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)

2.7
臨床概要

2.7.1
生物薬剤学試験及び関連する分析法

興和株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観 7
2.7.1.1.3 生物学的利用能の概観 7
2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1 生物学的同等性 10
2.7.1.2.2 生物学的利用能 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.3.1 生物学的同等性 13
2.7.1.3.2 生物学的利用能 13
2.7.1.4 付録 13

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

略号一覧

略号	略号内容
AUC	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	時点 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
CL/F	見かけのクリアランス
Cmax	最高濃度
Kel	消失速度定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MRT	平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}inf}$	時点 0 から無限大時間までの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}t}$	時点 0 から最終測定時間までの平均滞留時間
$t_{1/2}$	消失半減期
tmax	最高濃度到達時間
Vd/F	見かけの分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

パルモディア錠 0.1 mg は有効成分としてペマフィブラートを含有し、添加物として乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン及びカルナウバロウを含有する、直径約 7.1 mm、円形、白色のフィルムコーティング錠である。

ペマフィブラートの臨床開発時期に伴い、処方・製造方法の異なる以下の治験用 A～C 及び製剤 D（申請製剤）を開発した。

- 製剤 A：[redacted]mg 錠及び [redacted]mg 錠を、[redacted]により [redacted]錠スケールにて製造した。
- 製剤 B：[redacted]から[redacted]への製法の変更に伴い、製剤 A から処方変更のうえ、製剤 B として [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]mg 錠を [redacted]錠スケールにて製造した。
- 製剤 C：製造スケールの [redacted]錠から [redacted]錠スケールへの変更に伴い、製剤 B からの処方変更なく、製剤 C として [redacted]、[redacted] 及び [redacted]mg 錠を製造した。
- 製剤 C における含量間の生物学的同等性については、「含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に従い[redacted]生物学的同等性を検証した。
- 製剤 D（申請製剤）：製剤 C より[redacted]について処方を変更した。製剤 C [redacted]mg 錠を標準製剤とした申請製剤（0.1 mg 錠）との生物学的同等性については「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い生物学的同等性を検証した。

各治験用製剤及び申請製剤の各処方の詳細を表 2.7.1.1-1 に、治験ごとの使用製剤の内訳を表 2.7.1.1-2 に示した。また、3 製剤間の生物学的同等性に関して 2.7.1.1.2 に詳述した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いた製剤の処方

配合目的	成分名	[redacted]
有効成分	ペマフィブラート	
[redacted]	乳糖水和物	
	クロスカルメロースナトリウム	
	結晶セルロース	
	ヒドロキシプロピルセルロース	
	ステアリン酸マグネシウム	
[redacted]		
[redacted]	ヒプロメロース	
	クエン酸トリエチル	
	軽質無水ケイ酸	
	酸化チタン	
	カルナウバロウ	
[redacted]		

単位：mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1.1-2 臨床試験に使用した製剤の概要

治験用製剤		採用した臨床試験
製剤 A	• [redacted]錠スケールにて製造 • [redacted]	• 第 I 相単回投与試験(K-877-01) • 食事の影響試験(K-877-02) • 第 I 相反復投与試験(K-877-03)
製剤 B	• 製剤 A からの処方変更あり • [redacted]錠スケールにて製造 • [redacted]	• 第 II 相用量探索的試験(K-877-04) • ピタバスタチンとの薬物相互作用試験(K-877-05) • アトルバスタチンとの薬物相互作用試験(K-877-06) • ヒトマスバランス試験(英国) (K-877-07) • ロスバスタチンとの薬物相互作用試験(英国) (K-877-08) • フェノフィブラートとの比較検証試験(K-877-09) • 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験(K-877-10) • 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験(K-877-12) • ピタバスタチン併用時の用量反応試験(K-877-13) • プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物相互作用試験(K-877-18) • 第 I 相反復投与試験(米国)(K-877-101)
製剤 C	• 製剤 B からの処方変更なし • [redacted]錠スケールにて製造 • [redacted]	• HDL 機能評価試験(K-877-11) • TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験(K-877-14) • HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験(K-877-15) • 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験(K-877-16) • 第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験 (K-877-17) • インスリン感受性評価試験(K-877-19) • QT/QTc 間隔への影響を検討するための試験(米国)(K-877-102) • シクロスポリンとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-103) • クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-104) • フルコナゾールとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-105) • ジゴキシンとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-106) • リファンピシンとの薬物相互作用試験(米国) (K-877-107) • スタチン併用時の用量探索試験(欧州)(K-877-201)
製剤 D	• 製剤 C から[redacted]変更 • [redacted]錠スケールにて製造 • [redacted] • 申請製剤（実生産[redacted]錠スケール）	• 0.1 mg 錠 食事の影響試験(K-877-20)

資料 3.2.P.2.2.1 表 3.2.P.2.2.1 -1 から引用

2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観

詳細は、2.3.P.2.2 を参照とする。

3 種類の治験用製剤を臨床開発において使用・移行するにあたり、各処方の変更時（製剤 A から製剤 B、及び製剤 B から製剤 C への各変更時）の各製剤間の同等性を、[redacted]により検討し、いずれの製剤も [redacted]であり、[redacted]ことを確認した。

製剤 C における含量間の生物学的同等性については、「含量の異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に従い[redacted]の同等性を確認し、生物学的に同等であると判断した。

製剤 C [redacted]mg 錠と製剤 D 0.1 mg 錠に関しては、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い[redacted]の同等性を確認し、生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.1.3 生物学的利用能の概観

ペマフィブラートの臨床での生物学的利用能に関する検討として、^{14}C-ペマフィブラートの経口及び静脈内投与による吸収、代謝及び排泄の評価並びにペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティの推定を目的とした、^{14}C-ペマフィブラートを用いたマスバランス試験（K-877-07、資料番号 5.3.1.1-1）を英国で実施した。

また、ペマフィブラートの臨床での体内薬物動態に与える食事の影響を検討するために、以下の国内 2 臨床試験を実施した。

- 食事の影響試験（K-877-02: 資料番号 5.3.3.4-1）: 製剤 A を用いて、食事（空腹時又は食後投与）がペマフィブラート 0.4 mg 経口単回投与後のペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響を、日本人健康成人を対象に、単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較により検討した。
- 0.1 mg 錠 食事の影響試験（K-877-20: 資料番号 5.3.3.4-6）: 製剤 D（申請製剤）を用いて、食事（空腹時又は食後投与）がペマフィブラート 0.1 mg 経口単回投与後のペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響を、日本人健康成人を対象に、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較により検討した。

2.7.1.1.4 分析法及びバリデーション

2.7.1.1.4.1 溶出率に関する分析

各製剤間の溶出率の分析に関しては、溶出試験により同等性を確認の上、臨床開発を進めた。詳細は 2.7.1.2.1 に示した。

2.7.1.1.4.2 ペマフィブラート未変化体及び代謝物の測定

薬物動態試験におけるペマフィブラート未変化体及び代謝物の血漿及び尿中濃度は、定量法としてバリデートされた LC-MS/MS 法にて測定した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1.1-3 ヒト血漿及び尿中未変化体及び代謝物の濃度測定法

生体試料	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト血漿
測定対象物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	ペマフィブラート、ペマフィブラート対掌体	K-23467、K-23469、K-23605
定量範囲 (ng/mL)	0.05～50	0.05～20	0.05～50
実施施設	[redacted]	[redacted]	[redacted]
試験番号	[redacted]054[redacted]022、[redacted]054[redacted]043、[redacted]054[redacted]120	[redacted]054[redacted]038	[redacted]054[redacted]104
CTD 記載箇所	資料 5.3.1.4-1、5.3.1.4-4、5.3.1.4-8	資料 5.3.1.4-3	資料 5.3.1.4-6

生体試料	ヒト血漿	ヒト血漿
測定対象物質	ペマフィブラート、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605	ペマフィブラート、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605
定量範囲 (ng/mL)	0.05～50	0.05～50
実施施設	[redacted]	[redacted]
試験番号	[redacted]054[redacted]120	[redacted]358
CTD 記載箇所	資料 5.3.1.4-8	資料 5.3.1.4-5

生体試料	ヒト尿	ヒト尿
測定対象物質	ペマフィブラート、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834	K-23467、K-23469、K-23605
定量範囲 (ng/mL)	1～1000	0.05～50
実施施設	[redacted]	[redacted]
試験番号	[redacted]054[redacted]023、[redacted]054[redacted]043、[redacted]054[redacted]120	[redacted]054[redacted]105
CTD 記載箇所	資料 5.3.1.4-2、5.3.1.4-4、5.3.1.4-8	資料 5.3.1.4-7

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

2.7.1.1.4.3 ^{14}C-ペマフィブラート未変化体及び代謝物の測定

^{14}C-ペマフィブラートを用いたマスバランス試験（K-877-07、資料番号 5.3.1.1-1）において、Treatment A 群のペマフィブラート及び代謝物の血漿中濃度の測定には、LC-MS/MS 法を採用し、放射能濃度の測定には、AMS(accelerator mass spectrometry)法を採用した（詳細は資料番号 5.3.1.1-1、Appendix 16.1.13.1 及び Appendix 16.1.13.2）。

Treatment B 群の全血、血漿、尿及び糞中の放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。^{14}C-ペマフィブラート及び代謝物の血漿、尿及び糞中濃度

の測定には、radio-HPLC(High Performance Liquid Chromatography)法を採用した。

なお、上記の測定に際して、中央測定機関を設定し、全ての検体は一括・集中測定した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 生物学的同等性

2.7.1.1.2 に記載した。（詳細は 2.3.P.2.2 参照）

2.7.1.2.2 生物学的利用能

2.7.1.2.2.1 ペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティの推定（K-877-07）

^{14}C-ペマフィブラートの経口及び静脈内投与による吸収、代謝及び排泄の評価並びにペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティの推定を目的とした臨床試験（K-877-07: 資料番号 5.3.1.1-1）を英国で実施した。

経口投与後のペマフィブラート未変化体の $AUC_{0\text{-}inf}$ を静脈内投与後の ^{14}C-ペマフィブラートの $AUC_{0\text{-}inf}$ と比較した結果、ペマフィブラート未変化体の絶対バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 61.534%と推定された（詳細 2.7.2.2.2.1.4 参照）。

2.7.1.2.2.2 食事の影響試験/国内（K-877-02）

食事（空腹時又は食後投与）がペマフィブラート 0.4 mg 経口単回投与後のペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響を、健康成人男性を対象に、単施設、非盲検､2 群 2 期クロスオーバー比較試験により検討した（K-877-02: 資料番号 5.3.3.4-1）。

当該臨床試験では、ペマフィブラート 0.4 mg（0.1 mg 錠 × 4 錠）を空腹時投与では朝空腹時（10 時間以上絶食）に、食後投与では朝食後 30 分以内に、経口単回投与した。投与期間は単回投与を 2 期、休薬期間は 3 日間とした。Day 1（第 1 期）及び Day 4（第 2 期）に治験薬を投与した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比を表 2.7.1.2-2 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の Cmax の幾何平均値に関して、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.916（0.779～1.076）であった。同様に、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値に関して、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.892（0.835～0.952）であった。以上のとおり、食後投与では $AUC_{0\text{-}t}$ がわずかに減少したが、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲にあり、食事がペマフィブラート未変化体の吸収量に及ぼす影響は小さく、臨床使用上の問題とはならないと考えた。

表 2.7.1.2-1 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ

		空腹時投与	食後投与
Cmax	n	12	12
(ng/mL)	Mean (SD)	5.380 (1.733)	4.907 (1.481)
	GeoMean (CV)	5.152 (32.2)	4.719 (30.2)
tmax	n	12	12
(h)	Mean (SD)	1.458 (0.582)	2.000 (0.369)
	Med. (Min., Max.)	1.500 (1.00, 3.00)	2.000 (1.50, 3.00)
AUC_{0-t}	n	12	12
(ng·h/mL)	Mean (SD)	19.719 (9.237)	17.571 (7.897)
	GeoMean (CV)	18.193 (46.8)	16.221 (44.9)
AUC_{0-inf}	n	12	12
(ng·h/mL)	Mean (SD)	20.054 (9.283)	17.883 (8.092)
	GeoMean (CV)	18.519 (46.3)	16.494 (45.2)
$t_{1/2}$	n	12	12
(h)	Mean (SD)	2.434 (1.237)	1.998 (0.565)
	GeoMean (CV)	2.235 (50.8)	1.921 (28.3)
Kel	n	12	12
(h^{-1})	GeoMean (CV)	0.3101 (37.2)	0.3609 (32.3)
MRT_{0-t}	n	12	12
(h)	GeoMean (CV)	2.92 (20.2)	3.21 (22.5)
MRT_{0-inf}	n	12	12
(h)	GeoMean (CV)	3.15 (20.6)	3.39 (23.0)
CL/F	n	12	12
(L/h)	GeoMean (CV)	21.60 (33.8)	24.25 (35.2)
Vd/F	n	12	12
(L)	GeoMean (CV)	69.65 (51.3)	67.20 (37.6)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値

K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 11-2 から引用改変

表 2.7.1.2-2 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t}: 空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比

パラメータ	n	幾何平均値の比	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
Cmax	12	0.916	0.779	1.076
AUC_{0-t}	12	0.892	0.835	0.952

n: 被験者数

K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 11-3 から引用

2.7.1.2.2.3 ペマフィブラート 0.1 mg 錠 食事の影響試験/国内（K-877-20）

申請製剤（製剤 D）を用いて、食事（空腹時又は食後投与）がペマフィブラート 0.1 mg 経口単回投与後のペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響を、健康成人男性を対象に、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較により検討した（K-877-20: 資料番号 5.3.3.4-6）。

当該臨床試験では、ペマフィブラート 0.1 mg 錠 1 錠を空腹時投与では朝空腹時（10 時間以上絶食）に、食後投与では朝食後 30 分以内に、経口単回投与した。投与期間は単回投与を 2 期、休薬期間は 3 日間とした。Day 1（第 1 期）及び Day 4（第 2 期）に治験薬を投与した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t} の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均

値の比を表 2.7.1.2-4 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の Cmax の幾何平均値に関して、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.873（0.803～0.950）であった。同様に、AUC_{0-t} の幾何平均値に関して、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.911（0.863～0.961）であった。その他、空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

以上より、食事摂取によるペマフィブラートの薬物動態への影響は臨床的に問題にならないと考えられた。

表 2.7.1.2-3 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ

		空腹時投与	食後投与
Cmax	n	16	16
(ng/mL)	Mean (SD)	1.82 (0.54)	1.54 (0.26)
	GeoMean (CV)	1.74 (29.8)	1.52 (16.7)
tmax	n	16	16
(h)	Mean (SD)	1.47 (0.34)	1.78 (0.45)
	Med. (Min., Max.)	1.50 (1.00, 2.00)	1.75 (1.00, 3.00)
AUC_{0-t}	n	16	16
(ng·h/mL)	Mean (SD)	5.56 (1.48)	5.01 (1.19)
	GeoMean (CV)	5.34 (26.7)	4.87 (23.7)
AUC_{0-inf}	n	16	16
(ng·h/mL)	Mean (SD)	5.75 (1.50)	5.18 (1.20)
	GeoMean (CV)	5.54 (26.2)	5.05 (23.2)
$t_{1/2}$	n	16	16
(h)	Mean (SD)	1.88 (0.31)	1.73 (0.42)
	GeoMean (CV)	1.86 (16.5)	1.68 (24.1)
Kel	n	16	16
(h^{-1})	GeoMean (CV)	0.373 (16.7)	0.412 (22.1)
MRT_{0-t}	n	16	16
(h)	GeoMean (CV)	2.7 (10.9)	3.0 (16.9)
MRT_{0-inf}	n	16	16
(h)	GeoMean (CV)	3.1 (10.8)	3.3 (16.3)
CL/F	n	16	16
(L/h)	GeoMean (CV)	18.1 (33.5)	19.8 (24.7)
Vd/F	n	16	16
(L)	GeoMean (CV)	48.4 (34.3)	48.0 (19.0)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値

K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 11.4-1 から引用改変

表 2.7.1.2-4 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t}: 空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比

パラメータ	n	幾何平均値の比	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
Cmax	16	0.873	0.803	0.950
AUC_{0-t}	16	0.911	0.863	0.961

n: 被験者数

K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 11.4-2 から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性

2.7.1.2.1 を参照。

2.7.1.3.2 生物学的利用能

2.7.1.2.2 を参照。

2.7.1.4 付録

該当せず。

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)

2.7
臨床概要

2.7.2
臨床薬理試験

興和株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 14
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 29
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 173
2.7.2.3.1 *In vitro* 薬物動態試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験の結果 173
2.7.2.3.2 薬物動態を検討した臨床試験 174
2.7.2.3.3 特殊な患者集団での薬物動態 185
2.7.2.3.4 薬物相互作用 186
2.7.2.3.5 薬物動態の民族差比較 192
2.7.2.3.6 QTcF 値及びペマフィブラート未変化体血漿中濃度の関係 193
2.7.2.4 特別な試験 195
2.7.2.5 付録 195

略号一覧

略号	略号内容
Apo	アポリポ蛋白
BCRP	乳癌耐性蛋白
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
Caco-2	ヒト結腸癌由来の細胞株
Ccr	クレアチニンクリアランス
CYP	チトクロム P450
ΔΔQTcI	プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差
eGFR	推算糸球体濾過量
FFA	遊離脂肪酸
FGF21	線維芽細胞成長因子 21
HDL	高比重リポ蛋白
HDL-C	高比重リポ蛋白-コレステロール
HEK293	ヒト胎児腎細胞由来の細胞株
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
hsCRP	高感度 C 反応性蛋白
IC_{50}	50%阻害濃度
INR	国際標準比
K_i	阻害定数
K_m	ミカエリス-メンテン定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLC-PK1	ブタ腎臓近位尿細管由来の上皮細胞株
MATE	多剤・毒性化合物排出
M 値	定常状態における 30 分間の平均グルコース注入率
M/I 値	定常状態におけるインスリン濃度で補正した M 値
MRP	多剤耐性蛋白
NRS	NADPH リジェネレーションシステム
NTCP	胆汁酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
non HDL-C	non-HDL-コレステロール
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
OCTN	有機カチオン/カルニチントランスポーター
PEPT	ペプチドトランスポーター
P-gp	P 糖蛋白
PT	プロトロンビン時間
PT-INR	プロトロンビン時間の国際標準比
QTc	補正 QT 間隔

略号一覧（続き）

略号	略号内容
QTcF	Fridericia 法による補正 QT 間隔
QTcI	個別の被験者データに基づく補正 QT 間隔
RAF	Relative activity factor
RLP-C	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
S_2	マウス近位尿細管由来の培養細胞株
S9	組織ホモジネートを 9000×g で遠心分離した上清分画
SAA	血清アミロイド A
TC	総コレステロール
TG	トリグリセリド
UDP-GA	UDP-グルクロン酸
UPLC-MS/MS	超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
UGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
V_{max}	最大生成速度

薬物動態パラメータ一覧

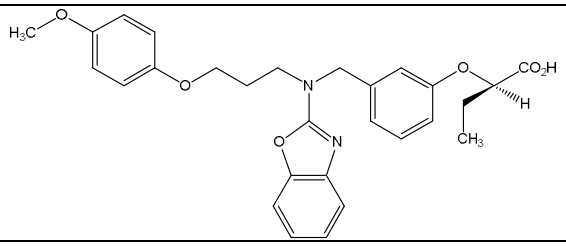
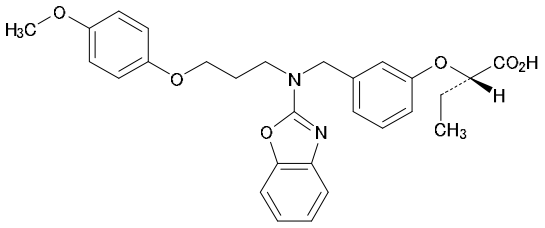
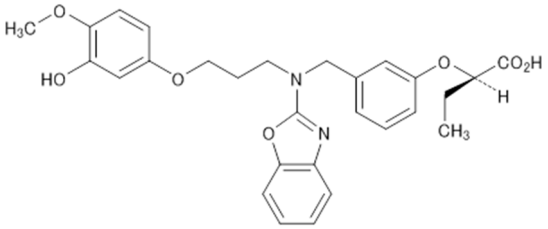
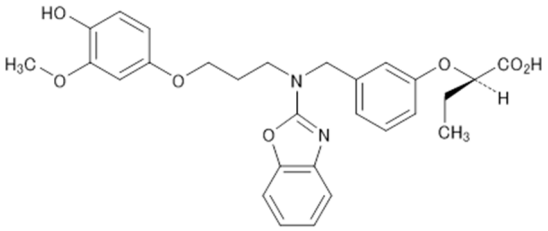
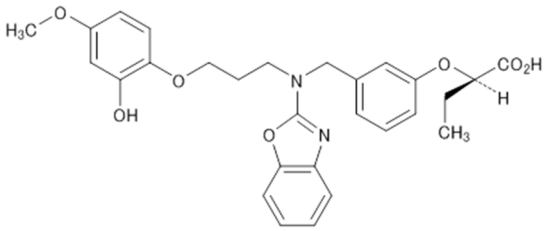
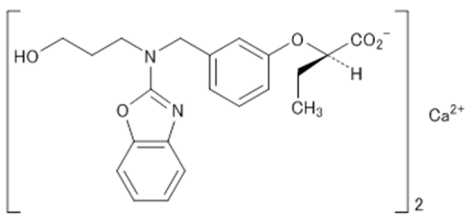
略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
Ae	urinary/fecal excretion amount	尿中/糞中排泄量
%Ae	urinary/fecal excretion rate	尿中/糞中排泄率
AUC	area under the concentration vs time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration vs time curve from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration vs time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}x}$	area under the concentration vs time curve from dosing to x h	時点 0 から x 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the concentration vs time curve within the dosing interval (τ)	時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
Cav	average concentration within the dosing interval (τ) at steady-state	定常状態における投与間隔 τ 時間までの平均濃度
CL	plasma clearance	血漿クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_r	renal clearance	腎クリアランス
CL_{ss}/F	apparent clearance at steady-state	定常状態における見かけのクリアランス
Cmax	maximum concentration	最高濃度
Ctrough	predose concentration	投与直前の濃度
%exp	percentage of total exposure across all components contributed by Pemafibrate (or by each metabolite)	全ての成分による総曝露量に占めるペマフィブラート未変化体（又は各代謝物）の割合
F	absolute bioavailability	絶対バイオアベイラビリティ
Kel	terminal elimination rate constant	消失速度定数
MRT	mean residence time	平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}inf}$	mean residence time from dosing to infinity	時点 0 から無限大時間までの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}t}$	mean residence time from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの平均滞留時間
MRT_{ss}	mean residence time at steady-state	定常状態における平均滞留時間
$Robs_{AUC}$	observed cumulative coefficient for AUC	実際に薬物を反復投与した結果として得られた AUC の累積係数
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期

薬物動態パラメータ一覧（続き）

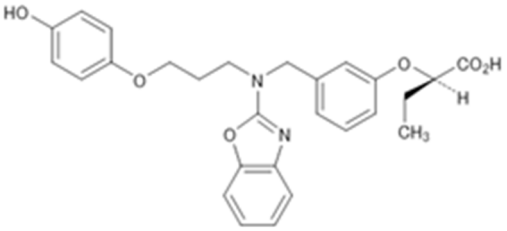
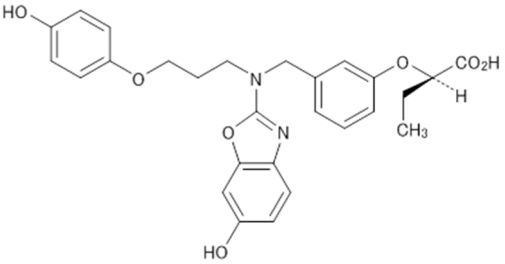
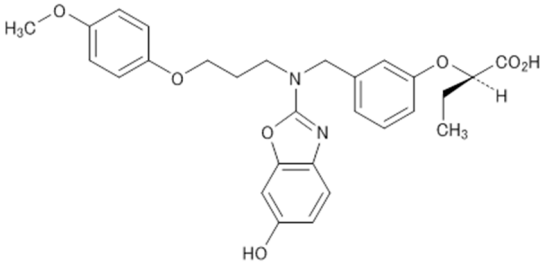
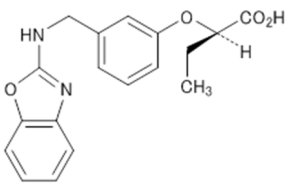
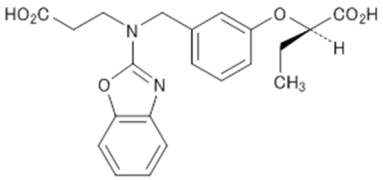
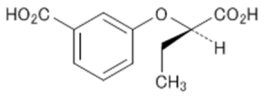
略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
tlag	time to the first quantifiable concentration	濃度が最初に定量可能となった時間
tmax	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TotalAe	cumulative urinary/fecal excretion amount	累積尿中/糞中排泄量
%TotalAe	cumulative urinary/fecal excretion rate	累積尿中/糞中排泄率
Σ%TotalAe	sum of the %TotalAe across parent and metabolites	未変化体及び代謝物を合わせた累積排泄率
Vd	volume of distribution based on terminal phase	消失速度に基づく分布容積
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vd_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady-state	定常状態における見かけの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

ペマフィブラート及び代謝物の構造一覧表

名称	構造式
ペマフィブラート ((*R*)-K-13675)	
ペマフィブラート対掌体 (*S*)-ペマフィブラート	
K-15823（4-メトキシフェニル基（3 位）水酸化体）	
K-15824（K-15823 の脱メチル及びメチル化体）	
K-15825（4-メトキシフェニル基（2 位）水酸化体）	
K-15827（脱 4-メトキシフェニル基体） （合成標準品はカルシウム塩、代謝物はフリー体として表示）	

ペマフィブラート及び代謝物の構造一覧表（続き）

名称	構造式
K-15828（4-メトキシフェニル基脱メチル体）	
K-15830（K-15834 の 4-メトキシフェニル基脱メチル体）	
K-15834（ベンゾオキサゾール基（6 位）水酸化体）	
K-23467（*N*-脱アルキル体）	
K-23469（ジカルボン酸体）	
K-23605（ベンジル位酸化体）	

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ペマフィブラートの非臨床試験のうち、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を試験目的別に表 2.7.2.1-1、表 2.7.2.1-2、表 2.7.2.1-3、表 2.7.2.1-4 に示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験：分布

資料番号	試験番号	標題	評価/参考
資料 4.2.2.3-4	[redacted]072	[^{14}C](*R*)-K-13675 のヒト及び動物(サル、イヌ、ラット、ハムスター、マウス)血漿蛋白ならびにヒト血漿構成蛋白(血清アルブミン、酸性糖タンパク)への結合性評価	評価資料
資料 4.2.2.3-5	[redacted]0720[redacted]	Substrate Recognition and Inhibition Study of K-877 using Caco-2 Cells	評価資料
資料 4.2.2.3-6	[redacted]349	Studies on the substrate recognition of [^{14}C](R)-K-13675 by hOATP1B1	評価資料
資料 4.2.2.3-7	[redacted]0719[redacted]	Substrate Recognition Study and Kinetics of K-877 using Oocytes Expressing Three Transporters	評価資料
資料 4.2.2.3-8	[redacted]170	Studies on the Substrate Recognition and Kinetics of [^{14}C]K-877 by use of 14 Stable Cell Lines expressing Transporters	評価資料

表 2.7.2.1-2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験：代謝

資料番号	試験番号	標題	評価/参考
資料 4.2.2.4-7	[redacted]052	(R)-K-13675 の各種動物の肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝物同定試験	評価資料
資料 4.2.2.4-8	[redacted]013	[^{14}C](R)-K-13675 の各種動物の肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝物検索試験	評価資料
資料 4.2.2.4-9	[redacted]050	ヒト肝ミクロゾームを用いた(R)-K-13675 代謝試験	評価資料
資料 4.2.2.4-10	[redacted]041	[^{14}C]K-877 の肝サイトゾル、肝 S9 及び凍結肝細胞を用いた代謝物検索	評価資料
資料 4.2.2.4-11	[redacted]114	ヒト肝ミクロゾーム及びヒト肝細胞を用いた K-877 及びその代謝物の代謝試験	評価資料

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2.1-3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験：薬物相互作用

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

表 2.7.2.1-4 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験：その他

資料番号	試験番号	標題	評価/参考
資料 4.2.2.7-1	[redacted]004	Evaluation of dialysis efficiencies of K-877 and its metabolites (K-23467, K-23469 and K-23605) using *in vitro* miniaturized dialysis system	評価資料

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ペマフィブラートの臨床試験のうち、薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験を表 2.7.2.1-5、薬力学の検討を目的とした臨床薬理試験を表 2.7.2.1-6 に示した。

表 2.7.2.1-5 薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験

試験番号 (評価/参考)	試験の内容	試験デザイン	実施期間	資料番号
第 I 相				
K-877-01 (評価)	単回投与試験	健康成人男性対象、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.1-1
K-877-03 (評価)	反復投与試験	健康成人男性及び高 TG 血症患者対象、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.1-2
K-877-101 (参考)	反復投与試験(米国)	健康成人対象、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.1-4
特殊集団 薬物動態				
K-877-10 (評価)	肝機能障害者	肝硬変患者(Child-Pugh 分類：A 及び B)、脂肪肝患者、肝機能正常者対象、多施設、非盲検、単回投与試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.3-1
K-877-12 (評価)	腎機能障害者	腎機能障害者(軽・中・高度)、末期腎不全患者、腎機能正常者対象、非盲検、単回投与試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.3-2
その他臨床薬理				
K-877-07 (参考)	マスバランス・バイオアベイラビリティ(英国)	健康成人男性対象、1 群 2 期、非盲検試験 Treatment A(非標識 Pemafibrate 0.2 mg を経口単回投与後、^{14}C- Pemafibrate 0.002 mg を単回静脈内投与) Treatment B(^{14}C-Pemafibrate 0.8 mg を経口単回投与)	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.1.1-1
K-877-02 (評価)	食事の影響試験	健康成人男性対象、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.4-1

表 2.7.2.1-5 薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験（続き）

試験番号 (評価/参考)	試験の内容	試験デザイン	実施期間	資料番号
K-877-20 (評価)	0.1mg 錠食事の影響試験	健康成人男性対象、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.4-6
薬物相互作用				
K-877-05 (評価)	ピタバスタチン	健康成人男性対象、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.4-2
K-877-06 (評価)	アトルバスタチン	健康成人男性対象、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.4-3
K-877-18 (評価)	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン	健康成人男性対象、無作為化、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.4-4
K-877-08 (参考)	ロスバスタチン(英国)	健康成人男性対象、無作為化、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	資料 5.3.3.4-5
K-877-103 (参考)	シクロスポリン(米国)	健康成人対象、非盲検	2014 年 6 月 ～ 2014 年 8 月	資料 5.3.3.4-7
K-877-104 (参考)	クラリスロマイシン(米国)	健康成人対象、非盲検	2014 年 6 月 ～ 2014 年 8 月	資料 5.3.3.4-8
K-877-105 (参考)	フルコナゾール(米国)	健康成人対象、非盲検	2014 年 7 月 ～ 2014 年 8 月	資料 5.3.3.4-9
K-877-106 (参考)	ジゴキシン(米国)	健康成人対象、非盲検	2014 年 8 月 ～ 2014 年 9 月	資料 5.3.3.4-10
K-877-107 (参考)	リファンピシン(米国)	健康成人対象、非盲検	2014 年 9 月 ～ 2014 年 10 月	資料 5.3.3.4-11
K-877-108 (参考)	ワルファリン(米国)	健康成人対象、非盲検	2016 年 1 月 ～ 2016 年 2 月	資料 5.3.3.4-12

表 2.7.2.1-5 薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験（続き）

試験番号 (評価/参考)	試験の内容	試験デザイン	実施期間	資料番号
K-877-109 (参考)	クロピドグレル(米国)	健康成人対象、非盲検	2016 年 9 月 ～ 2016 年 10 月	資料 5.3.3.4-13

表 2.7.2.1-6 薬力学の検討を目的とした臨床薬理試験

試験番号 (評価/参考)	試験の内容	試験デザイン	実施期間	資料番号
K-877-102 （評価）	Thorough QT 評価(米国)	プラセボ対照、陽性対照（モキシフロキサシン)、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、4 群 4 期クロスオーバー比較試験	2014 年 1 月 ～ 2014 年 4 月	資料 5.3.4.1-1
K-877-11 （評価）	HDL 機能評価	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	2014 年 6 月 ～ 2014 年 10 月	資料 5.3.4.2-1
K-877-19 （評価）	インスリン感受性評価	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2013 年 12 月 ～ 2015 年 3 月	資料 5.3.4.2.-2

2.7.2.2 個々の試験結果の要約
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験
2.7.2.2.1.1 分布
2.7.2.2.1.1.1 血漿蛋白結合

[資料 4.2.2.3-4]

ヒト、マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルの血漿に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、*in vitro* での血漿蛋白非結合率を平衡透析法により検討した。また、ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白との結合率を検討し、ヒトにおける主要な結合蛋白を推定した。結果を表 2.7.2.2-1 に示した。^{14}C-ペマフィブラートの血漿蛋白非結合率はいずれの種も 1%未満であり、濃度依存性は認めなかった。ヒト血清アルブミンに対する蛋白非結合率は 1%未満であった。一方、α_1-酸性糖蛋白に対する蛋白非結合率は 25.02%～45.79%であり、濃度依存性を認めた。ヒト血漿の主要な結合蛋白はアルブミンと考えた。

表 2.7.2.2-1 *In vitro* での各種動物及びヒトの血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白に対する ^{14}C-ペマフィブラートの蛋白非結合率

		蛋白非結合率 (%)		
		^{14}C-ペマフィブラート濃度 (ng/mL)		
		500	2500	10000
血漿				
マウス	雄	0.47 ± 0.08	0.46 ± 0.07	0.48 ± 0.07
ハムスター	雄	0.25 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.06
ラット	雄	0.28 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.01
イヌ	雄	0.17 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.17 ± 0.03
サル	雄	0.17 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.02
ヒト	男性	0.15 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.01
蛋白種				
ヒト血清アルブミン (4%)		0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.20 ± 0.02
α_1-酸性糖蛋白 (0.1%)		25.02 ± 3.83	26.33 ± 3.94	45.79 ± 2.48

平均値 ± 標準偏差(n=3)

2.7.2.2.1.1.2 血球移行性

[資料 4.2.2.3-4]

ヒト、マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びサルの血液に ^{14}C-ペマフィブラートを添加し、*in vitro* での血球移行率を検討した。結果を表 2.7.2.2-2 に示した。血球移行率はそれぞれ 1.7%～13.1%、9.6%～12.2%、5.1%～13.7%、18.2%～41.4%、1.4%～7.8%及び 17.2%～27.2% であった。

表 2.7.2.2-2 *In vitro* での ^{14}C-ペマフィブラートの各種動物及びヒトの血球移行率

種	性別	血球移行率 (%)		
		^{14}C-ペマフィブラート濃度 (ng/mL)		
		500	2500	10000
マウス	雄	12.2 ± 1.2	10.7 ± 4.1	9.6 ± 3.6
ハムスター	雄	6.5 ± 6.0	13.7 ± 12.7	5.1 ± 4.5
ラット	雄	41.4 ± 4.3	33.4 ± 3.2	18.2 ± 4.3
イヌ	雄	7.8 ± 2.1	2.0 ± 1.8	1.4 ± 2.0
サル	雄	23.5 ± 3.7	27.2 ± 3.8	17.2 ± 3.1
ヒト	男性	4.5 ± 5.8	1.7 ± 3.0	13.1 ± 15.3

平均値 ± 標準偏差(n=3)

2.7.2.2.1.1.3 トランスポーターを介した輸送

[資料 4.2.2.3-5，4.2.2.3-6，4.2.2.3-7，4.2.2.3-8]

Caco-2 細胞を用いて、^{14}C-ペマフィブラートの P-gp 及び BCRP に対する基質認識性を検討した（表 2.7.2.2-3 ）。^{14}C-ペマフィブラートの頂端膜側から基底膜側への膜透過係数（P_{app}）に対する基底膜側から頂端膜側への P_{app} の比（P_{app} ratio）は 2 よりも高値（5.8）を示した。また、P-gp 阻害剤（ベラパミル及びシクロスポリン A）並びに BCRP 阻害剤（Ko143）により P_{app} ratio が低下した。以上より、ペマフィブラートは P-gp 及び BCRP の基質であると考えられた。

トランスポーター発現細胞を用いて、^{14}C-ペマフィブラートの OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OAT7、OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1、OCTN2、PEPT1、PEPT2 及び NTCP の基質認識性を検討した。コントロールと比較して、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で有意に高い輸送活性が確認された。OATP1B1 及び OCT2 に対する K_m 値はそれぞれ 232.3 及び 29.8 μmol/L であった。

表 2.7.2.2-3 ^{14}C-ペマフィブラートの Caco-2 細胞膜透過性

	阻害剤		P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)		P_{app} ratio
	化合物	濃度 (μmol/L)	頂端膜側から基底膜側	基底膜側から頂端膜側	
^{14}C-ペマフィブラート 1 μmol/L	-	-	4.90 ± 0.42	28.2 ± 1.1	5.8
	ベラパミル	30	7.10 ± 0.16	23.6 ± 0.9	3.3
	シクロスポリン A	10	11.7 ± 1.2	18.8 ± 0.1	1.6
	Ko143	1	8.80 ± 0.82	19.6 ± 0.7	2.2

平均値 ± 標準偏差(P_{app} ratio は除く、n=3)
-：阻害剤非添加

2.7.2.2.1.2 代謝

2.7.2.2.1.2.1 肝ミクロゾームを用いた代謝試験

[資料 4.2.2.4-7，4.2.2.4-8，4.2.2.4-9，4.2.2.4-11]

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雄サル及びヒトの肝ミクロゾームを用いてペマフィブラートを代謝させ（NRS 存在下）、代謝物（K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834）を同定した。更に、^{14}C-ペマフィブラートを代謝させ（NRS 存在下）、代謝パターンを確認した。結果を表 2.7.2.2-4 に示した。雌雄マウスでは K-15834 が、雌雄ラット、雄サル及びヒトでは K-15828 が、雌雄イヌでは K-15827 が最も高濃度であった。代謝速度に差があるものの、いずれの種も類似した代謝パターンを示した。

表 2.7.2.2-4 ^{14}C-ペマフィブラートの肝ミクロゾームによる代謝

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)							
	マウス		ラット		イヌ		サル	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	Mixed gender
ペマフィブラート	73.61	60.45	56.55	92.98	67.23	65.54	37.49	53.34
K-15823	1.51	2.48	2.28	0.51	0.53	0.48	1.59	0.59
K-15824	2.61	2.98	4.62	0.39	0.72	0.73	2.19	0.78
K-15825	0.32	0.80	0.27	0.14	0.16	0.10	0.18	0.05
K-15827	2.62	8.61	4.94	0.59	13.44	15.55	13.77	2.64
K-15828	6.28	8.25	14.45	3.54	7.77	8.10	27.87	31.93
K-15830	0.07	0.15	1.12	0.01	0.13	0.09	1.64	1.67
K-15834	11.97	13.02	12.88	1.60	4.70	5.06	7.77	7.78
未同定代謝物の総和	1.01	3.26	2.89	0.24	5.32	4.35	7.50	1.22

(n=1)
第 I 相反応 (NRS 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 10 µmol/L、ミクロゾーム濃度: 0.5 mg protein/mL、反応時間: 2 時間

雄マウス、雄ハムスター、雌雄ラット、雄イヌ、雄サル及びヒトの肝ミクロゾームを用いて ^{14}C-ペマフィブラートの第 I 相（NRS 存在下）及び第 II 相（UDP-GA 存在下）反応の代謝クリアランスを算出した。結果を表 2.7.2.2-5 に示した。ヒトの代謝クリアランスは、第 I 相反応では雄イヌ及び雄サルに、第 II 相反応では雄ハムスターに比較的類似していた。

表 2.7.2.2-5 ^{14}C-ペマフィブラートの肝ミクロゾームによる代謝クリアランス

種	性別	代謝クリアランス (μL/min/mg protein)[a]					
		第 I 相反応			第 II 相反応		
マウス	雄	68.2	±	2.1	160.9	±	10.6
ハムスター	雄	304.9	±	2.8	69.2	±	5.6
ラット	雄	89.4	±	3.8	161.7	±	5.5
ラット	雌	62.7	±	6.3	144.2	±	0.7
イヌ	雄	149.9	±	7.4	2567.2	±	67.6
サル	雄	156.0	±	11.1	201.4	±	11.2
ヒト	Mixed gender	135.4	±	3.2	84.8	±	8.6

平均値 ± 標準偏差(n=3)
第 I 相反応 (NRS 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 0.5 μmol/L、ミクロゾーム濃度: 0.25 mg protein/mL
第 II 相反応 (UDP-GA 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 0.5 μmol/L、ミクロゾーム濃度: 0.25 (雄イヌ以外) 又は 0.025 (雄イヌ) mg protein/mL
a: ミクロゾーム蛋白に対する非結合率で補正した代謝クリアランス値

ヒト肝ミクロゾームによる ^{14}C-ペマフィブラートの第 I 相及び第 II 相反応について、代謝物の生成速度を用いた速度論的解析を行った（表 2.7.2.2-6）。第 I 相反応により K-15828 及び K-15834 が主に検出され、V_{max}/K_m はそれぞれ 101.6 及び 15.3 μL/min/mg protein であった。第 II 相反応により未変化体グルクロナイドが出現し、その V_{max}/K_m は 38.7 μL/min/mg protein であった。

表 2.7.2.2-6 ^{14}C-ペマフィブラートのヒト肝ミクロゾームによる速度論的解析

	代謝物	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/mg protein)	V_{max}/K_m (μL/min/mg protein)
第 I 相反応	K-15828	2.2 ± 0.1	226.9 ± 10.6	101.6 ± 4.0
	K-15834	5.4 ± 0.6	82.5 ± 8.1	15.3 ± 0.6
第 II 相反応	未変化体グルクロナイド	8.3 ± 0.1	321.2 ± 6.6	38.7 ± 0.9

平均値 ± 標準偏差(n=3)
第 I 相反応(NRS 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度; 0.5～100 μmol/L、ミクロゾーム濃度: 0.0625 mg protein/mL、反応時間: 20 分
第 II 相反応(UDP-GA 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 0.5～50 μmol/L、ミクロゾーム濃度: 0.125 mg protein/mL、反応時間: 15 分

ヒト肝ミクロゾームを用いて、ペマフィブラート及びその 7 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605）を基質とした代謝試験を実施し、ペマフィブラートの代謝経路を確認した。ヒト肝ミクロゾームを用いて

ペマフィブラートを反応させた際、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834 及び K-23467 が生成した。K-15823 及び K-15828 から K-15827 が生成した。一方、K-23469 及び K-23605 はいずれの基質からも生成しなかった。

2.7.2.2.1.2.2 肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞を用いた代謝試験

[資料 4.2.2.4-10，4.2.2.4-11]

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雌雄サル及び男女ヒトの肝サイトゾル、肝 S9 及び肝細胞を用いて ^{14}C- ペマフィブラートを代謝させ、代謝パターンを確認した。いずれの種も肝サイトゾル中では反応はほとんど進まなかった。肝 S9 中では肝ミクロゾーム中と類似の反応パターンを示し、K-15827、K-15828 及び K-15834 が主に検出された。肝細胞中では、未変化体グルクロナイドが全ての種において共通に検出された。未変化体グルクロナイドは、イヌ及びラットで高濃度であった。脱抱合化（β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ）した際の代謝物として、雌マウス及び雌雄イヌでは K-15827 が、雌雄ラット、雌雄サル及び男女ヒトでは K-15828 が、雄マウスでは K-15834 が最も高濃度であった（表 2.7.2.2-7）。代謝速度に差があるものの、互いに類似した代謝パターンを示し、肝ミクロゾーム中で代謝させた際と類似していた。

表 2.7.2.2-7 ^{14}C-ペマフィブラートの肝細胞による代謝（酵素処理あり）

未変化体及び代謝物	総放射能に対する割合 (%)										
	マウス		ラット		イヌ		サル		ヒト		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性	男性	女性
ペマフィブラート	27.62	31.01	33.67	92.07	75.10	65.16	53.67	48.46	69.59	73.07	38.14
K-15823	3.00	3.25	5.83	-	-	-	1.47	1.19	-	-	1.17
K-15824	9.23	5.18	8.49	-	-	-	2.06	1.84	-	-	2.34
K-15825	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K-15827	11.07	20.76	8.11	-	15.35	20.27	8.78	9.56	2.29	1.33	7.71
K-15828	12.83	10.33	21.00	1.78	3.01	4.57	22.50	23.28	20.47	16.83	35.96
K-15830	1.24	-	1.23	-	-	-	-	-	-	-	5.34
K-15834	24.18	18.15	12.76	1.74	1.68	3.07	4.37	5.39	3.49	3.95	4.71
M2[a]	1.76	3.56	1.99	-	-	-	3.81	5.70	-	-	1.56

n=1
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 5 μmol/L、細胞濃度：6.0×10^5 cells/mL、反応時間: 4 時間、
a: 未同定代謝物、酵素処理:β-グルクロニダーゼ及びスルファターゼ
-: 1%未満
M2 以外の未同定代謝物は 5%未満であった。

ヒト肝細胞を用いて、ペマフィブラート及びその 7 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605）を基質とした代謝試験を実施し、ペマフィブラートの代謝経路を確認した。ヒト肝細胞を用いてペマフィブラートを反応させた際、K-15827、K-15828、K-15834 及び K-23467 が生成した。K-15828 から K-15827

が生成し、K-15827 から K-23469 が生成した。K-23605 はいずれの基質からも生成しなかった。

2.7.2.2.1.2.3 代謝関与酵素

[資料 4.2.2.4-9]

CYP 及び UGT 発現系ミクロゾーム（バキュロウイルスで発現させた昆虫細胞由来）を用いて ^{14}C-ペマフィブラートを代謝させ、代謝関与酵素を同定した（表 2.7.2.2-8）。^{14}C-ペマフィブラートは CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7（胎児に特有の分子種）、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 により代謝された。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の K-15828 への代謝反応の寄与率は、それぞれ 31.2%、20.6%及び 31.2%であった（RAF 補正法）。K-15834 への代謝反応の寄与率は、それぞれ 29.1%、33.9%及び 61.4%であった。

表 2.7.2.2-8 ^{14}C-ペマフィブラートの代謝関与酵素

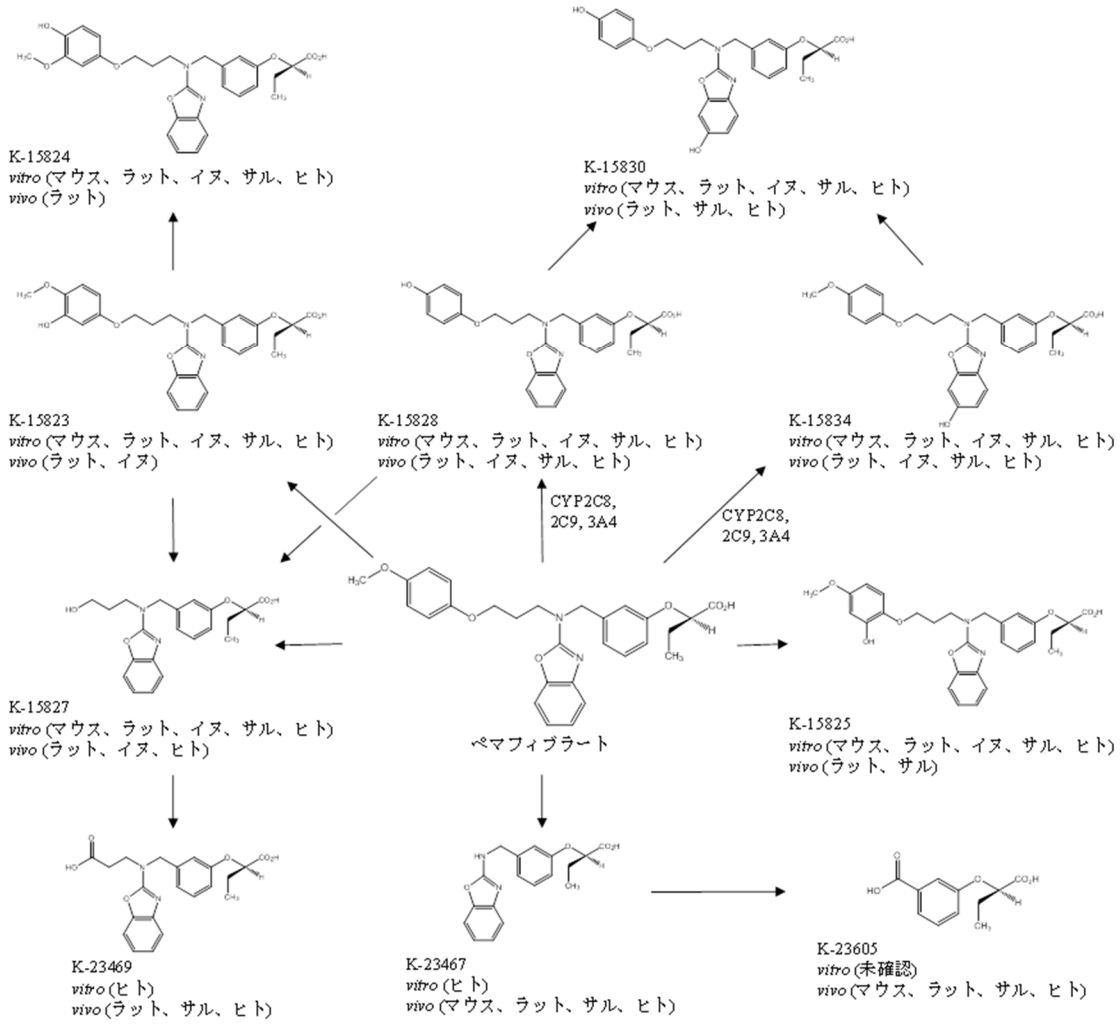
CYP 分子種	未変化体残存率 (% of コントロール)	UGT 分子種	未変化体残存率 (% of コントロール)
CYP1A2	101 ± 0.6	UGT1A1	73.1 ± 3.7
CYP2A6	101 ± 1.5	UGT1A3	42.2 ± 0.3
CYP2B6	99.2 ± 1.4	UGT1A4	101 ± 0.5
CYP2C8	58.8 ± 2.7	UGT1A6	102 ± 0.4
CYP2C9*1	93.4 ± 1.6	UGT1A7	102 ± 0.3
CYP2C19	99.9 ± 0.9	UGT1A8	95.9 ± 0.5
CYP2D6*1	98.7 ± 1.3	UGT1A9	99.1 ± 0.2
CYP2E1	101 ± 0.9	UGT1A10	100 ± 0.3
CYP3A4	55.5 ± 1.3	UGT2B4	102 ± 0.4
CYP3A5	97.0 ± 3.3	UGT2B7	99.3 ± 0.8
CYP3A7	33.8 ± 0.6	UGT2B15	99.9 ± 1.1
CYP4A11	98.7 ± 0.7	UGT2B17	101 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差(n=3)
第 I 相反応(NRS 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 0.5 μmol/L、ミクロゾーム濃度: 50 pmol P450/mL、反応時間: 20 分
第 II 相反応 (UDP-GA 存在下)
^{14}C-ペマフィブラート濃度: 0.5 μmol/L、ミクロゾーム濃度: 0.5 mg protein/mL、反応時間: 15 分

2.7.2.2.1.2.4 代謝経路

代謝試験の結果から推定されるペマフィブラートの代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示した。

ペマフィブラートは水酸化、*O*-脱メチル化及び脱アリール化反応などの酸化を受け、K-15823、K-15824、K-15825、K-15827、K-15828、K-15830 及び K-15834 を生成した。また、ヒトマスバランス試験において、血漿及び尿中の主要な代謝物として 3 代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）が検出された（2.7.2.2.2.1.4.5）。



vitro: *in vitro* 試験で認められた代謝物、括弧内は認められた種
vivo: *in vivo* 試験で認められた代謝物、括弧内は認められた種

図 2.7.2.2-1 ペマフィブラートの推定代謝経路

2.7.2.2.1.3 薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.1.3.1 CYP に対する阻害作用

[資料 4.2.2.6-2，4.2.2.6-3，4.2.2.6-4]

ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の各種 CYP 分子種[CYP1A2、CYP 2A6（ペマフィブラートのみ）、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1 及び CYP3A4/5]の代謝活性に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.7.2.2-9）。ペマフィブラートは CYP2C9 の代謝活性を阻害し、その K_i 値は 10.7 μmol/L であった。その他の分子種の酵素活性に対する阻害作用は、ほとんど認められなかった（IC_{50} > 30 μmol/L）。K-23467、K-23469 及び K-23605 は全ての CYP 分子種の酵素活性に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50} > 30 μmol/L）。また、NADPH 存在下に肝ミクロゾームとペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 をプレインキュベーションしても、阻害作用はほとんど増強されなかった。

表 2.7.2.2-9 ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の CYP 代謝活性に対する阻害作用（*in vitro*）

CYP 分子種	IC_{50} (μmol/L)				IC_{50} with pre-incubation[a] (μmol/L)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
CYP1A2	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2A6	>30	-	-	-	>30	-	-	-
CYP2B6	>30	>30	>30	>30	22.5	>30	>30	>30
CYP2C8	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2C9	17.7	>30	>30	>30	10.0	>30	>30	>30
CYP2C19	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2D6	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP2E1	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
CYP3A4/5	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30

(n=3)
a: NADPH 存在下に肝ミクロゾームと被験物質をプレインキュベーションした後、CYP 代謝活性を測定し、IC_{50} を算出した
-: 実施せず

2.7.2.2.1.3.2 UGT に対する阻害作用

[資料 4.2.2.6-11]

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の UGT1A1 及び UGT2B7 の代謝活性に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験にて検討した。ペマフィブラートは UGT1A1 の代謝活性を阻害したが（IC_{50}: 5.91 μmol/L）、UGT2B7 に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50} > 30 μmol/L）。K-23467、K-23469 及び K-23605 は UGT1A1 及び UGT2B7 の代謝活性に対する阻害作用は認められなかった（IC_{50} > 30 μmol/L）。

2.7.2.2.1.3.3 CYP に対する誘導作用

[資料 4.2.2.6-5，4.2.2.6-6]

ペマフィブラートの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の代謝活性に対する誘導作用について、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.7.2.2-10）。ペマフィブラートを 0.7、7 及び 70 nmol/L の濃度で評価したところ、CYP3A4 の代謝活性に対する誘導作用はほとんど認められなかった（誘導倍率：最大 1.17 倍）。CYP1A2 及び CYP2B6 の代謝活性はそれぞれ最大 2.72 倍及び 2.13 倍に増加し、陽性対照物質に対する酵素活性の誘導割合はそれぞれ 11.9%及び 13.0%以下であった。

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する影響を、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.7.2.2-11）。ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 を 0.2、2 及び 20 µmol/L の濃度で評価したところ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の上昇は、1.83 倍以下であり、陽性対照物質に対する mRNA の上昇割合は 2.3%以下であった。

以上より、ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 をほとんど誘導しないものと考えられた。

表 2.7.2.2-10 ペマフィブラートの CYP 代謝活性に対する誘導作用 (*in vitro*)

	ドナー	酵素活性の誘導倍率			陽性対照物質に対する酵素活性の誘導割合 (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
陽性対照物質 [a]	1	30.9	8.02	2.21	-	-	-
	3	15.5	7.17	16.7	-	-	-
	4	83.1	10.4	7.64	-	-	-
ペマフィブラート 0.7 nmol/L	1	1.11	1.76	0.817	0.384	12.2	0
	3	2.72	1.24	1.17	11.9	4.36	1.07
	4	1.33	2.13	0.760	0.279	13.0	0
ペマフィブラート 7 nmol/L	1	1.73	1.60	0.793	2.47	9.62	0
	3	1.45	1.27	0.976	3.09	4.88	0
	4	1.71	1.47	0.599	0.591	5.38	0
ペマフィブラート 70 nmol/L	1	1.17	1.39	0.744	0.566	6.27	0
	3	1.13	1.29	0.802	0.869	5.29	0
	4	1.23	1.25	0.617	0.188	2.92	0

平均値(n=3)
a: 50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、1 mmol/L フェノバルビタール(CYP2B6)、
25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、-: 算出せず

表 2.7.2.2-11 ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の CYP の mRNA に対する作用（*in vitro*）

	ドナー	mRNA の誘導倍率			陽性対照物質に対する mRNA の誘導割合 (%)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
陽性対照物質 [a]	IPH	21.26	9.20	39.41	-	-	-
	NON	12.69	4.75	26.48	-	-	-
	IZT	26.79	13.23	16.52	-	-	-
ペマフィブラート 0.2 µmol/L	IPH	1.26	0.78	0.66	1.3	0	0
	NON	1.12	0.84	0.68	1.0	0	0
	IZT	1.05	0.86	0.66	0.2	0	0
ペマフィブラート 2 µmol/L	IPH	1.03	0.85	0.62	0.1	0	0
	NON	1.09	0.92	0.75	0.8	0	0
	IZT	1.05	0.79	0.67	0.2	0	0
ペマフィブラート 20 µmol/L	IPH	1.16	0.93	1.83	0.8	0	2.2
	NON	1.27	1.08	1.47	2.3	2.1	1.9
	IZT	0.88	1.02	1.13	0	0.2	0.8
K-23467 0.2 µmol/L	IPH	1.08	0.79	0.80	0.4	0	0
	NON	0.87	1.04	1.02	0	1.0	0.1
	IZT	0.79	0.70	0.80	0	0	0
K-23467 2 µmol/L	IPH	1.07	0.68	0.77	0.4	0	0
	NON	0.94	0.97	0.81	0	0	0
	IZT	0.73	0.68	0.78	0	0	0
K-23467 20 µmol/L	IPH	0.80	0.61	0.80	0	0	0
	NON	0.73	0.97	0.71	0	0	0
	IZT	0.67	0.63	0.69	0	0	0
K-23469 0.2 µmol/L	IPH	1.19	0.87	1.06	1.0	0	0.2
	NON	1.27	0.99	1.07	2.3	0	0.3
	IZT	1.24	1.04	1.00	0.9	0.4	0
K-23469 2 µmol/L	IPH	1.26	0.72	0.85	1.3	0	0
	NON	1.13	1.05	1.06	1.2	1.4	0.2
	IZT	1.27	1.01	1.08	1.1	0.1	0.5
K-23469 20 µmol/L	IPH	1.11	0.59	0.74	0.6	0	0
	NON	1.20	1.08	0.91	1.8	2.0	0
	IZT	1.16	0.93	0.88	0.6	0	0
K-23605 0.2 µmol/L	IPH	1.06	0.72	0.71	0.3	0	0
	NON	0.79	1.05	0.87	0	1.3	0
	IZT	0.90	0.79	0.82	0	0	0
K-23605 2 µmol/L	IPH	1.01	0.65	0.70	0	0	0
	NON	0.83	0.74	0.83	0	0	0
	IZT	0.77	0.69	0.78	0	0	0
K-23605 20 µmol/L	IPH	0.75	0.63	0.66	0	0	0
	NON	0.80	0.78	0.75	0	0	0
	IZT	0.70	0.66	0.67	0	0	0

平均値(n=3)

a: 50 µmol/L オメプラゾール (CYP1A2)、2 mmol/L フェノバルビタール (CYP2B6)、25 µmol/L リファンピシン (CYP3A4)、-: 算出せず

2.7.2.2.1.3.4 トランスポーターに対する阻害作用

[資料 4.2.2.3-5，4.2.2.6-9，4.2.2.6-12]

ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MRP2、MRP4 及び BSEP）の輸送活性に対する阻害作用について、Caco-2 細胞並びにトランスポーター発現細胞及びベシクルを用いた *in vitro* 試験にて検討した（表 2.7.2.2-12）。ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 20.8、4.42、0.101、1.84、2.42、0.0961 及び 2～20 μmol/L であった（OCT2 は IC_{50} >12.5 μmol/L、その他は IC_{50} >20 μmol/L）。K-23467 は OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC_{50} 値は 2～20 μmol/L であった（その他は IC_{50} >20 μmol/L）。K-23469 は OAT1、OAT3 及び MRP4 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 2～20、0.2～2 及び 2～20 μmol/L であった（その他は IC_{50} >20 μmol/L）。K-23605 はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった（IC_{50} >20 μmol/L）。

表 2.7.2.2-12 ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）のトランスポーターの輸送活性に対する阻害作用（*in vitro*）

トランスポーター	IC_{50} (μmol/L)			
	ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
P-gp	20.8	> 20	> 20	> 20
BCRP	4.42	> 20	> 20	> 20
OATP1B1	0.101	> 20	> 20	> 20
OATP1B3	1.84	> 20	> 20	> 20
OAT1	2.42	2 - 20[a]	2 - 20[a]	> 20
OAT3	0.0961	2 - 20[a]	0.2 - 2[b]	> 20
OCT2	> 12.5	> 20	> 20	> 20
MATE1	> 20	> 20	> 20	> 20
MATE2-K	> 20	> 20	> 20	> 20
OCT1	> 20	> 20	> 20	> 20
MRP2	> 20	> 20	> 20	> 20
MRP4	2 - 20[a]	> 20	2 - 20[a]	> 20
BSEP	> 20	> 20	> 20	> 20

(n=3)
a: 0.2、2 及び 20 μmol/L で評価し、20 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した
b: 0.2、2 及び 20 μmol/L で評価し、2 及び 20 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した

2.7.2.2.1.3.5 ヒト血漿蛋白結合を介した相互作用

[資料 4.2.2.6-7，4.2.2.6-8，4.2.2.6-13（参考資料）]

ペマフィブラートの ^{14}C-ワルファリン及び ^{3}H-ジアゼパムのヒト血漿蛋白結合率に与える影響を平衡透析法（*in vitro*）により評価した（表 2.7.2.2-13）。ペマフィブラートを 0、4 及び 40 ng/mL の濃度で評価したところ、^{14}C-ワルファリン及び ^{3}H-ジアゼパムの血漿蛋白非結合率はほとんど変動しなかった（^{14}C-ワルファリン: 0.76%～0.78%、^{3}H-ジアゼパム: 2.48%～2.60%）。

ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合に対する各種薬物及び血漿蛋白濃度の影響を平衡透析法（*in vitro*）により評価した（表 2.7.2.2-14）。ワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンの添加により、ペマフィブラート（10 ng/mL）の血漿蛋白非結合率はほとんど変動しなかった（相互作用薬なし: 0.061%、相互作用薬あり: 0.043～0.061%）。血漿を緩衝液で希釈し、蛋白濃度を 70%、50%及び 30%に低下させたとき、ペマフィブラート（10 ng/mL）の血漿蛋白非結合率は大きく変動しなかった（それぞれ 0.079%、0.087%及び 0.188%）。

ペマフィブラートのスルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のヒト血清アルブミンとの蛋白結合率に与える影響を平衡透析法（*in vitro*）により評価した（表 2.7.2.2-15）。ペマフィブラートを 0、4 及び 40 ng/mL の濃度で評価したところ、グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリドの蛋白非結合率はほとんど変動しなかった（グリベンクラミド: 0.0680%～0.0753%（100 ng/mL）、0.0890%～0.0930%（300 ng/mL）、グリクラジド: 4.53%～4.65%（2000 ng/mL）、4.42%～4.99%（10000 ng/mL）、グリメピリド: 0.139%～0.159%（100 ng/mL）及び 0.0259%～0.0308%（700 ng/mL））。

表 2.7.2.2-13 ペマフィブラートの ^{14}C-ワルファリン及び ^{3}H-ジアゼパムのヒト血漿蛋白結合に対する影響（*in vitro*）

被相互作用薬	被相互作用薬の血漿蛋白非結合率 (%)		
	ペマフィブラート 0 ng/mL	ペマフィブラート 4 ng/mL	ペマフィブラート 40 ng/mL
^{14}C-ワルファリン	0.76 ± 0.04	0.78 ± 0.02	0.76 ± 0.04
^{3}H-ジアゼパム	2.48 ± 0.18	2.54 ± 0.26	2.60 ± 0.36

平均値 ± 標準偏差(n=3)

表 2.7.2.2-14 ペマフィブラートのヒト血漿蛋白結合に対する各種薬物及び血漿蛋白濃度の影響（*in vitro*）

相互作用薬	血漿蛋白濃度 (%)	ペマフィブラートの血漿蛋白非結合率
添加なし	100	0.061 ± 0.027
ワルファリン 600 ng/mL	100	0.056 ± 0.029
ワルファリン 6000 ng/mL	100	0.060 ± 0.022
ジアゼパム 200 ng/mL	100	0.047 ± 0.017
ジアゼパム 2000 ng/mL	100	0.054 ± 0.023
ジギトキシン 20 ng/mL	100	0.044 ± 0.007
ジギトキシン 200 ng/mL	100	0.058 ± 0.013
ピタバスタチン 60 ng/mL	100	0.043 ± 0.009
ピタバスタチン 600 ng/mL	100	0.061 ± 0.017
添加なし	70	0.079 ± 0.015
添加なし	50	0.087 ± 0.024
添加なし	30	0.188 ± 0.091

平均値±標準偏差 (n=3)

表 2.7.2.2-15 ペマフィブラートのスルホニルウレア剤（グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド）のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に対する影響 (*in vitro*)

被相互作用薬	被相互作用薬のヒト血清アルブミンとの蛋白非結合率 (%)		
	ペマフィブラート 0 ng/mL	ペマフィブラート 4 ng/mL	ペマフィブラート 40 ng/mL
グリベンクラミド (100 ng/mL)	0.0680 ± 0.0084	0.0749 ± 0.0078	0.0753 ± 0.0074
グリベンクラミド (300 ng/mL)	0.0930 ± 0.0083	0.0964 ± 0.0037	0.0890 ± 0.0061
グリクラジド (2000 ng/mL)	4.53 ± 0.19	4.56 ± 0.24	4.65 ± 0.32
グリクラジド (10000 ng/mL)	4.42 ± 0.44	4.82 ± 0.44	4.99 ± 0.15
グリメピリド (100 ng/mL)	0.0159 ± 0.0023	0.0139 ± 0.0012	0.0159 ± 0.0022
グリメピリド (700 ng/mL)	0.0275 ± 0.0005	0.0259 ± 0.0004	0.0308 ± 0.0022

平均値 ± 標準偏差(n=3)

2.7.2.2.1.3.6 陰イオン交換樹脂の影響

[資料 4.2.2.6-10]

ペマフィブラートの各種陰イオン交換樹脂（コレスチラミン（クエストラン粉末 44.4%）、コレスチミド（コレバイン錠 500 mg）及びコレスチミド（コレバインミニ 83%））に対する吸着率を絶食時の人工腸液（FaSSIF）及び非絶食時の人工腸液（FeSSIF）中で評価した（表 2.7.2.2-16）。陰イオン交換樹脂へのペマフィブラート（0.8 μg/mL）の吸着率は、FaSSIF でそれぞれ 100、90.7 及び 90.8%、FeSSIF でそれぞれ 97.0、98.3 及び 98.0%であり、ペマフィブラートは食事の有無によらず陰イオン交換樹脂に吸着されやすいものと推察された。

表 2.7.2.2-16 ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率

陰イオン交換樹脂		ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率[a] (%)	
名称	濃度	FaSSIF	FeSSIF
コレスチラミン (クエストラン粉末 44.4%)	16000 µg/mL	100 ± 0	97.0 ± 0.1
コレスチミド (コレバイン錠 500mg)	8000 µg/mL	90.7 ± 0.3	98.3 ± 0.1
コレスチミド (コレバインミニ 83%)	8000 µg/mL	90.8 ± 0.1	98.0 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差(n=3)
インキュベーション時間: 120 分
a: ペマフィブラートの陰イオン交換樹脂への吸着率 (%) = (1 - 吸着陰イオン交換樹脂ありの場合のペマフィブラートの濃度 / 陰イオン交換樹脂なしの場合のペマフィブラートの平均濃度) × 100

2.7.2.2.1.4 その他

2.7.2.2.1.4.1 小型化透析システムを用いた透析性の検討

[資料 4.2.2.7-1]

In vitro 小型化透析システムを用いて、ポリスルホン系血液透析膜によるペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の透析性を評価した（表 2.7.2.2-17）。透析時間 120 分におけるペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の残存率はアルブミンの残存率と同程度であることから、ヒト血漿中のペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されないものと考えられた。

表 2.7.2.2-17 *In vitro* 小型化透析システムにおける ペマフィブラート及びその代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）の残存率

被験物質濃度	測定対象	残存率 [a] (%)			
		ペマフィブラート	K-23467	K-23469	K-23605
5 ng/mL	被験物質	80.9 ± 6.9	86.8 ± 1.4	98.1 ± 4.7	81.0 ± 5.9
	クレアチニン	5.4 ± 4.5	3.5 ± 1.8	3.4 ± 2.2	1.1 ± 0.9
	尿素窒素	5.0 ± 0.9	3.4 ± 1.5	4.7 ± 3.1	3.6 ± 1.7
	無機リン	10.0 ± 2.2	9.7 ± 0.8	10.7 ± 4.8	8.4 ± 0.1
	アルブミン	87.7 ± 5.5	93.5 ± 1.5	94.3 ± 2.6	80.1 ± 4.8
	総ビリルビン	86.5 ± 4.7	90.9 ± 3.0	91.3 ± 1.7	77.4 ± 3.2
50 ng/mL	被験物質	83.4 ± 14.8	90.4 ± 1.2	89.6 ± 4.1	92.1 ± 6.1
	クレアチニン	4.3 ± 1.5	1.5 ± 2.6	2.4 ± 3.0	1.9 ± 2.2
	尿素窒素	2.1 ± 1.1	1.3 ± 1.2	7.1 ± 2.7	4.1 ± 3.7
	無機リン	9.0 ± 1.9	8.6 ± 2.8	11.3 ± 4.0	7.7 ± 0.7
	アルブミン	86.1 ± 7.8	93.7 ± 1.0	91.8 ± 2.2	91.8 ± 3.9
	総ビリルビン	85.4 ± 6.5	90.9 ± 0.0	90.6 ± 3.2	91.6 ± 3.9

平均値 ± 標準偏差(n=3)

a: 残存率 (%) = (透析時間 120 分における濃度) / (透析時間 0 分における濃度) × 100

2.7.2.2.2 臨床薬理試験
2.7.2.2.2.1 第 I 相試験
2.7.2.2.2.1.1 単回投与試験

（K-877-01、評価資料 5.3.3.1-1）

2.7.2.2.2.1.1.1 治験方法

(1) 標題

K-877 国内第 I 相単回投与試験
健康成人男性志願者における安全性及び薬物動態（食事の影響を含む）の検討

(2) 治験デザイン

全体: プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験
食事の影響: 1 群 2 期クロスオーバー

(3) 主目的

ペマフィブラートを健康成人男性志願者に単回投与したときの安全性を検討すると共に、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態を検討する。また、ペマフィブラート未変化体の薬物動態への食事の影響を検討する[注)]。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

A 群（0.3 mg 投与）から経口単回投与を開始し、投与後の被験者の安全性を確認後、漸次、B 群（0.5 mg）、C 群（1 mg）まで増量した[注)]。

(6) 薬物動態解析対象被験者

24 例（A 群：ペマフィブラート 0.3 mg 群 8 例、B 群：ペマフィブラート 0.5 mg 群 8 例及び C 群：ペマフィブラート 1 mg 群 8 例）

注）予測を上回る曝露が認められたため、本治験は C 群（1 mg）までで終了し、D 群（2 mg）から G 群（16 mg）は実施しなかった。これに伴い、E 群（4 mg）で計画していた薬物動態に対する食事の影響の検討も実施しなかった。

2.7.2.2.2.1.1.2 血漿中薬物濃度推移

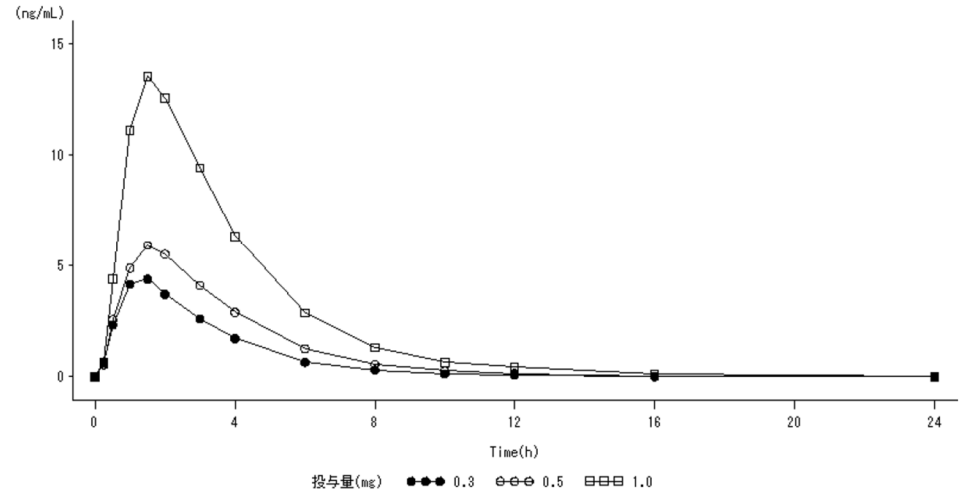
ペマフィブラート未変化体並びに代謝物 [K-15828（*O*-脱メチル体)、K-15834（水酸化体）] の血漿中濃度の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.2.2-2～図 2.7.2.2-4 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は投与後約 1.5 時間に Cmax に達し、その後速やかに一相性で消失した。投与 24 時間後には 1 mg 投与の 1 例を除いて定量下限（0.05 ng/mL）未満となった。

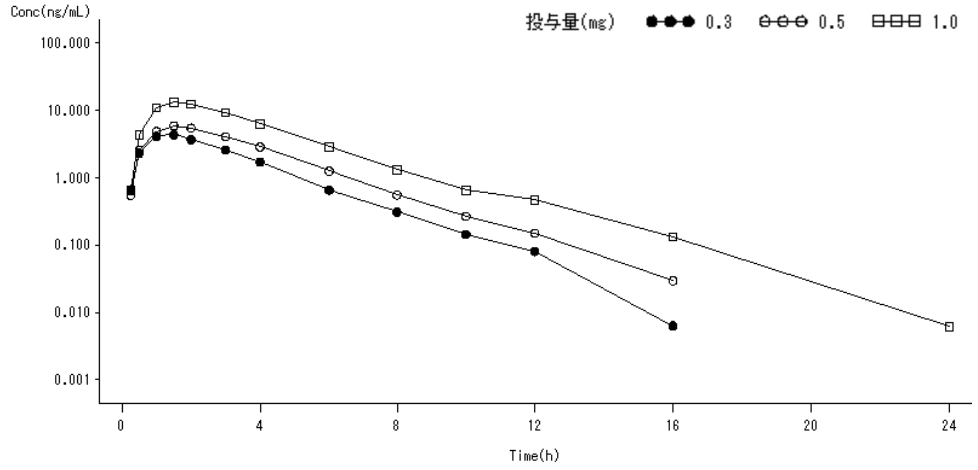
K-15828、K-15834 の血漿中薬物濃度は投与後 2.0～2.5 時間（中央値）に Cmax に達

し、その後速やかに消失した。これらの代謝物の血漿中濃度は、ペマフィブラート未変化体と比較して明らかに低かった。K-15823 及び K-15827 は全ての被験者、測定時点で定量下限未満であった。

ペマフィブラート未変化体、K-15828、K-15834 の血漿中濃度は、いずれも用量の増加に伴って上昇した。血漿中濃度の推移は用量にかかわらず類似していた。

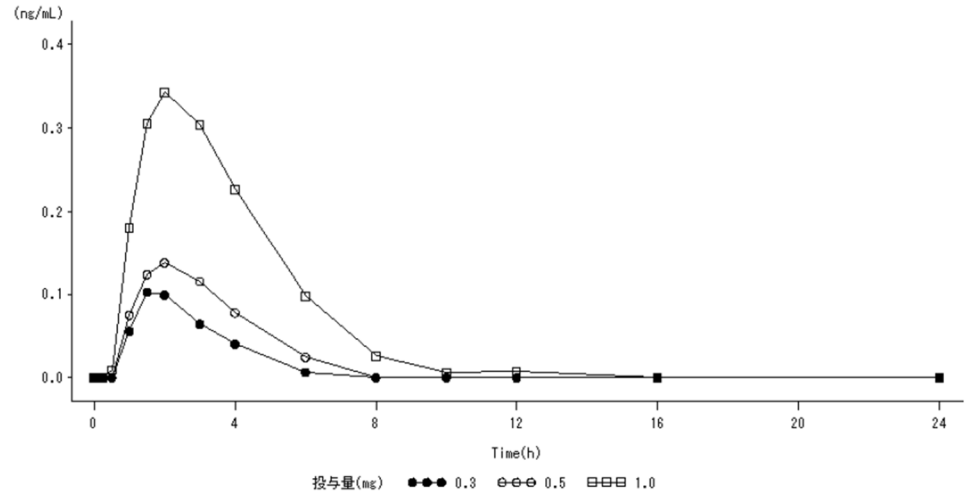


K-877-01(資料 5.3.3.1-1)14.2.3.2 から引用



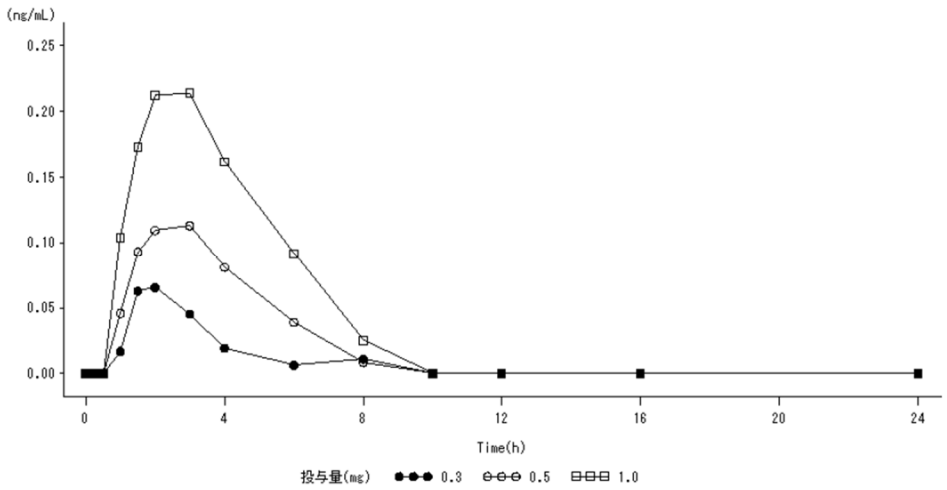
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)図 11-1 から引用

