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

2.6.6
毒性試験の概要文

興和株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験 7
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験 7
2.6.6.1.3 遺伝毒性試験 10
2.6.6.1.4 がん原性試験 10
2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験 11
2.6.6.1.6 局所刺激性試験 12
2.6.6.1.7 その他の毒性試験 12
2.6.6.2 単回投与毒性試験 15
2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験 15
2.6.6.2.2 イヌ単回経口投与毒性試験 15
2.6.6.3 反復投与毒性試験 （トキシコキネティクス評価を含む） 16
2.6.6.3.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 16
2.6.6.3.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 17
2.6.6.3.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 18
2.6.6.3.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験） 20
2.6.6.3.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 20
2.6.6.3.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 21
2.6.6.3.7 サル 4 週間反復経口投与毒性試験 22
2.6.6.3.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験 23
2.6.6.3.9 サル 26 週間反復経口投与毒性試験 23
2.6.6.3.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験 24
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 26
2.6.6.4.2 染色体異常試験 26
2.6.6.4.3 ラット小核試験 26
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 27
2.6.6.5.1 マウス 13 週間がん原性予備試験 27
2.6.6.5.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験） 28
2.6.6.5.3 マウス 104 週間がん原性試験 29
2.6.6.5.4 ラット 104 週間がん原性試験 29
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 31
2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 31
2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 32
2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 32
2.6.6.6.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 34
2.6.6.6.5 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（追加試

験） 35
2.6.6.7 局所刺激性試験 36
2.6.6.8 その他の毒性試験 37
2.6.6.8.1 ラットを用いたがん原性機序検討試験 37
2.6.6.8.2 サルを用いたがん原性機序検討試験 38
2.6.6.8.3 PPARα ノックアウトマウスを用いた肝毒性の機序検討試験 38
2.6.6.8.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験 39
2.6.6.8.5 ラット性ホルモン測定試験 40
2.6.6.8.6 ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験 40
2.6.6.8.7 代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験 41
2.6.6.8.8 代謝物のラット小核試験（K-23467） 41
2.6.6.8.9 代謝物のラット小核試験（K-23605） 42
2.6.6.8.10 マウス 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験 42
2.6.6.8.11 ラット 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験 44
2.6.6.8.12 ラット胚・胎児発生時の代謝物曝露確認試験 45
2.6.6.8.13 サル 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験 47
2.6.6.8.14 ラット光毒性試験 48
2.6.6.8.15 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験 49
2.6.6.9 考察及び結論 51
2.6.6.9.1 全身毒性 51
2.6.6.9.2 遺伝毒性 79
2.6.6.9.3 生殖発生毒性 79
2.6.6.9.4 代謝物 81
2.6.6.9.5 スタチン併用投与による影響 82
2.6.6.10 図表 82
2.6.6.11 参考文献 82

2.6.6 毒性試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を以下に示す。

略号一覧

略号	略号内容
8-OHdG	8-Hydroxy-2'deoxyguanosine
γGTP	Gamma-glutamyl transpeptidase
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Acox1	*acyl-CoA oxidase 1, palmitoyl*
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
APTT	活性化トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-24}	投与後 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
Cat	*Catalase*
CCK	コレシストキニン
CK	クレアチンキナーゼ
Cmax	最高血漿中濃度
Cpt1a	*carnitine palmitoyltransferase 1a*
Cyp4a	*cytochrome P450, family 4, subfamily a*
Cyp7a1	*cytochrome P450, family 7, subfamily a, polypeptide 1*
DMSO	ジメチルスルホキシド
FSH	卵胞刺激ホルモン
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素量濃度
MCV	平均赤血球容積
Myc	*myelocytomatosis oncogene*
Ogg	*8-oxoguanine DNA glycosylase*
Pdk4	*pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4*
Pex1	*peroxisomal biogenesis factor 1*
Pex11a	*peroxisomal biogenesis factor 11 alpha*
PPRE	ペルオキシゾーム増殖剤応答配列
PT	プロトロンビン時間
Sod2	*superoxide dismutase 2, mitochondrial*
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン

T_4	サイロキシン
TIBC	総鉄結合能
tmax	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling
T_4 UDP-GT	T_4 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UIBC	不飽和鉄結合能

2.6.6.1 まとめ

ペマフィブラート（開発コード: K-877、(R)K-13675）の非臨床での安全性評価を目的として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験としてがん原性の機序解明に関する試験、代謝物の安全性評価に関する試験、光毒性試験、アトルバスタチン併用投与毒性試験を実施した。主要な毒性試験を表 2.6.6.1-1 に示した。

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適用
単回投与毒性試験	経口	ラット、イヌ	適
反復投与毒性試験			
4 週間毒性試験	経口	ラット、イヌ	適
4 週間毒性試験	経口	サル	非適
13 週間毒性試験	経口	ラット、イヌ、サル	適
26 週間毒性試験	経口	ラット、サル	適
52 週間毒性試験	経口	サル	適
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌、大腸菌	適
染色体異常試験	*in vitro*	CHL/IU 細胞	適
小核試験	経口	ラット	適
がん原性試験			
13 週予備試験	経口	マウス	適
104 週	経口	マウス、ラット	適
生殖発生毒性試験			
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	ラット	適
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット、ウサギ	適
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	ラット	適
その他の毒性試験			
ラットを用いたがん原性機序検討試験	経口	ラット	適
サルを用いたがん原性機序検討試験	経口	サル	非適
肝毒性の機序検討試験	経口	PPARα ノックアウトマウス	非適
下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験	経口	ラット	非適
性ホルモン測定試験	経口	ラット	非適
血中 CCK 濃度に対する影響評価試験	経口	ラット	非適

代謝物の復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌、大腸菌	非適
代謝物の小核試験（K-23467）	静注	ラット	適
代謝物の小核試験（K-23605）	静注	ラット	非適
4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験	経口	マウス、ラット、サル	適
ラット胚･胎児発生時の代謝物曝露確認試験	経口	妊娠ラット	適
光毒性試験	経口	ラット	適
アトルバスタチン併用投与毒性試験	経口	ラット	適

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

(1) ラット単回経口投与毒性試験

ペマフィブラートの 300、1000 及び 2000 mg/kg/日を雌雄のラットに単回強制経口投与した。

2000 mg/kg/日群で死亡例（雄 1/5 匹、雌 4/5 匹）が認められ、概略の致死量は雌雄共に 2000 mg/kg/日と判断した。主な所見は紅涙、削痩、糞量の減少、腺胃粘膜の炎症性変化、肝細胞内グリコーゲン量の減少、肝細胞の肥大などであった。生存例では自発運動量の減少、軟便、下痢、摂餌量の低下、体重増加抑制がみられた。

(2) イヌ単回経口投与毒性試験

ペマフィブラートの 1000 及び 2000 mg/kg/日を雄のイヌに単回強制経口投与した。

いずれの投与群においても死亡例はみられず、概略の致死量は 2000 mg/kg/日を上回ると判断した。主な所見は嘔吐、下痢、体重増加抑制、AST、ALT の増加であった。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

(1) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は 0.1、0.5、5、50 mg/kg/日とし、50 mg/kg/日群は 4 週間の休薬も行った。

死亡例、一般状態、飲水量、眼科学的検査の異常は認められず、50 mg/kg/日の雄で体重増加抑制傾向がみられ、雌では摂餌量が増加した。赤血球数、血色素量あるいはヘマトクリット値の減少が 5 mg/kg/日以上の雌雄でみられ、ALT の増加が 5 mg/kg/日以上の雌雄、AST 及び LDH の増加が 5 mg/kg/日以上の雄及び 50 mg/kg/日の雌でみられた。また、ALP の増加が 5 mg/kg/日以上の雄及び 50 mg/kg/日の雌でみられた。尿中ビリルビンの陽性が 5 mg/kg/日以上の雄及び 50 mg/kg/日の雌でみられた。肝細胞壊死が 5 mg/kg/日以上の雄及び 50 mg/kg/日の雌、炎症細胞浸潤を伴う心筋の変性/壊死の発現頻度が 50 mg/kg/日の雄で高くなる傾向が認められた。ペマフィブラート投与によりみられた変化はいずれも回復あるいは回復傾向が認められた。以上の結果から、無毒性量は雌雄共に 0.5 mg/kg/日と判断した。

(2) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は雄 1、3、10 mg/kg/日、雌 3、10、30 mg/kg/日とした。

死亡例、一般状態、摂餌量の変化は認められず、体重増加抑制が 10 mg/kg/日の雄及び 30 mg/kg/日の雌で認められた。ヘマトクリット値及び血色素量の減少（対照群対比で 10%以上）が 10 mg/kg/日の雌雄で、ALP の増加が雌雄全ての投与群でみられ、γGTP の増加が 10 mg/kg/日の雄でみられた。肝臓重量の増加、門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化が雌雄全ての投与群で、実質細胞の出血性壊死が雄の全ての投与群及び 10 mg/kg/日以上の雌で、肝細胞の線維化/再生性過形成が 10 mg/kg/日の雄で認められた。甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が雌雄の全ての投与群に、下垂体の前葉細胞の空胞化が 3 mg/kg/日以上の雄でみられた。以上の結果から、無毒性量は雄 1 mg/kg/日未満、雌 3 mg/kg/日と判断した。

(3) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は雄 0.03、0.1、0.3、1、3 mg/kg/日、雌 0.03、0.1、1、5、25 mg/kg/日とし、雄 3 mg/kg/日群、雌 25 mg/kg/日群は 5 週間の休薬も行った。

死亡例または切迫屠殺例が 6 匹発現し、雌 1 mg/kg/日群の 1 匹で慢性進行性腎症が認められた。体重の増加抑制が 1 mg/kg/日以上の雄及び 5 mg/kg/日以上の雌でみられた。ヘマトクリット値、血色素量若しくは赤血球数の減少が 0.3 mg/kg/日以上の雄及び 1 mg/kg/日以上の雌で、ALP、ALT 及び AST の増加が 0.1 mg/kg/日以上の雄、ALP の増加が 1 mg/kg/日以上の雌で認められた。血清鉄の減少が雌の全ての投与群及び 0.1 mg/kg/日以上の雄でみられ、UIBC、TIBC、トランスフェリン飽和度の減少、MCV、MCHC の低下から鉄欠乏性の貧血が示唆された。肝臓重量の増加、肝細胞の好酸性化及び肥大、多核化、アポトーシス、有糸分裂活性の増加が 0.3 mg/kg/日以上の雄及び 1 mg/kg/日以上の雌で、出血や炎症性反応を伴った肝細胞の壊死が 0.1 mg/kg/日以上の雄及び 1 mg/kg/日以上の雌で、胆管過形成、マクロファージ/クッパー細胞の色素沈着が 0.1 mg/kg/日以上の雄及び 1 mg/kg/日以上の雌でみられた。軽度以上の慢性進行性腎症が 0.1 mg/kg/日以上の雌及び 1 mg/kg/日以上の雄でみられた。甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大及び濾胞内濃縮コロイドが 0.3 mg/kg/日以上の雄及び 1 mg/kg/日以上の雌でみられた。慢性進行性腎症、胆管過形成、マクロファージ/クッパー細胞の色素沈着以外の変化については回復あるいは回復傾向がみられた。以上の結果から、無毒性量を雌雄共に 0.03 mg/kg/日と判断した。

(4) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は 0.3、3、30、100 mg/kg/日とし、100 mg/kg/日群は 8 週間の休薬も行った。

死亡例あるいは切迫屠殺例が 100 mg/kg/日群の雄 1 匹、雌 2 匹に発現し、体重及び摂餌量の減少が 3 mg/kg/日以上の雌雄にみられた。赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値及び網状赤血球数の減少、AST 及び ALT の増加が 3 mg/kg/日以上の雌雄でみられた。骨髄の赤芽球系細胞の減少が 3 mg/kg/日以上の雌雄で、骨髄造血細胞数の減少、肝細胞好酸性化が 30 mg/kg/日以上の雌雄でみられた。心筋の空胞化が 30 mg/kg/日以

上の雄及び 3 mg/kg/日以上の雌で、心筋の変性及び小肉芽種が 100 mg/kg/日の雄で認められた。骨格筋の筋線維大小不同が 100 mg/kg/日の雌雄で、筋線維周囲細胞数増加が 100 mg/kg/日の雌でみられた。これらの変化はいずれも回復あるいは回復傾向が認められた。以上の結果から、無毒性量は雌雄共に 0.3 mg/kg/日と判断した。

(5) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は 0.1、0.3、1、3 mg/kg/日とした。

切迫屠殺例が 3 mg/kg/日群の雄 1 匹に発現し、体重及び摂餌量の著しい減少が 1 mg/kg/日以上の雌雄でみられた。心拍数の減少傾向が 0.3 mg/kg/日以上の雌、1 mg/kg/日以上の雄で、異常 T 波を示す動物が 3 mg/kg/日の雌雄でみられた。赤血球数及び血色素量、ヘマトクリット値の低値が 0.1 mg/kg/日以上の雄、0.3 mg/kg/日以上の雌で、UIBC、TIBC の減少が 1 mg/kg/日以上の雌、3 mg/kg/日の雄で、骨髄の造血細胞減少が 3 mg/kg/日の雌雄で、肝臓の類洞壁細胞、脾臓の赤脾髄における褐色色素沈着が 0.3 mg/kg/日以上の雌、1 mg/kg/日以上の雄で認められた。肝細胞の好酸性化、肝細胞の変性/壊死が 1 mg/kg/日以上の雌雄で、卵円形細胞の増殖が 3 mg/kg/日の雌雄で認められ、ALT の増加が 0.1 mg/kg/日以上の雌雄で、AST、ALP 及び LDH の増加が 1 mg/kg/日以上の雌雄で認められた。総蛋白及びアルブミンの減少が 0.3 mg/kg/日以上の雌及び 1 mg/kg/日以上の雄でみられた。膵臓ラ氏島細胞の萎縮、腺房細胞の変性/壊死、間質炎症細胞浸潤及び間質浮腫が 3 mg/kg/日の雄で認められた。骨格筋の筋線維の萎縮及び間質単核細胞浸潤が 3 mg/kg/日の雄で認められた。以上より、無毒性量は雌雄共に 0.1 mg/kg/日未満と判断した。

(6) サル 4 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は 0.1、0.3、1、3 mg/kg/日とした。

死亡例は発現せず、一般状態、飲水量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的、血液生化学的及び尿検査に変化はなかったが、3 mg/kg/日の雌雄でペマフィブラートの曝露量に応じた体重減少と摂餌量減少がみられた。肝細胞の顆粒状好酸性化が雌雄 0.3 mg/kg/日以上の群でみられたが、壊死等の障害性変化はみられなかった。以上の結果から、無毒性量は雌雄共に 1 mg/kg/日と判断した。

(7) サル 13 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は 0.1、0.3、1、10 mg/kg/日とし、10 mg/kg/日群は 4 週間の休薬も行った。

死亡例は発現せず、一般状態、飲水量、眼科学的検査、心電図検査に変化はみられなかった。体重減少が 1 mg/kg/日以上の雌でみられた。AST、ALT の増加が 10 mg/kg/日の雌雄で、総蛋白の減少、A/G 比の低下が同群の雌でみられた。肝細胞の顆粒状好酸性化が 0.3 mg/kg/日以上の雌雄で、肝細胞の微細顆粒状色素沈着が 1 mg/kg/日以上の雄でみられたが、肝臓に障害性変化はみられなかった。ペマフィブラート投与により認められた変化は休薬により回復した。以上の結果から、無毒性量は雄で 1 mg/kg/日、雌で 0.3 mg/kg/日と判断した。

(8) サル 26 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は雄 0.3、1 mg/kg/日、雌 0.1、0.3 mg/kg/日とした。

死亡例は発現せず、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、眼科学的検査、心電図検査、血液化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量に変化はみられなかった。PT の延長が 1 mg/kg/日の雄でみられたが、出血性変化を伴うものではなかった。TIBC 及び UIBC の増加が 1 mg/kg/日の雄でみられたが、貧血は認められなかった。肝細胞の顆粒状好酸性化が雌雄全ての投与群で、肝細胞の空胞化（中性脂肪を内包）が雄の全ての投与群でみられたが、壊死等の障害性変化は認められなかった。以上の結果から、無毒性量は雌雄共に 0.3 mg/kg/日と判断した。

(9) サル 52 週間反復経口投与毒性試験

ペマフィブラートの投与量は雄 0.3、1、3、10 mg/kg/日、雌 0.1、0.3、1、3 mg/kg/日とし、雄 10 mg/kg/日群、雌 3 mg/kg/日群は 4 週間の休薬も行った。

死亡例は発現せず、一般状態、摂餌量、飲水量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、尿検査に変化はみられなかった。体重の減少が 1 mg/kg/日以上の雌雄でみられた。TIBC の増加が 0.3 mg/kg/日以上の雌雄、UIBC の増加が 10 mg/kg/日の雄でみられたが、貧血は認められなかった。アルブミン及び A/G 比の減少が 1 mg/kg/日以上の雄でみられた。AST 及び ALT の増加が 1 mg/kg/日以上の雌及び 3 mg/kg/日以上の雄で、肝臓の重量増加が 0.3 mg/kg/日以上の雄及び 1 mg/kg/日以上の雌で、肝細胞の顆粒状好酸性化及び空胞化が雌雄全ての投与群で、肝細胞及びクッパー細胞のリポフスチン及びヘモジデリンの沈着が 0.3 mg/kg/日以上の雌及び 1 mg/kg/日以上の雄でみられたが、障害性変化はみられなかった。ペマフィブラート投与により認められた変化は休薬により回復または回復傾向がみられた。以上の結果から、無毒性量は雌雄共に 0.3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験を実施した。いずれの試験も結果は陰性であり、ペマフィブラートは遺伝毒性を有さないと判断した。

2.6.6.1.4 がん原性試験

(1) マウス 104 週間がん原性試験

ペマフィブラートの投与量は 0.075、0.15、0.3 mg/kg/日とした。

肝細胞癌の発現頻度が雌雄の 0.15 mg/kg/日以上の群で増加し、肝細胞腺腫の発現頻度が雌雄の全ての投与群で増加した。以上の結果から、非発がん用量は雌雄共に 0.075 mg/kg/日未満と判断した。

(2) ラット 104 週間がん原性試験

ペマフィブラートの投与量は雄 0.3、1、3 mg/kg/日、雌 1、3、10 mg/kg/日とした。

肝細胞癌、肝細胞腺腫及び/又はこれらの合計についての発現頻度が雌雄の 1 mg/kg/日以上の群で増加した。膵臓腺房細胞癌の発現頻度が雄の全ての投与群で、膵臓腺房細胞腺腫の発現頻度が雌雄全ての投与群で増加した。精巣ライディッヒ細胞腺腫の発現頻度が雄の 1 mg/kg/日以上の群で増加した。甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度が雌雄全ての投与群で増加した。以上から、非発がん用量は雄で 0.3 mg/kg/日未満、雌で 1 mg/kg/日未満と判断した。

(3) がん原性試験結果に対する考察

ラット及びマウスを用いたがん原性試験において、肝臓、精巣、膵臓、甲状腺に腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ペマフィブラートは遺伝毒性試験結果が陰性であることから、認められた催腫瘍性は非遺伝毒性機序によるものであると考えられた。PPARα の活性化によりげっ歯類に高い特異性をもって肝細胞、膵臓腺房細胞、精巣ライディッヒ細胞の腫瘍が誘発されること、甲状腺ホルモンの代謝亢進による二次的腫瘍としてげっ歯類で特異的に甲状腺濾胞上皮細胞の腫瘍が誘発されることが知られている。ペマフィブラートのがん原性の機序を解明するために、種々の機序検討試験（2.6.6.1.7）を実施し、いずれの腫瘍もヒトへの外挿性が低いものと判断した。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

(1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ペマフィブラートの投与量は 5、15、50 mg/kg/日とした。

雄では、体重増加抑制、赤血球数及び血色素量、ヘマトクリット値の減少、肝臓の肥大がみられたが、精子検査（生存指数、精子数及び奇形精子の発現頻度）に異常は認められなかった。雌では、妊娠期間中の体重増加抑制、投与開始直後に摂餌量の一過性の減少、赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少がみられた。50 mg/kg/日群で黄体数及び生存胚数の軽微な減少がみられたが、性周期、交尾率、受胎率及び交尾所要日数、着床数並びに着床前及び着床後死亡率に変化は認められなかった。以上から、一般毒性学的無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg/日未満、雄の生殖能に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断した。

(2) ラット胚・胎児発生に関する試験

ペマフィブラートの投与量は 10、30、100 mg/kg/日とした。

親動物では、全ての投与群で投与初期に摂餌量の減少がみられ、100 mg/kg/日群で妊娠中の体重増加抑制及び体重減少が、10 及び 30 mg/kg/日群で投与初期に体重増加抑制がみられた。帝王切開時剖検では特記すべき変化は認められなかった。胚・胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった。以上から、親動物の一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、胚・胎児の発生の無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

(3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

ペマフィブラートの投与量は 1、10、100 mg/kg/日とした。

親動物では、早産及び流産が 10 mg/kg/日群でみられ、これは摂餌量の減少による二次的なものと考えた。剖検では、特記すべき所見はみられなかった。胚・胎児致死作用及び催奇形性作用は認められなかった。以上から、一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

(4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ペマフィブラートの投与量は 0.1、0.3、3、10、30 mg/kg/日とした。

母動物では、3 mg/kg/日以上の群で死亡がみられた。一般状態、分娩遅延、分娩時間の延長、妊娠率及び妊娠期間、授乳期間終了後の剖検に異常はみられなかった。授乳期間中の 10 mg/kg/日以上の群で哺育能の低下（全児死亡）が、体重増加抑制、摂餌量の減少が 30 mg/kg/日群でみられた。F_1 児では、出生児体重の低値及び身体的発達過程の遅延傾向が 3 mg/kg/日以上の群で、母動物の哺育能の低下による新生児の喰殺、削痩等が 10 mg/kg/日以上の群で、生後 4 日生存率の低値が 10 mg/kg/日以上の群でみられた。F_1 児の離乳率、離乳後の一般状態、感覚機能検査、オープンフィールド検査、生殖器の発達検査、条件回避反応検査、交尾率及び受胎率、離乳時剖検、妊娠中の一般状態、体重、黄体数、着床数、生存胚数並びに着床前及び着床後死亡率に変化はみられなかった。以上から、母動物の一般毒性学無毒性量、生殖発生に及ぼす影響及び出生児の発生に関する無毒性量はいずれも 0.3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.6 局所刺激性試験

本薬の臨床適応経路は経口投与であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.1.7 その他の毒性試験

(1) がん原性の発現機序に関する試験

PPARα アゴニストは PPARα の活性化を介して肝臓、膵臓及び精巣の腫瘍発生を増加させるが、PPARα の活性化には動物種差があり、げっ歯類に特異性が高いことが知られている。また、肝臓の酵素誘導作用を示す化合物では甲状腺ホルモンの代謝亢進に基づく二次的な甲状腺腫瘍の発生増加がラットで特異的に認められることが知られている。これらをラット、マウス及びサルを用いた機序検討試験により検討した。

【肝臓】

PPARα ノックアウトマウスを用いた 4 週間反復投与試験で、野生型マウスでみられた AST、ALT、ALP の増加、肝細胞の肥大/好酸性化、巣状壊死等の変化が、PPARα ノックアウトマウスでは認められず、ペマフィブラートの肝臓に対する毒性は PPARα を介して発現するものと考えられた。遺伝子発現検討では、ラットで *Myc* 、*Acox1*、*Cyp4a1*、*Pex1* 及び *Pex11a* の mRNA 発現の上昇が認められたが、サルではその上昇は明らかではなかった。電子顕微鏡での検討により、ペルオキシゾーム/ミトコンドリア

比率の増加がサルではラットに比べて著しく弱いことが示された。更にサルでは肝臓の重量増加、細胞増殖活性及びアポトーシス活性の増加も認められなかった。これらのことから、ペマフィブラートは他の PPARα アゴニストと同様にヒトで肝臓腫瘍を誘発するリスクは低いと判断した。

【膵臓】
ペマフィブラートを反復投与したラットにおいて、血漿中 CCK 濃度の増加を示す個体がみられ、本腫瘍が血漿中 CCK 濃度の増加を介して発生したものであると考えられた。CCK 増加による膵臓腺房細胞腫瘍はげっ歯類特異的なものであると考えられており、ペマフィブラートを投与したサルの膵臓では細胞増殖活性が認められていないことから、他の PPARα アゴニストと同様にヒトで膵臓腺房細胞腫瘍を誘発するリスクは低いと判断した。

【精巣】
ラットの 13 週間反復投与試験で血漿中のエストラジオール及びテストステロンの上昇が認められたが、サルの 52 週間反復投与試験では血漿中のテストステロン、エストロジェン、プロゲステロン濃度に変化はなく、ライディッヒ細胞の増殖活性増加も認められなかった。これらのことから、ペマフィブラートは他の PPARα アゴニストと同様にヒトで精巣腫瘍を誘発するリスクは低いと判断した。

【甲状腺】
ラットの 13 週間反復投与試験で、肝臓中の T_4 UDP-GT 活性の増加、血漿中総 T_4、遊離型 T_4 の低値が認められ、ラットの 26 週反復投与試験で下垂体の前葉細胞に TSH の貯留を示唆する所見（抗 TSH 抗体陽性の空胞化）が認められた。これらのことから甲状腺濾胞上皮腺腫は甲状腺ホルモンの代謝亢進に基づく二次的な変化であり、ラットで特異性が高く、ヒトでの発がんリスクは低いと判断した。

(2) 代謝物の安全性評価に関する試験
ヒトマスバランス試験で総曝露の 10%を超えることが示された代謝物の K-23467 及び K-23605 について、反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験及びがん原性試験における曝露量を評価した。
サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験では、無毒性量である 0.3 mg/kg/日で K-23467 及び K-23605 の曝露量は臨床最大用量 0.4 mg/日（2.7.2.5）での曝露量に対しそれぞれ 39 倍及び 33 倍と推定された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験では、胚・胎児発生の無毒性量である 100 mg/kg/日で K-23467 及び K-23605 の曝露量は臨床最大用量の曝露量に対し 5.4 倍及び 18 倍と推定された。がん原性試験では肝臓、膵臓、精巣、甲状腺の腫瘍発現頻度の増加が認められたが、いずれもヒトへの外挿性がないものと判断したことから、曝露量を各試験の最高用量で比較した。ラットでは 3 mg/kg/日（雄）、10 mg/kg/日（雌）で K-23467 及び K-23605 の曝露量は臨床最大用量の曝露量に対し 0.71 倍及び 1.1 倍、マウスでは 0.3 mg/kg/日で K-23467 の曝露

量が 2.1 倍と推定された。また、K-23467 及び K-23605 はいずれも復帰突然変異試験並びにラットを用いた小核試験結果から遺伝毒性を有さないこと、PPARα アゴニスト活性がないことが確認されている。これらのことから、両代謝物がヒトにおいて有害性を示す可能性は低いと判断した。

(3) 光毒性試験

雄性の有色ラットにペマフィブラートを 0.5、5 及び 50 mg/kg/日で単回強制経口投与し、投与後 30 分に約 10 J/cm^2 の長波長紫外線（UVA）を照射し、耳介及び背部皮膚の肉眼的観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査（眼球/視神経、背部皮膚、耳介）を実施した。その結果、いずれの観察、検査においても特に異常は認められず、ペマフィブラートは光毒性を有さないと判断した。

(4) スタチン併用投与毒性試験

ペマフィブラートとスタチンを併用投与した際の毒性作用の増強の有無を評価するため、ラットを用いて代表的なスタチンの一種であるアトルバスタチンとの併用投与による毒性試験を実施した。投与量はペマフィブラートを 0.3、1、3 mg/kg/日、アトルバスタチンを 10、30、100 mg/kg/日として各投与量を組み合わせ、投与期間は 13 週間とした。

その結果、アトルバスタチンの併用投与により毒性作用の増強及び新規の毒性発現は認められなかった。骨格筋に対しては、大腿四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋及び横隔膜の病理組織学的検査を実施し、異常所見は認められなかった。トキシコキネティクスでは、ペマフィブラートの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は併用投与したアトルバスタチンの投与量増加に伴い増加する傾向がみられた。アトルバスタチン及びその代謝物の Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$、tmax 及び $T_{1/2}$ は、ペマフィブラートの投与量によらず一定であった。以上より、ペマフィブラートはスタチンとの併用により毒性作用が増強する若しくは新規の毒性が発現するリスクは低いと判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.1-1]

ペマフィブラートを 0（対照）、300、1000 及び 2000 mg/kg/日の投与量で雌雄各 5 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に単回強制経口投与した。投与量は、経口による技術的可能な最大投与量として 2000 mg/kg/日 を高用量、劇薬の指定基準とされる 300 mg/kg/日 を低用量とし、また中間用量に 1000 mg/kg/日を選択した。

2000 mg/kg/日群で雄 1/5 匹、雌 4/5 匹が投与後 10 日以内で死亡した。死亡例では紅涙、削痩、糞量の減少、下腹部の汚れ、病理組織学的には腺胃粘膜の炎症性変化、肝細胞内グリコーゲン量の減少、肝細胞の肥大、脾臓の白脾髄萎縮、副腎皮質の束状帯褐色色素沈着、胸腺の萎縮性変化がみられた。300、1000 mg/kg/日群では死亡例はみられなかったが、自発運動量の減少、軟便、下痢、摂餌量の低下がみられ、1000 mg/kg/日以上の群では体重増加抑制がみられた。トキシコキネティクス用サテライト群では、1000 mg/kg/日で雌 2/3 例、2000 mg/kg/日群では雌雄共に 2/3 例が採血中に死亡した。トキシコキネティクスでは、1000 mg/kg/日群で Cmax（雌雄）、$AUC_{0\text{-}24}$（雌）は用量比に応じて増加したが、1000 mg/kg/日の $AUC_{0\text{-}24}$（雄）や 2000 mg/kg/日群の $AUC_{0\text{-}24}$（雌）は用量比以上に増加した。

以上の結果から、本試験条件下での概略の致死量は雌雄共に 2000 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.2.2 イヌ単回経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.1-2]

ペマフィブラートを 0（対照）、1000 及び 2000 mg/kg/日の投与量で各群雄 2 匹のイヌ（ビーグル）に単回強制経口投与した。投与量は、技術的に投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日を高用量に設定し、その半分量である 1000 mg/kg/日を低用量に設定した。

いずれの投与群においても死亡例はみられなかった。全ての投与群で嘔吐、下痢がみられた。嘔吐は 2000 mg/kg/日群では投与 30 分後から、1000 mg/kg/日群では投与 1 時間からみられた。また、2000 mg/kg/日群では体重増加抑制の他、AST、ALT の増加がみられた。トキシコキネティクスでは tmax の遅延、Cmax の横ばい、$AUC_{0\text{-}24}$ は投与量比以下の曝露量増加がみられ、吸収の飽和が考えられた。

以上の結果から、本試験条件下での概略の致死量は 2000 mg/kg/日を上回ると判断した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験 （トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-1]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.1、0.5、5 及び 50 mg/kg/日の投与量で雌雄各 12 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 4 週間強制経口投与した。対照群及び高用量群は雌雄各 8 匹/群を用いて 4 週間の回復性を検討した。投与量はラットに 4 週間強制経口投与した用量設定試験から設定した。すなわち、0.2 mg/kg/日群で発現数が少ないものの炎症細胞浸潤を伴う心筋の変性壊死と肝細胞の限局性変性壊死が認められ、被験物質との関連が疑われたことから低用量に 0.1 mg/kg/日を選択し、貧血性の変化が 5 mg/kg/日より雌雄で認められたことから、本用量をおき、用量反応性を確認するために 50 mg/kg/日を高用量とし、低中用量に 0.5 mg/kg/日を選択し、合計 4 用量を設定した。

投与に関連した死亡例はみられなかった。一般状態、飲水量、眼科学的検査には変化がなかった。体重では 50 mg/kg/日の雄で増加抑制傾向がみられたが、摂餌量には変化がなかった。雌では体重に変化がなかったが、摂餌量が 50 mg/kg/日群で増加した。

血液学的検査では、赤血球数、血色素量あるいはヘマトクリット値の減少が雌雄の 5 mg/kg/日以上の群でみられた。また、APTT の延長が 0.5 mg/kg/日以上の雄で、フィブリノーゲン量の減少が 0.5 mg/kg/日以上の雌及び 50 mg/kg/日群の雄でみられた。フィブリノーゲン量の減少は他の PPARα 作動薬においても報告されており [1), 2)]、PPARα の関与が考えられた。0.5 mg/kg/日群におけるフィブリノーゲン量の減少及び APTT の延長は、対照群比 10%未満の軽微な変化であり、他の検査から出血傾向を示唆する変化は認められず、血小板数の減少や PT の延長を伴っていないことから毒性学的意義は低いものと考えた。また、好中球及び単球の増加を主とした白血球の増加が 50 mg/kg/日の雄で認められた。

血液化学的検査では、ALT の増加が 5 mg/kg/日以上の雌雄、AST 及び LDH の増加が 5 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日群の雌でみられた。また、本薬の薬理作用に起因すると考えられるトリグリセライドの減少が 5 mg/kg/日以上の雄、グルコースの減少が 0.5 mg/kg/日以上の雌、50 mg/kg/日群の雄で認められた。また、アルブミンの増加と A/G 比の増加が 0.5 mg/kg/日以上の雄､5 mg/kg/日以上の雌､総蛋白の増加が 5 mg/kg/日の雄、50 mg/kg/日の雌でみられた。さらに ALP の増加が 5 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日の雌でみられた。

尿検査ではビリルビン陽性が 5 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日の雌でみられた。

剖検では、肝臓の重量増加が 0.5 mg/kg/日以上の雄、5 mg/kg/日以上の雌、腎臓重量増加が 5 mg/kg/日以上の雌雄、心臓重量の増加が 5 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日の雌で認められた。

病理組織学的検査では、肝細胞壊死が 5 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日の雌、心臓では炎症細胞浸潤を伴う心筋の変性/壊死の発現頻度が 50 mg/kg/日の雄で高くなる傾向がみられた。骨格筋では特に変化はみられなかった。これらの 4 週間投与でみられた変化は 4 週間回復性試験で回復あるいは回復傾向が認められた。

トキシコキネティクスでは Cmax は 5 mg/kg/日以上の雌雄、$AUC_{0\text{-}24}$ は 50 mg/kg/日の雌雄で用量比以上の増加を示し、非線形に推移した。反復投与により、Cmax 及び

$AUC_{0\text{-}24}$ の低下が 5 mg/kg/日以上の雌雄で認められた。また初回投与時に Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が 50 mg/kg/日群で雄よりも雌が高い傾向がみられた。

以上の結果から、本薬の毒性変化として貧血と肝細胞壊死及び心筋の炎症性細胞浸潤を伴う変性/壊死が考えられ、無毒性量は雌雄共に 0.5 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-2]

ペマフィブラートを雄 0（対照）、1、3、10 mg/kg/日、雌 0（対照）、3、10、30 mg/kg/日の投与量で雌雄各 10 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 13 週間強制経口投与した。投与量はラットに 4 週間強制経口投与した試験（2.6.6.3.1）（投与量: 0、0.1、0.5、5 及び 50 mg/kg/日）及びラットに 13 週間強制経口投与する予定だったが途中で中止となった試験（投与量: 1、3 及び 10 mg/kg/日）から設定した。すなわち、4 週間強制経口投与試験において 5 及び 50 mg/kg/日群で貧血、肝臓の酵素活性上昇及び肝重量上昇がみられ、13 週間試験において 10 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制がみられたことから、10 mg/kg/日を雄の最高用量とし、以下公比約 3 で 3 及び 1 mg/kg/日投与群を設けた。雌では体重増加抑制がみられなかったことから、30 mg/kg/日を雌の最高用量とし、以下公比約 3 で 10 及び 3 mg/kg/日投与群を設けた。

試験期間中、投与に関連した死亡例はみられなかった。ペマフィブラートに起因した一般状態変化はみられなかった。体重増加抑制が雄 10 mg/kg/日群及び雌 30 mg/kg/日群でみられたが、摂餌量には変化はみられなかった。

血液学的検査ではヘマトクリット値の低下、血色素量の低下及び赤血球の大小不同が雌雄全ての投与群でみられ、MCH、MCHC 及び MCV の低下が雌雄 3 mg/kg/日以上の群でみられた。雌雄 3 mg/kg/日以下の群でみられた赤血球検査値の低下に関しては、対照群の検査値と比較して 10%未満の軽微な変化であることから、毒性学的意義の低いものと判断した。また、白血球数の増加が雄 1 mg/kg/日以上の群及び雌 30 mg/kg/日群でみられたが、好中球、リンパ球、好塩基球、単球の増加によるものであった。血小板数の増加が雌雄全ての投与群でみられ、PT の短縮が雄の 3 及び 10 mg/kg/日群でみられた。

血液化学的検査では、ALP の増加が雌雄全ての投与群で、γGTP の増加が雄 10 mg/kg/日群で、AST の低下が雌の全ての投与群でみられた。尿素窒素の増加が雄 1 mg/kg/日以上の群でみられ、また、トリグリセライドの増加が雄 3 mg/kg/日以上の群でみられた。トリグリセライドの増加は Fenofibrate のラット 13 週間反復毒性試験 [3)]においても認められる非特異的な変化であることから、毒性学的意義は低いものと判断した。総コレステロール及びクレアチニンの低下が雌 30 mg/kg/日群でみられ、グルコース濃度の増加が雌の全ての投与群でみられた。更に総蛋白及びアルブミンの増加が雄の全ての投与群でみられた。

器官重量では肝臓の重量が雌雄全ての投与群で増加した。また心臓、腎臓及び甲状腺の重量増加が雄の全ての投与群と雌 10 mg/kg/日以上の群でみられた。脾臓の重量増加が雄 3 mg/kg/日以上の群、肺の重量増加が雄 10 mg/kg/日群でみられた。副腎の重量減少が雌 10 mg/kg/日以上の群でみられた。

病理組織学的検査では、門脈周囲の肝細胞肥大、肝細胞の好酸性化が雌雄全ての投与群で、小葉中心性の肝細胞肥大が雄の 10 mg/kg/日群でみられた。また、実質細胞の出血性壊死が雄の全ての投与群と雌の 10 mg/kg/日以上の群でみられ、雌では中等度の肝細胞肥大/好酸性化を伴っていた。さらに、肝細胞の線維化/再生性過形成が雄の 10 mg/kg/日群で確認された。甲状腺では濾胞上皮細胞肥大が雌雄全ての投与群に、副腎では球状帯肥大が雄 10 mg/kg/日群、雌 10、30 mg/kg/日群でみられた。また、限局性の下垂体前葉細胞の空胞化（軽度）が雄 3 及び 10 mg/kg/日群でみられた。

トキシコキネティクスでは、初回投与時は雌雄共に Cmax、AUC_{0-24} は投与量に相関して増加した。雄では線形性がみられたが、雌では非線形性であった。投与 13 週では、雌雄共に Cmax、AUC_{0-24} は投与量に相関して増加したが、初回投与に比較すると減少傾向にあった。初回投与と同様に雄では線形性、雌では非線形性が確認された。初回投与に血漿中曝露量に雌雄差はなかったが、投与 13 週では雄の方が雌より 2 倍程度高かった。

雌の 3 mg/kg/日群における血小板数の増加について、骨髄に組織学的変化がみられていないことから、また同群の ALP の増加については、肝障害に関連したものである可能性が考えられたが、上昇の程度として軽微なものであり、本群で肝障害の増強はみられていないことから、いずれも毒性学的意義は低いものと判断した。

したがって、本最終報告書では本試験の無毒性量は雌雄共に 3 mg/kg/日と記載されているが、雄の 1 mg/kg/日以上及び雌の 10 mg/kg/日以上の群でみられた肝実質細胞の出血性壊死が毒性と判断されたことから、本試験条件下での無毒性量は雄 1 mg/kg/日未満、雌 3 mg/kg/日と判断した。また、がん原性試験の最大耐量について、雄では 10 mg/kg/日で 10%を超える体重増加抑制及び貧血がみられることから 3 mg/kg/日、雌では 30 mg/kg/日で 10%を超える体重増加抑制及び貧血がみられることから 10 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-3]

ペマフィブラートを雄 0（対照）、0.3、1、3 mg/kg/日、雌 0（対照）、1、5、25 mg/kg/日の投与量で雌雄各 12 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 26 週間強制経口投与した。対照群及び高用量群は雌雄各 8 匹/群を用いて 5 週間の回復性を検討した。投与量はラットに 13 週間強制経口投与した試験（2.6.6.3.2）（投与量: 雄 0、1、3、10 mg/kg/日、雌 0、3、10、30 mg/kg/日）から設定した。

試験期間中、死亡例あるいは切迫屠殺例が 4 匹発現し、このうち雌の 1 mg/kg/日群の 1 匹で慢性進行性腎症が認められ、ペマフィブラート投与に関連したものと考えられた。その他は偶発的変化と考えられた。

体重の増加抑制が雄 1 mg/kg/日以上、雌の 5 mg/kg/日以上の投与群でみられたが、摂餌量は雄の 1、3 mg/kg/日及び雌 5 mg/kg/日で軽度に増加した。

また、25 mg/kg/日群の雌で発情周期延長の頻度増加がみられ、同群で卵巣に黄体嚢胞が認められた。血漿中のプロゲステロン、エストラジオール、LH 及び FSH に変化なく、発情周期延長も投与 26-27 週時では対照群と差はみられなかった。

眼科学的検査では変化は認められなかった。

血液学的検査では、雄の全ての投与群でヘマトクリット値、血色素量の減少、網状赤血球数の増加がみられ、1 mg/kg/日以上の投与群で赤血球数、MCHC の減少、3 mg/kg/日群で MCV、MCH の減少が認められた。雌においても 1 mg/kg/日以上の投与群で血色素量、MCH、MCHC の減少、5 mg/kg/日以上の投与群でヘマトクリット値、MCV の減少が認められた。また、白血球数の増加が雄の 3 mg/kg/日以上の投与群でみられた。血小板数の高値が雄の全ての投与群と雌の 5 mg/kg/日以上の投与群でみられた。

血液化学的検査では、雌雄全ての投与群で ALP の増加がみられた。ALT 及び AST の高値が雄の全ての投与群でみられた。尿素窒素、コレステロール及びトリグリセライドの高値が雄の投与群でみられた。トリグリセライドの高値は Fenofibrate のラット 13 週間反復毒性試験 [3)]においても認められる非特異的な変化であることから、毒性学的意義は低いものと判断した。アルブミンの高値が雌雄全ての投与群でみられ、A/G 比が高値を示した。血清鉄及びトランスフェリン飽和度の低下が雌雄全ての投与群でみられた。UIBC は雄の 3 mg/kg/日群、雌の 25 mg/kg/日群で低値を示した。血液学的検査よりヘマトクリット値、血色素量、赤血球数の減少、MCV の低下、血清鉄の減少から鉄欠乏性の貧血が示唆された。UIBC やトランスフェリン飽和度の減少から鉄利用に変化が生じたものと考えられ、後述の肝障害に関連した変化と推察された。

尿検査では pH の低値が雄の全ての投与群でみられ、また尿比重の高値が雌雄全ての投与群でみられた。

器官重量では、肝臓及び腎臓の重量が雌雄全ての投与群で、心臓及び脾臓の重量が雄の全ての投与群で、甲状腺（副甲状腺含む）の重量が雄の 3 mg/kg/日及び雌の全ての投与群で増加した。

病理組織学的検査では、肺では肺胞マクロファージの凝集が、肝臓では肝細胞肥大/好酸性化、出血性壊死、肝細胞アポトーシス、肝細胞多核化、有糸分裂増加、クッパー細胞/マクロファージ色素沈着、胆管過形成及び炎症が、腎臓では慢性進行性腎症が、甲状腺では濾胞上皮細胞の肥大及び濾胞内濃縮コロイドが雌雄全ての投与群でみられた。また甲状腺に付随すると考えられる変化として、下垂体の前葉細胞の空胞化がみられた。抗 TSH 抗体を用いて免疫染色した結果、下垂体の空胞化所見が抗 TSH 抗体に陽性であったことから、本所見は TSH の分泌亢進に起因した変化であると考えられた。また、卵巣では黄体嚢胞が雌の全ての投与群でみられた。

回復群では慢性進行性腎症、胆管過形成、マクロファージ/クッパー細胞の色素沈着以外の変化については回復あるいは回復傾向がみられた。

トキシコキネティクスでは、雄の初回投与時の Cmax が投与量に相関して増加したが、投与 13 及び 26 週では初回投与時に比較して低かった。雌では初回投与時の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が投与量に相関して増加したが、非線形性を示した。投与 13 週及び 26 週の 1 及び 5 mg/kg/日群における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、投与量に相関して増加したが、初回投与時に比べて低く、25 mg/kg/日群における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与時に比較して大幅に減少した。

これらの結果から無毒性量は肝臓と腎臓の病理組織学的所見から雄は 0.3 mg/kg/日未満、雌は 1 mg/kg/日未満であり、雌雄共に無毒性量を求めることはできなかった。

2.6.6.3.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験）

[資料 4.2.3.2-4]

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3）を雄 0、0.3、1、3 mg/kg/日、雌 0、1、5、25 mg/kg/日の投与量で実施したが無毒性量を求めることができなかったため、低用量群を追加して試験を行った。投与量は雌雄共に 0（対照）、0.03、0.1 mg/kg/日で雌雄各 12 匹/群を用いた。

一般状態、体重、摂餌量には変化はみられなかった。飲水量は 0.1 mg/kg/日群の雄で増加傾向が認められた。

血液学的検査では 0.1 mg/kg/日群の雄で好中球数が増加した。

血液化学的検査では 0.1 mg/kg/日群の雄で ALP、AST、ALT の増加がみられた。また、血清鉄の低下が 0.03 mg/kg/日以上の雌、0.1 mg/kg/日群の雄で認められ、雌では UIBC、TIBC の減少傾向もみられた。また、アルブミンの軽度増加とそれに伴う A/G 比の軽度増加が雄の 0.03 及び 0.1 mg/kg/日群でみられた。

病理組織学的検査では、肝臓に中等度の出血や炎症性反応を伴った巣状壊死が 0.1 mg/kg/日群の雄で認められ、同群では肝臓に線維化、門脈内マクロファージの色素沈着、胆管過形成/炎症が認められた。腎臓においては、0.1 mg/kg/日群の雌 1 匹で軽度の慢性進行性腎症が認められ、本個体では尿蛋白の高値も伴ってみられた。

トキシコキネティクスでは初回投与で Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ が雌雄とも投与量に相関して増加した。投与 13 週及び 26 週では Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に相関して増加したものの、その値は初回投与とほぼ同じであった。雌雄差は全ての投与群で明確な差はなかった。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雌雄共に 0.03 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-5]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.3、3、30 及び 100 mg/kg/日の投与量で雌雄各 3 匹/群のイヌ（ビーグル）に 4 週間強制経口投与した。対照群及び 100 mg/kg/日群雌雄各 2 匹を用いて 8 週間の回復性を検討した。投与量はイヌに 2 週間強制経口投与した試験（投与量: 3、30、300 mg/kg/日）から設定した。すなわち、300 mg/kg/日群では摂餌量及び体重の顕著な低下も認められたため、最高用量には摂餌行動の消失が認められず、瀕死状態に至らない上限と考えられる 100 mg/kg/日を設定し、低用量には開発当初の推定薬効用量の 10 倍量である 0.3 mg/kg/日を設定した。高中間用量には 2 週間投与において認められた心筋の空胞化が投与期間の延長によって増強するかを確認する目的で 30 mg/kg/日、更に低中間用量には低用量と高中間用量との比が 10 倍となる 3 mg/kg/日を設定した。

100 mg/kg/日群の雌 1 匹が 26 日目に死亡した。また、100 mg/kg/日群の雄 1 匹、雌 1 匹を一般状態の悪化により、それぞれ投与 20 及び 26 日目に切迫屠殺した。

一般状態としては、0.3 mg/kg/日以上の雌雄で糞便の異常（下痢、軟便、糞量の減少）が、体重や摂餌量の減少が 3 mg/kg/日以上の雌雄にみられ、これらの変化は投与回数

に依存して増強がみられた。また、飲水量の減少が雄の 3 mg/kg/日以上、雌の 30 mg/kg/日以上の群でみられた。

血液学的検査では、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値及び網状赤血球数の減少が 3 mg/kg/日以上の雌雄にみられた。また、雄の 100 mg/kg/日群及び雌の 30 mg/kg/日以上の群で APTT の延長、雄の 3 mg/kg/日以上の群及び雌の 30 mg/kg/日以上の群でフィブリノーゲン量の増加がみられたが、これらの変化は摂餌量減少に基づく一般状態悪化に起因した二次的な変化と考えられた。血液化学的検査では 3 mg/kg/日以上の雌雄で AST、ALT の増加がみられた。また、0.3 mg/kg/日以上の雌雄では本薬の薬理作用に関連したトリグリセライド、総コレステロール及びリン脂質の減少がみられた。100 mg/kg/日の雌 1 匹で顕著な CK の高値がみられたが、当該個体の休薬期間後の剖検では、心筋及び骨格筋に異常はみられなかった。

病理組織学的検査では、3 mg/kg/日以上の雌雄で骨髄の赤芽球系細胞の減少、30 mg/kg/日以上の雌雄では骨髄造血細胞数の減少がみられた。また、30 mg/kg/日以上の雄、3 mg/kg/日以上の雌で心筋の空胞化、100 mg/kg/日の雄で心筋の変性及び小肉芽種が認められた。100 mg/kg/日の雌雄で骨格筋の筋線維大小不同、100 mg/kg/日の雌で筋線維周囲細胞数増加がみられた。また、30 mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞好酸性化がみられた。

トキシコキネティクスでは雌雄共に投与量に相関した Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の増加が認められ、その動態は非線形性を示した。30 mg/kg/日以上では反復投与により、顕著な曝露量の増加がみられ、投与量の増加に伴い、tmax の遅延傾向が観察された。

投与期間中にみられた各種変化は回復 4 週あるいは 8 週間の休薬により、回復あるいは回復傾向が認められた。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雌雄共に 0.3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-6]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 3 匹/群のイヌ（ビーグル）に 13 週間強制経口投与した。投与量はイヌに 4 週間強制経口投与した試験（2.6.6.3.5）（投与量: 0、0.3、3、30 及び 100 mg/kg/日）から設定した。

3 mg/kg/日群の雄 1 匹が投与 44 日目に一般状態の悪化により切迫屠殺した。

一般状態としては 0.3 mg/kg/日以上の雌雄で軟便、下痢がみられ、1 mg/kg/日以上の雌雄では体重及び摂餌量の著しい減少がみられた。また、1 mg/kg/日以上の雌、3 mg/kg/日の雄で体温、脈拍数あるいは呼吸数の低値を示す個体がみられた。また、心電図検査では 0.3 mg/kg/日以上の雌、1 mg/kg/日以上の雄で心拍数の低値、3 mg/kg/日の雌で PR 間隔の延長傾向、雌雄で異常 T 波を示す動物がみられた。

血液学的検査では、0.1 mg/kg/日以上の雄、0.3 mg/kg/日以上の雌で赤血球数及び血色素量、ヘマトクリット値の低値がみられ、0.3 mg/kg/日以上の雌、1 mg/kg/日以上の雄で血小板数の高値が認められた。

血液化学的検査において、0.1 mg/kg/日以上の雌雄でトリグリセライド、総コレステロール及びリン脂質の低値がみられた。また、0.1 mg/kg/日以上の雌雄で ALT の高値、

0.3 mg/kg/日以上の雌及び 1 mg/kg/日以上の雄で AST や ALP の高値、更に高用量では LDH や総ビリルビンの高値を示す動物もみられた。0.3 mg/kg/日以上の雌、1 mg/kg/日以上の雄で総蛋白及びアルブミンの低値、1 mg/kg/日以上の雌雄で尿素窒素の高値、1 mg/kg/日以上の雌、3 mg/kg/日の雄で UIBC、TIBC、カルシウム及び無機リンの低値が認められた。投与 27 日の 3 mg/kg/日の雌雄各 1 匹で顕著な CK の高値がみられたが、投与 89 日では回復しており、当該個体の病理組織学的検査において心筋及び骨格筋に異常はみられなかった。

尿検査では、1 mg/kg/日以上の雌雄で電解質の減少傾向や、3 mg/kg/日の雄で尿中ビリルビン及びウロビリノーゲン陽性例がみられた。

病理組織学的検査では 1 mg/kg/日以上で肝細胞の好酸性化、変性/壊死、3 mg/kg/日群で卵円形細胞の増生、0.3 mg/kg/日以上の雌、1 mg/kg/日以上の雄で貧血との関連性が示唆される肝臓の類洞壁細胞の褐色色素沈着がみられた。

更に 1 mg/kg/日の雌雄で脾臓の赤脾髄褐色色素沈着、3 mg/kg/日の雌雄で骨髄の造血細胞減少がみられた。膵臓では 0.1 mg/kg/日以上の雄や 1 mg/kg/日以上の雌で重量増加と 3 mg/kg/日の雄でラ氏島細胞の萎縮、腺房細胞の変性/壊死、間質炎症細胞浸潤及び間質浮腫が認められた。心臓では特に異常はみられず、骨格筋では 3 mg/kg/日の雄 1 匹で筋線維の萎縮及び間質単核細胞浸潤がみられた。トキシコキネティクスでは Cmax、AUC_{0-24} とも投与量比以上に増加し非線形性を示した。また、反復投与により、0.3 mg/kg/日以上の雄、0.1 mg/kg/日以上の雌で曝露量の増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雌雄共に 0.1 mg/kg/日未満と判断した。

2.6.6.3.7 サル 4 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-7(参考資料), 4.2.3.2-8(参考資料)]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 3 匹/群のサル（カニクイザル）に 4 週間強制経口投与した。投与量はイヌに 4 週間強制経口投与した試験（2.6.6.3.5）（投与量: 0、0.3、3、30 及び 100 mg/kg/日）から設定した。すなわち、イヌの 3 mg/kg/日群において著しい毒性が発現したため、毒性の感受性について動物種差があるか否かを検討するため、3 mg/kg/日を最高用量とし、以下公比約 3 で 1、0.3 及び 0.1 mg/kg/日投与群を設けた。

死亡例はなく、一般状態に変化はなかった。体重では統計学的有意差は認められなかったが、投与開始前からの平均体重変化量を比較すると、ペマフィブラート投与群は対照群と比較して-2%から-13%の低値を示し、特に雌雄の 3 mg/kg/日群においてペマフィブラートの曝露が高い個体では顕著な体重減少と摂餌量の低値がみられた。

飲水量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的、血液生化学的及び尿検査では投与に関連した変化はなかった。

病理組織学的検査では、肝細胞の顆粒状好酸性化が 0.3 mg/kg/日以上の群でみられたが、壊死等の障害性変化はみられなかった。

トキシコキネティクスでは血漿中濃度は投与量の増加に比例して増加した。

本最終報告書では本試験条件下での無毒性量は雌雄共に 3 mg/kg/日と記載されてい

るが、より長期の試験結果から対照群の変動範囲を超えた体重減少は毒性としたため、無毒性量は雌雄共に 1 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-9]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.1、0.3、1 及び 10 mg/kg/日の投与量で雌雄各 3 匹/群のサル（カニクイザル）に 13 週間強制経口投与した。対照群と高用量群はサル雌雄各 2 匹を用いて 4 週間の回復性を検討した。投与量はサルに 4 週間強制経口投与した試験（投与量: 0、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日）（2.6.6.3.7）から設定した。

投与期間、回復期間を通じて死亡例はみられなかった。

1 mg/kg/日以上の雌では投与前に比べて体重の減少がみられた。また、10 mg/kg/日の雌において摂餌量の減少がみられた。一般状態、飲水量、眼科学的検査、心電図検査では投与に関連した変化はみられなかった。

血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量の減少が 1 mg/kg/日群の雌 1 匹、10 mg/kg/日群の雌 2 匹にみられたが、造血系への影響は組織学的にみられなかった。

血液化学的検査では、AST、ALT の増加が 10 mg/kg/日の雌雄でみられた。また、総蛋白の減少、A/G 比の低下が同群の雌でみられた。

尿検査では変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、0.3 mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞の顆粒状好酸性化が、肝細胞の微細顆粒状色素沈着が 1 mg/kg/日群の雄 1 匹、10 mg/kg/日群の雄 2 匹にみられたが、肝細胞壊死や炎症性変化及び線維化などの所見はみられなかった。回復群では投与期間中にみられた諸変化はみられず、回復性が確認された。

トキシコキネティクスでは雌雄共に Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ とも投与量に相関して増加した。雄では投与 28 日目と最終投与日の血漿中濃度は投与 1 日目と同様であり、$AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に相関して増加した。Cmax と $AUC_{0\text{-}24}$ の投与 28 日目と最終投与日の値は初回投与とほぼ同様であった。雌においては 0.1、0.3、1 mg/kg/日群の投与 28 日目の Cmax と $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与に比べて軽度に減少したが最終投与日とはほとんど同じであった。10 mg/kg/日群の雌の投与 28 日目の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与とほぼ同様であったが、最終投与日では顕著に低下した。$AUC_{0\text{-}24}$ は 0.1、0.3、1 mg/kg/日群では雌雄に差がなかったが、10 mg/kg/日群では投与最終日の雌の $AUC_{0\text{-}24}$ は雄に比較し低下した。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雄で 1 mg/kg/日、雌で 0.3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.9 サル 26 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-10]

ペマフィブラートを雄 0（対照）、0.3、1 mg/kg/日、雌 0（対照）、0.1、0.3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 3 匹/群のサル（カニクイザル）に 26 週間強制経口投与した。投与量はサルに 13 週間強制経口投与した試験（投与量: 0、0.1、0.3、1 及び 10 mg/kg/日）

