

パルモディア錠 0.1 mg

第 2 部 (モジュール 2) CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

興和株式会社

2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価	8
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	8
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面	8
2.5.1.3 製品開発の科学的背景	9
2.5.1.4 臨床開発計画	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	22
2.5.2.1 製剤開発経緯	22
2.5.2.2 食事の影響	24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	25
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	25
2.5.3.2 薬物動態	26
2.5.3.3 その他	34
2.5.4 有効性の概括評価	36
2.5.4.1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略	36
2.5.4.2 有効性の成績	37
2.5.4.3 用法・用量	46
2.5.5 安全性の概括評価	50
2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略	50
2.5.5.2 安全性の評価方法	52
2.5.5.3 曝露状況	52
2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	52
2.5.5.5 有害事象	53
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	63
2.5.6.1 ベネフィットの要約	63
2.5.6.2 リスクの要約	65
2.5.6.3 結論	67
2.5.7 参考文献	69

2.5 臨床に関する概括評価

略号一覧

略号	略号内容
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Apo	アポリポ蛋白
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	乳癌耐性蛋白
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
BMI	ボディー・マス指数
Ccr	クレアチニンクリアランス
CK	クレアチンキナーゼ
CM-C	カイロミクロン-コレステロール
CYP	チトクロム P450
$\Delta\Delta Q_{TcI}$	プラセボ調整した Q_{TcI} のベースラインからの差
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大の解析対象集団
FFA	遊離脂肪酸
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
HDL	高比重リポ蛋白
HDL-C	高比重リポ蛋白-コレステロール
HHS	Helsinki Heart Study
HOMA-R	インスリン抵抗性を示す指標
hsCRP	高感度 C 反応性蛋白
INR	国際標準比
LDL	低比重リポ蛋白
LDL-C	低比重リポ蛋白-コレステロール
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
non HDL-C	non HDL-コレステロール
NTCP	胆汁酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
P-gp	P 糖蛋白
PT	基本語
PT	プロトロンビン時間
PT-INR	プロトロンビン時間の国際標準比

2.5 臨床に関する概括評価

略号一覧（続き）

略号	略号内容
QTcF	Fridericia 法による補正 QT 間隔
QTcI	個別の被験者データに基づく補正 QT 間隔
RLP-C	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
SAA	血清アミロイド A
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
TC	総コレステロール
TG	トリグリセリド
UGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
VLDL	超低比重リポ蛋白
VLDL-C	超低比重リポ蛋白-コレステロール

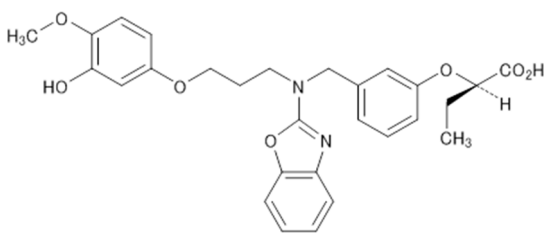
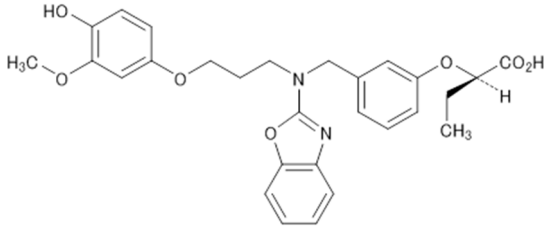
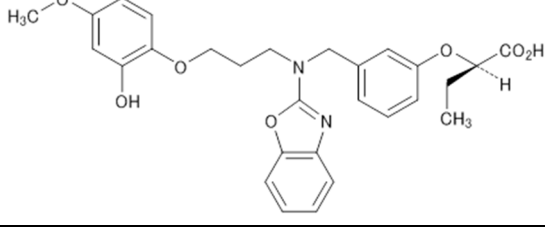
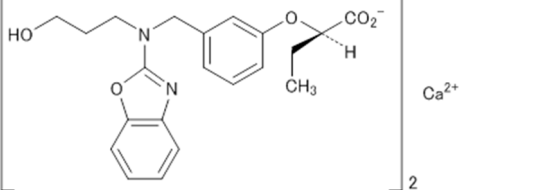
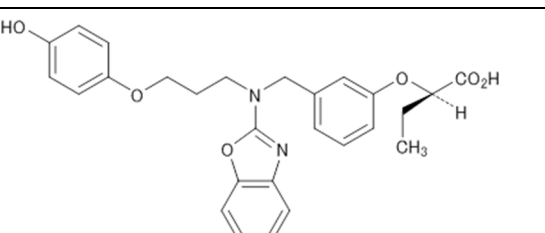
2.5 臨床に関する概括評価

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	area under the concentration vs time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the concentration vs time curve from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	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
AUC _{0-τ}	area under the concentration vs time curve within the dosing interval (τ)	時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
%exp	percentage of total exposure across all components contributed by K-877 (or by each metabolite)	全ての成分による総曝露量に占める K-877 未変化体（又は各代謝物）の割合
Rob _{AUC}	observed cumulative coefficient for AUC	実際に薬物を反復投与した結果として得られた AUC の累積係数
t _{1/2}	terminal half-life	消失半減期
t _{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
%TotalAe	cumulative urinary/fecal excretion rate	累積尿中/糞中排泄率
Σ%TotalAe	sum of the %TotalAe across parent and metabolites	未変化体及び代謝物を合わせた累積排泄率

2.5 臨床に関する概括評価

代謝物の構造一覧表

名称	構造式
K-15823 (4-メトキシフェニル基 (3 位) 水酸化体)	
K-15824 (K-15823 の脱メチル及びメチル化体)	
K-15825 (4-メトキシフェニル基 (2 位) 水酸化体)	
K-15827 (脱 4-メトキシフェニル基体) (合成標準品はカルシウム塩、 代謝物はフリー体として表示)	
K-15828 (4-メトキシフェニル基脱メチル体)	

2.5 臨床に関する概括評価

代謝物の構造一覧表（続き）

名称	構造式
K-15830 (K-15834 の 4-メトキシフェニル基脱メチル体)	
K-15834 (ベンゾオキサゾール基 (6 位) 水酸化体)	
K-23467 (N-脱アルキル体)	
K-23469 (ジカルボン酸体)	
K-23605 (ベンジル位酸化体)	

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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 α モジュレーター (Selective Peroxisome Proliferator-activated receptor- α modulator: SPPARMa) ¹⁾⁻³⁾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、脂質代謝を総合的に改善させる脂質異常症治療薬である。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

厚生労働省の「平成 25 年人口動態統計月報年計（概数）の概況」によると、日本人の主な死亡原因は、悪性新生物 28.8%、心疾患 15.5%、肺炎 9.7%、脳血管疾患 9.3%であり、動脈硬化性疾患（心疾患及び脳血管疾患）は全体の死亡原因の 24.8%にも及んでいる ⁴⁾。

動脈硬化の発症・進展は重複する多様なリスク因子の重なりによって引き起こされることが、Framingham Study をはじめとした多くの研究成果によって証明されており、その中でも脂質異常症は重要な因子の一つとして位置づけられている。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012 年版）」では、脂質異常症の診断・評価の指標として空腹時の血清 LDL-C 値、血清 HDL-C 値及び血清 TG 値が用いられている ⁵⁾（表 2.5.1.2-1、表 2.5.1.2-2）。脂質異常症のうち、「TG を多く含むリポ蛋白（TG リッチリポ蛋白）の増加」、「small dense LDL 粒子増加」、「HDL-C 減少」を特徴とする脂質異常症（Atherogenic Dyslipidemia）は、メタボリックシンドローム（インスリン抵抗性、腹部肥満等）の患者に多く ⁶⁾、2 型糖尿病患者の多くも Atherogenic Dyslipidemia を合併していることが知られている ⁷⁾⁻⁹⁾。

TG はリポ蛋白を担体として体内を循環しているが、Atherogenic Dyslipidemia では、カイロミクロンや VLDL などに異常に多くの TG が含まれ、これら TG リッチリポ蛋白の代謝遅延によりレムナントリポ蛋白が増加する。また、TG リッチリポ蛋白の代謝遅延は、LDL を異化変性させ、small dense LDL 粒子を増加させる。レムナントリポ蛋白及び small dense LDL 粒子は、血管内皮細胞のマクロファージに取り込まれ、動脈硬化を惹起することが知られている ¹⁰⁾⁻¹¹⁾。特に small dense LDL 粒子は、LDL 受容体との親和性が低く、血中に長時間滞留する。このため、酸化変性を受けやすく、動脈硬化惹起性が強いことが知られている ¹²⁾⁻¹³⁾。更に、Atherogenic Dyslipidemia では、HDL 粒子の減少により、動脈硬化病変からのコレステロールの逆転送が延滞していると考えられる。このように、Atherogenic Dyslipidemia は、動脈硬化の発症・進展リスクの高い病態と考えられている。

空腹時血清 TG 高値が心血管疾患の独立した危険因子であることは、多くの臨床試験で示されている ¹⁴⁾⁻¹⁸⁾。また、血清 HDL-C 低値は、冠動脈疾患発症のリスク因子であることが多くの疫学調査によって示されている ¹⁹⁾⁻²³⁾。

更に、近年、高 TG 血症患者における Atherogenic なリポ蛋白を管理する指標として、血清 non HDL-C が注目されている。血清 non HDL-C は、疫学研究において動脈硬化の強いリスク因子であることが示されており ²⁴⁾、各種脂質異常症治療薬の臨床試験の

2.5 臨床に関する概括評価

メタアナリシスでも血清 non HDL-C を指標として治療することの意義が示されている²⁵⁾。このようなエビデンスの蓄積に基づき、国内外のガイドラインで血清 non HDL-C を脂質異常症の管理目標の指標として用いることの重要性が述べられており⁵⁾²⁶⁾⁻²⁷⁾、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012 年版）」では、患者のリスクに応じて管理目標値が定められている⁵⁾（表 2.5.1.2-2）。

表 2.5.1.2-1 脂質異常症：スクリーニングのための診断基準（空腹時採血）

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120～139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL 以上	高トリグリセライド血症

表 2.5.1.2-2 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値（mg/dL）			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、 薬物療法の適用を考慮する	カテゴリーⅠ	< 160	≥ 40	< 150	< 190
	カテゴリーⅡ	< 140			< 170
	カテゴリーⅢ	< 120			< 150
二次予防 生活習慣の是正と共に薬物療法を 考慮する	冠動脈疾患の既往	< 100			< 130

2.5.1.3 製品開発の科学的背景

2.5.1.3.1 脂質異常症の治療法と問題点

脂質異常症治療は LDL-C の管理が第一であり、薬物治療の第一選択としては HMG-CoA 還元酵素阻害薬（以下スタチンと略す）が推奨されている⁵⁾²⁷⁾。

一方、高 TG 血症や低 HDL-C 血症などの他の脂質やリポ蛋白の異常に対しては、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おり（表 2.5.1.3-1～表 2.5.1.3-3）、冠動脈疾患のリスクに応じて、これら薬剤による薬物治療が推奨されている⁵⁾²⁷⁾。これら薬剤のうち、特にフィブラート系薬剤は Atherogenic Dyslipidemia に有効であることが複数の心血管イベント試験のサブグループ解析から裏付けられている²⁸⁾（表 2.5.1.3-4）。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.3-1 フィブラート系薬剤の一覧

名称	効能・効果	用法・用量
フェノフィブラート	高脂血症 (家族性を含む)	[微粉化フェノフィブラートカプセル] ^a 通常、成人にはフェノフィブラート（微粉化したもの）として1日1回134～201 mgを食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。1日201 mgを超える用量は投与しないこと。
		[フェノフィブラート錠] ^a 通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6～160 mgを食後経口投与する。 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。
ベザフィブラート	高脂血症 (家族性を含む)	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。 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。
クリノフィブラート	高脂質血症	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。
クロフィブラート	高脂質血症	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。

a: フェノフィブラート錠 53.3 mg 及び 80 mg は、それぞれ微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 67 mg 及び 100 mg と生物学的に同等である。なお、第 II 相用量探索的試験及び第 II/III 相フェノフィブラートとの比較検証試験では、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤を、第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験ではフェノフィブラート錠を比較対照として用いた

表 2.5.1.3-2 ニコチン酸誘導体の一覧

名称	効能・効果	用法・用量
ニコモール	高脂血症	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。
ニセリトロール	高脂質血症の改善	通常、ニセリトロールとして、1日量750 mgを毎食直後3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
トコフェロール ニコチン酸エス テル	下記に伴う随伴症状 高脂質血症	トコフェロールニコチン酸エステルとして、通常成人1日300～600 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。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.3-3 EPA 製剤の一覧

名称	効能・効果	用法・用量
イコサペント酸エチル	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。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。
オメガ-3脂肪酸エチル (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)	高脂血症	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。

表 2.5.1.3-4 フィブレート系薬剤の主な心血管イベント試験のサブグループ解析²⁸⁾

Trial	Subgroup	Event Rate		Risk Ratio (95% CI)	Interaction P Value
		Control	Fibrate		
HHS (gemfibrozil)	TG ≥ 204 mg/dL + HDL-C ≤ 42 mg/dL	23/1000 patient-yr	8/1000 patient-yr	0.35 (0.16-0.77)	0.067
	All others	61/1000 patient-yr	48/1000 patient-yr	0.79 (0.54-1.14)	
BIP (bezafibrate)	TG ≥ 200 mg/dL + HDL-C ≤ 35 mg/dL	36/162 (22.3%)	24/184 (13.0%)	0.58 (0.37-0.94)	0.05
	All others	187/1364 (14.2%)	196/1380 (13.7%)	0.97 (0.80-1.16)	
FIELD (fenofibrate)	TG ≥ 204 mg/dL + HDL-C ≤ 40(M)/50(F) mg/dL ^a	173/970 (17.8%)	141/1044 (13.5%)	0.73 (0.58-0.91)	0.053
	All others	510/3930 (13.0%)	471/3851 (12.2%)	0.94 (0.83-1.06)	
ACCORD (fenofibrate)	TG ≥ 204 mg/dL + HDL-C ≤ 34 mg/dL	79/456 (17.3%)	60/485 (12.4%)	0.69 (0.49-0.97)	0.057
	All others	231/2309 (10.1%)	231/2268 (10.1%)	0.99 (0.83-1.19)	

a: (M)Male, (F)Female

既存の高 TG 血症や低 HDL-C 血症の治療薬については、以下の問題点がある。

2.5.1.3.1.1 フィブレート系薬剤の問題点

(1) 腎機能障害者での使用

近年、疾患概念として提唱された慢性腎臓病（CKD）はメタボリックシンドロームと関連が深く、腎機能障害を合併する脂質異常症患者は多く存在する。しかしながら、主なフィブレート系薬剤は、腎機能障害によって血漿中薬物濃度が上昇することが知られており、横紋筋融解症があらわれやすいとの懸念から、腎機能障害のある患者に対して禁忌又は慎重投与とされている（表 2.5.1.3-5）。また、フェノフィブレートなどは、血清クレアチニンを増加させることが知られている²⁹⁾。このように、治療ニーズのある中で腎機能障害者に対して安全に使用できないことは問題点の 1 つである。

2.5 臨床に関する概括評価

(2) 肝機能障害者での使用

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、メタボリックシンドロームと関連が深く、肝障害を合併する脂質異常症患者は多く存在する³⁰⁾。しかしながら、フェノフィブラートなどの主なフィブレート系薬剤は、重大な副作用として肝障害が報告されており、肝機能障害者に対して、禁忌又は慎重投与とされている（表 2.5.1.3-5）。このように、治療ニーズのある中で肝機能障害者に対して安全に使用できないことは問題点の 1 つである。

(3) スタチンとの併用

高コレステロール血症を伴う脂質異常症の治療は、LDL-C の低下が第一であり、スタチンが使用されている。しかし、スタチンを用いて LDL-C を是正しても、なおリスクが残存することが指摘されており³¹⁾⁻³³⁾、LDL-C に加えて、他の脂質異常（TG、non HDL-C、HDL-C 等）の是正も重要とされている。TG 低下、non HDL-C 低下、small dense LDL 低下、HDL-C 上昇作用等を有するフィブレート系薬剤は、スタチンで治療中の患者に対する残存リスクの是正という治療ニーズを満たす薬剤になると考えられる。本邦では、スタチンとフィブレート系薬剤の併用は、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者には横紋筋融解症があらわれやすいとの懸念から原則併用禁忌との制限が設けられるなど、併用が敬遠されている。治療ニーズのある中でスタチンと安全に併用できるフィブレート系薬剤がないことは、脂質異常症治療における問題である。

2.5.1.3.1.2 ニコチン酸誘導体の問題点

ニコチン酸誘導体は、TG 低下作用及び HDL-C 増加作用を有するが、フィブレート系薬剤に比べて TG 低下作用は弱い。また、主な副作用として瘙痒感や末梢血管拡張による顔面潮紅があり、使用上の問題となっている。更に、インスリン抵抗性を悪化させる可能性があり、糖尿病患者では注意して投与することが必要とされている⁵⁾。

2.5.1.3.1.3 EPA 製剤の問題点

EPA 製剤は、TG 低下作用を有するが、フィブレート系薬剤やニコチン酸誘導体に比べて効果は弱い。また、副作用として、出血を助長することが報告されており、出血傾向に注意して投与することが必要とされている⁵⁾。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.3-5 フィブラート系薬剤の添付文書の記載事項