図 2.7.2.2-2 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移
（上：ノーマルスケール、下：片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）



K-877-01(資料 5.3.3.1-1)14.2.3.2 から引用

図 2.7.2.2-3 K-15828 の血漿中濃度（平均値）の推移（ノーマルスケール）
（薬物動態解析対象集団）



K-877-01(資料 5.3.3.1-1)14.2.3.2 から引用

図 2.7.2.2-4 K-15834 の血漿中濃度（平均値）の推移（ノーマルスケール）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.1.1.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) 血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示した。

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（幾何平均値）は、0.3、0.5 及び 1 mg 投与時に Cmax がそれぞれ 4.223、5.672 及び 13.962 ng/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ が 14.471、21.878 及び 52.874 ng·h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 14.737、22.142 及び 53.319 ng·h/mL であり、いずれも用量の増加に伴って増加した。また、いずれの用量でも tmax（中央値）は 1.500 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.007～2.395 時間、CL/F（幾何平均値）は 18.76～22.58 L/h であり、用量間で特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.2.2-18 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		0.3 mg	0.5 mg	1 mg
Cmax	n	8	8	8
(ng/mL)	Mean (SD)	4.504 (1.839)	6.007 (2.162)	14.325 (3.704)
	GeoMean (CV)	4.223 (40.8)	5.672 (36.0)	13.962 (25.9)
tmax	n	8	8	8
(h)	Mean (SD)	1.563 (0.623)	1.500 (0.267)	1.750 (0.598)
	Med. (Min., Max.)	1.500 (1.00, 3.00)	1.500 (1.00, 2.00)	1.500 (1.00, 3.00)
$AUC_{0\text{-}t}$	n	8	8	8
(ng·h/mL)	Mean (SD)	15.685 (7.251)	23.760 (9.822)	54.117 (12.541)
	GeoMean (CV)	14.471 (46.2)	21.878 (41.3)	52.874 (23.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$	n	8	8	8
(ng·h/mL)	GeoMean (CV)	14.737 (45.5)	22.142 (41.2)	53.319 (22.8)
$t_{1/2}$	n	8	8	8
(h)	Mean (SD)	2.061 (0.393)	2.060 (0.525)	2.435 (0.473)
	GeoMean (CV)	2.031 (19.1)	2.007 (25.5)	2.395 (19.4)
Kel	n	8	8	8
(h^{-1})	GeoMean (CV)	0.3413 (16.7)	0.3454 (22.7)	0.2894 (19.2)
$MRT_{0\text{-}t}$	n	8	8	8
(h)	GeoMean (CV)	2.90 (14.4)	3.20 (15.6)	3.54 (13.9)
$MRT_{0\text{-}inf}$	n	8	8	8
(h)	GeoMean (CV)	3.11 (15.0)	3.35 (14.4)	3.67 (15.0)
CL/F	n	8	8	8
(L/h)	GeoMean (CV)	20.36 (35.5)	22.58 (48.1)	18.76 (22.2)
Vd/F	n	8	8	8
(L)	GeoMean (CV)	59.65 (41.9)	65.37 (40.7)	64.82 (30.0)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値

K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 11-2 から引用改変

治験計画時に判明していた代謝物である K-15828 の AUC_{0-t}（幾何平均値）は、0.3、0.5 及び 1 mg 投与時にそれぞれ 0.137、0.394 及び 1.227 ng·h/mL であり、ペマフィブラート未変化体の AUC_{0-t} に対する比は 0.1%～4.2%（個々の被験者の最小値～最大値）、用量ごとの幾何平均値では 1.0%～2.4%であった。また、tmax（中央値）は 2.000～2.500 時間の範囲であった。

K-15834 の AUC_{0-t}（幾何平均値）は、0.3、0.5 及び 1 mg 投与時にそれぞれ 0.118（中央値）、0.419 及び 0.914 ng·h/mL であり、ペマフィブラート未変化体の AUC_{0-t} に対する比は 0.0%～2.7%（個々の被験者の最小値～最大値）、用量ごとの平均値では 1.0%～1.7%であった。また、tmax（中央値）は 2.000～2.500 時間の範囲であった。

本治験は K-877-07 試験よりも前に実施したため、K-877-07 試験（資料 5.3.1.1-1）で新たに認められた代謝物である K-23467、K-23469、K-23605 の測定は行っていない。

(2) 薬物動態の線形性

X 軸に投与量、Y 軸にペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}、CL/F、$t_{1/2}$）をプロットした図（対数スケール）を図 2.7.2.2-5 に示した。

目視による評価で、Cmax 及び AUC_{0-t} は用量に比例して増加する傾向を認めた。一方、CL/F 及び $t_{1/2}$ は用量にかかわらず一定であった。したがって、ペマフィブラート未変化体の薬物動態は、0.3～1 mg の用量範囲で線形であると判断した。

2.7.2.2.2.1.1.4 尿中薬物動態

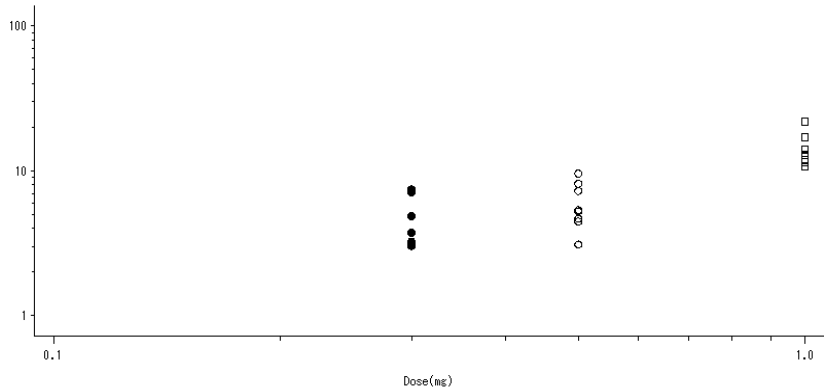
ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の尿中濃度は、全ての被験者、測定時期で定量下限未満であった。

2.7.2.2.2.1.1.5 血漿中及び尿中代謝物の検索

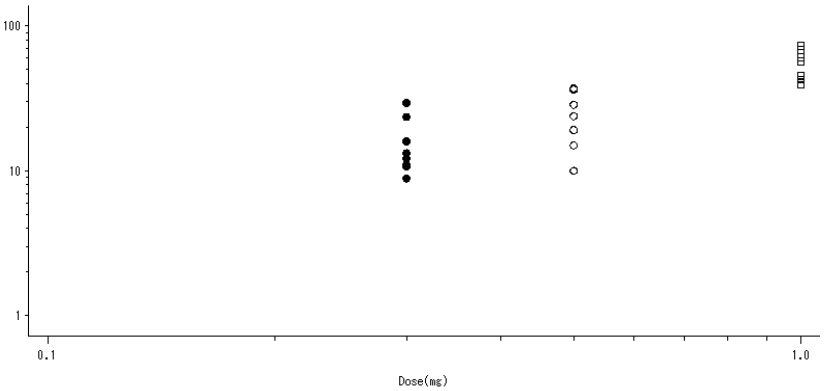
最高用量である 1 mg 投与時に得られた血漿及び尿を用いて、抱合体及び未知代謝物の有無を検討した。

その結果、血漿中に K-15828 及び K-15834 の抱合体が存在していたが、いずれの濃度もそれぞれの非抱合体の血漿中濃度より低く、これらの代謝物の非抱合体の AUC_{0-t} が、ペマフィブラート未変化体（非抱合体）の 4.2%以下であったことを考慮すると、ペマフィブラート未変化体と比較して非常に少ないものと推定される。血漿中に、未変化体と比較して、10%を超える代謝物は検出されなかった。また、尿中に K-15828 及び K-15834 の抱合体が存在していたが、その量は投与量の 1%未満であった。血漿中及び尿中に新たな代謝物（抱合体は除く）は検出されなかった。

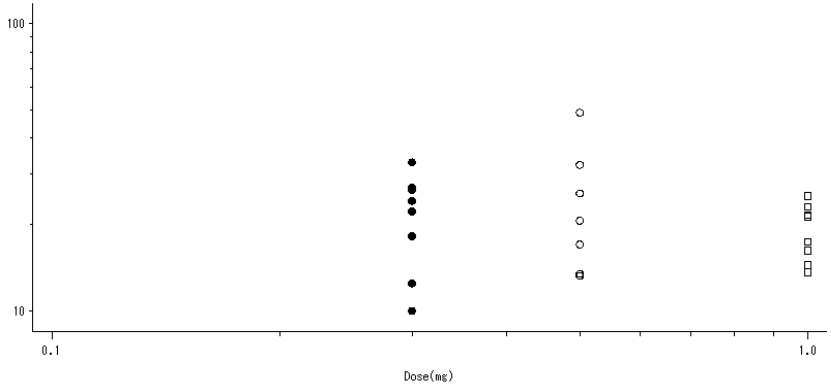
Cmax [ng/mL] (用量比例性の検討)



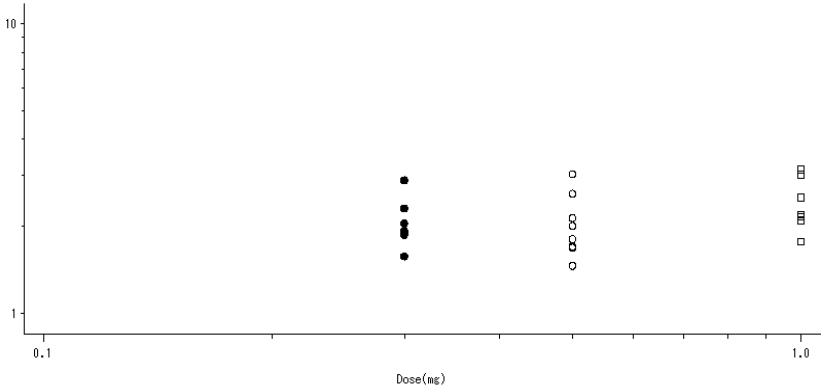
$AUC_{0\text{-}t}$ [ng·h/mL] (用量比例性の検討)



CL/F [L/h] (用量独立性の検討)



$t_{1/2}$ [h] (用量独立性の検討)



投与量　●: 0.3 mg、○: 0.5 mg、□: 1 mg

K-877-01(資料 5.3.3.1-1)図 11-5 から引用

図 2.7.2.2-5 ペマフィブラート未変化体の薬物動態の線形性（対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.1.2 反復投与試験

（K-877-03、評価資料 5.3.3.1-2）

2.7.2.2.2.1.2.1 治験方法

(1) 標題

K-877 第 I 相反復投与試験

(2) 治験デザイン

プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験

(3) 主目的

ペマフィブラートを経口反復投与した際の安全性及び薬物動態を、健康成人男性及び高 TG 血症患者を対象として検討する。

(4) 対象

健康成人男性及び高 TG 血症患者を対象

(5) 用法・用量（表 2.7.2.2-19）

Step ごとに所定の数のペマフィブラート 0.1 mg 錠又はプラセボ錠を、1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与した。投与期間は、Step A～D（健康成人男性）は 7 日間（7 日目は朝投与まで）、Step E（高 TG 血症患者）は 15 日間（15 日目は朝投与まで）とした。

(6) 薬物動態解析対象被験者

67 例（健康成人男性: 各群 8 例、高 TG 血症患者: 1 日 1 回群 9 例、1 日 2 回群 10 例）

表 2.7.2.2-19 治験薬の用法・用量

Step	A	B-1	B-2	C-1	C-2	D	E
1 日用量	0.1 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.2 mg
投与方法	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回 1 日 2 回

以下、健康成人男性被験者を対象としたペマフィブラート血漿中薬物動態に関する結果を示した。高 TG 血症患者を対象としたペマフィブラート血漿中薬物動態に関する結果は 2.7.2.2.2.2 に示した。

2.7.2.2.2.1.2.2 血漿中薬物濃度推移

健康成人男性被験者を対象とした、ペマフィブラート未変化体血漿中濃度の平均値の推移（投与 7 日目）を図 2.7.2.2-6 に示した。

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

ペマフィブラート未変化体の Ctrough は、1 日 1 回群では、いずれの投与量でも全ての被験者で定量下限未満であった。1 日 2 回群では、投与 2 日目以降、投与量にかかわらずほぼ安定した推移を示しており、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与 2 日目には定常状態に到達したものと考えた。

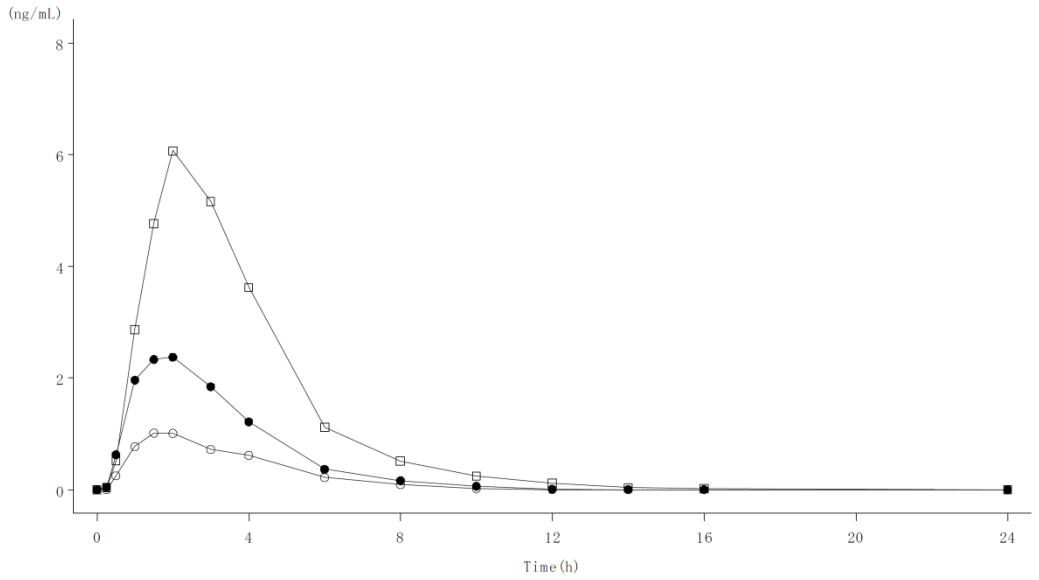
治験計画時に判明していた代謝物である K-15828 の血漿中濃度の平均値の推移（投与 7 日目）を図 2.7.2.2-7 に示した。投与 7 日目の血漿中 K-15828 濃度は用量の増加に伴って上昇したが、ペマフィブラート未変化体と比較して明らかに低かった。

K-15834 は 1 日 1 回群、1 日 2 回群共に 0.4 mg/日以上で血漿中に認められた。0.1 mg/日（1 日 1 回）群、0.2 mg/日（1 日 1 回）群及び 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では、1 例の 1 時点を除いて定量下限未満であった。

血漿中に K-15823 は認めなかった。また、K-15827 は 1 例の 1 時点を除いて定量下限未満であった。

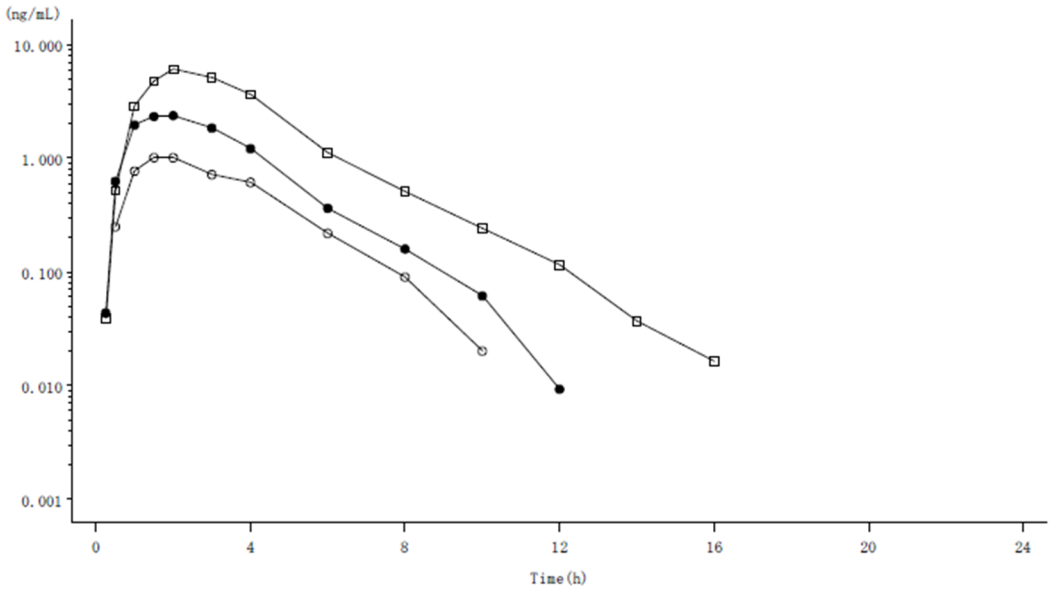
本治験は K-877-07 試験よりも前に実施したため、K-877-07 試験（資料 5.3.1.1-1）で新たに認められた代謝物である K-23467、K-23469、K-23605 の測定は行っていない。

ペマフィブラート(1 日 1 回)群



○: 0.1 mg/日(1 日 1 回)群、●: 0.2 mg/日(1 日 1 回)群、□: 0.4 mg/日(1 日 1 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 11-1 から引用改変

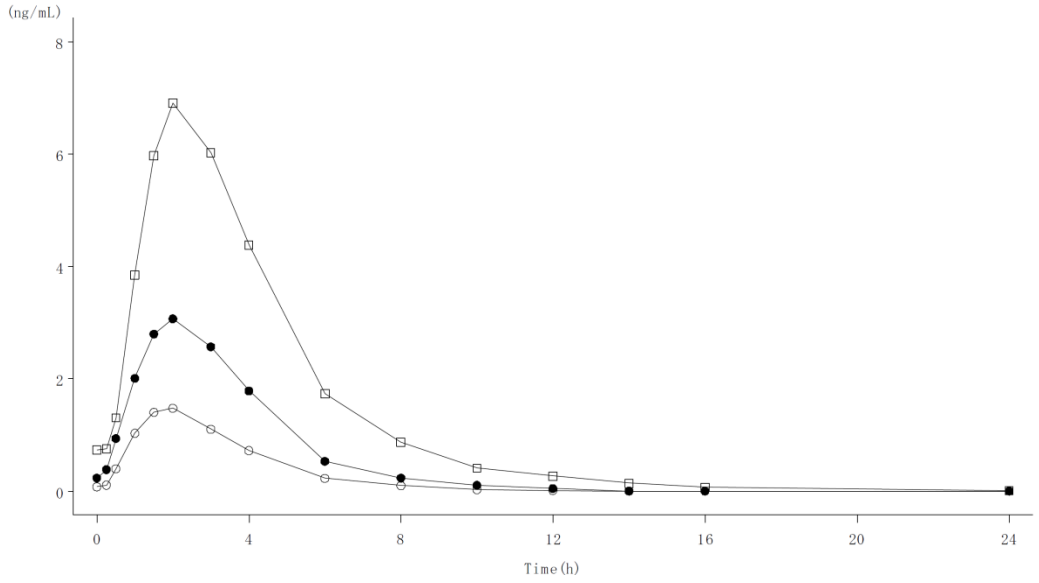


○: 0.1 mg/日(1 日 1 回)群、●: 0.2 mg/日(1 日 1 回)群、□: 0.4 mg/日(1 日 1 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 14.2.1.11 から引用改変

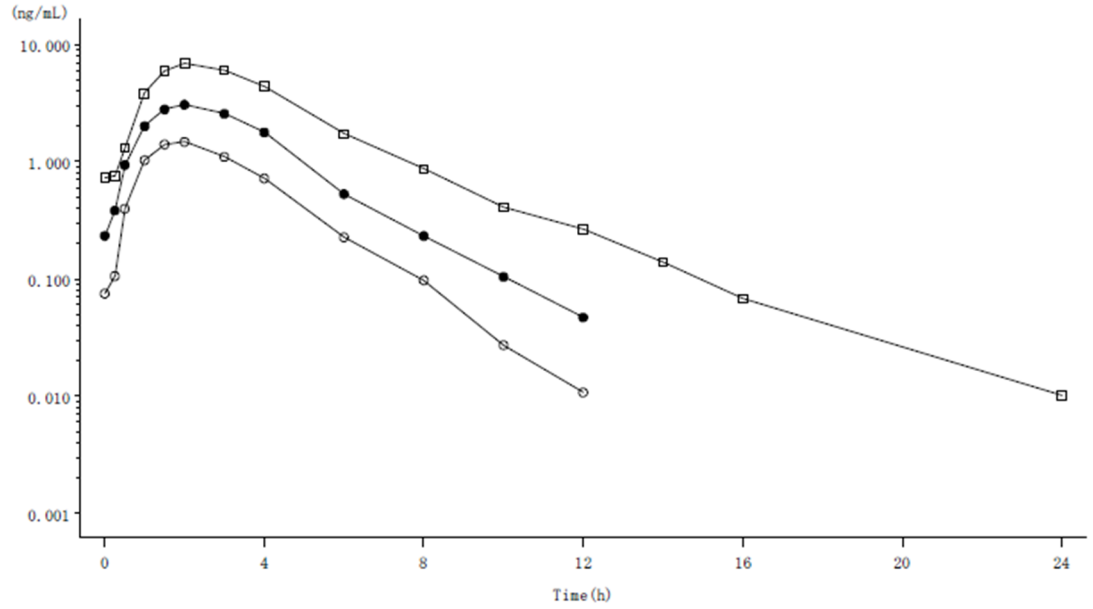
図 2.7.2.2-6 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移:
健康成人男性（投与 7 日目、上: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）

ペマフィブラート(1 日 2 回)群



○: 0.2 mg/日(1 日 2 回)群、●: 0.4 mg/日(1 日 2 回)群、□: 0.8 mg/日(1 日 2 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 11-1 から引用改変

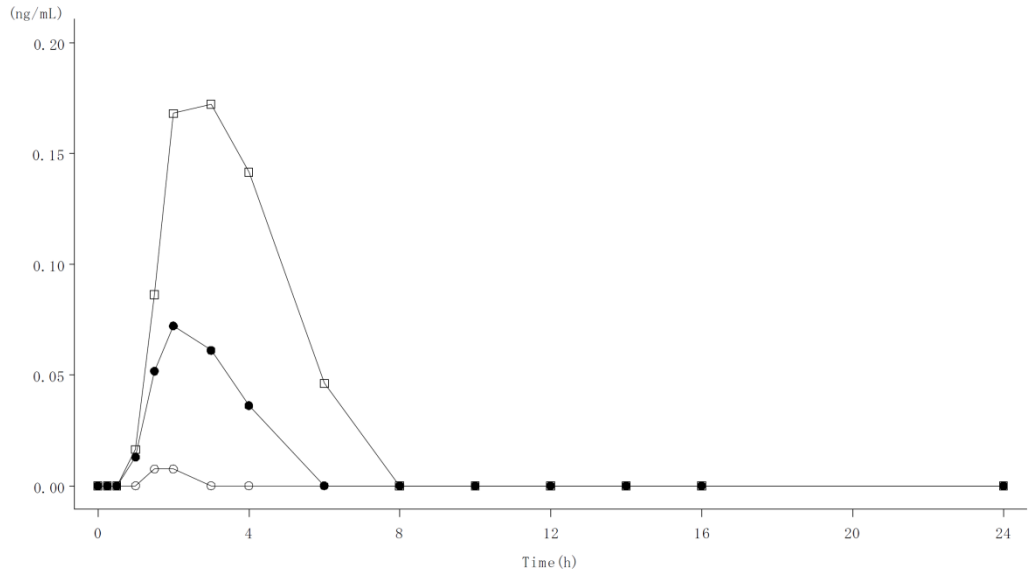


○: 0.2 mg/日(1 日 2 回)群、●: 0.4 mg/日(1 日 2 回)群、□: 0.8 mg/日(1 日 2 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)14.2.1.11 から引用改変

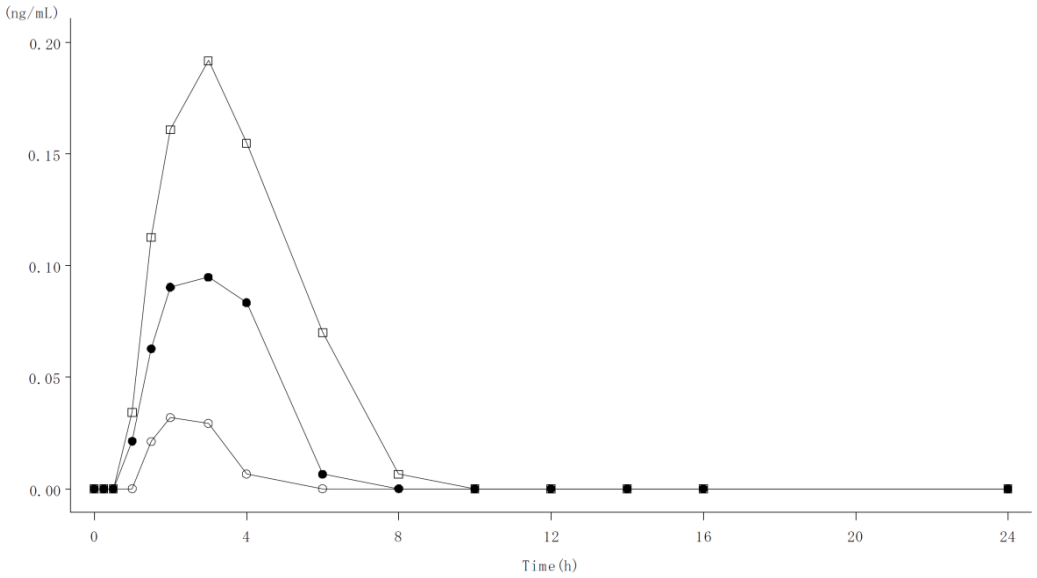
図 2.7.2.2-6 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移: 健康成人男性（投与 7 日目、上: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）（続き）

ペマフィブラート(1 日 1 回)群



○: 0.1 mg/日(1 日 1 回)群、●: 0.2 mg/日(1 日 1 回)群、□: 0.4 mg/日(1 日 1 回)群

ペマフィブラート(1 日 2 回)群



○: 0.2 mg/日(1 日 2 回)群、●: 0.4 mg/日(1 日 2 回)群、□: 0.8 mg/日(1 日 2 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 11-4 から引用改変

図 2.7.2.2-7 K-15828 の血漿中濃度（平均値）の推移: 健康成人男性
（投与 7 日目、ノーマルスケール）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.1.2.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) 血漿中薬物動態パラメータ

健康成人男性被験者を対象とした最終投与日の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示した。

投与 7 日目のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$（幾何平均値）は、投与方法（1 日 1 回、1 日 2 回）にかかわらず、用量の増加に伴って増加した。

パワーモデルを用いて血漿中薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果、傾きの推定値（95%信頼区間）は、1 日 1 回群（0.1、0.2、0.4 mg/日）の Cmax で 1.240（1.010～1.469）、$AUC_{0-\tau}$ で 1.256（1.042～1.470）、1 日 2 回群（0.2、0.4、0.8 mg/日）の Cmax で 1.088（0.880～1.297）、$AUC_{0-\tau}$ で 1.227（1.024～1.429）であった。1 日 2 回群の Cmax では用量比例性を認めたが、1 日 1 回群の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ 並びに 1 日 2 回群の $AUC_{0-\tau}$ は、用量比をわずかに上回る曝露の増加を示した。増加の程度は、用量 2 倍で Cmax が 2.13～2.36 倍、$AUC_{0-\tau}$ が 2.34～2.39 倍であった。

また、ペマフィブラート未変化体の CL_{SS}/F 及び $t_{1/2}$ を目視により評価した結果、投与方法にかかわらず、用量の増加に伴う CL_{SS}/F の低下傾向及び $t_{1/2}$ の延長傾向を認めた。以上のように、用量比をわずかに上回る曝露の増加を認めたものの、本治験で検討した用量範囲で、ペマフィブラート未変化体の薬物動態はほぼ線形と判断した。

K-15828 の $AUC_{0-\tau}$ の全体（ペマフィブラート未変化体及び代謝物の $AUC_{0-\tau}$ の総和）に対する比は、個々の被験者で 0.0%～5.3%、投与群ごとの平均値で 0.2%～2.8%であった。また、K-15834 の $AUC_{0-\tau}$ の比は、個々の被験者で 0.0%～2.5%、投与群ごとの平均値で 0.0%～1.6%であった。

生体内でのキラル転換の有無を検討するため、健康成人男性被験者の 0.4 mg/日（1 日 1 回）群及び 0.8 mg/日（1 日 2 回）群から得られた投与 7 日目の血漿を用いて、ペマフィブラート（R 体）及びペマフィブラート対掌体（S 体）の濃度を測定した。その結果、ペマフィブラート対掌体（S 体）は定量下限未満であり、ラセミ化率は 0.0%であった。

(2) 蓄積性

ペマフィブラート経口反復投与時の蓄積性を検討するため、投与 1 日目及び投与 7 日目の $AUC_{0-\tau}$ の比から、$Robs_{AUC}$ を算出した。

その結果、$Robs_{AUC}$（幾何平均値）は投与方法にかかわらず 0.8996～1.1415 の範囲にあったことから、反復投与による蓄積や曝露の減少はないものと判断した。

2.7.2.2.2.1.2.4 尿中薬物動態

健康成人男性被験者において、ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の尿中濃度は、全ての被験者、測定時期で定量下限未満であった。

抱合体の有無を検討するため、健康成人男性被験者の 0.4 mg/日（1 日 2 回）群及び 0.8 mg/日（1 日 2 回）群から得られた尿を酵素処理（抱合体の脱抱合化反応）し、ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の濃度を測定した。その結

果、投与 7 日目の投与後 0～12 時間の尿中排泄率（遊離体 + 抱合体）は、いずれも 1 回投与量の 1%未満であった。

表 2.7.2.2-20 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

		1 日 1 回群				1 日 2 回群			
		健康成人男性			高 TG	健康成人男性			高 TG
	(1 日用量)	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.2 mg
	(投与時点)	Day 7	Day 7	Day 7	Day 15	Day 7	Day 7	Day 7	Day 15
	n	8	8	8	9	8	8	8	10
Cmax (ng/mL)	Mean	1.172	2.524	6.775	2.264	1.593	3.572	7.229	1.478
	SD	0.312	0.544	2.669	0.771	0.366	1.021	1.956	0.664
	GeoMean	1.134	2.468	6.324	2.169	1.548	3.433	7.002	1.356
	CV	26.6	21.5	39.4	34.0	23.0	28.6	27.1	45.0
tmax (h)	Mean	2.000	1.813	2.375	2.222	1.875	1.938	2.375	2.450
	SD	0.845	0.594	0.876	0.618	0.641	0.776	0.744	0.762
	Median	1.750	1.750	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
	Min., Max.	1.50, 4.00	1.00, 3.00	1.50, 4.00	1.50, 3.00	1.00, 3.00	1.00, 3.00	2.00, 4.00	1.50, 4.00
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	Mean	4.040	9.024	23.305	10.499	5.404	12.207	29.768	6.301
	SD	1.174	1.956	8.207	3.526	1.515	2.900	8.759	2.280
	GeoMean	3.883	8.843	22.138	10.046	5.236	11.852	28.674	5.920
	CV	29.1	21.7	35.2	33.6	28.0	23.8	29.4	36.2
$t_{1/2}$ (h)	Mean	1.494	1.562	1.806	2.295	1.528	1.708	2.088	2.043
	SD	0.181	0.368	0.265	0.470	0.402	0.158	0.206	0.413
	GeoMean	1.485	1.523	1.789	2.254	1.483	1.701	2.078	2.005
	CV	12.1	23.6	14.7	20.5	26.3	9.3	9.9	20.2
Kel (h^{-1})	GeoMean	0.4668	0.4551	0.3874	0.3075	0.4675	0.4075	0.3335	0.3457
	CV	11.9	24.6	14.0	20.1	26.7	9.3	10.6	21.0
MRT_{SS} (h)	GeoMean	3.78	3.26	3.58	4.25	3.15	3.33	3.84	3.95
	CV	31.0	10.1	14.8	8.6	17.7	11.0	13.2	15.7
CL_{SS}/F (L/h)	GeoMean	25.76	22.62	18.07	19.91	19.10	16.87	13.95	16.89
	CV	32.9	21.7	30.8	29.5	25.1	30.9	28.5	40.3
Vd_{SS}/F (L)	GeoMean	55.18	49.69	46.64	64.75	40.85	41.41	41.83	48.86
	CV	33.4	16.7	21.4	13.8	26.8	24.6	26.2	29.2

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-5 から引用改変

2.7.2.2.2.1.3 反復投与試験（米国）

（K-877-101、参考資料 5.3.3.1-4）

2.7.2.2.2.1.3.1 治験方法

(1) 標題

健康成人志願者にペマフィブラートを用量漸増法で反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験

(2) 治験デザイン

無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験

(3) 主目的

- 健康成人志願者を対象として、ペマフィブラート未変化体及び代謝物の薬物動態プロファイルを検討する。
- 健康成人志願者にペマフィブラートを経口反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

(4) 対象

健康成人

(5) 用法・用量（表 2.7.2.2-21）

コホート 1～6 では朝食開始後約 30 分及び夕食開始後約 30 分に、コホート 7 では朝食開始後約 30 分に、所定の数のペマフィブラート 0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠又はプラセボ錠を 7 日間経口投与した。

(6) 薬物動態解析対象被験者

70 例（各群 10 例）

表 2.7.2.2-21 治験薬の用法・用量

コホート	1	2	3	4	5	6	7
1 日用量	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.8 mg	1.6 mg
投与方法	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 1 回
朝投与	0.05 mg	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.4 mg	0.8 mg	1.6 mg
夕投与	0.05 mg	0.1 mg	0.2 mg	プラセボ	0.4 mg	プラセボ	NA

NA: not applicable

2.7.2.2.2.1.3.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目、ノーマルスケール及び片対数スケール）を図 2.7.2.2-8 に示した。

ペマフィブラートを経口投与したとき、ペマフィブラート未変化体の吸収は速やかであった。ペマフィブラート未変化体の tmax（中央値）は、1 日 1 回投与で投与 1 日目に 1.50～2.00 時間、投与 7 日目に 2.00～3.00 時間、1 日 2 回投与で投与 1 日目に 1.50～2.53 時間、投与 7 日目に 2.00～3.00 時間であった。tmax は 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で類似していたが、投与 1 日目と投与 7 日目の比較では、投与 7 日目にわずかな遅延を認めた。血漿中のペマフィブラート未変化体は、投与方法（1 日 1 回投与、1 日 2 回投与）や用量にかかわらず一相性で消失した。

ペマフィブラート未変化体の Ctrough は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、全ての用量で投与 4 日目までに定常状態に到達したものと考えた。

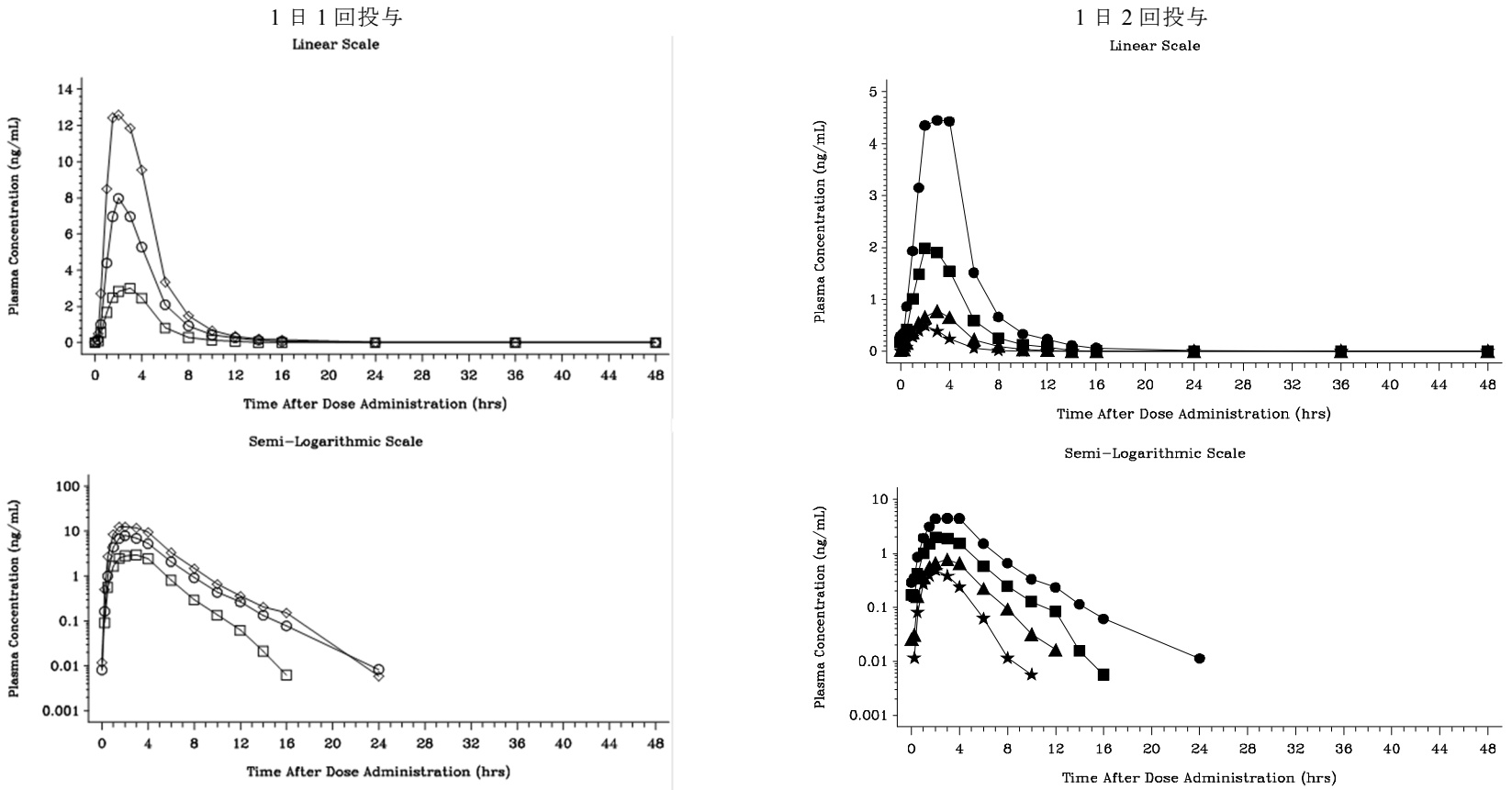
(2) ペマフィブラート代謝物

ペマフィブラートの 5 種類の代謝物のうち、主な代謝物は K-23467 及び K-23605 であった。これらの代謝物の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目、ノーマルスケール）を図 2.7.2.2-9 に示した。

投与 1 日目、投与 7 日目共に、K-15828、K-15834 及び K-23469 の血漿中濃度はペマフィブラート未変化体と比較して明らかに低く、0.1 mg 及び 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の投与 1 日目及び投与 7 日目の血漿中には、K-15828 及び K-15834 は認めなかった。

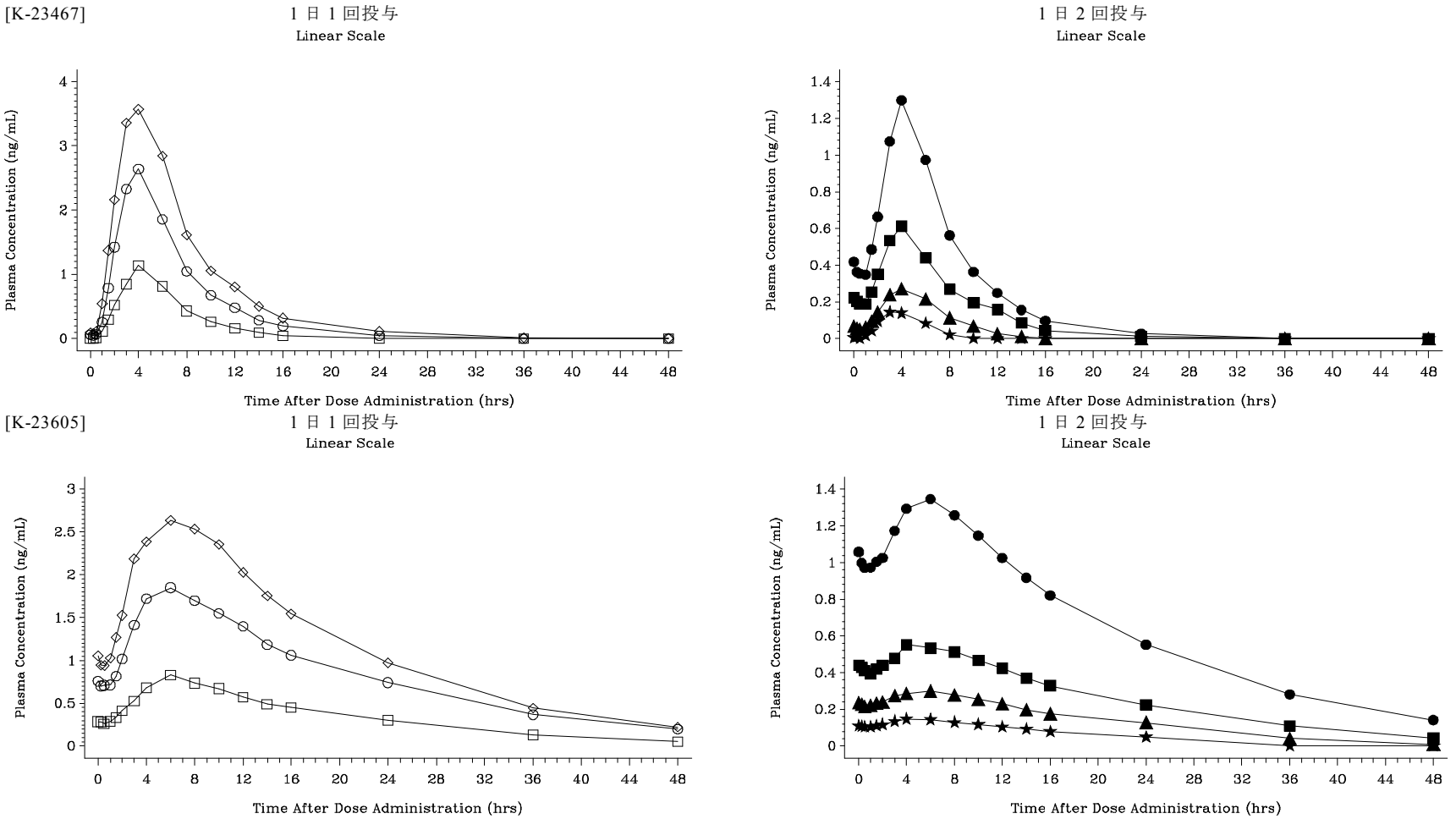
ペマフィブラートを経口投与したときの代謝物の tmax（投与 1 日目及び投与 7 日目の中央値）は、投与方法や用量にかかわらず、K-15828、K-15834 及び K-23467 で 2.00～4.00 時間、K-23469 及び K-23605 で 4.00～6.00 時間であった。代謝物の血漿中濃度推移はペマフィブラート未変化体と類似していたが、Cmax に達するまでの時間はペマフィブラート未変化体に比べて遅延しており、K-23469 及び K-23605 でその傾向が顕著であった。

K-23467、K-23469 及び K-23605 の Ctrough は、投与 4 日目までに定常状態に到達したものと考えた。K-15828 及び K-15834 の Ctrough は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、全ての用量で定量下限付近であった。



□: 0.4 mg/日 (1 日 1 回) 群、○: 0.8 mg/日 (1 日 1 回) 群、◇: 1.6 mg/日 (1 日 1 回) 群
★: 0.1 mg/日 (1 日 2 回) 群、▲: 0.2 mg/日 (1 日 2 回) 群、■: 0.4 mg/日 (1 日 2 回) 群、●: 0.8 mg/日 (1 日 2 回) 群
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Figure 13 及び Figure 19 から引用

図 2.7.2.2-8 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目、ノーマルスケール及び片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）



□: 0.4 mg/日 (1 日 1 回) 群、○: 0.8 mg/日 (1 日 1 回) 群、◇: 1.6 mg/日 (1 日 1 回) 群
★: 0.1 mg/日 (1 日 2 回) 群、▲: 0.2 mg/日 (1 日 2 回) 群、■: 0.4 mg/日 (1 日 2 回) 群、●: 0.8 mg/日 (1 日 2 回) 群
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Figure 16、Figure 18、Figure 22 及び Figure 24 から引用改変

図 2.7.2.2-9 主要代謝物 K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目、ノーマルスケール）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.1.3.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ペマフィブラート未変化体

投与 7 日目のペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22、薬物動態パラメータの用量比例性を表 2.7.2.2-24 に示した。

ペマフィブラートを 0.4 mg、0.8 mg、1.6 mg/日の用量で 1 日 1 回投与したとき、投与 7 日目におけるペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は、用量の増加に伴って増加した。パワーモデルを用いて血漿中薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果、傾きの推定値（95%信頼区間）は Cmax で 1.04（0.77～1.30）、$AUC_{0-\tau}$ で 1.06（0.84～1.29）であり、信頼区間がいずれも 1 を含むことから、薬物動態の線形性が示唆された。CL_{ss}/F 及び $t_{1/2}$ は用量にかかわらず類似していた。

ペマフィブラートを 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg/日の用量で 1 日 2 回投与したとき、投与 7 日目におけるペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比をわずかに上回る増加を示した。パワーモデルを用いて血漿中薬物動態パラメータの用量比例性を検討した結果、傾きの推定値（95%信頼区間）は Cmax で 1.20（1.01～1.39）、$AUC_{0-\tau}$ で 1.28（1.09～1.46）であり、やや非線形の薬物動態が示唆された。CL_{ss}/F は用量の増加に伴って低下し、$t_{1/2}$ は延長した。

投与 7 日目の 1 日あたりの曝露量を 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与とで比較すると、1 日用量が同じであれば、1 日 2 回投与の方が大きかった。また、投与 1 日目と投与 7 日目の $AUC_{0-\tau}$ の比から求めた $Robs_{AUC}$ も、1 日 2 回投与の方がわずかに大きかった。しかし、$Robs_{AUC}$（幾何平均値）は 1 日 1 回投与で 1.07～1.13、1 日 2 回投与で 1.15～1.26 であり、投与方法や用量にかかわらず、反復投与によるペマフィブラート未変化体の蓄積はほとんど認めなかった。

代謝物を含めた総曝露量に占めるペマフィブラート未変化体の割合（%exp）は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、いずれの用量でも約 40%であった。

(2) ペマフィブラート代謝物

投与 7 日目のペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23、薬物動態パラメータの用量比例性を表 2.7.2.2-24 に示した。

ペマフィブラートを 0.4 mg、0.8 mg、1.6 mg/日の用量で 1 日 1 回投与したとき、投与 7 日目における K-15828、K-15834、K-23467、K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は、いずれも用量の増加に伴って増加した。パワーモデルを用いて推定した傾きの 95%信頼区間は、いずれの代謝物でも 1 を含んでおり、薬物動態の線形性が示唆された。一方、K-23469 では、Cmax は用量比例的に増加したものの、$AUC_{0-\tau}$ は用量比を上回る増加を示した。

ペマフィブラートを 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg/日の用量で 1 日 2 回投与したとき、投与 7 日目における K-23467 及び K-23469 の Cmax は用量比例的に増加したが、$AUC_{0-\tau}$ は用量比を上回る増加を示した。K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は、いずれも用量比例的に増加した。

投与 1 日目と投与 7 日目の $AUC_{0-\tau}$ の比から求めた $Robs_{AUC}$ に基づくと、K-15828、

K-15834 及び K-23467 では、投与方法や用量にかかわらず、反復投与による蓄積はほとんど認めなかった。一方、K-23469 及び K-23605 の $Robs_{AUC}$（幾何平均値）は、1 日 1 回投与でそれぞれ 1.27～1.37 及び 1.48～1.62、1 日 2 回投与でそれぞれ 1.94～2.59 及び 2.80～3.86 であった。1 日 1 回投与では、K-23469、K-23605 共に明らかな蓄積は認めなかったが、1 日 2 回投与では、K-23469 に蓄積傾向を認め、K-23605 には明らかな蓄積を認めた。

総曝露量に占める各代謝物の割合（%exp）は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、用量にかかわらず K-15828 で 1.5%未満、K-15834 で 1%未満、K-23467 で 16%～19%、K-23469 で 9%～14%、K-23605 で 26%～37%であった。

2.7.2.2.2.1.3.4 尿中薬物動態

ペマフィブラートを 7 日間経口反復投与後の尿中のペマフィブラート未変化体濃度は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、全ての用量で定量下限未満であった。

尿中に排泄された主要代謝物は K-23467 及び K-23605 であり、投与期間（初回投与から蓄尿期間終了まで）を通しての排泄率（%TotalAe）は、総投与量のそれぞれ約 6%～8%及び約 3%～4%であった。また、ペマフィブラート未変化体及び 5 種の代謝物を合わせた排泄率（Σ%TotalAe）は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、いずれの用量でも総投与量の約 10%～11%であった。尿中の主要代謝物の CL_r は、投与方法や用量にかかわらず一定であった。

表 2.7.2.2-22 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Pemafibrate Treatment (n = 10[a])						
	0.1 mg/day BID	0.2 mg/day BID	0.4 mg/day BID	0.4 mg/day QD	0.8 mg/day BID	0.8 mg/day QD	1.6 mg/day QD
Cmax (ng/mL)	0.52 ± 0.253 0.46 (48.8)	0.86 ± 0.317 0.80 (36.9)	2.38 ± 0.737 2.25 (31.0)	4.27 ± 1.733 3.95 (40.6)	5.96 ± 3.965 5.21 (66.5)	9.25 ± 3.143 8.73 (34.0)	17.94 ± 7.789 16.67 (43.4)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	1.63 ± 0.788 1.46 (48.5)	3.46 ± 1.445 3.17 (41.8)	9.17 ± 2.696 8.69 (29.4)	13.85 ± 4.185 13.36 (30.2)	22.67 ± 15.752 19.88 (69.5)	35.16 ± 14.214 32.35 (40.4)	59.98 ± 13.342 58.66 (22.2)
tmax (h)	2.03 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)	2.50 (1.00, 4.00)	2.00 (1.50, 4.08)	2.00 (1.00, 4.05)
MRT_{SS} (h)	3.82 ± 1.091 3.72 (28.6)	4.12 ± 0.328 4.11 (8.0)	4.03 ± 0.916 3.94 (22.7)	3.79 ± 0.937 3.69 (24.7)	3.99 ± 0.774 3.92 (19.4)	3.84 ± 0.819 3.77 (21.4)	3.89 ± 0.870 3.80 (22.3)
Kel (h^{-1})	0.4745 ± 0.08657 0.4669 (18.2)	0.4167 ± 0.11527 0.4030 (27.7)	0.3819 ± 0.18859 0.3523 (49.4)	0.4362 ± 0.11162 0.4240 (25.6)	0.3145 ± 0.10263 0.2994 (32.6)	0.3234 ± 0.08601 0.3133 (26.6)	0.2572 ± 0.08667 0.2428 (33.7)
$t_{1/2}$ (h)	1.51 ± 0.346 1.48 (22.9)	1.78 ± 0.462 1.72 (26.0)	2.09 ± 0.638 1.97 (30.6)	1.68 ± 0.405 1.63 (24.1)	2.44 ± 0.878 2.32 (36.0)	2.29 ± 0.630 2.21 (27.6)	3.04 ± 1.164 2.85 (38.3)
CL_{SS}/F (L/h)	38.45 ± 20.593 34.27 (53.6)	34.74 ± 17.138 31.53 (49.3)	24.98 ± 13.303 23.02 (53.2)	30.91 ± 7.957 29.93 (25.7)	21.85 ± 7.843 20.12 (35.9)	27.25 ± 13.797 24.73 (50.6)	27.90 ± 6.337 27.28 (22.7)
Vd_{SS}/F (L)	67.34 ± 42.469 58.65 (63.1)	78.16 ± 31.639 73.51 (40.5)	67.34 ± 16.962 65.34 (25.2)	75.08 ± 29.199 70.59 (38.9)	65.06 ± 11.781 63.88 (18.1)	84.23 ± 30.288 78.94 (36.0)	118.06 ± 40.304 112.33 (34.1)
$Robs_{AUC}$	1.16 ± 0.203 1.15 (17.5)	1.26 ± 0.199 1.24 (15.9)	1.26 ± 0.083 1.26 (6.6)	1.07 ± 0.069 1.07 (6.5)	1.26 ± 0.209 1.25 (16.6)	1.14 ± 0.149 1.13 (13.1)	1.11 ± 0.124 1.11 (11.1)
%exp	36.23 ± 7.476 35.49 (20.6)	34.69 ± 8.805 33.53 (25.4)	41.80 ± 10.639 40.25 (25.5)	36.23 ± 7.398 35.58 (20.4)	40.89 ± 10.959 39.73 (26.8)	36.49 ± 10.178 35.06 (27.9)	38.30 ± 5.610 37.91 (14.6)

The parameters are presented as mean ± SD (upper) and geometric mean (CV) (lower), except for tmax which is presented as median (minimum, maximum).
Abbreviations: BID, twice daily; CV, coefficient of variation, for arithmetic mean; QD, once daily; %exp, percentage of total exposure across all components ($AUC_{0-\tau,\ Pemafibrate} + AUC_{0-\tau,\ K-15828} + AUC_{0-\tau,\ K-15834} + AUC_{0-\tau,\ K-23467} + AUC_{0-\tau,\ K-23469} + AUC_{0-\tau,\ K-23605}$) contributed by an analyte.
a: Ten subjects were included in the pharmacokinetic analysis for each treatment.
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 6 から引用改変

表 2.7.2.2-23 代謝物の薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Pemafibrate Treatment (n = 10[a]) 0.1 mg/day BID	0.2 mg/day BID	0.4 mg/day BID	0.4 mg/day QD	0.8 mg/day BID	0.8 mg/day QD	1.6 mg/day QD
K-15828	Cmax (ng/mL)	0	0	0.07 ± 0.042 0.08 (62.8)[b]	0.15 ± 0.057 0.14 (38.4)	0.19 ± 0.128 0.17 (66.7)	0.33 ± 0.139 0.30 (42.2)	0.58 ± 0.263 0.52 (45.1)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	0	0	0.18 ± 0.145 0.16 (81.4)[b]	0.46 ± 0.199 0.42 (43.4)	0.76 ± 0.675 0.61 (88.2)	1.37 ± 0.751 1.13 (54.8)	2.27 ± 0.955 2.08 (42.1)
	tmax (h)	−	−	3.00 (3.00, 4.00)	3.00 (1.50, 6.00)	3.50 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 4.08)	3.00 (1.50, 4.05)
	$Robs_{AUC}$	−	0	1.18 ± 0.739 1.26 (62.6)[b]	1.12 ± 0.391 1.06 (34.9)	1.35 ± 0.372 1.31 (27.5)	1.20 ± 0.233 1.18 (19.4)	1.23 ± 0.210 1.22 (17.0)
	%exp	0	0	0.78 ± 0.601 0.77 (77.3)[b]	1.20 ± 0.440 1.11 (36.7)	1.33 ± 0.602 1.23 (45.2)	1.39 ± 0.612 1.22 (44.1)	1.42 ± 0.488 1.34 (34.4)
K-15834	Cmax (ng/mL)	0	0	0.04 ± 0.033 0.06 (87.3)[b]	0.09 ± 0.034 0.09 (36.3)	0.13 ± 0.076 0.11 (60.5)	0.16 ± 0.074 0.14 (47.4)	0.33 ± 0.094 0.31 (28.9)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	0	0	0.09 ± 0.102 0.07 (109.9)[b]	0.31 ± 0.105 0.29 (34.2)	0.50 ± 0.527 0.37 (104.3)	0.64 ± 0.427 0.50 (66.6)	1.42 ± 0.519 1.34 (36.6)
	tmax (h)	−	−	3.50 (3.00, 4.00)	3.00 (2.00, 6.00)	4.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.05)
	$Robs_{AUC}$	−	−	2.59 ± 1.728 2.20 (66.8)	1.24 ± 0.238 1.22 (19.3)	2.19 ± 1.055 2.03 (48.2)	1.11 ± 0.303 1.07 (27.2)	1.23 ± 0.225 1.21 (18.3)
	%exp	0	0	0.41 ± 0.433 0.32 (104.7)[b]	0.80 ± 0.221 0.77 (27.6)	0.86 ± 0.475 0.74 (55.3)	0.65 ± 0.391 0.54 (59.8)	0.91 ± 0.329 0.87 (36.1)
K-23467	Cmax (ng/mL)	0.15 ± 0.035 0.15 (23.0)	0.29 ± 0.055 0.29 (18.6)	0.65 ± 0.172 0.62 (26.6)	1.22 ± 0.200 1.20 (16.5)	1.32 ± 0.172 1.31 (13.1)	2.78 ± 0.633 2.71 (22.8)	4.07 ± 1.285 3.89 (31.6)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	0.68 ± 0.199 0.65 (29.5)	1.70 ± 0.365 1.67 (21.4)	4.05 ± 0.911 3.95 (22.5)	6.96 ± 1.028 6.88 (14.8)	8.27 ± 1.040 8.21 (12.6)	17.82 ± 3.432 17.51 (19.3)	27.13 ± 8.023 26.15 (29.6)
	tmax (h)	3.00 (3.00, 4.07)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (2.00, 6.00)
	$Robs_{AUC}$	1.28 ± 0.364 1.23 (28.5)	1.26 ± 0.191 1.25 (15.2)	1.29 ± 0.191 1.28 (14.8)	1.09 ± 0.075 1.09 (6.9)	1.17 ± 0.128 1.16 (11.0)	1.03 ± 0.097 1.03 (9.4)	1.06 ± 0.147 1.05 (13.9)
	%exp	15.94 ± 2.772 15.74 (17.4)	17.95 ± 3.825 17.61 (21.3)	18.66 ± 3.961 18.29 (21.2)	18.44 ± 2.126 18.33 (11.5)	16.81 ± 3.547 16.40 (21.1)	19.04 ± 1.615 18.98 (8.5)	17.17 ± 3.258 16.90 (19.0)

The parameters are presented as mean ± SD (upper) and geometric mean (CV) (lower), except for tmax which is presented as median (minimum, maximum).
Abbreviations: BID, twice daily; CV, coefficient of variation, for arithmetic mean; QD, once daily; %exp, percentage of total exposure across all components ($AUC_{0-\tau, Pemafibrate} + AUC_{0-\tau, K-15828} + AUC_{0-\tau, K-15834} + AUC_{0-\tau, K-23467} + AUC_{0-\tau, K-23469} + AUC_{0-\tau, K-23605}$) contributed by an analyte.
a: Ten subjects were included in the pharmacokinetic analysis for each treatment. b: The parameters are presented as median (CV). −: Not applicable
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 7、Table 8、Table 9 及び Table 14.2.3 から引用改変

表 2.7.2.2-23 代謝物の薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）（続き）

Analyte	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Pemafibrate Treatment (n = 10[a])						
		0.1 mg/day BID	0.2 mg/day BID	0.4 mg/day BID	0.4 mg/day QD	0.8 mg/day BID	0.8 mg/day QD	1.6 mg/day QD
K-23469	Cmax (ng/mL)	0.08 ± 0.019 0.08 (24.0)	0.15 ± 0.079 0.14 (52.0)	0.29 ± 0.078 0.28 (27.2)	0.41 ± 0.132 0.40 (31.7)	0.64 ± 0.136 0.63 (21.2)	0.82 ± 0.206 0.80 (25.1)	2.14 ± 1.133 1.92 (52.8)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	0.45 ± 0.238 0.38 (52.7)	1.29 ± 0.550 1.22 (42.7)	2.47 ± 0.507 2.42 (20.5)	3.83 ± 1.298 3.64 (33.9)	5.77 ± 1.307 5.62 (22.7)	8.95 ± 1.769 8.78 (19.8)	24.38 ± 13.509 21.62 (55.4)
	tmax (h)	4.00 (3.00, 4.08)	5.00 (3.00, 6.00)	4.00 (3.00, 8.00)	6.00 (3.00, 6.02)	5.00 (4.00, 6.12)	6.00 (4.00, 6.05)	6.00 (3.00, 8.00)
	$Robs_{AUC}$	2.55 ± 0.739 2.45 (29.0)	2.64 ± 0.555 2.59 (21.0)	2.03 ± 0.330 2.01 (16.3)	1.29 ± 0.179 1.28 (13.9)	1.98 ± 0.413 1.94 (20.8)	1.28 ± 0.207 1.27 (16.1)	1.38 ± 0.178 1.37 (13.0)
	%exp	9.92 ± 3.679 9.16 (37.1)	13.40 ± 4.529 12.85 (33.8)	11.30 ± 1.595 11.20 (14.1)	10.05 ± 2.856 9.68 (28.4)	11.67 ± 3.129 11.24 (26.8)	9.59 ± 1.233 9.52 (12.9)	14.94 ± 6.255 13.97 (41.9)
K-23605	Cmax (ng/mL)	0.15 ± 0.025 0.15 (16.5)	0.31 ± 0.046 0.31 (14.7)	0.56 ± 0.145 0.54 (25.9)	0.85 ± 0.187 0.83 (22.1)	1.37 ± 0.333 1.33 (24.4)	1.87 ± 0.422 1.83 (22.6)	2.83 ± 1.054 2.68 (37.3)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	1.54 ± 0.246 1.52 (16.0)	3.19 ± 0.591 3.14 (18.6)	5.82 ± 1.514 5.61 (26.0)	12.46 ± 2.779 12.18 (22.3)	14.14 ± 3.730 13.65 (26.4)	29.70 ± 6.109 29.08 (20.6)	43.03 ± 13.500 41.36 (31.4)
	tmax (h)	4.00 (3.00, 6.00)	6.00 (3.00, 8.00)	5.00 (4.00, 10.07)	6.00 (4.00, 6.02)	6.00 (4.00, 8.00)	6.00 (4.00, 8.00)	6.00 (3.00, 8.00)
	$Robs_{AUC}$	4.56 ± 3.020 3.86 (66.2)	3.24 ± 0.548 3.20 (16.9)	3.07 ± 0.594 3.01 (19.4)	1.49 ± 0.158 1.48 (10.6)	2.85 ± 0.589 2.80 (20.6)	1.63 ± 0.238 1.62 (14.6)	1.57 ± 0.231 1.55 (14.7)
	%exp	37.90 ± 9.297 36.96 (24.5)	33.95 ± 7.981 33.18 (23.5)	27.05 ± 8.290 25.99 (30.6)	33.28 ± 7.318 32.44 (22.0)	28.44 ± 7.973 27.28 (28.0)	32.85 ± 10.332 31.52 (31.5)	27.26 ± 5.628 26.73 (20.6)

The parameters are presented as mean ± SD (upper) and geometric mean (CV) (lower), except for tmax which is presented as median (minimum, maximum).
Abbreviations: BID, twice daily; CV, coefficient of variation, for arithmetic mean; QD, once daily; %exp, percentage of total exposure across all components ($AUC_{0-\tau,\ Pemafibrate} + AUC_{0-\tau,\ K-15828} + AUC_{0-\tau,\ K-15834} + AUC_{0-\tau,\ K-23467} + AUC_{0-\tau,\ K-23469} + AUC_{0-\tau,\ K-23605}$) contributed by an analyte.
a: Ten subjects were included in the pharmacokinetic analysis for each treatment.
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 10 及び Table 11 から引用改変

表 2.7.2.2-24 ペマフィブラート未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータの用量比例性（薬物動態解析対象集団）

[Once-daily treatment]

Analyte Parameter (Unit)	Day	Estimated Slope	Standard Error	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Pemafibrate	7				
Cmax (ng/mL)		1.0373	0.1299	0.7709	1.3037
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.0633	0.1108	0.8359	1.2906
K-15828	7				
Cmax (ng/mL)		0.9554	0.1610	0.6252	1.2857
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.1516	0.1898	0.7622	1.5410
K-15834	7				
Cmax (ng/mL)		0.8996	0.1254	0.6424	1.1568
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.1121	0.1873	0.7277	1.4965
K-23467	7				
Cmax (ng/mL)		0.8413	0.0884	0.6599	1.0227
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		0.9556	0.0840	0.7832	1.1280
K-23469	7				
Cmax (ng/mL)		1.1393	0.1207	0.8916	1.3869
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.2861	0.1211	1.0377	1.5345
K-23605	7				
Cmax (ng/mL)		0.8410	0.0913	0.6536	1.0285
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		0.8749	0.0911	0.6879	1.0618

[Twice-daily treatment]

Analyte Parameter (Unit)	Day	Estimated Slope	Standard Error	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Pemafibrate	7				
Cmax (ng/mL)		1.1962	0.0933	1.0073	1.3850
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.2759	0.0913	1.0910	1.4608
K-15828	7				
Cmax (ng/mL)		1.0487	0.3100	0.3916	1.7058
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.7051	0.4402	0.7720	2.6383
K-15834	7				
Cmax (ng/mL)		0.8196	0.2961	0.1844	1.4547
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.4811	0.5352	0.3331	2.6290
K-23467	7				
Cmax (ng/mL)		1.0473	0.0441	0.9579	1.1366
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.2240	0.0489	1.1251	1.3230
K-23469	7				
Cmax (ng/mL)		0.9993	0.0566	0.8846	1.1139
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.2695	0.0871	1.0932	1.4459
K-23605	7				
Cmax (ng/mL)		1.0213	0.0477	0.9247	1.1180
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		1.0340	0.0497	0.9333	1.1347

Abbreviation: CI, confidence interval.
Note: The power model, log(parameter) = intercept + beta × log(dose), was used to estimate the slope and corresponding 95% CI (dose range: 0.4 to 1.6 mg/day for once-daily treatment, and 0.1 to 0.8 mg/day for twice-daily treatment).
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 18 及び Table 19 から引用

2.7.2.2.2.1.4 マスバランス・バイオアベイラビリティ(英国)

（K-877-07、参考資料 5.3.1.1-1）

2.7.2.2.2.1.4.1 治験方法

(1) 標題

健康男性被験者を対象とした ^{14}C-ペマフィブラートの吸収、代謝及び排泄の評価並びにペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティの推定

(2) 治験デザイン

1 群 2 期の非盲検試験

(3) 主目的

- ペマフィブラートの代謝プロファイルを明らかにする。
- ^{14}C-ペマフィブラートを経口投与したときの排泄経路及び排泄率を明らかにする。
- ペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティを求める。

(4) 対象

健康男性

(5) 用法・用量

全ての被験者が Treatment A（第 1 期）、Treatment B（第 2 期）の順で治験薬の投与を受けた。

- Treatment A（第 1 期）: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を朝空腹時に経口単回投与した後、その 1.5 時間後に投与が終了するように、^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg（静脈内投与溶液 1 mL）を 15 分間かけて静脈内単回投与した。
- Treatment B（第 2 期）: ^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg（経口投与溶液）を朝空腹時に経口単回投与した。

(6) 薬物動態解析対象被験者

8 例

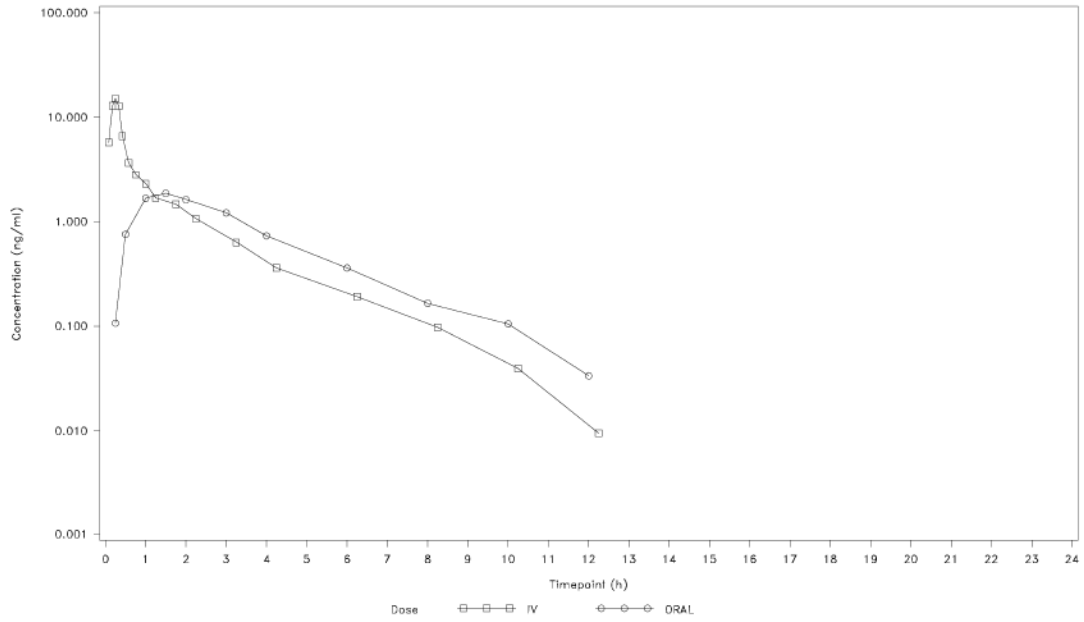
2.7.2.2.2.1.4.2 血漿中薬物濃度推移

(1) Treatment A（第 1 期）

1) 血漿中ペマフィブラート濃度推移

非標識ペマフィブラート経口単回投与後及び ^{14}C-ペマフィブラート静脈内単回投与後のペマフィブラート未変化体及び ^{14}C-ペマフィブラートの血漿中濃度（投与量補正後の平均値）の推移を重ね合わせて図 2.7.2.2-10 に示した。

非標識ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与したとき、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は投与 1～2 時間後に Cmax に達した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.277 時間で、静脈内投与後の値（2.500 時間）と同様であった。ペマフィブラート未変化体血漿中濃度は、投与 16 時間後に全ての被験者で定量下限（0.05 ng/mL）未満となった。



Note: Data in the above graph are presented in tables 14.2.1.1 and 14.2.3.1
All subjects received oral single dose of 200 µg K−877 followed by IV 2 µg [14C]−K−877 IV microtracer
Units are ng/mL (original units of pg/mL for IV were converted to ng/mL for this figure)
Concentration values reported as N.D. or <LLOQ (LLOQ = 0.05 ng/ml for oral dose and 0.5070 pg/mL for IV dose) were set to 0 and are not shown on log scale

[redacted] [redacted]

K-877: ペマフィブラート
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Figure 9 から引用

図 2.7.2.2-10 非標識ペマフィブラート経口単回投与後及び ^{14}C-ペマフィブラート静脈内単回投与後のペマフィブラート未変化体及び ^{14}C-ペマフィブラートの血漿中（投与量補正後の平均値）の推移（対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

非標識ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与後、血漿中 K-15828 濃度は 8 例中 7 例で定量可能であった。投与 1～3 時間後から血漿中に認められ、投与 8 時間後には全ての被験者で定量下限（0.05 ng/mL）未満となった。血漿中 K-15834 濃度は、8 例中 3 例の 1 又は 2 時点のみで定量可能であった。K-15823 及び K-15827 は、全ての被験者、測定時点で定量下限未満であった。

2) 血漿中 ^{14}C-ペマフィブラート濃度

^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg を 15 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中 ^{14}C-ペマフィブラート濃度は、最初の測定時点である投与開始 0.08 時間後（5 分）から全ての被験者で定量可能となり、2 例では投与開始 0.17 時間後（10 分）に、6 例では静脈内投与が終了した投与開始 0.25 時間後（15 分）に Cmax に達した。その後の消失は三相性で、最終測定時点である投与開始 22.75 時間後には、いずれの被験者でも定量下限（0.5070 pg/mL）未満となった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 2.500 時間であった。

3) 血漿中総放射能濃度

^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg を 15 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中総放射能濃度は、最初の測定時点である投与開始 0.08 時間後（5 分）から全ての被験者で

認められ、いずれの被験者でも投与開始 0.25 時間後（15 分）に Cmax に達した。その後は三相性で消失したが、最終測定時点である投与開始 22.75 時間後まで全ての被験者で検出された。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 9.988 時間であった。

(2) Treatment B（第 2 期）

1) 血漿中総放射能濃度

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与したとき、血漿中総放射能濃度は最初の測定時点である投与 0.25 時間後（15 分）から全ての被験者で認められ、いずれの被験者でも投与 1～2 時間後に Cmax に達した。その後は二相性で消失したが、8 例中 7 例では投与 60～72 時間後まで、1 例（有害事象として便秘を認めた被験者識別コード 003）では投与 168 時間後まで検出された。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、被験者識別コード 003 を含めた場合に 21.311 時間、除外した場合に 16.338 時間であった。

血漿中総放射能の tmax は、非標識ペマフィブラート（0.2 mg）を経口投与したときのペマフィブラート未変化体と同様であったが、$t_{1/2}$ はペマフィブラート未変化体と比較して長く、代謝物又は分解物の存在が示唆された。

2) 全血中総放射能濃度及び血球移行

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与したとき、全血中総放射能濃度は最初の測定時点である投与 0.25 時間後（15 分）から全ての被験者で認められ、いずれの被験者でも投与 1～2 時間後に Cmax に達した。その後は二相性で消失し、$t_{1/2}$（幾何平均値、被験者識別コード 003 を含む）は 13.992 時間であった。

全血及び血漿の両方で放射能が検出された測定時点では、全血中の総放射能濃度は血漿と比較して低かった。全血中総放射能の Cmax（平均値）及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、血漿中総放射能のそれぞれ 53%及び 45%であった。一般に血漿は全血の約 55%を占めていることから、血漿中及び全血中に含まれる放射能量はほぼ同量と考えられ、放射能の血球への移行はわずかであると考えた。

2.7.2.2.2.1.4.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) Treatment A（第 1 期）

1) ペマフィブラート血漿中薬物動態パラメータ

非標識ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与したときの、血漿中ペマフィブラート未変化体及び血漿中既知代謝物（K-15828、K-15834）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-25 に示した。

表 2.7.2.2-25 ペマフィブラートを経口単回投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値）（薬物動態解析対象集団）

Treatment Analyte Matrix Dose n	A Pemafibrate Plasma 0.2 mg [n = 8]	A K-15828 Plasma 0.2 mg [n = 8][a]	A K-15834 Plasma 0.2 mg [n = 8][a]
Cmax (ng/mL)[b]	1.874	0.083[c]	0.023[c]
tmax (h)[d]	1.500 (1.00–2.00)	2.000 (1.50–3.02) [n = 7]	3.000 (2.00–3.00) [n = 3]
tlag (h)[d]	0.000 (0.00–0.22)	1.000 (0.50–2.00) [n = 7]	1.500 (1.50–2.00) [n = 3]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)[e]	6.714	0.177[c]	0.022[c]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)[e]	6.977	NC	NC
$t_{1/2}$ (h)	2.277	NC	NC
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	3.64	NC	NC
CL/F (L/h)	28.66	NC	NC
Vd/F (L)	94.12	NC	NC
F (%)[f]	61.534	NC	NC

n: number of subjects with an observation, NC: not calculated
a: Unless otherwise stated
b: Units are ng equiv/mL for total radioactivity in plasma and ng equiv/g for total radioactivity in whole blood
c: Geometric mean not calculable; arithmetic mean reported instead
d: Median (range) for tmax and tlag
e: Units are ng equiv·h/mL for total radioactivity in plasma and ng equiv·h/g for total radioactivity in whole blood
f: Based on comparison of $AUC_{0\text{-}inf}$
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 7 から引用

2) 絶対バイオアベイラビリティ

経口投与後のペマフィブラート未変化体の $AUC_{0\text{-}inf}$ を静脈内投与後の ^{14}C-ペマフィブラートの $AUC_{0\text{-}inf}$ と比較した結果、ペマフィブラート未変化体の絶対バイオアベイラビリティ（幾何平均値）は 61.534%と推定された。

(2) Treatment B（第 2 期）

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg 経口単回投与時の、血漿中総放射能及び全血中総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-26 に示した。

被験者識別コード 003 で Treatment B 投与後（第 2 期）に有害事象として便秘を認めたため、Treatment B の薬物動態パラメータの集計では、本被験者を除外した場合と含めた場合の基本統計量を算出した。算出結果に違いを認めたのは血漿中総放射能の $t_{1/2}$ のみであり、本被験者は Treatment B の薬物動態パラメータにほとんど影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-26 ^{14}C-ペマフィブラートを経口単回投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値）（薬物動態解析対象集団）

