

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)

2.6

非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1

緒言

興和株式会社

2.6.1 緒言

目次

2.6.1 緒言	3
----------------	---

2.6.1 緒言

2.6.1 緒言

ペマフィブラートは、興和株式会社によって創製された選択的 PPAR α モジュレーター (Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Modulator: SPPARM α)¹⁾⁻³⁾ である。ペマフィブラートの構造式を図 2.6.1-1 に示す。

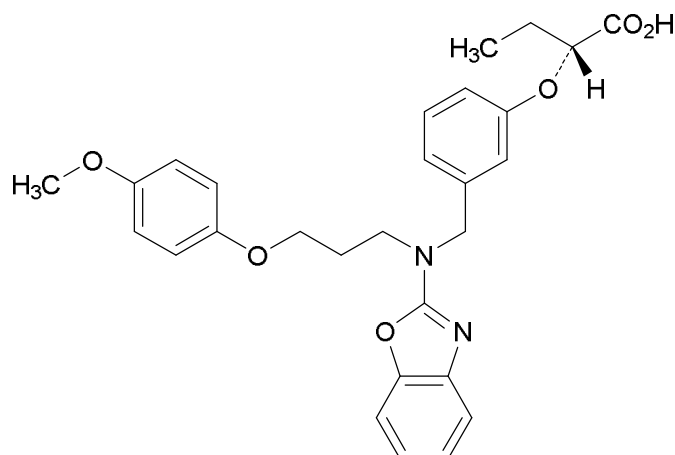


図 2.6.1-1 ペマフィブラートの化学構造式

化学名:

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

分子式: C₂₈H₃₀N₂O₆

分子量: 490.55

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR) は DNA の転写調節 (活性化又は抑制) を行う核内受容体であり、PPAR α 、PPAR γ 及び PPAR δ の 3 種類が同定されている⁴⁾。PPAR α は肝臓中に多く存在し、トリグリセライド (TG) をはじめとする脂質の代謝において重要な役割を有する因子として同定された⁵⁾。PPAR α は核内でレチノイド X 受容体とヘテロ二量体を形成し、リガンドとの結合を引き金として遺伝子の転写を制御する⁶⁾。

PPAR α の活性化による血漿 TG 濃度の低下作用においては、以下に示す複数の機序の関与が報告されている⁷⁾。

- ・ β 酸化に関連する遺伝子の発現亢進
- ・ アポリポ蛋白 A-V の発現亢進
- ・ リポ蛋白リパーゼの発現亢進及び活性化
- ・ アポリポ蛋白 C-III の発現抑制

TG 濃度低下以外の作用として、アポリポ蛋白 A-I の発現亢進により HDL コレステロールを増加させる作用が明らかになっており、PPAR α は生体内の脂質環境を維持するために非常に重要な役割を担っている。

脂質関連の機能に加え、PPAR α は様々な臓器において多面的な作用を示すことも示されている。具体的な例としては炎症反応への関与が挙げられる⁸⁾が、このとき PPAR α からなるヘテロ二量体が、炎症反応に関連する別の核内受容体から転写因子を引き抜

2.6.1 緒言

くことで、相手側の核内受容体の転写活性を抑制すると考えられている。

生体内における PPAR α のリガンドは、遊離脂肪酸及びその誘導体であるプロスタグランジン、ロイコトリエンなどが知られているが、生体外のリガンドとしてはフィブラート系薬物がよく知られている。

フィブラート系薬物は血中脂質を低下させる薬物として発見され⁹⁾、その機序が PPAR α の活性化作用であることが明らかとなった⁶⁾。またフィブラート系薬物は、高 TG 血症の治療のみならず、炎症・酸化ストレスへの効果及び糖尿病網膜症の進展抑制効果も報告されている。

これまでに複数のフィブラート系薬物が高 TG 血症の治療薬として上市されているが¹⁰⁾、重大な副作用として横紋筋融解症、肝機能障害等が報告されている¹¹⁾。またフィブラート系薬物と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると、薬剤単独投与時に比べて横紋筋融解症発現の危険性が高まることが報告されている。特に腎機能の低下した患者においては、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症の危険性が高いことから、両薬物の併用は原則的に併用禁忌とされている。

ペマフィブラートの強力な血漿 TG 濃度低下作用及び HDL-C の増加作用は、既存の薬物よりも低い投与量での薬理作用を示し、薬剤併用時の安全性を高めることが期待される。また、ペマフィブラートは極めて低い尿中移行性を示すことから、腎障害患者への適用に関する課題点を克服する可能性を秘めている。

以上より、ペマフィブラートはこれまでの治療薬よりも幅広い治療域が期待される薬剤である。

ペマフィブラートの予定される用法及び用量を以下に示す。

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。

引用文献

- 1) Fruchart J-C. 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) Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. Biochim Biophys Acta. 1996;1302(2):93-109.
- 5) Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature. 1990;347(6294):645-50.

2.6.1 緒言

- 6) Fruchart J-C, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10(3):245-57.
- 7) Fruchart J-C. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR α): At the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):1-8.
- 8) 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. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):e123-30.
- 9) Oliver M. The clofibrate saga: A retrospective commentary. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):907-10.
- 10) 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. *日本臨牀* 2013;71(9):1643-8
- 11) 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

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)

2.6

非臨床試験の概要及び概要表

2.6.2

薬理試験の概要文

興和株式会社

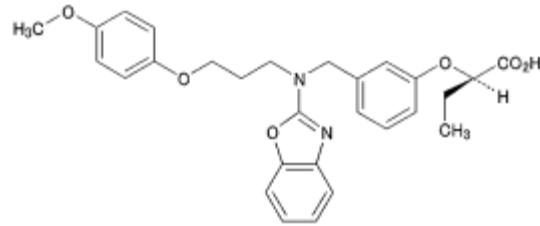
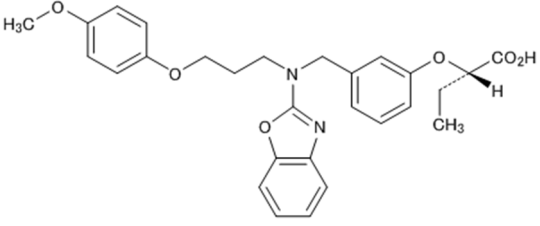
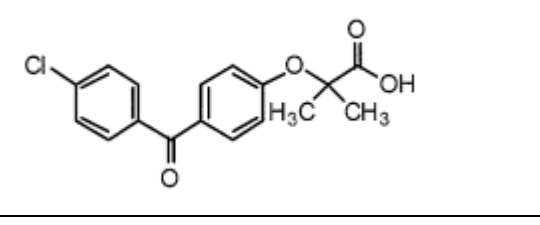
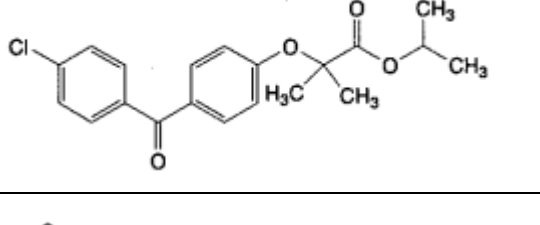
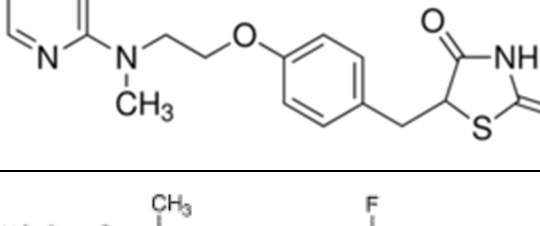
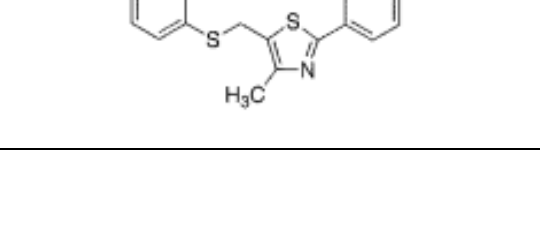
2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2 薬理試験の概要文	7
2.6.2.1 まとめ	7
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	11
2.6.2.2.1 PPAR α 活性化作用	11
2.6.2.2.2 PPAR α 活性化作用の種差	12
2.6.2.2.3 代謝物及び対掌体の PPAR α 活性化作用	13
2.6.2.2.4 ペマフィブラートのヒト初代培養肝細胞における PPAR α 標的遺伝子 CPT1A の発現亢進作用	14
2.6.2.2.5 正脂血ラットの血漿脂質濃度に対する作用	15
2.6.2.2.6 フルクトース負荷高 TG 血症ラットにおける血漿脂質低下作用	16
2.6.2.2.7 Zucker fatty ラットにおける血漿脂質低下作用	17
2.6.2.2.8 正常イヌにおける血漿脂質低下作用	18
2.6.2.2.9 ヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにおける作用	19
2.6.2.2.10 ラットの肝臓における TG の合成に対する抑制作用	20
2.6.2.2.11 ラットの血中への TG 分泌に対する作用	21
2.6.2.2.12 ラットにおける LPL 活性亢進作用	22
2.6.2.2.13 ラットにおける血漿 TG クリアランス亢進作用	23
2.6.2.2.14 ラット血漿中の蛋白質(ApoC-III、Angiopietin-Like Protein 3)及び肝臓 における遺伝子(<i>Apoc3</i> 、 <i>Angptl3</i> 、 <i>Aco</i> 、 <i>Cpt1a</i>)発現に対する作用	24
2.6.2.2.15 Zucker fatty ラットにおける血漿 FGF21 濃度に及ぼす影響	26
2.6.2.2.16 LDL 受容体欠損マウスにおける抗動脈硬化作用	27
2.6.2.3 副次的薬理試験	28
2.6.2.3.1 正脂血ラットにおける TG 濃度低下作用の持続時間	28
2.6.2.3.2 ラットにおける胆汁分泌に及ぼす影響	29
2.6.2.3.3 <i>In vitro</i> における副次的薬理試験	30
2.6.2.4 安全性薬理試験	33
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用	35
2.6.2.6 考察及び結論	36
2.6.2.7 図表	39
2.6.2.8 参考文献	40

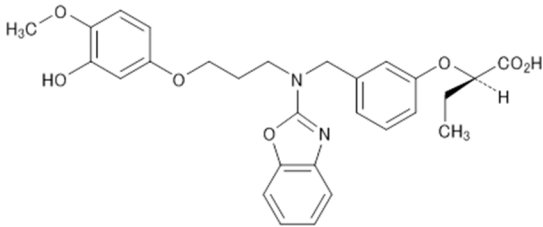
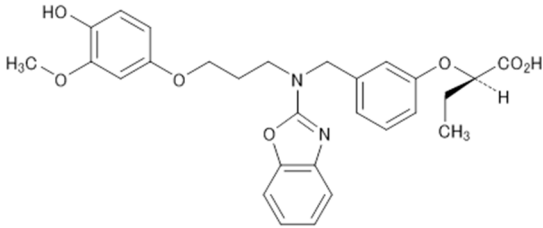
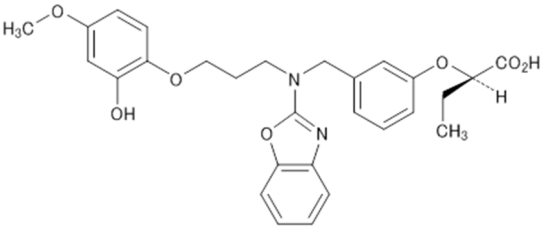
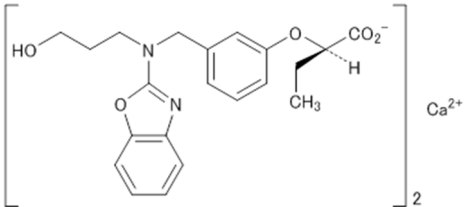
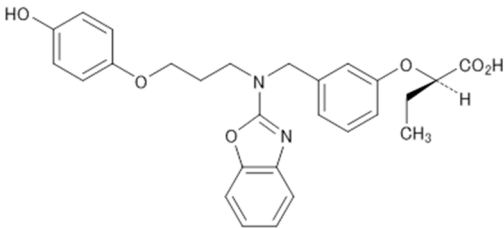
2.6.2 薬理試験の概要文

化合物の構造一覧表

名称	構造式
ペマフィブラート	
ペマフィブラート対掌体	
フェノフィブリン酸	
フェノフィブラート	
ロシグリタゾン	
GW0742	

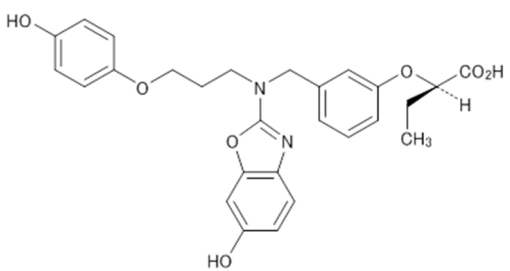
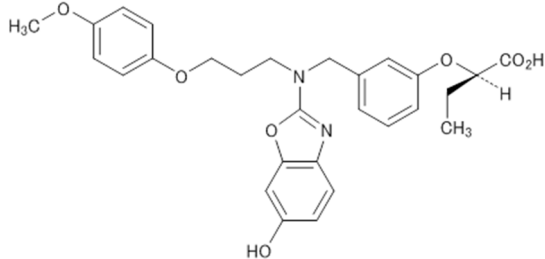
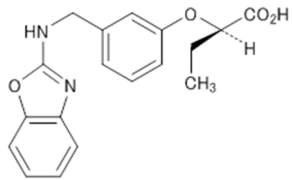
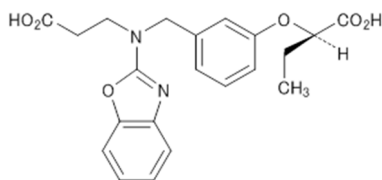
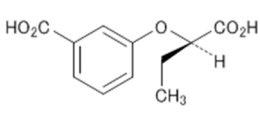
2.6.2 薬理試験の概要文

代謝物の構造一覧表(続き)

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)	

2.6.2 薬理試験の概要文

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)	