（2.6.6.3.8）から設定した。

死亡例はみられず、一般状態観察にも投与に関連した変化はなかった。体重、摂餌量、飲水量、眼科学的検査、心電図検査に投与に関連した変化はみられなかった。

血液学的検査では、雄の 1 mg/kg/日群で PT の延長がみられたが、出血性変化を伴わないことから意義の低い変化と考えられた。

血液化学的検査では 1 mg/kg/日群の雄 1 匹に UIBC 及び TIBC の増加が投与 13 週時及び 26 週時の検査で認められた。

尿検査、剖検及び器官重量には投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査ではペマフィブラートの薬理作用に起因すると考えられる肝細胞の顆粒状好酸性化が全てのペマフィブラート投与群で、また肝細胞の空胞化（中性脂肪を内包）が雄の 0.3 及び 1 mg/kg/日群でみられた。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雌雄共にで 0.3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.3.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験

[資料 4.2.3.2-11]

ペマフィブラートを雄 0（対照）、0.3、1、3、10 mg/kg/日、雌 0（対照）、0.1、0.3、1、3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 4 匹/群のサル（カニクイザル）に 52 週間強制経口投与した。対照群及び高用量群は雌雄各 2 匹/群を用いて 4 週間の回復性を検討した。投与量はサルに 26 週間強制経口投与した試験（投与量: 雄 0、0.3、1 mg/kg/日、雌 0、0.1、0.3 mg/kg/日）（2.6.6.3.9）から設定した。

3 mg/kg/日群の雌 1 匹が低体温、口腔粘膜の蒼白化、横臥位の症状を呈し、瀕死状態になったため、投与 241 日目に切迫屠殺した。剖検では膀胱粘膜から漿膜にかけて明らかな出血や壊死がみられ、病理組織学的検査では膀胱に軽度の細菌叢がみられたことから死亡の原因は細菌性出血性膀胱炎と考えたが、他の動物では長期間投与しても同様な変化はみられていないことから被験物質による変化とは判断しなかった。

生存動物では一般状態に変化はなかった。体重の減少を示す個体が雌雄の 1 mg/kg/日以上の群でみられた。摂餌量、飲水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血清中性ホルモン濃度には変化はみられなかった。

血液学的検査では PT の延長が雄の 1 mg/kg/日以上の群、雌の 0.3 mg/kg/日以上の群でみられた。また、フィブリノーゲンの減少が雄の 1 mg/kg/日以上の群、雌の 3 mg/kg/日群で認められた。いずれも出血性変化を伴わないことから毒性学的意義の低い変化と考えられた。

血液化学的検査では AST 及び ALT の増加が雄の 3 mg/kg/日以上の群、雌の 1 mg/kg/日以上の群でみられ、アルブミン及び A/G 比の減少が雄の 1 mg/kg/日以上の群でみられた。また、総コレステロールの増加が雄 10 mg/kg/日群の 3 匹でみられ、投与 26 週に雌 3 mg/kg/日群の 1 匹でみられた。また、TIBC の増加が雌雄の 0.3 mg/kg/日以上の群で、UIBC の増加が雄の 10 mg/kg/日群でみられたが、貧血を伴わないことから毒性学的意義の低い変化と考えられた。

剖検には変化はみられなかった。

肝臓の重量増加が雄の 0.3 mg/kg/日群、雌の 1 mg/kg/日以上の群で認められ、病理組

織学的検査により肝細胞の顆粒状好酸性化及び空胞化が雌雄全ての投与群でみられた。また、肝細胞の微細顆粒状色素沈着やクッパー細胞の色素沈着が雄の 1 mg/kg/日以上の群、雌の 0.3 mg/kg/日以上の群でみられた。

回復群では肝細胞の空胞化が雄の 10 mg/kg/日群、雌の 3 mg/kg/日群でみられたが、その程度は投与終了時に比較して軽度であり、回復傾向がみられた。他の変化は回復した。

トキシコキネティクスでは雌雄共に Cmax 及び AUC_{0-24} は投与量に相関して増加した。10 mg/kg/日群では Cmax 及び AUC_{0-24} とも非線形性を示し、投与量以上に増加した。0.1、0.3、1、3 mg/kg/日群での血漿中濃度は定常状態を示し、10 mg/kg/日群では投与 181 日目まで定常状態を示した。投与 363 日目にペマフィブラートの代謝物である K-23467 及び K-23469 を測定したところ、雌雄共に Cmax 及び AUC_{0-24} は投与量に相関して増加した。10 mg/kg/日以外の投与量では AUC_{0-24} は 2 つの代謝物の方がペマフィブラートより大きかった。0.3、1、3 mg/kg/日群では血漿中濃度に雌雄差はみられず、また 2 つの代謝物の血漿中濃度においても雌雄に大きな差はなかった。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雌雄共にとも 0.3 mg/kg/日と判断した。

また、マウス及びラットのがん原性試験により肝臓、膵臓及び精巣に腫瘍発現が認められたことからヒトリスクを評価するため、本試験の標本を用いて以下の追加検討を行った。

免疫染色法を用いて肝臓、膵臓及び精巣の細胞増殖活性を雌雄全ての投与群で検討した結果、いずれの組織においても細胞増殖活性の亢進は認められなかった。また、同様に免疫染色法を用いて肝臓のアポトーシスを検討したが、いずれの動物においても TUNEL 陽性細胞は認められなかった。また、電子顕微鏡を用いて肝臓におけるペルオキシゾーム増生を雄の対照群、0.3 及び 1 mg/kg/日群と、雌の対照群、0.1 、0.3 及び 1 mg/kg/日群で検討した結果、雌雄ともに肝臓ペルオキシゾームの増生がみられた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

[資料 4.2.3.3.1-1]

ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに大腸菌 WP2*uvrA* 株を用いて復帰突然変異試験を実施した。プレインキュベーション法により、ラット肝 S9 による代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した。用量設定試験の結果から、代謝活性化系の有無にかかわらず、TA98、TA100、TA1535 及び WP2*uvrA* については 156、313、625、1250、2500、5000 µg/plate、TA1537 については 78.1、156、313、625、1250 及び 2500 µg/plate とした。

その結果、ペマフィブラートの復帰変異コロニー数は、いずれの濃度においても S9 処理の有無にかかわらず、陰性対照群の 2 倍未満であった。

以上の結果から、ペマフィブラートは遺伝子突然変異を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.2 染色体異常試験

[資料 4.2.3.3.1-2]

哺乳類培養細胞株である CHL/IU を用いて染色体異常試験を行った。短時間処理法（6 時間処理後 18 時間培養）及び連続処理法（24 時間処理）を行い、短時間処理法ではラット肝 S9 による代謝活性系の存在下及び非存在下で実施し、連続処理法では代謝活性化系の非存在下のみで実施した。被験物質濃度は、予備試験の結果から短時間処理法では 25、50、100、200、400 µg/mL、連続処理法では 12.5、25、50、100、200 µg/mL とした。

短時間処理法では 400 µg/mL の濃度で S9 存在下、非存在下とも細胞毒性が認められたが、構造異常を有する細胞頻度及び数的異常を有する細胞頻度の増加はみられなかった。また、連続処理法では 200 µg/mL 濃度で細胞毒性がみられたが、構造異常を有する細胞頻度及び数的異常を有する細胞頻度の増加はみられなかった。陽性対照群（マイトマイシン C 及び B[a]P）では構造異常を有する細胞頻度の増加がみられた。

以上の結果から、ペマフィブラートは染色体異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.3 ラット小核試験

[資料 4.2.3.3.2-1]

ラット（雄）（Crl:CD(SD)）に 0（対照）、125、250、500 及び 1000 mg/kg/日を 6 匹/群に 2 日間強制経口投与（1 日 1 回、約 24 時間間隔）した。投与量はラット単回投与試験（2.6.6.2.1）（投与量: 0、300、1000 及び 2000 mg/kg/日）から設定した。

1000 mg/kg/日で死亡が 1 例みられた。ペマフィブラート投与群において、小核幼若赤血球の出現頻度に増加はみられなかった。また有意ではないものの、幼若赤血球の割合は減少傾向を示した。

以上の結果から、ペマフィブラートは生体内における染色体異常誘発性を有さないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）
2.6.6.5.1 マウス 13 週間がん原性予備試験

[資料 4.2.3.4.1-1]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.5、0.75、1 mg/kg/日の投与量で雌雄各 12 匹/群のマウス（ICR）に 13 週間強制経口投与した。

雌の 1 mg/kg/日群は投与 29 日目から、雌の 0.75 mg/kg/日群は投与 40 日目から死亡がみられ、これらの群では死亡数が増加したことから、雌の 1 mg/kg/日群は投与 6 週目（投与 41 日目）、0.75 mg/kg/日群は投与 9 週目（投与 58 日目）に投与を中止し、諸検査は実施しなかった。雄の 1 mg/kg/日群及び 0.75 mg/kg/日群は死亡/屠殺例はあったが、残りの投与群と共に 13 週間投与を継続した。

一般状態としては、死亡例/屠殺例では体温の低下、呼吸促迫、腹部の黒色化、円背、眼球の黒色化、蒼白、異常歩行、立毛がみられ、生存動物では腹部膨満、眼球の黒色化（全ての投与群）、立毛、腹部皮膚の黒色化（主に 0.75、1 mg/kg/日群）がみられた。

体重の減少が雄の 0.75 mg/kg/日以上の群で投与 8 週目から、雌の 1 mg/kg/日群では投与 4 週目から、雌の 0.75 mg/kg/日群では投与 6 週目からみられた。摂餌量は雌雄全ての投与群で軽度に増加した。

血液学的検査では、白血球数の増加が雄の 0.5 mg/kg/日以上の群及び雌の 0.5 mg/kg/日群にみられ、好中球、リンパ球、好塩基球、単球、非染色大型細胞が投与量に相関して増加した。雌の 0.5 mg/kg/日群では単球数が増加し、雄の 0.75 mg/kg/日以上の群では血小板数の減少がみられた。また、雌の 0.5 mg/kg/日群でヘマトクリット値、血色素量の減少がみられた。

血液化学的検査では ALP、AST、ALT 及び γGTP の高値が雄の全ての投与群と雌の 0.5 mg/kg/日群でみられた。また、尿素窒素の増加が雄の全ての投与群と雌の 0.5 mg/kg/日群で、クレアチニンの増加が雄の 0.75 mg/kg/日以上の群と雌の 0.5 mg/kg/日群で、グルコース、トリグリセライドの低下が雄の全ての投与群で、総蛋白の増加が雄の 0.75 mg/kg/日以上の群でみられた。また、アルブミン及び A/G 比の増加が雄の全ての投与群と雌の 0.5 mg/kg/日群でみられた。

器官重量では、肝臓の重量増加が雄の全ての投与群と雌の 0.5 mg/kg/日群でみられた。また、副腎、甲状腺の増加が雄の全ての投与群でみられた。唾液腺や脳下垂体の重量の減少が雄の全ての投与群と雌の 0.5 mg/kg/日群でみられた。

病理組織学的検査では、肝細胞肥大/好酸性化、肝細胞壊死/アポトーシス、クッパー細胞の色素沈着、有糸分裂活性増加が雌雄全ての投与群にみられた。雌の 0.75 mg/kg/日以上の群で門脈周囲肝細胞の空胞化がみられた。また、卵形細胞の増殖が雌雄の 0.75 mg/kg/日以上の群でみられた。他には十二指腸及び空腸の絨毛肥大が雌雄全ての投与群で、唾液腺管の脱顆粒増加が雌の 0.75 mg/kg/日以上の群でみられた。

トキシコキネティクスでは、初回投与後は Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ は雌雄共に投与量に相関して線形的に増加した。投与 6 週では雌の 1 mg/kg/日群の血漿中濃度は初回投与に比べて増加した。また投与 9 週では雌の 0.75 mg/kg/日群の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与に比べて明らかに増加した。投与 13 週での雄の Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に相関して増加したが、非線形性を示した。初回投与では雌の曝露量が雄よりも高い傾向があ

ったが、投与 13 週ではその差はごくわずかであった。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雌雄共に求めることができなかった。

2.6.6.5.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）

[資料 4.2.3.4.1-2]

マウス 13 週間強制経口投与予備試験（2.6.6.5.1）（投与量: 0、0.5、0.75、1 mg/kg/日）において、雌の 0.75 及び 1 mg/kg/日群で死亡数の増加がみられたため途中で投与を中止し、無毒性量を求めることができなかったため、低用量で再度試験を実施した。ペマフィブラートを 0（対照）、0.1、0.2 及び 0.4 mg/kg/日の投与量で雌雄各 12 匹/群のマウス（ICR）に 13 週間強制経口投与した。

投与期間中、死亡例はみられなかった。一般状態としては、0.4 mg/kg/日群で少数例に眼球の黒色化がみられた。体重には変化はみられなかった。摂餌量は雄の 0.4 mg/kg/日群で増加した。

血液学的検査では、雄の 0.4 mg/kg/日群及び雌の全ての投与群でヘマトクリット値の減少がみられ、雌の 0.2 mg/kg/日以上の群で軽度の血色素量の減少がみられた。雌の 0.4 mg/kg/日群では好中球数の増加がみられた。

血液化学的検査では、雌雄全ての投与群において ALP の増加がみられ、ALT の増加が雄の 0.4 mg/kg/日群及び雌の 0.2 mg/kg/日以上の群でみられた。尿素窒素が雄の 0.4 mg/kg/日群で明らかに増加した。トリグリセライドの著明な減少が雌雄全ての投与群でみられた。アルブミンが雌雄の 0.4 mg/kg/日群で増加し、A/G 比は雄の全ての投与群と雌の 0.4 mg/kg/日群で増加した。血清鉄の低下が雌雄の 0.4 mg/kg/日群でみられ、TIBC 及び UIBC の減少が雄の全ての投与群及び雌の 0.2 mg/kg/日以上の群でみられた。

器官重量では肝重量の増加が雌雄全ての投与群でみられた。また、副腎重量の増加が雄 0.4 mg/kg/日群でみられた。唾液腺重量の減少が雄の 0.2 及び 0.4 mg/kg/日群及び雌 0.4 mg/kg/日群でみられた。下垂体の減少が雌 0.4 mg/kg/日群でみられた。

病理組織学的検査では、投与量に相関した顆粒性好酸球を伴う肝細胞肥大がみられ、雄の 0.4 mg/kg/日群及び雌の全ての投与群では壊死/アポトーシスを伴っていた。クッパー細胞の色素沈着は 0.1 mg/kg/日群の雌雄、0.2 mg/kg/日群の雌、及び 0.4 mg/kg/日群の雌雄でみられた。さらに門脈周囲の炎症がみられた。雌の 0.2 及び 0.4 mg/kg/日群では副腎の X 帯空胞化がみられた。

トキシコキネティクスでは、雌雄共に初回投与の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に相関して増加し、直線性を示した。投与 29 日目では、0.2 及び 0.4 mg/kg/日群では Cmax、$AUC_{0\text{-}24}$ は初回投与に比べて増加した。91 日目では雄の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に相関して増加したが、非線形性を示した。全身曝露量は雌の方が雄よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、本試験条件下での無毒性量は雄で 0.2 mg/kg/日、雌は 0.1 mg/kg/日であった。

2.6.6.5.3 マウス 104 週間がん原性試験

[資料 4.2.3.4.1-3]

ペマフィブラートを 0（対照）、0.075、0.15、0.3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 60 匹/群のマウス（ICR）に 104 週間強制経口投与した。投与量はマウスに 13 週間強制経口投与した試験（2.6.6.5.2）から設定した。雄の 0.15 mg/kg/日群と雌の全ての投与群は投与 103 週で投与を中止したが、それ以外の雄の群は 104 週まで投与した。

一般状態としては投与に関連した変化はみられなかった。体重増加抑制が雄の 0.3 mg/kg/日群でみられた。雌では全ての投与群で最初の 24 週は増加傾向がみられたが、最終的には対照群と同程度であった。摂餌量の増加が雌雄共に 0.3 mg/kg/日群でみられた。

血液学的検査では投与に関連した変化はみられなかった。血液化学的検査では投与 52 週の検査で、ALP の高値が雌雄全ての投与群で、ALT の高値が雌の 0.15 mg/kg/日以上の群で、AST の高値が雌の 0.15 mg/kg/日以上及び雄の 0.3 mg/kg/日群でみられた。その他に、尿素窒素及びクレアチニンの高値、トリグリセライドの低値、総蛋白、アルブミン、A/G 比の高値、血清鉄の低値などが雌雄の投与群でみられた。

剖検においては、肝臓の腫瘍が雌雄全ての投与群にみられた。肝臓の表面の不整が雌雄の 0.3 mg/kg/日群でみられた。空腸の肥厚が雄の 0.3 mg/kg/日群と雌の全ての投与群でみられ、甲状腺の黒色化が雌雄の 0.3 mg/kg/日群でみられた。

病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、肝細胞癌の発現頻度が雌雄の 0.15 mg/kg/日以上の群で施設背景値を上回り、雄の 0.15 mg/kg/日以上の群及び雌の 0.3 mg/kg/日群で統計学的有意差が認められた。また、肝細胞腺腫の発現頻度が雌雄全ての投与群で施設背景値を上回り、雌の全ての投与群で統計学的有意差が認められた。

非腫瘍病変として、肝臓において肝細胞の肥大、好酸性化、クッパー細胞の色素沈着が雌雄全ての投与群でみられ、再生性過形成が雄の全ての投与群と雌の 0.15 mg/kg/日以上の群でみられた。また、甲状腺において濾胞上皮細胞の色素沈着が雌雄共に 0.3 mg/kg/日群にみられた。

トキシコキネティクスでは初回投与では Cmax は雌雄共に投与量に相関して増加した。投与 13 週及び 26 週では血漿中の濃度は初回投与とほぼ同様であった。投与 13 週の Cmax と投与 26 週の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与量に相関して増加し、曝露量は雌の方が雄よりも高い傾向がみられた。

以上の結果から、本試験条件下での腫瘍性病変に対する無毒性量は雌雄共に 0.075 mg/kg/日未満と判断した。また、雌雄 0.15 mg/kg/日以上の群でみられた ALT ないし ALP の著しい増加とトリグリセライドの低下から肝細胞の損傷と機能的障害が示唆されたことより、非腫瘍性病変の無毒性量は雌雄共に 0.075 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.5.4 ラット 104 週間がん原性試験

[資料 4.2.3.4.1-4]

ペマフィブラートを雄 0（対照）、0.3、1 及び 3 mg/kg/日、雌 0（対照）、1、3、10 mg/kg/日の投与量で雌雄各 70 匹/群の Crl:CD(SD)ラットに 104 週間強制経口投与した。投与量はラットに 13 週間強制経口投与した試験（2.6.6.3.2）から設定した。

一般状態、摂餌量、眼科学的検査では、被験物質に起因した変化はなかった。

体重増加量抑制が、雄の 0.3 mg/kg/日以上及び雌の 3 mg/kg/日以上の群でみられた。

血液学的検査では、ヘマトクリット値及び血色素量の低値が雌雄全ての投与群でみられ、MCH、MCHC 及び MCV の低値が雌雄の投与群でみられた。また、血小板数の高値が雌雄全ての投与群で、PT の短縮が雄の 1 mg/kg/日以上の群及び雌の全ての投与群で、APTT の短縮が雄の 3 mg/kg/日群及び雌の全ての投与群でみられた。

血液化学的検査では、ALP、AST、ALT の高値が雌雄全ての投与群にみられた。また、尿素窒素及びクレアチニンの高値が雄の 1 mg/kg/日以上の群及び雌の 10 mg/kg/日群で、トリグリセライドの低値が雌の全ての投与群で、アルブミン及び A/G 比の高値が雄の 1 mg/kg/日以上の投与群及び雌の 3 mg/kg/日以上の投与群でみられた。血清鉄の低値、TIBC の低値、トランスフェリン飽和度の低値が雌雄全ての投与群でみられ、UIBC は雄では全ての投与群で軽度に低く、雌では全ての投与群で上昇した。

尿検査では尿比重の高値が雌の全ての投与群でみられ、尿中蛋白質の高値が雄の 3 mg/kg/日群及び雌の 3 mg/kg/日以上の群でみられた。

腫瘍性病変として、肝細胞癌、肝細胞腺腫及び/又はその合計についての発現頻度が雌雄の 1 mg/kg/日以上の群で増加し、統計学的に有意差が認められた。また、膵臓腺房細胞癌が雄の全ての投与群で施設背景値を上回り、膵臓腺房細胞腺腫が雌雄全ての投与群で施設背景値を上回った。精巣ライディッヒ細胞腺腫は雄の 1 mg/kg/日以上の群で施設背景値を上回り、統計学的に有意差が認められた。また、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫が雌雄全ての投与群で施設背景値を上回った。

非腫瘍性病変として、肝臓では肝細胞の巣状変化、肝細胞の肥大、好酸性化、巨核/多核肝細胞、実質細胞の出血性壊死、再生性過形成（主に雄）などがみられ、その他に、膵臓の腺房細胞過形成、精巣ライディッヒ細胞の過形成、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び色素沈着、慢性進行性腎症及び腎皮質尿細管色素沈着、肺胞マクロファージの凝集（コレステリン肉芽腫を伴う）、副腎球状帯の肥大、下垂体の前葉細胞の空胞化などがみられた。

トキシコキネティクスでは投与初回と投与 13 週及び投与 26 週で投与量に相関して曝露量は増加した。投与 13 週及び投与 26 週の血漿中濃度は初回投与に比較して低かった。曝露は雌雄に大きな差はなかった。

以上の結果から、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変に対する無毒性量は雄で 0.3 mg/kg/日未満、雌で 1 mg/kg/日未満と判断した。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

［資料 4.2.3.5.1-1］

1 群 20 匹の Crl:CD（SD）系雄ラットに交配前 2 週間、交配期間中及び剖検前日（合計 49～52 日間）まで、1 群 20 匹の Crl:CD（SD）系雌ラットに交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 7 日までペマフィブラートの 0（対照）、5、15 及び 50 mg/kg/日を経口投与した。投与量はラットに 4 週間経口投与した試験（2.6.6.3.1）（投与量: 0、0.1、0.5、5 及び 50 mg/kg/日）から設定した。すなわち、最高投与量の 50 mg/kg/日の雄で体重増加抑制傾向及び貧血がみられ、5 mg/kg/日以上の雌で貧血がみられたことから、50 mg/kg/日を最高用量とし、以下公比約 3 で 15 及び 5 mg/kg/日投与群を設けた。交尾成立日を妊娠 0 日とした。

（1）雄に及ぼす影響

試験期間中、死亡例はみられず、一般状態の観察でも異常所見はみられなかった。ペマフィブラート投与群で交配開始以降に体重増加抑制がみられた。交配前投与期間中の摂餌量には群間に差はみられなかった。ペマフィブラート投与群で赤血球数及び血色素量の減少が、15 mg/kg/日以上の群でヘマトクリット値の減少がみられた。これらの赤血球系パラメータの減少は赤血球指数（MCV、MCH 及び MCHC）や網状赤血球数に影響をみないことから、軽度の貧血と考えた。ペマフィブラート投与群で血小板数の増加及び 50 mg/kg/日群で白血球数の増加もみられた。剖検ではペマフィブラート投与群で肝臓の大型化がみられた。器官重量では体重増加抑制に関連した変化はみられたが、ペマフィブラート投与に起因する変化はみられなかった。精子検査（生存指数、精子数及び奇形精子の発現頻度）は対照群とペマフィブラート投与群で差はみられなかった。

（2）雌に及ぼす影響

試験期間中、死亡例はみられず、一般状態の観察でも異常所見はみられなかった。ペマフィブラート投与群で妊娠期間中の体重増加抑制がみられた。50 mg/kg/日群で投与開始直後に摂餌量の一過性の減少がみられた。ペマフィブラート投与群で赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少がみられ、軽度の貧血を示した。網状赤血球数、血小板数及び白血球数には群間に差はみられなかった。性周期には対照群とペマフィブラート投与群で差はみられなかった。交尾率、受胎率及び交尾所要日数に群間差はみられなかった。剖検では異常所見はみられなかった。着床数並びに着床前及び着床後死亡率（%）に群間差はみられなかった。50 mg/kg/日群で黄体数及び生存胚数の軽微な減少を認めたが、着床前及び着床後死亡率に群間差がないことから、着床及び胚の着床後の生存には投与の影響はないものと考えた。

以上の結果から、一般毒性学的無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg/日未満、雄の生殖能に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験

［資料 4.2.3.5.2-2］

1 群 19～20 匹の Crl:CD（SD）系ラットに妊娠 7 日から 17 日までペマフィブラートの 0（対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日を経口投与した。投与量はラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（4.2.3.5.2-1）（投与量: 10、30、100 及び 300 mg/kg/日）から設定した。すなわち、300 mg/kg/日群では死亡及び流産がみられ、100 mg/kg/日群では明らかな体重増加抑制と摂餌量の減少がみられたことから、100 mg/kg/日を最高用量とし、以下公比約 3 で 30 及び 10 mg/kg/日投与群を設けた。交尾成立日を妊娠 0 日とした。別に TK 測定用として、1 群 8 匹の Crl:CD（SD）系ラットに妊娠 7 日から 17 日までペマフィブラートの 0（対照）、10、30 及び 100 mg/kg/日を経口投与した。

（1）妊娠動物に及ぼす影響

試験期間中、死亡例はみられず、一般状態の観察でも異常所見はみられなかった。10 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。帝王切開した動物の剖検ではペマフィブラート投与に起因する変化はみられなかった。

（2）胎児に及ぼす影響

着床数には群間に差はみられなかった。100 mg/kg/日群で着床前死亡率（%）が増加した。しかし、ペマフィブラートは着床後に投与されていることから、投与によるものではないと考えた。着床後死亡率（%）及び性比には群間に差はみられなかった。

外表奇形の観察: 100 mg/kg/日群の 1 匹の胎児に臍帯ヘルニアがみられたが、その発生率は低く、同試験施設における累積データの範囲内（0.0%～0.3%）であった。

内臓異常の観察: 30 mg/kg/日群で 1 匹、100 mg/kg/日群で 2 匹の胎児に胸腺頸部遺留がみられたが、その発生率は低く、同試験施設における累積データの範囲内（0.0%～8.9%）であった。

骨格異常の観察: 全ての投与群で異常はみられなかった。

骨格変異の観察: 30 mg/kg/日群で骨格変異を有する胎児をもつ母動物数が増加したが、10 及び 100 mg/kg/日群には同様の変化はみられず、骨格変異の発生率に群間差をみないことから、ペマフィブラート投与に起因したものではないと考えた。

骨化進行度の観察: ペマフィブラート投与に起因した変化はみられなかった。

TK 測定の結果、ペマフィブラートの曝露量は用量依存性に増加したが、直線性を示さなかった。投与最終日のペマフィブラート曝露量は投与初日に比べ減少した。

以上の結果から、一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/日未満、生殖能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

［資料 4.2.3.5.2-4］

1 群 18～20 匹の Kbl:JW 系ウサギに妊娠 6 日から 18 日までペマフィブラートの 0（対

照)、1、10 及び 100 mg/kg/日を経口投与した。投与量はウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3）（投与量: 1、10、100 及び 200 mg/kg/日）から設定した。すなわち、200 mg/kg/日群では摂餌量の著しい減少と 4/5 匹の流産がみられ、10 及び 100 mg/kg/日群では摂餌量の減少とそれぞれ 1 匹の流産がみられたことから、100 mg/kg/日を最高投与群とし、以下公比 10 で 10 及び 1 mg/kg/日投与群を設けた。交尾成立日を妊娠 0 日とした。

（1）妊娠動物に及ぼす影響

10 mg/kg/日群の 1 匹が妊娠 8 日に死亡した。剖検で胸腺の暗赤色点、胸腺と心嚢との癒着、右心室拡張、肺の暗赤色巣並びに泡沫状液の気管支及び気管内貯留がみられた。妊娠 7 日の投与後異常を認めなかったことから死因は不明であるが、ペマフィブラート投与に起因したものでないと考えた。早産又は流産が対照群及び 10 mg/kg/日群で各 1 匹、100 mg/kg/日群で 6 匹にみられ、10 及び 100 mg/kg/日群の流産は、これらの動物で摂餌量の減少又は削痩がみられたことから栄養失調による二次的なものと考えた。一般状態の観察では、1 mg/kg/日以上の群で摂餌量の減少に伴う無便、無尿がみられ、100 mg/kg/日群の 1 匹で削痩がみられた。100 mg/kg/日群では妊娠中、体重及び摂餌量の減少がみられた。帝王切開した動物の剖検では、ペマフィブラート投与に起因すると思われる異常所見はみられなかった。黄体数及び着床数では群間に差はみられなかった。

（2）胎児に及ぼす影響

着床数、生存胎児数、着床前及び着床後死亡率（%)、性比、胎児体重及び胎盤重量には対照群とペマフィブラート投与群との間に差はみられなかった。

外表異常の観察: 全ての投与群で異常はみられなかった。

内臓異常の観察: 1 mg/kg/日群で 1 匹の胎児に胸腺頸部遺留が、10 mg/kg/日群で 1 匹の胎児に動脈管開存、10 mg/kg/日群で別の 1 匹の胎児に動脈管開存及び共通房室口遺残を含む多重奇形がみられた。対照群及び 100 mg/kg 日群では異常はみられておらず、変異の発生率に群間差はみられなかった。

骨格異常の観察: 対照群、1 mg/kg/日群及び 10 mg/kg/日群でそれぞれ 4 匹、2 匹及び 4 匹の胎児に骨格奇形を認めたが、100 mg/kg/日群には骨格奇形を有する胎児はみられなかった。これらの骨格奇形を有する胎児の発生率及び骨格奇形胎児を有する母動物数の頻度に群間差はみられなかった。

骨格変異の観察: 対照群とペマフィブラート投与群との間に差はみられなかった。

骨化進行度の観察: 対照群とペマフィブラート投与群との間に差はみられなかった。

TK 測定の結果、ペマフィブラートの曝露量は用量依存性に増加したが、直線性を示さなかった。投与最終日のペマフィブラート曝露量は投与初日に比べ明らかな減少を示した。

以上の結果から一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1 mg/kg/日、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

［資料 4.2.3.5.3-1］

1 群 21～22 匹の Crl:CD（SD）系ラットに妊娠 7 日から授乳 20 日までペマフィブラートの 0（対照）、3、10 及び 30 mg/kg/日を経口投与した。投与量はラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）（投与量: 10、30 及び 100 mg/kg/日）から設定した。すなわち、10 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、母動物の生殖能及び胚・胎児の発生に関しては何ら異常がみられなかったことから 30 mg/kg/日を最高投与量とし、以下公比約 3 で 10 及び 3 mg/kg/日投与群を設けた。交尾成立日を妊娠 0 日、分娩完了日を授乳 0 日とした。

（1）母動物に及ぼす影響

試験期間中、3 mg/kg/日、10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日の各群でそれぞれ 3 匹の死亡がみられた。妊娠期間中、一般状態の異常はみられなかった。授乳期間中、10 mg/kg/日群の 1 匹、30 mg/kg/日群の 2 匹の母動物で哺育能の低下（全児死亡）がみられた。妊娠期間中、体重及び摂餌量に群間差はみられなかったが、授乳期間中 30 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。分娩時の異常（分娩遅延、分娩時間の延長）はみられなかった。妊娠率及び妊娠期間に群間差はみられなかった。授乳期間終了後の剖検では異常所見はみられなかった。

（2）次世代（F_1 児）への影響

着床痕数、出産児数、出生児数、出産率、出生率及び性比に対照群とペマフィブラート投与群との間に有意差はみられなかった。10 及び 30 mg/kg/日群で新生児の喰殺、削痩、低体温などがみられ、母動物の哺育能の低下が示唆された。ペマフィブラート投与群の出生児体重は対照群に比べ低く、成長抑制が示唆された。10 及び 30 mg/kg/日群の出生児の生後 4 日生存率は対照群に比べ低かったが、離乳率には群間に差はみられなかった。出生児の身体的発達過程（耳介開展、毛生、切歯萌出、眼瞼開裂など）において、ペマフィブラート投与群で検査期間中遅延傾向を認めたが、検査終了時には対照群との間に差はみられなかった。10 及び 30 mg/kg/日群の出生児で、初期行動検査（11 日齢）で背面立ち直り反射の低下がみられたが、14 日齢の検査では対照群との差はみられなかった。離乳時（21 日齢）の剖検に異常所見はみられなかった。離乳後の F_1 児では、対照群に比較して体重の低値が雌雄全ての投与群でみられた。離乳後の一般状態、感覚機能検査、オープンフィールド検査、生殖器の発達検査、条件回避反応検査及び剖検（10 週齢）ではペマフィブラート投与に起因した異常はみられなかった。生殖機能検査、妊娠期間中の一般状態並びに体重に異常はみられず、妊娠 F_1 児の剖検でペマフィブラートに起因した異常所見はみられず、黄体数、着床数、生存胚数並びに着床前及び着床後死亡率（%）に群間差はみられなかった。

以上の結果から、一般毒性学無毒性量は 3 mg/kg/日未満、生殖発生に及ぼす影響及び出生児の発生に関する無毒性量も 3 mg/kg/日未満と判断した。

2.6.6.6.5 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（追加試験）

［資料 4.2.3.5.3-2］

1 群 22 匹の Crl:CD（SD）系ラットに妊娠 7 日から授乳 20 日までペマフィブラートの 0（対照）、0.1 及び 0.3 mg/kg/日を経口投与した。投与量はラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2.6.6.6.4）（投与量: 3、10 及び 30 mg/kg/日）から設定した。すなわち、ペマフィブラート投与群で母動物の死亡及び次世代動物の成長抑制がみられたことから、本試験では無毒性量を求めることを目的に高用量として 0.3 mg/kg/日投与群、低用量として 0.1 mg/kg/日投与群を設けた。

（1）母動物に及ぼす影響

試験期間中、死亡例はみられず、一般状態の観察でも異常所見はみられなかった。妊娠及び授乳期間中の体重増加量及び摂餌量にペマフィブラート投与に起因した異常はみられなかった。分娩時の異常はみられず、妊娠率は 100%であり、妊娠期間に群間差もみられなかった。授乳期間終了時の剖検では異常所見はみられなかった。

（2）次世代（F_1 児）への影響

着床痕数、出産児数、出生児数、出産率、出生率及び性比に対照群とペマフィブラート投与群との間に有意差はみられなかった。授乳期間中、出生児の一般状態に異常所見はみられず、生後 4 日生存率、離乳率及び体重増加量に群間差はみられなかった。出生児の身体的発達過程及び初期行動検査に対照群とペマフィブラート投与群との間に有意差はみられなかった。離乳時（21 日齢）の F_1 児の剖検ではペマフィブラート投与に起因した異常所見はみられなかった。離乳後の F_1 児の一般状態に異常所見はみられず、体重増加量、感覚機能検査、オープンフィールド検査、生殖器の発達検査、条件回避反応検査にペマフィブラート投与に起因した異常はみられなかった。F_1 児の交尾率及び受胎率に群間差はみられなかった。雄 F_1 児の剖検では異常所見はみられなかった。妊娠中の F_1 児の一般状態に異常所見はみられず、体重増加量もペマフィブラート投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。妊娠 F_1 児の剖検ではペマフィブラート投与に起因した異常所見はみられなかった。黄体数、着床数、生存胚数並びに着床前及び着床後死亡率（%）に群間差はみられなかった。

以上の結果から、一般毒性学的無毒性量、生殖発生に及ぼす影響及び出生児の発生に関する無毒性量はいずれも 0.3 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.7 局所刺激性試験

本薬の臨床適応経路は経口投与であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 ラットを用いたがん原性機序検討試験

[資料 4.2.3.7.3-1]

ペマフィブラートのラットがん原性試験（2.6.6.5.4）において、雄の 1.0 mg/kg/日以上の群と雌の全ての投与群で肝細胞腫瘍の増加がみられた。腫瘍発生の原因を明らかにするため、ラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3）（投与量: 雄 0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日、雌 0、1.0、5.0、25.0 mg/kg/日）、ラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.4）（投与量: 0、0.03、0.1 mg/kg/日）及びラット 4 週間トキシコキネティクス試験（2.6.6.8.11）（投与量: 雄 0、0.3、3 mg/kg/日、雌 0、1、10.0 mg/kg/日）の 3 試験からラットの肝臓を一部採取し、ペマフィブラート投与による肝臓の PPARα 活性の初期の変化を評価した。評価項目は PPARα 活性化に伴う各種遺伝子の発現、電子顕微鏡による肝臓のペルオキシゾーム増生の観察、アポトーシスの TUNEL 染色、酸化的ストレスの 8-OHdG 活性測定、細胞増殖の Ki-67 免疫染色及び通常の H.E 染色を行った。

各種遺伝子の発現解析結果を表 2.6.6.8-1 に示す。

表 2.6.6.8-1 ペマフィブラート投与ラットの PPARα 活性化に伴う各種遺伝子の発現解析結果

用量	性	mRNA の発現増加が認められた遺伝子
0.3 mg/kg/日以上	雄	*Acox1, Cyp4a1, Pdk4, Cpt1a, Pex11a*
3.0 mg/kg/日	雄	*Pex1, Sod2, Myc*
1.0 mg/kg/日以上	雌	*Pdk4, Pex11a*
10.0 mg/kg/日	雌	*Acox1, Cyp4a1, Cpt1a, Pex1, Myc, Sod2*

肝臓 8-OHdG の増加が、26 週間投与試験における雄 3 mg/kg/日群及び雌 5 mg/kg/日群で認められた。Ki-67 免疫染色を用いた肝細胞の細胞増殖活性の増加が、4 週間投与試験における雄 0.3 mg/kg/日以上及び雌 10 mg/kg/日群と、26 週間投与試験における雄 0.3 mg/kg/日以上及び雌 0.03 mg/kg/日以上の群で認められた。TUNEL 法を用いたアポトーシス活性の増加が、4 週間投与試験における雄 0.3 mg/kg/日以上及び雌 10 mg/kg/日群と、26 週間投与試験における雄 3 mg/kg/日群と雌 5 mg/kg/日群でみられた。ペルオキシゾーム数、ミトコンドリア数及びペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率の増加が、4 週間投与試験における雄 0.3 mg/kg/日以上及び雌 1 mg/kg/日以上の群と、26 週間投与試験における雄 0.3 mg/kg/日以上及び雌 0.03 mg/kg/日以上の群でみられた。

門脈周囲の肝細胞肥大と好酸性化が 4 週間投与試験の雄 3 mg/kg/日群及び雌 10 mg/kg/日群で認められ、小葉中心性の肝細胞肥大と好酸性化、有糸分裂活性の増加を伴っていた。26 週間投与では、門脈周囲及び小葉中心性の肝細胞肥大、好酸性化、クッパー細胞/マクロファージの色素沈着、門脈周囲の再生性過形成、胆管の過形成/炎症が雄の 0.3 mg/kg/日以上の群及び雌の 1 mg/kg/日以上の群でみられた。

2.6.6.8.2 サルを用いたがん原性機序検討試験

[資料 4.2.3.7.3-2(参考資料)]

がん原性の作用機序を明らかにするために、ペマフィブラートを投与したサルの肝臓における PPARα 関連遺伝子の mRNA 発現量を評価した。本試験はサル 52 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.10）（投与量: 雄 0、0.3、1、3、10 mg/kg/日、雌 0、0.1、0.3、1、3 mg/kg/日）の肝臓サンプルを用いて実施した。

統計学的に有意な *CYP4A11* 及び *PEX11A* の増加が雄の 3 mg/kg/日以上の群及び雌の 1 mg/kg/日以上の群にみられ、有意な *CPT1A* の増加が雄の 10 mg/kg/日群にみられた。また、統計学的に有意な *CYP7A1* の減少ないし減少傾向が雄の 0.3 mg/kg/日以上の群でみられた。*ACOX1*、*PDK4*、*PEX1* 及び *MYC* においては、雌雄共に統計学的に有意な変化はみられなかった。

以上より、ペマフィブラートはサルにおいて *CYP4A11*、*PEX11A* 及び *CPT1A* の遺伝子発現を誘導することが明らかになったが、その程度はラット（2.6.6.8.1）に比較して小さかった。

2.6.6.8.3 PPARα ノックアウトマウスを用いた肝毒性の機序検討試験

[資料 4.2.3.7.3-3(参考資料)]

ペマフィブラートのげっ歯類における毒性発現への PPARα 活性化の関与を検討するため、PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスにペマフィブラートを 4 週間強制経口投与した時の毒性を比較した。投与量は PPARα ノックアウトマウスで 10、30、100 mg/kg/日、野生型マウスについては 1、3、10、30 mg/kg/日を設定した。動物数は雌雄各 5 匹/群を用い、全身曝露量についても検討した。

死亡例は PPARα ノックアウトマウスではみられなかった。野生型マウスの雄では 30 mg/kg/日群で投与 17 日目に 1 例、18 日目に 1 例死亡したため、この群では投与 19 日目に残りの動物を途中剖検した。雌では 13 日目に 30 mg/kg/日群の 2 例、14 日目に 10 mg/kg/日群の 1 例が死亡した。このため、30 mg/kg/日群は投与 13 日目に、10 mg/kg/日群では 19 日目に残りの動物を途中剖検した。

一般状態は PPARα ノックアウトマウスでは変化はなかった。野生型マウスの雄では 10 mg/kg/日群に自発運動の減少、低体温が 1 例、削痩が投与 25 日以降 1 例みられた。雌では 3 mg/kg/日群で自発運動量の減少が投与 27 日目以降に 2 例、削痩が 28 日目以降に 2 例みられた。

体重は PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。野生型マウスでは雌雄ともに 3 mg/kg/日以上の群で減少した。

摂餌量は PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。野生型マウスでは 3 mg/kg/日以上の群で減少した。

血液学的検査では PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。野生型マウスでは、雄の 3 mg/kg/日群で血小板数の減少が、雌の 3 mg/kg/日群で好中球数比率の増加及びリンパ球数の減少がみられた。

血液化学的検査では、PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。野生型マウスの雄では 1 mg/kg/日以上の群でトリグリセライドの減少、

3 mg/kg/日以上の群で AST、ALT、ALP、総蛋白、アルブミン、A/G 比の増加、UIBC の減少、10 mg/kg/日群でグルコース、Cl の減少、LDH、総ビリルビン及び血清鉄の増加がみられた。雌では、1 mg/kg/日以上の群で K、UIBC の減少、3 mg/kg/日群で AST、ALT、ALP、LDH、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、総ビリルビン、Na の増加、グルコース、トリグリセライド及び無機リンの減少がみられた。

病理組織学的検査では、PPARα ノックアウトマウスでは被験物投与による影響は認められなかった。野生型マウスでは、肝細胞肥大/好酸性化が雌雄 1 mg/kg/日以上の群にみられた。また、肝細胞空胞化及び肝細胞単細胞壊死が雄の 3 mg/kg/日以上の群と雌の 1 mg/kg/日以上の群でみられた。肝細胞巣状壊死が雌雄共に 1 mg/kg/日以上の群、炎症細胞浸潤が雄の 3 mg/kg/日以上の群と雌の 1 mg/kg/日以上の群でみられた。

免疫染色では、TUNEL 及び Ki-67 染色を行った。PPARα ノックアウトマウスでは免疫染色に変化はなかった。野生型マウスでは、TUNEL 染色で雄の 3 mg/kg/日以上の群と雌の 1 mg/kg/日以上の群で陽性細胞数の増加傾向がみられ、Ki-67 染色では、雄の 3 mg/kg/日以上の群と雌の 1 mg/kg/日以上の群で陽性細胞数の増加傾向がみられ、細胞増殖活性の増加及びアポトーシスの亢進が示唆された。

トキシコキネティクスでは、PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスの雌雄に反復経口投与（10 及び 30 mg/kg/日群に投与）し、投与後 1 時間（C_1）を予備的に検討したところ、PPARα ノックアウトマウスに比べて野生型マウスが顕著に高い血漿中濃度を示した。両マウスにペマフィブラートの曝露差が認められたため、同マウスの曝露量が近接する用量を設定したところ、PPARα ノックアウトマウスの 10 mg/kg/日群と野生型マウスの 3 mg/kg/日群の血漿中濃度が近接し、PPARα ノックアウトマウスの 30 mg/kg/日群の血漿中濃度は野生型マウスの 3 mg/kg/日群の血漿中濃度を上回ることが確認された。

本試験条件下において、野生型マウスでは雌雄 1 mg/kg/日以上の群から肝臓の肥大及び退行性変化が認められたが、PPARα ノックアウトマウスでは、野生型マウスを上回る血漿中ペマフィブラート濃度が曝露されていたにも拘わらず、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。以上より、ペマフィブラート投与により野生型マウスで認められた所見は全て PPARα を介する直接的及び二次的な変化と判断された。

2.6.6.8.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験

[資料 4.2.3.7.3-4(参考資料)]

ペマフィブラートを 0（対照）、1、10 mg/kg/日の投与量で雄 16 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 13 週間強制経口投与した。4 週間投与終了時及び 13 週間投与終了時に血中の脳下垂体ホルモン及び甲状腺ホルモンを測定した。また、剖検時に肝臓の一部を採取し、T_4 UDP-GT 活性を測定した。

剖検時には肝臓の肥大と肝臓重量の増加が 4 週及び 13 週時の 1 及び 10 mg/kg/日群でみられた。また甲状腺の重量増加が 13 週時の 1 及び 10 mg/kg/日群で、脳下垂体の重量増加が 13 週時の 10 mg/kg/日群でそれぞれみられた。

肝臓中の T_4 UDP-GT 活性は 4 週時、13 週時ともに 1 mg/kg/日以上の群で増加がみられた。血中ホルモン濃度では、T_4 及び遊離型 T_4 の低値が 4 週時の 1 mg/kg/日以上の群

でみられ、13 週時には T_4 及び遊離型 T_4 の低値に加え、T_3 の高値と TSH の高値傾向が 1 mg/kg/日以上の群でみられた。

2.6.6.8.5 ラット性ホルモン測定試験

[資料 4.2.3.7.3-5(参考資料)]

本試験では、ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験（2.6.6.8.4）（投与量: 0、1、10 mg/kg/日）で採取した血漿を用いて LH、エストラジオール及びテストステロンを測定した。

4 週間投与後の測定では、エストラジオールの増加が 1 mg/kg/日以上の群でみられたが、LH 及びテストステロンには変化はみられなかった。13 週間投与後の測定では、エストラジオール及びテストステロンの増加が 10 mg/kg/日群でみられたが、LH に変化はみられなかった。

2.6.6.8.6 ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験

[資料 4.2.3.7.3-6(参考資料)]

ペマフィブラートのラットにおける膵臓腺房細胞腫瘍の発現率増加の機序を解明するため、ペマフィブラートを 0（対照）及び 3 mg/kg/日の投与量で、また Fenofibrate を 200 mg/kg/日の投与量でそれぞれ雄 10 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 13 週間強制経口投与し、4 週間投与後及び 13 週間投与後の血漿中コレシストキニン（CCK）濃度を測定した。

体重では、ペマフィブラート投与群で極めて軽微な低値傾向（投与 91 日で対照群比 -3%）が、Fenofibrate 投与群では低値傾向（投与 91 日で対照群比-7%）がみられた。

血漿中 CCK 濃度の平均値は、投与 28 日及び 91 日においてペマフィブラート投与群で増加傾向が、Fenofibrate 投与群で有意な増加がみられた。また血漿中 CCK 濃度の個体値では、投与 91 日においてペマフィブラート投与群の 1/10 例で、Fenofibrate 投与群で 2/10 例で顕著な増加がみられ、ペマフィブラート投与群で血漿中 CCK 濃度の顕著な増加を示した個体数の割合はペマフィブラートのラット 104 週間がん原性試験（2.6.6.5.4）における膵臓腺房細胞腫瘍の発生率と同程度であった。

以上より、本試験条件下においてペマフィブラートを投与したラットでは血漿中 CCK 濃度の増加を引き起こす個体がみられ、ペマフィブラートの血漿中 CCK 濃度に対する影響は Fenofibrate と質的に異なるものではないことが示された。

2.6.6.8.7 代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験

［資料 4.2.3.7.5-1(参考資料)，4.2.3.7.5-2(参考資料)］

ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて、プレインキュベーション法により代謝活性系（S9）の非存在下及び存在下で K-23467 及び K-23605 の復帰突然変異誘発作用の有無を検討した。

用量設定試験の結果から、K-23467 及び K-23605 の濃度は 156、313、625、1250、2500、5000 μg/plate とした。陰性対照には溶媒（DMSO）を、陽性対照には各菌株に対応した陽性対照物質を用いた。

その結果、K-23467 及び K-23605 とも代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株でも陰性対照群の復帰変異コロニー数に対して 2 倍以上の増加はみられなかった。

以上の結果より、K-23467 及び K-23605 は本試験条件下では遺伝子突然変異誘発作用を示さないものと判断した。

2.6.6.8.8 代謝物のラット小核試験（K-23467）

［資料 4.2.3.7.5-3］

K-23467 を 0（対照）、0.625、1.25 及び 2.50 mg/kg の投与量で雄 6 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に単回静脈内投与した。陰性対照群には溶媒である 2%エタノール及び 1% Tween 80 混合生理食塩溶液を同様に投与し、陽性対照群にはシクロホスファミド一水和物の 20 mg/kg を単回経口投与した。投与後 24 時間で各群の動物を安楽死させ、大腿骨の骨髄標本を作製し、小核を有する幼若赤血球の出現率及び全赤血球に対する幼若赤血球の割合を算出した。

小核を有する幼若赤血球の出現率は陰性対照群の 0.10%に対し、K-23467 の 0.625、1.25 及び 2.50 mg/kg/日投与群ではそれぞれ 0.12、0.10 及び 0.14%であり、いずれも陰性対照群との間に有意差を認めなかった。また、全赤血球に対する幼若赤血球の割合も K-23467 投与群と陰性対照群との間に差はみられなかった。

一方、投与後の TK 測定では K-23467 の 0.625、1.25 及び 2.50 mg/kg/日投与群の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 1960、4020 及び 8050 ng·h/mL であった。したがって、標的器官である骨髄は K-23467 に十分に曝露されているものと判定した。なお、対照群には K-23467 の曝露はみられなかった。

以上の結果より、K-23467 は本試験条件下では小核出現率の増加及び幼若赤血球の割合増加を示さないものと判断した。

2.6.6.8.9 代謝物のラット小核試験（K-23605）

［資料 4.2.3.7.5-4(参考資料)］

K-23605 を 0（対照）、1.25、2.5 及び 5 mg/kg/日の投与量で雄 6 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 2 回（約 24 時間間隔）静脈内投与した。陰性対照群には溶媒である生理食塩液を同時に投与し、陽性対照群にはシクロホスファミド一水和物の 20 mg/kg を単回経口投与した。最終投与後約 24 時間で各群の動物を安楽死させ、大腿骨の骨髄標本を作製し、小核を有する幼若赤血球の出現率及び全赤血球に対する幼若赤血球の割合を算出した。

小核を有する幼若赤血球の出現率は陰性対照群の 0.17%に対し、K-23605 の 1.25、2.5 及び 5 mg/kg/日群ではそれぞれ 0.22、0.25 及び 0.20%であり、いずれも陰性対照群との間に有意差を認めなかった。また、全赤血球に対する幼若赤血球の割合も K-23605 投与群と陰性対照群との間に差はみられなかった。

最終投与後の TK 測定では K-23605 の 1.25、2.5 及び 5 mg/kg/日群の平均 $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 4014、8223 及び 15894 ng·h/mL であり、標的器官である骨髄は K-23605 に十分に曝露されているものと判定した。

以上の結果より、K-23605 は本試験条件下では小核出現率の増加及び幼若赤血球の割合増加を示さないものと判断した。

2.6.6.8.10 マウス 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験

［資料 4.2.3.7.5-5］

ペマフィブラートを 0.075 及び 0.3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 60 匹/群のマウス（ICR）に 4 週間強制経口投与した。投与初日、投与 15 日及び投与 29 日に、ペマフィブラートの血漿中濃度を測定するとともに主代謝物である K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度を測定した。

各測定日におけるペマフィブラート、K-23467 及び K-23605 の血漿中動態パラメータを表 2.6.6.8-2、表 2.6.6.8-3 及び表 2.6.6.8-4 に示した。

表 2.6.6.8-2 ペマフィブラートのマウスにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.075	0.3	0.075	0.3
投与 1 日	tmax(h)	0.5	0.5	0.5	0.5
	Cmax(ng/mL)	3.17	11.9	5.86	25.0
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	11.8	55.9	17.3	82.1
投与 15 日	tmax(h)	0.5	1.0	0.5	1.0
	Cmax(ng/mL)	2.16	9.95	5.44	21.6
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	6.77	79.8	23.6	102
投与 29 日	tmax(h)	1.0	2.0	0.5	4.0
	Cmax(ng/mL)	2.94	16.4	5.78	29.4
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	11.1	146	23.4	296

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-3 K-23467 のマウスにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.075	0.3	0.075	0.3
投与 1 日	tmax(h)	2.0	4.0	1.0	0.5
	Cmax(ng/mL)	1.22	2.96	0.620	2.75
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	9.10	27.2	2.86	15.6
投与 15 日	tmax(h)	4.0	4.0	2.0	4.0
	Cmax(ng/mL)	0.435	1.91	0.477	1.49
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	1.98	22.5	4.90	13.1
投与 29 日	tmax(h)	2.0	2.0	1.0	4.0
	Cmax(ng/mL)	0.639	2.04	0.758	1.78
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	5.18	23.3	2.88	18.7

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-4 K-23605 のマウスにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.075	0.3	0.075	0.3
投与 1 日	tmax(h)	nc	nc	nc	0.5
	Cmax(ng/mL)	nc	nc	nc	0.313
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	nc	nc	nc	0.157
投与 15 日	tmax(h)	nc	nc	nc	nc
	Cmax(ng/mL)	nc	nc	nc	nc
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	nc	nc	nc	nc
投与 29 日	tmax(h)	nc	nc	nc	nc
	Cmax(ng/mL)	nc	nc	nc	nc
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	nc	nc	nc	nc

nc: 計算不可、データは 3 匹の平均値

ペマフィブラートの Cmax 及び AUC_{0-24} は投与量に応じて増加した。Cmax は投与 15 日及び投与 29 日で変化しなかったが、投与量間の AUC_{0-24} 増加が雄で投与 15 日から、雌で投与 29 日にみられた。

K-23467 の Cmax 及び AUC_{0-24} は投与量に応じて増加した。投与 29 日の AUC_{0-24} は投与初日と変わらず、投与 29 日で定常状態に達したと考えた。K-23467 の血漿中濃度に雌雄差はみられなかった。

K-23605 の血漿中濃度は低く、ほとんどが定量限界（0.3 ng/mL）以下であった。投与初日の 0.3 mg/kg/日群の雌でのみ測定可能であった。

以上の結果から、ペマフィブラートの 0.075 及び 0.3 mg/kg/日をマウスに反復経口投与した TK 試験でペマフィブラート及び K-23467 の全身的曝露が投与期間中確認でき

た。一方、K-23605 の全身的曝露は雌マウスに 0.3 mg/kg/日の単回投与後に確認されたのみであった。

2.6.6.8.11 ラット 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験

［資料 4.2.3.7.5-6］

ペマフィブラートを雄 0.3、3 mg/kg/日、雌 1、10 mg/kg/日の投与量で雌雄各 12 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に 4 週間強制経口投与した。投与初日、投与 15 日及び投与 29 日に LC/MS/MS を用い、ペマフィブラートの血漿中濃度を測定するとともに主代謝物である K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度を測定した。

各測定日におけるペマフィブラート、K-23467 及び K-23605 の血漿中動態パラメータを表 2.6.6.8-5、表 2.6.6.8-6 及び表 2.6.6.8-7 に示した。

表 2.6.6.8-5 ペマフィブラートのラットにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.3	3	1	10
投与 1 日	tmax(h)	1.0	1.0	2.0	2.0
	Cmax(ng/mL)	9.24	131	36.9	601
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	54.9	801	210	3090
投与 15 日	tmax(h)	1.0	0.5	0.5	0.5
	Cmax(ng/mL)	4.91	68.7	14.8	284
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	45.1	451	73.8	990
投与 29 日	tmax(h)	2.0	1.0	0.5	0.5
	Cmax(ng/mL)	3.82	63.6	17.1	157
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	35.5	397	74.5	750

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-6 K-23467 のラットにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.3	3	1	10
投与 1 日	tmax(h)	2.0	2.0	2.0	2.0
	Cmax(ng/mL)	0.119	5.74	0.489	6.13
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	0.179	32.6	1.30	29.6
投与 15 日	tmax(h)	nc	4.0	nc	0.5
	Cmax(ng/mL)	nc	0.981	nc	2.00
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	nc	4.94	nc	11.3
投与 29 日	tmax(h)	nc	1.0	nc	1.0
	Cmax(ng/mL)	nc	1.24	nc	1.35
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	nc	9.95	nc	6.34

nc: 計算不可、データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-7 K-23605 のラットにおける血漿中濃度のパラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.3	3	1	10
投与 1 日	tmax(h)	nc	2.0	nc	2.0
	Cmax(ng/mL)	nc	1.88	nc	1.81
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	nc	8.93	nc	10.5
投与 15 日	tmax(h)	nc	4.0	nc	1.0
	Cmax(ng/mL)	nc	2.02	nc	2.57
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	nc	18.9	nc	14.6
投与 29 日	tmax(h)	nc	1.0	nc	2.0
	Cmax(ng/mL)	nc	2.61	nc	2.11
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	nc	16.6	nc	11.3

nc: 計算不可、データは 3 匹の平均値

ペマフィブラートの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は投与初日に比べ投与 15 日で減少した。しかし、投与 29 日では投与 15 日とほとんど変化はみられなかった。投与期間中、全身的曝露量は用量依存的に増加した。

K-23467 の全身的曝露量（雄の 3 mg/kg/日群と雌の 10 mg/kg/日群）はペマフィブラートの曝露量と同様、投与初日に比べ投与 15 日及び投与 29 日で減少した。

K-23605 の血漿中濃度は雄の 3 mg/kg/日群及び雌の 10 mg/kg/日群にのみ認められた。また、K-23605 の曝露量は投与期間中減少する傾向を示さなかった。

K-23467 及び K-23605 の投与 29 日の $AUC_{0\text{-}24}$ は投与 15 日のそれと比べて変わらず、投与 29 日で定常状態に達したと考えた。