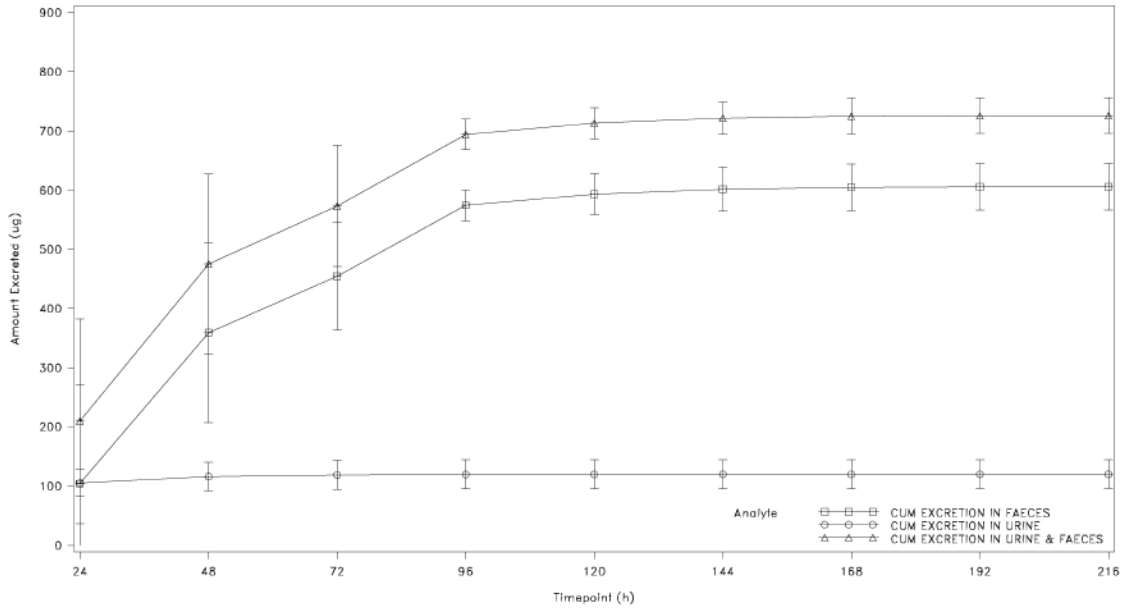
Treatment Analyte Matrix Dose n	B TR Plasma 0.8 mg [n = 8]	B TR Whole Blood 0.8 mg [n = 8]
Cmax (ng/mL)[a]	12.729 [n = 7][b] 13.765	6.672 [n = 7][b] 7.245
tmax (h)[c]	2.000 (1.00–2.00) [n = 7][b] 1.750 (1.00–2.00)	1.500 (1.00–2.00) [n = 7][b] 1.500 (1.00–2.00)
tlag (h)[c]	0.000 (0.00–0.00) [n = 7][b] 0.000 (0.00–0.00)	0.000 (0.00–0.00) [n = 7][b] 0.000 (0.00–0.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)[d]	141.493 [n = 7][b] 153.181	64.377 [n = 7][b] 69.515
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)[d]	146.277 [n = 7][b] 160.018	79.959 [n = 7][b] 85.604
$t_{1/2}$ (h)	16.338 [n = 7][b] 21.311	13.959 [n = 7][b] 13.992
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	16.00 [n = 7][b] 19.00	17.00 [n = 7][b] 17.00
CL/F (L/h)	NC	NC
Vd/F (L)	NC	NC
F (%)[e]	NC	NC

n: number of subjects with an observation, TR: total radioactivity, NC: not calculated
a: Units are ng equiv/mL for total radioactivity in plasma and ng equiv/g for total radioactivity in whole blood
b: First value is the summary value excluding Subject 003; second value is the summary value including Subject 003
c: Median (range) for tmax and tlag
d: Units are ng equiv·h/mL for total radioactivity in plasma and ng equiv·h/g for total radioactivity in whole blood
e: Based on comparison of $AUC_{0\text{-}inf}$
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 7 から引用

2.7.2.2.2.1.4.4 尿中及び糞中薬物動態

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与したときの総放射能の TotalAe の推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.2.2-11 に示した。

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与した後の総放射能回収率（平均値、被験者識別コード 003 を除外）は投与量の 87.81%であり、尿中へ 14.53%、糞中へ 73.29%の放射能が排泄された。尿中への排泄は投与 24 時間後までにほぼ終了したが、糞中への排泄は有害事象として便秘を認めた被験者識別コード 003 を除く 7 例については投与 96 時間後までにほぼ終了した。総放射能の CL_r（平均値）は 0.8376 L/h であった。有害事象として便秘を認めた被験者識別コード 003 は、マスバランスの結果にほとんど影響を及ぼさなかった。



Note: Data in the above graph are presented in tables 14.2.7.4.1, 14.2.8.4.1 and 14.2.9.4.1
All subjects received single oral dose 800 μg [14C]-K-877
Timepoints shown on the x-axis represent the end of the 24 h time interval
Units are ug
If subject did not void at a timepoint the value is set to 0
Cum in legend represents cumulative

[redacted] [redacted]

平均値±標準偏差、被験者識別コード 003 を除く
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Figure 18 から引用

図 2.7.2.2-11 ^{14}C-ペマフィブラートを経口単回投与したときの総放射能の TotalAe の推移（ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.1.4.5 代謝物の分析及び同定

(1) 血漿中代謝物

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与後、各測定時点の血漿（8 例のプール血漿）中に含まれるペマフィブラート未変化体並びに未知及び既知の代謝物を HPLC で分離し、成分ごとに放射能濃度を測定して $AUC_{0\text{-}24}$ を算出した。結果を表 2.7.2.2-27 に示した。

ペマフィブラート未変化体以外で分離された成分のうち、総曝露量（115.15 ng equiv·h/mL）の 10%を超えていた成分は R4 及び R11 であり、それぞれの $AUC_{0\text{-}24}$ は、ペマフィブラート未変化体の $AUC_{0\text{-}24}$（22.92 ng equiv·h/mL）を上回っていた（それぞれペマフィブラート未変化体の 124%及び 136%）。

それぞれのピークについて LC-MS/MS 及び UPLC-MS/MS を用いて構造推定した結果、新たな成分として K-23467、K-23469、K-23605 及びこれらのグルクロン酸抱合体が推定された。

総曝露量の 10%を超えていた成分である R4 は K-23605、R11 は K-23467 と K-23469 のグルクロン酸抱合体の混合物であると推定された。

表 2.7.2.2-27 血漿中に認められた各成分の AUC_{0-24}
（薬物動態解析対象集団）

	Component	AUC_{0-24} (ng equiv·h/mL)	% of parent
R1	diglucuronide of K-23605 glucuronide of K-23605	8.47	36.95
R2	glucuronide of K-23605	1.92	8.38
R3	glucuronide of K-23605	7.45	32.50
R4	K-23605	28.52	124.42
R5	glucuronide of K-23467	3.11	13.55
R11	K-23467 glucuronide of K-23469	31.23	136.25
R13	K-15827 K-23469	9.34	40.75
R15	K-15834	2.14	9.35
R17	Pemafibrate	22.92	100.00
Total radioactivity		115.15	502.34

分析報告書(資料 5.3.1.1-1)Table 6 から引用改変

(2) 尿中代謝物

尿中に認められたペマフィブラート未変化体は、投与放射能の 0.47%以下であった。投与放射能の 5%を超える成分が 1 種類認められ（R11）、K-23469 のグルクロン酸抱合体と K-23467 の混合物として同定された。

(3) 糞中代謝物

糞中に認められたペマフィブラート未変化体は、投与放射能の 1.69%以下であった。1 種類の成分（R16）が糞中代謝物の大部分（投与放射能の約 50%）を占め、K-15828 と同定された。その他、投与放射能の 5%を超える成分が 2 種類認められ（R12 及び R15）、それぞれ K-15830 及び K-15834 と同定された。

2.7.2.2.2.2 患者における第 I 相試験

2.7.2.2.2.2.1 反復投与試験

（K-877-03、評価資料 5.3.3.1-2）

2.7.2.2.2.2.1.1 治験方法

(1) 標題

K-877 第 I 相反復投与試験

(2) 治験デザイン

プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験

(3) 主目的

ペマフィブラートを経口反復投与した際の安全性及び薬物動態を、健康成人男性及び高 TG 血症患者を対象として検討する。

(4) 対象

健康成人男性及び高 TG 血症患者を対象

(5) 用法・用量（表 2.7.2.2-28）

Step ごとに所定の数のペマフィブラート 0.1 mg 錠又はプラセボ錠を、1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与した。投与期間は、Step A～D（健康成人男性）は 7 日間（7 日目は朝投与まで）、Step E（高 TG 血症患者）は 15 日間（15 日目は朝投与まで）とした。

(6) 薬物動態解析対象被験者

67 例（健康成人男性: 各群 8 例、高 TG 血症患者: 1 日 1 回群 9 例、1 日 2 回群 10 例）

表 2.7.2.2-28 治験薬の用法・用量

Step	A	B-1	B-2	C-1	C-2	D	E
1 日用量	0.1 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.2 mg
投与方法	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 2 回	1 日 1 回 1 日 2 回

以下、高 TG 血症患者を対象とした薬物動態解析結果を示した。健康成人男性を対象とした薬物動態解析結果は 2.7.2.2.2.1.2 に示した。

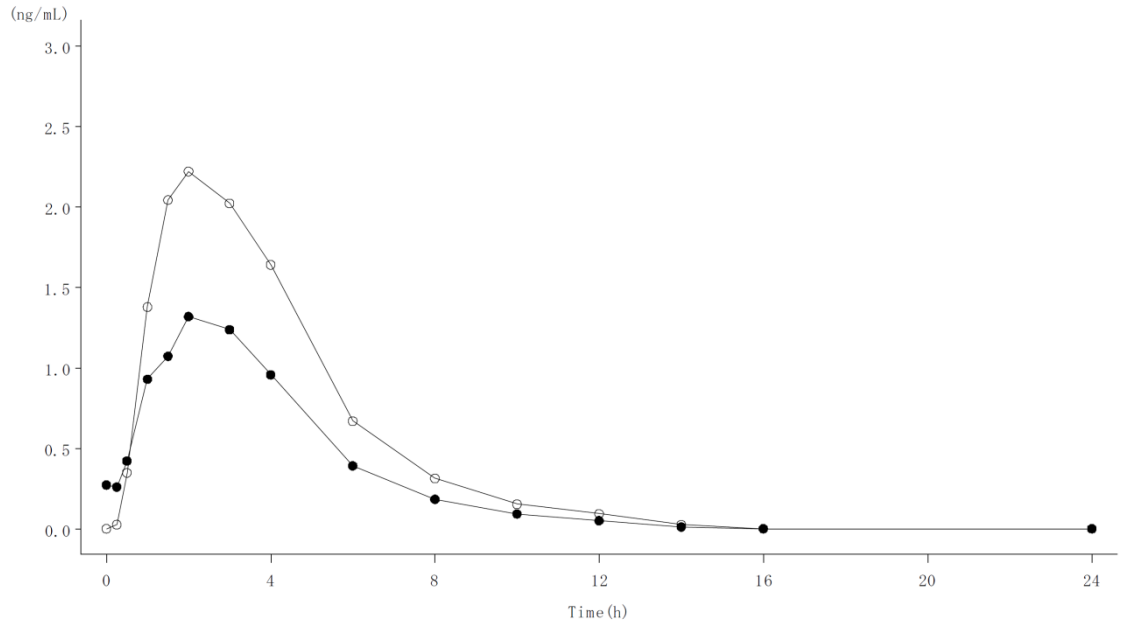
2.7.2.2.2.2.1.2 血漿中薬物濃度推移

高 TG 血症患者を対象とした、ペマフィブラート未変化体血漿中濃度の平均値の推移（投与 15 日目、ノーマルスケール及び片対数スケール）を図 2.7.2.2-12 に示した。

血漿中にペマフィブラート未変化体、K-15828 及び K-15834 を認めた。

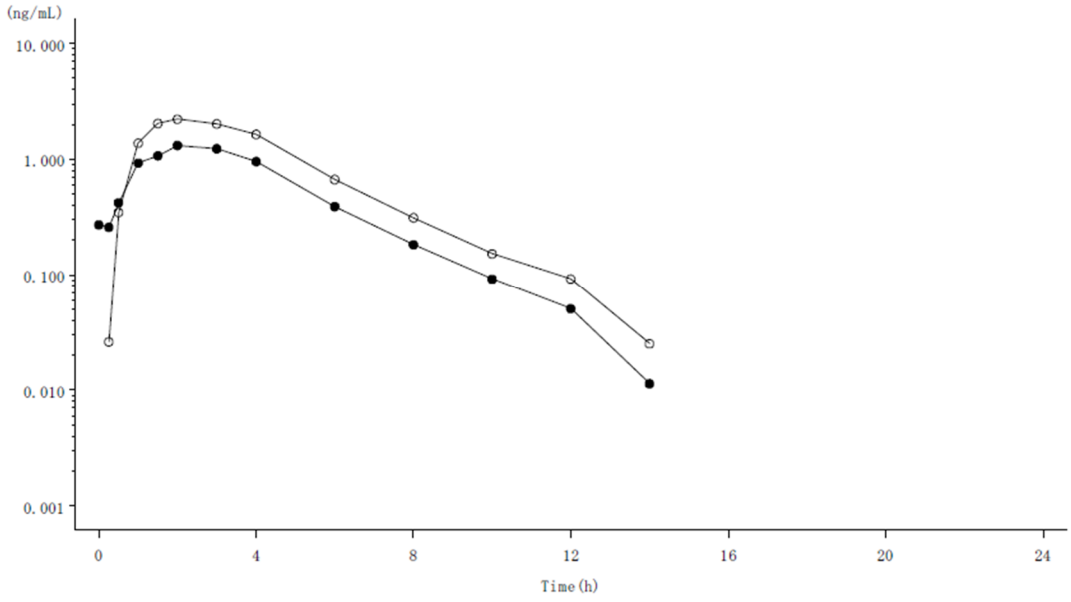
投与 15 日目のペマフィブラート未変化体血漿中濃度は、投与方法（1 日 1 回、1 日 2 回）にかかわらず投与後約 2 時間で Cmax に達し、その後速やかに消失した。$t_{1/2}$ は約 2.0～2.3 時間であった。ペマフィブラート未変化体血漿中濃度の推移を高 TG 血症患者と健康成人男性で比較したところ、0.2 mg/日（1 日 1 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群共に、高 TG 血症患者の投与 15 日目の推移は、健康成人男性被験者の投与 7 日目の推移と同様であった（図 2.7.2.2-6）。

K-15828 及び K-15834 の血漿中濃度はペマフィブラート未変化体に比べて低く、Cmax はいずれも定量下限付近の値を示した。



○: 0.2 mg/日(1 日 1 回)群、●: 0.2 mg/日(1 日 2 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 11-3 から引用改変



○: 0.2 mg/日(1 日 1 回)群、●: 0.2 mg/日(1 日 2 回)群

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)14.2.1.12 から引用改変

図 2.7.2.2-12 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移: 高 TG 血症患者（投与 15 日目、上: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.2.1.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) 血漿中薬物動態パラメータ

高 TG 血症患者を対象とした最終投与日の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-29 に示した。

表 2.7.2.2-29 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

		1 日 1 回群				1 日 2 回群			
		健康成人男性			高 TG	健康成人男性			高 TG
	(1 日用量)	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.2 mg	0.2 mg	0.4 mg	0.8 mg	0.2 mg
	(投与時点)	Day 7	Day 7	Day 7	Day 15	Day 7	Day 7	Day 7	Day 15
	n	8	8	8	9	8	8	8	10
Cmax (ng/mL)	Mean	1.172	2.524	6.775	2.264	1.593	3.572	7.229	1.478
	SD	0.312	0.544	2.669	0.771	0.366	1.021	1.956	0.664
	GeoMean	1.134	2.468	6.324	2.169	1.548	3.433	7.002	1.356
	CV	26.6	21.5	39.4	34.0	23.0	28.6	27.1	45.0
tmax (h)	Mean	2.000	1.813	2.375	2.222	1.875	1.938	2.375	2.450
	SD	0.845	0.594	0.876	0.618	0.641	0.776	0.744	0.762
	Median	1.750	1.750	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
	Min., Max.	1.50, 4.00	1.00, 3.00	1.50, 4.00	1.50, 3.00	1.00, 3.00	1.00, 3.00	2.00, 4.00	1.50, 4.00
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	Mean	4.040	9.024	23.305	10.499	5.404	12.207	29.768	6.301
	SD	1.174	1.956	8.207	3.526	1.515	2.900	8.759	2.280
	GeoMean	3.883	8.843	22.138	10.046	5.236	11.852	28.674	5.920
	CV	29.1	21.7	35.2	33.6	28.0	23.8	29.4	36.2
$t_{1/2}$ (h)	Mean	1.494	1.562	1.806	2.295	1.528	1.708	2.088	2.043
	SD	0.181	0.368	0.265	0.470	0.402	0.158	0.206	0.413
	GeoMean	1.485	1.523	1.789	2.254	1.483	1.701	2.078	2.005
	CV	12.1	23.6	14.7	20.5	26.3	9.3	9.9	20.2
Kel (h^{-1})	GeoMean	0.4668	0.4551	0.3874	0.3075	0.4675	0.4075	0.3335	0.3457
	CV	11.9	24.6	14.0	20.1	26.7	9.3	10.6	21.0
MRT_{SS} (h)	GeoMean	3.78	3.26	3.58	4.25	3.15	3.33	3.84	3.95
	CV	31.0	10.1	14.8	8.6	17.7	11.0	13.2	15.7
CL_{SS}/F (L/h)	GeoMean	25.76	22.62	18.07	19.91	19.10	16.87	13.95	16.89
	CV	32.9	21.7	30.8	29.5	25.1	30.9	28.5	40.3
Vd_{SS}/F (L)	GeoMean	55.18	49.69	46.64	64.75	40.85	41.41	41.83	48.86
	CV	33.4	16.7	21.4	13.8	26.8	24.6	26.2	29.2

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、
Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-5 から引用改変

治験計画時に判明していた代謝物である K-15828 の $AUC_{0-\tau}$ の全体（ペマフィブラート未変化体及び代謝物の $AUC_{0-\tau}$ の総和）に対する比は、個々の被験者で 0.0%～3.4%、高 TG 血症患者の平均値で 0.5%であった。また、K-15834 の $AUC_{0-\tau}$ の比は、個々の被験者で 0.0%～1.1%、高 TG 血症患者の平均値で 0.1%であった。本治験は K-877-07 試験よりも前に実施したため、K-877-07 試験（資料 5.3.1.1-1）で新たに認められた代謝物である K-23467、K-23469、K-23605 の測定は行っていない。

(2) 蓄積性

投与 1 日目及び投与 15 日目の $AUC_{0-\tau}$ の比から、$Robs_{AUC}$（幾何平均値）を算出したところ、0.2 mg（1 日 1 回）群で 1.0132、0.2 mg(1 日 2 回)群で 1.1198 であった。投与 1 日目と 15 日目の $AUC_{0-\tau}$ がほぼ同程度であることから、反復投与による蓄積はないものと判断した。

2.7.2.2.2.2.1.4 尿中薬物動態

高 TG 血症患者における、ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の尿中濃度は、全ての被験者、測定時期とも定量下限未満であった。

2.7.2.2.2.3 特殊集団での PK 試験

2.7.2.2.2.3.1 肝機能障害者対象試験

（K-877-10、評価資料 5.3.3.3-1）

2.7.2.2.2.3.1.1 治験方法

(1) 標題

肝機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験

(2) 治験デザイン

多施設共同、非盲検、単回投与試験

(3) 主目的

肝機能障害がペマフィブラートの経口単回投与時の薬物動態に与える影響を検討する。

(4) 対象

肝機能障害者及び肝機能正常者

Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者（軽度、ポイントスコア 5～6)、Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者（中等度、ポイントスコア 7～9)、脂肪肝患者、肝機能正常者を対象とした。Child-Pugh 分類のポイントスコア表を表 2.7.2.2-30 に示した。

(5) 用法・用量

各群ともペマフィブラート 0.2mg（0.1 mg 錠 2 錠）を経口単回投与した。

(6) 薬物動態解析対象被験者（薬物動態パラメータ）

32 例（肝機能正常者群：8 例、Child-Pugh 分類 A：8 例、Child-Pugh 分類 B：6 例及び脂肪肝患者群：10 例）

表 2.7.2.2-30 Child-Pugh 分類 ポイントスコア表

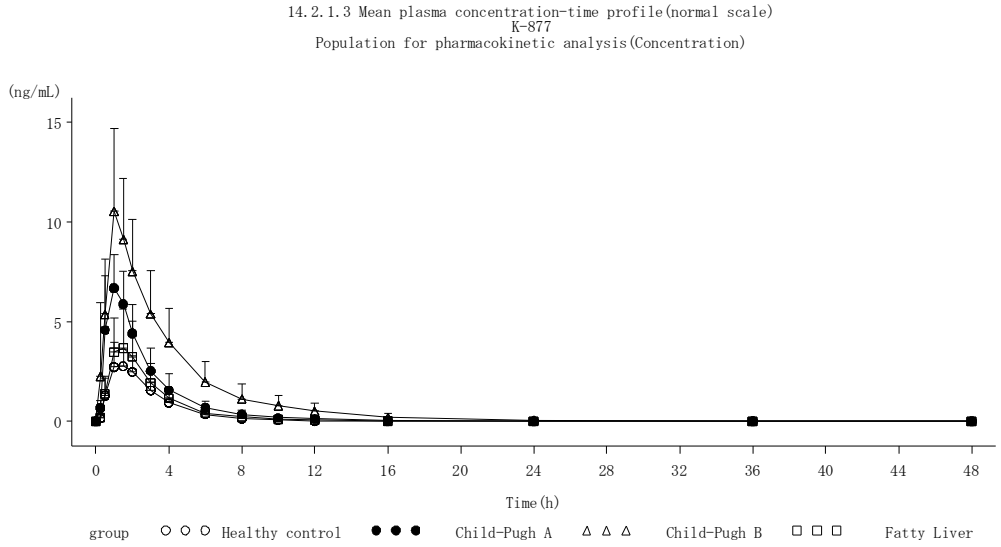
症状・検査値	ポイント		
	1	2	3
脳症	なし	1 or 2	3 or 4
腹水症	なし	軽微	中等度
血清ビリルビン(mg/dL)	＜2	2～3	＞3
血清アルブミン(g/dL)	＞3.5	2.8～3.5	＜2.8
プロトロンビン活性値	70%＜	40%～70%	＜40%

脳症は以下の評価尺度で評価
グレード 0: 正常な意識、性格、神経学的検査、脳波
グレード 1: 落ち着きがない、睡眠障害、怒り/興奮性、振戦、手書きの障害、5 cps 波
グレード 2: 嗜眠、時間の見当識障害、不適切な行動、アステリクシス、運動失調、穏やかな三相性波
グレード 3: 眠気、混迷、場所の見当識障害、反射亢進、硬直、徐波
グレード 4: 昏睡、無反応、除脳、穏やかな 2～3 cps デルタ活動

2.7.2.2.2.3.1.2 血漿中薬物濃度推移

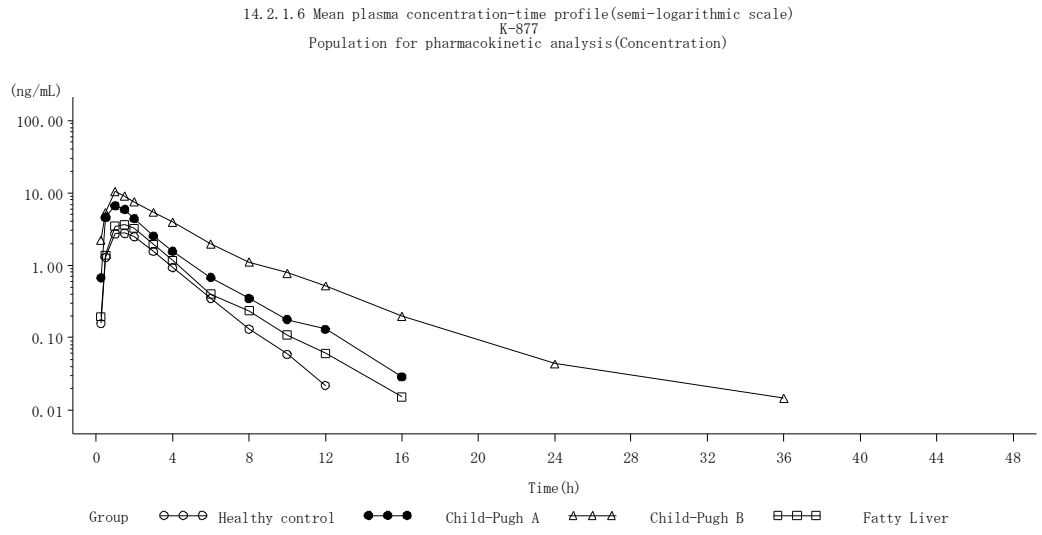
ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2-13（ノーマルスケール）及び図 2.7.2.2-14（片対数スケール）に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、いずれの群も投与後 1～1.5 時間に Cmax に達し、その後速やかに低下した。肝機能正常者群と比較して、肝硬変患者群（Child-Pugh 分類 A 及び B）及び脂肪肝患者群の血漿中薬物濃度は、いずれの時点でも高かった。肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B では、消失が遅い傾向を認めた。



K-877: ペマフィブラート
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)図 11.4-1 から引用

図 2.7.2.2-13 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移
（平均値 ＋SD、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団）



[redacted]

K-877: ペマフィブラート
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)図 11.4-2 から引用

図 2.7.2.2-14 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移
（平均値、片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.3.1.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) 主要評価項目: ペマフィブラート未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC_{0-t}）

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ(Cmax 及び AUC_{0-t})を表 2.7.2.2-31 に、これらの薬物動態パラメータ（幾何平均値）の肝機能正常者群に対する各肝機能障害者群の比を表 2.7.2.2-32 に示した。

肝機能正常者群及び各肝硬変患者群での Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、肝機能正常者群 < 肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A < 肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B の順に高値であり、肝硬変の程度に応じた増加を認めた。

Cmax の幾何平均値に関して、肝機能正常者群に対する各肝硬変患者群の比（90%信頼区間）は、Child-Pugh 分類 A で 2.329（1.561～3.475）、Child-Pugh 分類 B で 3.882（2.520～5.980）であった。同様に、AUC_{0-t} の幾何平均値に関して、肝機能正常者群に対する各肝硬変患者群の比（90%信頼区間）は、Child-Pugh 分類 A で 2.076（1.425～3.026）、Child-Pugh 分類 B で 4.191（2.790～6.294）であった。肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A の Cmax 及び AUC_{0-t} は肝機能正常者群の約 2 倍、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B の Cmax 及び AUC_{0-t} は肝機能正常者群の約 4 倍であった。

Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値に関して、肝機能正常者群に対する脂肪肝患者群の比（90%信頼区間)は、それぞれ 1.198（0.819～1.750）及び 1.194（0.836～1.707）であり、脂肪肝患者群で曝露がわずかに高い傾向（約 1.2 倍）を認めたが、臨床的に問題

となるものではなかった。

表 2.7.2.2-31 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t}:
（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Med.	Max.
Cmax (ng/mL)	肝機能正常者群	8	3.015(1.165)	2.833	38.6	1.71	2.863	5.22
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	6.780(1.632)	6.599	24.1	4.62	6.609	9.05
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	6	11.564(3.656)	10.998	31.6	6.14	13.041	15.77
	脂肪肝患者群	10	4.010(2.079)	3.393	51.9	0.79	3.956	6.86
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	肝機能正常者群	8	9.146(2.703)	8.750	29.5	4.82	9.458	12.75
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	19.114(6.595)	18.169	34.5	11.34	18.157	31.51
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	6	39.917(18.224)	36.672	45.7	20.52	36.130	69.87
	脂肪肝患者群	10	11.877(5.683)	10.451	47.8	3.45	11.375	19.14

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-1 から引用

表 2.7.2.2-32 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比:
（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	群	n	幾何平均値の比 [a]	90%信頼区間	
				下限	上限
Cmax	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	2.329	1.561	3.475
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	6	3.882	2.520	5.980
	脂肪肝患者群	10	1.198	0.819	1.750
AUC_{0-t}	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	2.076	1.425	3.026
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	6	4.191	2.790	6.294
	脂肪肝患者群	10	1.194	0.836	1.707

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

(2) 副次評価項目：ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-33 に示した。

脂肪肝患者群では臨床的に問題となるような変動は認められなかった。肝硬変患者群（Child-Pugh 分類 B）ではペマフィブラート未変化体の体内からの排泄速度が遅くなることが考えられた。

表 2.7.2.2-33 ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ: （薬物動態解析対象集団）

パラメータ		肝機能正常者群	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	脂肪肝患者群
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	n	8	7	6	10
	Mean(SD)	9.311(2.718)	20.320(6.555)	40.445(18.360)	12.112(5.772)
	GeoMean(CV)	8.917(29.2)	19.419(32.3)	37.191(45.4)	10.685(47.7)
tmax (h)	n	8	8	6	10
	Mean(SD)	1.375(0.231)	1.125(0.231)	1.083(0.204)	1.450(0.369)
	Med.	1.500	1.000	1.000	1.500
	(Min., Max.)	(1.00, 1.50)	(1.00, 1.50)	(1.00, 1.50)	(1.00, 2.00)
$t_{1/2}$ (h)	n	8	7	6	10
	Mean(SD)	1.637(0.306)	2.035(0.350)	3.515(1.669)	2.031(0.913)
	GeoMean(CV)	1.610(18.7)	2.006(17.2)	3.237(47.5)	1.884(44.9)
Kel (h^{-1})	n	8	7	6	10
	GeoMean(CV)	0.4305(21.7)	0.3456(20.9)	0.2141(41.1)	0.3679(33.0)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	n	8	8	6	10
	GeoMean(CV)	2.73(9.4)	2.75(11.3)	3.71(31.4)	2.87(16.7)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	n	8	7	6	10
	GeoMean(CV)	2.91(9.8)	2.88(12.0)	3.97(31.5)	3.09(18.4)
CL/F (L/h)	n	8	7	6	10
	GeoMean(CV)	22.43(36.2)	10.30(33.8)	5.38(43.1)	18.72(63.4)
Vd/F (L)	n	8	7	6	10
	GeoMean(CV)	52.10(36.7)	29.80(19.6)	25.12(22.7)	50.88(47.0)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-3 から引用改変

(3) 副次的評価項目: ペマフィブラート代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

代謝物 K-15823 の血漿中濃度は全ての被験者、測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータは算出しなかった。

肝機能正常者群では、いずれの代謝物の Cmax もペマフィブラート未変化体の Cmax と比較して約 1/5～1/100 レベルであり、K-15827、K-15828、K-15834 は、いずれも定量下限近傍の低値を示した。

2.7.2.2.2.3.1.4 尿中薬物動態

投与後 48 時間までに尿中にペマフィブラート未変化体は検出されず、K-15827、K-23467、K-23469、K-23605 のみを認めた。これらの代謝物の尿中薬物動態パラメータ（%TotalAe 及び CL_r）を表 2.7.2.2-34 に、ペマフィブラート未変化体及び代謝物を合わせた累積排泄率（Σ%TotalAe）を表 2.7.2.2-35 に示した。K-15827 は定量下限近傍の低値を示した。

2.7.2.2.2.3.1.5 血漿蛋白結合率

ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率はいずれの群でも約 99.9%を示し、肝機能正常者群と各肝機能障害者群の間に差はなかった。また、肝機能障害者群内の比較でも、肝機能障害のカテゴリに依存した変化を認めなかった。

表 2.7.2.2-34 代謝物の尿中薬物動態パラメータ（%TotalAe 及び CL_r）（薬物動態解析対象集団）

代謝物	パラメータ		肝機能正常者群	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	脂肪肝患者群
K-15827	%TotalAe	n	8	8	5	10
		Mean(SD)	0.00(0.00)	0.11(0.31)	0.12(0.27)	0.00(0.00)
		GeoMean(CV)	0.00[b](-)	0.00[b](282.8)	0.00[b](223.6)	0.00[b](-)
	CL_r (L/h)	n	0	0	0	0
		Mean(SD)	-	-	-	-
		GeoMean(CV)	-	-	-	-
K-23467[a]	%TotalAe	n	8	8	5	10
		Mean(SD)	5.31(0.71)	6.09(2.59)	5.68(1.49)	5.57(1.57)
		GeoMean(CV)	5.27(13.4)	5.69(42.5)	5.53(26.3)	5.37(28.1)
	CL_r (L/h)	n	8	8	5	10
		Mean(SD)	2.11(0.38)	2.14(0.94)	1.79(0.39)	2.14(0.71)
		GeoMean(CV)	2.08(18.0)	1.94(43.8)	1.75(22.0)	2.02(33.2)
K-23469[a]	%TotalAe	n	8	8	5	10
		Mean(SD)	0.72(0.07)	3.95(2.78)	4.83(1.34)	0.83(0.16)
		GeoMean(CV)	0.71(10.4)	3.02(70.5)	4.69(27.7)	0.82(19.3)
	CL_r (L/h)	n	7	8	5	7
		Mean(SD)	0.58(0.10)	0.62(0.28)	1.02(0.12)	0.88(0.23)
		GeoMean(CV)	0.58(16.9)	0.57(44.9)	1.02(11.3)	0.86(26.1)
K-23605[a]	%TotalAe	n	8	8	5	10
		Mean(SD)	2.45(0.50)	2.58(0.83)	3.04(1.33)	2.28(0.69)
		GeoMean(CV)	2.41(20.4)	2.47(32.3)	2.84(43.7)	2.18(30.5)
	CL_r (L/h)	n	6	6	0	6
		Mean(SD)	0.48(0.10)	0.54(0.22)	-	0.72(0.16)
		GeoMean(CV)	0.47(20.3)	0.51(41.5)	-	0.71(22.5)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
-: 算出不可
a: 治験中に新たに認められ、測定対象として追加した代謝物
b: 幾何平均値が算出不可のため中央値を示す
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-6、表 11.4-7 から引用改変

表 2.7.2.2-35 ペマフィブラート未変化体及び代謝物を合わせた累積尿中排泄率（Σ%TotalAe）：（薬物動態解析対象集団）

	群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Med.	Max.
Σ%TotalAe	肝機能正常者群	8	8.48(1.06)	8.42	12.5	6.8	8.48	10.1
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	12.73(4.18)	12.05	32.9	6.4	14.13	18.8
	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	5	13.67(3.82)	13.28	27.9	10.0	13.85	19.6
	脂肪肝患者群	10	8.68(2.18)	8.44	25.1	5.5	8.52	13.3

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-8 から引用

2.7.2.2.2.3.2 腎機能障害者対象試験

（K-877-12、評価資料 5.3.3.3-2）

2.7.2.2.2.3.2.1 治験方法

(1) 標題

腎機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験

(2) 治験デザイン

非盲検、単回投与試験

(3) 主目的

腎機能障害がペマフィブラートの経口単回投与時の薬物動態に与える影響を検討する。また、安全性を検討する。

(4) 対象

腎機能障害者（軽度、中等度、高度、末期腎不全）及び腎機能正常者（表 2.7.2.2-36）

(5) 用法・用量

各群にペマフィブラート 0.1 mg 錠 2 錠を経口単回投与した。

(6) 薬物動態解析対象被験者（薬物動態パラメータ）

38 例（腎機能障害軽度 8 例、中等度 8 例、高度 7 例、末期腎不全 7 例及び腎機能正常者 8 例）

表 2.7.2.2-36 腎機能障害の分類

	腎機能分類	Ccr[a]
1	腎機能正常者[b]	80 mL/min ≤ Ccr
2	軽度腎機能障害者	50 ≤ Ccr < 80 mL/min
3	中等度腎機能障害者	30 ≤ Ccr < 50 mL/min
4	高度腎機能障害者	Ccr　< 30 mL/min
5	末期腎不全者	血液透析で治療中

a: Cockcroft-Gault 式で算出した値を用いる。
Ccr(mL/min) = (140 − 年齢) × 体重(kg) / [72 × 血清 Cr(mg/dL)]

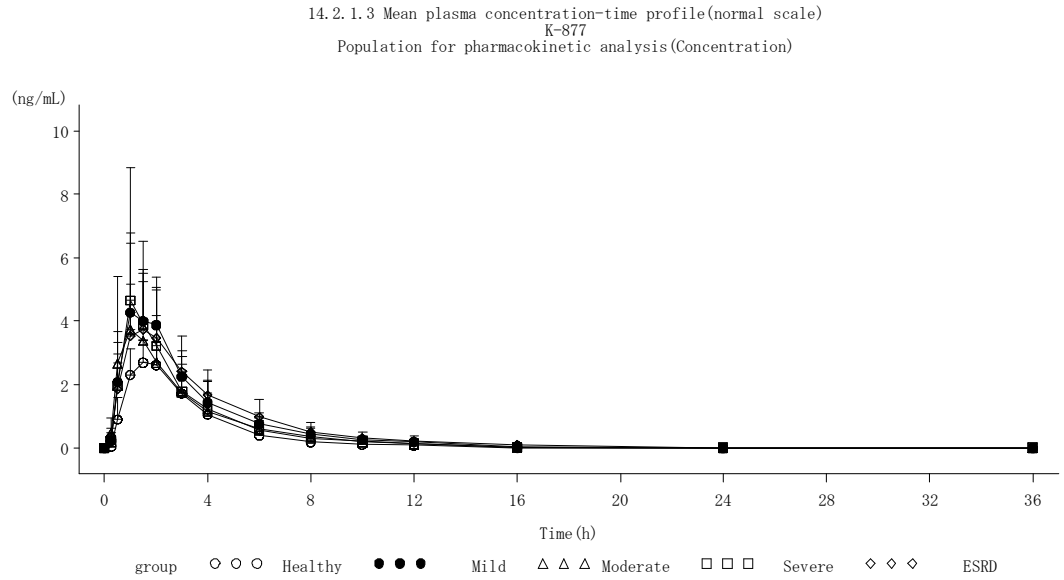
b: 腎機能正常者は、腎機能障害者の 4 群のうちペマフィブラート未変化体の血漿中濃度に影響があったと考えられる群とスクリーニング検査時の年齢及び BMI を合わせた被験者とする。腎機能障害がペマフィブラート未変化体の血漿中濃度に影響を及ぼさなかったと考えられる場合には、腎機能障害者全群のスクリーニング検査時の年齢及び BMI と合わせた被験者とする。

※腎機能障害者の血漿中薬物濃度データに基づき、ペマフィブラートの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を判断した結果、影響はないという結論に至った。そこで、スクリーニング検査時の年齢及び BMI を腎機能障害者全群と合わせた腎機能正常者を組み入れた。

2.7.2.2.2.3.2.2 血漿中薬物濃度推移

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2-15（ノーマルスケール）及び図 2.7.2.2-16（片対数スケール）に示した。

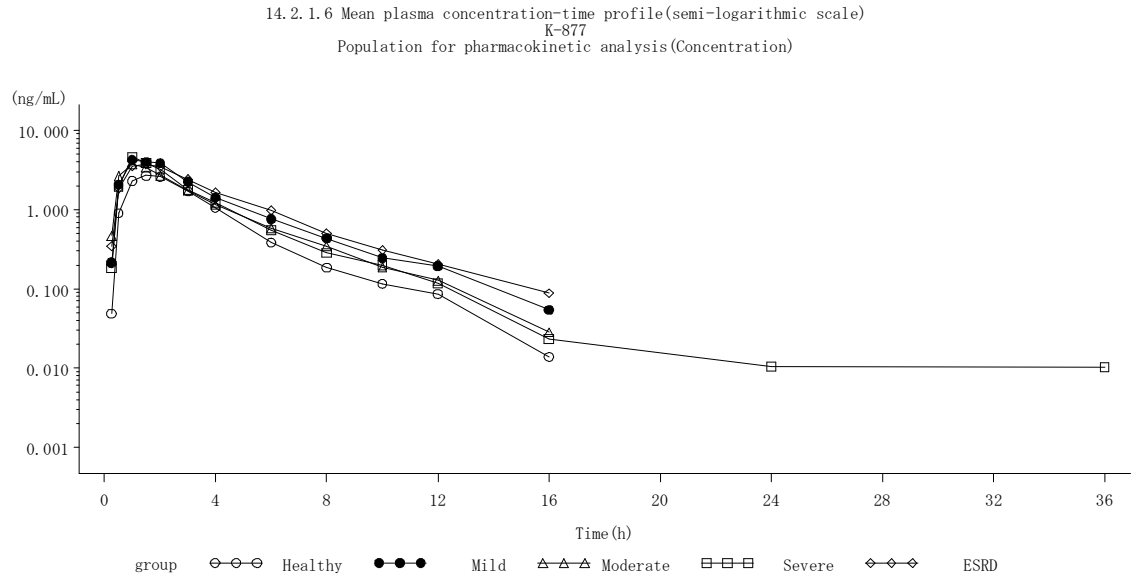
ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移は、いずれの群でも同様であった。



[redacted]

K-877: ペマフィブラート
ESRD: 末期腎不全
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)図 11.4-1 から引用

図 2.7.2.2-15 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移
（平均値 ＋SD、ノーマルスケール）：（薬物動態解析対象集団）



[redacted]

K-877: ペマフィブラート
ESRD: 末期腎不全
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)図 11.4-2 から引用

図 2.7.2.2-16 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移
（平均値、片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.3.2.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) 主要評価項目：ペマフィブラート未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC_{0-t}）

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ(Cmax 及び AUC_{0-t})を表 2.7.2.2-37 に、これらの薬物動態パラメータ（幾何平均値）の腎機能正常者群に対する各腎機能障害者群の比を表 2.7.2.2-38 に示した。

Cmax 及び AUC_{0-t}（幾何平均値）は、腎機能正常者群（2.900 ng/mL、9.293 ng·h/mL）と比較し腎機能障害者群で 1.1～1.6 倍の増加が見られたが、腎機能障害の程度に依存した増加は認められず、臨床的に問題となるものではなかった。ペマフィブラートの主な排泄経路は胆汁中であり、腎機能障害の程度は、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼさなかったと考えられる。

表 2.7.2.2-37 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t}
（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Med.	Max.
Cmax (ng/mL)	腎機能正常者群	8	2.983(0.713)	2.900	23.9	1.78	3.177	3.90
	軽度腎機能障害者群	8	4.986(1.533)	4.769	30.7	3.25	5.390	7.06
	中等度腎機能障害者群	8	3.504(1.619)	3.169	46.2	1.47	3.280	6.15
	高度腎機能障害者群	7	5.229(3.748)	4.482	71.7	2.48	4.306	13.42
	末期腎不全者群	7	3.928(1.633)	3.648	41.6	2.21	2.987	6.33
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	腎機能正常者群	8	9.672(2.810)	9.293	29.1	5.67	9.611	12.86
	軽度腎機能障害者群	8	15.776(5.060)	15.143	32.1	10.53	13.886	25.53
	中等度腎機能障害者群	8	11.680(5.798)	10.728	49.6	6.47	10.321	24.73
	高度腎機能障害者群	7	13.683(8.731)	12.046	63.8	7.12	11.222	32.60
	末期腎不全者群	7	16.292(7.356)	14.931	45.2	7.51	13.401	28.88

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-1 から引用

表 2.7.2.2-38 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比
（薬物動態解析対象集団）

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

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

(2) 副次的評価項目：ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（主要評価項目である Cmax 及び AUC_{0-t} を除く）を表 2.7.2.2-39 に示した。

表 2.7.2.2-39 ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ: （薬物動態解析対象集団）

パラメータ		腎機能正常者群	腎機能障害者群			
			軽度	中等度	高度	末期腎不全
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	8	7	8	6	7
	Mean(SD)	9.953(2.861)	16.500(5.391)	12.041(5.868)	11.032(2.993)	16.788(7.583)
	GeoMean(CV)	9.574(28.7)	15.806(32.7)	11.088(48.7)	10.676(27.1)	15.388(45.2)
tmax (h)	n	8	8	8	7	7
	Mean(SD)	1.563(0.417)	1.375(0.443)	1.750(1.165)	1.500(1.155)	1.429(0.345)
	Med.	1.500	1.250	1.500	1.000	1.500
	(Min., Max.)	(1.00, 2.00)	(1.00, 2.00)	(0.50, 4.00)	(0.50, 4.00)	(1.00, 2.00)
$t_{1/2}$ (h)	n	8	7	8	6	7
	Mean(SD)	2.371(0.966)	2.873(0.497)	2.498(0.918)	2.961(1.578)	2.978(0.839)
	GeoMean(CV)	2.229(40.7)	2.835(17.3)	2.369(36.8)	2.679(53.3)	2.864(28.2)
Kel (1/h)	n	8	7	8	6	7
	GeoMean(CV)	0.3109(33.5)	0.2445(18.4)	0.2926(30.6)	0.2588(39.9)	0.2420(33.8)
MRT_{0-t} (h)	n	8	8	8	7	7
	GeoMean(CV)	3.09(15.4)	3.45(15.8)	3.31(33.9)	3.09(27.1)	3.69(19.9)
MRT_{0-inf} (h)	n	8	7	8	6	7
	GeoMean(CV)	3.43(16.1)	3.87(16.0)	3.74(33.9)	3.47(31.2)	4.13(20.7)
CL/F (L/h)	n	8	7	8	6	7
	GeoMean(CV)	20.89(31.0)	12.65(29.2)	18.04(35.8)	18.73(29.3)	13.00(45.1)
Vd/F (L)	n	8	7	8	6	7
	GeoMean(CV)	67.19(31.8)	51.75(38.4)	61.65(41.5)	72.39(51.2)	53.70(24.1)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、
Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-3 から引用改変

(3) 副次的評価項目: ペマフィブラート代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

代謝物 K-15828、K-15834、K-23467、K-23469 及び K-23605 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}）を表 2.7.2.2-40 に示した。なお、K-15823 及び K-15827 は全ての被験者、測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であったため、薬物動態パラメータを算出しなかった。

K-23467、K-23469、K-23605 では、投与後 36 時間までの測定で消失が確認できず、Kel を算出できない被験者を認めた。特に末期腎不全者群では、全ての被験者で K-23605 の Kel を算出できなかった。

表 2.7.2.2-40 代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}）：（薬物動態解析対象集団）

代謝物	パラメータ		腎機能正常者群	腎機能障害者群			
				軽度	中等度	高度	末期腎不全
K-15828	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.089[b]	0.109	0.058[b]	0.098	0.083
		CV	52.2	42.0	108.7	35.1	119.0
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.220[b]	0.167	0.029[b]	0.119	0.054
		CV	60.1	60.6	138.5	76.5	144.7
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	1	1	4	2	0
		GeoMean	0.000[b]	0.518	0.000[b]	0.454	-
		CV	-	-	200.0	1.1	-
K-15834	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.347	0.086	0.000[b]	0.075[b]	0.000[b]
		CV	210.0	31.8	147.8	64.9	139.0
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	1.632	0.099	0.000[b]	0.119[b]	0.000[b]
		CV	176.0	100.8	174.6	107.6	234.6
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	2	1	5	2	4
		GeoMean	30.849	0.728	0.000[b]	0.369[b]	0.000[b]
		CV	140.6	-	-	141.4	-
K-23467[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.454	0.722	0.809	0.956	1.389
		CV	12.7	20.5	15.6	12.0	22.8
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	2.821	7.141	10.219	17.187	35.229
		CV	24.5	18.8	35.0	16.7	16.9
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	7	8	8	7	6
		GeoMean	3.402	8.042	11.676	20.108	68.499
		CV	20.9	17.3	39.8	33.5	20.7
K-23469[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.170	0.237	0.192	0.274	0.223
		CV	21.2	48.2	33.8	24.6	20.2
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	1.316	2.791	2.931	5.657	5.982
		CV	39.9	65.8	56.4	32.5	17.5
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	7	8	7	6	3
		GeoMean	1.948	3.822	5.063	8.786	14.884
		CV	36.5	52.4	57.7	41.4	43.8
K-23605[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.162	0.248	0.257	0.438	0.605
		CV	23.5	27.2	36.3	35.8	31.2
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	2.874	5.923	6.816	12.055	14.503
		CV	37.0	19.5	22.6	34.2	33.2
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	8	6	3	2	0
		GeoMean	4.420	7.736	12.217	101.463	-
		CV	31.4	20.9	17.7	76.9	-

n: 被験者数、Mean: 平均値、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、-: 算出不可
a: 治験中に新たに認められ、治験実施計画書の変更により測定対象として追加した代謝物
b: 幾何平均値が算出不可のため中央値を示す
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-4、表 11.4-5 から引用改変

2.7.2.2.2.3.2.4 尿中薬物動態

投与後 36 時間までに尿中にペマフィブラート未変化体は検出されず、K-23467、K-23469、K-23605 を認めた。これらの代謝物の尿中薬物動態パラメータ（%TotalAe 及び CL_r）を表 2.7.2.2-41 に、ペマフィブラート未変化体及び代謝物を合わせた累積排泄率（Σ%TotalAe）を表 2.7.2.2-42 に示した。なお、末期腎不全者群は尿量が著しく少なく、尿中薬物濃度の評価は妥当でないため、薬物動態パラメータを算出しなかった。

表 2.7.2.2-41 代謝物の尿中薬物動態パラメータ（%TotalAe 及び CL_r）：（薬物動態解析対象集団）

代謝物	パラメータ		腎機能正常者群	腎機能障害者群		
				軽度	中等度	高度
K-23467	%TotalAe	n	8	8	8	7
		Mean(SD)	5.30(0.78)	6.09(1.05)	4.98(1.29)	2.80(0.62)
		GeoMean(CV)	5.25(14.6)	6.01(17.3)	4.83(25.8)	2.73(22.4)
	CL_r (L/h)	n	7	8	8	7
		Mean(SD)	2.13(0.58)	1.02(0.26)	0.63(0.32)	0.20(0.08)
		GeoMean(CV)	2.05(27.4)	0.99(25.0)	0.55(51.3)	0.18(39.8)
K-23469	%TotalAe	n	8	8	8	7
		Mean(SD)	0.77(0.36)	0.74(0.43)	0.47(0.15)	0.30(0.12)
		GeoMean(CV)	0.71(46.1)	0.66(58.5)	0.44(32.0)	0.28(38.7)
	CL_r (L/h)	n	7	8	7	6
		Mean(SD)	0.65(0.18)	0.29(0.09)	0.16(0.07)	0.06(0.01)
		GeoMean(CV)	0.63(28.1)	0.28(31.7)	0.15(40.6)	0.06(24.8)
K-23605	%TotalAe	n	8	8	8	7
		Mean(SD)	0.59(0.38)	1.80(0.51)	1.27(0.92)	1.19(0.68)
		GeoMean(CV)	0.50(65.5)	1.73(28.5)	1.20[a](72.5)	0.84(57.0)
	CL_r (L/h)	n	8	6	3	2
		Mean(SD)	0.12(0.05)	0.21(0.03)	0.10(0.07)	0.01(0.01)
		GeoMean(CV)	0.10(46.8)	0.20(15.7)	0.08(70.2)	0.01(99.1)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
a: 幾何平均値が算出不可のため中央値を示す
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-6 から引用改変

表 2.7.2.2-42 ペマフィブラート未変化体及び代謝物を合わせた累積尿中排泄率（Σ%TotalAe）（薬物動態解析対象集団）

	群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Med.	Max.
Total [a] Σ%TotalAe	腎機能正常者群	8	6.66(1.13)	6.58	16.9	5.1	6.49	8.2
	軽度腎機能障害者群	8	8.63(1.53)	8.50	17.8	6.5	8.75	10.3
	中等度腎機能障害者群	8	6.72(1.70)	6.52	25.2	4.3	6.79	9.1
	高度腎機能障害者群	7	4.28(0.75)	4.23	17.4	3.2	3.99	5.3

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
a: 未変化体及び全代謝物を合わせた (ただし、本治験では未変化体は尿中に検出されなかった)
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-7 から引用

2.7.2.2.2.3.2.5 血漿蛋白結合率

ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率はいずれの群でも約 99.9%を示し、腎

2.7.2 臨床薬理試験

機能正常者群と腎機能障害者群の間に差はなかった。また、腎機能障害者群内の比較でも、腎機能障害の程度に依存した変化を認めなかった。

2.7.2.2.2.4 その他の臨床薬理試験

2.7.2.2.2.4.1 食事の影響試験

（K-877-02、評価資料 5.3.3.4-1）

2.7.2.2.2.4.1.1 治験方法

(1) 標題

K-877 食事の影響試験

(2) 治験デザイン

非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

ペマフィブラートを経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響を検討する。また、空腹時及び食後単回投与時の安全性を検討する。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

ペマフィブラート 0.4 mg（0.1 mg 錠 ×4 錠）を空腹時及び食後に各経口単回投与した。投与期間は単回投与を 2 期、休薬期間は 3 日間とした。

(6) 薬物動態解析対象被験者

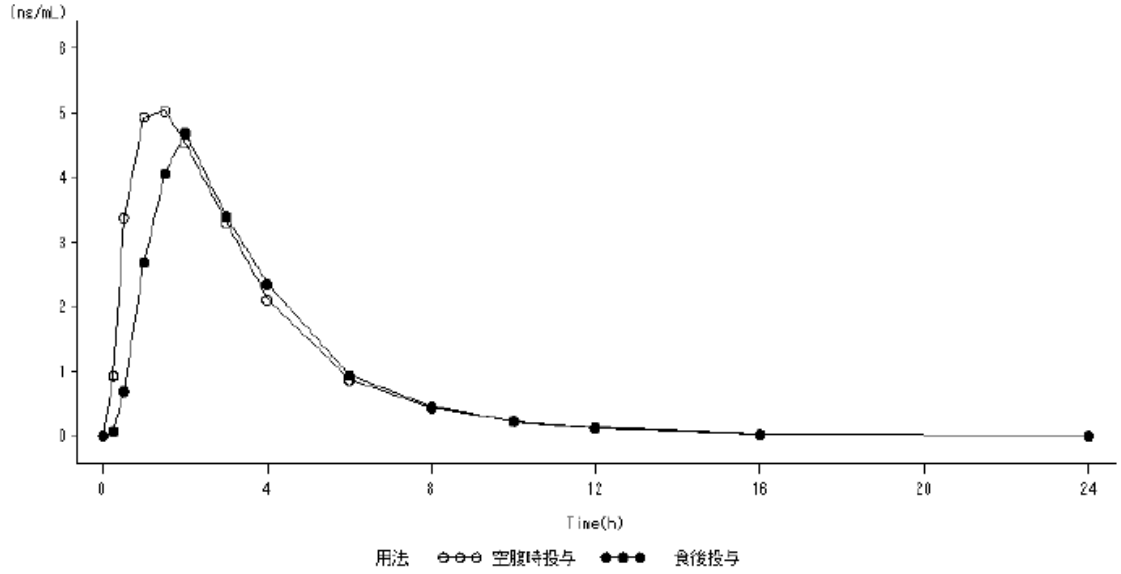
12 例（空腹時投与先行群 6 例、食後投与先行群 6 例）

2.7.2.2.2.4.1.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラートを空腹時及び食後に経口単回投与したときのペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移を図 2.7.2.2-17 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、空腹時投与では投与後約 1.5 時間、食後投与では投与後約 2 時間に Cmax に達し、その後速やかに一相性で消失した。Cmax に達するまでの時間が食後投与で若干遅い傾向を認めたが、血漿中濃度推移に大きな違いはなかった。空腹時投与、食後投与共に、投与 24 時間後には全被験者で定量下限（0.0500 ng/mL）未満となった。



K-877-02(資料 5.3.3.4-1)図 11-1 から引用

図 2.7.2.2-17 ペマフィブラートを空腹時及び食後に経口単回投与したときの ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移 （薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.4.1.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-43 に示した。また、Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ について、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-44 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax の幾何平均値は、空腹時投与で 5.152 ng/mL、食後投与で 4.719 ng/mL であり、空腹時投与に対する食後投与の比（90%信頼区間）は 0.916（0.779～1.076）であった。また、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は、空腹時投与で 18.193 ng·h/mL、食後投与で 16.221 ng·h/mL であり、その比（90%信頼区間）は 0.892（0.835～0.952）であった。食後投与で $AUC_{0\text{-}t}$ がわずかに減少したが、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲にあり、食事がペマフィブラート未変化体の吸収量に及ぼす影響は小さいものと考えた。

上記以外の薬物動態パラメータは、空腹時投与及び食後投与で tmax（中央値）がそれぞれ 1.500 及び 2.000 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）が 2.235 及び 1.921 時間、CL/F（幾何平均値）が 21.60 及び 24.25 L/h であった。

表 2.7.2.2-43 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		空腹時投与	食後投与
Cmax (ng/mL)	n	12	12
	Mean (SD)	5.380 (1.733)	4.907 (1.481)
	GeoMean (CV)	5.152 (32.2)	4.719 (30.2)
tmax (h)	n	12	12
	Mean (SD)	1.458 (0.582)	2.000 (0.369)
	Med. (Min., Max.)	1.500 (1.00, 3.00)	2.000 (1.50, 3.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	12	12
	Mean (SD)	19.719 (9.237)	17.571 (7.897)
	GeoMean (CV)	18.193 (46.8)	16.221 (44.9)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	12	12
	Mean (SD)	20.054 (9.283)	17.883 (8.092)
	GeoMean (CV)	18.519 (46.3)	16.494 (45.2)
$t_{1/2}$ (h)	n	12	12
	Mean (SD)	2.434 (1.237)	1.998 (0.565)
	GeoMean (CV)	2.235 (50.8)	1.921 (28.3)
Kel (h^{-1})	n	12	12
	GeoMean (CV)	0.3101 (37.2)	0.3609 (32.3)
MRT_{0-t} (h)	n	12	12
	GeoMean (CV)	2.92 (20.2)	3.21 (22.5)
MRT_{0-inf} (h)	n	12	12
	GeoMean (CV)	3.15 (20.6)	3.39 (23.0)
CL/F (L/h)	n	12	12
	GeoMean (CV)	21.60 (33.8)	24.25 (35.2)
Vd/F (L)	n	12	12
	GeoMean (CV)	69.65 (51.3)	67.20 (37.6)

n: 被験者数、Mean: 平均値、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値
Min.: 最小値、Max: 最大値
K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 11-2 から引用改変

表 2.7.2.2-44 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t}: 空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	n	幾何平均値の比	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
Cmax	12	0.916	0.779	1.076
AUC_{0-t}	12	0.892	0.835	0.952

n: 被験者数
K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 11-3 から引用

2.7.2.2.2.4.1.4 尿中薬物動態

尿中薬物濃度は測定しなかった。

2.7.2.2.2.4.2 申請製剤を用いた食事の影響試験

（K-877-20、評価資料 5.3.3.4-6）

2.7.2.2.2.4.2.1 治験方法

(1) 標題

K-877 0.1 mg 錠 食事の影響試験

(2) 治験デザイン

非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

ペマフィブラート 0.1 mg 錠を経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響を検討する。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

ペマフィブラート 0.1 mg 錠を空腹時及び食後に各経口単回投与した。投与期間は単回投与を 2 期、休薬期間は 3 日間とした。

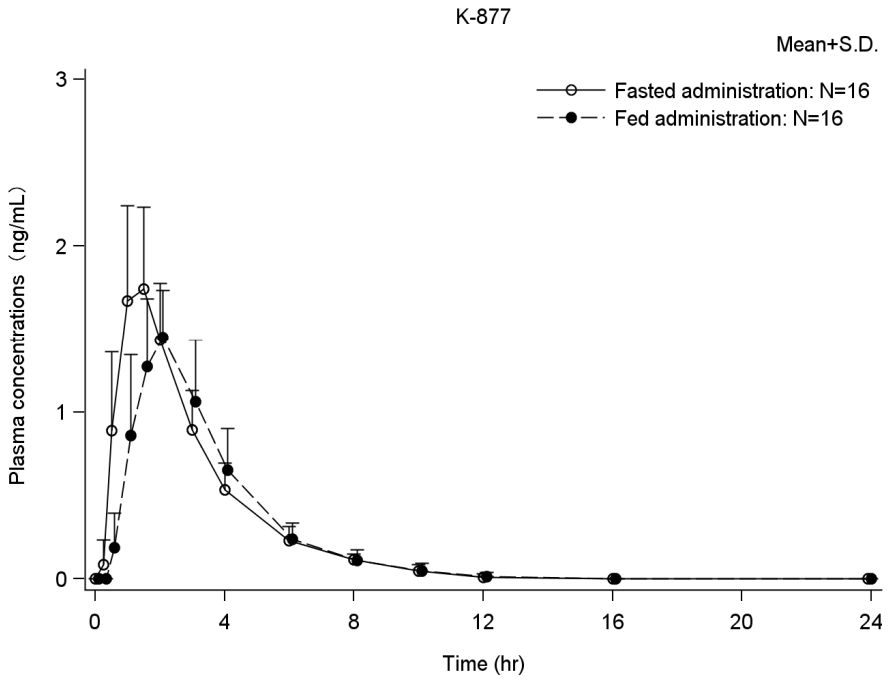
(6) 薬物動態解析対象被験者

16 例（空腹時投与先行群 8 例、食後投与先行群 8 例）

2.7.2.2.2.4.2.2 血漿中薬物濃度推移

ペマフィブラートを空腹時及び食後に経口単回投与したときのペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-18 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与後 1.00～3.00 時間に Cmax に達し、その後は速やかに（$t_{1/2}$: 1.25～2.63 時間）消失した。投与 16 時間後には全ての被験者で定量下限（0.05 ng/mL）未満となった。食後投与では血漿中濃度が緩やかに上昇し、空腹時投与に比べ最高濃度到達時間の遅延傾向を示すものの、大きな変化はなかった。



K-877: ペマフィブラート
K-877-20(資料 5.3.3.4-6)図 11.4-1 から引用改変

図 2.7.2.2-18 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.4.2.3 血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-45、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t} の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-46 に示した。

空腹時投与に対する食後投与の Cmax（幾何平均値）の比は 0.873 で、比の 90%信頼区間は 0.803～0.950 であった。また、空腹時投与に対する食後投与の AUC_{0-t}（幾何平均値）の比は 0.911 で、比の 90%信頼区間は 0.863～0.961 であった。その他、空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

以上より、食事摂取によるペマフィブラートの薬物動態への影響は臨床的に問題にならないと考えられた。

表 2.7.2.2-45 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		空腹時投与	食後投与
Cmax (ng/mL)	n	16	16
	Mean (SD)	1.82 (0.54)	1.54 (0.26)
	GeoMean (CV)	1.74 (29.8)	1.52 (16.7)
tmax (h)	n	16	16
	Mean (SD)	1.47 (0.34)	1.78 (0.45)
	Med. (Min., Max.)	1.50 (1.00, 2.00)	1.75 (1.00, 3.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	16	16
	Mean (SD)	5.56 (1.48)	5.01 (1.19)
	GeoMean (CV)	5.34 (26.7)	4.87 (23.7)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	16	16
	Mean (SD)	5.75 (1.50)	5.18 (1.20)
	GeoMean (CV)	5.54 (26.2)	5.05 (23.2)
$t_{1/2}$ (h)	n	16	16
	Mean (SD)	1.88 (0.31)	1.73 (0.42)
	GeoMean (CV)	1.86 (16.5)	1.68 (24.1)
Kel (h^{-1})	n	16	16
	GeoMean (CV)	0.373 (16.7)	0.412 (22.1)
MRT_{0-t} (h)	n	16	16
	GeoMean (CV)	2.7 (10.9)	3.0 (16.9)
MRT_{0-inf} (h)	n	16	16
	GeoMean (CV)	3.1 (10.8)	3.3 (16.3)
CL/F (L/h)	n	16	16
	GeoMean (CV)	18.1 (33.5)	19.8 (24.7)
Vd/F (L)	n	16	16
	GeoMean (CV)	48.4 (34.3)	48.0 (19.0)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 11.4-1 から引用改変

表 2.7.2.2-46 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t}: 空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	n	幾何平均値の比	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
Cmax	16	0.873	0.803	0.950
AUC_{0-t}	16	0.911	0.863	0.961

n: 被験者数
K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 11.4-2 から引用

2.7.2.2.2.4.2.4 尿中薬物動態

尿中薬物濃度は測定しなかった。

2.7.2.2.2.5 薬物相互作用

2.7.2.2.2.5.1 ペマフィブラートとピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

（K-877-05、評価資料 5.3.3.4-2）

2.7.2.2.2.5.1.1 治験方法

(1) 標題

K-877 とピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

(2) 治験デザイン

非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

- ペマフィブラートとピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用を確認する。また、併用時の安全性も併せて検討する。
- 特定の条件下（食事内容等）でのトラフ値の上昇が血中曝露の増加を伴うか探索する。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

被験者を PKC 群、PCK 群、KPC 群、KCP 群、CKP 群、CPK 群の 6 群（P: ピタバスタチン単独投与、K: ペマフィブラート単独投与、C: 併用投与）に無作為化し、割付順序に従って、第 1～3 期に以下のいずれかの治験薬を経口連日投与した。投与期間は 7 日間ずつ、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とした（図 2.7.2.2-19）。

- ペマフィブラート単独投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与
- ピタバスタチン単独投与: ピタバスタチン 2 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与
- ペマフィブラート + ピタバスタチン併用投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与及びピタバスタチン 2 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

(6) 薬物動態解析対象被験者

18 例（各群 3 例）

第 1 期に中止した 1 例は、血漿中薬物濃度データがなく、ピタバスタチン投与の安全性データしかないため、薬物動態の評価対象外とした。

		スクリーニング検査		第 1 期		休薬期間		第 2 期		休薬期間		第 3 期			事後検査
PKC 群	同意取得		入院	ピタバスタチン 4 mg/日	退院		入院	ペマフィブラート 0.4 mg/日	退院		入院	combination	退院		
PCK 群				ピタバスタチン 4 mg/日				combination				ペマフィブラート 0.4 mg/日			
KPC 群				ペマフィブラート 0.4 mg/日				ピタバスタチン 4 mg/日				combination			
KCP 群				ペマフィブラート 0.4 mg/日				combination				ピタバスタチン 4 mg/日			
CKP 群				combination				ペマフィブラート 0.4 mg/日				ピタバスタチン 4 mg/日			
CPK 群				combination				ピタバスタチン 4 mg/日				ペマフィブラート 0.4 mg/日			
				投薬(7 日間)		休薬(7 日間以上)		投薬(7 日間)		休薬(7 日間以上)		投薬(7 日間)			
Day		投与 2～20 日前		入院(8 泊 9 日)		退院 (5 日間以上)		入院(8 泊 9 日)		退院 (5 日間以上)		入院(8 泊 9 日)		退院後 5 日間	来院

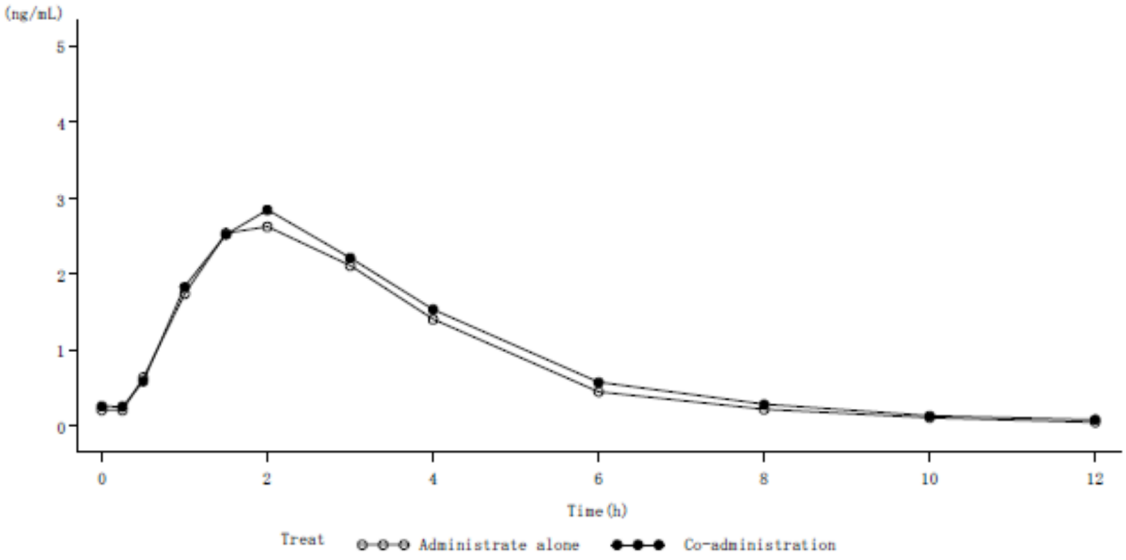
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 9-1 から引用

図 2.7.2.2-19 治験デザイン

2.7.2.2.2.5.1.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート

7 日間反復投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移（ペマフィブラート単独投与時及びピタバスタチン併用投与時）を図 2.7.2.2-20 に示した。

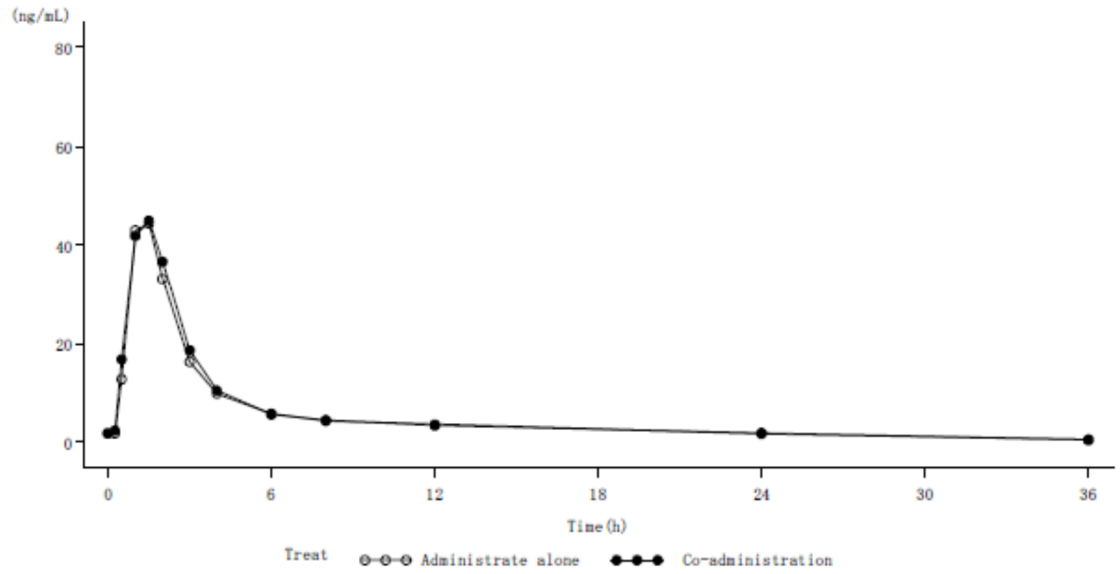


K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 11-1 から引用

図 2.7.2.2-20 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

(2) ピタバスタチン

7 日間反復投与後のピタバスタチン未変化体の血漿中濃度推移（ピタバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時）を図 2.7.2.2-21 に示した。



K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 11-2 から引用

図 2.7.2.2-21 ピタバスタチン未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.1.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$

1) ペマフィブラート

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-47 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax の幾何平均値は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 2.784 及び 2.952 ng/mL であり、単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は 1.061（0.970～1.160）であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 9.811 及び 11.005 ng·h/mL であり、その比は 1.122（1.041～1.209）であった。

2) ピタバスタチン

ピタバスタチン未変化体及びピタバスタチンラクトン体の薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-47 に示した。

ピタバスタチン未変化体の Cmax の幾何平均値は単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 49.03 及び 49.55 ng/mL であり、その比は 1.011（0.973～1.050）であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 167.31 及び 173.39 ng·h/mL であり、その比は 1.036（1.007～1.066）であった。

同様に、ピタバスタチンラクトン体の Cmax の幾何平均値はそれぞれ 55.34 及び 56.36 ng/mL であり、その比は 1.018（0.969～1.070）であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何

平均値はそれぞれ 441.84 及び 431.29 ng·h/mL であり、その比は 0.976（0.931～1.023）であった。

以上のことから、ペマフィブラート未変化体、ピタバスタチン未変化体及びピタバスタチンラクトン体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、併用投与による影響は認めなかった。

表 2.7.2.2-47 ペマフィブラート未変化体、ピタバスタチン未変化体及びピタバスタチンラクトン体の Cmax 並びに $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（投与 7 日目）
（薬物動態解析対象集団）

	Parameter	n	単独投与 GeoMean (CV)	ピタバスタチン併用時 GeoMean (CV)	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
ペマフィブラート	Cmax (ng/mL)	18	2.784 (32.6)	2.952 (22.8)	1.061	0.970	1.160
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	9.811 (30.4)	11.005 (19.2)	1.122	1.041	1.209

	Parameter	n	単独投与 GeoMean (CV)	ペマフィブラート併用時 GeoMean (CV)	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
ピタバスタチン未変化体	Cmax (ng/mL)	18	49.03 (18.6)	49.55 (14.2)	1.011	0.973	1.050
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	167.31 (13.6)	173.39 (14.4)	1.036	1.007	1.066
ピタバスタチンラクトン体	Cmax (ng/mL)	18	55.34 (19.2)	56.36 (19.9)	1.018	0.969	1.070
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	441.84 (20.0)	431.29 (23.9)	0.976	0.931	1.023

n: 被験者数、GeoMean(CV)：幾何平均値(変動係数)、90%CI：90%信頼区間
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-2 及び表 11-3 から引用

(2) その他の血漿中薬物動態パラメータ

1) ペマフィブラート

7 日間反復投与後のペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-48 に示した。

ペマフィブラート未変化体、代謝物（K-15828）の血漿中薬物動態パラメータを単独投与時と併用投与時とで比較した結果、いずれも幾何平均値及び変動係数に特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.2.2-48 ペマフィブラート未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	ペマフィブラート未変化体				K-15828				K-15834			
	n	単独	n	ピタバスタチン併用	n	単独	n	ピタバスタチン併用	n	単独	n	ピタバスタチン併用
Cmax (ng/mL)	18	2.784 (32.6)	18	2.952 (22.8)	18	0.091 (28.6)	18	0.087 (34.4)	18	0.056 (0.062)	18	0.052 (0.037)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	9.811 (30.4)	18	11.005 (19.2)	18	0.235 (50.4)	18	0.212 (48.7)	18	0.110 (0.121)	18	0.136 (0.114)
tmax (h)	18	2.000 (1.00, 3.00)	18	2.000 (1.00, 3.00)	18	3.000 (1.50, 4.00)	18	2.000 (2.00, 4.00)	12	3.000 (1.50, 4.00)	13	2.000 (2.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	18	2.026 (27.2)	18	1.970 (24.5)	1	2.855	0	－	0	－	0	－
Kel (1/h)	18	0.3422 (24.0)	18	0.3518 (22.0)	1	0.2428	0	－	0	－	0	－
MRT_{ss} (h)	18	3.47 (11.8)	18	3.67 (16.8)		NC		NC		NC		NC
CL_{ss}/F (L/h)	18	20.39 (32.9)	18	18.17 (22.1)		NC		NC		NC		NC
Vd_{ss}/F (L)	18	59.57 (37.6)	18	51.65 (28.8)		NC		NC		NC		NC

パラメータは幾何平均値(変動係数)。ただし、K-15834 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$ は平均値(標準偏差)
tmax は中央値(最小値, 最大値)
n: 被験者数、NC : not calculated
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-4 から引用

2) ピタバスタチン

7 日間反復投与後のピタバスタチン未変化体及びピタバスタチンラクトン体の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-49 に示した。

ピタバスタチン未変化体及びピタバスタチンラクトン体の血漿中薬物動態パラメータを単独投与時と併用投与時とで比較した結果、いずれも幾何平均値及び変動係数に特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.2.2-49 ピタバスタチン未変化体及びピタバスタチンラクトン体の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	ピタバスタチン未変化体				ピタバスタチンラクトン体			
	n	単独	n	ペマフィブラート併用	n	単独	n	ペマフィブラート併用
Cmax (ng/mL)	18	49.03(18.6)	18	49.55(14.2)	18	55.34(19.2)	18	56.36(19.9)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	167.31(13.6)	18	173.39(14.4)	18	441.84(20.0)	18	431.29(23.9)
tmax (h)	18	1.500 (1.00,1.50)	18	1.500 (1.00,2.00)	18	2.000 (1.50,3.00)	18	2.000 (1.50,3.00)
$t_{1/2}$ (h)	18	11.036(18.9)	18	10.661(14.3)	18	10.009(12.4)	18	8.997(10.4)
Kel (1/h)	18	0.0628(19.5)	18	0.0650(12.6)	18	0.0693(12.5)	18	0.0770(10.6)
MRT_{ss} (h)	18	9.73(10.6)	18	9.12(10.3)		NC		NC
CL_{ss}/F (L/h)	18	22.87(13.8)	18	22.07(15.1)		NC		NC
Vd_{ss}/F (L)	18	364.20(27.8)	18	339.48(25.8)		NC		NC

パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
n: 被験者数、NC: not calculated
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-5 から引用

2.7.2.2.2.5.1.4 尿中薬物動態

(1) ペマフィブラート

ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の尿中濃度は全て定量下限未満であった。

(2) ピタバスタチン

7 日間反復投与後のピタバスタチン未変化体、ピタバスタチンラクトン体及びピタバスタチン抱合体の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-50 に示した。

ピタバスタチン未変化体の%Ae（幾何平均値）は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 0.293%及び 0.420%であった。ピタバスタチンラクトン体ではそれぞれ 1.860%及び 2.064%、ピタバスタチン抱合体ではそれぞれ 5.239%及び 4.835%であった。