名称 (一般名) 添付文書 版番号	禁忌 ^a	慎重投与	排泄経路	腎障害者 での薬物動態
フェノフィブラート 2017年2月 第6版	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 肝障害のある患者 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 <u>2.5 mg/dL以上</u>) 4. 胆のう疾患のある患者 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦	1. <u>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</u> 2. <u>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)</u> 3. 胆石の既往歴のある患者 4. 抗凝血剤を投与中の患者 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 6. 高齢者	健康成人男性に本剤160 mgに相当する用量を食後単回経口投与したとき、投与後72時間までに投与量の64%が尿中に排泄された。	健康成人と比較して軽度及び中等度の腎障害者のAUCは共に増加し、C _{max} は高くなり、更にt _{1/2} は遅延する傾向が認められた。[インタビューフォーム2017年2月 第8版]
ベザフィブラート 2017年1月 第14版	1. 人工透析患者(腹膜透析を含む) 2. <u>腎不全などの重篤な腎疾患のある患者</u> 3. <u>血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以上の患者</u> 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	1. <u>腎疾患のある患者</u> 2. <u>血清クレアチニン値が1.5 mg/dLを越える患者</u> 3. <u>肝障害又はその既往歴のある患者</u> 4. 胆石又はその既往歴のある患者 5. 抗凝血薬を投与中の患者 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 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 8. 高齢者	健康成人男子にベザトール SR 錠200 mg 2錠を単回投与した結果、48時間までに投与量の69.1%が尿中に排泄され、そのほとんどが24時間以内であった。	該当データなし
クリノフィブラート 2015年2月 第7版	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦	1. <u>腎障害又はその既往歴のある患者</u> 2. <u>肝障害又はその既往歴のある患者</u>	主として糞中に排泄され、投与量の1%以下が尿中に排泄される。	該当データなし
クロフィブラート 2016年3月 第8版	1. 胆石又はその既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人・授乳婦	1. <u>肝・腎障害又はその既往歴のある患者</u> 2. 高齢者	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。	該当データなし

a: 原則禁忌(全薬剤共通) : 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。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1.3.2 ペマフィブラートの薬理学的特性

ペマフィブラート(以下、本剤)は興和株式会社が創製した SPPARM α である。PPAR α モジュレーターは、核内受容体の PPAR α に結合後、リガンド特異的な PPAR α 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。

非臨床試験及び臨床試験の成績から、以下が確認されており、本剤は、既存のフィブラート系薬剤に比べて優れたベネフィット・リスクバランスを有すると期待される。

- 本薬の PPAR α 活性化作用 (EC₅₀ 値) は、フェノフィブリン酸 (フェノフィブラートの活性体) の 2500 倍以上高活性であり、PPAR α に対する選択性は、PPAR の他のサブタイプ (δ 及び γ) と比較し 5000 倍以上であった。また、本剤は低用量 (0.2~0.4 mg/日) より血清脂質の優れた改善作用を示し、更に安全性は良好であることが確認された。したがって、本剤は低用量で十分な効果を発揮し、かつ PPAR δ 又は γ に起因する副作用の懸念の少ない薬剤となることが期待される。
- 本剤の主な排泄経路は、糞中 (胆汁中) 排泄であり、腎機能障害の程度は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された。また、本剤は、腎機能障害患者に投与しても、副作用の発現割合はプラセボと大きな違いはないことが確認された。更に、フェノフィブラートは血清クレアチニンを増加させるが、本剤は増加させないことが確認された。したがって、本剤は、腎機能障害者に対しても安全に使用できることが期待される。
- 本剤は、各種スタチン (ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン及びフルバスタチン) との薬物相互作用試験において、スタチンとの間で臨床上問題となる薬物動態学的相互作用はないことが確認された。また、本剤は、スタチンで治療中の患者に投与しても、副作用の発現割合はプラセボと大きな違いはないことが確認された。したがって、本剤は、スタチンと併用した際に薬物相互作用は起こりにくいと考えられ、スタチンと安全に併用できると期待される。
- 本剤は、フェノフィブラートに比べて、肝障害の発現割合が低いことが確認された。また、本剤は、肝機能検査値 (ALT、 γ -GTP) の低下作用を有することが確認された。したがって、本剤は、肝機能障害者に対しても安全に使用できると期待される。また、脂肪肝改善作用を有することが期待される。
- 本剤は、脂質・血糖代謝の調整因子として知られる FGF21³⁴⁾⁻³⁷⁾ の増加作用がフェノフィブラートよりも強いことが確認された。FGF21 によりインスリン抵抗性が改善することが報告されており³⁸⁾、本剤は類似薬に比べてインスリン抵抗性改善作用が優れることが期待される。

2.5 臨床に関する概括評価

■
■
■ 旨を説明
したが、機構より ■
■
■
■
■との意見が示された。また、相談者は ■
■
■を説明したが、機構より ■
■
■
■との意見が示され、 ■
■との助言
を得た。

以上の助言を踏まえ、 ■
■について、20■年 ■月 ■日に医薬品 ■相談にて相談を行
った。相談者は ■
■
■
■した。その結果、機構より ■。一方、 ■
■との助言を得た。また、 ■
■
■との助言を得た。本助言等を踏まえ、相談者は、 ■
■
■した。

医薬品 ■相談を 20■年 ■月 ■日付で申し込み ■
■について評価された（評価
報告書: 20■年 ■月 ■日付）。

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4-1 国内臨床開発計画

治験実施 計画書番号 実施国 評価/参考	治験の課題名	試験デザイン	用法・用量	投与 期間
第Ⅰ相				
K-877-01 日本 評価資料	K-877 国内第Ⅰ相 単回投与試験	健康成人男性対象、単施設、 プラセボ対照、無作為化、二 重盲検、被験者間用量漸増試 験	0.3、0.5、1.0 mg プラセボ	単回
K-877-03 日本 評価資料	K-877 第Ⅰ相反復 投与試験	健康成人男性及び高TG血症 患者対象、単施設、プラセボ 対照、無作為化、二重盲検、 被験者間用量漸増試験	健康成人男性: 0.1、0.2、 0.4 mg/日(1日1回)、0.2、 0.4、0.8 mg/日(1日2回) プラセボ	7日
			高TG血症患者: 0.2 mg/ 日(1日1回)、0.2 mg/日 (1日2回) プラセボ	15日
第Ⅱ相				
K-877-04 日本 評価資料	K-877 第Ⅱ相用量 探索的試験	脂質異常症患者対象、多施 設、プラセボ/実薬対照、無 作為化、二重盲検、並行群間 比較試験	0.05、0.1、0.2、0.4 mg/ 日(1日2回) フェノフィブラート 100 mg/日(1日1回) ^a プラセボ	12週
第Ⅱ/Ⅲ相				
K-877-09 日本 評価資料	K-877 フェノフィ ブラートとの比較 検証試験	脂質異常症患者対象、多施 設、プラセボ/実薬対照、無 作為化、二重盲検、並行群間 比較試験	0.1、0.2、0.4 mg/日 (1日2回) フェノフィブラート 100、200 mg/日(1日1 回) ^a プラセボ	12週
第Ⅲ相				
K-877-13 日本 評価資料	K-877 ピタバスタ チン併用時の用量 反応試験	脂質異常症患者対象、多施 設、プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4 mg/日 (1日2回) プラセボ	12週
K-877-17 日本 評価資料	K-877 フェノフィ ブラートとの比較 検証試験	脂質異常症患者対象、多施 設、実薬対照、無作為化、二 重盲検、並行群間比較試験	0.2、0.4 mg/日(1日2回) フェノフィブラート 106.6 mg/日(1日1回) ^a	24週

a: K-877-04 試験及び K-877-09 試験では、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、K-877-17 試験ではフェノフィブラート錠を比較対照として用いた。なお、フェノフィブラート錠 53.3 mg 及び 80 mg は、それぞれ微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 67 mg 及び 100 mg と生物学的に同等である

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4-1 国内臨床開発計画（続き）

治験実施 計画書番号 実施国 評価/参考	治験の課題名	試験デザイン	用法・用量	投与 期間
長期				
K-877-14 日本 評価資料	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	脂質異常症患者対象、多施 設、非盲検試験	0.2 mg/日 (増量時 0.4 mg/日) (1 日 2 回)	52 週
K-877-15 日本 評価資料	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	脂質異常症患者対象、多施 設、プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較試験	第 1 期 ①プラセボ(1 日 2 回) ②0.2 mg/日(1 日 2 回) ③0.2 mg/日(1 日 2 回) 第 2 期 ①プラセボ(1 日 2 回) ②0.2 mg/日(1 日 2 回) ③0.2 mg/日(増量対象 0.4 mg/日)(1 日 2 回)	12 週 12 週
K-877-16 日本 評価資料	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	脂質異常症患者(2 型糖尿病 合併)対象、多施設、プラセ ボ対照、無作為化、二重盲検、 並行群間比較試験	第 1 期 ①プラセボ(1 日 2 回) ②0.2 mg/日(1 日 2 回) ③0.4 mg/日(1 日 2 回) 第 2 期 ①0.2 mg/日(1 日 2 回) ②0.2 mg/日(1 日 2 回) ③0.4 mg/日(1 日 2 回)	24 週 28 週
薬物相互作用				
K-877-05 日本 評価資料	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	健康成人男性対象、単施設、 非盲検、6 群 3 期クロスオー バー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) ピタバスタチン 4 mg(1 日 1 回)	7 日
K-877-06 日本 評価資料	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	健康成人男性対象、単施設、 非盲検、6 群 3 期クロスオー バー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) アトルバスタチン 20 mg(1 日 1 回)	7 日
K-877-08 英国 参考資料	K-877 とロスバス タチンとの薬物動 態学的相互作用の 検討試験	健康成人男性対象、単施設、 非盲検、6 群 3 期クロスオー バー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) ロスバスタチン 20 mg(1 日 1 回)	7 日
K-877-18 日本 評価資料	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	健康成人男性対象、単施設、 非盲検、6 群 3 期クロスオー バー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラバスタチン 20 mg(1 日 1 回) シンバスタチン 20 mg(1 日 1 回) フルバスタチン 60 mg(1 日 1 回)	7 日
K-877-103 米国 参考資料	シクロスポリンと の薬物相互作用の 検討試験	健康成人対象、単施設、非盲 検、1 群 2 期試験	0.4 mg シクロスポリン 600 mg	単回 単回

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4-1 国内臨床開発計画（続き）

治験実施 計画書番号 実施国 評価/参考	治験の課題名	試験デザイン	用法・用量	投与 期間
K-877-104 米国 参考資料	クラリスロマイシ ンとの薬物相互の 検討試験	健康成人対象、単施設、非 盲検、1 群 2 期試験	0.4 mg クラリスロマイシン 1000 mg/日(1 日 2 回)	単回 8 日
K-877-105 米国 参考資料	フルコナゾールと の薬物相互作用の 検討試験	健康成人対象、単施設、非 盲検、1 群 2 期試験	0.4 mg フルコナゾール 400 mg/日(1 日 1 回)	単回 11 日
K-877-106 米国 参考資料	ジゴキシンとの薬 物相互作用の検討 試験	健康成人対象、単施設、非 盲検、1 群 2 期試験	0.8 mg/日(1 日 2 回) ジゴキシン 0.25 mg/日(1 日 1 回)[初日のみ 0.5 mg/日(1 日 2 回)]	6 日 16 日
K-877-107 米国 参考資料	リファンピシンと の薬物相互作用の 検討試験	健康成人対象、単施設、非 盲検、1 群 3 期試験	0.4 mg リファンピシン 600 mg/日(1 日 1 回)	単回 11 日
K-877-108 米国 参考資料	ワルファリンとの 薬物相互作用の検 討試験	健康成人対象、単施設、非 盲検、1 群 2 期試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) ワルファリン 1、2 日目 5mg/日(1 日 1 回)、 3 日目より投与量調整、10 日目で降維持用量	8 日 21 日
K-877-109 米国 参考資料	クロピドグレルと の薬物相互作用の 検討試験	健康成人対象、単施設、非 盲検、1 群 3 期試験	0.4 mg クロピドグレル 4 日目 300 mg、5 日目で降 75 mg/日(1 日 1 回)	単回 6 日
特殊集団における薬物動態				
K-877-10 日本 評価資料	肝機能障害者を対 象とした K-877 の 薬物動態試験	肝機能障害者及び肝機能 正常者対象、非盲検、単回 投与試験	0.2 mg	単回
K-877-12 日本 評価資料	腎機能障害者を対 象とした K-877 の 薬物動態試験	腎機能障害者及び腎機能 正常者対象、単施設、非盲 検、単回投与試験	0.2 mg	単回
その他臨床薬理				
K-877-02 日本 評価資料	K-877 食事の影響 試験	健康成人男性対象、単施 設、非盲検、2 群 2 期クロ スオーバー比較試験	0.4 mg(空腹時) 0.4 mg(食後)	単回
K-877-20 日本 評価資料	K-877 0.1 mg 錠 食事の影響試験	健康成人男性対象、単施 設、非盲検、2 群 2 期クロ スオーバー比較試験	0.1 mg(空腹時) 0.1 mg(食後)	単回
K-877-07 英国 参考資料	マスバランス・バイ オアベイラビリ ティ試験	健康成人男性対象、単施 設、非盲検、1 群 2 期試験	A: 0.2 mg(非標識体)経口、 0.002 mg(標識体)静注 B: 0.8 mg(標識体)経口	単回
K-877-102 米国 評価資料	Thorough QT 試験	健康成人対象、単施設、無 作為化、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験	プラセボ 0.4 mg 1.6 mg モキシフロキサシン 400 mg	単回

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4-1 国内臨床開発計画（続き）

治験実施計画書番号 実施国 評価/参考	治験の課題名	試験デザイン	用法・用量	投与期間
K-877-11 日本 評価資料	K-877 HDL 機能評価試験	脂質異常症患者対象、単施設、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試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	4 週
K-877-19 日本 評価資料	K-877 インスリン感受性評価試験	脂質異常症患者対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	12 週

表 2.5.1.4-2 独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言の内容

対面相談名 受付番号	実施 年月日	質問事項
医薬品■■■■相談 ■■■■ ■■■■	20■■年 ■■月■■日	■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談
医薬品■■■■相談 ■■■■	20■■年 ■■月■■日	■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談
医薬品■■■■相談 ■■■■	20■■年 ■■月■■日	■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談
医薬品■■■■相談 ■■■■ ■■■■	20■■年 ■■月■■日	■■■■相談 ■■■■相談 ■■■■相談
医薬品■■■■相談 ■■■■ ■■■■	20■■年 ■■月■■日	■■■■相談
医薬品■■■■相談 ■■■■ ■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年 ■■月■■日 ^a	■■■■相談

a: 医薬品 相談 報告書 固定日

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1.4.2 海外における臨床開発

欧米での本剤の臨床開発は、2011年11月より米国にて第Ⅰ相試験を実施した。その後、2013年10月より欧州にて脂質異常症患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験を実施した（表 2.5.1.4-3）。

表 2.5.1.4-3 欧米臨床試験計画

治験実施計画書番号 実施国 評価/参考	治験の課題名	試験デザイン	用法・用量	投与期間
第Ⅰ相				
K-877-101 米国 参考資料	反復投与試験	健康成人対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4、0.8 mg/日 (1日2回) 0.4、0.8、1.6 mg/日 (1日1回) プラセボ	7日
第Ⅱ相				
K-877-201 欧州 参考資料	スタチン併用時の用量反応試験	脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4 mg/日 (1日2回)、 0.1、0.2、0.4 mg/日 (1日1回) プラセボ	12週

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発経緯

臨床開発時期に伴い、処方・製造方法の異なる以下の治験用 A～C 及び製剤 D（申請製剤）を開発した。各々の臨床試験に用いた製剤を表 2.5.2.1-1 に示した。

表 2.5.2.1-1 臨床試験に使用した製剤の概要

製剤		臨床試験
製剤 A	● 錠スケールにて製造 ●	● 第 I 相単回投与試験(K-877-01) ● 食事の影響試験(K-877-02) ● 第 I 相反復投与試験(K-877-03)
製剤 B	● 製剤 A からの処方変更あり ● 錠スケールにて製造 ●	● 第 II 相用量探索的試験(K-877-04) ● ピタバスタチンとの薬物相互作用試験(K-877-05) ● アトルバスタチンとの薬物相互作用試験(K-877-06) ● ヒトマスバランス試験(英国) (K-877-07) ● ロスバスタチンとの薬物相互作用試験(英国) (K-877-08) ● フェノフィブラートとの比較検証試験(K-877-09) ● 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(K-877-10) ● 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験(K-877-12) ● ピタバスタチン併用時の用量反応試験(K-877-13) ● 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相互作用試験(K-877-18) ● 第 I 相反復投与試験(米国)(K-877-101)
製剤 C	● 製剤 B からの処方変更なし ● 錠スケールにて製造 (K-877-109 試験は 錠スケールにて製造) ●	● HDL 機能評価試験(K-877-11) ● 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(K-877-14) ● HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験(K-877-15) ● 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験(K-877-16) ● 第 III 相 フェノフィブラートとの比較検証試験 (K-877-17) ● インスリン感受性評価試験(K-877-19) ● QT/QTc 間隔への影響を検討するための試験(米国)(K-877-102) ● シクロスポリンとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-103) ● クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-104)

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.2.1-1 臨床試験に使用した製剤の概要（続き）

製剤		臨床試験
製剤 C (続き)		- フルコナゾールとの薬物相互作用試験(米国)(K-877-105) - ジゴキシンとの薬物相互作用試験(米国)(K-877-106) - リファンピシンとの薬物相互作用試験(米国)(K-877-107) - ワルファリンとの薬物相互作用試験(米国)(K-877-108) - クロピドグレルとの薬物相互作用試験(米国)(K-877-109) - スタチン併用時の用量探索試験(欧州)(K-877-201)
製剤 D	- 製剤 C から [REDACTED] 変更 [REDACTED] 錠スケールにて製造 [REDACTED] - 申請製剤（実生産 [REDACTED] 錠スケール）	0.1 mg 錠 食事の影響試験(K-877-20)

