抗凝血薬の作用増強が考えられる。													
HMG-CoA還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	横紋筋融解症があらわれることがある(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)	機序不明 いずれも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。													
フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンナトリウムの血中濃度が上昇することがある。	フルバスタチンナトリウムの肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考													
	<p>(3)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="356 1066 864 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="356 1066 510 1134">薬剤名等</th> <th data-bbox="510 1066 692 1134">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="692 1066 864 1134">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="356 1134 510 1299">クロビドグレル硫酸塩</td> <td data-bbox="510 1134 692 1299">併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には</td> <td data-bbox="692 1134 864 1299">左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="356 1299 510 1359">クラリスロマイシン</td> <td data-bbox="510 1299 692 1359">は必要に応じて本剤の減量を考</td> <td data-bbox="692 1299 864 1359">左記薬剤のCYP3A、</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クロビドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。	クラリスロマイシン	は必要に応じて本剤の減量を考	左記薬剤のCYP3A、					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
クロビドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。													
クラリスロマイシン	は必要に応じて本剤の減量を考	左記薬剤のCYP3A、													

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート
	<p>HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等</p> <p>慮すること。「薬物動態」の項参照)</p>		<p>えられる。</p>
	<p>フルコナゾール</p> <p>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。「薬物動態」の項参照)</p>	<p>OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。</p> <p>左記薬剤の CYP2C9 及び CYP3A の阻害によると考えられる。</p>	<p>スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド等</p> <p>冷汗、強い空腹感、動悸等の低血糖症状の発現が報告されているので、このような症状があらわれた場合には血糖降下薬の量を調節すること。</p> <p>本剤とこれらの薬剤との血清アルブミン結合部位における競合により、これらの薬剤の血中遊離型濃度が上昇し血糖降下作用が増強されると考えられる。 &lt;危険因子&gt; 高齢者</p>
	<p>陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド</p> <p>本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるので、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。</p>	<p>同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。</p>	<p>ナテグリニド</p>
	<p>強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等</p> <p>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。</p>	<p>左記薬剤の強い CYP3A の誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。</p>	<p>インスリン</p> <p>低血糖症状があらわれることがある。併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</p> <p>インスリン感受性増強等の作用により、血糖降下作用を増強すると考えられる。</p>
			<p>シクロスポリン</p> <p>腎障害が報告されているので、腎機能検査値(クレアチニン、BUN等)の変動に十分注意すること。</p> <p>腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート		
			陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	本剤の吸収が遅延又は減少する可能性があるため、併用する場合には、少なくとも2時間以上の間隔を空けて投与すること。	陰イオン交換樹脂剤の吸着作用によると考えられる。
	<p><b>4. 副作用</b> 承認時までに実施された臨床試験において、1418例中 206 例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症 20 例(1.4%)、糖尿病 20 例(1.4%)、CK(CPK)上昇 12 例(0.8%)等であった。(承認時)</p>	<p><b>4. 副作用</b> 閉塞性動脈硬化症患者及び高脂血症患者を対象とした国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査において、本剤を使用した 14605 例中、647 例(4.4%)に副作用が認められている。(再審査終了時) 血清中トリグリセリドが高値の患者を対象とした二重盲検比較試験における、1 回 900 mg 1 日 2 回投与あるいは 1 回 600 mg 1 日 3 回投与において、それぞれ 241 例中 9 例(3.7%)及び 235 例中 9 例(3.8%)に副作用が認められている。(用法・用量追加承認時)</p>	<p><b>4. 副作用</b> 総症例数 9894 例中 387 例(3.91%)、553 件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。 その主な副作用は、CK(CPK)上昇 101 件(1.02%)、AST(GOT)上昇 53 件(0.54%)、ALT(GPT)上昇 37 件(0.37%)、クレアチニン上昇 35 件(0.35%)、BUN 上昇 34 件(0.34%)等であった。〔再審査終了時〕 なお、以下の項には副作用発現頻度が算出できない自発報告を含む。</p>		
	<p><b>(1)重大な副作用</b> <b>横紋筋融解症(頻度不明):</b> 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>(1)重大な副作用</b> 肝機能障害、黄疸(頻度不明) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>(1)重大な副作用</b> 1)横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意(1)」の項参照)。 2)アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシー(顔面浮腫、口唇の腫脹等)があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投薬を中止し、適切な処置を行うこと。 3)肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、</p>		



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート																																																																	
			<p>γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群</p> <p>(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																																																	
	<p><b>(2)その他の副作用</b>                      次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.3～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆石症</td> <td>肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>糖尿病(悪化を含む)</td> <td>CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.3～1%未満	肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加	<p><b>(2)その他の副作用</b>                      以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td> <td>発疹、痒痒感等</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>出血傾向<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血等</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ</td> <td>嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、腹部膨満感、鼓腸等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>注2)</sup></td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDH・ビリル</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、痒痒感等			出血傾向 <sup>注2)</sup>		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等		血液	貧血等			消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、腹部膨満感、鼓腸等		肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDH・ビリル			<p><b>(2)その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠、不眠、しびれ感</td> <td></td> <td>頭痛、めまい</td> </tr> <tr> <td>筋肉<sup>注1)</sup></td> <td>筋痙攣</td> <td>CK(CPK)上昇</td> <td>筋肉痛</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>胃潰瘍、胸やけ、口渇</td> <td>腹痛、嘔気</td> <td>食欲不振、嘔吐、腹部膨満感、下痢、口内炎、便秘</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>光線過敏症</td> <td>発疹</td> <td>痒痒、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td>BUN上昇、クレアチニン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>血小板減少</td> <td>貧血</td> <td>白血球減少、血小板増加</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系	傾眠、不眠、しびれ感		頭痛、めまい	筋肉 <sup>注1)</sup>	筋痙攣	CK(CPK)上昇	筋肉痛	消化器	胃潰瘍、胸やけ、口渇	腹痛、嘔気	食欲不振、嘔吐、腹部膨満感、下痢、口内炎、便秘	皮膚	光線過敏症	発疹	痒痒、蕁麻疹	肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇		腎臓 <sup>注2)</sup>		BUN上昇、クレアチニン上昇		血液	血小板減少	貧血	白血球減少、血小板増加
	1%以上	0.3～1%未満																																																																		
肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇																																																																		
その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加																																																																		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																	
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、痒痒感等																																																																			
出血傾向 <sup>注2)</sup>		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等																																																																		
血液	貧血等																																																																			
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、腹部膨満感、鼓腸等																																																																		
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・LDH・ビリル																																																																			
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																	
精神神経系	傾眠、不眠、しびれ感		頭痛、めまい																																																																	
筋肉 <sup>注1)</sup>	筋痙攣	CK(CPK)上昇	筋肉痛																																																																	
消化器	胃潰瘍、胸やけ、口渇	腹痛、嘔気	食欲不振、嘔吐、腹部膨満感、下痢、口内炎、便秘																																																																	
皮膚	光線過敏症	発疹	痒痒、蕁麻疹																																																																	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇																																																																		
腎臓 <sup>注2)</sup>		BUN上昇、クレアチニン上昇																																																																		
血液	血小板減少	貧血	白血球減少、血小板増加																																																																	

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル				ベザフィブラート							
			ビンの上昇等の肝機能障害			その他	胆石、勃起不全、味覚異常、発熱、浮腫、頻尿	尿酸の上昇	低血糖、全身倦怠感、脱毛				
		腎臓		BUN・クレアチニンの上昇		<p>注1)このような場合には減量又は休薬すること。</p> <p>注2)既に腎機能障害のある患者においては症状が増悪することがあるので、このような場合には直ちに投薬を中止し、適切な処置を行うこと。</p>							
		呼吸器 注2)		咳嗽	呼吸困難								
		精神神経系		頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、しびれ									
		筋骨格系		関節痛	筋肉痛、四肢痛、筋痙攣(こむら返り等)								
		その他	CK(CPK)の上昇	顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感、血圧上昇	女性化乳房、耳鳴、発汗、瘰癧								
		<p>発現頻度は承認時(用法・用量追加承認時を含む)までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。</p> <p>注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>											

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート
	<p><b>5. 高齢者への投与</b>                      一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>—</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b>                      (1)高齢者では、患者の合併症、既往歴、自・他覚症状などに留意し、少量から開始するなど投与量に十分注意すること。〔肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすい。〕                      (2)腎機能については投与中も定期的に臨床検査等を行い、常に機能低下がないかどうかを確認し、異常が認められた場合には直ちに投薬を中止して、さらに腎機能悪化が進行しないよう適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。                      (3)高齢者においてスルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド)との併用により、冷汗、強い空腹感、動悸等の低血糖症状の発現が報告されているので注意すること。</p>
	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕                      (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p><b>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</b>                      (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。                      (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。                      [動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]</p>	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕                      (2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>
	<p><b>7. 小児等への投与</b>                      低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p><b>6. 小児等への投与</b>                      低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p><b>7. 小児等への投与</b>                      低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>

## 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	イコサペント酸エチル	ベザフィブラート
	<p><b>8. 適用上の注意</b>            薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p><b>7. 適用上の注意</b>            服用時            (1)本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるので食直後に服用させること。            (2)本剤は嘔まずに服用させること。</p>	<p><b>8. 適用上の注意</b>            (1)服用時: 本剤は徐放錠であるので、割ったり、砕いたりしないでそのまま服用させること。            (2)薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>
	<p><b>9. その他の注意</b>            マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄 0.3mg/kg/日以上、雌 1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。</p>	<p><b>8. その他の注意</b>            コントロール不良の高血圧症を有し、他の抗血小板剤を併用した症例において、脳出血があらわれたとの報告がある。</p>	<p><b>9. その他の注意</b>            (1)外国では普通錠の1日600mg(分3)投与において、消化器症状等の副作用の発現頻度が比較的高いことが報告されている。            (2)ラットの24カ月間投与試験で、雄の高投与量群(123及び256mg/kg、臨床用量の20~40倍)において、精巣の間質細胞腫が認められた。ラットの雌及びマウスでは発癌性は認められていない。</p>
添付文書等の作成年月日	—	2016年8月改訂(第14版)	2017年1月改訂(第14版)
備考	—	—	—

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 同種同効品一覧表

一般の名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール
販売名	パルモディア錠 0.1 mg	ビノグラックカプセル 250 mg	ペリシット錠 125 mg/ペリシット錠 250 mg
会社名	興和株式会社	寿製薬株式会社	株式会社三和化学研究所
承認年月日	—	1983年2月18日 2009年4月28日(販売名変更)	1982年1月14日
再審査年月日	—	—	—
再評価年月日	—	1992年6月3日	1992年6月3日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	—
化学構造式			
剤形・含量	1錠中にペマフィブラートとして 0.10 mg を含有する白色の円形の割線入りフィルムコーティング錠	1カプセル中にクロフィブラートとして 250 mg を含有する桃赤色の球型の軟カプセル剤	1錠中にニセリトロールとして 125 mg 又は 250 mg を含有する白色の割線入りのフィルムコーティング錠
効能・効果	高脂血症(家族性を含む) 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。	高脂質血症	高脂質血症の改善 下記疾患に伴う末梢循環障害の改善 ビュルガー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー病及びレイノー症候群

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール
用法・用量	<p>通常、成人にはペマフィブラートとして1回 0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回 0.2mgを1日2回までとする。</p> <p><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合には低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。</p>	<p>クロフィブラートとして、通常成人1日 750～1500 mgを2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>	<p>通常、ニセリトロールとして、1日量 750 mgを毎食直後3回に分経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p>
禁忌	<p><b>禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)重篤な肝障害、Child-Pugh分類 B又はCの肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(3)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(6)シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p><b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>(1)胆石又はその既往歴のある患者 〔本剤はコレステロールの胆汁中への排泄を促進するので、胆石形成能が上昇するおそれがある。〕</p> <p>(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人・授乳婦 〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕</p>	<p><b>■禁忌(次の患者には投与しないこと)■</b></p> <p>(1)重症低血圧又は動脈出血のある患者〔末梢血管拡張作用により、低血圧症の悪化や出血を助長させるおそれがある。〕</p> <p>(2)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール
原則禁忌	<p><b>原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)〕</p>	<p><b>【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい(「3. 相互作用」の項参照)。〕</p>	—
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(2)軽度の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(3)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)肝・腎障害又はその既往歴のある患者〔本剤の代謝、排泄が抑制され、症状の誘発又は悪化をまねくおそれがある。〕</p> <p>(2)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(2)透析療法を受けている患者〔血小板減少、貧血があらわれることがある。〕</p> <p>(3)消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(4)耐糖能異常のある患者〔耐糖能が低下するおそれがある。〕</p> <p>(5)痛風のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</p>
	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(2)あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。</p> <p>(3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼす</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。(参考情報については「8. その他の注意」の項を参照)</p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂質血症であることを確認した上で、本剤の適用を考慮すること。なお、Fredrickson 分類のいずれに属するかを診断することが望ましい。IIb、III、IV 型の場合は本剤に比較的良好に反応し、IIa、V 型の場合にも反応することがある。</p> <p>(2)あらかじめ高脂質血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の使用にあたっては、高脂質血症であること、あるいはピュルガー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー病及びレイノー症候群に伴う末梢循環障害であることを確認すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール																					
	<p>ことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>(5)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)</p> <p><b>3. 相互作用</b> 本剤は、主として CYP2C8、CYP2C9、CYP3A により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3 の基質となる。</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="369 805 907 1300"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミューン) (ネオーラル)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン (リファジン)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン (サンディミューン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。	リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。	<p>性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に検討した上で、食事療法又は他の療法で効果が不十分の場合にのみ適用を考慮すること。</p> <p>(3)投与中は、血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。</p> <p>(4)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査したうえで投与の可否を決定し、血清クレアチニン値に応じ減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p><b>3. 相互作用</b> (1)原則併用禁忌(原則として併用しないこと) 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p> <table border="1" data-bbox="918 837 1444 1359"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチン ナトリウム フルバスタチン トリウム 等</td> <td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及</td> <td>本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチン ナトリウム フルバスタチン トリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現	<p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1456 710 1982 1141"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬 シンバスタチン プラバスタチン ナトリウム ウム等</td> <td>類薬(ニコチン酸)で併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。但し、本剤では相互作用に関する報告症例はない。</td> <td>機序・危険因子 機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 シンバスタチン プラバスタチン ナトリウム ウム等	類薬(ニコチン酸)で併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。但し、本剤では相互作用に関する報告症例はない。	機序・危険因子 機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
シクロスポリン (サンディミューン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。																						
リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチン ナトリウム フルバスタチン トリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 シンバスタチン プラバスタチン ナトリウム ウム等	類薬(ニコチン酸)で併用により横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。但し、本剤では相互作用に関する報告症例はない。	機序・危険因子 機序不明																						



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール																		
	腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="918 263 1075 518"></td> <td data-bbox="1086 263 1254 518">び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。</td> <td data-bbox="1265 263 1422 518">しやすいので原則として併用しないこと</td> </tr> </table>		び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	しやすいので原則として併用しないこと																
	び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	しやすいので原則として併用しないこと																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="380 391 537 454">薬剤名等</th> <th data-bbox="548 391 705 454">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="716 391 884 454">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="380 454 537 1197">HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等</td> <td data-bbox="548 454 705 1197">急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。</td> <td data-bbox="716 454 884 1197">危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。	<p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="918 550 1075 614">薬剤名等</th> <th data-bbox="1086 550 1254 614">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1265 550 1422 614">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="918 614 1075 909">経口抗凝血剤 ワルファリン等</td> <td data-bbox="1086 614 1254 909">経口抗凝血剤の作用を増強するので、プロトロンビン時間を測定して経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。</td> <td data-bbox="1265 614 1422 909">機序は不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="918 909 1075 1101">経口糖尿病用剤 トルブタミド等</td> <td data-bbox="1086 909 1254 1101">経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。</td> <td data-bbox="1265 909 1422 1101">経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによると考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="918 1101 1075 1292">リファンピシン</td> <td data-bbox="1086 1101 1254 1292">本剤の血中濃度が低下することがある。</td> <td data-bbox="1265 1101 1422 1292">リファンピシンの肝代謝酵素(P-450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	経口抗凝血剤 ワルファリン等	経口抗凝血剤の作用を増強するので、プロトロンビン時間を測定して経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。	機序は不明	経口糖尿病用剤 トルブタミド等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによると考えられる。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝代謝酵素(P-450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
経口抗凝血剤 ワルファリン等	経口抗凝血剤の作用を増強するので、プロトロンビン時間を測定して経口抗凝血剤の量を調節するなど、慎重に投与すること。	機序は不明																			
経口糖尿病用剤 トルブタミド等	経口糖尿病用剤の作用を増強するので、血糖値を測定し、慎重に投与すること。	経口糖尿病用剤と血漿蛋白との結合を本剤が置換することによると考えられる。																			
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝代謝酵素(P-450)誘導作用により、本剤の肝代謝が促進される。																			
	<p>(3)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="380 1260 537 1324">薬剤名等</th> <th data-bbox="548 1260 705 1324">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="716 1260 884 1324">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="380 1324 537 1356">クロピドグレ</td> <td data-bbox="548 1324 705 1356">併用により本</td> <td data-bbox="716 1324 884 1356">左記薬剤の</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クロピドグレ	併用により本	左記薬剤の														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
クロピドグレ	併用により本	左記薬剤の																			