2.6.2 薬理試験の概要文

略号一覧表

略号	略号内容
<i>Aco</i>	アシル CoA オキシダーゼ
<i>Angptl3</i>	Angiopoietin-Like Protein 3
APA	活動電位振幅
APD ₅₀	50% 再分極時活動電位持続時間
APD ₉₀	90% 再分極時活動電位持続時間
ApoA-I	アポリポ蛋白 A-I (APOA1)
ApoC-III	アポリポ蛋白 C-III (APOC3)
<i>CPT1A</i>	カルニチンパルミトイル基転移酵素 1A
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	50%作用濃度
ED ₅₀	50%作用用量
FGF21	fibroblast growth factor 21
hERG	Human ether-a-go-go related gene
HDL-C	高比重リポ蛋白コレステロール
IC ₅₀	50%阻害濃度
LDL	低比重リポ蛋白
LPL	リポ蛋白リパーゼ
PPAR α	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α
PPAR γ	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ
PPAR δ	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 δ
TG	トリグリセライド
TGSR	TG の分泌速度 (TG-secretion rate)
QTc	補正 QT 時間
RMP	静止膜電位
V _{max}	最大立ち上がり速度

(なお、斜体表記は、遺伝子表記であることを示す。)

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

高 TG 血症は心血管病変の危険因子のひとつであり、血漿中 TG 濃度と心血管疾患の間には明らかな相関が認められている¹⁾⁻²⁾。

ペマフィブラートは選択的かつ高活性の PPAR α 活性化薬である。ペマフィブラートは、肝臓の PPAR α を活性化することにより、肝臓から血中への脂質の分泌を抑制する作用及び血中の TG を速やかに消失させる作用を介して、血中 TG を低下させるものと考えられる。ペマフィブラートの薬理試験に関する成績を以下にまとめた。

PPAR α 活性化作用

ペマフィブラートはヒト PPAR α のトランスアクティベーションアッセイにおいて 0.00080 $\mu\text{mol/L}$ の濃度 (EC₅₀ 値) で活性化作用を示し、フェノフィブリン酸 (EC₅₀ 値: 2.1 $\mu\text{mol/L}$) に比べて低濃度で活性化作用を示した。対照的に、ヒト PPAR γ 及び PPAR δ に対する活性化作用は、EC₅₀ 値で、それぞれ 4.3 及び 9.0 $\mu\text{mol/L}$ と弱く、PPAR α に対して選択的な活性化作用を有することが示された。

マウス、ラット、ハムスター及びイヌの PPAR α に対するペマフィブラートの活性化作用をトランスアクティベーションアッセイで評価した。ペマフィブラートはマウス、ラット、ハムスター及びイヌの PPAR α に対しても、ヒトと同程度の PPAR α 活性化作用を発揮したため、ペマフィブラートの PPAR α 活性化作用に種差はほとんどないと考えられた。

ペマフィブラートの代謝物のヒト PPAR α に対する活性化作用を評価した。代謝物としてペマフィブラートの水酸化体 (K-15823、K-15825 及び K-15834)、K-15823 の脱メチル及びメチル化体 (K-15824)、脱メチル体 (K-15828 及び K-15830)、脱メトキシフェニル基体 (K-15827)、N-脱アルキル体 (K-23467)、ジカルボン酸体 (K-23469) 及びベンジル位酸化体 (K-23605) を用いた。水酸化体 (K-15825) のヒト PPAR α 活性化作用の EC₅₀ 値は 0.027 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の代謝物は更に高い EC₅₀ 値を示し、代謝物の PPAR α 活性化作用はペマフィブラートと比較して 33 倍以上弱いことが明らかとなった。

ペマフィブラート対掌体のヒト PPAR α に対する活性化作用を評価したところ、ペマフィブラート対掌体の EC₅₀ 値はペマフィブラートの約 800 倍高く、ヒト PPAR α 活性化作用は著しく弱かった。

ペマフィブラートのヒト初代培養肝細胞における PPAR α 活性化作用を、PPAR α 標的遺伝子 *CPT1A* の遺伝子発現を指標として評価した。ペマフィブラートは 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で統計学的に有意な *CPT1A* 遺伝子発現亢進作用を示した。

血漿脂質低下作用

ペマフィブラートを経口投与した際の血漿脂質低下作用をラット及びイヌを用いて検討した。

正脂血ラットにペマフィブラートを 1 日 1 回、7 日間経口投与したところ、ペマフィブラートは用量依存的に血漿 TG 濃度を低下させ、0.1 mg/kg 以上の用量で対照群に

2.6.2 薬理試験の概要文

対して有意差を示した。ペマフィブラートを1日1回、14日間経口投与したフルクトース負荷高 TG 血症ラットにおいて、ペマフィブラートは、血漿 TG 濃度を用量依存的に低下させ、0.1 mg/kg 以上の用量で対照群との間に有意差を示した。ペマフィブラート及びフェノフィブラートの TG 濃度に対する ED₅₀ は、それぞれ、0.14 mg/kg 及び 21 mg/kg であり、ペマフィブラートはフェノフィブラートの 150 倍強力な血漿 TG 濃度低下作用を示した。Zucker fatty ラットにペマフィブラート又はフェノフィブラートを1日1回、14日間経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。ペマフィブラートは 0.3 mg/kg より用量依存的に血漿 TG を低下させた。フェノフィブラートも血漿 TG 濃度を低下させたが、その低下率はペマフィブラートの 1 及び 3 mg/kg 投与群までには達しなかった。以上より、ペマフィブラートは強力な血漿 TG 低下作用を示すと考えられた。

雄性ビーグル犬にペマフィブラート又はフェノフィブラートを1日1回、14日間経口投与した後、血漿脂質を測定した。ペマフィブラートは 0.03mg/kg 以上の用量で、血漿 TG 濃度を低下させた。また、フェノフィブラートは 10mg/kg 以上の用量で、血漿 TG 濃度を低下させた。

HDL-C 増加作用

ヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにペマフィブラート又はフェノフィブラートを1日1回、14日間経口投与したところ、両薬物は血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を増加させた。

TG 濃度低下作用の機序

ペマフィブラートの脂質低下作用機序を解明するために、ラットを用いて、肝臓における TG の合成、肝臓から血中への TG の流入、加水分解と異化（LPL 活性の測定と TG クリアランスの評価）、LPL 活性の調節因子（ApoC-III、Angiopoietin-Like Protein 3）の血漿濃度と遺伝子発現、血漿 TG 濃度を低下する作用を有する FGF21 の血漿濃度に及ぼすペマフィブラートの影響について検討した。

ラットにペマフィブラート又はフェノフィブラートを1日1回、14日間経口投与した後、肝臓における TG の合成に対する作用を検討した。ペマフィブラートは TG の合成に対して明らかな抑制作用を示した。したがってペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、肝臓における TG の合成抑制が考えられた。

ラットにペマフィブラートを1日1回、7日間経口投与した。採血後に LPL の活性を阻害する tyloxapol を静脈内投与し、その2時間後に採血した。血漿 TG 濃度の増加量から TGSR を算出した。ペマフィブラートは対照群と比較して TGSR を有意に低下させたことから、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、TG の肝臓からの分泌の低下が考えられた。

次にラットにペマフィブラートを1日1回、7日間経口投与した後 LPL の活性を測定したところ、ペマフィブラートは、フェノフィブラートと同様に LPL 活性を増加させた。同じ条件でペマフィブラートを投与したラットに注射用脂肪乳剤を静脈内に注射したところ、対照群に比べて血漿 TG クリアランスが亢進した。ApoC-III 及び

2.6.2 薬理試験の概要文

Angiopietin-Like Protein 3 は、LPL の活性を負に調節する³⁾⁻⁴⁾。ペマフィブラートは、ApoC-III 及び Angiopietin-Like Protein 3 の血漿濃度を低下させた。肝臓における遺伝子 (*Apoc3*, *Angptl3*) の発現もペマフィブラートにより減少した。LPL による TG の水解産物である遊離脂肪酸も LPL の活性を阻害する⁵⁾。この遊離脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子 *Aco* と *Cpt1a* の肝臓における発現もペマフィブラートは著明に亢進させた。FGF21 は、血漿 TG を低下する作用を有する⁶⁾。雄性 Zucker fatty ラットにペマフィブラート又はフェノフィブラートを 1 日 1 回、14 日間経口投与したところ、ペマフィブラートは 1 mg/kg の用量で著明に血漿中 FGF21 濃度を増加させた。フェノフィブラートも血漿 FGF21 濃度を増加させる傾向はあったが、統計学的な有意差は認められなかった。これらのことから、ペマフィブラートは肝臓から血中への TG の流入抑制、LPL の活性化をはじめとするクリアランスの亢進及び FGF21 の血漿濃度増加作用などにより TG 低下作用を示したものと考えられた。

抗動脈硬化作用

Western diet (高脂肪、高コレステロール食) を負荷した雄性 LDL 受容体欠損マウスにペマフィブラート又はフェノフィブラートを 1 日 1 回、12 週間経口投与し、大動脈洞における脂質沈着を評価したところ、ペマフィブラートは脂質沈着面積を著明に減少させた。

副次的薬理試験

ペマフィブラートの血漿 TG 濃度低下作用の持続時間と回復性を検討した。ラットに 1 日 1 回 7 日間経口投与したところ、血漿中 TG 濃度低下作用は休薬後 2 日間持続し、その後対照群と同じレベルまで回復した。胆汁分泌に対する作用について検討した。ペマフィブラート (1, 3 mg/kg) をラットに 7 日間投与したところ、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。*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。ペマフィブラートは CYP3A4 ($IC_{50}=4.04 \mu\text{mol/L}$) 及び UGT1A1 ($IC_{50}=2.21 \mu\text{mol/L}$) に対する阻害作用を示したが、その他の酵素、受容体及びトランスポーターには $10 \mu\text{mol/L}$ の濃度で明らかな影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験

ペマフィブラートの安全性薬理試験として、一般症状、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響について、ICH ガイドラインで定められている試験を、GLP を遵守して実施した。

ペマフィブラートをラットに経口投与した際に 100 mg/kg まで一般症状、中枢神経系、呼吸器系に変化は認められなかった。ペマフィブラートは 100 mg/kg まで覚醒イヌにおける血圧、心拍数及び心電図に影響を与えなかった。更に、モルモット摘出乳頭筋及び hERG チャネルを発現した HEK-293 細胞に対してペマフィブラートは $10 \mu\text{mol/L}$ まで明らかな影響を及ぼさなかった。以上より、ペマフィブラートの投与によ

2.6.2 薬理試験の概要文

る中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響は低いと考えられた。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 PPAR α 活性化作用

[資料 4.2.1.1-1]

Gal4-DNA 結合ドメインとヒト PPAR α 、PPAR γ 、あるいは PPAR δ のリガンド結合ドメインをもつキメラ蛋白質を発現させた COS-7 細胞を用いて、プロモーター領域に GAL4 結合領域をもつレポータープラスミドによるトランスアクティベーションアッセイを行った。

ヒト PPAR α のトランスアクティベーションアッセイにて、ペマフィブラートは 0.00080 $\mu\text{mol/L}$ の濃度 (EC₅₀ 値) で活性化作用を示し、フェノフィブリン酸 (EC₅₀ 値: 2.1 $\mu\text{mol/L}$) に比べて低濃度で活性化作用を示した。対照的に、ヒト PPAR γ 及び PPAR δ のトランスアクティベーションアッセイでの EC₅₀ 値は、それぞれ 4.3 及び 9.0 $\mu\text{mol/L}$ であり、ペマフィブラートは PPAR α に対して選択的な活性化作用を示した (表 2.6.2.2-1)。

表 2.6.2.2-1 ペマフィブラートのヒト PPARs 活性化作用

化合物	ヒト PPAR $\alpha/\gamma/\delta$	EC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	95%信頼区間
ペマフィブラート	PPAR α	0.00080	[0.00058-0.0011]
	PPAR γ	4.3	[3.5-5.5]
	PPAR δ	9.0	[8.4-9.8]
フェノフィブリン酸	PPAR α	2.1	[1.2-3.4]
ロシグリタゾン	PPAR γ	0.033	[0.028-0.040]
GW0742	PPAR δ	0.00098	[0.00082-0.0012]

(n=3)

2.6.2.2.2 PPAR α 活性化作用の種差

[資料 4.2.1.1-1]

マウス、ラット、ハムスター及びイヌの PPAR α に対するペマフィブラートの活性化作用をトランスアクティベーションアッセイで評価した。マウス、ラット、ハムスター及びイヌの PPAR α に対するペマフィブラートの EC₅₀ 値は、それぞれ 0.0034、0.0015、0.0034 及び 0.0012 $\mu\text{mol/L}$ であった（表 2.6.2.2-2）。ペマフィブラートはこれらの動物でヒト（EC₅₀ 値：0.00080 $\mu\text{mol/L}$ ）と同程度の PPAR α 活性化作用を発揮し、ペマフィブラートの PPAR α 活性化作用に種差はほとんどなかった。

表 2.6.2.2-2 ペマフィブラートの PPAR α 活性化作用の種差

化合物	PPAR α の種	EC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	95%信頼区間
ペマフィブラート	マウス	0.0034	[0.0027-0.0042]
	ラット	0.0015	[0.00067-0.0035]
	ハムスター	0.0034	[0.0024-0.0048]
	イヌ	0.0012	[0.00088-0.0015]
フェノフィブリン酸	マウス	10	[6.7-16]
	ラット	5.6	[4.2-7.5]
	ハムスター	3.9	[2.7-5.4]
	イヌ	2.6	[1.8-3.7]

(n=3)

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.3 代謝物及び対掌体の PPAR α 活性化作用

[資料 4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2]

ペマフィブラートの代謝物のヒト PPAR α に対する活性化作用をトランスアクティベーションアッセイで評価した。代謝物としてペマフィブラートの水酸化体 (K-15823、K-15825 及び K-15834)、K-15823 の脱メチル及びメチル化体 (K-15824)、脱メチル体 (K-15828 及び K-15830)、脱メトキシフェニル基体 (K-15827)、N-脱アルキル体 (K-23467)、ジカルボン酸体 (K-23469) 及びベンジル位酸化体 (K-23605) を用いた。K-15825 のヒト PPAR α 活性化作用の EC₅₀ 値は 0.027 $\mu\text{mol/L}$ であり、ペマフィブラートの 33 倍以上高かった。その他の代謝物は更に高い EC₅₀ 値を示し、代謝物の PPAR α 活性化作用はペマフィブラートと比較して著しく弱かった (表 2.6.2.2-3)。