（表 3.2.P.2.2.1-1 再掲）

製剤 A・B・C の 3 種類の製剤を臨床試験段階で使用・移行するにあたり、各処方の変更時（製剤 A から製剤 B、及び製剤 B から製剤 C への各変更時）の各製剤間の [REDACTED] により検証し、同等と判断した。

製剤 C は各種長期投与試験（K-877-14、K-877-15、K-877-16）、第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）に用いており、製剤 C における含量間の生物学的同等性については「含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に従い [REDACTED] にて生物学的同等性を検証し、同等と判断した。

製剤 C と製剤 D（申請製剤）については、以下のとおりに生物学的同等性の評価を実施した。

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] に該当すると判断した。

以上の理由より、[REDACTED]、製剤 C [REDACTED] mg 錠と製剤 D 0.1 mg 錠の生物学的同等性を検証し、同等と判断した。

（3.2.P.2.2.1 参照）

なお、パルモディア 0.1 mg 錠の [REDACTED] に配合する賦形剤は、乳糖水和物、結晶セルロ

2.5 臨床に関する概括評価

ース、クロスカルメロースナトリウム、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である。[REDACTED]にはヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、クエン酸トリエチルを配合した。パルモディア錠 0.1 mg は、規格試験液の [REDACTED] において、[REDACTED] 製剤である。

2.5.2.2 食事の影響

製剤 D（申請製剤）0.1 mg 錠を用いて、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について健康成人男性を対象に検討した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与後 1.00～3.00 時間に C_{max} に達し、その後は速やかに ($t_{1/2}$: 1.25～2.63 時間) 消失した。投与後 16 時間には全ての被験者で定量下限 (0.05 ng/mL) 未満となった。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。

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。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

¹⁴C-ペマフィブラートの血漿蛋白結合率は 99%以上と高く、主にアルブミンと結合した。ペマフィブラートはワルファリン及びジアゼパムの血漿蛋白非結合率に影響を与えず、ワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンによりペマフィブラートの血漿蛋白非結合率はほとんど影響を受けなかった。また、ペマフィブラートがスルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に与える影響を調べた結果、いずれの蛋白非結合率に対してもほとんど影響を与えなかった。

¹⁴C-ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で輸送され、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7（胎児に特有の分子種）、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 で代謝された。

ペマフィブラートは、水酸化、*O*-脱メチル化及び脱アリール化反応などの酸化を受け、K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834 を生成した。また、ヒトマスバランス試験から、新たな代謝物として 3 代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）が血漿及び尿中に検出された。

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の CYP、UGT 及びトランスポーターに対する阻害作用並びに CYP に対する誘導作用を検討した結果、ペマフィブラートは CYP2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 に対して阻害作用を示した。また、K-23467 は OAT1 及び OAT3 に対して、K-23469 は OAT1、OAT3 及び MRP4 に対して阻害作用を示した。これら阻害作用を示した濃度は、いずれも臨床最大用量[0.4 mg/日(1 日 2 回)]での血漿中濃度及び理論消化管濃度よりも明らかに高く、臨床使用上でこれらを阻害する可能性は低いと考えられた。

ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率は高かった（2.7.2.2.1.3.6 参照）。よって、本剤は、陰イオン交換樹脂と併用する際には注意が必要であり、以下に示す理由から、陰イオン交換樹脂製剤の投与前 2 時間又は投与後 4～6 時間以上間隔を空けて投与することが望ましいと考えられた。

・陰イオン交換樹脂製剤の投与前のタイミングについて

マスバランス・バイオアベイラビリティ試験（K-877-07）の成績から、ペマフィブラート 0.2 mg を経口投与したときのペマフィブラート未変化体は、*t*_{max}（1.5 時間）以降、1 相性で消失した。また、経口投与後の消失半減期は、静脈内投与時の消失半減期と同程度であることが示された（2.7.2.2.2.1.4 参照）。

以上から、ペマフィブラートの吸収は *t*_{max} でほぼ完了し、持続した吸収は起こっていないものと推測され、ペマフィブラート投与 2 時間後には、ペマフィブラート未変化体は消化管にほとんど存在しないと考えられた。したがって、陰イオン交換樹脂（コレステミド及びコレステラミン）投与前 2 時間以上の間隔を空けることにより、本剤の吸収が影響を受けることはほとんどないと考えられた。

・陰イオン交換樹脂製剤投与後の投与タイミングについて

2.5 臨床に関する概括評価

コレステラミンとバルプロン酸又はセリバスタチンとの薬物相互作用試験の成績から、これら薬剤をコレステラミンと同時に投与する場合に比べて、コレステラミン投与 5 時間後に投与することにより、薬剤の吸収量の低下は緩和される（同時投与による AUC の低下が 14%～21%に対して、5 時間後投与による AUC の低下は 5%～8%）ことが報告されている³⁹⁾⁻⁴⁰⁾。また、コレステラミン及びコレステミドの添付文書では、これら薬剤に吸着するおそれのある薬剤に対して、投与後 4～6 時間以上間隔をあけて投与することが望ましいとされている。

以上から、ペマフィブラートにおいても、陰イオン交換樹脂製剤の投与後 4～6 時間以上間隔をあけて投与することが望ましいと考えられた。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 健康成人における薬物動態試験

2.5.3.2.1.1 経口単回投与試験（K-877-01）

ペマフィブラート（0.3 mg、0.5 mg 及び 1.0 mg/回）を空腹時に経口単回投与したときの薬物動態について、健康成人男性を対象に検討した。

血漿中ペマフィブラート未変化体濃度の t_{max} は各群とも 1.500 時間（中央値）、 $t_{1/2}$ は 2.007～2.395 時間（幾何平均値）であり、一相性で消失した。 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。 $t_{1/2}$ 及び CL/F は用量との大きな差を認めなかった。代謝物として、K-15828 及び K-15834 を認めたが、代謝物の血漿中濃度はペマフィブラート未変化体と比較してわずかであった。

ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834）の尿中濃度は、全ての被験者、測定時期で定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。

以上から、ペマフィブラート（0.3 mg、0.5 mg 及び 1.0 mg/回）を空腹時に経口単回投与したとき、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、速やかに C_{max} に達し、速やかに消失すると考えられた。また、 C_{max} 及び AUC は、用量に比例して増加すると考えられた（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

2.5.3.2.1.2 経口反復投与試験（K-877-03）

ペマフィブラートを 1 日 1 回（0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg/日）及び 1 日 2 回（0.2 mg、0.4 mg 又は 0.8 mg/日）、7 日間経口反復投与したときの薬物動態について、健康成人男性を対象に検討した。

投与 7 日目の血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、1 日 1 回投与群、1 日 2 回投与群共に投与後約 2 時間で C_{max} に達し、その後速やかに消失した。 $t_{1/2}$ は約 1.5～2.1 時間であった。血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は用量の増加に伴って上昇した。

トラフ濃度は、1 日 1 回投与群ではいずれの投与量でも全ての被験者で定量下限（0.0500 ng/mL）未満であった。1 日 2 回投与群では投与 2 日目以降、投与量にかかわらずほぼ安定した推移を示しており、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、投与 2 日目には定常状態に到達したものと考えられた。

Rob_{AUC} （幾何平均値）は投与方法にかかわらず 0.8996～1.1415 の範囲にあったことから、反復投与の血漿中ペマフィブラート未変化体濃度に関する蓄積や曝露の減少は

2.5 臨床に関する概括評価

認められなかった。

ペマフィブラート未変化体及び代謝物 (K-15823、K-15827、K-15828、K-15834) の尿中濃度は、全ての測定値が定量下限 (1.00 ng/mL) 未満であった。

以上から、ペマフィブラートを 1 日 1 回 (0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg/日) 及び 1 日 2 回 (0.2 mg、0.4 mg 又は 0.8 mg/日) を経口投与したとき、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、用法・用量にかかわらず、投与 2 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 (2.7.2.2.1.2 参照)。

2.5.3.2.1.3 反復投与試験 (米国) (K-877-101)

ペマフィブラートを 1 日 1 回 (0.4 mg、0.8 mg 又は 1.6 mg/日) 及び 1 日 2 回 (0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 又は 0.8 mg/日)、7 日間経口反復投与したときの薬物動態について、健康成人を対象に検討した。

血漿中ペマフィブラート未変化体濃度のトラフ濃度は、全用量群とも投与 4 日目までに定常状態に到達した。

投与 7 日目における血漿中ペマフィブラート未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、ペマフィブラート 1 日 1 回投与群では、用量に比例し増加した。また、ペマフィブラート 1 日 2 回投与群では、用量比をわずかに上回る増加を示した。

R_{obsAUC} (幾何平均値) は、1 日 1 回投与群 1.07~1.13、1 日 2 回投与群 1.15~1.26 であり、反復投与による蓄積や曝露の減少はほとんど認められなかった。

代謝物を含めた総曝露量に占めるペマフィブラート未変化体の割合 (%exp) は、全用法・用量群とも約 40%であった。

ペマフィブラート 7 日間経口反復投与後の尿中ペマフィブラート未変化体濃度は、全用法・用量群とも定量下限未満であった。尿中に排泄された主要な代謝物は K-23467 及び K-23605 であり、投与期間 (初回投与から蓄尿期間終了まで) を通しての排泄率 (%TotalAe) は、総投与量のそれぞれ約 6%~8%及び約 3%~4%であった。また、ペマフィブラート未変化体及び 5 種の代謝物を合わせた排泄率 ($\Sigma\%$ TotalAe) は、1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与共に、いずれの用量でも総投与量の約 10%~11%であった (2.7.2.2.1.3 参照)。

以上から、ペマフィブラートを健康成人に 1 日 1 回 (0.4 mg、0.8 mg 又は 1.6 mg/日) 及び 1 日 2 回 (0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg 又は 0.8 mg/日)、7 日間経口反復投与したとき、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、用法・用量にかかわらず、投与 4 日目までには定常状態に到達すると考えられた。また、反復投与の血漿中ペマフィブラート未変化体濃度に関する蓄積や曝露の減少は示さないと考えられた。

2.5.3.2.1.4 マスバランス・バイオアベイラビリティ試験 (英国) (K-877-07)

健康成人男性を対象として、 ^{14}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。

非標識ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与後、 ^{14}C -ペマフィブラート 0.002 mg を静脈内単回投与し、ペマフィブラート未変化体と ^{14}C -ペマフィブラートの AUC_{0-inf}

2.5 臨床に関する概括評価

を比較した結果、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（幾何平均値）は 61.534%と推定された。

また、 ^{14}C -ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与した後、全血、血漿、尿及び糞中の放射能を測定し、マスバランスを分析した結果、投与された放射能の 73.29%が糞中に、14.53%が尿中に排泄された（2.7.2.2.2.1.4 参照）。

以上から、本薬の吸収は良好であり、主に糞中に排泄されることが考えられた。

2.5.3.2.2 患者における薬物動態試験

2.5.3.2.2.1 高 TG 血症患者における経口反復投与試験（K-877-03）

ペマフィブラートを 1 日 1 回又は 2 回（各 0.2 mg/日）、15 日間経口反復投与したときの薬物動態について、高 TG 血症患者を対象に検討した。

高 TG 血症患者にペマフィブラート 0.2 mg/日を反復投与したときのペマフィブラートの薬物動態は、健康成人男性のそれと類似しており、大きな違いは認められなかった（2.7.2.2.2.1.2 参照）。

以上から、高 TG 血症患者と健康成人との間で、ペマフィブラートの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

2.5.3.2.3 内因性要因の検討

2.5.3.2.3.1 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（K-877-10）

肝機能障害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、肝機能障害者を対象に検討した。用法・用量はペマフィブラート 0.2 mg を空腹時経口単回投与とし、肝機能障害の重症度は Child-Pugh 分類により Child-Pugh A 群及び Child-Pugh B 群に分類し、肝機能正常者群と薬物動態を比較した。また、脂肪肝患者群と肝機能正常者群の薬物動態を比較した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値に関して、肝機能正常者群に対する脂肪肝患者群の比は約 1.2 倍、肝機能正常者群に対する各肝硬変患者群の比は Child-Pugh 分類 A で約 2 倍、Child-Pugh 分類 B で約 4 倍を示した（表 2.5.3.2-1、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、慎重に投与する必要があると考えられた（2.5.4.3.6.1 参照）。

2.5 臨床に関する概括評価

**表 2.5.3.2-1 ペマフィブラート未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比：
薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）**

パラメータ	群	n	幾何平均値の比 ^a	90%信頼区間	
				下限	上限
C _{max} (ng/mL)	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	2.329	1.561	3.475
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	6	3.882	2.520	5.980
	脂肪肝患者群	10	1.198	0.819	1.750
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	2.076	1.425	3.026
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	6	4.191	2.790	6.294
	脂肪肝患者群	10	1.194	0.836	1.707

a: 肝機能正常者群に対する各肝機能障害者群の比
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-2 から引用

2.5.3.2.3.2 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（K-877-12）

腎機能障害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、腎機能障害者を対象に検討した。用法・用量はペマフィブラート 0.2 mg を空腹時経口単回投与とした。腎機能障害の重症度は CCr のスクリーニング検査値を用いて軽度・中等度及び高度腎機能障害者群並びに末期腎不全者群（血液透析患者）に分類し、腎機能正常者群と薬物動態を比較した。

腎機能障害者にペマフィブラート 0.2 mg を単回投与したときのペマフィブラート未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、腎機能正常者と比較し 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（表 2.5.3.2-2、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。

**表 2.5.3.2-2 ペマフィブラート未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比：
薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）**

パラメータ	群	n	幾何平均値の比 ^a	90%信頼区間	
				下限	上限
C _{max} (ng/mL)	軽度腎機能障害者群	8	1.644	1.155	2.342
	中等度腎機能障害者群	8	1.093	0.767	1.556
	高度腎機能障害者群	7	1.545	1.072	2.228
	末期腎不全者群	7	1.258	0.872	1.813
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	軽度腎機能障害者群	8	1.629	1.161	2.287
	中等度腎機能障害者群	8	1.154	0.822	1.620
	高度腎機能障害者群	7	1.296	0.913	1.841
	末期腎不全者群	7	1.607	1.131	2.282

a: 腎機能正常者群に対する各腎機能障害者群の比
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-2 から引用

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.3.2.3.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び患者を対象とした臨床試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施し、本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。

(1) 年齢、性別の影響

母集団薬物動態解析の結果、年齢及び性別は、共変量として最終モデルには残らなかった。

以上から、年齢及び性別はペマフィブラートの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

(2) 体重の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、CL/F 及び V/F の共変量として体重が最終モデルに組み込まれたが、その影響の程度は、最大でも約 30%程度であった（表 2.7.2.3-5 参照）。

健康成人及び患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、体重は共変量として最終モデルには残らなかった。

以上から、体重はペマフィブラートの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

(3) 人種の影響

健康成人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、CL/F の共変量として人種（アジア人、その他の人種）が最終モデルに組み込まれたが、その影響の程度は、20%未満であった（表 2.7.2.3-5 参照）。

健康成人及び患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、CL/F と V/F の共変量として人種（アジア人、その他の人種）が最終モデルに組み込まれたが、その影響の程度は、40%未満であった（表 2.7.2.3-13 参照）。

以上から、人種はペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼすものの、投与量の調整が必要となるような大きな影響はないと考えられた。

2.5.3.2.4 外因性要因を考慮した薬物動態

2.5.3.2.4.1 食事の影響試験 (K-877-02)

ペマフィブラート 0.4 mg を経口単回投与し、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。

血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、投与後 1.50～2.00 時間に C_{max} に達し、その後速やかに消失した。また、C_{max} の幾何平均値は、空腹時投与で 5.152 ng/mL、食後投与で 4.719 ng/mL であり、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.916（0.779～1.076）であった。食後投与群で若干の吸収の遅延を認めたが、AUC_{0-t} の幾何平均値の空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.892（0.835～0.952）であった（2.7.2.2.2.4.1 参照）。

以上から、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小さく、臨床的に問題にならないと考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.3.2.4.2 申請製剤を用いた食事の影響試験 (K-877-20)

ペマフィブラート 0.1 mg を経口単回投与し、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。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与後 1.00～3.00 時間に C_{max} に達し、その後は速やかに ($t_{1/2}$: 1.25～2.63 時間) 消失した。投与後 16 時間には全ての被験者で定量下限 (0.05 ng/mL) 未達となった。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。

2.5.3.2.4.3 薬物相互作用

(1) シクロスポリン、リファンピシンとの相互作用

シクロスポリン (CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp 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} で約 14.0 倍) が見られ、CYP 代謝の阻害及びトランスポーターの阻害がペマフィブラートの薬物動態に複合的に影響していると考えられた (2.7.2.2.2.5.5 参照)。

以上から、本剤とシクロスポリンとの併用は禁忌とする必要が考えられた。

リファンピシン (単回投与での評価: 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} で約 11.1 倍) が見られ、OATP1B1 及び OATP1B3 がペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響は大きいと考えられた。また、リファンピシン (反復投与での評価: CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp 誘導) 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低下 (AUC_{0-t} で約 0.2 倍) が見られたことから、CYP 代謝の誘導及びトランスポーターの誘導がペマフィブラートの薬物動態に複合的に影響していると考えられた (2.7.2.2.2.5.9 参照)。

以上から、本剤とリファンピシンとの併用は禁忌とする必要が考えられた。

(2) クラリスロマイシン、クロピドグレルとの相互作用

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) との併用により、 AUC_{0-t} で約 2.1 倍の曝露増加が認められた (2.7.2.2.2.5.6 参照)。

以上から、クラリスロマイシン併用の際には、必要に応じて本剤の減量を考慮することが適切と考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

クロピドグレル（CYP2C8 及び OATP1B1 阻害）との併用により、AUC_{0-t}で約 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）の曝露増加が認められた（2.7.2.2.2.5.11 参照）。