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール	
	ル硫酸塩	剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害作用によると考えられる。	
	クラリスロマイシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	左記薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。	
	フルコナゾール	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	左記薬剤の CYP2C9 及び CYP3A の阻害によると考えられる。	
	陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。	
	強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (セント)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左記薬剤の強い CYP3A の誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。	

1.7 同種同効品一覧表

一般の名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール																																																		
	ジョーンズ ・ ワート) 含有食品等																																																				
	<b>4. 副作用</b> 承認時まで実施された臨床試験において、1418例中 206例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症 20例(1.4%)、糖尿病 20例(1.4%)、CK(CPK)上昇 12例(0.8%)等であった。(承認時)	<b>4. 副作用</b> 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。	<b>4. 副作用</b> 総症例 6367例中、副作用が報告されたのは 521例(8.18%)であった。主な症状は潮紅 273件(4.29%)、発疹 105件(1.65%)、痒痒感 61件(0.96%)、熱感 36件(0.57%)、食欲不振 20件(0.31%)であった。[承認時及び副作用頻度調査] なお、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。																																																		
	<b>(1)重大な副作用</b> 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	<b>(1)重大な副作用</b> 1) 横紋筋融解症 特に腎機能障害を有する患者において、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症が現れ、これに伴って急激に腎機能が悪化することがあるので注意すること。 2) 無顆粒球症 無顆粒球症が現れることがある。	<b>(1)重大な副作用</b> 血小板減少: 透析療法を受けている患者において血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																																		
	<b>(2)その他の副作用</b> 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1" data-bbox="371 944 889 1174"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>1%以上</th> <th>0.3~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆石症</td> <td></td> <td>肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>糖尿病(悪化を含む)</td> <td></td> <td>CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加</td> </tr> </tbody> </table>			1%以上	0.3~1%未満	肝臓	胆石症		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	その他	糖尿病(悪化を含む)		CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加	<b>(2)その他の副作用</b> <table border="1" data-bbox="916 879 1433 1342"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>白血球数の変動、好中球減少症</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝腫脹、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇、黄疸</td> </tr> <tr> <td>胆のう</td> <td>胆石</td> </tr> <tr> <td>筋肉*1</td> <td>筋肉痛、CK(CPK)の上昇</td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>頭痛、めまい、脱力感、眠気等</td> </tr> <tr> <td>過敏症*2</td> <td>発疹、痒痒感</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、食欲不振、胃部不快感、便秘、下痢、胸やけ等</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>胸部圧迫感、心悸亢進、不整脈、性欲減退、脱毛、インポテンス、体重増加</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	血液	白血球数の変動、好中球減少症	肝臓	肝腫脹、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇、黄疸	胆のう	胆石	筋肉*1	筋肉痛、CK(CPK)の上昇	中枢神経系	頭痛、めまい、脱力感、眠気等	過敏症*2	発疹、痒痒感	消化器	悪心、食欲不振、胃部不快感、便秘、下痢、胸やけ等	その他	胸部圧迫感、心悸亢進、不整脈、性欲減退、脱毛、インポテンス、体重増加	<b>(2)その他の副作用</b> <table border="1" data-bbox="1460 879 1977 1342"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症注1)</td> <td>発疹、蕁麻疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい</td> <td>頭痛、手足のしびれ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢</td> <td>胸やけ、腹痛、心窩部痛、便秘、口渇、胃部不快感、胸部不快感</td> <td>口内炎</td> </tr> <tr> <td>血液注1)</td> <td></td> <td></td> <td>貧血</td> </tr> </tbody> </table>		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症注1)	発疹、蕁麻疹			精神神経系	めまい	頭痛、手足のしびれ		消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	胸やけ、腹痛、心窩部痛、便秘、口渇、胃部不快感、胸部不快感	口内炎	血液注1)			貧血
		1%以上	0.3~1%未満																																																		
肝臓	胆石症		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇																																																		
その他	糖尿病(悪化を含む)		CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加																																																		
	頻度不明																																																				
血液	白血球数の変動、好中球減少症																																																				
肝臓	肝腫脹、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇、黄疸																																																				
胆のう	胆石																																																				
筋肉*1	筋肉痛、CK(CPK)の上昇																																																				
中枢神経系	頭痛、めまい、脱力感、眠気等																																																				
過敏症*2	発疹、痒痒感																																																				
消化器	悪心、食欲不振、胃部不快感、便秘、下痢、胸やけ等																																																				
その他	胸部圧迫感、心悸亢進、不整脈、性欲減退、脱毛、インポテンス、体重増加																																																				
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																		
過敏症注1)	発疹、蕁麻疹																																																				
精神神経系	めまい	頭痛、手足のしびれ																																																			
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	胸やけ、腹痛、心窩部痛、便秘、口渇、胃部不快感、胸部不快感	口内炎																																																		
血液注1)			貧血																																																		

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール			
		<p>*1 この様な場合には減量又は休薬すること。 *2 この様な場合には投与を中止すること。</p>	肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、肝機能障害	Al-P 上昇	
			腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇
			代謝	血糖値上昇		高尿酸血症、CK(CPK) 上昇 <sup>注1)</sup>
			その他	潮紅 <sup>注2)</sup> 、顔面潮紅 <sup>注2)</sup> 、熱感 <sup>注2)</sup> 、痒痒感 <sup>注2)</sup>	ピリピリ感 <sup>注2)</sup> 、動悸、脱力感、浮腫	
			<p>注1)症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注2)これらの症状は減量又は投与継続により消失することが多いが、症状がひどくなった場合には投与を中止すること。</p>			
<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強く、また主として腎臓から排泄される。高齢者では、血漿アルブミンが減少している場合が多く、また、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、副作用が発現しやすいので慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p>				

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クロフィブラート	ニセリトロール
	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人には投与しないこと。〔胎児ならびに母乳中への移行が報告されている。〕</p>	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>
	<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	—	—
	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p>(1)服用時: 空腹時に服用すると潮紅、熱感等の発現が多くなるので、食後すぐに服用することが望ましい。</p> <p>(2)薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>
	<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄 0.3mg/kg/日以上、雌 1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。</p>	<p><b>8. その他の注意</b></p> <p>(1)虚血性心疾患の一次予防効果を検討するために、健常男子を対象に二重盲検法にて本薬もしくはプラセボを平均 5.3 年間投与したところ、投与中止約一年後及び約 4.3 年後の追跡調査では本薬投与群で総死亡率は有意に高かったが、約 7.9 年後の最終追跡調査では本薬投与群における総死亡率の増加はプラセボ投与群に比べ有意ではなかったことが報告されている。</p> <p>(2)ラット及びマウスに長期間臨床用量の 10 倍量(300 mg/kg)を投与したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。</p>	—
添付文書等の作成年月日	—	2016 年 3 月改訂(第 8 版)	2013 年 2 月改訂(第 7 版)
備考	—	—	—

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 4 同種同効品一覧表

一般の名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール
販売名	パルモディア錠 0.1 mg	リボクリン錠 200	コレキサミン錠 200 mg
会社名	興和株式会社	大日本住友製薬株式会社	杏林製薬株式会社
承認年月日	—	1981年5月1日	1971年5月10日 2007年3月22日(販売名変更)
再審査年月日	—	1989年3月1日	—
再評価年月日	—	1991年2月1日	1992年6月3日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	—
化学構造式			
剤形・含量	1錠中にペマフィブラートとして 0.10 mg を含有する白色の円形の割線入りフィルムコーティング錠	1錠中にクリノフィブラートとして 200 mg を含有する白色～帯黄白色の素錠(割線入り)	1錠中にニコモールとして 200 mg を含有する白色の裸錠
効能・効果	高脂血症(家族性を含む) 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。	高脂質血症	高脂血症 下記疾患に伴う末梢血行障害の改善 凍瘡、四肢動脈閉塞症(血栓閉塞性動脈炎・動脈硬化性閉塞症)、レイノー症候群
用法・用量	通常、成人にはペマフィブラートとして1回 0.1mg を1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回 0.2mg を1日2回までとする。	通常、成人1日クリノフィブラートとして 600 mg を3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	通常、成人にはニコモールとして1回 200～400 mg を1日3回食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により、適宜増減する。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール
	<p><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。</p>		
禁忌	<p><b>禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(3)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(6)シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p><b>禁忌(次の患者には投与しないこと)</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>重症低血圧症、出血が持続している患者 [末梢血管拡張作用により、低血圧症の悪化や出血を助長させるおそれがある。]</p>
原則禁忌	<p><b>原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやす</p>	<p><b>原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやす</p>	—

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール
	い(「相互作用」の項参照)	い(「相互作用」の項参照。)	
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2)軽度の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満)[横紋筋融解症があらわれることがある。]</p> <p>(3)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。]</p> <p>(4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)腎障害又はその既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2)肝障害又はその既往歴のある患者</p>	<p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1)緑内障の患者 [末梢血管拡張作用により、網膜血管の血流量を増し、眼内圧を上昇させるおそれがある。]</p> <p>(2)肝機能障害のある患者 [類薬(ニコチン酸)の過量投与で、肝機能の異常が起こるとの報告がある。]</p> <p>(3)消化性潰瘍の患者 [類薬(ニコチン酸)で消化性潰瘍を増悪させたとの報告がある。]</p>
	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(2)あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。</p> <p>(3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>(5)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。</p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂質血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(2)あらかじめ高脂質血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。</p> <p>(3)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。</p> <p>(4)フィブラート系薬剤で、腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用 横紋筋融解症」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査したうえで投与の可否を決定し、血清クレアチニン値に応じ減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p>	—



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール																									
	<p>1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)</p>																											
	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は、主として CYP2C8、CYP2C9、CYP3A により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3 の基質となる。</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミ ュン) (ネオーラル)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン (リファジン)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)</p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン (サンディミ ュン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。	リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>(1)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)</p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬: プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等</td> <td>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化</td> <td>危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるとい報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HMG-CoA 還元酵素阻害薬: プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるとい報告がある。	<p><b>2. 相互作用</b></p> <p>[併用注意](併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG-CoA 還元酵素阻害薬 シンバスタチン プラバスタチンナトリウム 等</td> <td>類薬(ニコチン酸)で併用により筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 シンバスタチン プラバスタチンナトリウム 等	類薬(ニコチン酸)で併用により筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
シクロスポリン (サンディミ ュン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。																										
リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
HMG-CoA 還元酵素阻害薬: プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるとい報告がある。																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法																											
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 シンバスタチン プラバスタチンナトリウム 等	類薬(ニコチン酸)で併用により筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。																											

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール																		
	<p>HMG-CoA 還元酵素阻害薬                      プラバスタチンナトリウム                      シンバスタチンフルバスタチンナトリウム等</p> <p>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。</p>	<p>危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者</p> <p>機序は不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。</p>																			
	<p>(3)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="369 1069 884 1361"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クロビドグレル硫酸塩</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考</td> <td>左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td>は必要に応じて本剤の減量を考</td> <td>左記薬剤のCYP3A</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クロビドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。	クラリスロマイシン	は必要に応じて本剤の減量を考	左記薬剤のCYP3A	<p>を認めた場合は直ちに投与を中止すること。</p> <p>(2)併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="907 422 1433 1361"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤</td> <td>抗凝血作用を増強する可能性がある。観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td> <td>本剤は血小板凝集能の抑制がみられている。</td> </tr> <tr> <td>HMG-CoA還元酵素阻害薬： プラバスタチンナトリウム シンバスタチンフルバスタチンナトリウム等</td> <td>フィブラート系薬剤で、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急激に腎機能が悪化することがある。観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td> <td>機序不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤	抗凝血作用を増強する可能性がある。観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤は血小板凝集能の抑制がみられている。	HMG-CoA還元酵素阻害薬： プラバスタチンナトリウム シンバスタチンフルバスタチンナトリウム等	フィブラート系薬剤で、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急激に腎機能が悪化することがある。観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	機序不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
クロビドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。																			
クラリスロマイシン	は必要に応じて本剤の減量を考	左記薬剤のCYP3A																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
抗凝血剤	抗凝血作用を増強する可能性がある。観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤は血小板凝集能の抑制がみられている。																			
HMG-CoA還元酵素阻害薬： プラバスタチンナトリウム シンバスタチンフルバスタチンナトリウム等	フィブラート系薬剤で、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急激に腎機能が悪化することがある。観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	機序不明であるが、フィブラート系薬剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。																			

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール		
	HIV プロテア ーゼ阻害剤 リトナビル 等	慮すること。(「薬 物動態」の項参照)	OATP1B1 及 び OATP1B3 の阻害 作用によると考 えられる。		
	フルコナゾー ル	併用により本剤 の血漿中濃度が 上昇したとの報 告がある。(「薬物 動態」の項参照)	左記薬剤の CYP2C9 及び CYP3A の阻害に よると考えられ る。		
	陰イオン交換 樹脂 コレステラ ミン コレステミ ド	本剤の血漿中濃 度が低下する可 能性があるので、 併用する場合に は、可能な限り間 隔をあけて投与 することが望ま しい。	同時投与により 本剤が左記薬剤 に吸着され吸収 が低下する可能 性がある。		
	強い CYP3A 誘 導剤 カルバマゼ ピン フェノバル ビタール フェニトイ ン セイヨウオ トギリソウ (セント・ ジョーンズ ・ワート) 含有食品等	本剤の血漿中濃 度が低下し、本剤 の効果が減弱す るおそれがある。	左記薬剤の強い CYP3A の誘導作 用により、本剤 の代謝が促進さ れると考えられ る。		

1.7 同種同効品一覧表

一般的な名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール																																								
	<p><b>4. 副作用</b> 承認時まで実施された臨床試験において、1418例中206例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症20例(1.4%)、糖尿病20例(1.4%)、CK(CPK)上昇12例(0.8%)等であった。(承認時)</p>	<p><b>4. 副作用</b> 承認までの臨床試験における調査症例1411例及び承認後の使用成績調査症例10264例計11675例中、副作用又は臨床検査値の変動が認められたのは347例(3.0%)であった。主な副作用は発疹64件(0.55%)、悪心・嘔吐51件(0.44%)、腹痛50件(0.43%)、下痢45件(0.39%)等であった。また、臨床検査値の変動としてAST(GOT)上昇25件(0.21%)、ALT(GPT)上昇24件(0.21%)、CK(CPK)上昇12件(0.10%)等が認められた。〔再審査資料〕</p>	<p><b>3. 副作用</b> 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献を参考に集計した。 総症例5265例中、610例(11.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅・熱感316例(6.00%)、発疹126例(2.39%)、発赤108例(2.05%)であった。(再評価結果)</p>																																								
	<p><b>(1)重大な副作用</b> 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>(1)重大な副作用</b> 横紋筋融解症 フィブラート系薬剤で、腎機能障害を有する患者において、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急激に腎機能が悪化することがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	—																																								
	<p><b>(2)その他の副作用</b> 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.3~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆石症</td> <td>肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>糖尿病(悪化を含む)</td> <td>CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.3~1%未満	肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加	<p><b>(2)その他の副作用</b> 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~1%</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇</td> <td>Al-Pの上昇等</td> </tr> <tr> <td>筋肉</td> <td>CK(CPK)の上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>中枢神経</td> <td></td> <td>頭痛・頭重感、めまい</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹※、痒痒※</td> <td>発赤※、紅斑性発疹※、蕁麻疹※、湿疹※、脱毛※等、発汗、頭部靴擦の増加</td> </tr> </tbody> </table>		0.1~1%	0.1%未満	肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-Pの上昇等	筋肉	CK(CPK)の上昇		中枢神経		頭痛・頭重感、めまい	皮膚	発疹※、痒痒※	発赤※、紅斑性発疹※、蕁麻疹※、湿疹※、脱毛※等、発汗、頭部靴擦の増加	<p><b>その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注)</sup></td> <td></td> <td>発疹、発赤、痒痒感等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢</td> <td>口渇等</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、感覚異常</td> <td>眩暈等</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、発赤、痒痒感等		消化器		胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	口渇等	精神神経系		頭痛、感覚異常	眩暈等
	1%以上	0.3~1%未満																																									
肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇																																									
その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加																																									
	0.1~1%	0.1%未満																																									
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-Pの上昇等																																									
筋肉	CK(CPK)の上昇																																										
中枢神経		頭痛・頭重感、めまい																																									
皮膚	発疹※、痒痒※	発赤※、紅斑性発疹※、蕁麻疹※、湿疹※、脱毛※等、発汗、頭部靴擦の増加																																									
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																																								
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、発赤、痒痒感等																																									
消化器		胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	口渇等																																								
精神神経系		頭痛、感覚異常	眩暈等																																								