以上の結果から、ペマフィブラートの 3 又は 10 mg/kg/日を雄又は雌ラットに反復経口投与した TK 試験でペマフィブラート及び代謝物（K-23467 及び K-23605）の全身的曝露が投与期間中に確認できた。

2.6.6.8.12 ラット胚・胎児発生時の代謝物曝露確認試験

［資料 4.2.3.7.5-7］

ペマフィブラートを 10 及び 100 mg/kg/日の投与量で 8 匹/群のラット（Crl:CD(SD)）に妊娠 7 日から妊娠 17 日まで強制経口投与した。投与初日（妊娠 7 日）及び投与最終日（妊娠 17 日）に、ペマフィブラートの血漿中濃度を測定するとともに主代謝物である K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度を測定した。

各測定日におけるペマフィブラート、K-23467 及び K-23605 の血漿中動態パラメータを表 2.6.6.8-8、表 2.6.6.8-9 及び表 2.6.6.8-10 に示した。

表 2.6.6.8-8 ペマフィブラートのラット胚･胎児発生に関する試験における血漿中動態パラメータ

測定日	投与量(mg/kg/日)	10	100
投与初日（妊娠 7 日）	tmax(h)	0.5	2.0
	Cmax(ng/mL)	724	111000
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	1630	1010000
投与最終日（妊娠17 日）	tmax(h)	0.5	0.5
	Cmax(ng/mL)	136	6930
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	655	21500

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-9 K-23467 のラット胚・胎児発生に関する試験における血漿中動態パラメータ

測定日	投与量(mg/kg/日)	10	100
投与初日（妊娠 7 日）	tmax(h)	0.5	1.0
	Cmax(ng/mL)	3.74	85.5
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	14.2	626
投与最終日（妊娠17 日）	tmax(h)	1.0	0.5
	Cmax(ng/mL)	1.17	9.33
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	2.96	48.8

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-10 K-23605 のラット胚・胎児発生に関する試験における血漿中動態パラメータ

測定日	投与量(mg/kg/日)	10	100
投与初日（妊娠 7 日）	tmax(h)	1.0	1.0
	Cmax(ng/mL)	1.55	32.2
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	5.40	238
投与最終日（妊娠17 日）	tmax(h)	1.0	2.0
	Cmax(ng/mL)	1.70	29.3
	AUC_{0-24}(ng·h/mL)	7.32	190

データは 3 匹の平均値

投与最終日（妊娠 17 日）でのペマフィブラートの AUC_{0-24} は以前実施したラット胚･胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）と同様の値を示した。反復投与後のペマフィブラート曝露量は投与初日に比べ減少した。K-23467 の曝露量も同様減少傾向を示した。これに対し、K-23605 の曝露量は減少しなかった。

2.6.6.8.13 サル 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験

［資料 4.2.3.7.5-8］

ペマフィブラートを雄 0.3、10 mg/kg/日、雌 0.3、3 mg/kg/日の投与量で雌雄各 3 匹/群のサル（カニクイザル）に 4 週間強制経口投与した。投与初日、投与 14 日及び投与 28 日に、ペマフィブラートの血漿中濃度を測定するとともに主代謝物である K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度を測定した。

各測定日におけるペマフィブラート、K-23467 及び K-23605 の血漿中動態パラメータを表 2.6.6.8-11、表 2.6.6.8-12 及び表 2.6.6.8-13 に示した。

表 2.6.6.8-11 ペマフィブラートのサルにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.3	10	0.3	3
投与 1 日	tmax(h)	0.7	0.7	1.2	0.8
	Cmax(ng/mL)	63.8	5930	99.1	445
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	139	5880	142	797
投与 14 日	tmax(h)	0.8	0.7	0.8	1.0
	Cmax(ng/mL)	35.8	2010	41.9	294
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	92.6	2820	76.0	463
投与 28 日	tmax(h)	0.5	0.7	0.7	0.7
	Cmax(ng/mL)	47.5	3620	43.2	285
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	87.6	6790	69.6	599

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-12 K-23467 のサルにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.3	10	0.3	3
投与 1 日	tmax(h)	2.0	1.7	1.3	1.0
	Cmax(ng/mL)	92.9	1900	80.4	594
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	613	14500	516	4380
投与 14 日	tmax(h)	2.0	2.0	2.0	2.0
	Cmax(ng/mL)	57.8	1120	69.9	444
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	482	9390	467	2950
投与 28 日	tmax(h)	1.7	2.0	2.0	2.0
	Cmax(ng/mL)	77.8	1580	70.5	491
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	532	10600	437	3150

データは 3 匹の平均値

表 2.6.6.8-13 K-23605 のサルにおける血漿中動態パラメータ

測定日	性	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0.3	10	0.3	3
投与 1 日	tmax(h)	1.7	2.0	1.3	1.3
	Cmax(ng/mL)	38.7	1460	33.1	341
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	285	10900	189	2140
投与 14 日	tmax(h)	3.3	3.3	2.0	2.0
	Cmax(ng/mL)	32.9	1650	39.2	373
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	393	16800	286	2820
投与 28 日	tmax(h)	2.3	2.7	2.0	2.7
	Cmax(ng/mL)	45.6	1800	42.0	383
	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)	427	17000	342	3110

データは 3 匹の平均値

ペマフィブラートの血漿中濃度は 52 週間反復投与した毒性試験（2.6.6.3.10）の曝露量と同様であった。

K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度は投与量に応じて増加した。投与 28 日の $AUC_{0\text{-}24}$ は投与 14 日のそれと比べて変わらず、投与 28 日で定常状態に達したと考えた。
0.3 mg/kg/日群の K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度に雌雄差はみられなかった。

2.6.6.8.14 ラット光毒性試験

［資料 4.2.3.7.7-1］

ペマフィブラートを 0（陰性対照）、0.5、5 及び 50 mg/kg/日の投与量で雄 5 匹/群のラット（Iar:Long-Evans）に単回強制経口投与し、投与後 30 分より約 10 J/cm^2 の長波長紫外線（UVA）を照射した。UVA 照射前、UVA 照射終了後約 30 分、投与後 1、2 及び 3 日に耳介及び背部皮膚の肉眼的観察を、投与後 3 日に眼科学的検査を行い、検査終了後に眼球/視神経、背部皮膚、耳介を採取して病理組織学的検査を行った。陽性対照群には 8-Methoxypsoralen を 20 mg/kg/日の投与量で単回強制経口投与し、ペマフィブラート投与群と同様の条件で UVA を照射し、観察及び検査を行った。

陽性対照群では、全例で耳介及び背部皮膚の紅斑及び浮腫及び角膜の混濁がみられたが、ペマフィブラート投与群及び陰性対照群では、一般状態、体重、皮膚の肉眼的観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査において、いずれの観察時点においても全例で異常はみられなかった。

以上より、本試験条件下ではペマフィブラートはラットに対して光毒性を示さないと判断した。

2.6.6.8.15 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験

［資料 4.2.3.7.7-2］

ペマフィブラートとアトルバスタチンを併用投与した際の毒性作用の増強の有無を評価するため、各群雌雄 8 匹のラット（Crl:CD(SD)）にペマフィブラート及びアトルバスタチンを 13 週間強制経口投与した。投与量は” ペマフィブラート投与量/アトルバスタチン投与量”として、0/10、0/100、0.3/0、3/0、0.3/10、0.3/30、0.3/100、1/10、1/30、1/100、3/10、3/30、3/100 mg/kg/日を設定した。

死亡動物はみられず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査では被験物質投与に起因した変化はみられなかった。体重増加抑制及び飲水量の減少がペマフィブラート 3 mg/kg/日群でみられたが、これらの検査値はアトルバスタチンの併用により変化しなかった。

尿検査では、潜血が雄のペマフィブラート/アトルバスタチン 3/10 及び 0.3/100 mg/kg/日群で散見され、Na 及び Cl 排泄量の高値が雌のペマフィブラート/アトルバスタチン 3/10 mg/kg/日群でみられたが、いずれもペマフィブラート/アトルバスタチン 3/100 mg/kg/日群では異常はみられず、ペマフィブラートとアトルバスタチンの併用による毒性作用の増強はみられなかった。

血液学的検査では、フィブリノーゲンの高値が雌のアトルバスタチン 100 mg/kg/日群で、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC の低値、網状赤血数、血小板数、好中球及び非染色大型細胞数の高値が雄及び/又は雌のペマフィブラート 3 mg/kg/日群でみられたが、これらの検査値においてペマフィブラートとアトルバスタチンの併用による明確な毒性作用の増強はみられなかった。

血液化学的検査では、AST、ALT、アルブミン比、A/G 比、総ビリルビン、総コレステロール、UIBC、TIBC、β グロブリン比の高値、総蛋白、トリグリセライド及び α1 グロブリン比の低値が雄及び/又は雌のアトルバスタチン 100 mg/kg/日群で、また総蛋白の低値が雄のアトルバスタチン 10 mg/kg/日群でみられた。AST、ALT、LDH、総蛋白、尿素窒素、無機リン、K、アルブミン比、A/G 比、ALP、総コレステロール、心血管トロポニン I、アルブミン濃度、UIBC、ALP2 比及び ALP2 量の高値、総ビリルビン、鉄、α_1 グロブリン比、α_2 グロブリン比及び β グロブリン比の低値が雄及び/又は雌のペマフィブラート 3 mg/kg/日群で、また AST、ALP、尿素窒素、心血管トロポニン I、K、アルブミン比、A/G 比、アルブミン濃度、UIBC、ALP2 比、ALP2 量の高値、総ビリルビン、鉄、α_2 グロブリン比、β グロブリン比の低値が雄及び/又は雌のペマフィブラート 0.3 mg/kg/日群でみられた。これらの検査値においてペマフィブラートとアトルバスタチンの併用による明確な毒性作用の増強はみられなかった。

器官重量では、肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が雌のアトルバスタチン 100 mg/kg/日群と雄及び/又は雌のペマフィブラート 0.3 及び 3 mg/kg/日群でみられたが、これらの変化は単剤投与群と併用投与群との間に差はみられなかった。

剖検、病理組織学的検査及び電子顕微鏡観察では、肝臓の肥大が雄及び/又は雌のペマフィブラート 0.3 及び 3 mg/kg/日群で、ペルオキシゾーム増生を伴う肝細胞肥大/好酸性化が雄及び雌でみられ、これが肝臓重量増加の要因になっていると考えられた。いずれの所見も併用投与による毒性作用の増強はみられなかった。また、限局性/多発

性の肝細胞壊死が雄のペマフィブラート投与群で散発的にみられ、胆管の過形成が雄のペマフィブラート 3 mg/kg/日群とペマフィブラート/アトルバスタチン 0.3/10 mg/kg/日群でみられたが、これらの変化はペマフィブラート投与による影響であると考えられた。門脈周囲の巨大肝細胞/核の大小不同、肝細胞の有糸分裂像及び単細胞壊死がアトルバスタチン 100 mg/kg/日群の特に雄において強くみられたが、これらの変化はペマフィブラート/アトルバスタチン 3/100 mg/kg/日群では認められず、併用投与による毒性作用の増強はなかった。

心筋及び骨格筋に関して、心血管トロポニン I はペマフィブラート投与群及びアトルバスタチン投与群でそれぞれ上昇がみられたものの、いずれも軽微な上昇であり、併用投与による増強はみられなかった。また、心臓及び骨格筋（大腿四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋、横隔膜）の病理組織学的検査、心臓（左心室壁、心室中隔、右心室壁）の電子顕微鏡観察、血液化学的検査の CK では、いずれの投与群においても被験物質投与に起因した変化はみられなかった。

トキシコキネティクスでは、ペマフィブラートの Cmax 及び AUC_{0-24} は併用投与したアトルバスタチンの投与量増加に伴い増加する傾向がみられた。ペマフィブラートの tmax と $T_{1/2}$ はアトルバスタチンの併用により明確な変化はみられなかった。また、アトルバスタチン 100 mg/kg/日との併用投与群において、ペマフィブラートの Cmax と AUC_{0-24} は投与期間延長により減少する傾向がみられた。アトルバスタチン及びその代謝物の Cmax、AUC_{0-24}、tmax 及び $T_{1/2}$ は、ペマフィブラートの投与量によらず一定であった。

以上より、本試験条件下においては、ペマフィブラートとアトルバスタチンの併用投与による明確な相加・相乗的な毒性作用の増強はみられなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 全身毒性

（1）死亡及び切迫屠殺

単回投与毒性試験でのラットでの概略の致死量は経口投与（2.6.6.2.1）では雌雄共に 2000 mg/kg/日であり、イヌ（2.6.6.2.2）では 2000 mg/kg/日を経口投与しても死亡例はみられなかった。

4 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1, 2.6.6.3.5, 2.6.6.3.7）において、ラットでは最高用量の 50mg/kg/日で被験物質に起因した死亡発現はなかった。イヌでは 100 mg/kg/日群の雌 1 匹が死亡し、100 mg/kg/日群の雌雄各 1 匹を切迫屠殺した。これら死亡例及び切迫屠殺例の主な症状は下痢、軟便、体重及び摂餌量の低下であった。サルでは最高用量の 3 mg/kg/日で死亡発現はなかった。

13 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2, 2.6.6.3.6, 2.6.6.3.8）において、ラットでは最高用量の 10 mg/kg/日（雄）、30 mg/kg/日（雌）で被験物質に起因した死亡発現はなかった。また、サルでは最高用量の 10 mg/kg/日で死亡発現はなかった。一方、イヌでは 3 mg/kg/日群の雄 1 匹を切迫屠殺した。切迫屠殺例の主な症状は下痢、軟便、体重及び摂餌量の低下であった。血液化学的検査から AST、ALT、ALP、総ビリルビンの著しい上昇と肝臓に壊死性変化が組織学的に認められた。イヌでは 0.1 mg/kg/日でも ALT の増加が認められ､イヌは PPARα アゴニストに対する毒性の感受性が高いことから、以降非げっ歯類を用いる反復投与毒性はサルを用い評価した。

26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3, 2.6.6.3.4, 2.6.6.3.9）において、ラットでは雌雄各 2 匹（対照群の雄 1 匹､1 mg/kg/日群の雌 1 匹､3 mg/kg/日群の雄 1 匹､25 mg/kg/日群の雌 1 匹）が死亡又は切迫屠殺した。このうち 1 mg/kg/日群の雌 1 匹で慢性進行性腎症が認められた。サルでは最高用量の 1 mg/kg/日（雄）、0.3 mg/kg/日（雌）で死亡発現はなかった。

52 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.10）において、サルでは最高用量の 10 mg/kg/日（雄）、3 mg/kg/日（雌）で被験物質に起因した死亡発現はなかった。

（2）肝臓に対する影響

ラットでは、4 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1）で肝細胞壊死が 5 mg/kg/日以上の雄､50 mg/kg/日群の雌でみられた｡肝重量の増加が 0.5 mg/kg/日以上の雄､5 mg/kg/日以上の雌でみられた。上記組織変化との関連し、ALT の増加が 5 mg/kg/日以上の雌雄、AST 及び LDH の増加が 5 mg/kg/日以上の雄、50 mg/kg/日群の雌でみられた。尿検査では尿中ビリルビンの陽性例がみられた。これらの変化は 4 週間休薬により回復あるいは回復傾向がみられた。また、13 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2）で肝重量の増加、門脈周囲の肝細胞肥大並びに好酸性化が 1 mg/kg/日以上の雄、3 mg/kg/日以上の雌で、小葉中心性の肝細胞肥大が 10 mg/kg/日の雄でみられた。また、実質細胞の出血性壊死が 1 mg/kg/日以上の雄、10 mg/kg/日以上の雌にみられた。さらに肝細胞の再生性過形成、線維化が 10 mg/kg/日の雄でみられた。また、26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3）で 0.3 mg/kg/日以上の雄、1 mg/kg/日以上の雌で薬理作用であるペルオキシゾーム増生を反映したと考えられる重量の増加、肝細胞好酸性化及び肥

大に加えて、胆管過形成、マクロファージ/クッパー細胞の色素沈着がみられた。また、多核化、アポトーシス、有糸分裂活性の増加、出血性壊死が同投与量以上で認められた。また、血液化学的検査で ALP の増加が 0.3 mg/kg/日以上の雄、1 mg/kg/日以上の雌で、AST、ALT の増加が 0.3 mg/kg/日以上の雄でみられた。胆管過形成はチトクローム P450（CYP）を介した胆汁排泄への影響を反映したものと考えられ、マクロファージ/クッパー細胞の色素沈着はリポフスチン及びヘモジデリンであり、消耗性変化又は出血性変化によるものと考えられた。また、肝細胞の多核化、アポトーシス、有糸分裂活性の増加は、出血性壊死と同様に PPAR を介した酸化ストレスによる影響、又は壊死性変化の二次的変化である可能性が考えられ、後述するがん原性試験結果に関連する変化と考えられた。

ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験における肝障害を示さない用量は 0.03 mg/kg/日であり、本用量の $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 5.92 ng·h/mL、雌で 7.52 ng·h/mL であった。

サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.10）では、0.3 mg/kg/日以上の雄、1 mg/kg/日以上の雌で肝重量の増加がみられ、薬理作用であるペルオキシゾーム増生を反映したと考えられる顆粒状好酸性化又は空胞化（中性脂肪を内包）が 0.3 mg/kg/日以上の雄、0.1 mg/kg/日以上の雌でみられた。また、脂肪酸代謝及び TIBC、UIBC の増加から鉄代謝に影響したと考えらえるリポフスチン及びヘモジデリンの沈着が 1 mg/kg/日以上の雄、0.3 mg/kg/日以上の雌でみられたが、壊死等の障害性変化やそれに付随する炎症性変化は認められていないことから、毒性所見ではないと判断した。血液化学的検査では、AST 及び ALT の増加が 3 mg/kg/日以上の雄、1 mg/kg/日以上の雌で、アルブミン及び A/G 比の低値が 1 mg/kg/日以上の雄で、総コレステロールの増加が 10 mg/kg/日の雄、3 mg/kg/日の雌でみられたが、本試験の最高用量である 10 mg/kg/日（雄）、3 mg/kg/日（雌）でもラットのように病理組織学的検査で器質的障害は認められなかった。

サルの肝臓に対する無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断した。本用量の $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 72.4 ng·h/mL、雌で 89.4 ng·h/mL であり、臨床最大用量 0.4 mg/日の $AUC_{0\text{-}\tau}$（30.096 ng ng·h/mL、2.7.2.5.1）に対し、雄 2.4 倍、雌 3.0 倍の曝露比が得られた。

類薬である Fenofibrate 及び Gemfibrozil のラットの肝臓における変化を表 2.6.6.9-1 にまとめた。Fenofibrate 及び Gemfibrozil では、肝細胞肥大は小葉中心性に生じることが報告されているが、ペマフィブラートでは主に門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた。しかしながら、ペマフィブラートで生じる肝細胞肥大は、類薬と同様にペルオキシゾーム増生による好酸性化を伴うものであり、他の PPARα 作動薬と質的に異なるものではないと考えている。

また、PPARα ノックアウトマウスを用いた検討（2.6.6.8.3）において、野生型マウスでは肝細胞肥大/好酸性化、肝細胞巣状壊死、炎症細胞浸潤、AST、ALT 及び ALP の上昇等がみられたものの、PPARα ノックアウトマウスでは何ら異常は認められなかったことから、これら肝臓の変化はいずれも PPARα に関連したものであることが示された。

表 2.6.6.9-1 Fenofibrate 及び Gemfibrozil のラットの肝臓における変化

Fenofibrate_ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 [a]										
性別	雄					雌				
投与量(mg/kg/日)	0	5	30	180	1000	0	5	30	180	1000
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
器官重量(絶対重量)										
肝臓 (%)[c]	13.491 g	+6	+63*	+96**	+99**	6.929 g	+10	+57**	+81**	+108**
病理組織学的検査										
小葉中心性の肝細胞の腫脹	0	0	4	8	10	0	0	1	5	10
小葉中心性の肝細胞壊死	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0
円形細胞の浸潤	2	3	2	3	5	3	2	2	1	1

Gemfibrozil_ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 [b]								
性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	0	30	150	300	0	30	150	300
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
器官重量(絶対重量)								
肝臓(%)[c]	15.18 g	+64**	+83**	+102**	6.58 g	+25	+69**	+92**
病理組織学的検査								
小葉中心帯肝細胞の肥大/好酸性顆粒状	0	10	10	10	0	10	10	10
小葉周辺帯肝細胞の脂肪化（Oil red O 染色陽性）	0	10	10	8	9	5	4	1

a: 大友英一, 田村豊幸. フェノフィブラートのラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験および 4 週間回復試験. 薬理と治療 1995 vol.23 Suppl.4

b: 大友英一, 田村豊幸. ゲムフィブロジルの毒性試験（第 2 報）-ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験および 5 週間回復試験-. 薬理と治療 1997 vol.25 No.3 Mar.

c: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

*: $p<0.05$、 *: $p<0.01$ (Dunnett test)

以上より、肝臓の所見はいずれも PPARα に関連したものであると考えられること、PPARα の肝臓に対する作用はげっ歯類と非げっ歯類との間に大きな種差が存在することが報告されていること[4), 5), 6)]、また本薬のサルを用いた毒性試験では、ラットでみられたような肝臓の器質的障害を示唆する所見は認められていないことから、ラットの一般毒性試験でみられたような肝障害がヒトにおいて発現するリスクは小さいと判断した。

マウス及びラットを用いたがん原性試験（2.6.6.5.3, 2.6.6.5.4）を実施したところ、マウスでは雌雄共に 0.075 mg/kg/日以上の群で肝細胞腫瘍の増加が認められ、ラットでは雌雄共に 1 mg/kg/日以上の群で肝細胞腫瘍の増加が認められた。マウス及びラットにおける肝臓の腫瘍の発現頻度をそれぞれ表 2.6.6.9-2 及び表 2.6.6.9-3 にまとめた。

表 2.6.6.9-2 マウス 104 週間がん原性試験における肝臓の腫瘍発現頻度（発現例数と頻度）

性		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		0	0.075	0.15	0.3	0	0.075	0.15	0.3
動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞癌	例数	1	4	8*	20*	0	1	4	14*
	%	1.7	6.7	13.3	33.3	0	1.7	6.7	23.3
肝細胞腺腫	例数	10	17	18	19	0	5*	6*	26*
	%	16.7	28.3	30.0	31.7	0	8.3	10.0	43.3
肝細胞腫瘍の合計	例数	11	21*	24*	33*	0	6	9*	33*

*: 統計学的有意差あり
下線: 腫瘍の発現頻度が施設背景値を上回ったもの

表 2.6.6.9-3 ラット 104 週間がん原性試験における肝臓の腫瘍発現頻度（発現例数と発現率）

性		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
肝細胞癌	例数	0	0	2	16*	0	6*	9*	35*
	%	0	0	2.9	22.9	0	8.6	12.9	50.0
肝細胞腺腫	例数	1	0	5	12*	0	10*	22*	34*
	%	1.4	0	7.1	17.1	0	14.3	31.4	48.6
肝細胞腫瘍の合計	例数	1	0	7*	23*	0	16*	26*	50*

*: 統計学的有意差あり
下線: 腫瘍の発現頻度が施設背景値を上回ったもの

ペマフィブラートの遺伝毒性に関して、復帰突然変異試験（2.6.6.4.1）、染色体異常試験（2.6.6.4.2）及びラット小核試験（2.6.6.4.3）より、ペマフィブラートは遺伝毒性を誘発しないことが示されていることから、マウス及びラットのがん原性試験で増加が認められた腫瘍は非遺伝的機序によるものと考えられた。

また肝薬物代謝酵素の誘導に関して、ラット代謝酵素誘導作用（*in vivo*）の検討（2.6.4.7.3）において、チトクローム P450 含量に変化はなく、主要な肝薬物代謝酵素（CYP1A、2A、2B、2C、2E 及び 3A）の誘導もほとんどみられていないことから、ラットでみられた肝細胞腫瘍は肝薬物代謝酵素の誘導に起因したものではないと考えられた。

ヒト肝細胞に対しても、ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）は CYP1A2、2B6 及び 3A4 をほとんど誘導しないことが示されていることから（2.6.4.7.4）、肝薬物代謝酵素の誘導に起因した肝細胞腫瘍がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。

腫瘍発生との関連が推定される諸要因を検討した結果について、以下に記す。

（2-1）ラット及びサルの肝障害を示すパラメータの比較

PPARα アゴニストは PPARα の活性化を介して肝細胞腫瘍を増加させるが、PPARα 活性化には動物種差がある。このため、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3）及びサルの 52 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.10）で得られた肝障害のパラメータをそれぞれ表 2.6.6.9-4 及び表 2.6.6.9-5 にまとめた。

表 2.6.6.9-4 ラット 26 週間反復経口投与特性試験における肝臓の各種所見

性	雄					雌				
投与量(mg/kg/日)	0.03	0.1	0.3	1	3	0.03	0.1	1	5	25
病理組織学的変化										
肝細胞肥大/好酸性化	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
出血性壊死	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
出血性嚢胞	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-
クッパー細胞/マクロファージの色素沈着	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
肝細胞色素沈着	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
肝細胞の多核化	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
肝細胞アポトーシス	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
有糸分裂像の増加	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
再生性過形成	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+
胆管過形成/炎症	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
限局性の線維化	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+
血液化学的検査										
ALP(対照群比)	1.1	1.6*	1.9*	3.2*	4.5*	1.0	1.0	1.9*	3.8*	8.1*
ALT(対照群比)	1.3	3.9*	2.5*	3.4*	2.3*	1.2	0.8	0.7	0.9	0.7
AST(対照群比)	1.2	3.1*	2.4*	3.4*	2.0*	1.1	0.6	0.5	0.4	0.4

-: 所見なし、　+: 所見あり、　*: 統計学的有意差あり

ペマフィブラートをラットに雄 0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日及び雌 0.03、0.1、1、5 及び 25 mg/kg/日の用量で 26 週間投与したところ、肝重量の高値、肝細胞好酸性化/肥大と、前がん病変と考えられる多核化、アポトーシス、有糸分裂像の増加、肝細胞再生性過形成が雄の 0.3 mg/kg/日以上、雌の 1 mg/kg/日以上の群でみられた。また、肝障害を反映したと考えられる ALP の高値が雄の 0.1 mg/kg/日以上、雌 1 mg/kg/日以上の群でみられ、AST 及び ALT の高値が雄の 0.1 mg/kg/日以上の群でみられた。

表 2.6.6.9-5 サル 52 週間反復経口投与毒性試験における肝臓の各種所見

性	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	0.3	1	3	10	0.1	0.3	1	3
病理組織学的検査								
肝細胞 顆粒状好酸性化	+	+	+	+	+	+	+	+
肝細胞 微細顆粒状色素沈着	-	+	+	+	-	+	+	+
クッパー細胞 色素沈着	-	+	+	+	-	-	-	+
肝細胞空胞化	+	+	+	+	+	+	+	+
血液化学的検査								
ALP(対照群比)	0.81	0.71	0.97	0.47*	1.06	0.94	1.05	1.06
ALT(対照群比)	0.52	0.65	1.22	1.99	0.87	1.10	1.88	1.77
AST(対照群比)	1.01	1.45	2.17	4.89*	0.89	1.15	2.38	2.16*
γGTP(対照群比)	0.79	0.84	1.53	1.22	1.13	0.99	1.08	1.38

-: 所見なし、　+: 所見あり、　*: 統計学的有意差あり

ペマフィブラートをサルの雄に 0.3、1、3、10 mg/kg/日、雌 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日の用量で 52 週間投与したところ､肝細胞の顆粒状好酸性化及び空胞化が雌雄の全例にみられた。また、肝細胞及びクッパー細胞にリポフスチン及びヘモジデリン沈着が認められた。しかしながら、その程度は軽度であった。

（2-2）細胞増殖活性

ペマフィブラートを 26 週間投与したラット及び 52 週間投与したサルの肝臓を用いて Ki-67 免疫染色法により細胞増殖活性を検討した（2.6.6.8.1, 2.6.6.3.10）。それぞれの結果を表 2.6.6.9-6 にまとめた｡ラットの肝臓では Ki-67 陽性肝細胞の増加が 0.3 mg/kg/日の雄及び 0.03 mg/kg/日以上の雌でみられたが、サルでは認められなかった。

表 2.6.6.9-6 ラット（26 週投与）及びサル（52 週投与）の肝臓の細胞増殖活性比較

動物種、性 投与量(mg/kg/日)	ラット		サル	
	雄	雌	雄	雌
0.03	nd	+	nd	nd
0.1	nd	+	nd	-
0.3	+	nd	-	-
1	nd	+	-	-
3	+	nd	-	-
5	nd	+	nd	nd
10	nd	nd	-	nd

+: Ki-67 陽性細胞数の増加あり

-: Ki-67 陽性細胞数の増加なし

nd: 実施せず

（2-3）アポトーシス

ペマフィブラートを 26 週間投与したラット及び 52 週間投与したサルの肝臓を用いて TUNEL 法によりアポトーシス活性を検討した（2.6.6.8.1, 2.6.6.3.10）。それぞれの結果を表 2.6.6.9-7 にまとめた。ラットの肝臓では TUNEL 陽性肝細胞の増加が 3 mg/kg/日の雄、5 mg/kg/日の雌でみられたが、サルでは認められなかった。

表 2.6.6.9-7 ラット（26 週投与）及びサル（52 週投与）の肝臓におけるアポトーシスの比較

	ラット		サル	
投与量(mg/kg/日)	雄	雌	雄	雌
0.03	nd	-	nd	nd
0.1	nd	-	nd	-
0.3	-	nd	-	-
1	nd	-	-	-
3	+	nd	-	-
5	nd	+	nd	nd
10	nd	nd	-	nd

+: TUNEL 陽性肝細胞数の増加あり

-: TUNEL 陽性肝細胞数の増加なし

nd: 実施せず

（2-4）遺伝子解析

ペマフィブラートを4週間投与したラット及び52週間投与したサルの肝臓を用いて肝臓中のペルオキゾーム増生や脂肪酸 β 酸化に関する遺伝子の発現量を測定した（2.6.6.8.1, 2.6.6.8.2）。それぞれの結果を表 2.6.6.9-8 及び表 2.6.6.9-9 に示す。

表 2.6.6.9-8 ラットの遺伝子発現解析

性	雄		雌	
投与量(mg/kg/日)	0.3	3	1	10
Pdk4	486*	911*	246*	511*
Cpt1a	174*	239*	40	123*
Acox1	237*	573*	147	451*
Cyp4a1	947*	1639*	226	1078*
Pex1	23	59*	9	27*
Pex11a	1892*	3027*	1991*	3893*
Myc	-26	99*	40	241*
Cyp7a1	34	14	-13	-9
Cat	1	24	-2	14
Sod2	12	29*	17	51*
Ogg1	1	25	-14	-6

数値は対照群と比較した増減量の比率(±%)を表す

*: 統計学的有意差有り

表 2.6.6.9-9 サルの遺伝子発現解析

性	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	0.3	1	3	10	0.1	0.3	1	3
PDK4	111	25	-19	-59	51	57	-16	-45
CPT1A	40	102	94	236*	-10	-1	83	105
ACOX1	-26	-27	-18	-19	-1	-1	13	18
CYP4A11	1	37	130*	126*	24	38	96*	162*
PEX1	-26	-18	-18	-26	-2	-10	-21	-1
PEX11A	-11	66	189*	388	-3	17	161*	414*
MYC	-28	28	-58	-51	-38	-57	-56	-48
CYP7A1	-75*	-57	-59	-86*	28	38	-38	-41

数値は対照群と比較した増減量の比率(±%)を表す

*: 統計学的有意差有り

PPARα 関連の脂肪酸代謝酵素として *Acox1* 及び *Cyp4a* を測定した。*Acox1* の mRNA 発現量は、ラットで雄 0.3 mg/kg/日以上の群及び雌 10 mg/kg/日群で増加がみられたが、サルでは変化はなかった。また、*Cyp4a* の mRNA 発現量はラットでは雄 0.3 mg/kg/日以上の群及び雌 10 mg/kg/日群、サルでは雄 3 mg/kg/日以上の群及び雌 1 mg/kg/日以上の群でそれぞれ増加がみられたが、増加の程度はラットで顕著であった。ペルオキシゾーム増生因子として *Pex1* と *Pex11a* を測定した。*Pex1* の mRNA 発現量はラットでは雄 3 mg/kg/日群及び雌 10 mg/kg/日群で増加がみられたが、サルでは変化はなかった。*Pex11a* の mRNA 発現量はラットでは雄 0.3 mg/kg/日以上の群及び雌 1 mg/kg/日以上の群、サルでは雄 3 mg/kg/日群及び雌 1 mg/kg/日以上の群で増加がみられたが、その程度はラットで顕著であった。がん遺伝子 *Myc* の mRNA 発現量はラットで雄 3 mg/kg/日群及び雌 10 mg/kg/日群で増加がみられたが、サルでは変化はなかった。

（2-5）PPARα ノックアウトマウスによる検討

ペマフィブラートを PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスに 4 週間反復投与し発現する所見を比較した（2.6.6.8.3）。投与量については PPARα ノックアウトマウスでは 10、30 及び 100 mg/kg/日、野生型マウスでは 1、3、10 及び 30 mg/kg/日を投与した。PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスの所見を表 2.6.6.9-10 及び表 2.6.6.9-11 に示した。

表 2.6.6.9-10 PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスの肝臓に関連する所見の比較（雄）

雄	野生型			PPARα ノックアウトマウス		
投与量(mg/kg/日)	1	3	10	10	30	100
C_1(ng/mL)	64.0	675.4	NC	490.4	1415.9	NC
血液化学的検査						
AST	-	I	I	-	-	-
ALT	-	I	I	-	-	-
ALP	-	I	I	-	-	-
病理組織学的変化						
肝細胞肥大/好酸性化	+	+	+	-	-	-
肝細胞空胞化	-	+	+	-	-	-
肝細胞巣状壊死	+	+	+	-	-	-
炎症細胞浸潤	-	+	+	-	-	-
クッパー細胞の色素沈着	-	-	+	-	-	-

野生型マウスの 30 mg/kg/日群は最大耐量を超えたため、表から除外した

C_1: 投与 28 日目における投与後 1 時間のペマフィブラートの血漿中濃度(n=2)

NC: 実施せず

I: 統計学的に有意差あり

+: 変化あり、-: 変化なし

表 2.6.6.9-11 PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスの肝臓に関連する所見の比較（雌）

雌	野生型		PPARα ノックアウトマウス		
投与量(mg/kg/日)	1	3	10	30	100
C_1(ng/mL)	146.9	916.2	683.8	3091.3	NC
血液化学的検査					
AST	-	I	-	-	-
ALT	-	I	-	-	-
ALP	-	I	-	-	-
病理組織学的変化					
肝細胞肥大/好酸性化	+	+	-	-	-
肝細胞空胞化	+	+	-	-	-
肝細胞巣状壊死	+	+	-	-	-
炎症細胞浸潤	+	+	-	-	-
クッパー細胞の色素沈着	-	+	-	-	-

野生型マウスの 10 及び 30 mg/kg/日群は最大耐量を超えたため、表から除外した
$C_{1:}$ 投与 28 日目における投与後 1 時間のペマフィブラートの血漿中濃度(n=2)
NC: 実施せず
I: 統計学的に有意差あり
+: 変化あり
-: 変化なし

野生型マウスでは雄 30 mg/kg/日群、雌 10 mg/kg/日以上の群で死亡例がみられた。1 mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞肥大、好酸性化、空胞化、壊死などの所見がみられたが、PPARα ノックアウトマウスではいずれの用量においてもペマフィブラートに起因する変化はみられなかった。これらのことからペマフィブラートの肝臓への毒性変化は PPARα を介することが示唆された。

（2-6）ペルオキシゾーム増生及び肝重量

ペマフィブラートを 26 週間投与したラットと 52 週間投与したサルの肝臓を用いて、肝細胞におけるペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率を測定した（2.6.6.8.1, 2.6.6.3.10）。それぞれの結果を表 2.6.6.9-12 及び表 2.6.6.9-13 にまとめた

ラットでは、ペマフィブラート投与群でペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率の増加が認められた。サルにおいても、ペマフィブラート投与によりペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率の増加がみられたが、その程度はラットに比べて小さいものであった。また、肝臓重量については、ラットでペマフィブラートの用量依存的な増加が認められたが、サルでは肝臓重量に殆ど変化は認められなかった。

表 2.6.6.9-12 ラットにおけるペルオキシゾーム増生及び肝臓重量

項目/投与量(mg/kg/日)	雄			雌		
	0	0.3	3.0	0	1.0	5.0
ペルオキシゾーム増生						
PER	7.15	32.35	34.30	12.98	50.93	59.55
MITO	50.44	73.48	85.28	84.00	86.75	128.55
PER/MITO	0.16	0.48	0.44	0.16	0.61	0.50
% (+/-) of C	-	+200%	+175%	-	+281%	+213%
肝臓重量						
絶対重量 (g)	20.91	29.84	49.17	11.90	16.87	22.04
% (+/-) of C	-	+43%	+135%	-	+42%	+85%

PER：ペルオキシゾーム数 / 肝細胞 10 個
MITO：ミトコンドリア数 / 肝細胞 10 個
PER/MITO：ペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率
% (+/-) of C：PER/MITO の対照群と比較した比率

表 2.6.6.9-13 サルにおけるペルオキシゾーム増生及び肝臓重量

項目/投与量(mg/kg/日)	雄			雌			
	0	0.3	1.0	0	0.1	0.3	1.0
ペルオキシゾーム増生							
PER	9.60	27.25	22.53	9.20	19.15	39.05	35.75
MITO	48.08	69.80	70.13	86.03	122.18	173.03	122.05
PER/MITO	0.21	0.41	0.35	0.11	0.15	0.22	0.30
% (+/-) of C	-	+95%	+67%	-	+36%	+100%	+173%
肝臓重量							
絶対重量 (g)	77.55	89.08	80.30	55.88	52.08	66.08	71.33
% (+/-) of C	-	+15%	+4%	-	-7%	+18%	+28%

PER：ペルオキシゾーム数 / 肝細胞 10 個
MITO：ミトコンドリア数 / 肝細胞 10 個
PER/MITO：ペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率
% (+/-) of C：PER/MITO の対照群と比較した比率

ペマフィブラートの肝臓への影響に対する PPARα の関与を検討するため、PPARα ノックアウトマウスを用いた試験を実施し、さらに、発がん機序における動物種差を検討するため、ラット及びサルの肝臓を用いたペルオキシゾーム増生の評価、細胞増殖活性の測定、並びに遺伝子発現解析を行った。

PPARα ノックアウトマウスを用いた試験において、野生型マウスで肝臓の障害性変化が認められたものの、PPARα ノックアウトマウスでは何ら変化は認められなかったことから、ペマフィブラートの肝臓に対する毒性は PPARα を介し発現するものと考え

られた。PPARα アゴニスト作用を有する Wy-14,643 では、PPARα ノックアウトマウスへの長期投与によりペルオキシゾームの増生、脂質関連パラメータ、*let-7c* miRNA 及び *Myc* mRNA の変動や肝肥大は認められず、肝細胞増殖や肝腫瘍の発現はなかったと報告されている [7), 8), 9)]。このことから、PPARα アゴニストの肝腫瘍誘発には PPARα の活性化が不可欠であると推察される。

またペマフィブラートにおいて、ラットでは肝臓の細胞増殖活性の増加がみられたものの、サルでは特に変化が認められなかった。この結果は、PPARα アゴニストによるげっ歯類誘発肝腫瘍の誘発機序に PPARα が関与していることを述べている報告 [6), 10)]を支持するものであった。近年、PPARα アゴニストの発がん要因について、発がん遺伝子である *Myc* mRNA が安定化し、肝細胞増殖の誘発シグナル伝達の亢進が関与すると考察されている [9), 11)]。ペマフィブラートについて *Myc* の mRNA 発現解析を行った結果、ラットで発現増加がみられたが、サルでは変化は認められなかった。

ペルオキシゾーム増生に対しては、電子顕微鏡によりラットで肝ペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率の増加が認められ、サルもその増加傾向がみられたが、肝重量増加に対する影響はラットで著しく、生体全体に対する影響に動物種差があることが示唆された。また、遺伝子発現解析によりラットでは *Acox1*、*Cyp4a*、*Pex1* 及び *Pex11a* mRNA の明らかな発現上昇が認められ、ペルオキシゾーム関連遺伝子の発現誘導にサルとの差異が確認された。PPARα アゴニストの発がん性におけるヒトとげっ歯類の差異については、PPARα mRNA の発現レベルの違い [12)]や PPRE の構造上の変異の存在が関係すると言われ [7)]、ヒトでは肝細胞増殖や発がん遺伝子の応答自体にげっ歯類と質的な相違が考えられている [13), 14)]。

ペマフィブラートのげっ歯類を用いたがん原性試験で臨床曝露域より肝細胞腫瘍の発現頻度増加が認められた。これは PPARα の活性化に起因する肝細胞腫瘍は、げっ歯類に高い特異性を示すことが関与していると考えられる。ペマフィブラートの腫瘍発現に及ぼす諸要因の検討結果からもラットとサルで PPARα を介した反応性において差異があることが示された。特に腫瘍化の前段階とされる細胞増殖活性測定では、サルはヒト臨床曝露量（臨床最大用量 0.4 mg/日）の 278 倍においても変化は認められず、ヒトにおける肝細胞腫瘍の発現リスクは低いものと考えられた。

（3）腎臓に対する影響

ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3）で雄 0.3 mg/kg/日群及び雌 0.1 mg/kg/日群から慢性進行性腎症がみられた。

しかしながら、慢性進行性腎症は高週齢の SD ラットにおいては自然発生的にみられる変化として知られており [15)]、これが 26 週投与試験では早期に認められたものと考えられた。その原因としてペマフィブラートの腎臓尿細管への PPARα を介した影響 [16)]、PPARα による肝臓の蛋白質合成亢進 [17)]によって血中蛋白質量が高く保たれたことにより、糸球体基底膜の変化が促進された可能性が考えられる。ペマフィブラートを投与したラットにおいても血中蛋白質量の増加、A/G 比の高値（アルブミン量の増加）あるいは尿蛋白高値を示す成績が得られていることがこの考えを支持する。類薬のゲムフィブロジルのラットの 52 週間投与によっても血中蛋白質量の高値を伴う慢性進

行性腎症の増加がみられる[18]。

一方、サルの 26 週試験（2.6.6.3.9）及び 52 週試験（2.6.6.3.10）においては、血中蛋白質量の増加はなく、腎臓に対する影響はみられていない。このことから腎臓の慢性進行性病変はラットに特異的な病変であり、ペマフィブラートがヒトに腎障害を誘発するリスクは極めて低いものと考えられる。

（4）膵臓に対する影響

ラットのがん原性試験（2.6.6.5.4）において、雄 0.3 mg/kg/日以上、雌 1 mg/kg/日以上の群で膵臓腺房細胞の腫瘍（PACT）の発現頻度増加が認められた。ペマフィブラート及び類薬における PACT の発生状況を表 2.6.6.9-14 に示す。ペマフィブラートにおける PACT の発現は用量反応性に乏しく、類薬と同様の傾向を示している。

表 2.6.6.9-14 ペマフィブラート及び類薬のラットがん原性試験における PACT の発生状況

名称	性別	雄				雌			
ペマフィブラート[(a)]	投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	3	10
	動物数	70	69	70	70	70	70	70	70
	腺房細胞癌	0	1	1	1	0	0	0	0
	腺房細胞腺腫	1	8	10	9	0	6	7	3
	腺房細胞腫瘍の合計	1	8	11	9	0	6	7	3
Gemfibrozil[(b)]	投与量(mg/kg/日)	0	30	300		0	30	300	
	動物数	50	50	50		50	50	50	
	腺房細胞腺腫	0	6	1		0	0	0	
Clofibrate[(b)]	投与量(mg/kg/日)	0	5000			実施していない			
	動物数	25	25						
	腺房細胞癌	不明	1						
	腺房細胞腺腫	不明	3						
Fenofibrate[(c)]	投与量(mg/kg/日)	0	10	60		0	10	60	
	動物数	不明				不明			
	腺房細胞腺腫	投与群で増加				投与群で増加			

(a): ラット 104 週間がん原性試験（2.6.6.5.4）

(b): IARC Monograph vol. 66 (1996)

(c): Tricor_Prescribing Information (http://www.rxabbvie.com/pdf/tricorpi.pdf)

PPARα アゴニストは肝臓における胆汁酸の生合成を抑制し、胆汁流量の減少や胆汁酸の組成変化を引き起こすことが報告されている[19), 20), 21), 22)]。胆汁酸の減少や組成変化は腸管内トリプシン活性の低下を招き、CCK の増加を介して、膵臓腺房細胞の増殖性変化が引き起こされると考えている[23), 24), 25)]。

ペマフィブラートによる PACT の発現機序も、類薬と同様[6)]に血漿中 CCK 濃度の上

昇を介して発生したものであると考える。ペマフィブラートをラットに 13 週間反復経口投与し、血漿中 CCK 濃度を測定した結果、血漿中 CCK 濃度が増加した個体が認められ(2.6.6.8.6)、血漿中 CCK 濃度が増加した個体の割合はペマフィブラートのラットのがん原性試験（2.6.6.5.4）における PACT の発生率と概ね一致していた。

げっ歯類とヒトとの間で CCK による膵臓外分泌腺の調節機構に種差が存在すること[26), 27), 28), 29), 30), 31)]から、CCK 増加による PACT の発生はげっ歯類特異的なものであると考えられており、ラットで CCK 増加を引き起こすトリプシン阻害剤を摂取しても、ヒトでは PACT の増加は起きないことが疫学的に報告されている[6), 32)]。なお、ペマフィブラートを 52 週間反復投与したサルの膵臓においても細胞増殖活性は認められていない（2.6.6.3.10）。

以上より、ラットで認められた PACT がヒトで発現する可能性は低いと考えている。

（5）精巣に対する影響

ラットのがん原性試験（2.6.6.5.4）において、雄 1 及び 3 mg/kg/日群で精巣間細胞（ライディッヒ）の腫瘍発現頻度の増加が認められた（表 2.6.6.9-15）。

表 2.6.6.9-15 ラット 104 週間がん原性試験における精巣間細胞の腫瘍発現頻度

性		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
精巣ライディッヒ細胞腺腫	例数	6	5	20*	30*	-	-	-	-
	%	8.6	7.1	30.0	42.9	-	-	-	-

-: 該当せず、　*: 統計学的有意差あり

PPARα アゴニストのラットにおける精巣間細胞腫瘍の発現機序に一つに、肝臓アロマターゼの活性亢進及びエストラジオールの増加が考えられている[6)]。PPAR α アゴニストである perfluorooctanoic acid （PFOA）におけるヒトの疫学調査において、テストステロン、エストラジオール、FSH、LH、TSH、プロラクチン等の生殖ホルモンに影響が認められないこと[33)]、クロフィブラートや diethylhexyl phthalate（DEHP）又は PFOA を投与された霊長類においてエストラジオール濃度の上昇が認められていないこと[34), 35)]から、ヒトでは PPARα アゴニストによる肝臓アロマターゼの活性化は起こりがたいと考えている。

ペマフィブラートについては、ラットの性ホルモン濃度を測定したところ、血中エストラジオールの増加が認められた（2.6.6.8.5）。この結果は上述した機序に合致するものと推察された。一方、サルでは血中テストステロン、エストラジオール及びプロゲステロン濃度において変化は認められず、また、精巣間細胞における細胞増殖活性も認められなかった（2.6.6.3.10）。これらのことから、ペマフィブラートは他の PPARα アゴニストと同様にヒトにおける精巣間細胞腫の発現リスクは低いと考えられた。

（6）甲状腺に対する影響

ラットのがん原性試験（2.6.6.5.4）において、甲状腺濾胞上皮細胞の腫瘍発現頻度が認められた（表 2.6.6.9-16）。

表 2.6.6.9-16 ラット 104 週間がん原性試験における甲状腺の腫瘍発現頻度

性		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺濾胞上皮細胞癌	例数	2	1	0	1	0	0	0	0
	%	2.9	1.4	0	1.4	0	0	0	0
甲状腺濾胞上皮細胞腺腫	例数	2	5	6	10	2	3	9*	5
	%	2.9	7.1	8.6	14.3	2.9	4.3	12.9	7.1

*: 統計学的有意差あり

化合物によるげっ歯類の甲状腺濾胞上皮細胞腫瘍の発現機序としては肝 T_4 UDP-GT 誘導により甲状腺ホルモンの代謝が促進し、負のフィードバック（TSH 分泌亢進）を介した二次的な変化が関与することが知られている [36]。これには動物種差が存在し、チロキシン結合グロブリンを持たないげっ歯類では血漿中 T_4 の半減期が著しく短く、容易に代謝されることから腫瘍化に至ると考えられる [37]。

ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験（2.6.6.8.4）における T_4 UDP-GT 活性、T_3, T_4 及び TSH を測定した結果を表 2.6.6.9-17 に示す。

表 2.6.6.9-17 ラット肝臓中の T_4 UDP-GT 活性及び血漿中の下垂体/甲状腺ホルモン濃度

投与量(mg/kg/日)	0	1	10
T_4 UDP-GT 活性 (nmol/total liver/min)			
4 週	1.19 ±0.18	5.46±1.08*	9.66±1.62*
13 週	1.53±0.33	8.66±2.58*	13.4±2.80*
T_4 (μg/dl)			
4 週	4.80±0.62	3.45±0.52*	2.78±0.40*
13 週	4.37±0.88	3.00±0.56*	2.32±0.37*
遊離型 T_4 (ng/dL)			
4 週	1.61±0.28	1.16±0.21*	0.90±0.13*
13 週	1.65±0.32	1.12±0.20*	0.75±0.17*
T_3 (ng/mL)			
4 週	0.38±0.18	0.42±0.09	0.45±0.12
13 週	0.43±0.07	0.61±0.14*	0.57±0.12*
遊離型 T_3 (pg/mL)			
4 週	1.25±0.30	1.25±0.24	1.20±0.26
13 週	1.50±0.30	1.67±0.44	1.35±0.28
TSH (ng/mL)			
4 週	10.42±7.03	10.78±6.85	10.74±3.67
13 週	8.66±2.44	9.68±3.04	13.63±6.59

数値は平均値±標準偏差を表す

*: 統計学的有意差あり

これらの結果から血漿中 T_4 濃度の低値、TSH 濃度の高値傾向、T_4 UDP-GT 活性の増加が認められた。

また、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験で下垂体の空胞化所見を示した雄の 3 mg/kg/日群について、抗 TSH 抗体による免疫染色を行った結果、下垂体の空胞化所見は抗 TSH 抗体に陽性であったことから、下垂体における TSH の分泌亢進が示唆された。

これらのことから、ペマフィブラートによる甲状腺腫瘍誘発もげっ歯類に特異性が高くヒトにおける発現リスクは低いものと考えられた。

（7）心筋に対する影響

ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験において、雄の 50 mg/kg/日群で炎症細胞浸潤を含む心筋の変性/壊死の発現頻度上昇がみられた（表 2.6.6.9-18）。またイヌの 4 週間反復経口投与毒性試験において、雄の 30 mg/kg/日以上及び雌の 3 mg/kg/日以上の群で心筋の空胞化が、雄の 100 mg/kg/日群で心筋の変性及び小肉芽腫がみられた（表 2.6.6.9-19）。

イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験において、心拍数の減少等の心電図所見がみられたが、これらの所見は体重の減少、摂餌量の減少ないし減少傾向、あるいは胸腺の萎縮が認められている個体で発現している傾向がみられたことから、心臓への直接的影響というよりも、状態悪化に伴う二次的影響の可能性が高いと推察された。

表 2.6.6.9-18 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験における心臓の病理所見

性	雄					雌				
投与量(mg/kg/日)	0	0.1	0.5	5	50	0	0.1	0.5	5	50
検査例数	12	11	12	12	12	12	12	11	12	12
心臓										
炎症細胞浸潤	1	2	0	0	4	-	-	-	-	-
心筋の変性/壊死	0	2	0	0	4	-	-	-	-	-
曝露比 [a]	-	0.26	1.2	14	228	-	-	-	-	-

a: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2 mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値 (30.096 ng· h/mL)

-: 特記すべき所見なし

表 2.6.6.9-19 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験における心臓の病理所見

性	雄					雌				
投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	30	100	0	0.3	3	30	100
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
心臓										
心筋細胞の空胞化 ±	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
+	0	0	0	1	1	0	0	1	2	0
心筋の変性 +	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
小肉芽腫 ±	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
曝露比 [a]	-	3.8	69	3888	29156	-	3.1	138	4963	20136

a: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2 mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値 (30.096 ng· h/mL)

±: 軽微、 +: 軽度

ラットでみられた心筋の炎症細胞浸潤を含む心筋の変性/壊死は、対照群においても認められた限局的な変化であり、ラットの自然発生性の心筋症[38]と考えられた。発現機序は明らかではないが、本薬の投与により心筋症の発現頻度が上昇したものと考えられた。イヌでみられた心筋空胞化については、PPARα は心筋細胞のミトコンドリアでの脂肪酸の β 酸化に重要な役割を担っていること[39]、心臓における脂質代謝と毒性発現に PPARα が関与しているという報告があること[40), 41)]から、本薬の過剰な薬理作

用により心筋内に脂肪蓄積が生じたものと推察された。

いずれの所見も、ヒト臨床曝露量（臨床最大用量 0.4 mg/日）の 100 倍を超える高曝露下で認められたものであり、ラットのがん原性試験及びサルの 52 週間反復経口投与毒性試験において心臓に影響は認められていないことから、ヒトで発現する可能性は低いと考えた。

（8）骨格筋に対する影響

イヌの 4 週間反復経口投与毒性試験において、雌雄 100 mg/kg/日群で骨格筋の筋線維大小不同が、雌の 100 mg/kg/日群で筋線維周囲細胞数増加がみられた（表 2.6.6.9-20）。また、イヌの 13 週間反復経口投与毒性試験において、雄の 3 mg/kg/日群で筋線維の萎縮及び間質単核細胞浸潤がみられた（表 2.6.6.9-21）。

表 2.6.6.9-20 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験における骨格筋の病理所見

性	雄					雌				
投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	30	100	0	0.3	3	30	100
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
骨格筋										
筋線維大小不同 ±	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
筋線維周囲細胞数増加 +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
曝露比 [a]	-	3.8	69	3888	29156	-	3.1	138	4963	20136

a: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2 mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値 (30.096 ng· h/mL)

±: 軽微、　　+: 軽度

表 2.6.6.9-21 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験における骨格筋の病理所見

性	雄					雌				
投与量(mg/kg/日)	0	0.1	0.3	1	3	0	0.1	0.3	1	3
検査例数	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3
骨格筋										
筋線維の萎縮 +	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
間質単核細胞浸潤 +	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
曝露比 [a]	-	1.0	3.4	40	101	-	1.4	5.8	38	150

a: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2 mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値 (30.096 ng· h/mL)

+: 軽度

PPARα が骨格筋に存在すること[42), 43)]、種々のフィブラート系薬剤は PPARα 活性化作用を介してヒト横紋筋種培養細胞を障害する可能性があることが報告されており[44)]、本試験のイヌでみられた骨格筋の所見に関しても PPARα が関連したものである可能性が考えられた。

しかしながら、これらの所見はいずれもヒト臨床曝露量（臨床最大用量 0.4 mg/日）の 100 倍を超える高曝露下で認められたものであること、ラット、サルの一般毒性試験及びラットのアトルバスタチン併用試験において骨格筋に異常は認められていないことから、本所見がヒトで発現する可能性は低いと考えた。なお、本薬の臨床試験における横紋筋融解症や CK 上昇等の発現状況については、別項（2.7.4）に記載する。

（9）貧血及び造血器

ラット 26 週間（2.6.6.3.3）、イヌ 13 週間（2.6.6.3.6）及びサル 13 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.8）、並びにラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2.6.6.6.1）において、それぞれ 0.3、0.1、1 及び 5 mg/kg/日以上の群で貧血が示唆される血液学的検査値の変動が認められた。またイヌでは 4 週間（2.6.6.3.5）及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、骨髄の赤芽球系細胞及び造血細胞の減少、脾臓の赤脾髄褐色色素沈着が認められた。

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験では、赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の低下に加えて、MCV 及び MCHC の低下と、血清鉄及び TIBC の減少が認められていることから、鉄欠乏性の貧血が示唆された。該当試験においては肝障害が認められていることから、ラットでは肝障害によるトランスフェリンの合成低下が貧血に関与している可能性が考えられた。

サル 13 週間反復経口投与毒性試験では MCV、MCHC 及び血清鉄の減少は認められておらず、貧血の原因は鉄欠乏によるものではないと考えられた。

イヌ 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験では貧血に加え、造血系に対する影響が認められた。造血系に影響が認められた個体は、体重低下や摂餌量の低値等の状態悪化がみられる個体とよく一致していた（表 2.6.6.9-22 及び表 2.6.6.9-23）。動物種は異なるもののラットでは制限給餌により骨髄及び赤芽球系細胞の減少や脾臓の赤脾髄褐色色素沈着（ヘモジデリン沈着）が生じることが報告されていることから[45), 46)]、イヌにおける所見の発生要因の一因として、一般状態悪化に伴う摂餌量減少等による二次的変化が関連しているものと推察された。加えて、PPARα アゴニストでは骨髄が毒性の標的になりえること、イヌは他の動物種に比し、感受性が高いことが報告がされていることから[47)]、過剰な薬理作用に起因した本薬由来の変化も相伴って発現しているものと推察された。

表 2.6.6.9-22 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験における貧血及び造血系に対する影響の個体値