ペマフィブラートは 1 個の不斉炭素を有するため、構造上、1 個の対掌体が存在する。ペマフィブラートの対掌体である ペマフィブラート対掌体のヒト PPAR α に対する活性化作用をトランスアクティベーションアッセイにより評価した。ペマフィブラート対掌体の EC₅₀ 値 (0.64 $\mu\text{mol/L}$) はペマフィブラートの約 800 倍高く、ペマフィブラート対掌体のヒト PPAR α 活性化作用はペマフィブラートより著しく弱かった (表 2.6.2.2-3)。

表 2.6.2.2-3 ペマフィブラート代謝物及び対掌体の PPAR α 活性化作用の比較

化合物	EC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	95% 信頼区間
K-15823	0.21	[0.19-0.23]
K-15824	1.2	[1.1-1.4]
K-15825	0.027	[0.020-0.035]
K-15827	>10	-
K-15828	0.60	[0.50-0.73]
K-15830	0.55	[0.52-0.59]
K-15834	0.21	[0.18-0.26]
K-23467	>10	-
K-23469	>10	-
K-23605	>10	-
ペマフィブラート対掌体	0.64	[0.54-0.77]

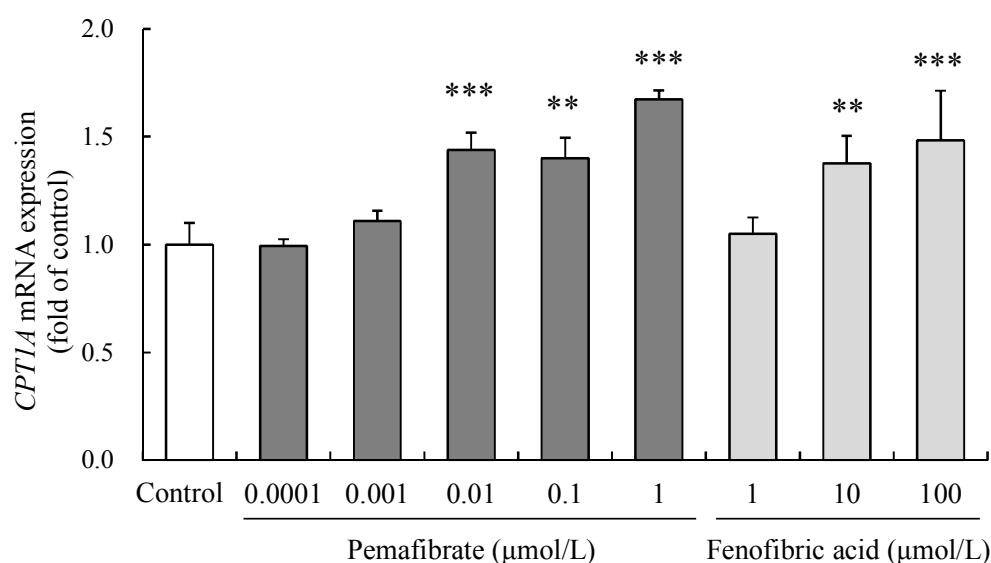
(n=3)

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.4 ペマフィブラートのヒト初代培養肝細胞における PPAR α 標的遺伝子 *CPT1A* の発現亢進作用

[資料 4.2.1.1-3]

ペマフィブラートの PPAR α 活性化作用を、PPAR α 標的遺伝子 *CPT1A* の遺伝子発現を指標としてヒト初代培養肝細胞にて評価した。溶媒 (control)、各濃度のペマフィブラート又はフェノフィブリン酸を培地に添加して 12 時間後に RNA を回収し、遺伝子発現量を測定した。その結果、ペマフィブラートは 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上、フェノフィブリン酸は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で統計学的に有意な *CPT1A* 遺伝子発現亢進作用を示した (図 2.6.2.2-1)。



平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3) **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$ vs. control (Dunnett's test)

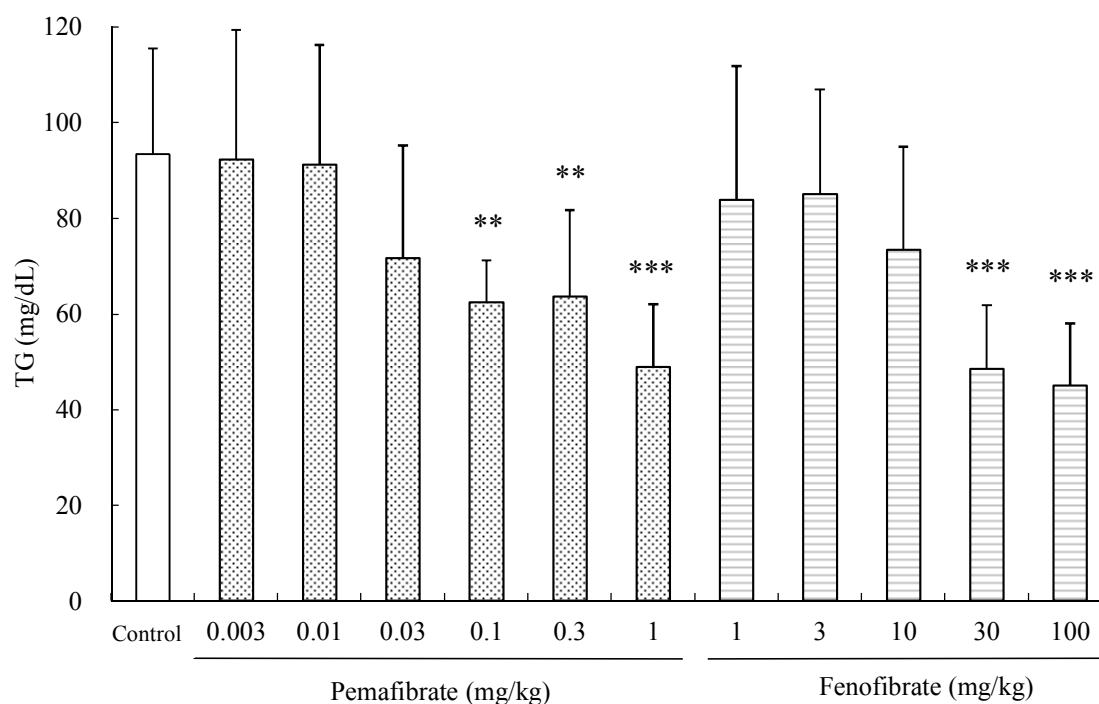
図 2.6.2.2-1 *CPT1A* mRNA 発現に対するペマフィブラート及びフェノフィブリン酸の影響

2.6.2.2.5 正脂血ラットの血漿脂質濃度に対する作用

[資料 4.2.1.1-4]

6 週齢、体重 156.7～223.7 g の雄性 SD ラット (CrI:CD (SD)) にペマフィブラート (0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (1、3、10、30、100 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。

ペマフィブラートは用量依存的に TG 濃度を低下させ、0.1 mg/kg 以上の用量で対照群に対して有意差を示した (図 2.6.2.2-2)。フェノフィブラートも用量依存的に TG 濃度を低下させ、30 mg/kg 以上の用量で対照群に対して有意差を示した。



平均値 ± 標準偏差 (n=12) ** : p<0.01, *** : p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

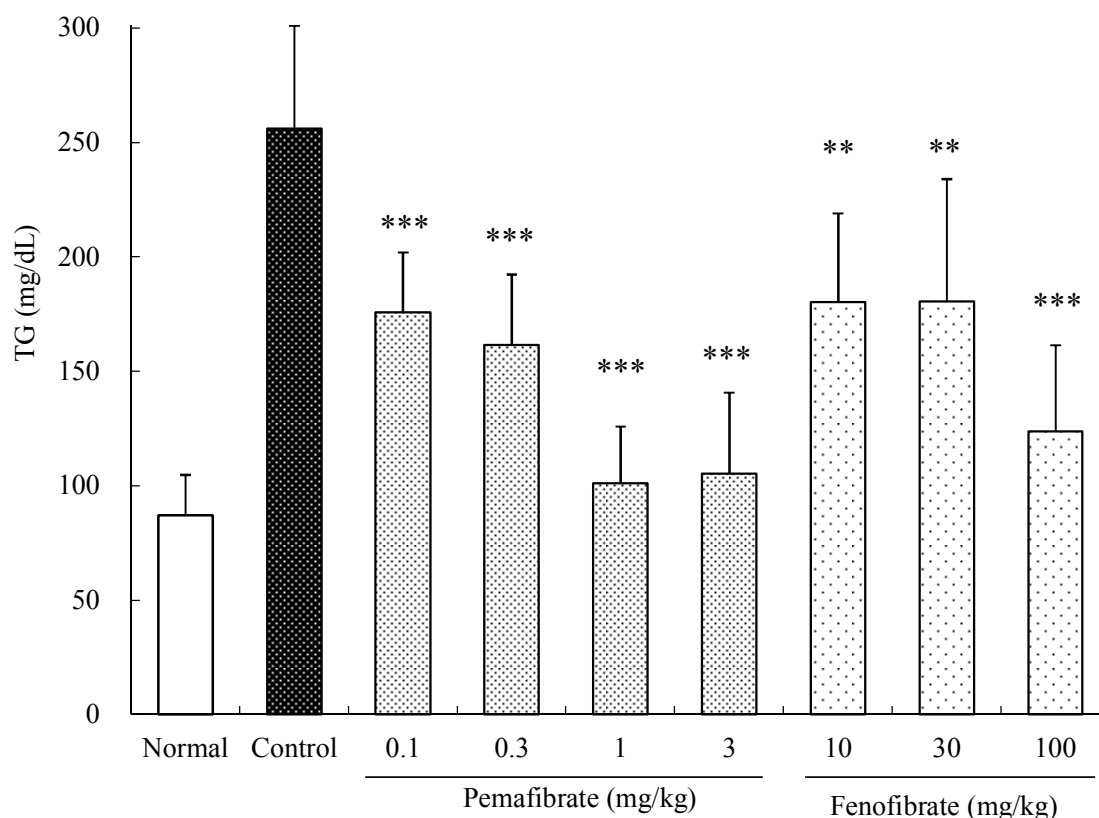
図 2.6.2.2-2 ペマフィブラート及びフェノフィブラートの正脂血ラットにおける血漿 TG 濃度低下作用

2.6.2.2.6 フルクトース負荷高 TG 血症ラットにおける血漿脂質低下作用

[資料 4.2.1.1-5]

6 週齢、体重 273.9～336.9 g の雄性 SD ラット (CrI:CD (SD)) にフルクトース水 (250 mg/mL) を自由摂取させることにより、高 TG 血症を誘発した。フルクトース負荷開始の 14 日後から 14 日間、ペマフィブラート (0.1、0.3、1、3 mg/kg) 又はフェノフィブラート (10、30、100 mg/kg) を 1 日 1 回経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。

フルクトースを負荷することにより、血漿 TG 濃度は正常群の 86.9 ± 17.6 mg/dL から対照群 (フルクトース負荷群) の 255.9 ± 45.0 mg/dL に増加した (図 2.6.2.2-3)。ペマフィブラートは、TG 濃度を用量依存的に低下させ、0.1 mg/kg 以上の用量で対照群との間に有意差を示した。フェノフィブラートも TG 濃度を用量依存的に低下させ、10 mg/kg 以上の用量で有意差を示した。ペマフィブラート及びフェノフィブラートの媒体群の血漿 TG 濃度を 50%低下させる用量 (ED_{50})は、それぞれ、0.14 mg/kg 及び 21 mg/kg であり、ペマフィブラートはフェノフィブラートの 150 倍強力な血漿 TG 濃度低下作用を示した。



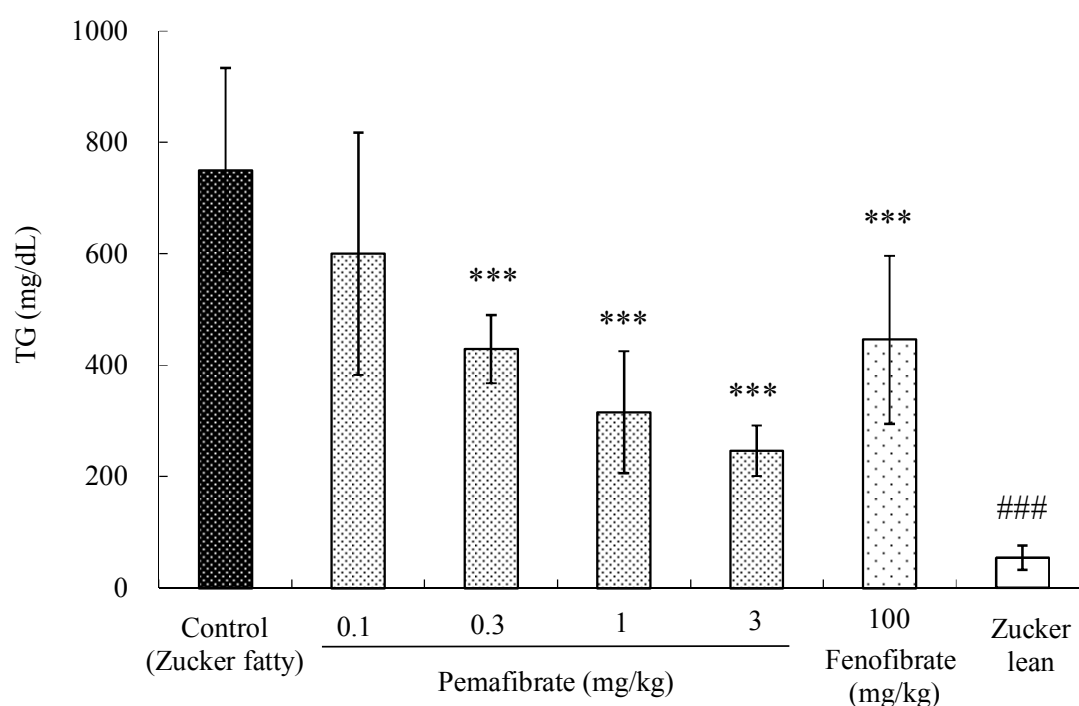
平均値 ± 標準偏差 (n=8) **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs. control (Dunnett's test)