以上から、クロピドグレル併用の際には、必要に応じて本剤の減量を考慮することが適切と考えられた。

(3) フルコナゾールとの相互作用

フルコナゾール（CYP3A 及び CYP2C9 阻害）との併用により、AUC_{0-t}で約 1.7 倍の曝露増加が認められた（2.7.2.2.2.5.7 参照）。

以上から、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。

(4) OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬が本剤の薬物動態に与える影響について

OATP1B1 及び OATP1B3 を介した臨床薬物相互作用が認められた阻害薬として、シクロスポリン、クラリスロマイシン、リファンピシン、ゲムフィブロジル及び HIV プロテアーゼ阻害薬（アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル及びロピナビール/リトナビル）が知られている。同種同効薬のゲムフィブロジルを除くこれら阻害薬のほとんどは OATP1B1 と OATP1B3 の両者に対して同程度の阻害作用を有することが報告されている^{41),43)}。ペマフィブラートとクラリスロマイシンの臨床薬物相互作用試験の結果、ペマフィブラートの曝露量は 2.1 倍増加したが、CYP3A4 阻害作用による予測 AUC 上昇率は 1.5 倍であったことから、残りの影響（上昇率：1.4 倍）の一部は OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用に起因しているものと考えられた。ペマフィブラートの AUC 上昇率と OATP1B1 に対する阻害薬の阻害強度 R 値には相関関係があり、リトナビルの R 値はクラリスロマイシンより低値であることから、リトナビルの OATP1B1 及び OATP1B3 阻害による AUC 上昇率は 1.4 倍を超える可能性は低いと考えられた。

以上より、シクロスポリン、リファンピシン及びクラリスロマイシンを除き、上市されている OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する薬剤と併用した場合、ペマフィブラートの AUC 上昇率は 1.4 倍以下であると予測され、臨床使用において用量調整が必要となる影響は認められないと考えられた。

(5) CYP 代謝阻害薬が本剤の薬物動態に与える影響について

CYP 代謝阻害による基質薬の AUC 上昇率は、基質薬のクリアランスへの寄与率 (CR) と阻害薬の阻害率 (IR) を用いて、 $1 / (1 - CR \times IR)$ で予測可能であり⁴⁴⁾、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 がそれぞれ完全に阻害された場合 (IR を 1 と仮定) のペマフィブラートの予測 AUC 上昇率は、それぞれ 1.6、1.3 及び 1.6 倍と算出された。

以上より、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A それぞれに対して阻害作用を有する薬剤と本薬を併用した場合には、ペマフィブラートの曝露が増加する可能性があるが、その増加の程度は単独投与時と比較して 1.6 倍以下と予測され、臨床使用において用量

2.5 臨床に関する概括評価

調整が必要となる影響は認められないと考えられた。

(6) CYP 代謝誘導薬が本剤の薬物動態に与える影響について

CYP3A に対して強い誘導薬としてフェニトイン、カルバマゼピン等が、中程度の誘導薬としてエファビレンツ、ボセンタン等があり⁴¹⁾、これらの IC 値⁴²⁾を用いて予測したペマフィブラートの AUC 低下率は、それぞれ 0.4、0.5、0.7 及び 0.8 倍と算出された。したがって、ペマフィブラートの曝露量は、CYP3A の強い誘導薬との併用時には 0.3~0.5 倍、CYP3A の中等度の誘導薬との併用時には 0.7~0.8 倍に低下すると推察された。また、ペマフィブラートの各 CYP の寄与率はほぼ同程度であることから、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導薬との併用においても CYP3A の誘導薬と同程度の曝露低下が認められると考えられ、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導薬のそれぞれに対しても、強い誘導薬との併用時には 0.3~0.5 倍、中等度の誘導薬との併用時には 0.7~0.8 倍、ペマフィブラートの曝露量が低下すると推察された。

以上より、CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A の誘導薬により、ペマフィブラートの曝露量が低下する可能性があるが、いずれに対しても中等度の誘導薬であれば、本薬の曝露量の低下は AUC で 0.7~0.8 倍程度であり、臨床使用において用量調整が必要となる影響は認められないと考えられた。一方、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性があると考えられた。

(7) P-gp 阻害薬が本剤の薬物動態に与える影響について

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) との併用により、AUC_{0-t} で約 2.1 倍の曝露増加が認められた。本結果から、P-gp の阻害が本剤の曝露増加に一部寄与している可能性が考えられたが、前述のとおり、CYP 代謝の阻害、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害により本剤の曝露が増加することが明らかになっており、P-gp の阻害が与える影響は、注意喚起が必要と考えられるほどの曝露増加をもたらす可能性は低いと考えられた。

(8) HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) との薬物動態学的相互作用

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全ての 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。このため、ペマフィブラートの併用がシンバスタチンの有効性に及ぼす影響を検討する目的

2.5 臨床に関する概括評価

で、本治験での血漿検体を用いて *in vitro* 試験を実施し、シンバスタチンの薬理活性（HMG-CoA 還元酵素阻害活性）に対する影響を評価した。その結果、ペマフィブラートの併用投与時の Active HMG-CoA reductase inhibitors（HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定し濃度換算して得られた値）の $AUC_{0-\tau}$ は単独投与時の約 70%であった。また、Total HMG-CoA reductase inhibitors（活性のないシンバスタチン未変化体及び代謝物のラクトン体を加水分解して活性のあるオープンアシド体に変換した状態での HMG-CoA 還元酵素阻害活性）の $AUC_{0-\tau}$ に対しては、ほとんど影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.5.3 参照）。更に、国内試験（K-877-14、K-877-15、K-877-16）の併合解析において、スタチン併用患者の LDL-C 変化率をスタチンの種類別に算出した結果、ペマフィブラート投与後の LDL-C のベースラインからの変化率は、シンバスタチン併用群とその他のスタチン併用群との間で大きな違いは認められなかった（2.7.2.3.4.3.2 参照）。これらの結果から、ペマフィブラートとの併用により、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が認められるものの、シンバスタチンの効果に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

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、临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。

(9) ジゴキシンとの薬物相互作用

「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、ジゴキシンとの薬物相互作用試験を実施した結果、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、ジゴキシンとの併用投与において、临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。

(10) ワルファリンとの薬物相互作用

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。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、临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。

2.5.3.3 その他

2.5.3.3.1 Thorough QT/QTc 評価試験（K-877-102）

米国健康成人を対象として、ペマフィブラート 0.4 mg 及び 1.6 mg を単回投与後の 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。

ペマフィブラート投与時の $\Delta\Delta QTcI$ の片側 95%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）。

2.5 臨床に関する概括評価

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。

2.5.3.3.2 HDL 機能評価試験 (K-877-11)

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、Apo AI を含む Pre β 1 HDL、HDL₃ 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。

更に、ペマフィブラートは、食後の TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 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。その他、ペマフィブラートの投与により、炎症マーカーとして知られている hsCRP 及び SAA が減少する傾向が確認され、ペマフィブラートによる抗炎症作用が示された (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。

2.5.3.3.3 インスリン感受性評価試験 (K-877-19)

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。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略

2.5.4.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験

ペマフィブラートの有効性評価の対象とした臨床試験を表 2.5.4.1-1、表 2.5.4.1-2 に示した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価の対象とした臨床試験（評価資料）

相	試験 ID	試験の目的	試験デザイン	実施期間	資料番号
II	K-877-04	用量探索的試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2010 年 11 月 ～ 2011 年 7 月	資料 5.3.5.1-1
II/III	K-877-09	ペマフィブラートとフェノフィブラートとの比較検証試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2012 年 5 月 ～ 2012 年 12 月	資料 5.3.5.1-2
III	K-877-13	ピタバスタチン併用時のペマフィブラートの用量反応試験	ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2012 年 5 月 ～ 2013 年 10 月	資料 5.3.5.1-3
III	K-877-17	フェノフィブラートとの比較検証試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者対象、多施設、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2014 年 8 月 ～ 2015 年 5 月	資料 5.3.5.1-4
III	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長期投与試験(6 ヶ月投与)	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2013 年 2 月 ～ 2014 年 4 月	資料 5.3.5.1-5
III	K-877-16	2 型糖尿病合併患者を対象とした長期投与試験	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2014 年 2 月 ～ 2015 年 12 月	資料 5.3.5.1-6-1 5.3.5.1-6-2
III	K-877-14	長期投与試験	TG 高値を示す脂質異常症患者対象、多施設、非盲検試験	2014 年 5 月 ～ 2015 年 11 月	資料 5.3.5.2-1-1 5.3.5.2-1-2

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.1-2 有効性評価の対象とした臨床試験（参考資料）

相	試験 ID	試験の目的	試験デザイン	実施期間	資料番号
II	K-877-201	HMG-CoA還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験	HMG-CoA還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者でLDL-C高値を示す患者対象、多国籍、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2013年10月 ～ 2014年9月	資料 5.3.5.1-7

2.5.4.1.2 対象集団の特性

単独療法（K-877-04、K-877-09 及び K-877-17）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用療法（K-877-13、K-877-15 及び K-877-201）及び長期投与（K-877-14、K-877-16）で検討した。各試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-13 に添付した。

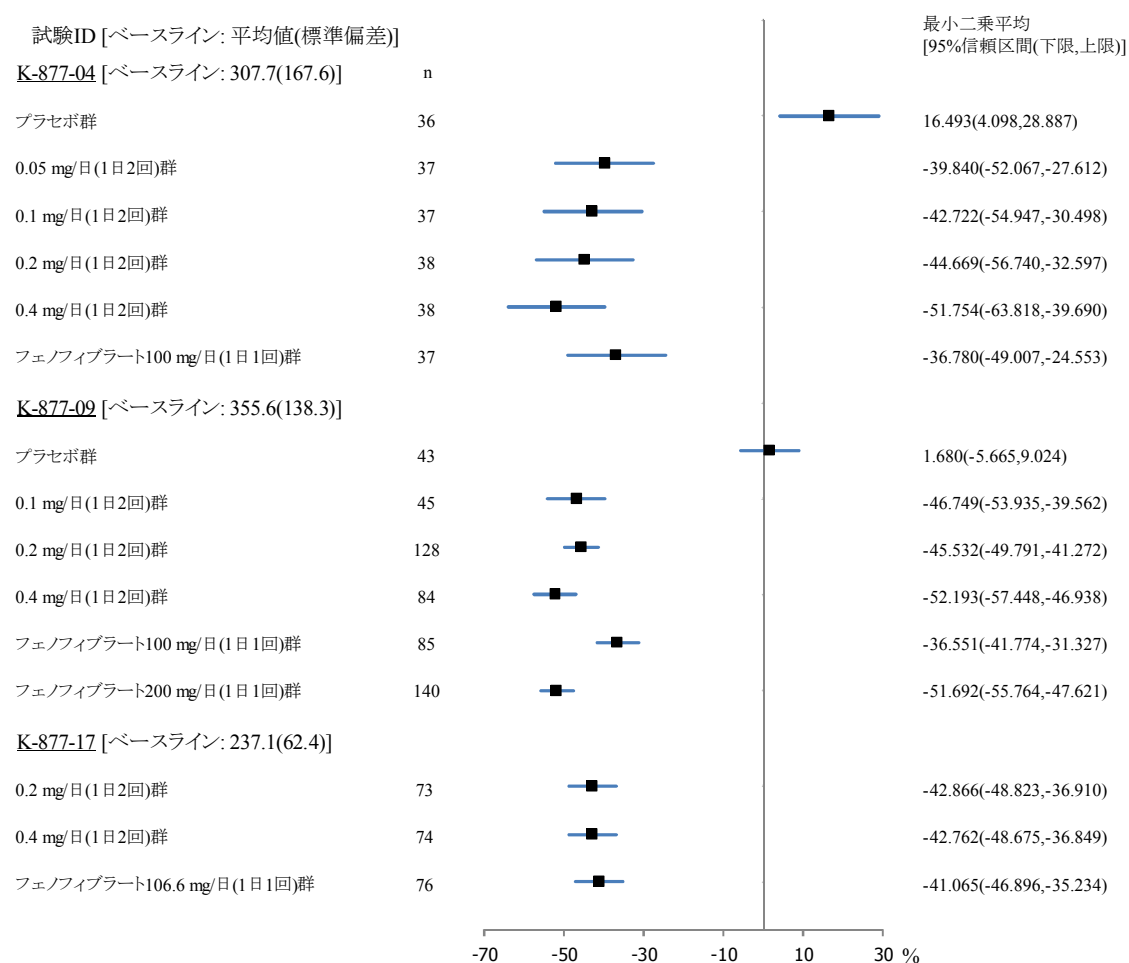
2.5.4.2 有効性の成績

2.5.4.2.1 空腹時血清 TG（主要評価指標）

各試験の治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 (FAS) を図 2.5.4.2-1～図 2.5.4.2-3 及び表 2.7.3.3-14～表 2.7.3.3-16 に添付した。また、治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合を表 2.7.3.3-17 に、併合解析の結果を表 2.7.3.3-24、表 2.7.3.3-28 に添付した。

単独療法（K-877-04、K-877-09 及び K-877-17）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用療法（K-877-13、K-877-15 及び K-877-201）、長期投与（K-877-14、K-877-16）のいずれの試験でも、ペマフィブラート投与により、空腹時血清 TG の低下が認められ、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、K-877 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（2.7.3.2.2.3 参照）。更に、K-877-17 の成績から、ペマフィブラート 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（2.7.3.2.4.3 参照）。

2.5 臨床に関する概括評価



フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤

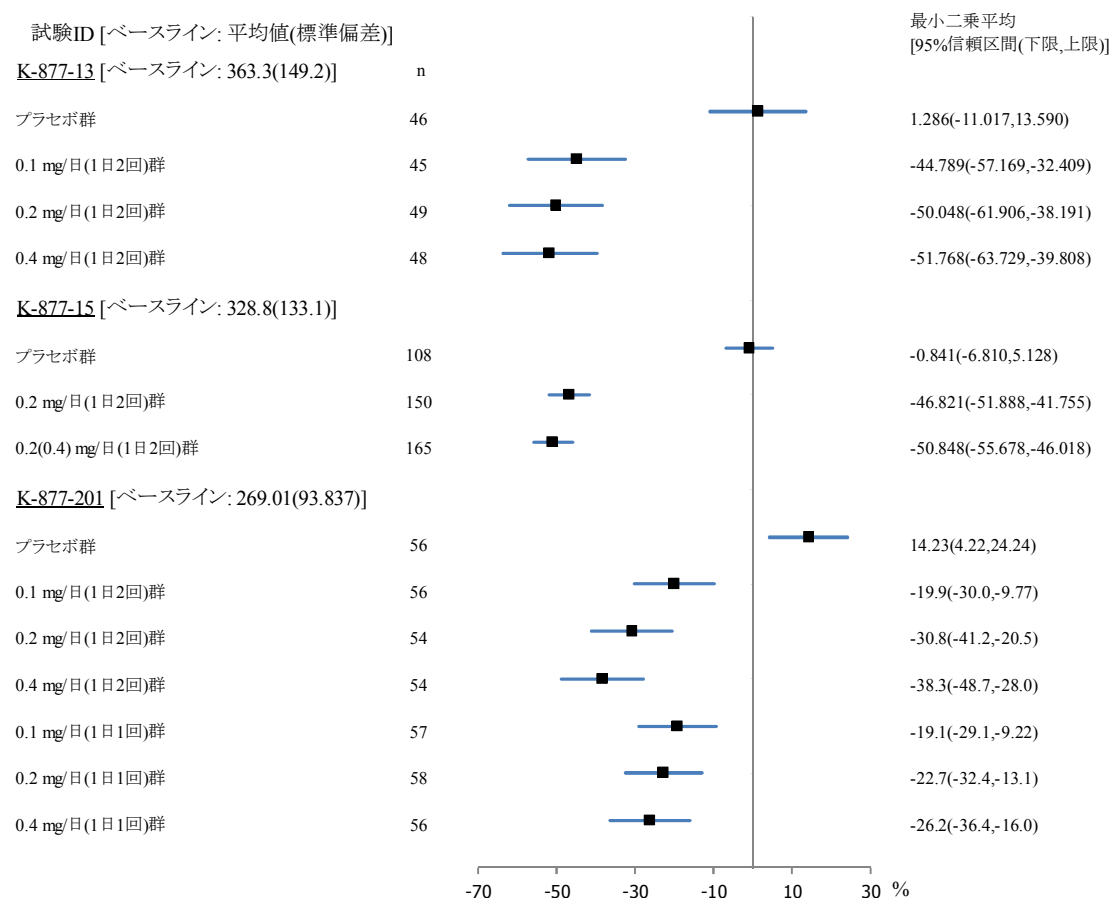
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

図 2.7.3.3-1 参照再掲

図 2.5.4.2-1 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
(単独療法: FAS)

2.5 臨床に関する概括評価

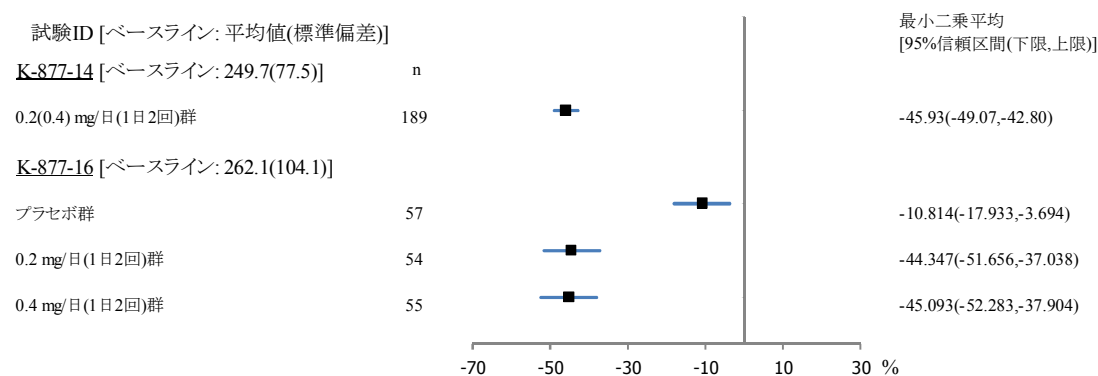


n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

K-877-201: MITT 集団を記載

図 2.7.3.3-2 参照再掲

図 2.5.4.2-2 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
(HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: FAS)