1.7 同種同効品一覧表

一般名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール										
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="920 268 1016 389">消化器</td> <td data-bbox="1023 268 1234 389">悪心・嘔吐、食欲不振、消化不良、腹痛、腹部膨満感、下痢</td> <td data-bbox="1240 268 1440 389">心窩部痛、便秘、口内炎、口角炎等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 394 1016 456">その他</td> <td colspan="2" data-bbox="1240 394 1440 456">ほてり、顔面浮腫、脱力・倦怠感</td> </tr> </table>	消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、消化不良、腹痛、腹部膨満感、下痢	心窩部痛、便秘、口内炎、口角炎等	その他	ほてり、顔面浮腫、脱力・倦怠感		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1469 268 1588 360">その他</td> <td data-bbox="1594 268 1713 360">顔面潮紅・熱感 (6.00%)</td> <td data-bbox="1720 268 1839 360"></td> <td data-bbox="1845 268 1964 360">動悸、発汗亢進、悪寒</td> </tr> </table> <p data-bbox="1458 367 1989 391">注)発現した場合には投与を中止すること。</p>	その他	顔面潮紅・熱感 (6.00%)		動悸、発汗亢進、悪寒
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、消化不良、腹痛、腹部膨満感、下痢	心窩部痛、便秘、口内炎、口角炎等											
その他	ほてり、顔面浮腫、脱力・倦怠感												
その他	顔面潮紅・熱感 (6.00%)		動悸、発汗亢進、悪寒										
	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 高齢者では腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。</p>	<p><b>4. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p>										
	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験で胎児並びに母乳中への移行が報告されている。]</p>	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p>										
	<p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。</p>	—										
	<p><b>8. 適用上の注意</b> 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p><b>8. 適用上の注意</b> 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p><b>6. 適用上の注意</b> (1)服用時: 空腹時に服用すると潮紅、発赤等の発現が多くなるので、食後すぐに服用することが望ましい。 (2)薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>										

## 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ペマフィブラート	クリノフィブラート	ニコモール
	<p><b>9. その他の注意</b>            マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。            ラットのがん原性試験(雄 0.3mg/kg/日以上、雌 1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。</p>	<p><b>9. その他の注意</b>            ラットに長期間臨床用量の 10 倍量(100 mg/kg)を投与したところ、対照群に比して良性の乳腺腫瘍の発生頻度の高いことが報告されている。</p>	<p><b>7. その他の注意</b>            類薬(ニコチン酸)の過量投与により肝機能の異常が、また、糖尿病及び消化性潰瘍を増悪させたとの報告がある。</p>
添付文書等の作成年月日	—	2015 年 2 月改訂(第 7 版)	2013 年 5 月改訂(第 5 版)
備考	—	—	—

# パルモデリア錠 0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.8 添付文書(案)

興和株式会社

## 1.8 添付文書(案)

### 目次

1.8 添付文書(案).....	3
1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠.....	3
1.8.1.1 効能・効果(案).....	3
1.8.1.2 効能・効果(案)の設定根拠.....	3
1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 用法・用量(案).....	4
1.8.2.2 用法・用量(案)の設定根拠.....	4
1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	6
1.8.4 添付文書(案).....	13
1.8.5 参考文献.....	13



1.8 添付文書(案)

略号一覧

略号	略号内容
Apo	アポリポ蛋白
HDL	高比重リポ蛋白
HDL-C	高比重リポ蛋白-コレステロール
LDL	低比重リポ蛋白
non HDL-C	non HDL-コレステロール
TG	トリグリセリド

薬物動態パラメーター一覧

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
AUC <sub>0-t</sub>	area under the concentration vs time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8 添付文書(案)

#### 1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠

##### 1.8.1.1 効能・効果(案)

効能・効果

高脂血症（家族性を含む）

##### 1.8.1.2 効能・効果(案)の設定根拠

ペマフィブラートは、興和株式会社で創製された選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター (Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor- $\alpha$  modulator: SPPARM $\alpha$ )<sup>1)-3)</sup>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 TG の低下、HDL-C の増加等の作用を示す。本邦では、高 TG 血症や低 HDL-C 血症などの脂質異常に対してはフィブラート系薬剤、ニコチン酸誘導体及び EPA 製剤が「高脂血症」又は「高脂質血症」の治療薬として使用されている。

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした臨床試験の成績から、本剤は、単独療法 (K-877-04、K-877-09 及び K-877-17) 及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) との併用療法 (K-877-13、K-877-15 及び K-877-201) のいずれにおいても、空腹時血清 TG の低下作用を有し、0.2~0.4 mg/日で最大効果を発揮することが示された。また、K-877-09 の成績から、本剤 0.2~0.4 mg/日の空腹時血清 TG の低下率は、フェノフィブラート 200 mg/日 (微粉化カプセル製剤) に対して非劣性 (非劣性マージン 10%) であり、フェノフィブラート 100 mg/日 (微粉化カプセル製剤) に対しては優越性が認められた。更に、K-877-17 の成績から、本剤 0.2~0.4 mg/日の空腹時血清 TG の低下率は、フェノフィブラート 106.6 mg/日 (錠剤) に対して優越性が認められた。また、長期投与の有効性を評価した全ての試験 (K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17) において、本剤投与後 4 週から治療期終了時 (K-877-15 及び K-877-17 は 24 週間、K-877-14 及び K-877-16 は 52 週間) まで空腹時血清 TG は安定した推移を示し、効果が持続することが確認された。TG 以外の脂質パラメータ (non HDL-C、HDL-C 等) についても、本剤投与による改善を認めた。

安全性について、本剤は 0.4 mg/日までの用量において、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、有害事象及び副作用の発現割合はプラセボと大きな違いは認められなかった。また、フェノフィブラートとの比較では、本剤は、フェノフィブラートよりも優れた安全性プロファイルを有すると考えられ、特に肝機能検査値異常や腎機能低下のリスクは低いことが確認された。

以上から、本剤は、既存の治療薬に比べて優れたベネフィット・リスクバランスを有する薬剤と考えられた。なお、本邦の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2012 年版)」<sup>4)</sup>では、2007 年より「高脂血症」が「脂質異常症」に変更されたが、現時点でも既存薬の効能・効果が「脂質異常症」に変更されていないことを踏まえ、本剤の効能・効果 (案) を「高脂血症 (家族性を含む)」と設定した。

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 用法・用量(案)

##### 用法・用量

通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。

#### 1.8.2.2 用法・用量(案)の設定根拠

##### 1.8.2.2.1 投与回数

健康成人を対象としたK-877-03(資料:5.3.3.1-2)の結果から、ペマフィブラートの消失半減期は約2時間と短く、血漿中濃度を維持するためには、1日2回投与が適切であると考えられた。また、TG高値の脂質異常症患者に対するペマフィブラートの空腹時血清TG低下作用は、1日1回投与よりも1日2回投与の方が優れることが示唆された。

TG高値の脂質異常症患者を対象としたK-877-201(資料:5.3.5.1-7)の結果から、TG高値の脂質異常症患者に対するペマフィブラートの空腹時血清TG低下作用は、1日1回投与よりも1日2回投与の方が優れることが示された。

以上から、ペマフィブラートの投与回数は、1日2回投与が適切と考えられた。

##### 1.8.2.2.2 食事のタイミング

食事がペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響について、健康成人男性を対象に検討した結果、食前投与群に比べて食後投与群で若干の吸収の遅延を認めたものの、 $AUC_{0-t}$ は食前投与群と食後投与群で同程度であり、食事がペマフィブラートの曝露に及ぼす影響は小さかった(K-877-02、K-877-20、資料:5.3.3.4-1、5.3.3.4-6参照)。

また、併合解析の結果から、TG高値の脂質異常症患者に対するペマフィブラートの空腹時血清TG低下作用は、食前投与及び食後投与の間で大きな違いは認められなかった[2.7.3.3.3(12)参照]。

以上から、ペマフィブラートは、食前・食後を問わず、投与が可能と考えられた。

##### 1.8.2.2.3 用量

TG高値の脂質異常症患者を対象としたペマフィブラートの単独療法(K-877-04、K-877-09、K-877-17)及びスタチンとの併用療法(K-877-13、K-877-15、K-877-201)を検討したいずれの試験でも、ペマフィブラートの投与による空腹時血清TGの低下作用は、0.2~0.4mg/日で最大効果を発揮することが示された。また、K-877-09の成績から、本剤0.2~0.4mg/日の空腹時血清TGの低下率は、フェノフィブラート200mg/日(微粉化カプセル製剤)(フェノフィブラートの最大用量)に対して非劣性(非劣性マージン10%)であり、フェノフィブラート100mg/日(微粉化カプセル製剤)(本邦で最も処方されている用量)に対しては優越性が認められた。更に、K-877-17の成績から、本剤0.2~0.4mg/日の空腹時血清TGの低下率は、フェノフィブラート106.6mg/日(錠剤)に対して優越性が認められた(2.5.4.2.1)。

## 1.8 添付文書(案)

K-877-15 の成績から、ペマフィブラートの開始用量を 0.2 mg/日とし、効果不十分(投与後 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上) の場合に 0.4 mg/日へ増量した群 (0.4 mg/日増量群) は、効果不十分の場合に 0.2 mg/日に用量を維持した群 (0.2 mg/日維持群) よりも空腹時血清 TG の低下作用が強く、治療期終了時の空腹時血清 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、TG 高値の脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラートの開始用量を 0.2 mg/日とし、効果不十分の場合に 0.4 mg/日へ増量を可能とした K-877-14 の成績から、増量された 29 例中 17 例で空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。

併合解析における部分集団の検討結果から、空腹時血清 TG のベースライン値が 500 mg/dL 以上の集団における空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満の到達割合は、0.2 mg/日で 14.8%、0.4 mg/日で 28.0%であり、0.4 mg/日でより高いことが示された (表 2.7.3.3-28 参照)。

TG 以外の指標についても、ペマフィブラート 0.2 mg/日～0.4 mg/日は、動脈硬化性疾患の発症・進展のリスクを軽減する作用 (小型 LDL 粒子の減少作用、小型 HDL 粒子の増加作用、Apo CIII 低下作用、フィブリノゲン低下作用、インスリン抵抗性の指標の改善作用、脂肪肝の指標の改善作用) を有することが確認され、これらの作用は、0.2 mg/日に比較し 0.4 mg/日でより大きいことが示唆された (2.7.3.3.2.4 参照)。

安全性について、本剤は 0.4 mg/日までの用量において、プラセボと有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められず、安全性は良好であることが確認された。

以上から、ペマフィブラートの推奨臨床用量は、0.2～0.4 mg/日が妥当であり、用法は、必要以上の高用量の投与を避けるため、0.2 mg/日を通常用量と設定し、動脈硬化性疾患の発症・進展の危険因子を考慮して、より高い治療目標を設定する必要がある場合には、0.4 mg/日を使用可能とすることが適切と考えられた。

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案)及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2)重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕(「薬物動態」の項参照)</p> <p>(3)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>(6)シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者(「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)</p>	<p>(1)過敏症に対する一般的な注意喚起として設定した。</p> <p>(2)重篤な肝障害のある患者に対する使用経験はないが、肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変 Child-Pugh分類B群において、本剤の血漿中濃度が著しく上昇した(Cmaxで3.9倍、AUCで4.2倍)こと、また、本剤は胆汁排泄型の薬剤であることから設定した。</p> <p>(3)腎機能障害患者に対する使用経験は限られているため、他のフィブレート系薬剤を参考に設定した。</p> <p>(4)他のフィブレート系薬剤及び本剤で胆石症の副作用が報告されていることから設定した。</p> <p>(5)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。</p> <p>(6)薬物相互作用試験の結果、併用により本剤の血漿中濃度が著しく上昇したことから設定した。</p>
<p><b>【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】</b></p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)〕</p>	<p>腎機能障害患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した経験は限られているため、他のフィブレート系薬剤を参考に設定した。</p>
<p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。</p>	<p>動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版<sup>4)</sup>を参考に設定した。</p>
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮する</p>	<p>(1)肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変 Child-Pugh 分類 A 群において、本剤の血漿中濃度が上昇(Cmax</p>

1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>こと。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。</p>	<p>で 2.3 倍、AUC で 2.1 倍)するため設定した。</p> <p>(2)腎機能障害患者に対する使用経験は限られているため、他のフィブレート系薬剤を参考に設定した。</p>
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>(2)軽度の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満)〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p> <p>(3)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p>	<p>(1)肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変患者において、本剤の血漿中濃度が上昇したことから、軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に慎重に投与する必要があるため設定した。</p> <p>(2)腎機能障害患者に対する使用経験は限られているため、他のフィブレート系薬剤を参考に設定した。</p> <p>(3)他のフィブレート系薬剤及び本剤で胆石症の副作用が報告されていることから設定した。</p> <p>(4)他のフィブレート系薬剤において腎機能障害を有する患者に HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用し横紋筋融解症が報告されているため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬と併用する場合は慎重に投与する必要があることから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。</p> <p>(2)あらかじめ高脂血症治療の基本である<b>食事療法</b>を行い、更に<b>運動療法</b>や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。</p>	<p>(1)(2)(3) 高脂血症の治療における一般的な注意喚起として記載した。</p>

1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)		設定根拠									
<p>(3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。</p> <p>(4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>(5)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるため、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)</p>		<p>(4)肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変患者及び脂肪肝患者において、本剤の血漿中濃度が上昇したことから、本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。</p> <p>(5)腎機能障害患者に対する使用経験は限られており、副作用の発現に注意が必要なことから設定した。</p> <p>(6)本剤の投与により LDL-コレステロール値上昇の可能性があることから設定した。</p>									
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4 により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3 の基質となる。</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスポリン (サンディミュン) (ネオーラル)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン (リファジン)</td> <td>併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)</td> <td>左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シクロスポリン (サンディミュン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。	リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。	<p>薬物動態試験の結果に基づき設定した。</p> <p>(1) シクロスポリン、リファンピシン 薬物相互作用試験の結果、併用により本剤の著しい血漿中濃度上昇がみられたため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
シクロスポリン (サンディミュン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。									
リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。									

1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)			設定根拠
<p>(2)原則併用禁忌（原則として併用しないこと）</p> <p>腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。</p>			<p>(2)</p> <p>腎機能障害患者に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した経験は限られているため、他のフィブラート系薬剤を参考に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム等	<p>急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。</p>	<p>危険因子:腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者</p> <p>機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。</p>	



1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)			設定根拠
(3)併用注意(併用に注意すること)			(3)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クロピドグレル硫酸塩 薬物相互作用試験の結果、併用により本剤の血漿中濃度上昇がみられたため設定した。
クロピドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には	左記薬剤の CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害作用によると考えられる。	
クラリスロマイシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。	クラリスロマイシン 薬物相互作用試験の結果、併用により本剤の血漿中濃度上昇がみられたため設定した。  HIV プロテアーゼ阻害剤 本剤は CYP3A4 により代謝され、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となることから、併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。
フルコナゾール	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の CYP2C9 及び CYP3A の阻害による。	フルコナゾール 薬物相互作用試験の結果、併用により本剤の血漿中濃度上昇がみられたため設定した。
陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。	陰イオン交換樹脂 <i>In vitro</i> の薬物相互作用試験の結果、本剤は陰イオン交換樹脂に吸着されやすいと考えられたことから設定した。
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート)	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左記薬剤の強い CYP3A の誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。	強い CYP3A 誘導剤 本剤は CYP3A4 により代謝され、CYP3A の強い誘導剤と併用すると、本剤の血漿中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるため設定した。

1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)		設定根拠									
含有食品等											
<p>4. 副作用</p> <p>承認時まで実施された臨床試験において、1,418 例中 206 例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症 20 例 (1.4%)、糖尿病 20 例 (1.4%)、CK (CPK) 上昇 12 例 (0.8%) 等であった。(承認時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p><b>横紋筋融解症</b> (頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.3~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝 臓</td> <td>胆石症</td> <td>肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>糖尿病 (悪化を含む)</td> <td>CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加</td> </tr> </tbody> </table>			1%以上	0.3~1%未満	肝 臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	その他	糖尿病 (悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加	<p>臨床試験において、発現頻度が高い副作用から、上位 3 事象を記載した。</p> <p>(1)</p> <p>臨床試験において横紋筋融解症の副作用は認められなかったが、他のフィブラート系薬剤において横紋筋融解症が報告されていることから設定した。</p> <p>(2)</p> <p>臨床試験において、副作用発現頻度が 5 件 (0.4%)以上かつプラセボ群と比較して発現頻度が 0.3%以上高い副作用を記載した。</p>
	1%以上	0.3~1%未満									
肝 臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇									
その他	糖尿病 (悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加									
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>		<p>高齢者に投与する場合の一般的な注意として設定した。</p>									
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]</p>		<p>(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、設定した。</p> <p>(2)動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているため設定した。</p>									

## 1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。</p>
<p>8. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p>日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)に基づき設定した。</p>
<p>9. その他の注意 マウスのがん原性試験(0.075 mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄 0.3 mg/kg/日以上、雌 1 mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。</p>	<p>がん原性試験の結果、腫瘍の発現頻度増加がみられたため設定した。</p>

## 1.8 添付文書(案)

### 1.8.4 添付文書(案)

パルモディア錠 0.1 mg の添付文書(案)を次頁以降に示す。

### 1.8.5 参考文献

- 1) Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulators (SPPARM $\alpha$ ): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:82.
- 2) Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(4):493-503.
- 3) Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015;62(3):720-33.
- 4) 日本動脈硬化学会（編）. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会. 2013.3. p.19-36, 63-70.