雄

投与量 (mg/kg/日)		0			0.3			3			30			100		
動物番号		01M01	01M02	01M03	02M01	02M02	02M03	03M01	03M02	03M03	04M01	04M02	04M03	05M01	05M03	05M05[$]
体重増加量 (kg)	投与0-4週	0.0	0.3	0.2	-0.4	-0.6	-0.4	-2.1	-1.7	-0.7	-1.9	-1.5	-2.4	-3.5	-2.7	-3.6
摂餌量 (g)	投与29日	300	202	294	300	300	114	81	108	134	32	62	37	0	22	NE
血液学的検査																
RBC (10^4/μL)	投与4週	782	702	722	703	645	677	586	645	690	580	666	571	692	614	NE
Hb (g/dL)	投与4週	17.6	17.0	15.8	17.3	15.7	14.8	13.1	15.7	16.3	14.0	14.9	12.7	16.3	15.0	NE
Hct (%)	投与4週	52.9	51.4	49.3	51.3	48.0	45.2	40.1	45.7	49.0	40.9	45.1	37.7	42.9	42.6	NE
網状赤血球数(%)	投与4週	6.4	10.0	12.2	6.4	9.9	8.7	1.4	2.7	7.8	6.7	1.2	1.5	0.0	0.0	NE
病理組織学的検査																
胸腺	皮質の萎縮	−	−	−	−	−	−	++	++	+	++	+	++	++	++	++
脾臓	白脾髄の萎縮	−	−	−	−	−	−	±	+	±	+	+	+	+	+	+
扁桃腺	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	+
腸間膜リンパ節	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++
顎下リンパ節	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	+	++
膝窩リンパ節	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	++	−	++
胸骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
	赤芽球系細胞の減少	−	−	−	−	−	−	+	−	−	++	++	++	++	++	++
大腿骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
	赤芽球系細胞の減少	−	−	−	−	−	−	+	−	−	++	++	++	++	++	++
トキシコキネティクス																
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与28日					114.2			2080.2			117020.0			877489.6	
臨床曝露比						3.8			69			3888			29156	

−: 異常なし、 ±: 軽微、 +: 軽度、 ++: 中等度、 NE: 実施せず

$: 05M05は瀕死のため投与20日に切迫屠殺（体重増加量は投与20日の体重を用いて算出）

臨床曝露比: 臨床最大用量0.4 mg/日（ペマフィブラート0.2mg錠、1日2回投与群）の$AUC_{0\text{-}t}$の算術平均値(15.048 ng·h/mL) [2.7.2.5.1]を2倍した数値(30.096 ng·h/mL)に対する比

雌

投与量 (mg/kg/日)		0			0.3			3			30			100		
動物番号		01F01	01F02	01F05	02F01	02F02	02F03	03F01	03F02	03F03	04F01	04F02	04F03	05F01[$]	05F03	05F05[$]
体重増加量 (kg)	投与0-4週	0.0	0.0	0.1	0.1	-0.2	0.4	-0.4	-0.8	-0.7	-2.8	-2.0	-1.9	-3.2	-3.3	-4.1
摂餌量 (g)	投与29日	219	257	227	168	300	224	174	137	153	23	52	62	NE	0	NE
血液学的検査																
RBC (10^4/μL)	投与4週	695	670	707	589	693	676	704	668	604	698	639	656	NE	656	NE
Hb (g/dL)	投与4週	17.1	16.0	17.0	14.0	16.2	16.0	17.1	15.3	14.3	18.1	15.8	15.8	NE	15.8	NE
Hct (%)	投与4週	51.0	48.1	50.6	42.8	48.1	48.1	50.5	46.8	42.9	50.5	45.5	46.3	NE	40.8	NE
網状赤血球数(%)	投与4週	9.4	6.2	8.1	5.8	6.0	3.9	5.1	5.6	3.7	1.1	0.0	1.3	NE	0.0	NE
病理組織学的検査																
胸腺	皮質の萎縮	−	−	−	−	−	−	±	+	+	++	++	++	++	++	++
脾臓	白脾髄の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	±	±	+	+	+
扁桃腺	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	++
腸間膜リンパ節	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	±	−	±	+	+	+	++	++	++
顎下リンパ節	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	±	++	+	++
膝窩リンパ節	濾胞の萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	+	+	++	++	++
胸骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
	赤芽球系細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	+	−	++	++	++	++	++	++
大腿骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
	赤芽球系細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	+	−	++	++	++	++	++	++
トキシコキネティクス																
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与28日					92.5			4153.7			179351.4			605998.7	
臨床曝露比						3.1			138			5959			20136	

−: 異常なし、 ±: 軽微、 +: 軽度、 ++: 中等度、 NE: 実施せず

$: 05F01は投与26日に死亡、05F05は投与26日に瀕死のため切迫屠殺（体重増加量は05F01は投与22日、05F05は投与26日の体重を用いて算出）

臨床曝露比: 臨床最大用量0.4 mg/日（ペマフィブラート0.2mg錠、1日2回投与群）の$AUC_{0\text{-}t}$の算術平均値(15.048 ng·h/mL) [2.7.2.5.1]を2倍した数値(30.096 ng·h/mL)に対する比

表 2.6.6.9-23 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験における貧血及び造血系に対する影響の個体値

雄

投与量 (mg/kg/日)		0			0.1			0.3			1			3		
動物番号		01M01	01M02	01M03	02M01	02M02	02M03	03M01	03M02	03M03	04M01	04M02	04M03	05M01[$]	05M02	05M03
体重増加量 (kg)	投与0-13週	2.0	2.1	2.2	2.1	1.0	2.0	1.3	1.9	1.3	-1.9	-1.7	-0.4	-2.6	-1.4	-3.3
摂餌量 (g)	投与92日	300	152	300	174	300	300	300	300	300	117	77	132	NE	83	68
血液学的検査																
RBC (10^4/μL)	投与13週	773	700	695	714	595	584	565	529	689	449	523	626	NE	455	431
Hb (g/dL)	投与13週	17.2	16.3	15.3	16.0	14.0	13.1	12.7	12.0	16.2	9.5	11.5	13.5	NE	10.0	9.5
Hct (%)	投与13週	51.0	49.6	45.9	47.7	42.4	38.7	38.6	35.9	47.5	28.1	33.6	42.0	NE	29.8	27.8
網状赤血球数(%)	投与13週	1.04	0.78	0.63	0.89	0.44	0.46	1.23	1.11	0.97	1.51	0.30	1.16	NE	0.75	0.14
病理組織学的検査																
胸腺	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
脾臓	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−	±	−	+
	赤脾髄褐色色素沈着	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	±	±	±	+
扁桃腺	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	±
腸間膜リンパ節	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+
顎下リンパ節	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	+	−	+
膝窩リンパ節	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	+	−	+
胸骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+
大腿骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	+
トキシコキネティクス																
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与13週				30.0			103.6			1201.9			3026.8		
臨床曝露比					1.0			3.4			40			101		

−：異常なし、 ±：軽微、 ＋：軽度、 ++：中等度、 NE：実施せず

$：05M01は相対日44日に瀕死のため切迫屠殺（体重増加量は投与43日の体重を用いて算出）

臨床曝露比：臨床最大用量0.4 mg/日（ペマフィブラート0.2mg錠、1日2回投与群）の$AUC_{0\text{-}t}$の算術平均値(15.048 ng·h/mL) [2.7.2.5.1]を2倍した数値(30.096 ng·h/mL)に対する比

雌

投与量 (mg/kg/日)		0			0.1			0.3			1			3		
動物番号		01F01	01F02	01F03	02F01	02F02	02F03	03F01	03F02	03F03	04F01	04F02	04F03	05F01	05F02	05F03
体重増加量 (kg)	投与0-13週	1.2	0.9	1.7	1.7	1.4	1.5	0.4	-0.5	0.8	-2.4	-2.2	-0.9	-0.8	-0.8	-2.8
摂餌量 (g)	投与92日	171	269	300	258	239	206	161	184	300	74	105	136	300	184	74
血液学的検査																
RBC (10^4/μL)	投与13週	681	791	717	678	679	737	646	696	576	720	571	511	556	519	592
Hb (g/dL)	投与13週	14.9	17.9	16.6	15.8	15.6	17.0	14.9	15.6	13.1	15.2	12.5	11.4	13.0	11.3	12.7
Hct (%)	投与13週	46.0	52.8	50.1	47.8	46.4	51.1	44.4	47.5	39.7	45.6	37.5	35.2	38.7	34.6	39.0
網状赤血球数(%)	投与13週	0.54	0.37	0.94	0.65	0.79	1.06	1.02	0.94	1.20	0.11	0.63	1.45	0.48	0.72	0.26
病理組織学的検査																
胸腺	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	+	++	+	++
脾臓	赤脾髄褐色色素沈着	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	±	−	−	±	±
扁桃腺	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−
腸間膜リンパ節	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+
顎下リンパ節	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
膝窩リンパ節	萎縮	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	±	−	−
胸骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
大腿骨（含．骨髄）	骨髄造血細胞の減少	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−
トキシコキネティクス																
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与13週				43.1			173.6			1144.8			4505.7		
臨床曝露比					1.4			6			38			150		

−：異常なし、 ±：軽微、 ＋：軽度、 ++：中等度

臨床曝露比：臨床最大用量0.4 mg/日（ペマフィブラート0.2mg錠、1日2回投与群）の$AUC_{0\text{-}t}$の算術平均値(15.048 ng·h/mL) [2.7.2.5.1]を2倍した数値(30.096 ng·h/mL)に対する比

貧血に関する所見の非発現用量と臨床曝露比を表 2.6.6.9-24 に示した。ヒトではラットでみられるような肝障害は起こらないと考えられることから（2.6.6.9.1 (2)）、重篤な貧血が発生するリスクは小さいと考えられた。また、イヌでみられた骨髄抑制及び脾臓の赤脾髄褐色色素沈着に関しては、それぞれ 38～40 及び 3.4～6 倍の安全域が得られており、サルでは雄の 10 mg/kg/日（臨床曝露比：278 倍）、雌の 3 mg/kg/日（臨床曝露比：33 倍）においても異常は認められていないことから、ヒトにおけるリスクは小さいものと考えられた。

なお、本薬の臨床試験における全データを用いた併合解析（52 週）では、2 例の患者において「造血障害による赤血球減少症（SMQ）」に該当する臨床検査値の変動が認められたが、いずれの変化も可逆的であり、程度も僅かであった（表 2.6.6.9-25）

表 2.6.6.9-24 貧血の非発現用量における曝露量と臨床最大用量の曝露量に対する比

種	ラット		イヌ		サル	
投与期間（週）	26		13		13	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量	0.1	0.1	< 0.1[a]	0.1	10	0.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	13.31	18.67	< 30.0	43.1	4774.1	57.3
曝露比 [b]	0.44	0.62	< 1.0	1.4	159	1.9

a 最低用量である 0.1 mg/kg/日においても貧血が認められた

b 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2 mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値(30.096 ng· h/mL)に対する比

表 2.6.6.9-25 「造血障害による赤血球減少症（SMQ）」に該当する有害事象が認められた被験者における臨床検査値の推移

[試験番号: K-877-09、 被験者識別コード: K87709-SE006]

群	有害事象名		単位	Scr2	0 週	4 週	8 週	10 週	12 週	事後検査
	報告用語	PT [a]								
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	ヘマトクリット値減少	ヘマトクリット減少	%	40.3	39.5 L	37.9 L	38.5 L	37.3 L	41.6	43.6
	ヘモグロビン減少	ヘモグロビン減少	g/dL	13.6	13.3 L	13.0 L	12.9 L	12.6 L	14.3	14.8

a: MedDRA/J (K-877-09:Ver. 15.1)、 Scr: スクリーニング検査、 L: 基準値より低値

[試験番号: K-877-15 被験者識別コード: K-87715-SP001]

群	有害事象名		単位	Scr2	0 週	4 週	8 週	10 週	12 週	16 週	20 週	24 週
	報告用語	PT [a]										
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	赤血球減少	赤血球数減少	$10^4/\mu L$	438	439	429	410	358 L	394	399	426	417
	ヘモグロビン減少	ヘモグロビン減少	g/dL	13.0	13.1	12.9	12.3	10.8 L	11.7	11.9	12.3	12.3

a: MedDRA/J (K-877-15:Ver. 18.0)、 Scr: スクリーニング検査、 L: 基準値より低値

（10）卵巣

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3）において、発情周期の延長及び黄体嚢胞がみられた（表 2.6.6.9-26）。

表 2.6.6.9-26 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験における卵巣に関する所見

性		雌			
投与量(mg/kg/日)		0	1	5	25
動物数		12	12	12	12
膣スメア検査					
発情期発現回数 n (%)					
投与 5-7 週	4 日間	48(100)	46(98)	45(96)	33(73)**
	5 日間	0	0	2(4)	11(24)**
	6-10 日間	0	1(2)	0	1(2)**
投与 12-14 週	4 日間	48(100)	45(96)	37(86)**	32(74)**
	5 日間	0	2(4)	3(7)**	8(19)**
	6-10 日間	0	0	2(5)**	2(5)**
	11-20 日間	0	0	0**	1(2)**
	連続発情 [a]	0	0	1(2)**	0**
投与 26-27 週	2 日間	0	0	1(6)	0
	3 日間	0	0	0	0
	4 日間	9(47)	6(35)	3(19)*	4(22)*
	5 日間	4(21)	3(18)	3(19)*	4(22)*
	6-10 日間	4(21)	5(29)	6(38)*	8(44)*
	11-20 日間	0	2(12)	2(13)*	2(11)*
	連続発情 [a]	2(11)	1(6)	1(6)*	0*
剖検所見					
検査例数		12	11	12	12
卵巣	嚢胞	0	2	2	5
病理組織学的検査					
検査例数		12	11	12	12
卵巣	黄体嚢胞	0	3	4	6
曝露比 [b]		-	5.8	23	20

a: ほとんど全ての標本で発情期がみられた

b: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値 (30.096 ng· h/mL)

Fenofibrate はラットの卵巣に対して嚢胞を誘発し[48)]、マウスの発情周期を乱すことが報告されており[49)]、DEHP はラットの発情周期を延長し、排卵障害を引き起こすこ

とが報告されている[50]。本薬における当該所見の発現機序は不明であるが、PPARα 活性化作用に関連したものであると考えられた。

PPARγ 作動薬を投与したラットでは顆粒膜細胞の剥離や排卵時の破裂抑制が生じることが報告されているが[51]、本薬の毒性試験ではそのような所見は認められておらず、本薬の PPARγ 活性化作用は PPARα 活性化作用の約 5400 分の 1 と極めて弱いこと（CTD2.6.2.2）から、本薬の卵巣に関する変化は PPARγ を介して発現したものである可能性は低いと考えられた。

以上より、ラット 26 週反復経口投与毒性試験でみられた卵巣に関する変化は PPARα 活性化に関連した変化であると考えられ、当該所見は非げっ歯類であるサルでは 52 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.10）においても認められていないことから、ヒトへの外挿性は低いものと判断した。

（11）副腎

ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2）における雌雄 10 mg/kg/日以上で、またラット 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3）における雄の 0.3 mg/kg/日以上及び雌の 1 mg/kg/日以上で、副腎の球状帯肥大がみられた（表 2.6.6.9-27 及び表 2.6.6.9-28）。

表 2.6.6.9-27 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験における副腎の病理所見

性	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
検査例数	10	9	10	10	10	9	10	10
副腎								
球状帯肥大 ±	0	0	0	5	0	0	2	3
曝露比 [a]	-	4.7	13	64	-	6.8	26	130

a: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値 (30.096 ng· h/mL)

±: 軽微

表 2.6.6.9-28 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験における副腎の病理所見

性	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
副腎								
球状帯肥大 ±	0	3	8	7	0	5	9	2
+	0	0	2	4	0	0	0	9
曝露比 [a]	-	1.8	5.2	19	-	5.8	23	20

a: 非臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ / 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1

日 2 回投与群）の $AUC_{0-\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値(30.096 ng· h/mL)

±: 軽微、　　+: 軽度

Fenofibrate では高脂肪食を給餌した SHR ラットに対して血圧低下作用を示すことが報告されており [52]、Bezafibrate は高トリグリセライド血症患者に対して血圧低下作用を示すことが報告されている [53]。また PPARα アゴニストによりレニン及びアンジオテンシノーゲンが転写促進されることが報告されている [54), 55)]。Wy-14,643 を投与したマウスにおいては、副腎における aldosterone synthase である *Cyp11b2* の遺伝子発現が亢進し、PPARα 依存性に副腎重量の増加や副腎の過形成が発現することが報告されている [56)]。

以上より、本薬でみられた副腎の球状帯肥大は PPARα 作用に起因した血圧低下あるいはレニン/アンジオテンシン系の活性化を介したアルドステロン合成亢進の関与が推察されたが、詳細な機序は不明である。

（12）ヒト臨床曝露量との比較（全身毒性）

毒性試験でのペマフィブラートの曝露について、主要な毒性試験の無毒性量における Cmax と、臨床最大用量である 0.4 mg/日の Cmax（2.7.2.2.2.2.1.3）に対する比を表 2.6.6.9-29 に示す。また、主要な毒性試験の無毒性量における AUC_{0-24} と、臨床最大用量である 0.4 mg/日の AUC（2.7.2.2.2.2.1.3）に対する比を表 2.6.6.9-30 及び表 2.6.6.9-31 に示す。

一般毒性試験の無毒性量における臨床最大用量に対する曝露比は、ラットでは雌雄共に 0.2 倍であったが、サルでは雄で 2.4 倍、雌で 3.0 倍であった。ラットの最小毒性発現用量で認められる変化は肝障害、慢性進行性腎症であるが、いずれも PPARα アゴニストに対する作用若しくは自然発生的変化としてラットに特異性が高く、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

がん原性では、臨床最大用量に対する曝露比としてマウスで 0.42 倍（肝臓）、ラットでは 1.8 倍（膵臓、甲状腺）及び 5.2 倍（肝臓、精巣）で腫瘍発現がみられた。いずれの腫瘍発現も PPARα アゴニストに対する作用若しくは肝 T_4 UDP-GT 誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進に伴う二次的変化としてラットに特異性が高く、ヒトへの発がんリスクは低いと考えられた。

表 2.6.6.9-29 主要な毒性試験の無毒性量における Cmax と、臨床最大用量の Cmax に対する比

動物種	試験種	測定ポイント	無毒性量 (mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) 雄 / 雌
ラット	26 週試験 [2.6.7.7.4]	投与 26 週時	0.03	1.15 / 1.21 (0.30 / 0.32)
サル	52 週試験 [2.6.7.7.10]	投与 52 週時	0.3	37.8 / 46.4 (10 / 12)
イヌ	13 週試験 [2.6.7.7.6]	投与 13 週時	< 0.1	< 6.3 / < 10.8 (< 1.7 / < 2.9)
マウス	がん原性試験 [2.6.7.10.3]	投与 26 週時	< 0.075	< 2.2 / < 5.3 (< 0.58 / < 1.4)
ラット	がん原性試験 [2.6.7.10.4]	投与 26 週時	雄< 0.3 雌< 1	< 8.5 / < 33.0 (< 2.2 / < 8.7)
ラット	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [2.6.7.12]	雄 投与 4 週時 [a] 雌 投与 13 週時 [b]	雄 50(雄生殖能) 雌 15(雌生殖能, 初期胚発生)	2013.0[a] / 215.4[b] (532 / 57)
ラット	胚・胎児発生に関する試験 [2.6.7.13.1]	妊娠 17 日時	雌 100 (母動物生殖能, 胚・胎児発生)	- / 3561.8 (- / 941)
ウサギ	胚・胎児発生に関する試験 [2.6.7.13.2]	妊娠 18 日時	雌 1 (母動物生殖能)	- / 40 (- / 11)
			雌 100 (胚・胎児発生)	- / 25009 (- / 6604)
ラット	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [2.6.7.14.2]	投与 26 週時 [c]	雌 0.3 (母体の機能, 出生前及び出生後の発生)	- / 8.5[c] (- / 2.2)

括弧内: 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1 日 2 回投与群）の未変化体の Cmax の算術平均値(3.787 ng/mL) [2.7.2.5.7]に対する比

a: ラット 4 週試験[2.6.7.7.1]における雄 50 mg/kg/日群の数値を使用

b: ラット 13 週試験[2.6.7.7.2]における雌 10 mg/kg/日群の数値を使用

c: ラットがん原性試験[2.6.7.10.4]における雄 0.3 mg/kg/日群の数値を使用

表 2.6.6.9-30 主要な毒性試験の無毒性量における AUC と、臨床最大用量の AUC に対する比

動物種	試験種	測定ポイント	無毒性量 (mg/kg/日)	AUC_{0-24} (ng·h/mL) 雄 / 雌
ラット	26 週試験 [2.6.7.7.4]	投与 26 週時	0.03	5.92 / 7.52 (0.20 / 0.25)
サル	52 週試験 [2.6.7.7.10]	投与 52 週時	0.3	72.4 / 89.4 (2.4 / 3.0)
イヌ	13 週試験 [2.6.7.7.6]	投与 13 週時	< 0.1	< 30.0 / < 43.1 (< 1.0 / < 1.4)
マウス	がん原性試験 [2.6.7.10.3]	投与 26 週時	< 0.075	< 12.7 / < 33.1 (< 0.42 / < 1.1)
ラット	がん原性試験 [2.6.7.10.4]	投与 26 週時	雄< 0.3 雌< 1	< 53.9 / < 163.1 (< 1.8 / < 5.4)
ラット	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [2.6.7.12]	雄 投与 4 週時 [a] 雌 投与 13 週時 [b]	雄 50(雄生殖能) 雌 15(雌生殖能, 初期胚発生)	6866.3[a] / 769.0[b] (228 / 26)
ラット	胚・胎児発生に関する試験 [2.6.7.13.1]	妊娠 17 日時	雌 100 (母動物生殖能, 胚・胎児発生)	- / 18752.3 (- / 623)
ウサギ	胚・胎児発生に関する試験 [2.6.7.13.2]	妊娠 18 日時	雌 1 (母動物生殖能)	- / 111 (- / 3.7)
			雌 100 (胚・胎児発生)	- / 60789 (- / 2020)
ラット	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 [2.6.7.14.2]	投与 26 週時 [c]	雌 0.3 (母体の機能, 出生前及び出生後の発生)	- / 53.9[c] (- / 1.8)

括弧内: 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1 日 2 回投与群）の未変化体の $AUC_{0-\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値(30.096 ng· h/mL)に対する比

a: ラット 4 週試験[2.6.7.7.1]における雄 50 mg/kg/日群の数値を使用

b: ラット 13 週試験[2.6.7.7.2]における雌 10 mg/kg/日群の数値を使用

c: ラットがん原性試験[2.6.7.10.4]における雄 0.3 mg/kg/日群の数値を使用

表 2.6.6.9-31 各動物種の反復投与毒性試験における AUC と、臨床最大用量の AUC に対する比

動物種		マウス	ラット	イヌ	サル
試験種		13 週試験 がん原性試験	26 週試験 がん原性試験	13 週試験	52 週試験
測定ポイント 性		投与 13 週時* 投与 26 週時 雄 / 雌	投与 26 週時 雄 / 雌	投与 13 週時 雄 / 雌	投与 52 週時 雄 / 雌
投与量 (mg/kg/day)	0.03	-	5.92 / 7.52 (0.20 / 0.25)	-	-
	0.075	12.7 / 33.1 (0.42 / 1.1)	-	-	-
	0.1	17.1* / 74.0* (0.57 / 2.4)	13.31 / 18.67 (0.44 / 0.62)	30.0 / 43.1 (1.0 / 1.4)	- / 25.0 (- / 0.83)
	0.15	33.0 / 62.8 (1.1 / 2.1)	-	-	-
	0.2	51.1* / 127.9* (1.7 / 4.3)	-	-	-
	0.3	146.3 / 272.8 (4.9 / 9.1)	53.9 / - (1.8 / -)	103.6 / 173.6 (3.4 / 5.8)	72.4 / 89.4 (2.4 / 3.0)
	0.4	115.7* / 333.6* (3.8 / 11)	-	-	-
	0.5	540.9* /714.3* (18 / 24)	-	-	-
	0.75	1967.9* /- (65 / -)	-	-	-
	1	2567.7* / - (85 / -)	157.4 / 174.2 (5.2 / 5.8)	1201.9 / 1144.8 (40 / 38)	334.7 / 356.7 (11 / 12)
	3	-	575.3 / 458.2 (19 / 15)	3026.8 / 4505.7 (101 / 150)	1098.9 / 991.3 (37 / 33)
	5	-	- / 706.3 (- / 23)	-	-
	10	-	- / 1832.1 (- / 61)	-	8368.7 / - (278 / -)
	25	-	- / 594.1 (- / 20)	-	-

括弧内: 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1 日 2 回投与群）の未変化体の $AUC_{0-\tau}$ の算術平均値(15.048 ng· h/mL) [2.7.2.5.1]を 2 倍した数値(30.096 ng· h/mL)に対する比　　下線: 一般毒性の無毒性量に対する値　　-: 実施せず。

2.6.6.9.2 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（2.6.6.4.1）、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（2.6.6.4.2）、並びにラットを用いた小核試験（2.6.6.4.3）を実施し、いずれも陰性の結果が得られたため、ペマフィブラートは直接的な遺伝毒性はないものと判断した。

2.6.6.9.3 生殖発生毒性

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2.6.6.6.1）（投与量: 0、5、15 及び 50 mg/kg/日）では試験期間中、死亡例はみられず、一般状態観察でも異常所見はみられなかったが、ペマフィブラート投与群で体重増加抑制がみられた。また、交配前 2 週間反復経口投与後に実施した血液学的検査においてもペマフィブラート投与群で軽度の貧血がみられた。本試験でみられた体重増加抑制及び軽度の貧血はラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1） でみられたものと同程度の変化であろうと考えた。

精子検査を含め雄の生殖能にはペマフィブラートの影響はみられなかったが、雌の 50 mg/kg/日群で黄体数及び生存胚数の軽微な減少が認められた。しかし、交尾率、受胎率、交尾所要日数、着床数並びに着床前及び着床後死亡率に群間差がないことから、この変化は生殖発生学的に重篤なものではないと考えた。

ラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）（投与量: 0、10、30 及び 100 mg/kg/日）では試験期間中、死亡例はみられず、一般状態観察でも異常所見はみられなかった。ペマフィブラート投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。しかし、10 及び 30 mg/kg/日群でみられた体重増加抑制及び摂餌量減少は投与初期（妊娠 8～10 日）に限ったものであった。

着床数、着床前及び着床後死亡率、性比、生存胎児数、胎児体重及び奇形（外表、内臓及び骨格）の発現率に対照群とペマフィブラート投与群との間に差はみられなかった。

上記試験の生殖能に対する無毒性量並びに胚・胎児の発生に対する無毒性量、100 mg/kg/日の妊娠 17 日における Cmax は 3561.8 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 18752.3 ng·h/mL であった。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.3）（投与量: 0、1、10 及び 100 mg/kg 日）では対照群及び 10 mg/kg/日群で各 1 匹、100 mg/kg/日群で 6 匹に早産又は流産がみられた。10 及び 100 mg/kg/日群の流産はこれらの動物で摂餌量の連続した減少又は削痩がみられたことから栄養失調による二次的なものと考えた。

着床数、着床前及び着床後死亡率、性比、生存胎児数、胎児体重及び奇形（外表、内臓及び骨格）の発生率に対照群とペマフィブラート投与群との間に差はみられなかった。

上記試験の生殖能に対する無毒性量、1 mg/kg/日の妊娠 18 日の Cmax は 40 ng/mL、

$AUC_{0\text{-}24}$ は 111 ng·h/mL であり、胚・胎児の発生に対する無毒性量、100 mg/kg/日の同日の Cmax は 25009 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 60789 ng·h/mL であった。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2.6.6.6.4）（投与量:0、3、10 及び 30 mg/kg/日）では試験期間中、ペマフィブラート投与各群に 3 匹ずつ死亡例がみられた。妊娠 13 日に死亡した 3 mg/kg/日群の 1 例の死因は閉尿によるものと考えられた。閉尿による死亡は当試験の 10 及び 30 mg/kg/日群において認められておらず、ラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）における 100 mg/kg/日群においても認められていないことから、ペマフィブラートの投与と関連性のないものと判断した。その他、死亡した 8 例については、用量相関性が認められておらず、ラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）の 100 mg/kg/日群では死亡例は認められていないものの、妊娠 22 日から分娩後 1 日に集中して死亡が認められていることから、発現機序は不明であるが、本薬投与との関連性は否定できないものと判断した。その他に 10 mg/kg/日以上の群で哺育能の低下がみられ、30 mg/kg/日群では授乳期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。妊娠期間に群間差はみられず、分娩時の異常（分娩遅延、分娩時間の延長）もみられなかった。

着床痕数、出産児数、出生児数、出産率、出生率及び性比に対照群とペマフィブラート投与群との間に有意差はみられなかった。10 mg/kg/日以上の群で新生児の喰殺、削痩、低体温などがみられ、母動物の哺育能の低下が示唆された。また、生後 4 日の生存率も低値を示した。なお、21 日の離乳率には群間に差はみられなかった。出生児の身体的発達過程で遅延傾向がみられ、初期行動検査で背面立ち直り反射の低下がみられた。感覚機能検査、オープンフィールド検査、生殖器の発達検査、条件回避反応検査などにペマフィブラートの投与に起因した変化はみられなかった。

上記のラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で母動物の死亡、出生児の身体的発育遅延がみられたことから、より低用量（投与量:0、0.1 及び 0.3 mg/kg/日）にて追加試験（2.6.6.6.5）を実施した。試験期間中、死亡例はみられず、一般状態観察でも異常所見はみられなかった。母動物の哺育能に異常はみられず、体重及び摂餌量、妊娠期間及び分娩状態にペマフィブラート投与の影響はみられなかった。また、F_1 児の生存率及び体重増加量に群間差はみられず、試験期間中に実施した F_1 児の諸検査にも対照群とペマフィブラート投与群との間に有意差はみられなかった。

なお、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験ではトキシコキネティクスを行っていないが、無影響量である 0.3 mg/kg/日の曝露量は、非妊娠ラットと妊娠ラットの間で大差ないこと、また本用量域では性差もないことから、雄ラットの 26 週間反復投与時の Cmax、8.5 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$、53.9 ng·h/mL 程度になると考えられた。

2.6.6.9.4 代謝物

ヒトマスバランス試験（5.3.1.1-1）の結果から、総曝露の 10%を超える代謝物として K-23467 及び K-23605 が検出された。このため、反復投与毒性（サル）、胚・胎児発生に関する生殖発生毒性（ラット）、がん原性（マウス、ラット）を評価した動物種にペマフィブラートを投与し、これら代謝物の曝露量を確認した。表 2.6.6.9-32 に各代謝物の $AUC_{0\text{-}24}$ と、臨床最大用量 0.4 mg/日の $AUC_{0\text{-}\tau}$ のに対する曝露比を示す。

表 2.6.6.9-32 毒性評価の動物種における K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度（$AUC_{0\text{-}24}$）と臨床最大用量 0.4 mg/日の $AUC_{0\text{-}\tau}$ に対する曝露比

試験種 動物種	性	評価用量 （mg/kg）	$AUC_{0\text{-}24}$(ng·h/mL)		曝露比*	
			K-23467	K-23605	K-23467	K-23605
反復投与毒性 サル （2.6.6.3.10） （2.6.6.8.13）	雄	0.3 10	346.6[a] 6998.5[a]	427[b] 17000[b]	39 781	41 1621
	雌	0.3 3	442.9[a] 3376.7[a]	342[b] 3110[b]	49 377	33 296
胚・胎児発生に関する生殖発生毒性 妊娠ラット （2.6.6.8.12）	雌	100	48.8	190	5.4	18
がん原性 ラット （2.6.6.8.11）	雄	3	9.95	16.6	1.1	1.6
	雌	10	6.34	11.3	0.71	1.1
がん原性 マウス （2.6.6.8.10）	雄	0.3	23.3	nc	2.6	nc
	雌	0.3	18.7	nc	2.1	nc

*: 臨床最大用量 0.4 mg/日（ペマフィブラート 0.2mg 錠、1 日 2 回投与群）の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の算術平均値（K-23467 ; 4.480 ng·h/mL、K-23605 ; 5.245 ng·h/mL（2.7.2.5 付録））を 2 倍した数値（K-23467 ; 8.960 ng· h/mL、K-23605 ; 10.490 ng· h/mL）に基づき算出した。

nc: 計算不可

a: サル 52 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.10）より引用

b: サル 4 週間反復投与時の代謝物曝露確認試験（2.6.6.8.13）より引用

反復投与毒性では、サル 52 週試験の無毒性量である 0.3 mg/kg/日における K-23467 及び K-23605 の曝露量は、臨床最大用量 0.4 mg/日での曝露量に対しそれぞれ 39 倍及び 33 倍を示した。

胚・胎児発生に関する生殖発生毒性では、妊娠ラットの無毒性量である 100 mg/kg/日における K-23467 及び K-23605 の曝露量は、臨床最大用量 0.4 mg/日での曝露量に対しそれぞれ 5.4 倍及び 18 倍を示した。

がん原性では、ラットの最高用量である 3 mg/kg/日（雄）、10 mg/kg/日（雌）における K-23467 及び K-23605 の曝露量は、臨床最大用量 0.4 mg/日での曝露量に対しそれぞ

れ 0.71 倍及び 1.1 倍、マウスの最高用量である 0.3 mg/kg/日における K-23467 の曝露量は 2.1 倍を示した。がん原性試験で発現した腫瘍はペマフィブラートの PPARα アゴニスト作用に起因するものであり、K-23647 及び K-23605 に PPARα アゴニスト活性がなく（4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2）、また直接的な遺伝毒性の懸念はないこと（2.6.6.8.7, 2.6.6.8.8, 2.6.6.8.9）から、当該代謝物による発がん性の懸念は低いものと判断した。

なお、腎障害患者では、これらの代謝物の曝露が腎機能正常患者に比べ高いことが示された（5.3.3.3-2）。しかし、これらの代謝物について高い曝露が得られたサルの 52 週試験及びラットを用いた胚・胎児毒性試験の結果から、一般毒性及び胚・胎児毒性の懸念は低いと判断した。また、遺伝毒性試験結果が陰性であること、サルの長期投与で増殖性病変を認めないことから発がん性の懸念も低いと判断した。更にペマフィブラートの臨床最大用量が 0.4 mg/日と極めて低いことを考え合わせ、当該患者層におけるこれらの代謝物に関する安全性の懸念は低いものと判断した。

2.6.6.9.5 スタチン併用投与による影響

他のフィブラート系薬剤では、スタチンとの併用投与により横紋筋融解症を引き起こすことが報告されている。

本薬のラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験(2.6.6.8.15)においては、ペマフィブラート及びアトルバスタチンをそれぞれ臨床最大用量における曝露量の 10 倍以上の投与量で組み合わせて投与した。その結果、アトルバスタチンの併用投与により、毒性作用の増強及び新規毒性発現は認められなかった。また、骨格筋に対しては、大腿四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋及び横隔膜の病理組織学的検査において異常所見は認められず、血液化学的検査の CK はいずれの投与群においても被験物質投与に起因した変化はみられなかった。

以上より、ペマフィブラートはアトルバスタチンと併用投与しても、ペマフィブラート及びアトルバスタチンの毒性作用を増強させることはなく、横紋筋融解症を引き起こす可能性は低いものと判断した。

2.6.6.10 図表

文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. Blood. 1999;93(9):2991-8.
2) Gervois P, Vu-Dac N, Kleemann R, Kockx M, Dubois G, Laine B, et al. Negative regulation of human fibrinogen gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists via inhibition of CCAAT box/enhancer-binding protein beta. J Biol Chem. 2001;276(36):33471-7.

3) 岡崎啓幸, 大町勝美, 鮫島秀暢, 池田浩明, 千早豊, 永田良一 他. フェノフィブラートのラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験および 4 週間回復試験. 薬理と治療. 1995;23 Suppl.4:15-36.
4) Jeri El-Hage. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Carcinogenicity Findings and Regulatory Recommendation. FDA Regulatory Recommendations.
5) Roberts RA. Peroxisome proliferators: mechanisms of adverse effects in rodents and molecular basis for species differences. Arch Toxicol. 1999;73(8-9):413-8.
6) Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, et al. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. Crit Rev Toxicol. 2003;33(6):655-780.
7) Peters JM, Cattley RC, Gonzalez FJ. Role of PPAR alpha in the mechanism of action of the nongenenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643. Carcinogenesis. 1997;18(11):2029-2033.
8) Lee SS, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. Mol Cell Biol. 1995;15(6):3012-3022.
9) Shah YM, Morimura K, Yang Q, Tanabe T, Takagi M, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. Mol Cell Biol. 2007;27(12):4238-47.
10) Peters JM, Cheung C, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and liver cancer: where do we stand? J Mol Med (Berl). 2005;83(10):774-85.
11) Gonzalez FJ, Shah YM. PPARalpha: mechanism of species differences and hepatocarcinogenesis of peroxisome proliferators. Toxicology. 2008;246(1):2-8.
12) Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, et al. Mechanistically based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. Hum Exp Toxicol. 1994;13:Suppl 2.S1–117.
13) Morimura K, Cheung C, Ward JM, Reddy JK, Gonzalez FJ. Differential susceptibility of mice humanized for peroxisome proliferator-activated receptor alpha to Wy-14,643-induced liver tumorigenesis. Carcinogenesis. 2006;27(5):1074-80.
14) Yang Q, Nagano T, Shah Y, Cheung C, Ito S, Gonzalez FJ. The PPAR alpha-humanized mouse: a model to investigate species differences in liver toxicity mediated by PPAR alpha. Toxicol Sci. 2008;101(1):132-9.
15) Seely JC, Hard GC. Chronic Progressive Nephropathy (CPN) in the Rat: Review of Pathology and Relationship to Renal Tumorigenesis. J Toxicol Pathol. 2008;21:199-205.
16) Sato K, Sugawara A, Kudo M, Uruno A, Ito S, Takeuchi K. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor isoform proteins in the rat kidney. Hypertension Res. 2004;27(6):417-25.
17) Momose Y, Nishigaki T, Shibata N, Yaguchi T, Isaka T, Isazi M, et al. Toxicity Study of Bezafibrate (2) -Toxicity Study by Dietary Administration for 3 Months with a

Withdrawal Period of 5 Weeks in Rats. The Clinical Report 1988;22(13):4301-36.
18) Okazaki S, Suwa K, Yamazaki S, Tamura K, Yamaguchi Y, Kaneko K, et al., Toxicity Study of Gemfibrozil (3): 52-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Gemfibrozil in Rats. Jpn Pharmacol Ther. 1997;25(3):55-79.
19) Hunt MC, Yang YZ, Eggertsen G, Carneheim CM, Gafvels M, Einarsson C, et al. The Peroxisome Proliferator-activated Receptorα (PPARα) Regulates Bile Acid Biosynthesis. J Biol Chem. 2000;275(37):28947-53.
20) Marrapodi M, Chiang JY. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and agonist inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. J Lipid Res. 2000;41(4):514-20.
21) Post SM, Duez H, Gervois PP, Staels B, Kuipers F, Princen HM. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(11):1840-5.
22) Delzenne NM, Taper HS, Roberfroid M. Modifications of liver bile acids pool during modulation of rat hepatocarcinogenesis by phenobarbital and nafenopin. Arch Toxicol. 1994;68(6):394-7.
23) Obourn JD, Frame SR, Bell RH Jr, Longnecker DS, Elliott GS, Cook JC. Mechanisms for the pancreatic oncogenic effects of the peroxisome proliferator Wyeth-14,643. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;145(2):425-36.
24) Longnecker DS. Interface between adaptive and neoplastic growth in the pancreas. Gut. 1987;28 Suppl:253-8.
25) Stace NH, Palmer TJ, Vaja S, Dowling RH. Longterm pancreaticobiliary diversion stimulates hyperplastic and adenomatous nodules in the rat pancreas: a new model for spontaneous tumour formation. Gut. 1987;28 Suppl:265-8.
26) Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. Cell Biol Int. 2009;33(1):1-9.
27) Ji B, Bi Y, Simeone D, Mortensen RM, Logsdon CD. Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin. Gastroenterology. 2001;121(6):1380-90.
28) Adler G. Regulation of human pancreatic secretion. Digestion. 1997;58 Suppl 1:39-41.
29) Li Y, Hao Y, Owyang C. High-affinity CCK-A receptors on the vagus nerve mediate CCK-stimulated pancreatic secretion in rats. Am J Physiol. 1997;273(3 Pt 1):G679-85.
30) Owyang C. Physiological mechanisms of cholecystokinin action on pancreatic secretion. Am J Physiol. 1996;271(1 Pt 1):G1-7.
31) Soudah HC, Lu Y, Hasler WL, Owyang C. Cholecystokinin at physiological levels evokes pancreatic enzyme secretion via a cholinergic pathway. Am J Physiol. 1992;263(1 Pt 1):G102-7.
32) Messina M, Barnes S. The role of soy products in reducing risk of cancer. J Natl Cancer Inst. 1991;83(8):541-6.

33) Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burris JM, Mandel JS, Mandel JH.An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. J Occup Environ Med. 1998;40(7):614-22.
34) Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, et al. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate (APFO) inmale cynomolgus monkeys after oral dosing for six months. Toxicol. Sci. 2002;69(1):244–257.
35) Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. Subchronic toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. Toxicol Sci. 1998;42(1):49-56.
36) Alison RH, Capen CC, Prentice DE. Neoplastic lesions of questionable significance to humans. Toxicol Pathol. 1994;22(2):179-86.
37) Capen CC. Mecahnistic data and risk assessment of seleceted toxic and end points of the thyroid gland. Toxicol Pathol. 1997;25(1):39-48.
38) Ruben Z, Arceo RJ, Bishop SP, Elwell MR, Kerns WD, Mesfin GM, et al. Non-proliferative Lesions of the Heart and Vasculature in Rats. CV-1. In: Guides for Toxicologic Pathology. 2000. STP/ARP/AFIP. Washington, DC.
39) Brandt JM, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. J Biol Chem. 1998;273(37):23786-92.
40) Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid Metabolism and Toxicity in the Heart. Cell Metab. 2012;15(6):805–812.
41) Sharma S, Adrogue JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. FASEB J. 2004;18(14):1692-700.
42) Su JL, Simmons CJ, Wisely B, Ellis B, Winegar DA. Monitoring of PPAR alpha protein expression in human tissue by the use of PPAR alpha-specific MAbs. Hybridoma. 1998;17(1):47-53.
43) Loviscach M, Rehman N, Carter L, Mudaliar S, Mohadeen P, Ciaraldi TP, et al. Distribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action. Diabetologia. 2000;43(3):304-11.
44) Maiguma T, Fujisaki K, Itoh Y, Makino K, Teshima D, Takahashi-Yanaga F, et al. Cell-specific toxicity of fibrates in human embryonal rhabdomyosarcoma cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2003;367(3):289-96.
45) Moriyama T, Tsujioka S, Ohira T, Nonaka S, Ikeda H, Sugiura H, et al. Effects of reduced food intake on toxicity study parameters in rats. J Toxicol Sci. 2008;33(5):537-47.
46) 松本清司. 骨髄毒性とその検索法. 信州医学雑誌. 1992;40.241-52.
47) El-Hage J, Peroxisome proliferation-activated receptor agonists: Carcinogenicity findings and regulatory recommendations. International Atherosclerosis Society Symposium on PPAR, Monte Carlo. 2005.

48) 鮫島秀暢, 大森正士, 本田多聞, 野村正治, 永田良一, 土屋隆之, 他. フェノフィブラートのラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験. 薬理と治療. 1995;23 Suppl.4:37-56.
49) Toda K, Okada T, Miyaura C, Saibara T. Fenofibrate, a ligand for PPARalpha, inhibits aromatase cytochrome P450 expression in the ovary of mouse. J Lipid Res. 2003;44(2): 265-70.
50) Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;128(2):216-23.
51) Sato N, Uchida K, Nakajima M, Watanabe A, Kohira T. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 13) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of PPAR alpha/gamma dual agonist in female rats. J Toxicol Sci. 2009;34 Suppl 1:SP137-46.
52) Shin SJ, Lim JH, Chung S, Youn DY, Chung HW, Kim HW, et al. Peroxisome proliferator- activated receptor-alpha activator fenofibrate prevents high-fat diet-induced renal lipotoxicity in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res. 2009;32(10):835-45.
53) Jonkers IJ, de Man FH, van der Laarse A, Frölich M, Gevers Leuven JA, Kamper AM, et al. Bezafibrate reduces heart rate and blood pressure in patients with hypertriglyceridemia. J Hypertens. 2001;19(4):749-55.
54) Kuipers I, van der Harst P, Navis G, van Genne L, Morello F, van Gilst WH, et al. Nuclear hormone receptors as regulators of the renin-angiotensin-aldosterone system. Hypertension. 2008;51(6):1442-8.
55) Roszer T, Ricote M. PPARs in the Renal Regulation of Systemic Blood Pressure. PPAR Res. 2010;2010:698730.
56) Wang T, Shah YM, Matsubara T, Zhen Y, Tanabe T, Nagano T, et al. Control of steroid 21-oic acid synthesis by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Biol Chem. 2010;285(10):7670-85.

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

2.6.7
毒性試験概要表

興和株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表.....6
2.6.7.1 毒性試験: 一覧表.....6
2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表.....16
2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧.....19
2.6.7.4 毒性試験: 被験物質（バッチ毎）一覧.....29
2.6.7.5 単回投与毒性試験.....33
2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験.....35
2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験.....36
2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験.....36
2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験.....44
2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験.....53
2.6.7.7.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験）.....74
2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験.....78
2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験.....84
2.6.7.7.7 サル 4 週間反復経口投与毒性試験.....96
2.6.7.7.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験.....98
2.6.7.7.9 サル 26 週間反復経口投与毒性試験.....102
2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験.....105
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験.....114
2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験.....114
2.6.7.8.2 染色体異常試験.....119
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験.....121
2.6.7.9.1 ラット小核試験.....121
2.6.7.10 がん原性試験.....122
2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験.....122
2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）.....131
2.6.7.10.3 マウス 104 週間がん原性試験.....138
2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験.....142
2.6.7.11 生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験.....149
2.6.7.12 生殖発生毒性試験: 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....150
2.6.7.13 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験.....154
2.6.7.13.1 ラット胚 · 胎児発生に関する試験.....154
2.6.7.13.2 ウサギ胚 · 胎児発生に関する試験.....157
2.6.7.14 生殖発生毒性試験: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....161
2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....161
2.6.7.14.2 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験-追加試験-.....167

2.6.7.15 新生児を用いた試験 170
2.6.7.16 局所刺激性試験 171
2.6.7.17 その他の毒性試験 172
2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験 172
2.6.7.17.2 サルがん原性機序検討試験 179
2.6.7.17.3 PPARαノックアウトマウスにおける毒性発現の機序検討試験 180
2.6.7.17.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験 185
2.6.7.17.5 ラット性ホルモン測定試験 189
2.6.7.17.6 ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験 190
2.6.7.17.7 代謝物の遺伝毒性試験 191
2.6.7.17.8 マウス 4 週間投与曝露確認試験 192
2.6.7.17.9 ラット 4 週間投与曝露確認試験 194
2.6.7.17.10 妊娠ラット曝露確認試験 196
2.6.7.17.11 サル 4 週間投与曝露確認試験 197
2.6.7.17.12 ラット光毒性試験 199
2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験 201

2.6.7 毒性試験概要表

略号一覧表

略号	略号内容
8-OHdG	8-Hydroxy-2'deoxyguanosine
γGTP	Gamma-glutamyl transpeptidase
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Acox1	*acyl-CoA oxidase 1, palmitoyl*
Actb	*actin, beta*
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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	投与後 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C_1	投与後 1 時間の血漿中濃度
Cat	*catalase*
CCK	コレシストキニン
CK	クレアチンキナーゼ
Cmax	最高血漿中濃度
Cpt1a	*carnitine palmitoyltransferase 1a*
CRE	クレアチニン
Cyp4a	*cytochrome P450, family 4, subfamily a*
Cyp7a1	*cytochrome P450, family 7, subfamily a, polypeptide 1*
DMSO	ジメチルスルホキシド
F	雌
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glu	グルコース
Hb	血色素量
Hct	ヘマトクリット値
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
M	雄
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素量濃度
MCV	平均赤血球容積
Myc	*myelocytomatosis oncogene*
Ogg	*8-oxoguanine DNA glycosylase*

2.6.7 毒性試験概要表

略号	略号内容
Pdk4	*pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4*
Pex1	*peroxisomal biogenesis factor 1*
Pex11a	*peroxisomal biogenesis factor 11 alpha*
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Sod2	superoxide dismutase 2, mitochondrial
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
TG	トリグリセライド
TIBC	総鉄結合能
tmax	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T_4 UDP-GT	T_4 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UIBC	不飽和鉄結合能
UVA	長波長紫外線
WBC	総白血球数

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
単回投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	単回	0, 300, 1000, 2000 mg/kg/日	適	興和株式会社	[redacted]5006	4.2.3.1-1	評価
	イヌ/ビーグル	強制経口	単回	0, 1000, 2000 mg/kg/日	適	興和株式会社	[redacted]5002	4.2.3.1-2	評価
反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	4 週間 (回復 4 週間)	0, 0.1, 0.5, 5, 50 mg/kg/日	適	興和株式会社	[redacted]5003	4.2.3.2-1	評価
	ラット/SD	強制経口	13 週間	雄: 0, 1, 3, 10 mg/kg/日 雌: 0, 3, 10, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0[redacted]6	4.2.3.2-2	評価
	ラット/SD	強制経口	26 週間 (回復 5 週間)	雄: 0, 0.3, 1, 3 mg/kg/日 雌: 0, 1, 5, 25 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0009	4.2.3.2-3	評価
	ラット/SD	強制経口	26 週間	0, 0.03, 0.1 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0020	4.2.3.2-4	評価
	イヌ/ビーグル	強制経口	4 週間 (回復 8 週間)	0, 0.3, 3, 30, 100 mg/kg/日	適	興和株式会社	[redacted]5005	4.2.3.2-5	評価
	イヌ/ビーグル	強制経口	13 週間	0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	適	興和株式会社	[redacted]5014	4.2.3.2-6	評価

a: 下線は無毒性量(NOAEL)

[redacted]: [redacted]

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
反復投与毒性試験	サル/カニクイザル	強制経口	4 週間	0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	非適	[redacted]、興和株式会社	[redacted]054[redacted]050 [redacted]5019(TK)	4.2.3.2-7 4.2.3.2-8	参考
	サル/カニクイザル	強制経口	13 週間 (回復 4 週間)	0, 0.1, 0.3(雌), 1(雄), 10 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]051	4.2.3.2-9	評価
	サル/カニクイザル	強制経口	26 週間	雄: 0, 0.3, 1 mg/kg/日 雌: 0, 0.1, 0.3 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]069	4.2.3.2-10	評価
	サル/カニクイザル	強制経口	52 週間 (回復 4 週間)	雄: 0, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg/日 雌: 0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]070	4.2.3.2-11	評価

a: 下線は無毒性量(NOAEL)

[redacted]: [redacted]

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
遺伝毒性試験									
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	-	78.1～5000 µg/plate	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]010	4.2.3.3.1-1	評価
染色体異常試験	CHL/IU 細胞	*in vitro*	-	12.5～400 µg/mL	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]011	4.2.3.3.1-2	評価
小核試験	ラット/SD	強制経口	2 日間	125, 250, 500, 1000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]089	4.2.3.3.2-1	評価
がん原性試験									
がん原性予備試験	マウス/ICR	強制経口	13 週間	0, 0.5, 0.75, 1 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0[redacted]5	4.2.3.4.1-1	評価
がん原性予備試験(低用量)	マウス/ICR	強制経口	13 週間	0, <u>0.1</u>(雌), <u>0.2</u>(雄), 0.4 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0001	4.2.3.4.1-2	評価
がん原性試験	マウス/ICR	強制経口	104 週間	0, 0.075, 0.15, 0.3 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0002	4.2.3.4.1-3	評価
がん原性試験	ラット/SD	強制経口	104 週間	雄: 0, 0.3, 1, 3 mg/kg/日 雌: 0, 1, 3, 10 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0003	4.2.3.4.1-4	評価

a: 下線は無毒性量(NOAEL)

[redacted]: [redacted]　　[redacted]: [redacted]

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
生殖発生毒性試験									
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット/SD	強制経口	雄: 交配前 14 日間～雌剖検前日(合計 49 日～52 日) 雌: 交配前 14 日間～妊娠 7 日	0, 5, 15(雌生殖能, 初期胚), 50(雄生殖能) mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]080	4.2.3.5.1-1	評価
胚・胎児発生に関する試験	ラット/SD	強制経口	妊娠 7 日～17 日	0, 10, 30, 100, 300 mg/kg/日	非適	興和株式会社	[redacted]5001	4.2.3.5.2-1	参考
胚・胎児発生に関する試験	ラット/SD	強制経口	妊娠 7 日～17 日	0, 10, 30, 100(母動物生殖能, 胚・胎児) mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]081	4.2.3.5.2-2	評価
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ/JW	強制経口	妊娠 6 日～18 日	0, 1, 10, 100, 200 mg/kg/日	非適	興和株式会社	[redacted]5003	4.2.3.5.2-3	参考
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ/JW	強制経口	妊娠 6 日～18 日	0, 1(母動物生殖能), 10(母動物一般毒性), 100(胚・胎児) mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]082	4.2.3.5.2-4	評価

a: 下線は無毒性量(NOAEL)

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
生殖発生毒性試験 (続き)									
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/SD	強制経口	妊娠7日～授乳20日	0, 3, 10, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]142	4.2.3.5.3-1	評価
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/SD	強制経口	妊娠7日～授乳20日	0, 0.1, <u>0.3</u> mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]115	4.2.3.5.3-2	評価

a: 下線は無毒性量(NOAEL)

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
その他の毒性試験									
がん原性機序検討試験	ラット/SD	強制経口	4 週間	雄: 0.3, 3 mg/kg/日 雌: 1, 10 mg/kg/日	適 (一部非適)	[redacted]	[redacted]0030	4.2.3.7.3-1	評価
			26 週間	雄: 0, 0.3, 3 mg/kg/日 雌: 0, 0.03, 0.1, 1, 5 mg/kg/日					
毒性発現の機序に関する試験	サル/カニクイザル	強制経口	52 週間 (回復 4 週間)	雄: 0, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg/日 雌: 0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	非適	興和株式会社	[redacted]5046	4.2.3.7.3-2	参考
がん原性及び毒性機序解明試験	PPARαノックアウトマウス	強制経口	4 週間	野生型: 0, 1, 3, 10, 30 mg/kg/日 ノックアウト: 0, 10, 30, 100 mg/kg/日	非適	興和株式会社	[redacted]5041	4.2.3.7.3-3	参考

[redacted]: [redacted]

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
その他の毒性試験(続き)									
内分泌影響評価試験(甲状腺・下垂体ホルモン測定)	ラット/SD	強制経口	13 週間	0, 1, 10 mg/kg/日	非適	[redacted]	[redacted]0188	4.2.3.7.3-4	参考
内分泌影響評価試験(性ホルモン測定)	ラット/SD	強制経口	13 週間	0, 1, 10 mg/kg/日	非適	[redacted]	[redacted]0526	4.2.3.7.3-5	参考
内分泌影響評価試験(CCK 測定)	ラット/SD	強制経口	13 週間	K-877: 0, 3 mg/kg/日 Fenofibrate: 200 mg/kg/日	非適	興和株式会社	[redacted]50 50	4.2.3.7.3-6	参考

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
その他の毒性試験(続き)									
代謝物 K-23467: 遺伝毒性-復帰突然変異	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	-	K-23467: 156～5000 μg/plate	非適	[redacted]	16409	4.2.3.7.5-1	参考
代謝物 K-23605: 遺伝毒性-復帰突然変異	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	-	K-23605: 156～5000 μg/plate	非適	[redacted]	17239	4.2.3.7.5-2	参考
代謝物 K-23467: 遺伝毒性-小核試験	ラット/SD	静脈内	単回	K-23467: 0.625, 1.25, 2.5 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]3418[redacted]	4.2.3.7.5-3	評価
代謝物 K-23605: 遺伝毒性-小核試験	ラット/SD	静脈内	2 日間	K-23605: 0, 1.25, 2.5, 5 mg/kg/日	非適	[redacted]	[redacted]054[redacted]109	4.2.3.7.5-4	参考

a: 下線は無毒性量(NOAEL)

[redacted]: [redacted]　　[redacted]: [redacted]

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
その他の毒性試験 (続き)									
曝露確認試験: トキシコキネティクス	マウス/ICR	強制経口	4 週間	0.075, 0.3 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0027	4.2.3.7.5-5	評価
曝露確認試験: トキシコキネティクス	ラット/SD	強制経口	4 週間	雄: 0.3, 3 mg/kg/日 雌: 1, 10 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]0028	4.2.3.7.5-6	評価
曝露確認試験: トキシコキネティクス	ラット/SD	強制経口	妊娠 7 日～17 日	10, 100 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]301	4.2.3.7.5-7	評価
曝露確認試験: トキシコキネティクス	サル/カニクイザル	強制経口	4 週間	雄: 0.3, 10 mg/kg/日 雌: 0.3, 3 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]114	4.2.3.7.5-8	評価

[redacted]: [redacted]　[redacted]: [redacted]

2.6.7.1 毒性試験: 一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所	区分
その他の毒性試験 (続き)									
光毒性試験	ラット/Iar: Long-Evans	強制経口	単回	0, 0.5, 5, 50 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]123	4.2.3.7.7-1	評価
アトルバスタチン併用投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	13 週間	0/0, 0/10, 0/100, 0.3/0, 3/0, 0.3/10, 0.3/30, 0.3/100, 1/10, 1/30, 1/100, 3/10, 3/30, 3/100 mg/kg/日 [a]	適	[redacted]	[redacted]054[redacted]116	4.2.3.7.7-2	評価

a: ”ペマフィブラート投与量/アトルバスタチン投与量”として記載

[redacted]: [redacted]