以上のことから、ペマフィブラート併用により、ピタバスタチン未変化体、ピタバスタチンラクトン体及びピタバスタチン抱合体の尿中排泄量への影響は認めなかった。

表 2.7.2.2-50 ピタバスタチン未変化体、ピタバスタチンラクトン体及びピタバスタチン抱合体の尿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	ピタバスタチン未変化体				ピタバスタチンラクトン体				ピタバスタチン抱合体			
	n	単独	n	ペマフィブラート併用	n	単独	n	ペマフィブラート併用	n	単独	n	ペマフィブラート併用
Ae_{0-24} (μg)	18	11.21 (55.4)	18	16.08 (46.1)	18	68.15 (26.5)	18	75.60 (22.9)	18	200.51 (20.7)	18	185.05 (19.9)
%Ae (%)	18	0.293 (55.4)	18	0.420 (46.1)	18	1.860 (26.5)	18	2.064 (22.9)	18	5.239 (20.7)	18	4.835 (19.9)

パラメータは幾何平均値(変動係数)
n: 被験者数
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-6 から引用

2.7.2.2.2.5.2 ペマフィブラートとアトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

（K-877-06、評価資料 5.3.3.4-3）

2.7.2.2.2.5.2.1 治験方法

(1) 標題

K-877 とアトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

(2) 治験デザイン

非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

ペマフィブラートとアトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用を確認する。また、併用時の安全性も併せて検討する。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

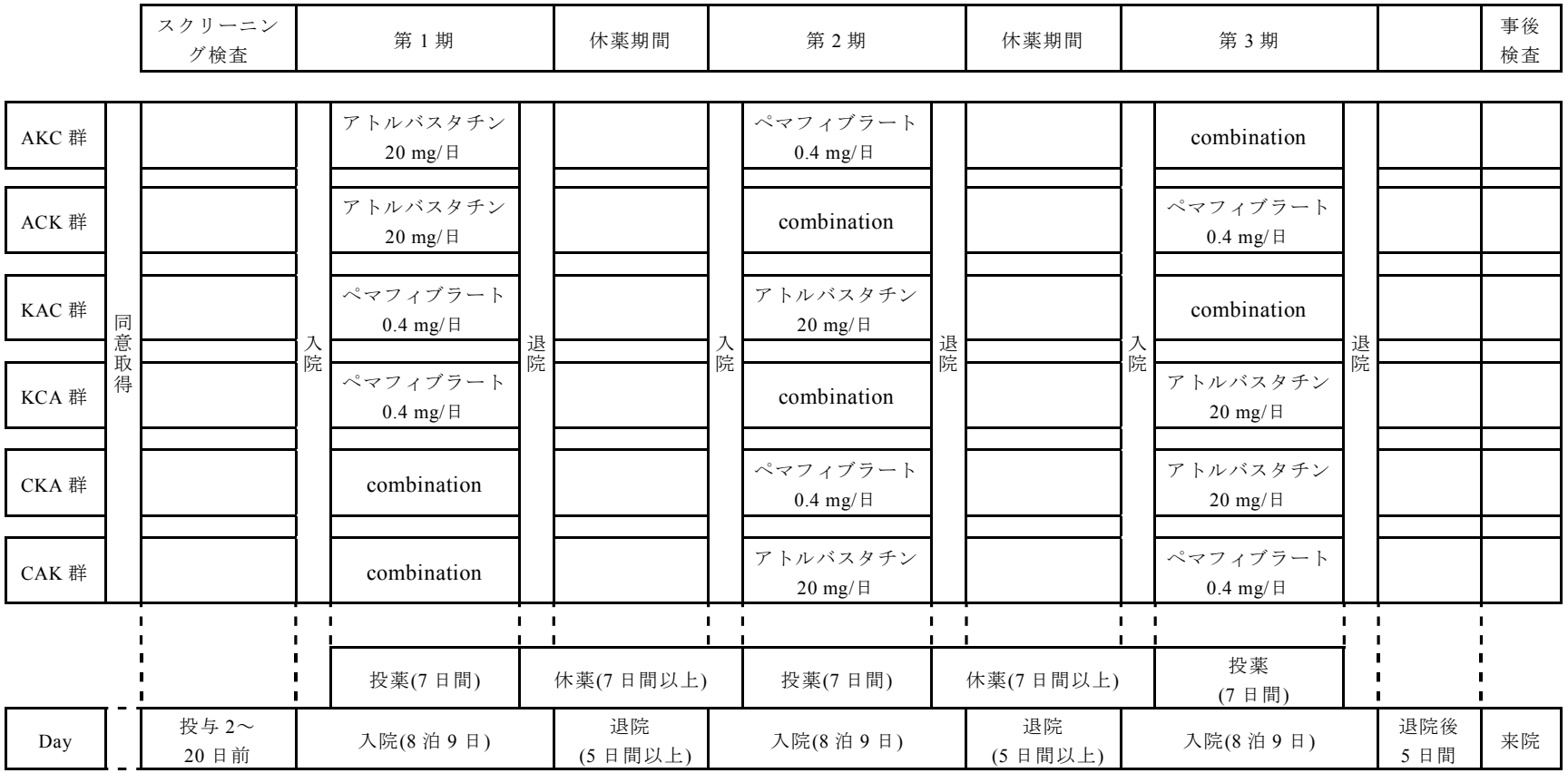
被験者を AKC 群、ACK 群、KAC 群、KCA 群、CKA 群、CAK 群の 6 群に無作為化し（A: アトルバスタチン単独投与、K: ペマフィブラート単独投与、C: 併用投与）、割付け順序に従って、第 1～3 期に以下のいずれかの治験薬を経口反復投与した。投与期間は 7 日間ずつ、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とした（図 2.7.2.2-22）。

- ペマフィブラート単独投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与
- アトルバスタチン単独投与: アトルバスタチン 10 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与
- ペマフィブラート + アトルバスタチン併用投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与及びアトルバスタチン 10 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

(6) 薬物動態解析対象被験者

18 例（各群 3 例）

2.7.2 臨床薬理試験



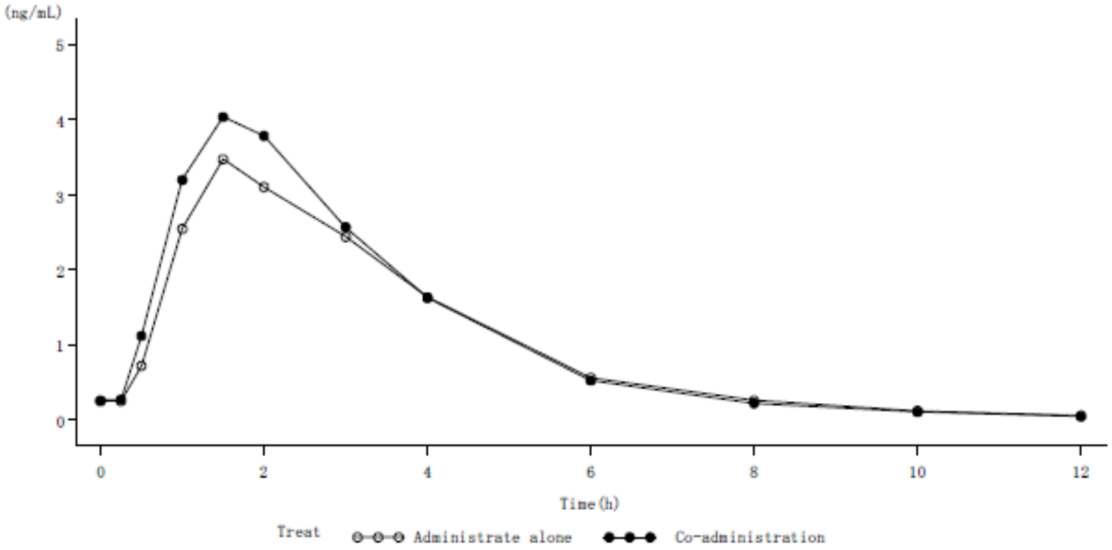
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 9-1 から引用

図 2.7.2.2-22 治験デザイン

2.7.2.2.2.5.2.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート未変化体

7 日間反復投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移（ペマフィブラート単独投与時及びアトルバスタチン併用投与時）を図 2.7.2.2-23 に示した。

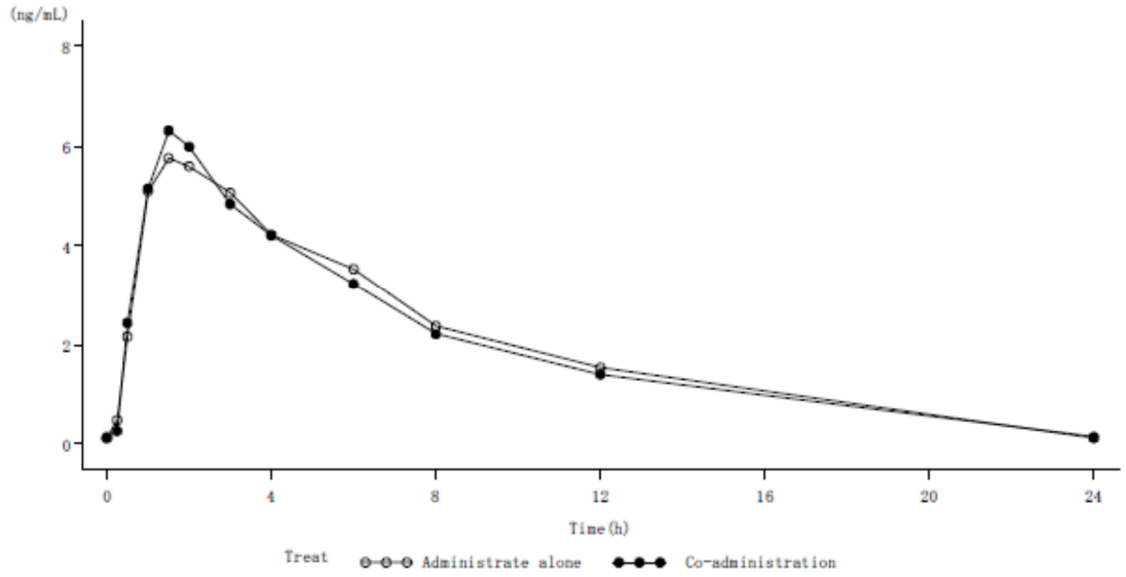


K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 11-1 から引用

図 2.7.2.2-23 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

(2) アトルバスタチン

7 日間反復投与後のアトルバスタチン未変化体の血漿中濃度推移（アトルバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時）を図 2.7.2.2-24 に示した。



K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 11-2 から引用

図 2.7.2.2-24 アトルバスタチン未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.2.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ペマフィブラート未変化体及びアトルバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$

ペマフィブラート未変化体、アトルバスタチン未変化体及び *o*-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-51 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax の幾何平均値は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 3.589 及び 4.185 ng/mL であった。単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は 1.166（1.069～1.272）であり、併用投与により増加する傾向を認めたが、その程度は軽微であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 11.967 及び 13.144 ng·h/mL であり、その比は 1.098（1.016～1.187）であった。

アトルバスタチン未変化体の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 46.86 及び 43.76 ng·h/mL であり、その比は 0.934（0.851～1.024）であった。また、*o*-ヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 66.43 及び 52.11 ng·h/mL であり、その比は 0.784（0.736～0.836）であった。*o*-ヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\tau}$ は、併用投与により減少傾向を示すものの、大きな変化はなかった。

p-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中濃度は、多くの被験者、時点で定量下限未満であったため、分散分析は行わなかった。また、アトルバスタチン未変化体の Cmax では持ち越し効果が有意（p = 0.0225）であったため、幾何平均値の比とその 90%信頼区間は参考値とした。したがって、本項では示さなかった（2.7.6.9.4 参照）。

表 2.7.2.2-51 ペマフィブラート未変化体、アトルバスタチン未変化体及び *o*-ヒドロキシアトルバスタチンの Cmax 並びに $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	パラメータ	n	単独投与 GeoMean(CV)	アトルバスタチン併用 GeoMean(CV)	Ratio	90%CI Lower	90%CI Upper
ペマフィブラート	Cmax (ng/mL)	18	3.589(28.4)	4.185(26.9)	1.166	1.069	1.272
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	11.967(32.0)	13.144(31.8)	1.098	1.016	1.187

	パラメータ	n	単独投与 GeoMean(CV)	ペマフィブラート併用 GeoMean(CV)	Ratio	90%CI Lower	90%CI Upper
アトルバスタチン未変化体	Cmax (ng/mL)	18	6.32(28.3)	6.52(36.4)	1.032	0.960	1.109
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	46.86(32.9)	43.76(39.3)	0.934	0.851	1.024
o-ヒドロキシアトルバスタチン	Cmax (ng/mL)	18	6.79(17.9)	5.94(21.8)	0.875	0.826	0.927
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	66.43(18.4)	52.11(18.7)	0.784	0.736	0.836

n: 被験者数、GeoMean(CV): 幾何平均値(変動係数)、90%CI: 90%信頼区間
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-2 及び表 11-3 から引用

(2) ペマフィブラート未変化体及び代謝物のその他の血漿中薬物動態パラメータ

7 日間反復投与後のペマフィブラート未変化体及び 2 代謝物（K-15828、K-15834）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-52 に示した。

ペマフィブラート未変化体、代謝物（K-15828）の血漿中薬物動態パラメータを単独投与時と併用投与時とで比較した結果、いずれも幾何平均値及び変動係数に特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.2.2-52 ペマフィブラート未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	ペマフィブラート未変化体				K-15828				K-15834			
	n	単独	n	併用	n	単独	n	併用	n	単独	n	併用
Cmax (ng/mL)	18	3.589 (28.4)	18	4.185 (26.9)	18	0.114 (37.1)	18	0.130 (25.8)	18	0.052 (95.5)	18	0.065 (107.9)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	11.967 (32.0)	18	13.144 (31.8)	18	0.341 (57.2)	18	0.355 (25.9)	18	0.047 (131.3)	18	0.077 (148.0)
tmax (h)	18	1.500 (1.00, 3.00)	18	1.500 (1.00, 3.00)	18	2.000 (1.50, 4.00)	18	2.000 (1.50, 4.00)	10	3.000 (2.00, 4.00)	11	2.000 (1.50, 3.00)
$t_{1/2}$ (h)	18	1.740 (25.5)	18	1.626 (33.1)	6	2.622 (29.2)	5	2.089 (38.8)	0	－	0	－
Kel (1/h)	18	0.3984 (25.0)	18	0.4264 (35.1)	6	0.2644 (27.0)	5	0.3319 (28.8)	0	－	0	－
MRT_{ss} (h)	18	3.26 (16.6)	18	3.04 (13.0)		NC		NC		NC		NC
CL_{ss}/F (L/h)	18	16.71 (34.0)	18	15.22 (30.2)		NC		NC		NC		NC
Vd_{ss}/F (L)	18	41.95 (23.1)	18	35.69 (20.1)		NC		NC		NC		NC

パラメータは幾何平均値(変動係数)。ただし、K-15834 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$ は平均値(標準偏差)
tmax は中央値(最小値, 最大値)
n: 被験者数、NC: not calculated、－: 算出せず
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-5 から引用

(3) アトルバスタチンのその他の血漿中薬物動態パラメータ

7 日間反復投与後のアトルバスタチン未変化体、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及び *p*-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-53 に示した。

アトルバスタチン未変化体及び *o*-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータを単独投与時と併用投与時とで比較した結果、いずれも幾何平均値及び変動係数に特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.2.2-53 アトルバスタチン未変化体、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及び*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	アトルバスタチン未変化体				*o*-ヒドロキシアトルバスタチン				*p*-ヒドロキシアトルバスタチン			
	n	単独	n	併用	n	単独	n	併用	n	単独	n	併用
Cmax (ng/mL)	18	6.32 (28.3)	18	6.52 (36.4)	18	6.79 (17.9)	18	5.94 (21.8)	18	0.26 (0.50)	18	0.27 (0.53)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	46.86 (32.9)	18	43.76 (39.3)	18	66.43 (18.4)	18	52.11 (18.7)	18	0.72 (2.05)	18	0.82 (1.87)
tmax (h)	18	1.500 (0.50, 3.00)	18	1.500 (0.50, 4.00)	18	3.000 (1.00, 6.00)	18	3.000 (1.00, 4.00)	4	4.500 (3.00, 6.00)	4	4.000 (2.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	17	6.186 (51.7)	16	6.168 (40.1)	17	6.286 (28.5)	16	5.543 (29.7)	0	－	0	－
Kel (1/h)	17	0.1121 (37.9)	16	0.1124 (32.8)	17	0.1103 (23.5)	16	0.1250 (25.4)	0	－	0	－
MRT_{ss} (h)	17	9.31 (50.6)	16	9.29 (34.6)		NC		NC		NC		NC
CL_{ss}/F (L/h)	18	426.81 (31.8)	18	457.08 (41.1)		NC		NC		NC		NC
Vd_{ss}/F (L)	17	3760.67 (53.3)	16	3872.31 (33.1)		NC		NC		NC		NC

パラメータは幾何平均値(変動係数)
ただし、*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの Cmax、$AUC_{0-\tau}$ は平均値(標準偏差)
tmax は中央値(最小値, 最大値)
n: 被験者数、NC: not calculated、－: 算出せず
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-6 から引用

2.7.2.2.2.5.2.4 尿中薬物動態

ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の尿中濃度は全て定量下限未満であった。

7 日間反復投与後のアトルバスタチン未変化体、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及び*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-54 に示した。

アトルバスタチン未変化体の%Ae（幾何平均値）は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 0.269%及び 0.288%であった。*o*-ヒドロキシアトルバスタチンではそれぞれ 0.214%及び 0.187%、*p*-ヒドロキシアトルバスタチンではそれぞれ 0.283%及び 0.254%であった。

以上のことから、ペマフィブラート併用により、アトルバスタチン未変化体、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及び*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの尿中排泄量への影響は認めなかった。

表 2.7.2.2-54 アトルバスタチン未変化体、o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの尿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	アトルバスタチン未変化体				*o*-ヒドロキシアトルバスタチン				*p*-ヒドロキシアトルバスタチン			
	n	単独	n	併用	n	単独	n	併用	n	単独	n	併用
Ae_{0-24}	18	53.86 (35.1)	18	57.52 (43.0)	18	44.01 (29.0)	18	38.44 (33.5)	18	58.82 (29.3)	18	52.20 (36.3)
%Ae	18	0.269 (35.1)	18	0.288 (43.0)	18	0.214 (29.0)	18	0.187 (33.5)	18	0.283 (29.3)	18	0.254 (36.3)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-7 から引用

2.7.2.2.2.5.3 ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

（K-877-18、評価資料 5.3.3.4-4）

2.7.2.2.2.5.3.1 治験方法

(1) 標題

K-877 とプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

(2) 治験デザイン

無作為化、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

ペマフィブラートとプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用を確認する。また、併用時の安全性も併せて検討する。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

各治験薬の用法は以下のとおりとした（図 2.7.2.2-25）。

- プラバスタチン併用試験: 被験者を PKC 群、PCK 群、KPC 群、KCP 群、CKP 群、CPK 群の 6 群に割り付け、第 1～3 期にペマフィブラート、プラバスタチン、ペマフィブラート + プラバスタチンを 7 日間ずつ経口反復投与した。
- シンバスタチン併用試験: 被験者を SKC 群、SCK 群、KSC 群、KCS 群、CKS 群、CSK 群の 6 群に割り付け、第 1～3 期にペマフィブラート、シンバスタチン、ペマフィブラート + シンバスタチンを 7 日間ずつ経口反復投与した。
- フルバスタチン併用試験: 被験者を FKC 群、FCK 群、KFC 群、KCF 群、CKF 群、CFK 群の 6 群に割り付け、第 1～3 期にペマフィブラート、フルバスタチン、ペマフィブラート + フルバスタチンを 7 日間ずつ経口反復投与した。
- いずれのスタチンを用いた場合も、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とした。

各治験薬の用量は以下のとおりとした。

- ペマフィブラート単独投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与
- プラバスタチン単独投与: プラバスタチン 10 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与
- ペマフィブラート + プラバスタチン併用投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠及びプラバスタチン 10 mg 錠 2 錠を朝食後に経口投与し、ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を夕食後に経口投与
- シンバスタチン単独投与: シンバスタチン 20 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口

投与
- ペマフィブラート+ シンバスタチン併用投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠及びシンバスタチン 20 mg 錠 1 錠を朝食後に経口投与し、ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を夕食後に経口投与
- フルバスタチン単独投与: フルバスタチン 30 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与
- ペマフィブラート + フルバスタチン併用投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠及びフルバスタチン 30 mg 錠 2 錠を朝食後に経口投与し、ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を夕食後に経口投与

(6) 薬物動態解析対象被験者
- プラバスタチン併用試験: 18 例（各群 3 例）
- シンバスタチン併用試験: 19 例（SCK 群は 4 例、他は各群 3 例）
- フルバスタチン併用試験: 19 例（KCF 群は 4 例*、他は各群 3 例）

＊: KCF 群の 1 例は相互作用の評価除外

2.7.2 臨床薬理試験

		スクリーニング検査	第 1 期		ウォッシュアウト期間	第 2 期		ウォッシュアウト期間	第 3 期			事後検査
XKC 群 [a]	同意取得		入来院・無作為化	スタチン [b]	退院		入院	ペマフィブラート 0.4 mg/日	退院		入院	combination	退院		
XCK 群 [a]				スタチン [b]				combination				ペマフィブラート 0.4 mg/日			
KXC 群 [a]				ペマフィブラート 0.4 mg/日				スタチン [b]				combination			
KCX 群 [a]				ペマフィブラート 0.4 mg/日				combination				スタチン [b]			
CKX 群 [a]				combination				ペマフィブラート 0.4 mg/日				スタチン [b]			
CXK 群 [a]				combination				スタチン [b]				ペマフィブラート 0.4 mg/日			
				投薬(7 日間)	休薬(7 日間以上)			投薬(7 日間)	休薬(7 日間以上)			投薬(7 日間)			
Day		投与 2～20 日前		入院(9 泊 10 日)[c]	退院(4 日間以上)[c]			入院(9 泊 10 日)[c]	退院(4 日間以上)[c]			入院(9 泊 10 日)[c]	退院後 4 日間 [c]		来院

a: 群の名称の X は使用するスタチンの種類に従って P(プラバスタチン)、S(シンバスタチン)、F(フルバスタチン)に読み替える
b: プラバスタチン 20 mg/日、シンバスタチン 20 mg/日又はフルバスタチン 60 mg/日
c: スタチン単独投与期は入院 8 泊 9 日、退院 5 日以上
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 9.1-1 から引用

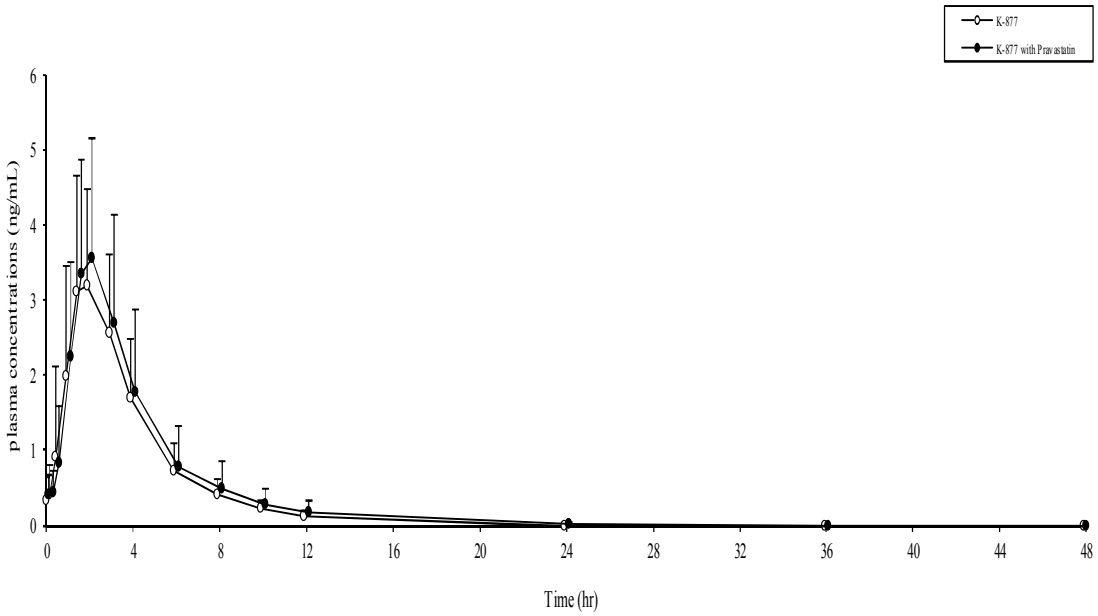
図 2.7.2.2-25 治験デザイン

2.7.2.2.2.5.3.2 プラバスタチンとの薬物動態学的相互作用

(1) 血漿中薬物濃度推移

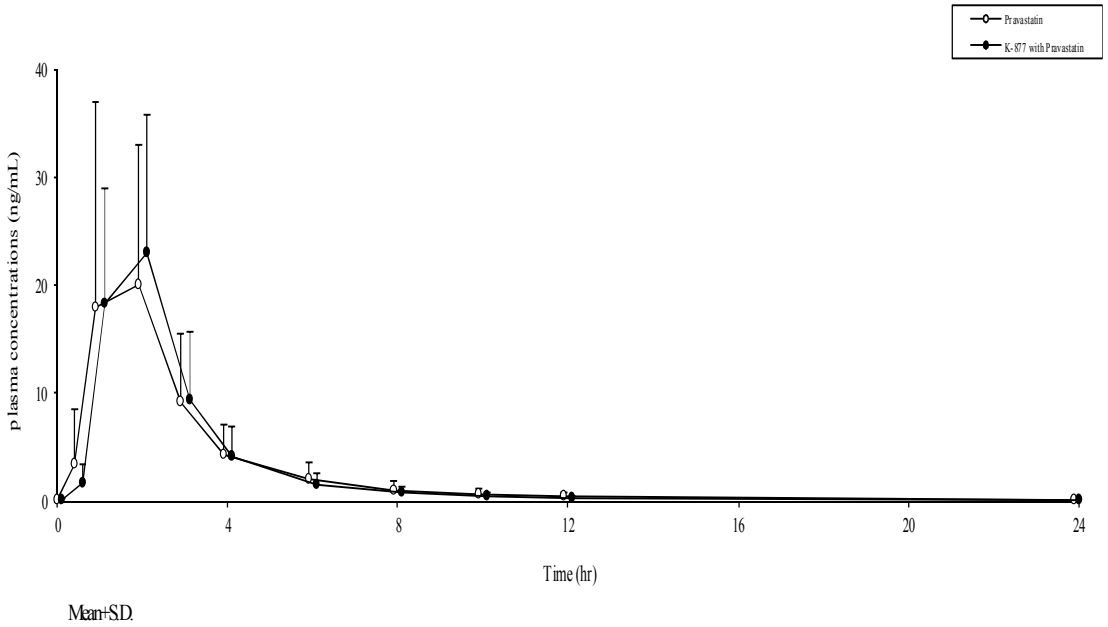
投与 7 日目投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移（ペマフィブラート単独投与時及びプラバスタチン併用投与時）を図 2.7.2.2-26 に、プラバスタチン未変化体の血漿中濃度推移（プラバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時）を図 2.7.2.2-27 に示した。

ペマフィブラート未変化体、プラバスタチン未変化体及びプラバスタチン 3α-iso-異性体の投与 7 日目の血漿中濃度推移は、ペマフィブラート又はプラバスタチンそれぞれの単独投与時と両剤の併用投与時でほぼ同様であった。



○ペマフィブラート単独投与、●ペマフィブラート + プラバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-1 から引用

図 2.7.2.2-26 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、投与 7 日目、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団：プラバスタチン）



○プラバスタチン単独投与、●ペマフィブラート + プラバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-2 から引用

図 2.7.2.2-27 プラバスタチン未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、投与 7 日目、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団: プラバスタチン）

(2) 血漿中薬物動態パラメータ

1) Cmax、$AUC_{0-\tau}$

ペマフィブラート未変化体、プラバスタチン未変化体及びプラバスタチン 3α-iso-異性体の薬物動態パラメータ（投与 7 日目の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-55 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ペマフィブラート単独投与時に対するプラバスタチン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 1.058（0.964～1.162）、$AUC_{0-\tau}$ が 1.057（1.013～1.102）であり、プラバスタチン併用による大きな変化はなかった。

プラバスタチン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、プラバスタチン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 1.107（0.908～1.351）、$AUC_{0-\tau}$ が 1.065（0.922～1.231）であり、ペマフィブラート併用により Cmax がわずかに増加したものの、大きな変化はなかった。

プラバスタチン 3α-iso-異性体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、プラバスタチン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 1.117（0.789～1.582）、$AUC_{0-\tau}$ が 1.111（0.807～1.529）であり、ペマフィブラート併用により Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ がわずかに増加したものの、大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-55 ペマフィブラート未変化体、プラバスタチン未変化体及び 3α-iso-異性体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団: プラバスタチン）

	パラメータ	単独投与		併用投与		比	90%信頼区間	
		n	GeoMean(CV)	n	GeoMean(CV)		下限	上限
ペマフィブラート未変化体	Cmax(ng/mL)	18	3.39(38.4)	18	3.58(40.3)	1.058	0.964	1.162
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	18	12.39(39.7)	18	13.09(52.1)	1.057	1.013	1.102
プラバスタチン未変化体	Cmax(ng/mL)	18	21.7(66.4)	18	24.1(46.0)	1.107	0.908	1.351
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	18	52.3(62.1)	18	55.7(49.2)	1.065	0.922	1.231
プラバスタチン 3α-iso-異性体	Cmax(ng/mL)	18	17.6(50.3)	18	19.7(55.1)	1.117	0.789	1.582
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	18	41.9(50.9)	18	46.5(59.0)	1.111	0.807	1.529

n: 被験者数、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-1、表 11.4-2 及び表 11.4-3 から引用改変

2) その他の血漿中薬物動態パラメータ

(a) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラート未変化体の投与 7 日目の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.2.2-56 に示した。

ペマフィブラート未変化体の投与 7 日目の薬物動態パラメータ（tmax、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F）は、プラバスタチン併用により変化しなかった。また、投与 2 日目～投与 7 日目の Ctrough にも、プラバスタチン併用による大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-56 ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団: プラバスタチン）

投与条件		ペマフィブラート未変化体					
		tmax (h)	MRT_{ss} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)	CL_{ss}/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
ペマフィブラート単独投与	n	18	18	18	18	18	18
	幾何平均値	1.75[a]	3.8	2.32	0.298	16.1	54.1
	変動係数(%)	0.50, 4.00[a]	13.6	18.5	19.2	36.0	31.9
プラバスタチン併用投与	n	18	18	18	18	18	18
	幾何平均値	1.50[a]	4.0	2.49	0.278	15.3	55.0
	変動係数(%)	1.00, 3.00[a]	22.2	31.0	24.5	40.2	28.8

n: 被験者数、a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-4 から引用改変

(b) プラバスタチン

プラバスタチン未変化体の投与 7 日目の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.2.2-57 に示した。

プラバスタチン未変化体の投与 7 日目の薬物動態パラメータ（tmax、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F）について、ペマフィブラート併用により $t_{1/2}$ が延長し、Kel が低下傾向を示したが、その他のパラメータに大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-57 プラバスタチン未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団：プラバスタチン）

投与条件		プラバスタチン未変化体					
		tmax (h)	MRT_{ss} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)	CL_{ss}/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
プラバスタチン単独投与	n	18	11	11	11	18	11
	幾何平均値	2.00[a]	3.8	4.43	0.156	363.9	2493.7
	変動係数(%)	1.00, 3.00[a]	36.3	71.3	64.4	59.4	76.8
ペマフィブラート併用投与	n	18	12	12	12	18	12
	幾何平均値	2.00[a]	3.7	7.03	0.099	341.6	3673.7
	変動係数(%)	1.00, 2.00[a]	26.3	53.2	97.4	46.9	52.3

n: 被験者数、a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-7 から引用改変

(3) 尿中薬物動態

1) ペマフィブラート

ペマフィブラート未変化体の尿中排泄量（Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）に対して、プラバスタチン併用の影響は認めなかった。

2) プラバスタチン

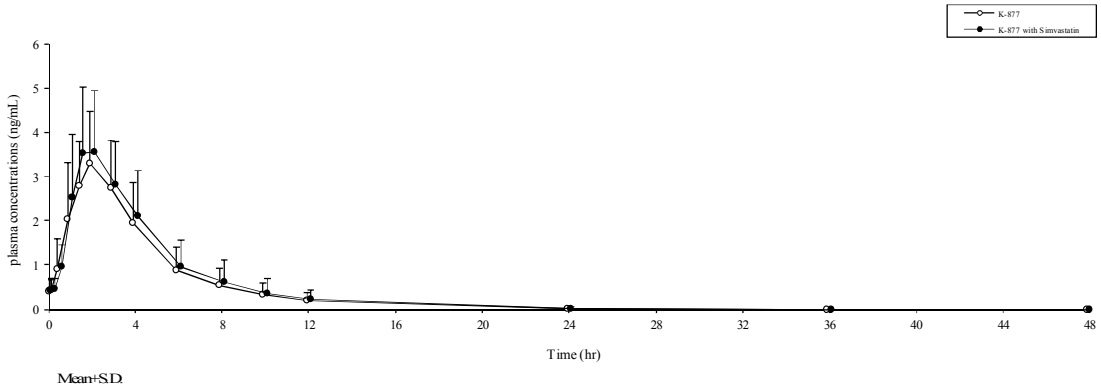
プラバスタチン未変化体の尿中排泄量（Ae、%Ae）に対して、ペマフィブラート併用の影響は認めなかった。

2.7.2.2.2.5.3.3 シンバスタチンとの薬物動態学的相互作用

(1) 血漿中薬物濃度推移

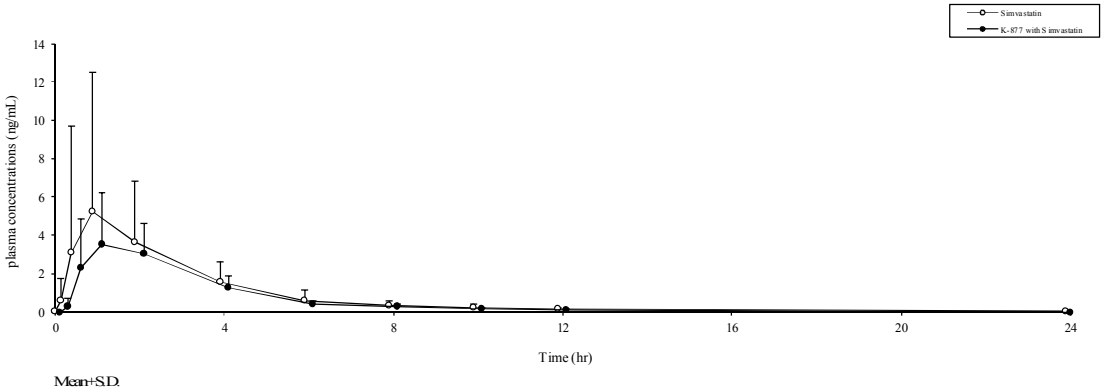
投与 7 日目投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移（ペマフィブラート単独投与時及びシンバスタチン併用投与時）を図 2.7.2.2-28 に、シンバスタチン未変化体の血漿中濃度推移（シンバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時）を図 2.7.2.2-29 に示した。

ペマフィブラート未変化体及びシンバスタチン未変化体の投与 7 日目の血漿中濃度推移は、ペマフィブラート又はシンバスタチンそれぞれの単独投与時と両剤の併用投与時でほぼ同様であった。一方、シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体の投与 7 日目の血漿中濃度は、シンバスタチン単独投与時と比較して、ペマフィブラート併用投与時に低下した。



○ペマフィブラート単独投与、●ペマフィブラート + シンバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-8 から引用

図 2.7.2.2-28 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移(平均値 + 標準偏差、投与 7 日目、ノーマルスケール)（薬物動態解析対象集団: シンバスタチン）



○シンバスタチン単独投与、●ペマフィブラート + シンバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-9 から引用

図 2.7.2.2-29 シンバスタチン未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、投与 7 日目、ノーマルスケール） （薬物動態解析対象集団: シンバスタチン）

(2) 血漿中薬物動態パラメータ

1) Cmax、$AUC_{0-\tau}$

ペマフィブラート未変化体、シンバスタチン未変化体及びシンバスタチンオープンアシド体の薬物動態パラメータ（投与 7 日目の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-58 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ペマフィブラート単独投与時に対するシンバスタチン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 1.230（1.090～1.388）、$AUC_{0-\tau}$ が 1.125（0.997～1.270）であり、シンバスタチン併用により Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ がわずかに増加したものの、大きな変化はなかった。

シンバスタチン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、シンバスタチン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 0.858（0.660～1.114)、$AUC_{0-\tau}$ が 0.846（0.722～0.992）であり、ペマフィブラート併用により Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ が減少した。

シンバスタチンオープンアシド体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、シンバスタチン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 0.626（0.541～0.725)、$AUC_{0-\tau}$ が 0.405（0.345～0.475）であり、ペマフィブラート併用により Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ が減少した。

そこで、シンバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時のシンバスタチンの効果を評価するため、血漿検体を用いて *in vitro* 試験を実施した。血漿中のシンバスタチン未変化体及び代謝物は、HMG-CoA 還元酵素阻害活性を持つオープンアシド体と、活性のないラクトン体が平衡状態となっている。今回、Active HMG-CoA reductase inhibitors として HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定し濃度換算して得られた値を、Total HMG-CoA reductase inhibitors としてラクトン体を全てオープンアシド体に変換した HMG-CoA 還元酵素阻害活性を測定し濃度換算して得られた値を評価した。結果を表 2.7.2.2-59 に示す。併用投与により、Active HMG-CoA reductase inhibitors の $AUC_{0-\tau}$ は単独投与時の約 70%に減少したが、その他のパラメータにはほとんど変化はなかった。

表 2.7.2.2-58 ペマフィブラート未変化体、シンバスタチン未変化体及びシンバスタチンオープンアシド体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$：幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団：シンバスタチン）

	パラメータ	単独投与		併用投与		比	90%信頼区間	
		n	GeoMean(CV)	n	GeoMean(CV)		下限	上限
ペマフィブラート未変化体	Cmax(ng/mL)	18	3.42(32.9)	19	4.14(24.5)	1.230	1.090	1.388
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	18	13.76(38.5)	19	15.37(38.5)	1.125	0.997	1.270
シンバスタチン未変化体	Cmax(ng/mL)	19	4.51(122.7)	19	3.86(52.8)	0.858	0.660	1.114
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	19	13.29(91.7)	19	11.26(47.0)	0.846	0.722	0.992
シンバスタチンオープンアシド体	Cmax(ng/mL)	19	1.48(65.8)	19	0.93(49.0)	0.626	0.541	0.725
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	19	15.29(65.9)	19	6.19(58.8)	0.405	0.345	0.475

n: 被験者数、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-9、表 11.4-10 及び表 11.4-11 から引用改変

表 2.7.2.2-59 シンバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時の Active HMG-CoA reductase inhibitors と Total HMG-CoA reductase inhibitors の薬物動態パラメータ

Active HMG-CoA reductase inhibitors								
		Mean (n =18)	GeoMean (n =18)	SD (n =18)	CV(%) (n =18)	Min (n =18)	Med (n =18)	Max (n=18)
Cmax (ng eq/mL)	シンバスタチン単独	29.7	26.2	15.9	60.7	11.4	25.8	67.6
	併用	30.6	28.0	11.7	41.8	9.90	31.1	48.3
$AUC_{0-\tau}$ (ng eq·h/mL)	シンバスタチン単独	207	180	115	63.9	79.7	188	417
	併用	143	131	57.3	43.7	41.6	133	230
Total HMG-CoA reductase inhibitors								
		Mean (n =18)	GeoMean (n =18)	SD (n =18)	CV(%) (n =18)	Min (n =18)	Med (n =18)	Max (n =18)
Cmax (ng eq/mL)	シンバスタチン単独	138	118	86.5	73.3	42.3	129	403
	併用	132	123	51.3	41.7	47.2	138	277
$AUC_{0-\tau}$ (ng eq·h/mL)	シンバスタチン単独	479	441	189	42.9	158	451	867
	併用	431	413	119	28.8	225	443	627

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-12 から引用改変

2) その他の血漿中薬物動態パラメータ

(a) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラート未変化体の投与 7 日目の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.2.2-60 に示した。

ペマフィブラート未変化体の投与 7 日目の薬物動態パラメータ（tmax、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F）について、シンバスタチン併用による大きな変化はなかった。

また、投与 2 日目～投与 7 日目の Ctrough にも、シンバスタチン併用による大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-60 ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団：シンバスタチン）

投与条件		ペマフィブラート未変化体					
		tmax (h)	MRT_{ss} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)	CL_{ss}/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
ペマフィブラート単独投与	n	18	18	18	18	18	18
	幾何平均値	2.00[a]	4.3	2.51	0.276	14.5	52.7
	変動係数(%)	1.00, 3.00[a]	26.9	31.3	31.1	42.3	33.4
シンバスタチン併用投与	n	19	19	19	19	19	19
	幾何平均値	1.50[a]	4.1	2.39	0.290	13.0	44.9
	変動係数(%)	1.00, 4.00[a]	31.3	31.1	23.4	35.6	20.2

n: 被験者数、a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-13 から引用改変

(b) シンバスタチン

シンバスタチン未変化体の投与 7 日目の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.2.2-61 に示した。

シンバスタチン未変化体の投与 7 日目の薬物動態パラメータ（tmax、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F）は、ペマフィブラート併用による大きな変化はなかった。また、シンバスタチン未変化体の投与 2 日目～投与 7 日目の Ctrough にはペマフィブラート併用による大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-61 シンバスタチン未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団：シンバスタチン）

投与条件		シンバスタチン未変化体					
		tmax (h)	MRT_{ss} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)	CL_{ss}/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
シンバスタチン単独投与	n	19	18	18	18	19	18
	幾何平均値	1.00[a]	3.2	2.90	0.239	1504.5	5995.8
	変動係数(%)	0.50, 2.00[a]	21.2	27.6	24.0	58.7	56.0
ペマフィブラート併用投与	n	19	19	19	19	19	19
	幾何平均値	1.00[a]	2.9	2.38	0.291	1776.7	6096.7
	変動係数(%)	0.50, 2.00[a]	17.3	27.1	28.6	72.2	55.0

n: 被験者数、a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-16 から引用改変

(3) 尿中薬物動態

1) ペマフィブラート

ペマフィブラート未変化体の尿中排泄量（Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）に対して、

シンバスタチン併用の影響は見られなかった。

2)　シンバスタチン

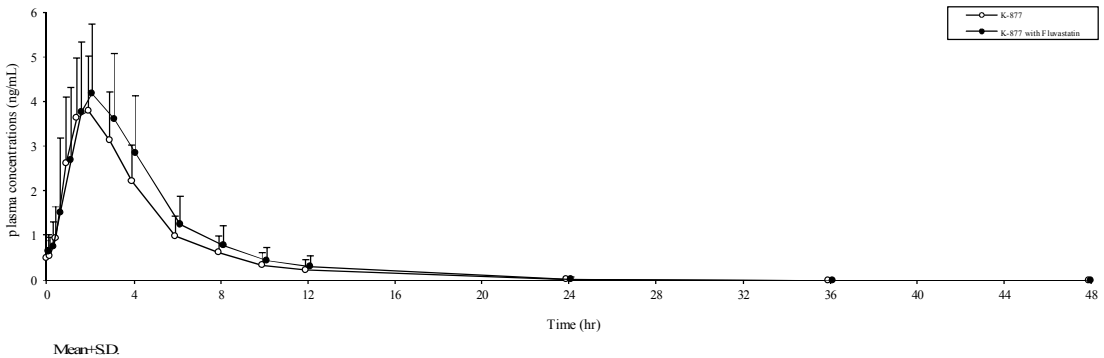
シンバスタチン未変化体の尿中排泄量（Ae、%Ae）に対して、ペマフィブラート併用の影響は認めなかった。

2.7.2.2.2.5.3.4 フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用

(1)　血漿中薬物濃度推移

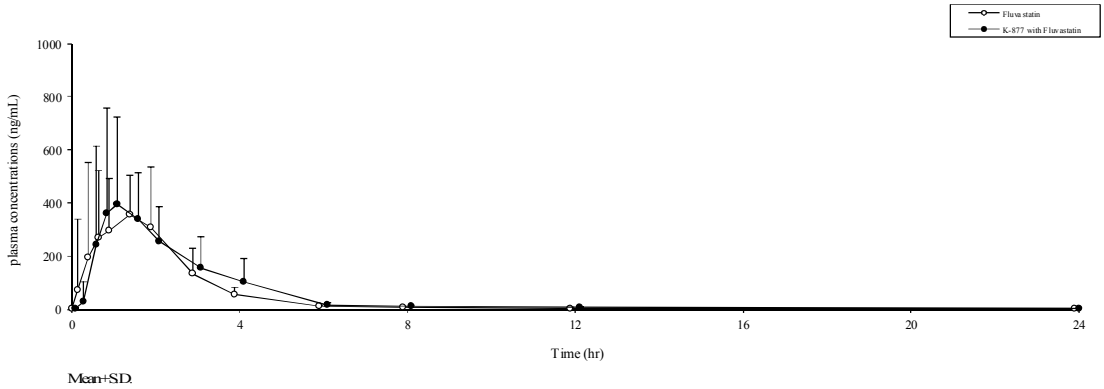
投与 7 日目投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移（ペマフィブラート単独投与時及びフルバスタチン併用投与時）を図 2.7.2.2-30 に、フルバスタチン未変化体の血漿中濃度推移（フルバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時）を図 2.7.2.2-31 に示した。

ペマフィブラート未変化体及びフルバスタチン未変化体の投与 7 日目の血漿中濃度推移は、ペマフィブラート又はフルバスタチンそれぞれの単独投与時と両剤の併用投与時でほぼ同様であった。



○ペマフィブラート単独投与、●ペマフィブラート ＋ フルバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-15 から引用

図 2.7.2.2-30 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、投与 7 日目、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団：フルバスタチン）



○フルバスタチン単独投与、●ペマフィブラート + フルバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-16 から引用

図 2.7.2.2-31 フルバスタチン未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、投与 7 日目、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団: フルバスタチン）

(2) 血漿中薬物動態パラメータ

1) Cmax、$AUC_{0-\tau}$

ペマフィブラート未変化体及びフルバスタチン未変化体の薬物動態パラメータ（投与 7 日目の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-62 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ペマフィブラート単独投与時に対するフルバスタチン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 1.181（1.080～1.290）、$AUC_{0-\tau}$ が 1.207（1.144～1.274）であり、フルバスタチン併用により Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ がわずかに増加したものの、大きな変化はなかった。

フルバスタチン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、フルバスタチン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax が 0.989（0.790～1.239）、$AUC_{0-\tau}$ が 1.151（1.057～1.253）であった。ペマフィブラート併用により Cmax がわずかに減少し、$AUC_{0-\tau}$ がわずかに増加したものの、いずれも大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-62 ペマフィブラート未変化体及びフルバスタチン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団: フルバスタチン）

	パラメータ	単独投与		併用投与		比	90%信頼区間	
		n	GeoMean(CV)	n	GeoMean(CV)		下限	上限
ペマフィブラート未変化体	Cmax(ng/mL)	19	4.01(29.6)	18	4.70(29.9)	1.181	1.080	1.290
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	19	16.11(35.5)	18	19.42(32.6)	1.207	1.144	1.274
フルバスタチン未変化体	Cmax(ng/mL)	18	469.0(60.5)	18	464.0(61.3)	0.989	0.790	1.239
	$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	18	907.7(29.8)	18	1044.5(31.5)	1.151	1.057	1.253

n: 被験者数、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-18、表 11.4-19 及び表 11.4-20 から引用改変

2) その他の血漿中薬物動態パラメータ

(a) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラート未変化体の投与 7 日目の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.2.2-63 に示した。

ペマフィブラート未変化体の投与 7 日目の薬物動態パラメータ（tmax、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F）について、フルバスタチン併用による大きな変化はなかった。ペマフィブラート未変化体の Ctrough は、フルバスタチン併用により投与 7 日目に上昇したものの、その他の測定時点では大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-63 ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団: フルバスタチン）

投与条件		ペマフィブラート未変化体					
		tmax (h)	MRT_{ss} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)	CL_{ss}/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
ペマフィブラート単独投与	n	19	19	19	19	19	19
	幾何平均値	2.00[a]	4.2	2.47	0.281	12.4	44.2
	変動係数(%)	1.00, 3.00[a]	27.9	38.6	26.2	31.7	30.0
フルバスタチン併用投与	n	18	18	18	18	18	18
	幾何平均値	2.00[a]	4.5	2.80	0.248	10.3	41.6
	変動係数(%)	0.50, 4.00[a]	29.0	25.6	24.3	28.3	26.5

n: 被験者数、a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-21 から引用改変

(b) フルバスタチン

フルバスタチン未変化体の投与 7 日目の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.2.2-64 に示した。

フルバスタチン未変化体の投与 7 日目の薬物動態パラメータ（tmax、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F）について、ペマフィブラート併用による大きな変化はなかった。また、投与 2 日目～投与 7 日目の Ctrough にも、ペマフィブラート併用による大きな変化はなかった。

表 2.7.2.2-64 フルバスタチン未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団：フルバスタチン）

投与条件		フルバスタチン未変化体					
		tmax (h)	MRT_{ss} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)	CL_{ss}/F (L/h)	Vd_{ss}/F (L)
フルバスタチン単独投与	n	18	16	16	16	18	16
	幾何平均値	1.50[a]	2.9	5.78	0.120	66.1	542.3
	変動係数(%)	0.50, 2.00[a]	26.9	25.5	38.8	25.3	39.8
ペマフィブラート併用投与	n	18	17	17	17	18	17
	幾何平均値	1.00[a]	3.1	6.42	0.108	57.4	533.6
	変動係数(%)	0.75, 4.00[a]	34.9	18.6	28.4	25.4	33.2

n: 被験者数、a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-24 から引用改変

(3) 尿中薬物動態

ペマフィブラート未変化体の尿中排泄量（Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）に対して、フルバスタチン併用の影響は認めなかった。

フルバスタチン未変化体の尿中排泄量（Ae、%Ae）に対して、ペマフィブラート併用の影響は認めなかった。

2.7.2.2.2.5.4 ペマフィブラートとロスバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験（英国）

（K-877-08、参考資料 5.3.3.4-5）

2.7.2.2.2.5.4.1 治験方法

(1) 標題

健康男性被験者を対象とした K-877 とロスバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験

(2) 治験デザイン

非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

ペマフィブラート、ロスバスタチン及びロスバスタチンの代謝物の定常状態における薬物動態を、各薬剤の単独投与時と両薬剤の併用投与時とで比較する。

(4) 対象

健康成人男性

(5) 用法・用量

被験者を A～F の 6 群に無作為化し、割付順序に従って、第 1～3 期に以下のいずれかの治験薬を経口連日投与した。投与期間は 7 日間ずつ、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とした（図 2.7.2.2-32）。

- ペマフィブラート単独投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与
- ロスバスタチン単独投与: ロスバスタチン 20 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与
- ペマフィブラート + ロスバスタチン併用投与: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、朝夕食後に経口投与及びロスバスタチン 20 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、朝食後に経口投与

(6) 薬物動態解析対象被験者

全 29 例のうち、ペマフィブラート単独投与、ロスバスタチン単独投与、両薬剤の併用投与を 1 回でも受けた被験者は、それぞれ 27 例（うち完了 26 例）、26 例（うち完了 25 例）、26 例（完了 26 例）であった。

第 1～3 期を完了し、薬物動態パラメータを推定するために十分な血漿中及び尿中薬物濃度データが得られた被験者を薬物動態の解析対象集団とし、24 例を採用した。治験を中止した 5 例は薬物動態の解析から除外した。

Study Day	-2 ~ -21	-1	1~7	8	9	10	11~13	14	15~21	22	23	24	25~27	28	29~35	36	37	38	42
			Period-1	WO-1					Period-2	WO-2					Period-3				
Group A	Screening 2-21 days Before Day 1	Admission	T1	24/D	Out		Out	Admission	T2	24/36	48	72/D	Out	Admission	T3	24/36	48	72/D	Follow-up
Group B			T1	24/D	Out				T3	24/36	48	72/D			T2	24/36	48	72/D	
Group C			T2	24/36	48	72/D			T1	24/D	Out				T3	24/36	48	72/D	
Group D			T2	24/36	48	72/D			T3	24/36	48	72/D			T1	24/D	Out		
Group E			T3	24/36	48	72/D			T1	24/D	Out				T2	24/36	48	72/D	
Group F			T3	24/36	48	72/D			T2	24/36	48	72/D			T1	24/D	Out		

T1; Treatment 1　　24, 36, 48 and 72 ; Post dosing 24, 36, 48, and 72 hours PK sampling for Rosuvastatin

T2; Treatment 2　　D; Discharge

T3; Treatment 3

Treatment 1: Oral repeated dose of Pemafibrate
Treatment 2: Oral repeated dose of rosuvastatin
Treatment 3: Co-administration of oral repeated doses of Pemafibrate and rosuvastatin
WO: washout, PK: pharmacokinetic
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Figure 1 から引用

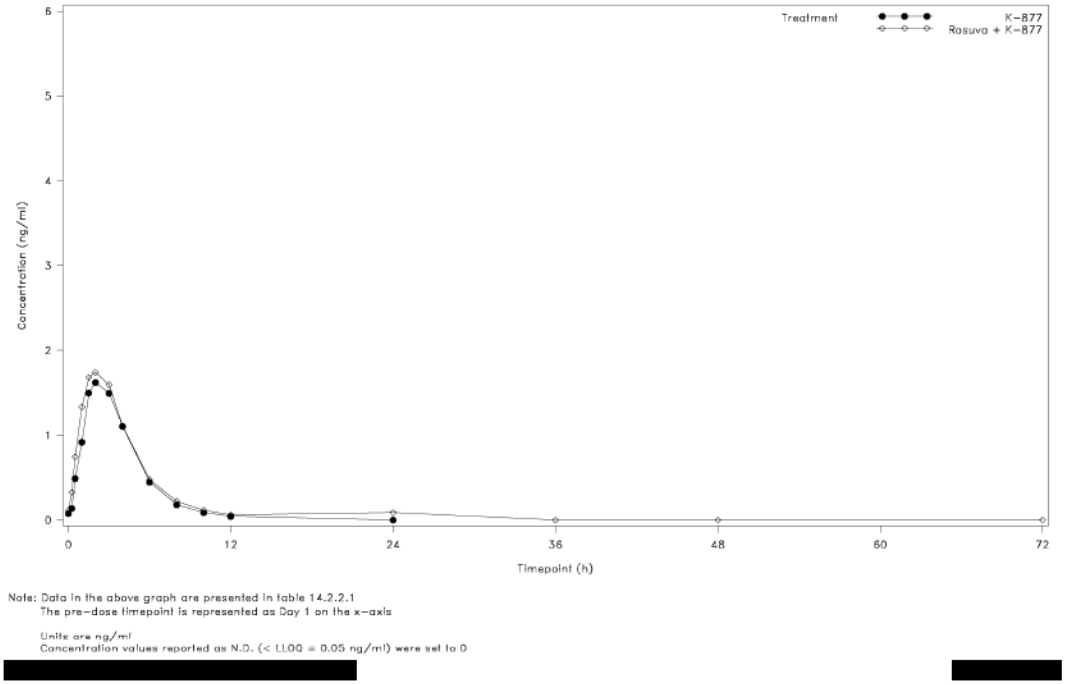
図 2.7.2.2-32 治験デザイン

2.7.2.2.2.5.4.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート

ペマフィブラートを単独投与又はロスバスタチンと併用投与したときの、反復投与7日目におけるペマフィブラート未変化体の血漿中濃度(平均値)の推移を図2.7.2.2-33に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与条件（単独投与、併用投与）にかかわらず、7日目朝投与前と投与後12時間（投与間隔τに相当）とで類似しており、7日目までに定常状態に達したものと考えた。



K-877: ペマフィブラート

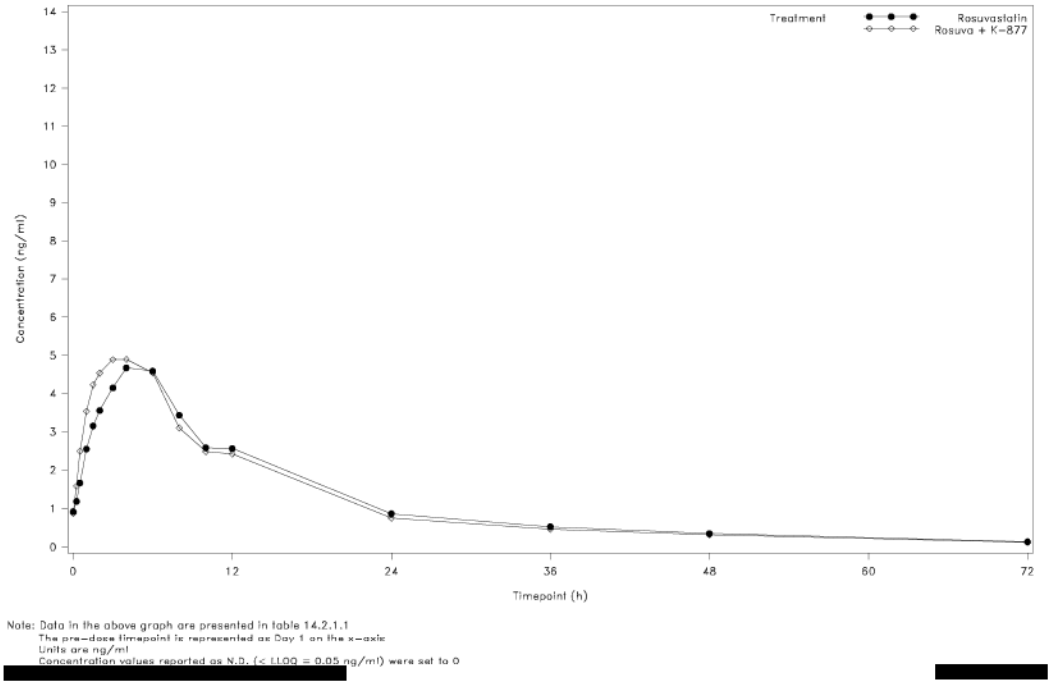
K-877-08(資料5.3.3.4-5)Figure 4から引用

図 2.7.2.2-33 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（反復投与7日目）（薬物動態解析対象集団）

(2) ロスバスタチン

ロスバスタチンを単独投与又はペマフィブラートと併用投与したときの、反復投与7日目におけるロスバスタチン未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移を図2.7.2.2-34に示した。

ロスバスタチン未変化体の血漿中濃度は、投与条件（単独投与、併用投与）にかかわらず、7日目投与前と投与24時間後（投与間隔τに相当）とで類似しており、7日目までに定常状態に達したものと考えた。



K-877: ペマフィブラート
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Figure 8 から引用

図 2.7.2.2-34 ロスバスタチン未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（反復投与7日目）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.4.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$

1) ペマフィブラート

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表2.7.2.2-65に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax（調整済み幾何平均値）は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ1.752及び1.938 ng/mLであり、単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は1.106（1.048～1.167）であった。また、$AUC_{0-\tau}$（調整済み幾何平均値）はそれぞれ6.689及び7.423 ng·h/mLであり、その比は1.110（1.046～1.177）であった。幾何平均値の比の90%信頼区間は、0.80～1.25の範囲内にあった。

表 2.7.2.2-65 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$:
単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（反復投与 7 日目）
（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Rosuvastatin		Pemafibrate Alone		Ratio[b]	90% CI[c]
		n	Adjusted Geometric Mean[a]	n	Adjusted Geometric Mean[a]		
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	24	1.938	24	1.752	1.106	(1.048, 1.167)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	24	7.423	24	6.689	1.110	(1.046, 1.177)

Results obtained from parametric analysis of $\log_e$-transformed pharmacokinetic parameters including terms for group, subject (within group), period and treatment fitted as fixed effects
n: number of subjects with an observation
a: Adjusted geometric mean from ANOVA model
b: Ratio of adjusted geometric means
c: Confidence interval for the ratio of adjusted geometric means
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 10 から引用改変

2) ロスバスタチン未変化体及び代謝物

ロスバスタチン未変化体及び代謝物（ラクトン体及び *N*-脱メチル体）の血漿中濃度の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-66 に示した。

ロスバスタチン未変化体の Cmax（調整済み幾何平均値）は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 4.601 及び 5.023 ng/mL であり、単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は 1.092（1.016～1.174）であった。また、$AUC_{0-\tau}$（調整済み幾何平均値）はそれぞれ 54.850 及び 56.247 ng·h/mL であり、その比は 1.025（0.964～1.091）であった。幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。

ロスバスタチン未変化体及び代謝物（ラクトン体及び *N*-脱メチル体）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-67 に要約した。

ラクトン体及び *N*-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータに関して、Cmax（調整済み幾何平均値）は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 1.569 及び 1.201 ng/mL であり、単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は 0.766（0.676～0.867）であった。また、$AUC_{0-\tau}$（調整済み幾何平均値）はそれぞれ 23.371 及び 18.264 ng·h/mL であり、その比は 0.781（0.716～0.853）であった。幾何平均値の比の 90%信頼区間下限は、いずれも 0.80 を下回っていた。

N-脱メチル体の Cmax（調整済み幾何平均値）は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 0.910 及び 1.111 ng/mL であり、単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は 1.221（1.141～1.305）であった。また、$AUC_{0-\tau}$（調整済み幾何平均値）はそれぞれ 9.715 及び 11.093 ng·h/mL であり、その比は 1.142（1.044～1.249）であった。Cmax では幾何平均値の比の 90%信頼区間上限が 1.25 を上回っていた。

表 2.7.2.2-66 ロスバスタチン未変化体及び代謝物の Cmax 及び AUC0-τ: 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（反復投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Rosuvastatin		Rosuvastatin Alone		Ratio[b]	90% CI[c]
		n	Adjusted Geometric Mean[a]	n	Adjusted Geometric Mean[a]		
Rosuvastatin	Cmax (ng/mL)	24	5.023	24	4.601	1.092	(1.016, 1.174)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	24	56.247	24	54.850	1.025	(0.964, 1.091)
Lactone	Cmax (ng/mL)	24	1.201	24	1.569	0.766	(0.676, 0.867)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	24	18.264	24	23.371	0.781	(0.716, 0.853)
N-desmethyl	Cmax (ng/mL)	24	1.111	24	0.910	1.221	(1.141, 1.305)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	24	11.093	24	9.715	1.142	(1.044, 1.249)

Results obtained from parametric analysis of $\log_e$-transformed pharmacokinetic parameters including terms for group, subject (within group), period and treatment fitted as fixed effects
n: number of subjects with an observation
a: Adjusted geometric mean from ANOVA model
b: Ratio of adjusted geometric means
c: Confidence interval for the ratio of adjusted geometric means
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 10 から引用改変

表 2.7.2.2-67 ロスバスタチン未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ（幾何平均値、反復投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	Rosuvastatin			Pemafibrate with Rosuvastatin		
Analyte n	Rosuvastatin n = 24	Lactone n = 24	*N*-desmethyl n = 24	Rosuvastatin n = 24	Lactone n = 24	*N*-desmethyl n = 24
Cmax (ng/mL)	4.601	1.569	0.910	5.023	1.201	1.111
tmax (h)[a]	4.000 (0.25–6.00)	5.000 (1.50–11.97)	4.000 (3.00–6.00)	4.000 (0.50–6.02)	4.000 (0.50–11.97)	4.000 (3.00–6.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	54.850	23.371	9.715	56.247	18.264	11.093
Ctrough (ng/mL)	0.845	0.616	0.184[b]	0.807	0.537	0.199[c]
Cav (ng/mL)	2.286	0.974	0.404	2.343	0.761	0.463
$t_{1/2}$ (h)	17.869[d]	17.817	10.549[e]	18.786[d]	17.367[f]	8.182[b]
MRT_{ss} (h)	18.00[d]	NC	NC	16.80[d]	NC	NC
CL_{ss}/F (L/h)	364.60	NC	NC	355.60	NC	NC
Vd_{ss}/F (L)	9503.70[d]	NC	NC	9440.20[d]	NC	NC

n: number of subjects with an observation, NC: not calculated
a: Median (range) for tmax only
b: n = 18 c: n = 19 d: n = 23 e: n = 20 f: n = 22
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 9 から引用

(2) その他の血漿中薬物動態パラメータ

1) ペマフィブラート及び代謝物

ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-68 に要約した。

7 日目朝投与後のペマフィブラートの tmax（中央値）は、単独投与時、併用投与時共に 2.000 時間であり、個々の被験者の tmax の範囲も単独投与時と併用投与時とで同様であった。また、$t_{1/2}$（幾何平均値）は単独投与時に 1.748 時間、併用投与時に 1.975 時間であり、違いは認めなかった。

K-15828 の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax）は、単独投与時と併用投与時で同様であった。K-15834 の血漿中濃度は、少数の被験者の限られた測定時点のみで定量可能であった。K-15823 及び K-15827 は、全ての被験者、測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であった。

表 2.7.2.2-68 ペマフィブラート未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ（幾何平均値、反復投与 7 日目）（薬物動態解析対象集団）

	Pemafibrate			Pemafibrate with Rosuvastatin		
Analyte n	Pemafibrate n = 24	K-15828 n = 24	K-15834 n = 24	Pemafibrate n = 24	K-15828 n = 24	K-15834 n = 24
Cmax (ng/mL)	1.752	0.074	0.133	1.938	0.072	0.053
tmax (h)[a]	2.000 (1.50–4.00)	3.015 (2.00–4.00)[b]	0.625 (0.25–1.00)[c]	2.000 (0.50–4.00)	3.000 (1.50–6.00)[d]	3.000 (2.00–4.02)[e]
$AUC_{0-\tau}$(ng·h/mL)	6.689	0.167	0.051	7.423	0.169	0.054
Ctrough(ng/mL)	0.102[f]	NC	NC	0.124[d]	NC	NC
Cav (ng/mL)	0.558	0.011	0.010	0.619	0.011	NC
$t_{1/2}$ (h)	1.748[g]	NC	NC	1.975[g]	NC	NC
MRT_{ss} (h)	3.70[g]	NC	NC	3.65[g]	NC	NC
CL_{ss}/F (L/h)	29.90	NC	NC	26.94	NC	NC
Vd_{ss}/F (L)	73.15[g]	NC	NC	73.80[g]	NC	NC

n: number of subjects with an observation, NC: not calculated
a: Median (range) for tmax only
b: n = 16、c: n = 2、d: n = 18、e: n = 3、f: n = 15、g: n = 23
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 8 から引用

2.7.2.2.2.5.4.4 尿中薬物動態

(1) ペマフィブラート

尿中にペマフィブラート未変化体及び代謝物(K-15823、K-15827、K-15828、K-15834)は認めなかった。

(2) ロスバスタチン

7 日目投与後 0～24 時間の尿中に未変化体として排泄されたロスバスタチンは、単独投与時、併用投与時共に投与量の約 3%であった。また、投与条件にかかわらず、尿中に排泄されたラクトン体は投与量の 0.1%、*N*-脱メチル体は 1.0%であった。

2.7.2.2.2.5.5 シクロスポリンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-103、参考資料 5.3.3.4-7）

2.7.2.2.2.5.5.1 治験方法

(1) 標題

シクロスポリンが K-877 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者にペマフィブラート 0.4 mg を単回投与したときのシクロスポリンの単回併用投与後のペマフィブラートの薬物動態への影響を検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。薬剤投与は、少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。

・Day 1：ペマフィブラート 0.4 mg 単回投与
・Day 4：ペマフィブラート 0.4 mg 及びシクロスポリン 600 mg の併用単回投与

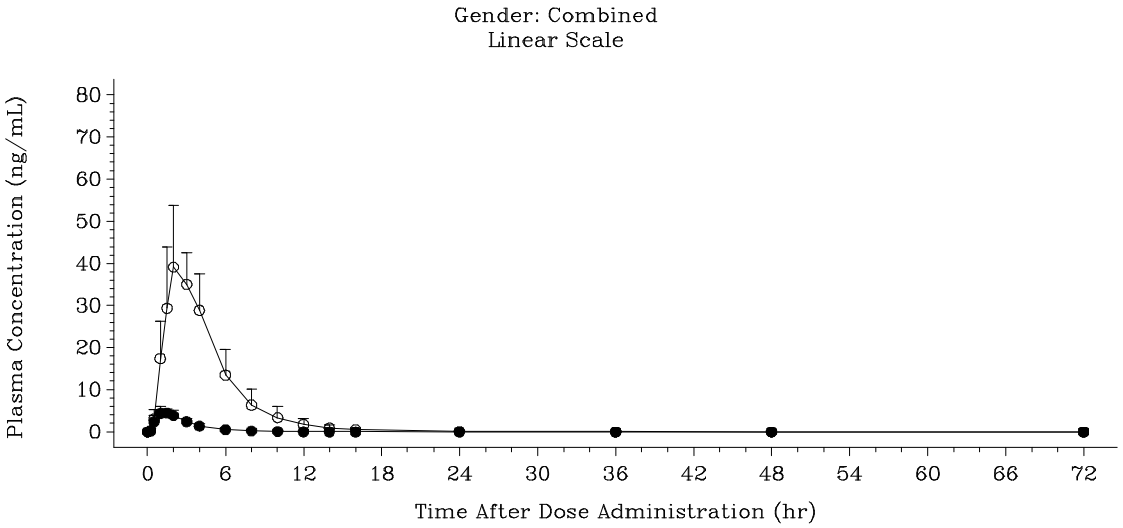
(6) 薬物動態解析対象被験者

全 20 例のうち、ペマフィブラートとシクロスポリン併用投与時に嘔吐を発現した被験者 6 例は、併用投与時の薬物動態パラメータ算出のための基本統計量から除外した。しかし、これら被験者の嘔吐発現前に採血された血漿中濃度データは基本統計量に含めた。

2.7.2.2.2.5.5.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラートを単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-35 に示した。ペマフィブラート単回投与後のペマフィブラート未変化体の平均血漿中濃度は、シクロスポリン併用投与によりペマフィブラート単独投与時より高値を示した。



K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 1 から引用改変

図 2.7.2.2-35 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）
（●: ペマフィブラート単独投与、○: シクロスポリン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.5.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-69 に示した。なお、Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の統計解析は、両治療期（ペマフィブラート単独投与時及びシクロスポリン併用投与時）いずれも評価できる被験者のパラメータを用いて実施した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、シクロスポリンの併用投与により有意に増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するシクロスポリン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 8.9644（7.5151～10.6931）及び 13.9947（12.6175～15.5223）であった。

表 2.7.2.2-69 ペマフィブラート未変化体の Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}：単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Cyclosporine		Pemafibrate Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	14	41.175	14	4.593	8.9644	7.5151 − 10.6931
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	14	181.225	14	12.986	13.9551	12.6963 − 15.3387
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	12	187.363	12	13.388	13.9947	12.6175 − 15.5223

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means (Pemafibrate + Cyclosporine/ Pemafibrate Alone)
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 14.2.3.1 から引用改変

(2) ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-70 に示した。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

単回投与後のペマフィブラート未変化体の tmax（中央値）はペマフィブラート単独投与時及びシクロスポリン併用投与時でそれぞれ 1.5 及び 2.0 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時と比較しシクロスポリン併用投与時で約 1 時間延長した。Vd/F（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時と比較しシクロスポリン併用投与時で減少した。

表 2.7.2.2-70 ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate Alone	n	Pemafibrate With Cyclosporine
Pemafibrate				
tmax (h)	20	1.500 (0.50, 2.07)	14	2.000 (1.50, 4.00)
MRT_{0-t} (h)	20	2.678 (13.1)	14	4.210 (16.5)
MRT_{0-inf} (h)	17	2.880 (12.1)	14	4.266 (16.3)
$t_{1/2}$ (h)	17	1.793 (27.0)	14	3.060 (20.7)
CL/F (L/h)	17	27.750 (43.8)	14	2.202 (29.8)
V_d/F (L)	17	71.779 (48.1)	14	9.722 (25.3)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 14.2.2.1 から引用改変

2.7.2.2.2.5.6 クラリスロマイシンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-104、参考資料 5.3.3.4-8）

2.7.2.2.2.5.6.1 治験方法

(1) 標題

クラリスロマイシンが K-877 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者にクラリスロマイシンを反復投与した後にペマフィブラート 0.4 mg を単回投与したときのペマフィブラートの薬物動態への影響を検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。Day 1 及び 9 の薬剤投与は、少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。

・Day 1 及び Day 9: ペマフィブラート 0.4 mg 単回投与
・Day 4～11: クラリスロマイシン 500 mg、1 日 2 回反復投与（1000 mg/日）

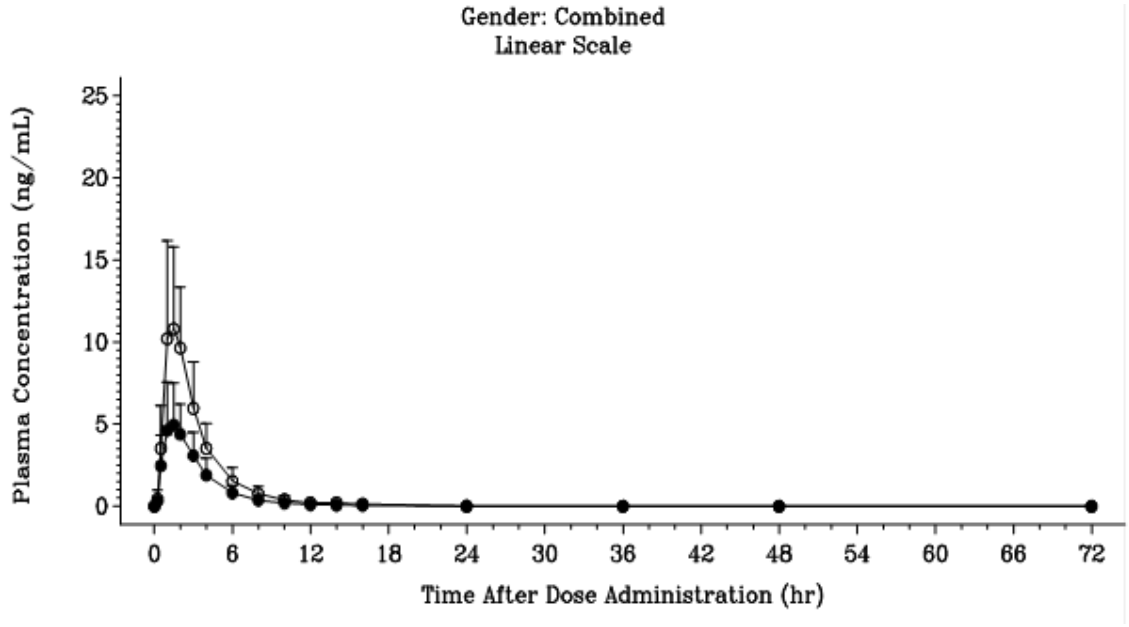
(6) 薬物動態解析対象被験者

全 20 例のうち、ペマフィブラート投与 30 分後に嘔吐を発現した 1 例を除いた 19 例（95.0%）を薬物動態解析対象被験者とした。

2.7.2.2.2.5.6.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラートを単独投与又はクラリスロマイシンと併用投与したときの、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-36 に示した。ペマフィブラート単回投与後のペマフィブラート未変化体の平均血漿中濃度は、クラリスロマイシン併用投与によりペマフィブラート単独投与時より高値を示した。



K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Figure 1 から引用改変

図 2.7.2.2-36 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）
（●: ペマフィブラート単独投与、○: クラリスロマイシン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.6.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-71 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、クラリスロマイシンの併用投与により有意に増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 2.4246（2.1632～2.7174）及び 2.0975（1.9158～2.2964）であった。

表 2.7.2.2-71 ペマフィブラート未変化体の Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}：単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Clarithromycin		Pemafibrate Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	18	11.331	18	4.673	2.4246	2.1632 − 2.7174
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	34.440	18	16.314	2.1111	1.9361 − 2.3020
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	35.670	17	17.006	2.0975	1.9158 − 2.2964

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means (Pemafibrate + Clarithromycin/ Pemafibrate Alone)
K-877-104(資料 5.3.3.4-8) Table 14.2.3.1 から引用改変

(2) ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-72 に示した。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

単回投与後のペマフィブラート未変化体の tmax（中央値）はペマフィブラート単独投与時及びクラリスロマイシン併用投与時でいずれも約 1.5 時間であり、$t_{1/2}$ は両投与時で同様であった。Vd/F（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時と比較しクラリスロマイシン併用投与時で減少した。

表 2.7.2.2-72 ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate Alone	n	Pemafibrate With Clarithromycin
Pemafibrate				
tmax (h)	19	1.500 (1.00, 3.05)	18	1.350 (1.00, 2.00)
MRT_{0-t} (h)	19	3.136 (14.8)	18	3.206 (15.5)
MRT_{0-inf} (h)	18	3.384 (16.0)	18	3.399 (15.7)
$t_{1/2}$ (h)	18	2.293 (41.6)	18	2.526 (41.9)
CL/F (L/h)	18	23.115 (40.3)	18	11.484 (30.0)
V_d/F (L)	18	76.463 (36.1)	18	41.850 (39.0)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Table 14.2.2.1 から引用改変

2.7.2.2.2.5.7 フルコナゾールがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-105、参考資料 5.3.3.4-9）