## 1.8 添付文書(案)

添付文書(案)

日本標準商品分類番号 ●●●●●●

規制区分：処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋  
により使用すること

高脂血症治療剤  
**パルモディア錠 0.1mg**  
PARMODIA®TAB. 0.1mg  
(ペマフィブラート錠)

貯 法：気密容器、室温保存  
「取扱い上の注意」の項参照

使用期限：外箱等に表示

承認番号	●●●●●●
薬価収載	●●年●●月
販売開始	●●年●●月
国際誕生	●●年●●月



### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (3)中等度以上の腎機能障害のある患者（目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上）〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕
- (4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6)シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）

### 原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。〔横紋筋融解症があらわれやすい（「相互作用」の項参照）〕

### 組成・性状

成分・含量	1錠中 ペマフィブラート 0.10mg
添 加 物	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、カルナウバロウ
色調・剤形	白色、円形の割線入りフィルムコーティング錠
外 形	 直径 7.1mm、厚さ 2.9mm、重量 125mg
識別コード	

### 効能・効果

高脂血症(家族性を含む)

### 〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと。

### 用法・用量

通常、成人にはペマフィブラートとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は 1 回 0.2mg を 1 日 2 回までとする。

### 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）
- (2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。

### 使用上の注意

#### 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)軽度の肝機能障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝機能障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (2)軽度の腎機能障害のある患者（目安として血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満）〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕
- (3)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕
- (4)HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

#### 2.重要な基本的注意

- (1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
- (2)あらかじめ高脂血症治療の基本である **食事療法** を行い、更に **運動療法** や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。

## 1.8 添付文書(案)

- (3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
- (4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。
- (5)腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。
- (6)本剤投与中に LDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中は LDL-コレステロール値を定期的に検査すること。(「臨床成績」の項参照)

### 3.相互作用

本剤は、主として CYP2C8、CYP2C9、CYP3A により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3 の基質となる。

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン (サンディミン) (ネオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A の阻害作用によると考えられる。
リファンピシン (リファジン)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用によると考えられる。

#### (2)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 プラバスタチン ナトリウム シンバスタチン フルバスタチン ナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、	危険因子:腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが、フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で、それぞれの薬剤単独投与時に

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CK(CPK)の上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合には直ちに投与を中止すること。	比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。

#### (3)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロピドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には	左記薬剤の CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害作用によると考えられる。
クラリスロマイシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の CYP3A、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用による考えられる。
フルコナゾール	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤の CYP2C9 及び CYP3A の阻害による考えられる。
陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収性が低下する可能性がある。
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左記薬剤の強い CYP3A の誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

### 4.副作用

承認時までに実施された臨床試験において、1,418 例中 206 例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症 20 例(1.4%)、糖尿病 20 例(1.4%)、CK(CPK)上昇 12 例(0.8%)等であった。(承認時)

## 1.8 添付文書(案)

### (1) 重大な副作用

横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.3~1%未満
肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
その他	糖尿病(悪化を含む)	CK(CPK)上昇、グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中ミオグロビン増加、血中尿酸増加

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

### 9. その他の注意

マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄 0.3mg/kg/日以上、雌 1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

## 薬物動態

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男性(16例)に本剤 0.1mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

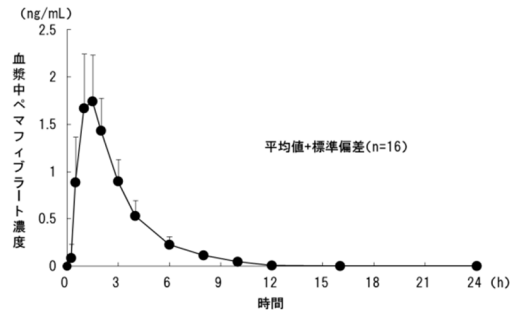


図 健康成人男性における空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移  
表 健康成人男性における空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
1.82±0.54	5.75±1.50	1.50(1.00,2.00)	1.88±0.31

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-inf</sub>、t<sub>1/2</sub>: 平均値±標準偏差

t<sub>max</sub>: 中央値(最小値,最大値)

n=16

#### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

健康成人男性(8例)に本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後7日間反復経口投与したときの投与1及び7日目の薬物動態パラメータを示す。血漿中濃度は2日目で定常状態に達した。AUC<sub>0-τ</sub>に関する累積係数(反復投与時/初回投与時、平均値±標準偏差)は、それぞれ 1.0997±0.0688 及び 1.1169±0.1814 であった。

表 健康成人男性における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

本剤投与量	測定時期	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
0.2mg/日 1日2回	1日目	1.401± 0.249	4.884± 1.201	2.000 (1.00,3.00)	—
	7日目	1.593± 0.366	5.404± 1.515	2.000 (1.00,3.00)	1.528± 0.402
0.4mg/日 1日2回	1日目	2.968± 0.905	10.975± 2.335	2.000 (1.00,3.00)	—
	7日目	3.572± 1.021	12.207± 2.900	2.000 (1.00,3.00)	1.708± 0.158

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-τ</sub>、t<sub>1/2</sub>: 平均値±標準偏差、—: 算出せず\*

t<sub>max</sub>: 中央値(最小値,最大値)

n=8

#### (3) 食事の影響<sup>1)</sup>

健康成人男性(16例)に本剤 0.1mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、0.873[0.803,0.950]及び0.911[0.863,0.961]であった。

#### 2. 吸収<sup>3)</sup>

本剤の絶対バイオアベイラビリティは61.5%であった。(外国人データ)

#### 3. 血漿蛋白結合率<sup>4)</sup>

本剤のヒト血漿蛋白結合率は99%以上であった。

#### 4. 代謝<sup>3,4)</sup>

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

(2) ペマフィブラートは、CYP2C8、CYP2C9、

## 1.8 添付文書(案)

CYP3A4、CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 の基質である (*in vitro*)。

### 5. 排泄<sup>3)4)</sup>

(1)健康成人に<sup>14</sup>C-ペマフィブラートを単回経口投与したとき、投与 216 時間後までの尿及び糞中へ投与放射能の 14.53%及び 73.29%が排泄された。(外国人データ)

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

### 6. 薬物相互作用

(1)シクロスポリン、リファンピシン、クロビドグレル、クラリスロマイシン、フルコナゾール、ジゴキシン、ワルファリンとの併用<sup>5)</sup>

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用投与したとき、薬物動態パラメータ等への影響は次表のとおりであった。

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

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
シクロスポリン	600mg 単回	0.4mg 単回	本剤	8.9644	13.9947
				[7.5151,10.6931] n=14	[12.6175,15.5223] n=12
リファンピシン	600mg 単回	0.4mg 単回	本剤	9.4336	10.9009
				[8.3626,10.6419] n=20	[9.9154,11.9844] n=17
クロビドグレル	600mg/日 1日1回 10日間 単独投与	0.4mg 単回 単独投与	本剤	0.3792 <sup>a)</sup>	0.2221 <sup>a)</sup>
				[0.3378,0.4257] n=20	[0.2065,0.2389] n=16
クラリスロマイシン	300mg 単回 4日目	0.4mg 単回 4日目	本剤	1.4855	2.3728
				[1.3915,1.5858] n=20	[2.2473,2.5052] n=20
フルコナゾール	75mg/日 1日1回 5日間 5-9日目	0.4mg 単回 7日目	本剤	1.3415	2.0876
				[1.2583,1.4302] n=20	[1.9811,2.1998] n=20
ジゴキシン	1,000mg/日 1日2回 8日間	0.4mg 単回	本剤	2.4246	2.0975
				[2.1632,2.7174] n=18	[1.9158,2.2964] n=17
ワルファリン <sup>※</sup>	400mg/日 1日1回 11日間	0.4mg 単回	本剤	1.4409	1.7891
				[1.2899,1.6096] n=19	[1.6638,1.9239] n=17
ワルファリン <sup>※</sup>	0.5mg/日 1日2回(1日目)、 0.25mg/日 1日1回 16日間	0.8mg/日 1日2回 6日間 11~16日目	ジゴキシン	1.0325	0.9463 <sup>b)</sup>
				[0.9511,1.1210] n=19	[0.9090,0.9850] n=19
ワルファリン <sup>※</sup>	5mg/日 1日1回(1,2日目)、 維持用量 <sup>c)</sup> 1日1回 21日間	0.4mg/日 1日2回 8日間 14~21日目	R-ワルファリン	1.004	1.029 <sup>b)</sup>
				[0.972,1.037] n=19	[1.004,1.055] n=19
ワルファリン <sup>※</sup>	5mg/日 1日1回(1,2日目)、 維持用量 <sup>c)</sup> 1日1回 21日間	0.4mg/日 1日2回 8日間 14~21日目	S-ワルファリン	0.929	0.951 <sup>b)</sup>
				[0.889,0.970] n=19	[0.926,0.976] n=19

a)リファンピシン反復投与前の本剤単独投与時に対するリファンピシン反復投与後の本剤単独投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比[90%信頼区間]

b) AUC<sub>0-t</sub>

c) 3~9 日目は PT-INR(プロトロンビン時間の国際標準比)が 1.2~2.2 になるよう投与量を調整し、10 日目以降は PT-INR が 1.2~2.2 になる維持用量を投与した。

※PT-INR 及び PT のワルファリン単独反復投与時に対する本剤併用反復投与時の最小二乗平均値の比[90%信頼区間]は、1.0196[0.9878,1.0514](n=19)及び 1.0191[0.9869,1.0512](n=19)であった。

った。

注)本剤の承認された用法・用量は、1回 0.1mg を 1日 2回経口投与、最大 1回 0.2mg を 1日 2回である。(「用法・用量」の項参照)

### (2)HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用<sup>6)</sup>

健康成人男性(外国人を含む)に本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用投与したとき、薬物動態パラメータへの影響は次表のとおりであった。

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

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
アトルバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.166	1.098
			[1.069,1.272] n=18	[1.016,1.187] n=18	
アトルバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	α-ヒドロキシ アトルバスタチン (n=18)	1.032	0.934
			[0.960,1.109] n=18	[0.851,1.024] n=18	
シンバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.230	1.125
			[1.090,1.388] n=18	[0.997,1.270] n=18	
シンバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	シンバスタチン (n=19)	0.858	0.846
			[0.660,1.114] n=19	[0.722,0.992] n=19	
シンバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	シンバスタチン オープンアシド体 (n=19)	0.626	0.405
			[0.541,0.725] n=19	[0.345,0.475] n=19	
ビタバスタチン	4mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.061	1.122
			[0.970,1.160] n=18	[1.041,1.209] n=18	
ビタバスタチン	4mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	ビタバスタチン (n=18)	1.011	1.036
			[0.973,1.050] n=18	[1.007,1.066] n=18	
プラバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.058	1.057
			[0.964,1.162] n=18	[1.013,1.102] n=18	
プラバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	プラバスタチン (n=18)	1.107	1.065
			[0.908,1.351] n=18	[0.922,1.231] n=18	
フルバスタチン	60mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.181	1.207
			[1.080,1.290] n=18	[1.144,1.274] n=18	
フルバスタチン	60mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	フルバスタチン (n=18)	0.989	1.151
			[0.790,1.239] n=18	[1.057,1.253] n=18	
ロスバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (外国人、n=24)	1.106	1.110
			[1.048,1.167] n=24	[1.046,1.177] n=24	
ロスバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	ロスバスタチン (外国人、n=24)	1.092	1.025
			[1.016,1.174] n=24	[0.964,1.091] n=24	

### 7. 脂肪肝患者及び肝硬変患者での薬物動態<sup>7)</sup>

脂肪肝患者及び肝硬変患者に、本剤 0.2mg を単回経口投与したときの肝機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、肝機能正常者群と比較して、脂肪肝患者群及び肝硬変患者群では曝露の増加が認められた。

表 肝機能正常者群(n=8)に対する脂肪肝患者及び肝硬変患者群の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均値の比[90%信頼区間]

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

### 8. 腎機能障害者での薬物動態<sup>8)</sup>

腎機能障害者(軽度、中等度、高度又は末期腎不全)に、本剤 0.2mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められな



## 1.8 添付文書(案)

かった。

表 腎機能正常者群(n=8)に対する各腎機能障害者群の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均値の比[90%信頼区間]

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

## 臨床成績

### 1. 第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験<sup>9)</sup>

トリグリセライド(TG)高値かつ HDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者にプラセボ、本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/日又は 200mg/日(錠剤 80mg/日又は 160mg/日に相当)を 1 日 1 回朝食後 12 週間投与したとき、空腹時血清 TG 変化率は次表のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性、本剤 0.2mg/日及び 0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 プラセボ群と本剤各群の空腹時血清 TG 変化率

投与群 及び空腹時血清 TG ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	空腹時血清 TG 変化率 <sup>b)</sup>	
	ベースラインからの 変化率 <sup>c)</sup> (%)	プラセボとの 変化率の差 <sup>d)</sup> (%)
プラセボ 346.1±130.9, n=43	-2.775 [-11.783,6.233]	—
本剤 0.2mg/日 367.2±153.6, n=128	-46.766 [-49.985,-43.547]	-43.991** [-55.455,-32.528]
本剤 0.4mg/日 362.6±158.5, n=84	-51.902 [-55.841,-47.963]	-49.127** [-60.922,-37.333]

a) 平均値±標準偏差

b) 全投与群についてベースライン値を共変量とし、投与 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析(本剤 0.1mg/日群の結果は省略した。)

c) 最小二乗平均値[95%信頼区間]

d) 最小二乗平均値[調整 95%信頼区間] \*\* : p<0.01(Dunnett 検定)

表 本剤各群と微粉化フェノフィブラートカプセル各群の空腹時血清 TG 変化率

投与群 及び空腹時血清 TG ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	空腹時血清 TG 変化率 <sup>b)</sup>	
	ベースラインからの 変化率(%)	微粉化フェノフィ ブラートカプセル 200mg/日群 <sup>c)</sup> との 変化率の差(%)
本剤 0.2mg/日 367.2±153.6, n=128	-46.690 [-49.904,-43.477]	4.844 [0.388,9.299]
本剤 0.4mg/日 362.6±158.5, n=84	-51.836 [-55.768,-47.903]	-0.302 [-5.300,4.696]
微粉化フェノフィブラート カプセル 100mg/日 <sup>c)</sup> 362.0±135.1, n=85	-38.261 [-42.230,-34.291]	—
微粉化フェノフィブラート カプセル 200mg/日 <sup>c)</sup> 347.3±123.8, n=140	-51.534 [-54.616,-48.452]	—

a) 平均値±標準偏差

b) 全投与群についてベースライン値を共変量とし、投与 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析(本剤 0.1mg/日群の結果は省略した。)

c) 最小二乗平均値[95%信頼区間] 非劣性マージン: 10%

d) 微粉化フェノフィブラートカプセル剤 100mg、200mg は、錠剤 80mg、160mg に相当

また、LDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群の LDL-コレステロールの推移

	プラセボ群	本剤群		微粉化フェノフィブラートカプセル群	
		0.2mg/日	0.4mg/日	100mg/日	200mg/日
ベースライン	133.8±33.9 (43)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)
4 週時	130.2±32.0 (43)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)
8 週時	137.8±32.3 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)
12 週時	131.8±33.3 (43)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)

平均値±標準偏差(mg/dL)(例数)