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験						
単回投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	0, 300, 1000, 2000 mg/kg/日	適	[redacted]5006	4.2.3.1-1
単回投与毒性試験	イヌ/ビーグル	強制経口	0, 1000, 2000 mg/kg/日	適	[redacted]5002	4.2.3.1-2
反復投与毒性試験						
4 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	0, 0.1, 0.5, 5, 50 mg/kg/日	適	[redacted]5003	4.2.3.2-1
13 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	雄: 0, 1, 3, 10 mg/kg/日 雌: 0, 3, 10, 30 mg/kg/日	適	[redacted]0[redacted]6	4.2.3.2-2
26 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	雄: 0, 0.3, 1, 3 mg/kg/日 雌: 0, 1, 5, 25 mg/kg/日	適	[redacted]0009	4.2.3.2-3
26 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	0, 0.03, 0.1 mg/kg/日	適	[redacted]0020	4.2.3.2-4
4 週間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	強制経口	0, 0.3, 3, 30, 100 mg/kg/日	適	[redacted]5005	4.2.3.2-5
13 週間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	強制経口	0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	適	[redacted]5014	4.2.3.2-6
4 週間反復投与毒性試験	サル/カニクイザル	強制経口	0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	非適	[redacted]054[redacted]050 [redacted]5019	4.2.3.2-7 4.2.3.2-8
13 週間反復投与毒性試験	サル/カニクイザル	強制経口	0, 0.1, 0.3, 1, 10 mg/kg/日	適	[redacted]054[redacted]051	4.2.3.2-9
26 週間反復投与毒性試験	サル/カニクイザル	強制経口	雄: 0, 0.3, 1 mg/kg/日 雌: 0, 0.1, 0.3 mg/kg/日	適	[redacted]054[redacted]069	4.2.3.2-10

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験						
52 週間反復投与毒性試験	サル/カニクイザル	強制経口	雄: 0, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg/日 雌: 0, 0.1, 0.3, 1, 3 mg/kg/日	適	[redacted]054[redacted]070	4.2.3.2-11
がん原性試験						
がん原性予備試験	マウス/ICR	強制経口	0, 0.5, 0.75, 1 mg/kg/日	適	[redacted]0[redacted]5	4.2.3.4.1-1
がん原性予備試験(低用量)	マウス/ICR	強制経口	0, 0.1, 0.2, 0.4 mg/kg/日	適	[redacted]0001	4.2.3.4.1-2
がん原性試験	マウス/ICR	強制経口	0, 0.075, 0.15, 0.3 mg/kg/日	適	[redacted]0002	4.2.3.4.1-3
がん原性試験	ラット/SD	強制経口	雄: 0, 0.3, 1, 3 mg/kg/日 雌: 0, 1, 3, 10 mg/kg/日	適	[redacted]0003	4.2.3.4.1-4
その他の毒性試験						
がん原性及び毒性機序解明試験	PPARα ノックアウトマウス	強制経口	野生型: 0, 1, 3, 10, 30 mg/kg/日 ノックアウト: 0, 10, 30, 100 mg/kg/日	非適	[redacted]5041	4.2.3.7.3-3
13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	ペマフィブラート投与量/Atorvastatin 投与量: 0/0, 0/10, 0/100, 0.3/0, 3/0, 0.3/10, 0.3/30, 0.3/100, 1/10, 1/30, 1/100, 3/10, 3/30, 3/100 mg/kg/日	適	[redacted]054[redacted]116	4.2.3.7.7-2

2.6.7.2 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

被験物質: ペマフィブラート

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	記載箇所
生殖発生毒性試験						
胚 · 胎児発生に関する試験	ラット/SD	強制経口	0, 10, 30, 100 mg/kg/日	適	[redacted]081	4.2.3.5.2-2
胚 · 胎児発生に関する試験	ウサギ/JW	強制経口	0, 1, 10, 100 mg/kg/日	適	[redacted]082	4.2.3.5.2-4
その他の毒性試験						
曝露確認試験	マウス/ICR	強制経口	0.075, 0.3 mg/kg/日	適	[redacted]0027	4.2.3.7.5-5
曝露確認試験	ラット/SD	強制経口	雄: 0.3, 3 mg/kg/日 雌: 1, 10 mg/kg/日	適	[redacted]0028	4.2.3.7.5-6
曝露確認試験	妊娠ラット/SD	強制経口	10, 100 mg/kg/日	適	[redacted]301	4.2.3.7.5-7
曝露確認試験	サル/カニクイザル	強制経口	雄: 0.3, 10 mg/kg/日 雌: 0.3, 3 mg/kg/日	適	[redacted]054[redacted]114	4.2.3.7.5-8

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質: ペマフィブラート

動物種 /系統	試験の種類	投与 期間	測定 時期	投与量 (mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) 雄/雌	AUC_{0-24} (ng·h/mL) 雄/雌
単回投与毒性試験						
ラット/SD	単回投与毒性試験	単回	投与 1 日	300 1000 2000	96334.9/182308.3 290771.7/381376.3 423807.4/649122.0	409760.7/1423968.5 2641344.6/4245980.1 1837313.2/13348346.2
イヌ/ビーグル	単回投与毒性試験	単回	投与 1 日	1000 2000	194123.9/- 186462.0/-	1897352.7/- 2659492.5/-
反復投与毒性試験						
ラット/SD	4 週間反復投与毒性試験	4 週間	投与 28 日	0.1 0.5 5 50	1.0/1.3 5.4/4.1 58.5/65.7 2013.0/945.0	7.7/9.5 35.7/38.0 417.5/283.8 6866.3/5376.3
ラット/SD	13 週間反復投与毒性試験	13 週間	投与 13 週	1 3 10 30	27.5/- 86.1/41.0 573.2/215.4 -/1357.1	142.7/- 376.5/203.3 1914.3/769.0 -/3901.8
ラット/SD	26 週間反復投与毒性試験	26 週間	投与 26 週	0.3 1 3 5 25	6.1/- 24.9/31.2 110.3/- -/147.8 -/129.7	-/- -/174.2 -/- -/706.3 -/594.1

-: 実施せず

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量 (mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) 雄/雌	AUC_{0-24} (ng·h/mL) 雄/雌
反復投与毒性試験						
ラット/SD	26 週間反復投与毒性試験	26 週間	投与 26 週	0.03	1.15/1.21	5.92/7.52
				0.1	3.91/2.99	13.31/18.67
イヌ/ビーグル	4 週間反復投与毒性試験	4 週間	投与 28 日	0.3	41.0/32.6	114.2/92.5
				3	538.6/1003.2	2080.2/4153.7
				30	18592.6/17511.9	117020.0/179351.4
				100	72788.8/64161.2	877489.6/605998.7
イヌ/ビーグル	13 週間反復投与毒性試験	13 週間	投与 91 日	0.1	6.3/10.8	30.0/43.1
				0.3	40.0/30.4	103.6/173.6
				1	194.0/212.9	1201.9/1144.8
				3	597.7/791.7	3026.8/4505.7
サル/カニクイザル	4 週間反復投与毒性試験	4 週間	投与 28 日	0.1	12.7/10.1	25.5/13.3
				0.3	40.4/36.1	60.3/50.4
				1	112.6/85.0	248.2/129.9
				3	588.0/445.7	1332.7/557.0

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量(mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) 雄/雌	AUC_{0-24} (ng·h/mL) 雄/雌
反復投与毒性試験						
サル/カニクイザル	13 週間反復投与毒性試験	13 週間	投与 13 週	0.1	19.8/10.3	27.4/16.7
				0.3	43.7/34.8	99.8/57.3
				1	126.7/158.9	278.8/209.3
				10	3213.6/809.1	4774.1/1587.6
サル/カニクイザル	26 週間反復投与毒性試験	26 週間	投与 26 週	0.1	-/10.8	-/17.3
				0.3	58.5/30.4	85.0/52.2
				1	119.4/-	289.4/-

-: 実施せず

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量 (mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) 雄/雌			AUC_{0-24} (ng·h/mL) 雄/雌		
反復投与毒性試験										
サル/カニクイザル	52 週間反復投与毒性試験	52 週間	投与 364 日		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	ペマフィブラート	K-23467	K-23469
				0.1	-/9.1	-/20.2	-/8.7	-/25.0	-/143.6	-/147.5
				0.3	37.8/46.4	48.6/61.0	31.4/26.7	72.4/89.4	346.6/442.9	549.5/445.0
				1	160.6/141.0	171.1/160.0	67.8/72.3	334.7/356.7	1044.3/1237.6	1005.8/1236.2
				3	527.6/558.9	443.7/523.8	161.1/137.4	1098.9/991.3	2871.5/3376.7	2467.5/2231.6
				10	3882.2/-	1160.2/-	319.8/-	8368.7/-	6998.5/-	4397.6/-

-: 実施せず

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種 /系統	試験の種類	投与 期間	測定 時期	投与量 (mg/kg/日)	Cmax (ng/mL) 雄/雌	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL) 雄/雌
がん原性試験						
マウス /ICR	がん原性予備試験	13 週間	投与 13 週	0.5 0.75 1	115.1/75.2 220.9/- 245.6/-	540.9/714.3 1967.9/- 2567.7/-
マウス /ICR	がん原性予備試験(低用量)	13 週間	投与 91 日	0.1 0.2 0.4	2.6/14.3 11.4/18.2 19.5/49.3	17.1/74.0 51.1/127.9 115.7/333.6
マウス /ICR	がん原性試験	104 週間	投与 26 週	0.075 0.15 0.3	2.2/5.3 6.0/10.9 18.6/34.3	12.7/33.1 33.0/62.8 146.3/272.8
ラット/SD	がん原性試験	104 週間	投与 26 週	0.3 1 3 10	8.5/- 28.1/33.0 100.1/91.7 -/372.3	53.9/- 157.4/163.1 575.3/458.2 -/1832.1

-: 実施せず

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量 (mg/kg/日)	C_1 (ng/mL) 雄/雌	
その他の毒性試験						
PPARα ノックアウトマウス	がん原性及び毒性機序解明試験	28 日間	投与 28 日		ノックアウトマウス	野生型マウス
				1	-	64.0/146.9
				3	-	675.4/916.2
				10	490.4/683.8	-
				30	1415.9/3091.3	-

-: 実施せず

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量(mg/kg/日)	Cmax(ng/mL) 雄/雌			AUC_{0-24}(ng·h/mL) 雄/雌		
ラット/SD	胚・胎児発生に関する試験	11 日間	妊娠17 日	10	-/189.6			-/625.3		
				30	-/635.6			-/3488.5		
				100	-/3561.8			-/18752.3		
ウサギ/JW	胚・胎児発生に関する試験	13 日間	妊娠18 日	1	-/40			-/111		
				10	-/915			-/1252		
				100	-/25009			-/60789		
マウス/ICR	曝露確認試験	4 週間	投与29 日		ペマフィブラート	K-23467	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23605
				0.075	2.94/5.78	0.639/0.758	nc/nc	11.1/23.4	5.18/2.88	nc/nc
				0.3	16.4/29.4	2.04/1.78	nc/nc	146/296	23.3/18.7	nc/nc
ラット/SD	曝露確認試験	4 週間	投与29 日		ペマフィブラート	K-23467	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23605
				0.3	3.82/-	nc/-	nc/-	35.5/-	nc/-	nc/-
				1	-/17.1	-/nc	-/nc	-/74.5	-/nc	-/nc
				3	63.6/-	1.24/-	2.61/-	397/-	9.95/-	16.6/-
				10	-/157	-/1.35	-/2.11	-/750	-/6.34	-/11.3

-: 実施せず　nc: 計算不可

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量(mg/kg/日)	Cmax(ng/mL) 雄/雌			AUC_{0-24}(ng·h/mL) 雄/雌		
ラット/SD	曝露確認試験	11 日間	妊娠17 日		ペマフィブラート	K-23467	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23605
				10	-/136	-/1.17	-/1.70	-/655	-/2.96	-/7.32
				100	-/6930	-/9.33	-/29.3	-/21500	-/48.8	-/190
サル/カニクイザル	曝露確認試験	4 週間	投与27 日		ペマフィブラート	K-23467	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23605
				0.3	47.5/43.2	77.8/70.5	45.6/42.0	87.6/69.6	532/437	427/342
				3	-/285	-/491	-/383	-/599	-/3150	-/3110
				10	3620/-	1580/-	1800/-	6790/-	10600/-	17000/-

-: 実施せず

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量 ペマフィブラート/Atorvastatin (mg/kg/日)	Cmax(ng/mL) 雄/雌			
					ペマフィブラート	Atorvastatin	*o*-OH atorvastatin	*p*-OH atorvastatin
ラット/SD	13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験	13 週間	投与 91 日	0/10	nc/nc	225.5/144.2	128.4/78.39	14.35/12.26
				0/100	nc/nc	1158/3269	886.9/1945	114.6/968.1
				0.3/0	8.797/6.575	nc/nc	nc/nc	nc/nc
				3/0	88.46/82.27	nc/nc	nc/nc	nc/nc
				0.3/10	12.80/16.84	39.58/54.42	36.82/21.77	6.284/5.154
				0.3/30	20.41/30.63	242.8/286.6	226.2/140.0	47.78/38.61
				0.3/100	19.41/42.62	437.2/976.2	290.6/369.8	78.17/227.1
				1/10	46.74/58.65	41.20/33.35	22.61/16.73	4.739/4.599
				1/30	40.21/44.40	147.3/115.1	113.8/79.15	19.63/25.40
				1/100	56.37/104.5	462.4/590.1	534.6/295.8	100.3/81.41
				3/10	123.7/134.5	78.33/38.51	56.44/24.43	8.461/4.161
				3/30	139.7/200.2	157.5/170.6	155.5/87.71	20.02/13.93
				3/100	193.6/258.1	797.6/646.5	640.3/155.9	87.94/53.04

nc: 計算不可

2.6.7.3 トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	試験の種類	投与期間	測定時期	投与量 ペマフィブラート/Atorvastatin (mg/kg/日)	AUC_{0-24}(ng·h/mL) 雄/雌			
					ペマフィブラート	Atorvastatin	*o*-OH atorvastatin	*p*-OH atorvastatin
ラット/SD	13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験	13 週間	投与 91 日	0/10	nc/nc	265.7/172.7	235.6/169.0	59.43/46.95
				0/100	nc/nc	2523/9893	3362/10600	1052/6028
				0.3/0	54.68/61.05	nc/nc	nc/nc	nc/nc
				3/0	335.0/391.0	nc/nc	nc/nc	nc/nc
				0.3/10	49.65/68.09	101.5/98.84	154.1/81.11	34.36/26.38
				0.3/30	72.17/94.50	497.2/424.1	636.5/374.2	155.5/196.2
				0.3/100	75.48/263.5	1614/5068	2249/3503	582.8/2703
				1/10	162.7/239.1	105.8/99.79	178.9/77.66	34.19/29.21
				1/30	181.8/184.6	409.5/252.2	549.2/207.6	141.1/83.33
				1/100	220.3/361.9	1996/1897	2497/1337	612.4/1106
				3/10	385.3/486.9	152.4/107.8	265.3/87.12	41.09/35.70
				3/30	455.4/545.5	386.1/291.7	683.9/212.2	117.2/87.04
				3/100	709.2/684.0	2325/1032	2957/599.7	709.1/358.4

nc: 計算不可

2.6.7.4 毒性試験: 被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質: ペマフィブラート

原薬のロット番号	含量 (%)	規格規定された不純分 (%)		試験番号	試験の種類
申請規格		[redacted] 1* -	[redacted] 2* -		
[redacted]	100.0	0.26	0.40	[redacted]5006	ラット単回投与毒性試験
	100.0	0.26	0.40	[redacted]5002	イヌ単回投与毒性試験
	100.0	0.26	0.40	[redacted]5003	ラット 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
	100.9	0.33	0.40	[redacted]0[redacted]6	ラット 13 週間反復投与毒性試験
	100.0	0.26	0.40	[redacted]5005	イヌ 4 週間反復投与毒性試験及び 8 週間回復性試験
	100.9	0.33	0.40	[redacted]5014	イヌ 13 週間反復投与毒性試験
	100.7	0.33	0.41	[redacted]054[redacted]050	サル 4 週間反復投与毒性試験
	101.0	0.35	0.40	[redacted]054[redacted]051	サル 13 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
	100.0	0.26	0.40	[redacted]054[redacted]010	細菌を用いた復帰突然変異試験
	100.0	0.26	0.40	[redacted]054[redacted]011	染色体異常試験
	100.7	0.33	0.41	[redacted]089	ラット小核試験
	100.9	0.33	0.40	[redacted]0[redacted]5	マウス 13 週間がん原性予備試験
	100.9	0.33	0.40	[redacted]0001	マウス 13 週間がん原性予備試験(低用量)
	101.0	0.34	0.41	[redacted]0002	マウス 104 週間がん原性試験
	101.0	0.34	0.41	[redacted]0003	ラット 104 週間がん原性試験

-: 規定なし

2.6.7.4 毒性試験: 被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

原薬のロット番号	含量 (%)	規格規定された不純分 (%)		試験番号	試験の種類
申請規格		[redacted] -	[redacted] -		
[redacted]	100.9	0.33	0.40	[redacted]080	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	100.6	0.34	0.40	[redacted]5001	ラット胚・胎児発生に関する試験 (用量設定試験)
	100.9	0.33	0.40	[redacted]081	ラット胚・胎児発生に関する試験
	100.2	0.33	0.40	[redacted]5003	ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (用量設定試験)
	100.9	0.33	0.40	[redacted]082	ウサギ胚・胎児発生に関する試験

-: 規定なし

2.6.7.4 毒性試験: 被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

被験物質: ペマフィブラート

原薬のロット番号	含量 (%)	規格規定された不純分 (%)		試験番号	試験の種類
申請規格		[redacted] 1* -	[redacted] 2* -		
[redacted]	99.9	nd	nd	[redacted]0009	ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 5 週間回復性試験
	100.6	nd	nd	[redacted]0020	ラット 26 週間反復投与毒性試験
	100.6	nd	nd	[redacted]054[redacted]069	サル 26 週間反復投与毒性試験
	100.6	nd	nd	[redacted]054[redacted]070	サル 52 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
	99.9	nd	nd	[redacted]0003	ラット 104 週間がん原性試験
	99.5	nd	nd	[redacted]0188	ラット 13 週間反復投与内分泌影響評価試験
	99.5	nd	nd	[redacted]5041	がん原性及び毒性発現機序解明試験
	99.9	nd	nd	[redacted]142	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
	100.5	nd	nd	[redacted]0027	マウス 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験
	100.5	nd	nd	[redacted]0028	ラット 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験
	99.5	nd	nd	[redacted]054[redacted]114	サル 4 週間反復経口投与トキシコキネティクス試験
	99.5	nd	nd	[redacted]301	妊娠ラット反復経口投与トキシコキネティクス試験
	99.5	nd	nd	[redacted]115	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験-追加試験-
	100.3	nd	nd	[redacted]5050	ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験
	100.3	nd	nd	[redacted]054[redacted]123	ラット光毒性試験
	100.3	nd	nd	[redacted]054[redacted]116	ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験

-: 規定なし　　nd: 未検出

2.6.7.4 毒性試験: 被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

被験物質: K-23467

K-23467 のロット番号	含量 (%)	規格規定された不純分 (%)	試験番号	試験の種類
[redacted]	99.9	-	16409	細菌を用いた復帰突然変異試験
[redacted]	100.0	-	[redacted]3418[redacted]	ラット小核試験

-: 規定なし

被験物質: K-23605

K-23605 のロット番号	含量 (%)	規格規定された不純分 (%)	試験番号	試験の種類
[redacted]	99.88	-	17239	細菌を用いた復帰突然変異試験
	97.8	-	[redacted]054[redacted]109	ラット小核試験

-: 規定なし

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	最大非致死量(mg/kg/日)	概略の致死量(mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号(記載箇所)
ラット/Crl:CD(SD)	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	0 300 1000 2000	M: 5 F: 5	1000	2000	2000 mg/kg/日群: 雄1/5例、雌4/5例が投与後10日以内に死亡。死亡例で紅涙、糞量の減少、削痩、下腹部の汚れ、病理組織学的検査では腺胃粘膜の炎症性変化、肝細胞内グリコーゲン量減少及び肝細胞肥大、脾臓の白脾髄萎縮、副腎皮質の束状帯褐色色素沈着又は胸腺の萎縮性変化。トキシコキネティクス群では1000mg/kg/日群の雌2/3例、2000 mg/kg/日群の雌雄とも2/3例採血中に死亡。 全投与群: 自発運動の減少、軟便又は下痢、雌で摂餌量の減少。 1000 mg/kg/日以上: 体重の増加抑制、雄で摂餌量の減少、その後回復。 300 mg/kg/日以上: 雌で摂餌量の減少、その後回復。 トキシコキネティクス: 1000 mg/kg/日までのCmax(雌雄)、AUC_{0-24}(雌)は用量比に応じて増加。1000 mg/kg/日の雄ではAUC_{0-24}が用量比以上に増加したが、2000 mg/kg/日で飽和傾向。2000 mg/kg/日の雌ではAUC_{0-24}が用量比以上に増加した。曝露量では雄に比べて雌で高値。	[redacted]5006 (4.2.3.1-1)

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	最大非致死量(mg/kg/日)	概略の致死量(mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号(記載箇所)
イヌ/ビーグル	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	0 1000 2000	M: 2	2000	>2000	1000 mg/kg/日以上: 嘔吐、下痢、軟便、貧血。 2000 mg/kg/日群: 体重増加抑制、AST 及び ALT 活性値の上昇。 トキシコキネティクス: tmax の遅延及び Cmax の横ばい。AUC_{0-24} は投与量比以下の曝露量の増加、吸収の飽和。	[redacted]5002 (4.2.3.1-2)

2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験

該当試験なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: (R)-K-13675 のラットにおける 1 ヵ月間経口反復投与毒性試験及び 1 ヵ月間回復性試験

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)　投与期間: 4 週間　試験番号: [redacted]5003

投与開始時齢: 6 週齢　休薬期間: 4 週間　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-1

初回投与年月日: （雄）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 適

（雌）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雌雄共に 0.5 mg/kg/日

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.5		5		50	
動物数	投与期	M: 12	F: 12	M: 11[a]	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
	休薬期	M: 8	F: 8							M: 8	F: 7[b]
トキシコキネティクス(n=3)											
ペマフィブラート											
tmax (h)	投与 1 日	NC	NC	2.2	1.2	1.2	4.2	0.7	0.5	0.5	0.7
	投与 28 日	NC	NC	3.0	2.3	0.8	2.8	0.5	0.5	0.7	1.7
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	1.4	1.0	10.3	5.1	162.2	193.8	6483.3	16288.3
	投与 28 日	NC	NC	1.0	1.3	5.4	4.1	58.5	65.7	2013.0	945.0
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	10.0	10.2	54.5	41.5	683.8	572.4	14471.4	29122.2
	投与 28 日	NC	NC	7.7	9.5	35.7	38.0	417.5	283.8	6866.3	5376.3

a: TK 用 0.1 mg/kg/日群の雄 1 匹が投与 1 日目の TK 測定時に採血過誤により死亡したため、主試験の同一投与量群の雄 1 匹で補填。これにより主試験の動物数は 11 匹。

b: 投与 13 日目に回復試験用の雌 1 匹が投与過誤により死亡したため、同群の雌の動物数は 7 匹

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.5		5		50	
動物数		M: 12	F: 12	M: 11	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
特記すべき所見											
死亡及び切迫剖検数		0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
時期及び所見		被験物質に起因した死亡例は見られなかったが、投与 11 日に 0.5 mg/kg/日群の雌 1 例が、投与 13 日に 50 mg/kg/日群の雌 1 例が投与過誤により死亡。また、投与 1 日にトキシコキネティクス用 0.1 mg/kg/日群の雄 1 例が採血過誤により死亡。									
一般状態、飲水量及び眼科学的検査		被験物質に起因した変化はみられなかった									
体重(%)[a]	投与 21 日	337 g	-	+6	-	+1	-	+1	-	-4	-
	投与 29 日	370 g	-	+7	-	+1	-	0	-	-7	-
摂餌量(%)[a]	投与 13-14 日	-	20 g	-	+5	-	0	-	+5	-	+10[#]
	投与 27-28 日	-	20 g	-	+5	-	+5	-	+10	-	+20***

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、変化の現れはじめた日と測定最終日のみを記載した

-: 特記すべき所見なし

***: $p<0.001$ (Dunnett's d test)

[#]: $p<0.05$ (Dunnett's rank test)

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.5		5		50	
動物数	M: 12	F: 12	M: 11	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
血液学的検査 [a]										
RBC ($\times 10^4/\mu L$)	708	695	682	692	682	690	641***	663	648***	626***
Hb (g/dL)	14.6	14.1	14.2	14.0	14.1	13.8	13.1***	13.3**	12.6***	12.5***
Hct (%)	44.6	43.1	43.3	42.8	43.1	42.2	40.1***	40.6**	39.6***	38.5***
MCH (pg)	20.6	20.3	20.8	20.2	20.7	20.0	20.4	20.0	19.5***	19.9
MCHC (%)	32.8	32.7	32.8	32.7	32.7	32.6	32.7	32.7	31.8***	32.4
WBC ($\times 10^2/\mu L$)	60	49	60	45	66	37	66	46	100**	47
リンパ球数(%)	83.0	85.3	82.9	81.5	80.4	79.4	79.7	80.6	75.5***	80.4
単球数(%)	1.2	1.1	1.3	1.5	1.4	1.3	1.6	1.1	2.2***	1.5
好中球数(%)	14.7	12.3	14.7	15.3	16.8	17.9	16.9	16.7	21.0***	16.7
APTT (sec)	16.8	15.8	16.1	15.5	18.0$^{\#}$	16.2	18.0$^{\#}$	16.0	18.0	16.2
フィブリノーゲン(mg/dL)	262	218	262	206	248	198$^{\#}$	240	184$^{\#\#\#}$	186$^{\#\#\#}$	171$^{\#\#\#}$

a: 投与期間最終時の検査値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$ (Dunnett's d test)

$^{\#}$: $p<0.05$、$^{\#\#\#}$: $p<0.001$ (Dunnett's rank test)

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.5		5		50	
動物数	M: 12	F: 12	M: 11	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
血液化学的検査 [a]										
Glu (mg/dL)	180	172	179	169	174	151$^{\#\#}$	165	156$^{\#}$	155$^{\#\#}$	151$^{\#\#}$
総蛋白(g/dL)	5.11	5.34	5.20	5.38	5.35	5.24	5.69**	5.60	5.19	5.82$^{\#\#\#}$
アルブミン(g/dL)	3.08	3.43	3.17	3.50	3.45*	3.53	3.88***	3.98$^{\#\#\#}$	3.76***	4.08$^{\#\#\#}$
A/G 比	1.52	1.80	1.57	1.87	1.82*	2.08	2.15***	2.47***	2.66***	2.40***
BUN (mg/dL)	22.4	-	22.1	-	21.5	-	20.5	-	20.1$^{\#}$	-
CRE (mg/dL)	0.26	0.30	0.24	0.29	0.25	0.27	0.22$^{\#}$	0.26$^{\#}$	0.20$^{\#\#\#}$	0.24$^{\#\#\#}$
AST (mU/mL)	69	55	69	57	83	59	101*	65	102**	66**
ALT (mU/mL)	38	31	40	34	55	34	78***	53*	83***	45***
LDH (mU/mL)	119	105	127	94	214	102	455**	252	448**	178*
ALP (mU/mL)	813	596	862	572	979	537	1128**	605	1458***	783**
TG (mg/dL)	86	42	70	33	60	36	36**	26	25***	26

a: 投与期間最終時の検査値を記載。

-: 特記すべき所見なし

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001 (Dunnett's d test)

$^{\#}$: p<0.05、$^{\#\#}$: p<0.01、$^{\#\#\#}$: p<0.001 (Dunnett's rank test)

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.5		5		50	
動物数	M: 12	F: 12	M: 11	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
尿検査 [a]										
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
尿比重	1.049	1.045	1.044	1.040	1.039	1.041	1.068*	1.048	1.055	1.064*
尿中ビリルビン +	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2
器官重量 [b]										
心臓 絶対重量	1.13 g	0.85 g	+10	-1	+6	0	+10	0	+11*	+11*
相対重量	0.31 %	0.36 %	0	-3	+3	0	+10*	0	+19***	+8*
肝臓 絶対重量	14.68 g	9.30 g	+28	+7	+34*	+13	+100***	+46***	+90***	+100***
相対重量	4.04 %	3.93 %	+18	+5	+30**	+12	+95***	+45***	+101***	+95***
腎臓 絶対重量	2.69 g	1.84 g	+10	+4	+5	+3	+22***	+7	+21***	+16***
相対重量	0.75 %	0.78 %	0	+1	+1	+3	+19***	+6*	+28***	+14***
顎下腺 絶対重量	0.63 g	-	+6	-	0	-	-2	-	-14**	-

a: 投与期 4 週時の検査値を記載

b: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$ (Dunnett's test)

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.5		5		50	
動物数	M: 12	F: 12	M: 11	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
剖検所見										
検査例数	12	12	11	12	12	11	12	12	12	12
肝臓										
肥大	0	0	0	0	0	0	8	2	8	7
白色/暗赤色/黄白色部位	0	0	0	0	0	0	6	1	8	2
病理組織学的検査										
検査例数	12	12	11	12	12	11	12	12	12	12
心臓										
炎症性細胞浸潤										
軽微	1	-	2	-	0	-	0	-	4	-
心筋の変性/壊死										
軽微	0	-	2	-	0	-	0	-	4	-
肝臓										
肝細胞の局所壊死										
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	3	3
肝細胞の壊死										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.5		5		50	
回復性の評価(評価動物数)		M: 8	F: 8							M: 8	F: 7
血液学的検査											
Hb (g/dL)		14.9	14.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.9***	13.1**
Hct (%)		47.3	44.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44.9**	41.9*
MCV (fL)		62	61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	59**	60
MCH (pg)		19.5	19.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18.2***	18.8**
WBC ($\times 10^2/\mu L$)		85	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA	63*	39
フィブリノーゲン(mg/dL)		266	212	NA	NA	NA	NA	NA	NA	317$^{\#}$	225
血液化学的検査											
総蛋白(g/dL)		5.62	5.54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.86**	5.78
A/G 比		1.43	1.68	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.28**	1.52
CRE (mg/dL)		0.29	0.29	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.26*	0.27
ALP (mU/mL)		657	390	NA	NA	NA	NA	NA	NA	548*	389
器官重量 [a]											
肝臓	絶対重量(g)	17.75 g	10.29 g	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+16	+26$^{\#\#\#}$
	相対重量(%)	3.73 %	3.69 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+20$^{\#\#\#}$	+20$^{\#\#\#}$
腎臓	相対重量(%)	0.64 %	0.71 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+14***	+3

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$ (Dunnett's d test)

$^{\#}$: $p<0.05$、$^{\#\#\#}$: $p<0.001$ (Dunnett's rank test)

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5003

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.5		5		50	
回復性の評価(評価動物数)	M: 8	F: 8							M: 8	F: 7
剖検所見										
肝臓										
白色/暗赤色/黄白色部位	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0
病理組織学的検査										
心臓										
炎症性細胞浸潤										
軽微	3	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	-
心筋の変性/壊死										
軽微	2	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	-
肝臓										
肝細胞の局所壊死										
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
肝細胞の壊死										
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
鉱質沈着										
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0
線維化										
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0

-: 特記すべき所見なし

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: A REPLACEMENT PRELIMINARY TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 13 WEEKS (Amended Final Report)

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)
投与期間: 13 週間
試験番号: [redacted]0[redacted]6
投与開始日齢: 35～41 日齢
休薬期間: なし
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-2
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
GLP 適用: 適
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 雌雄で異なる投与量。
無毒性量: 雄: 1 mg/kg/日未満、雌: 3 mg/kg/日

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)		0	1	3	10	0	3	10	30
動物数		M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
トキシコキネティクス(n=3)									
ペマフィブラート									
tmax (h)	投与 1 日	ND	1.0	1.0	0.5	ND	0.5	1.0	1.0
	投与 13 週	ND	2.0	1.0	0.5	ND	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	59.1	132.9	742.1	ND	126.0	940.8	8019.9
	投与 13 週	ND	27.5	86.1	573.2	ND	41.0	215.4	1357.1
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	256.5	654.2	2753.6	ND	575.1	2611.6	17218.2
	投与 13 週	ND	142.7	376.5	1914.3	ND	203.3	769.0	3901.8

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数	0	1	0	1[a]	0	1	0	1[a]
時期及び所見	被験物質に起因した死亡例は見られなかったが、原因不明の外傷により 4 例(主群 1 mg/kg/日群の雄 1 例を投与 4 週、3 mg/kg/日群の雌 1 例を投与 7 週、サテライト群 10 mg/kg/日の雄 1 例を投与 7 週、30 mg/kg/日群の雌 1 例を投与 5 週)を、それぞれ切迫剖検した。被験物質の投与に起因した所見は見られなかった。							
一般状態及び摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
体重(%)[b] 投与 13 週	511 g	-2	-5	-19**	296 g	+6	-2	-7*
体重増加量(%)[b] 投与 0-13 週	332 g	-3	-7	-28**	141 g	+10	-3	-17**

a: サテライト群の死亡例

b: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
血液学的検査 [a]								
Hct (L/L)	0.411	0.394*	0.392*	0.373**	0.389	0.373*	0.358**	0.356**
Hb (g/dL)	13.8	13.0*	12.8**	12.0**	13.5	12.7**	12.1**	11.7**
MCH (pg)	17.5	17.1	16.4**	15.5**	18.3	17.8	17.3**	15.8**
MCHC (g/dL)	33.6	32.9	32.7*	32.1**	34.6	34.0*	33.7**	32.9**
MCV (fL)	52.1	51.8	49.9*	48.1**	52.7	52.3	51.4	48.0**
赤血球の大小不同								
軽度	1	5[b]	6	5	0	1	2	1
中等度	0	2[b]	3	3	0	0	0	1
重度	0	0	0	2	0	0	0	0

a: 投与 13 週時の群平均値を記載

b: 検査例数 9 例中の発現例数

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
血液学的検査 [a]								
WBC ($\times 10^9$/L)	11.55	15.87**	16.31**	17.34**	9.18	11.49	11.31	13.72**
好中球数($\times 10^9$/L)	2.14	3.06*	3.49**	3.84**	-	-	-	-
リンパ球数($\times 10^9$/L)	8.86	11.92*	11.79**	12.44**	7.29	9.63*	9.20*	10.77**
好塩基球数($\times 10^9$/L)	0.05	0.09*	0.09*	0.09*	-	-	-	-
単球数($\times 10^9$/L)	0.24	0.42*	0.54**	0.55**	-	-	-	-
大型非染色球($\times 10^9$/L)	0.09	0.16*	0.17*	0.15*	-	-	-	-
血小板数($\times 10^9$/L)	1020	1517**	1768**	2140**	986	1343*	1179*	1370**
PT (sec)	14.8	14.1	13.6**	13.9**	-	-	-	-
血液化学的検査 [b]								
ALP (U/L)	90	146**	218**	325**	55	85**	115**	215**
AST (U/L)	-	-	-	-	73	60*	64*	62*
γGTP (U/L)	1	1	2	3^{SS}	-	-	-	-
BUN (mmol/L)	5.69	6.65*	6.72*	7.40**	-	-	-	-
CRE (μmol/L)	-	-	-	-	42	45	40	35**
Glu (mmol/L)	-	-	-	-	7.77	9.44**	9.62**	9.18**

a: 投与 13 週時の群平均値を記載。雄の血小板及び雌の好中球数のみデータを log 変換後、統計解析を実施。

b: 投与 13 週時の群平均値を記載。雌雄の ALP のみデータを log 変換後、統計解析を実施。

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$(Williams' test)

^{SS}: $p<0.01$ (Shirley's test)

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
血液化学的検査 [a]								
T-Cho (mmol/L)	-	-	-	-	2.31	2.72	2.50	1.71*
TG (mmol/L)	0.60	0.77	0.96**	1.13**	-	-	-	-
総蛋白(g/L)	68	75**	76**	77**	-	-	-	-
アルブミン(g/L)	31	40**	40**	44**	38	41*	43*	41*
α1 グロブリン(g/L)	13	14	13	11*	-	-	-	-
α2 グロブリン(g/L)	4	4	4	3**	-	-	-	-
A/G 比	0.86	1.12**	1.12**	1.36**	1.02	1.12	1.22**	1.34**

a: 投与 13 週時の群平均値を記載。統計方法は雄の T-Cho を Shirley's 検定で実施。雌の TG のみデータを log 変換後、統計解析を実施。

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
器官重量(絶対重量)[a]								
副腎	-	-	-	-	0.066 g	-8	-23**	-35**
心臓	1.412 g	+8*	+6*	+13**	0.968 g	+3	+10**	+17**
腎臓	2.781 g	+19**	+25**	+30**	1.835 g	+7	+19**	+24**
肝臓	13.830 g	+95**	+152**	+246**	9.867 g	+79**	+103**	+119**
肺/気管支	1.569 g	+7	+8	+14**	-	-	-	-
精嚢	2.287 g	+3	-12**	-18**	NA	NA	NA	NA
脾臓	0.722 g	+15	+27*	+38*	-	-	-	-
甲状腺/副甲状腺	0.016 g	+44*	+31*	+44*	0.014 g	+14	+21**	+29**

NA (Not Applicable): 該当せず

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく。雌雄の肝臓及び雄の脾臓のみデータを log 変換後、統計解析を実施。

-: 器官重量に変化なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
剖検所見								
検査例数	10	9	10	10	10	9	10	10
肝臓								
肥大化	0	6	10	10	0	4	8	9
蒼白化	0	4	6	7	0	2	1	2
黒色化	0	0	0	0	0	1	4	4
病理組織学的検査								
検査例数	10	9	10	10	10	9	10	10
肝臓								
肝細胞好酸性化								
軽微	0	6	5	1	0	6	0	1
軽度	0	3	3	9	0	2	8	6
中等度	0	0	2	0	0	1	1	3
全般的肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
門脈周囲の肝細胞肥大								
軽微	0	6	3	5	0	4	3	7
軽度	0	3	5	4	0	2	4	1
中等度	0	0	1	0	0	0	1	1
小葉中心性の肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	7	0	0	0	0

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
病理組織学的検査								
検査例数	10	9	10	10	10	9	10	10
肝臓								
再生性過形成								
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
限局性								
実質細胞の出血性壊死								
軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
軽度	0	4	5	1	0	0	0	3
中等度	0	0	0	6	0	0	1	0
重度	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞壊死/アポトーシス								
軽微	0	2	1	3	1	3	6	6
軽度	0	2	2	2	1	1	1	1
マクロファージ色素沈着								
軽微	0	0	1	2	0	0	0	1
軽度	0	0	0	1	0	0	0	1
修復性線維化								
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]6

投与量(mg/kg/日)	0	1	3	10	0	3	10	30
動物数	M: 10	M: 10	M: 10	M: 10	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
病理組織学的検査								
検査例数	10	9	10	10	10	9	10	10
甲状腺								
濾胞上皮細胞肥大								
/腺房委縮								
軽微	3	1	0	0	2	2	0	0
軽度	1	1	4	0	0	5	2	2
中等度	1	7	6	10	0	2	8	8
副腎								
球状帯肥大								
軽微	0	0	0	5	0	0	2	3
下垂体								
限局性､前葉細胞の空胞化								
軽微	1	3	4	4	0	NC	NC	0
軽度	0	0	3	3	0	NC	NC	0

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 26 WEEKS FOLLOWED BY A 5 WEEK RECOVERY PERIOD

動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)
投与開始日齢: 35～41 日齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 26 週間
休薬期間: 5 週間

試験番号: [redacted]0009
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-3
GLP 適用: 適

投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 雌雄で異なる投与量
無毒性量: 雄 0.3 mg/kg/日未満、雌 1 mg/kg/日未満

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	投与期	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
	休薬期	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
トキシコキネティクス(n=4) ペマフィブラート									
tmax (h)	投与 1 日	ND	0.5	2.0	0.5	ND	2.0	0.5	0.5
	投与 13 週	ND	2.0	0.5	0.5	ND	0.5	0.5	0.5
	投与 26 週	ND	0.5	0.5	0.5	ND	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	9.0	36.5	169.1	ND	33.2	225.4	6142.7
	投与 13 週	ND	4.2	14.4	97.6	ND	23.2	130.2	1387.8
	投与 26 週	ND	6.1	24.9	110.3	ND	31.2	147.8	129.7

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	投与期	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
	休薬期	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
トキシコキネティクス(n=4) ペマフィブラート									
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	ND	256.5	1568.1	16340.9
	投与 13 週	NA	NA	NA	NA	ND	158.3	523.9	3367.0
	投与 26 週	NA	NA	NA	NA	ND	174.2	706.3	594.1
特記すべき所見									
死亡及び切迫剖検数		1	0	0	1	0	1	0	1
時期及び所見		1 mg/kg/日群の雌 1 例が一般状態悪化のため投与 19 週に切迫剖検された。剖検の結果、被験物質投与に起因した重度の慢性進行性腎症と判断された。 また、対照群の雄 1 例が投与 14 週に、3 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 16 週に、25 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 6 週に死亡あるいは一般状態悪化のため切迫剖検されたが、これらの死因はいずれも偶発的なものと判断された。							
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-
体重(%)[a]	投与 26 週	621 g	0	-9	-13	343 g	-5	-8	-18
体重増加量(%)[b]	投与 0～26 週	433 g	-1	-12**	-19**	186 g	-6	-14**	-34**
摂餌量(%)[a]	投与 26 週	186 g	+3	+5	+6	138 g	-2	+4	0

a: 最終検査時の値を記載。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した

b: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

NA (Not Applicable): 該当せず　　ND (Not Detected): 検出されず　　-: 特記すべき所見なし

**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数		M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
膣スメア検査									
発情期発現回数 n (%)									
投与 5-7 週	4 日間	NA	NA	NA	NA	48 (100)	46 (98)	45 (96)	33 (73)**
	5 日間	NA	NA	NA	NA	0	0	2 (4)	11 (24)**
	6-10 日間	NA	NA	NA	NA	0	1 (2)	0	1 (2)**
投与 12-14 週	4 日間	NA	NA	NA	NA	48 (100)	45 (96)	37 (86)**	32 (74)**
	5 日間	NA	NA	NA	NA	0	2 (4)	3 (7)**	8 (19)**
	6-10 日間	NA	NA	NA	NA	0	0	2 (5)**	2 (5)**
	11-20 日間	NA	NA	NA	NA	0	0	0**	1 (2)**
	連続発情 [a]	NA	NA	NA	NA	0	0	1 (2)**	0**
投与 26-27 週	2 日間	NA	NA	NA	NA	0	0	1 (6)	0
	3 日間	NA	NA	NA	NA	0	0	0	0
	4 日間	NA	NA	NA	NA	9 (47)	6 (35)	3 (19)*	4 (22)*
	5 日間	NA	NA	NA	NA	4 (21)	3 (18)	3 (19)*	4 (22)*
	6-10 日間	NA	NA	NA	NA	4 (21)	5 (29)	6 (38)*	8 (44)*
	11-20 日間	NA	NA	NA	NA	0	2 (12)	2 (13)*	2 (11)*
	連続発情 [a]	NA	NA	NA	NA	2 (11)	1 (6)	1 (6)*	0*

a: ほとんど全ての標本で発情期がみられた

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Linear-by-linear test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数		M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
血中テストステロン濃度(ng/mL)									
投与 6 週	午前 [a]	2.10	1.96	1.21	1.41	NA	NA	NA	NA
	午後 [b]	1.22	3.02	4.41*	3.73*	NA	NA	NA	NA
投与 14 週	午前 [a]	1.38	1.73	1.78	1.85	NA	NA	NA	NA
	午後 [b]	1.56	2.13	2.05	1.43	NA	NA	NA	NA
血中エストラジオール濃度、血中プロゲステロン濃度		NA	NA	NA	NA	-	-	-	-
血中 LH 濃度、血中 FSH 濃度		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査									
Hct(L/L)	投与 13 週	0.431	NA	NA	0.397$^{\#\#}$	0.422	NA	NA	0.389$^{\#}$
	投与 26 週	0.454	0.438*	0.423**	0.415**	0.424	0.411	0.398**	0.380**
Hb(g/dL)	投与 13 週	14.4	NA	NA	12.9$^{\#\#}$	14.5	NA	NA	12.8$^{\#\#}$
	投与 26 週	15.0	14.2**	13.8**	13.3**	14.3	13.5**	13.0**	12.1**
RBC ($\times 10^{12}$/L)	投与 13 週	8.29	NA	NA	8.10	-	NA	NA	-
	投与 26 週	8.82	8.77	8.28**	8.42**	-	-	-	-

a, b: 血中テストステロン濃度は 1 日 2 回、最大となる時間(a: 午前 8:15、b: 午後 2:30)に採血した

NA (Not Applicable): 該当せず

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

$^{\#}$: $p<0.05$、$^{\#\#}$: $p<0.01$ (t test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数		M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
血液学的検査									
網状赤血球数(%)	投与 13 週	2.53	NA	NA	2.88#	-	NA	NA	-
	投与 26 週	2.18	2.78**	2.96**	2.99**	-	-	-	-
MCH (pg)	投与 13 週	17.4	NA	NA	15.9##	18.3	NA	NA	16.0##
	投与 26 週	16.9	16.2	16.5	15.6**	18.3	17.6S	16.8SS	15.2SS
MCHC (g/dL)	投与 13 週	33.4	NA	NA	32.5##	34.3	NA	NA	32.8##
	投与 26 週	32.8	32.5	32.2**	31.5**	33.8	32.8**	32.7**	31.8**
MCV (fL)	投与 13 週	52.1	NA	NA	49.0##	53.4	NA	NA	48.6##
	投与 26 週	51.3	49.4	50.3	48.3**	54.2	53.6	51.5SS	47.7SS
WBC ($\times 10^9$/L)	投与 13 週	10.45	NA	NA	13.50	6.25	NA	NA	9.90##
	投与 26 週	9.71	11.65	11.05	12.79**	6.49	7.10	8.22*	8.05*
血小板数($\times 10^9$/L)	投与 13 週	1155	NA	NA	2044##	1089	NA	NA	1556##
	投与 26 週	992	1512**	1589**	1964**	1075	1093	1452SS	1318SS
PT (sec)	投与 13 週	22.2	NA	NA	19.5##	21.3	NA	NA	18.5#
	投与 26 週	20.4	22.5	19.2S	18.9SS	21.4	19.4**	17.9**	18.4**

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

#: $p<0.05$、##: $p<0.01$ (t test)

S: $p<0.05$、SS: $p<0.01$ (Shirley's test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数		M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
血液化学的検査									
ALP (U/L)	投与 13 週	74	NA	NA	239$^{\#\#}$	52	NA	NA	189$^{\#\#}$
	投与 26 週	54	102**	173**	244**	21	40**	79**	170**
ALT (U/L)	投与 13 週	32	NA	NA	68^{++}	-	NA	NA	-
	投与 26 週	40	99**	136**	90**	-	-	-	-
AST (U/L)	投与 13 週	72	NA	NA	139	-	NA	NA	-
	投与 26 週	74	179^{SS}	252^{SS}	148^{SS}	-	-	-	-
アルブミン (g/L)	投与 13 週	27	NA	NA	40**	35	NA	NA	41**
	投与 26 週	28	32^{S}	37^{SS}	40^{SS}	39	44^{SS}	45^{SS}	43^{SS}
BUN (mmol/L)	投与 13 週	5.72	NA	NA	6.67$^{\#\#}$	7.37	NA	NA	8.55$^{\#}$
	投与 26 週	5.51	5.62	6.83**	6.85**	-	-	-	-
CRE (μmol/L)	投与 13 週	-	NA	NA	-	43	NA	NA	35$^{\#}$
	投与 26 週	-	-	-	-	44	43	41	36**

NA (Not Applicable): 該当せず

**: p<0.01 (Williams' test)

$^{\#}$: p<0.05、$^{\#\#}$: p<0.01 (t test)

$^{++}$: p<0.01 (Wilcoxon rank sum test)

^{S}: p<0.05、^{SS}: p<0.01 (Shirley's test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数		M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
血液化学的検査									
T-Cho (mmol/L)	投与 13 週	1.99	NA	NA	2.35	-	NA	NA	-
	投与 26 週	2.11	2.76#	3.50##	3.47##	-	-	-	-
TG (mmol/L)	投与 13 週	0.50	NA	NA	0.67	-	NA	NA	-
	投与 26 週	0.68	0.71	0.98#	1.04#	-	-	-	-
総蛋白 (g/L)	投与 13 週	65	NA	NA	74**	-	NA	NA	-
	投与 26 週	69	72S	74SS	76SS	74	79#	81#	77#
A/G 比	投与 13 週	0.71	NA	NA	1.22**	1.05	NA	NA	1.27**
	投与 26 週	0.69	0.81##	1.00##	1.12##	1.09	1.25##	1.25##	1.25##
血清鉄 (µmol/L)	投与 13 週	31	NA	NA	23**	35	NA	NA	23**
	投与 26 週	29	18##	13##	11##	66	24SS	17SS	11SS
TIBC (µmol/L)	投与 13 週	94.5	NA	NA	67.9**	104.8	NA	NA	67.7**
	投与 26 週	98.3	90.2#	79.6##	67.8##	110.3	89.7##	82.9##	72.9##
UIBC (µmol/L)	投与 13 週	63.0	NA	NA	45.3**	69.9	NA	NA	45.1**
	投与 26 週	69.8	71.9	66.1	57.2##	44.6	65.3##	65.9##	61.5##
トランスフェリン飽和度									
	投与 13 週	33.3	NA	NA	33.5	33.4	NA	NA	33.5
	投与 26 週	29.3	20.4##	17.5##	15.5##	60.5	27.2##	20.9##	15.9##

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (t test)

#: $p<0.05$、##: $p<0.01$ (Williams' test)

S: $p<0.05$、SS: $p<0.01$ (Shirley's test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数		M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
尿検査 [a]									
pH	投与 13 週	7.4	NA	NA	6.5**	-	NA	NA	-
	投与 26 週	7.7	$7.1^{\#\#}$	$6.9^{\#\#}$	$6.9^{\#\#}$	-	-	-	-
比重(g/L)	投与 13 週	1028	NA	NA	1036*	-	NA	NA	-
	投与 26 週	1026	1036^{SS}	1036^{SS}	1032^{SS}	1031	1041^{S}	1039^{S}	1036^{S}
総蛋白(g/L)	投与 13 週	0.66	NA	NA	0.84	-	NA	NA	-
	投与 26 週	1.01	1.23	$3.37^{\#}$	$2.95^{\#\#}$	-	-	-	-

a: 投与 13 週は雄の蛋白を Wilcoxn rank sum 検定で実施

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (t test)

#: $p<0.05$、##: $p<0.01$ (Williams' test)

S: $p<0.05$、SS: $p<0.01$ (Shirley's test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
器官重量(絶対重量)(%)[a]								
副腎	0.051 g	-2	+16*	+12*	0.063 g	-11	-19**	-32**
心臓	1.603 g	+5*	+7**	+8**	-	-	-	-
腎臓	3.609 g	+9*	+14**	+16**	2.094 g	+8*	+14**	+21**
肝臓	19.392 g	+43**	+99**	+171**	11.007 g	+42**	+95**	+145**
唾液腺	-	-	-	-	0.445 g	0	-5	-16*
脾臓	0.842 g	+20**	+29**	+29**	-	-	-	-
甲状腺/副甲状腺	0.022 g	+9	+14	+41**	0.016 g	+31*	+25*	+31*

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 器官重量に変化なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
剖検所見								
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
肝臓								
肥大	0	3	10	11	0	2	7	11
黒色化	0	2	6	9	0	4	3	10
副腎								
小型化	0	0	0	0	0	0	0	3
蒼白化	0	0	1	5	0	1	0	7
卵巣								
嚢胞	NA	NA	NA	NA	0	2	2	5
肺								
蒼白化	1	2	3	3	0	2	4	5
甲状腺								
肥大化	0	0	0	0	0	1	3	3
黒色化	0	0	0	3	0	3	1	5

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
肺								
肺胞マクロファージの凝集								
軽微	1	2	2	4	0	2	2	3
軽度	1	1	1	2	0	1	1	4
肝臓								
小葉中心性の肝細胞肥大/好酸性化								
軽微	0	2	5	2	0	0	1	0
軽度	0	0	3	9	0	1	0	8
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化								
軽微	0	5	2	1	0	4	1	0
軽度	0	6	8	5	0	7	7	8
中等度	0	0	2	4	0	0	4	4
出血性壊死								
軽微	0	5	7	3	0	2	2	1
軽度	0	3	4	6	0	0	0	2
中等度	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
肝臓								
出血性嚢胞								
軽微	0	0	2	1	0	0	0	0
軽度	0	0	0	4	0	1	0	0
中等度	0	0	1	1	0	0	0	0
重度	0	0	0	1	0	0	0	0
多核肝細胞								
軽微	0	1	3	3	0	6	5	7
肝細胞アポトーシス								
軽微	0	1	4	4	0	3	2	4
軽度	0	0	2	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
クッパー細胞/マクロファージの色素沈着(ヘモジデリン及びリポフスチン) [a]								
軽微	0	5	7	6	0	2	8	6
軽度	0	2	5	4	0	1	1	3
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0

a: パール、シュモール及びフシェ染色に陽性であることを確認した

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
肝臓								
肝細胞の色素沈着								
軽微	0	0	1	7	0	0	6	8
軽度	0	0	0	0	0	0	0	3
有糸分裂活性増加								
軽微	0	3	7	5	0	2	3	3
胆管過形成/炎症								
軽微	0	6	6	3	0	2	4	2
軽度	0	2	5	1	0	0	0	0

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
腎臓								
慢性進行性腎症								
軽微	0	2	4	4	0	1	1	0
軽度	0	0	1	3	0	1	2	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
尿細管の硝子円柱								
軽微	3	0	4	4	0	0	1	2
経度	0	0	0	0	0	0	0	1
皮質尿細管拡張								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2
経度	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺								
濾胞上皮細胞肥大								
軽微	0	9	9	2	0	4	2	1
軽度	0	0	3	9	0	5	10	7
中等度	0	0	0	0	0	0	0	3
濾胞内濃縮コロイド								
軽微	0	5	6	1	0	4	2	0
軽度	0	0	5	5	0	0	6	7
中等度	0	0	0	4	0	0	1	5

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
動物数	M: 12	M: 12	M: 12	M: 12	F: 12	F: 12	F: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	11	12	11	12	12
副腎								
球状帯肥大								
軽微	0	3	8	7	0	5	9	2
軽度	0	0	2	4	0	0	0	9
下垂体								
前葉細胞の空胞化 [a]								
軽微	2	5	7	3	0	0	0	0
軽度	0	1	0	7	0	0	0	0
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
検査例数	NA	NA	NA	NA	12	11	12	12
卵巣								
黄体嚢胞あり	NA	NA	NA	NA	0	3	4	6

a: 空胞化部位は、抗 TSH 抗体免疫染色に陽性であることを確認した

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	5	25
回復性の評価(評価動物数)		M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
体重(%)[a]	回復 5 週	595 g	NA	NA	-9	363 g	NA	NA	-14
血液学的検査									
MCH (pg)	回復 5 週	-	NA	NA	-	18.6	NA	NA	17.6*
MCHC (g/dL)	回復 5 週	-	NA	NA	-	34.0	NA	NA	33.1**
血液化学的検査									
BUN (mmol/L)	回復 5 週	6.40	NA	NA	5.04**	5.21	NA	NA	5.82
総蛋白(g/L)	回復 5 週	69	NA	NA	73**	-	NA	NA	-
A/G 比	回復 5 週	-	NA	NA	-	1.07	NA	NA	0.88**
血清鉄 (μmol/L)	回復 5 週	-	NA	NA	-	60	NA	NA	40[##]
尿検査									
pH	回復 4 週	7.6	NA	NA	7.1**	-	NA	NA	-

a: 最終検査時の値を記載。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (t test)

[##]: $p<0.01$ (Wilcoxon rank sum test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
回復性の評価(評価動物数)	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
器官重量(絶対重量)(%)[a]								
副腎	-	NA	NA	-	0.070 g	NA	NA	-23*
腎臓	3.369 g	NA	NA	+14*	-	NA	NA	-
肝臓	15.555 g	NA	NA	+24**	-	NA	NA	-
脾臓	0.827 g	NA	NA	+25*	-	NA	NA	-
甲状腺/副甲状腺	0.020 g	NA	NA	+30*	-	NA	NA	-
剖検所見								
検査例数	7	NA	NA	8	8	NA	NA	7
肝臓								
蒼白化	0	NA	NA	3	0	NA	NA	0
黒色化	0	NA	NA	0	0	NA	NA	4
副腎								
蒼白化	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
肺								
蒼白化	0	NA	NA	6	0	NA	NA	3
甲状腺								
肥大化	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
黒色化	0	NA	NA	2	0	NA	NA	2

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 器官重量に変化なし

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (t test)

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
回復性の評価(評価動物数)	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	7	NA	NA	8	8	NA	NA	7
肺								
肺胞マクロファージの凝集								
軽微	2	NA	NA	5	2	NA	NA	3
軽度	1	NA	NA	1	0	NA	NA	0
肝臓								
小葉中心性の肝細胞肥大/好酸性化								
軽微	1	NA	NA	5	0	NA	NA	1
軽度	0	NA	NA	2	0	NA	NA	1
クッパー細胞/マクロファージの色素沈着（ヘモジデリン及びリポフスチン）[a]								
軽微	1	NA	NA	0	0	NA	NA	3
軽度	0	NA	NA	3	1	NA	NA	3
中等度	0	NA	NA	3	0	NA	NA	1
重度	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0

NA (Not Applicable): 該当せず

a: パール、シュモール及びフシェ染色に陽性であることを確認した

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
回復性の評価(評価動物数)	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	7	NA	NA	8	8	NA	NA	7
肝臓								
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化								
軽微	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
出血性壊死								
軽微	0	NA	NA	2	1	NA	NA	1
軽度	2	NA	NA	2	0	NA	NA	1
多核肝細胞								
軽微	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
肝細胞アポトーシス								
軽微	0	NA	NA	2	0	NA	NA	0
胆管過形成/炎症								
軽微	1	NA	NA	3	2	NA	NA	4
軽度	1	NA	NA	4	0	NA	NA	0
中等度	0	NA	NA	0	1	NA	NA	0