2.7.2.2.2.5.7.1 治験方法

(1) 標題

健康成人被験者を対象に、フルコナゾールが K-877 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者にフルコナゾールを反復投与した後にペマフィブラート 0.4 mg を単回投与したときのペマフィブラートの薬物動態への影響を検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。Day 1 及び 12 の薬剤投与は、少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。

・Day 1: ペマフィブラート 0.4 mg 単回投与
・Day 4～11: フルコナゾール 400 mg、1 日 1 回反復投与
・Day 12: ペマフィブラート 0.4 mg 及びフルコナゾール 400 mg の併用単回投与
・Day 13 及び 14: フルコナゾール 400 mg、1 日 1 回反復投与

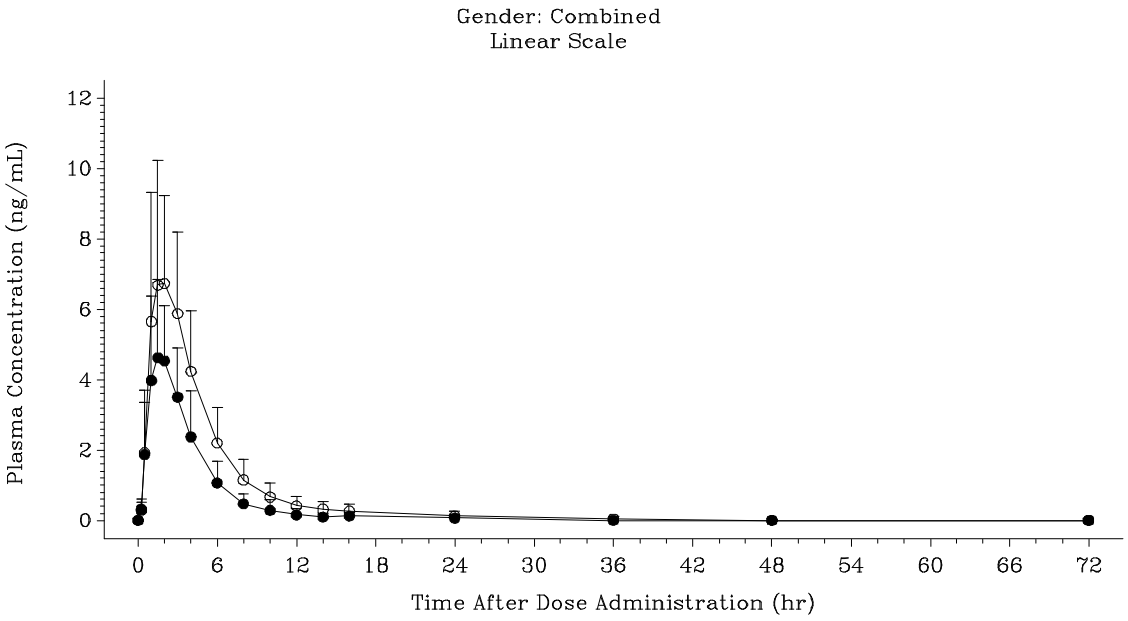
(6) 薬物動態解析対象被験者

20 例全ての症例を薬物動態解析対象被験者とした。

2.7.2.2.2.5.7.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラートを単独投与又はフルコナゾールと併用投与したときの、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度(平均値 + 標準偏差)の推移を図 2.7.2.2-37 に示した。ペマフィブラート単回投与後のペマフィブラート未変化体の平均血漿中濃度は、フルコナゾール併用投与によりペマフィブラート単独投与時より高値を示した。



K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Figure 1 から引用改変

図 2.7.2.2-37 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：フルコナゾール併用投与）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.7.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-73 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、フルコナゾールの併用投与により有意に増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.4409（1.2899～1.6096）及び 1.7891（1.6638～1.9239）であった。

表 2.7.2.2-73 ペマフィブラート未変化体の Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}：単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Fluconazole		Pemafibrate Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	19	7.272	19	5.047	1.4409	1.2899 − 1.6096
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	32.894	19	18.808	1.7490	1.6352 − 1.8707
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	34.128	17	19.076	1.7891	1.6638 − 1.9239

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means (Pemafibrate + Fluconazole /Pemafibrate Alone)
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 7 から引用改変

(2) ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-74 に示した。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

反復投与後のペマフィブラート未変化体の tmax（中央値）はペマフィブラート単独投与時及びフルコナゾール併用投与時でそれぞれ 1.8 及び 2.0 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時と比較しフルコナゾール併用投与時で約 1.7 時間延長した。Vd/F（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時と比較しフルコナゾール併用投与時でほぼ同様であった。

表 2.7.2.2-74 ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate Alone	n	Pemafibrate With Fluconazole
Pemafibrate				
tmax (h)	20	1.783 (1.00, 3.05)	19	2.000 (1.00, 4.00)
MRT_{0-t} (h)	20	3.457 (30.3)	19	4.498 (22.2)
MRT_{0-inf} (h)	19	3.578 (29.6)	17	4.733 (22.2)
$t_{1/2}$ (h)	19	2.107 (21.8)	17	3.824 (40.3)
CL/F (L/h)	19	21.438 (32.5)	17	11.720 (40.1)
Vd/F (L)	19	65.175 (32.1)	17	64.668 (27.4)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 6 から引用改変

2.7.2.2.2.5.8 ペマフィブラートがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-106、参考資料 5.3.3.4-10）

2.7.2.2.2.5.8.1 治験方法

(1) 標題

健康成人被験者を対象に、K-877 がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者にペマフィブラート 0.4 mg を 1 日 2 回（0.8 mg/日）反復投与したときのジゴキシンの反復投与の薬物動態への影響を検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。Day 10 及び 16 の薬剤投与は、少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。

・Day 1: ジゴキシン 0.25 mg、1 日 2 回投与（0.5 mg/日）
・Day 2～10: ジゴキシン 0.25 mg、1 日 1 回反復投与
・Day 11～16: ペマフィブラート 0.4 mg、1 日 2 回反復投与（0.8 mg/日）及び
　　ジゴキシン 0.25 mg、1 日 1 回反復投与

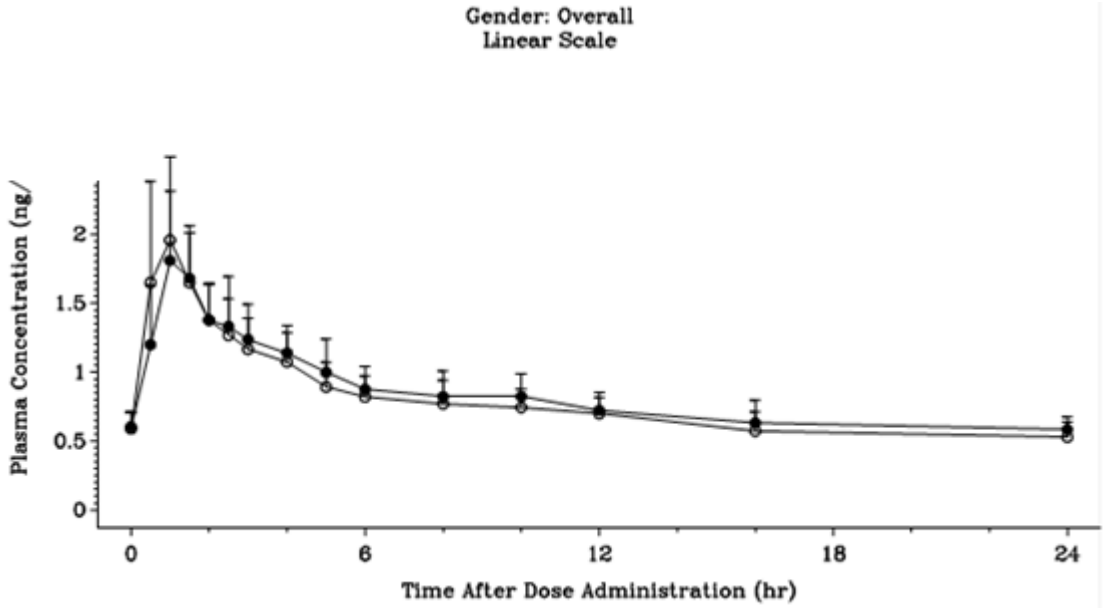
(6) 薬物動態解析対象被験者

20 例のうち 1 例が有害事象のため治験を中止したため、19 例（95.0%）を薬物動態解析対象被験者とした。

2.7.2.2.2.5.8.2 血漿中薬物濃度推移

(1) ジゴキシン

ジゴキシンを単独反復投与又はペマフィブラートと併用反復投与したときの、ジゴキシンの血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-38 に示した。ジゴキシンの血漿中濃度の推移は、ジゴキシン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで差は見られなかった



K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Figure 1 から引用改変

図 2.7.2.2-38 ジゴキシンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）
（●: ジゴキシン単独反復投与、○: ペマフィブラート併用反復投与）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.8.3 血漿中薬物動態パラメータ

(1) ジゴキシンの Cmax、$AUC_{0-\tau}$

ジゴキシンの薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-75 に示した。

反復投与後のジゴキシンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ジゴキシン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.0325（0.9511～1.1210）及び 0.9463（0.9090～0.9850）であった。

表 2.7.2.2-75 ジゴキシンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$: 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Digoxin with Pemafibrate		Digoxin Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Digoxin	Cmax (ng/mL)	19	1.949	19	1.887	1.0325	0.9511 − 1.1210
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	18.454	19	19.502	0.9463	0.9090 − 0.9850

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least square.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means (Digoxin + Pemafibrate/Digoxin Alone)
K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 8 から引用改変

(2) ジゴキシンのその他の血漿中薬物動態パラメータ

ジゴキシンのその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-76 に示した。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

ジゴキシンの薬物動態パラメータは、ジゴキシン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.2.2-76 ジゴキシンのその他の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment			
	n	Digoxin Alone	n	Digoxin with Pemafibrate
tmax (h)	19	1.000 (1.00, 5.00)	19	1.000 (0.50, 2.03)
$MRT_{0-\tau}$ (h)	7	9.792 (3.5)	19	9.676 (4.1)
CL_{ss}/F (L/h)	19	12.819 (19.0)	19	13.547 (20.9)
Vd_{ss}/F (L)	7	0.312 (32.0)	6	0.378 (45.3)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 6 から引用

2.7.2.2.2.5.9 リファンピシンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-107、参考資料 5.3.3.4-11）

2.7.2.2.2.5.9.1 治験方法

(1) 標題

リファンピシンが K-877 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者を対象にリファンピシンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。Day 1、4 及び 15 の薬剤投与は、少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。

・Day 1: ペマフィブラート 0.4 mg 単独投与
・Day 4: リファンピシン 600 mg とペマフィブラート 0.4 mg の併用投与
・Day 5～14: リファンピシン 600 mg1 日 1 回単独投与
・Day 15: ペマフィブラート 0.4 mg 単独投与

(6) 薬物動態解析対象被験者

20 例全ての症例を薬物動態解析対象被験者とした。

2.7.2.2.2.5.9.2 血漿中薬物濃度推移

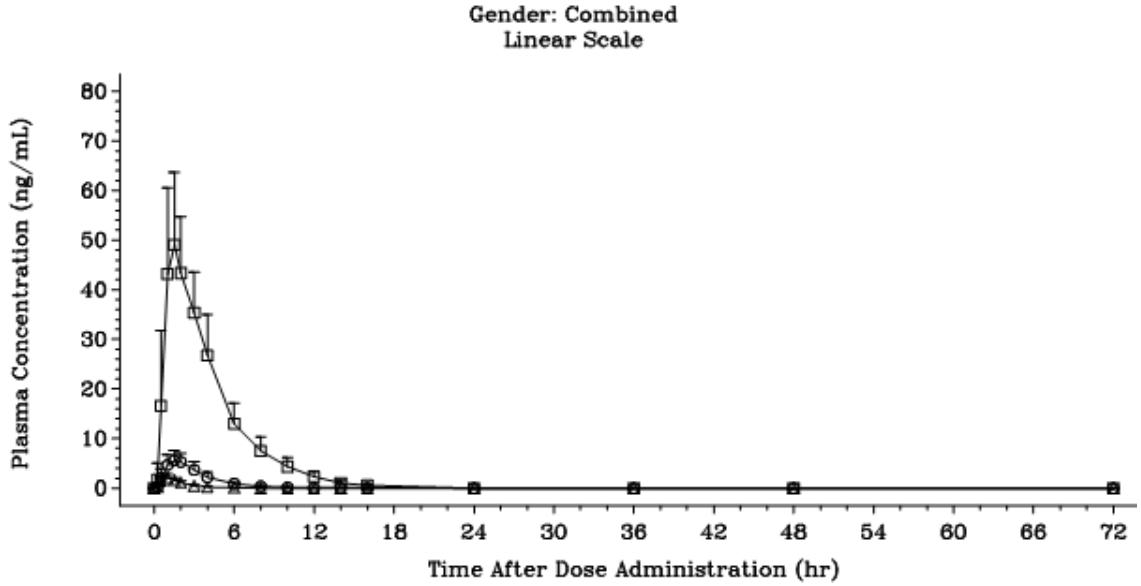
1) ペマフィブラート単独投与（Day 1）したときと、ペマフィブラートとリファンピシンを併用投与（Day 4）したときの比較

ペマフィブラート単独投与（Day 1）又はリファンピシンと併用投与（Day 4）したときの、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-39 に示した。ペマフィブラート単回投与後のペマフィブラートの平均血漿中濃度は、リファンピシン併用投与によりペマフィブラート単独投与時より高値を示した。

2) ペマフィブラート単独投与（Day 1）したときと、10 日間リファンピシン反復投与後にペマフィブラートを単独投与（Day 15）したときの比較

ペマフィブラート単独投与（Day 1）又はリファンピシン反復投与後のペマフィブラート単独投与（Day 15）の、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-39 に示した。リファンピシン反復投与後のペマフィブラー

ト単独投与時（Day 15）のペマフィブラート未変化体の平均血漿中濃度は、ペマフィブラート単独投与時（Day 1）より低値を示した。



K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 1 から引用改変

図 2.7.2.2-39 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移（○：ペマフィブラート単独投与、□：リファンピシン併用投与（Day 4～6）、△：リファンピシン併用投与（Day 15～17））（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.9.3 ペマフィブラートを単独投与（Day 1）したときと、ペマフィブラートとリファンピシンを併用投与（Day 4）したときの比較

(1) ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-77 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、リファンピシンの併用投与により有意に増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 9.4336（8.3626～10.6419）及び 10.9009（9.9154～11.9844）であった。

表 2.7.2.2-77 ペマフィブラート未変化体の Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}：単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Rifampin (Single dose)（Day 4）		Pemafibrate Alone (Day 1)		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	20	53.512	20	5.672	9.4336	8.3626 – 10.6419
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	213.122	20	19.213	11.0928	10.2267 – 12.0323
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	218.774	17	20.069	10.9009	9.9154 – 11.9844

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means [Pemafibrate + Rifampin (Single dose)/ Pemafibrate Alone]
K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 7 から引用改変

(2) ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-78 に示した。ペマフィブラート未変化体の tmax（中央値）はペマフィブラート単独投与時及びリファンピシン併用単回投与時で 1.5 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時及びリファンピシン併用単回投与時で同等であった。CL/F 及び Vd/F（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時で低下した。

表 2.7.2.2-78 ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate Alone (Day 1)	n	Pemafibrate With Rifampin (Single Dose) (Day 4)
Pemafibrate				
tmax (h)	20	1.500 (1.50, 3.00)	20	1.500 (0.57, 3.08)
MRT_{0-t} (h)	20	3.115 (14.6)	20	4.001 (10.8)
MRT_{0-inf} (h)	18	3.225 (15.2)	19	4.068 (11.2)
$t_{1/2}$ (h)	18	2.057 (25.6)	19	2.416 (19.2)
CL/F (L/h)	18	19.973 (35.6)	19	1.866 (27.7)
Vd/F (L)	18	59.285 (32.1)	19	6.503 (25.5)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 6 から引用改変

2.7.2.2.2.5.9.4 ペマフィブラートを単独投与（Day 1）したときと、リファンピシン反復投与後にペマフィブラートを単独投与（Day 15）したときの比較

(1) ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対するリファンピシン反復投与後のペマフィブラート単回投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-79 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、リファンピシン反復投与により有意に減少した。ペマフィブラート単独投与（Day 1）に対するリファンピシン反復投与後のペマフィブラート単独投与時（Day 15）の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.3792（0.3378～0.4257）及び 0.2221（0.2065～0.2389）であった。

表 2.7.2.2-79 ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$：単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Pemafibrate with Rifampin (Multiple dose) (Day 15)		Pemafibrate Alone (Day 1)		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	20	2.151	20	5.672	0.3792	0.3378 – 0.4257
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	4.186	20	19.213	0.2179	0.2044 – 0.2322
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	16	4.355	16	19.610	0.2221	0.2065 – 0.2389

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means [Pemafibrate + Rifampin (Multiple dose)/ Pemafibrate Alone]
K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 7 から引用改変

(2) ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-80 に示した。tmax 及び $t_{1/2}$ はリファンピシン反復投与後のペマフィブラート単独投与（Day 15）の方がそれぞれ 0.5 時間及び約 1 時間短縮した。CL/F 及び Vd/F はリファンピシン反復投与後のペマフィブラート単独投与時（Day 15）の方が増加した。

表 2.7.2.2-80 ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic (unit)	Parameter	Treatment			
		n	Pemafibrate Alone (Day1)	n	Pemafibrate With Rifampin (Multiple Dose)(Day15)
Pemafibrate					
	tmax (h)	20	1.500 (1.50, 3.00)	20	1.000 (0.50, 2.02)
	MRT_{0-t} (h)	20	3.115 (14.6)	20	1.791 (20.3)
	MRT_{0-inf} (h)	18	3.225 (15.2)	17	2.028 (25.2)
	$t_{1/2}$ (h)	18	2.057 (25.6)	17	1.046 (41.0)
	CL/F (L/h)	18	19.973 (35.6)	17	91.983 (27.3)
	Vd/F (L)	18	59.285 (32.1)	17	138.869 (43.0)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値(変動係数)、tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 6 から引用改変

2.7.2.2.2.5.10 ペマフィブラートがワルファリンの薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-108、参考資料 5.3.3.4-12）

2.7.2.2.2.5.10.1 治験方法

(1) 標題

K-877 がワルファリンの薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者にペマフィブラート 0.2 mg を 1 日 2 回（0.4 mg/日）反復投与したときのワルファリンの定常状態下の薬力学への影響を PT-INR を測定することにより検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。

Day 1～2: ワルファリン 5 mg、1 日 1 回投与（2.5 mg 錠を 2 錠）

Day 3～9: PT-INR が 1.2～2.2 になるよう各被験者の投与量を調整し維持用量を決定

Day 10～13:各被験者で維持用量を投与

Day 14～21: ペマフィブラート 0.2 mg、1 日 2 回投与（0.4 mg/日）及びワルファリン維持用量、1 日 1 回投与

(6) 薬力学解析対象集団及び薬物動態解析対象被験者

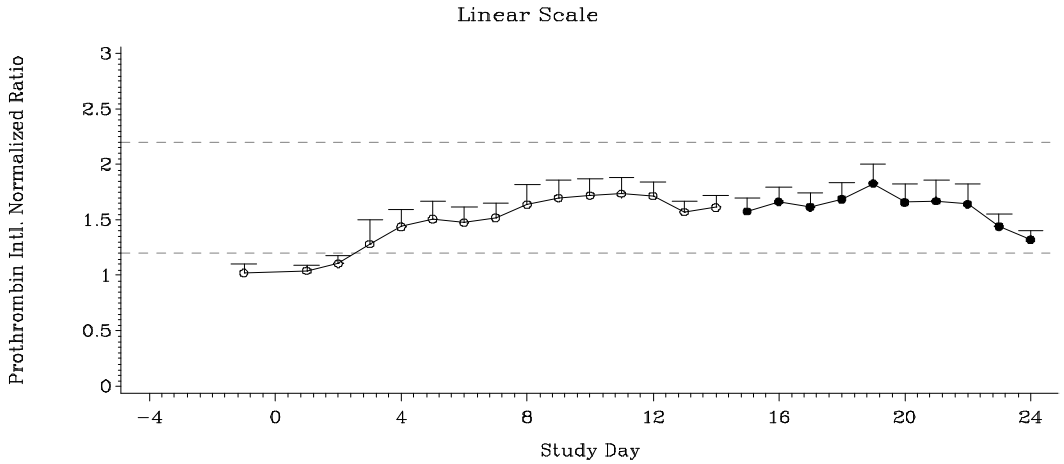
20 例のうち 1 例が治験実施計画書からの逸脱のため治験を中止したため、19 例（95.0%）を薬力学解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

2.7.2.2.2.5.10.2 薬力学の結果

(1) PT-INR 及び PT の推移

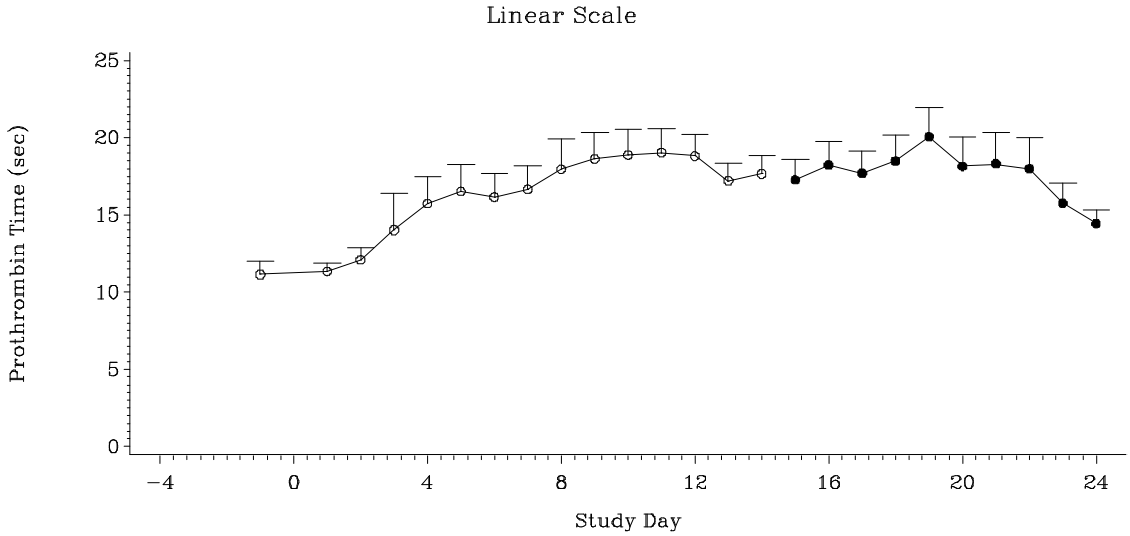
薬力学解析対象集団の PT-INR 及び PT（平均値）の推移を図 2.7.2.2-40、図 2.7.2.2-41 に示した。

ワルファリンを Day 1 から Day 13 まで単独反復投与したとき、Day 1（投与前）の平均 PT-INR（1.04）は、Day 11（投与前）に 1.74（最大値）に上昇した。Day 14 からペマフィブラートを併用反復投与したところ、平均 PT-INR は最大 1.83 を示した[Day 19（投与前）]。ペマフィブラートの最終併用投与後（Day 23）には、平均 PT-INR は 1.42 に低下した。PT の推移は、PT-INR の推移とほぼ同様であった。



Note: For Subject 106 (Day 11) and Subject 110 (Day 21), the original predose sample values were missing. Repeat samples for these cases were taken and used for the plots. For all other cases where repeat samples were drawn, only the original scheduled values were used for the plots.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Figure 1 から引用改変

図 2.7.2.2-40 PT-INR の推移（平均値 + 標準偏差)
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬力学解析対象集団）



Note: For Subject 106 (Day 11) and Subject 110 (Day 21), the original predose sample values were missing. Repeat samples for these cases were taken and used for the plots. For all other cases where repeat samples were drawn, only the original scheduled values were used for the plots.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Figure 2 から引用改変

図 2.7.2.2-41 PT の推移（平均値 + 標準偏差)
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬力学解析対象集団）

(2) ワルファリンの定常状態におけるペマフィブラートの影響

ワルファリンの定常状態における薬力学にペマフィブラートの反復投与が影響するか評価するために、PT-INR 及び PT について、最小二乗平均値及び単独投与時に対する併用投与時の最小二乗平均値の比を表 2.7.2.2-81 に示した。

PT-INR 及び PT について、ワルファリン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の最小二乗平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.020（0.988, 1.051）及び 1.019（0.987, 1.051）であった。

表 2.7.2.2-81 PT-INR 及び PT: 単独投与時に対する併用投与時の最小二乗平均値の比（薬力学解析対象集団）

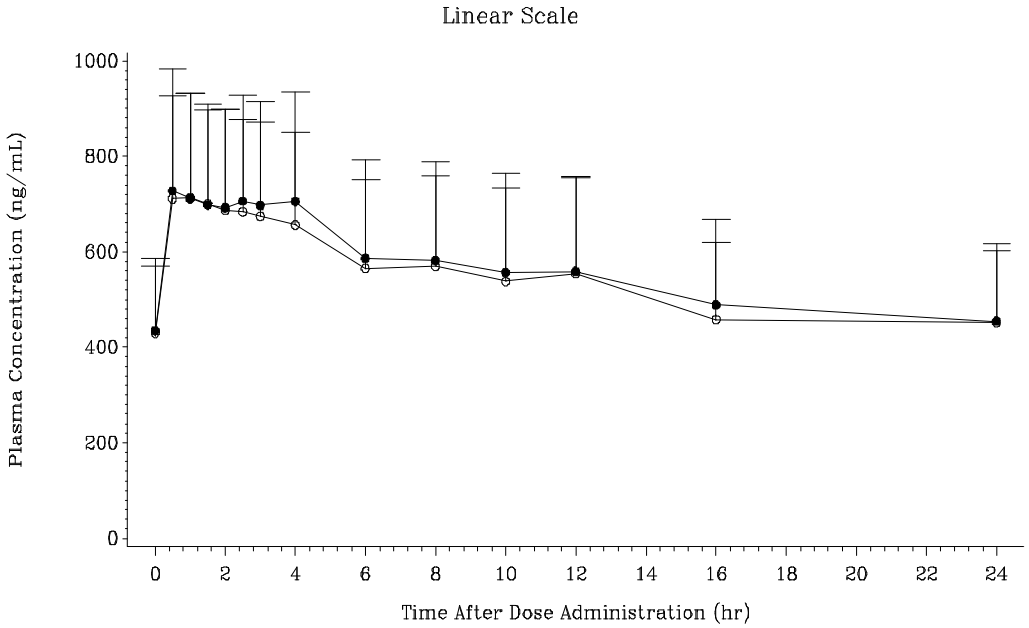
Parameter	n	Warfarin Alone (LS means)	Warfarin with Pemafibrate (LS means)	Difference	90% CI of the Difference	Ratio[a]	90% CI of Ratio[b]
PT-INR	19	1.612	1.644	0.0316	–0.0197 - 0.0829	1.0196	0.9878 - 1.0514
PT	19	17.658	17.995	0.3368	–0.2311 - 0.9048	1.0191	0.9869 - 1.0512

Abbreviations: CI, confidence interval; INR, international normalized ratio; LS, least squares; PT, prothrombin time.
Note: Analysis of variance with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was performed on PT-INR and PT at Day 22 (Warfarin with Pemafibrate as test) versus Day 14 (Warfarin alone as reference).
a Ratio of LS means [Warfarin with Pemafibrate / Warfarin alone]
b 90% CI of ratio was calculated by dividing the limits of the 90% CI difference by Reference LS mean and adding 1.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 7 から引用

2.7.2.2.2.5.10.3 薬物動態の結果

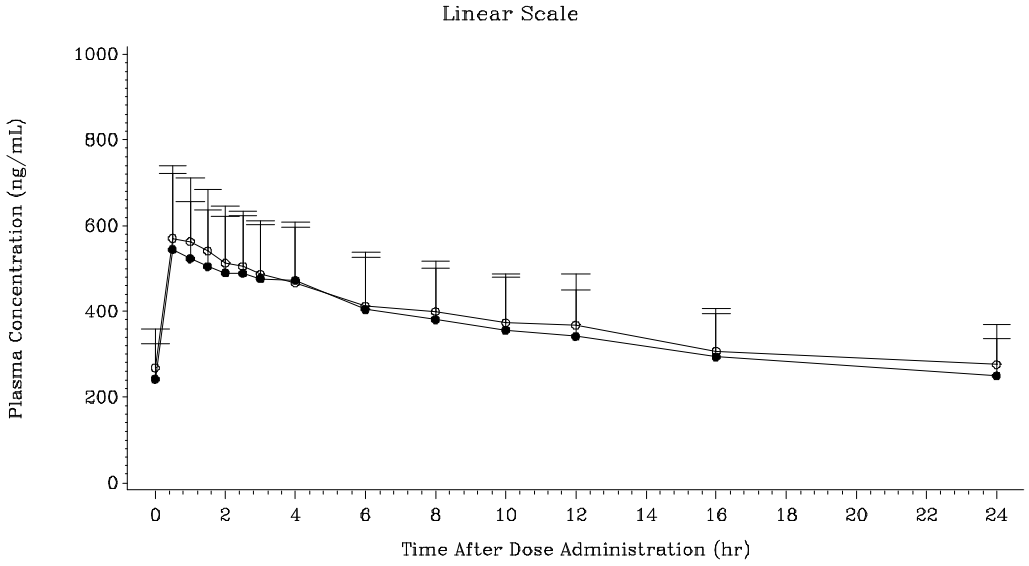
1) R 体及び S 体ワルファリンの血漿中濃度推移

ワルファリンを単独反復投与したときとペマフィブラートと併用反復投与したときの、R 体及び S 体ワルファリンの血漿中濃度（平均値 + 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-42、図 2.7.2.2-43 に示した。R 体及び S 体ワルファリンの血漿中濃度の推移は、ワルファリン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで差は見られなかった。



Note: The lower limit of quantification for both R-Warfarin and S-Warfarin in plasma was 5.00 ng/mL.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Figure 3 から引用

図 2.7.2.2-42 R 体ワルファリンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差)
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: The lower limit of quantification for both R-Warfarin and S-Warfarin in plasma was 5.00 ng/mL.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Figure 4 から引用

図 2.7.2.2-43 S 体ワルファリンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差)
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬物動態解析対象集団）

2) R 体及び S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$

R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-82 に示した。

反復投与後の R 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ワルファリン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.00（0.97～1.04）及び 1.03（1.00～1.06）であった。また、反復投与後の S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ワルファリン単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.93（0.89～0.97）及び 0.95（0.93～0.98）であった。

表 2.7.2.2-82 R 体及び S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$: 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter(unit)	n	Warfarin Alone	Warfarin with Pemafibrate	Ratio[a]	90% CI of Ratio
			Geometric LS Means			
R-Warfarin	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	12249	12601	1.029	1.004 - 1.055
	Cmax (ng/mL)	19	723.5	726.2	1.004	0.972 - 1.037
S-Warfarin	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	8524	8105	0.951	0.926 - 0.976
	Cmax (ng/mL)	19	589.0	547.1	0.929	0.889 - 0.970

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
Note: A linear mixed-effects model on the natural-log transformed pharmacokinetic parameters was performed with treatment as a fixed effect and subject as a random effect at Day 21 (Warfarin with Pemafibrate as test) versus Day 13 (Warfarin alone as reference).
a: Ratio of Geometric LS means (Warfarin with Pemafibrate / Warfarin Alone)
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 9 から引用

(1) R 体及び S 体ワルファリンのその他の薬物動態パラメータ

R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-83 に示した。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータは、ワルファリン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで明らかな違いは見られなかった。

表 2.7.2.2-83 R 体及び S 体ワルファリンのその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment			
(unit)	n	Warfarin alone	n	Warfarin with Pemafibrate
R-Warfarin				
Cavg (ng/mL)	19	511.9 (32.7)	19	524.4 (34.4)
Ctrough (ng/mL)	19	428.6 (33.0)	19	428.0 (35.5)
Kel (1/h)	4	0.02541 (16.5)	7	0.02149 (23.6)
tmax (h)	19	1.000 (0.50, 3.00)	19	0.517 (0.50, 4.08)
$t_{1/2}$ (h)	4	27.3 (18.1)	7	32.3 (27.7)
CL_{ss}/F (L/h)	19	0.3058 (24.8)	19	0.3037 (22.6)
Vd/F (L)	4	14.5 (23.3)	7	15.7 (33.3)
S-Warfarin				
Cavg (ng/mL)	19	356.2 (29.5)	19	337.3 (30.7)
Ctrough (ng/mL)	19	262.6 (33.7)	19	237.3 (34.4)
Kel (1/h)	16	0.02684 (27.4)	16	0.02806 (22.5)
tmax (h)	19	1.000 (0.50, 2.03)	19	0.517 (0.50, 2.50)
$t_{1/2}$ (h)	16	25.8 (61.6)	16	24.7 (24.9)
CL_{ss}/F (L/h)	19	0.4395 (27.9)	19	0.4722 (25.8)
Vd/F (L)	16	17.8 (37.6)	16	17.3 (25.1)
$AUC_{0-\tau}(S)/AUC_{0-\tau}(R)$	19	0.6959 (29.5)	19	0.6432 (27.7)

パラメータは幾何平均値（変動係数）、tmax は中央値（最小値, 最大値）
Cavg: 平均濃度（average plasma concentration）
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 8 から引用

2.7.2.2.2.5.11 クロピドグレルがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（米国）

（K-877-109、参考資料 5.3.3.4-13）

2.7.2.2.2.5.11.1 治験方法

(1) 標題

クロピドグレルが K-877 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験

(2) 治験デザイン

非盲検

(3) 主目的

健康成人被験者を対象にクロピドグレルがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

以下のスケジュールで被験者に経口投与した。

Day 1: ペマフィブラート 0.4 mg 1 日 1 回単独投与

Day 4: クロピドグレル 300 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用単回投与

Day 5、6: クロピドグレル 75 mg 錠 1 日 1 回単独投与

Day 7: クロピドグレル 75 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用単回投与

Day 8、9: クロピドグレル 75 mg 錠 1 日 1 回単独投与

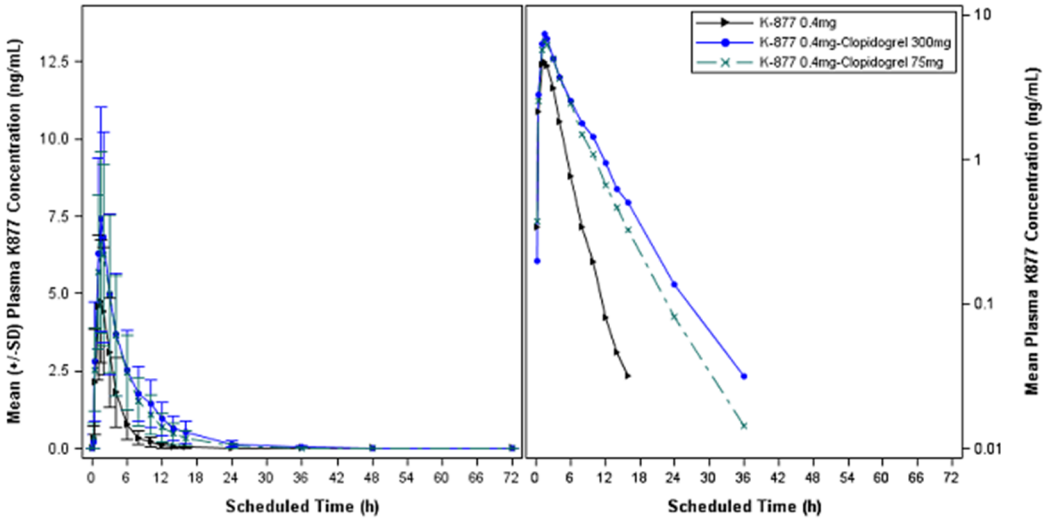
(6) 薬物動態解析対象被験者

20 例全ての症例を薬物動態解析対象被験者とした。

2.7.2.2.2.5.11.2 血漿中薬物濃度推移

1) ペマフィブラート単独投与（Day 1）したときと、ペマフィブラートとクロピドグレル併用投与（Day 4 及び 7）したときの比較

ペマフィブラート単独投与（Day 1）又はクロピドグレル併用投与（Day 4 及び 7）したときの、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.2.2-44 に示した。ペマフィブラート単回投与後のペマフィブラートの平均血漿中濃度は、クロピドグレル併用投与によりペマフィブラート単独投与時より高値を示した。



K-877: Pemafibrate, SD = standard deviation.
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Figure 1 から引用

図 2.7.2.2-44 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移
（平均値 ± 標準偏差、左 ノーマルスケール、右 片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.5.11.3 ペマフィブラートを単独投与（Day 1）したときと、ペマフィブラートとクロピドグレルを併用投与（Day 4 及び 7）したときの比較

(1) ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、幾何平均値及び単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を表 2.7.2.2-84 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax と $AUC_{0\text{-}inf}$ は、クロピドグレルの併用投与により増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するクロピドグレル併用投与時の Cmax と $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、クロピドグレル 300 mg 投与時及び 75 mg 投与時でそれぞれ 1.4855（1.3915～1.5858）、2.3728（2.2473～2.5052）及び 1.3415（1.2583～1.4302）、2.0876（1.9811～2.1998）であった。

表 2.7.2.2-84 ペマフィブラート未変化体の Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}: 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter (Unit)	Pemafibrate Alone		Pemafibrate+ Clopidgrel 300mg (Single dose)				Pemafibrate+ Clopidgrel 75mg (Single dose)			
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means	Ratio[a]	90% CI of Ratio	n	Geometric LS Means	Ratio[a]	90% CI of Ratio
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	20	4.8	20	7.1	1.4855	1.3915 - 1.5858	20	6.4	1.3415	1.2583 - 1.4302
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	15.8	20	37.5	2.3792	2.2528 - 2.5126	20	32.8	2.0793	1.9701 - 2.1945
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	16.1	20	38.1	2.3728	2.2473 - 2.5052	20	33.6	2.0876	1.9811 - 2.1998

An ANOVA model was performed on logarithm-transformed PK parameters. The ANOVA model included treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
GMs were the means from the ANOVA model presented after back transformation to the original scale.
The CIs were presented after back transformation to the original scale.
Intra-Subject CV (%) was calculated as 100*SQRT(EXP(SIGMA^2)-1), where SIGMA^2 is the residual variance estimate from PROC MIXED.
n: number of subjects with an observation
a: Ratio of Geometric LS means [Pemafibrate + Clopidgrel (Single dose)/ Pemafibrate Alone]
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table6 から引用改変

(2) ペマフィブラート未変化体のその他の血漿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-85 に示した。ペマフィブラート未変化体の tmax（中央値）はペマフィブラート単独投与時及びクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時のいずれも 1.5 時間であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）はペマフィブラート単独投与時に比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時に延長が認められ、CL/F は低下した。

表 2.7.2.2-85 ペマフィブラート未変化体のその他の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment					
	n	Pemafibrate Alone (Day 1)	n	Pemafibrate With Clopidogrel 300mg (Single Dose) (Day 4)	n	Pemafibrate With Clopidogrel 75mg (Single Dose) (Day 7)
Pemafibrate						
tmax (h)	20	1.50(1.00, 3.00)	20	1.50(1.00, 3.00)	20	1.50(0.53, 2.00)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	20	2.9655(17.4)	20	5.7944(18.1)	20	5.0336(16.3)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	20	3.2052(18.4)	20	6.2201(18.4)	20	5.5220(15.1)
$t_{1/2}$ (h)	20	2.1827(38.2)	20	4.4574(26.2)	20	4.1758(25.9)
CL/F (L/h)	20	24.9(49.1)	20	10.5(52.4)	20	11.9(51.3)
Vd/F (L)	20	78.4(41.7)	20	67.4(44.1)	20	71.8(44.7)

n: 被験者数、パラメータは幾何平均値（変動係数）、tmax は中央値（最小値, 最大値）
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table 5、7、9、14.4.1.4 から引用改変

2.7.2.2.2.6 臨床薬力学試験

2.7.2.2.2.6.1 Thorough QT/QTc 評価試験（米国）

（K-877-102、評価資料 5.3.4.1-1）

2.7.2.2.2.6.1.1 治験方法

(1) 標題

健康成人男性及び女性被験者に K-877 の 2 用量（臨床用量及び臨床用量を超える用量）を経口単回投与したときの心電図への影響を検討するために陽性対照としてモキシフロキサシンを用いたプラセボ対照、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験: Thorough QT/QTc 評価試験

(2) 治験デザイン

プラセボ対照、陽性対照（モキシフロキサシン）、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、4 群 4 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

健康成人被験者を対象として、ペマフィブラート（2 用量: 臨床用量として 0.4 mg 及び臨床用量を超える用量として 1.6 mg）投与後の QTcI（個別の被験者データに基づく補正 QT 間隔）を中心に心電図パラメータへの影響をプラセボと比較検討する。

(4) 対象

健康成人被験者

(5) 用法・用量

Day 1（第 1 期）、6（第 2 期），11（第 3 期）及び 16（第 4 期）の朝、各被験者に割付けられた薬剤 [ペマフィブラート 0.4 mg、ペマフィブラート 1.6 mg、モキシフロキサシン 400 mg、プラセボ（ダブルダミー方式で錠剤 8 錠と 1 カプセル）] を各期盲検下で経口単回投与後、それぞれ 4 日間の休薬期間をおき、クロスオーバー試験で実施した。投与日の投与時間はおおよそ同じ時間（基本的に朝 8 時）とし、少なくとも 8 時間の絶食下に 240 mL の水（室温）と共に投与した。投与後 4 時間は絶食とし、座位又は立位を保った。投与前後 1 時間は他の飲料等の摂取は禁止した。

- ペマフィブラート 0.4 mg: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 2 錠 + プラセボ錠 6 錠 + プラセボカプセル 1 カプセル
- ペマフィブラート 1.6 mg: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 8 錠 + プラセボカプセル 1 カプセル
- モキシフロキサシン 400 mg: プラセボ錠 8 錠 + モキシフロキサシン 400 mg 錠を封入したカプセル 1 カプセル
- プラセボ: プラセボ錠 8 錠 + プラセボカプセル 1 カプセル

(6) 主要評価項目

被験者ごとにペマフィブラート投与後の時間を一致させ、各時点における ΔΔQTcI

（プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差）の平均値の最大値

(7) 解析対象被験者

登録された 56 例（男性 25 例、女性 31 例）全てを薬力学解析対象被験者とした。

2.7.2.2.2.6.1.2 薬力学の結果

ペマフィブラート（0.4 mg 及び 1.6 mg）投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の最小二乗平均値及び片側 95%信頼区間の上限値を表 2.7.2.2-86 に示した。ΔΔQTcI の最小二乗平均値の最大値はペマフィブラート 1.6 mg 投与 22.5 時間後の 1.43 ms で、片側 95%信頼区間の上限値は 3.38 ms（最大値）であった。片側 95%の信頼区間上限値の最大値が 10 ms 未満であったことから、健康成人におけるペマフィブラート投与による ΔΔQTcI への影響はないものと判断された。また、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度に依存した ΔΔQTcI 延長の傾向は認めなかった。

表 2.7.2.2-86 ペマフィブラートの 2 用量を投与後の時間を一致させ、ΔΔQTcI（プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差）の最小二乗平均値及び片側 95%信頼区間の上限値（ms）（薬力学解析対象集団）

Hours After Dosing	Pemafibrate 0.4 mg		Pemafibrate 1.6 mg	
	LS Means	95% UCB	LS Means	95% UCB
0.25	1.16	2.96	0.33	2.14
0.5	–0.38	1.42	–0.55	1.26
1	0.26	2.07	–0.86	0.96
1.5	–0.13	1.69	0.15	1.98
2	–0.17	1.64	–0.33	1.48
3	0.36	2.18	0.21	2.02
4	–0.30	1.51	–1.88	–0.06
6	–0.24	1.57	–0.89	0.93
8	0.97	2.77	–1.81	–0.00
10	–1.33	0.48	–2.89	–1.07
12	–0.19	1.63	–0.66	1.17
14	0.66	2.47	–2.59	–0.77
16	–1.33	0.48	–3.01	–1.19
22.5	1.08	3.02	1.43	3.38

Abbreviations: LS, least square; QTcI, individually corrected QT interval; UCB, upper confidence bound.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 10 から引用

心電図パラメータについて、PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの差の平均値は全ての投与薬剤で小さく、経過時間又は投与薬剤による変動に一定の傾向は認められなかった。また、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後とプラセボ投与後との心拍数の差は小さく、経過時間又は投与薬剤による変動に一定の傾向は認められなかった。

2.7.2.2.2.6.1.3 薬物動態の結果

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-87 に示した。ペマフ

ィブラート未変化体はいずれの投与量でも単回投与約 1～1.5 時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に達した後、一相性の消失推移を示した。ペマフィブラート単回投与後の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート 0.4 mg と 1.6 mg 間でほぼ投与量比に従い増加した。

表 2.7.2.2-87 ペマフィブラート投与後の未変化体の薬物動態パラメータ [幾何平均値(変動係数)、薬物動態解析対象集団]

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate 0.4 mg	n	Pemafibrate 1.6 mg
Cmax (ng/mL)	56	4.511 [58.0]	56	16.276 [37.7]
tmax (h)[a]	56	1.208 [0.67, 2.17]	56	1.425 [0.67, 2.17]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	53	14.967 [64.8]	52	58.602 [42.0]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	56	14.854 [63.1]	56	56.043 [43.6]
$t_{1/2}$ (h)	53	2.243 [46.6]	52	2.805 [36.7]
CL/F (L/h)	53	26.725 [41.4]	52	27.303 [40.4]
V_d/F (L)	53	86.498 [49.9]	52	110.504 [37.9]

n: number of subjects with an observation
a: Median [minimum, maximum] values are presented.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 17 から引用改変

2.7.2.2.2.6.1.4 本試験成績を日本人の QT 延長リスクの評価に用いることについて

ICH ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」には、「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている。」と示されている。このことから、日本人と外国人との間で本薬の曝露に大きな違いがなければ、海外で実施された Thorough QT/QTc 評価試験の成績を日本人のリスク評価に用いることが可能と考えた。

健康成人及び患者を対象とした臨床試験で得られた本薬未変化体の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施し、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人）を候補因子に含めて検討した結果、CL/F と V/F の共変量として人種（アジア人、その他の人種）が最終モデルに組み込まれたが、AUC、Cmax への影響は 40%未満であり、大きな違いではないと考えられた（表 2.7.2.2-88）。また、日本人及び米国人を対象とした薬物動態試験の結果から、代謝物の AUC 及び Cmax を比較したところ、大きな違いは認められなかった（表 2.7.2.2-89）。

以上より、海外で実施された Thorough QT/QTc 評価試験の成績を日本人のリスク評価に用いることは可能であると考えられた。

表 2.7.2.2-88 最終モデルの共変量が AUC、Cmax に与える影響

Covariate		Covariate effect on			AUC	Cmax
		Ka	CL/F	V/F		
Hyperlipidemia	No/Yes	-	0.360	-	0.735	0.803
Asian	Other/Asian	-	0.590	0.505	0.629	0.640
Rosvastatin use	Yes/No	-	-0.185	-0.299	1.227	1.283
Single or multiple dose	Single/Multiple	0.417	-	0.262	1.000	1.154
Food	Fasting/Fed	-	-	-0.613	1.000	1.263
Dose per day	0.8 mg/0.05 mg	0.484	0.0140	-	0.986	1.287
	0.3 mg/0.8 mg	0.308	0.234	-	0.810	1.041
Type of formulation	Formulation D/Formulation C	0.338	-	-	1.000	0.971

表 2.7.2.2-89 人種による C_{max} と $AUC_{0-\tau}$ の比較（0.4mg/日 1 日 2 回反復投与時）

	人種	n	最終投与（反復 7 日目）	
			C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng･h/mL)
Pemafibrate	日本人	55	3.599(33.6)	14.039(38.5)
	米国人	10	2.25(31.0)	8.69(29.4)
K-15828	日本人	55	0.072(70.7)※	0.139(109.5)※
	米国人	10	0.08(62.8)※	0.16(81.4)※
K-15834	日本人	55	0.064(76.3)※	0.147(109.4)※
	米国人	10	0.06(87.3)※	0.07(109.9)※
K-23467	日本人	55	0.640(21.9)	4.365(23.4)
	米国人	10	0.62(26.6)	3.95(22.5)
K-23469	日本人	55	0.362(20.4)	3.130(24.0)
	米国人	10	0.28(27.2)	2.42(20.5)
K-23605	日本人	55	0.503(24.1)	5.115(22.5)
	米国人	10	0.54(25.9)	5.61(26.0)

geomean (CV)、※median (CV)
2.7.2.5.1～2.7.2.5.12 参照
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 6、Table9、Table10、Table11 及び Table 14.2.3 から引用改変

2.7.2.2.2.6.2 HDL 機能評価試験

（K-877-11、評価資料 5.3.4.2-1）

2.7.2.2.2.6.2.1 治験方法

(1) 標題

K-877 HDL 機能評価試験

(2) 治験デザイン

プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験

(3) 主目的

TG 高値かつ HDL-C 低値の脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 4 週間投与したときの HDL 機能に対する影響について、プラセボを対照にマクロファージからのコレステロール引き抜き能を主要評価指標として検討する。また､ペマフィブラートを 4 週間投与したときの食後の脂質代謝への影響を検討する。

(4) 対象

脂質異常症患者

(5) 用法・用量

プラセボ錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 日 2 回朝夕食後（1 回 1 錠）経口投与した（投与期間は 4 週間）。

[プラセボ先行群]

第 1 期にプラセボ錠、第 2 期にペマフィブラート 0.2 mg 錠をそれぞれ 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。

[ペマフィブラート先行群]

第 1 期にペマフィブラート 0.2 mg 錠、第 2 期にプラセボ錠をそれぞれ 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。

(6) 評価項目

・HDL 機能の評価
  - ペマフィブラート及びプラセボ投与後の 4 週時におけるマクロファージからのコレステロール引き抜き能のベースラインからの変化率
  - ペマフィブラート及びプラセボ投与後の 4 週時における HDL 関連評価指標の変化
・食後の脂質代謝への影響の評価
  - ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における食後 TG、TC、RLP-C、FFA、ApoB48 及び FGF21 の AUC のベースラインからの変化
・抗炎症作用の評価
  - ペマフィブラート及びプラセボ投与後の 4 週時における抗炎症マーカーの変化

(7) 解析対象被験者

同意を取得した 46 例の被験者のうち 33 例が無作為割付けされ、これらを安全性解析対象集団及び FAS に採用した。プラセボ先行群の 1 例が併用禁止薬の使用により 4 週時の全データが不採用となり、PPS は 32 例（プラセボ先行群 15 例、ペマフィブラート先行群 17 例）となった。

2.7.2.2.2.6.2.2 有効性の結果

(1) HDL 機能の評価

ペマフィブラート投与群はプラセボ群と比較して統計学的に有意にマクロファージからのコレステロール引き抜き能を増加させた（表 2.7.2.2-90）。

表 2.7.2.2-90 マクロファージからのコレステロール引き抜き能の ベースラインからの変化率（%）の分散分析結果（投与後 4 週時）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t 値	p 値
プラセボ	4.848	2.286	36.6	0.216, 9.481	2.121	0.041*
0.4 mg/日(1 日 2 回)	7.821	2.286	36.6	3.189, 12.454	3.422	0.002*
0.4 mg/日(1 日 2 回) – プラセボ	2.973	1.449	30.0	0.014, 5.932	2.052	0.049*

Test: cross-over ANOVA
*: $p < 0.05$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-1 から引用改変

また、ペマフィブラート投与群は、ApoAI、Preβ1 HDL、HDL-C（超遠心法）及び HDL_3-C（超遠心法）で統計学的に有意なベースラインからの変化率の増加を認めた（表 2.7.2.2.84）。また、HDL 分画の粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラート投与によりサイズの大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加することが確認された（資料 5.3.4.2-1 の 14.2.1.3.17、14.2.1.3.18、14.2.1.3.19、14.2.1.3.20、14.2.1.3.21）。

表 2.7.2.2-91 投与後 4 週時における HDL 関連評価指標のベースラインからの変化（PPS）

		Statistic	プラセボ	ペマフィブラート
ApoAI		n[c]	32	32
	ベースライン(mg/dL)	Mean	120.8	120.8
		Standard deviation	12.7	12.7
	% Change	Mean	1.33	8.34
		Standard deviation	9.83	9.06
		95%CI	-2.21,4.87	5.07,11.60
		p[a]	0.449	0.000**
Preβ1 HDL		n[c]	32	32
	ベースライン(μg/mL)	Mean	25.93	25.93
		Standard deviation	7.63	7.63
	% Change	Mean	12.03	57.26
		Standard deviation	42.37	61.51
		95%CI	-3.25,27.31	35.09,79.44
		p[b]	0.150	0.000**
HDL-C		n[c]	32	32
(超遠心法)	ベースライン(mg/dL)	Mean	43.6	43.6
		Standard deviation	6.0	6.0
	% Change	Mean	-1.35	16.13
		Standard deviation	10.64	15.02
		95%CI	-5.19,2.48	10.72,21.54
		p[a]	0.478	0.000**
HDL_3-C		n[c]	32	32
(超遠心法)	ベースライン(mg/dL)	Mean	23.7	23.7
		Standard deviation	3.9	3.9
	% Change	Mean	-5.53	28.25
		Standard deviation	14.71	22.47
		95%CI	-10.83,-0.22	20.15,36.35
		p[a]	0.042*	0.000**

a: Test: one sample t-test、b: Test: Wilcoxon signed rank test
c: For Placebo, Pemafibrate: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
n: 被験者数、Mean: 平均値
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-10 から引用改変

(2) 食後の脂質代謝への影響の評価

食後関連評価指標の AUC のベースラインからの変化率及び変化量は、ペマフィブラート投与後に、TG、TC、RLP-C、FFA 及び ApoB48 で統計学的に有意な低下を認め、FGF21 で統計学的に有意な増加を認めた（表 2.7.2.2-92）。

表 2.7.2.2-92 投与後 4 週時における食後関連評価指標の AUC の ベースラインからの変化（PPS）

		Statistic	プラセボ	ペマフィブラート
TG		n[b]	32	31
	ベースライン(mg･h/dL)	Mean	2817.180	2768.210
		Standard deviation	1117.317	1100.324
	% Change	Mean	13.491	-42.548
		Standard deviation	29.174	16.364
		95%CI	2.972,24.009	-48.550,-36.545
		p[a]	0.014*	0.000**
TC		n[b]	32	31
	ベースライン(mg･h/dL)	Mean	1962.156	1961.387
		Standard deviation	296.909	301.785
	% Change	Mean	0.010	-8.947
		Standard deviation	8.807	17.149
		95%CI	-3.165,3.186	-15.238,-2.657
		p[a]	0.995	0.007**
RLP-C		n[b]	30	30
	ベースライン(mg･h/dL)	Mean	220.221	217.890
		Standard deviation	93.586	89.794
	% Change	Mean	13.502	-46.932
		Standard deviation	30.525	24.437
		95%CI	2.104,24.900	-56.056,-37.807
		p[a]	0.022*	0.000**
FFA		n[b]	32	31
	ベースライン(mEq･h/L)	Mean	5.167	5.105
		Standard deviation	2.170	2.176
	% Change	Mean	6.045	-10.268
		Standard deviation	16.644	19.350
		95%CI	0.045,12.046	-17.365,-3.170
		p[a]	0.048*	0.006**
ApoB48		n[b]	32	31
	ベースライン(μg･h/mL)	Mean	107.373	106.833
		Standard deviation	46.222	46.884
	% Change	Mean	10.014	-40.565
		Standard deviation	27.691	15.832
		95%CI	0.030,19.997	-46.207,-34.922
		p[a]	0.049*	0.000**

表 2.7.2.2-92 投与後 4 週時における食後関連評価指標の AUC の ベースラインからの変化（PPS）（続き）

		Statistic	プラセボ	ペマフィブラート
FGF21		n[b]	32	31
	ベースライン(pg･h/mL)	Mean	1936.242	1959.781
		Standard deviation	1052.184	1060.977
	Change	Mean	270.386	6339.107
		Standard deviation	844.946	2880.647
		95%CI	-34.249,575.021	5282.477,7395.737
		p[c]	0.003**	0.000**

a: Test: one sample t-test
b: For Placebo, Pemafibrate: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
c: Test: Wilcoxon signed rank test
*: $p < 0.05$、**: $p < 0.001$
n: 被験者数、Mean: 平均値
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-8 から引用改変

(3) 抗炎症作用の評価

抗炎症マーカーのベースラインからの変化量は、ペマフィブラート投与後に hsCRP 及び SAA で統計学的に有意な低下を認めた（表 2.7.2.2-93）。

表 2.7.2.2-93 投与後 4 週時における抗炎症マーカーのベースラインからの変化量（PPS）

		Statistic	プラセボ	ペマフィブラート
hsCRP		n[b]	32	32
	ベースライン(mg/dL)	Mean	0.1616	0.1616
		Standard deviation	0.3370	0.3370
	Change	Mean	-0.0845	-0.1083
		Standard deviation	0.2749	0.3314
		95%CI	-0.1836,0.0146	-0.2278,0.0112
		p[a]	0.170	0.003**
hsCRP (Logarithmic conversion)		n[b]	32	32
	ベースライン	Mean	-2.89	-2.89
		Standard deviation	1.14	1.14
	Change	Mean	-0.16	-0.52
		Standard deviation	0.74	1.02
		95%CI	-0.42,0.11	-0.88,-0.15
		p[a]	0.223	0.003**
SAA		n[b]	32	32
	ベースライン(μg/mL)	Mean	19.28	19.28
		Standard deviation	53.73	53.73
	Change	Mean	-12.69	-14.40
		Standard deviation	52.73	53.66
		95%CI	-31.70,6.32	-33.74,4.95
		p[a]	0.809	0.002**

a: Test: Wilcoxon signed rank test
b: For Placebo, Pemafibrate: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
n: 被験者数、Mean: 平均値
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-10 から引用改変

(4) 結論

ペマフィブラート投与群は、プラセボ群と比較して HDL によるマクロファージからのコレステロール引き抜き能を有意に増加させた。また、ApoAI を含む Preβ1 HDL、HDL_3 などの機能的な HDL の産生を亢進させ、HDL による末梢組織（マクロファージ含む）からのコレステロールの引き抜きを亢進させた。

また、ペマフィブラートは食後の TG、TC、RLP-C、FFA、ApoB48 の増加を抑制し、食後高脂血症を改善させる効果を持つと期待された。その他、ペマフィブラートは抗炎症マーカーである hsCRP 及び SAA を減少させる傾向が見られ、抗炎症作用が示唆された。

2.7.2.2.2.6.3 インスリン感受性評価試験

（K-877-19、評価資料 5.3.4.2-2）

2.7.2.2.2.6.3.1 治験方法

(1) 標題

K-877 インスリン感受性評価試験

(2) 治験デザイン

プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

(3) 主目的

TG 高値の脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与したとき時の肝臓及び末梢のインスリン感受性に対する影響について、プラセボを対照とし、グルコースクランプ法を用いて検討する。

(4) 対象

脂質異常症患者

(5) 用法・用量

プラセボ錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 日 2 回朝夕食後（1 回 1 錠）経口投与した。（投与期間は 12 週間）。

(6) 評価項目

・主要評価項目

最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量

・副次的評価項目

最終評価時における末梢糖取り込み率のベースラインからの変化量

・その他の評価項目

最終評価時におけるその他の評価指標のベースラインからの変化量又は変化率

(7) 解析対象被験者

同意を取得した 44 例の被験者のうち 27 例が無作為割付けされた。27 例はいずれも治験薬が投与され、全 27 例（プラセボ群 8 例、ペマフィブラート投与群 19 例）を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。また、FAS から 9 例を除外した 18 例（プラセボ群 7 例、ペマフィブラート投与群 11 例）を PPS に採用した（表 2.7.2.2-94）。

表 2.7.2.2-94 解析対象被験者の内訳（例）

解析対象集団		プラセボ群	ペマフィブラート投与群	合計
安全性解析対象集団	採用	8	19	27
	不採用	0	0	0
FAS	採用	8	19	27
	不採用	0	0	0
PPS	採用	7	11	18
	不採用	1	8	9
	肝臓糖取り込み率欠測又は欠測扱い	1	4	5
	評価不能な中止例	0	3	3
	その他（0 週 TG が極端に低いため、本治験の対象外）	0	1	1

K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.1-1 から引用改変

2.7.2.2.2.6.3.2 有効性の結果

(1) 肝臓糖取り込み率（主要評価項目）

最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群 2.090（-13.689、17.868）%、ペマフィブラート投与群 19.613（7.035、32.191）%であり、ペマフィブラート投与群で統計学的に有意な増加を認めた（表 2.7.2.2-95）。

表 2.7.2.2-95 最終評価時の肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ	2.090	7.403	15.0	-13.689,17.868	0.282	0.782
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	19.613	5.901	15.0	7.035,32.191	3.324	0.005**
0.4 mg/日 (1 日 2 回) – プラセボ	17.524	9.481	15.0	-2.685,37.732	1.848	0.084

**: $p \leq 0.01$
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.4-1 から引用改変

(2) 末梢糖取り込み率（副次的評価項目）

最終評価時における末梢糖取り込み率（M 値）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群-0.217（-1.493、1.058）、ペマフィブラート投与群 0.357（-0.644、1.357）であった。また、最終評価時における末梢糖取り込み率（M/I 値）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群-0.347（-1.101、0.407）、ペマフィブラート投与群 0.229（-0.371、0.829）であった（表 2.7.2.2-96、表 2.7.2.2-97）。

表 2.7.2.2-96 最終評価時の末梢糖取り込み率（M 値）のベースラインからの変化量（mg/kg/min）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ	-0.217	0.599	15.0	-1.493,1.058	-0.363	0.721
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	0.357	0.469	15.0	-0.644,1.357	0.760	0.459
0.4 mg/日 (1 日 2 回) – プラセボ	0.574	0.788	15.0	-1.106,2.254	0.728	0.478

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.4-4 から引用改変

表 2.7.2.2-97 最終評価時の末梢糖取り込み率（M/I 値）のベースラインからの変化量（mg/kg/min/(μU/mL)x100）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ	-0.347	0.354	15.0	-1.101,0.407	-0.980	0.343
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	0.229	0.282	15.0	-0.371,0.829	0.812	0.429
0.4 mg/日 (1 日 2 回) – プラセボ	0.576	0.455	15.0	-0.394,1.545	1.266	0.225

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.4-5 から引用改変

(3) 結論

ペマフィブラートの投与により肝臓糖取り込み率が約 20%増加し、肝臓のインスリン抵抗性の改善が認められた。

2.7.2.2.2.7 有効性及び安全性試験

2.7.2.2.2.7.1 ペマフィブラート国内第 II 相用量探索的試験

（K-877-04、評価資料 5.3.5.1-1）

2.7.2.2.2.7.1.1 治験方法

(1) 標題

K-877 第 II 相用量探索的試験－TG 高値及び HDL コレステロール低値を示す脂質異常症患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ/実薬対照、並行群間比較試験－

(2) 治験デザイン

多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

(3) 主目的

TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者に対するペマフィブラートの有効性及び安全性、並びにそれぞれの用量-反応関係を、プラセボを対照として探索し、フェノフィブラートを陽性対照とすることで臨床用量範囲の推定を行う。また、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子を探索する。

(4) 対象

脂質異常症患者

(5) 用法・用量

ダブルダミー法を採用し、いずれの群でも朝食後に 1 錠 1 カプセル、夕食後に 1 錠を投与した（投与期間は 12 週間）。

- ペマフィブラート: ペマフィブラート 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群ではそれぞれ 0.025 mg 錠、0.05 mg 錠、0.1 mg 錠及び 0.2 mg 錠 1 錠を、その他の群ではプラセボ錠 1 錠を、1 日 2 回、朝夕食後に経口投与
- フェノフィブラート: フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群では 100 mg カプセル 1 カプセルを、その他の群ではプラセボカプセル 1 カプセルを、1 日 1 回、朝食後に経口投与

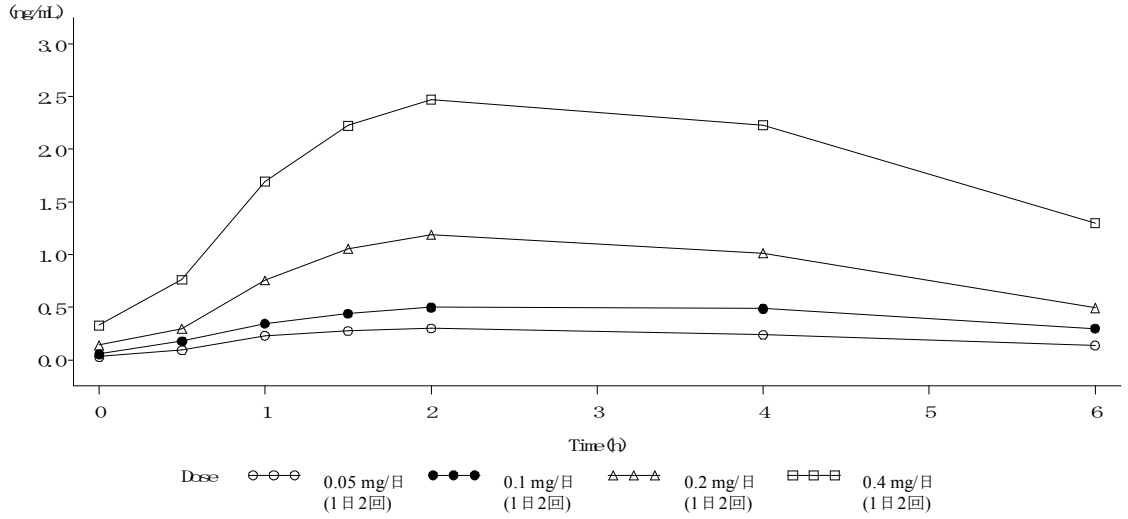
(6) 薬物動態解析対象被験者

- 薬物動態解析対象集団 1（PKG1: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 6 時間までの血漿中薬物濃度データがある被験者）: 96 例
- 薬物動態解析対象集団 2（PKG2: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 4 時間までの血漿中薬物濃度データがある被験者）: 113 例

2.7.2.2.2.7.1.2 血漿中薬物濃度推移

治療期 12 週時(最終投与日)のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-45 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値は、いずれの用量群でも投与後 2 時間まで上昇し、0.05、0.2 及び 0.4 mg/日群では投与後 4 時間から低下した。0.1 mg/日群では投与後 4 時間まで投与後 2 時間と同様の濃度であり、その後低下した。



K-877-04(資料 5.3.5.1-1)図 11-5 から引用

図 2.7.2.2-45 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.7.1.3 血漿中薬物動態パラメータ

治療期 12 週時（最終投与日）のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC（朝投与後 4 又は 6 時間まで）を、ペマフィブラートの用量群別に表 2.7.2.2-98 に示した。

Cmax、AUC_{0-6}、AUC_{0-4} は、いずれもペマフィブラートの用量の増加に伴って増加した。

表 2.7.2.2-98 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC（PKG1 及び PKG2）（薬物動態解析対象集団）

		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
PKG1	n	26	24	21	25
Cmax (ng/mL)	Mean(SD)	0.352(0.129)	0.640(0.214)	1.295(0.354)	3.059(1.332)
	GeoMean(CV)	0.333(36.6)	0.608(33.4)	1.250(27.3)	2.834(43.6)
AUC_{0-6} (ng·h/mL)	Mean(SD)	1.297(0.394)	2.286(0.867)	4.861(1.520)	11.496(4.978)
	GeoMean(CV)	1.245(30.4)	2.147(37.9)	4.652(31.3)	10.696(43.3)
PKG2	n	29	29	27	28
Cmax (ng/mL)	Mean(SD)	0.353(0.124)	0.658(0.211)	1.344(0.351)	2.956(1.300)
	GeoMean(CV)	0.336(35.2)	0.627(32.0)	1.298(26.1)	2.737(44.0)
AUC_{0-4} (ng·h/mL)	Mean(SD)	0.923(0.342)	1.611(0.674)	3.588(1.212)	7.750(3.933)
	GeoMean(CV)	0.869(37.1)	1.424(41.8)	3.377(33.8)	7.027(50.7)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
PKG1: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 6 時間までの血漿中薬物濃度データのある被験者
PKG2: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 4 時間までの血漿中薬物濃度データのある被験者
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-20 から引用

2.7.2.2.2.7.2 ピタバスタチン併用時の用量反応試験

（K-877-13、評価資料 5.3.5.1-3）

2.7.2.2.2.7.2.1 治験方法

(1) 標題

K-877 ピタバスタチン併用時の用量反応試験－ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者を対象とした多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験－

(2) 治験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

(3) 主目的

ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者に、ペマフィブラートの 0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間併用投与し、空腹時血清 TG 変化率の用量反応関係及び空腹時血清 TG 変化率のプラセボに対する優越性を検討する。また、ピタバスタチン併用時の安全性を確認し、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子を探索する。

(4) 対象

脂質異常症患者

(5) 用法・用量

1) Pre-dose 期及び Screening 期

ピタバスタチン 2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（夕食後）経口投与

2) 治療期

- プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回)群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群で、それぞれプラセボ錠、ペマフィブラート 0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠の 1 錠を 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）経口投与（ペマフィブラートの投与期間は 12 週間とした）
- ピタバスタチン 2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（夕食後）経口投与

3) Follow-up 期

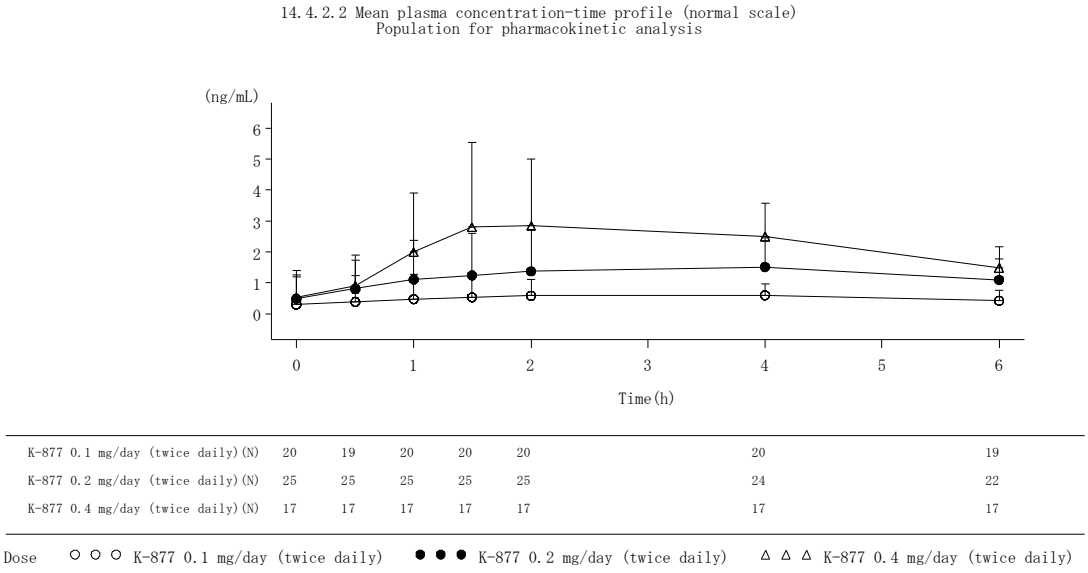
ピタバスタチン 2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（夕食後）経口投与

(6) 薬物動態解析対象被験者

治療期 12 週時に治験薬を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者：62 例（ペマフィブラート 0.1 mg/日群 20 例、0.2 mg/日群 25 例、0.4 mg/日群 17 例）

2.7.2.2.2.7.2.2 血漿中薬物濃度推移

治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2-46 に示した。



[redacted]

K-877: ペマフィブラート
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-5 から引用

図 2.7.2.2-46 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.7.2.3 血漿中薬物動態パラメータ

治療期 12 週時（最終投与日）のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC（朝投与後 6 時間まで）を、ペマフィブラートの用量群別に表 2.7.2.2-99 に示した。

Cmax、AUC_{0-6} は、ペマフィブラートの用量の増加に伴って増加した。

表 2.7.2.2-99 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-6}（薬物動態解析対象集団）

		0.1 mg/日（1 日 2 回）	0.2 mg/日（1 日 2 回）	0.4 mg/日（1 日 2 回）
Cmax (ng/mL)	n	20	24	17
	Mean(SD)	0.898(0.794)	2.026(1.276)	3.857(2.217)
	GeoMean(CV)	0.740(88.4)	1.798(63.0)	3.432(57.5)
AUC_{0-6} (ng·h/mL)	n	20	24	17
	Mean(SD)	3.170(2.525)	7.129(5.302)	13.018(6.191)
	GeoMean(CV)	2.670(79.6)	6.045(74.4)	11.663(47.6)

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-31 から引用改変

2.7.2.2.2.7.3 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験

（K-877-16、評価資料 5.3.5.1-6）

2.7.2.2.2.7.3.1 治験方法

(1) 標題

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした K-877 の長期投与試験

(2) 治験デザイン

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

(3) 主目的

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者にペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間（治療期第 1 期）投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。治療期第 1 期に引き続きペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 28 週間（治療期第 2 期）投与したときの安全性及び有効性を検討する。ペマフィブラートの糖尿病に対する有効性（血糖低下作用、インスリン抵抗性改善作用）を探索的に検討する。また、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子を探索する。

(4) 対象

脂質異常症患者

(5) 用法・用量

治験期間を通じて、治験薬の投与タイミング（食前又は食後）を統一することとした。

① 治療期第 1 期

プラセボ錠、ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与（投与期間は 24 週間）

② 治療期第 2 期

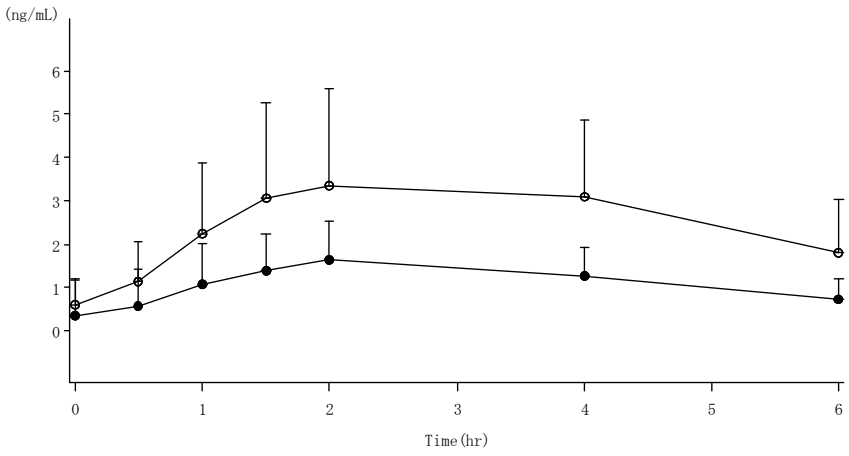
ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与（投与期間は 28 週間）

(6) 薬物動態解析対象被験者

治療期 24 週時に治験薬を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者：44 例 [ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 22 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 22 例]

2.7.2.2.2.7.3.2 血漿中薬物濃度推移

治療期 24 週時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2-47 に示した。



K-877 0.2 mg/day (twice daily)(N)	22	22	22	22	22	22	20
K-877 0.4 mg/day (twice daily)(N)	22	22	22	22	21	22	21

Dose ● ● ● K-877 0.2 mg/day (twice daily) ○ ○ ○ K-877 0.4 mg/day (twice daily)

K-877: ペマフィブラート
K-877-16(資料 5.3.5.1-6)図 11.4-1 から引用

図 2.7.2.2-47 治療期 24 週時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、ノーマルスケール）（薬物動態解析対象集団）

2.7.2.2.2.7.3.3 血漿中薬物動態パラメータ

治療期 24 週時における群ごとのペマフィブラート未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-6}）を表 2.7.2.2-100 に示した。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の Cmax 及び AUC_{0-6} はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のほぼ 2 倍であった。

表 2.7.2.2-100 治療期 24 週時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-6}（薬物動態解析対象集団）

		0.2 mg/日（1 日 2 回）	0.4 mg/日（1 日 2 回）
Cmax	n	22	22
	Mean	1.906	4.418
	SD	0.824	1.956
	GeoMean	1.767	4.026
	CV	43.2	44.3
	Min.	0.73	1.49
	Med.	1.729	4.334
	Max.	4.50	8.95
AUC_{0-6}	n	22	22
	Mean	6.871	15.248
	SD	3.554	7.212
	GeoMean	6.282	13.810
	CV	51.7	47.3
	Min.	2.64	6.62
	Med.	5.854	14.004
	Max.	20.33	35.33

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-16(資料 5.3.5.1-6)表 11.4-13 から引用改変

2.7.2.2.2.7.4 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験（欧州）

（K-877-201、参考資料 5.3.5.1-7）

2.7.2.2.2.7.4.1 治験方法

(1) 標題

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験

(2) 治験デザイン

多国籍、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

(3) 主目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラートを 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する。また、薬物動態についても検討する。

(4) 対象

脂質異常症患者

(5) 用法・用量

治療期（12 週間）に、下表に従い、4 種類のいずれかの錠剤を 1 日 2 回（朝夕、食後 30 分以内）経口投与した。

群	朝	夕
プラセボ群	プラセボ錠 ×2	プラセボ錠 ×2
ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群	ペマフィブラート 0.05 mg 錠 + プラセボ錠	ペマフィブラート 0.05 mg 錠 + プラセボ錠
ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群	ペマフィブラート 0.1 mg 錠 + プラセボ錠	ペマフィブラート 0.1 mg 錠 + プラセボ錠
ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群	ペマフィブラート 0.2 mg 錠 + プラセボ錠	ペマフィブラート 0.2 mg 錠 + プラセボ錠
ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 1 回）群	ペマフィブラート 0.05 mg 錠 ×2	プラセボ錠 ×2
ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 1 回）群	ペマフィブラート 0.1 mg 錠 ×2	プラセボ錠 ×2
ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 1 回）群	ペマフィブラート 0.2 mg 錠 ×2	プラセボ錠 ×2

(6) 薬物動態解析対象被験者

無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、少なくとも 1 点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者: 125 例

2.7.2.2.2.7.4.2 血漿中薬物動態パラメータ

治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC（朝投与後 6 時間まで）を、ペマフィブラートの用量群別に表 2.7.2.2-101 に示した。

Cmax、AUC_{0-6}は、ペマフィブラートの用量の増加に伴って増加した。

表 2.7.2.2-101 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-6}（薬物動態解析対象集団）

Parameter / Statistic	Randomised Treatment Group					
	Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	0.05 mg (N = 22)	0.1 mg (N = 21)	0.2 mg (N = 21)	0.1 mg (N = 20)	0.2 mg (N = 22)	0.4 mg (N = 19)
Cmax (ng/mL)						
n	21	19	21	19	21	19
Mean (SD)	0.873 (0.5785)	1.608 (0.9284)	3.843 (2.6927)	1.126 (0.5449)	2.516 (1.6738)	5.619 (3.0842)
CV	66.29	57.73	70.06	48.41	66.51	54.89
Geometric mean	NC	NC	2.998	1.011	NC	NC
AUC_{0-6} (ng·h/mL)						
n	21	19	21	19	21	19
Mean (SD)	2.200 (1.3804)	4.803 (3.2083)	10.247 (4.9538)	3.634 (1.5629)	6.920 (4.4260)	18.655 (11.8551)
CV	62.75	66.79	48.35	43.01	63.96	63.55
Geometric mean	NC	NC	8.698	3.298	NC	NC

Note: Geometric mean of NC indicates “not calculated” due to missing or 0 values.

n: number of subjects with an observation

AUC_{0-6} = area under the concentration-time curve; BID = twice daily; CV = coefficient of variation; NC = not calculated; QD = once daily. SD = standard deviation.