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

K-877-16: 24 週時(LOCF)

図 2.7.3.3-3 参照再掲

図 2.5.4.2-3 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
(長期投与試験: FAS)

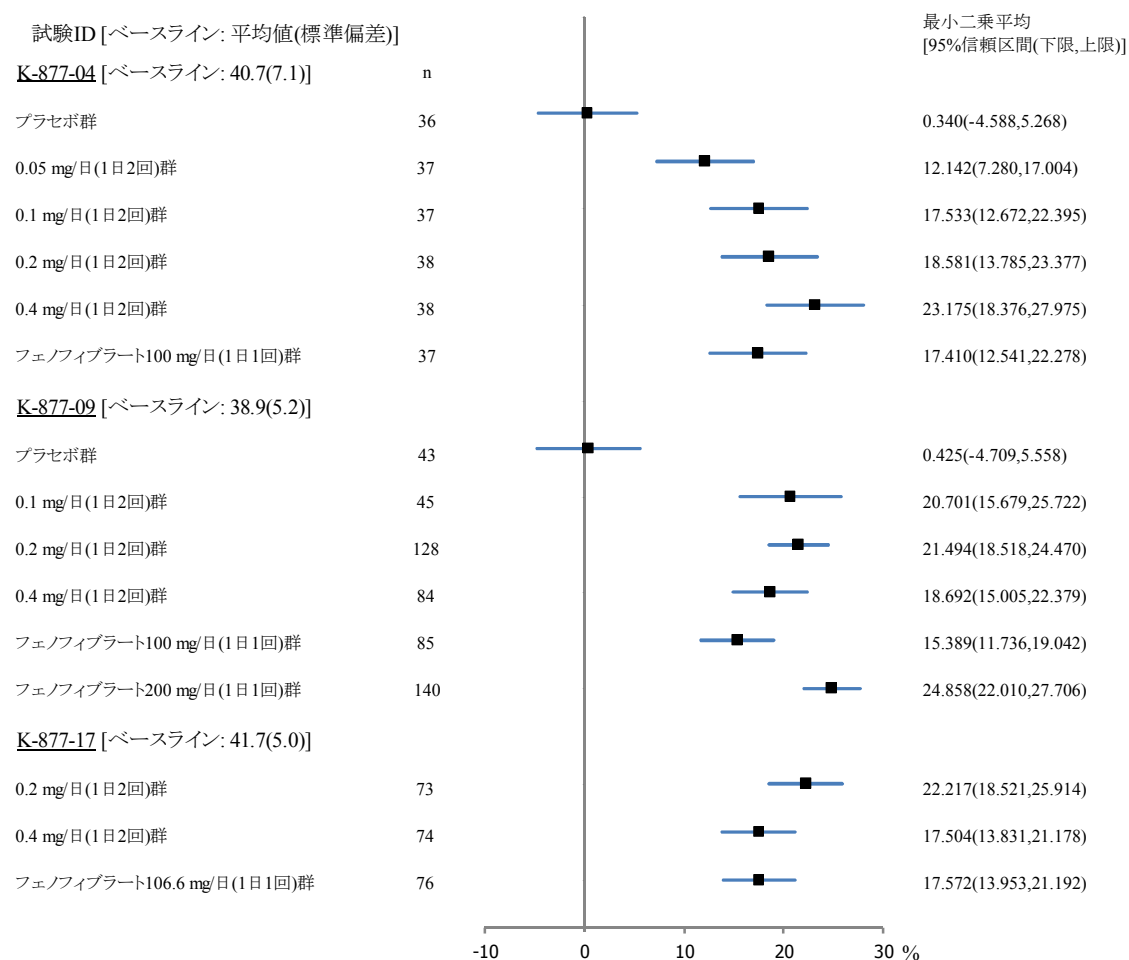
2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.2.2 空腹時血清 HDL-C

各試験の治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率 (FAS) を図 2.5.4.2-4～図 2.5.4.2-6 及び表 2.7.3.3-18～表 2.7.3.3-20 に添付した。また、併合解析の結果を表 2.7.3.3-24 に添付した。

いずれの試験でも、ペマフィブラート投与により、空腹時血清 HDL-C の増加が認められた。また、Apo AI 及び Apo AII が増加することが確認され、リポ蛋白分画の結果 (2.7.6.21、2.7.6.22、2.7.6.23、2.7.6.24、2.7.6.25、2.7.6.26、2.7.6.28 参照) から、粒子サイズの小さな HDL のコレステロールが増加することが示された。また、臨床薬理試験 (K-877-11) の成績から、ペマフィブラート 0.4 mg/日は、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能を統計学的に有意に増加させることが示された。また、Apo AI を含む Pre β 1 HDL、HDL₃ などの機能的な HDL の産生を亢進させ、HDL による末梢組織 (マクロファージ含む) からのコレステロールの引き抜きを亢進させていると推察された (資料 5.3.4.2-1 参照)。

2.5 臨床に関する概括評価



フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤

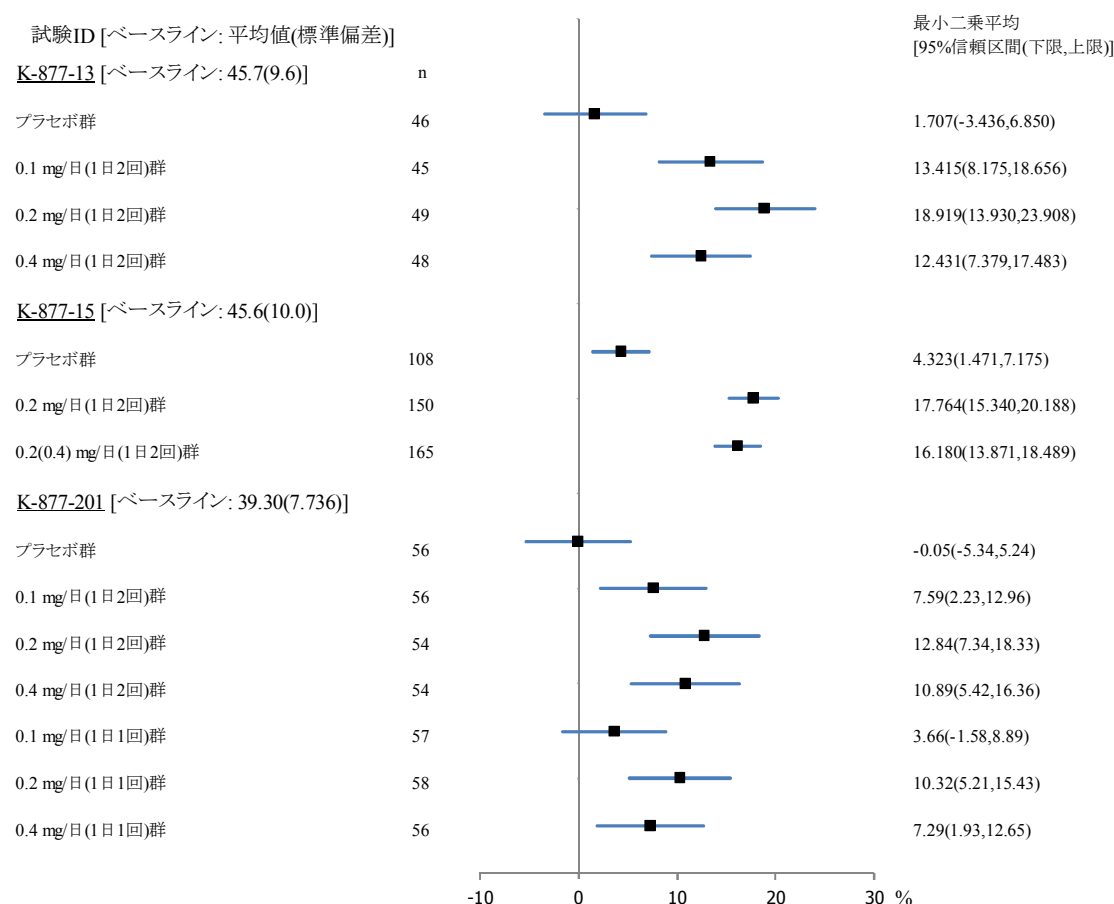
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

図 2.7.3.3-4 参照再掲

図 2.5.4.2-4 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率
(単独療法: FAS)

2.5 臨床に関する概括評価

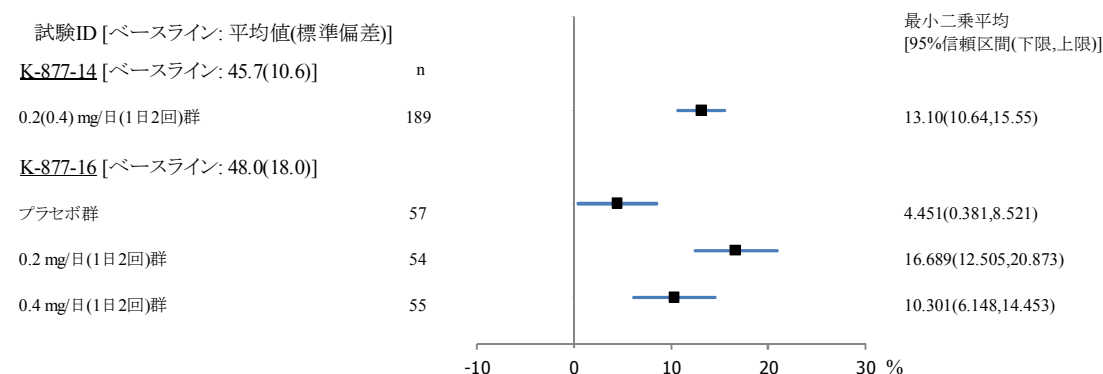


n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

K-877-201: MITT 集団を記載

図 2.7.3.3-5 参照再掲

図 2.5.4.2-5 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率
(HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: FAS)



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

K-877-16: 24 週時(LOCF)

図 2.7.3.3-6 参照再掲

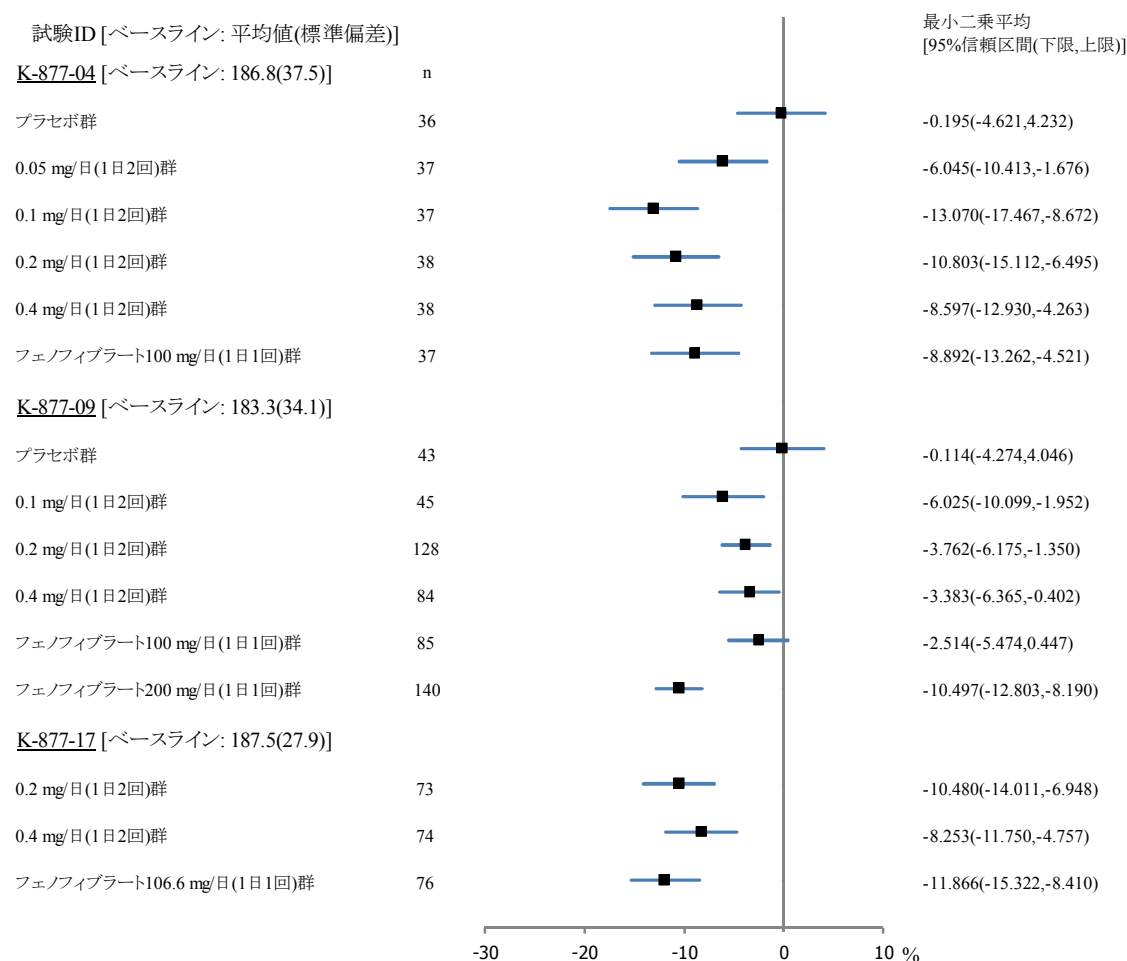
図 2.5.4.2-6 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率
(長期投与試験: FAS)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.2.3 空腹時血清 non HDL-C

各試験の治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）を図 2.5.4.2-7～図 2.5.4.2-9 及び表 2.7.3.3-21～表 2.7.3.3-23 に添付した。また、併合解析の結果を表 2.7.3.3-24 に添付した。

いずれの試験でも、ペマフィブラート投与により、空腹時血清 non HDL-C の低下が認められた。



フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤

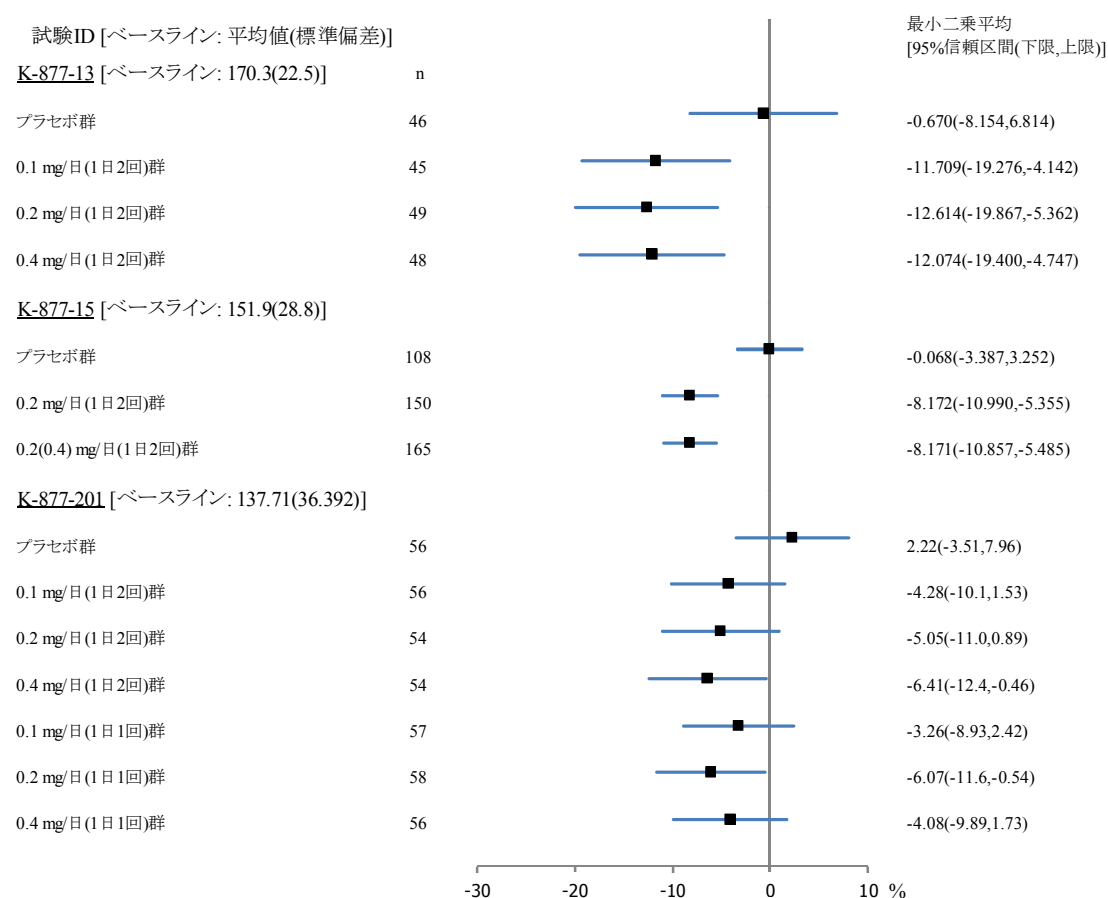
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