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
回復性の評価(評価動物数)	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	7	NA	NA	8	8	NA	NA	7
腎臓								
慢性進行性腎症								
軽微	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
軽度	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0
重度	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
甲状腺								
濾胞上皮細胞肥大								
軽微	0	NA	NA	0	0	NA	NA	1
濾胞内濃縮コロイド								
軽微	0	NA	NA	5	0	NA	NA	3
軽度	0	NA	NA	2	0	NA	NA	3
副腎								
球状帯肥大								
軽微	0	NA	NA	4	0	NA	NA	2
軽度	0	NA	NA	1	0	NA	NA	0

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]0009

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	5	25
回復性の評価(評価動物数)	M: 8			M: 8	F: 8			F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	7	NA	NA	8	8	NA	NA	7
下垂体								
前葉細胞の空胞化								
軽微	2	NA	NA	2	NA[a]	NA	NA	NA[a]
卵巣								
黄体嚢胞あり	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	1

a: 26 週間投与後の病理検査で変化が見られなかったため鏡検を実施せず

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験）

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Toxicity Study at Low Dose Levels by Oral Gavage Administration to the CD Rat for 26 Weeks

動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)　投与期間: 26 週間　試験番号: [redacted]0020

試験開始日齢: 34～41 日齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-4

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雌雄共に 0.03 mg/kg/日

試験番号: [redacted]0020

投与量(mg/kg/日)		0		0.03		0.1	
動物数		M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
トキシコキネティクス(n=3)							
ペマフィブラート							
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	0.85	0.67	2.97	2.30
	投与 13 週	ND	ND	0.88	1.23	2.19	2.66
	投与 26 週	ND	ND	1.15	1.21	3.91	2.99
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	5.56	6.27	20.68	20.27
	投与 13 週	ND	ND	5.12	5.51	13.29	18.16
	投与 26 週	ND	ND	5.92	7.52	13.31	18.67

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0020

投与量(mg/kg/日)	0		0.03		0.1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
特記すべき所見						
死亡及び切迫剖検数	1	0	1	0	0	0
時期及び所見	被験物質に起因した死亡例は見られなかったが、2 例(主群対照群の雄 1 例を投与 15 週、0.03 mg/kg/日群の雄 1 例を投与 16 週)が途中死亡した。被験物質の投与に起因した所見は見られなかった。					
体重、摂餌量、摂水量、一般状態及び発情周期	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 好中球数($\times 10^9$/L)	1.88	-	1.65	-	2.91* lWi	-

l: data were log transformed for the statistical analysis

Wi: treated groups compared with Controls using Williams' test

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0020

投与量(mg/kg/日)	0		0.03		0.1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
血液化学的検査						
ALP (U/L)	61	-	66	-	99** lWi	-
ALT (U/L)	39	-	51	-	154** lWi	-
AST (U/L)	104	-	127	-	320** Sh	-
血清鉄 (µmol/L)	26	61	24	50* Wi	21** Wi	46** Wi
UIBC (µmol/L)	96	70	99	58	89	57
TIBC (µmol/L)	122	130	122	108** Wi	110	103** Wi
アルブミン(g/L)	28	-	30** Wi	-	31** Wi	-
A/G 比	0.69	-	0.76** Wi	-	0.81** Wi	-
尿検査	群平均では被験物質に起因した変化はみられなかったが、慢性進行性腎症を呈した 0.1 mg/kg/日群の雌の 1 例では、尿比重と尿中蛋白質の顕著な高値がみられた。					
器官重量及び剖検所見	-	-	-	-	-	-

l: data were log transformed for the statistical analysis

Sh: treated groups compared with Control using Shirley's test

Wi: treated groups compared with Controls using Williams' test

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0020

投与量(mg/kg/日)	0		0.03		0.1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査						
検査例数	11	12	11	12	12	12
肝臓　出血性巣状壊死						
軽微	0	-	0	-	4	-
軽度	0	-	1	-	1	-
中等度	1	-	0	-	1	-
胆管過形成/炎症						
軽微	0	-	0	-	4	-
巣状線維化						
軽微	0	-	0	-	3	-
門脈内マクロファージの色素沈着						
軽微	0	-	0	-	3	-
腎臓　好塩基性尿細管						
軽微	7	-	4	-	10	-
硝子円柱						
軽微	0	0	1	1	1	0
慢性進行性腎症						
軽微	1	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	1

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: (R)-K-13675 のイヌにおける 1 ヶ月間経口反復投与毒性試験及び 2 ヶ月間回復性試験

動物種/系統: イヌ/ビーグル　投与期間: 4 週間　試験番号: [redacted]5005

試験開始月齢: 7 ヶ月齢又は 9 ヶ月齢　休薬期間: 8 週間　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-5

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　GLP 適用: 適

投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雌雄共に 0.3 mg/kg/日

試験番号: [redacted]5005

投与量(mg/kg/日)		0		0.3		3		30		100	
動物数	投与期	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	休薬期	M: 2	F: 2							M: 2	F: 2
トキシコキネティクス ペマフィブラート		M: 0	M: 0	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
tmax (h)	投与 1 日	NC	NC	0.5	0.5	0.5	0.8	0.8	1.2	1.9	1.4
	投与 28 日	NC	NC	0.5	0.7	0.5	0.7	2.2	1.3	1.5[a]	2.8[b]
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	NC	NC	34.6	26.5	566.7	817.6	10394.3	13297.7	43525.3	32893.3
	投与 28 日	NC	NC	41.0	32.6	538.6	1003.2	18592.6	17511.9	72788.8[a]	64161.2[b]
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	92.6	78.1	1268.6	2120.9	25777.0	48503.6	198080.4	208385.0
	投与 28 日	NC	NC	114.2	92.5	2080.2	4153.7	117020.0	179351.4	877489.6[a]	605998.7[b]

NC (Not Conducted): 実施せず

a: n=4、b: n=3

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5005

投与量(mg/kg/日)	0		0.3		3		30		100	
動物数	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
特記すべき所見										
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
時期及び所見	100 mg/kg/日群雌 1 例が 26 日目に死亡した。100 mg/kg/日群の雄 1 例、雌 1 例は一般状態の悪化により、それぞれ投与 20 及び 26 日目に切迫剖検した。 剖検では、削痩の他、皮下及び内臓脂肪の著減、胸腺や脾臓の委縮、胃幽門部や十二指腸起始部の粘膜の潰瘍やリンパ装置の顕在化がみられた。									
一般状態										
軟便	2	0	3	3	1	3	1	3	5	5
下痢	0	0	1	2	0	1	2	1	5	5
タール便	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
嘔吐	2	1	1	0	0	0	1	1	5	5
糞量の減少	1	0	1	0	3	2	3	3	5	5
流涎	0	1	0	0	0	0	0	1	2	4
削痩	0	0	0	0	0	0	0	1	4	3
自発運動量の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
身震い	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
寄りかかり姿勢	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5
うずくまり	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
横臥位	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5005

投与量(mg/kg/日)	0		0.3		3		30		100	
動物数	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
体重(%)[a] 投与 29 日	9.0 kg	7.9 kg	-9	0	-20**	-7.6	-23*	-30**	-34**[b]	-37**[c]
摂餌量(%)[a] 投与 29 日	279 g	257 g	-15	-10	-61***	-40**	-84***	-82***	-93###[b]	-81***[c]
摂水量(mL) 投与 26 日	736	636	947	710	373*	533	260**	310*	225**[b]	223##[b]
眼科学的検査、聴覚機能及び聴器検査、心電図検査	被験物質に起因した変化はみられなかった									
体温、脈拍数及び呼吸数	体温は、雄の 100 mg/kg/日群と雌の 30 mg/kg/日以上の群で対照群と比べて低値を示した。 脈拍数は、雄の 30 mg/kg/日以上と雌の 3 及び 30 mg/kg/日以上の群で対照群と比べて低値を示した。 呼吸数は、雄の 30 mg/kg/日以上の群で対照群と比べて低値を示した。									
血液学的検査										
RBC (10^4/μL) 投与 28 日	705	670	675	653	640	659	606	664	609*[b]	616[c]
Hb (g/dL) 投与 28 日	16.0	16.2	15.9	15.4	15.0	15.6	13.9	16.6	14.6[b]	15.1[c]
Hct (%) 投与 28 日	49.0	48.3	48.2	46.3	44.9	46.7	41.2*	47.4	40.4**[b]	42.2*[c]
網状赤血球数(%) 投与 12 日	11.3	7.7	9.9	6.9	6.8	5.1	6.5	1.7**	1.8***	2.6##
投与 28 日	10.5	6.8	8.3	5.2	4.0*	4.8	3.1*	0.8**	0.4###[b]	0.7**[c]
APTT (sec) 投与 12 日	12.8	12.6	13.2	14.4	13.3	13.2	13.8	14.6***	14.9*	15.0###
投与 28 日	12.9	12.8	13.6	13.4	14.7	14.6	14.3*	15.7##	18.4[b]	17.1[c]
フィブリノーゲン(mg/dL)										
投与 12 日	230	222	247	230	210	196	277	182	290#	239
投与 28 日	195	196	212	190	293	177	280**	244	276**[b]	231#[c]

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

b: n=4、c: n=3

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001 (student's t test)　　#: p<0.05、##: p<0.01、### p<0.001 (Aspin Welch's t test)

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5005

投与量(mg/kg/日)		0		0.3		3		30		100	
動物数		M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
血液化学的検査											
AST (U/L)	投与 12 日	31	31	45	31	45*	89	83	77$^{\#}$	75$^{\#}$	141
	投与 28 日	30	30	48	36	65	146	183	140$^{\#\#}$	79$^{\#a}$	227^{b}
ALT (U/L)	投与 12 日	45	49	58	72	135	337	372	277***	393	504
	投与 28 日	46	35	88	135	387	498$^{\#}$	1254	546	401^{a}	835^{b}
CK (mU/mL)	投与 12 日	245	132	196	140	224	149	139	147	264	1583
	投与 28 日	156	127	154	124	147	358	278	613	212^{a}	2486^{b}
TG (mg/dL)	投与 12 日	31	31	5$^{\#}$	4$^{\#}$	3$^{\#}$	8$^{\#}$	7$^{\#}$	8$^{\#}$	13	19
	投与 28 日	20	37	4	7	9	5$^{\#}$	16	15	33^{a}	32^{b}
T-Cho (mg/dL)	投与 12 日	113	133	78*	79$^{\#\#}$	81*	57$^{\#\#}$	58**	32$^{\#\#\#}$	45***	44***
	投与 28 日	115	140	78$^{\#\#}$	77$^{\#\#}$	99	51$^{\#\#}$	68**	39$^{\#\#}$	79*^{a}	68^{b}
リン脂質(mg/dL)	投与 12 日	248	282	160**	155$^{\#\#}$	166**	122**	123***	66$^{\#\#\#}$	94***	88***
	投与 28 日	248	301	163$^{\#\#}$	156$^{\#\#}$	200*	116$^{\#\#}$	131***	73$^{\#\#\#}$	144**^{a}	117*^{b}

a: n=4、b: n=3

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$ (student's t test)

$^{\#}$: $p<0.05$、$^{\#\#}$: $p<0.01$、$^{\#\#\#}$ $p<0.001$ (Aspin Welch's t test)

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5005

投与量(mg/kg/日)	0		0.3		3		30		100	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
病理組織学的検査										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
骨髄 赤芽球系細胞数の減少										
+	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
++	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
造血細胞数の減少										
++	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
心臓 心筋細胞の空胞化										
±	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
+	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0
心筋の変性										
+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
小肉芽腫										
±	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
骨格筋 筋線維大小不同										
±	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
筋線維周囲細胞数増加										
+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
肝臓 肝細胞好酸性化										
±	0	0	0	0	0	0	3	2	3	3

±: 軽微、+: 軽度、++: 中等度

2.6.7.7.5 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5005

投与量(mg/kg/日)	0		0.3		3		30		100	
回復性の評価(評価動物数)	M: 2	F: 2							M: 2	F: 2
血液学的検査										
RBC (10^4/μL)										
RD 28	641	589	NA	NA	NA	NA	NA	NA	516**	502*
RD 41-42	690	636	NA	NA	NA	NA	NA	NA	593	538
Hb (g/dL)										
RD 28	14.5	14.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.8*	12.1
RD 41-42	15.6	15.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.3**	13.0
Hct (%)										
RD 28	44.4	43.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	35.9*	37.8
RD 41-42	48.3	46.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41.9**	40.5
フィブリノーゲン(mg/dL)										
RD 28	197	215	NA	NA	NA	NA	NA	NA	308*	172
RD 41-42	172	187	NA	NA	NA	NA	NA	NA	206	146

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (student's t test)

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877 のイヌにおける 3 ヶ月間経口反復投与毒性試験

動物種/系統: イヌ/ビーグル　　投与期間: 13 週間　　試験番号: [redacted]5014

試験開始月齢: 6 ヶ月齢　　休薬期間: なし　　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-6

初回投与年月日: （雄）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　GLP 適用: 適

（雌）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雌雄共に 0.1 mg/kg/日未満

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
トキシコキネティクス(n=3)											
ペマフィブラート											
tmax (h)	投与 1 日	ND	ND	0.5	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	投与 91 日	ND	ND	0.5	0.5	0.5	1.2	0.7	0.5	0.5[a]	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	9.5	5.3	19.4	17.3	279.8	168.3	748.1	241.6
	投与 91 日	ND	ND	6.3	10.8	40.0	30.4	194.0	212.9	597.7[a]	791.7
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	29.6	21.0	57.5	49.1	429.5	317.2	1193.1	631.6
	投与 91 日	ND	ND	30.0	43.1	103.6	173.6	1201.9	1144.8	3026.8[a]	4505.7

a: n=2

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
特記すべき所見										
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
時期及び所見	3 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 44 日目に瀕死状態(自発運動の減少、体温低下、徐脈)になったため、切迫剖検した。切迫剖検前の血液化学的検査で AST、ALT、ALP、T-Bil の著しい高値がみられ、病理組織学的には脂肪組織の減少、消化管粘膜上皮の萎縮がみられた。									
一般状態 [a]										
削痩	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
自発運動の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
低体温	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
軟便	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3
下痢	0	0	0	0	0	1	1	0	3	1
糞量の減少	1	1	0	0	0	1	3	3	3	3
身震い	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

a: 切迫剖検例を含む

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
体重(%)[a] 投与 91 日	9.78 kg	8.87 kg	-5	+5	-8	-10	-36**	-33**	-45[b]**	-29*
体重増加量(%) 投与 0～91 日	2.11 kg	1.27 kg	-19	+20	-29	-81	-163***	-246**	-212***	-213**
摂餌量(%)[a] 投与 92 日	251 g	247 g	+3	-5	+20	-13	-57	-57	-70[b]	-25
摂水量、眼科学的検査、聴覚機能及び聴器検査	被験物質に起因した変化はみられなかった									
体温	0.1、0.3 mg/kg/日群には変化はみられなかった。1 mg/kg/日群の雌 1 例、3 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で体温の低下がみられた。									
呼吸数	0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日群に変化はなかった。3 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例に呼吸数の低下がみられた。									
脈拍数	0.1 及び 0.3 mg/kg/日群では変化はなかった。1 mg/kg/日群の雌 1 例、3 mg/kg/日群雌雄各 1 例で脈拍数の減少がみられた。									
心電図検査	0.1 mg/kg/日群では変化なし。0.3 mg/kg/日群では雌 1 例で心拍数の低値、1 mg/kg/日群では雌雄各 1 例で心拍数の低値、雌 1 例で洞性徐脈、3 mg/kg/日群では雄 3 例及び雌 2 例で心拍数の低値、雌 1 例で PR 間隔の延長傾向、雄 2 例及び雌 1 例で異常 T 波がみられた。									

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

b: n=2

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
血液学的検査											
RBC (10^4/μL)	投与 89 日	723	730	631	698	594	639	533*	601	443**[a]	556*
Hb (g/dL)	投与 89 日	16.3	16.5	14.4	16.1	13.6	14.5	11.5*	13.0*	9.8**[a]	12.3*
Hct (%)	投与 89 日	48.8	49.6	42.9	48.4	40.7	43.9	34.6*	39.4*	28.8**[a]	37.4**
血小板数(×10^9/L)	投与 27 日	31.3	27.3	28.4	27.9	32.2	35.9	30.6	32.4	30.9	26.5
	投与 89 日	25.7	27.6	26.3	29.7	36.0	43.9	40.1	42.1	50.8*[a]	37.7
血液化学的検査											
ALT (U/L)	投与 27 日	29	30	86	48	89	313	217	311	908**	619*
	投与 89 日	33	35	96	229	118	380	370*	976*	971*[a]	794
AST (U/L)	投与 27 日	26	24	35	31	42	80	53	75	142*	201*
	投与 89 日	28	29	34	59	42	81	79*	191	182*[a]	234*
ALP (U/L)	投与 27 日	298	379	295	260	355	280	258	251	250	290
	投与 89 日	218	275	160	157	265	215	356	418	1507[a]	1685
LDH (U/L)	投与 27 日	47	55	37	48	54	52	40	54	94	81
	投与 89 日	52	52	35	51	49	61	48	94	85[a]	112
CK (U/L)	投与 27 日	186	159	181	149	188	175	154	180	1788	1493
	投与 89 日	175	137	140	113	157	139	140	160	244	170

a: n=2

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
血液化学的検査											
T-Bil (mg/dL)											
	投与 27 日	0.00	0.00	0.01	0.01	0.02	0.01	0.03*	0.01	0.01	0.02
	投与 89 日	0.00	0.03	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.05	0.13[a]	0.08
BUN (mg/dL)	投与 27 日	11.8	17.0	17.5	23.2	18.1	19.1	21.7**	21.7	23.1**	21.5
	投与 89 日	14.6	18.6	17.0	22.9	17.9	18.9	24.0	25.9	29.8*[a]	22.7
総蛋白(g/dL)	投与 27 日	5.25	5.11	5.08	5.39	5.18	5.05	5.25	5.22	4.94	4.99
	投与 89 日	5.28	5.42	5.15	5.50	5.30	4.87	5.00	4.91	3.95[a]	4.35*
アルブミン(g/dL)	投与 27 日	2.44	2.81	2.66	2.82	2.56	2.61	2.69	2.78	2.55	2.67
	投与 89 日	2.66	2.88	2.67	2.86	2.62	2.46	2.53	2.55	1.88[a]	2.17**
TG (mg/dL)	投与 27 日	37	34	9***	12	11**	6	12**	5*	10**	5*
	投与 89 日	39	34	11**	11	9**	9*	11**	9	15*[a]	12
T-Cho (mg/dL)	投与 27 日	114	121	90	93	100	76	103	69**	91	61**
	投与 89 日	118	134	93	86	107	79	89	92*	71*[a]	77**

a: n=2

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
血液化学的検査										
リン脂質(mg/dL)										
投与 27 日	247	263	185	193	200	161*	204	142**	184	125**
投与 89 日	260	289	196*	180**	218	169**	183*	197*	138**[a]	168**
Ca (mg/dL)										
投与 27 日	10.4	9.9	10.4	10.1	10.1	9.8	10.3	9.7	9.7	9.4
投与 89 日	9.9	9.7	9.6	9.9	9.8	9.5	9.5	9.3	8.7*[a]	8.9
無機リン(mg/dL)										
投与 27 日	6.3	5.5	5.3	5.3	5.8	5.0	5.5	4.4**	4.2**	4.4**
投与 89 日	4.9	5.0	4.3	4.2	4.8	4.3	4.4	3.7*	4.0[a]	4.0
UIBC (μg/dL)										
投与 27 日	196.3	157.0	214.0	217.3	239.3	155.7	164.7	147.7	133.0	138.3
投与 89 日	211.3	215.7	217.0	224.0	261.3	217.7	193.3	112.0	83.0[a]	122.3
TIBC (μg/dL)										
投与 27 日	350.3	330.0	332.3	374.7	342.7	308.7	282.0	270.0	243.7	293.7
投与 89 日	375.7	365.0	321.7	385.0	379.0	337.0	301.0	275.7	251.5[a]	271.3*

a: n=2

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
尿検査										
尿比重										
投与 89 日	1.047	1.049	1.047	1.037	1.024	1.022	1.049	1.023	1.058[a]	1.034
Na (mEq/day)										
投与 27 日	8.2	10.1	8.0	9.6	8.7	10.6	4.6	6.2	2.0*	7.1
投与 89 日	6.1	5.0	6.5	6.3	6.1	9.1	3.1	5.5	5.0[a]	3.3
K (mEq/day)										
投与 27 日	26.7	25.9	22.9	29.4	21.5	26.9	13.6**	17.7	8.6***	14.3
投与 89 日	25.0	30.3	21.4	26.0	30.7	26.6	8.8	17.7	3.2[a]	13.8
Cl (mEq/day)										
投与 27 日	13.3	16.3	15.2	17.6	12.2	14.9	6.3	6.4***	4.1*	9.4**
投与 89 日	14.1	13.3	12.6	16.6	12.8	15.8	6.7	5.7	3.0[a]	7.2
ウロビリノーゲン[b]										
投与 92 日 0.1 EU/dL	3	-	1	-	3	-	2	-	0[a]	-
1.0 EU/dL	0	-	2	-	0	-	1	-	1[a]	-
2.0 EU/dL	0	-	0	-	0	-	0	-	0[a]	-
≥8.0 EU/dL	0	-	0	-	0	-	0	-	1[a]	-

a: n=2　　b: 所見のみられた例数を記載

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
尿検査											
尿中ビリルビン											
投与 27 日	-	3	2	3	3	3	3	1	2	2	2
	+	0	1	0	0	0	0	2	1	1	1
投与 89 日	-	3	2	1	3	3	3	1	2	1[a]	2
	+	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

a: n=2

-: 異常なし、+: 軽度、++: 中等度、+++: 重度

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
器官重量 [a]										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
脳										
相対重量(%)	7.859 g/kg	-	-2	-	+9	-	+50	-	+73*	-
心臓										
絶対重量(%)	76.068 g	74.663 g	-3	-3	-1	-14	-14	-17	-35	-25
肺										
絶対重量(%)	75.324 g	76.723 g	-7	-13	-10	-18	-28*	-29	-30*	-27
肝臓										
絶対重量(%)	254.720 g	223.206 g	-3	+15	+6	-4	-22	-24	-37**	-16
腎臓										
相対重量(%)	0.460 g/100g	0.448 g/100g	-10	-8	0	+11	+46**	+38**	+67***	+29**
脾臓										
絶対重量(%)	24.926 g	-	-16	-	-28	-	-42*	-	-59*	-
膵臓										
絶対重量(%)	14.924 g	18.777 g	+58	-	+56	-	+52	-	+78*	-
相対重量(%)	1.559 g/kg	2.112 g/kg	+63	+37	+67	+32	+139***	+78	+219***	+65

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
器官重量 [a]										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
胸腺										
絶対重量(%)	6.162 g	-	-10	-	-5	-	-89**	-	-85**	-
相対重量(%)	0.632 g/kg	0.559 g/kg	-5	+10	+3	-8	-84**	-42	-72*	-73*
精巣										
絶対重量(%)	15.063 g	-	-29	-	-24	-	-45**	-	-80***	-
相対重量(%)	0.157 g/100g	-	-26	-	-19	-	-15	-	-66**	-
前立腺										
絶対重量(%)	5.333 g	-	-24	-	-28	-	-73	-	-77	-
副腎										
相対重量(%)	0.009 g/100g	-	+11	-	+22	-	+56	-	+89*	-

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

統計: 対照群との多重検定比較をおこなった(Bartlett 法で分散の均一性を調べ、均一な場合には Dunnett 法の検定、不均一な場合には Dunnett 型の順位和検定を実施)

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$、***: $p<0.001$

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
病理組織学的検査											
検査例数		3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
肝臓											
好酸性化	±	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2
	+	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
肝細胞変性/壊死	±	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
褐色色素沈着(類洞細胞)											
	±	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1
	+	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
卵円形細胞増殖	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

±: 軽微、+: 軽度、++: 中等度

2.6.7.7.6 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]5014

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
病理組織学的検査											
検査例数		3	3	3	3	3	3	3	3	2	3
脾臓											
赤脾髄褐色色素沈着	±	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2
	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
大腿骨(骨髄を含む)											
造血細胞減少	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
膵臓 [a]											
ラ島細胞萎縮	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腺房細胞変性/壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
間質炎症性細胞浸潤	±	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
間質性浮腫	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋											
筋線維の萎縮	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
間質単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

a: 膵臓の各所見は 3 mg/kg/日の雄 1 例に共通してみられた

±: 軽微、+: 軽度

2.6.7.7.7 サル 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys

動物種/系統: サル/カニクイザル
投与期間: 4 週間
試験番号: [redacted]054[redacted]050 及び [redacted]5019(TK)[a]

試験開始年齢: 3～6 年齢
休薬期間: なし
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-7、4.2.3.2-8

初回投与年月日: （雄）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
（雌）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
GLP 適用: 非適

投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし
無毒性量: 雌雄共に 1 mg/kg/日

試験番号: [redacted]054[redacted]050

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		3	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
トキシコキネティクス(n=3)											
ペマフィブラート											
tmax (h)	投与 1 日	ND	ND	0.5	0.5	0.7	0.5	1.2	0.7	1.2	0.7
	投与 14 日	ND	ND	1.0	1.0	0.5	0.7	0.7	0.5	0.7	0.5
	投与 28 日	ND	ND	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.7	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	12.0	8.9	31.4	32.9	127.4	99.3	488.0	517.2
	投与 14 日	ND	ND	14.6	8.9	37.3	35.2	123.6	100.5	523.9	549.4
	投与 28 日	ND	ND	12.7	10.1	40.4	36.1	112.6	85.0	588.0	445.7
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	33.1	26.5	88.4	96.8	240.8	341.2	1360.7	979.9
	投与 14 日	ND	ND	21.9	15.5	64.3	49.9	231.0	155.7	1131.6	572.3
	投与 28 日	ND	ND	25.5	13.3	60.3	50.4	248.2	129.9	1332.7	557.0

a: 興和(株)富士研究所での試験番号
ND(Not Detected): 検出できず

2.6.7.7.7 サル 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]050

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.3		1		3	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
特記すべき所見										
死亡及び切迫剖検数	なし									
一般状態、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査及び器官重量	被験物質に起因した変化はみられなかった									
体重(%)[a] 投与 27 日	3.850 kg	3.183 kg	-6	-9	-2	-10	0	-7	-5	-13
体重増加量[a] 投与 0～27 日	0.173 kg	-0.054 kg	-54	-81	-83	-31	-50	-7	-132	-289
摂餌量(%)[a] 投与 27 日	108.0 g	100.0 g	-2	+2	0	+2	0	-20	-11	-10
病理組織学的検査										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓										
肝細胞顆粒状好酸性化 ±	0	0	0	0	1	1	2	2	0	2
+	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

2.6.7.7.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period

動物種/系統: サル/カニクイザル　　投与期間: 13 週間　　試験番号: [redacted]054[redacted]051

試験開始年齢: 3～7 歳齢　　休薬期間: 4 週間　　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-9

初回投与年月日: （雄）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　GLP 適用: 適

（雌）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雄: 1 mg/kg/日、雌: 0.3 mg/kg/日

試験番号: [redacted]054[redacted]051

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		10	
動物数	投与期	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
	休薬期	M: 2	F: 2							M: 2	F: 2
トキシコキネティクス ペマフィブラート		M: 5[a]	F: 5[a]	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5[a]	F: 5[a]
tmax(h)	投与 1 日	ND	ND	0.5	0.5	0.7	0.5	0.5	0.5	0.7	0.6
	投与 28 日	ND	ND	0.5	0.5	0.5	0.7	0.7	0.5	0.6	1.0
	投与 91 日	ND	ND	0.5	0.7	0.7	1.7	1.0	0.7	0.7	0.8
Cmax(ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	21.9	15.9	51.4	42.2	108.6	171.0	2049.9	3041.4
	投与 28 日	ND	ND	14.5	12.4	42.7	34.0	81.2	166.4	2813.7	3433.7
	投与 91 日	ND	ND	19.8	10.3	43.7	34.8	126.7	158.9	3213.6	809.1
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	42.2	25.8	96.4	77.3	229.5	276.1	3476.5	3972.5
	投与 28 日	ND	ND	24.2	17.1	71.0	51.7	208.5	204.3	4051.3	4446.0
	投与 91 日	ND	ND	27.4	16.7	99.8	57.3	278.8	209.3	4774.1	1587.6

a: トキシコキネティクスの評価には回復群雌雄各 2 例も含めた　　ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]051

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		10	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
特記すべき所見											
死亡及び切迫剖検数		なし									
一般状態、眼科学的検査、心電図検査及び尿検査		被験物質に起因した変化はみられなかった									
体重(%)[a]	投与開始前	4.892kg	3.442kg	0	-19	+1	-11	+5	-12	0	-9
	投与 13 週	5.446kg	3.576kg	-6	-15	-4	-11	-1	-25	-10	-25
体重増加量[a] 投与 0～13 週		0.554kg	0.134kg	-63	+76	-45	-8	-59	-351	-100	-443
摂餌量(%)[a b]	投与 5 週	108.00g	100.98g	0	+2	0	0	0	-14	0	-26*
	投与 10 週	108.00g	103.02g	0	-8	0	-7	0	-23	0	-26*
	投与 11 週	105.42g	101.32g	+2	+5	+2	-3	+2	-21	+2	-37*
	投与 13 週	106.98g	82.82g	+1	-4	0	-5	-8	-14	-11	-24
血液学的検査											
RBC (10^6/mm^3)	投与 13 週	6.076	5.664	6.130	5.597	5.527	5.760	5.427	5.353	5.502	5.674
Hct (%)	投与 13 週	43.94	39.32	42.73	39.33	39.63	39.83	39.50	35.70	41.00	37.70
Hb (g/dL)	投与 13 週	13.82	12.38	13.67	12.93	13.07	12.80	13.03	11.53	13.30	11.72

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

b: 雌の 10 mg/kg/日群は投与 5、10 及び 11 週で有意な低値を示した

*: P<0.05 (Dunnett's test)

2.6.7.7.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]051

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		10	
動物数		M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
血液化学的検査											
ALT (IU/L)	投与 13 週	35.4	35.2	48.3	32.0	57.7	39.0	52.0	34.0	78.0	74.8
AST (IU/L)	投与 13 週	24.6	29.4	35.0	19.7	85.7	36.3	49.7	35.7	86.4 **	81.2
総蛋白 (g/dL)	投与 13 週	7.40	7.50	7.57	7.30	7.33	6.73	7.33	7.20	7.46	6.92
アルブミン(g/dL)	投与 13 週	3.90	3.84	4.27	3.93	4.00	3.77	3.97	3.77	3.60	3.20
A/G 比	投与 13 週	1.126	1.060	1.300	1.170	1.203	1.277	1.183	1.133	0.934	0.898
剖検所見及び器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査											
肝臓											
肝細胞顆粒状好酸性化											
	±	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
肝細胞微細顆粒状色素沈着											
	±	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

**: P< 0.01 (Dunnett's test)

±: Very slight、+: Slight、++: Moderate

2.6.7.7.8 サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]051

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.3		1		10	
回復性の評価(評価動物数)		M: 2	F: 2							M: 2	F: 2
体重(%)[a]	回復 4 週	5.790kg	2.855kg	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+1	+4
血液学的検査 RBC (10^6/mm^3)	回復 4 週	6.125	5.600	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5.020	5.670

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した。

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.7.9 サル 26 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: A 26-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys

動物種/系統: サル/カニクイザル　投与期間: 26 週間　試験番号: [redacted]054[redacted]069

試験開始年齢: 3～9 歳齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-10

初回投与年月日: （雄）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　GLP 適用: 適

（雌）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 雌雄で異なる投与量

無毒性量: 雌雄共に 0.3 mg/kg/日

試験番号: [redacted]054[redacted]069

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	0	0.1	0.3
動物数		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
トキシコキネティクス(n=3)							
ペマフィブラート							
tmax (h)	投与 1 日	ND	0.5	0.5	ND	1.0	0.7
	投与 91 日	ND	1.2	0.5	ND	0.5	0.7
	投与 182 日	ND	0.7	0.7	ND	0.5	0.7
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	50.5	153.2	ND	15.5	36.6
	投与 91 日	ND	34.1	132.5	ND	11.3	31.8
	投与 182 日	ND	58.5	119.4	ND	10.8	30.4
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	66.5	275.9	ND	38.0	70.0
	投与 182 日	ND	85.0	289.4	ND	17.3	52.2

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.9 サル 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]069

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	0	0.1	0.3
動物数		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
特記すべき所見							
死亡及び切迫剖検数		なし					
一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査及び器官重量		被験物質に起因した変化はみられなかった					
血液学的検査							
PT (sec)	投与 13 週	10.47	11.50*	11.90**	-	-	-
	投与 26 週	10.33	11.17	12.10*	-	-	-

* : P<0.05、** : P<0.01 (Dunnett's test)

2.6.7.7.9 サル 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]069

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	0	0.1	0.3
動物数		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
血液化学的検査							
UIBC (μg/dL)	投与 13 週	228.3	302.3	326.0	222.0	260.3	240.7
	投与 26 週	224.7	289.0	329.3	251.7	284.0	296.7
TIBC (μg/dL)	投与 13 週	390.7	464.3	475.0	350.0	408.7	404.3
	投与 26 週	379.3	448.7	467.3	364.7	423.3	444.7
病理組織学的検査							
検査例数		3	3	3	3	3	3
肝臓							
肝細胞顆粒状好酸性化							
	±	0	2	2	0	2	3
	+	0	1	1	0	0	0
肝細胞空胞化(脂肪滴)[a]							
	±	0	2	1	0	0	0
	+	0	0	1	0	0	0

a: Oil red O 染色陽性であることを確認した

±: Very slight、+: Slight

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: A 52-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period

動物種/系統: サル/カニクイザル　　投与期間: 52 週間　　試験番号: [redacted]054[redacted]070

試験開始年齢: 3-9 歳齢　　休薬期間: 4 週間　　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-11

初回投与年月日: （雄）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　GLP 適用: 適

（雌）20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 雌雄で異なる投与量。トキシコキネティクス試験ではペマフィブラートについては投与 1 日目、182 日目、364 日目に行ったが、ペマフィブラートの代謝物である K-23467 と K-23469 については投与 364 日目のみ実施した。

無毒性量: 雌雄共に 0.3 mg/kg/日

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数	投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
	休薬期	M: 2				M: 2	F: 2				F: 2
トキシコキネティクス		M: 6	M: 4	M: 4	M: 4	M: 6	F: 6	F: 4	F: 4	F: 4	F: 6
ペマフィブラート											
tmax (h)	投与 1 日	ND	1.3	0.5	0.8	0.9	ND	0.9	0.9	0.6	0.5
	投与 182 日	ND	0.6	1.3	0.9	0.8	ND	0.6	0.5	0.9	0.5
	投与 364 日	ND	0.5	1.3	1.1	0.8	ND	0.5	0.6	0.9	0.6
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	32.7	145.2	621.8	8448.6	ND	17.6	41.7	103.8	561.1
	投与 182 日	ND	32.0	193.2	561.3	3621.7	ND	9.3	29.1	113.0	661.1
	投与 364 日	ND	37.8	160.6	527.6	3882.2	ND	9.1	46.4	141.0	0558.9

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数	投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
	休薬期	M: 2				M: 2	F: 2				F: 2
トキシコキネティクス		M: 6	M: 4	M: 4	M: 4	M: 6	F: 6	F: 4	F: 4	F: 4	F: 6
ペマフィブラート											
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	89.9	343.0	860.3	9528.9	ND	29.9	99.9	245.3	718.3
	投与 364 日	ND	72.4	334.7	1098.9	8368.7	ND	25.0	89.4	356.7	991.3[a]
K-23467	投与 364 日										
tmax (h)		ND	2.0	2.3	1.8	2.3	ND	2.0	2.0	2.5	1.4[a]
Cmax (ng/mL)		ND	48.6	171.1	443.7	1160.2	ND	20.2	61.0	160.0	523.8[a]
AUC_{0-24} (ng·h/mL)		ND	346.6	1044.3	2871.5	6998.5	ND	143.6	442.9	1237.6	3376.7[a]
K-23469	投与 364 日										
tmax (h)		ND	3.0	3.0	2.0	2.7	ND	3.5	2.5	3.0	2.8[a]
Cmax (ng/mL)		ND	31.4	67.8	161.1	319.8	ND	8.7	26.7	72.3	137.4[a]
AUC_{0-24} (ng·h/mL)		ND	549.5	1005.8	2467.5	4397.6	ND	147.5	445.0	1236.2	2231.6[a]

a: n=5

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数	投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
	休薬期	M: 2				M: 2	F: 2				F: 2
特記すべき所見											
死亡及び切迫剖検数		-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
時期及び所見		3 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 241 日目に低体温、粘膜の蒼白化、横臥位の症状を示し、瀕死状態になったため切迫剖検した。剖検の結果、膀胱における粘膜及び漿膜の肥厚、暗赤色化、重度の出血性壊死、軽微な炎症細胞浸潤、軽度の細菌コロニーの定着及び暗赤色尿の滞留などが観察され、細菌性出血性膀胱炎が原因と考えられた。									
一般状態、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査及び尿検査		切迫剖検例以外では、被験物質に起因した変化はみられなかった									
体重(%)[a]	投与開始前	4.467 kg	-5	-9	-9	+2	2.935 kg	-4	+1	-1	-2
	投与 52 週	5.223 kg	-5	-17	-14	-13	3.063 kg	-3	+4	0	-9
体重増加量[a]	投与 0～52 週	0.756 kg	-10	-67	-46	-97	0.128 kg	+19	+91	+19	-170
血液学的検査											
PT (sec)	投与 26 週	10.55	11.30	11.78*	12.15**	12.52**	10.67	11.38	11.93**	11.88**	11.75**
	投与 52 週	10.28	10.60	10.98	11.13	12.15**	10.45	11.13	11.50**	11.65**	11.78**[b]
フィブリノーゲン[c](mg/dL)											
	投与 26 週	202.70	157.38	127.45*	129.25**	98.88**	155.93	163.08	134.60	159.40	114.72
	投与 52 週	193.15	171.45	137.18	117.78*	101.97**	169.92	159.50	162.85	159.53	98.20**[b]

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示す　　b: n=5　　c: 投与前は測定しなかった

統計: Bartlett's test で分散の均一性を調べ、均一な場合は Dunnett's test、不均一な場合には Dunnett-type test を実施した

-: 特記すべき所見なし　　*: p< 0.05、**: P<0.01

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数	投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
	休薬期	M: 2				M: 2	F: 2				F: 2
血液化学的検査											
AST (IU/L)	投与 26 週	32.3	30.0	49.8	88.0	147.3**	34.0	90.8	33.5	67.0	85.7*
	投与 52 週	36.8	37.3	53.5	80.0	180.0**	34.2	30.3	39.5	81.3	74.0*[a]
ALT (IU/L)	投与 26 週	50.3	35.3	45.8	76.0	117.5	44.2	84.3	41.3	57.5	77.8
	投与 52 週	69.2	36.3	45.0	84.3	138.0	42.7	37.0	46.8	80.3	75.4[a]
TIBC (μg/dL)	投与 26 週	364.3	476.3**	447.5*	456.8*	503.2**	347.8	375.5	473.3**	494.3**	445.5*
	投与 52 週	364.8	479.8	423.3	503.8	560.7**	368.5	392.0	482.8*	536.0**	459.4*[a]
UIBC (μg/dL)	投与 26 週	196.2	281.8	261.0	254.3	301.7*	205.7	249.5	311.8*	311.3	252.5
	投与 52 週	202.2	301.8	252.5	263.8	355.0*	222.7	260.5	359.5*	356.3**	265.6[a]
アルブミン(g/dL)	投与 26 週	4.23	4.33	3.83	3.43**	3.38**	3.92	4.00	4.10	3.80	3.70
	投与 52 週	4.13	4.08	3.45	3.45*	3.33**	3.87	3.95	3.93	3.75	3.70[a]
グロブリン(g/dL)	投与 26 週	3.13	3.28	3.30	3.45	3.77*	3.62	3.38	3.35	3.45	3.58
	投与 52 週	3.15	3.35	3.10	3.28	3.75*	3.53	3.40	3.33	3.50	3.32[a]
A/G 比	投与 26 週	1.368	1.355	1.173	0.998**	0.900**	1.093	1.193	1.228	1.110	1.042
	投与 52 週	1.327	1.245	1.110	1.055	0.895**	1.105	1.173	1.188	1.075	1.122[a]
T-Cho (mg/dL)	投与 26 週	140.8	146.3	115.8	136.8	150.7	156.7	165.3	145.5	136.5	143.5
	投与 52 週	143.0	129.8	122.8	116.0	160.0	155.8	167.0	140.8	134.0	119.0[a]

a: n=5

統計: Bartlett's test で分散の均一性を調べ、均一な場合は Dunnett's test、不均一な場合には Dunnett-type test を実施した

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数	投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
	休薬期	M: 2				M: 2	F: 2				F: 2
血液化学的検査											
Ca (mg/dL)	投与 26 週	10.22	10.15	9.78	9.45**	9.62*	9.35	9.60	9.75	9.73	9.53
	投与 52 週	10.32	10.00	9.68	9.48*	9.42**	9.68	9.90	9.90	10.20	9.52[a]
血清中テストステロン濃度 (ng/mL)		NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-
血清中エストラジオール濃度 (pg/mL)		NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-
血清中プロゲステロン濃度 (ng/mL)		NA	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-	-

a: n=5

NA (Not Applicable): 該当せず

-: 特記すべき所見なし

統計: Bartlett's test で分散の均一性を調べ、均一な場合は Dunnett's test、不均一な場合には Dunnett-type test を実施した

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数　　投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
剖検所見	切迫剖検例以外では、被験物質に起因した変化はみられなかった									
器官重量 [b]										
肝臓										
絶対重量(%)	77.55 g	+15	+4	+13	+29	55.88 g	-7	+18	+28*	+12[a]
相対重量(%)	16.230g/kg	+12	+15	+21	+41**	19.003g/kg	-6	+10	+25**	+32**[a]
病理組織学的検査										
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
肝臓										
肝細胞顆粒状好酸性化										
±	0	4	1	1	0	0	1	2	1	1
+	0	0	3	3	1	0	0	2	3	0
++	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
+++	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
肝細胞空胞化										
±	0	2	2	1	1	0	1	2	2	1
+	0	0	1	2	2	0	0	1	0	0
++	0	0	0	1	1	0	0	1	2	2

a: n=3

b: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

統計: Bartlett's test で分散の均一性を調べ、均一な場合は Dunnett's test、不均一な場合には Dunnett-type test を実施した

±: Very slight、+: Slight、++: Moderate、+++: Marked

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数　　投与期	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4
病理組織学的検査										
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
肝細胞微細顆粒状色素沈着										
±	0	0	1	4	4	0	0	0	2	2
+	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
クッパー細胞色素沈着										
±	0	0	2	4	4	0	0	0	0	1
肝細胞 ベルリン青染色陽性[a]										
±	NC	NC	2	4	4	NC	NC	0	2	2
肝細胞 シュモール染色陽性[a]										
±	NC	NC	1	4	4	NC	NC	0	1	2
+	NC	NC	1	0	0	NC	NC	1	0	0
クッパー細胞 ベルリン青染色陽性[a]										
±	NC	NC	1	2	2	NC	NC	1	2	1
+	NC	NC	1	2	2	NC	NC	0	0	1
クッパー細胞 シュモール染色陽性[a]										
±	NC	NC	2	4	4	NC	NC	0	0	1

a: 肝細胞の顆粒性色素沈着がみられた個体に対して、ベルリン青染色及びシュモール染色を実施した

±: Very slight、+: Slight

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
回復性の評価(評価動物数)	M: 2				M: 2	F: 2				F: 2
病理組織学的検査										
肝臓 肝細胞空胞化										
±	0	NA	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	2
++	0	NA	NA	NA	1	0	NA	NA	NA	0

NA (Not Applicable): 該当せず

±: Very slight、++: Moderate

2.6.7.7.10 サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]070

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
評価動物数	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 3
細胞増殖活性の評価										
肝臓（Ki-67 免疫染色）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
膵臓（Ki-67 免疫染色）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精巣（PCNA 免疫染色）	-	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA	NA
アポトーシス活性の評価										
肝臓（TUNEL 法）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
電子顕微鏡観察										
ペルオキシゾーム数[a]	9.60	27.25	22.53	NC	NC	9.20	19.15	39.05	35.75	NC
ミトコンドリア数[b]	48.08	69.80	70.13	NC	NC	86.03	122.18	173.03	122.05	NC
ペルオキシゾーム数/ミトコンドリア数(%)[c]	0.21	+95	+67	NC	NC	0.11	+36	+100	+173	NC

a: 肝細胞 10 個あたりのペルオキシゾーム数の平均値を示した

b: 肝細胞 10 個あたりのミトコンドリア数の平均値を示した

c: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した

NA (Not Applicable): 該当せず

NC (Not Conducted): 実施せず

-: 異常なし

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名: A Bacterial Reverse Mutation Test of (R)-K-13675　　被験物質: ペマフィブラート

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数: 2　　試験番号: [redacted]054[redacted]010

菌株: *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*　　プレート数: 2　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1

代謝活性化系: フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9　　分析細胞数/培養: -　　GLP 適用: 適

試験開始日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

溶媒: 被験物質: ジメチルスルホキシド（DMSO）

陽性対照: 水[Sodium azide (NaN3)]

ジメチルスルホキシド[2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、9-Aminoacridine hydrochloride hydrate (9AA)、2-aminoanthracene (2AA)]

処理: プレインキュベーション法

細胞毒性: 代謝活性化なしで、TA1537 にて 1250 µg/plate 以上、TA100、TA1535 及び WP2*uvrA* にて 1500µg/plate 以上、TA98 にて 5000 µg/plate 以上でみられた。代謝活性化ありで、TA1537 にて 500 µg/plate 以上で、TA100 及び TA1535 にて 1500 µg/plate 以上で、TA98 にて 5000 µg/plate 以上でみられた。

遺伝毒性: なし

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]010

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	試験 1(用量設定試験) 復帰変異コロニー数(平均値)				
			塩基対置換変異			フレームシフト変異	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	0	112	12	23	18	8
	ペマフィブラート	5	106	13	25	13	8
		15	100	15	21	21	6
		50	103	9	23	16	5
		150	113	16	18	18	8
		500	100	7	14	22	6
		1500	84	6	11	16	4
		5000	71	4	16	16	0
	AF-2	0.01	399	NC	NC	NC	NC
		0.02	NC	NC	383	NC	NC
		0.1	NC	NC	NC	390	NC
	NaN_3	0.5	NC	328	NC	NC	NC
	9AA	80	NC	NC	NC	NC	552

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]010

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	試験 1(用量設定試験) 復帰変異コロニー数(平均値)				
			塩基対置換変異			フレームシフト変異	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	DMSO	0	108	9	33	24	12
	ペマフィブラート	5	109	9	31	27	11
		15	119	11	37	29	10
		50	115	7	32	26	13
		150	103	6	31	26	11
		500	104	11	21	26	7
		1500	101	9	24	24	5
		5000	74	4	20	19	0
	2AA	0.5	NC	NC	NC	513	NC
		1	1050	NC	NC	NC	NC
		2	NC	208	NC	NC	205
		10	NC	NC	105	NC	NC

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]010

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	試験 2(本試験) 復帰変異コロニー数(平均値)				
			塩基対置換変異			フレームシフト変異	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	0	116	14	22	22	10
	ペマフィブラート	78.1	NC	NC	NC	NC	15
		156	113	13	22	27	10
		313	116	11	25	25	11
		625	112	10	23	34	6
		1250	113	12	22	25	8
		2500	106	12	19	18	7
		5000	73	8	24	15	NC
	AF-2	0.01	512	NC	NC	NC	NC
		0.02	NC	NC	498	NC	NC
		0.1	NC	NC	NC	569	NC
	NaN_3	0.5	NC	428	NC	NC	NC
	9AA	80	NC	NC	NC	NC	345

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]010

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	試験 2(本試験) 復帰変異コロニー数(平均値)				
			塩基対置換変異			フレームシフト変異	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	DMSO	0	99	9	30	28	10
	ペマフィブラート	78.1	NC	NC	NC	NC	14
		156	106	5	26	21	14
		313	106	11	24	27	6
		625	86	10	26	18	4
		1250	85	6	31	20	10
		2500	82	7	30	16	6
		5000	58	4	20	19	NC
	2AA	0.5	NC	NC	NC	477	NC
		1	1021	NC	NC	NC	NC
		2	NC	238	NC	NC	304
		10	NC	NC	125	NC	NC

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.8.2 染色体異常試験

報告書の題名: A Chromosomal Aberration Test of (R)-K-13675 in Cultured Mammalian Cells　被験物質: ペマフィブラート
試験の種類: 染色体異常試験　独立して実施した試験数: 3　試験番号: [redacted]054[redacted]011
細胞株: CHL/IU 細胞　プレート数: 2　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-2
代謝活性化系: フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9　分析細胞数/培養: 100　GLP 適用: 適
試験開始日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
溶媒: 被験物質: ジメチルスルホキシド（DMSO）
陽性対照: 生理食塩液[マイトマイシン C (MMC)]、DMSO[ベンゾ[a]ピレン(B[a]P)]
処理: S9 存在下又は非存在下での 6 時間処理後 18 時間培養及び S9 非存在下での 24 時間連続処理
細胞毒性: S9 存在下又は非存在下 6 時間処理後 18 時間培養では 400 μg/mL で、24 時間連続処理では 200 μg/mL で認められた。
遺伝毒性: なし

代謝活性化 処理-回復時間(時間)	被験物質	用量(μg/mL)	構造異常を有する細胞頻度(%)	数的異常を有する細胞頻度(%)
代謝活性化なし 6 - 18	陰性対照(DMSO)	0	0.0	0.5
	ペマフィブラート	25	0.5	1.0
		50	0.0	1.5
		100	0.0	0.5
		200	0.5	1.0
		400	TOX	TOX
	陽性対照(MMC)	0.15	22.0	0.0

TOX: 細胞毒性のため分裂中期細胞が観察されず
処置の開始又は終了時に培地中で被験物質の沈殿はいずれの用量においても認められず
いずれの被験物質用量においても陰性対照に比べ有意差は認められず(カイ二乗検定 $p<0.05$)

2.6.7.8.2 染色体異常試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]011

代謝活性化 処理-回復時間(時間)	被験物質	用量(μg/mL)	構造異常を有する細胞頻度(%)	数的異常を有する細胞頻度(%)
代謝活性化あり 6 - 18	陰性対照(DMSO)	0	0.5	0.5
	ペマフィブラート	25	0.5	0.5
		50	0.0	0.5
		100	0.0	0.5
		200	0.5	0.5
		400	TOX	TOX
	陽性対照(B[a]P)	20	21.5	0.0
代謝活性化なし 24 - 0	陰性対照(DMSO)	0	0.0	0.5
	ペマフィブラート	12.5	0.5	1.0
		25	0.5	1.5
		50	0.5	0.5
		100	1.5	1.0
		200	TOX	TOX
	陽性対照(MMC)	0.05	24.0	0.5

TOX: 細胞毒性のため分裂中期細胞が観察されず

処置の開始又は終了時に培地中で被験物質の沈殿はいずれの用量においても認められず

いずれの被験物質用量においても陰性対照に比べ有意差は認められず(カイ二乗検定 $p<0.05$)

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラット小核試験

報告書の題名: Micronucleus Test of K-877 in Male Rats　　被験物質: ペマフィブラート

試験の種類: 骨髄細胞の小核試験　　投与期間: 1 日 1 回、2 日間　　試験番号: [redacted]089

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)　　処理時間: 2 回目投与 23-24 時間後　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-1

投与開始週齢: 8 週齢　　投与方法: 強制経口

評価した細胞: 幼若赤血球　　投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]-[redacted] 日　　GLP 適用: 適

分析細胞数/動物: 2000　　溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁（ペマフィブラート）及び注射用水/溶液（シクロホスファミド一水和物）

特記事項: なし

毒性/細胞毒性: 骨髄細胞増殖抑制効果あり。1000 mg/kg/日で、1 例死亡、一般状態として自発運動の減少、軟便、下痢。

遺伝毒性: なし

曝露証明: ラット単回経口投与毒性試験（資料 4.2.3.1-1）において 300 及び 1000 mg/kg/日で血漿中曝露がみられた。

被験物質	投与量(mg/kg/日)	投与回数	動物数	%MNIE [a] 平均値(最小-最大)	%IE [b] 平均値(最小-最大)
陰性対照	0	2	M: 6	0.09 (0.05 - 0.15)	37.1 (20.5 - 52.5)
ペマフィブラート	125	2	M: 6	0.10 (0.05 - 0.15)	32.9 (20.9 - 39.1)
	250	2	M: 6	0.08 (0.05 - 0.10)	32.0 (15.6 - 56.1)
	500	2	M: 6	0.17 (0.10 - 0.35)	29.3 (15.7 - 47.5)
	1000	2	M: 5 [c]	0.06 (0.05 - 0.10)	22.1 (18.1 - 27.1)
陽性対照 (シクロホスファミド一水和物)	15	1	M: 6	1.93 ** (1.10 - 3.15)	27.0 (16.4 - 34.3)

a: 小核幼若赤血球　　b: 幼若赤血球

c: 1/6 例が死亡　　**: $p<0.01$(Fisher's exact test)

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: A REPLACEMENT PRELIMINARY TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 13 WEEKS (Amended Final Report)

動物種/系統: マウス/Crl:CD1(ICR)　投与期間: 13 週間　試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与開始日齢: 37～43 日齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-1

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　GLP 適用: 適

投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雌雄共に 0.5 mg/kg/日未満

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)		0		0.5		0.75		1	
動物数		M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
トキシコキネティクス(n=3)[a]									
ペマフィブラート									
tmax (h)	投与 1 日	ND	ND	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	投与 9 週	-	-	-	-	-	1.0	-	-
	投与 13 週	ND	ND	1.0	1.0	4.0	-	2.0	-

ND (Not Detected): 検出されず

-: 実施せず

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)		0		0.5		0.75		1	
動物数		M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
トキシコキネティクス(n=3)[a]									
ペマフィブラート									
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	23.4	56.0	31.8	95.2	38.3	89.8
	投与 9 週	-	-	-	-	-	238.9	-	-
	投与 13 週	ND	ND	115.1	75.2	220.9	-	245.6	-
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	67.5	156.1	98.2	233.4	127.9	324.7
	投与 9 週	-	-	-	-	-	1566.5	-	-
	投与 13 週	ND	ND	540.9	714.3	1967.9	-	2567.7	-

ND (Not Detected): 検出されず

-: 実施せず

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)	0		0.5		0.75		1.0	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数 [a]	0	0	0	1	4	5	5	5
時期及び所見	1 mg/kg/日群(雌)では投与 29 日目から、0.75 mg/kg/日群(雌)では投与 40 日から死亡が見られ、これらの群では死亡数が増加したことから、それぞれ投与 6 週(投与 41 日)、投与 9 週(投与 58 日)に殺処分した。雄の同用量群(1 及び 0.75 mg/kg/日群)でも死亡/屠殺例はあったが、投与を続行した。殆ど全ての死亡/屠殺例において、肝細胞壊死などの変化がみられ、死因は肝障害に伴う一般状態の悪化によるものと考えられた。							
一般状態								
体温低下	0	0	0	0	0	1	0	3
呼吸促迫	0	0	0	0	0	3	1	0
削痩	0	0	0	1	1	3	0	3
腹部膨満	0	0	12	11	12	11	12	12
腹部の皮膚の黒色化	0	0	0	4	1	3	3	1
円背	0	0	0	0	3	3	2	2
眼球の黒色化	0	0	2	5	9	5	12	5
蒼白	0	0	0	1	2	2	1	3
立毛	0	0	0	1	5	2	5	2
歩行異常	0	0	0	0	0	2	1	2

a: 主群及びサテライト群の死亡/屠殺合計数

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)		0		0.5		0.75		1	
動物数		M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
体重(%)[a b]	投与 13 週	42.2 g	33.8 g	+5	+4	-13	NA	-7	NA
体重増加(%)[b]	投与 0-4 週	6.0 g	4.4 g	+23	+27	-10	+38	-1	-8
	投与 5-8 週	1.4 g	0.5 g	+35	+466$^{\#\#}$	-102	-35	-92^{S}	NA
	投与 9-12 週	1.6 g	0.9 g	-46	+4	-134$^{\#\#}$	NA	-35	NA
	投与 0-13 週	10.3 g	9.3 g	+13	+8	-41**	NA	-34**	NA
摂餌量(%)[a b]	投与 13 週	37 g	35 g	+19	+12	+14	NA	+23	NA
血液学的検査[c]									
Hct (L/L)		-	0.468	-	0.436^{++}	-	NA	-	NA
Hb (g/dL)		-	14.3	-	13.5^{++}	-	NA	-	NA
WBC (×10^9/L)		7.93	6.94	9.98	7.85	10.85*	NA	11.65**	NA
好中球数(×10^9/L)		1.21	1.02	1.51	1.16	2.03**	NA	2.06**	NA
リンパ球数(×10^9/L)		6.24	5.50	7.75	6.10	7.86	NA	8.55*	NA
好塩基球数(×10^9/L)		0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	NA	0.03**	NA
単球数(×10^9/L)		0.15	0.16	0.37**[d]	0.29^{++}[d]	0.57**[d]	NA	0.55**[d]	NA
大型非染色球(×10^9/L)		0.11	0.09	0.15	0.11	0.17	NA	0.19*	NA
血小板数(×10^9/L)		1449	1391	1267	1249	994*	NA	1127*	NA

a: 投与 90 日測定時の群平均値を記載

b: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

c: 投与 13 週時の検査値を記載(主群のみ検査を実施)　　d: データを log 変換後、統計解析を実施

NA (Not Applicable): 該当せず　　-: 特記すべき変化なし

*: p<0.05、**: p<0.01 (Williams' test)　　$^{\#\#}$: p<0.01 (Dunnett's test)

$^{++}$: p<0.01 (t test)　　^{S}: p<0.05 (Shirley's test)