図 2.6.2.2-3 フルクトース負荷ラットにおけるペマフィブラート及びフェノフィブラートの血漿 TG 濃度低下作用

2.6.2.2.7 Zucker fatty ラットにおける血漿脂質低下作用

[資料 4.2.1.1-6]

10 週齢、体重 394.9～460.9 g の雄性 Zucker fatty ラット (CrIj:ZUC-*Lep^{fa/fa}*) にペマフィブラート (0.1、0.3、1、3 mg/kg) 又はフェノフィブラート (100 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与した後、血漿 TG 濃度を測定した。ペマフィブラートは 0.3 mg/kg より Control 群に対して用量依存的に血漿 TG 濃度を低下させた(図 2.6.2.2-4)。フェノフィブラートも血漿 TG 濃度を低下させたが、その低下作用の強さはペマフィブラートの 1 及び 3 mg/kg 投与群までには達しなかった。以上より、ペマフィブラートは強力な血漿 TG 濃度低下作用を示すと考えられた。



平均値 ± 標準偏差 (n=8)

***: p<0.001 vs. control (Dunnett's test) ###: p<0.001 vs. control (t-test)

図 2.6.2.2-4 ペマフィブラート及びフェノフィブラートの Zucker fatty ラットにおける血漿 TG 濃度低下作用

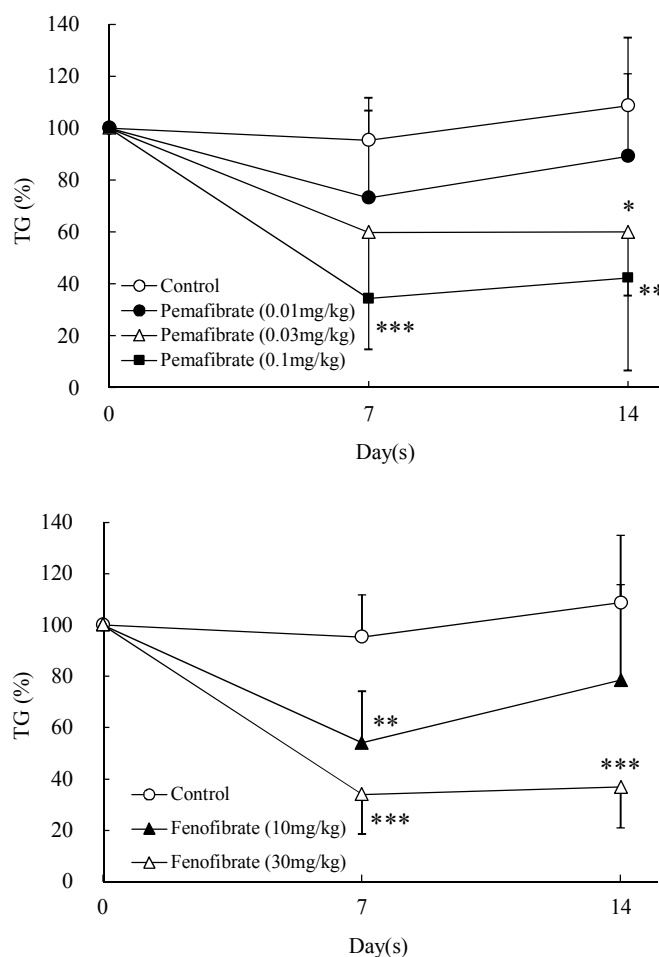
2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.8 正常イヌにおける血漿脂質低下作用

[資料 4.2.1.1-7]

36 ヶ月齢、体重 9.5～13.9 kg の雄性ビーグル犬にペマフィブラート（0.01、0.03、0.1 mg/kg）又はフェノフィブラート（10、30 mg/kg）を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。投与開始から 7 日後及び 14 日後に採血し、血漿 TG 濃度を測定した。各投与群で投与前の値を 100%としたときの Day7 及び Day14 における相対値を求め、その平均値及び標準偏差を算出した。なお、Day7 及び Day14 における Control 群の血漿 TG 濃度の平均値は、それぞれ、25.0 mg/dL 及び 28.6 mg/dL であった。

ペマフィブラートは 0.03 から 0.1 mg/kg で、また、フェノフィブラートは 10 から 30 mg/kg で、血漿 TG 濃度を有意に低下させた（図 2.6.2.2-5）。



平均値 ± 標準偏差 (n=6)

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

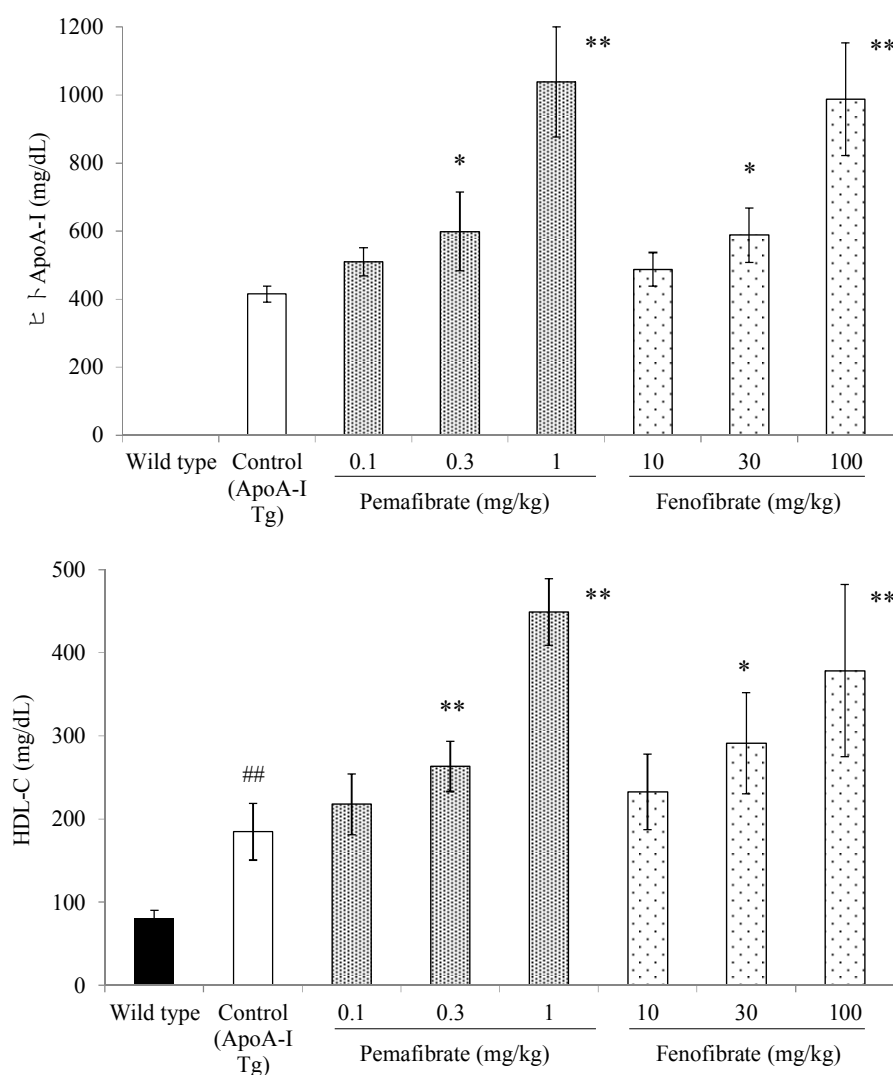
図 2.6.2.2-5 ペマフィブラート及びフェノフィブラートのイヌにおける血漿 TG 濃度低下作用

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.9 ヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにおける作用

[資料 4.2.1.1-8]

7-8 週齢、体重 22.1~26.9 g の雄性ヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにペマフィブラート (0.1、0.3、1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (10、30、100 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与し、血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を測定した。ペマフィブラートは 0.3、1 mg/kg で HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を増加させた (図 2.6.2.2-6)。フェノフィブラートも血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を増加させた。



平均値 ± 標準偏差 (n=6)

##:p<0.01 vs. wild type. (t-test) *:p<0.05, **:p<0.01 vs. control (Dunnett's test)

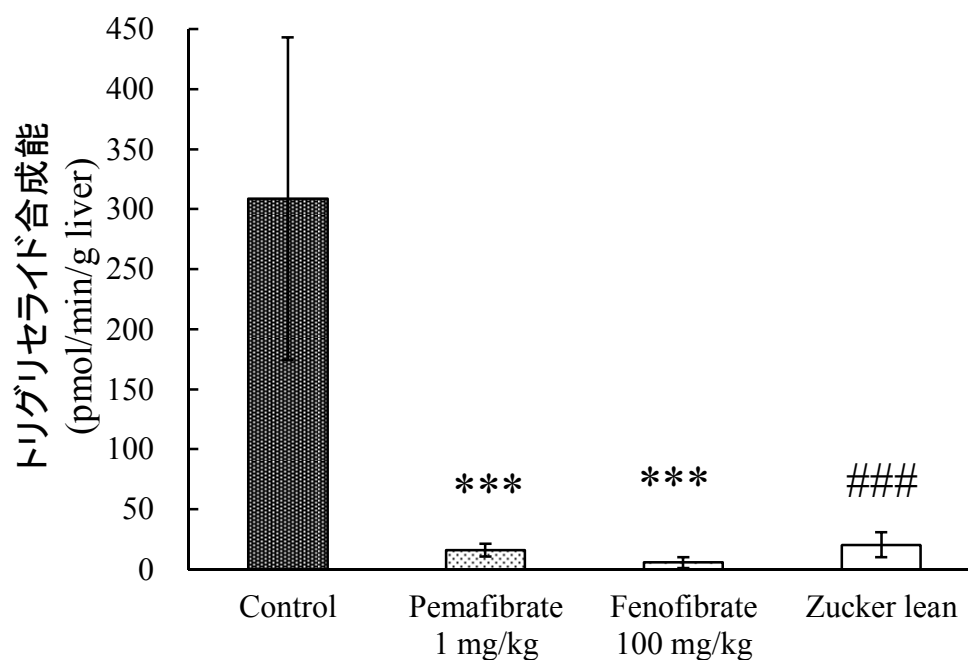
図 2.6.2.2-6 ペマフィブラート及びフェノフィブラートのヒト ApoA-I トランスジェニックマウス (ApoA-I Tg) における血漿 HDL-C 濃度及び ApoA-I 濃度増加作用

2.6.2.2.10 ラットの肝臓における TG の合成に対する抑制作用

[資料 4.2.1.1-9]

10 週齢、体重 383.8～469.4 g の雄性 Zucker fatty ラット (CrIj:ZUC-*Lep^{fa/fa}*) にペマフィブラート (1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (100 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与した後、肝臓を摘出して肝スライスを作製した。肝スライスを緩衝液に入れ、出発物質として [14 C] で標識した酢酸を加えて反応させ、TG に取り込まれた放射能を測定することにより、肝臓における TG の合成に対する作用を検討した。

ペマフィブラート及びフェノフィブラートは TG の合成に対して明らかな抑制作用を示した (図 2.6.2.2-7)。したがってペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、肝臓における TG の合成抑制が考えられた。



平均値 ± 標準偏差 (n=6)

***: p<0.001 vs. control (Dunnett's test) ####: p<0.001 vs. control (t-test)

図 2.6.2.2-7 ペマフィブラート及びフェノフィブラートの Zucker fatty ラットの肝臓における TG 合成能に対する作用

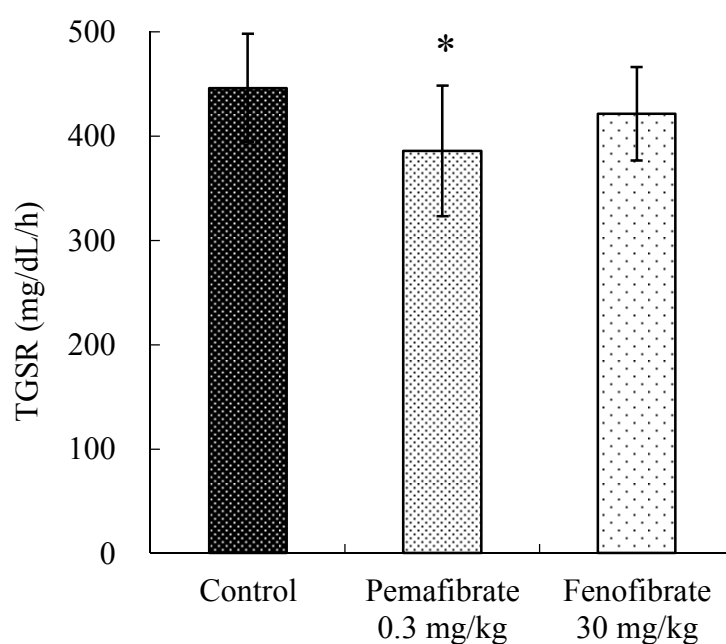
2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.2.11 ラットの血中への TG 分泌に対する作用

[資料 4.2.1.1-10]

6 週齢、体重 145.1～166.9g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (0.3 mg/kg) 又はフェノフィブラート (30 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間経口投与した。リポ蛋白リパーゼの活性を阻害する tyloxapol (Triton WR-1339) を静脈内投与する直前及び静脈内投与した 2 時間後に採血し、血漿 TG 濃度の増加量から TG の分泌速度 (TGSR) を算出した。

ペマフィブラートは対照群と比較して TGSR を有意に低下させた (図 2.6.2.2-8)。したがってペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、TG の肝臓からの分泌の低下が考えられた。



平均値 ± 標準偏差 (n=10) *:p<0.05 vs. control (Dunnett's test)