図 2.7.3.3-7 参照再掲

図 2.5.4.2-7 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率
(単独療法: FAS)

2.5 臨床に関する概括評価

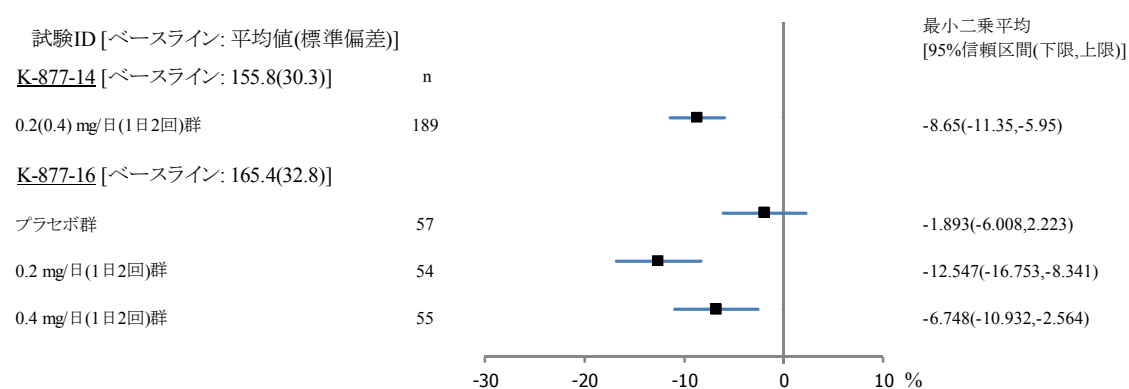


n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

K-877-201: MITT 集団を記載

図 2.7.3.3-8 参照再掲

図 2.5.4.2-8 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: FAS)



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements

K-877-16: 24 週時(LOCF)

図 2.7.3.3-9 参照再掲

図 2.5.4.2-9 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率 (長期投与試験: FAS)

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.2.4 その他の指標

2.5.4.2.4.1 その他の脂質関連指標

併合解析の成績から、ペマフィブラートの投与により、CM-C、VLDL-C、RLP-C、FFA、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo CIII/CII 及び Apo E が減少することが確認された。また、LDL-C は、粒子サイズの大きな LDL のコレステロール含量が増加し、小さな LDL のコレステロール含量が減少することが確認された（2.7.3.3.2.4 参照）。

また、K-877-04、K-877-11 及び K-877-16 の成績から、ペマフィブラートの投与により、食後の TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 の増加が抑制されることが確認された（2.7.3.2.1.3、2.7.2.2.2.6.2、2.7.3.2.6.3 参照）。

以上から、本剤は、CM や VLDL などの TG リッチリポ蛋白の産生低下・異化促進により、動脈硬化惹起性であるレムナントリポ蛋白や small dense LDL 粒子を減少させると考えられた。

2.5.4.2.4.2 血糖関連指標

併合解析の成績から、ペマフィブラートの投与により、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-R 及びグリコアルブミンが低下し、FGF21 が増加することが確認された（2.7.3.3.2.4 参照）。また、臨床薬理試験（K-877-19）の成績から、ペマフィブラート 0.4 mg/日は、肝臓のインスリン抵抗性を改善させると考えられた（2.7.2.2.2.6.3.2 参照）。一方、K-877-16 の成績から、ペマフィブラートは、2 型糖尿病患者の食後のグルコースに影響を与えなかった（2.7.3.2.6.3 参照）。

以上から、本剤は、主に肝臓のインスリン抵抗性改善作用を有すると考えられた。

2.5.4.2.4.3 肝関連指標

併合解析の成績から、ペマフィブラートの投与により、ALT、 γ -GTP、ALP が低下することが確認され、その低下量は、ベースラインが基準値を超えた患者で大きかった。また、ベースラインが基準値を超えた患者では、ペマフィブラートの投与により、AST の低下も確認された（2.7.3.3.2.4 参照）。

K-877-14 の成績から、ペマフィブラートの投与による ALT、 γ -GTP 及び ALP の低下は、長期投与においても安定した推移を示すことが確認され、その低下量は、ベースラインが基準値を超えた患者で大きかった。また、ベースラインが基準値又は境界値を超えた患者では、ペマフィブラートの投与により、AST、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S、サイトケラチン 18 の低下も確認された（2.7.3.2.7.3 参照）。

以上から、本剤は、脂肪肝等の改善作用を有することが示唆された。

2.5.4.2.4.4 炎症・凝固関連指標

併合解析の成績から、ペマフィブラートの投与により、hsCRP、フィブリノゲンが低下することが確認された（2.7.3.3.2.4 参照）。また、K-877-11 の成績から、ペマフィブラートの投与により SAA が低下する傾向が、K-877-17、K-877-16 及び K-877-14 の成績から、ペマフィブラートの投与により、ICAM-1 が低下することが確認された（資料 5.3.5.1-4、資料 5.3.5.1-6、資料 5.3.5.2-1 参照）。

2.5 臨床に関する概括評価

以上から、本剤は、抗炎症作用及び抗凝固作用を有することが示唆された。

2.5.4.2.5 部分集団解析

12 週（LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率及び治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合について、併合解析において以下の部分集団について比較した。結果を図 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-28 に添付した。

ペマフィブラートの空腹時血清 TG 低下作用は、患者背景によらず大きな違いはないことが確認された。

- ・ 年齢: 65 歳未満/65 歳以上
- ・ 性別: 男性/女性
- ・ BMI: 25 kg/m² 未満/25 kg/m² 以上
- ・ 脂肪肝の有無
- ・ 2 型糖尿病の有無
- ・ メタボリックシンドロームの有無
- ・ スタチンの併用の有無
- ・ TG カテゴリ別（ベースライン時: < 500 mg/dL、500 mg/dL ≤）
- ・ HDL-C カテゴリ別（ベースライン時: < 40 mg/dL、40 mg/dL ≤）
- ・ AST、ALT カテゴリ別（AST かつ ALT が基準値以内、少なくとも AST 又は ALT が基準値上限を超える）
- ・ eGFR カテゴリ別（< 60、60 ≤ < 90 及び 90 ≤）（単位: mL/min/1.73m²）
- ・ 食前投与/食後投与

2.5.4.3 用法・用量

2.5.4.3.1 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。

2.5.4.3.2 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、AUC₀₋₄ 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

2.5 臨床に関する概括評価

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に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。

2.5.4.3.3 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、0.2~0.4 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) (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 100 mg/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 0.2~0.4 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 (2.5.4.2.1)。

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 値が 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 値が 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)。

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た。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.3.4 効果の持続性

ペマフィブラートの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、空腹時血清 TG は、ペマフィブラート投与後 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) まで安定した推移を示した。

以上から、ペマフィブラートによる空腹時血清 TG の低下は、長期投与においても持続すると考えられた。

2.5.4.3.5 推奨用法・用量

以上の成績を踏まえ、以下に示す用法・用量が適切と考えられた。

<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。

2.5.4.3.6 特別な患者集団での用法・用量

2.5.4.3.6.1 肝機能障害者

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (K-877-10) の結果から、本剤を脂肪肝患者に投与しても、臨床的に問題となる血漿中ペマフィブラート未変化体濃度の増加は認められないと考えられた。一方、肝硬変患者群では、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度の増加が見られ、肝機能正常者群に対して、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A で約 2 倍、Child-Pugh 分類 B で約 4 倍を示した。

併合解析の結果から、本剤は、脂肪肝の有無や肝機能検査値 (ALT、AST) の異常の有無によらず、空腹時血清 TG 低下作用を有すると考えられた (2.5.4.2.5)。また、これら要因は、有害事象の発現に影響を及ぼさないと考えられた (2.7.4.5.1 参照)。

以上から、本剤は、脂肪肝患者に対しても用量調整の必要はなく、投与が可能であると考えられた。

一方、肝硬変患者 (Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B) の C_{max} 及び AUC_{0-_t} (幾何平均値) は、それぞれ肝機能正常者の約 2 倍、約 4 倍で、肝硬変の程度に応じた増加を認めた。したがって、中等度以上の肝硬変 (Child-Pugh 分類 B、Child-Pugh 分類 C の肝硬変) 又は胆道閉塞のある患者では投与を禁忌とすることが適切と考えられた。また、軽度な肝硬変の患者 (Child-Pugh 分類 A の肝硬変) は、慎重に投与することとし、必要に応じて本剤の減量を考慮することが適切と考えられた。

2.5.4.3.6.2 腎機能障害者

腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (K-877-12) の結果から、本剤を腎機能障害者に投与しても、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 (2.5.3.2.3.2)。

併合解析の結果から、本剤は、腎機能の程度によらず、空腹時血清 TG 低下作用を有すると考えられた (2.5.4.2.5)。また、腎機能の程度は、有害事象の発現割合に大き

2.5 臨床に関する概括評価

な影響を及ぼさないと考えられた（2.7.4.5.1 参照）。

以上から、本剤は、腎機能障害に対しても用量調整の必要はなく、投与が可能であると考えられた。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略

ペマフィブラートの安全性を評価した臨床試験は、合計 28 試験であり、このうち国内で実施した臨床試験（18 試験）及び海外で実施した Thorough QT/QTc 評価試験を評価資料とした。また、その他の海外で実施した第 I 相試験、第 II 相試験及び臨床薬理試験を参考資料とした。これら臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 及び表 2.7.4.1-1～表 2.7.4.1-3 に添付した。

本項では、国内で脂質異常症患者を対象として実施した臨床試験（K-877-04、K-877-09、K-877-11、K-877-13～17、K-877-19）の併合解析の結果を中心に評価した（表 2.5.5.1-1）。また、併合解析では、ペマフィブラートを投与された全ての被験者の全データの評価を目的とした「全データを用いた解析（52 週集計及び 24 週集計）」と対照群との比較及び用量反応性の評価を目的とした「投与期間 12 週に限定した解析」、ペマフィブラートを長期間（52 週）投与された被験者の安全性評価を目的とした「長期投与評価（52 週）に限定した解析」の 4 種類の集計方法で実施した（表 2.7.4.1-8 参照）。

なお、脂質異常症患者を対象とした（K-877-04、K-877-09、K-877-13～17）の成績を 2.7.4 及び 2.7.6 に添付した。また、国内及び海外で実施した第 I 相試験、第 II 相試験及び臨床薬理試験については、個々の試験成績に基づいて安全性を評価し、それらの成績を 2.7.6 に添付した。

表 2.5.5.1-1 併合解析の対象とした国内臨床試験の一覧

試験番号 資料番号 相 試験の種類/ 目的	デザイン	対象	用量 (安全性解析対象集団の被験者数)	投与 期間
K-877-04 資料 5.3.5.1-1 第 II 相 用量探索的 試験	多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者	プラセボ (36 例) 0.05 mg/日(1 日 2 回) (37 例) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (37 例) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (38 例) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (39 例) フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (37 例)	12 週間
K-877-09 資料 5.3.5.1-2 第 II/III 相 フェノフィブラートとの比較検証試験	多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者	プラセボ (43 例) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (45 例) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (128 例) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (85 例) フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (85 例) 200 mg/日(1 日 1 回) (140 例)	12 週間
K-877-13 資料 5.3.5.1-3 第 III 相 ピタバスタチン併用時の用量反応試験	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者	プラセボ (46 例) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (45 例) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (49 例) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (48 例) ※いずれの群もピタバスタチン 2 mg/日(1 日 1 回)を併用	12 週間

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5.1-1 併合解析の対象とした国内臨床試験の一覧（続き）

試験番号 資料番号 相 試験の種類/ 目的	デザイン	対象	用量 (安全性解析対象集団の被験者数)	投与 期間
K-877-17 資料 5.3.5.1-4 第 III 相 フェノフィブラートとの比較検証試験	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者	0.2 mg/日(1 日 2 回) (73 例) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (74 例) フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回) (76 例)	24 週間
K-877-15 資料 5.3.5.1-5 第 III 相 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者	第 1 期 プラセボ(1 日 2 回) (108 例) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (150 例) 0.2 mg/日(増量対象*0.4 mg/日)(1 日 2 回) (165 例) 第 2 期 プラセボ(1 日 2 回) (108 例) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (150 例) 0.2 mg/日(増量対象*0.4 mg/日)(1 日 2 回) [165 例(増量不要: 107 例、増量: 58 例)] *: 治療期 8 週時の TG が 150 mg/dL 以上であった場合は治療期 12 週時から増量	第 1 期 12 週間 第 2 期 12 週間
K-877-16 資料 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2 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	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者	第 1 期 プラセボ(1 日 2 回) (57 例) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (54 例) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (55 例) 第 2 期 0.2 mg/日(1 日 2 回) 0.2 mg/日(1 日 2 回) 0.4 mg/日(1 日 2 回)	第 1 期 24 週間 第 2 期 28 週間
K-877-14 資料 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2 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	多施設共同、非盲検	TG 高値を示す脂質異常症患者	0.2 mg/日(増量時 0.4 mg/日)(1 日 2 回) (189 例)	52 週
K-877-11 資料 5.3.4.2-1 臨床薬理 HDL 機能評価試験	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験	TG 高値かつ HDL-C 低値の脂質異常症患者	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラセボ (33 例: プラセボ先行群 16 例、0.4 mg/日先行群 17 例)	4 週
K-877-19 資料 5.3.4.2-2 臨床薬理 インスリン感受性評価試験	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較	TG 高値の脂質異常症患者	0.4 mg/日(1 日 2 回) (19 例) プラセボ (8 例)	12 週

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.2 安全性の評価方法

安全性の解析対象は、「無作為割付けされ少なくとも治験薬を1回は服薬した被験者」とし、有害事象、臨床検査、体重、BMI、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、12誘導心電図（正異判定、QTcF間隔）の成績に基づき、ペマフィブラートの安全性を評価した。有害事象の定義及び集計方法等を2.7.4.1.1.2に添付した。

2.5.5.3 曝露状況

(1) 全データを用いた併合解析（52週）

併合解析の治験薬投与期間を表2.7.4.1-18に添付した。

安全性解析対象集団は、ペマフィブラート群1418例であった。ペマフィブラート全例の投与期間の平均値は167.6日であった。

(2) 投与期間12週の併合解析

併合解析の治験薬投与期間を表2.7.4.1-20に添付した。

安全性解析対象集団はプラセボ群298例、ペマフィブラート0.05 mg/日群37例、0.1 mg/日群127例、0.2 mg/日群846例、0.4 mg/日群320例、フェノフィブラート100 mg/日群122例、106.6 mg/日群76例、200 mg/日群140例であった。投与期間の平均値は82.5～84.6日であった。

2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 全データを用いた併合解析（52週）

併合解析の人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表2.7.4.1-28に添付した。

被験者の大部分（全体の83.4%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は54.7（11.2）歳で、65歳以上の被験者は20.3%であった。また、2型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ33.7%、46.1%、43.2%、55.6%であった。腎機能に関しては、スタチン併用者の割合は632例（44.6%）、eGFRが30 mL/min/1.73m²未満の被験者が12例（0.8%）、30 mL/min/1.73m²以上60 mL/min/1.73m²未満の被験者が173例（12.2%）であった。

(2) 投与期間12週の併合解析

併合解析の人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表2.7.4.1-30に添付した。

被験者の大部分（全体の84.6%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は53.9（11.2）歳で、65歳以上の被験者は19.0%であった。また、2型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ28.9%、43.1%、40.0%、53.9%であった。腎機能に関しては、スタチン併用者の割合は、それぞれ784例（39.9%）、eGFRが30 mL/min/1.73m²未満の被験者は12例（0.6%）、30 mL/min/1.73m²以上60 mL/min/1.73m²未満の被験者は228例（11.6%）であった。フェノフィブラート投与群ではスタチンの併用者はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 比較的良好に見られる有害事象

(1) 全データを用いた併合解析

治療期開始後に、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-14 に添付した。

ペマフィブラート投与後に比較的良好に見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は鼻咽頭炎であった。

治療期開始後に、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-22 に添付した。

ペマフィブラートのいずれの群でも、発現割合 2%以上の副作用はなかった。

(2) 投与期間 12 週の併合解析

治療期開始後に、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-29 に添付した。

ペマフィブラート投与後に比較的良好に見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は季節性アレルギー、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、変形性関節症、上気道の炎症であった。鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道の炎症の発現割合はプラセボ群と同程度であった。季節性アレルギー、関節痛、変形性関節症の発現割合は、プラセボ群より高い群もあるものの、用量の増加に伴って増加する傾向はなかった。

フェノフィブラート投与後に比較的良好に見られた有害事象（フェノフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、筋肉痛、上気道の炎症であった。 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合は 1.6%~21.1%であり、ペマフィブラート群の発現割合（0%~0.5%）はフェノフィブラート群より低かった。肝機能検査異常の発現割合は 6.6%~15.7%であり、ペマフィブラート群の発現割合（0%~3.9%）はフェノフィブラート群より低かった。

治療期開始後に、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-31 に添付した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 2%以上の副作用は、0.05 mg/日（1 日 2 回）群に肝障害、2 型糖尿病（2 型糖尿病の悪化）がそれぞれ各 1 例のみに認められた。フェノフィブラートのいずれかの群で発現割合 2%以上の副作用は便秘、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常であった。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.5.2 死亡

フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）のペマフィブラート 0.4 mg/日群で、肺塞栓症のため 1 例が死亡した（表 2.7.4.2-32 参照）。当該被験者は投与 22 日目に心肺停止状態に陥り、緊急搬送先の医師が蘇生処置を施したものの、死亡が確認された。死亡に先立ち、投与 18 日目から熱中症の症状が見られた。行政解剖の結果、直接死因は肺動脈血栓塞栓症であった。治験担当医師は、ペマフィブラートに関連する既存の知見等から総合的に判断し、治験薬との因果関係を否定した。なお、本事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.22 に添付した。