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)	0		0.5		0.75		1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
血液化学的検査 [a]								
ALP (U/L)	41	57	944^{SS}	519$^{\#\#b}$	1890^{SS}	NA	2470^{SS}	NA
ALT (U/L)	33	37	175^{SS}	124$^{\#\#b}$	306^{SS}	NA	364^{SS}	NA
AST (U/L)	49	58	127^{S}	113	341^{SS}	NA	300^{SS}	NA
γGTP (U/L)	0	0	1^{S}	1^{+}	2^{SS}	NA	2^{SS}	NA
BUN (mmol/L)	6.96	6.11	10.03**	7.85$^{\#\#}$	9.88**	NA	9.80**	NA
CRE (μmol/L)	9	10	12	12	15**	NA	18**	NA
Glu (mmol/L)	12.82	11.24	10.56**	9.94	7.61**	NA	7.80**	NA
T-Cho (mmol/L)	3.59	2.63	3.67	2.19	2.59	NA	3.11	NA
TG (mmol/L)	1.68	1.15	0.53**^{b}	0.20$^{\#\#b}$	0.42**^{b}	NA	0.42**^{b}	NA
総蛋白(g/L)	56	57	59	60$^{\#}$	67^{SS}	NA	67^{SS}	NA
アルブミン(g/L)	32	36	38^{SS}	39$^{\#\#}$	42^{SS}	NA	43^{SS}	NA
α1 グロブリン(g/L)	4	3	3**	2$^{\#\#}$	2**	NA	2**	NA
α2 グロブリン(g/L)	6	4	7**	6$^{\#\#}$	8**	NA	8**	NA
A/G 比	1.30	1.65	1.74**	1.92$^{\#\#}$	1.72**	NA	1.79**	NA

a: 投与 13 週時の検査値を記載(主群のみ検査を実施)

b: データを log 変換後、統計解析を実施

NA (Not Applicable): 該当せず

**: p<0.01 (Williams' test)

$^{\#}$: p<0.05、$^{\#\#}$: p<0.01 (t test)

$^{+}$: p<0.05 (Wilcoxon rank sum test)

^{S}: p<0.05、^{SS}: p<0.01 (Shirley's test)

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]05

投与量(mg/kg/日)	0		0.5		0.75		1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
器官重量(絶対重量)(%)[a]								
副腎	0.0047 g	-	+28*	-	+62**	NC	+53**	NC
副睾丸	0.106 g	NA	-7	NA	-15**	NA	-17**	NA
肝臓	1.885 g	1.882 g	+133**[b]	+110[##]	+187**[b]	NC	+213**[b]	NC
下垂体	0.0036 g	0.0045 g	-11	-20[#]	-8	NC	-14*	NC
前立腺	0.0335 g	NA	-21*	NA	-34*	NA	-24**	NA
唾液腺	0.258 g	0.153 g	-21**	-18[##]	-38**	NC	-38**	NC
精嚢	0.420 g	NA	-23**	NA	-39**	NA	-44**	NA
脾臓	-	0.147 g	-	-22[##]	-	NC	-	NC
甲状腺及び副甲状腺	0.0039 g	-	+33*	-	+54**	NC	+54**	NC
剖検所見								
検査例数	12	12	12	11	12	9[c]	11	9[c]
十二指腸								
肥厚	0	0	4	5	6	1	7	3
空腸								
肥厚	0	0	4	8	8	1	8	3

a: 投与 13 週時の検査値を記載(主群のみ検査を実施)。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく。

b: データを log 変換後、統計解析を実施

c: 0.75 mg/kg/日群は投与 9 週、1 mg/kg/日群は投与 6 週で屠殺した例数(死亡例を含む)

-: 器官重量に変化なし　　NA (Not Applicable): 該当せず、NC (Not Conducted): 実施せず

*: p<0.05、**: p<0.01 (Williams' test)　　[#]: p<0.05、[##]: p<0.01 (t test)

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)	0		0.5		0.75		1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
剖検所見								
検査例数	12	12	12	11	12	9[a]	11	9[a]
肝臓								
肥大	0	0	10	11	12	9	11	9
黒色化	0	0	12	11	10	3	9	0
腹部								
膨満	0	0	7	6	6	7	10	6
脂肪組織								
減少	0	0	0	0	1	0	0	2
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	12	12	12[b]	12	12[b]
肝臓								
肝細胞肥大/好酸性化								
軽度	0	0	4	4	0	0	0	0
中等度	0	0	8	8	9	12	1	0
重度	0	0	0	0	3	0	11	12
肝細胞壊死/アポトーシス								
軽微	0	0	8	7	11	11	3	9
軽度	0	0	0	1	1	1	8	3

a: 0.75 mg/kg/日群は投与 9 週、1 mg/kg/日群は投与 6 週で屠殺した例数

b: 0.75 mg/kg/日群は投与 9 週又はそれ以前、1 mg/kg/日群は投与 6 週又はそれ以前に屠殺した例数(死亡例を含む)

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)	0		0.5		0.75		1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	12	12	12[a]	12	12[a]
肝臓								
クッパー細胞の色素沈着								
軽微	0	0	7	4	8	10	5	9
軽度	0	0	0	4	4	1	7	1
類洞内皮細胞の拡張								
軽微	0	0	6	5	11	10	7	5
軽度	0	0	0	0	1	2	5	7
有糸分裂活性増加								
軽微	0	0	4	0	7	7	8	1
軽度	0	0	0	2	0	1	3	7
門脈周囲肝細胞の空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	4	1	4
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
卵形細胞増殖								
軽微	0	0	0	0	6	1	11	12
十二指腸の絨毛肥大	0	0	4	5	5	3	12	5
空腸の絨毛肥大	0	0	4	8	8	4	11	3
唾液腺管の脱顆粒増加	0	0	0	1	0	4	1	7
胸腺退縮	0	0	0	1	0	1	0	3

a: 0.75 mg/kg/日群は投与 9 週又はそれ以前、1 mg/kg/日群は投与 6 週又はそれ以前に屠殺した例数(死亡例を含む)

2.6.7.10.1 マウス 13 週間がん原性予備試験（続き）

試験番号: [redacted]0[redacted]5

投与量(mg/kg/日)	0		0.5		0.75		1	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	12	12	12	12[a]	12	12[a]
副腎 X 帯空胞化	0	8	0	1	0	1	0	2
黄体欠失	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
子宮筋層萎縮	NA	0	NA	1	NA	5	NA	6[b]

a: 0.75 mg/kg/日群は投与 9 週又はそれ以前、1 mg/kg/日群は投与 6 週又はそれ以前に屠殺した例数(死亡例を含む)

b: 11 例数中の発現例数

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: RPRELIMINARY TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 13 WEEKS (LOW DOSES)

動物種/系統: マウス/Crl:CD1(ICR)　投与期間: 13 週間　試験番号: [redacted]0001

投与開始日齢: 35～41 日齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-2

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: なし

無毒性量: 雄 0.2 mg/kg/日、雌 0.1 mg/kg/日

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)		0		0.1		0.2		0.4	
動物数		M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
トキシコキネティクス(n=3)									
ペマフィブラート									
tmax (h)	投与 1 日	ND	ND	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
	投与 29 日	ND	ND	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5
	投与 91 日	ND	ND	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	5.7	8.9	9.0	11.5	12.1	30.7
	投与 29 日	ND	ND	3.0	10.1	6.3	16.5	15.1	104.2
	投与 91 日	ND	ND	2.6	14.3	11.4	18.2	19.5	49.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	16.6	27.9	26.4	61.2	35.1	87.2
	投与 29 日	ND	ND	14.5	37.3	39.5	106.1	94.4	247.2
	投与 91 日	ND	ND	17.1	74.0	51.1	127.9	115.7	333.6

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.2		0.4	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 眼球の黒色化	0	0	0	0	0	0	2	2
体重(%)[a] 投与 13 週	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量(%)[a] 投与 1-13 週	37 g	34 g	+4	+1	-2	+7	+9	+5
血液学的検査 [b]								
Hct (L/L)	0.449	0.502	0.484	0.485*	0.485	0.483*	0.475*	0.478**
Hb (g/dL)	14.5	15.0	14.2	14.5	14.2	14.4*	14.1	14.2**
RBC ($\times 10^{12}$/L)	10.10	9.95	9.49*	9.64	9.65*	9.50*	9.73*	9.52*
好中球数($\times 10^{9}$/L)	-	0.94	-	1.19	-	0.91	-	1.43**

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した

b: 投与 13 週時の検査値を記載(主群のみ検査を実施)

-: 特記すべき変化なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams' test)

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.2		0.4	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
血液化学的検査 [a]								
ALP (U/L)	39	60	66	98*	111^{SS}	144**	628^{SS}	172**
ALT (U/L)	38	40	30	64	40	89**	116^{SS}	78**
BUN (mmol/L)	7.47	-	7.71	-	8.28	-	8.88**	-
CRE (μmol/L)	5	-	8*	-	7*	-	8*	-
TG (mmol/L)	1.39	1.21	1.18	0.50**	0.86*	0.36**	0.64**	0.33**
アルブミン(g/L)	30	31	30	32*	30	32*	34**	34**
A/G 比	1.59	1.81	1.71*	1.80	1.74**	1.85	1.88**	2.04**
血清鉄 (μmol/L)	37	34	35	34	34	35	31*	29
TIBC (μmol/L)	72.3	78.1	62.2*	75.9	55.4**	67.3^{SS}	58.4**	66.8^{SS}
UIBC (μmol/L)	35	44	27^{S}	42	22^{SS}	32^{SS}	28^{SS}	38^{SS}

a: 投与 13 週時の群平均値を記載。統計方法は雄の ALP、ALT、UIBC、雌の TIBC 及び UIBC を Shirley's 検定。雌雄の BUN、A/G 比及び Fe、雄の TG 及び雌のアルブミンを William’s 検定で実施。それ以外の項目はデータを log 変換後、William’s 検定で統計解析を実施。

-: 特記すべき変化なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams’ test)

^{S}: $p<0.05$、^{SS}: $p<0.01$ (Shirley's test)

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.2		0.4	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
器官重量(絶対重量)(%)[a]								
副腎	0.0048 g	0.0103 g	-12	-	+6	-	+17*	-
肝臓	1.962 g	1.672 g	+25**	+29**	+38**	+44**	+110**	+81**
下垂体	0.0030 g	0.0043 g	-	0	-	-5	-	-14*
唾液腺	0.275 g	0.172 g	-5	-3	-13*	-9	-17**	-12*
子宮及び頚部	NA	0.275 g	NA	-37*	NA	-24*	NA	-25*

a: 投与 13 週時の検査値を記載(主群のみ検査を実施)。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく。雌雄の肝臓のみデータを log 変換後に統計解析を実施。

-: 器官重量に変化なし

NA (Not Applicable): 該当せず

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Williams'検定)

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.2		0.4	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
剖検所見								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
肝臓								
肥大化	0	0	0	0	0	0	8	7
表面の不整	0	0	0	0	0	0	1	0
蒼白化	0	0	0	3	1	4	3	3
黒色化	0	0	0	1	0	0	0	0
小葉構造明瞭化	0	0	0	0	0	0	1	1
黒色化	0	0	8	5	11	7	11	12
小腸								
十二指腸の肥厚	0	0	1	2	1	3	4	4
空腸の肥厚	0	0	1	2	2	3	3	2
回腸の肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
肝臓								
全般的肝細胞肥大/好酸性化								
軽微	0	0	0	4	5	3	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	11	12
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.2		0.4	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
肝臓								
肝細胞壊死/アポトーシス								
軽微	0	0	0	4	1	7	6	7
軽度	0	0	0	3	0	1	4	2
中等度	0	0	0	0	0	2	0	1
重度	0	0	0	0	0	1	0	0
クッパー細胞の色素沈着								
軽微	0	0	2	1	0	3	7	7
軽度	0	0	0	1	0	1	2	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
有糸分裂活性の増加								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	2
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
全般的肝細胞空胞化 (脂肪化)								
軽微	0	0	0	0	0	0	5	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10.2 マウス 13 週間がん原性予備試験（低用量追加試験）（続き）

試験番号: [redacted]0001

投与量(mg/kg/日)	0		0.1		0.2		0.4	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
病理組織学的検査								
検査例数	12	12	11	12	12	12	12	12
肝臓								
門脈の炎症								
軽微	3	2	4	5	6	5	3	7
軽度	0	0	0	1	0	4	4	3
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
小葉中心性の肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	4	0	4	0	2
軽度	0	0	0	0	0	4	0	1
肝細胞の限局性凝固壊死								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	1	0	2	0	2	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎 X 帯空胞化								
軽微	0	0	0	1	0	0	0	6
軽度	0	3	0	2	0	4	0	2
中等度	0	5	0	6	0	1	0	0
著明	0	3	0	2	0	2	0	0
重度	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.3 マウス 104 週間がん原性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks

動物種/系統: マウス/Crl:CD1(ICR)　投与期間: 104 週間　試験番号: [redacted]0002

投与開始日齢: 32～35 日齢　CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-3

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

非腫瘍性病変に対する無毒性量: 雌雄共に 0.075 mg/kg/日

腫瘍性病変に対する無毒性量: 雌雄共に 0.075 mg/kg/日未満

試験番号: [redacted]0002

投与量(mg/kg/日)		0		0.075		0.15		0.3	
動物数		M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
トキシコキネティクス(n=3)									
ペマフィブラート									
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	2.6	4.3	7.2	17.5	11.1	34.7
	投与 13 週	ND	ND	2.0	5.4	3.5	10.5	17.0	27.9
	投与 26 週	ND	ND	2.2	5.3	6.0	10.9	18.6	34.3
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 26 週	ND	ND	12.7	33.1	33.0	62.8	146.3	272.8
動物数									
投与開始時		60	60	60	60	60	60	60	60
死亡及び切迫剖検数		30	39	32	40	43	41	39	40
最終剖検例数		30	21	28	20	17	19	21	20
生存率(%)		50	35	47	33	28	32	35	33

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.10.3 マウス 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0002

投与量(mg/kg/日)	0		0.075		0.15		0.3	
動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
特記すべき所見								
体重変化(%)[a] 投与 1-104 週	18.7 g	18.6 g	-8	-	-1	-	-21*Wi	-
平均摂餌量(%)[a] 投与 1-104 週	39 g/week	37 g/week	0	+3	+4	+2	+9**Wi	+14**Wi
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査 (投与 52 週)								
ALP (U/L)	47	61	86**lWi	113**lWi	132**lWi	147**lWi	451**lWi	402**lWi
ALT (U/L)	72	42	-	-	-	80**Wi	-	97**Wi
AST (U/L)	64	72	-	-	-	104*Wi	130**Sh	100*Wi
BUN (mmol/L)	6.80	7.12	-	-	-	-	8.18**Wi	-
CRE (μmol/L)	7	9	-	-	-	-	11**lWi	16**Wi
TG (mmol/L)	1.93	1.44	-	-	1.03**lWi	0.47**Wi	0.65**lWi	0.14**lWi
総蛋白(g/L)	52	52	-	55*Wi	-	56**Wi	56**Sh	58**Wi
アルブミン(g/L)	29	30	-	32**Wi	-	34**Wi	34**Sh	36**Wi
A/G 比	1.27	1.36	-	-	-	1.58**Wi	1.50**Wi	1.65**Wi
血清鉄 (μmol/L)	43	51	-	41**lWi	36**Wi	40**lWi	32**Wi	41**lWi

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

l: data were log transformed for the statistical analysis

Sh: treated groups compared with Control using Shirley's test

Wi: treated groups compared with Controls using Williams' test

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.10.3 マウス 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0002

投与量(mg/kg/日)		0		0.075		0.15		0.3	
動物数		M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
剖検所見									
肝臓	肥大	4	9	9	11	9	23	38	30
	表面の不整	1	3	2	4	1	6	8	16
	塊	20	7	28	12	30	16	38	41
	蒼白化	8	7	14	6	12	20	26	37
	黒色化	1	2	17	14	23	10	37	22
空腸	肥厚	1	0	2	3	2	4	8	11
甲状腺	黒色化	0	0	0	0	0	1	6	10

2.6.7.10.3 マウス 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0002

投与量(mg/kg/日)	0		0.075		0.15		0.3	
動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
肝臓　肝細胞癌	1	0	4	1	8#+	4	20#+	14#+
肝細胞腺腫	10	0	17	5+	18	6+	19	26#+
肝細胞腫瘍の合計	11	0	21+	6	24#+	9#+	33#+	33#+
非腫瘍性病変								
肝臓　再生成過形成	0	0	4	0	7	4	10	9
好塩基性細胞巣	4	0	3	0	8	11	9	15
好酸性細胞巣	4	0	4	3	0	1	7	7
全般的肝細胞肥大	3	2	49	48	53	48	54	44
好酸性化	0	0	14	6	12	14	43	21
クッパー細胞の色素沈着	4	5	10	30	22	35	49	43
甲状腺 濾胞上皮細胞の色素沈着	0	0	0	0	0	0	5	7
下垂体 前葉の過形成	9	2	3	2	1	1	1	2

#: significant trend test up to and including annotated group

+: significant pairwise comparison for annotated group against control

下線: 腫瘍の発現頻度が施設背景値を上回ったもの

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks

動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)　投与期間: 104 週間　試験番号: [redacted]0003

試験開始日齢: 35～41 日齢　CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-4

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 雌雄で異なる投与量

腫瘍性病変及び非腫瘍性病変に対する無毒性量: 雄 0.3 mg/kg/日未満、雌 1 mg/kg/日未満

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
トキシコキネティクス(n=3)									
ペマフィブラート									
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	10.8	38.1	178.3	ND	48.6	154.8	1045.2
	投与 13 週	ND	5.3	30.2	62.6	ND	24.5	55.1	357.1
	投与 26 週	ND	8.5	28.1	100.1	ND	33.0	91.7	372.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 26 週	ND	53.9	157.4	575.3	ND	163.1	458.2	1832.1
動物数									
投与開始時		70	70	70	70	70	70	70	70
死亡及び切迫剖検数		50	39	40	43	34	31	40	44
最終剖検例数		20	31	30	27	36	39	30	26
生存率(%)		28.6	44.3	42.9	38.6	51.4	55.7	42.9	37.1

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数	M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
特記すべき所見								
体重変化(%)[a]　投与 1-104 週	604 g	-11* Wi	-20** Wi	-36** Wi	308 g	+4	-13* Wi	-31** Wi
平均摂餌量(%)[a]　投与 1-104 週	-	-	-	-	135g/week	+6** Wi	+9** Wi	+6** Wi
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
Hct (L/L)	0.436	0.403* Wi	0.392**Wi	0.361**Wi	0.431	0.393* Wi	0.365**Wi	0.357**Wi
Hb (g/dL)	15.4	13.9* Wi	13.5** Wi	12.0** Wi	14.9	13.2** Wi	11.4** Wi	11.1** Wi
MCH (pg)	18.6	17.8	16.8** Sh	15.6** Sh	19.7	18.0** Sh	15.8** Sh	15.2** Sh
MCHC (g/dL)	35.2	34.3	34.3	33.3** Wi	34.6	33.6* Sh	31.1** Sh	30.9** Sh
MCV (fL)	53.0	51.8	49.0** Wi	46.8** Wi	56.8	53.5* Wi	50.9** Wi	49.3** Wi
血小板数($\times 10^9$/L)	1081	1353*lWi	1406* lWi	1978**lWi	955	1175* Sh	1263** Sh	1507** Sh
PT (sec)	23.2	22.6	20.6** Wi	20.1** Wi	22.4	19.5** Wi	19.3** Wi	18.5** Wi
APTT (sec)	15.5	14.8	14.5	13.7* Wi	18.5	12.4** Wi	12.2** Wi	9.8** Wi

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

l: data were log transformed for the statistical analysis

Sh: treated groups compared with Control using Shirley's test

Wi: treated groups compared with Control using Williams' test

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数	M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
血液化学的検査								
ALP (U/L)	60	135** Sh	422** Sh	469 ** Sh	27	101** lWi	155** lWi	318** lWi
ALT (U/L)	51	118** lWi	200 lWi	114** lWi	36	64** Sh	60** Sh	135** Sh
AST (U/L)	79	120* Sh	177* Sh	136* Sh	86	83	75	151
BUN (mmol/L)	3.15	3.58	4.65** lWi	6.42** lWi	4.68	4.83	5.16	6.29* lWi
CRE (μmol/L)	29	30	34** lWi	42** lWi	38	37	40	41
TG (mmol/L)	1.36	1.29	1.73	1.54	2.24	1.22** lWi	1.12** lWi	1.19** lWi
アルブミン(g/L)	26	28	32** lWi	35** lWi	36	37	40* Wi	40* Wi
A/G 比	0.60	0.67	0.82** lWi	0.94** lWi	0.90	0.98	1.02* Wi	1.01* Wi
血清鉄 (μmol/L)	37	22** Wi	20** Wi	16** Wi	62	22** lWi	14** lWi	12** lWi
UIBC (μmol/L)	80.2	71.6	71.5	69.2	50.8	71.6** Wi	86.5** Wi	78.5** Wi
TIBC (μmol/L)	117.2	93.5** Wi	91.8** Wi	85.1** Wi	112.5	94.0** Wi	100.2**Wi	90.7** Wi
トランスフェリン飽和率(%)	32.4	24.9** Wi	21.8** Wi	19.0** Wi	55.7	24.2** lWi	13.9** lWi	13.8** lWi
尿検査								
尿比重(g/L)	-	-	-	-	1021	1024* Sh	1026** Sh	1029** Sh
総蛋白(g/L)	2.96	-	-	5.42* Wi	0.44	-	2.85** lWi	2.53** lWi

l: data were log transformed for the statistical analysis

Sh: treated groups compared with Control using Shirley's test

Wi: treated groups compared with Controls using Williams' test

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
剖検所見									
肝臓	肥大	5	11	41	64	1	22	40	39
	表面の不整	1	6	24	36	0	1	9	6
	腫瘤	1	10	10	33	4	36	43	58
	蒼白化	22	40	53	52	14	48	44	43
	黒色化	0	9	26	35	0	15	28	50
肺	蒼白化	25	31	37	43	11	31	37	38
腎臓	蒼白化	6	11	9	18	9	4	5	6
	黒色化	1	8	11	25	4	16	16	49
甲状腺	黒色化	2	19	29	41	1	16	28	31
精巣	精細管の明瞭化	2	3	10	12	NA	NA	NA	NA
	腫瘤	6	4	24	31	NA	NA	NA	NA
精巣上体	小型化	4	6	6	11	NA	NA	NA	NA
乳腺	肥厚	4	4	1	7	52	48	41	29
	腫瘤	5	7	1	6	40	36	27	19
子宮	嚢胞	NA	NA	NA	NA	22	21	14	10
下垂体	腫瘤	23	27	20	11	47	47	35	28

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
病理組織学的検査									
腫瘍性病変									
肝臓	肝細胞癌	0	0	2	16#+	0	6+	9#+	35#+
	肝細胞腺腫	1	0	5	12#+	0	10+	22#+	34#+
	肝細胞腫瘍の合計	1	0	7#	23#+	0	16+	26#+	50#+
膵臓	腺房細胞癌	0	1	1	1	0	0	0	0
	腺房細胞腺腫	1	8	10	9	0	6+	7+	3
	腺房細胞腫瘍の合計	1	8	11+	9	0	6	7	3
精巣	ライディッヒ細胞腺腫	6	5	20#+	30#+	NA	NA	NA	NA
甲状腺	濾胞上皮細胞癌	2	1	0	1	0	0	0	0
	濾胞上皮細胞腺腫	2	5	6	10	2	3	9+	5

#: significant trend test up to and including annotated group

+: significant pairwise comparison for annotated group against control

下線: 腫瘍の発現頻度が施設背景値を上回ったもの

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数	M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
病理組織学的検査								
非腫瘍性病変								
肝臓								
好酸性細胞巣	11	18	46	50	19	47	57	48
両染性細胞巣	2	3	9	23	4	17	30	46
好塩基性細胞巣	2	12	8	15	29	23	24	24
混合型細胞巣	5	11	13	12	6	15	14	3
肝細胞肥大	0	6	31	29	0	31	34	17
好酸性化	0	33	62	63	2	60	63	65
巨核/多核肝細胞	0	9	19	15	4	47	41	42
肝細胞アポトーシス	0	2	3	7	1	4	5	5
実質細胞の出血性壊死	7	28	29	35	7	17	19	21
門脈の架橋性線維化	0	11	23	29	1	0	2	6
再生成過形成	0	0	3	11	0	1	0	0
肝細胞の嚢胞様変性	21	33	32	29	6	9	20	23
出血性嚢胞/血管拡張	2	3	9	16	6	9	13	20
クッパー細胞/マクロファージの色素沈着	3	38	49	56	6	28	25	46

2.6.7.10.4 ラット 104 週間がん原性試験（続き）

試験番号: [redacted]0003

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	1	3	0	1	3	10
動物数		M: 70	M: 70	M: 70	M: 70	F: 70	F: 70	F: 70	F: 70
膵臓	腺房細胞の限局性過形成	6	13	20	10	1	5	13	8
精巣	ライディッヒ細胞の過形成	3	5	15	15	NA	NA	NA	NA
甲状腺	濾胞上皮細胞の肥大	4	18	36	46	1	19	22	42
	濾胞上皮細胞の色素沈着	2	11	34	43	2	22	27	37
腎臓	慢性進行性腎症	31	42	49	50	4	21	27	26
	腎皮質尿細管の色素沈着	1	3	7	12	4	12	10	29
肺	肺胞マクロファージの凝集	14	26	28	36	18	27	37	39
	コレステリン肉芽腫	4	4	5	14	5	9	8	12
副腎	球状帯の肥大	0	5	7	42	0	2	9	18
下垂体	前葉細胞の空胞化	4	6	8	26	1	0	2	3
骨髄	骨髄脂肪の置換	22	14	2	1	21	9	1	5
膣	上皮委縮	NA	NA	NA	NA	13	20	9	36
	上皮の粘液化	NA	NA	NA	NA	32	28	30	9
子宮	子宮内膜増殖症	NA	NA	NA	NA	17	15	12	9
	委縮	NA	NA	NA	NA	6	2	3	16
卵巣	黄体なし	NA	NA	NA	NA	34	28	37	40
脳	沈下	14	12	7	6	29	21	14	6

NA (Not Applicable): 該当せず

2.6.7.11 生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg/日	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 (記載箇所)
ラット /CD(SD)	強制経口 (0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	妊娠 7 日 ～17 日	0，10，30，100，300	妊娠雌 6～7 匹	300 mg/kg/日: 死亡(3 匹)，流産(4 匹) ≥100 mg/kg/日: 体重増加抑制，摂餌量減少	[redacted]5001 (4.2.3.5.2-1)
ウサギ/JW	強制経口 (0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	妊娠 6 日 ～18 日	0，1，10，100，200	妊娠雌 4～6 匹	200 mg/kg/日: 体重増加量減少，摂餌量減少，着床数減少，胎盤重量増加 ≥10 mg/kg/日: 流産 10，100 mg/kg/日: 摂餌量減少傾向	[redacted]5003 (4.2.3.5.2-3)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験: 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Oral Dose Study for Effects of K-877 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats

試験計画: ICH 4.1.1 に準拠

投与期間: (雄) 交配前 14 日間，交配期間，剖検前日まで[合計 49～52 日]
(雌) 交配前 14 日間，交配期間，妊娠 7 日

試験番号: [redacted]080

動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)

交尾成立日: 妊娠 0 日起算

CTD 記載箇所: 4.2.3.5.1-1

投与開始週齢: (雄) 10 週齢，(雌) 9 週齢

剖検日: (雄) 雌剖検後，(雌) 妊娠 13 日

GLP 適用: 適

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与方法: 強制経口

特記事項: なし

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

無毒性量: (雄親動物) 一般毒性学的影響; 5 mg/kg/日未満，生殖能に対する影響; 50 mg/kg/日
(雌親動物) 一般毒性学的影響; 5 mg/kg/日未満，生殖能に対する影響; 15 mg/kg/日
(初期胚); 15 mg/kg/日

試験番号: [redacted]080

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	5	15	50
雄親動物				
評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
体重(%)[a]				
投与 50 日	542 g	-5*	-9**	-17**
体重増加量(%)[a]				
投与 1～50 日	139 g	-22*	-35**	-65**

-: 特記すべき所見なし

a: 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す，統計学的有意差は実測値に基づく

*: $p<0.05$，**: $p<0.01$ (t-test)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]080

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	5	15	50
雄親動物				
摂餌量	-	-	-	-
血液学的検査(投与 14 日)				
検査動物数	10	10	10	10
赤血球数(10^6/μL)	8.41	7.93**	7.79**	7.80**
ヘモグロビン量(g/dL)	15.9	15.1*	14.9**	14.7**
ヘマトクリット値(%)	48.1	45.8	44.8*	43.8**
血小板数(10^3/μL)	1091	1349**	1428**	1449**
白血球数(10^3/μL)	10.29	12.81	12.49	13.61*
剖検				
肝臓の大型化	0	20	20	20
器官重量	-	-	-	-
精子検査	-	-	-	-
交尾率，授胎率，交尾所要日数	-	-	-	-
雌親動物				
評価動物数(交配前/交配後)	20/20	20/20	20/19	20/19
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$，**: $p<0.01$ (t-test)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]080

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	5	15	50
雌親動物				
体重(%)[a]				
妊娠 8 日 [b]	305 g	-1	-3	-5*
妊娠 13 日 [b]	330 g	-1	-3	-4
体重増加量(%)[a]				
妊娠 0～3 日 [c]	18 g	-28**	-28**	-39**
妊娠 0～13 日 [c]	65 g	-5	-9	-14*
摂餌量(%)[a]				
投与 4 日 [d]	19.5 g/日	+2	-3	-8**
妊娠 13 日 [d]	-	-	-	-
血液学的検査(投与 14 日)				
検査動物数	10	10	10	10
赤血球数(10^6/μL)	7.98	7.55**	7.41**	7.36**
ヘモグロビン量(g/dL)	15.3	14.7*	14.4**	14.3**
ヘマトクリット値(%)	45.4	42.7**	41.5**	41.4**

-: 特記すべき所見なし

a: 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す，統計学的有意差は実測値に基づく

b: 50 mg/kg/日群は妊娠 6～8 日まで有意な低値を示したが，投与期間終了翌日と剖検日のみ記載

c: 5 mg/kg/日群は妊娠 3～7 日まで，15 mg/kg/日群は妊娠 3，4，6～11 日まで，50 mg/kg/日群は妊娠 1～13 日まで有意な低値を示したが，妊娠 3 日と剖検日のみ記載

d: 50 mg/kg/日群は投与 4 日に有意な低値を示し，投与 4 日と剖検日のみ記載

*: $p<0.05$，**: $p<0.01$ (t-test)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]080

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	5	15	50
雌親動物				
剖検	-	-	-	-
性周期，交尾率，受胎率，交尾所要日数	-	-	-	-
平均黄体数	16.0	15.9	14.9	14.4
平均着床数	-	-	-	-
胚 · 胎児				
平均着床前死亡率，平均着床後死亡率	-	-	-	-
平均生存胚数	14.6	14.5	13.2	12.7*

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$ (t-test)

2.6.7.13 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験
2.6.7.13.1 ラット胚 · 胎児発生に関する試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Oral Dose Study for Effects of K-877 on Embryo-Fetal Development in Rats

試験計画: ICH4.1.3 に準拠　　投与期間: 妊娠 7 日～17 日　　試験番号: [redacted]081

動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)　　交尾成立日: 妊娠 0 日起算　　CTD 記載箇所: 4.2.3.5.2-2

試験開始週齢: 10～12 週齢(交配開始時)　　帝王切開日: 妊娠 20 日　　GLP 適用: 適

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口

特記事項: なし　　溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

無毒性量: (母動物) 一般毒性学的影響; 10 mg/kg/日未満，生殖能に対する影響; 100 mg/kg/日
(胚 · 胎児); 100 mg/kg/日

試験番号: [redacted]081

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	100
トキシコキネティクス(n=3)				
Cmax (μg/mL)				
妊娠 7 日	nq	0.9745	28.2243	82.9551
妊娠 17 日	nq	0.1896	0.6356	3.5618
AUC_{0-24} (μg·h/mL)				
妊娠 7 日	nc	2.5660	43.0964	268.6967
妊娠 17 日	nc	0.6253	3.4885	18.7523

nq: 定量下限(0.001 μg/mL)未満

nc: 定量下限(0.001 μg/mL)のため計算不能

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]081

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	100
母動物				
妊娠動物数	19	19	19	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
体重(%)[a]				
妊娠 9 日 [b]	297 g	-3	-2	-6*
妊娠 20 日 [b]	-	-	-	-
体重増加量(%)[a]				
妊娠 0～9 日 [c]	55 g	-15**	-16**	-35**
妊娠 0～20 日 [c]	-	-	-	-
摂餌量(%)[a]				
妊娠 8 日 [d]	26.3 g/日	-11**	-16**	-28**
妊娠 20 日 [d]	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
平均黄体数	-	-	-	-
平均着床数	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す，統計学的有意差は実測値に基づく

b: 100 mg/kg/日群は妊娠 9～12 日及び 14 日に有意な低値を示したが，妊娠 9 日と剖検日のみ記載

c: 10 mg/kg/日群は妊娠 8～10 日まで, 30 mg/kg/日群は妊娠 9 及び 10 日, 100 mg/kg/日群は妊娠 8～17 日まで有意な低値を示したが，妊娠 9 日と剖検日のみ記載

d: 10 及び 30 mg/kg/日群は妊娠 8 及び 9 日，100 mg/kg/日群は妊娠 8～10 日まで有意な低値を示したが，妊娠 8 日と剖検日のみ記載

*: $p<0.05$，**: $p<0.01$ (t-test)

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]081

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	100
胚・胎児				
生存胎児の認められた母動物数	19	19	19	20
平均着床前死亡率，平均着床後死亡率，性比(雄%)，生存胎児体重，胎盤重量	-	-	-	-
平均生存胎児数	13.2	13.4	12.9	14.4*
外表観察				
検査胎児数	250	255	246	287
外表異常				
臍帯ヘルニア(%)	0.0	0.0	0.0	0.3
内臓観察				
検査胎児数	119	121	119	137
内臓異常				
胸腺頸部残留(%)	0.0	0.0	0.7	1.3
骨格観察				
検査胎児数	131	134	127	150
骨格異常	-	-	-	-
骨格変異	-	-	-	-
骨化進行度	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$ (t-test)

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Oral Dose Study for Effects of K-877 on Embryo-Fetal Development in Rabbits

試験計画: ICH4.1.3 に準拠　　投与期間: 妊娠 6 日～18 日　　試験番号: [redacted]082

動物種/系統: ウサギ/日本白色種　　交尾成立日: 妊娠 0 日起算　　CTD 記載箇所: 4.2.3.5.2-4

試験開始週齢: 18 週齢(交配時)　　帝王切開日: 妊娠 29 日　　GLP 適用: 適

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口

特記事項: なし　　溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

無毒性量: (母動物) 一般毒性学的影響; 10 mg/kg/日, 生殖能に対する影響; 1 mg/kg/日
(胚・胎児); 100 mg/kg/日

試験番号: [redacted]082

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	10	100
トキシコキネティクス(n=3)				
Cmax (μg/mL)				
妊娠 6 日	nq	0.097	2.958	95.944
妊娠 18 日	nq	0.040	0.915	25.009
AUC_{0-24} (μg·h/mL)				
妊娠 6 日	nc	0.179	2.884	154.105
妊娠 18 日	nc	0.111	1.252	60.789
母動物				
妊娠動物数	19	18	19	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	1[a]	0

nq: 定量下限(0.001 μg/mL)未満

nc: 定量下限(0.001 μg/mL)のため計算不能

a: 妊娠 8 日に死亡

2.6.7.13.2 ウサギ胚 · 胎児発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]082

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	10	100
母動物				
流産/全胚 · 胎児吸収動物数	0	0	1	5
早産/出産	1[a]	0	0	1[b]
一般状態				
削痩	0	0	0	1
糞便減少/無便	2	4	6	14
尿減少/無尿	1	2	1	8
体重(%)[c]				
妊娠 19 日 [d]	3.76 kg	+1	-2	-8**
妊娠 29 日 [d]	-	-	-	-
体重増加量(%)[c]				
妊娠 0～19 日 [e]	0.29 kg	+14	+7	-90**
妊娠 0～29 日 [e]	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 妊娠 29 日に出産

b: 妊娠 28 日に早産

c: 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す，統計学的有意差は実測値に基づく

d: 100 mg/kg/日群は妊娠 14～25 日まで有意な低値を示したが，投与終了翌日と剖検日のみ記載

e: 100 mg/kg/日群は妊娠 13～21 日まで有意な低値を示したが，投与終了翌日と剖検日のみ記載

**: $p<0.01$ (t-test)

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]082

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	10	100
母動物				
摂餌量(%)[a]				
妊娠 19 日 [b]	165 g/日	-2	-18	-64**
妊娠 29 日 [b]	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
平均黄体数，平均着床数	-	-	-	-
胚・胎児				
生存胎児の認められた母動物数	18	18	17	14
平均着床前死亡率，平均着床後死亡率，平均生存胎児数，性比(雄%)，生存胎児体重，胎盤重量	-	-	-	-
外表観察				
検査胎児数	143	144	146	115
外表異常	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す，統計学的有意差は実測値に基づく

b: 100 mg/kg/日群は妊娠 8～19 日まで有意な低値を示したが，投与終了翌日と剖検日のみ記載

**: $p<0.01$ (t-test)

2.6.7.13.2 ウサギ胚 · 胎児発生に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]082

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	10	100
胚 · 胎児				
内臓観察				
検査胎児数	143	144	146	115
内臓異常(%)	0.0	0.6	1.2	0.0
共通房室口遺残(%)	0.0	0.0	0.6	0.0
動脈管開存(%)	0.0	0.0	1.2	0.0
胸腺頸部残留(%)	0.0	0.6	0.0	0.0
骨格観察				
検査胎児数	143	144	146	115
骨格異常(%)	2.7	1.3	2.4	0.0
前頭骨癒合(%)	0.0	0.0	0.6	0.0
過剰腰椎弓(%)	0.5	0.0	0.0	0.0
腰椎体癒合(%)	0.9	0.0	0.6	0.0
腰椎半椎(%)	0.9	0.0	0.6	0.0
尾椎体癒合(%)	0.7	0.8	0.0	0.0
胸骨癒合(%)	0.6	1.3	1.2	0.0
分岐肋骨(%)	0.0	0.0	0.6	0.0
骨格変異	-	-	-	-
骨化進行度	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Oral Dose Study for Effects of K-877 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats

試験計画: ICH4.1.2 に準拠
投与期間: 妊娠 7 日～授乳 20 日
試験番号: [redacted]142
動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)
交尾成立日: 妊娠 0 日起算
CTD 記載箇所: 4.2.3.5.3-1
試験開始週齢: 10～12 週齢(交配時)
投与方法: 強制経口
GLP 適用: 適
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液
特記事項: なし
同腹児数の調整/非調整: 4 日齢時に雌雄各 4 匹に調整
無毒性量: (母動物) 一般毒性学的影響; 3 mg/kg/日未満，生殖能に対する影響; 3 mg/kg/日未満
(出生児); 3 mg/kg/日未満

試験番号: [redacted]142

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
母動物				
妊娠動物数	22	22	21	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	3	3	3
出産した動物数	22	19	18	21
全児死亡動物数	0	0	1	2
一般状態				
妊娠期間中	-	-	-	-
授乳期間中				
児の散乱	0	0	1	2
運動性低下，異常呼吸，腹臥位，眼の退色	0	0	0	1

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]142

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
F_0 母動物				
体重				
妊娠 20 日	-	-	-	-
授乳 21 日	-	-	-	-
体重増加量(%)[a]				
妊娠 0～20 日	-	-	-	-
授乳 0～7 日 [b]	41 g	-24	-29	-54**
授乳 0～21 日	-	-	-	-
摂餌量(%)[a]				
妊娠 20 日	-	-	-	-
授乳 7 日 [c]	49.6 g/日	-3	-3	-9**
授乳 14 日 [c]	60.5 g/日	-5	-5	-11**
剖検	-	-	-	-
分娩状態	-	-	-	-
妊娠率(%)	-	-	-	-
平均妊娠期間(日)	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 対照群は平均値を示し，投与群は対照群との差を%で示す，統計学的有意差は実測値に基づく

b: 30 mg/kg/日群は授乳 4～14 日まで有意な低値を示したが，もっとも変動の大きい日と離乳時のみ記載

c: 30 mg/kg/日群は授乳 7～14 日まで有意な低値を示したが，授乳 7 日と最終測定時のみ記載

**: $p<0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]142

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
F_1 出生児(離乳前)				
平均着床痕数，平均産児数，平均出生児数，死産児数，出産率，出生率，性比(雄%)，外表異常	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-
胃内の無乳及び低体温 [a]	0	0	1	2
削痩及び喰殺 [a]	0	0	0	1
生後 4 日生存率(%)	99.6	99.2	90.1##	79.6##
離乳率(%)	-	-	-	-
体重(g)				
雄: 0 日齢 [b]	6.80	6.75	6.35*	6.19**
雄: 21 日齢 [b]	58.5	53.2**	48.4**	43.8**
雌: 0 日齢 [b]	6.40	6.41	5.98**	5.79**
雌: 21 日齢 [b]	56.5	51.1**	47.7**	41.9**
発育分化				
耳介開展(%)				
雄: 2 日齢	37.4	22.7	12.1	4.1##
雄: 3 日齢	96.3	84.9	52.9##	64.5##
雄: 4 日齢	100.0	100.0	99.4	100.0

-: 特記すべき所見なし　　*: $p<0.05$，**: $p<0.01$ (Dunnett's test)　　##: $p<0.01$(Steel test)

a: 異常を示した産児を有する母動物数

b: 3 mg/kg/日群の雄は生後 11 日から，雌は生後 7 日から，10 及び 30 mg/kg/日群は雌雄ともに生後 0 日から離乳時まで有意な低値を示したが，生後 0 日と離乳時のみ記載

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]142

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
F_1 出生児(離乳前)				
発育分化				
耳介開展(%)				
雌: 2 日齢	50.6	26.4#	15.8##	5.1##
雌: 3 日齢	96.1	84.3	62.5##	68.1##
雌: 4 日齢	100.0	100.0	100.0	100.0
毛生	-	-	-	-
切歯萌出(%)				
雄: 11 日齢	95.5	80.4	67.9#	65.7#
雄: 14 日齢	100.0	100.0	100.0	100.0
雌: 11 日齢	94.8	77.5	72.1#	64.0##
雌: 14 日齢	100.0	100.0	100.0	100.0
眼瞼開裂(%)				
雄: 14 日齢	11.0	2.6	5.9	0.0
雄: 18 日齢	100.0	100.0	100.0	100.0
雌: 14 日齢	21.6	3.1	7.4	1.5
雌: 18 日齢	100.0	100.0	100.0	100.0
初期行動				
背面立ち直り反射(%)				
雄: 11 日齢	75.0	85.5	46.4#	58.6
雄: 14 日齢	100.0	100.0	100.0	98.5

-: 特記すべき所見なし

#: $p<0.05$，##: $p<0.01$(Steel test)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]142

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
F_1 出生児(離乳前)				
初期行動				
背面立ち直り反射(%)				
雌: 11 日齢	80.9	75.1	46.6##	51.8##
雌: 14 日齢	100.0	100.0	100.0	94.1
負の走地性	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
F_1 雄(離乳後)				
離乳後評価動物数 [a]	22/22	19/19	17/17	17/17
一般状態	-	-	-	-
体重(g)				
28 日齢 [b]	102	95**	88**	83**
70 日齢 [b]	433	423	405**	401**
剖検	-	-	-	-
行動検査(感覚機能検査, オープンフィールド，条件回避学習能)	-	-	-	-
生殖機能検査(包皮分離)	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 行動検査用動物数/生殖機能検査用動物数，死亡及び切迫剖検動物数，一般状態，体重，剖検の評価は合計数での評価

b: 離乳後，3 mg/kg/日群は生後 35 日まで，10 及び 30 mg/kg/日群は交配前期間を通して有意な低値を示したが，生後 28 日と交配前期間の最終測定日のみを記載

**: $p<0.01$ (Dunnett's test)　　##: $p<0.01$(Steel test)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号: [redacted]142

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
F_1 雌(離乳後)				
離乳後評価動物数 [a]	22/22	19/19	17/17	17/17
交配前期間一般状態	-	-	-	-
交配前期間体重(g)				
28 日齢 [b]	93	86**	81**	74**
70 日齢 [b]	261	261	261	245**
剖検	-	-	-	-
行動検査(感覚機能検査, オープンフィールド，条件回避反応検査)	-	-	-	-
生殖機能検査(腟開口，交尾率，受胎率)	-	-	-	-
妊娠期間一般状態	-	-	-	-
妊娠期間体重	-	-	-	-
黄体数，着床数	-	-	-	-
F_2 初期胚				
平均着床前死亡率，平均着床後死亡率，生存胚数	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 行動検査用動物数/生殖機能検査用動物数，死亡及び切迫剖検動物数，交配前期間一般状態，交配前期間体重，剖検の評価は合計数での評価

b: 離乳後, 3 mg/kg/日群は生後 28 日, 10 mg/kg/日群は生後 42 日まで, 30 mg/kg/日群は交配前期間を通して有意な低値を示したが，生後 28 日と交配前期間の最終測定日のみを記載

**: $p<0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.14.2 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験-追加試験-

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Oral Dose Study for Effects of K-877 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats –Additional Study-

試験計画: ICH4.1.3 に準拠
投与期間: 妊娠 7 日～授乳 20 日
試験番号: [redacted]115
動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)
交尾成立日: 妊娠 0 日起算
CTD 記載箇所: 4.2.3.5.3-2
試験開始週齢: 10～11 週齢(交配時)
投与方法: 強制経口
GLP 適用: 適
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液
特記事項: なし
同腹児数の調整/非調整: 4 日齢時に雌雄各 4 匹に調整

無毒性量: (母動物) 一般毒性学的影響; 0.3 mg/kg/日, 生殖能に対する影響; 0.3 mg/kg/日
(出生児); 0.3 mg/kg/日

試験番号: [redacted]115

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	0.1	0.3
母動物			
妊娠動物数	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0
出産した動物数	22	22	22
全児死亡動物数	0	0	0
一般状態			
妊娠期間中	-	-	-
授乳期間中	-	-	-
体重			
妊娠 20 日	-	-	-
授乳 21 日	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.14.2 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験−追加試験−（続き）

試験番号: [redacted]115

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	0.1	0.3
F_0 母動物			
体重			
妊娠 20 日	-	-	-
授乳 21 日	-	-	-
摂餌量			
妊娠 20 日	-	-	-
授乳 14 日	-	-	-
剖検	-	-	-
分娩状態，妊娠率，平均妊娠期間(日)	-	-	-
F_1 出生児(離乳前)			
評価動物数	22	22	22
平均着床痕数，平均産児数，平均出生児数，死産児数，出産率，出生率，性比(雄%)，外表異常	-	-	-
一般状態，体重	-	-	-
生後 4 日後生存率	-	-	-
離乳率	-	-	-
発育分化(耳介開展，毛生，切歯萌出，眼瞼開裂)	-	-	-
初期行動(背面立ち直り反射，負の走地性)	-	-	-
剖検	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.14.2 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験−追加試験−（続き）

試験番号: [redacted]115

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	0.1	0.3
F_1 雄(離乳後)			
離乳後評価動物数 [a]	22/22	22/22	22/22
一般状態，体重，剖検	-	-	-
行動検査(感覚機能検査, オープンフィールド，条件回避反応検査)	-	-	-
生殖機能検査(包皮分離)	-	-	-
F_1 雌(離乳後)			
離乳後評価動物数 [a]	22/22	22/22	22/22
交配前期間一般状態，体重	-	-	-
剖検	-	-	-
行動検査(感覚機能検査, オープンフィールド，条件回避反応検査)	-	-	-
生殖機能検査(膣開口，交尾率，受胎率)	-	-	-
妊娠期間一般状態，体重	-	-	-
妊娠期間	-	-	-
黄体数，着床数	-	-	-
F_2 初期胚			
平均着床前死亡率，平均着床後死亡率，生存胚数	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

a: 行動検査用動物数/生殖機能検査用動物数，死亡及び切迫剖検動物数，一般状態，体重，剖検の評価は合計数での評価

2.6.7.15 新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施していない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。

2.6.7.17 その他の毒性試験
2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877: Mode of Action Investigations of Indicators of Carcinogenic Potential in Tissues from the Rodent

動物種/系統: ラット/Crl: CD(SD)　　試験番号: [redacted]0030　　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.3-1

分析開始年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　GLP 適用: 適（遺伝子発現解析と酸化ストレス測定のみ非適）

特記事項: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（資料 4.2.3.2-3）、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（低用量）（資料 4.2.3.2-4）及びラット 4 週間反復経口投与曝露確認試験（資料 4.2.3.7.5-6）の肝臓を用いて、各種の発がん機序検討試験を実施した。

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	1	10
動物数 [a]	M: 3	M: 6	M: 6	F: 3	F: 6	F: 6
遺伝子発現解析 [b]						
Acox1	1.002	3.377***	6.745***	1.010	2.499	5.569***
Cyp4a1	1.026	10.746***	17.846***	1.013	3.299	11.933***
Pdk4	1.035	6.063***	10.464***	1.012	3.508**	6.188***
Cpt1a	1.017	2.790***	3.449***	1.059	1.488	2.361**
Pex1	1.000	1.232	1.589***	1.000	1.093	1.266*
Pex11a	1.021	20.338***	31.920***	1.019	21.301***	40.670***
Myc	1.219	0.901	2.432*	1.014	1.422	3.461*
Cat	1.000	1.009	1.241	1.000	0.980	1.143
Sod2	1.000	1.122	1.288**	1.009	1.176	1.524**
Ogg1	1.000	1.012	1.248	1.000	0.857	0.941
Cyp7a1	1.089	1.463	1.240	1.003	0.873	0.911

a: ラット 4 週間反復経口投与曝露確認試験(資料 4.2.3.7.5-6)の肝臓を使用した

b: 内在性コントロール遺伝子 *Actb* で補正した mRNA 発現量の対照群との比を記載

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001 (Dunnett's test)

2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	1	5
動物数 [a]	M: 6	M: 6	M: 6	F: 6	F: 6	F: 6
酸化ストレス評価 肝臓 8-OHdG (ng/mg DNA)	0.995	1.172	1.434***	0.987	1.354	1.674**

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	3	0	1	10
動物数 [b]		M: 3	M: 6	M: 6	F: 3	F: 6	F: 6
細胞増殖活性							
Ki-67 陽性細胞	軽微	3	4	3	1	4	1
	軽度	0	2	1	2	1	4
	中等度	0	0	1	0	0	0
	重度	0	0	1	0	0	1

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	3	0	0.03	0.1	0	1	5
動物数		M: 6 [a]	M: 6 [a]	M: 6 [a]	F: 6 [c]	F: 6 [c]	F: 6 [c]	F: 6 [a]	F: 6 [a]	F: 6 [a]
細胞増殖活性										
Ki-67 陽性細胞	軽微	5	0	2	4	1	1	2	1	0
	軽度	0	6	2	2	4	5	3	3	3
	中等度	0	0	2	0	1	0	1	2	3

a: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(資料 4.2.3.2-3)の肝臓を使用した

b: ラット 4 週間反復経口投与曝露確認試験(資料 4.2.3.7.5-6)の肝臓を使用した

c: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(低用量)(資料 4.2.3.2-4)の肝臓を使用した

: p<0.01、*: p<0.001 (Dunnett's test)

2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	3	0	1	10
動物数 [a]		M: 3	M: 6	M: 6	F: 3	F: 6	F: 6
アポトーシス活性							
TUNEL 陽性細胞	軽微	3	2	0	1	4	0
	軽度	0	3	6	2	2	6
	中等度	0	1	0	0	0	0

投与量(mg/kg/日)		0	0.3	3	0	0.03	0.1	0	1	5
動物数		M: 6 [b]	M: 6 [b]	M: 6 [b]	F: 6 [c]	F: 6 [c]	F: 6 [c]	F: 6 [b]	F: 6 [b]	F: 6 [b]
アポトーシス活性										
TUNEL 陽性細胞	軽微	4	3	0	6	5	6	6	6	2
	軽度	2	3	5	0	1	0	0	0	4
	中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	0

a: ラット 4 週間反復経口投与曝露確認試験(資料 4.2.3.7.5-6)の肝臓を使用した

b: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(資料 4.2.3.2-3)の肝臓を使用した

c: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(低用量)(資料 4.2.3.2-4)の肝臓を使用した

2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	1	10
動物数 [a]	M: 3	M: 4	M: 4	F: 3	F: 4	F: 4
電子顕微鏡観察						
平均ペルオキシゾーム数/肝細胞 10 個	22.13	57.83	81.43	28.97	52.88	93.23
平均ミトコンドリア数/肝細胞 10 個	76.83	116.05	151.03	105.57	117.13	150.33
ペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率の平均値	0.30	0.50	0.56	0.26	0.45	0.62

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	0.03	0.1	0	1	5
動物数	M: 4 [b]	M: 4 [b]	M: 4 [b]	F: 4 [c]	F: 4 [c]	F: 4 [c]	F: 4 [b]	F: 4 [b]	F: 4 [b]
電子顕微鏡観察									
平均ペルオキシゾーム数/肝細胞 10 個	7.15	32.35	34.30	8.93	23.03	30.33	12.98	50.93	59.55
平均ミトコンドリア数/肝細胞 10 個	50.40	73.48	85.28	74.10	93.58	112.43	84.00	86.75	128.55
ペルオキシゾーム/ミトコンドリア比率の平均値	0.16	0.48	0.44	0.12	0.25	0.27	0.16	0.61	0.50

a: ラット 4 週間反復経口投与曝露確認試験(資料 4.2.3.7.5-6)の肝臓を使用した

b: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(資料 4.2.3.2-3)の肝臓を使用した

c: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(低用量)(資料 4.2.3.2-4)の肝臓を使用した

2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	1	10
動物数 [a]	M: 3	M: 6	M: 6	F: 3	F: 6	F: 6
病理組織学的検査						
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化						
軽微	0	3	0	0	2	0
軽度	0	0	6	0	0	6
小葉中心性の肝細胞肥大/好酸性化						
軽微	0	0	6	0	0	4
有糸分裂活性の増加						
軽微	0	3	4	0	1	4
軽度	0	0	2	0	0	0
出血性壊死						
軽微	0	0	0	0	0	3
肝細胞アポトーシス						
軽微	0	0	3	0	0	1

a: ラット 4 週間反復経口投与曝露確認試験(資料 4.2.3.7.5-6)の肝臓を使用した

2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	0.03	0.1	0	1	5
動物数	M: 6 [a]	M: 6 [a]	M: 6 [a]	F: 6 [b]	F: 6 [b]	F: 6 [b]	F: 6 [a]	F: 6 [a]	F: 6 [a]
病理組織学的検査									
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化									
軽微	0	2	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	4	3	0	0	0	0	3	5
中等度	0	0	3	0	0	0	0	0	1
小葉中心性の肝細胞肥大/好酸性化									
軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	6	0	0	0	0	0	0
クッパー細胞/マクロファージの色素沈着									
軽微	0	3	2	0	0	0	0	0	4
軽度	0	0	4	0	0	0	0	1	1
胆管の過形成/炎症									
軽微	0	4	2	0	0	0	0	1	2
軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	0
出血性壊死									
軽微	0	2	1	0	0	0	0	2	0
軽度	0	1	4	0	0	0	0	0	0

a: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(資料 4.2.3.2-3)の肝臓を使用した

b: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(低用量)(資料 4.2.3.2-4)の肝臓を使用した

2.6.7.17.1 ラットがん原性機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]0030

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	3	0	0.03	0.1	0	1	5
動物数	M: 6 [a]	M: 6 [a]	M: 6 [a]	F: 6 [b]	F: 6 [b]	F: 6 [b]	F: 6 [a]	F: 6 [a]	F: 6 [a]
病理組織学的検査									
門脈周囲の再生性過形成									
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	2
軽度	0	0	4	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	0
有糸分裂活性の増加									
軽微	0	2	3	0	0	0	0	1	2
多核肝細胞									
軽微	0	1	1	0	0	0	0	2	4
肝細胞アポトーシス									
軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	1

a: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(資料 4.2.3.2-3)の肝臓を使用した

b: ラット 26 週間反復経口投与毒性試験(低用量)(資料 4.2.3.2-4)の肝臓を使用した

2.6.7.17.2 サルがん原性機序検討試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Gene Expression Analysis in Monkeys Given Repeated Oral Dose of K-877

動物種/系統: サル/カニクイザル　　投与期間: 52 週間　　試験番号: [redacted]5046

投与開始時齢: 3～9 歳齢　　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.3-2

分析開始年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口　　GLP 適用: 非適

特記事項: ペマフィブラートによる腫瘍の発現機序の一端を明らかにするため、サル 52 週間反復経口投与毒性試験（資料 4.2.3.2-11）の肝臓を用いて、定量的 Real time RT-PCR 法により遺伝子発現解析を実施した。

試験番号: [redacted]5046

投与量(mg/kg/日)	0	0.3	1	3	10	0	0.1	0.3	1	3
動物数	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	M: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 4	F: 3
遺伝子発現解析 [a]										
ACOX1	1.016	0.754	0.740	0.831	0.822	1.012	1.003	1.001	1.146	1.197
CYP4A11	1.025	1.037	1.405	2.357***	2.315***	1.096	1.365	1.513	2.147*	2.867**
PDK4	1.020	2.148	1.276	0.824	0.414	1.131	1.703	1.770	0.949	0.619
CPT1A	1.000	1.399	2.021	1.938	3.364*	1.000	0.896	0.991	1.828	2.052
PEX1	1.000	0.738	0.824	0.815	0.737	1.000	0.984	0.902	0.785	0.994
PEX11A	1.035	0.917	1.714	2.991*	5.047***	1.049	1.019	1.225	2.737*	5.396***
MYC	1.079	0.779	1.381	0.452	0.532	1.171	0.725	0.506	0.515	0.608
CYP7A1	1.141	0.290*	0.495	0.470	0.158**	1.247	1.601	1.727	0.771	0.741

a: 内在性コントロール遺伝子 *ACTB* で補正した mRNA 発現量の対照群との比を記載

*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001 (Dunnett's test)