### 2. 第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験<sup>10)</sup>

TG 高値かつ HDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者に本剤 0.2mg/日又は 0.4mg/日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後、フェノフィブラート錠 106.6mg/日を 1 日 1 回朝食後 24 週間投与したとき、空腹時血清 TG 変化率は次表のとおりであり、本剤各群のフェノフィブラート錠 106.6mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 本剤各群とフェノフィブラート錠群の空腹時血清 TG 変化率

投与群 及び空腹時血清 TG ベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	空腹時血清 TG 変化率 <sup>b)</sup>	
	ベースラインからの 変化率(%)	フェノフィブラート 錠 106.6mg/日群との 変化率の差(%)
本剤 0.2mg/日 242.4±53.3, n=73	-46.226 [-50.122,-42.329]	-6.541 [-12.004,-1.078]
本剤 0.4mg/日 233.3±60.8, n=74	-45.850 [-49.678,-42.023]	-6.166 [-11.576,-0.755]
フェノフィブラート錠 106.6mg/日 235.6±71.7, n=76	-39.685 [-43.511,-35.858]	—

a) 平均値±標準偏差

b) ベースライン値を共変量とし、投与 8、12、16、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析  
最小二乗平均値[95%信頼区間] 非劣性マージン: 10%

また、LDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群の LDL-コレステロールの推移

	本剤群		フェノフィブラート錠 106.6mg/日群
	0.2mg/日	0.4mg/日	
ベースライン	157.8±29.2(73)	154.0±27.4(74)	152.6±26.1(76)
4 週時	145.4±23.0(73)	144.2±30.6(74)	142.8±27.2(76)
8 週時	145.4±24.6(72)	145.7±32.3(74)	139.7±28.8(76)
12 週時	146.3±23.9(71)	144.0±33.4(74)	143.6±27.9(72)
16 週時	144.4±25.0(71)	142.0±33.0(74)	138.8±30.0(71)
20 週時	145.1±21.5(70)	143.1±31.5(74)	139.0±29.4(70)
24 週時	144.6±26.5(69)	147.0±32.2(73)	141.4±31.7(68)
24 週時(LOCF)	144.7±25.8(73)	146.7±32.0(74)	142.2±31.5(76)

平均値±標準偏差(mg/dL)(例数)

LOCF : Last observation carried forward

### 3. 第Ⅲ相 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした長期投与試験<sup>11)</sup>

TG 高値を示す脂質異常症患者に本剤 0.2mg/日(効果不十分の場合、12 週以降に 0.4mg/日に適宜増量可)を 1 日 2 回に分けて朝夕食前又は食後 52 週間投与したとき、24 週時及び 52 週時[LOCF(Last observation carried forward)法を適用]における空腹時血清 TG のベースライン(249.7±77.5mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)、n=189)からの変化率は、そ

## 1.8 添付文書(案)

それぞれ-48.77±20.47%及び-45.93±21.84%であった。また、LDL-コレステロール値はベースラインで119.3±31.7mg/dLであり、52週時で116.6±29.1mg/dLであった(n=189)。

### 4. 第Ⅲ相 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験<sup>12)</sup>

2型糖尿病を合併した脂質異常症患者にプラセボ・本剤0.2mg/日(24週時よりプラセボから本剤0.2mg/日に切り替え)、本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食前又は食後52週間投与した。24週時及び52週時(LOCF)における空腹時血清TG変化率は次表のとおりであった。

表 プラセボ・本剤0.2mg/日群と本剤各群の空腹時血清TG変化率(24週時及び52週時)

投与群及び空腹時血清TGベースライン <sup>a)</sup> (mg/dL)	時期	空腹時血清TG変化率 <sup>b)</sup>	
		ベースラインからの変化率 <sup>c)</sup> (%)	プラセボとの変化率の差 <sup>d)</sup> (%)
プラセボ(～24週) 本剤0.2mg/日(24週～) 284.3±117.6, n=57	24週時	-10.814 [-17.933,-3.694]	—
	52週時	-46.835 [-52.967,-40.704]	—
本剤0.2mg/日 240.3±93.5, n=54	24週時	-44.347 [-51.656,-37.038]	-33.534 [-45.154,-21.914]
	52週時	-43.629 [-49.924,-37.334]	—
本剤0.4mg/日 260.4±95.9, n=55	24週時	-45.093 [-52.283,-37.904]	-34.280 [-45.723,-22.836]
	52週時	-46.552 [-52.744,-40.360]	—

a) 平均値±標準偏差

b) ベースライン値を共変量とした共分散分析

c) LOCF(Last observation carried forward)法を適用した。

d) 最小二乗平均値[95%信頼区間]

d) 最小二乗平均値[調整 95%信頼区間]

## 薬効薬理

### 1. 作用機序<sup>13)</sup>

ペマフィブラートはPPAR $\alpha$ に結合し、標的遺伝子の発現を調節することで、血漿トリグリセライド(TG)濃度の低下、HDL-コレステロールの増加等の作用を示す。<sup>14)-16)</sup>

- (1) PPAR $\alpha$ に対する活性は、PPAR $\gamma$ 及びPPAR $\delta$ に対する活性に比べ強く、PPAR $\alpha$ に対する選択的な活性化作用を示した(*in vitro*)。
- (2) 肝臓でのTGの合成を抑制した(ラット)。
- (3) TGの分泌速度を有意に低下させた(ラット)。
- (4) LPL活性を増加させた(ラット)。
- (5) LPL活性を負に制御する因子であるApoC-III及びAngiopoietin-Like Protein 3の血漿中濃度を有意に低下させ、肝臓における遺伝子(*Apoc3*、*Angptl3*)の発現を抑制した。また、LPL活性を阻害する遊離脂肪酸の $\beta$ 酸化に関わる遺伝子(*Aco*、*Cpt1a*)の発現を亢進させた(ラット)。
- (6) 血漿TGクリアランスを亢進させた(ラット)。
- (7) TG濃度を低下させHDL-コレステロール濃度を増加させる蛋白であるFGF21の血漿中濃度を増加させた(ラット)。

## 2. 薬理作用

### (1) 血漿脂質低下作用<sup>13)</sup>

フルクトース負荷高TG血症ラットへのペマフィブラートの経口投与により、用量依存的に血漿TG濃度が低下した。

### (2) HDL-コレステロール増加作用<sup>13)</sup>

ヒトApoA-Iトランスジェニックマウスへのペマフィブラートの経口投与により、血漿HDL-コレステロール濃度及びヒトApoA-I濃度が増加した。

### (3) 抗動脈硬化作用<sup>13)</sup>

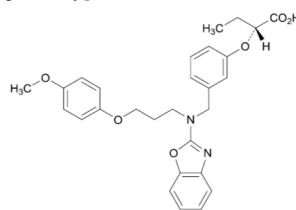
高脂肪・高コレステロール食を負荷したLDL受容体欠損マウスへのペマフィブラートの経口投与により、大動脈洞の脂質沈着面積が減少した。

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ペマフィブラート(Pemafibrate)

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

構造式:



分子式: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 490.55

性状: 白色の粉末である。ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 98.7°C

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

## 取扱い上の注意

本剤を分割後は、湿気を避けて室温で保管の上、4ヵ月以内に使用すること。

## 包装

PTP: 100錠

プラスチックボトル: 500錠

## 主要文献

- 1) 興和(株)社内資料: 第Ⅲ相食事の影響試験
- 2) 興和(株)社内資料: 第Ⅰ相反復投与試験
- 3) 興和(株)社内資料: 第Ⅰ相マスバランス試験(海

## 1.8 添付文書(案)

外)

- 4) 興和(株)社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験
- 5) 興和(株)社内資料: 薬物相互作用試験①(海外)
- 6) 興和(株)社内資料: 薬物相互作用試験②(海外を含む)
- 7) 興和(株)社内資料: 第 III 相肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 8) 興和(株)社内資料: 第 III 相腎機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 9) 興和(株)社内資料: 第 II/III 相フェノフィブラートとの比較検証試験
- 10) 興和(株)社内資料: 第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験
- 11) 興和(株)社内資料: 第 III 相 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験
- 12) 興和(株)社内資料: 第 III 相 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験
- 13) 興和(株)社内資料: 非臨床試験 薬理試験
- 14) Fruchart JC. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:82.
- 15) Sahebkar A, et al. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(4):493-503.
- 16) Pawlak M, et al. J Hepatol. 2015;62(3):720-33.

### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部  
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町 3-4-14

### 製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター  
電話 0120-508-514  
03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

### 製造販売元

興和株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

### 販売元

興和創薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

# パルモディア錠 0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.9 一般的名称に係る文書

興和株式会社

## 1.9 一般的名称に係る文書

### **1.9 一般的名称に係る文書**

#### **1.9.1 JAN**

(日本名) ペマフィブラート

(英名) Pemafibrate

#### **1.9.2 INN**

本薬は、WHO Recommended International Nonproprietary Names (r-INN): List 75 (WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, 2016)に pemafibrate として収載されている。

薬食審査発 0806 第 1 号  
平成 27 年 8 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

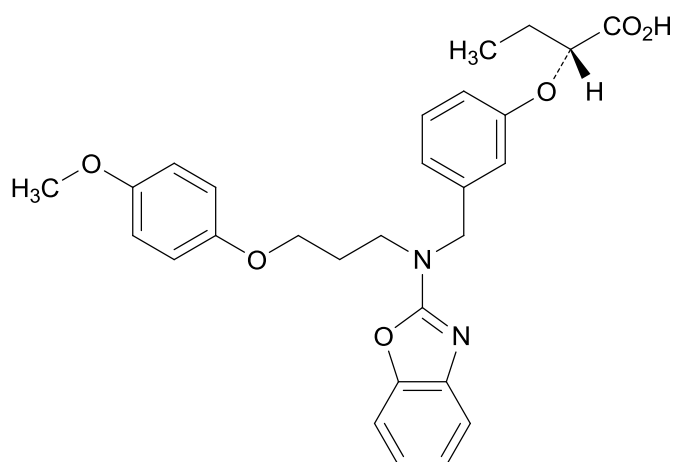
(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 26-2-A2

JAN (日本名) : ペマフィブラート

JAN (英名) : Pemafibrate



$C_{28}H_{30}N_2O_6$

(2*R*)-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

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

---

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 75

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 75

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

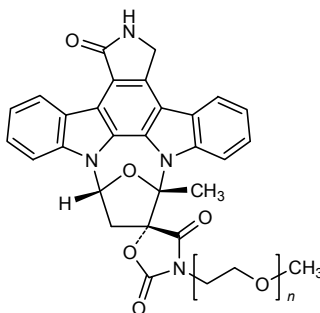
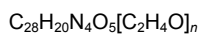
## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 75

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).





**pemafibratum**  
pemafibrate

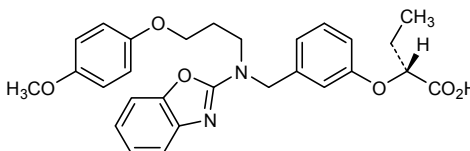
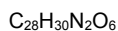
(2*R*)-2-[3-(((1,3-benzoxazol-2-yl)[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino)methyl)phenoxy]butanoic acid

pémafibrate

acide (2*R*)-2-[3-(((1,3-benzoxazol-2-yl)[3-(4-méthoxyphénoxy)propyl]amino)méthyl)phénoxy]butanoïque

pemafibrato

ácido (2*R*)-2-[3-(((benzoxazol-2-il)[3-(4-metoxifenoxi)propil]amino)metil)fenoxi]butanoico



**piclidenosonum**  
piclidenoson

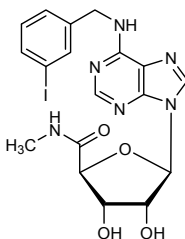
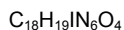
1-deoxy-1-(6-(((3-iodophenyl)methyl]amino)-9*H*-purin-9-yl)-*N*-methyl-β-D-ribofuranuronamide

piclidénoson

1-déoxy-1-(6-(((3-iodophényl)méthyl]amino)-9*H*-purin-9-yl)-*N*-méthyl-β-D-ribofuranuronamide

piclidenosón

1-desoxi-1-(6-(((3-iodofenil)metil]amino)-9*H*-purin-9-il)-*N*-metil-β-D-ribofuranuronamida



# パルモデリア錠 0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料 のまとめ

興和株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」(H10.3.18 医薬審第 268 号)に従い表 1.10-1 に示した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(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(別名 ペマフィブラート)					
構造式						
効能・効果	高脂血症（家族性を含む）					
用法・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、患者の状態に応じて、1 日 0.4mg を投与することができる。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	パルモディア錠 0.1 mg（1 錠中 ペマフィブラート 0.10 mg 含有）					
毒性	急性毒性（単回投与毒性試験）					
	動物種		投与経路	概略の致死量 (mg/kg/日)		
	ラット		経口	2000		
	イヌ		経口	>2000		
	亜急性・慢性毒性（反復投与毒性試験）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4 週	経口	0.1, 0.5, 5, 50	0.5	5 mg/kg/日以上： 貧血、肝細胞の壊死 50 mg/kg/日： 炎症細胞浸潤を伴う心筋の変性/壊死
	ラット	13 週	経口	雄: 1, 3, 10 雌: 3, 10, 30	雄: <1 雌: 3	1 mg/kg/日以上： 肝細胞の出血性壊死（雄） 10 mg/kg/日以上： 体重増加抑制、貧血、 肝細胞の出血性壊死（雌）
	ラット	26 週	経口	雄: 0.3, 1, 3 雌: 1, 5, 25	雄: <0.3 雌: <1	雄 0.3 及び雌 1 mg/kg/日以上： 肝細胞の出血性壊死及び嚢胞、慢性 進行性腎症
	ラット	26 週	経口	0.03, 0.1	0.03	0.1 mg/kg/日： 肝細胞の出血性壊死（雄）、 慢性進行性腎症（雌）
イヌ	4 週	経口	0.3, 3, 30,	0.3	3 mg/kg/日以上： 体重、摂餌量及び飲水量の低下、貧 血、骨髓の赤芽球系細胞数の減少、	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

			100		心筋の空胞化 30 mg/kg/日以上： 骨髄の造血細胞数の減少 100 mg/kg/日： 死亡、心筋の変性、 骨格筋の筋線維大小不同
イヌ	13週	経口	0.1, 0.3, 1, 3	<0.1	0.1 mg/kg/日以上： 貧血、ALT の高値 0.3 mg/kg/日以上： 心拍数の低下 1 mg/kg/日以上： 体重の低下、肝細胞の変性/壊死 3 mg/kg/日： 瀕死、脾臓の壊死性変化、 骨髄の造血細胞数の減少、骨格筋の 筋線維の萎縮
サル	4週	経口	0.1, 0.3, 1, 3	1	3 mg/kg/日以上： 体重及び摂餌量の低下
サル	13週	経口	0.1, 0.3, 1, 10	雄: 1 雌: 0.3	1 mg/kg/日以上： 体重及び摂餌量の低下、 貧血（雌） 10 mg/kg/日： AST 及び ALT の高値
サル	26週	経口	雄:0.3, 1 雌:0.1, 0.3	0.3	1 mg/kg/日： PT の延長、TIBC 及び UIBC の高値
サル	52週	経口	雄: 0.3, 1, 3, 10 雌: 0.1, 0.3, 1, 3	0.3	1 mg/kg/日以上： 体重の低下、AST 及び ALT の高値
副作用	副作用発現率(臨床検査値異常を含む)：206/1418 (14.5%)				
	副作用の種類 例数				
	糖尿病 20				
	胆石症 20				
	高血圧 6				
	胃食道逆流性疾患 4				
	胆嚢ポリープ 4				
	湿疹 4				
	臨床検査値異常の種類 例数				
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 12				
	肝機能検査異常 7				
	グリコヘモグロビン増加 7				
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6				
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6				
	低比重リポ蛋白増加 6				
	血中ミオグロビン増加 6				
会社	興和株式会社 製剤：製造				

# パルモディア錠0.1 mg

## 第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

### 1.12 添付資料一覧

興和株式会社

第3部

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.1.1-1	-	3.2.S.1.1 名称 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

3.2.S.1.2 構造

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.1.2-1	-	3.2.S.1.2 構造 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.1.3-1	-	3.2.S.1.3 一般特性 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.1-1	-	3.2.S.2.1 製造業者 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.2-1	-	3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (ペマフィ ブラート、██████████)	評価

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.3-1	-	3.2.S.2.3 原材料の管理 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.4-1	-	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (ペマフィブラ ート、██████████)	評価

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.5-1	-	3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (ペマフィ ブラート、██████████)	評価

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.6-1	-	3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.3.1-1	-	3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明 (ペマフィブラート、 ██████████)	評価

1.12添付資料一覧

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.3.2-1	-	3.2.S.3.2 不純物 (ペマフィブラート、 )	評価

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.1-1	-	3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (ペマフィブラート、 )	評価

3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.2-1	-	3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (ペマフィブラート、 )	評価