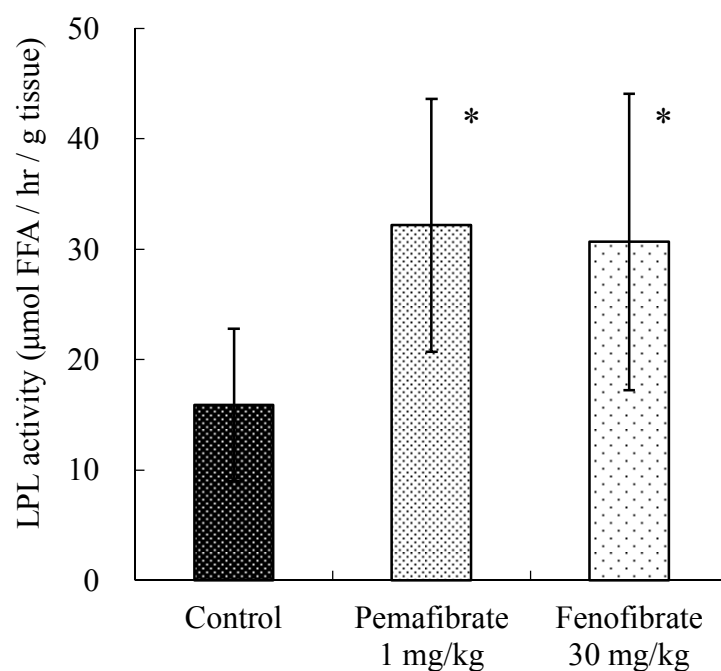
図 2.6.2.2-8 ペマフィブラート及びフェノフィブラートのラットにおける TG 分泌速度の低下作用

2.6.2.2.12 ラットにおける LPL 活性亢進作用

[資料 4.2.1.1-11]

7 週齢、体重 243.4～267.0 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (30 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間経口投与し、LPL の活性を測定した。ペマフィブラート及びフェノフィブラートは LPL 活性を対照群に対して約 2 倍に増加させた (図 2.6.2.2-9)。

したがって、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、LPL の活性亢進が考えられた。



平均値 ± 標準偏差 (n=8) * : p < 0.05 vs. control (Dunnett's test)

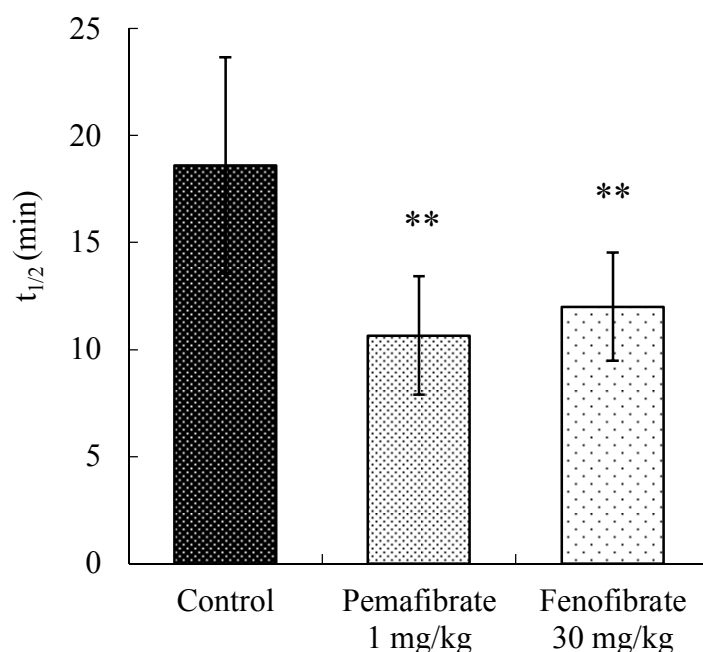
図 2.6.2.2-9 ペマフィブラートのラット及びフェノフィブラートにおける LPL 活性亢進作用

2.6.2.2.13 ラットにおける血漿 TG クリアランス亢進作用

[資料 4.2.1.1-12]

6 週齢、体重 189.1～208.5 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (30 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間経口投与した。静注用脂肪乳剤を静脈内に注射した後、経時的に採血した。血漿 TG 濃度の推移より TG のクリアランスを評価した。

その結果、血漿 TG 濃度の半減期は対照群の 18.6 分から、ペマフィブラート群の 10.7 分及びフェノフィブラート群の 12.0 分に短縮された。したがって、ペマフィブラートによる血漿中 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして血漿 TG クリアランスの亢進が考えられた (図 2.6.2.2-10)。



平均値 ± 標準偏差 (n=6-8) **:p<0.01 vs. control (Dunnett's test)

図 2.6.2.2-10 ペマフィブラート及びフェノフィブラートのラットにおける血漿 TG クリアランス亢進作用

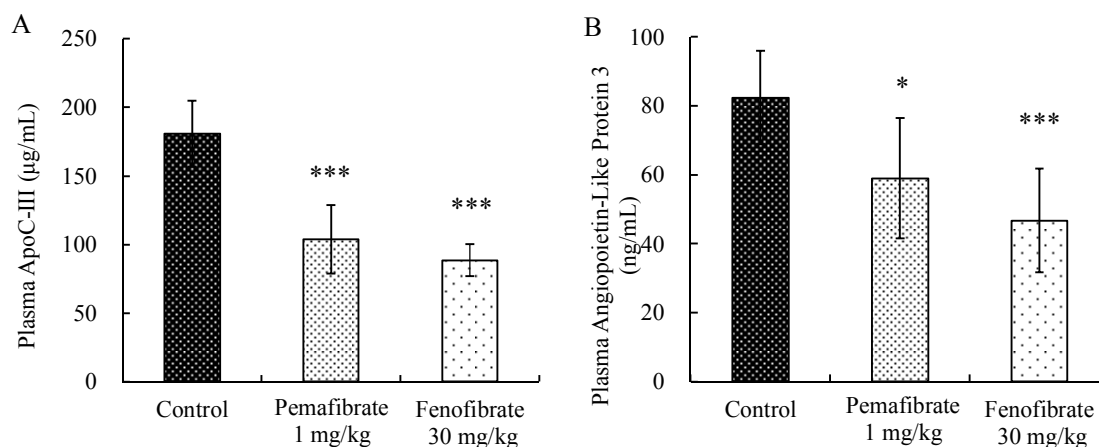
2.6.2.2.14 ラット血漿中の蛋白質(ApoC-III、Angiopoietin-Like Protein 3)及び肝臓における遺伝子(*Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a*)発現に対する作用

[資料 4.2.1.1-13]

ApoC-III 及び Angiopoietin-Like Protein 3 は LPL の活性を負に調節する³⁾⁻⁴⁾。そこで、これらの血漿蛋白濃度と遺伝子発現に対するペマフィブラートの作用を検討した。また、LPL による TG の水解産物である遊離脂肪酸は LPL の活性を阻害する⁵⁾。この遊離脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子 *Aco* と *Cpt1a* の肝臓における発現を検討した。

6 週齢、体重 181.3~216.5 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (30 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間経口投与し、血漿の蛋白質 (ApoC-III、Angiopoietin-Like Protein 3) を測定した。また、肝臓における遺伝子 (*Apoc3*、*Angptl3*、*Aco*、*Cpt1a*) 発現に及ぼすペマフィブラートの影響を検討した。

ペマフィブラート及びフェノフィブラートは、血漿 ApoC-III 濃度及び Angiopoietin-Like Protein 3 濃度を Control 群に対して有意に低下させた (図 2.6.2.2-11)。肝臓における遺伝子発現に及ぼすペマフィブラートの影響について検討したところ、ペマフィブラート及びフェノフィブラートは Control 群に対して *Apoc3* と *Angptl3* の発現を抑制し、*Aco* と *Cpt1a* の発現を著明に亢進させた (図 2.6.2.2-12)。以上のことから、ペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序として、LPL 活性を負に制御する因子の抑制と、脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子発現の亢進が示された。

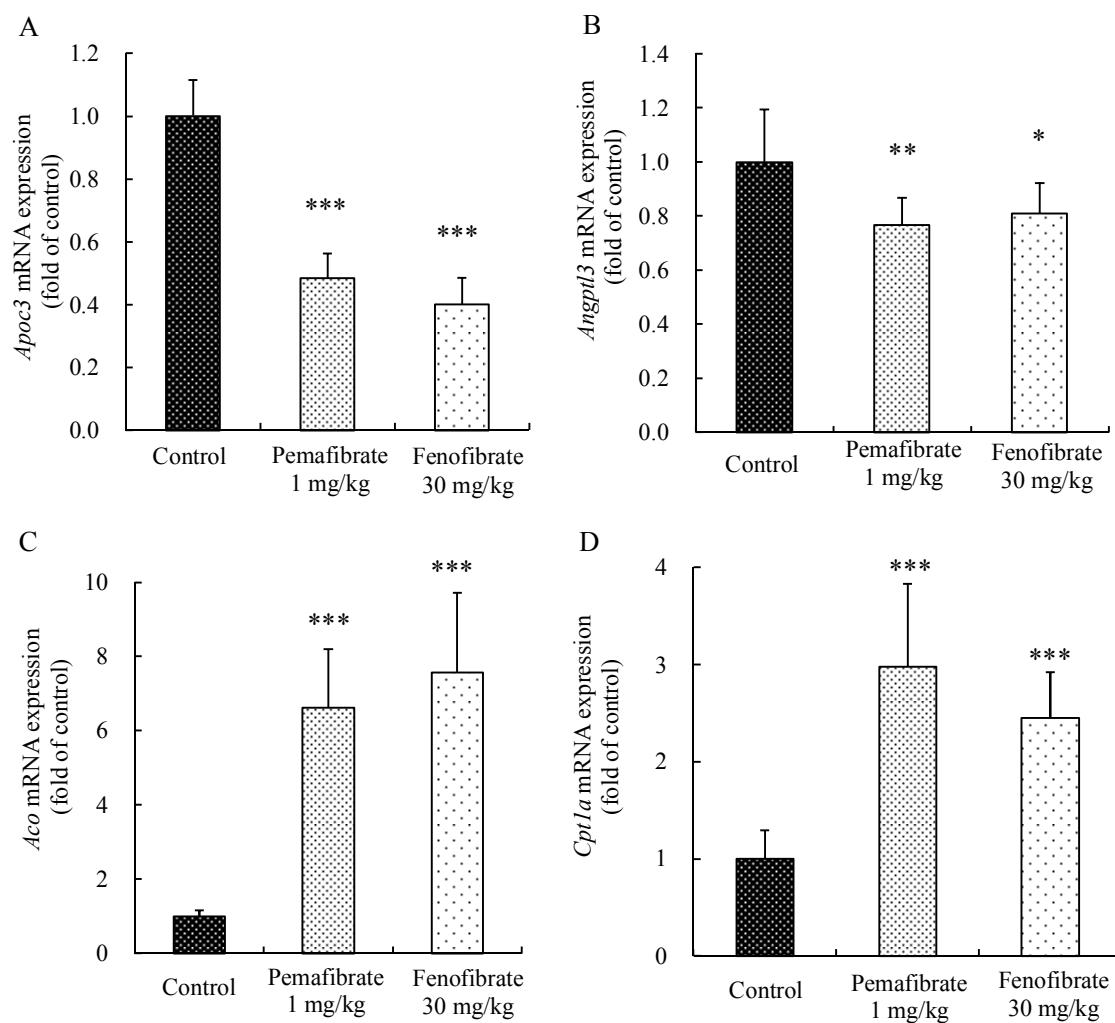


平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=8)

*:p<0.05, ***:p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

図 2.6.2.2-11 ラット血漿 ApoC-III 濃度 (A)、Angiopoietin-Like Protein 3 濃度 (B) に及ぼすペマフィブラートとフェノフィブラートの影響

2.6.2 薬理試験の概要文



平均値 ± 標準偏差 (n=8)

*, p<0.05, **, p<0.01, ***, p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

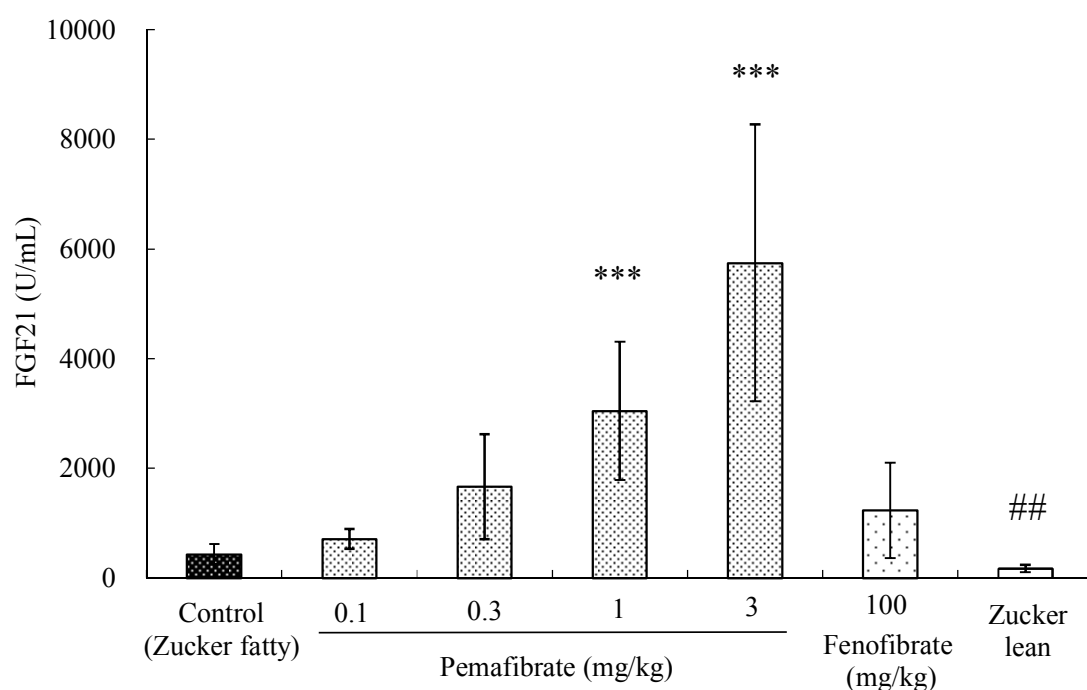
図 2.6.2.2-12 肝臓における *Apoc3* (A)、*Angptl3* (B)、*Aco* (C)、*Cpt1a* (D) の遺伝子発現に及ぼすペマフィブラートとフェノフィブラートの影響

2.6.2.2.15 Zucker fatty ラットにおける血漿 FGF21 濃度に及ぼす影響

[資料 4.2.1.1-6]