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 27 から引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 *In vitro* 薬物動態試験及び *in vitro* 薬物相互作用試験の結果

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果、以下の結論を得た。

^{14}C-ペマフィブラートの血漿蛋白結合率は 99%以上と高く、主にアルブミンと結合していた。ペマフィブラートはワルファリン及びジアゼパムの血漿蛋白非結合率に影響を与えず、ワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及びピタバスタチンによりペマフィブラートの血漿蛋白非結合率はほとんど影響を受けなかった。また、ペマフィブラートがスルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド及びグリメピリド)のヒト血清アルブミンとの蛋白結合に与える影響を調べた結果、蛋白非結合率に対してほとんど影響を与えなかった。^{14}C-ペマフィブラートは P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 及び NTCP で輸送され、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7(胎児に特有の分子種)、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 で代謝された。ヒトマスバランス試験において、血漿及び尿中の主要代謝物として K-23467、K-23469 及び K-23605 が検出されたことから、ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 の CYP[CYP1A2、CYP 2A6(ペマフィブラートのみ)、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 2E1 及び CYP3A4/5]、UGT（UGT1A1 及び UGT2B7）及びトランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K、OCT1、MRP2、MRP4 及び BSEP）に対する阻害作用並びに CYP（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対する誘導作用を検討した。その結果、ペマフィブラートは CYP2C9、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MRP4 に対し、阻害作用を示した（IC_{50} 値 : 17.7、5.91、20.8、4.42、0.101、1.84、2.42、0.0961 及び 2～20 μmol/L）。K-23467 は OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し（IC_{50} 値 : 2～20 及び 2～20 μmol/L）、K-23469 は OAT1、OAT3 及び MRP4 に対して阻害作用を示した（IC_{50} 値 : 2～20、0.2～2 及び 2～20 μmol/L）。その他の CYP、UGT（いずれも IC_{50} >30 μmol/L）及びトランスポーター（IC_{50} >12.5 又は 20 μmol/L）に対する阻害作用はほとんど認められず、K-23605 は全てに対してほとんど阻害作用を示さなかった。ペマフィブラートを健康成人に 0.4 mg/日（1 日 2 回）投与したときのペマフィブラートの血漿中 Cmax（3.599 ng/mL、7.34 nmol/L、2.7.2.5.7 参照）及び理論消化管濃度（投与量/250 mL = 800 ng/mL、1.63 μmol/L）並びに K-23467、K-23469 及び K-23605 の血漿中 Cmax（それぞれ 0.640、0.362 及び 0.503 ng/mL、1.96、0.909 及び 2.24 nmol/L、2.7.2.5.10、2.7.2.5.11 及び 2.7.2.5.12 参照）と比較すると、ペマフィブラート及び主要代謝物がこれら代謝酵素及びトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。また、ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は、いずれも CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用をほとんど示さなかった。

ペマフィブラートは陰イオン交換樹脂に吸着しやすいものと考えられた。また、ヒト血漿中のペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は平衡透析膜を介した透析によりほとんど除去されないものと考えられた。

2.7.2.3.2 薬物動態を検討した臨床試験

2.7.2.3.2.1 単回投与時と反復投与時の薬物動態

健康成人男性にペマフィブラート 0.1 mg を経口単回投与したところ、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与後 1.00～3.00 時間に Cmax に達し、その後は速やかに（$t_{1/2}$: 1.25～2.63 時間）消失した。投与後 16 時間には全ての被験者で定量下限（0.05 ng/mL）未満となった。ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、1.74 ng/mL、5.34 ng·h/mL であった。

健康成人男性にペマフィブラート 0.1、0.2、0.4 mg/日（1 日 1 回）、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg/日（1 日 2 回）を経口反復投与したところ、投与 7 日目のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$（幾何平均値）は、投与方法（1 日 1 回、1 日 2 回）にかかわらず、用量の増加に伴って増加した。

投与量とペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}\tau}$、CL_{SS}/F 及び $t_{1/2}$ の関係を目視により評価した結果、投与方法にかかわらず、Cmax、$AUC_{0\text{-}\tau}$ の用量比を上回る上昇と CL_{SS}/F の低下傾向及び $t_{1/2}$ の延長傾向をわずかに認めたものの、本治験で検討した用量範囲で、ペマフィブラート未変化体の薬物動態はほぼ線形と判断された。また、$Robs_{AUC}$（幾何平均値）が 0.8996～1.1415 の範囲にあったことから、反復投与による蓄積はないものと判断した。

ヒトマスバランス試験の結果から、^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与した後の総放射能回収率は投与量の 87.81%であり、尿中へ 14.53%、糞中へ 73.29%の放射能が排泄された。総曝露量の 10%を超えていた血漿中代謝物は、それぞれ K-23605 及び K-23467 と K-23469 のグルクロン酸抱合体の混合物と推定され、それぞれの $AUC_{0\text{-}24}$ は、ペマフィブラート未変化体の $AUC_{0\text{-}24}$（22.92 ng equiv·h/mL）を上回っていた（それぞれペマフィブラート未変化体の 124%及び 136%）。また、^{14}C-ペマフィブラートの多く（73.29%）は糞中に代謝物として排泄されたことから、ペマフィブラートは主に肝臓で代謝され、胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

2.7.2.3.2.2 食事の影響の検討

ペマフィブラート 0.1 mg を経口単回投与し、ペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える食事の影響を、健康成人男性を対象に検討したところ、空腹時投与に対する食後投与の Cmax（幾何平均値）の比は 0.873 で、比の 90%信頼区間は 0.803～0.950 であった。また、空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）の比は 0.911 で、比の 90%信頼区間は 0.863～0.961 であった。その他、空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。以上より、食事摂取によるペマフィブラートの薬物動態への影響は臨床的に問題にならないと考えられた。

2.7.2.3.2.3 健康成人における薬物動態

2.7.2.3.2.3.1 母集団薬物動態解析

ペマフィブラートの薬物動態パラメータに性別、年齢及びその他の共変量が与える影響を検討するために母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析には、ペマフィブラートを投与した健康成人、腎機能正常者及

び肝機能正常者を含めた。用いた試験と実施国、解析に用いた被験者数及び測定ポイント数を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験一覧

対象試験	試験名	実施国	被験者数	測定ポイント数
K-877-01	単回投与試験	日本	24	272
K-877-02	食事の影響試験	日本	12	254
K-877-03	反復投与試験	日本	48	1119
K-877-05	DDI 試験（ピタバスタチン）	日本	18	326
K-877-06	DDI 試験（アトルバスタチン）	日本	18	289
K-877-18	DDI 試験（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン）	日本	55	926
K-877-12	腎機能障害者対象薬物動態試験	日本	8	81
K-877-10	肝機能障害者対象薬物動態試験	日本	8	79
K-877-07	BA、マスバランス試験	英国	8	82
K-877-08	DDI 試験（ロスバスタチン）	英国	26	330
K-877-101	反復投与試験	米国	70	1649
K-877-20	食事の影響試験	日本	16	279
K-877-102	thorough QT 試験	米国	54	1345
K-877-103	DDI 試験（シクロスポリン）	米国	20	213
K-877-104	DDI 試験（クラリスロマイシン）	米国	20	236
K-877-105	DDI 試験（フルコナゾール）	米国	20	245
K-877-107	DDI 試験（リファンピシン）	米国	20	239

※DDI 試験（薬物相互作用試験）は、ペマフィブラート単独投与時の血漿中ペマフィブラート未変化体濃度のみ用いる

資料 5.3.3.5-1 から引用改変

母集団薬物動態解析対象集団は、上記試験の被験者のうち、ペマフィブラートを投与され、その後の評価可能な血漿中薬物濃度データがある被験者とした。

解析には、445 例 7964 点の血漿中濃度を用いた。解析に使用した被験者の背景情報を表 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態解析に用いたデータの要約統計量（連続変数）

	例数	5%点	中央値	95%点
年齢（years）	445	20	26	49
体重（kg）	445	53.1	65.2	88.2
BMI（kg/m^2）	445	18.9	22.9	28.9
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	441	75.7	97.2	124.5

資料 5.3.3.5-1 から引用改変

表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態解析に用いたデータの要約統計量（カテゴリ変数）

		例数
性別	男性	341
	女性	104
年齢	非高齢者	439
	高齢者	6
人種	白人	161
	黒人	65
	アジア人	215
	不明	4
食事[a]	あり	263
	なし	212
投与回数[a]	単回	330
	頻回	235
用法	1 日 1 回	264
	1 日 2 回	181
製剤[b]	処方 A	84
	処方 B	211
	処方 C	134
	処方 D	16

a：食事、投与回数については、同一被験者に 2 水準のデータが存在する場合があるため、重複している。
b：製剤処方については 2.7.1.1.1 参照
資料 5.3.3.5-1 から引用改変

共変量候補として、性別、年齢、体重、BMI、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人）、食事の有無、投与回数（単回/頻回）、用法（1 日 1 回、1 日 2 回）、製剤の種類（処方 A～D）、eGFR を検討した。eGFR 以外の臨床検査値については、ほとんどの被験者が基準値の範囲内であったため、本解析では検討しなかった。

最終モデルは一次過程で吸収される 1-compartment model で記述され、吸収に時間差（Lag time）を考慮した。算出した最終モデルによる母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4 最終モデルの薬物動態パラメータ

Parameter	Estimate	90%CI based on bootstrap procedure[a]		
Ka	1.05	0.978	-	1.13
CL/F	25.7	24.8	-	26.7
V/F	64.0	62.1	-	66.0
Lag time	0.227	0.225	-	0.229
Food on Ka	0.837	0.661	-	1.03
Asian on CL/F	-0.185	-0.226	-	-0.142
Weight on CL/F	0.855	0.668	-	1.05
Weight on V/F	0.0145	0.0122	-	0.0169

a: 1000 回繰り返し Bootstrap 法に基づく信頼区間
資料 5.3.3.5-1 から引用改変

母集団薬物動態解析を実施し、上記の共変量を候補として検討した結果、本解析の最終モデルで選択された共変量は体重、人種（アジア人、その他の人種）、食事の有無であった。また、性別及び年齢は、最終モデルに選択されなかった。

最終モデルで選択された共変量が薬物動態パラメータに与える影響の程度を、連続変数については中央値を基準として 5%点及び 95%点で、カテゴリ変数については水準間で評価した。その結果、CL/F の、体重による影響は中央値と比較して-16.1%～29.5%、その他の人種に対するアジア人の影響は-18.5%であった。V/F の体重による影響は中央値と比較して-17.4%～33.5%であった。Ka の食事による影響は 83.7%であった（表 2.7.2.3-5）。

表 2.7.2.3-5 Final model のパラメータ推定値及び共変量の影響評価

Parameter	Estimate	SE		%change
Ka	1.05	0.0485		-
CL/F	25.7	0.597		-
V/F	64.0	1.14		-
Lag time	0.227	0.00117		-
Food on Ka	0.837	0.117	Fasting/Fed	83.7%
Asian on CL/F	-0.185	0.0254	Asian/Other	-18.5%
Weight (kg) on CL/F	0.855	0.114	5th percentile/Median	-16.1%
			95th percentile/Median	29.5%
Weight (kg) on V/F	0.0145	0.00149	5th percentile/Median	-17.4%
			95th percentile/Median	33.5%
ω_Ka	0.3	0.0347		-
ω_CL/F	0.137	0.0108		-
ω_V/F	0.077	0.00746		-
ω_Lag time	0.00258	0.000530		-
covariance CL/F-V/F	0.074	0.00814		-
σ1	0.16	0.00632		-
σ2	0.00231	0.000275		-

資料 5.3.3.5-1 から引用改変

これらの共変量が AUC、Cmax に与える影響を評価したところ、体重が AUC、Cmax に与える影響の程度は、25%未満であった（表 2.7.2.3-6）。食事の有無が AUC、Cmax に与える影響の程度は 25%未満、人種（アジア人、その他の人種）が AUC、Cmax に与える影響の程度は 25%未満であった（表 2.7.2.3-7）。

表 2.7.2.3-6 Final model の共変量が AUC、Cmax に与える影響（連続変数）

Covariate	Covariate effect on			AUC		Cmax	
	Ka	CL/F	V/F	5th percentile (53.1kg)	95th percentile (88.2kg)	5th percentile (53.1kg)	95th percentile (88.2kg)
Weight	-	0.855	0.015	1.192	0.772	1.060	0.910

資料 5.3.3.5-1 から引用改変

表 2.7.2.3-7 Final model の共変量が AUC、Cmax に与える影響（カテゴリ変数）

Covariate		Covariate effect on			AUC	Cmax
		Ka	CL/F	V/F		
Food	Fasting/Fed	0.837	-	-	1.000	1.200
Asian	Asian/Other	-	-0.185	-	1.227	1.070

資料 5.3.3.5-1 から引用改変

また、最終モデルに性別及び年齢を共変量として組み込んだところ、非高齢者における性別の影響は、Ka で 9.24%、CL/F で 1.66%、V/F で 1.49%であった。性別が AUC、

Cmax に与える影響を非高齢者で評価した結果、影響の程度は 10%未満であった。一方、健康成人男性における高齢者、非高齢者の違いによる影響は、Ka で 25.2%、CL で 6.12%、V で 21.7%であった。年齢が AUC、Cmax に与える影響を男性で評価したところ、影響の程度は 10%未満であった（表 2.7.2.3-8）。

表 2.7.2.3-8 性別及び年齢が AUC、Cmax に与える影響

Covariate		Covariate effect on			AUC	Cmax
		Ka	CL/F	V/F		
Sex-Age	Elderly_Male/Non-Elderly_Male	-0.252	-0.0612	-0.217	1.065	0.921
	Non-Elderly_Female/Non-Elderly_Male	-0.0924	0.0166	0.0149	0.984	0.961

資料 5.3.3.5-1 から引用改変

2.7.2.3.2.4 健康成人及び患者における薬物動態

2.7.2.3.2.4.1 母集団薬物動態解析

ペマフィブラートの薬物動態パラメータに性別、年齢及びその他の共変量が与える影響を検討するために母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析には、ペマフィブラートを投与したすべての被験者を含めた。用いた試験と実施国､解析に用いた被験者数及び測定ポイント数を表 2.7.2.3-9 に示す。

表 2.7.2.3-9 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験一覧

対象試験	試験名	実施国	被験者数	測定ポイント数
K-877-01	単回投与試験	日本	24	272
K-877-02	食事の影響試験	日本	12	254
K-877-03	反復投与試験	日本	68	1549
K-877-04	用量探索試験	日本	116	726
K-877-05	DDI 試験（ピタバスタチン）	日本	18	628
K-877-06	DDI 試験（アトルバスタチン）	日本	18	574
K-877-18	DDI 試験（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン）	日本	56	1857
K-877-12	腎機能障害者対象薬物動態試験	日本	41	447
K-877-10	肝機能障害者対象薬物動態試験	日本	34	372
K-877-07	BA、マスバランス試験	英国	8	82
K-877-08	DDI 試験（ロスバスタチン）	英国	27	704
K-877-101	反復投与試験	米国	70	1649
K-877-13	ピタバスタチン併用試験	日本	68	461
K-877-14	52 週長期投与試験	日本	114	467
K-877-16	2 型糖尿病合併患者長期投与試験	日本	44	304
K-877-201	用量探索試験	欧州	125	739
K-877-20	食事の影響試験	日本	16	279
K-877-102	thorough QT 試験	米国	56	1398

表 2.7.2.3-9 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験一覧（続き）

対象試験	試験名	実施国	被験者数	測定ポイント数
K-877-103	DDI 試験（シクロスポリン）	米国	20	213
K-877-104	DDI 試験（クラリスロマイシン）	米国	20	236
K-877-105	DDI 試験（フルコナゾール）	米国	20	245
K-877-107	DDI 試験（リファンピシン）	米国	20	239

※DDI 試験（薬物相互作用試験）について、スタチン併用試験では、ペマフィブラート単独投与時及び併用投与時の血漿中ペマフィブラート未変化体濃度を用いる。それ以外の試験では、ペマフィブラート単独投与時の血漿中ペマフィブラート未変化体濃度のみ用いる

資料 5.3.3.5-2 から引用改変

母集団薬物動態解析対象集団は、上記試験の被験者のうち、ペマフィブラートを投与され、その後の評価可能な血漿中薬物濃度データがある被験者とした。

解析には、995 例 13695 点の血漿中濃度を用いた。解析に使用した被験者の背景情報を表 2.7.2.3-10 及び表 2.7.2.3-11 に示す。

表 2.7.2.3-10 母集団薬物動態解析に用いたデータの要約統計量（連続変数）

	n	Min	5th%	Median	95th%	Max
Age (years)	995	18	21	43	70	86
Weight (kg)	995	39.6	53.5	71.0	100.8	124.8
BMI (kg/m^2)	995	16.5	19.2	25.1	33.5	42.7
AST (IU/L)	992	8	12	20	45	145
ALT (IU/L)	995	5	8	20	61	221
γ-GTP (IU/L)	995	6	10	25	126	808
Total Bilirubin (mg/dL)	995	0.18	0.30	0.64	1.30	3.30
Serum Creatinine (mg/dL)	995	0.42	0.60	0.83	1.23	9.57
CCr (mL/min)	995	4.52	59.07	113.40	168.74	257.21
Total Protein (g/dL)	995	5.4	6.4	7.2	73.0	85.0

資料 5.3.3.5-2 から引用改変

表 2.7.2.3-11 母集団薬物動態解析に用いたデータの要約統計量（カテゴリ変数）

		n
Gender	Male	794
	Female	201
Age category	Non-elderly	855
	Elderly	140
BMI category	<25	488
	25 -	507
Region	Japanese	629
	Other	366
Race	White	288
	Black or African American	66
	Asian	637
	unknown	4
Food [a]	Fed	870
	Fasting	463
Single or Multiple dose [a]	Single dose	493
	Multiple dose	840
Frequency of administration	Once per day	396
	Twice per day	599
Dose per day (mg) [a]	0.05	30
	0.1	161
	0.2	409
	0.3	8
	0.4	577
	0.5	8
	0.8	56
	1.0	8
	1.6	76
Type of formulation [b]	Formulation A	104
	Formulation B	456
	Formulation C	419
	Formulation D	16
eGFR category	Normal (90 -)	407
	Mild (60 - <90)	496
	Moderate (30 - <60)	63
	Severe (15 - <30)	10
	ESRD (<15 or Hemodialysis)	15

表 2.7.2.3-11 母集団薬物動態解析に用いたデータの要約統計量(カテゴリ変数)(続き)

		n
Hyperlipidemia	No	489
	Yes	506
Hepatobiliary system fault classification	Other or not	796
	Fatty liver or Alcoholic liver injury	169
	Hepatic dysfunction	15
	Hepatic cirrhosis	15
Hepatobiliary system fault classification (exclude Hepatitis)	Other or not	797
	Fatty liver or Alcoholic liver injury	168
	Hepatic dysfunction	15
	Hepatic cirrhosis	15
Hepatitis	No	993
	Yes	2
Hypertension	No	715
	Yes	280
Type 2 diabetes mellitus	No	811
	Yes	184
Pitavastatin Use [a]	No	1223
	Yes	110
Rosuvastatin Use [a]	No	1237
	Yes	96
Atorvastatin Use [a]	No	1247
	Yes	86
Pravastatin Use [a]	No	1303
	Yes	30
Simvastatin Use [a]	No	1284
	Yes	49
Fluvastatin Use [a]	No	1312
	Yes	21
EPA or omega 3 Use	No	990
	Yes	5
Ezetimibe Use	No	991
	Yes	4

a:同一被験者に 2 水準のデータが存在する場合があるため、重複している。
b: 製剤処方については 2.7.1.1.1 参照
資料 5.3.3.5-2 から引用改変

共変量候補として、性別、年齢、体重、BMI、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人)、食事の有無、投与回数（単回/頻回)、用法（q.d./b.i.d.)、用量、

製剤の種類（製剤 A～D）、肝機能（AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン）、腎機能（eGFR、血清クレアチニン、CCr）、総蛋白、高脂血症の有無、合併症（2 型糖尿病の有無、高血圧の有無、肝胆道系障害の分類、肝炎の有無）、併用薬（ピタバスタチンの有無、ロスバスタチンの有無、アトルバスタチンの有無、フルバスタチンの有無、プラバスタチンの有無、シンバスタチンの有無、多価不飽和脂肪酸の有無、エゼチミブの有無）を検討した。

最終モデルは一次過程で吸収される 1-compartment model で記述され、吸収に時間差（Lag time）を考慮した。算出した最終モデルによる母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-12 に示す。

母集団薬物動態解析を実施し、上記の共変量を候補として検討した結果、本解析の最終モデルで選択された共変量は Ka に投与回数、用量及び製剤の種類が、CL に人種（アジア人、その他の人種）、高脂血症の有無、用量及びロスバスタチンの有無、V に人種（アジア人、その他の人種）、ロスバスタチンの有無、投与回数及び食事の影響であった。また、性別及び年齢は、最終モデルに選択されなかった。

最終モデルで選択された共変量が薬物動態パラメータに与える影響の程度を、水準間で評価した。その結果、CL/F の、高脂血症の有無による影響は 36.0%、アジア人かどうかの影響は 59.0%、ロスバスタチン併用の影響は 18.5%、用量の影響は-1.41～22.0%であった。V/F の、投与回数による影響は 26.2%、食事の影響は 61.3%、アジア人かどうかの影響は 50.5%、ロスバスタチン併用の影響は 29.9%であった。Ka の、投与回数による影響は 41.7%、製剤の種類による影響は-0.51～33.2%、用量の影響は-32.8～15.6%であった（表 2.7.2.3-12）。

表 2.7.2.3-12 最終モデルのパラメータ推定値及び共変量の影響評価

Parameter	Estimate	SE		%change
Ka	0.257	0.0048		
CL/F	13.6	0.478		
V/F	17.8	0.838		
Lag time	0.227	0.0009		
Single or Multiple dose on Ka	0.417	0.0274	Single dose/Multiple dose	41.70%
Type of formulation on Ka	-0.00508	0.0279	Formulation C/Formulation B	-0.51%
	0.257	0.0505	Formulation A/Formulation B	25.70%
	0.332	0.1	Formulation D/Formulation B	33.20%
Dose per day on Ka	-0.0678	0.0251	0.2 mg/0.4 mg	-6.78%
	-0.164	0.0591	0.1 mg/0.4 mg	-16.40%
	-0.0987	0.0173	1.6 mg/0.4 mg	-9.87%
	-0.328	0.0619	0.05 mg/0.4 mg	-32.80%
	0.156	0.0598	0.8 mg/0.4 mg	15.60%
	-0.152	0.0481	0.3 mg/0.4 mg	-15.20%
	-0.277	0.0481	1.0 mg/0.4 mg	-27.70%
	-0.183	0.0482	0.5 mg/0.4 mg	-18.30%

表 2.7.2.3-12 最終モデルのパラメータ推定値及び共変量の影響評価（続き）

Parameter	Estimate	SE		%change
Hyperlipidemia on CL/F	0.36	0.0462	No/Yes	36.00%
Asian on CL/F	0.59	0.0488	Other/Asian	59.00%
Rosuvastatin on CL/F	-0.185	0.0387	Yes/No	-18.50%
Dose per day on CL/F	0.0623	0.0373	0.2 mg/0.4 mg	6.23%
	0.0831	0.0431	0.1 mg/0.4 mg	8.31%
	0.072	0.0209	1.6 mg/0.4 mg	7.20%
	-0.00008	0.0663	0.05 mg/0.4 mg	-0.01%
	-0.0141	0.0618	0.8 mg/0.4 mg	-1.41%
	0.22	0.149	0.3 mg/0.4 mg	22.00%
	0.00433	0.0783	1.0 mg/0.4 mg	0.43%
	0.206	0.179	0.5 mg/0.4 mg	20.60%
Single or Multiple dose on V/F	0.262	0.0922	Single dose/Multiple dose	26.20%
Food on V/F	-0.613	0.0287	Fasting/Fed	-61.30%
Asian on V/F	0.505	0.1	Other/Asian	50.50%
Rosuvastatin on V/F	-0.299	0.102	Yes/No	-29.90%
ω_Ka	0.0582	0.0082644		
ω_CL/F	0.177	0.012036		
ω_V/F	0.765	0.06273		
ω_Lag time	0.0008	0.0001968		
covariance CL/F-V/F	0.232	0.022272		
σ	0.284	0.007384		

資料 5.3.3.5-2 から引用改変

これらの共変量が AUC、Cmax に与える影響を評価したところ、AUC、Cmax に与える影響の程度は 40%未満であった（表 2.7.2.3-13）。

表 2.7.2.3-13 最終モデルの共変量が AUC、Cmax に与える影響

Covariate		Covariate effect on			AUC	Cmax
		Ka	CL/F	V/F		
Hyperlipidemia	No/Yes	-	0.360	-	0.735	0.803
Asian	Other/Asian	-	0.590	0.505	0.629	0.640
Rosvastatin use	Yes/No	-	-0.185	-0.299	1.227	1.283
Single or multiple dose	Single/Multiple	0.417	-	0.262	1.000	1.154
Food	Fasting/Fed	-	-	-0.613	1.000	1.263
Dose per day	0.8 mg/0.05 mg	0.484	0.0140	-	0.986	1.287
	0.3 mg/0.8 mg	0.308	0.234	-	0.810	1.041
Type of formulation	Formulation D/Formulation C	0.338	-	-	1.000	0.971

資料 5.3.3.5-2 から引用改変

また、最終モデルに性別及び年齢を共変量として組み込むモデルも検討したが、パラメータ推定が収束しなかった。そのため、健康成人及び患者における性別、年齢に

関する定量的な影響評価は実施しなかった。

2.7.2.3.3 特殊な患者集団での薬物動態

2.7.2.3.3.1 高齢者（65 歳以上）

健康成人での母集団薬物動態解析を実施し、年齢を共変量候補として検討したが、最終モデルには残らなかった。また、最終モデルに年齢及び性別を組み込んだモデルで検討したところ、健康成人男性における高齢者、非高齢者の違いが Ka、V/F に 25%程度の影響を与えることが示唆されたが、AUC、Cmax に与える影響の程度は、いずれも 10%未満であった（表 2.7.2.3-8）。これより、年齢はペマフィブラートの薬物動態に影響を与える因子ではないと考えられ、高齢者と非高齢者の薬物動態の間に大きな差はないことが示唆された。

患者も含めた母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢は最終モデルには選択されなかった。また、最終モデルに年齢及び性別を組み込むモデルを検討したが、パラメータ推定が収束しなかった。これより、年齢はペマフィブラートの薬物動態に影響を与える因子ではないと考えられ、高齢者と非高齢者の薬物動態の間に大きな差はないことが示唆された。

2.7.2.3.3.2 腎機能障害患者

軽度（50 ≤ Ccr < 80 mL/min）、中等度（30 ≤ Ccr < 50 mL/min）、高度（Ccr < 30 mL/min）腎機能障害者及び末期腎不全者（血液透析で治療中）の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、腎機能正常者群（2.900 ng/mL、9.293 ng·h/mL）と比較し 1.1～1.6 倍と臨床的に問題とならない程度であり、腎機能障害の程度とこれら薬物動態パラメータとの間に関連は認められなかった。ペマフィブラートの主な排泄経路は胆汁中であり、腎機能障害の程度はペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼさなかったと考えられた。

ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率はいずれの群でも約 99.9%を示し、腎機能正常者群と腎機能障害者群の間に差はなかった。また、腎機能障害者群内の比較でも、腎機能障害の程度に依存した変化を認めなかった。

2.7.2.3.3.3 肝機能障害患者

肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、それぞれ肝機能正常者群の約 2 倍、約 4 倍で、肝硬変の程度に応じた増加を認めた。肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B では、ペマフィブラート未変化体の体内からの排泄速度が遅くなることが考えられた。

脂肪肝患者群の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は、肝機能正常者群と比較してわずかに高い傾向（約 1.2 倍）を認めたが、臨床的に問題となるものではなかった。

ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率はいずれの群でも約 99.9%を示し、肝機能正常者群と各肝機能障害者群の間に差はなかった。また、肝機能障害者群内の比較でも、肝機能障害のカテゴリに依存した変化を認めなかった。

2.7.2.3.3.4 小児

小児を対象としたペマフィブラートの薬物動態は検討していない。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.1 ペマフィブラートの薬物動態に対する併用薬の影響

ペマフィブラートの薬物動態に関与する主な代謝酵素及びトランスポーターに対し、阻害及び誘導作用を持つ併用薬との薬物相互作用試験について、ペマフィブラート単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.3-14 に示す。

なお、これら試験結果に基づいた考察は 2.5.3.2.4.3 に添付した。

表 2.7.2.3-14 ペマフィブラートの薬物動態に対する併用薬の影響

併用薬 （阻害/誘導因子）[a]		幾何平均値の比		90%信頼区間 下限	 上限
シクロスポリン		Cmax	8.9644	7.5151	10.6931
CYP3A(中等度)、CYP2C9(中程度)、CYP2C8(中程度) 阻害		AUC_{0-t}	13.9551	12.6963	15.3387
P-gp、OATP1B1、OATP1B3 阻害					
クラリスロマイシン		Cmax	2.4246	2.1632	2.7174
CYP3A (強い) 阻害		AUC_{0-t}	2.1111	1.9361	2.3020
P-gp、OATP1B1、OATP1B3 阻害					
フルコナゾール		Cmax	1.4409	1.2899	1.6096
CYP2C9(中程度)、CYP3A(中程度) 阻害		AUC_{0-t}	1.7490	1.6352	1.8707
リファンピシン		Cmax	9.4336	8.3626	10.6419
OATP1B1、OATP1B3 阻害		AUC_{0-t}	11.0928	10.2267	12.0323
リファンピシン		Cmax	0.3792	0.3378	0.4257
CYP3A(強い)、CYP2C9(中程度)、CYP2C8(中程度) 誘導		AUC_{0-t}	0.2179	0.2044	0.2322
P-gp、OATP1B1、OATP1B3 誘導					
クロピドグレル	300 mg 併用投与時	Cmax	1.4855	1.3915	1.5858
CYP2C8(強い) 阻害		AUC_{0-t}	2.3792	2.2528	2.5126
OATP1B1 阻害	75 mg 併用投与時	Cmax	1.3415	1.2583	1.4302
		AUC_{0-t}	2.0793	1.9701	2.1945

K-877-103（資料 5.3.3.4-7）、K-877-104（資料 5.3.3.4-8）、K-877-105（資料 5.3.3.4-9）、K-877-107（資料 5.3.3.4-11）、K-877-109（資料 5.3.3.4-13）から作成

a: 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）より引用（平成 26 年 7 月 8 日付）。ただし、クロピドグレルは FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers より引用（平成 28 年 9 月 26 日付）。

2.7.2.3.4.2 併用薬の薬物動態に対するペマフィブラートの影響

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験から、ペマフィブラート、K-23467、K-23469 及び K-23605 は、臨床最大用量［0.4 mg/日（1 日 2 回）］で CYP、UGT 及びトランスポーターを阻害、また CYP を誘導する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.4.3 併用可能性の高い薬剤との薬物相互作用

2.7.2.3.4.3.1 ジゴキシンとの薬物相互作用

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン（ICH-E7）」によると、ジゴキシンは高齢者に広く処方され、治療域が狭いため中毒を起こす可能性が指摘されていること、また多くの薬物がジゴキシンの血中濃度を変化させることが報告されていることから、ペマフィブラートとジゴキシンとの薬物相互作用試験を実施した。その結果、ジゴキシンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、ペマフィブラートはジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.3.4.3.2 ワルファリンとの薬物相互作用

ワルファリンは治療域が狭く、時に出血性事象を引き起こすことが報告されている。*In vitro* の試験による評価ではペマフィブラート及びワルファリンが互いに蛋白結合に影響を与えないことが確認されているが（2.7.2.3.1）、脂質異常症患者ではワルファリンでの治療が必要な疾患を合併している者が多いこと、他のフィブラート系薬剤ではワルファリンとの潜在的な相互作用のために併用注意とされていることから、ペマフィブラートとワルファリンとの薬物相互作用試験を実施した。その結果、ワルファリンの PT-INR 及び PT について、最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、ペマフィブラートはワルファリンの薬力学に影響を与えなかった。また、R 体及び S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、ペマフィブラートはワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。

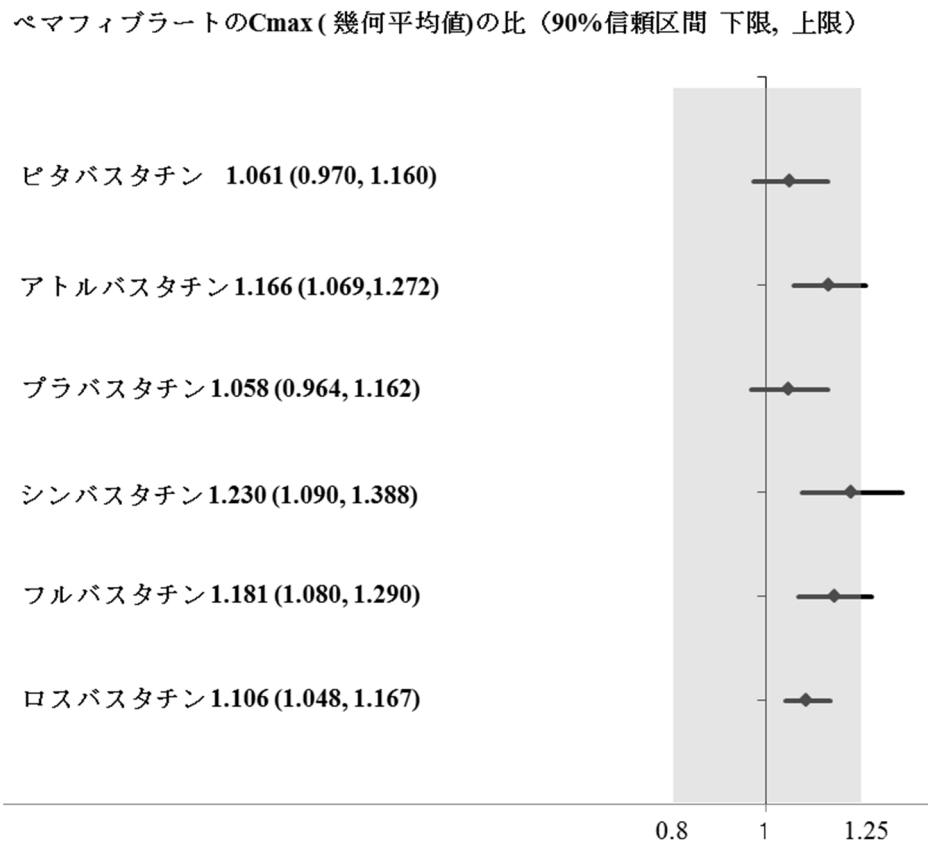
2.7.2.3.4.3.3 HMG-CoA 還元酵素阻害薬との薬物動態学的相互作用

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は併用可能性が高いと考えられたことから、全ての HMG-CoA 還元酵素阻害薬とペマフィブラートとの薬物動態学的相互作用について検討した。ペマフィブラート単独投与時に対する各 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用投与時の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2、各 HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独投与時に対するペマフィブラート併用投与時の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す。

各 HMG-CoA 還元酵素阻害薬がペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害薬もペマフィブラートの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

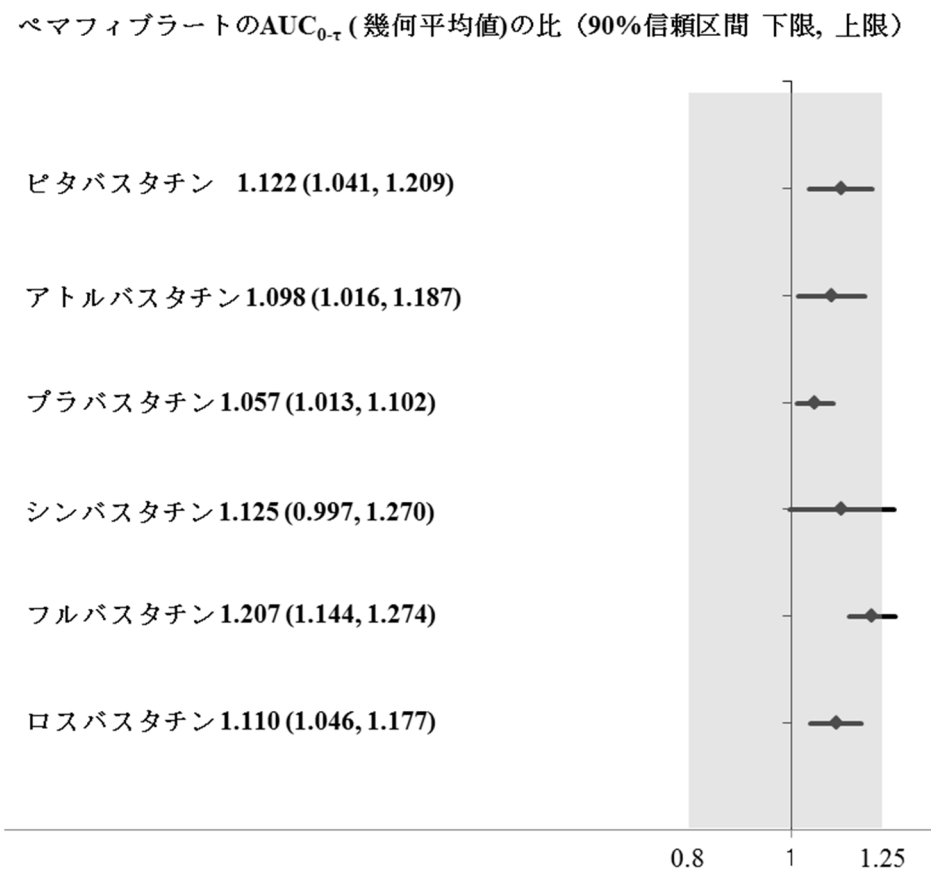
ペマフィブラートが各 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及びロスバスタチンラクトン体の $AUC_{0-\tau}$ は低下傾向を示すものの、大きな変化はなかった。また、シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体の曝露低下が認められたため、追加で *in vitro* 試験にて HMG-CoA 還元酵素阻害活性の測定を行い、オープンアシド体の濃度を推定し、Active HMG-CoA reductase inhibitors 及び Total HMG-CoA reductase inhibitors として評価した。Active HMG-CoA reductase inhibitors の $AUC_{0-\tau}$ は単独投与時の約 70%に減少したが、Total

HMG-CoA reductase inhibitors の $AUC_{0-\tau}$ はほとんど変化がなかったことから、シンバスタチンの効果に大きな影響は与えないと考えられた。更にペマフィブラート併用時のシンバスタチンの効果について検討するため、国内試験（K-877-14、K-877-15、K-877-16）にて各 HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用した被験者の LDL-C 変化率を算出した。LDL-C のベースラインからの変化率はシンバスタチン併用群とその他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用群に大きな違いは認められなかった（表 2.7.2.3-15）。



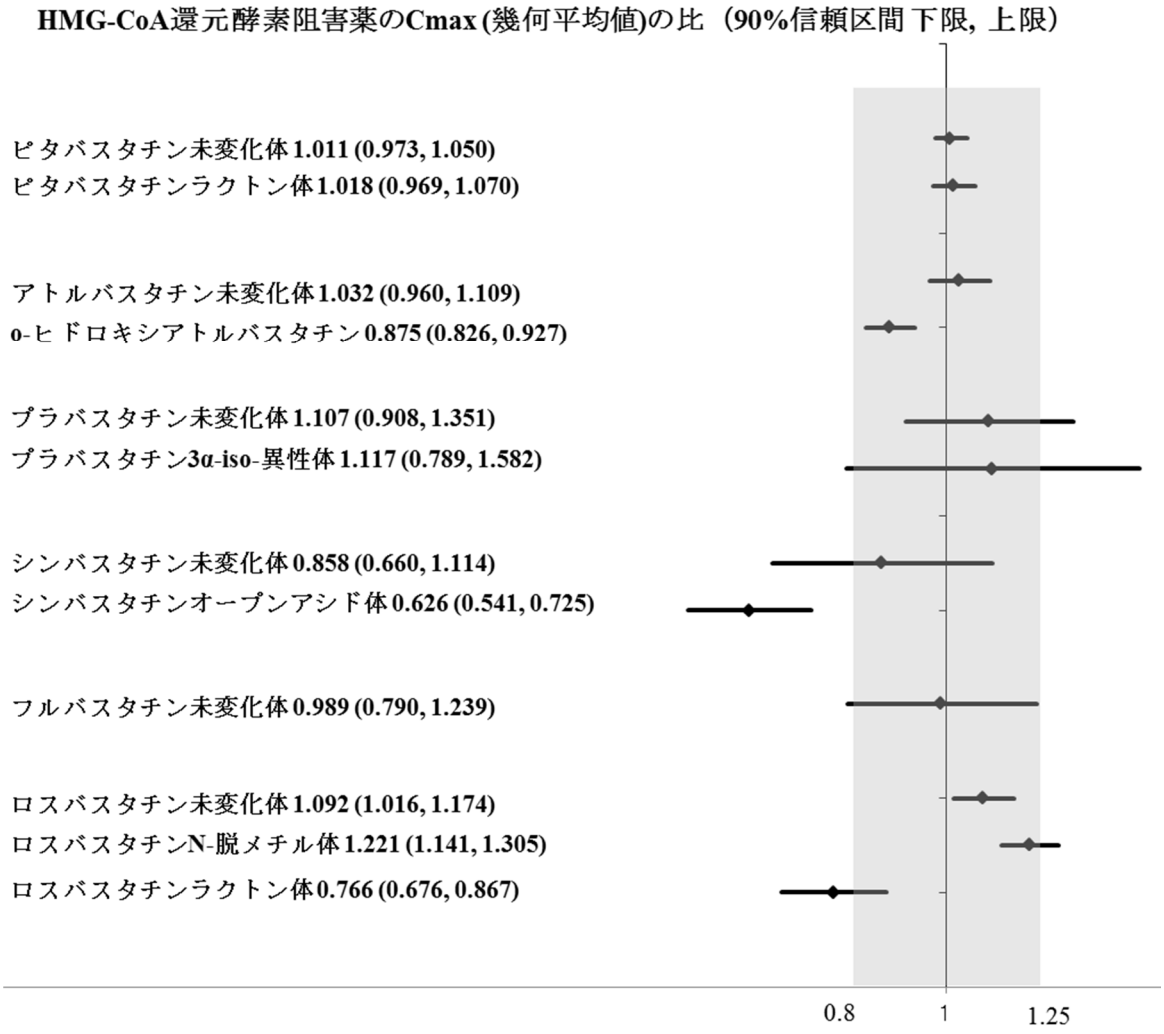
灰色部分: 薬物相互作用の有無を判断するための目安（0.8～1.25）
K-877-05（資料 5.3.3.4-2）06（資料 5.3.3.4-3）18（資料 5.3.3.4-4）08（資料 5.3.3.4-5）から作成

図 2.7.2.3-1 ペマフィブラートの薬物動態（Cmax）に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の影響



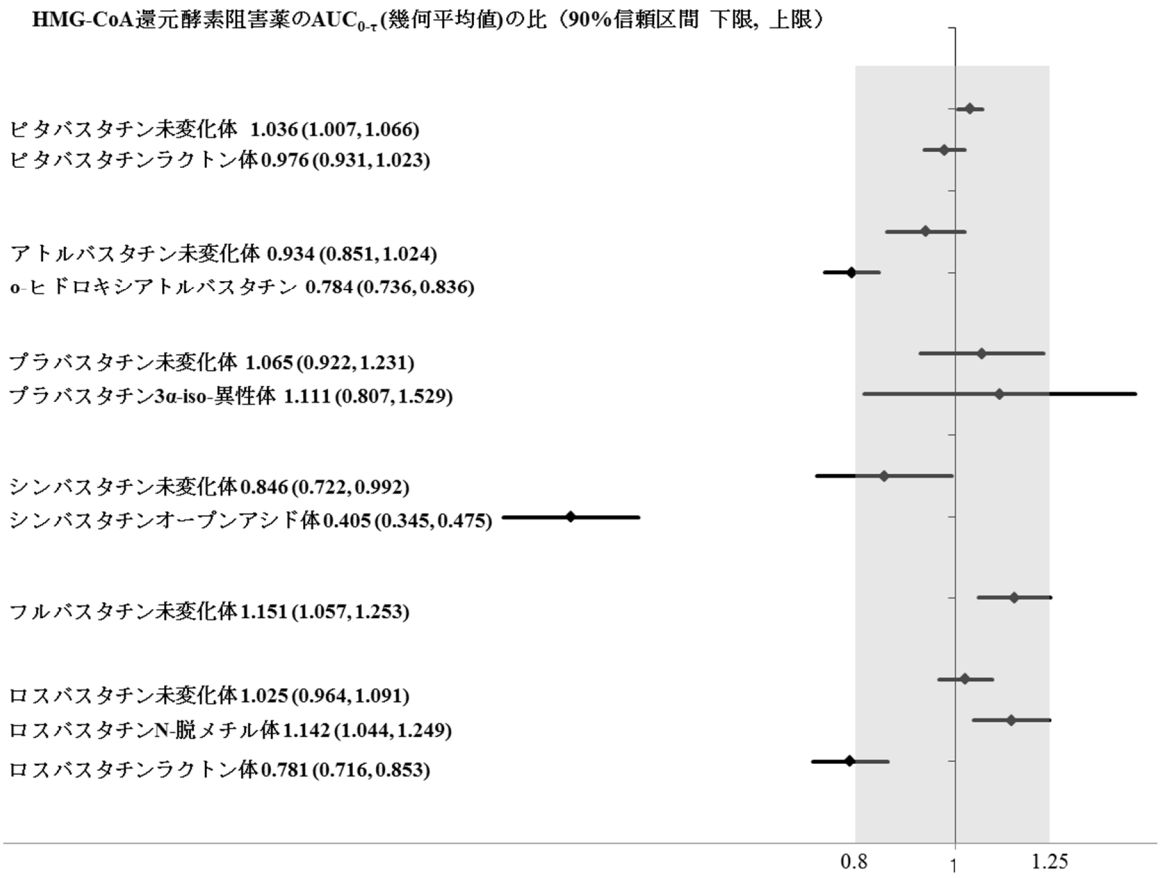
灰色部分: 薬物相互作用の有無を判断するための目安（0.8～1.25）
K-877-05（資料 5.3.3.4-2）06（資料 5.3.3.4-3）18（資料 5.3.3.4-4）08（資料 5.3.3.4-5）から作成

図 2.7.2.3-2 ペマフィブラートの薬物動態（$AUC_{0-\tau}$）に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の影響



灰色部分: 薬物相互作用の有無を判断するための目安（0.8～1.25）
K-877-05（資料 5.3.3.4-2）、K-877-06（資料 5.3.3.4-3）、K-877-18（資料 5.3.3.4-4）、K-877-08（資料 5.3.3.4-5）から作成

図 2.7.2.3-3 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物動態（Cmax）に対する ペマフィブラートの影響



灰色部分: 薬物相互作用の有無を判断するための目安（0.8～1.25）
K-877-05（資料 5.3.3.4-2）、K-877-06（資料 5.3.3.4-3）、K-877-18（資料 5.3.3.4-4）、K-877-08（資料 5.3.3.4-5）から作成

図 2.7.2.3-4 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物動態（$AUC_{0-\tau}$）に対するペマフィブラートの影響

表 2.7.2.3-15 治療期 12 週時(LOCF)における HMG-CoA 還元酵素阻害薬別の LDL-C のベースラインからの変化率（%）（解析対象集団: FAS）

Variable	Visit	Statistic	Placebo	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
PITAVASTATIN	Baseline	n[1]	27	115	9
		Mean(SD)	107.4(26.9)	107.5(27.9)	118.4(25.5)
	Week12 (LOCF)	LeastSquaresMeans(95%CI)	0.140 (-8.772,9.052)	7.663 (3.344,11.982)	12.534 (-2.966,28.035)
		v.s. Placebo		7.523 (-2.380,17.425)	12.394 (-5.494,30.282)
ATORVASTATIN	Baseline	n[1]	30	98	3
		Mean(SD)	108.0(30.7)	102.8(26.6)	109.9(13.1)
	Week12 (LOCF)	LeastSquaresMeans(95%CI)	1.525 (-8.611,11.660)	10.008 (4.408,15.608)	-0.782 (-32.776,31.212)
		v.s. Placebo		8.483 (-3.111,20.077)	-2.307 (-35.847,31.233)
PRAVASTATIN	Baseline	n[1]	22	66	0
		Mean(SD)	121.0(30.5)	122.7(31.6)	.(.)
	Week12 (LOCF)	LeastSquaresMeans(95%CI)	0.268 (-8.658,9.193)	13.153 (8.000,18.305)	
		v.s. Placebo		12.885 (2.578,23.192)	
FLUVASTATIN	Baseline	n[1]	4	9	4
		Mean(SD)	136.7(22.1)	108.6(31.9)	135.0(20.0)
	Week12 (LOCF)	LeastSquaresMeans(95%CI)	12.302 (-20.844,45.447)	18.366 (-4.240,40.973)	9.262 (-23.611,42.135)
		v.s. Placebo		6.064 (-35.839,47.968)	-3.040 (-48.032,41.952)
ROSUVASTATIN	Baseline	n[1]	43	138	7
		Mean(SD)	102.1(22.0)	108.1(28.5)	111.5(20.6)
	Week12 (LOCF)	LeastSquaresMeans(95%CI)	-1.546 (-7.788,4.696)	6.520 (3.045,9.994)	12.291 (-3.133,27.715)
		v.s. Placebo		8.066 (0.912,15.220)	13.837 (-2.818,30.493)
SIMVASTATIN	Baseline	n[1]	5	11	1
		Mean(SD)	131.9(25.3)	118.6(28.3)	84.0(.)
	Week12 (LOCF)	LeastSquaresMeans(95%CI)	-7.458 (-27.457,12.541)	6.841 (-6.268,19.950)	8.922 (-37.124,54.968)
		v.s. Placebo		14.299 (-9.774,38.371)	16.380 (-35.281,68.040)

Test:ANCOVA

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

2.7.2.5.13 参照

2.7.2.3.5 薬物動態の民族差比較

健康成人での母集団薬物動態解析を実施し、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人）を共変量候補として検討した結果、CL/F の共変量として人種（アジア人、その他の人種）が最終モデルに組み込まれ、その他の人種に対するアジア人の影響は 18.5%と推定された。人種（アジア人、その他の人種）がペマフィブラートの薬物動態に与える影響を AUC、Cmax で評価したところ、25%未満であり、ペマフ

ィブラートの薬物動態に人種間で大きな違いはないと考えられた（表 2.7.2.3-7）。

患者も含めた母集団薬物動態解析を実施し、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人）を共変量候補として検討した結果、CL/F と V/F の共変量として人種（アジア人、その他の人種）が最終モデルに組み込まれ、その他の人種に対するアジア人の影響は 41.0%、49.5%と推定された。人種（アジア人、その他の人種）がペマフィブラートの薬物動態に与える影響を AUC、Cmax で評価したところ、40%未満であった。人種はペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼすものの、大きな違いではないと考えられた（表 2.7.2.3-13）。

2.7.2.3.6 QTcF 値及びペマフィブラート未変化体血漿中濃度の関係

日本人被験者及びその他の地域の被験者のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度と QT 間隔の関係を併合解析により評価した。

2.7.2.3.6.1 解析対象集団

表 2.7.2.3-16 に示す試験を対象に、薬物動態解析対象集団は各試験の治験実施計画書及び統計解析計画書の規定どおりとする。

表 2.7.2.3-16 併合解析の対象となる試験一覧

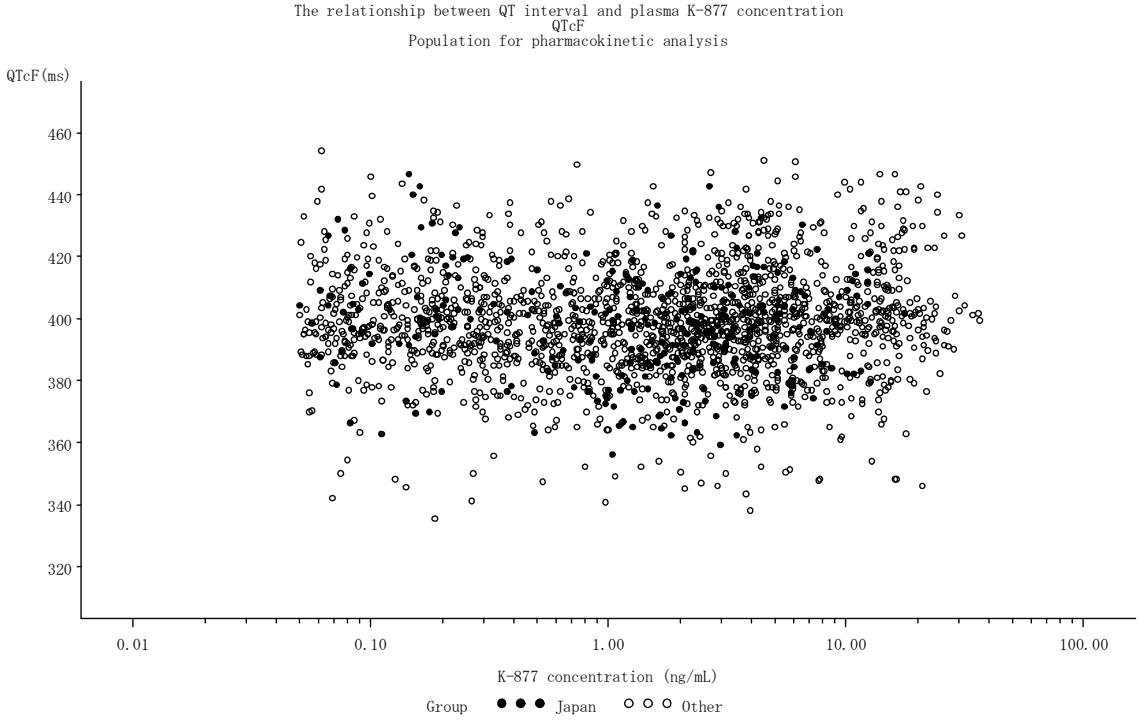
試験番号（実施国）	ペマフィブラートの用量
K-877-01（日本）	0.3 mg、0.5 mg、1.0 mg
K-877-02（日本）	0.4 mg 空腹時投与先行群、食後投与先行群
K-877-03（日本）	0.1 mg/day、0.2 mg/day、0.4 mg/day (once daily) 0.2 mg/day、0.4 mg/day、0.8 mg/day (twice daily)
K-877-07（英国）	0.2 mg
K-877-08（英国）	0.2 mg (twice daily)
K-877-101（米国）	0.4 mg/day、0.8 mg/day、1.6 mg/day (once daily) 0.1 mg/day、0.2 mg/day、0.4 mg/day、0.8 mg/day (twice daily)
K-877-102（米国）	0.4 mg、1.6 mg
K-877-103（米国）	0.4 mg
K-877-104（米国）	0.4 mg
K-877-105（米国）	0.4 mg
K-877-107（米国）	0.4 mg

2.7.2.3.6.2 併合解析データ

QT 間隔のデータがある時点とその時点に対応したペマフィブラート未変化体の血漿中濃度のデータを用いる。

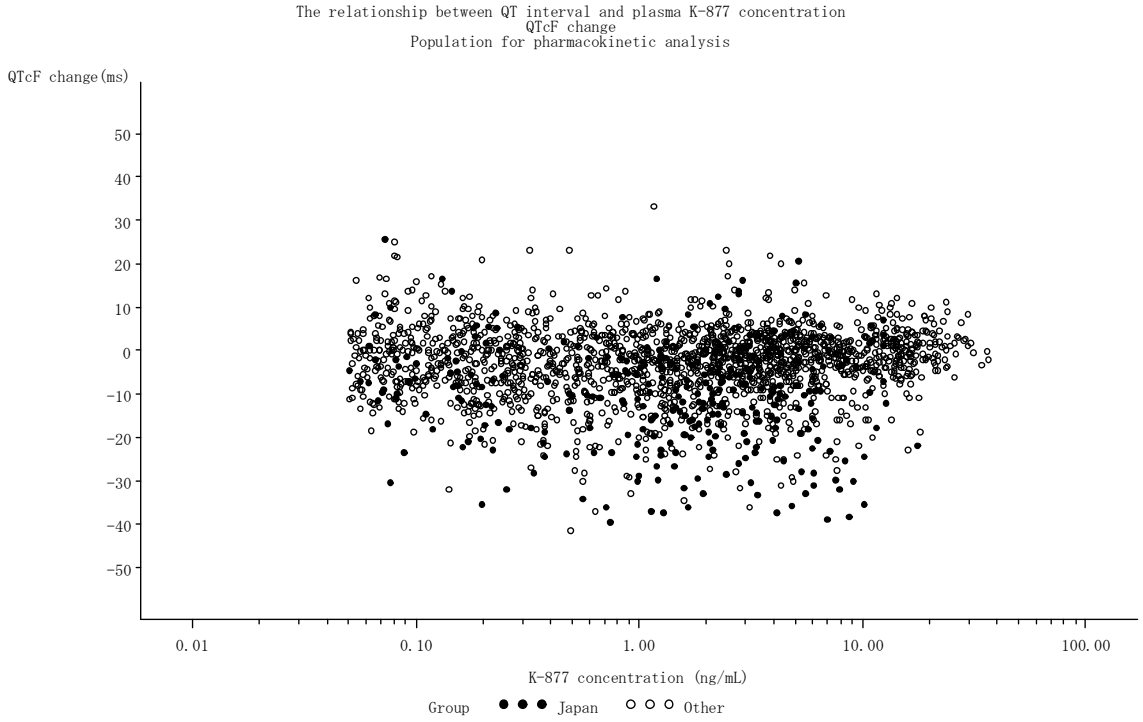
2.7.2.3.6.3 併合解析結果

QTcF 値及びペマフィブラート未変化体の血漿中濃度との関係を図 2.7.2.3-5、QTcF 変化量及びペマフィブラート未変化体の血漿中濃度との関係を図 2.7.2.3-6 に示した。ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度に依存したQTcF延長の傾向は認めなかった。日本人被験者とその他の地域の被験者で、傾向の違いは認めなかった。



K-877: ペマフィブラート
2.7.2.5.15 参照

図 2.7.2.3-5 QTcF 値及びペマフィブラート未変化体の血漿中濃度との関係



[redacted]

K-877: ペマフィブラート
2.7.2.5.16 参照

図 2.7.2.3-6 QTcF 変化量及びペマフィブラート未変化体の血漿中濃度との関係

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5 付録

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)

2.7
臨床概要

2.7.3
臨床的有効性

興和株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価の計画 5
2.7.3.1.2 有効性の評価方法 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 第 II 相用量探索的試験 12
2.7.3.2.2 第 II/III 相 K-877 とフェノフィブラートとの比較検証試験 23
2.7.3.2.3 第 III 相ピタバスタチン併用時の K-877 の用量反応試験 32
2.7.3.2.4 K-877 第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験 37
2.7.3.2.5 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした K-877 の長期投与試験 43
2.7.3.2.6 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした K-877 の長期投与試験 48
2.7.3.2.7 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした K-877 の 52 週長期投与試験 79
2.7.3.2.8 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験（欧州） 95
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 104
2.7.3.3.1 試験対象集団 104
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 116
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 146
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 156
2.7.3.4.1 投与回数 156
2.7.3.4.2 食事のタイミング 156
2.7.3.4.3 用量 156
2.7.3.5 効果の持続性及び耐薬性 157
2.7.3.6 付録 161

2.7.3 臨床的有効性

略号一覧

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
Apo	apolipoprotein	アポリポ蛋白
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration vs time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-x}	area under the concentration vs time curve from dosing to x h	時点 0 から x 時間までの濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディー・マス指数
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Change	-	ベースラインからの変化量
% Change	-	ベースラインからの変化率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FFA	free fatty acid	遊離脂肪酸
FGF21	fibroblast growth factor 21	線維芽細胞増殖因子 21
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白-コレステロール
HOMA-R	homeostatic model assessment-R	インスリン抵抗性を示す指標
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白-コレステロール
MITT	modified intent-to-treat	無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団
non HDL-C	non-high density lipoprotein-cholesterol	non HDL-コレステロール
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
RLP-C	remnant like particles-cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセリド
VLDL-C	very low density lipoprotein-cholesterol	超低比重リポ蛋白-コレステロール

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ペマフィブラートの有効性評価の対象とした臨床試験を表 2.7.3.1-1、表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価の対象とした臨床試験（評価資料）

資料番号 相	試験 ID	試験の目的	試験デザイン	実施期間
資料 5.3.5.1-1 II	K-877-04	用量探索的試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2010 年 11 月 ～ 2011 年 7 月
資料 5.3.5.1-2 II/III	K-877-09	ペマフィブラートとフェノフィブラートとの比較検証試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2012 年 5 月 ～ 2012 年 12 月
資料 5.3.5.1-3 III	K-877-13	ピタバスタチン併用時のペマフィブラートの用量反応試験	ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2012 年 5 月 ～ 2013 年 10 月
資料 5.3.5.1-4 III	K-877-17	フェノフィブラートとの比較検証試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者対象、多施設、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2014 年 8 月 ～ 2015 年 5 月
資料 5.3.5.1-5 III	K-877-15	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験(6ヶ月投与)	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2013 年 2 月 ～ 2014 年 4 月
資料 5.3.5.1-6-1 5.3.5.1-6-2 III	K-877-16	2 型糖尿病合併患者を対象とした長期投与試験	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2014 年 2 月 ～ 2015 年 12 月
資料 5.3.5.2-1-1 5.3.5.2-1-2 III	K-877-14	長期投与試験	TG 高値を示す脂質異常症患者対象、多施設、非盲検	2014 年 5 月 ～ 2015 年 11 月

表 2.7.3.1-2 有効性評価の対象とした臨床試験（参考資料）

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

2.7.3.1.1 有効性評価の計画

2.7.3.1.1.1 第 II 相用量探索的試験

（K-877-04、評価資料 5.3.5.1-1）

K-877-04 は、TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラートの有効性及び安全性、並びにそれぞれの用量－反応関係を探索し、フェノフィブラートを陽性対照とすることで臨床用量範囲を推定することを目的とした。

治験デザインは、多施設、プラセボ/実薬（フェノフィブラート）対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、192 例（32 例 × 6 群）、主要評価項目は、治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率とした。

治験参加の文書同意を取得後、Screening 期（8 週間以内）に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。適格であった被験者をプラセボ群、ペマフィブラート 0.05 mg/日（1 日 2 回）群、0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群又はフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群の 6 群に、HDL-C の初期値を因子とした最小化法により、割付比 1:1:1:1:1:1 で割付けた。投与期間は 12 週間とし、治験薬投与終了 4 週間後に事後検査を実施した。

2.7.3.1.1.2 第 II/III 相 K-877 とフェノフィブラートとの比較検証試験

（K-877-09、評価資料 5.3.5.1-2）

K-877-09 は、TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）、0.2 mg/日（1 日 2 回）及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与したときの空腹時血清 TG 低下率のプラセボに対する優越性の検証、並びにペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）の空腹時血清 TG 低下率のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）に対する非劣性の検証を目的とした。また、ペマフィブラート各用量群の空腹時血清 TG の変化率の用量反応関係を検証し、安全性についても検討した。

治験デザインは、多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、480 例[プラセボ群 40 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 40 例、0.2 mg/日(1 日 2 回)群 120 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 80 例、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 80 例、200 mg/日(1 日 1 回)群 120 例]、主要評価項目は、空腹時血清 TG のベースラインからの変化率とした。

治験参加の文書同意を取得後、Screening 期（8 週間以内）に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。適格であった被験者をプラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群又はフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群の 6 群に、割付比 1:1:3:2:2:3 で無作為に割付けた。投与期間は 12 週間とし、治験薬投与終了 4 週間後に事後検査を実施した。

2.7.3.1.1.3 第 III 相ピタバスタチン併用時の K-877 の用量反応試験

（K-877-13、評価資料 5.3.5.1-3）

K-877-13 は、ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常

症患者を対象に、ペマフィブラートの 0.1 mg/日（1 日 2 回）、0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間併用投与し、空腹時血清 TG 変化率の用量反応関係及び空腹時血清 TG 変化率のプラセボに対する優越性の検証、並びにピタバスタチン併用時の安全性を確認し、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子の探索を目的とした。

治験デザインは、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、168 例（42 例 × 4 群）、主要評価項目は、治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率とした。

患者から文書による治験参加への同意を取得した後、プレスクリーニング検査によりピタバスタチンの投与対象となった被験者に、ピタバスタチン 2 mg/日（1 日 1 回）の投与を開始した。ピタバスタチンの投与開始後 4 週間以上経過した被験者に、スクリーニング検査を計 2 回[2 回目は、1 回目のスクリーニング検査後 12 週間以内(ピタバスタチンの投与開始から 16 週間以内)]実施し、適格性を判断した。続いて、治療期として、適格となった被験者を 4 群に分け、プラセボ、0.1 mg/日（1 日 2 回）、0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与した。Follow-up 期としてピタバスタチン 2 mg（1 日 1 回）をペマフィブラート投与終了 4 週間後まで投与し、ペマフィブラート投与終了 4 週間後に事後検査を実施した。

2.7.3.1.1.4 第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験

（K-877-17、評価資料 5.3.5.1-4）

K-877-17 は、TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間投与したときの空腹時血清 TG 低下率について、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）に対する非劣性及び優越性を検証することを目的とした。

治験デザインは、多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、225 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 75 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 75 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群 75 例]、主要評価項目は、治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率とした。

治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期（8 週間以内）に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。適格となった被験者を 3 群[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群]に 1:1:1 の比率で割付け、24 週間投与した。

2.7.3.1.1.5 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした K-877 の長期投与試験

（K-877-15、評価資料 5.3.5.1-5）

K-877-15 は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者を対象に、ペマフィブラートを長期間投与したときの安全性と有効性を検討することを目的とした。

治験デザインは、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、400 例[プラセボ投与 100 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)(1 日 2 回)群 150 例]、主要評価項目は、治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率とした。

治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。治療期第 1 期（治療期 0～12 週）に、適格であった被験者を二重盲検下でプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、又はペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）（1 日 2 回）群に 2:3:3 の比率で無作為に割付け、24 週間投与した。ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）（1 日 2 回）群に割付けられた被験者は、効果不十分（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上）であった場合は治療期 12 週時からペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）投与へ増量した。

2.7.3.1.1.6 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした K-877 の長期投与試験

（K-877-16、評価資料 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2）

K-877-16 は、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者にペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を長期間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした。また、ペマフィブラートの糖尿病に対する有効性（血糖低下作用、インスリン抵抗性改善作用）を探索的に検討した。

治験デザインは、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、165 例[プラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群各 55 例]、主要評価項目は、治療期第 1 期（治療期 0～24 週）の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率とした。

治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。適格となった被験者をプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 1:1:1 の比率で無作為に割付け、24 週間投与した（治療期第 1 期）。治療期第 2 期（治療期 24～52 週）では、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に割付けられた被験者は、治療期第 1 期の用量、プラセボ群に割付けられた被験者はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）へ切り替えて 28 週間（合計 52 週間）投与した。

2.7.3.1.1.7 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした K-877 の 52 週長期投与試験

（K-877-14、評価資料 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2）

K-877-14 は、TG 高値を示す脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 mg/日（治療期 12 週以降は効果不十分の場合 0.4 mg/日に増量可）を 1 日 2 回、52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした。

治験デザインは、多施設共同、非盲検試験とした。計画時被験者数は、170 例、主要評価項目は、最終評価時（治療期 24 週又は中止時）における空腹時血清 TG のベー

スラインからの変化率とした。

治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。適格であった被験者にペマフィブラートを 52 週間投与した。開始用量は、0.2 mg/日（1 日 2 回）とし、治療期 12 週以降は、効果不十分の場合（空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合を目安）には、適宜、任意に増量[0.4 mg/日(1 日 2 回)]することとした。

2.7.3.1.1.8 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験（欧州）

（K-877-201、参考資料 5.3.5.1-7）

K-877-201 は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中にもかかわらず脂質異常症を有する患者を対象に、ペマフィブラートを 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした。

治験デザインは、多国籍、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は、350 例[プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、0.1 mg/日(1 日 1 回)群、0.2 mg/日(1 日 1 回)群、0.4 mg/日(1 日 1 回)群の 7 群 × 50 例]、主要評価項目は、治療期 12 週時の TG 及び non HDL-C のベースラインからの変化率とした。

治験参加への文書同意取得後、適格とされた被験者を国別の層別割付により、7 群[プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、0.1 mg/日(1 日 1 回)群、0.2 mg/日(1 日 1 回)群、0.4 mg/日(1 日 1 回)群]に分け、治験薬を 12 週間投与した。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

2.7.3.1.2.1 バイアスを最小にするための方策

被験者選択及び評価に対するバイアスを最小とする目的で、K-877-14 を除くいずれの試験もプラセボ又は実薬を対照とし、無作為化及び盲検化を実施した。盲検化の水準は二重盲検とし、治験薬の盲検化には、相互に識別不能なペマフィブラート錠とプラセボ錠を用いた。また、K-877-04、K-877-09 及び K-877-17 では、実薬を対照として設定したため、実薬と識別不能なプラセボ錠も用い、ダブルダミー法により盲検化した。

K-877-04、K-877-13、K-877-14、K-877-16 では、血漿中薬物濃度を測定したため、薬物濃度測定機関に対して「被験者を特定できる情報」は遮蔽し、盲検性を維持した。

K-877-16 では、治験依頼者に対しては、治療期第 1 期の全てのデータが固定された後に盲検を解除したが、被験者、治験責任医師、治験分担医師に対しては、治験終了後、治療期第 2 期の全てのデータが固定されるまで盲検性を維持することとした。

2.7.3.1.2.2 評価項目

各試験の主要評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した。

いずれの試験でも脂質異常症の管理指標として標準的に用いられている空腹時血清 TG を主要評価指標とした。なお、K-877-201 では、TG 及び non HDL-C を主要評価項目とした。

表 2.7.3.1-3 各試験の主要評価項目

試験 ID	主要評価項目
K-877-04	治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率
K-877-09	治療期 8、10 及び 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
K-877-13	治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
K-877-17	治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
K-877-15	治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
K-877-16	治療期第 1 期（治療期 0～24 週）の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
K-877-14	最終評価時（治療期 52 週又は中止時）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
K-877-201	治療期 12 週時の TG 及び non HDL-C のベースラインからの変化率

ベースライン: スクリーニング検査 1 回目、2 回目（適格性の判定に採用されたデータ）、治療期 0 週時の値の平均値

また、空腹時血清 TG 以外の脂質パラメータ（血清 TC、LDL-C、non HDL-C 及び HDL-C、各種アポリポ蛋白等）を副次的評価指標とし、ペマフィブラートの脂質パラメータへの影響を総合的に評価した。その他、血糖パラメータ（血漿グルコース、血清インスリン、HOMA-R、FGF21 等）及び炎症パラメータ（hsCRP）等を副次的評価指標とし、ペマフィブラートのインスリン抵抗性及び炎症への影響を評価した。

2.7.3.1.2.3 統計解析方法

各試験の主要評価項目の統計解析方法を以下に記述した。いずれの解析も、有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。なお、p 値について、$p \leq 0.01$ を**、$p \leq 0.05$ を*と略記することがある。

2.7.3.1.2.3.1 K-877-04

主要な解析対象集団を PPS とした。主要評価項目を「治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率」とし、主解析としてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係について、初期値を共変量とした共分散分析を行い、最大対比法にて検討した。また、副次的解析として、主解析が有意であった場合のみペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定にて検討した。

2.7.3.1.2.3.2 K-877-09

主要な解析対象集団を FAS とした。主要評価項目を「治療期 8、10 及び 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率」とし、主解析として用量反応性の検証

と非劣性の検討を閉手順に従って実施した。用量反応の検討及びプラセボ群に対する優越性の検討においては対比による検討を行うため、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群のみを用いた。各検討においてはプラセボ群と実薬群間では等分散を仮定しなかった。また、副次的解析として、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性の検討、並びにペマフィブラート各用量群のフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討し、非劣性が主張できた場合はフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性の検討を行った。

・非劣性マージンの設定根拠

フェノフィブラート（リパンチルカプセル）及びベザフィブラート（ベザトール SR 錠）の比較試験で用いられた「血清脂質改善度の判定基準」では、TG の変化率 10%ごとに同一改善度として評価されており、10%の範囲は臨床的に同等の TG 改善効果とみなされていることから、非劣性マージンを 10%と設定した。

2.7.3.1.2.3.3 K-877-13

主要な解析対象集団を PPS とした。主要評価項目を「治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率」とし、主解析として用量反応性の検討を閉手順に従って実施した。プラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係について、初期値を共変量とした共分散分析を行い、最大対比法にて検討した。この結果が統計学的に有意であった場合のみペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定にて検討した。

2.7.3.1.2.3.4 K-877-17

主要な解析対象集団を FAS とした。主要評価項目を「治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率」とし、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性及び優越性の検討を以下の閉手順に従って実施した。

[手順 1] ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討し、非劣性が主張できた場合は手順 2 に進む。

[手順 2] ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討し、非劣性が主張できた場合は手順 3 に進む。

[手順 3] ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討し、優越性が主張できた場合は手順 4 に進む。

[手順 4] ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/

日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討する。

・非劣性マージンの設定根拠

フェノフィブラート（リパンチルカプセル）及びベザフィブラート（ベザトール SR 錠）の比較試験で用いられた「血清脂質改善度の判定基準」では、TG の変化率 10%ごとに同一改善度として評価されており、10%の範囲は臨床的に同等の TG 改善効果とみなされていることから、非劣性マージンを 10%と設定した。

2.7.3.1.2.3.5 K-877-15

主要な解析対象集団を FAS とした。主要評価項目を「治療期終了時（治療期 0～24 週）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率」とした。治療期終了時（治療期 24 週又は中止時）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、投与群を独立変数、TG のベースラインを共変量とした共分散分析を実施し、各投与群の点推定値及びプラセボ群との差の両側 95%信頼区間を推定した。

2.7.3.1.2.3.6 K-877-16

主要な解析対象集団を FAS とした。主要評価項目を「治療期第 1 期（治療期 0～24 週）の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率」とした。治療期第 1 期の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、プラセボ群とペマフィブラート各用量群の差について Dunnett 型の多重比較を行った。

2.7.3.1.2.3.7 K-877-14

主要な解析対象集団を FAS とした。主要評価項目を「最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率」とした。各被験者の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率を求め、基本統計量を算出し、1 標本 t 検定を実施した。

2.7.3.1.2.3.8 K-877-201

主要な解析対象集団を MITT 集団（無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、ベースライン時の有効性のデータを有し、かつ、ベースライン後の有効性のデータを少なくとも一つ有する被験者を MITT 集団と定義）とした。主要評価項目を「治療期 12 週時の TG 及び non HDL-C のベースラインからの変化率」とした。TG 及び non HDL-C のベースラインからの変化率について、繰り返し測定型混合モデルを仮定し、制限付き最尤法を用いて統計的推測を行った。ペマフィブラート群のプラセボ群に対する優越性の検討は、Dunnett 型の多重比較により行い、各ペマフィブラート群とプラセボ群との対比較も実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 II 相用量探索的試験

（K-877-04、評価資料 5.3.5.1-1）

2.7.3.2.1.1 解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服薬した被験者とした。無作為割付けされた 224 例はいずれも治験薬の投与を受けており、全 224 例[プラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 37 例、0.1 mg/日(1 日 2 回)群 37 例、0.2 mg/日(1 日 2 回)群 38 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 39 例、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 37 例]を安全性解析対象集団に採用した。