3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.3-1	-	3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ペマフィ ブラート、 )	評価
3.2.S.4.3-2	5037	K-877原薬の分析法バリデーション (確認試験 (1) )	評価
3.2.S.4.3-3	5038	K-877原薬の分析法バリデーション (確認試験 (2) )	評価
3.2.S.4.3-4	5044	K-877原薬の分析法バリデーション (純度試験 重金属)	評価
3.2.S.4.3-5	1751-1	K-877原薬の分析法バリデーション (類縁物質)	評価
3.2.S.4.3-6	1751-2	K-877原薬の分析法バリデーション (類縁物質、頑健性)	評価
3.2.S.4.3-7	1752-1	K-877原薬の分析法バリデーション (対掌体)	評価
3.2.S.4.3-8	1752-2	K-877原薬の分析法バリデーション (対掌体、頑健性)	評価
3.2.S.4.3-9	5047	K-877原薬の分析法バリデーション (純度試験 残留溶媒 )	評価
3.2.S.4.3-10	1753	K-877原薬の分析法バリデーション (水分)	評価
3.2.S.4.3-11	1754-1	K-877原薬の分析法バリデーション (定量)	評価
3.2.S.4.3-12	1754-2	K-877原薬の分析法バリデーション (定量、頑健性)	評価

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.4-1	-	3.2.S.4.4 ロット分析 (ペマフィブラート、 )	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.5-1	-	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (ペマフィブラート、 )	評価
3.2.S.4.5-2	1613	K-877原薬の分析法バリデーション (微生物限度)	評価

1.12添付資料一覧

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.5-1	-	3.2.S.5 標準品又は標準物質 (ペマフィブラート、 )	評価
3.2.S.5-2	5046	K-877標準物質の分析法バリデーション (定量法)	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.6-1	-	3.2.S.6 容器及び施栓系 (ペマフィブラート、 )	評価

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.7.1-1	-	3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (ペマフィブラート、 )	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.7.2-1	-	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ペマフィ ブラート、 )	評価

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.7.3-1	-	3.2.S.7.3 安定性データ (ペマフィブラート、 )	評価
3.2.S.7.3-2	3593	K-877原薬の申請用安定性試験 (長期保存試験)	評価
3.2.S.7.3-3	3594	K-877原薬の申請用安定性試験 (加速試験)	評価
3.2.S.7.3-4	3595	K-877原薬の申請用安定性試験 (苛酷試験)	評価

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.1-1	-	3.2.P.1 製剤及び処方 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.2.1-1	-	3.2.P.2.1 製剤成分 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
	-	3.2.P.2.2 製剤 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
	-	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
	-	3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
	-	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
	-	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (パルモディア 錠0.1 mg、錠剤)	評価



1.12添付資料一覧

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.1-1	-	3.2.P.3.1 製造者 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.2-1	-	3.2.P.3.2 製造処方 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.3-1	-	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.4-1	-	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.5-1	-	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.1-1	-	3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.2-1	-	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法) (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.3-1	-	3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.4-1	-	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.5-1	-	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加物 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.6-1	-	3.2.P.4.6 新規添加物 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

## 3.2.P.5 製剤の管理

## 3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.1-1	-	3.2.P.5.1 規格及び試験方法(パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

## 3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.2-1	-	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)(パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

## 3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.3-1	-	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
3.2.P.5.3-2	1708	K-877製剤の分析法バリデーション(確認試験)	評価
3.2.P.5.3-3	1709-1	K-877製剤の分析法バリデーション(類縁物質)	評価
3.2.P.5.3-4	1709-2	K-877製剤の分析法バリデーション(類縁物質、頑健性)	評価
3.2.P.5.3-5	1711-1	K-877製剤の分析法バリデーション(溶出性)	評価
3.2.P.5.3-6	1711-2	K-877製剤の分析法バリデーション(溶出性、頑健性)	評価
3.2.P.5.3-7	1713-1	K-877製剤の分析法バリデーション(定量)	評価
3.2.P.5.3-8	1713-2	K-877製剤の分析法バリデーション(定量、頑健性)	評価

## 3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.4-1	-	3.2.P.5.4 ロット分析(パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

## 3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.5-1	-	3.2.P.5.5 不純物の特性(パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

## 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.6-1	-	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性(パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
3.2.P.5.6-2	1710-1	K-877製剤の分析法バリデーション(対掌体)	評価
3.2.P.5.6-3	1710-2	K-877製剤の分析法バリデーション(対掌体、頑健性)	評価
3.2.P.5.6-4	1712	K-877製剤の分析法バリデーション(水分)	評価
3.2.P.5.6-5	1715	K-877製剤の分析法バリデーション(微生物限度)	評価

1.12添付資料一覧

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.6-1	-	3.2.P.6 標準品又は標準物質 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.7-1	-	3.2.P.7 容器及び施栓系 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.8.1-1	-	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.8.2-1	-	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.8.3-1	-	3.2.P.8.3 安定性データ (パルモディア錠0.1 mg、錠剤)	評価
3.2.P.8.3-2	3719	K-877 0.1 mg錠の申請用安定性試験 (長期保存試験)	評価
3.2.P.8.3-3	3722	K-877 0.1 mg錠の申請用安定性試験 (加速試験)	評価
3.2.P.8.3-4	3725	K-877 0.1 mg錠の申請用安定性試験 (苛酷試験)	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.A.1-1	-	3.2.A.1 製造施設及び設備 (パルモディア錠0.1 mg、興和株式会社)	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.A.2-1	-	3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (パルモディア錠0.1 mg、錠剤、興和株式会社)	評価

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.A.3-1	-	3.2.A.3 添加剤	評価

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.R-1	-	3.2.R 各極の要求資料	評価

3.3 参考文献

該当資料なし

## 第4部

## 4.2 非臨床試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.1.1-1	150	in vitroにおけるCOS-7細胞を用いたK-877、その代謝物及び対掌体のPPAR $\alpha$ 活性化作用の評価	評価
4.2.1.1-2	117	COS-7細胞を用いたトランスアクリベーションアッセイによるK-877代謝物K-23605のヒトPPAR $\alpha$ 活性化作用の評価	評価
4.2.1.1-3	045	K-877のヒト初代培養肝細胞におけるPPAR $\alpha$ 標的遺伝子CPT1A転写亢進作用	評価
4.2.1.1-4	158	K-877の7日間経口反復投与による雄性正脂血ラットにおける血漿中脂質低下作用—トリグリセライド、総コレステロール、リン脂質に及ぼす影響—	評価
4.2.1.1-5	155	K-877の14日間経口反復投与によるフルクトース負荷雄性ラットにおける血漿中トリグリセライド低下作用	評価
4.2.1.1-6	043	Zucker fatty ラットにおける血漿中トリグリセライドおよびFGF21に対するK-877の2週間反復経口投与の影響	評価
4.2.1.1-7	061	K-877の2週間反復経口投与によるイヌの血漿中脂質低下作用	評価
4.2.1.1-8	0731	Effect of Repeated Oral Administration of K-877 on Plasma HDL-Cholesterol in Human ApoA-I Transgenic Mice	評価
4.2.1.1-9	077	Zucker fattyラットの肝臓における脂質合成におよぼすK-877の2週間反復経口投与の影響	評価
4.2.1.1-10	040	ラット肝臓からのVLDL中脂質の分泌におよぼすK-877の1週間反復経口投与の影響	評価
4.2.1.1-11	115	ラットのリポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす、K-877の7日間経口反復投与の影響	評価
4.2.1.1-12	090	ラット血漿中のトリグリセライドクリアランスにおよぼすK-877の1週間反復経口投与の影響	評価
4.2.1.1-13	076	ラット血漿中のタンパク質(APOC3、Angiopoietin-Like Protein 3)および肝臓における遺伝子( <i>Apoc3</i> 、 <i>Angptl3</i> 、 <i>Apo</i> 、 <i>Cpt1a</i> )発現におよぼすK-877の1週間反復経口投与の影響	評価
4.2.1.1-14	034	LDL受容体ノックアウトマウスの動脈硬化発症ならびに遺伝子発現に及ぼすK-877の12週間経口反復投与の影響	評価

## 4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.1.2-1	006	正脂血ラットにおけるK-877の1週間反復経口投与による血漿中トリグリセライド低下作用の持続時間の検討	評価
4.2.1.2-2	142	ラットの胆汁分泌ならびに胆石形成指数におよぼすK-877とFenofibrateの1週間反復経口投与の影響	評価
4.2.1.2-3	22085	<i>In vitro</i> Pharmacological Actions of K-877 on HitProfilingScreen and AdverseReactionEnzymes	参考

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.1.3-1	1198	Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on the Central Nervous System in Rats	評価
4.2.1.3-2	1199	Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on the Respiratory System in Rats	評価
4.2.1.3-3	1200	Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on the Cardiovascular System in Conscious Dogs	評価
4.2.1.3-4	1201	Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on Action Potential in Isolated Guinea Pig Papillary Muscle	評価
4.2.1.3-5	1202	Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on hERG Current	評価

## 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

## 4.2.2 薬物動態試験

## 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.1-1	062	LC-MS-MSを用いたK-877のラット血漿中濃度測定法のバリデーション	評価
4.2.2.1-2	057	LC-MS-MSを用いたK-877の4代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) のラット血漿中濃度測定法のバリデーション	評価
4.2.2.1-3	001	LC-MS/MSを用いたK-877及びK-877対掌体のラット血漿中濃度測定法のバリデーション	評価
4.2.2.1-4	016	LC-MS-MSを用いたK-877及びその4代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) のラット尿及び糞中濃度測定法のバリデーション	評価
4.2.2.1-5	103	LC-MS-MSを用いた(R)-K-13675及びその4代謝物 (水酸化体、脱メチル体及び脱アリール体) のイヌ血漿中濃度測定法のバリデーション	評価
4.2.2.1-6	195	LC-MS-MSを用いたK-877及びその4代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) のイヌ尿及び糞ホモジネート中濃度測定法のバリデーション	評価
4.2.2.1-7	5017	K-877のサルにおける血漿中濃度測定法バリデーション	評価
4.2.2.1-8	5029	K-877代謝物 (K-23467及びK-23469) のサルにおける血漿中濃度測定法バリデーション	評価
4.2.2.1-9	038	LC-MS-MSを用いたK-877及びその代謝物 (K-23467、K-23469及びK-23605) のラット血漿中濃度測定法のバリデーション	評価

## 4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.2-1	054	K-877を雌雄ラットに単回静脈内及び単回経口投与したときのK-877の血漿中濃度のLC-MS-MS法による測定	評価
4.2.2.2-2	023	K-877を雌雄イスに単回静脈内及び単回経口投与したときのK-877及びその代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) の血漿中濃度推移の検討	評価
4.2.2.2-3	070	K-877を雄サルに単回静脈内及び単回経口投与したときのK-877及びその代謝物 (K-23467及びK-23469) の血漿中濃度推移 - 薬物動態解析 -	評価
4.2.2.2-4	087	[ <sup>14</sup> C]K-877を雌雄ラットに単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血漿中濃度測定	評価
4.2.2.2-5	091	雄ラットを用いた <i>in situ</i> ループ法によるK-877の吸収部位の同定	評価
4.2.2.2-6	0021	Absorption and Excretion after Single Intravenous Administration and Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]K-877 to the Male Cynomolgus Monkey	評価

## 4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.3-1	4685	Absorption, Distribution, and Excretion of (R)-[ <sup>14</sup> C]K-13675 in Male and Female Rats after Single Oral and Intravenous Administration	評価
4.2.2.3-2	0006	[ <sup>14</sup> C]K-877: Tissue Distribution in the Rat Following a Single Oral Dose Determined by Quantitative Whole-Body Autoradiography	評価
4.2.2.3-3	0022	Distribution in Pregnant Rats after Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]K-877	評価
4.2.2.3-4	072	[ <sup>14</sup> C](R)-K-13675のヒト及び動物(サル、イス、ラット、ハムスター、マウス)血漿蛋白ならびにヒト血漿構成蛋白(血清アルブミン、酸性糖タンパク)への結合性評価	評価
4.2.2.3-5	0720	Substrate Recognition and Inhibition Study of K-877 using Caco-2 Cells	評価
4.2.2.3-6	349	Studies on the substrate recognition of [ <sup>14</sup> C](R)-K-13675 by hOATP1B1	評価
4.2.2.3-7	0719	Substrate Recognition Study and Kinetics of K-877 using Oocytes Expressing Three Transporters	評価
4.2.2.3-8	170	Studies on the Substrate Recognition and Kinetics of [ <sup>14</sup> C]K-877 by use of 14 Stable Cell Lines expressing Transporters	評価

## 4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.4-1	064	K-877を雌雄ラットに単回経口投与したときのK-877の4代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) の血漿中濃度のLC-MS-MS法による測定	評価
4.2.2.4-2	059	K-877及びK-877対掌体を雌雄ラットに単回静脈内及び単回経口投与したときのK-877及びK-877対掌体の血漿中濃度のLC-MS-MSによる測定	評価
4.2.2.4-3	063	K-877を雌雄ラットに単回静脈内及び単回経口投与したときのK-877及びその4代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) の尿及び糞中濃度のLC-MS-MS法による測定	評価
4.2.2.4-4	010	K-877をイヌに単回静脈内及び経口投与したときのK-877及びその4代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828及びK-15834) の尿及び糞ホモジネート中濃度のLC-MS-MS法による測定	評価
4.2.2.4-5	050	[ <sup>14</sup> C]K-877を雄ラットに単回経口投与したときの尿及び糞中代謝物検索	評価
4.2.2.4-6	063	[ <sup>14</sup> C]K-877を雄ラットに単回経口投与したときの胆汁中排泄及び胆汁中代謝物検索並びに腸肝循環	評価
4.2.2.4-7	052	(R)-K-13675の各種動物の肝マイクロゾームを用いた <i>in vitro</i> 代謝物同定試験	評価
4.2.2.4-8	013	[ <sup>14</sup> C](R)-K-13675の各種動物の肝マイクロゾームを用いた <i>in vitro</i> 代謝物検索試験	評価
4.2.2.4-9	050	ヒト肝マイクロゾームを用いた(R)-K-13675代謝試験	評価
4.2.2.4-10	041	[ <sup>14</sup> C]K-877の肝サイトソル、肝S9及び凍結肝細胞を用いた代謝物検索	評価
4.2.2.4-11	114	ヒト肝マイクロゾーム及びヒト肝細胞を用いたK-877及びその代謝物の代謝試験	評価
4.2.2.4-12	0034	[ <sup>14</sup> C]K-877: Metabolite Profiling and Characterisation in Plasma after Single Oral Administration to Male Rats	評価
4.2.2.4-13	117	K-877及びその代謝物 (K-23467 及びK-23469)を雄ラットに単回経口投与したときのK-23605 の血漿中濃度のLC-MS-MS 法による測定	評価

## 4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.5-1	0024	[ <sup>14</sup> C]K-877: Excretion of Radioactivity in Milk after Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]K-877 to Lactating Rats	評価

## 4.2.2.6 薬物動態学的相互作用

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.6-1	0471	Effects on Drug-Metabolizing Enzymes in Male Rats after Repeated Oral Administration of K-13675 for 7 Days	評価
4.2.2.6-2	058	ヒト肝ミクロゾームを用いたCYP1A2、CYP2A6及びCYP2D6分子種に対する(R)-K-13675の代謝酵素阻害試験	評価
4.2.2.6-3	043	ヒト肝ミクロゾームを用いたCYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4分子種に対する(R)-K-13675の代謝酵素阻害試験	評価
4.2.2.6-4	166	Inhibitory effects of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469, and K-23605) on cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes	評価
4.2.2.6-5	04	K-877: Enzyme induction study using freshly isolated human hepatocytes	評価
4.2.2.6-6	168	Enzyme induction study of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469, and K-23605) using cryopreserved human hepatocytes	評価
4.2.2.6-7	043	[ <sup>14</sup> C]ワルファリン及び[ <sup>3</sup> H]ジアゼパムのヒト血漿蛋白結合に対するK-877の影響	評価
4.2.2.6-8	054 101	Effect of several drugs and plasma protein concentration on human plasma protein binding of K-877	評価
4.2.2.6-9	0959	Inhibitory Effect of K-877 on Transporter Isoforms using Transporter-expressing Cells	評価
4.2.2.6-10	007	人工腸液中K-877に対する陰イオン交換樹脂（コレスチラミン及びコレスチミド）の影響	評価
4.2.2.6-11	0428	Inhibitory effects of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) on UGT1A1 and UGT2B7 in human liver microsomes	評価
4.2.2.6-12	1266	Inhibitory Effects of K-877 and Metabolites (K-23467, K-23469, and K-23605) on Transporters Using Transporter-Expressing Cells	評価
4.2.2.6-13	128	スルホニルウレア剤のヒト血清アルブミンとの結合に対するK-877の影響	参考