10 週齢、体重 394.9～460.9 g の雄性 Zucker fatty ラット (CrIj:ZUC-*Lep^{fa/fa}*) にペマフィブラート (0.1、0.3、1、3 mg/kg) 又はフェノフィブラート (100 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与した後、血漿 FGF21 濃度を測定した。

ペマフィブラートは 1 mg/kg 以上の用量で Control 群に対して著明に血漿 FGF21 濃度を増加させた (図 2.6.2.2-13)。フェノフィブラートも血漿 FGF21 濃度を増加させる傾向はあったが、統計学的な有意差は認められなかった。以上より、ペマフィブラートは強力な血漿 FGF21 増加作用を示すことが明らかになった。



平均値 ± 標準偏差 (n=8)

***:p<0.001 vs. control (Dunnett's test) ##:p<0.01 vs. control (t-test)

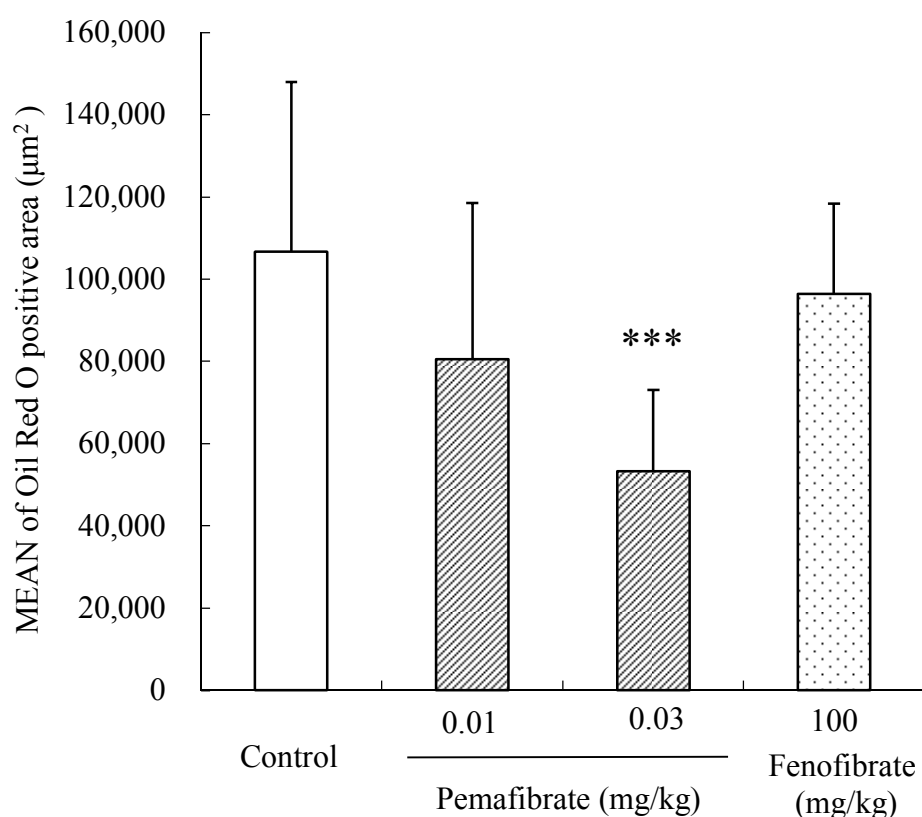
図 2.6.2.2-13 ペマフィブラート及びフェノフィブラートの Zucker fatty ラットにおける血漿 FGF21 濃度増加作用

2.6.2.2.16 LDL 受容体欠損マウスにおける抗動脈硬化作用

[資料 4.2.1.1-14]

Western diet (脂肪 21%、コレステロール 0.2 %含有食) を負荷した 7 週齢、体重 18.3 ~24.6 g の雄性 LDL 受容体欠損マウス (B6.129S7-*Ldlr*^{tm1/Her}/J) にペマフィブラート (0.01, 0.03 mg/kg) 又はフェノフィブラート (100 mg/kg) を 1 日 1 回、12 週間経口投与した。投与終了後、動脈硬化の指標として、大動脈洞 (大動脈起始部から心臓弁壁) における脂質沈着を Oil Red O 染色標本を用いて評価した。

ペマフィブラートは 0.03mg/kg で大動脈洞の脂質沈着面積を著明に減少させた (図 2.6.2.2-14)。しかし、フェノフィブラートは明らかな作用を示さなかった。したがって、ペマフィブラートは抗動脈硬化作用を示すことが明らかとなった。



平均値 ± 標準偏差 (n=15) ***:p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

図 2.6.2.2-14 ペマフィブラート及びフェノフィブラートの LDL 受容体欠損マウスの大動脈洞における脂質沈着抑制作用

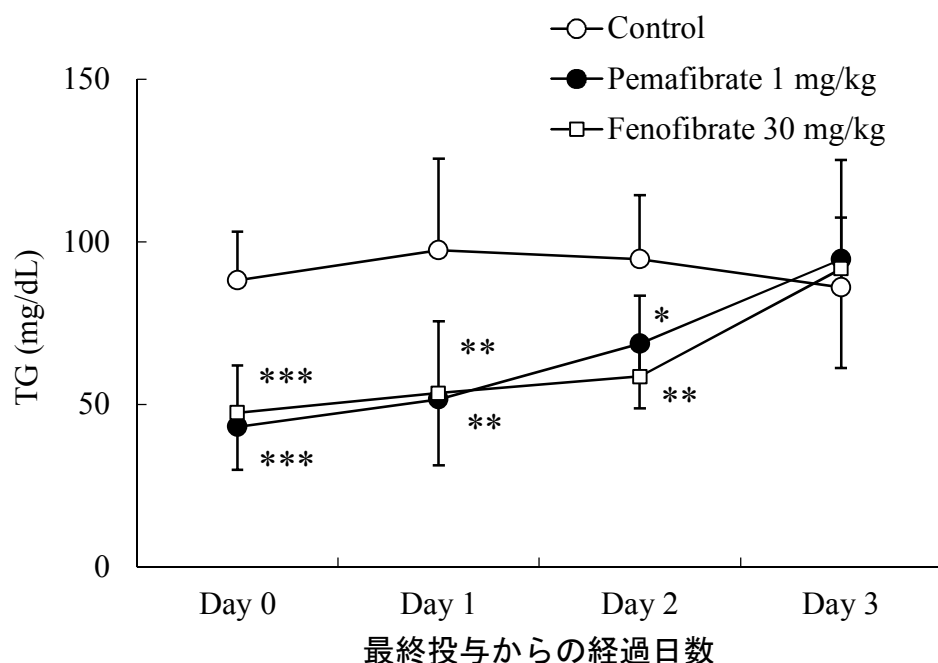
2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 正脂血ラットにおける TG 濃度低下作用の持続時間

[資料 4.2.1.2-1]

6 週齢、体重 162.5～181.6 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1 mg/kg) 又はフェノフィブラート (30 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間経口投与した後、経時的に血漿 TG 濃度を測定した。ペマフィブラート及びフェノフィブラートの血漿 TG 濃度低下作用は休薬後 2 日間持続し、その後対照群と同レベルまで回復した (図 2.6.2.3-1)。



平均値 ± 標準偏差 (n=8)

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

図 2.6.2.3-1 ペマフィブラート及びフェノフィブラートの 7 日間反復経口投与の最終投与 1 時間後 (Day 0) 及び 1、2、3 日後 (Day 1、2、3) における正脂血ラットの血漿 TG 濃度の変化

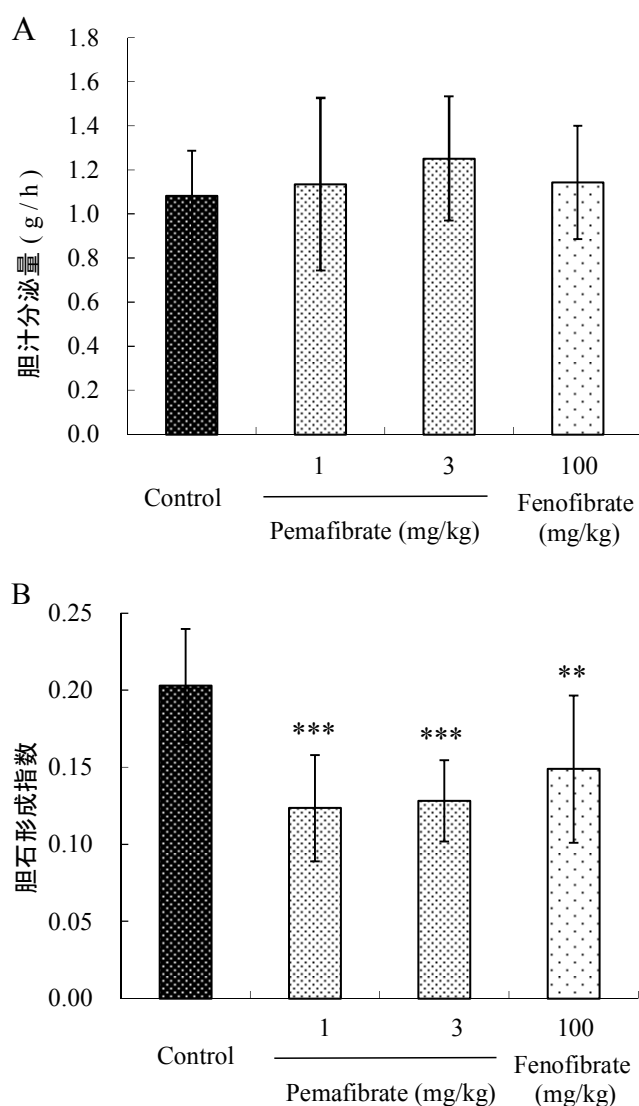
2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.3.2 ラットにおける胆汁分泌に及ぼす影響

[資料 4.2.1.2-2]

6 週齢、体重 197.0～224.2 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1, 3 mg/kg) 又はフェノフィブラート (100 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間投与した。その後、胆汁を採取し、胆汁分泌量と胆石形成指数を評価した。

ペマフィブラート及びフェノフィブラートは胆汁分泌量に影響せず、胆石形成指数を Control 群と比べて有意に低下させた (図 2.6.2.3-2)。



平均値 ± 標準偏差 (n=10) **:p<0.01, ***:p<0.001 vs. control (Dunnett's test)

図 2.6.2.3-2 ペマフィブラート及びフェノフィブラートのラットの胆汁分泌量 (A) と胆石形成指数 (B) に及ぼす影響

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.3.3 *In vitro* における副次的薬理試験

[資料 4.2.1.2-3 (参考資料)]

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検討した。さらに、ペマフィブラートが 50%以上の阻害作用を示した評価項目について、 IC_{50} を求めた。

その結果、ペマフィブラートは CYP3A4 ($IC_{50}=4.04 \mu\text{mol/L}$) 及び UGT1A1 ($IC_{50}=2.21 \mu\text{mol/L}$) に対する阻害作用を示したが、その他の酵素、受容体及びトランスポーターには $10 \mu\text{mol/L}$ の濃度で明らかな影響を及ぼさなかった (表 2.6.2.3- 1)。

表 2.6.2.3- 1 ペマフィブラートの酵素、受容体及びトランスポーターに及ぼす影響

評価項目	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	阻害率 (%)
Cholinesterase, Acetyl, ACES	10	-9
ATPase, Na^+/K^+ , Heart, Pig	10	7
Carnitine Palmitoyltransferase-1 (CPT-1)	10	35
Peptidase, CTSD (Cathepsin D)	10	10
Peptidase, Factor VIIa	10	9
Peptidase, Factor Xa	10	-9
Cyclooxygenase COX-1	10	13
CYP450, 1A2	10	7
CYP450, 2C19	10	26
CYP450, 2D6	10	4
CYP450, 3A4	10	65
	30	87
	10	74
	3	42
	1	18
	0.1	-5
Monoamine Oxidase MAO-A	10	17
Monoamine Oxidase MAO-B	10	-2
Nitric Oxide Synthase, Neuronal (nNOS)	10	-9
Nitric Oxide Synthase, Endothelial (eNOS)	10	-2
Phosphodiesterase PDE3	10	19
Phosphodiesterase PDE4	10	18
Phosphodiesterase PDE6	10	-3
Peptidase, Metalloproteinase, Neutral Endopeptidase	10	5

2.6.2 薬理試験の概要文

評価項目	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	阻害率(%)
Peptidase, Pepsin	10	-24
Peptidase, Thrombin	10	5
Peptidase, Tissue Plasminogen Activator (tPA)	10	-1
Peptidase, Trypsin	10	-1
Proteasome	10	0
Protein Serine/Threonine Kinase, CAMK2D (KCC2D)	10	23
Protein Serine/Threonine Kinase, CAMK4	10	32
Protein Serine/Threonine Kinase, DMPK	10	0
Protein Serine/Threonine Kinase, HIPK2	10	-10
Protein Serine/Threonine Kinase, MAPKAPK5 (PRAK)	10	-2
Protein Serine/Threonine Kinase, PKD2	10	-6
Protein Serine/Threonine Kinase, TSSK2 (STK22B)	10	-2
Protein Tyrosine Kinase, FGFR2	10	-4
Protein Tyrosine Kinase, FGFR1	10	24
Protein Tyrosine Kinase, Insulin Receptor	10	-19
Protein Serine/Threonine Kinase, STK17A (DRAK1)	10	-21
Protein Tyrosine Kinase, TEK	10	9
Protein Serine/Threonine Kinase, IKK-1	10	-5
Protein Tyrosine Kinase, ZA70 (ZAP-70)	10	0
Protein Serine/Threonine Kinase, PRKCE (PKC ϵ)	10	8
Protein Serine/Threonine Kinase, PHKG2	10	3
Protein Tyrosine Phosphatase, ACP1 (LMPTP-A)	10	-7
UDP Glucuronosyltransferase, UGT1A1	10	81
	30	87
	10	78
	3	58
	1	34
	0.1	3
Adenosine A ₁	10	17
Adenosine A _{2A}	10	13
Adrenergic α_{1A}	10	9
Adrenergic α_{1B}	10	-3