有効性解析対象集団は PPS 及び FAS とし、PPS を主要な解析対象集団とした。FAS には全 224 例中 223 例を採用した。除外した 1 例[ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群]は、有効性評価指標（空腹時血清 TG）の評価可能な初期値を有していなかった。また、FAS から 9 例を除外した 214 例[プラセボ群 35 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 34 例、0.1 mg/日(1 日 2 回)群 37 例、0.2 mg/日(1 日 2 回)群 36 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 36 例、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 36 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由は、「有効性評価指標（空腹時血清 TG）の治療期終了時データがない」、「併用禁止薬の使用」等であった。

2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS 全体での、年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 49.6（11.1）歳、体重は 76.72（12.02）kg、BMI は 26.85（3.36）kg/m^2 であった。TG は 309.1（170.0）mg/dL、HDL-C は 40.6（7.1）mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 12.1%、男性の割合は 93.0%であった。主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

主要評価項目とした治療期終了時（12 週）の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率について、初期値を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

主要評価項目である「空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率」について、主解析としてプラセボ群を含めた用量反応関係の検討を行った結果、全ての対比が有意であった。最大対比法により選択された対比は（-4:1:1:1:1）であり、用量反応関係が認められた（調整 $p < 0.001$）。プラセボ群を除いた追加解析にて、ペマフィブラート各用量群のみでの対比を検討した結果、最も当てはまりの良かった対比は（-5:-1:3:3）であった（$p = 0.028$）。

治療期終了時の空腹時血清 TG の低下率は、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きく、0.2 mg/日（1 日 2 回）及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群でより強く TG の低下が認められた（表 2.7.3.2-2）。

治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、プラセボ群に比べてペマフィブラート各用量群で高く、0.4 mg/日（1 日 2 回）群の到達割合が最も高かっ

た（表 2.7.3.2-3）。

表 2.7.3.2-1 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（%）：共分散分析（共変量: 初期値）（PPS）

	n	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p[a]
プラセボ	35	28.687	7.155	14.564,42.810	< 0.001
0.05 mg/日(1 日 2 回)	34	-30.783	7.279	-45.151,-16.414	< 0.001
0.1 mg/日(1 日 2 回)	37	-36.147	6.962	-49.889,-22.405	< 0.001
0.2 mg/日(1 日 2 回)	36	-42.365	7.061	-56.301,-28.428	< 0.001
0.4 mg/日(1 日 2 回)	36	-42.468	7.055	-56.393,-28.543	< 0.001

a: 共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-4 から引用

表 2.7.3.2-2 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の比較（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p[a]
0.05 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	-59.470	10.203	-79.610,-39.330	< 0.001
0.1 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	-64.834	9.984	-84.542,-45.126	< 0.001
0.2 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	-71.052	10.054	-90.897,-51.207	< 0.001
0.4 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	-71.155	10.048	-90.989,-51.322	< 0.001

a: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する Dunnett 検定の p 値
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-5 から引用

表 2.7.3.2-3 治療期 12 週時の TG < 150 mg/dL への到達割合（PPS）

		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)
		n = 35	n = 34	n = 37	n = 36	n = 36	n = 36
TG < 150 (mg/dL)	被験者数 (%)	3(8.6)	8(23.5)	19(51.4)	22(61.1)	25(69.4)	9(25.0)
	95% 信頼区間[a]	1.8,23.1	10.7,41.2	34.4,68.1	43.5,76.9	51.9,83.7	12.1,42.2

a: 割合(%)の信頼区間
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-19 から引用

主要評価項目について、治療期終了時の空腹時血清 TG の低下率は、ペマフィブラート投与群でフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群よりも強い傾向が認められた（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（%）：プラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート群の差（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p[a]
プラセボ - フェノフィブラート 100 mg/日	58.151	9.557	39.309,76.992	< 0.001
0.05 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-1.25	9.626	-20.226,17.727	0.897
0.1 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-6.725	9.435	-25.326,11.876	0.477
0.2 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-12.953	9.502	-31.687,5.781	0.174
0.4 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-13.023	9.493	-31.738,5.693	0.172

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
a: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-6 から引用

(2) 空腹時血清 HDL-C

治療期終了時の空腹時血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率について、初期値を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.3.2-5 に示した。

治療期終了時の空腹時血清 HDL-C の増加率は、ペマフィブラート各用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-6）。また、フェノフィブラート群との比較では、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群～0.4 mg/日（1 日 2 回）群でフェノフィブラート群を上回る傾向を認めた（表 2.7.3.2-7）。

リポ蛋白分画の結果では、粒子サイズの小さな HDL のコレステロール含量が増加し、粒子サイズの大きな HDL のコレステロール含量は減少することが認められた（2.7.6.21 参照）。

表 2.7.3.2-5 治療期終了時の血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：共分散分析（共変量: 初期値）（PPS）

	n	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p[a]
プラセボ	35	-2.328	2.822	-7.898,3.241	0.410
0.05 mg/日(1 日 2 回)	34	11.800	2.862	6.151,17.450	< 0.001
0.1 mg/日(1 日 2 回)	37	16.474	2.743	11.059,21.888	< 0.001
0.2 mg/日(1 日 2 回)	36	16.198	2.781	10.709,21.687	< 0.001
0.4 mg/日(1 日 2 回)	36	20.877	2.783	15.383,26.370	< 0.001

a: 共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-8 から引用

表 2.7.3.2-6 治療期終了時の血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の比較（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p[a]
0.05 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	14.129	4.018	6.198,22.059	0.002
0.1 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	18.802	3.935	11.034,26.570	< 0.001
0.2 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	18.526	3.962	10.705,26.347	< 0.001
0.4 mg/日(1 日 2 回) - プラセボ	23.205	3.966	15.377,31.033	< 0.001

a: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する Dunnett 検定の p 値
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-9 から引用

表 2.7.3.2-7 治療期終了時の血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：プラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート群の差（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p[a]
プラセボ - フェノフィブラート 100 mg/日	-16.572	3.916	-24.293,-8.852	< 0.001
0.05 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-2.440	3.945	-10.218,5.338	0.537
0.1 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	2.243	3.864	-5.374,9.860	0.562
0.2 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	1.969	3.890	-5.701,9.639	0.613
0.4 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	6.659	3.894	-1.017,14.336	0.089

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
a: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-10 から引用

(3) その他の副次的評価指標

その他の副次的評価項目について、治療期終了時の治療期 0 週からの変化を表 2.7.3.2-8 に示した。

ペマフィブラートの投与により、TC、non HDL-C、VLDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B100、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI 及び Apo CIII/CII が低下し、Apo AI 及び Apo AII が増加することが認められた。LDL-C には変化は認められなかったが、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズの大きな LDL のコレステロールが増加し、小さな LDL のコレステロールが減少することが認められた（2.7.6.21 参照）。

その他、ペマフィブラートの投与により、FGF21 が増加することが認められた。

表 2.7.3.2-8 治療期 12 週のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）

		プラセボ n = 35	0.05 mg/日 (1 日 2 回) n = 34	0.1 mg/日 (1 日 2 回) n = 37	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 36	0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 36	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) n = 36
TC (mg/dL)	0 週	224.9(30.5)	221.8(36.7)	216.8(38.8)	224.1(39.6)	239.4(38.6)	231.6(41.9)
	% Change	0.1(9.8)	-2.7(11.4)	-6.5(11.9)**	-7.0(11.3)**	-5.3(12.9)*	-6.0(11.8)**
	vs プラセボ	-	-2.782(2.783)	-6.533(2.725)*	-7.087(2.743)*	-5.314(2.743)	-6.086(2.743)*
LDL-C (mg/dL)	0 週	140.1(30.1)	136.6(33.0)	133.6(37.7)	141.7(39.5)	156.7(39.3)	145.7(38.5)
	% Change	-5.2(16.4)	5.9(19.8)	-1.1(22.6)	-0.8(24.8)	0.2(29.7)	1.4(26.3)
	vs プラセボ	-	11.078(5.710)	4.125(5.592)	4.449(5.629)	5.415(5.629)	6.644(5.629)
non HDL-C (mg/dL)	0 週	184.6(29.7)	181.4(36.0)	175.9(36.8)	183.3(36.4)	198.0(38.0)	191.5(39.1)
	% Change	0.7(12.8)	-5.8(12.4)*	-11.8(14.0)**	-12.2(13.8)**	-10.5(14.2)**	-10.1(14.2)**
	vs プラセボ	-	-6.439(3.275)	-12.459(3.207)**	-12.896(3.228)**	-11.171(3.228)**	-10.739(3.228)**
VLDL-C (mg/dL)	0 週	37.8(11.5)	35.5(8.4)	37.6(12.6)	37.2(13.2)	38.5(13.2)	37.1(8.2)
	% Change	13.3(38.9)	-24.3(24.0)**	-37.3(26.7)**	-43.8(24.0)**	-48.4(27.5)**	-25.8(29.7)**
	vs プラセボ	-	-37.654(6.955)**	-50.588(6.811)**	-57.165(6.857)**	-61.756(6.857)**	-39.104(6.857)**
RLP-C (mg/dL)	0 週	21.77(11.65)	21.03(12.36)	20.36(9.15)	19.48(9.26)	20.96(13.38)	21.10(10.42)
	% Change	38.7(75.7)**	-32.3(33.8)**	-42.8(29.4)**	-48.3(28.1)**	-50.1(31.8)**	-31.8(35.0)**
	vs プラセボ	-	-71.055(10.149)**	-81.585(9.938)**	-87.050(10.004)**	-88.884(10.004)**	-70.536(10.004)**
FFA (mEq/L)	0 週	0.518(0.198)	0.600(0.459)	0.510(0.140)	0.531(0.163)	0.490(0.149)	0.486(0.216)
	% Change	21.9(59.4)*	-0.7(33.8)	10.4(74.9)	-3.3(40.2)	0.9(37.4)	3.6(51.6)
	vs プラセボ	-	-22.630(12.473)	-11.448(12.214)	-25.160(12.296)*	-20.999(12.296)	-18.274(12.296)

-: 該当せず

0 週: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差)

p 値(% Change: 0 週に対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定)

LDL-C の測定法: 直接法、VLDL-C の測定法: 超遠心法

フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤

K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-14、14.2.1.1、14.2.3.6 から引用

表 2.7.3.2-8 治療期 12 週のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)
		n = 35	n = 34	n = 37	n = 36	n = 36	n = 36
Apo AI (mg/dL)	0 週	127.3(13.9)	128.6(13.5)	127.5(11.1)	127.9(13.4)	126.7(12.4)	125.4(11.6)
	% Change	-1.0(8.0)	2.5(9.9)	4.6(9.9)**	6.0(9.7)**	8.6(13.9)**	5.6(8.0)**
	vs プラセボ	-	3.534(2.433)	5.619(2.382)*	7.012(2.398)**	9.575(2.398)**	6.640(2.398)**
Apo AII (mg/dL)	0 週	29.75(3.18)	29.24(3.01)	29.65(3.41)	30.07(3.43)	29.94(3.05)	28.79(3.15)
	% Change	-1.5(6.5)	9.9(10.5)**	14.4(11.5)**	21.0(16.2)**	30.0(22.1)**	20.1(13.0)**
	vs プラセボ	-	11.308(3.424)**	15.845(3.353)**	22.434(3.375)**	31.467(3.375)**	21.586(3.375)**
Apo B (mg/dL)	0 週	114.7(19.8)	114.8(21.1)	110.0(20.9)	115.9(22.5)	123.8(20.0)	118.9(22.5)
	% Change	-2.0(9.9)	-1.4(13.6)	-8.9(13.6)**	-7.8(15.0)**	-8.1(11.6)**	-5.7(14.4)*
	vs プラセボ	-	0.590(3.165)	-6.850(3.099)*	-5.780(3.120)	-6.056(3.120)	-3.649(3.120)
Apo B100 (mg/dL)	0 週	113.56(20.00)	113.69(21.00)	108.93(20.88)	114.69(22.59)	122.74(20.20)	117.72(22.58)
	% Change	-2.2(9.8)	-1.1(13.7)	-8.5(13.8)**	-7.2(15.3)**	-7.6(12.1)**	-5.2(14.9)*
	vs プラセボ	-	1.103 (3.228)	-6.300 (3.161)*	-5.049 (3.182)	-5.435 (3.182)	-3.001 (3.182)
Apo B48 (μg/mL)	0 週	11.54(7.77)	11.31(7.18)	10.67(5.85)	11.73(6.83)	10.40(7.80)	12.26(7.61)
	% Change	54.6(171.1)	-28.4(43.1)**	-43.1(47.1)**	-55.9(25.6)**	-51.2(29.3)**	-37.9(42.9)**
	vs プラセボ	-	-82.925(18.697)**	-97.614(18.308)**	-110.471(18.431)**	-105.712(18.431)**	-92.485(18.431)**
Apo CII (mg/dL)	0 週	7.56(2.54)	7.48(1.72)	7.16(1.85)	7.14(2.10)	7.84(1.94)	7.69(2.05)
	% Change	2.4(28.5)	-15.5(19.8)**	-20.8(18.8)**	-23.6(20.3)**	-27.7(13.7)**	-16.4(20.9)**
	vs プラセボ	-	-17.879(4.998)**	-23.171(4.894)**	-25.940(4.927)**	-30.043(4.927)**	-18.802(4.927)**
Apo CIII (mg/dL)	0 週	14.93(4.59)	14.88(3.46)	15.18(4.72)	15.22(5.63)	14.32(4.37)	15.94(4.86)
	% Change	7.9(27.4)	-22.2(14.4)**	-29.0(18.9)**	-34.6(17.7)**	-33.4(19.2)**	-27.2(18.9)**
	vs プラセボ	-	-30.148(4.770)**	-36.898(4.671)**	-42.582(4.702)**	-41.355(4.702)**	-35.120(4.702)**

-: 該当せず

0 週: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差)

p 値(% Change: 0 週に対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定)

フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤

K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-14 から引用

表 2.7.3.2-8 治療期 12 週のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)
		n = 35	n = 34	n = 37	n = 36	n = 36	n = 36
Apo E (mg/dL)	0 週	5.13(1.26)	5.23(1.43)	5.22(1.36)	5.18(1.58)	5.49(1.51)	5.21(1.43)
	% Change	9.8(23.4)*	-17.1(15.7)**	-20.9(16.0)**	-18.2(18.0)**	-22.6(16.6)**	-20.0(21.7)**
	vs プラセボ	-	-26.868(4.525)**	-30.652(4.431)**	-27.994(4.461)**	-32.424(4.461)**	-29.754(4.461)**
Apo B/AI	0 週	0.91(0.18)	0.90(0.18)	0.87(0.19)	0.92(0.20)	0.98(0.17)	0.95(0.20)
	% Change	-0.8(9.6)	-3.2(15.0)	-12.4(14.1)**	-12.2(17.2)**	-14.0(16.0)**	-10.3(14.3)**
	vs プラセボ	-	-2.434 (3.512)**	-11.576 (3.439)**	-11.389 (3.462)**	-13.204 (3.462)**	-9.549 (3.462)**
Apo CIII/CII	0 週	2.03(0.33)	2.02(0.32)	2.16(0.55)	2.17(0.55)	1.86(0.41)	2.08(0.37)
	% Change	8.0(22.7)*	-5.8(16.2)**	-9.3(17.8)**	-12.9(18.6)**	-8.0(19.1)**	-11.6(17.4)**
	vs プラセボ	-	-13.783 (4.519)**	-17.265 (4.425)**	-20.884 (4.455)**	-15.973 (4.455)**	-19.524 (4.455)**
グルコース (mg/dL)	0 週	111.6(20.7)	110.3(19.0)	105.9(15.7)	113.3(21.5)	109.4(22.8)	110.9(26.7)
	Change	3.6(14.0)	3.5(8.2)*	-0.7(8.9)	-5.0(11.5)*	-1.0(10.9)	-5.8(19.4)
	vs プラセボ	-	-0.158(3.064)	-4.358(3.000)	-8.629(3.021)**	-4.656(3.021)	-9.434(3.021)**
インスリン (μU/mL)	0 週	11.45(6.58)	11.08(5.86)	10.52(5.09)	17.69(21.87)	11.27(10.41)	11.36(6.59)
	Change	0.79(3.57)	0.66(5.11)	-1.24(3.63)*	-7.99(20.91)*	-2.09(6.88)	-0.50(8.57)
	vs プラセボ	-	-0.127(2.539)	-2.020(2.429)	-8.777(2.445)**	-2.877(2.462)	-1.282(2.479)
HOMA-R	0 週	3.258(2.268)	3.041(2.006)	2.756(1.417)	5.248(7.582)	2.996(2.855)	3.187(2.297)
	Change	0.456(1.489)	0.237(1.725)	-0.331(0.931)*	-2.654(7.355)*	-0.504(2.020)	-0.379(2.756)
	vs プラセボ	-	-0.219(0.872)	-0.788(0.834)	-3.111(0.839)**	-0.961(0.845)	-0.835(0.851)

-: 該当せず
0 週: 平均値(標準偏差)、% Change/Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差)
p 値(% Change/Change: 0 週に対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-14 から引用

表 2.7.3.2-8 治療期 12 週のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）（続き）

		プラセボ n = 35	0.05 mg/日 (1 日 2 回) n = 34	0.1 mg/日 (1 日 2 回) n = 37	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 36	0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 36	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) n = 36
hsCRP (Logarithmic conversion)	0 週	-2.34(0.98)[-2.41]	-2.60(0.95)[-2.75]	-2.45(0.98)[-2.53]	-2.28(0.94)[-2.36]	-2.38(1.04)[-2.21]	-2.14(1.08)[-2.25]
	Change	-0.09(0.95)[-0.09]	-0.12(0.61)[-0.17]	-0.48(0.98)[-0.26]**	-0.04(0.79)[-0.03]	-0.18(0.75)[-0.18]	-0.34(1.36)[-0.20]
	vs プラセボ	-	0.838	0.244	0.424	0.995	0.687
FGF21 (Logarithmic conversion)	0 週	5.74(0.57)[5.71]	6.01(0.76)[5.97]	5.74(0.50)[5.74]	5.93(0.42)[5.96]	5.94(0.73)[5.95]	5.96(0.56)[5.86]
	Change	0.13(0.36)[0.12]*	0.15(0.59)[0.19]**	0.66(0.62)[0.57]**	0.42(0.46)[0.35]**	0.78(0.54)[0.68]**	0.16(0.45)[0.18]*
	vs プラセボ	-	0.328	0.000**	0.010*	0.000**	0.617

-: 該当せず
0 週、Change: 平均値(標準偏差) [中央値]、vs プラセボ: p 値
p 値(Change: Wilcoxon signed rank test、vs プラセボ: Wilcoxon rank sum test)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.2.1.1、14.2.5.1 から引用

(4) 食後の脂質及び糖関連検査項目

同意が得られた被験者を対象として、治療期 12 週時に食後の TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、グルコース、インスリンを経時的に測定した。食事は、ミールテスト C [1)]（脂質 28.5 g、糖質 75.0 g）で統一した。

TG について、食事開始後 6.5 時間（治験薬投与後 6 時間）までの AUC 及び Incremental AUC（空腹時からの増加分の AUC）を検討した結果、TG の Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$ は、ペマフィブラートの各用量群で用量依存的に減少し、ペマフィブラートが食後 TG の増加を用量依存的に抑制する傾向を認めた（表 2.7.3.2-9）。また、RLP-C でも同様の傾向を認めた（表 2.7.3.2-10）。

その他、ペマフィブラート 0.1～0.4 mg/日の投与により、グルコース及びインスリンの AUC 及び Incremental AUC が低下する傾向が認められた（表 2.7.3.2-11、表 2.7.3.2-12）。また、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日の投与により、FGF21 の Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$ が増加する傾向が認められた（表 2.7.3.2-13）。

表 2.7.3.2-9 治療期 12 週時の食後 TG の AUC 及び Incremental AUC（PPS）

		$AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)		Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)	
	n	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	24	2474.781(1024.105)	2042.339,2907.223	474.677(212.941)	384.760,564.594
0.05 mg/日	23	1711.304(547.506)	1474.545,1948.064	372.304(292.348)	245.883,498.725
0.1 mg/日	26	1503.212(599.641)	1261.011,1745.412	317.962(247.231)	218.103,417.820
0.2 mg/日	22	1239.148(406.938)	1058.722,1419.574	273.602(128.791)	216.500,330.705
0.4 mg/日	24	1319.458(501.341)	1107.761,1531.156	265.375(351.737)	116.849,413.901
フェノフィブラート 100 mg/日	24	1573.083(397.439)	1405.260,1740.907	283.375(417.106)	107.247,459.503

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-15 から引用

表 2.7.3.2-10 治療期 12 週時の食後 RLP-C の AUC 及び Incremental AUC（PPS）

		$AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)		Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)	
	n	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	24	166.549(77.611)	133.777,199.321	21.166(17.001)	13.987,28.345
0.05 mg/日	23	106.252(36.910)	90.291,122.213	19.972(18.604)	11.927,28.017
0.1 mg/日	26	91.640(40.623)	75.233,108.048	18.490(20.196)	10.333,26.648
0.2 mg/日	22	69.941(24.832)	58.931,80.951	16.789(8.469)	13.034,20.543
0.4 mg/日	24	78.825(31.379)	65.575,92.075	15.992(18.488)	8.185,23.798
フェノフィブラート 100 mg/日	24	96.175(26.995)	84.776,107.574	13.544(27.481)	1.940,25.148

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.2.4.2、14.2.4.4 から引用

表 2.7.3.2-11 治療期 12 週時の食後グルコースの AUC 及び Incremental AUC（PPS）

		$AUC_{0\text{-}2}$ (mg·h/dL)		Incremental $AUC_{0\text{-}2}$ (mg·h/dL)	
	n	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	29	314.129(88.209)	280.576,347.682	81.647(43.422)	65.130,98.163
0.05 mg/日	27	311.417(77.652)	280.699,342.135	84.972(49.944)	65.215,104.730
0.1 mg/日	31	283.468(56.019)	262.920,304.016	73.145(33.170)	60.978,85.312
0.2 mg/日	28	297.938(62.021)	273.888,321.987	78.795(34.714)	65.334,92.255
0.4 mg/日	27	293.898(66.836)	267.459,320.338	77.898(41.139)	61.624,94.172
フェノフィブラート 100 mg/日	29	276.871(61.432)	253.503,300.238	66.733(42.393)	50.607,82.858

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.2.4.1、14.2.4.3 から引用

表 2.7.3.2-12 治療期 12 週時の食後インスリンの AUC 及び Incremental AUC（PPS）

		$AUC_{0\text{-}2}$ (μU·h/mL)		Incremental $AUC_{0\text{-}2}$ (μU·h/mL)	
	n	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	28	114.842(53.438)	94.121,135.563	90.599(49.473)	71.415,109.783
0.05 mg/日	26	115.161(66.026)	88.492,141.829	91.430(56.548)	68.590,114.270
0.1 mg/日	31	94.048(38.020)	80.102,107.994	76.719(34.305)	64.135,89.302
0.2 mg/日	28	104.548(60.804)	80.971,128.126	84.441(52.422)	64.114,104.768
0.4 mg/日	25	102.135(62.331)	76.406,127.864	83.719(55.723)	60.718,106.720
フェノフィブラート 100 mg/日	28	99.075(51.351)	79.163,118.987	76.461(47.917)	57.881,95.041

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.2.4.1、14.2.4.3 から引用

表 2.7.3.2-13 治療期 12 週時の食後 FGF21 の AUC 及び Incremental AUC（PPS）

		$AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)		Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)	
	n	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)	平均値(標準偏差)	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	24	2088.550(918.759)	1700.592,2476.508	-325.902(521.143)	-545.962,-105.843
0.05 mg/日	23	3731.721(1508.672)	3079.322,4384.119	1.568(1080.702)	-465.762,468.899
0.1 mg/日	26	4474.508(2307.180)	3542.618,5406.398	-416.017(2923.687)	-1596.920,764.885
0.2 mg/日	22	5789.447(2950.252)	4481.378,7097.515	931.967(2185.880)	-37.198,1901.132
0.4 mg/日	24	8862.041(8583.521)	5237.537,12486.544	1184.918(3352.128)	-230.562,2600.397
フェノフィブラート 100 mg/日	24	3383.526(1561.384)	2724.211,4042.841	-7.361(871.021)	-375.161,360.438

0.05 mg/日～0.4 mg/日: 0.05 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.2.4.2、14.2.4.4 から引用

2.7.3.2.2 第 II/III 相 K-877 とフェノフィブラートとの比較検証試験

（K-877-09、評価資料 5.3.5.1-2）

2.7.3.2.2.1 解析対象集団

無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服薬した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主要な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服薬し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団と定義した。

無作為割付けされた 526 例はいずれも治験薬の投与を受けており、全 526 例（プラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 45 例、0.2 mg/日（1 日 2 回）群 128 例、0.4 mg/日（1 日 2 回）群 85 例、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群 85 例、200 mg/日（1 日 1 回）群 140 例）を安全性解析対象集団とした。FAS には全 526 例中 525 例を採用した。除外した 1 例[ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群]は死亡例で、治験薬投与後の有効性評価データがなかった。

2.7.3.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 全体の年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 50.3（10.2）歳、体重は 76.77（13.21）kg、BMI は 26.73（3.68）kg/m^2 であった。TG は 355.6（138.3）mg/dL、HDL-C（デタミナー）は 39.2（5.5）mg/dL、HDL-C（メタボリード）は 38.9（5.2）mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 9.3%、男性の割合は 91.2%であった。主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

主要評価項目である治療期 8、10 及び 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10 及び 12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を用い、主解析として以下の閉手順による解析を行った。

[手順 1] 空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、最大対比法を用いて用量反応性を検討する。対比係数は（-3:-1:1:3）、（-5:-1:3:3）、（-3:1:1:1）を用いる。有意であれば手順 2 に進む。

[手順 2] ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群のプラセボ群に対する Dunnett 検定を行う。有意であれば手順 3 に進む。

[手順 3] ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討する。非劣性が主張できた場合は手順 4 に進む。

[手順 4] ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討する。

手順 1 として、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の用量反応関係を検討した結果、全ての対比が有意であった。最大対比法により選択された対比は（-5:-1:3:3）であり、用量反応関係が認められた（表 2.7.3.2-14）。手順 1 で用量反応関係が認められたため、手順 2 として、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した結果、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群に対する優越性が認められ、0.4 mg/日群でより強く TG の低下が認められた（表 2.7.3.2-15）。手順 2 でプラセボ群に対する優越性が認められたため、手順 3 及び 4 として、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群及び 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討した結果、群間差（95%信頼区間）はそれぞれ-0.302%（-5.300%～4.696%）及び 4.844%（0.388%～9.299%）であった。いずれの用量も 95%信頼区間の上限は非劣性マージンである 10%未満であり、非劣性が認められた。また、いずれの用量もフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群に対しては、優越性が認められた（表 2.7.3.2-16）。

表 2.7.3.2-14 空腹時血清 TG 変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析 （FAS）

	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p
プラセボ	-2.775	4.463	-11.783,6.233	0.538
0.1 mg/日(1 日 2 回)	-46.342	2.763	-51.785,-40.899	< 0.001**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	-46.766	1.634	-49.985,-43.547	< 0.001**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	-51.902	2.000	-55.841,-47.963	< 0.001**

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-4 から引用

表 2.7.3.2-15 空腹時血清 TG 変化率（%）：
ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	調整 95%信頼区間 (下限,上限)	p	調整後 p[a]
0.1 mg/日 - プラセボ	-43.567	5.246	-54.011,-33.124	-56.216,-30.919	< 0.001**	< 0.001**
0.2 mg/日 - プラセボ	-43.991	4.754	-53.524,-34.458	-55.455,-32.528	< 0.001**	< 0.001**
0.4 mg/日 - プラセボ	-49.127	4.892	-58.912,-39.343	-60.922,-37.333	< 0.001**	< 0.001**

a: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する Dunnett 検定の p 値
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-5 から引用

表 2.7.3.2-16 空腹時血清 TG 変化率（%）：ペマフィブラート各用量群と フェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p
0.1 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-8.005	3.423	-14.733,-1.277	0.020*
0.2 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-8.430	2.597	-13.534,-3.325	0.001**
0.4 mg/日 - フェノフィブラート 100 mg/日	-13.575	2.842	-19.161,-7.989	< 0.001**
0.1 mg/日 - フェノフィブラート 200 mg/日	5.269	3.173	-0.968,11.505	0.098
0.2 mg/日 - フェノフィブラート 200 mg/日	4.844	2.267	0.388,9.299	0.033*
0.4 mg/日 - フェノフィブラート 200 mg/日	-0.302	2.543	-5.300,4.696	0.906

0.1 mg/日～0.4 mg/日: 0.1 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 200 mg/日: フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-8 から引用

治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、プラセボ群に比べてペマフィブラート各用量群で高かった（表 2.7.3.2-17）。

表 2.7.3.2-17 治療期終了時の TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

		プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート	
			0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		n = 43	n = 45	n = 128	n = 84	n = 85	n = 140
TG < 150 (mg/dL)	被験者数(%)	0(0.0)	24(53.3)	56(43.8)	44(52.4)	23(27.1)	72(51.4)
	95%信頼区間 [a] (下限,上限)	0.0,8.2	37.9,68.3	35.0,52.8	41.2,63.4	18.0,37.8	42.8,60.0

a: 割合(%)の信頼区間
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-22 から引用

(2) 空腹時血清 HDL-C

血清 HDL-C のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10 及び 12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.3.2-18 に示した。

血清 HDL-C のベースラインからの増加率は、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-19）。また、フェノフィブラート群との比較では、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）～0.4 mg/日（1 日 2 回）群でフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群よりも統計学的に有意に増加した（表 2.7.3.2-20）。一方、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群との比較では、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群の血清 HDL-C 増加率が、ペマフィブラート全用量群よりも統計学的に有意に大きかったが（表 2.7.3.2-20）、リポ蛋白分画の結果では、粒子サイズの小さな HDL（Small HDL 及び Very small HDL）のコレステロール含量の増加率は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）～0.4 mg/日（1 日 2 回）群

とフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群とで同程度であった（2.7.6.22 参照）。

表 2.7.3.2-18 血清 HDL-C 変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析（用量反応関係の解析）（FAS）

	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p
プラセボ	2.004	2.427	-2.773,6.781	0.410
0.1 mg/日(1 日 2 回)	22.701	2.409	17.961,27.442	< 0.001**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	24.714	1.434	21.892,27.536	< 0.001**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	23.999	1.758	20.539,27.458	< 0.001**

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-9 から引用

表 2.7.3.2-19 血清 HDL-C 変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	調整 95%信頼区間 (下限,上限)	p	調整後 p[a]
0.1 mg/日 - プラセボ	20.697	3.420	13.965,27.429	12.725,28.670	< 0.001**	< 0.001**
0.2 mg/日 - プラセボ	22.710	2.817	17.166,28.254	16.145,29.275	< 0.001**	< 0.001**
0.4 mg/日 - プラセボ	21.994	3.000	16.090,27.899	15.002,28.986	< 0.001**	< 0.001**

0.1 mg/日～0.4 mg/日: 0.1 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
a: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する Dunnett 検定の p 値
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-10 から引用

表 2.7.3.2-20 血清 HDL-C 変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間 (下限,上限)	p
0.1 mg/日 – フェノフィブラート 100 mg/日	4.859	3.237	-1.500,11.219	0.134
0.2 mg/日 – フェノフィブラート 100 mg/日	6.746	2.461	1.911,11.580	0.006**
0.4 mg/日 – フェノフィブラート 100 mg/日	6.221	2.704	0.909,11.534	0.022*
0.1 mg/日 – フェノフィブラート 200 mg/日	-6.784	3.002	-12.681,-0.887	0.024*
0.2 mg/日 – フェノフィブラート 200 mg/日	-4.898	2.142	-9.105,-0.690	0.023*
0.4 mg/日 – フェノフィブラート 200 mg/日	-5.422	2.418	-10.172,-0.672	0.025*

0.1 mg/日～0.4 mg/日: 0.1 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
フェノフィブラート 100 mg/日: フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 200 mg/日: フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-11 から引用

(3) その他の副次的評価指標

その他の副次的評価項目について、治療期終了時のベースラインからの変化を表 2.7.3.2-21 に示した。

ペマフィブラート投与により、non HDL-C、VLDL-C、RLP-C、Apo B48、Apo CII、

Apo CIII、Apo CIII/CII、Apo E 及び Apo B/AI は低下し、Apo AI 及び Apo AII は増加した。LDL-C は増加したが、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズの大きな LDL のコレステロール含量が増加し、小さな LDL のコレステロール含量が減少することが認められた（2.7.6.22 参照）。

その他、ペマフィブラート投与により、グルコース、インスリン及び HOMA-R が用量依存的に低下する傾向が認められた。また、hsCRP が低下する傾向が認められた。

表 2.7.3.2-21 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）

			ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		プラセボ	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
TC	n	43	45	128	84	85	140
(mg/dL)	ベースライン	222.4(33.1)	214.9(36.8)	224.6(36.2)	216.2(36.6)	225.3(34.4)	224.2(35.4)
	% Change	-0.13(8.98)	-0.46(11.53)	0.37(11.54)	1.01(14.57)	0.25(9.23)	-4.54(12.68)**
	vs プラセボ [a]	-	-1.078(2.178)	0.058(1.791)	-0.755(1.904)	0.247(1.910)	-4.417(1.772)*
LDL-C	n	43	45	128	84	85	140
(mg/dL)	ベースライン	133.8(33.9)	128.5(36.9)	131.4(35.5)	125.9(33.5)	133.8(35.9)	133.8(36.1)
	% Change	-0.79(15.78)	13.20(24.64)**	18.63(34.11)**	19.25(30.94)**	13.96(24.11)**	6.62(28.15)**
	vs プラセボ [a]	-	9.287(4.757)	15.306(3.918)**	12.556(4.167)**	12.644(4.177)**	5.157(3.875)
non HDL-C	n	43	45	128	84	85	140
(mg/dL)	ベースライン	183.5(32.5)	176.6(35.2)	185.5(35.0)	178.4(35.3)	186.0(31.9)	184.8(34.2)
	% Change	-0.14(11.23)	-5.15(14.02)*	-4.04(14.48)**	-2.74(17.38)	-2.86(11.62)*	-10.69(15.47)**
	vs プラセボ [a]	-	-5.086(2.761)	-4.203(2.272)	-4.511(2.414)	-2.773(2.422)	-10.406(2.247)**
VLDL-C	n	43	45	125	83	84	139
(mg/dL)	ベースライン	43.5(17.5)	40.8(11.7)	45.4(19.2)	45.0(17.8)	45.9(15.4)	44.6(16.5)
	% Change	8.55(44.97)	-40.37(24.63)**	-44.12(24.36)**	-47.11(28.07)**	-29.55(23.54)**	-47.82(25.98)**
	vs プラセボ	-	-48.916(5.872)**	-52.666(4.868)**	-55.659(5.173)**	-38.098(5.163)**	-56.370(4.805)**
RLP-C	n	42	45	122	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	23.84(12.46)	24.20(13.17)	27.10(18.03)	27.40(19.13)	27.07(13.54)	26.09(14.48)
	% Change	18.44(75.96)	-46.83(31.26)**	-47.59(30.89)**	-50.25(32.70)**	-34.52(29.79)**	-49.29(31.62)**
	vs プラセボ	-	-65.271(7.931)**	-66.032(6.613)**	-68.691(7.014)**	-52.956(7.000)**	-67.726(6.514)**
FFA	n	43	45	126	83	84	139
(mEq/L)	ベースライン	0.679(0.285)	0.579(0.237)	0.608(0.232)	0.567(0.219)	0.601(0.227)	0.599(0.204)
	% Change	5.883(71.179)	-1.670(44.254)	-2.791(41.678)	-2.628(39.130)	-4.154(46.079)	-7.357(38.346)*
	vs プラセボ	-	-7.553(9.504)	-8.674(7.871)	-8.511(8.373)	-10.037(8.356)	-13.240(7.776)

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差、a: 標準偏差)
p 値(% Change: ベースラインに対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定、a: 繰り返し測定型共分散分析)
LDL-C の測定法: 直接法、VLDL-C の測定法: 超遠心法
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-15、表 11-16、表 11-20、表 11-21、14.2.1.1、14.2.3.13、14.2.3.15、14.2.3.23 から引用改変

表 2.7.3.2-21 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

			ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		プラセボ	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
Apo AI	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	124.9(11.0)	124.9(10.3)	127.7(13.4)	124.4(11.7)	127.6(14.0)	127.8(11.8)
	% Change	0.82(7.30)	7.26(7.79)**	7.93(9.51)**	6.71(10.27)**	4.87(10.88)**	9.23(10.92)**
	vs プラセボ	-	6.441(2.141)**	7.111(1.783)**	5.892(1.893)**	4.048(1.889)*	8.409(1.758)**
Apo AII	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	29.85(2.80)	29.15(3.90)	30.49(3.84)	29.33(3.63)	30.13(3.61)	29.89(3.39)
	% Change	-0.76(9.20)	16.49(11.57)**	21.49(15.78)**	28.66(17.30)**	15.79(14.54)**	30.36(19.73)**
	vs プラセボ	-	17.250(3.497)**	22.253(2.913)**	29.419(3.092)**	16.553(3.086)**	31.116(2.872)**
Apo B	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	112.4(19.2)	105.9(19.4)	111.2(21.2)	105.6(21.5)	111.6(18.8)	110.8(21.4)
	% Change	-0.27(10.66)	0.25(15.45)	-0.38(16.34)	3.22(18.83)	1.22(14.24)	-7.34(17.18)**
	vs プラセボ	-	0.524(3.482)	-0.105(2.900)	3.488(3.079)	1.495(3.073)	-7.063(2.860)*
Apo B100	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	111.45(19.30)	104.83(19.45)	110.05(21.29)	104.44(21.57)	110.43(19.02)	109.67(21.57)
	% Change	-0.25(10.73)	0.85(15.70)	0.35(16.80)	4.06(19.09)	1.83(14.54)	-6.69(17.52)**
	vs プラセボ	-	1.107(3.551)	0.600(2.958)	4.318(3.141)	2.086(3.134)	-6.434(2.917)*
Apo B48	n	43	45	126	83	84	139
(μg/mL)	ベースライン	9.29(5.24)	10.40(6.29)	11.65(9.26)	12.11(9.07)	11.86(8.38)	11.25(7.83)
	% Change	21.33(94.13)	-46.63(48.90)**	-51.49(32.55)**	-58.97(25.54)**	-40.14(33.06)**	-51.40(46.60)**
	vs プラセボ	-	-67.955(9.656)**	-72.814(7.997)**	-80.296(8.507)**	-61.466(8.490)**	-72.730(7.901)**
Apo CII	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	7.74(2.36)	7.29(1.69)	8.60(3.36)	8.33(3.85)	8.61(2.76)	7.79(2.40)
	% Change	9.62(24.94)*	-10.90(20.23)**	-17.34(23.14)**	-16.69(28.08)**	-7.96(22.85)**	-17.67(19.90)**
	vs プラセボ	-	-20.524(4.949)**	-26.965(4.122)**	-26.307(4.377)**	-17.579(4.368)**	-27.294(4.065)**
Apo CIII	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	15.65(4.99)	15.13(4.24)	17.31(6.40)	16.51(6.88)	17.29(5.84)	16.48(4.77)
	% Change	12.06(42.98)	-22.89(26.76)**	-31.90(22.60)**	-36.32(19.61)**	-19.98(22.86)**	-33.55(17.93)**
	vs プラセボ	-	-34.950(5.110)**	-43.957(4.256)**	-48.377(4.519)**	-32.040(4.510)**	-45.605(4.197)**

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差)
p 値(% Change: ベースラインに対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用改変

表 2.7.3.2-21 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

			ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		プラセボ	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
Apo E	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン	5.40(1.89)	5.32(1.42)	5.68(1.98)	5.83(2.52)	5.65(1.62)	5.68(2.04)
	% Change	5.81(31.01)	-24.76(16.61)**	-23.88(19.98)**	-24.40(19.76)**	-20.45(18.13)**	-29.25(19.31)**
	vs プラセボ	-	-30.568(4.366)**	-29.691(3.637)**	-30.217(3.861)**	-26.265(3.853)**	-35.059(3.586)**
Apo B/AI	n	42	45	123	82	83	138
	ベースライン	0.91(0.18)	0.85(0.17)	0.88(0.18)	0.85(0.17)	0.88(0.16)	0.87(0.19)
	% Change	-0.77(11.06)	-6.01(15.97)*	-6.73(18.82)**	-2.38(20.56)	-2.27(17.72)	-14.12(18.96)**
	vs プラセボ	-	-5.240(3.913)	-5.958(3.260)	-1.612(3.461)	-1.504 (3.454)	-13.353(3.214)**
Apo CIII/CII	n	42	45	123	82	83	138
	ベースライン	2.06(0.37)	2.10(0.42)	2.08(0.58)	2.04(0.46)	2.05(0.49)	2.18(0.53)
	% Change	0.96(23.53)	-13.15(21.03)**	-16.65(17.71)**	-21.41(16.38)**	-12.24(16.40)**	-18.36(16.22)**
	vs プラセボ	-	-14.113(3.815)**	-17.614(3.177)**	-22.373(3.374)**	-13.200(3.367)**	-19.323(3.133)**
グルコース	n	43	45	125	83	84	139
(mg/dL)	ベースライン	107.9(15.9)	102.3(14.7)	109.2(20.8)	109.2(23.1)	106.4(17.8)	108.0(17.8)
	Change	1.7(10.9)	0.9(7.0)	-2.0(11.7)	-5.7(16.4)**	-1.2(11.0)	-3.3(11.2)**
	vs プラセボ	-	-0.808(2.551)	-3.658(2.115)	-7.361(2.247)**	-2.841(2.243)	-4.969(2.087)*
インスリン	n	42	44	122	81	82	135
(μU/mL)	ベースライン	10.792(5.599)	10.691(6.874)	13.028(11.775)	13.376(17.826)	12.661(11.084)	13.884(20.041)
	Change	0.736(7.467)	-0.961(5.775)	-1.791(8.946)*	-4.103(16.532)*	-2.147(10.485)	-2.206(15.567)
	vs プラセボ	-	-1.697(2.671)	-2.526(2.215)	-4.839(2.354)*	-2.883(2.349)	-2.941(2.188)
HOMA-R	n	42	44	122	81	82	135
	ベースライン	2.924(1.737)	2.845(2.284)	3.827(4.955)	4.244(8.835)	3.566(4.063)	4.073(7.864)
	Change	0.380(3.150)	-0.293(1.744)	-0.583(2.919)*	-1.777(8.543)	-0.735(3.813)	-0.922(6.249)
	vs プラセボ	-	-0.672(1.134)	-0.963(0.940)	-2.157(1.000)*	-1.115(0.997)	-1.302(0.929)

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差)
p 値(% Change: ベースラインに対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用改変

表 2.7.3.2-21 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

			ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		プラセボ	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
hsCRP (Logarithmic conversion)	n	43	45	128	84	85	140
	ベースライン	-2.35(1.03)[-2.33]	-2.37(0.93) [-2.42]	-2.49(0.96) [-2.55]	-2.32(0.98) [-2.41]	-2.40(1.12) [-2.47]	-2.38(1.05) [-2.43]
	Change	-0.10(0.85) [-0.14]	-0.49(0.72)[-0.36]**	-0.25(0.82)[-0.28]**	-0.39(0.69)[-0.42]**	-0.20(1.14)[-0.23]*	-0.41(1.01)[-0.43]**
	vs プラセボ	-	0.014*	0.172	0.030*	0.388	0.024*

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン、Change: 平均値(標準偏差)[中央値]、vs プラセボ: p 値
p 値(Change: Wilcoxon signed rank test、vs プラセボ: Wilcoxon rank sum test)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.2.1.1、14.2.5.1 から引用改変

2.7.3.2.3 第 III 相ピタバスタチン併用時の K-877 の用量反応試験

（K-877-13、評価資料 5.3.5.1-3）

2.7.3.2.3.1 解析対象集団

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は PPS 及び FAS とし、PPS を主要な解析対象集団とした。PPS は、無作為割付けされ、少なくともペマフィブラートを 1 回は服用し、評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく、有効性評価指標について、ベースラインと評価可能なベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。また、ペマフィブラートを投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者を薬物動態解析対象集団とした。

無作為割付けされた 188 例[プラセボ群 46 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 45 例、0.2 mg/日（1 日 2 回）群 49 例、0.4 mg/日（1 日 2 回）群 48 例]を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。また、FAS から 18 例を除外した 170 例[プラセボ群 41 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 42 例、0.2 mg/日(1 日 2 回)群 45 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 42 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由は、「有効性評価指標（空腹時血清 TG）の治療期終了時データがない」、「併用禁止薬の使用」等であった。

2.7.3.2.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS での年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 53.4（10.1）歳、体重は 75.98（13.47）kg、BMI は 27.27（3.81）kg/m^2 であった。TG は 362.5（145.3）mg/dL、HDL-C（デタミナー）は 46.2（10.2）mg/dL、HDL-C（メタボリード）は 45.7（9.7）mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 14.1%、男性の割合は 81.8%であった。主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

2.7.3.2.3.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

主要評価項目である治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用い、主解析として以下の閉手順による解析を行った。

[手順 1] 空腹時血清 TG 変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、最大対比法を用いて用量反応関係を検討した。対比係数は（-3:-1:1:3）、（-5:-1:3:3）、（-3:1:1:1）、（-1:-1:1:1）、（-3:-3:1:5）を用いた。有意であれば手順 2 へ進む。

[手順 2] ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群のプラセボ群に対する Dunnett 検定を行う。

手順 1 として、最大対比法を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群の用量反応関係を検討した結果、全ての対比が統計学的に有意であった。選択された対比は（-3:1:1:1）であり、用量反応関係を認めた（表 2.7.3.2-22）。手順 1 で用量反応関係が認められたため、手順 2 として、ペマフィブラート群とプラセボ群を比較した結果、

ペマフィブラート全用量群でプラセボ群との間に有意差を認め、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群でより強く TG の低下が認められた（表 2.7.3.2-23）。

表 2.7.3.2-22 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ	-6.898	3.964	165	-14.725,0.928	-1.740	0.084
0.1 mg/日(1 日 2 回)	-46.062	3.913	165	-53.789,-38.336	-11.771	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	-53.353	3.777	165	-60.811,-45.895	-14.125	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	-52.003	3.909	165	-59.720,-44.286	-13.305	0.000**

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-1 から引用

表 2.7.3.2-23 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：プラセボ群との比較（Dunnett 検定）（PPS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	調整 95%信頼区間 (下限,上限)	t	p	調整後 p
0.1 mg/日 - プラセボ	-39.164	5.580	165	-50.181,-28.147	-52.379,-25.950	-7.019	0.000**	0.000**
0.2 mg/日 - プラセボ	-46.455	5.481	165	-57.277,-35.632	-59.436,-33.473	-8.475	0.000**	0.000**
0.4 mg/日 - プラセボ	-45.105	5.563	165	-56.088,-34.121	-58.279,-31.930	-8.108	0.000**	0.000**

0.1 mg/日～0.4 mg/日: 0.1 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-3 から引用

治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、プラセボ群に比べてペマフィブラート各用量群で高かった（表 2.7.3.2-24）。

表 2.7.3.2-24 治療期 12 週時の TG < 150 mg/dL への到達割合（PPS）

		プラセボ n = 41	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) n = 42	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 45	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 42
TG < 150 (mg/dL)	被験者数(%)	2 (4.9)	20 (47.6)	26 (57.8)	21 (50.0)
	95%信頼区間 (下限,上限)	0.6,16.5	32.0,63.6	42.2,72.3	34.2,65.8

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-26 から引用改変

(2) 空腹時血清 HDL-C

空腹時血清 HDL-C の治療期 12 週時のベースラインからの変化率について、共分散分析の結果を表 2.7.3.2-25 に示した。

治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C の増加率は、ペマフィブラート各用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-26）。

リポ蛋白分画の結果では、粒子サイズの小さな HDL のコレステロール含量が増加し、粒子サイズの大きな HDL のコレステロール含量は減少することが認められた（2.7.6.23 参照）。

表 2.7.3.2-25 治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率(%): 共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ	2.211	2.964	165	-3.642,8.064	0.746	0.457
0.1 mg/日(1 日 2 回)	16.818	2.942	165	11.008,22.627	5.716	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	22.556	2.830	165	16.969,28.143	7.971	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	14.707	2.941	165	8.900,20.515	5.000	0.000**

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-12 から引用

表 2.7.3.2-26 治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率(%): プラセボ群との比較（Dunnett 検定）（PPS）

	推定値	標準誤差	自由度	調整 95%信頼区間 (下限,上限)	t	p	調整後 p
0.1 mg/日 - プラセボ	14.606	4.170	165	4.728,24.485	3.503	0.001**	0.002**
0.2 mg/日 - プラセボ	20.345	4.100	165	10.630,30.059	4.962	0.000**	0.000**
0.4 mg/日 - プラセボ	12.496	4.183	165	2.587,22.405	2.988	0.003**	0.009**

0.1 mg/日～0.4 mg/日: 0.1 mg(1 日 2 回)～0.4 mg/日(1 日 2 回)
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-14 から引用

(3) その他の副次的評価指標

その他の副次的評価項目について、治療期 12 週時のベースラインからの変化を表 2.7.3.2-27 に示した。

ペマフィブラートの投与により、TC、VLDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B100、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo CIII/CII、Apo E 及び Apo B/AI は低下し、Apo AI、Apo AII が増加することが認められた。LDL-C には変化はなかったが、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズの大きな LDL のコレステロール含量が増加し、小さな LDL のコレステロール含量が減少することが認められた（2.7.6.23 参照）。

その他、ペマフィブラートの投与により、FGF21 が増加することが認められた。

表 2.7.3.2-27 治療期 12 週時のその他の副次的評価指標の
ベースラインからの変化（PPS）

		プラセボ (N = 41)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 42)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 45)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 42)
TC	n	41	42	45	42
(mg/dL)	ベースライン	213.2(28.9)	218.6(24.1)	213.8(25.3)	214.3(24.5)
	% Change	-3.86(11.52)*	-5.27(13.66)*	-6.16(12.75)**	-7.85(13.76)**
	vs プラセボ [a]	-	-0.425(2.672)	-2.189(2.620)	-3.790(2.665)
LDL-C	n	41	42	45	42
(mg/dL)	ベースライン	115.7(34.1)	124.9(20.4)	121.0(30.7)	120.1(22.2)
	% Change	-2.30(18.01)	0.97(21.55)	6.60(32.09)	2.94(25.81)
	vs プラセボ [a]	-	7.465(4.822)	11.317(4.720)*	7.253(4.796)
non HDL-C	n	41	42	45	42
(mg/dL)	ベースライン	166.3(24.1)	170.4(22.2)	168.2(20.3)	170.0(22.8)
	% Change	-5.38(14.53)	-11.66(17.82)	-13.99(17.62)	-13.56(19.26)
	vs プラセボ [a]	-	-5.446(3.709)	-8.212(3.641)*	-7.413(3.707)*
VLDL-C	n	41	42	45	42
(mg/dL)	ベースライン	45.9(24.7)	42.1(20.6)	41.0(19.4)	43.0(17.6)
	% Change	2.62(57.22)	-41.95(32.00)**	-51.65(29.17)**	-48.21(44.70)**
	vs プラセボ	-	-44.566(9.212)**	-54.267(9.059)**	-50.829(9.212)**
RLP-C	n	40	41	45	42
(mg/dL)	ベースライン	25.26(15.19)	24.03(14.39)	25.34(17.88)	26.15(17.49)
	% Change	15.39(74.82)	-40.52(38.95)**	-51.91(32.44)**	-49.44(38.30)**
	vs プラセボ	-	-55.911(10.774)**	-67.303(10.535)**	-64.830(10.710)**
FFA	n	41	42	45	42
(mEq/L)	ベースライン	0.636(0.295)	0.553(0.217)	0.561(0.211)	0.556(0.165)
	% Change	8.284(43.114)	8.802(49.101)	3.412(46.014)	1.523(36.902)
	vs プラセボ	-	0.518(9.672)	-4.871(9.512)	-6.761(9.672)
Apo AI	n	40	41	45	42
(mg/dL)	ベースライン	142.4(18.2)	141.7(17.1)	137.4(19.4)	135.5(17.1)
	% Change	0.59(6.78)	2.59(7.76)	6.61(9.53)**	1.52(12.05)
	vs プラセボ	-	2.003(2.064)	6.025(2.018)**	0.934(2.052)
Apo AII	n	40	41	45	42
(mg/dL)	ベースライン	32.97(4.91)	33.45(4.64)	32.37(4.39)	32.68(4.30)
	% Change	-0.11(7.86)	18.54(14.78)**	25.92(14.72)**	27.61(17.65)**
	vs プラセボ	-	18.656(3.174)**	26.036(3.103)**	27.720(3.155)**
Apo B	n	40	41	45	42
(mg/dL)	ベースライン	103.0(17.6)	106.3(13.2)	104.7(17.7)	103.5(13.3)
	% Change	-3.29(11.60)	-8.11(15.10)**	-8.64(18.30)**	-7.88(18.63)**
	vs プラセボ	-	-4.819(3.612)	-5.353(3.532)	-4.594(3.591)
Apo B100	n	40	41	45	42
(mg/dL)	ベースライン	101.72(17.74)	105.19(13.07)	103.41(18.25)	102.35(13.29)
	% Change	-3.26(11.45)	-7.71(15.12)**	-7.77(18.53)**	-7.24(18.77)*
	vs プラセボ	-	-4.455(3.632)	-4.507(3.551)	-3.987(3.610)
Apo B48	n	41	42	45	42
(μg/mL)	ベースライン	13.46(10.43)	11.25(7.11)	12.78(14.31)	11.96(7.75)
	% Change	24.55(104.70)	-42.98(31.87)**	-57.87(26.32)**	-57.35(24.15)**
	vs プラセボ	-	-67.534(12.458)**	-82.421(12.251)**	-81.904(12.458)**

-: 該当せず
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差、a: 標準偏差)
p 値(% Change: ベースラインに対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定、a: 共分散分析)
LDL-C の測定法: 直接法、VLDL-C の測定法: 超遠心法
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-24、表 11.4-6、表 11.4-11、表 11.4-19、14.2.1.1.1、14.2.5.1.1 から作成

表 2.7.3.2-27 治療期 12 週時のその他の副次的評価指標の
ベースラインからの変化（PPS）（続き）

		プラセボ (1 日 2 回) (N = 41)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 42)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 45)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 42)
Apo CII (mg/dL)	n	40	41	45	42
	ベースライン	8.73(2.79)	8.29(3.11)	8.40(2.76)	8.69(2.15)
	% Change	-0.27(21.61)	-15.70(24.73)**	-25.71(22.29)**	-25.32(21.94)**
	vs プラセボ	-	-15.425(5.038)**	-25.438(4.926)**	-25.054(5.009)**
Apo CIII (mg/dL)	n	40	41	45	42
	ベースライン	19.18(5.86)	17.67(6.90)	17.43(6.24)	17.97(4.94)
	% Change	0.60(33.19)	-25.33(20.14)**	-35.72(19.20)**	-38.22(22.31)**
	vs プラセボ	-	-25.927(5.372)**	-36.319(5.253)**	-38.820(5.340)**
Apo E (mg/dL)	n	40	41	45	42
	ベースライン	5.57(2.34)	5.34(2.26)	5.33(1.62)	5.40(2.18)
	% Change	2.37(28.95)	-13.65(26.91)**	-22.04(21.35)**	-19.90(21.93)**
	vs プラセボ	-	-16.020(5.526)**	-24.417(5.404)**	-22.275(5.494)**
Apo B/AI	n	40	41	45	42
	ベースライン	0.73(0.14)	0.76(0.11)	0.77(0.15)	0.78(0.13)
	% Change	-3.68(11.18)*	-9.99(16.07)**	-13.66(19.45)**	-7.24(27.15)
	vs プラセボ	-	-6.309(4.324)	-9.981(4.228)*	-3.556(4.299)
Apo CIII/CII	n	40	41	45	42
	ベースライン	2.23(0.44)	2.17(0.53)	2.10(0.47)	2.10(0.44)
	% Change	0.52(21.09)	-9.27(17.13)**	-11.64(19.02)**	-16.92(17.50)**
	vs プラセボ	-	-9.787(4.163)*	-12.162(4.071)**	-17.438(4.138)**
グルコース (mg/dL)	n	41	42	45	42
	ベースライン	117.7(25.0)	116.2(23.9)	116.9(24.2)	118.5(28.5)
	Change	2.5(13.9)	0.2(16.3)	-0.9(18.1)	-9.0(20.7)**
	vs プラセボ	-	-2.274(3.830)	-3.379(3.766)	-11.465(3.830)**
インスリン (μU/mL)	n	40	42	44	41
	ベースライン	11.609(4.726)	16.857(17.083)	15.165(10.715)	15.680(18.413)
	Change	1.684(11.382)	-2.540(12.112)	-1.039(7.334)	-3.819(15.999)
	vs プラセボ	-	-4.224(2.659)	-2.723(2.630)	-5.503(2.675)*
HOMA-R	n	40	42	44	41
	ベースライン	3.392(1.503)	5.190(6.008)	4.437(3.331)	4.711(5.369)
	Change	0.681(4.098)	-0.908(4.399)	-0.195(2.799)	-1.430(4.616)
	vs プラセボ	-	-1.589(0.889)	-0.876(0.879)	-2.111(0.894)*
FGF21 (Logarithmic conversion)	n	41	42	45	42
	ベースライン	6.01(0.53)	5.99(0.38)	5.95(0.44)	6.08(0.77)
	Change	0.03(0.53)	0.45(0.59)**	0.58(0.50)**	0.56(0.55)**
	vs プラセボ	-	0.422(0.119)**	0.548(0.117)**	0.523(0.119)**

-: 該当せず
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準誤差)
p 値(% Change: ベースラインに対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ: 2 標本 t 検定)
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-24、14.2.1.1.1、14.2.5.1.1 から作成

2.7.3.2.4 K-877 第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験

（K-877-17、評価資料 5.3.5.1-4）

2.7.3.2.4.1 解析対象集団

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

無作為割付けされた 225 例のうち、治験薬を投与されなかった 1 例及び投与後のデータがない 1 例[いずれもペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群]を除外し、223 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 73 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 74 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群 76 例]を安全性解析対象集団に採用した。FAS には、安全性解析対象集団 223 例全てを採用した。また、FAS から 12 例を除外した 211 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 69 例、0.4 mg/日(1 日 2 回)群 71 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群 71 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由は、服薬不良、不適合例[除外基準 16(常習的に過量のアルコールを摂取している者)抵触]であった。

2.7.3.2.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 53.2 ± 10.9 歳、体重は 74.88 ± 14.98 kg、BMI は 26.33 ± 3.79 kg/m^2 であった。ベースラインの空腹時血清 TG は 237.1 ± 62.4 mg/dL、HDL-C（直接法）は 41.7 ± 5.0 mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 17.5%、男性の割合は 81.2%であった。主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

2.7.3.2.4.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

主要評価項目である治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、12、16、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析（交互作用項を含まない）を行った結果を表 2.7.3.2-28 に示した。

手順 1 としてペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する非劣性を検討した結果、最小二乗平均の差の 95%信頼区間上限が非劣性マージン 10%を下回っており、非劣性が検証された。手順 1 で非劣性が検証されたため、手順 2 としてペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する非劣性を検討した。その結果、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群においても最小二乗平均の差の 95%信頼区間上限が非劣性マージン 10%を下回っており、非劣性が検証された。

非劣性が主張できたことから、手順 3 としてペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する優越性を検討した。その結果、ペマフィブラート

0.4 mg/日（1 日 2 回）群とフェノフィブラート群との差は統計学的に有意であり、優越性が認められた。手順 3 で優越性が検証されたため、手順 4 としてペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する優越性を検討した。その結果、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群と同様、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群においてもフェノフィブラート群との差は統計学的に有意であり、優越性が認められた。

治療期終了時（LOCF）の基本統計量を 1 標本 t 検定によりベースラインと比較したところ、全ての投与群で統計学的に有意な低下が見られた（表 2.7.3.2-29）。

表 2.7.3.2-28 治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
0.2 mg/日(1 日 2 回)	-46.226	1.977	216.3	-50.122,-42.329	-23.383	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	-45.850	1.942	214.4	-49.678,-42.023	-23.612	0.000**
フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	-39.685	1.942	221.9	-43.511,-35.858	-20.439	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)- フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	-6.541	2.772	219.1	-12.004,-1.078	-2.360	0.019*
0.4 mg/日(1 日 2 回)- フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	-6.166	2.745	218.1	-11.576,-0.755	-2.246	0.026*

繰り返し測定型共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値、又は最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-1 から引用改変

表 2.7.3.2-29 空腹時血清 TG の基本統計量（mg/dL）及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	ベースライン			24 週(LOCF)			% Change	vs. フェノフィブラート	
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値 (標準偏差)	推定値 (標準誤差)	p
0.2 mg/日(1 日 2 回)	73	242.4	53.3	73	139.5	107.1	-42.79 (31.98)**	-1.801 (4.231)	0.671
0.4 mg/日(1 日 2 回)	74	233.3	60.8	74	135.9	85.9	-42.82 (24.09)**	-1.697 (4.213)	0.687
フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	76	235.6	71.7	76	137.1	59.0	-41.09 (19.96)**	-	-

共分散分析、最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
-: 該当せず
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-2、表 11.4-3、表 2.7.6.24-9 参照から作成

空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、フェノフィブラート群に比べてペマフ

ィブラート各用量群で高かった（表 2.7.3.2-30）。

表 2.7.3.2-30 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（%）（FAS）

		N	Y	Total	%	95%信頼区間 (下限,上限)
TG < 150 mg/dL	0.2 mg/日(1 日 2 回)	19	54	73	74.0	62.4,83.5
	0.4 mg/日(1 日 2 回)	17	57	74	77.0	65.8,86.0
	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	24	52	76	68.4	56.7,78.6

N、Y、Total: 被験者数、N: no(未到達)、Y: yes(到達)
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-4、14.2.4.1 から引用改変

(2) 空腹時血清 HDL-C

治療期終了時（LOCF）の HDL-C のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.3.2-31 に示した。ペマフィブラート各用量群、フェノフィブラート群共に、統計学的に有意な HDL-C の増加を認めた。

治療期終了時（LOCF）の基本統計量を 1 標本 t 検定によりベースラインと比較したところ、全ての投与群で統計学的に有意な増加が見られた（表 2.7.3.2-32）。

リポ蛋白分画の結果では、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加した（2.7.6.24 参照）。

表 2.7.3.2-31 治療期終了時（LOCF）の HDL-C のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
0.2 mg/日(1 日 2 回)	22.217	1.876	219.0	18.521,25.914	11.845	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	17.504	1.864	219.0	13.831,21.178	9.392	0.000**
フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	17.572	1.836	219.0	13.953,21.192	9.568	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回) -フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	4.645	2.624	219.0	-0.527,9.817	1.770	0.078
0.4 mg/日(1 日 2 回) -フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	-0.068	2.617	219.0	-5.226,5.090	-0.026	0.979

共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値、又は最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.2.3.1.5 から引用改変

表 2.7.3.2-32 HDL-C の基本統計量（mg/dL）及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	Baseline			24 週(LOCF)			% Change	vs. フェノフィブラート	
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値(標準偏差)	推定値(標準誤差)	p
0.2 mg/日(1 日 2 回)	73	41.4	5.2	73	50.6	9.3	22.33(15.36)**	4.645(2.624)	0.078
0.4 mg/日(1 日 2 回)	74	42.2	4.5	74	49.4	8.6	17.36(17.68)**	-0.068(2.617)	0.979
フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	76	41.7	5.2	76	48.8	7.9	17.60(14.98)**	-	-

共分散分析、最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.2.1.1.5、14.2.3.1.5、表 2.7.6.24-9 参照から作成

(3) その他の副次的評価指標

その他の副次的評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]のベースラインからの変化について、治療期終了時（LOCF）の解析結果を表 2.7.3.2-33 に示した（主な評価指標を抜粋）。なお、脂質関連検査では変化率を、糖関連検査、尿検査及び血液特殊検査では変化量を用いて解析した。

ペマフィブラートの投与により、TC、LDL-C、non HDL-C、FFA、Apo B、VLDL-C は低下し、Apo AI、Apo AII が増加することが認められた。LDL-C について、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した（2.7.6.24 参照）。

その他、ペマフィブラート投与により、グルコースは低下し、HbA1c、FGF21 が増加することが認められた。

表 2.7.3.2-33 治療期終了時（LOCF）のその他の副次的評価指標の ベースラインからの変化（FAS）

		ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 73)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 74)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (N = 76)
TC	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	232.7(30.1)	228.8(29.2)	226.3(28.9)
	% Change	-5.20(12.98) **	-3.41(13.54) *	-5.95(11.68) **
	vs. フェノフィブラート	1.815(1.937)	2.963(1.924)	-
LDL-C	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	157.8(29.2)	154.0(27.4)	152.6(26.1)
	% Change	-6.29(19.22) **	-3.51(19.98)	-6.30(16.91) **
	vs. フェノフィブラート	1.373(2.850)	3.168(2.833)	-
non HDL-C	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	191.3(27.1)	186.6(29.0)	184.7(27.6)
	% Change	-11.13(16.56) **	-8.10(17.01) **	-11.39(14.18) **
	vs. フェノフィブラート	1.386(2.513)	3.612(2.493)	-
FFA	n	73	74	76
	ベースライン(mEq/L)	0.547(0.161)	0.556(0.180)	0.551(0.190)
	% Change	-5.067(37.262)	-13.456(38.478) **	-10.918(40.447) *
	vs. フェノフィブラート	5.455(5.386)	-1.936(5.367)	-
Apo AI	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	122.1(12.4)	123.7(10.9)	122.2(12.5)
	% Change	18.85(11.27) **	16.48(13.06) **	15.02(10.30) **
	vs. フェノフィブラート	3.805(1.845) *	1.825(1.841)	-
Apo AII	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	29.60(3.07)	29.71(3.34)	29.65(3.22)
	% Change	28.57(18.32) **	31.73(21.62) **	22.03(16.70) **
	vs. フェノフィブラート	6.429(2.950) *	9.810(2.940) **	-
Apo AV	n	73	74	76
	ベースライン(ng/mL)	182.53(62.80)	169.81(67.44)	184.48(102.63)
	% Change	2.13(37.00)	12.08(108.74)	-1.58(38.62)
	vs. フェノフィブラート	3.197(10.942)	9.810(10.935)	-
Apo B	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	113.3(14.4)	111.4(16.7)	110.9(15.0)
	% Change	-8.65(15.21) **	-5.57(16.19) **	-9.86(12.88) **
	vs. フェノフィブラート	1.935(2.312)	4.435(2.300)	-
VLDL-C	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	36.5(13.1)	35.3(14.2)	34.7(16.0)
	% Change	-49.62(31.23) **	-53.27(26.57) **	-43.48(29.47) **
	vs. フェノフィブラート	-5.135(4.585)	-9.448(4.564) *	-

表 2.7.3.2-33 治療期終了時（LOCF）のその他の副次的評価指標の ベースラインからの変化（FAS）（続き）

		ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 73)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 74)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (N = 76)
グルコース	n	73	74	76
	ベースライン(mg/dL)	109.2(13.3)	105.7(12.3)	102.3(7.8)
	Change	-2.8(8.3) **	-0.9(8.6)	-1.4(8.5)
	vs. フェノフィブラート	-0.445(1.412)	0.891(1.376)	-
インスリン	n	73	74	76
	ベースライン(μU/mL)	11.037(5.609)	12.496(9.068)	11.393(7.617)
	Change	-0.644(4.284)	-1.134(7.214)	-0.173(8.961)
	vs. フェノフィブラート	-0.595(1.086)	-0.579(1.084)	-
グリコアルブミン	n	73	74	76
	ベースライン(%)	13.61(1.67)	13.20(1.16)	12.99(1.08)
	Change	-0.08(0.62)	0.10(0.86)	0.32(0.59) **
	vs.フェノフィブラート	-0.403(0.117) **	-0.218(0.115)	-
HOMA-R	n	73	74	76
	ベースライン	3.027(1.740)	3.365(2.858)	2.936(2.168)
	Change	-0.234(1.351)	-0.331(1.954)	-0.028(2.660)
	vs.フェノフィブラート	-0.175(0.314)	-0.155(0.313)	-
HbA1c (NGSP 値)	n	73	74	76
	ベースライン(%)	5.93(0.45)	5.82(0.45)	5.80(0.34)
	Change	0.12(0.20) **	0.18(0.26) **	0.08(0.17) **
	vs.フェノフィブラート	0.033(0.035)	0.101(0.035) **	-
尿中アルブミン (Cr 補正)	n	73	74	76
	ベースライン(mg/g · Cr)	45.85(196.11)	23.80(73.52)	16.03(20.21)
	Change	2.25(79.36)	-2.56(58.29)	-4.77(11.11) **
	vs.フェノフィブラート	13.386(8.368)	3.870(8.299)	-
FGF21 (対数変換値)	n	73	74	75
	ベースライン	5.80(0.44)	5.76(0.56)	5.74(0.58)
	Change	0.37(0.46) **	0.67(0.53) **	0.35(0.61) **
	vs. フェノフィブラート	0.040(0.085)	0.328(0.084) **	-

-: 該当せず
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
ベースライン、% Change、Change: 平均値(標準偏差)、vs. フェノフィブラート: 推定値(標準誤差)
p 値[% Change、Change: one sample t-test、尿中アルブミン(Cr 補正)、FGF21(対数変換値): Wilcoxon signed rank test、vs. フェノフィブラート: ANCOVA(Multiplicity not adjusted)]
LDL-C の測定法: 直接法、VLDL-C の測定法: 超遠心法
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-3 から引用改変

2.7.3.2.5 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした K-877 の長期投与試験

（K-877-15、評価資料 5.3.5.1-5）

2.7.3.2.5.1 解析対象集団

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくともペマフィブラートを 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

無作為割付けされた被験者 423 例[プラセボ群 108 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)(1 日 2 回)群 165 例]を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。また、FAS から 65 例を除外した 358 例[プラセボ群 99 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 120 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)(1 日 2 回)群 139 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由は、「24 週のデータ欠測又はデータ不採用」、「服薬不良又は用法・用量違反」等であった。

2.7.3.2.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 全体の年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 57.2（11.3）歳、体重は 74.60（14.22）kg、BMI は 27.23（3.97）kg/m^2 であった。TG は 328.8（133.1）mg/dL、HDL-C（メタボリード）は 45.6（10.0）mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 27.4%、男性の割合は 81.8%であった。主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

2.7.3.2.5.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

主要評価項目である治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした割付群別の解析結果を表 2.7.3.2-34 に示した。

割付群別の空腹時血清 TG 変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果（表 2.7.3.2-34）、割付群別の治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、各ペマフィブラート群で統計学的に有意な低下を認めた。また、変化率の最小二乗平均のプラセボ群との差は、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた。

また、割付群別の基本統計量は、治療期終了時（LOCF）において、各ペマフィブラート群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた（表 2.7.3.2-35）。

表 2.7.3.2-34 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（割付群別: FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ	-0.841	3.037	419	-6.810,5.128	-0.277	0.782
0.2 mg/日(1 日 2 回)	-46.821	2.577	419	-51.888,-41.755	-18.166	0.000**
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)	-50.848	2.457	419	-55.678,-46.018	-20.692	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)-プラセボ	-45.981	3.983	419	-53.810,-38.151	-11.544	0.000**
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)-プラセボ	-50.007	3.907	419	-57.686,-42.328	-12.801	0.000**

共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値、又は最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-1 から引用

表 2.7.3.2-35 空腹時血清 TG の基本統計量（mg/dL）及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

	ベースライン			24 週(LOCF)			% Change		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値	95%信頼区間 (下限,上限)	p
プラセボ	108	329.0	135.0	108	307.7	154.1	-0.85	-10.12,8.42	0.856
0.2 mg/日(1 日 2 回)	150	333.3	132.2	150	176.6	124.9	-46.98	-50.84,-43.11	0.000**
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)	165	324.5	133.4	165	156.8	108.5	-50.70	-54.26,-47.15	0.000**

変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-7 及び 14.2.1.1.1.1 から引用改変

治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に比べてペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）（1 日 2 回）群で高かった（表 2.7.3.2-36）。

表 2.7.3.2-36 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（割付群別: FAS）

	N	Y	Total	%	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	101	7	108	6.5	2.6,12.9
0.2 mg/日(1 日 2 回)	71	79	150	52.7	44.4,60.9
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)	62	103	165	62.4	54.6,69.8

N、Y、Total: 被験者数、N: no(未到達)、Y: yes(到達)
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-22 から引用改変

(2) 空腹時血清 HDL-C

HDL-C について、FAS を対象とした割付群別の解析結果を表 2.7.3.2-37 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群及び各ペマフィブラート群で統計学的に有意な増加を認めた。また、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた。

割付群別の基本統計量は、治療期終了時（LOCF）において、いずれの群もベースラインと比較して統計学的に有意な増加が認められた（表 2.7.3.2-38）。

リポ蛋白分画の結果では、粒子サイズの大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加した（2.7.6.25 参照）。

表 2.7.3.2-37 治療期終了時（LOCF）の HDL-C のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（割付群別: FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ	4.323	1.451	419	1.471,7.175	2.979	0.003**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	17.764	1.233	419	15.340,20.188	14.405	0.000**
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)	16.180	1.175	419	13.871,18.489	13.775	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)-プラセボ	13.441	1.905	419	9.695,17.186	7.054	0.000**
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)-プラセボ	11.857	1.866	419	8.189,15.525	6.354	0.000**

HDL-C の測定法: 直接法(メタボリード)
共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値、又は最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-9 から引用

表 2.7.3.2-38 HDL-C の基本統計量（mg/dL）及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

	ベースライン			24 週(LOCF)			% Change		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値	95%信頼区間 (下限,上限)	p
プラセボ	108	45.1	10.1	108	46.8	10.2	4.39	1.98,6.80	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	150	46.6	9.7	150	54.8	14.2	17.61	14.82,20.39	0.000**
0.2(0.4) mg/日(1 日 2 回)	165	44.9	10.2	165	52.0	12.4	16.28	14.04,18.52	0.000**

HDL-C の測定法: 直接法(メタボリード)、変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.2.1.1.1.2 から引用改変

(3) その他の副次的評価指標

FAS を対象とした割付群別のその他の副次的評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]の解析結果を表 2.7.3.2-39 に示した。

ペマフィブラートの投与により、TC、LDL-C/HDL-C、non HDL-C、non HDL-C/HDL-C、Apo B、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI 及び Apo CIII/CII が減少し、LDL-C、Apo AI 及び Apo AII が増加することが確認された。リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した（2.7.6.25 参照）。

表 2.7.3.2-39 その他の副次的評価項目の治療期終了時（LOCF）の ベースラインからの変化（割付群別: FAS）

		プラセボ (N = 108)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 150)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回) (N = 165)
TC	n	108	150	165
(mg/dL)	ベースライン	196.9(30.3)	199.7(29.8)	195.8(32.0)
	% Change	0.84(13.44)	-2.15(13.03)*	-2.42(13.61)*
	vs プラセボ [a]	-	-2.599(1.600)	-3.408(1.569)*
LDL-C	n	102	136	153
(mg/dL)	ベースライン	95.02(26.28)	93.80(29.37)	94.07(28.57)
	% Change	1.91(22.71)	19.06(33.63)**	19.64(37.07) **
	vs プラセボ	-	16.478(3.766) **	17.208(3.675) **
non HDL-C	n	108	150	165
(mg/dL)	ベースライン	151.8(27.3)	153.1(28.9)	150.9(29.7)
	% Change	-0.05(17.21)	-8.33(17.90)**	-8.03(18.42)**
	vs プラセボ	-	-8.105(2.215)**	-8.103(2.172)**
LDL-C/HDL-C	n	108	150	165
	ベースライン	2.48(0.73)	2.41(0.78)	2.46(0.82)
	% Change	-0.38(16.42)	-6.13(27.54)**	-1.87(34.30)
	vs プラセボ	-	-6.275(3.504)	-1.665(3.434)
non HDL-C/HDL-C	n	108	150	165
	ベースライン	3.52(0.89)	3.46(1.06)	3.52(1.01)
	% Change	-3.26(22.14)	-20.19(21.86)**	-19.66(21.37)**
	vs プラセボ	-	-16.941(2.747)**	-16.394(2.694)**
Apo AI	n	105	148	164
(mg/dL)	ベースライン	137.0(23.3)	137.8(19.9)	135.5(22.6)
	% Change	1.14(9.15)	6.92(11.46)**	5.50(10.45)**
	vs プラセボ	-	5.907(1.251)**	4.097(1.225)**
Apo AII	n	105	148	164
(mg/dL)	ベースライン	31.61(4.72)	31.96(4.67)	31.44(5.28)
	% Change	0.56(10.23)	27.73(18.19)**	28.54(17.21)**
	vs プラセボ	-	27.381(2.028)**	27.881(1.986)**
Apo B	n	105	148	164
(mg/dL)	ベースライン	96.5(17.6)	94.8(19.1)	94.5(18.3)
	% Change	-3.57(14.87)*	-7.34(17.56)**	-7.51(19.24)**
	vs プラセボ	-	-4.329(2.124)*	-4.594(2.081)*
Apo CII	n	105	148	164
(mg/dL)	ベースライン	7.84(2.50)	8.27(2.34)	8.11(2.49)
	% Change	5.00(23.00)*	-19.91(23.79)**	-23.92(20.00)**
	vs プラセボ	-	-23.953(2.750)**	-28.304(2.691)**
Apo CIII	n	105	148	164
(mg/dL)	ベースライン	16.94(6.55)	17.61(5.35)	16.74(5.60)
	% Change	2.51(25.18)	-31.69(20.16)**	-35.54(20.01)**
	vs プラセボ	-	-33.330(2.572)**	-38.316(2.517)**