## 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.7-1	004	Evaluation of dialysis efficiencies of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) using <i>in vitro</i> miniaturized dialysis system	評価



## 4.2.3 毒性試験

## 4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.1-1	5006	(R)-K-13675のラットにおける経口単回投与毒性試験	評価
4.2.3.1-2	5002	(R)-K-13675のイヌにおける経口単回投与毒性試験	評価

## 4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.2-1	5003	(R)-K-13675のラットにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験及び1ヵ月間回復性試験	評価
4.2.3.2-2	0006	K-877: A Replacement Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 Weeks	評価
4.2.3.2-3	0009	K-877: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 26 Weeks Followed by a 5 Week Recovery Period	評価
4.2.3.2-4	0020	K-877: Toxicity Study at Low Dose Levels by Oral Gavage Administration to CD Rat for 26 Weeks	評価
4.2.3.2-5	5005	(R)-K-13675のイヌにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験及び2ヵ月間回復性試験	評価
4.2.3.2-6	5014	K-877のイヌにおける3ヶ月間経口反復投与毒性試験	評価
4.2.3.2-7	054050	A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys	参考
4.2.3.2-8	5019	「K-877のカニクイザルにおける4週間反復経口投与毒性試験(試験番号:054050)」における血漿中K-877濃度測定	参考
4.2.3.2-9	054051	A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	評価
4.2.3.2-10	054069	A 26-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.3.2-11	054070	A 52-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	評価

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.3.1-1	054010	A Bacterial Reverse Mutation Test of (R)-K-13675	評価
4.2.3.3.1-2	054011	A Chromosomal Aberration Test of (R)-K-13675 in Cultured Mammalian Cells	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.3.2-1	089	Micronucleus Test of K-877 in Male Rats	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.4.1-1	●●●●05	K-877: A Replacement Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks	評価
4.2.3.4.1-2	●●●●0001	K-877: Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (low doses)	評価
4.2.3.4.1-3	●●●●0002	K-877: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks	評価
4.2.3.4.1-4	●●●●0003	K-877: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 104 Weeks	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.5.1-1	●●●●080	Oral Dose Study for Effects of K-877 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.5.2-1	●●●●5001	K-877のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）	参考
4.2.3.5.2-2	●●●●081	Oral Dose Study for Effects of K-877 on Embryo-Fetal Development in Rats	評価
4.2.3.5.2-3	●●●●5003	K-877のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）	参考
4.2.3.5.2-4	●●●●082	Oral Dose Study for Effects of K-877 on Embryo-Fetal Development in Rabbits	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.5.3-1	●●●●142	Oral Dose Study for Effects of K-877 on Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	評価
4.2.3.5.3-2	●●●●115	Oral Dose Study for Effects of K-877 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats -Additional Study-	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

## 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.7.3-1	0030	K-877: Mode of Action Investigations of Indicators of Carcinogenic Potential in Tissues from the Rodent	評価
4.2.3.7.3-2	5046	Gene Expression Analysis in Monkeys Given Repeated Oral Dose of K-877	参考
4.2.3.7.3-3	5041	K-877のPPAR $\alpha$ ノックアウトマウスにおける毒性発現の検討	参考
4.2.3.7.3-4	0188	Effects on Pituitary in Male Rats following Oral Administration of K-877 for 13 weeks	参考
4.2.3.7.3-5	0526	Effects on Sex Hormone in Male Rats Following Oral Administration of K-877 for 13 Weeks	参考
4.2.3.7.3-6	5050	K-877のラットにおける13週間反復経口投与による血中コレステロキニン濃度への影響評価	参考

## 4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

## 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.7.5-1	16409	K-23467の微生物を用いる変異原性試験	参考
4.2.3.7.5-2	17239	K-23605の微生物を用いる変異原性試験	参考
4.2.3.7.5-3	3418	Micronucleus Test of K-23467 (K-877 metabolite) in Rats	評価
4.2.3.7.5-4	054109	A Micronucleus Test of K-23605(K-877 Metabolite)in Rats	参考
4.2.3.7.5-5	0027	K-877: Metabolite Toxicokinetic Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 4 Weeks	評価
4.2.3.7.5-6	0028	K-877: Metabolite Toxicokinetic Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 4 Weeks	評価
4.2.3.7.5-7	301	Oral Dose Study for Effects of K-877 on Embryo-Fetal Development in Rats -Retrospective Toxicokinetic Study for the Metabolites-	評価
4.2.3.7.5-8	054114	Systemic Exposure Verification Study of K-877 and K-877 Metabolite (K-23605) after 4-Week Repeated Oral Dosing in Cynomolgus Monkeys	評価

## 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

## 4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.7.7-1	054123	Phototoxicity Study of K-877 in a Single Oral Administration to Pigmented Rats	評価
4.2.3.7.7-2	054116	A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Rats with Concomitant Administration of Atorvastatin	評価

## 4.3 参考文献

資料番号	著名, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
4.3-1	Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. <i>J Cardiovasc Risk</i> . 1996;3(2):213-9.
4.3-2	Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, Okamura T, Sankai T, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. <i>Am J Epidemiol</i> . 2001;153(5):490-9.
4.3-3	Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P, et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. <i>J Clin Invest</i> . 1986;78(5):1287-95.
4.3-4	Liu J, Afroza H, Rader DJ, Jin W. Angiotensin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases. <i>J Biol Chem</i> . 2010 ;285(36):27561-70.
4.3-5	Toth PP. Adiponectin and high-density lipoprotein: a metabolic association through thick and thin. <i>Eur Heart J</i> . 2005;26(16):1579-81.
4.3-6	Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. <i>Cell Metab</i> . 2013 Sep 3;18(3):333-40.
4.3-7	Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. <i>Psychopharmacologia (Berl)</i> . 1968;13:222-57.
4.3-8	Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2000;1492(1):203-6.
4.3-9	Schonfeld G, Felski C, Howald MA. Characterization of the plasma lipoproteins of the genetically obese hyperlipoproteinemic Zucker fatty rat. <i>J. Lipid Res</i> . 1974 15;(5) 457-64.
4.3-10	Berthou L., Duverger N., Emmanuel F., Langouët S., Auwerx J., Guillouzo A., et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. <i>J Clin Invest</i> 1996 97;11:2408-16.
4.3-11	Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . <i>Blood</i> . 1999;93(9):2991-8.
4.3-12	Gervois P, Vu-Dac N, Kleemann R, Kockx M, Dubois G, Laine B, et al. Negative regulation of human fibrinogen gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ agonists via inhibition of CCAAT box/enhancer-binding protein beta. <i>J Biol Chem</i> . 2001;276(36):33471-7.
4.3-13	岡崎啓幸, 大町勝美, 鮫島秀暢, 池田浩明, 千早豊, 永田良一 他. フェノフィブラートのラットにおける13週間反復経口投与毒性試験および4週間回復試験. <i>薬理と治療</i> . 1995;23 Suppl.4:15-36.
4.3-14	Jeri El-Hage. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Carcinogenicity Findings and Regulatory Recommendation. FDA Regulatory Recommendations.
4.3-15	Roberts RA. Peroxisome proliferators: mechanisms of adverse effects in rodents and molecular basis for species differences. <i>Arch Toxicol</i> . 1999;73(8-9):413-8.
4.3-16	Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, et al. PPAR $\alpha$ agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. <i>Crit Rev Toxicol</i> . 2003;33(6):655-780.
4.3-17	Peters JM, Cattley RC, Gonzalez FJ. Role of PPAR $\alpha$ in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. <i>Carcinogenesis</i> . 1997;18(11):2029-2033.
4.3-18	Lee SS, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the $\alpha$ isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. <i>Mol Cell Biol</i> . 1995;15(6):3012-3022.
4.3-19	Shah YM, Morimura K, Yang Q, Tanabe T, Takagi M, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. <i>Mol Cell Biol</i> . 2007;27(12):4238-47.
4.3-20	Peters JM, Cheung C, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ and liver cancer: where do we stand? <i>J Mol Med (Berl)</i> . 2005;83(10):774-85.
4.3-21	Gonzalez FJ, Shah YM. PPAR $\alpha$ : mechanism of species differences and hepatocarcinogenesis of peroxisome proliferators. <i>Toxicology</i> . 2008;246(1):2-8.

4.3-22	Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, et al. Mechanistically based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. <i>Hum Exp Toxicol</i> . 1994;13:Suppl 2:S1-117.
4.3-23	Morimura K, Cheung C, Ward JM, Reddy JK, Gonzalez FJ. Differential susceptibility of mice humanized for peroxisome proliferator-activated receptor alpha to Wy-14,643-induced liver tumorigenesis. <i>Carcinogenesis</i> . 2006;27(5):1074-80.
4.3-24	Yang Q, Nagano T, Shah Y, Cheung C, Ito S, Gonzalez FJ. The PPAR alpha-humanized mouse: a model to investigate species differences in liver toxicity mediated by PPAR alpha. <i>Toxicol Sci</i> . 2008;101(1):132-9.
4.3-25	Seely JC, Hard GC. Chronic Progressive Nephropathy (CPN) in the Rat: Review of Pathology and Relationship to Renal Tumorigenesis. <i>J Toxicol Pathol</i> . 2008;21:199-205.
4.3-26	Sato K, Sugawara A, Kudo M, Urano A, Ito S, Takeuchi K. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor isoform proteins in the rat kidney. <i>Hypertension Res</i> . 2004;27(6):417-25.
4.3-27	Momose Y, Nishigaki T, Shibata N, Yaguchi T, Isaka T, Isazi M, et al. Toxicity Study of Bezafibrate (2) -Toxicity Study by Dietary Administration for 3 Months with a Withdrawal Period of 5 Weeks in Rats. <i>The Clinical Report</i> 1988;22(13):4301-36.
4.3-28	Okazaki S, Suwa K, Yamazaki S, Tamura K, Yamaguchi Y, Kaneko K, et al., Toxicity Study of Gemfibrozil (3): 52-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Gemfibrozil in Rats. <i>Jpn Pharmacol Ther</i> . 1997;25(3):55-79.
4.3-29	Hunt MC, Yang YZ, Eggertsen G, Carneheim CM, Gafvels M, Einarsson C, et al. The Peroxisome Proliferator-activated Receptor $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ) Regulates Bile Acid Biosynthesis. <i>J Biol Chem</i> . 2000;275(37):28947-53.
4.3-30	Marrapodi M, Chiang JY. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and agonist inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. <i>J Lipid Res</i> . 2000;41(4):514-20.
4.3-31	Post SM, Duez H, Gervois PP, Staels B, Kuipers F, Princen HM. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2001;21(11):1840-5.
4.3-32	Delzenne NM, Taper HS, Roberfroid M. Modifications of liver bile acids pool during modulation of rat hepatocarcinogenesis by phenobarbital and nafenopin. <i>Arch Toxicol</i> . 1994;68(6):394-7.
4.3-33	Obour JD, Frame SR, Bell RH Jr, Longnecker DS, Elliott GS, Cook JC. Mechanisms for the pancreatic oncogenic effects of the peroxisome proliferator Wyeth-14,643. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> . 1997;145(2):425-36.
4.3-34	Longnecker DS. Interface between adaptive and neoplastic growth in the pancreas. <i>Gut</i> . 1987;28 Suppl:253-8.
4.3-35	Stace NH, Palmer TJ, Vaja S, Dowling RH. Longterm pancreaticobiliary diversion stimulates hyperplastic and adenomatous nodules in the rat pancreas: a new model for spontaneous tumour formation. <i>Gut</i> . 1987;28 Suppl:265-8.
4.3-36	Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. <i>Cell Biol Int</i> . 2009;33(1):1-9.
4.3-37	Ji B, Bi Y, Simeone D, Mortensen RM, Logsdon CD. Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin. <i>Gastroenterology</i> . 2001;121(6):1380-90.
4.3-38	Adler G. Regulation of human pancreatic secretion. <i>Digestion</i> . 1997;58 Suppl 1:39-41.
4.3-39	Li Y, Hao Y, Owyang C. High-affinity CCK-A receptors on the vagus nerve mediate CCK-stimulated pancreatic secretion in rats. <i>Am J Physiol</i> . 1997;273(3 Pt 1):G679-85.
4.3-40	Owyang C. Physiological mechanisms of cholecystokinin action on pancreatic secretion. <i>Am J Physiol</i> . 1996 Jul;271(1 Pt 1):G1-7.
4.3-41	Soudah HC, Lu Y, Hasler WL, Owyang C. Cholecystokinin at physiological levels evokes pancreatic enzyme secretion via a cholinergic pathway. <i>Am J Physiol</i> . 1992;263(1 Pt 1):G102-7.
4.3-42	Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 1991;83(8):541-6.

4.3-43	Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burrell JM, Mandel JS, Mandel JH. An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. <i>Occup Environ Med.</i> 1998;40(7):614-22.
4.3-44	Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, et al. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male cynomolgus monkeys after oral dosing for six months. <i>Toxicol. Sci.</i> 2002;69(1):244-257.
4.3-45	Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. <i>Toxicol Sci.</i> 1998;42(1):49-56.
4.3-46	Alison RH, Capen CC, Prentice DE. Neoplastic lesions of questionable significance to humans. <i>Toxicol Pathol.</i> 1994;22(2):179-86.
4.3-47	Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic and end points of the thyroid gland. <i>Toxicol Pathol.</i> 1997;25(1):39-48.
4.3-48	Ruben Z, Arceo RJ, Bishop SP, Elwell MR, Kerns WD, Mesfin GM, et al. Non-proliferative Lesions of the Heart and Vasculature in Rats. CV-1. In: <i>Guides for Toxicologic Pathology.</i> 2000. STP/ARP/AFIP. Washington, DC.
4.3-49	Brandt JM, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. <i>J Biol Chem.</i> 1998;273(37):23786-92.
4.3-50	Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid Metabolism and Toxicity in the Heart. <i>Cell Metab.</i> 2012;15(6):805-812.
4.3-51	Sharma S, Adrogue JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. <i>FASEB J.</i> 2004;18(14):1692-700.
4.3-52	Su JL, Simmons CJ, Wisely B, Ellis B, Winegar DA. Monitoring of PPAR alpha protein expression in human tissue by the use of PPAR alpha-specific MAbs. <i>Hybridoma.</i> 1998;17(1):47-53.
4.3-53	Loviseach M, Rehman N, Carter L, Mudaliar S, Mohadeen P, Ciaraldi TP, et al. Distribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action. <i>Diabetologia.</i> 2000;43(3):304-11.
4.3-54	Maiguma T, Fujisaki K, Itoh Y, Makino K, Teshima D, Takahashi-Yanaga F, et al. Cell-specific toxicity of fibrates in human embryonal rhabdomyosarcoma cells. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.</i> 2003;367(3):289-96.
4.3-55	Fruchart J-C. Selective peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ modulators (SPPARM $\alpha$ ): The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ -agonists. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2013;12:82.
4.3-56	Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2014;15(4):493-503.
4.3-57	Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$ action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. <i>J Hepatol.</i> 2015;62(3):720-33.
4.3-58	Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 1996;1302(2):93-109.
4.3-59	Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. <i>Nature.</i> 1990;347(6294):645-50.
4.3-60	Fruchart J-C, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. <i>Curr Opin Lipidol.</i> 1999;10(3):245-57.
4.3-61	Fruchart J-C. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR $\alpha$ ): At the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. <i>Atherosclerosis.</i> 2009;205(1):1-8.
4.3-62	Ryan K E, McCance D R, Powell L, McMahon R, Trimble E R. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men. <i>Atherosclerosis.</i> 2007;194(2):e123-30.