2.6.7.17.3 PPARαノックアウトマウスにおける毒性発現の機序検討試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877 の PPARα ノックアウトマウスにおける毒性発現の検討

動物種/系統: PPARα ノックアウトマウス: B6.129S4-*Ppara*^{tm1Gonz}N12、野生型: C57BL/6NTac

投与期間: 4 週間　　試験番号: [redacted]5041

投与開始週齢:　6 週齢　　休薬期間: なし　　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.3-3

分析開始年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法: 強制経口　　GLP 適用: 非適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 本試験は 3 回に分けて実施した試験を 1 つの報告書としてまとめたものである。最初の試験では PPARα ノックアウトマウスと野生型マウスに 10 及び 30 mg/kg/日群を投与した。追加の試験では、野生型マウスと PPARα ノックアウトマウスのトキシコキネティクスを測定し、野生型マウスには 1 及び 3 mg/kg/日群を、PPARα ノックアウトマウスには 100 mg/kg/日をそれぞれ投与し、その毒性を評価した。

試験番号: [redacted]5041

動物種	PPARα ノックアウトマウス				野生型マウス				
投与量(mg/kg/日)	0	10	30	100	0	1	3	10	30
動物数	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5
トキシコキネティクス (n=1) [a]									
ペマフィブラート									
C_1 (ng/mL)									
13 日目(F)	-	-	-	-	-	-	-	-	27190.2
19 日目(F)	-	-	-	-	-	-	-	11914.2	-
28 日目(M/F)	-	M: 405.7 F: 396.1	M: 2915.4 F: 6854.4	-	-	-	-	14606.6	-

a: PPARα ノックアウトマウス及び野生型マウスについて、10 及び 30 mg/kg/日群から雌雄各 1 匹から血液を採取し、予備的に血漿中濃度を測定した

-: 実施せず

2.6.7.17.3 PPARαノックアウトマウスを用いた毒性発現の機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]5041

動物種	PPARα ノックアウトマウス				野生型マウス			
投与量(mg/kg/日)	10		30		1		3	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス (n=2) ペマフィブラート C_1 (ng/mL)								
1 日目	222.0	371.3	3748.1	3969.8	26.5	56.1	75.3	226.5
28 日目	490.4	683.8	1415.9	3091.3	64.0	146.9	675.4	916.2

2.6.7.17.3 PPARαノックアウトマウスを用いた毒性発現の機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]5041

動物種	PPARα ノックアウトマウス				野生型マウス				
投与量(mg/kg/日)	0	10	30	100	0	1	3	10	30
動物数	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5
死亡動物数	- / -	- / -	- / -	- / -	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 1	2 / 2
時期及び所見	野生型マウスでは、雄 30 mg/kg/日群で投与 17、18 日にそれぞれ 1 例、雌 30 mg/kg/日群で投与 13 日目に 2 例、雌 10 mg/kg/日群で 14 日目に 1 例死亡が確認された。								
一般状態	PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与に関連した変化はみられなかった。 野生型マウスでは、死亡例 · 切迫剖検例では、自発運動の減少、低体温などの症状がみられた。生存例では雄の 10 mg/kg/日群で自発運動の減少、低体温、削痩がみられた。雌では 3 mg/kg/日群で自発運動の減少、削痩がみられた。								
体重(g)	PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。 野生型マウスでは、3 mg/kg/日以上の群で、対照群と比較し体重の低値がみられた。								
摂餌量	PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。 野生型マウスでは、3 mg/kg/日以上の群で、対照群と比較し摂餌量の低値がみられた。								
血液学的検査	PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。 野生型マウスでは、3 mg/kg/日の雄で血小板数の減少が、3 mg/kg/日の雌で好中球数比率の増加及びリンパ球数比率の減少がそれぞれみられた。								
血液化学的検査	PPARα ノックアウトマウスでは被験物質投与による影響はみられなかった。 野生型マウスでは、雄 1 mg/kg/日以上の群で TG の減少が、3 mg/kg/日以上の群で総蛋白、アルブミン、A/G 比、AST、ALT、ALP の増加及び UIBC の減少が、10 mg/kg/日群で Glu、Cl の減少及び LDH、T-Bil、血清鉄の増加がみられた。雌では 1 mg/kg/日以上の群で K、UIBC の減少が、3 mg/kg/日群で総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、ALP、T-Cho、T-Bil、Na の増加及び Glu、TG、無機リンの減少がみられた。								

2.6.7.17.3 PPARαノックアウトマウスを用いた毒性発現の機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]5041

動物種		野生型マウス						
投与量(mg/kg/日)		0		1		3		10
動物数 [a]		M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5
病理組織学的検査		PPARα ノックアウトマウス群には投与に関連した変化はなかった。						
病理組織学的変化								
肝臓								
肝細胞肥大/好酸性化	-	5	5	2	0	0	0	0
	±	0	0	3	5	0	0	0
	+	0	0	0	0	5	5	0
	++	0	0	0	0	0	0	5
肝細胞空胞化	-	5	5	5	2	1	1	0
	±	0	0	0	3	0	4	5
	+	0	0	0	0	4	0	0
肝細胞巣状壊死	-	5	5	3	2	1	3	0
	±	0	0	2	2	2	2	3
	+	0	0	0	1	2	0	2
炎症性細胞浸潤	-	4	3	5	2	2	2	0
	±	1	2	0	2	3	2	5
	+	0	0	0	1	0	1	0
クッパー細胞色素沈着	-	5	5	5	5	5	3	0
	±	0	0	0	0	0	2	4
	+	0	0	0	0	0	0	1

a: 切迫剖検を行った雌雄の 30 mg/kg/日群及び雌 10 mg/kg/日群を除く

2.6.7.17.3 PPARαノックアウトマウスを用いた毒性発現の機序検討試験（続き）

試験番号: [redacted]5041

動物種	PPARα ノックアウトマウス				野生型マウス				
投与量(mg/kg/日)	0	10	30	100	0	1	3	10	30
動物数	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5	M: 5 / F: 5
免疫染色 [a]									
TUNEL 染色	0.1 / 0.3	0.2 / 0.5	0.5 / 0.4	0.1 / 0.3	0.1 / 0.2	0.6 / 1.6	2.8 / 2.6	NC / NC	NC / NC
Ki-67 染色	1.3 / 3.9	2.1 / 3.5	1.0 / 3.8	1.7 / 3.5	2.3 / 4.4	4.9 / 11.0	12.2 / 12.2	NC / NC	NC / NC

a: 1 視野辺りの陽性細胞数を記載

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.17.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Effects on Pituitary in Male Rats following Oral Administration of K-877 for 13 weeks

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)　投与期間: 13 週間　試験番号: [redacted]0188

投与開始時齢: 6 週齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.3-4

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 非適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 投与 4 週終了時及び 13 週終了時に各群 8 匹ずつ剖検し、血漿中のホルモン（TSH、T_3、T_4、遊離型 T_3、遊離型 T_4）濃度及び肝臓中の T_4 UDP-GT 活性を測定した。

試験番号: [redacted]0188

投与量(mg/kg/日)	0	1	10
動物数	M: 16	M: 16	M: 16
特記すべき所見			
死亡及び切迫剖検数	-	-	-
一般状態	-	-	-
体重(%)[a]　投与 91 日	602.18 g	-6	-18**

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

**: $p<0.01$ (Dunnett's test)

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験（続き）

試験番号: [redacted]0188

投与量(mg/kg/日)		0	1	10
動物数		M: 16	M: 16	M: 16
血中ホルモン濃度 [a]				
TSH (ng/mL)	投与 4 週	10.423	10.779	10.743
	投与 13 週	8.659	9.680	13.630
T_3 (ng/mL)	投与 4 週	0.375	0.423	0.450
	投与 13 週	0.426	0.613**	0.566*
T_4 (μg/dL)	投与 4 週	4.803	3.446**	2.780**
	投与 13 週	4.368	3.001**	2.319**
遊離型 T_3 (pg/mL)	投与 4 週	1.253	1.249	1.199
	投与 13 週	1.499	1.673	1.348
遊離型 T_4 (ng/dL)	投与 4 週	1.605	1.164**	0.896**
	投与 13 週	1.651	1.121**	0.749**
剖検所見 [b]				
肝臓				
肥大	投与 4 週	0	1	7
	投与 13 週	0	8	8

a: 群平均値を記載

b: 投与 4 週及び 13 週終了時に検査した各群 8 匹中の発現匹数を記載

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Dunnett's test)

2.6.7.17.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験（続き）

試験番号: [redacted]0188

投与量(mg/kg/日)	0	1	10
動物数	M: 16	M: 16	M: 16
器官重量(%) [a]			
下垂体　投与 13 週			
絶対重量	13.01 mg	0	-4
相対重量	2.30 ($\times 10^{-3}$%)	+7	+19#
甲状腺　投与 13 週			
絶対重量	24.78 mg	+15	-3
相対重量	4.37 ($\times 10^{-3}$%)	+22*	+20*
肝臓　投与 4 週			
絶対重量	10.378 g	+86**	+148**
相対重量	2.813 %	+78**	+155**
投与 13 週			
絶対重量	14.320 g	+82**	+159**
相対重量	2.524 %	+94**	+216**

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

*: $p < 0.05$、**: $p < 0.01$ (Dunnett's test)　　#: $p < 0.05$ (Steel's test)

2.6.7.17.4 ラットの下垂体及び甲状腺に対する影響評価試験（続き）

試験番号: [redacted]0188

投与量(mg/kg/日)		0	1	10
動物数		M: 16	M: 16	M: 16
病理組織学的検査 [a]				
肝臓中の T_4 UDP-GT 活性 [b]				
投与 4 週	(pmol/mg protein/分)	4.57	9.31**	12.1**
	(nmol/total liver/分)	1.19	5.46 ##	9.66 ##
投与 13 週	(pmol/mg protein/分)	4.04	9.65 ##	11.9 ##
	(nmol/total liver/分)	1.53	8.66 ##	13.4 ##

a: 投与 4 週終了時及び 13 週終了時に各群 8 匹ずつ解剖して検査

b: 群平均値を記載

**: $p<0.01$ (Dunnett's test) ##: $p<0.01$ (Steel's test)

2.6.7.17.5 ラット性ホルモン測定試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Effects on Sex Hormone in Male Rats following Oral Administration of K-877 for 13 weeks

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)　投与期間: 13 週間　試験番号: [redacted]0526

投与開始時齢: 6 週齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.3-5

検査開始日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 非適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: ラット 13 週間反復投与内分泌影響評価試験（4.2.3.7.3-4）で採取した血漿サンプルを用いて、血漿中の性ホルモン（LH、エストラジオール、テストステロン）濃度を測定した。

試験番号: [redacted]0526

投与量(mg/kg/日)		0	1	10
動物数		M: 16	M: 16	M: 16
血中ホルモン濃度 [a]				
LH (ng/mL)	投与 4 週	1.19	1.26	0.75
	投与 13 週	1.54	1.54	1.84
エストラジオール(ng/mL)	投与 4 週	7.49	15.5*	19.9**
	投与 13 週	2.88	10.3	11.4*
テストステロン(ng/mL)	投与 4 週	3.04	6.68	4.24
	投与 13 週	0.77	1.70	2.98[#]

a: 投与 4 週及び 13 週終了時に採取した血液サンプル中の濃度平均値(各群 8 匹)を記載

*: $p<0.05$、**: $p<0.01$ (Dunnett's test)　[#]: $p<0.05$ (Steel's test)

2.6.7.17.6 ラットの血中 CCK 濃度に対する影響評価試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: K-877 のラットにおける 13 週間反復経口投与による血中コレシストキニン濃度への影響評価

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)　投与期間: 13 週間　試験番号: [redacted]5050

投与開始時齢: 6 週齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.3-6

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 非適

溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 投与 4 週時及び 13 週時に各群 10 匹のラットから採血し、血漿中コレシストキニン（CCK）濃度を測定した。

試験番号: [redacted]5050

被験物質	Control	ペマフィブラート	Fenofibrate
投与量(mg/kg/日)	0	3	200
動物数	M: 10	M: 10	M: 10
特記すべき所見			
死亡及び切迫剖検数	0	0	0
一般状態、摂餌量	被験物質に起因した変化はみられなかった		
体重(%)[a] 投与 91 日	574.3 g	-3	-7
血漿中 CCK 濃度(pg/mL) [b]			
投与 28 日	40	56	88*
投与 91 日	47	84	106*

a: 対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した

b: 各群の平均値を示した

*: $p<0.05$ (Dunnett's test)

2.6.7.17.7 代謝物の遺伝毒性試験

被験物質: K23467，K23605

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	試験番号 (記載箇所)
代謝物(K-23467)						
ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro* (DMSO)	-	K-23467: 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate [a]	各用量 2 プレート	遺伝子突然変異誘発性: 陰性	16409 (4.2.3.7.5-1)
ラット/CD(SD)	静脈内 (2%エタノール +1%Tween80 生理食塩液/溶液)	単回	K-23467: 0, 0.625, 1.25, 2.5 mg/kg	雄 6 匹/群	小核誘発性: 陰性 トキシコキネティクス: 血漿中濃度は用量に依存して増加	[redacted]3418[redacted] (4.2.3.7.5-3)
代謝物(K-23605)						
ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro* (DMSO)	-	K-23605: 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate [b]	各用量 2 プレート	遺伝子突然変異誘発性: 陰性	17239 (4.2.3.7.5-2)
ラット/CD(SD)	静脈内 (生理食塩液/溶液)	2 回 (約 24 時間間隔)	K-23605: 0, 1.25, 2.5, 5 mg/kg/日	雄 6 匹/群	小核誘発性: 陰性 トキシコキネティクス: 血漿中濃度は用量に依存して増加	[redacted]054[redacted]109 (4.2.3.7.5-4)

a: 156 µg/plate は、代謝活性化ありの TA100、TA1535、TA98、TA1537 のみで実施した

b: 156 µg/plate は、代謝活性化なしの TA98、TA1537 のみで実施した

2.6.7.17.8 マウス 4 週間投与曝露確認試験

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)				試験番号(記載箇所)
						0.075		0.3		
						雄	雌	雄	雌	
マウス /CD1(ICR)	強制経口 (0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	4 週間	雌雄各 60 匹/群	ペマフィブラート tmax(h)	投与 1 日	0.5	0.5	0.5	0.5	[redacted]0027 (4.2.3.7.5-5)
					投与 15 日	0.5	0.5	1.0	1.0	
					投与 29 日	1.0	0.5	2.0	4.0	
				ペマフィブラート Cmax(ng/mL)	投与 1 日	3.17	5.86	11.9	25.0	
					投与 15 日	2.16	5.44	9.95	21.6	
					投与 29 日	2.94	5.78	16.4	29.4	
				ペマフィブラート AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	11.8	17.3	55.9	82.1	
					投与 15 日	6.77	23.6	79.8	102	
					投与 29 日	11.1	23.4	146	296	
				K-23467 tmax(h)	投与 1 日	2.0	1.0	4.0	0.5	
					投与 15 日	4.0	2.0	4.0	4.0	
					投与 29 日	2.0	1.0	2.0	4.0	
				K-23467 Cmax(ng/mL)	投与 1 日	1.22	0.620	2.96	2.75	
					投与 15 日	0.435	0.477	1.91	1.49	
					投与 29 日	0.639	0.758	2.04	1.78	
				K-23467 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	9.10	2.86	27.2	15.6	
					投与 15 日	1.98	4.90	22.5	13.1	
					投与 29 日	5.18	2.88	23.3	18.7	

データは 3 匹の平均値

2.6.7.17.8 マウス 4 週間投与曝露確認試験（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)				試験番号(記載箇所)
						0.075		0.3		
						雄	雌	雄	雌	
マウス/CD1(ICR)	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	4 週間	雌雄各 60 匹/群	K-23605 tmax(h)	投与 1 日	nc	nc	nc	0.5	[redacted]0027 (4.2.3.7.5-5)
					投与 15 日	nc	nc	nc	nc	
					投与 29 日	nc	nc	nc	nc	
				K-23605 Cmax(ng/mL)	投与 1 日	nc	nc	nc	0.313	
					投与 15 日	nc	nc	nc	nc	
					投与 29 日	nc	nc	nc	nc	
				K-23605 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	nc	nc	nc	0.157	
					投与 15 日	nc	nc	nc	nc	
					投与 29 日	nc	nc	nc	nc	

nc: 計算不可、データは 3 匹の平均値

2.6.7.17.9 ラット 4 週間投与曝露確認試験

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)				試験番号(記載箇所)
						0.3	1	3	10	
						雄	雌	雄	雌	
ラット/CD(SD)	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	4 週間	雌雄各 12 匹/群	ペマフィブラート tmax(h)	投与 1 日	1.0	2.0	1.0	2.0	[redacted]0028 (4.2.3.7.5-6)
					投与 15 日	1.0	0.5	0.5	0.5	
					投与 29 日	2.0	0.5	1.0	0.5	
				ペマフィブラート Cmax(ng/mL)	投与 1 日	9.24	36.9	131	601	
					投与 15 日	4.91	14.8	68.7	284	
					投与 29 日	3.82	17.1	63.6	157	
				ペマフィブラート AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	54.9	210	801	3090	
					投与 15 日	45.1	73.8	451	990	
					投与 29 日	35.5	74.5	397	750	
				K-23467 tmax(h)	投与 1 日	2.0	2.0	2.0	2.0	
					投与 15 日	nc	nc	4.0	0.5	
					投与 29 日	nc	nc	1.0	1.0	
				K-23467 Cmax(ng/mL)	投与 1 日	0.119	0.489	5.74	6.13	
					投与 15 日	nc	nc	0.981	2.00	
					投与 29 日	nc	nc	1.24	1.35	
				K-23467 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	0.179	1.30	32.6	29.6	
					投与 15 日	nc	nc	4.94	11.3	
					投与 29 日	nc	nc	9.95	6.34	

nc: 計算不可、データは 3 匹の平均値

2.6.7.17.9 ラット 4 週間投与曝露確認試験（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)				試験番号(記載箇所)
						0.3	1	3	10	
						雄	雌	雄	雌	
ラット/CD(SD)	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	4 週間	雌雄各 12 匹/群	K-23605 tmax(h)	投与 1 日	nc	nc	2.0	2.0	[redacted]0028 (4.2.3.7.5-6)
					投与 15 日	nc	nc	4.0	1.0	
					投与 29 日	nc	nc	1.0	2.0	
				K-23605 Cmax(ng/mL)	投与 1 日	nc	nc	1.88	1.81	
					投与 15 日	nc	nc	2.02	2.57	
					投与 29 日	nc	nc	2.61	2.11	
				K-23605 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	nc	nc	8.93	10.5	
					投与 15 日	nc	nc	18.9	14.6	
					投与 29 日	nc	nc	16.6	11.3	

nc: 計算不可、データは 3 匹の平均値

2.6.7.17.10 妊娠ラット曝露確認試験

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)		試験番号(記載箇所)
						10	100	
ラット/CD(SD)	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	11 日間(妊娠 7～17 日)	雌 8 匹/群	ペマフィブラート tmax(h)	妊娠 7 日	0.5	2.0	[redacted]301 (4.2.3.7.5-7)
					妊娠 17 日	0.5	0.5	
				ペマフィブラート Cmax(ng/mL)	妊娠 7 日	724	111000	
					妊娠 17 日	136	6930	
				ペマフィブラート AUC_{0-24}(ng·h/mL)	妊娠 7 日	1630	1010000	
					妊娠 17 日	655	21500	
				K-23467 tmax(h)	妊娠 7 日	0.5	1.0	
					妊娠 17 日	1.0	0.5	
				K-23467 Cmax(ng/mL)	妊娠 7 日	3.74	85.5	
					妊娠 17 日	1.17	9.33	
				K-23467 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	妊娠 7 日	14.2	626	
					妊娠 17 日	2.96	48.8	
				K-23605 tmax(h)	妊娠 7 日	1.0	1.0	
					妊娠 17 日	1.0	2.0	
				K-23605 Cmax(ng/mL)	妊娠 7 日	1.55	32.2	
					妊娠 17 日	1.70	29.3	
				K-23605 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	妊娠 7 日	5.40	238	
					妊娠 17 日	7.32	190	

2.6.7.17.11 サル 4 週間投与曝露確認試験

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)				試験番号(記載箇所)
						0.3		3	10	
						雄	雌	雌	雄	
サル/カニクイ	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	4 週間	雌雄各 3 匹/群	ペマフィブラート tmax(h)	投与 1 日	0.7	1.2	0.8	0.7	[redacted]054[redacted] 114 (4.2.3.7.5-8)
					投与 14 日	0.8	0.8	1.0	0.7	
					投与 28 日	0.5	0.7	0.7	0.7	
				ペマフィブラート Cmax(ng/mL)	投与 1 日	63.8	99.1	445	5930	
					投与 14 日	35.8	41.9	294	2010	
					投与 28 日	47.5	43.2	285	3620	
				ペマフィブラート AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	139	142	797	5880	
					投与 14 日	92.6	76.0	463	2820	
					投与 28 日	87.6	69.6	599	6790	
				K-23467 tmax(h)	投与 1 日	2.0	1.3	1.0	1.7	
					投与 14 日	2.0	2.0	2.0	2.0	
					投与 28 日	1.7	2.0	2.0	2.0	
				K-23467 Cmax(ng/mL)	投与 1 日	92.9	80.4	594	1900	
					投与 14 日	57.8	69.9	444	1120	
					投与 28 日	77.8	70.5	491	1580	
				K-23467 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	613	516	4380	14500	
					投与 14 日	482	467	2950	9390	
					投与 28 日	532	437	3150	10600	

2.6.7.17.11 サル 4 週間投与曝露確認試験（続き）

被験物質: ペマフィブラート

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	性別及び動物数/群	測定物質/パラメータ	測定日	ペマフィブラート投与量(mg/kg/日)				試験番号(記載箇所)
						0.3		3	10	
						雄	雌	雌	雄	
サル/カニクイ	強制経口(0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液)	4 週間	雌雄各 3 匹/群	K-23605 tmax(h)	投与 1 日	1.7	1.3	1.3	2.0	[redacted]054[redacted]114 (4.2.3.7.5-8)
					投与 14 日	3.3	2.0	2.0	3.3	
					投与 28 日	2.3	2.0	2.7	2.7	
				K-23605 Cmax(ng/mL)	投与 1 日	38.7	33.1	341	1460	
					投与 14 日	32.9	39.2	373	1650	
					投与 28 日	45.6	42.0	383	1800	
				K-23605 AUC_{0-24}(ng·h/mL)	投与 1 日	285	189	2140	10900	
					投与 14 日	393	286	2820	16800	
					投与 28 日	427	342	3110	17000	

データは 3 匹の平均値

2.6.7.17.12 ラット光毒性試験

被験物質: ペマフィブラート

報告書の題名: Phototoxicity Study of K-877 in a Single Oral Administration to Pigmented Rats

動物種/系統: ラット/Iar:Long-Evans　投与期間: 単回　試験番号: [redacted]054[redacted]123

投与開始時齢: 6 週齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-1

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法: 強制経口　GLP 適用: 適

溶媒及び陰性対照: 0.5%メチルセルロース水溶液　陽性対照: 8-Methoxypsoralen (8-MOP)

特記事項: 被験物質を単回経口投与し、投与後 30 分より約 10 J/cm^2 の長波長紫外線（UVA）を 60 分間照射した。UVA 照射前、UVA 照射終了後約 30 分、投与後 1、2 及び 3 日に耳介及び背部皮膚の肉眼的観察を、投与後 3 日に眼科学的検査を行い、検査終了後に眼球/視神経、背部皮膚及び耳介の病理組織学的検査を行った。

試験番号: [redacted]054[redacted]123

被験物質	ペマフィブラート				8-MOP
投与量(mg/kg/日)	0	0.5	5	50	20
動物数	M: 5	M: 5	M: 5	M: 5	M: 5
特記すべき所見					
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0
一般状態					
紅斑	0	0	0	0	5
浮腫	0	0	0	0	5
眼球白濁	0	0	0	0	5
体重(%)[a]	212.2 g	-	-	-	-9

a: 投与 3 日後の値を記載。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示した

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.12 ラット光毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]123

被験物質	ペマフィブラート				8-MOP
投与量(mg/kg/日)	0	0.5	5	50	20
動物数	M: 5	M: 5	M: 5	M: 5	M: 5
皮膚の肉眼的観察	対照群及びペマフィブラート投与群ではいずれの観察時点においても全例で異常はみられなかった。陽性対照群では全例で左右耳介及び背部皮膚（有色及び白色部位）の紅斑及び浮腫がみられた。				
眼科学的検査	対照群及びペマフィブラート投与群では、全例で異常はみられなかった。陽性対照群では、全例で両眼に角膜混濁がみられた。				
病理組織学的検査					
検査例数	5	5	5	5	5
耳介（左右）					
表皮の壊死/痂皮	0	0	0	0	5
表皮の再生性過形成	0	0	0	0	5
海綿状血管周囲性皮膚炎	0	0	0	0	5
眼球（左右）					
角膜の浮腫	0	0	0	0	5
背部皮膚（有色部位）					
境界型皮膚炎	0	0	0	0	4
角層下の壊死層	0	0	0	0	5
表皮の再生性過形成	0	0	0	0	5
背部皮膚（白色部位）					
境界部の炎症	0	0	0	0	2
角層下の壊死層	0	0	0	0	4
表皮の再生性過形成	0	0	0	0	4

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験

被験物質: ペマフィブラート及びアトルバスタチン

報告書の題名: A 13-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of K-877 in Rats with Concomitant Administration of Atorvastatin

動物種/系統: ラット/Crl:CD(SD)　投与期間: 13 週間　試験番号: [redacted]054[redacted]116

初回投与時齢: 6 週齢　休薬期間: なし　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-2

初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　GLP 適用: 適

投与方法: 強制経口　溶媒/投与形態: 0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液

特記事項: 各群を“ペマフィブラート投与量/Atorvastatin 投与量群”として表示し、「0/0 群 vs 0/10 群及び 0/100 群」、「0/0 群 vs 0.3/0 群及び 3/0 群」、「0/10 群 vs 0.3/10 群、1/10 群及び 3/10 群」、「0/100 群 vs 0.3/100 群、1/100 群及び 3/100 群」、「0.3/0 群 vs 0.3/10 群、0.3/30 群及び 0.3/100 群」、「3/0 群 vs 3/10 群、3/30 群及び 3/100 群」の組み合わせで検定を行った。

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3
ペマフィブラート											
tmax (h)	投与 1 日	ND	ND	ND	1.0	0.5	ND	ND	ND	0.5	0.5
	投与 91 日	ND	ND	ND	1.0	0.5	ND	ND	ND	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	ND	ND	7.357	80.45	ND	ND	ND	6.166	93.09
	投与 91 日	ND	ND	ND	8.797	88.46	ND	ND	ND	6.575	82.27
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	ND	ND	45.84	488.6	ND	ND	ND	40.87	518.5
	投与 91 日	ND	ND	ND	54.68	335.0	ND	ND	ND	61.05	391.0
Atorvastatin											
tmax (h)	投与 1 日	ND	0.5	0.5	ND	ND	ND	0.5	1.0	ND	ND
	投与 91 日	ND	0.5	0.5	ND	ND	ND	0.5	1.0	ND	ND
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	53.42	5988	ND	ND	ND	47.59	5291	ND	ND
	投与 91 日	ND	225.5	1158	ND	ND	ND	144.2	3269	ND	ND
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	138.7	13730	ND	ND	ND	110.5	13960	ND	ND
	投与 91 日	ND	265.7	2523	ND	ND	ND	172.7	9893	ND	ND

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3	F: 3
o-OH atorvastatin											
tmax (h)	投与 1 日	ND	1.0	2.0	ND	ND	ND	1.0	2.0	ND	ND
	投与 91 日	ND	0.5	1.0	ND	ND	ND	0.5	1.0	ND	ND
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	45.47	3899	ND	ND	ND	32.43	1711	ND	ND
	投与 91 日	ND	128.4	886.9	ND	ND	ND	78.39	1945	ND	ND
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	238.6	13790	ND	ND	ND	147.2	9334	ND	ND
	投与 91 日	ND	235.6	3362	ND	ND	ND	169.0	10600	ND	ND
p-OH atorvastatin											
tmax (h)	投与 1 日	ND	1.0	1.0	ND	ND	ND	1.0	1.0	ND	ND
	投与 91 日	ND	0.5	1.0	ND	ND	ND	0.5	1.0	ND	ND
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	ND	6.908	673.2	ND	ND	ND	5.354	435.5	ND	ND
	投与 91 日	ND	14.35	114.6	ND	ND	ND	12.26	968.1	ND	ND
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	投与 1 日	ND	38.97	2094	ND	ND	ND	28.94	2645	ND	ND
	投与 91 日	ND	59.43	1052	ND	ND	ND	46.95	6028	ND	ND

ND (Not Detected): 検出されず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		0.3/10	0.3/30	0.3/100	0.3/10	0.3/30	0.3/100
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
ペマフィブラート							
tmax (h)	投与 1 日	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	2.0
	投与 91 日	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	6.805	16.18	54.54	9.308	20.27	69.21
	投与 91 日	12.80	20.41	19.41	16.84	30.63	42.62
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	41.77	59.65	296.1	49.67	60.40	274.3
	投与 91 日	49.65	72.17	75.48	68.09	94.50	263.5
Atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	2.0
	投与 91 日	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	28.88	339.0	4832	35.38	373.2	2683
	投与 91 日	39.58	242.8	437.2	54.42	286.6	976.2
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	102.6	647.8	12610	107.0	582.7	9024
	投与 91 日	101.5	497.2	1614	98.84	424.1	5068

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		0.3/10	0.3/30	0.3/100	0.3/10	0.3/30	0.3/100
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
o-OH atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
	投与 91 日	1.0	1.0	4.0	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	47.89	474.8	3335	30.96	358.4	2152
	投与 91 日	36.82	226.2	290.6	21.77	140.0	369.8
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	249.2	1332	16600	146.7	807.0	8118
	投与 91 日	154.1	636.5	2249	81.11	374.2	3503
p-OH atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
	投与 91 日	1.0	1.0	4.0	1.0	0.5	8.0
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	5.850	46.65	523.3	5.015	52.37	353.5
	投与 91 日	6.284	47.78	78.17	5.154	38.61	227.1
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	38.99	176.4	2441	31.55	142.4	1945
	投与 91 日	34.36	155.5	582.8	26.38	196.2	2703

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		1/10	1/30	1/100	1/10	1/30	1/100
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
ペマフィブラート							
tmax (h)	投与 1 日	0.5	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0
	投与 91 日	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	45.41	47.08	200.7	35.67	80.16	391.6
	投与 91 日	46.74	40.21	56.37	58.65	44.40	104.5
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	141.8	174.0	619.7	216.7	205.7	1093
	投与 91 日	162.7	181.8	220.3	239.1	184.6	361.9
Atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0
	投与 91 日	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	63.27	240.3	5066	45.88	352.2	10510
	投与 91 日	41.20	147.3	462.4	33.35	115.1	590.1
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	137.9	596.1	12290	164.7	594.0	19300
	投与 91 日	105.8	409.5	1996	99.79	252.2	1897

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		1/10	1/30	1/100	1/10	1/30	1/100
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
o-OH atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	0.5	1.0	2.0	1.0	0.5	1.0
	投与 91 日	4.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	60.66	455.6	3413	58.25	199.0	2852
	投与 91 日	22.61	113.8	534.6	16.73	79.15	295.8
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	278.2	1244	13470	242.6	799.1	10840
	投与 91 日	178.9	549.2	2497	77.66	207.6	1337
p-OH atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	投与 91 日	4.0	4.0	2.0	1.0	1.0	8.0
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	7.491	52.49	662.4	7.075	33.19	855.4
	投与 91 日	4.739	19.63	100.3	4.599	25.40	81.41
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	37.62	162.6	1991	41.57	119.6	3244
	投与 91 日	34.19	141.1	612.4	29.21	83.33	1106

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		3/10	3/30	3/100	3/10	3/30	3/100
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
ペマフィブラート							
tmax (h)	投与 1 日	0.5	0.5	2.0	0.5	1.0	1.0
	投与 91 日	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	133.9	235.3	494.1	144.7	322.1	631.0
	投与 91 日	123.7	139.7	193.6	134.5	200.2	258.1
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	515.7	534.9	2268	556.6	817.7	3055
	投与 91 日	385.3	455.4	709.2	486.9	545.5	684.0
Atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	0.5	0.5	2.0	1.0	1.0	1.0
	投与 91 日	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	54.78	410.9	3721	51.17	533.9	3927
	投与 91 日	78.33	157.5	797.6	38.51	170.6	646.5
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	142.4	548.7	12090	138.1	823.7	12220
	投与 91 日	152.4	386.1	2325	107.8	291.7	1032

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin		3/10	3/30	3/100	3/10	3/30	3/100
動物数		M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8
トキシコキネティクス		M: 3	M: 3	M: 3	F: 3	F: 3	F: 3
o-OH atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	2.0
	投与 91 日	2.0	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	73.89	362.0	3578	75.36	491.0	2139
	投与 91 日	56.44	155.5	640.3	24.43	87.71	155.9
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	295.6	1175	14650	227.9	1198	8553
	投与 91 日	265.3	683.9	2957	87.12	212.2	599.7
p-OH atorvastatin							
tmax (h)	投与 1 日	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	2.0
	投与 91 日	2.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5
Cmax (ng/mL)	投与 1 日	7.945	34.58	557.3	6.525	64.17	371.3
	投与 91 日	8.461	20.02	87.94	4.161	13.93	53.04
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与 1 日	35.22	129.2	2410	35.45	156.1	2245
	投与 91 日	41.09	117.2	709.1	35.70	87.04	358.4

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート /Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
特記すべき所見										
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態、摂餌量、眼科学的検査、尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重(%)[a]	586.3 g	-	-	+2	-12[##]	-	-	-	-	-
摂水量(%)[a]	37.3 g	-	-	-15	-20[#]	-	-	-	-	-

a: 投与 13 週の値を記載。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし

[#]: $p<0.05$, [##]: $p<0.01$ (Dunnett's test, ペマフィブラート groups vs 0/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液学的検査 [a]										
RBC(10^6/μL)	9.054	-	-	8.701	8.420##	-	-	-	-	-
Hb(g/dL)	16.18	-	-	15.50#	14.04##	15.18	-	-	14.70	14.00##
Hct(%)	47.86	-	-	45.69##	42.05##	43.79	-	-	42.61	41.19##
MCV(fL)	52.88	-	-	52.59	50.04##	54.98	-	-	54.93	52.20##
MCH(pg)	17.89	-	-	17.81	16.71##	19.04	-	-	18.98	17.74##
MCHC(g/dL)	-	-	-	-	-	34.63	-	-	34.53	33.99#
網状赤血球数(%)	2.09	-	-	2.23	3.09##	-	-	-	-	-
血小板(10^3/μL)	1054.3	-	-	1164.5	1463.0##	1105.4	-	-	1067.6	1270.8##
好中球数(10^3/μL)	1.176	-	-	1.210	1.920##	-	-	-	-	-
LUC 数(10^3/μL)	0.059	-	-	0.056	0.133#	-	-	-	-	-
フィブリノーゲン(mg/dL)	-	-	-	-	-	155.21	157.36	183.98**	-	-

a: 投与 13 週の平均値を記載

-: 特記すべき所見なし

**: p<0.01 (Dunnett's test, Atorvastatin groups vs 0/0 group)

#: p<0.05, ##: p<0.01 (Dunnett's test, ペマフィブラート groups vs 0/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液化学的検査 [a]										
AST(IU/L)	64.5	72.5	119.1**	95.3##	112.6##	-	-	-	-	-
ALT(IU/L)	32.5	36.5	78.9**	57.0	82.8##	-	-	-	-	-
ALP(IU/L)	313.9	-	-	522.1#	826.6##	134.8	-	-	143.8	255.9##
LDH(IU/L)	334.0	-	-	536.9	734.4##	-	-	-	-	-
CK(IU/L)	243.3	249.4	279.9	271.4	281.0	305.4	242.5	363.4	196.3	214.5
T-Bil(mg/dL)	0.045	0.048	0.096**	0.028#	0.015##	0.074	0.071	0.116**	0.030##	0.021##
TP(g/dL)	6.23	5.84*	5.68**	-	-	6.44	6.21	6.18*	6.84	7.16##
TG(mg/dL)	65.0	75.3	40.8*	-	-	-	-	-	-	-
T-Cho(mg/dL)	68.4	-	-	79.1	97.9#	81.5	81.4	107.5**	79.0	104.5#
BUN(mg/dL)	16.04	-	-	19.91#	21.25##	-	-	-	-	-
IP(mg/dL)	6.638	-	-	7.326	8.238##	-	-	-	-	-
K(mEq/L)	4.15	-	-	4.54##	4.81##	-	-	-	-	-
Fe(μg/dL)	145.76	-	-	93.44##	69.84##	297.54	-	-	168.63#	104.50##
UIBC(μg/dL)	-	-	-	-	-	178.35	131.21	254.30*	255.11##	315.65##
TIBC(μg/dL)	-	-	-	-	-	475.89	465.41	527.93*	-	-

a: 投与 13 週の平均値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett's test, Atorvastatin groups vs 0/0 group)

#: p<0.05, ##: p<0.01 (Dunnett's test, ペマフィブラート groups vs 0/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート /Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液化学的検査 [a]										
Albumin(%)	49.88	49.29	53.88**	56.25##	58.88##	-	-	-	-	-
A1-glob(%)	23.19	21.74	18.78**	21.79	19.10##	-	-	-	-	-
A2-glob(%)	7.09	-	-	5.81##	6.20#	5.51	-	-	4.84#	4.90#
B-glob(%)	15.39	-	-	12.01##	11.23##	13.81	14.30	15.01*	11.89##	11.59##
A/G	0.999	0.974	1.168**	1.290##	1.446##	-	-	-	-	-
Albumin(g/dL)	3.10	-	-	3.64#	3.83##	3.84	-	-	4.30	4.40#
ALP2(%)	23.1	-	-	48.8##	58.9##	10.5	-	-	32.5#	44.5##
ALP2(IU/L)	70.5	-	-	254.3#	487.3##	13.8	-	-	44.1#	111.4##
Troponin I(ng/mL)	0.000	0.211	0.218	0.355#	0.338#	0.000	0.000	0.074	0.129	0.351#

a: 投与 13 週の平均値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett's test, Atorvastatin groups vs 0/0 group)

#: p<0.05, ##: p<0.01 (Dunnett's test, ペマフィブラート groups vs 0/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
器官重量 [a]										
肝臓										
絶対重量(%)	15.235 g	-	-	+34	+82##	6.823 g	+8	+21*	+31#	+105##
相対重量(%)	2.726 g/100g	-	-	+30	+107##	2.364 g/100g	+4	+15**	35#	+99##
剖検所見										
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓										
肥大	0	0	0	1	3	0	0	0	0	6
病理組織学的検査										
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓										
門脈周囲の巨大肝細胞/核の大小不同										
-	8	8	0	-	-	8	8	6	-	-
±	0	0	0	-	-	0	0	2	-	-
+	0	0	8	-	-	0	0	0	-	-

a: 投与 13 週の値を記載。対照群は平均値を示し、投与群は対照群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし　　*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett's test, Atorvastatin groups vs 0/0 group)

#: p<0.05, ##: p<0.01 (Dunnett's test, ペマフィブラート groups vs 0/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査										
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓										
胆管の過形成										
-	8	-	-	8	7	-	-	-	-	-
±	0	-	-	0	1	-	-	-	-	-
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化										
-	8	-	-	0	0	8	-	-	0	0
±	0	-	-	0	0	0	-	-	0	0
+	0	-	-	4	0	0	-	-	8	0
++	0	-	-	4	8	0	-	-	0	8
門脈周囲の肝細胞の有糸分裂像										
-	8	8	4	-	-	-	-	-	-	-
±	0	0	4	-	-	-	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査										
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓										
限局性/多発性の肝細胞壊死										
-	8	-	-	6	2	-	-	-	-	-
±	0	-	-	2	4	-	-	-	-	-
+	0	-	-	0	2	-	-	-	-	-
門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死										
-	8	8	0	-	-	8	8	6	-	-
±	0	0	6	-	-	0	0	2	-	-
+	0	0	2	-	-	0	0	0	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/10	0.3/10	1/10	3/10	0/10	0.3/10	1/10	3/10
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態、摂餌量、眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
体重(%)[a]	610.0 g	-4	-14**	-11*	-	-	-	-
摂水量(%)[a]	36.4 g	-21	+7	-26*	-	-	-	-
尿検査								
潜血								
投与 6 週 -	7	8	6	2[Wi]	-	-	-	-
±	1	0	2	4	-	-	-	-
+	0	0	0	1	-	-	-	-
++	0	0	0	1	-	-	-	-
投与 13 週 -	6	8	6	3	-	-	-	-
±	2	0	2	2	-	-	-	-
+	0	0	0	0	-	-	-	-
++	0	0	0	3	-	-	-	-
Na(mEq) 投与 13 週	-	-	-	-	1.056	1.088	1.293	1.325*
Cl(mEq) 投与 13 週	-	-	-	-	1.486	1.585	1.708	1.851*

a: 投与 13 週の値を記載。0/10 群は平均値を示し、それ以外の群は 0/10 群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0/10 group)　　[Wi]: $p<0.05$ (Wilcoxon's rank sum test, vs 0/10 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/10	0.3/10	1/10	3/10	0/10	0.3/10	1/10	3/10
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液学的検査 [a]								
RBC(10^6/μL)	8.778	8.699	8.274	8.023**	-	-	-	-
Hb(g/dL)	15.80	15.51	14.48**	13.80**	14.95	14.73	14.81	14.31*
Hct(%)	46.99	45.60	43.21**	41.66**	-	-	-	-
MCH(pg)	18.04	17.86	17.51	17.23*	-	-	-	-
MCHC(g/dL)	33.63	34.03	33.49	33.15*	-	-	-	-
網状赤血球数(%)	2.18	2.34	2.70	2.86**	-	-	-	-
血小板(10^3/μL)	1027.1	1155.9	1298.9*	1495.5**	1026.6	1079.8	1095.1	1173.9*
単球数(10^3/μL)	0.133	0.150	0.186	0.264**	-	-	-	-
フィブリノーゲン(mg/dL)	221.15	188.34**	180.56**	187.40**	157.36	139.04*	139.48	139.20*
血液化学的検査 [a]								
AST(IU/L)	72.5	92.8	110.1	149.3*	-	-	-	-
ALT(IU/L)	36.5	81.3	99.3*	158.4**	-	-	-	-
ALP(IU/L)	323.3	547.9	800.0**	1155.9**	150.1	146.5	208.6*	264.5**
CK(IU/L)	249.4	183.1	196.4	199.3	242.5	198.9	197.5	203.9
T-Bil(mg/dL)	0.048	0.036	0.024*	0.024*	0.071	0.036**	0.035**	0.024**

a: 投与 13 週の値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0/10 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/10	0.3/10	1/10	3/10	0/10	0.3/10	1/10	3/10
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液化学的検査 [a]								
TP(g/dL)	5.84	6.34	6.49**	6.75**	6.21	6.48	6.55	6.90**
Glucose(mg/dL)	126.8	138.8*	140.5*	144.4**	-	-	-	-
BUN(mg/dL)	15.40	17.31	20.19**	19.89**	-	-	-	-
CRE(mg/dL)	0.309	0.281	0.269	0.265*	-	-	-	-
K(mEq/L)	4.21	4.36	4.49	4.60*	4.03	4.08	4.18	4.29*
Fe(µg/dL)	130.50	83.63**	82.80**	77.80**	334.20	166.53	150.86*	113.38**
UIBC(µg/dL)	-	-	-	-	131.21	233.84**	233.06**	275.73**
TIBC(µg/dL)	508.14	395.20**	385.48**	394.78**	465.41	400.36**	383.93**	389.10**
Albumin(%)	49.29	58.16**	61.59**	62.21**	59.05	62.50*	64.19**	63.19**
A1-glob(%)	21.74	19.75	17.83**	16.85**	-	-	-	-
A2-glob(%)	7.61	6.33**	5.93**	6.60**	5.66	4.95**	4.69**	5.10**
B-glob(%)	16.35	11.31**	10.54**	10.46**	14.30	12.01**	10.96**	10.83**
A/G	0.974	1.394	1.609**	1.664**	1.443	1.678*	1.806**	1.728**
Albumin(g/dL)	2.86	3.69	3.99**	4.20**	3.65	4.05*	4.20**	4.38**
ALP2(%)	24.1	53.0**	59.0**	64.9**	18.6	27.3	39.6**	45.4**
ALP2(IU/L)	76.9	298.8	472.3**	752.4**	26.4	39.9	83.1**	121.3**
Troponin I(ng/mL)	0.211	0.279	0.410	0.121	0.000	0.219	0.439**	0.284

a: 投与 13 週の値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0/10 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/10	0.3/10	1/10	3/10	0/10	0.3/10	1/10	3/10
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
器官重量 [a]								
肝臓								
絶対重量(%)	14.874 g	+29	+54*	+122**	7.339 g	+18	+42**	+64**
相対重量(%)	2.539 g/100g	+35	+79**	+149**	2.453 g/100g	+19**	+43**	+66**
剖検所見								
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓								
肥大	0	0	3	7	0	0	0	1
病理組織学的検査								
検査例数	8	8	3	7	8	8	0	1
肝臓								
門脈周囲の巨大肝細胞/核の大小不同	-	-	-	-	-	-	NC	-
胆管の過形成								
-	8	7	3	6	-	-	NC	-
±	0	1	0	1	-	-	NC	-

a: 投与 13 週の値を記載。0/10 群は平均値を示し、それ以外の群は 0/10 群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし

NC (Not Conducted): 実施せず

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0/10 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/10	0.3/10	1/10	3/10	0/10	0.3/10	1/10	3/10
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	8	8	3	7	8	8	0	1
肝臓								
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化								
-	8	0	0	0	8	0	NC	0
±	0	0	0	0	0	0	NC	0
+	0	3	0	0	0	8	NC	0
++	0	5	3	7	0	0	NC	1
門脈周囲の肝細胞の有糸分裂像	-	-	-	-	-	-	NC	-
限局性/多発性の肝細胞壊死								
-	7	6	1	0	-	-	NC	-
±	1	1	1	3	-	-	NC	-
+	0	1	1	4	-	-	NC	-
門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死	-	-	-	-	-	-	NC	-

-: 特記すべき所見なし

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/100	0.3/100	1/100	3/100	0/100	0.3/100	1/100	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [a]								
Hb(g/dL)	15.58	15.23	14.73	14.29**	-	-	-	-
Hct(%)	45.88	45.01	43.28*	42.46**	-	-	-	-
網状赤血球数(%)	2.03	2.29	3.14**	2.98**	-	-	-	-
LUC 数(10^3/μL)	0.051	0.060	0.071	0.080*	-	-	-	-
PT(sec)	-	-	-	-	10.11	10.46	10.46	11.26**
フィブリノーゲン(mg/dL)	195.18	183.68	166.55**	153.00**	-	-	-	-

a: 投与 13 週の値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0/100 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/100	0.3/100	1/100	3/100	0/100	0.3/100	1/100	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液化学的検査 [a]								
ALP(IU/L)	337.9	600.4	726.8**	874.5**	145.8	185.5	173.6	299.5**
CK(IU/L)	279.9	214.0	210.8	258.1	363.4	311.4	299.3	223.6
T-Bil(mg/dL)	0.096	0.044*	0.038**	0.036**	0.116	0.044*	0.039**	0.028**
PL(mg/dL)	-	-	-	-	163.0	128.8**	129.5**	125.6**
T-Cho(mg/dL)	75.5	87.8	57.9*	51.6**	107.5	77.6**	75.4**	73.9**
Glucose(mg/dL)	128.0	138.4	135.9	144.9**	-	-	-	-
K(mEq/L)	4.33	4.36	4.30	4.61*	-	-	-	-
Cl(mEq/L)	107.9	107.3	106.9	105.5**	-	-	-	-
Fe(μg/dL)	174.90	109.04**	84.96**	88.06**	273.63	180.49	169.10*	122.35**
TIBC(μg/dL)	473.95	395.28**	363.88**	339.15**	527.93	420.25**	374.98**	357.30**
Albumin(%)	53.88	59.10	60.26**	63.71**	59.16	63.16**	64.71**	65.43**
A1-glob(%)	18.78	18.03	17.08	15.41**	-	-	-	-
A2-glob(%)	6.95	6.56	6.51	6.01**	5.45	4.71**	4.81*	4.84*
B-glob(%)	15.41	11.96	11.26**	10.35**	15.01	12.16**	10.79**	11.05**
A/G	1.168	1.450	1.523**	1.763**	1.455	1.724**	1.836**	1.905**
Albumin(g/dL)	3.05	3.54**	3.53**	3.83**	3.65	4.23**	4.28**	4.13*
ALP2(%)	21.9	50.9**	53.9**	56.6**	14.0	23.3	37.5**	38.3**
ALP2(IU/L)	74.6	307.5*	387.4**	499.3**	19.1	42.3	64.5**	110.6**
Troponin I(ng/mL)	0.218	0.306	0.000	0.314	0.074	0.270	0.326	0.396

a: 投与 13 週の値を記載　　-: 特記すべき所見なし　　*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0/100 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/100	0.3/100	1/100	3/100	0/100	0.3/100	1/100	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
器官重量 [a]								
肝臓								
絶対重量(%)	12.901 g	+52**	+53**	+104**	8.241 g	+27**	+34**	+47**
相対重量(%)	2.355 g/100g	+48	+66**	+117**	2.719 g/100g	+28*	+31**	+49**
剖検								
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓								
肥大	0	1	0	6	0	0	0	0
病理組織学的検査								
検査例数	8	1	0	8	8	0	0	8
肝臓								
門脈周囲の巨大肝細胞/核の大小不同								
-	0	1	NC	8	6	NC	NC	8
±	0	0	NC	0	2	NC	NC	0
+	8	0	NC	0	0	NC	NC	0
胆管の過形成	-	-	NC	-	-	NC	NC	-

a: 投与 13 週の値を記載。0/100 群は平均値を示し、それ以外の群は 0/100 群との差を%で示し、統計学的有意差は実測値に基づく

-: 特記すべき所見なし　　NC (Not Conducted): 実施せず

*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett's test, vs 0/100 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/100	0.3/100	1/100	3/100	0/100	0.3/100	1/100	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	8	1	0	8	8	0	0	8
肝臓								
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化								
-	8	0	NC	0	8	NC	NC	0
±	0	0	NC	0	0	NC	NC	0
+	0	0	NC	0	0	NC	NC	0
++	0	1	NC	8	0	NC	NC	8
門脈周囲の肝細胞の有糸分裂像								
-	4	1	NC	8	-	NC	NC	-
±	4	0	NC	0	-	NC	NC	-
限局性/多発性の肝細胞壊死								
-	8	0	NC	4	-	NC	NC	-
±	0	1	NC	3	-	NC	NC	-
+	0	0	NC	1	-	NC	NC	-

-: 特記すべき所見なし

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/100	0.3/100	1/100	3/100	0/100	0.3/100	1/100	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	8	1	0	8	8	0	0	8
肝臓								
門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死								
-	0	1	NC	8	6	NC	NC	8
±	6	0	NC	0	2	NC	NC	0
+	2	0	NC	0	0	NC	NC	0

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査								
潜血								
投与 6 週 -	6	8	5	4	-	-	-	-
±	1	0	3	3	-	-	-	-
+	1	0	0	0	-	-	-	-
++	0	0	0	0	-	-	-	-
+++	0	0	0	1	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液化学的検査 [a]								
AST(IU/L)	-	-	-	-	58.8	62.8	69.6	75.3*
ALT(IU/L)	-	-	-	-	24.3	37.9	48.3**	87.3**
CK(IU/L)	271.4	183.1	210.1	214.0	196.3	198.9	262.6	311.4
TG(mg/dL)	-	-	-	-	34.4	26.8	27.6	18.9*
BUN(mg/dL)	19.91	17.31	17.65	15.74*	-	-	-	-
Albumin(%)	56.25	58.16	57.48	59.10*	-	-	-	-
A1-glob(%)	21.79	19.75*	19.04**	18.03**	-	-	-	-
A2-glob(%)	5.81	6.33	6.81**	6.56**	-	-	-	-
A/G	1.290	1.394	1.359	1.450*	-	-	-	-
Troponin I (ng/mL)	0.355	0.279	0.354	0.306	0.129	0.219	0.060	0.270

a: 投与 13 週の値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 0.3/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検								
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓								
肥大	1	0	0	1	0	0	0	0
病理組織学的検査								
検査例数	8	8	0	1	8	8	0	0
肝臓								
門脈周囲の巨大肝細胞/核の大小不同	-	-	NC	-	-	-	NC	NC
胆管の過形成								
-	8	7	NC	1	-	-	NC	NC
±	0	1	NC	0	-	-	NC	NC
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化								
-	0	0	NC	0	0	0	NC	NC
±	0	0	NC	0	0	0	NC	NC
+	4	3	NC	0	8	8	NC	NC
++	4	5	NC	1	0	0	NC	NC

-: 特記すべき所見なし

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100	0.3/0	0.3/10	0.3/30	0.3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	8	8	0	1	8	8	0	0
肝臓								
門脈周囲の肝細胞の有糸分裂像	-	-	NC	-	-	-	NC	NC
限局性/多発性の肝細胞壊死								
-	6	6	NC	0	8	7	NC	NC
±	2	1	NC	1	0	1	NC	NC
+	0	1	NC	0	0	0	NC	NC
門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死	-	-	NC	-	-	-	NC	NC

-: 特記すべき所見なし

NC (Not Conducted): 実施せず

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	3/0	3/10	3/30	3/100	3/0	3/10	3/30	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
特記すべき所見								
死亡及び切迫剖検数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [a] フィブリノーゲン(mg/dL)	202.00	187.40	164.53*	153.00**	-	-	-	-

a: 投与 13 週の値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 3/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	3/0	3/10	3/30	3/100	3/0	3/10	3/30	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
血液化学的検査 [a]								
CK(IU/L)	281.0	199.3*	172.8*	258.1	214.5	203.9	254.1	223.6
T-Bil(mg/dL)	0.015	0.024	0.034	0.036*	-	-	-	-
TP(g/dL)	-	-	-	-	7.16	6.90	6.49**	6.30**
PL(mg/dL)	134.0	136.1	115.4	93.5**	180.4	142.3**	137.4**	125.6**
TG(mg/dL)	-	-	-	-	43.3	35.3	24.0*	20.4**
T-Cho(mg/dL)	97.9	87.9	70.1*	51.6**	104.5	81.1**	79.4**	73.9**
Glucose(mg/dL)	134.4	144.4	143.3	144.9*	-	-	-	-
UIBC(μg/dL)	305.45	316.98	279.86	251.09*	315.65	275.73	244.20**	234.95**
TIBC(μg/dL)	-	-	-	-	420.15	389.10	366.38	357.30*
Albumin(%)	58.88	62.21	63.19*	63.71**	61.55	63.19	65.70**	65.43**
A1-glob(%)	19.10	16.85	15.36**	15.41**	17.18	15.75	13.95**	14.08**
A/G	1.446	1.664	1.730*	1.763**	1.608	1.728	1.926**	1.905**
Troponin I(ng/mL)	0.338	0.121	0.155	0.314	0.351	0.284	0.401	0.396

a: 投与 13 週の値を記載

-: 特記すべき所見なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnett's test, vs 3/0 group)

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	3/0	3/10	3/30	3/100	3/0	3/10	3/30	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検								
検査例数	8	8	8	8	8	8	8	8
肝臓								
肥大	3	7	4	6	6	1	1	0
病理組織学的検査								
検査例数	8	7	4	8	8	1	1	8
肝臓								
門脈周囲の巨大肝細胞/核の大小不同	-	-	-	-	-	-	-	-
胆管の過形成								
-	7	6	4	8	-	-	-	-
±	1	1	0	0	-	-	-	-
門脈周囲の肝細胞肥大/好酸性化								
-	0	0	0	0	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	0	0	0	0	0
++	8	7	4	8	8	1	1	8

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	3/0	3/10	3/30	3/100	3/0	3/10	3/30	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
病理組織学的検査								
検査例数	8	7	4	8	8	1	1	8
肝臓								
門脈周囲の肝細胞の有糸分裂像	-	-	-	-	-	-	-	-
限局性/多発性の肝細胞壊死								
-	2	0	1	4	-	-	-	-
±	4	3	2	3	-	-	-	-
+	2	4	1	1	-	-	-	-
門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0.3/10	3/100
動物数	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8	M: 8
電子顕微鏡観察							
検査例数	2	2	2	2	2	2	2
心臓							
心室中隔	-	-	-	-	-	-	-
左心室壁	-	-	-	-	-	-	-
右心室壁	-	-	-	-	-	-	-
肝臓							
門脈周辺の肝細胞ペルオ							
キシゾーム増生							
-	2	2	2	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0
+	0	0	0	1	0	1	0
++	0	0	0	1	2	1	2

-: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.13 ラット 13 週間アトルバスタチン併用投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]054[redacted]116

投与量(mg/kg/day) ペマフィブラート/Atorvastatin	0/0	0/10	0/100	0.3/0	3/0	0.3/10	3/100
動物数	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8	F: 8
電子顕微鏡観察							
検査例数	2	2	2	2	2	2	2
心臓							
心室中隔	-	-	-	-	-	-	-
左心室壁	-	-	-	-	-	-	-
右心室壁	-	-	-	-	-	-	-
肝臓							
門脈周辺の肝細胞ペルオ							
キシゾーム増生							
-	2	2	2	0	0	0	0
±	0	0	0	2	0	1	0
+	0	0	0	0	1	1	0
++	0	0	0	0	1	0	2

-: 特記すべき所見なし