2.6.2 薬理試験の概要文

評価項目	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	阻害率(%)
Adrenergic α_{2A}	10	6
Adrenergic β_1	10	3
Adrenergic β_2	10	2
Transporter, Norepinephrine (NET)	10	5
Calcium Channel L-Type, Dihydropyridine	10	13
Cannabinoid CB ₁	10	16
Dopamine D ₁	10	14
Dopamine D _{2S}	10	7
GABA _A , Muscimol, Central	10	5
GABA _A , Flunitrazepam, Central	10	-2
Glutamate, NMDA, Phencyclidine	10	2
Histamine H ₁	10	15
Imidazoline I ₂ , Central	10	5
Muscarinic M ₂	10	7
Muscarinic M ₃	10	5
Nicotinic Acetylcholine	10	-2
Nicotinic Acetylcholine α_1 , Bungarotoxin	10	-2
Opiate μ (OP3, MOP)	10	19
Phorbol Ester	10	4
Potassium Channel [K _{ATP}]	10	1
Potassium Channel hERG	10	3
Prostanoid EP ₄	10	33
Rolipram	10	19
Serotonin (5-Hydroxytryptamine) 5-HT _{2B}	10	2
Sigma σ_1	10	-1
Sodium Channel, Site 2	10	-22

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.4 安全性薬理試験

[資料 4.2.1.3-1, 4.2.1.3-2, 4.2.1.3-3, 4.2.1.3-4, 4.2.1.3-5]

ペマフィブラートの安全性薬理試験として、一般症状・中枢神経系、呼吸器系、心血管系に及ぼす影響について検討した（表 2.6.2.4-1）。安全性薬理試験は GLP を遵守して実施した。

表 2.6.2.4-1 ペマフィブラートの安全性薬理試験成績（まとめ）

試験名	動物種 又は細胞	投与量 又は濃度	成 績	記載箇所
一般症状 ・ 中枢神経系	ラット	1, 10, 100 mg/kg 経口投与	100 mg/kg までペマフィブラートによる一般症状及び行動に対する作用は認められなかった	4.2.1.3-1
呼吸器系	ラット	1, 10, 100 mg/kg 経口投与	100 mg/kg までペマフィブラートによる呼吸機能に対する作用は認められなかった	4.2.1.3-2
心血管系	イヌ	1, 10, 100 mg/kg 経口投与	100 mg/kg までペマフィブラートによる血圧、心拍数及び心電図に対する作用は認められなかった	4.2.1.3-3
	モルモット摘出乳頭筋 (<i>in vitro</i>)	0.1, 1, 10 μmol/L	10 μmol/L までモルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を与えなかった	4.2.1.3-4
	HEK-293 (<i>in vitro</i>)	0.1, 1, 10 μmol/L	10 μmol/L まで hERG チャネル電流に影響を与えなかった	4.2.1.3-5

(1) 一般症状・中枢神経系

5 週齢、体重 161.0～197.3 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1、10、100 mg/kg) を経口単回投与し、投与前、投与 0.5、1、2、4、6 時間後に Irwin の多次元観察⁷⁾ に準じて観察を行ったところ、いずれの投与群でも vehicle 投与群と比較して、一般症状及び行動に変化を認めなかった。したがって、ペマフィブラートは 100 mg/kg までラットの中枢神経系に影響を与えないと考えられた。

(2) 呼吸器系

6 週齢、体重 210.6～236.5 g の雄性 SD (CrI:CD (SD)) ラットにペマフィブラート (1、10、100 mg/kg) を経口単回投与し、投与前、投与 0.5、1、2、4、6 時間後に whole body plethysmograph 法で呼吸機能を測定した。1 及び 100 mg/kg 投与群で

2.6.2 薬理試験の概要文

は、vehicle 投与群との比較においていずれの時点においても呼吸機能に変化を認めなかった。10 mg/kg 投与群では、vehicle 投与群との比較において呼吸数及び一回換気量に変化を認めなかったが、投与 1 及び 4 時間後に分時換気量の有意な増加を認めた。これらの変化は背景値の範囲内であり、最高用量の 100 mg/kg 投与群では変化が認められなかった。したがって、ペマフィブラートは 100 mg/kg までラットの呼吸機能に影響を与えないと考えられた。

(3) 心血管系

1) イヌにおける心血管系への影響

腹部大動脈に挿入したカテーテル及び胸部の皮下に留置した電極を接続した血圧・心電図用送信機を埋め込んだ 10 若しくは 11 ヶ月齢、体重 8.5~10.2 kg の雄性ビーグル犬に、vehicle (0.5%メチルセルロース)、ペマフィブラートの 1、10 及び 100 mg/kg をこの順に 7 日間の間隔を設けて経口単回投与し、投与 30 分前から 6 時間後までの血圧、心拍数及び心電図（第Ⅱ誘導）を測定した。

ペマフィブラート (1、10、100 mg/kg) 投与群では、いずれの時点においても拡張期及び平均血圧、心拍数、心電図 PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc に影響を与えなかった。しかし、ペマフィブラート 10 mg/kg 投与群では投与 6 時間後に収縮期血圧の有意な低下が認められた。これは投与前値から 6 mmHg の低下であり、変動幅は背景値の範囲内であった。最高用量の 100 mg/kg ではこのような変化は認められず、人為現象的で用量依存性のない変化であると考えられた。したがって、ペマフィブラートは 100 mg/kg まで覚醒イヌにおける血圧、心拍数及び心電図に影響を与えないと考えられた。

2) モルモット摘出乳頭筋の活動電位に及ぼす影響

4~5 週齢、体重 291~355 g のモルモットから摘出した乳頭筋を vehicle (DMSO) 又はペマフィブラート (0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$) に曝露した後、静止膜電位 (RMP)、活動電位振幅 (APA)、活動電位持続時間 (APD₅₀、APD₉₀) 及び最大立ち上がり速度 (V_{max}) を測定した。ペマフィブラートの 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では、RMP、APA、APD₅₀、APD₉₀ 及び V_{max} のいずれについても影響を与えなかった。したがって、ペマフィブラートは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度までモルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を与えないと考えられた。

3) hERG チャネル電流に対する影響

hERG 導入 HEK293 細胞を vehicle (DMSO) 又はペマフィブラート (0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$) に曝露した後、hERG チャネル電流を測定した。Vehicle、ペマフィブラート 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 曝露後の hERG チャネル電流は薬物添加前に対してそれぞれ 96.2%、96.9%、97.5% 及び 91.0% であったが、統計学的に有意な変化でなかった。陽性対照物質である E-4031 0.1 $\mu\text{mol/L}$ の hERG チャネル電流は 9.7% まで減少した。以上の結果から、ペマフィブラートは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで hERG チャネル電流に影響を与えないことが示された。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

ペマフィブラートでは薬力学的薬物相互作用について評価していない。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.6 考察及び結論

ペマフィブラートは選択的かつ高活性の PPAR α 活性化薬である。

PPAR α 活性化作用

ペマフィブラートはヒト PPAR α に対して 0.00080 $\mu\text{mol/L}$ の濃度 (EC₅₀ 値) で活性化作用を示し、フェノフィブリン酸 (EC₅₀ 値:2.1 $\mu\text{mol/L}$) に比べて極めて高い活性を示した。対照的に、ヒト PPAR γ 及び PPAR δ に対する活性化作用は弱かった。マウス、ラット、ハムスター及びイヌの PPAR α に対するペマフィブラートの活性化作用を評価したところ、ヒトと同程度の PPAR α 活性化作用を発揮した。したがって、ペマフィブラートは PPAR α に対して強力かつ選択的な活性化作用を有し、ヒトと動物の間には種差がないと考えられた。

ペマフィブラートの代謝物のヒト PPAR α に対する活性化作用を評価した。水酸化体 (K-15825) のヒト PPAR α 活性化作用の EC₅₀ 値は 0.027 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の代謝物は更に高い EC₅₀ 値を示し、代謝物の PPAR α 活性化作用はペマフィブラートと比較して 33 倍以上弱いことが明らかとなった。ペマフィブラートの対掌体であるペマフィブラート対掌体の PPAR α に対する EC₅₀ 値はペマフィブラートの約 800 倍高く、ヒト PPAR α 活性化作用は著しく弱かった。したがって、生体内では、ペマフィブラートの未変化体とその薬効を担っているものと考えられた。

ペマフィブラートのヒト初代培養肝細胞における PPAR 活性化作用を、PPAR α 標的遺伝子 *CPT1A* の遺伝子発現を指標として評価した。ペマフィブラートは 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で統計学的に有意な *CPT1A* の遺伝子発現亢進作用を示した。この結果から、ヒト肝臓組織中のペマフィブラート濃度が 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上に達した際に、肝細胞に対して *CPT1A* 遺伝子発現亢進作用を示すことが期待できる。

血漿脂質低下作用

ペマフィブラートを経口投与した際の血漿脂質低下作用をラット及びイヌを用いて検討した。

正脂血ラット、フルクトース負荷高 TG 血症ラット、Zucker fatty ラット及び非げっ歯類動物としてビーグル犬にペマフィブラートを経口投与した。その結果、ペマフィブラートはいずれのモデル動物においても著明な血漿 TG 濃度低下作用を示し、その効果はフェノフィブラートと比較して極めて低用量から認められた。特に、重篤な病態モデルである Zucker fatty ラットにおいて、ペマフィブラートはフェノフィブラートよりも強力な血漿 TG 濃度低下作用を示す傾向があった。したがって、ペマフィブラートは強力な血漿 TG 濃度低下作用を示すと考えられた。

TG 低下作用の機序

ペマフィブラートの脂質低下作用機序を解明するために、ラットを用いて、肝臓における TG の合成、肝臓から血中への TG の流入、分解・異化 (LPL 活性の測定と TG クリアランスの評価)、LPL の調節因子 (ApoC-III、Angiopoietin-Like Protein 3) の血漿濃度と遺伝子発現、血漿 TG 濃度を低下する作用を有する FGF21 の血漿濃度に及ぼ

2.6.2 薬理試験の概要文

すペマフィブラートの影響について検討した。

ラットにペマフィブラート又はフェノフィブラートを経口投与した後、肝臓における TG の合成に対する作用を検討した。ペマフィブラート及びフェノフィブラートは TG の合成に対して抑制作用を示した。したがってペマフィブラートによる血漿 TG 濃度低下作用の機序のひとつとして、肝臓における TG の合成抑制が考えられた。次に、ラットにペマフィブラート又はフェノフィブラートを経口投与し、TGSR を算出した。ペマフィブラートは対照群と比較して TGSR を有意に低下させたことから、ペマフィブラートによる血漿 TG 低下作用の機序のひとつとして、TG の肝臓からの分泌の低下が考えられた。同じ条件で投与した動物の LPL の活性を測定したところ、ペマフィブラートは LPL 活性を対照群に対して 2 倍に増加させた。ペマフィブラートを投与したラットに静注用脂肪乳剤を静脈内に注射したところ、対照群に比べて血漿 TG クリアランスが亢進した。LPL の活性を負に調節する血漿の蛋白質 (ApoC-III³⁾、Angiopoietin-Like Protein 3⁴⁾) 及び肝臓における遺伝子 (*Apoc3*、*Angptl3*) の発現がペマフィブラートにより減少した。また、TG の LPL による水解産物であり、LPL 活性を阻害する遊離脂肪酸に関して、その β 酸化に深く関与する *Aco* と *Cpt1a* の発現を著明に亢進した。したがって、ペマフィブラートは、肝臓から血中への TG の流入抑制、加水分解・異化の亢進により血漿 TG 濃度を低下していると考えられた。

FGF21 は、Nishimura らにより発見された FGF に構造が類似した蛋白である⁸⁾。成長因子としての機能はなく、ホルモン様の作用を有している。高 TG 血症で肥満を有する 2 型糖尿病患者に FGF21 類縁体を注射することにより、血漿の TG 濃度が低下し、HDL-C が増加することが報告されている⁹⁾。雄性 Zucker fatty ラットにペマフィブラート又はフェノフィブラートを経口投与したところ、ペマフィブラートは 1 mg/kg より著明に血漿 FGF21 濃度を増加させた。フェノフィブラートも血漿 FGF21 濃度を増加させる傾向はあったが、統計学的な有意差は認められなかった。したがって、ペマフィブラートは強力な血漿 FGF21 増加作用を示すことにより、この重篤な高 TG 血症モデル動物⁹⁾に対して強い血漿 TG 濃度低下作用を示したものと考えられた。

HDL-C 増加作用

ApoA-I の遺伝子発現に対する PPAR α アゴニストの作用は、ヒトとげっ歯類で異なっており、ヒトでは ApoA-I の発現が上昇する。一方、マウスでは ApoA-I の発現が低下する¹⁰⁾。そこで、ヒト ApoA-I 遺伝子を導入した雄性ヒト ApoA-I トランスジェニックマウスにペマフィブラート又はフェノフィブラートを経口投与し、本薬の HDL-C 濃度増加作用と ApoA-I 濃度増加作用を検討した。その結果、ペマフィブラートは血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を用量依存的に増加させたことから、臨床においても血漿 HDL-C 濃度と ApoA-I 濃度を増加させるものと考えられた。

抗動脈硬化作用

高脂肪・高コレステロール食を負荷した雄性 LDL 受容体欠損マウスにペマフィブラート又はフェノフィブラートを 1 日 1 回、12 週間経口投与し、大動脈洞における脂質

2.6.2 薬理試験の概要文

沈着病変を評価した。ペマフィブラートは大動脈（大動脈起始部から心臓弁壁）の Oil Red O で染色された病変面積を著明に減少させた。しかし、フェノフィブラートは明らかな作用を示さなかった。したがって、ペマフィブラートは抗動脈硬化作用が期待される。

副次的薬理試験

ペマフィブラートの血漿 TG 濃度低下作用の持続時間を 1 日 1 回、7 日間投薬したラットを用いて検討したところ、TG 濃度低下作用は休薬後 2 日間持続し、その後対照群と同レベルまで回復した。したがって、ペマフィブラートの効果は可逆的であると考えられた。胆汁分泌に対する作用について検討したところ、ペマフィブラートは 1 及び 3 mg/kg で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。ペマフィブラートは CYP3A4 ($IC_{50}=4.04\text{ }\mu\text{mol/L}$) 及び UGT1A1 ($IC_{50}=2.21\text{ }\mu\text{mol/L}$) に対する阻害作用を示したが、その他の酵素、受容体及びトランスポーターには $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ の濃度で明らかな影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験

ペマフィブラートの安全性薬理試験として、一般症状及び中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響について検討した。

ペマフィブラートをラットに経口投与した際に 100 mg/kg まで一般症状、中枢神経系、呼吸器系に変化は認められなかった。ペマフィブラートは 100 mg/kg まで覚醒イヌにおける血圧、心拍数及び心電図に影響を与えなかった。更に、モルモット摘出乳頭筋及び hERG チャネルを発現した HEK-293 細胞に対して $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ まで明らかな影響をおよぼさなかった。以上のことから、ペマフィブラートの投与による中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響は低いと考えられた。

結語

ペマフィブラートは、肝臓の PPAR α を活性化することにより、肝臓から血中への TG の分泌を抑制する作用及び血中の TG を速やかに消失させる作用を介して、血漿 TG 濃度を低下させるものと考えられる。また、HDL-C 濃度及び ApoA-I 濃度の増加作用、更には抗動脈硬化作用も発揮すると考えられる。

副次的薬理試験及び安全性薬理試験の結果から、ペマフィブラートの重篤な副作用発現のリスクは低いと考えられた。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.7 図表

図表は本文中の該当箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 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. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.
- 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. *Am J Epidemiol*. 2001;153(5):490-9.
- 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. *J Clin Invest*. 1986;78(5):1287-95.
- 4) Liu J, Afroza H, Rader DJ, Jin W. Angiopoietin-like protein 3 inhibits lipoprotein lipase activity through enhancing its cleavage by proprotein convertases. *J Biol Chem*. 2010;285(36):27561-70.
- 5) Toth PP. Adiponectin and high-density lipoprotein: a metabolic association through thick and thin. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1579-81.
- 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. *Cell Metab*. 2013;18(3):333-40.
- 7) Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 1968;13:222-57.
- 8) Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492(1):203-6.
- 9) Schonfeld G, Felski C, Howald MA. Characterization of the plasma lipoproteins of the genetically obese hyperlipoproteinemic Zucker fatty rat. *J. Lipid Res*. 1974;15(5):457-64.
- 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. *J Clin Invest* 1996;97(11):2408-16.