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（K-877-14）のペマフィブラート 0.2 mg/日群で、急性心筋梗塞のため 1 例が死亡した（表 2.7.4.2-32 参照）。当該被験者は投与 212 日目に労作時の胸部圧迫感を自覚するも、直ぐに症状は落ち着いた。その 4 日後に、3 度目の胸部不快感を自覚し、緊急搬送先で急性心筋梗塞の診断で入院及び手術が行われたが、術後の心機能が悪く血圧維持が不能となり死亡が確認された。また、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。なお、本事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.28 に添付した。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（K-877-15）では、治療期に死亡例は認めなかったが、Screening 期脱落例に 1 例 1 件（死亡）が認められた。

2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象

(1) 全データを用いた併合解析（52 週）

重篤な有害事象は、3.6%（51/1418 例）に認められた。PT 別では、特定の有害事象が多く発現する傾向はなかった（表 2.7.4.2-33 参照）。また、投与期間の延長に伴って、重篤な有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-17 参照）。

(2) 投与期間 12 週の併合解析

重篤な有害事象は、プラセボ群 0.7%（2/298 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 2.7%（1/37 例）、0.1 mg/日群 2.4%（3/127 例）、0.2 mg/日群 2.1%（18/846 例）、0.4 mg/日群 0.6%（2/320 例）、フェノフィブラート 200 mg/日群 2.1%（3/140 例）に認められた（表 2.7.4.2-28 参照）。ペマフィブラートの用量の増加に伴って重篤な有害事象が増加する傾向はなかった。

PT 別では特定の重篤な有害事象が多く発現する傾向はなかった。また、重篤な副作用はペマフィブラート 0.2 mg/日群の腹壁血腫、胆管結石、糖尿病（糖尿病の悪化）（各 1 例）、0.4 mg/日群の尿管結石のみであった（表 2.7.4.2-36 参照）。

2.5.5.5.4 投与中止に至った有害事象

(1) 全データを用いた併合解析（52 週）

投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）は、3.6%（51/1418 例）であった（表 2.7.4.2-40 参照）。PT 別で 3 例以上に認められた事象は、胆石症 5 例（0.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、糖尿病（糖尿病の悪化）、血中

2.5 臨床に関する概括評価

クレアチンホスホキナーゼ増加が各 3 例（0.2%）であった。また、投与期間の延長に伴って、投与中止に至った有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-17 参照）。

(2) 投与期間 12 週の併合解析

投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）は、プラセボ群 0.7%（2/298 例）、0.1 mg/日群 3.1%（4/127 例）、0.2 mg/日群 2.5%（21/846 例）、0.4 mg/日群 1.9%（6/320 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 3.3%（4/122 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群 7.9%（6/76 例）、フェノフィブラート 200 mg/日群 10.0%（14/140 例）に認められた（表 2.7.4.2-42 参照）。プラセボ群と比較しペマフィブラート投与群で発現割合がやや高かったが、PT 別では特定の投与中止に至った事象が発現する傾向は認められなかった。また、ペマフィブラートの用量の増加に伴って投与中止に至った有害事象が増加する傾向はなかった。

フェノフィブラート 106.6 mg/日及び 200 mg/日群では、他の群と比較して投与中止に至った有害事象の発現割合が高く、主な事象は肝機能異常及び肝機能検査異常であった（表 2.7.4.2-28 参照）。

2.5.5.5.5 器官別又は症候群別有害事象

本項では、MedDRA の SOC 別の有害事象発現状況を示した。また、注目すべきと判断した事象（肝臓への影響、腎臓への影響、筋への影響、血液学的影響、心血管系への影響、QT 間隔への影響）（表 2.7.4.1-9 参照）の発現状況を分析した。

2.5.5.5.5.1 SOC 別の有害事象

全データを用いた併合解析における SOC 別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-47 に、副作用発現状況を表 2.7.4.2-48 に添付した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 10%以上であった SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であった。また、ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC 別の副作用は、「臨床検査」のみであった。「臨床検査」に分類される副作用は、ペマフィブラート群（52 週）で 5.8%に認められた。

投与期間 12 週の併合解析における SOC 別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-49 に、副作用発現状況を表 2.7.4.2-50 に添付した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 10%以上であった SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であった。これらの事象はプラセボ群の発現割合と同程度であり、用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向はなかった。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC 別の副作用はなかった。ペマフィブラート群のいずれかの群で発現割合が高かった「臨床検査」に分類される副作用は、プラセボ群 2.0%、0.1 mg/日群 2.4%、0.2 mg/日群 3.3%、0.4 mg/

2.5 臨床に関する概括評価

日群 4.4%に認められた。一方、フェノフィブラート 100 mg/日群では 9.0%、106.6 mg/日群で 18.4%、200 mg/日群では 20.0%に「臨床検査」に分類される副作用が認められており、ペマフィブラート群の発現割合は特にフェノフィブラート 100 mg/日群、106.6 mg/日群、200 mg/日群より明らかに低かった。

ペマフィブラート群ではフェノフィブラート群と比較して「臨床検査」に分類される有害事象及び副作用の発現割合が低かったのは、肝機能検査異常（PT）の発現割合が低いためであった（表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-31 参照）。

2.5.5.5.2 肝臓への影響

(1) 肝障害

全データを用いた併合解析における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-51（有害事象）及び表 2.7.4.2-52（副作用）に添付した。

52 週時の有害事象は 4.9%（69/1418 例）に認められ、このうち 1.7%（24/1418 例）は副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。また、投与中止に至った有害事象は 6 例 9 件に認められた（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 2 件、血中フィブリノゲン減少、肝機能異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常各 1 例 1 件）。これらは治験薬との関連性は否定されなかったが、いずれの事象も無処置若しくは外来処置で軽快又は回復した。

投与期間 12 週の併合解析における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-55（有害事象）及び表 2.7.4.2-56（副作用）に添付した。

有害事象は、プラセボ群 2.7%（8/298 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 2.7%（1/37 例）、0.1 mg/日群 4.7%（6/127 例）、0.2 mg/日群 2.5%（21/846 例）、0.4 mg/日群 3.8%（12/320 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 13.9%（17/122 例）、106.6 mg/日群 35.5%（27/76 例）、200 mg/日群 24.3%（34/140 例）であった。ペマフィブラート各群の発現割合は、プラセボ群と同程度であった。また、PT 別でも、プラセボ群と比較して特に発現割合が高い有害事象はなく、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向もなかった。ペマフィブラート群の発現割合はフェノフィブラート群より明らかに低かった。PT 別では肝機能検査異常が多く、プラセボ群 1.0%、ペマフィブラート各群 0%～3.9%、フェノフィブラート 100 mg/日群 9.8%、106.6 mg/日群 6.6%、200 mg/日群 15.7%に認められ、ペマフィブラート群の発現割合はフェノフィブラート群より低かった。

「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する事象の時期別の発現割合について、長期投与評価の集計結果を表 2.7.4.2-57（有害事象）及び表 2.7.4.2-58（副作用）に添付した。

ペマフィブラートの投与期間の延長により、有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

更に、肝障害に関連する臨床検査値（AST、ALT、 γ -GTP、ALP 及び総ビリルビン）の評価においても、ペマフィブラート投与による肝障害のリスク増加は示唆されなかった（2.7.4.3.1 参照）。

以上から、ペマフィブラートの投与により、重大な肝機能障害が生じる可能性は低いと考えられた。また、ペマフィブラートは、フェノフィブラートよりも肝障害が発現する可能性は低いと考えられた。

(2) 胆石に関連する障害

全データを用いた併合解析における「胆石に関連する障害（SMQ）」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-59（有害事象）及び表 2.7.4.2-60（副作用）に添付した。

52 週時の有害事象は 2.0%（29/1418 例）に認められ、このうち 1.6%（22/1418 例）が副作用と判断された。程度が高度、重篤な事象は 1 例 1 件（胆管結石）に認められ、治験薬投与を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかったが、入院治療で回復した。その他の胆石症及び胆管結石については、いずれも程度は軽度で臨床的に問題となる症状を伴う事象ではなかった。

投与期間 12 週の併合解析における「胆石に関連する障害（SMQ）」に該当する事象を表 2.7.4.2-63（有害事象）及び表 2.7.4.2-64（副作用）に添付した。

胆石症及び胆管結石の発現はペマフィブラート 0.2 mg/日群で 3 例（0.4%）に認められた（胆石症 2 例及び胆管結石 1 例）。胆管結石の 1 例は因果関係が否定されなかったが、その他の胆石症 2 例はいずれも因果関係は否定された。

「胆石に関連する障害（SMQ）」に該当する事象の時期別の発現割合について、長期投与評価の集計結果を表 2.7.4.2-65（有害事象）及び表 2.7.4.2-66（副作用）に添付した。

「胆石に関連する障害（SMQ）」の有害事象及び副作用の発現割合は、各時期で大きな違いはなかった。また、0～12 週に認められた胆管結石（重篤な事象として報告された 1 例 1 件）を除き、12 週以降に認められた事象はいずれも治験実施計画書に規定された超音波検査で確認された事象であった。

以上から、本治験で報告された「胆石に関連する障害（SMQ）」は、胆管結石の 1 例を除きいずれも臨床的に問題となる症状を伴う事象ではなかったが、胆石又はその既往歴のある患者に対しては、本剤を慎重に投与することが必要と考えられた。

2.5.5.5.3 腎臓への影響

全データを用いた併合解析における「急性腎不全（SMQ）」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-67（有害事象）及び表 2.7.4.2-68（副作用）に添付した。

52 週時の有害事象は、0.6%（9/1418 例）に認められ、このうち 0.2%（3/1418 例）

2.5 臨床に関する概括評価

が副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。また、投与中止に至った有害事象は1例1件（急性腎不全）であった。因果関係は否定されなかったが、程度は軽度であり、無処置にて回復が認められた。

投与期間12週の併合解析における「急性腎不全(SMQ)」に該当する事象を集計し、表2.7.4.2-71（有害事象）及び表2.7.4.2-72（副作用）に添付した。

有害事象は、ペマフィブラート0.2 mg/日群0.2% (2/846例)、0.4 mg/日群0.3% (1/320例)、フェノフィブラート106.6 mg/日群3.9% (3/76例)、200 mg/日群4.3% (6/140例)に認められ、ペマフィブラート群の発現割合はフェノフィブラート群と比較して明らかに低かった。

「急性腎不全 (SMQ)」に該当する事象の時期別の発現割合について、長期投与評価の集計結果を表2.7.4.2-73（有害事象）及び表2.7.4.2-74（副作用）に添付した。

ペマフィブラートの投与期間の延長により、有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向はなかった。

更に、腎機能障害に関連する臨床検査値（血清クレアチニン及び eGFR）の評価においても、ペマフィブラート投与による腎機能障害のリスク増加は示唆されなかった（2.7.4.3.2 参照）。

以上から、ペマフィブラートの投与により、重大な腎障害を生じる可能性は低いと考えられた。また、ペマフィブラートは、フェノフィブラートよりも腎障害の発現する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.4 筋への影響

全データを用いた併合解析における「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」に該当する事象を集計し、表2.7.4.2-75（有害事象）及び表2.7.4.2-76（副作用）に添付した。

52週時の有害事象は、4.2% (59/1418例)に認められ、このうち1.5% (21/1418例)が副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。投与中止に至った有害事象は5例6件[血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例3件、血中ミオグロビン増加1例1件、急性腎不全1例1件、慢性腎臓病(慢性腎臓病の悪化)1例1件]に認められた。いずれの事象も治験薬との関連性が否定されなかったが、無処置又は外来処置により回復した。

投与期間12週の併合解析における「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」に該当する事象を集計し、表2.7.4.2-79（有害事象）及び表2.7.4.2-80（副作用）に添付した。

有害事象は、プラセボ群4.4% (13/298例)、ペマフィブラート0.05 mg/日群5.4% (2/37例)、0.1 mg/日群0.8% (1/127例)、0.2 mg/日群3.2% (27/846例)、0.4 mg/日群2.8% (9/320例)で、フェノフィブラート100 mg/日群2.5% (3/122例)、106.6 mg/日群9.2% (7/76例)、200 mg/日群5.0% (7/140例)であった。2.7.4.2.1.5.3に添付した血中クレアチニ

2.5 臨床に関する概括評価

ン増加を除くと、大部分が血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、その発現割合が、プラセボ群と比較してペマフィブラート各群で高い傾向はなかった。

「横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)」に該当する事象の時期別の発現割合について、長期投与評価の集計結果を表 2.7.4.2-81 (有害事象) 及び表 2.7.4.2-82 (副作用) に添付した。

ペマフィブラートの投与期間の延長により、有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向はなかった。

更に、横紋筋融解症に関連する臨床検査値 (CK、血清クレアチニン及び eGFR) の評価においても、ペマフィブラート投与による筋障害のリスク増加は示唆されなかった (2.7.4.3.2 参照)。

以上から、ペマフィブラートの投与により、横紋筋融解症を含む重大な筋障害が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.5 血液学的影響

(1) 出血

「出血 (SMQ)」に該当する事象を集計し、全データを用いた併合解析結果を表 2.7.4.2-83 (有害事象) 及び表 2.7.4.2-84 (副作用) に、投与期間 12 週の併合解析結果を表 2.7.4.2-87 (有害事象) 及び表 2.7.4.2-88 (副作用) に添付した。

全データを用いた併合解析 (52 週) では、有害事象は 3.2% (45/1418 例) に認められ、このうち 0.6% (8/1418 例) が副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。投与中止に至った有害事象は 2 例 2 件に認められ (血中フィブリノゲン減少、腹壁血腫)、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。血中フィブリノゲン減少は無処置にて、腹壁血腫は入院治療により回復した。

12 週評価では「出血 (SMQ)」に該当する有害事象は、プラセボ群 0.3% (1/298 例)、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 2.7% (1/37 例)、0.1 mg/日群 2.4% (3/127 例)、0.2 mg/日群 2.1% (18/846 例)、0.4 mg/日群 0.3% (1/320 例)、フェノフィブラート 100 mg/日群 4.1% (5/122 例)、106.6 mg/日群 1.3% (1/76 例)、200 mg/日群 2.9% (4/140 例) に認められた。ペマフィブラート群において、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向はなかった。

時期別の発現割合について、集計結果を表 2.7.4.2-89 (有害事象) 及び表 2.7.4.2-90 (副作用) に添付した。

ペマフィブラートの投与期間の延長により、有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向はなかった。

更に、出血に関連する臨床検査値[血小板数、活性化部分トロンボプラスチン、PT-INR

2.5 臨床に関する概括評価

及びフィブリノゲン]の評価においても、ペマフィブラート投与による出血のリスク増加は示唆されなかった（2.7.4.3.3 参照）。

以上から、ペマフィブラートの投与により、出血が生じる可能性は低いと考えられた。

(2) 貧血

「造血障害による赤血球減少症（SMQ）」に該当する事象を集計し、全データを用いた併合解析結果を表 2.7.4.2-91（有害事象）及び表 2.7.4.2-92（副作用）に、投与期間 12 週の併合解析結果を表 2.7.4.2-95（有害事象）及び表 2.7.4.2-96（副作用）に添付した。

全データを用いた併合解析（52 週）では、有害事象は 0.1%（2/1418 例）に認められた。いずれも 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で認められた事象であり、発現時期は 12 週以内であった。投与中止に至った事象、程度が高度又は重篤な事象はなかった。

更に、貧血に関連する臨床検査値（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の評価においても、ペマフィブラート投与による貧血のリスク増加は示唆されなかった（2.7.4.3.3 参照）。

以上から、ペマフィブラートの投与により、貧血が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.5.6 心血管系への影響及び QT 間隔への影響

(1) 心血管系への影響

「心筋梗塞（SMQ）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する事象を集計し、全データを用いた併合解析結果を表 2.7.4.2-97（有害事象）及び表 2.7.4.2-98（副作用）に、投与期間 12 週の併合解析結果を表 2.7.4.2-101（有害事象）及び表 2.7.4.2-102（副作用）に添付した。

全データを用いた併合解析（52 週）では、「心筋梗塞（SMQ）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する有害事象は 3.1%（44/1418 例）に認められ、このうち 0.9%（13/1418 例）が副作用と判断された。「心筋梗塞（SMQ）」に該当する有害事象のうち、重篤な有害事象は 3 例 3 件（急性心筋梗塞 2 例 2 件、心筋梗塞 1 例 1 件）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他、投与中止に至った事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例 3 件が認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加については、2.5.5.5.4 に詳述した。「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する有害事象のうち、重篤な有害事象は 3 例 3 件（脳梗塞 2 例 2 件、頸動脈解離 1 例 1 件）に認められ、このうち頸動脈解離 1 例 1 件及び脳梗塞 1 例 1 件は治験薬との因果関係は否定された。脳梗塞 1 例 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかったが、本症例は高齢（脳梗塞発現時年齢：71 歳）かつ原疾患の脂質異常症をはじめ高血圧及び糖尿病を合併していることに加えて喫煙

2.5 臨床に関する概括評価

習慣もあり、脳梗塞の発症に関して複数のリスクを有していた。治験担当医師は、本事象は原疾患に加え、高血圧症及び2型糖尿病を合併していることや喫煙による脳梗塞の発症が考えられるが、治験薬服用中に発現したことから、治験薬との因果関係は完全に否定できないと考え治験薬との因果関係について「関連あるかもしれない」と判断したが、治験薬との関連性は強く疑っておらず、本事象発現から3日後には治験薬を再開した。

12週評価では「心筋梗塞(SMQ)」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患(SMQ)」に該当する有害事象、副作用の発現頻度は、ペマフィブラート投与群、フェノフィブラート投与群いずれもプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。