## 1.12添付資料一覧

4.3-63	Oliver M. The clofibrate saga: A retrospective commentary. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2012;74(6):907-10.
4.3-64	原文彦, 山崎純一. V. 高トリグリセライド血症の治療 薬物療法 フィブレート系薬. <i>日本臨牀</i> 2013;71(9):1643-8.
4.3-65	あすか製薬株式会社. リピディル錠®53.3mg, リピディル錠®80mg 医薬品インタビューフォーム第8版. 2017
4.3-66	Moriyama T, Tsujioka S, Ohira T, Nonaka S, Ikeda H, Sugiura H, et al. Effects of reduced food intake on toxicity study parameters in rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 2008;33(5):537-47.
4.3-67	松本清司. 骨髄毒性とその検索法. <i>信州医学雑誌.</i> 1992;40:241-52.
4.3-68	El-Hage J. Peroxisome proliferation-activated receptor agonists: Carcinogenicity findings and regulatory recommendations. <i>International Atherosclerosis Society Symposium on PPAR, Monte Carlo.</i> 2005.
4.3-69	鮫島秀暢, 大森正士, 本田多聞, 野村正治, 永田良一, 土屋隆之, 他. フェノフィブラートのラットにおける52週間反復経口投与毒性試験. <i>薬理と治療</i> 1995;23 Suppl.4:37-56.
4.3-70	Toda K, Okada T, Miyaura C, Saibara T. Fenofibrate, a ligand for PPARalpha, inhibits aromatase cytochrome P450 expression in the ovary of mouse. <i>J Lipid Res.</i> 2003;44(2): 265-70.
4.3-71	Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 1994;128(2):216-23.
4.3-72	Sato N, Uchida K, Nakajima M, Watanabe A, Kohira T. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 13) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of PPAR alpha/gamma dual agonist in female rats. <i>J Toxicol Sci.</i> 2009;34 Suppl 1:SP137-46.
4.3-73	Shin SJ, Lim JH, Chung S, Youn DY, Chung HW, Kim HW, et al. Peroxisome proliferator- activated receptor-alpha activator fenofibrate prevents high-fat diet-induced renal lipotoxicity in spontaneously hypertensive rats. <i>Hypertens Res.</i> 2009;32(10):835-45.
4.3-74	Jonkers IJ, de Man FH, van der Laarse A, Frölich M, Gevers Leuven JA, Kamper AM, et al. Bezafibrate reduces heart rate and blood pressure in patients with hypertriglyceridemia. <i>J Hypertens.</i> 2001;19(4):749-55.
4.3-75	Kuipers I, van der Harst P, Navis G, van Genne L, Morello F, van Gilst WH, et al. Nuclear hormone receptors as regulators of the renin-angiotensin-aldosterone system. <i>Hypertension.</i> 2008;51(6):1442-8.
4.3-76	Roszer T, Ricote M. PPARs in the Renal Regulation of Systemic Blood Pressure. <i>PPAR Res.</i> 2010;2010:698730.
4.3-77	Wang T, Shah YM, Matsubara T, Zhen Y, Tanabe T, Nagano T, et al. Control of steroid 21-oic acid synthesis by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. <i>J Biol Chem.</i> 2010;285(10):7670-85.

第5部

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題
5.2	臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.1.1-1	K-877-07	Evaluation of absorption, metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]-K-877 and estimation of the absolute bioavailability of K-877 in healthy male subjects	参考
5.3.1.1-2	K-877-07	Evaluation of the metabolic profile and metabolic identification following a single oral dose of [ <sup>14</sup> C]-K-877 to healthy male subjects	参考

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.1.4-1	054022	Validation of a Method for the LC-MS-MS Determination of Concentrations of K-877 and Four Metabolites in Human Plasma	評価
5.3.1.4-2	054023	Validation of a Method for the LC-MS-MS Determination of Concentrations of K-877 and Four Metabolites in Human Urine	評価
5.3.1.4-3	054038	Validation of a Method for the LC-MS-MS Determination of Concentrations of chiral compound of K-877 in Human Plasma	評価
5.3.1.4-4	054043	Test for the Long-term Storage Stability of K-877 and Its Four Metabolites in Human Plasma and Urine by LC-MS-MS	評価
5.3.1.4-5	358	Validation of assay method for K-877 and its metabolites in human plasma by LC-MS-MS	評価
5.3.1.4-6	054104	Validation of an Analytical Method for the Determination of concentrations of three metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) of K-877 in Human Plasma by LC-MS/MS	評価
5.3.1.4-7	054105	Validation of an Analytical Method for the Determination of Concentrations of three Metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) of K-877 in Human Urine by LC-MS/MS	評価
5.3.1.4-8	054120	Additional Validation of an Analytical Method for the Determination of Concentrations of K-877 and its Metabolites in Human Plasma by LC-MS/MS	評価

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.3-4	072	[ <sup>14</sup> C](R)-K-13675のヒト及び動物(サル、イヌ、ラット、ハムスター、マウス)血漿蛋白ならびにヒト血漿構成蛋白(血清アルブミン、酸性糖タンパク)への結合性評価	評価



## 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.3-5	0720	Substrate Recognition and Inhibition Study of K-877 using Caco-2 Cells	評価
4.2.2.3-6	349	Studies on the substrate recognition of [ <sup>14</sup> C](R)-K-13675 by hOATP1B1	評価
4.2.2.3-7	0719	Substrate Recognition Study and Kinetics of K-877 using Oocytes Expressing Three Transporters	評価
4.2.2.3-8	170	Studies on the Substrate Recognition and Kinetics of [ <sup>14</sup> C]K-877 by use of 14 Stable Cell Lines expressing Transporters	評価
4.2.2.4-7	052	(R)-K-13675の各種動物の肝ミクロゾームを用いた <i>in vitro</i> 代謝物同定試験	評価
4.2.2.4-8	013	[ <sup>14</sup> C](R)-K-13675の各種動物の肝ミクロゾームを用いた <i>in vitro</i> 代謝物検索試験	評価
4.2.2.4-9	050	ヒト肝ミクロゾームを用いた(R)-K-13675代謝試験	評価
4.2.2.4-10	041	[ <sup>14</sup> C]K-877の肝サイトゾル、肝S9及び凍結肝細胞を用いた代謝物検索	評価
4.2.2.4-11	114	ヒト肝ミクロゾーム及びヒト肝細胞を用いたK-877及びその代謝物の代謝試験	評価
4.2.2.6-2	058	ヒト肝ミクロゾームを用いたCYP1A2、CYP2A6及びCYP2D6分子種に対する(R)-K-13675の代謝酵素阻害試験	評価
4.2.2.6-3	043	ヒト肝ミクロゾームを用いたCYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4分子種に対する(R)-K-13675の代謝酵素阻害試験	評価
4.2.2.6-4	166	Inhibitory effects of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469, and K-23605) on cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes	評価
4.2.2.6-5	04	K-877: Enzyme induction study using freshly isolated human hepatocytes	評価
4.2.2.6-6	168	Enzyme induction study of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469, and K-23605) using cryopreserved human hepatocytes	評価
4.2.2.6-7	043	[ <sup>14</sup> C]ワルファリン及び[ <sup>3</sup> H]ジアゼパムのヒト血漿蛋白結合に対するK-877の影響	評価
4.2.2.6-8	054101	Effect of several drugs and plasma protein concentration on human plasma protein binding of K-877	評価
4.2.2.6-9	0959	Inhibitory Effect of K-877 on Transporter Isoforms using Transporter-expressing Cells	評価
4.2.2.6-10	007	人工腸液中K-877に対する陰イオン交換樹脂（コレステラミン及びコレステミド）の影響	評価
4.2.2.6-11	0428	Inhibitory effects of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) on UGT1A1 and UGT2B7 in human liver microsomes	評価
4.2.2.6-12	1266	Inhibitory Effects of K-877 and Metabolites (K-23467, K-23469, and K-23605) on Transporters Using Transporter-Expressing Cells	評価
4.2.2.6-13	128	スルホニルウレア剤のヒト血清アルブミンとの結合に対するK-877の影響	参考

## 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.7-1	004	Evaluation of dialysis efficiencies of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) using <i>in vitro</i> miniaturized dialysis system	評価

## 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

## 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.3.1-1	K-877-01	K-877国内第 I 相単回投与試験	評価
5.3.3.1-2	K-877-03	K-877第 I 相反復投与試験	評価
5.3.3.1-3 (5.3.1.1-1参照)	K-877-07	Evaluation of absorption, metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]-K-877 and estimation of the absolute bioavailability of K-877 in healthy male subjects	参考
5.3.3.1-4	K-877-101	A Phase I, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Multiple Doses of K-877 in Healthy Adult Volunteers	参考

## 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.3.2-1 (5.3.3.1-2参照)	K-877-03	K-877第 I 相反復投与試験	評価

## 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.3.3-1	K-877-10	肝機能障害者を対象としたK-877の薬物動態試験	評価
5.3.3.3-2	K-877-12	腎機能障害者を対象としたK-877の薬物動態試験	評価

## 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.3.4-1	K-877-02	K-877食事の影響試験	評価
5.3.3.4-2	K-877-05	K-877とピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	評価
5.3.3.4-3	K-877-06	K-877とアトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	評価
5.3.3.4-4	K-877-18	K-877とプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	評価
5.3.3.4-5	K-877-08	Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between K-877 and Rosuvastatin in Healthy Male Subjects	参考
5.3.3.4-6	K-877-20	K-877 0.1 mg錠 食事の影響試験	評価
5.3.3.4-7	K-877-103	Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Single-Dose Administration of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of Single Dose Administration of K-877 0.4 mg in Healthy Adult Volunteers	参考
5.3.3.4-8	K-877-104	Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Multiple-Dose Administration of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Single-Dose Administration of K-877 0.4 mg in Healthy Adult Volunteers	参考
5.3.3.4-9	K-877-105	A Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Multiple-Dose Administration of Fluconazole on the Pharmacokinetics of Single Dose Administration of K-877 0.4 mg in Healthy Adult Volunteers	参考
5.3.3.4-10	K-877-106	A Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Multiple-Dose Administration of K-877 0.4 mg BID (0.8 mg/day) on the Pharmacokinetics of Multiple-Dose Administration of Digoxin in Healthy Adult Volunteers	参考
5.3.3.4-11	K-877-107	A Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Single- and Multiple-Dose Administration of Rifampin on the Pharmacokinetics of Single Dose Administration of K-877 0.4 mg in Healthy Adult Volunteers	参考
5.3.3.4-12	K-877-108	Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Multiple-Dose Administration of K-877 0.2 mg BID (0.4 mg/day) on the Pharmacodynamics and the Pharmacokinetics of Multiple-Dose Administration of Warfarin in Healthy Adult Volunteers	参考
5.3.3.4-13	K-877-109	Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effects of Multiple-Dose Administration of Clopidogrel on the Pharmacokinetics of Single-Dose Administration of K-877 0.4 mg in Healthy Adult Volunteers	参考

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.3.5-1	K-877-AP04	母集団薬物動態解析報告書	評価
5.3.3.5-2	K-877-AP07	母集団薬物動態解析報告書2	評価

## 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

## 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.4.1-1	K-877-102	A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial to Define the Electrocardiographic Effects of a Clinical and a Supratherapeutic Dose of K 877 Compared With Placebo in Healthy Men and Women, With Positive Control Using Moxifloxacin: A Thorough Corrected QT Interval Trial	評価

## 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.4.2-1	K-877-11	K-877 HDL機能評価試験	評価
5.3.4.2-2	K-877-19	K-877インスリン感受性評価試験	評価

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.1-1	K-877-04	K-877第II相用量探索的試験	評価
5.3.5.1-2	K-877-09	K-877フェノフィブラートとの比較検証試験	評価
5.3.5.1-3	K-877-13	K-877ピタバスタチン併用時の用量反応試験	評価
5.3.5.1-4	K-877-17	K-877第III相フェノフィブラートとの比較検証試験	評価
5.3.5.1-5	K-877-15	HMG-CoA還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象としたK-877の長期投与試験	評価
5.3.5.1-6-1	K-877-16	2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象としたK-877の長期投与試験 (6ヶ月データ)	評価
5.3.5.1-6-2	K-877-16	2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象としたK-877の長期投与試験 (12ヶ月データ)	評価
5.3.5.1-7	K-877-201	A Dose-Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of K-877 in Patients with Statin-Controlled LDL-C but Abnormal Lipid Levels	参考

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.2-1-1	K-877-14	TG高値を示す脂質異常症患者を対象としたK-877の52週長期投与試験 (6ヶ月データ)	評価
5.3.5.2-1-2	K-877-14	TG高値を示す脂質異常症患者を対象としたK-877の52週長期投与試験 (12ヶ月データ)	評価

1.12添付資料一覧

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	表題
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

5.4 参考文献

資料番号	著者, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
5.4.1	Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ modulators (SPPARM $\alpha$ ): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ -agonists. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:82.
5.4.2	Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(4):493-503.
5.4.3	Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$ action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2015;62(3):720-33.
5.4.4	厚生労働省.平成25年人口動態統計月報年計(概数)の概況.
5.4.5	日本動脈硬化学会(編).動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版.日本動脈硬化学会.2013.3.p.19-36, 63-70.
5.4.6	Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. Obes Res. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
5.4.7	Vergès BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. Diabetes Metab. 1999;25 Suppl 3:32-40.
5.4.8	Durrington PN. Diabetic dyslipidaemia. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1999;13(2):265-78.
5.4.9	Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. Am J Cardiol. 1998;82(12A):67U-73U.
5.4.10	Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. J Intern Med. 1999;246:341-55.
5.4.11	Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. Ann Intern Med. 2009;150(7):474-84.
5.4.12	de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb. 1991;11(2):298-306.
5.4.13	Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. J Lipid Res. 1998;39(6):1263-73.
5.4.14	Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk. 1996;3(2):213-9.
5.4.15	Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation. 1992;85(1):37-45.
5.4.16	Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. Circulation. 2007;115(4):450-8.
5.4.17	Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007;298(3):299-308.

5.4.18	Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2008;51(7):724-30.
5.4.19	Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. <i>Circulation</i> . 1994;89(6):2533-9.
5.4.20	Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. <i>J Atheroscler Thromb</i> . 2011;18(2):89-98.
5.4.21	Satoh H, Nishino T, Tomita K, Saijo Y, Kishi R, Tsutsui H. Risk factors and the incidence of coronary artery disease in young middle-aged Japanese men: results from a 10-year cohort study. <i>Intern Med</i> . 2006;45(5):235-9.
5.4.22	Maruyama K, Hirobe K, Noda H, Iso H, Dohi S, Terai T, et al. Associations between blood lipid profiles and risk of myocardial infarction among Japanese male workers: 3M Study. <i>J Atheroscler Thromb</i> . 2009;16(6):714-21.
5.4.23	Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. <i>Hypertens Res</i> . 2009;32(4):289-98.
5.4.24	The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. <i>JAMA</i> . 2009;302(18):1993-2000.
5.4.25	Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2009;53(4):316-22.
5.4.26	The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. <i>Atherosclerosis</i> . 2011;217S1:S1-44.
5.4.27	Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. <i>Circulation</i> . 2002;106:3143-421.
5.4.28	Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias--time for a reassessment. <i>N Engl J Med</i> . 2011;365(6):481-4.
5.4.29	Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. <i>Eur J Clin Invest</i> . 2013;43(5):522-31.
5.4.30	Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> . 2011;26 Suppl 1:153-62.
5.4.31	LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. <i>N Engl J Med</i> . 2005;352(14):1425-35.
5.4.32	Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. <i>N Engl J Med</i> . 2004;350(15):1495-504.
5.4.33	Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. <i>Diab Vasc Dis Res</i> . 2008;5(4):319-35.
5.4.34	Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Improves Pancreatic $\beta$ -Cell Function and Survival by Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Akt Signaling Pathways. <i>Diabetes</i> . 2006; 55(9):2470-8.
5.4.35	Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. <i>J Clin Invest</i> . 2005;115(6):1627-35.
5.4.36	Kharitonov A, Shanafelt AB. Fibroblast Growth Factor-21 as a Therapeutic Agent for Metabolic Diseases. <i>BioDrugs</i> . 2008;22(1):37-44.
5.4.37	Kharitonov A, Larsen P. FGF21 reloaded: challenges of a rapidly growing field. <i>Trends Endocrinol Metab</i> . 2011 Mar;22(3):81-6.
5.4.38	Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes. <i>Cell Metab</i> . 2013;18(3):333-40.
5.4.39	Malloy MJ, Ravis WR, Pennell AT, Diskin CJ. Effect of cholestyramine resin on single dose valproate pharmacokinetics. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> . 1996;34(5):208-11.
5.4.40	Mück W, Ritter W, Frey R, Wetzelsberger N, Lückner PW, Kuhlmann J. Influence of cholestyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> . 1997;35(6):250-4.
5.4.41	原納優, 前田亜耶, 名引順子, 原納晶. レクチャー: 糖尿病療養指導に必要な知識 1.5 食後高血糖と脂質異常症の同時評価, 是正とその意義. In: 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導2011別冊. 東京: 株式会社診断と治療社; 2011.9. p.21-28.

## 1.12 添付資料一覧

5.4.42	Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. (July 2009).
5.4.43	竹井謙之, 竹原徹郎, 持田智. NASH・アルコール性肝障害の診療を極める. HEPATOLOGY PRACTICE VOL.2; 2013.11. p.146-52.
5.4.44	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」。2014.
5.4.45	Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. Clin Pharmacokinet. 2008; 47(10): 669-80.
5.4.46	Karlgren M, Vildhede A, Norinder U, Wisniewski JR, Kimoto E, Lai Y, et.al. Classification of inhibitors of hepatic organic anion transporting polypeptides (OATPs): influence of protein expression on drug-drug interactions. J Med Chem. 2012; 55: 4740-63.
5.4.47	大野 能之、樋坂章博、鈴木洋史. 一歩進んだ相互作用マネジメント医療の質を高めるための薬学的アプローチ. 月刊薬事. 2012; 54(4): 637 - 45.