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. 6

非臨床試験の概要及び概要表

2. 6. 3

薬理試験概要表

興和株式会社

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3 薬理試験概要表	3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	7
2.6.3.3 副次的薬理試験	11
2.6.3.4 安全性薬理試験	12
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	13

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
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 α 活性化作用の評価	COS-7 細胞	<i>in vitro</i>	興和株式会社	■■■■150	4.2.1.1-1
COS-7 細胞を用いたトランスアクティベーションアッセイによる K-877 代謝物 K-23605 のヒト PPAR α 活性化作用の評価	COS-7 細胞	<i>in vitro</i>	興和株式会社	■■■■117	4.2.1.1-2
K-877 のヒト初代培養肝細胞における PPAR α 標的遺伝子 <i>CPT1A</i> 転写亢進作用	ヒト初代培養肝細胞	<i>in vitro</i>	興和株式会社	■■■■045	4.2.1.1-3
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 ートリグリセライド、総コレステロール、リン脂質に及ぼす影響ー	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	■■■■158	4.2.1.1-4
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	フルクトース負荷ラット	14 日間反復経口	興和株式会社	■■■■155	4.2.1.1-5
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	Zucker Fatty ラット	14 日間反復経口	興和株式会社	■■■■043	4.2.1.1-6

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表(続き)

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
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	ビーグル犬	14 日間反復経口	興和株式会社	061	4.2.1.1-7
Effect of Repeated Oral Administration of K-877 on Plasma HDL-Cholesterol in Human ApoA-I Transgenic Mice	ヒト apoA-I トランスジ ェニック マウス	14 日間反復経口		0731	4.2.1.1-8
作用機序					
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	Zucker fatty ラット	14 日間反復経口	興和株式会社	077	4.2.1.1-9
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	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	040	4.2.1.1-10
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	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	115	4.2.1.1-11
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	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	090	4.2.1.1-12

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表(続き)

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
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(Apoc3、Angptl3、Aco、Cpt-1a)発現におよぼす K-877 の 1 週間反復経口投与の影響	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	076	4.2.1.1-13
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	LDL 受容体ノックアウトマウス	12 週間反復経口	興和株式会社	034	4.2.1.1-14
副次的薬理試験					
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	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	006	4.2.1.2-1
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	SD ラット	7 日間反復経口	興和株式会社	142	4.2.1.2-2
<i>In vitro</i> における副次的薬理試験	各種酵素、細胞	<i>in vitro</i> 、10 $\mu\text{mol/L}$ (追加試験は 0.1 - 30 $\mu\text{mol/L}$)		22085	4.2.1.2-3

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表(続き)

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	記載箇所
安全性薬理試験					
Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on the Central Nervous System in Rats	SD ラット	単回経口		1198	4.2.1.3-1
Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on the Respiratory System in Rats	SD ラット	単回経口		1199	4.2.1.3-2
Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on the Cardiovascular System in Conscious Dogs	覚醒ビーグル犬	単回経口		1200	4.2.1.3-3
Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on Action Potential in Isolated Guinea Pig Papillary Muscle	モルモット 摘出乳頭筋	<i>in vitro</i>		1201	4.2.1.3-4
Safety Pharmacology Studies of (R)-K-13675 Effects on hERG Current	hERG 導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>		1202	4.2.1.3-5

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験項目	動物 / 細胞	投与(処置)経路、期間、 投与量又は処置濃度	試験の成績	記載箇所
効力を裏付ける試験				
PPAR α 活性化作用	COS-7 細胞	<i>in vitro</i> 、ペマフィブラート: 0.0001 - 0.1 $\mu\text{mol/L}$, フェノフィブリン酸: 0.3-300 $\mu\text{mol/L}$	ペマフィブラート: $\text{EC}_{50} = 0.00080 \mu\text{mol/L}$ フェノフィブリン酸: $\text{EC}_{50} = 2.1 \mu\text{mol/L}$	4.2.1.1-1
PPAR α 活性化作用 (種差)	COS-7 細胞	<i>in vitro</i> 、ペマフィブラート: 0.0001 - 0.1 $\mu\text{mol/L}$,	ヒト、マウス、ラット、ハムスター、イヌの PPAR α 活性化作用に種差は認められず	4.2.1.1-1
代謝物および対掌体の PPAR α 活性化作用	COS-7 細胞	<i>in vitro</i> 、0.01 - 10 $\mu\text{mol/L}$ 又 は 0.003 - 3 $\mu\text{mol/L}$ (活性に よる)	代謝物の PPAR α 活性化作用は、ペマフィブラ ートの 1/33 以下 ペマフィブラート対掌体の PPAR α 活性化作 用は、ペマフィブラートの約 800 倍弱い	4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2
K-877 のヒト初代培養肝 細胞における PPAR α 標的 遺伝子 <i>CPT1A</i> 発現亢進作 用	ヒト初代培 養肝細胞	<i>in vitro</i> ペマフィブラー ト: 0.0001 - 1 $\mu\text{mol/L}$, フェノフィブリン酸: 1 - 100 $\mu\text{mol/L}$	ペマフィブラートは 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 以上、フェノ フィブリン酸は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で <i>CPT1A</i> の発現を亢進	4.2.1.1-3
正脂血ラットの血漿脂質 濃度に対する作用	SD ラット	経口投与、7日間反復、 ペマフィブラート: 0.003 - 1 mg/kg フェノフィブラート: 1 - 100 mg/kg	ペマフィブラート: 0.1 mg/kg 以上で有意に血 漿中 TG 濃度を低下 フェノフィブラート: 30 mg/kg 以上で有意に 血漿中 TG 濃度を低下	4.2.1.1-4

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

試験項目	動物 / 細胞	投与(処置)経路、期間、 投与量又は処置濃度	試験の成績	記載箇所
フルクトース負荷高 TG 血症ラットにおける血漿 脂質低下作用	フルクトー ス 負 荷 ラ ッ ト	経口投与、14 日間反復、 ペマフィブラート: 0.1 - 3 mg/kg フェノフィブラート: 10 - 100 mg/kg	ペマフィブラート: 0.1 mg/kg 以上で有意に血 漿中 TG 濃度を低下. ED ₅₀ = 0.14 mg/kg フェノフィブラート: 10 mg/kg 以上で有意に 血漿中 TG 濃度を低下. ED ₅₀ = 21 mg/kg	4.2.1.1-5
Zucker fatty ラットにおけ る血漿脂質低下作用	Zucker fatty ラット	経口投与、14 日間反復、 ペマフィブラート: 0.1 - 3 mg/kg フェノフィブラート: 100 mg/kg	ペマフィブラート: 0.3 mg/kg 以上で有意に血 漿 TG 濃度を低下 フェノフィブラート: 100 mg/kg で有意に血漿 TG 濃度を低下	4.2.1.1-6
正常イヌにおける血漿脂 質低下作用	ビーグル犬	経口投与、14 日間反復、 ペマフィブラート: 0.01 - 0.1 mg/kg フェノフィブラート: 10, 30 mg/kg	ペマフィブラート: 0.03 mg/kg 以上で有意に 血漿 TG 濃度を低下 フェノフィブラート: 10 mg/kg 以上で有意に 血漿 TG 濃度を低下	4.2.1.1-7
ヒト ApoA-I トランスジ ェニックマウスにおける 作用	ヒ ト ApoA-I ト ラ ン ス ジ ェ ニ ッ ク マ ウス	経口投与、14 日間反復、 ペマフィブラート: 0.1, 0.3, 1 mg/kg フェノフィブラート: 10, 30, 100 mg/kg	ペマフィブラート: 0.3 mg/kg 以上で有意に血 漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を上昇 フェノフィブラート: 30 mg/kg 以上で有意に 血漿 HDL-C 濃度及びヒト ApoA-I 濃度を上昇	4.2.1.1-8

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

試験項目	動物 / 細胞	投与(処置)経路、期間、 投与量又は処置濃度	試験の成績	記載箇所
作用機序				
ラットの肝臓における TG 合成に対する抑制作用	Zucker fatty ラット	経口投与、14 日間反復、 ペマフィブラート: 1 mg/kg フェノフィブラート: 100 mg/kg	ペマフィブラート及びフェノフィブラートは TG 合成を抑制	4.2.1.1-9
ラットの血中への TG 分 泌に対する作用	SD ラット	経口投与、7 日間反復、 ペマフィブラート: 0.3 mg/kg フェノフィブラート: 30 mg/kg	ペマフィブラートは対照群と比較してトリグ リセライド分泌速度を有意に低下	4.2.1.1-10
ラットにおける LPL 活性 亢進作用	SD ラット	経口投与、7 日間反復、 ペマフィブラート: 1 mg/kg フェノフィブラート: 30 mg/kg	ペマフィブラート及びフェノフィブラートは LPL 活性を亢進	4.2.1.1-11
ラットにおける血漿 TG クリアランス亢進作用	SD ラット	経口投与、7 日間反復、 ペマフィブラート: 1 mg/kg フェノフィブラート: 30 mg/kg	ペマフィブラート及びフェノフィブラートは 血漿 TG クリアランスを亢進	4.2.1.1-12

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

試験項目	動物 / 細胞	投与(処置)経路、期間、 投与量又は処置濃度	試験の成績	記載箇所
ラット血漿中の蛋白質 (ApoC-III、Angiopoietin- Like Protein 3)及び肝臓 における遺伝子(<i>Apoc3</i> 、 <i>Angptl3</i> 、 <i>Aco</i> 、 <i>Cpt1a</i>)発現 に対する作用	SD ラット	経口投与、7日間反復、 ペマフィブラート: 1 mg/kg フェノフィブラート: 30 mg/kg	ペマフィブラート及び フェノフィブラート は、血漿 ApoC-III 濃度及び Angiopoietin-Like Protein 3 濃度と肝臓における <i>Apoc3</i> と <i>Angptl3</i> の遺伝子発現を抑制し、 <i>Aco</i> と <i>Cpt1a</i> の発現 を亢進	4.2.1.1-13
Zucker fatty ラットにおけ る血漿 FGF21 濃度に及ぼ す影響	Zucker fatty ラット	経口投与、14日間反復、 ペマフィブラート: 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg フェノフィブラート: 100 mg/kg	ペマフィブラートは 1 mg/kg より用量依存的 に血漿 FGF21 濃度を増加。一方、フェノフィ ブラートは増加傾向を示した	4.2.1.1-6
LDL 受容体欠損マウスに おける抗動脈硬化作用	LDL 受容体 欠損マウス	経口投与、12週間反復、 ペマフィブラート: 0.01, 0.03 mg/kg フェノフィブラート: 100 mg/kg	ペマフィブラートは、0.03mg/kg で大動脈洞の 脂質沈着面積を著明に減少させたが、フェノ フィブラートは明らかな作用を示さなかった	4.2.1.1-14

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験項目	動物または 生体試料	薬物の投与期間と経路、投与量	試験成績	記載箇所
血漿 TG 濃度低下作用の 持続時間	SD ラット	経口投与、7 日間反復投与後 休薬、 ペマフィブラート: 1 mg/kg フェノフィブラート: 30 mg/kg	両薬物の血漿 TG 濃度低下作用は 2 日間持続し、その後回復	4.2.1.2-1
胆汁分泌におよぼす影響	SD ラット	経口投与、7 日間経口投与、 ペマフィブラート: 1, 3 mg/kg フェノフィブラート: 100 mg/kg	両薬物は胆汁分泌量に影響せず、胆 石形成指数を低下	4.2.1.2-2
<i>In vitro</i> における副次的薬 理試験	各種酵素、 細胞	<i>in vitro</i> 、10 $\mu\text{mol/L}$ （追加試験 は 0.1 – 30 $\mu\text{mol/L}$ ）	ペマフィブラートは CYP3A4 （ $\text{IC}_{50}=4.04 \mu\text{mol/L}$ ）及び UGT1A1 （ $\text{IC}_{50}=2.21 \mu\text{mol/L}$ ） に対する阻害 作用を示したが、その他の酵素、受 容体及びトランスポーターには 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で明らかな影響を及ぼ さなかった。	4.2.1.2-3

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験

概要文中（表 2.6.2.4-1）に記載した。

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当項目なし