以上から、ペマフィブラートの投与により、心血管系事象が生じる可能性は低いと考えられた。

(2) QT 間隔への影響

「トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ)」に該当する事象を集計し、全データを用いた併合解析結果を表 2.7.4.2-105 (有害事象) 及び表 2.7.4.2-106 (副作用) に、投与期間 12 週の併合解析結果を表 2.7.4.2-109 (有害事象) 及び表 2.7.4.2-110 (副作用) に添付した。

該当する有害事象は心電図 QT 延長 (プラセボ群及びペマフィブラート 0.2 mg/日群で各 1 例に発現)、意識消失 (プラセボ群) のみであった。これら心電図 QT 延長が認められた 2 例は、いずれも 12 週までに認められた事象であった。

また、健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 評価試験 (K-877-102) の成績から、ペマフィブラート投与時の $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の片側 95%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。

以上から、ペマフィブラートの投与による心電図 QT 延長の可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.6 部分集団

2.5.5.5.6.1 内因性要因

以下に示す内因性要因別の有害事象及び副作用の発現割合について、全データを用いた解析結果を表 2.7.4.5-1～表 2.7.4.5-12 に、投与期間 12 週の併合解析の結果を表 2.7.4.5-13～表 2.7.4.5-24 に添付した。

- ・人口統計学的特性 (年齢、性別、BMI)
- ・合併症 (脂肪肝、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム) の有無
- ・血清脂質 (空腹時血清 TG、HDL-C) のベースライン値
- ・AST、ALT のベースライン値

2.5 臨床に関する概括評価

- ・肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]
- ・eGFR のベースライン値

全データを用いた併合解析（24 週）の結果では、いずれの部分集団でもペマフィブラート投与後の有害事象発現割合は、プラセボ群と比較し大きな差はなかった。

また、投与期間 12 週の併合解析の結果では、ペマフィブラート群で用量の増加に伴って増加する事象は認められなかった。

2.5.5.5.6.2 外因性要因

以下に示す外因性要因別の有害事象及び副作用の発現割合について、全データを用いた解析結果を表 2.7.4.5-25～表 2.7.4.5-30 に、投与期間 12 週の併合解析の結果を表 2.7.4.5-31～表 2.7.4.5-36 に添付した。

- ・食前投与、食後投与
- ・スタチン併用の有無
- ・腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満）かつスタチンの併用有

食前投与では 24 週の評価においてプラセボ群と比較しペマフィブラート投与群で副作用の発現割合がやや高かったが、PT 別では特定の事象がペマフィブラート群で多く発現する傾向は認められなかった（胆石症が 2 件、視力低下、下痢、歯冠周囲炎、歯髄炎、鼻炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高ホモシステイン血症、がそれぞれ 1 件であった）。

腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m² 未満）かつスタチンの併用有の集団では 24 週の評価においてプラセボ群と比較しペマフィブラート投与群で有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められた。比較的発現割合が高かった有害事象（3 例以上に発現）は、鼻咽頭炎が 15.0%（12/80 例）、齲歯、胆石症、関節周囲炎がそれぞれ 3.8%（3/80 例）であり、鼻咽頭炎の発現割合がやや高かったが、プラセボ群（17.1%）の発現割合よりも低かった。齲歯、胆石症及び関節周囲炎は、ペマフィブラート投与群のみに認められたが、ペマフィブラート投与群との関連性が否定されなかった事象は、胆石症の 1 例のみであった。重篤な有害事象の発現割合でもプラセボ群と比較しペマフィブラート投与群でやや高い傾向が認められたが、内訳は狭心症、心筋虚血、腹壁血腫、腰部脊柱管狭窄症、胃腺癌、静脈瘤手術、大動脈瘤の各 1 例であり、特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、フィブラート系薬剤で懸念される横紋筋融解症や、これに伴う重篤な腎障害の発現と関連する事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象として 3 例 4 件（腹壁血腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ミオグロビン増加、胃腺癌）が認められた。投与中止に至った有害事象、臨床検査値の増加の程度については 2.7.4.2.1.5.4 及び 2.7.4.3.2 に添付した。

その他の部分集団では、ペマフィブラート投与後の有害事象発現割合は、プラセボ群と比較し大きな差はなかった。

2.5 臨床に関する概括評価

投与期間 12 週の併合解析の結果では、いずれの部分集団においても、ペマフィブラート群で用量の増加に伴って増加する事象は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィットの要約

(1) 優れた血清脂質の改善作用を有する

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についても、本剤の投与により、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及び小型 LDL 粒子の減少に加え、動脈硬化巢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。また、臨床薬理試験 (K-877-11) の結果から、本剤は、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ることが確認された。また、Apo AI を含む Preβ1 HDL、HDL₃ などの機能的な HDL の産生を亢進させることが確認され、HDL による末梢組織 (マクロファージ含む) からのコレステロールの引き抜きを亢進させていると推察された。更に、食後の TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 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。その他、本剤の投与により、動脈硬化性疾患のリスク因子として知られる炎症関連指標 (hsCRP 等) や血液凝固因子 (フィブリノゲン) の減少が示された。

以上から、ペマフィブラートは、単独療法及びスタチンとの併用療法のいずれにおいても、優れた血清脂質の改善作用を有すると考えられ、動脈硬化性疾患の発症・進展リスクを軽減させる効果が期待された。

(2) 優れた安全性プロファイルを有する

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象としたいずれの臨床試験においても、本剤 0.2~0.4 mg/日の有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボと同程度であり、本剤に特徴的な有害事象及び副作用は認められなかった。また、フェノフィブラートと比較した臨床試験 (K-877-09 及び K-877-17) の成績から、本剤 0.2~0.4 mg/日の有害事象及び副作用の発現割合は、本邦のフェノフィブラートの通常用量 (フェノフィブラート

2.5 臨床に関する概括評価

錠 106.6 mg/日及び微粉化カプセル製剤 200 mg/日群) よりも低く、特に肝機能検査値異常や腎機能低下のリスクは、フェノフィブラートよりも低いことが示された。

以上から、ペマフィブラートは 0.4 mg/日までの用量において、安全性は良好であることが示された。また、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し、既存のフィブラート系製剤で使用が制限されている肝機能障害者や腎機能障害者に対しても安全に使用できると考えられた。

(3) スタチンと安全に併用できる

スタチンとの併用療法を評価した臨床試験 (K-877-13、K-877-15 及び K-877-201) のいずれにおいても、本剤 0.4 mg/日までの用量において、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なく、本剤投与による特徴的な有害事象・副作用も認められなかった。また、長期投与試験 (K-877-14、K-877-16) においても、スタチン併用患者において、安全性に大きな問題は認められなかった。また、薬物相互作用試験の成績から、本剤と各種スタチン (ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン及びフルバスタチン) との間で臨床的に問題となる薬物相互作用がないことが確認された。

以上から、ペマフィブラートは、スタチンと安全に併用できると考えられた。

(4) 腎機能障害者でも安全に使用できる

健康成人男性を対象として、 ^{14}C -ペマフィブラート 0.8 mg 経口単回投与後の放射能のマスバランスを評価した結果、本薬は主に糞中 (胆汁中) 排泄であることが確認された。また、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果から、本剤を腎機能障害者に投与しても、臨床的に問題となる曝露の増加は認められなかった。

長期投与試験 (K-877-14) 及び併合解析の成績から、本剤は、腎機能障害患者に対しても、腎機能に影響を及ぼさずに、投与可能であることが確認された。

以上から、ペマフィブラートは、腎機能障害者に対しても安全に使用できると考えられた。

(5) メタボリックシンドロームの改善が期待される

本剤の治療対象と想定される TG 高値を特徴とする脂質異常症 (Atherogenic Dyslipidemia) は、メタボリックシンドロームの患者に多く、その基盤としてインスリン抵抗性を合併していることが知られている。

併合解析の成績から、本剤は、インスリン抵抗性の改善作用 (空腹時血糖、空腹時インスリン及び HOMA-R の低下等) を有することが示された。また、臨床薬理試験 (K-877-19) の成績から、本剤は、肝臓の糖取り込み率を増加させることが示され、これらの結果から、本剤は、肝臓のインスリン抵抗性を改善する作用を有すると推測された。更に、メタボリックシンドロームの患者は、脂肪肝の合併頻度が高いことが知られているが、本剤の投与により、ALT 及び γ -GTP の低下が確認され、本剤は、脂肪肝改善作用を有することが示唆された。

2.5 臨床に関する概括評価

以上から、ペマフィブラートは、メタボリックシンドロームを総合的に改善させることが期待された。

2.5.6.2 リスクの要約

(1) 比較的良好に見られる有害事象

全データを用いた併合解析の結果から、ペマフィブラート投与後に比較的良好に見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は鼻咽頭炎であった。

また、投与期間 12 週の併合解析の結果から、ペマフィブラート投与後に比較的良好に見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は季節性アレルギー、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、変形性関節症、上気道の炎症であった。鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道の炎症の発現割合はプラセボ群と同程度であった。季節性アレルギー、関節痛、変形性関節症の発現割合は、プラセボ群より高い群もあるものの、用量の増加に伴って増加する傾向はなかった。

以上から、ペマフィブラート投与後に比較的良好に見られた有害事象は、臨床的に大きな問題を示唆するものではないと考えられた。

(2) 重要な潜在的リスク

1) 胆石が関連する障害

全データを用いた併合解析における「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する有害事象の発現割合は 2.0%（29/1418 例）であり、このうち 1.6%（22/1418 例）が副作用と判断された。程度が高度、重篤な事象は 1 例 1 件（胆管結石）に認められ、治験薬投与を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかったが、入院治療で回復した。

その他の胆石症及び胆管結石については、いずれも程度は軽度で臨床的に問題となる症状を伴う事象ではなかった。

以上から、本治験で報告された胆石症の多くは臨床的に問題となる症状を伴う事象ではなかったが、胆石又はその既往歴のある患者に対しては、本剤を慎重に投与することが必要と考えられた。

2) 高度の腎機能障害を有する患者におけるスタチン併用時の横紋筋融解症

ペマフィブラート投与後に横紋筋融解症は認められなかった。「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象の大部分は、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」であり、プラセボ群とペマフィブラート群との間で発現割合に大きな違いはなかった。また、横紋筋融解症に関連する臨床検査値（CK、血清クレアチニン及び eGFR）の評価においても、ペマフィブラート投与により横紋筋融解症のリスク増加は示唆されなかった（2.5.5.5.4）。

以上から、ペマフィブラートの投与により、横紋筋融解症を含む重大な筋障害が生

2.5 臨床に関する概括評価

じる可能性は低いと考えられた。

一方、既存のフィブラート系製剤とスタチンとの併用において、特に腎機能障害を有する患者で横紋筋融解症の発現が懸念されている。また、本剤の臨床試験では、スタチンとの併用において高度の腎機能障害を有する患者の使用経験は限られている。

以上から、スタチンを併用し、かつ高度の腎機能障害を有する患者に対しては、本剤を慎重に投与することが必要と考えられた。

(3) 特別な患者集団におけるリスク

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (K-877-10) の結果から、肝硬変患者群では、本剤の投与により血漿中ペマフィブラート未変化体濃度の増加が見られ、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A で約 2 倍、Child-Pugh 分類 B で約 4 倍を示した。

以上から、中等度以上の肝硬変 (Child-Pugh 分類 B、Child-Pugh 分類 C の肝硬変) 又は胆道閉塞のある患者に対しては、本剤の投与を禁忌とすることが適切と考えられた。また、軽度な肝硬変の患者 (Child-Pugh 分類 A の肝硬変) に対しては、慎重に投与することとし、必要に応じて本剤の減量を考慮することが適切と考えられた。

(4) 薬物相互作用のリスク

1) シクロスポリン、リファンピシンとの相互作用

シクロスポリンとの併用により、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} で約 14.0 倍) が見られた。また、リファンピシンとの併用により、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} で約 11.1 倍) が見られた。

以上から、本剤とシクロスポリン、リファンピシンとの併用は禁忌とする必要が考えられた。

2) クラリスロマイシン、クロピドグレルとの相互作用

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) との併用により、約 2.1 倍の曝露増加が認められた。また、クロピドグレル (CYP2C8 及び OATP1B1 阻害) との併用により、 AUC_{0-t} で約 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) の曝露増加が認められた。

以上から、クラリスロマイシン、クロピドグレル併用の際には、必要に応じて本剤の減量を考慮することが適切と考えられた。

3) CYP 代謝誘導薬との相互作用

CYP3A に対して強い誘導薬としてフェニトイン、カルバマゼピン等が、中程度の誘導薬としてエファビレンツ、ボセンタン等があり⁴¹⁾、これらの IC 値⁴²⁾を用いて予測したペマフィブラートの AUC 低下率は、それぞれ 0.4、0.5、0.7 及び 0.8 倍と算出された。したがって、CYP3A の強い誘導薬との併用時には 0.3~0.5 倍、CYP3A の中等度の誘導薬との併用時には 0.7~0.8 倍に低下すると推察された。また、ペマフィブラ

2.5 臨床に関する概括評価

ートの各 CYP の寄与率はほぼ同程度であることから、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導薬との併用においても CYP3A の誘導薬と同程度の曝露低下が認められると考えられ、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導薬のそれぞれに対しても、強い誘導薬との併用時には 0.3～0.5 倍、中等度の誘導薬との併用時には 0.7～0.8 倍、ペマフィブラートの曝露量が低下すると推察された。

以上より、CYP2C8、CYP2C9 又は CYP3A の誘導薬により、ペマフィブラートの曝露量が低下する可能性があるが、いずれに対しても中等度の誘導薬であれば、本薬の曝露量の低下は AUC で 0.7～0.8 倍程度であり、臨床使用において用量調整が必要となる影響は認められないと考えられた。一方、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。

4) 陰イオン交換樹脂製剤との相互作用

In vitro 試験の成績から、ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率は高いことが確認された。

以上から、陰イオン交換樹脂製剤との併用の際には、陰イオン交換樹脂への本剤の吸着を避けるため、陰イオン交換樹脂製剤の投与前 2 時間又は投与後 4～6 時間以上間隔をあけて投与することが望ましいと考えられた。

(5) 重要な不足情報

1) 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）合併患者

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、メタボリックシンドロームと関連が深く、肝障害を合併する脂質異常症患者は多く存在することから、本剤は、実地医療において NAFLD 合併患者での使用が想定される。NAFLD のうち、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）合併患者については、本剤の臨床試験において情報が限られているため、重要な不足情報と考えられた。

2) 高度腎機能障害合併患者

慢性腎臓病（CKD）はメタボリックシンドロームと関連が深く、腎機能障害を合併する脂質異常症患者は多く存在することから、本剤は、実地医療において腎機能障害患者での使用が想定される。腎機能障害患者のうち、本剤の臨床試験において高度の腎機能障害患者の組み入れは限られていることから、高度腎機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報と考えられた。

2.5.6.3 結論

TG 高値を示す脂質異常症患者に対して、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日は、単独療法及びスタチンとの併用療法のいずれにおいても、優れた血清脂質の改善作用を有することが確認され、動脈硬化性疾患の発症・進展リスクを軽減させる効果が期待された。また、メタボリックシンドロームを総合的に改善させることが示唆された。

2.5 臨床に関する概括評価

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なかった。また、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、フェノフィブラートよりも低いことが確認された。本剤の薬物動態及び安全性プロファイルを総合的に評価した結果から、ペマフィブラートは、フィブラート系薬剤で使用が制限されている腎機能障害者やスタチンで治療中の患者に対しても安全に使用できると考えられた。

以上から、ペマフィブラートは、既存のフィブラート系薬剤に比べて優れたベネフィット・リスクバランスを有すると考えられ、脂質異常症の治療に大きく貢献できる治療薬であると考えられた。

2.5.7 参考文献

- 1) Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARM α): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -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 α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(3):720-33.
- 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) 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.
- 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.
- 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.
- 8) Durrington PN. Diabetic dyslipidaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(2):265-78.
- 9) Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;82(12A):67U-73U.
- 10) Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med*. 1999;246:341-55.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

2.5 臨床に関する概括評価

- for treatment. *Circulation*. 1992;85(1):37-45.
- 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.
 - 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.
 - 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30.
 - 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. *Circulation*. 1994;89(6):2533-9.
 - 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. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):89-98.
 - 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. *Intern Med*. 2006;45(5):235-9.
 - 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. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):714-21.
 - 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. *Hypertens Res*. 2009;32(4):289-98.
 - 24) The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
 - 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):316-22.
 - 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. *Atherosclerosis*. 2011;217S1:S1-44.
 - 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. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
 - 28) Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias--time for a reassessment. *N Engl J Med*. 2011;365(6):481-4.

2.5 臨床に関する概括評価

- 29) Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(5):522-31.
- 30) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:153-62.
- 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. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35.
- 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. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
- 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. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5(4):319-35.
- 34) Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Improves Pancreatic β -Cell Function and Survival by Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Akt Signaling Pathways. *Diabetes.* 2006; 55(9):2470-8.
- 35) Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1627-35.
- 36) Kharitonov A, Shanafelt AB. Fibroblast Growth Factor-21 as a Therapeutic Agent for Metabolic Diseases. *BioDrugs.* 2008;22(1):37-44.
- 37) Kharitonov A, Larsen P. FGF21 reloaded: challenges of a rapidly growing field. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Mar;22(3):81-6.
- 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. *Cell Metab.* 2013;18(3):333-40.
- 39) Malloy MJ, Ravis WR, Pennell AT, Diskin CJ. Effect of cholestyramine resin on single dose valproate pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34(5):208-11.
- 40) Mück W, Ritter W, Frey R, Wetzelsberger N, Lückner PW, Kuhlmann J. Influence of cholestyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997;35(6):250-4.
- 41) 「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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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

2.5 臨床に関する概括評価

るための薬学的アプローチ. 月刊薬事. 2012; 54(4): 637 - 45.