表 2.7.3.2-39 その他の副次的評価項目の治療期終了時（LOCF）の ベースラインからの変化（割付群別: FAS）（続き）

		プラセボ (N = 108)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 150)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回) (N = 165)
Apo E (mg/dL)	n	105	148	164
	ベースライン	5.26(1.87)	5.31(1.87)	5.15(1.46)
	% Change	0.00(29.50)	-20.56(20.28)**	-20.62(20.61)**
	vs プラセボ	-	-20.226(2.545)**	-21.391(2.493)**
Apo B/AI	n	105	148	164
	ベースライン	0.72(0.16)	0.70(0.18)	0.71(0.17)
	% Change	-4.52(13.23)**	-12.19(19.87)**	-11.32(21.05)**
	vs プラセボ	-	-8.058(2.369)**	-7.005(2.319)**
Apo CIII/CII	n	105	148	164
	ベースライン	2.17(0.46)	2.16(0.49)	2.10(0.45)
	% Change	-1.59(17.31)	-12.98(16.36)**	-14.76(15.88)**
	vs プラセボ	-	-11.517(1.892)**	-14.291(1.857)**

-: 該当せず
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ: 推定値(標準偏差、a: 標準誤差)
p 値(% Change: ベースラインに対する 1 標本 t 検定、vs プラセボ、a: 共分散分析)
LDL-C、HDL-C の測定法: 直接法(HDL-C はメタボリード)
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-15、表 11.4-21、14.2.1.1.1.4 から引用改変

2.7.3.2.6 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象としたK-877の長期投与試験

（K-877-16、評価資料 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2）

2.7.3.2.6.1 解析対象集団

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

治療期第 1 期の評価では、治験薬が投与され、投与後のデータのある全 166 例[プラセボ群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 55 例]を安全性解析対象集団及び FAS として採用した。また、FAS から 17 例を除外した 149 例[プラセボ群 49 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 52 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 48 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由は、「24 週データなし」、「0 週 TG データなし」、「中止例」、「コントロール不良の甲状腺疾患」であった。

治療期第 1 期及び治療期第 2 期の評価では、治験薬が投与され、投与後のデータのある全 166 例[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 55 例]を安全性解析対象集団及び FAS として採用した。また、FAS から 17 例を除外した 149 例[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 49 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 52 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 48 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由は、「24 週データなし」、「0 週 TG データなし」、「中止例」、「コントロール不良の甲状腺疾患」であった。

2.7.3.2.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 60.5（10.5）歳、体重は 70.61（13.29）kg、BMI は 25.91（3.50）kg/m^2 であった。TG は 262.1（104.1）mg/dL、HDL-C は 48.0（18.0）mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 34.9%、男性の割合は 72.9%であった。

HbA1c の平均値（標準偏差）は 6.96（0.44）%、糖尿病治療薬の未使用の被験者は 92 例（55.4%）、メタボリックシンドロームを合併した被験者は 120 例（72.3%）であった。

主要な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差を認めなかった。

2.7.3.2.6.3 有効性の結果

2.7.3.2.6.3.1 治療期第 1 期

(1) 空腹時血清 TG

主要評価項目である治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血

清 TG のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.3.2-40～表 2.7.3.2-42 に示した。

治療期第 1 期の空腹時血清 TG 変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、各群で統計学的に有意な低下を認めた。また、治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）の Dunnett 検定の結果、プラセボ群との調整平均の差（調整後 95%信頼区間）は、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群と比べて統計学的に有意に低下した。

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、プラセボ群と比較しペマフィブラート群で高かった（表 2.7.3.2-43）。

表 2.7.3.2-40 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ	-10.814	3.605	162.0	-17.933,-3.694	-2.999	0.003**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	-44.347	3.701	162.0	-51.656,-37.038	-11.982	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	-45.093	3.641	162.0	-52.283,-37.904	-12.385	0.000**

共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-1 から引用

表 2.7.3.2-41 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）: Dunnett 検定（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	調整 95%信頼区間 (下限,上限)	t	p	調整後 p
0.2 mg/日(1 日 2 回) -プラセボ	-33.534	5.206	162.0	-43.814,-23.253	-45.154,-21.914	-6.441	0.000**	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回) -プラセボ	-34.280	5.127	162.0	-44.403,-24.156	-45.723,-22.836	-6.686	0.000**	0.000**

共分散分析、最小二乗平均の差に対する Dunnett 検定の p 値
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-2 から引用

表 2.7.3.2-42 空腹時血清 TG の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	Baseline			24 週(LOCF)			% Change	vs. プラセボ	
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値 (標準偏差)	推定値 (標準誤差)	p
プラセボ	57	284.3	117.6	57	242.0	92.2	-12.44(24.23)**	-	-
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	54	240.3	93.5	54	129.0	71.5	-42.75(33.13)**	-33.534(5.206)	0.000**
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	55	260.4	95.9	55	135.8	71.2	-44.97(25.94)**	-34.280(5.127)	0.000**

共分散分析、最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
-: 該当せず
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-5 及び表 2.7.6.26-10 参照から作成

表 2.7.3.2-43 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

	N	Y	Total	%	95%信頼区間 (下限,上限)
プラセボ	48	9	57	15.8	7.5,27.9
0.2 mg/日(1 日 2 回)	10	44	54	81.5	68.6,90.7
0.4 mg/日(1 日 2 回)	16	39	55	70.9	57.1,82.4

N、Y、Total: 被験者数、N: no(未到達)、Y: yes(到達)
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-12 から引用

(2) HDL-C

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における HDL-C のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.3.2-44 及び表 2.7.3.2-45 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群及び各ペマフィブラート群で統計学的に有意な増加を認めた。また、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加を認めた。

リポ蛋白分画の結果では、粒子サイズの大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加することが確認された（2.7.6.26 参照）。

表 2.7.3.2-44 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における HDL-C のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ	4.451	2.061	162.0	0.381,8.521	2.160	0.032*
0.2 mg/日(1 日 2 回)	16.689	2.119	162.0	12.505,20.873	7.877	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	10.301	2.103	162.0	6.148,14.453	4.898	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)-プラセボ	12.238	2.954	162.0	6.405,18.071	4.143	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)-プラセボ	5.850	2.948	162.0	0.029,11.670	1.985	0.049*

共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値、又は最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-6 から引用

表 2.7.3.2-45 HDL-C の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化（FAS）

	ベースライン			24 週(LOCF)			% Change	vs プラセボ	
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値 (標準偏差)	推定値 (標準誤差)	p
プラセボ	57	47.1	10.7	57	49.1	11.7	4.68(12.55)**	-	-
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	54	46.6	10.2	54	54.5	14.8	17.04(17.27)**	12.238(2.954)	0.000**
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	55	50.3	27.7	55	52.9	16.1	9.72(18.27)**	5.850(2.948)	0.049**

% Change: 平均に対する t 検定の p 値
vs. プラセボ: 共分散分析、最小二乗平均の差に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.5 及び 14.2.2.1.5 から作成

(3) その他の副次的評価指標（脂質関連評価指標）

FAS を対象としたその他の副次的評価指標の解析結果を表 2.7.3.2-46 に示した。

ペマフィブラートの投与により、TC、non HDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo CIII/CII は低下し、Apo AI 及び Apo AII が増加することが認められた。LDL-C には変化は認められなかったが、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した（2.7.6.26 参照）。

表 2.7.3.2-46 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における その他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

		プラセボ (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 55)
TC (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	218.2(34.1)	211.1(33.7)	210.6(37.4)
	% Change	-0.94(8.86)	-6.20(12.81)**	-2.91(16.74)
LDL-C (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	131.2(33.9)	129.9(32.4)	124.6(29.8)
	% Change	2.09(15.51)	-4.90(23.07)	1.68(26.24)
non HDL-C (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	171.1(33.0)	164.5(32.3)	160.3(32.7)
	% Change	-2.45(10.94)	-12.46(15.38)**	-6.26(20.22)*
FFA(mEq/L)	n	57	54	55
	ベースライン	0.642(0.220)	0.588(0.216)	0.609(0.200)
	% Change	0.947(32.508)	-2.417(31.514)	-2.267(44.312)
RLP-C(mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	20.64(12.95)	19.14(10.13)	17.43(9.08)
	% Change	-1.36(42.70)	-49.23(36.87)**	-45.70(35.31)**
Apo AI (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	136.0(19.9)	132.7(18.1)	137.0(26.2)
	% Change	4.46(10.40)**	12.79(13.32)**	11.50(11.53)**
Apo AII (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	31.17(4.24)	30.47(4.11)	30.49(4.43)
	% Change	0.02(10.00)	29.99(18.44)**	39.55(18.31)**
Apo AV (ng/mL)	n	56	54	55
	ベースライン	197.58(109.03)	182.21(99.48)	190.06(147.15)
	% Change	-0.07(32.55)	3.75(40.68)	2.72(40.73)

ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)
変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-10、14.2.1.1.2(24w)、14.2.1.1.3(24w)、14.2.1.1.6(24w)から引用

表 2.7.3.2-46 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）におけるその他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

		プラセボ (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 55)
Apo B (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	102.4(18.9)	98.6(17.0)	96.3(17.3)
	% Change	1.64(11.53)	-9.11(15.67)**	-1.84(18.32)
Apo B48 (μg/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	9.75(7.56)	9.16(5.61)	9.79(6.84)
	% Change	-1.47(49.30)	-50.58(37.84)**	-43.72(63.28)**
Apo B100 (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	101.42(18.78)	97.68(16.94)	95.31(17.34)
	% Change	1.80(11.50)	-8.61(15.84)**	-1.25(18.42)
Apo CII (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	8.60(3.37)	8.01(2.95)	7.79(3.08)
	% Change	-4.12(23.61)	-20.49(19.90)**	-21.13(25.13)**
Apo CIII (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	16.23(5.30)	15.01(5.01)	15.00(5.25)
	% Change	-1.38(22.99)	-32.50(21.91)**	-34.05(19.72)**
Apo E(mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	4.88(1.89)	4.64(1.38)	4.38(1.38)
	% Change	1.46(20.16)	-16.05(20.07)**	-10.54(24.14)**
Apo CIII/CII	n	56	54	55
	ベースライン	1.98(0.47)	1.95(0.47)	2.00(0.39)
	% Change	4.63(18.44)	-14.65(17.45)**	-14.23(16.14)**

ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)
変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-10 から引用

(4) その他の副次的評価指標（糖関連評価指標）

FAS を対象とした糖関連評価指標の解析結果を表 2.7.3.2-47 に示した。

ペマフィブラートの投与により、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-R、グリコアルブミンが低下する傾向が認められた。HbA1c は、僅かに増加する傾向が認められた。

表 2.7.3.2-47 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における糖関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

		プラセボ (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 55)
Glucose(mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	138.6(20.2)	138.6(18.9)	133.8(20.0)
	Change	2.8(20.6)	-3.9(16.1)	-0.8(19.4)
Insulin(μU/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	13.347(8.150)	12.057(7.079)	11.671(5.829)
	Change	0.569(5.518)	-1.389(5.393)	-0.575(7.111)
HOMA-R	n	57	54	55
	ベースライン	4.616(3.010)	4.176(2.509)	3.820(1.849)
	Change	0.275(2.396)	-0.657(1.703)**	-0.092(2.771)
HOMA-β	n	57	54	55
	ベースライン	68.087(44.848)	60.675(43.157)	65.828(41.172)
	Change	1.296(24.827)	1.491(64.107)	-2.767(30.831)
HbA1c(%)	n	57	54	55
	ベースライン	6.99(0.46)	6.94(0.43)	6.96(0.43)
	Change	0.06(0.44)	0.17(0.53)*	0.16(0.50)*
グリコアルブミン(%)	n	57	54	55
	ベースライン	16.90(2.45)	17.13(2.00)	17.12(2.20)
	Change	0.22(1.63)	-0.04(1.53)	-0.32(1.30)

ベースライン、Change: 平均値(標準偏差)
変化量の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-11 から引用

(5) その他の副次的評価指標（食後の脂質及び糖関連評価指標）

同意が得られた被験者を対象として、治療期 24 週時に食後の TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、FGF21、グルコース、インスリンを経時的に測定した。食事は、ミールテスト C [1)]（脂質 28.5 g、糖質 75.0 g）で統一した。

ペマフィブラートの投与によりベースライン時と比較して、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ が統計学的に有意に低下し、FGF21 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ が統計学的に有意に増加することが確認された。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の TG、RLP-C、FFA、Apo B48 はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低下し、FGF21 はプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した。一方、ペマフィブラートの投与は、食後のグルコース及びインスリンに影響を与えなかった（表 2.7.3.2-48 及び表 2.7.3.2-49）。

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TG (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	318.8	254.1	211.3
			標準偏差	195.1	104.4	89.3
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	322.1	269.8	238.6
			標準偏差	182.3	99.0	97.6
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	379.2	329.5	297.0
			標準偏差	166.3	117.5	107.8
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	393.2	317.9	329.9
			標準偏差	129.1	108.1	128.3
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	311.7	271.2	283.1
			標準偏差	110.3	87.2	113.1
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	251.4	116.2	124.8
			標準偏差	95.9	32.1	67.4
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	259.6	136.7	148.0
			標準偏差	95.9	36.4	88.7
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	322.2	169.5	176.8
			標準偏差	105.2	49.6	101.4
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	338.4	148.2	168.6
			標準偏差	124.7	34.6	87.7
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	286.2	132.5	145.2
			標準偏差	118.3	31.2	75.2

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.53～57 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TC (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	221.9	218.7	205.7
			標準偏差	36.2	35.4	31.0
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	211.6	213.6	199.1
			標準偏差	32.6	30.4	29.3
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	208.9	208.7	200.0
			標準偏差	31.8	29.1	30.7
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	216.9	215.0	206.8
			標準偏差	32.9	28.8	31.1
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	220.4	218.0	213.0
			標準偏差	34.7	30.1	32.6
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	216.8	197.8	201.9
			標準偏差	38.3	40.1	35.1
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	206.9	191.2	192.4
			標準偏差	36.0	37.1	35.0
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	202.5	186.7	190.5
			標準偏差	33.7	35.2	35.2
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	213.3	188.6	195.3
			標準偏差	39.1	37.8	36.5
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	216.3	196.5	200.9
			標準偏差	39.1	37.1	37.3

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.58～62 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
RLP-C (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	17	22	22
			平均値	22.22	21.09	15.73
			標準偏差	9.98	11.48	8.81
		1.0 時間	n	17	22	22
			平均値	20.68	20.19	16.22
			標準偏差	6.80	9.81	8.42
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	22.58	21.83	18.67
			標準偏差	6.08	9.49	8.47
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	27.44	23.62	22.70
			標準偏差	8.25	9.70	10.42
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	24.09	21.46	21.47
			標準偏差	8.09	9.72	10.70
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	17	22	22
			平均値	18.01	7.26	6.98
			標準偏差	6.86	3.20	4.71
		1.0 時間	n	17	22	22
			平均値	17.70	7.90	7.60
			標準偏差	6.44	2.72	5.05
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	19.70	9.31	8.92
			標準偏差	5.94	3.07	5.76
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	22.79	9.13	9.49
			標準偏差	7.13	3.23	6.05
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	20.99	8.24	8.48
			標準偏差	7.58	2.64	5.66

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.63～67 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
FFA (mEq/L)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.597	0.617	0.635
			標準偏差	0.178	0.233	0.207
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.533	0.605	0.608
			標準偏差	0.112	0.177	0.144
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.452	0.609	0.512
			標準偏差	0.103	0.334	0.142
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.393	0.499	0.415
			標準偏差	0.120	0.182	0.104
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.480	0.500	0.501
			標準偏差	0.160	0.261	0.156
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.644	0.575	0.660
			標準偏差	0.208	0.174	0.252
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.644	0.520	0.546
			標準偏差	0.217	0.117	0.191
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.568	0.519	0.504
			標準偏差	0.156	0.162	0.144
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.452	0.487	0.444
			標準偏差	0.115	0.190	0.125
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.394	0.529	0.378
			標準偏差	0.116	0.353	0.129
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.459	0.326	0.343
			標準偏差	0.157	0.123	0.102
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.632	0.409	0.505
			標準偏差	0.221	0.139	0.226

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.68～73 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
Apo B48 (μg/mL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	10.61	10.22	8.26
			標準偏差	5.55	6.08	4.89
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	12.54	13.03	10.72
			標準偏差	4.64	6.40	4.68
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	14.07	14.25	12.07
			標準偏差	3.94	5.99	4.83
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	13.12	12.82	12.50
			標準偏差	3.51	6.53	6.16
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	9.52	10.48	10.32
			標準偏差	3.09	7.21	5.89
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	8.63	3.44	4.22
			標準偏差	4.90	2.43	2.95
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	10.03	6.24	6.82
			標準偏差	5.63	2.60	3.16
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	11.84	7.07	7.29
			標準偏差	4.14	2.37	3.43
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	10.71	5.32	6.18
			標準偏差	4.16	2.00	3.02
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	7.93	4.29	4.47
			標準偏差	3.72	2.08	2.31

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.74～78 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
グルコース (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	146.0	147.9	136.7
			標準偏差	23.0	29.1	22.1
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	183.3	186.3	173.2
			標準偏差	27.0	33.3	23.2
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	224.9	231.1	210.8
			標準偏差	34.7	42.4	28.4
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	231.6	251.8	223.3
			標準偏差	51.8	50.0	46.7
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	134.1	149.1	153.9
			標準偏差	29.8	43.4	45.8
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	110.1	112.6	112.3
			標準偏差	20.3	19.4	23.6
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	143.8	142.2	137.1
			標準偏差	19.6	25.7	33.0
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	181.0	175.3	171.1
			標準偏差	25.8	32.1	33.8
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	224.8	220.0	216.5
			標準偏差	38.2	47.1	47.1
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	226.8	238.5	223.5
			標準偏差	49.4	52.9	59.6
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	133.2	157.2	160.9
			標準偏差	29.7	44.1	61.0
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	111.6	112.3	118.2
			標準偏差	23.2	26.4	40.0

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.83～88 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
インスリン (μU/mL)	ベースライン	0.0 時間	n	17	22	22
			平均値	13.714	10.865	13.751
			標準偏差	7.059	4.946	6.532
		0.5 時間	n	17	21	22
			平均値	30.050	24.275	34.278
			標準偏差	13.263	10.906	20.991
		1.0 時間	n	16	22	22
			平均値	44.309	36.050	56.509
			標準偏差	21.783	17.505	37.987
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	57.546	51.900	66.641
			標準偏差	36.293	29.674	48.384
		4.5 時間	n	17	21	22
			平均値	20.477	23.286	30.337
			標準偏差	11.814	14.634	16.692
		6.5 時間	n	16	22	22
			平均値	10.636	10.251	14.545
			標準偏差	5.239	5.404	7.271
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	17	22	22
			平均値	13.802	9.344	14.509
			標準偏差	6.294	4.537	13.000
		0.5 時間	n	17	21	22
			平均値	29.433	22.191	30.170
			標準偏差	12.767	12.221	19.106
		1.0 時間	n	16	22	22
			平均値	42.874	30.807	46.005
			標準偏差	21.396	16.396	29.080
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	57.210	49.650	67.674
			標準偏差	27.383	38.672	42.765
		4.5 時間	n	17	21	22
			平均値	18.835	21.210	29.778
			標準偏差	9.575	12.247	24.985
		6.5 時間	n	16	22	22
			平均値	10.071	10.112	13.978
			標準偏差	4.930	5.751	8.368

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.89～94 から作成

表 2.7.3.2-48 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（24 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
FGF21 (pg/mL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	1303.21	850.74	456.92
			標準偏差	3169.25	1803.21	287.17
		2.5 時間	n	18	22	22
			平均値	555.85	486.91	326.68
			標準偏差	880.46	764.96	200.86
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	598.13	556.73	557.75
			標準偏差	645.05	551.74	519.23
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	525.49	486.27	495.19
			標準偏差	504.86	358.87	355.09
	24 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	656.97	1118.64	998.82
			標準偏差	555.73	1966.93	537.65
		2.5 時間	n	18	22	22
			平均値	435.35	812.13	737.64
			標準偏差	300.94	1608.61	364.90
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	498.86	1474.95	1748.54
			標準偏差	238.37	1877.95	1046.69
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	457.94	1503.89	2014.77
			標準偏差	224.40	1342.82	1282.44

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.97～100 から作成

表 2.7.3.2-49 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における ベースラインからの変化-食後の脂質及び糖関連評価指標の $AUC_{0\text{-}6.5h}$（FAS）

		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TG	n	18	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	2341.486(886.933)	1960.114(617.216)	1889.307(706.779)
	% Change	-7.496(-17.016,2.024)	-47.954(-56.381,-39.527)	-45.190(-53.667,-36.713)
	vs プラセボ	-	-40.458(-53.269,-27.647)	-37.694(-50.617,-24.771)
TC	n	18	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	1396.667(211.274)	1390.034(191.343)	1330.398(198.824)
	% Change	-1.901(-8.214,4.411)	-11.114(-16.819,-5.409)	-4.305(-10.043,1.433)
	vs プラセボ	-	-9.213(-17.703,-0.722)	-2.404(-10.971,6.164)
RLP-C	n	17	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	154.393(41.957)	143.548(60.998)	129.299(60.824)
	% Change	-9.642(-20.238,0.953)	-54.978(-64.223,-45.733)	-55.177(-64.500,-45.854)
	vs プラセボ	-	-45.335(-59.377,-31.294)	-45.535(-59.761,-31.308)
FFA	n	18	22	22
(mEq·h/L)	ベースライン	3.168(0.752)	3.487(1.109)	3.362(0.803)
	% Change	0.918(-9.438,11.274)	-18.464(-27.814,-9.114)	-18.906(-28.218,-9.595)
	vs プラセボ	-	-19.382(-33.405,-5.360)	-19.825(-33.757,-5.892)
Apo B48	n	18	22	22
(μg·h/mL)	ベースライン	81.508(21.949)	82.409(40.244)	74.427(33.823)
	% Change	-14.793(-25.885,-3.701)	-51.901(-61.943,-41.859)	-41.705(-51.771,-31.639)
	vs プラセボ	-	-37.108(-52.055,-22.161)	-26.912(-41.914,-11.910)
グルコース	n	18	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	1113.833(174.201)	1192.239(218.678)	1128.091(211.111)
	Change	-10.465(-78.435,57.505)	-20.839(-82.644,40.966)	25.492(-35.842,86.826)
	vs プラセボ	-	-10.374(-102.788,82.039)	35.957(-55.370,127.284)
インスリン	n	10	20	22
(μU·h/mL)	ベースライン	249.182(110.604)	194.968(101.147)	262.383(153.444)
	Change	-35.099(-69.012,-1.185)	-12.476(-36.872,11.920)	-7.015(-30.099,16.070)
	vs プラセボ	-	22.623(-19.357,64.603)	28.084(-12.788,68.956)
FGF21	n	18	22	22
(pg·h/mL)	ベースライン	4601.431(7642.582)	3758.694(4992.682)	2916.867(2123.705)
	Change	-960.811 (-4086.038,2164.415)	3943.825 (1129.510,6758.140)	5165.698 (2339.539,7991.856)
	vs プラセボ	-	4904.637 (700.243,9109.031)	6126.509 (1894.841,10358.177)

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)
% Change、Change、 vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.43～47、79、80、95 及び 14.2.2.1.28～32、64～66 から作成

(6) その他の副次的評価指標（炎症関連項目）

FAS を対象とした炎症関連指標の解析結果を表 2.7.3.2-50 に示した。

ペマフィブラートの投与により、ICAM-1 の低下が認められた。

表 2.7.3.2-50 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における炎症関連指標のベースラインからの変化（FAS）

		プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
hsCRP (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	0.1483(0.1717)	0.1757(0.3860)	0.1783(0.2388)
	Change	0.0458(0.3988)	-0.0581(0.3547)	-0.0198(0.3472)
hsCRP (Logarithmic conversion)	n	57	54	55
	ベースライン	-2.41(1.04)	-2.40(0.98)	-2.35(1.11)
	Change	0.08(0.83)	-0.18(0.92)	-0.18(1.06)
IL-1β (pg/mL)	n	54	52	54
	ベースライン	0.1090(0.1823)	0.1016(0.0850)	0.0946(0.0943)
	Change	0.0085(0.1931)	0.0938(0.7342)	0.0402(0.1626)
IL-6 (pg/mL)	n	54	52	54
	ベースライン	1.6974(1.1192)	2.0765(3.0098)	1.9081(2.1201)
	Change	0.4165(1.3104)*	0.0792(1.5133)*	0.0481(1.3900)
TNF-α (pg/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	1.036(0.706)	1.035(0.617)	0.950(0.630)
	Change	0.133(0.705)	-0.028(0.660)	0.078(0.664)
ICAM-1 (ng/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	394.5(86.7)	368.3(65.4)	368.3(87.9)
	Change	-10.5(60.6)	-31.7(60.2)**	-28.7(75.5)**
VCAM-1 (ng/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	720.0(192.1)	670.3(232.6)	686.5(171.3)
	Change	53.6(113.1)**	46.1(122.0)**	37.2(85.1)**

ベースライン、Change: 平均値(標準偏差)
検定: Wilcoxon signed rank test
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1) 14.2.1.1.36～42 から作成

2.7.3.2.6.3.2 治療期第 1 期及び治療期第 2 期

(1) 空腹時血清 TG

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群-46.835（-52.967、-40.704）%、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群-43.629（-49.924、-37.334）%、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群-46.552（-52.744、-40.360）%であり、全ての群で統計学的に有意な低下を認めた（表 2.7.3.2-51）。

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）の基本統計量を 1 標本 t 検定によりベースラインと比較したところ、全ての群で統計学的に有意な低下を認めた（表 2.7.3.2-52）。

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、全ての群で 70%前後とほぼ同様であった（表 2.7.3.2-53）。

表 2.7.3.2-51 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ/0.2 mg/日(1 日 2 回)	-46.835	3.105	162.0	-52.967,-40.704	-15.084	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	-43.629	3.188	162.0	-49.924,-37.334	-13.687	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	-46.552	3.136	162.0	-52.744,-40.360	-14.846	0.000**

共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-1 から引用

表 2.7.3.2-52 空腹時血清 TG の基本統計量（mg/dL）及び治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	Baseline			52 週(LOCF)			% Change
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値 (標準偏差)
プラセボ/0.2 mg/日(1 日 2 回)	57	284.3	117.6	57	141.7	74.5	-48.23(22.90)**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	54	240.3	93.5	54	130.1	64.8	-42.26(28.03)**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	55	260.4	95.9	55	133.8	63.3	-46.45(20.82)**

変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-2 から作成

表 2.7.3.2-53 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

	n	Total	%	95%信頼区間(下限,上限)
プラセボ/0.2 mg/日(1 日 2 回)	39	57	68.4	54.8,80.1
0.2 mg/日(1 日 2 回)	41	54	75.9	62.4,86.5
0.4 mg/日(1 日 2 回)	41	55	74.5	61.0,85.3

n: 到達した被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-9 から引用

(2) HDL-C

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における HDL-C（直接法: メタボリード）のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.3.2-54 及び表 2.7.3.2-55 に示した。

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における HDL-C について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意な増加を認めた。

また、治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）の基本統計量を 1 標本 t 検定によりベースラインと比較したところ、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では統計学的に有意な増加を認めた。

表 2.7.3.2-54 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における HDL-C のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間 (下限,上限)	t	p
プラセボ/0.2 mg/日(1 日 2 回)	10.693	2.268	162.0	6.214,15.172	4.715	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	10.245	2.331	162.0	5.641,14.849	4.394	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	3.391	2.314	162.0	-1.179,7.960	1.465	0.145

共分散分析、最小二乗平均に対する t 検定の p 値
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-3 から引用

表 2.7.3.2-55 HDL-C の基本統計量（mg/dL）及び治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	ベースライン			52 週(LOCF)			% Change
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	平均値 (標準偏差)
プラセボ/0.2 mg/日(1 日 2 回)	57	47.1	10.7	57	51.7	12.3	10.93(19.13)**
0.2 mg/日(1 日 2 回)	54	46.6	10.2	54	51.2	12.0	10.62(17.06)**
0.4 mg/日(1 日 2 回)	55	50.3	27.7	55	49.9	17.7	2.77(16.91)

% Change: 平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.2.1.1.5 から作成

(3) その他の副次的評価指標（脂質関連評価指標）

FAS を対象としたその他の副次的評価指標の解析結果を表 2.7.3.2-56 に示した。

ペマフィブラートの投与により、TC、non HDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo CIII/CII は低下し、Apo AI 及び Apo AII が増加することが認められた。

表 2.7.3.2-56 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
その他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

		プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 55)
TC (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	218.2(34.1)	211.1(33.7)	210.6(37.4)
	% Change	-8.19(13.09)**	-7.19(13.10)**	-5.78(14.25)**
LDL-C (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	131.2(33.9)	129.9(32.4)	124.6(29.8)
	% Change	-4.04(24.08)	-5.52(22.27)	-0.94(24.42)
non HDL-C (mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	171.1(33.0)	164.5(32.3)	160.3(32.7)
	% Change	-13.54(16.38)**	-11.71(16.62)**	-8.28(18.10)**
FFA(mEq/L)	n	57	54	55
	ベースライン	0.642(0.220)	0.588(0.216)	0.609(0.200)
	% Change	-1.446(37.963)	5.208(48.431)	-7.770(36.729)
RLP-C(mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	20.64(12.95)	19.14(10.13)	17.43(9.08)
	% Change	-59.21(26.84)**	-54.25(38.78)**	-54.25(37.36)**
Apo AI (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	136.0(19.9)	132.7(18.1)	137.0(26.2)
	% Change	3.69(12.41)*	5.95(11.00)**	1.54(8.81)
Apo AII (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	31.17(4.24)	30.47(4.11)	30.49(4.43)
	% Change	22.55(18.95)**	25.63(15.43)**	32.06(17.53)**
Apo AV (ng/mL)	n	56	54	55
	ベースライン	197.58(109.03)	182.21(99.48)	190.06(147.15)
	% Change	0.63(38.94)	7.44(46.59)	-6.12(36.58)

ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)
変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-7、14.2.1.1.2(52w)、14.2.1.1.3(52w)、14.2.1.1.6(52w)から作成

表 2.7.3.2-56 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
その他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

		プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 55)
Apo B (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	102.4(18.9)	98.6(17.0)	96.3(17.3)
	% Change	-8.37(15.84)**	-8.79(16.07)**	-2.94(18.02)
Apo B48 (μg/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	9.75(7.56)	9.16(5.61)	9.79(6.84)
	% Change	-53.93(28.58)**	-50.05(40.94)**	-52.79(32.70)**
Apo B100 (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	101.42(18.78)	97.68(16.94)	95.31(17.34)
	% Change	-7.85(16.01)**	-8.33(16.17)**	-2.33(18.02)
Apo CII (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	8.60(3.37)	8.01(2.95)	7.79(3.08)
	% Change	-25.32(23.73)**	-26.83(22.09)**	-24.48(28.55)**
Apo CIII (mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	16.23(5.30)	15.01(5.01)	15.00(5.25)
	% Change	-34.05(19.86)**	-34.85(20.31)**	-36.04(22.98)**
Apo E(mg/dL)	n	56	54	55
	ベースライン	4.88(1.89)	4.64(1.38)	4.38(1.38)
	% Change	-17.13(19.89)**	-16.41(20.70)**	-11.38(27.26)**
Apo CIII/CII	n	56	54	55
	ベースライン	1.98(0.47)	1.95(0.47)	2.00(0.39)
	% Change	-10.10(14.85)**	-10.03(16.56)**	-12.79(20.81)**

ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)
変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-7 から作成

(4) その他の副次的評価指標（糖関連評価指標）

FAS を対象とした糖関連評価指標の解析結果を表 2.7.3.2-57 に示した。

ペマフィブラートの投与により、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-R が低下する傾向が認められた。また、HOMA-β が低下し、HbA1c 及びグリコアルブミンが増加する傾向が認められた。

表 2.7.3.2-57 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
糖関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

		プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 55)
Glucose(mg/dL)	n	57	54	55
	ベースライン	138.6(20.2)	138.6(18.9)	133.8(20.0)
	Change	-3.1(29.9)	0.1(19.7)	-2.9(25.4)
Insulin(μU/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	13.347(8.150)	12.057(7.079)	11.671(5.829)
	Change	-1.054(5.647)	-1.065(5.356)	-1.442(5.578)
HOMA-R	n	57	54	55
	ベースライン	4.616(3.010)	4.176(2.509)	3.820(1.849)
	Change	-0.196(3.561)	-0.347(2.033)	-0.433(2.434)
HOMA-β	n	57	54	55
	ベースライン	68.087(44.848)	60.675(43.157)	65.828(41.172)
	Change	-3.439(32.637)	-4.250(29.040)	-6.098(22.031)*
HbA1c(%)	n	57	54	55
	ベースライン	6.99(0.46)	6.94(0.43)	6.96(0.43)
	Change	0.23(0.76)*	0.40(0.78)**	0.29(0.79)**
グリコアルブミン(%)	n	57	54	55
	ベースライン	16.90(2.45)	17.13(2.00)	17.12(2.20)
	Change	0.17(2.27)	0.99(2.40)**	0.21(2.64)

ベースライン、Change: 平均値(標準偏差)
変化量の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-8 から作成

(5) その他の副次的評価指標（食後の脂質及び糖関連評価指標）

同意が得られた被験者を対象として、治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）に食後の TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、FGF21、グルコース、インスリンを経時的に測定した。食事は、ミールテスト C [1)]（脂質 28.5 g、糖質 75.0 g）で統一した。

ペマフィブラートの投与によりベースライン時と比較して、TG、RLP-C 及び Apo B48 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ は全ての群で統計学的に有意に低下し、TC の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ はプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下した。FFA 及びインスリンの $AUC_{0\text{-}6.5h}$ はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下した。また、FGF21 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ はペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に増加した。一方、ペマフィブラートの投与は、食後のグルコースに影響を与えなかった（表 2.7.3.2-58 及び表 2.7.3.2-59）。

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TG (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	318.8	254.1	211.3
			標準偏差	195.1	104.4	89.3
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	322.1	269.8	238.6
			標準偏差	182.3	99.0	97.6
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	379.2	329.5	297.0
			標準偏差	166.3	117.5	107.8
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	393.2	317.9	329.9
			標準偏差	129.1	108.1	128.3
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	311.7	271.2	283.1
			標準偏差	110.3	87.2	113.1
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	147.7	123.7	137.9
			標準偏差	65.4	39.9	82.0
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	168.4	140.7	157.3
			標準偏差	71.7	49.4	86.4
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	220.6	177.0	190.4
			標準偏差	90.0	68.6	95.6
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	199.0	147.7	195.3
			標準偏差	88.1	58.9	102.1
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	174.4	133.5	172.9
			標準偏差	86.2	46.1	100.6

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.53～57 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TC (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	221.9	218.7	205.7
			標準偏差	36.2	35.4	31.0
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	211.6	213.6	199.1
			標準偏差	32.6	30.4	29.3
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	208.9	208.7	200.0
			標準偏差	31.8	29.1	30.7
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	216.9	215.0	206.8
			標準偏差	32.9	28.8	31.1
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	220.4	218.0	213.0
			標準偏差	34.7	30.1	32.6
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	201.1	197.8	203.3
			標準偏差	39.9	33.7	46.1
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	192.0	191.4	196.3
			標準偏差	38.8	34.8	42.5
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	190.6	187.6	195.0
			標準偏差	36.0	33.4	43.6
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	199.5	193.5	201.0
			標準偏差	41.6	36.0	46.3
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	202.3	197.3	206.1
			標準偏差	39.2	36.8	46.3

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.58～62 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
RLP-C (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	17	22	22
			平均値	22.22	21.09	15.73
			標準偏差	9.98	11.48	8.81
		1.0 時間	n	17	22	22
			平均値	20.68	20.19	16.22
			標準偏差	6.80	9.81	8.42
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	22.58	21.83	18.67
			標準偏差	6.08	9.49	8.47
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	27.44	23.62	22.70
			標準偏差	8.25	9.70	10.42
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	24.09	21.46	21.47
			標準偏差	8.09	9.72	10.70
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	17	22	22
			平均値	7.94	6.36	6.85
			標準偏差	4.70	2.98	5.37
		1.0 時間	n	17	22	22
			平均値	8.85	7.05	7.60
			標準偏差	4.65	3.36	5.18
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	11.15	8.47	9.06
			標準偏差	5.52	4.03	5.88
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	11.30	7.88	10.23
			標準偏差	6.30	4.30	6.45
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	10.29	7.09	9.23
			標準偏差	6.32	3.59	6.36

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.63～67 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
FFA (mEq/L)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.597	0.617	0.635
			標準偏差	0.178	0.233	0.207
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.533	0.605	0.608
			標準偏差	0.112	0.177	0.144
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.452	0.609	0.512
			標準偏差	0.103	0.334	0.142
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.393	0.499	0.415
			標準偏差	0.120	0.182	0.104
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.480	0.500	0.501
			標準偏差	0.160	0.261	0.156
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.644	0.575	0.660
			標準偏差	0.208	0.174	0.252
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.644	0.563	0.550
			標準偏差	0.211	0.210	0.219
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.583	0.570	0.516
			標準偏差	0.183	0.222	0.182
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.464	0.525	0.438
			標準偏差	0.177	0.276	0.137
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	0.399	0.450	0.392
			標準偏差	0.155	0.202	0.168
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.371	0.341	0.363
			標準偏差	0.151	0.122	0.164
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	0.512	0.428	0.489
			標準偏差	0.158	0.162	0.177

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.68～73 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
Apo B48 (μg/mL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	10.61	10.22	8.26
			標準偏差	5.55	6.08	4.89
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	12.54	13.03	10.72
			標準偏差	4.64	6.40	4.68
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	14.07	14.25	12.07
			標準偏差	3.94	5.99	4.83
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	13.12	12.82	12.50
			標準偏差	3.51	6.53	6.16
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	9.52	10.48	10.32
			標準偏差	3.09	7.21	5.89
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	4.00	3.59	3.40
			標準偏差	1.97	2.09	1.73
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	6.60	6.13	5.87
			標準偏差	2.93	1.86	2.13
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	8.45	6.79	6.90
			標準偏差	3.01	2.26	2.64
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	5.94	4.96	6.48
			標準偏差	2.31	1.71	3.65
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	4.67	3.89	4.76
			標準偏差	2.22	2.24	2.85

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.74～78 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
グルコース (mg/dL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	146.0	147.9	136.7
			標準偏差	23.0	29.1	22.1
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	183.3	186.3	173.2
			標準偏差	27.0	33.3	23.2
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	224.9	231.1	210.8
			標準偏差	34.7	42.4	28.4
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	231.6	251.8	223.3
			標準偏差	51.8	50.0	46.7
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	134.1	149.1	153.9
			標準偏差	29.8	43.4	45.8
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	110.1	112.6	112.3
			標準偏差	20.3	19.4	23.6
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	141.8	147.3	143.2
			標準偏差	30.8	35.3	38.9
		0.5 時間	n	18	22	22
			平均値	186.6	177.9	175.3
			標準偏差	36.2	41.7	43.2
		1.0 時間	n	18	22	22
			平均値	230.5	224.5	208.0
			標準偏差	42.0	54.0	51.5
		2.0 時間	n	18	22	22
			平均値	248.1	249.2	227.7
			標準偏差	48.9	69.0	77.3
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	146.4	157.4	164.5
			標準偏差	40.4	52.8	68.7
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	109.1	116.5	122.2
			標準偏差	34.6	34.5	46.5

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.83～88 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
インスリン (μU/mL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	13.374	10.865	13.751
			標準偏差	6.998	4.946	6.532
		0.5 時間	n	17	22	22
			平均値	30.050	24.750	34.278
			標準偏差	13.263	10.874	20.991
		1.0 時間	n	16	22	22
			平均値	44.309	36.050	56.509
			標準偏差	21.783	17.505	37.987
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	57.546	51.900	66.641
			標準偏差	36.293	29.674	48.384
		4.5 時間	n	17	22	22
			平均値	20.477	22.858	30.337
			標準偏差	11.814	14.421	16.692
		6.5 時間	n	16	22	22
			平均値	10.636	10.251	14.545
			標準偏差	5.239	5.404	7.271
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	11.129	9.394	13.076
			標準偏差	6.117	4.533	10.205
		0.5 時間	n	17	22	22
			平均値	29.032	22.262	29.045
			標準偏差	17.255	11.346	19.687
		1.0 時間	n	16	22	22
			平均値	39.266	31.962	40.456
			標準偏差	23.223	16.924	22.834
		2.0 時間	n	17	22	22
			平均値	62.948	43.510	58.653
			標準偏差	41.963	25.021	35.198
		4.5 時間	n	17	22	22
			平均値	24.340	21.921	25.859
			標準偏差	11.623	13.851	16.643
		6.5 時間	n	16	22	22
			平均値	10.288	9.003	12.580
			標準偏差	7.107	4.900	9.009

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.89～94 から作成

表 2.7.3.2-58 食後の脂質及び糖関連評価指標の推移（52 週時: LOCF）（FAS）（続き）

	時点	時間（食後）		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
FGF21 (pg/mL)	ベースライン	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	1303.21	850.74	456.92
			標準偏差	3169.25	1803.21	287.17
		2.5 時間	n	18	22	22
			平均値	555.85	486.91	326.68
			標準偏差	880.46	764.96	200.86
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	598.13	556.73	557.75
			標準偏差	645.05	551.74	519.23
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	525.49	486.27	495.19
			標準偏差	504.86	358.87	355.09
	52 週(LOCF)	0.0 時間	n	18	22	22
			平均値	3308.82	1065.60	972.17
			標準偏差	10050.44	1914.26	465.36
		2.5 時間	n	18	22	22
			平均値	1671.82	809.69	710.78
			標準偏差	4185.90	1573.25	343.74
		4.5 時間	n	18	22	22
			平均値	2165.38	1453.33	1475.25
			標準偏差	3114.78	1736.36	826.94
		6.5 時間	n	18	22	22
			平均値	2221.27	1502.37	1824.48
			標準偏差	2419.10	1227.41	992.01

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.97～100 から作成

表 2.7.3.2-59 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
ベースラインからの変化-食後の脂質及び糖関連評価指標の $AUC_{0\text{-}6.5h}$（FAS）

		プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TG	n	18	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	2341.486(886.933)	1960.114(617.216)	1889.307(706.779)
	% Change	-40.655(-52.562,-28.749)	-47.625(-58.165,-37.085)	-36.479(-47.081,-25.878)
TC	n	18	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	1396.667(211.274)	1390.034(191.343)	1330.398(198.824)
	% Change	-7.870(-15.207,-0.533)	-9.660(-16.291,-3.029)	-2.468(-9.138,4.201)
RLP-C	n	17	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	154.393(41.957)	143.548(60.998)	129.299(60.824)
	% Change	-53.599(-67.079,-40.120)	-61.853(-73.614,-50.091)	-50.445(-62.307,-38.584)
FFA	n	18	22	22
(mEq·h/L)	ベースライン	3.168(0.752)	3.487(1.109)	3.362(0.803)
	% Change	-10.943(-22.159,0.273)	-14.414(-24.540,-4.288)	-17.028(-27.112,-6.944)
Apo B48	n	18	22	22
(μg·h/mL)	ベースライン	81.508(21.949)	82.409(40.244)	74.427(33.823)
	% Change	-47.659(-55.481,-39.837)	-53.262(-60.344,-46.180)	-43.963(-51.061,-36.864)
グルコース	n	18	22	22
(mg·h/dL)	ベースライン	1113.833(174.201)	1192.239(218.678)	1128.091(211.111)
	Change	59.186(-61.392,179.764)	10.271(-99.370,119.912)	41.497(-67.309,150.303)
インスリン	n	11	21	22
(μU·h/mL)	ベースライン	235.706(114.050)	193.225(98.909)	262.383(153.444)
	Change	6.116(-28.002,40.234)	-33.441(-58.553,-8.328)	-30.704(-55.159,-6.248)
FGF21	n	18	22	22
(pg·h/mL)	ベースライン	4601.431(7642.582)	3758.694(4992.682)	2916.867(2123.705)
	Change	8216.010 (3670.362,12761.658)	3705.776 (-387.651,7799.202)	6106.403 (1995.750,10217.055)

n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
ベースライン: 平均値(標準偏差)
% Change、Change: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.43～47、79、80、95 及び 14.2.2.1.28～32、64～66 から作成

(6) その他の副次的評価指標（炎症関連項目）

FAS を対象とした炎症関連指標の解析結果を表 2.7.3.2-60 に示した。

ペマフィブラートの投与によりベースライン時と比較して、IL-6、TNF-α、VCAM-1 が全ての群で統計学的に有意に増加し、ICAM-1 が全ての群で統計学的に有意に低下した。

表 2.7.3.2-60 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における炎症関連指標のベースラインからの変化（FAS）

		プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
hsCRP (mg/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	0.1483(0.1717)	0.1757(0.3860)	0.1783(0.2388)
	Change	0.0444(0.2258)	0.1079(0.7923)	0.0527(0.5466)
hsCRP (Logarithmic conversion)	n	57	54	55
	ベースライン	-2.41(1.04)	-2.40(0.98)	-2.35(1.11)
	Change	0.05(0.94)	-0.06(1.25)	0.00(1.12)
IL-1β (pg/mL)	n	55	52	54
	ベースライン	0.1129(0.1828)	0.1016(0.0850)	0.0946(0.0943)
	Change	0.0043(0.2138)	-0.0280(0.0949)*	0.0020(0.1414)
IL-6 (pg/mL)	n	55	52	54
	ベースライン	1.7229(1.1248)	2.0765(3.0098)	1.9081(2.1201)
	Change	0.7108(1.2458)**	1.1225(4.2326)**	0.3531(1.5077)**
TNF-α (pg/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	1.036(0.706)	1.035(0.617)	0.950(0.630)
	Change	0.977(2.016)**	0.639(0.858)**	0.555(0.631)**
ICAM-1 (ng/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	394.5(86.7)	368.3(65.4)	368.3(87.9)
	Change	-56.9(82.4)**	-56.2(100.1)**	-61.9(69.0)**
VCAM-1 (ng/mL)	n	57	54	55
	ベースライン	720.0(192.1)	670.3(232.6)	686.5(171.3)
	Change	58.8(196.6)*	49.6(125.7)**	54.0(131.0)**

ベースライン、Change: 平均値(標準偏差)
検定: Wilcoxon signed rank test
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.2.1.1.36～42 から作成

2.7.3.2.7 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした K-877 の 52 週長期投与試験

（K-877-14、評価資料 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2）

2.7.3.2.7.1 解析対象集団

少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主な解析対象集団とした。FAS は、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

治療期 24 週時の評価では、治験薬が投与された 189 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 172 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日(1 日 2 回)群 17 例]を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。FAS から 43 例を除外した 146 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 131 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日(1 日 2 回)群 15 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由（重複あり）は、「組入れ基準違反」、「併用禁止薬の使用」、「24 週のデータ欠測又はデータ不採用」等であった。

治療期 52 週時の評価では、治験薬が投与された 189 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 160 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日(1 日 2 回)群 29 例]を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。FAS から 52 例を除外した 137 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 115 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日(1 日 2 回)群 22 例]を PPS に採用した。PPS 不採用の理由（重複あり）は、「併用禁止薬の使用」、「52 週のデータ欠測又はデータ不採用」、「組入れ基準違反」等であった。

2.7.3.2.7.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS におけるペマフィブラート投与例全体で、年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 57.8（10.5）歳、体重は 71.76（13.86）kg、BMI は 26.02（3.45）kg/m^2 であった。TG は 249.7（77.5）mg/dL、HDL-C は 45.7（10.6）mg/dL であった。65 歳以上の被験者の割合は 30.2%（57/189 例）、男性の割合は 77.8%（147/189 例）であった。

2.7.3.2.7.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

治療期 52 週までの空腹時血清 TG の推移を表 2.7.3.2-61 に示した。

1) 治療期 24 週

空腹時血清 TG の変化率について 1 標本 t 検定を行った結果、ペマフィブラート投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は、全体で-48.77 ± 20.47%であり、ベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、治療期 4 週から 24 週までの各時点でベースラインと比較して空腹時血清 TG の統計学的に有意な低下を示し、効果が持続することが確認された。

最終評価時（24 週時: LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、ペマフィブラート投与例全体で 74.6%であった（表 2.7.3.2-62）。

また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）から 0.4 mg/日（1 日 2 回）へと用量の変更を行った被験者は、16 例であった。用量変更を行った 16 例中 10 例で空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。

2)　治療期 52 週

空腹時血清 TG の変化率について 1 標本 t 検定を行った結果、ペマフィブラート投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は-45.93 ± 21.84%であり、ベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた。また、基本統計量の推移では、治療期 4 週から 52 週までの各時点でベースラインと比較して統計学的に有意な低下を示し、効果が持続することが確認された。

最終評価時（52 週時: LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合は、ペマフィブラート投与例全体で 69.3%であった（表 2.7.3.2-63）。

また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）から 0.4 mg/日（1 日 2 回）へと用量の変更を行った被験者は、29 例であった。用量変更を行った 29 例中 17 例で空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。

表 2.7.3.2-61 治療期 52 週までの空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）

	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
ベースライン	n	189
Value	平均値(標準偏差)	249.7(77.5)
12 週	n	183
Value	平均値(標準偏差)	123.8(48.4)
% Change	平均値(標準偏差)	-49.21(16.68)
	95%信頼区間(下限,上限)	-51.64,-46.78
	p	0.000**
24 週	n	181
Value	平均値(標準偏差)	123.0(50.1)
% Change	平均値(標準偏差)	-49.13(20.15)
	95%信頼区間(下限,上限)	-52.09,-46.18
	p	0.000**
36 週	n	175
Value	平均値(標準偏差)	120.3(47.3)
% Change	平均値(標準偏差)	-50.24(19.38)
	95%信頼区間(下限,上限)	-53.13,-47.35
	p	0.000**
48 週	n	170
Value	平均値(標準偏差)	120.3(44.7)
% Change	平均値(標準偏差)	-50.39(17.56)
	95%信頼区間(下限,上限)	-53.05,-47.74
	p	0.000**
52 週	n	171
Value	平均値(標準偏差)	129.4(59.2)
% Change	平均値(標準偏差)	-47.04(21.15)
	95%信頼区間(下限,上限)	-50.23,-43.85
	p	0.000**
24 週(LOCF)	n	189
Value	平均値(標準偏差)	123.6(50.2)
% Change	平均値(標準偏差)	-48.77(20.47)
	95%信頼区間(下限,上限)	-51.70,-45.83
	p	0.000**
52 週(LOCF)	n	189
Value	平均値(標準偏差)	131.3(61.2)
% Change	平均値(標準偏差)	-45.93(21.84)
	95%信頼区間(下限,上限)	-49.07,-42.80
	p	0.000**

変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-1、14.2.1.1.1(52W)から引用

表 2.7.3.2-62 最終評価時（24 週時: LOCF）の
空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

	N	Y	Total	%	95%信頼区間(下限,上限)
ペマフィブラート	48	141	189	74.6	67.8,80.6

N、Y、Total: 被験者数、N: no(未到達)、Y: yes(到達)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-4 から引用改変

表 2.7.3.2-63 最終評価時（52 週時: LOCF）の
空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

	N	Y	Total	%	95%信頼区間 (下限,上限)
ペマフィブラート	58	131	189	69.3	62.2,75.8

N、Y、Total: 被験者数、N: no(未到達)、Y: yes(到達)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-5 から引用改変

(2) 空腹時血清 HDL-C

1) 治療期 24 週

空腹時血清 HDL-C 変化率について 1 標本 t 検定を行った結果を表 2.7.3.2-64 に示した。ペマフィブラートの投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率は、統計学的に有意に増加することが確認された。

リポ蛋白分画の結果では、large HDL 以外の各粒子サイズに含まれるコレステロールが増加し、large HDL に含まれるコレステロールのみが減少することが確認された（2.7.6.28 参照）。

表 2.7.3.2-64 最終評価時（24 週時: LOCF）の HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	基本統計量	ペマフィブラート（Total） (N = 189)
	n	189
ベースライン (mg/dL)	平均値(標準偏差)	45.7(10.6)
% Change	平均値(標準偏差)	22.28(16.40)
	p	0.000**

変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1)表 11.4-2 から引用

2) 治療期 52 週

空腹時血清 HDL-C 変化率について 1 標本 t 検定を行った結果を表 2.7.3.2-65 に示した。ペマフィブラートの投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率は、統計学的に有意に増加することが確認された。

リポ蛋白分画の結果では、large HDL 以外の各粒子サイズに含まれるコレステロールが増加し、large HDL に含まれるコレステロールのみが減少することが確認された（2.7.6.28 参照）。

表 2.7.3.2-65 最終評価時（52 週時: LOCF）の HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

	基本統計量	ペマフィブラート（Total） (N = 189)
	n	189
ベースライン (mg/dL)	平均値(標準偏差)	45.7(10.6)
% Change	平均値(標準偏差)	13.10(17.10)
	p	0.000**

変化率の平均に対する t 検定の p 値
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-3 から引用

(3) その他の副次的評価指標

1) 脂質関連評価指標

(a) 治療期 24 週

最終評価時（24 週時: LOCF）の TG 以外の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率を表 2.7.3.2-66 に示した。

ペマフィブラートの投与により、non HDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI、Apo CIII/CII は低下し、HDL-C、Apo AI、Apo AII が増加することが確認された。LDL-C について増加が認められたが、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、粒子サイズが小さな LDL に含まれるコレステロールが減少することが確認された（2.7.6.28 参照）。

表 2.7.3.2-66 最終評価時（24 週時: LOCF）のその他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（FAS）

		ペマフィブラート（Total） (N = 189)
TC	n	189
	ベースライン (mg/dL)	201.4(33.0)
	% Change	-0.49(15.18)
LDL-C	n	189
	ベースライン (mg/dL)	119.3(31.7)
	% Change	5.64(32.45) *
HDL-C	n	189
	ベースライン (mg/dL)	45.7(10.6)
	% Change	22.28(16.40) **
non HDL-C	n	189
	ベースライン (mg/dL)	155.8(30.3)
	% Change	-7.22(19.63) **
FFA	n	188
	ベースライン (mEq/L)	0.593(0.215)
	% Change	-0.891(52.094)
RLP-C	n	187
	ベースライン (mg/dL)	18.57(9.95)
	% Change	-51.65(27.53) **
Apo AI	n	187
	ベースライン (mg/dL)	131.6(19.8)
	% Change	17.39(12.20) **
Apo AII	n	187
	ベースライン (mg/dL)	30.29(4.51)
	% Change	32.99(18.75) **
Apo B	n	187
	ベースライン (mg/dL)	93.6(16.8)
	% Change	-3.48(19.79) *
Apo B48	n	188
	ベースライン (μg/mL)	9.14(5.75)
	% Change	-52.49(30.17) **
Apo B100	n	187
	ベースライン (mg/dL)	92.69(16.81)
	% Change	-2.93(20.04) *

表 2.7.3.2-66 最終評価時（24 週時: LOCF）のその他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（FAS）（続き）

		ペマフィブラート（Total） (N = 189)
Apo CII	n	187
	ベースライン (mg/dL)	8.01(2.74)
	% Change	-20.66(24.25) **
Apo CIII	n	187
	ベースライン (mg/dL)	15.06(4.47)
	% Change	-32.00(18.26) **
Apo E	n	187
	ベースライン (mg/dL)	4.36(1.26)
	% Change	-14.27(19.55) **
Apo B/AI	n	187
	ベースライン	0.73(0.17)
	% Change	-16.77(19.89) **
Apo CIII/CII	n	187
	ベースライン	1.97(0.51)
	% Change	-11.74(19.83) **

LDL-C、HDL-C の測定法: 直接法
変化率の平均に対する t 検定の p 値
ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-2 から引用改変

(b) 治療期 52 週

最終評価時（52 週時: LOCF）の TG 以外の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率を表 2.7.3.2-67 に示した。

ペマフィブラートの投与により、TC、non HDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI、Apo CIII/CII は低下し、HDL-C、Apo AI、Apo AII が増加することが確認された。LDL-C について、リポ蛋白分画（HPLC 法）の結果では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、粒子サイズが小さな LDL に含まれるコレステロールが減少することが確認された（2.7.6.28 参照）。

表 2.7.3.2-67 最終評価時（52 週時: LOCF）のその他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（FAS）

		ペマフィブラート（Total） (N = 189)
TC	n	189
	ベースライン (mg/dL)	201.4(33.0)
	% Change	-3.75(14.44) **
LDL-C	n	189
	ベースライン (mg/dL)	119.3(31.7)
	% Change	2.24(30.37)
HDL-C	n	189
	ベースライン (mg/dL)	45.7(10.6)
	% Change	13.10(17.10) **
non HDL-C	n	189
	ベースライン (mg/dL)	155.8(30.3)
	% Change	-8.65(18.82) **
FFA	n	188
	ベースライン (mEq/L)	0.593(0.215)
	% Change	-0.947(48.259)
RLP-C	n	187
	ベースライン (mg/dL)	18.57(9.95)
	% Change	-57.22(28.72) **
Apo AI	n	187
	ベースライン (mg/dL)	131.6(19.8)
	% Change	5.03(11.24) **
Apo AII	n	187
	ベースライン (mg/dL)	30.29(4.51)
	% Change	26.96(19.45) **
Apo B	n	187
	ベースライン (mg/dL)	93.6(16.8)
	% Change	-4.48(19.89) **
Apo B48	n	188
	ベースライン (μg/mL)	9.14(5.75)
	% Change	-53.00(30.91) **
Apo B100	n	187
	ベースライン (mg/dL)	92.69(16.81)
	% Change	-3.93(20.23) **

表 2.7.3.2-67 最終評価時（52 週時: LOCF）のその他の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率（FAS）（続き）

		ペマフィブラート（Total） (N = 189)
Apo CII	n	187
	ベースライン (mg/dL)	8.01(2.74)
	% Change	-24.63(21.72) **
Apo CIII	n	187
	ベースライン (mg/dL)	15.06(4.47)
	% Change	-32.42(19.55) **
Apo E	n	187
	ベースライン (mg/dL)	4.36(1.26)
	% Change	-13.51(22.50) **
Apo B/AI	n	187
	ベースライン	0.73(0.17)
	% Change	-7.59(24.38) **
Apo CIII/CII	n	187
	ベースライン	1.97(0.51)
	% Change	-8.40(19.27) **

LDL-C、HDL-C の測定法: 直接法
変化率の平均に対する t 検定の p 値
ベースライン、% Change: 平均値(標準偏差)
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-3 から引用改変

2) 肝関連評価指標

肝関連評価指標のベースラインからの変化を表 2.7.3.2-68 に示した。

ペマフィブラートの投与により、ALT、γ-GTP、ALP が低下することが確認され、ベースラインが基準値上限を超えた患者では、低下量が大きかった。また、ベースラインが基準値上限又は境界値を超えた患者では、ペマフィブラートの投与により、AST、ヒアルロン酸、Ⅳ型コラーゲン 7S の低下も確認された。

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
AST (IU/L/37℃)	全体	ベースライン	n	185
		Value	平均値(標準偏差)	27.5(11.9)
		12 週	n	178
		Value	平均値(標準偏差)	29.2(13.3)
		Change	平均値(標準偏差)	1.6(10.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	0.0,3.2
			p	0.008**
		24 週	n	176
		Value	平均値(標準偏差)	27.4(10.9)
		Change	平均値(標準偏差)	0.0(10.2)
			95%信頼区間(下限,上限)	-1.6,1.5
			p	0.801
		52 週	n	166
		Value	平均値(標準偏差)	25.8(12.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-1.5(11.3)
			95%信頼区間(下限,上限)	-3.3,0.2
			p	0.011*
		52 週(LOCF)	n	185
		Value	平均値(標準偏差)	26.7(12.9)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.8(12.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-2.7,1.0
			p	0.064
	ベースラインが基準値上限を超えない集団	ベースライン	n	163
		Value	平均値(標準偏差)	24.0(5.8)
		12 週	n	156
		Value	平均値(標準偏差)	26.4(8.5)
		Change	平均値(標準偏差)	2.5(7.5)
			95%信頼区間(下限,上限)	1.3,3.7
			p	0.000**
		24 週	n	155
		Value	平均値(標準偏差)	25.5(8.2)
		Change	平均値(標準偏差)	1.6(7.2)
			95%信頼区間(下限,上限)	0.5,2.8
			p	0.044*
		52 週	n	147
		Value	平均値(標準偏差)	23.8(7.7)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.2(7.2)
			95%信頼区間(下限,上限)	-1.4,0.9
			p	0.223
		52 週(LOCF)	n	163
		Value	平均値(標準偏差)	24.6(9.4)
		Change	平均値(標準偏差)	0.6(9.2)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.8,2.0
			p	0.654
	ベースラインが基準値上限を超えた集団	ベースライン	n	22
		Value	平均値(標準偏差)	53.8(12.6)
		12 週	n	22
		Value	平均値(標準偏差)	48.9(22.4)
		Change	平均値(標準偏差)	-4.9(22.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-14.7,4.9
			p	0.091
		24 週	n	21
		Value	平均値(標準偏差)	41.5(16.9)
		Change	平均値(標準偏差)	-12.3(18.5)
			95%信頼区間(下限,上限)	-20.7,-3.9
			p	0.003**
		52 週	n	19
		Value	平均値(標準偏差)	41.3(23.2)
		Change	平均値(標準偏差)	-11.6(25.0)
			95%信頼区間(下限,上限)	-23.7,0.4
			p	0.059
		52 週(LOCF)	n	22
		Value	平均値(標準偏差)	42.4(22.2)
		Change	平均値(標準偏差)	-11.4(24.8)
			95%信頼区間(下限,上限)	-22.3,-0.4
			p	0.043*

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.12.1.1、14.2.12.3.1、14.2.12.2.1 から作成

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
ALT (IU/L/37℃)	全体	ベースライン	n	189
		Value	平均値(標準偏差)	30.9(18.5)
		12 週	n	183
		Value	平均値(標準偏差)	27.4(17.1)
		Change	平均値(標準偏差)	-3.8(13.2)
			95%信頼区間(下限,上限)	-5.7,-1.9
			p	0.000**
		24 週	n	181
		Value	平均値(標準偏差)	25.0(16.2)
		Change	平均値(標準偏差)	-6.3(13.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-8.3,-4.3
			p	0.000**
		52 週	n	171
		Value	平均値(標準偏差)	23.0(16.1)
		Change	平均値(標準偏差)	-8.0(13.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-10.1,-5.9
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	189
		Value	平均値(標準偏差)	24.2(20.1)
		Change	平均値(標準偏差)	-6.7(19.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-9.4,-3.9
			p	0.000**
	ベースラインが基準値上限を超えない集団	ベースライン	n	160
		Value	平均値(標準偏差)	24.7(9.0)
		12 週	n	154
		Value	平均値(標準偏差)	22.7(11.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-2.2(10.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-3.9,-0.5
			p	0.000**
		24 週	n	153
		Value	平均値(標準偏差)	20.9(9.8)
		Change	平均値(標準偏差)	-4.1(9.4)
			95%信頼区間(下限,上限)	-5.6,-2.6
			p	0.000**
		52 週	n	145
		Value	平均値(標準偏差)	19.3(9.1)
		Change	平均値(標準偏差)	-5.8(9.3)
			95%信頼区間(下限,上限)	-7.4,-4.3
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	160
		Value	平均値(標準偏差)	20.4(15.7)
		Change	平均値(標準偏差)	-4.3(16.3)
			95%信頼区間(下限,上限)	-6.8,-1.7
			p	0.000**
	ベースラインが基準値上限を超えた集団	ベースライン	n	29
		Value	平均値(標準偏差)	65.2(20.2)
		12 週	n	29
		Value	平均値(標準偏差)	52.6(21.2)
		Change	平均値(標準偏差)	-12.7(20.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-20.3,-5.0
			p	0.001**
		24 週	n	28
		Value	平均値(標準偏差)	47.4(24.4)
		Change	平均値(標準偏差)	-18.0(24.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-27.4,-8.7
			p	0.000**
		52 週	n	26
		Value	平均値(標準偏差)	43.6(27.6)
		Change	平均値(標準偏差)	-20.1(24.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	-30.1,-10.2
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	29
		Value	平均値(標準偏差)	45.2(27.8)
		Change	平均値(標準偏差)	-20.0(26.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-30.1,-9.8
			p	0.001**

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.12.1.2、14.2.12.3.2、14.2.12.2.2 から作成

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
γ-GTP (IU/L/37℃)	全体	ベースライン	n	189
		Value	平均値(標準偏差)	54.6(51.1)
		12 週	n	183
		Value	平均値(標準偏差)	31.9(29.3)
		Change	平均値(標準偏差)	-22.9(30.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-27.3,-18.5
			p	0.000**
		24 週	n	181
		Value	平均値(標準偏差)	32.0(24.8)
		Change	平均値(標準偏差)	-22.8(32.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	-27.6,-18.0
			p	0.000**
		52 週	n	171
		Value	平均値(標準偏差)	32.2(35.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-22.8(31.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-27.6,-18.1
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	189
		Value	平均値(標準偏差)	32.2(34.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-22.4(31.5)
			95%信頼区間(下限,上限)	-26.9,-17.9
			p	0.000**
	ベースラインが基準値上限を超えない集団	ベースライン	n	147
		Value	平均値(標準偏差)	38.3(18.0)
		12 週	n	143
		Value	平均値(標準偏差)	24.1(10.8)
		Change	平均値(標準偏差)	-14.4(11.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	-16.3,-12.5
			p	0.000**
		24 週	n	142
		Value	平均値(標準偏差)	24.7(12.6)
		Change	平均値(標準偏差)	-14.0(11.4)
			95%信頼区間(下限,上限)	-15.9,-12.1
			p	0.000**
		52 週	n	134
		Value	平均値(標準偏差)	23.7(13.2)
		Change	平均値(標準偏差)	-15.2(12.8)
			95%信頼区間(下限,上限)	-17.4,-13.0
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	147
		Value	平均値(標準偏差)	23.6(12.9)
		Change	平均値(標準偏差)	-14.7(13.4)
			95%信頼区間(下限,上限)	-16.9,-12.5
			p	0.000**
	ベースラインが基準値上限を超えた集団	ベースライン	n	42
		Value	平均値(標準偏差)	111.7(80.9)
		12 週	n	40
		Value	平均値(標準偏差)	59.6(50.7)
		Change	平均値(標準偏差)	-53.3(50.4)
			95%信頼区間(下限,上限)	-69.4,-37.1
			p	0.000**
		24 週	n	39
		Value	平均値(標準偏差)	58.5(37.5)
		Change	平均値(標準偏差)	-54.8(56.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	-73.2,-36.5
			p	0.000**
		52 週	n	37
		Value	平均値(標準偏差)	63.0(62.4)
		Change	平均値(標準偏差)	-50.5(55.9)
			95%信頼区間(下限,上限)	-69.2,-31.9
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	42
		Value	平均値(標準偏差)	62.3(59.2)
		Change	平均値(標準偏差)	-49.4(54.3)
			95%信頼区間(下限,上限)	-66.3,-32.5
			p	0.000**

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.12.1.3、14.2.12.3.3、14.2.12.2.3 から作成

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
ALP (IU/L/37℃)	全体	ベースライン	n	189
		Value	平均値(標準偏差)	223.7(56.9)
		12 週	n	183
		Value	平均値(標準偏差)	157.6(43.3)
		Change	平均値(標準偏差)	-67.5(31.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	-72.1,-62.9
			p	0.000**
		24 週	n	181
		Value	平均値(標準偏差)	159.8(53.7)
		Change	平均値(標準偏差)	-65.0(38.4)
			95%信頼区間(下限,上限)	-70.6,-59.4
			p	0.000**
		52 週	n	171
		Value	平均値(標準偏差)	149.5(44.7)
		Change	平均値(標準偏差)	-76.0(36.3)
			95%信頼区間(下限,上限)	-81.5,-70.5
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	189
		Value	平均値(標準偏差)	151.0(45.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-72.7(38.5)
			95%信頼区間(下限,上限)	-78.2,-67.1
			p	0.000**
	ベースラインが基準値上限を超えない集団	ベースライン	n	181
		Value	平均値(標準偏差)	217.0(47.6)
		12 週	n	175
		Value	平均値(標準偏差)	153.3(37.5)
		Change	平均値(標準偏差)	-64.9(28.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-69.1,-60.7
			p	0.000**
		24 週	n	174
		Value	平均値(標準偏差)	153.6(37.8)
		Change	平均値(標準偏差)	-64.9(31.5)
			95%信頼区間(下限,上限)	-69.6,-60.2
			p	0.000**
		52 週	n	164
		Value	平均値(標準偏差)	145.0(39.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-73.9(34.7)
			95%信頼区間(下限,上限)	-79.3,-68.6
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	181
		Value	平均値(標準偏差)	146.9(40.3)
		Change	平均値(標準偏差)	-70.0(36.1)
			95%信頼区間(下限,上限)	-75.3,-64.7
			p	0.000**
	ベースラインが基準値上限を超えた集団	ベースライン	n	8
		Value	平均値(標準偏差)	375.9(31.8)
		12 週	n	8
		Value	平均値(標準偏差)	251.0(58.0)
		Change	平均値(標準偏差)	-124.9(48.8)
			95%信頼区間(下限,上限)	-165.7,-84.1
			p	0.008**
		24 週	n	7
		Value	平均値(標準偏差)	312.1(131.3)
		Change	平均値(標準偏差)	-67.9(125.3)
			95%信頼区間(下限,上限)	-183.7,48.0
			p	0.297
		52 週	n	7
		Value	平均値(標準偏差)	255.9(37.5)
		Change	平均値(標準偏差)	-124.1(42.4)
			95%信頼区間(下限,上限)	-163.4,-84.9
			p	0.016*
		52 週(LOCF)	n	8
		Value	平均値(標準偏差)	243.5(49.3)
		Change	平均値(標準偏差)	-132.4(45.6)
			95%信頼区間(下限,上限)	-170.5,-94.2
			p	0.008**

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.12.1.4、14.2.12.3.4、14.2.12.2.4 から作成

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
ヒアルロン酸 (ng/mL)	全体	ベースライン	n	138
		Value	平均値(標準偏差)	36.77(40.62)
		12 週	n	130
		Value	平均値(標準偏差)	34.24(34.41)
		Change	平均値(標準偏差)	-1.25(18.25)
			95%信頼区間(下限,上限)	-4.42,1.91
			p	0.998
		24 週	n	129
		Value	平均値(標準偏差)	34.92(37.01)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.61(23.25)
			95%信頼区間(下限,上限)	-4.66,3.44
			p	0.523
		52 週	n	121
		Value	平均値(標準偏差)	35.06(36.35)
		Change	平均値(標準偏差)	-1.09(24.41)
			95%信頼区間(下限,上限)	-5.48,3.30
			p	0.820
		52 週(LOCF)	n	135
		Value	平均値(標準偏差)	35.24(35.45)
		Change	平均値(標準偏差)	-1.05(24.63)
			95%信頼区間(下限,上限)	-5.24,3.14
			p	0.992
	ベースラインが境界値(42)[a]を超えない集団	ベースライン	n	102
		Value	平均値(標準偏差)	20.67(11.02)
		12 週	n	97
		Value	平均値(標準偏差)	23.27(14.29)
		Change	平均値(標準偏差)	2.61(10.63)
			95%信頼区間(下限,上限)	0.47,4.76
			p	0.048*
		24 週	n	96
		Value	平均値(標準偏差)	23.62(16.65)
		Change	平均値(標準偏差)	3.08(14.56)
			95%信頼区間(下限,上限)	0.13,6.03
			p	0.128
		52 週	n	90
		Value	平均値(標準偏差)	23.97(15.84)
		Change	平均値(標準偏差)	3.85(13.92)
			95%信頼区間(下限,上限)	0.94,6.77
			p	0.015*
		52 週(LOCF)	n	100
		Value	平均値(標準偏差)	24.38(16.64)
		Change	平均値(標準偏差)	3.56(15.42)
			95%信頼区間(下限,上限)	0.50,6.62
			p	0.044*
	ベースラインが境界値(42)[a]を超えた集団	ベースライン	n	36
		Value	平均値(標準偏差)	82.38(56.70)
		12 週	n	33
		Value	平均値(標準偏差)	66.48(52.19)
		Change	平均値(標準偏差)	-12.63(28.72)
			95%信頼区間(下限,上限)	-22.81,-2.44
			p	0.021*
		24 週	n	33
		Value	平均値(標準偏差)	67.78(56.19)
		Change	平均値(標準偏差)	-11.32(37.07)
			95%信頼区間(下限,上限)	-24.46,1.83
			p	0.045*
		52 週	n	31
		Value	平均値(標準偏差)	67.26(55.68)
		Change	平均値(標準偏差)	-15.44(39.02)
			95%信頼区間(下限,上限)	-29.75,-1.12
			p	0.026*
		52 週(LOCF)	n	35
		Value	平均値(標準偏差)	66.28(52.98)
		Change	平均値(標準偏差)	-14.22(38.18)
			95%信頼区間(下限,上限)	-27.34,-1.10
			p	0.034*

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)

n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

a: NASH バイオマーカー候補の境界値 [2)]

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.1.1.33、14.2.12.5.1、14.2.12.4.1 から作成

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total）(N=189)
Ⅳ型コラーゲン 7S (ng/mL)	全体	ベースライン	n	138
		Value	平均値(標準偏差)	3.84(0.81)
		12 週	n	130
		Value	平均値(標準偏差)	3.75(0.85)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.08(0.65)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.19,0.03
			p	0.140
		24 週	n	129
		Value	平均値(標準偏差)	3.79(0.84)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.04(0.58)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.14,0.06
			p	0.330
		52 週	n	121
		Value	平均値(標準偏差)	3.78(0.89)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.04(0.80)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.18,0.11
			p	0.475
		52 週(LOCF)	n	135
		Value	平均値(標準偏差)	3.77(0.86)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.07(0.78)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.20,0.06
			p	0.189
	ベースラインが境界値(5)[a]を超えない集団	ベースライン	n	127
		Value	平均値(標準偏差)	3.68(0.59)
		12 週	n	121
		Value	平均値(標準偏差)	3.65(0.72)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.04(0.62)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.15,0.08
			p	0.441
		24 週	n	120
		Value	平均値(標準偏差)	3.68(0.71)
		Change	平均値(標準偏差)	0.00(0.57)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.11,0.10
			p	0.853
		52 週	n	112
		Value	平均値(標準偏差)	3.71(0.85)
		Change	平均値(標準偏差)	0.06(0.70)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.08,0.19
			p	0.746
		52 週(LOCF)	n	125
		Value	平均値(標準偏差)	3.71(0.82)
		Change	平均値(標準偏差)	0.03(0.68)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.09,0.15
			p	0.830
	ベースラインが境界値(5)[a]を超えた集団	ベースライン	n	11
		Value	平均値(標準偏差)	5.71(0.70)
		12 週	n	9
		Value	平均値(標準偏差)	5.20(1.14)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.64(0.75)
			95%信頼区間(下限,上限)	-1.22,-0.07
			p	0.074
		24 週	n	9
		Value	平均値(標準偏差)	5.29(0.98)
		Change	平均値(標準偏差)	-0.56(0.40)
			95%信頼区間(下限,上限)	-0.86,-0.25
			p	0.004**
		52 週	n	9
		Value	平均値(標準偏差)	4.63(0.94)
		Change	平均値(標準偏差)	-1.21(0.97)
			95%信頼区間(下限,上限)	-1.95,-0.47
			p	0.004**
		52 週(LOCF)	n	10
		Value	平均値(標準偏差)	4.53(0.94)
		Change	平均値(標準偏差)	-1.24(0.92)
			95%信頼区間(下限,上限)	-1.90,-0.58
			p	0.002**

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)

n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

a: NASH バイオマーカー候補の境界値 [2)]

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.1.1.34、14.2.12.7.1、14.2.12.6.1 から作成

表 2.7.3.2-68 肝関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

	集団	時点	基本統計量	ペマフィブラート（Total） (N=189)
サイトケラチン 18 (U/L)	全体	ベースライン	n	138
		Value	平均値(標準偏差)	282.15(260.73)
		12 週	n	130
		Value	平均値(標準偏差)	308.28(255.11)
		Change	平均値(標準偏差)	18.40(128.58)
			95%信頼区間(下限,上限)	-3.92,40.71
			p	0.004**
		24 週	n	129
		Value	平均値(標準偏差)	296.52(244.12)
		Change	平均値(標準偏差)	7.84(146.00)
			95%信頼区間(下限,上限)	-17.60,33.27
			p	0.007**
		52 週	n	120
		Value	平均値(標準偏差)	326.11(263.57)
		Change	平均値(標準偏差)	33.26(173.33)
			95%信頼区間(下限,上限)	1.93,64.59
			p	0.003**
		52 週(LOCF)	n	134
		Value	平均値(標準偏差)	322.21(262.14)
		Change	平均値(標準偏差)	34.66(169.73)
			95%信頼区間(下限,上限)	5.66,63.66
			p	0.001**
	ベースラインが境界値(395)[a]を超えない集団	ベースライン	n	113
		Value	平均値(標準偏差)	173.97(88.00)
		12 週	n	106
		Value	平均値(標準偏差)	216.99(132.86)
		Change	平均値(標準偏差)	38.16(106.21)
			95%信頼区間(下限,上限)	17.71,58.62
			p	0.000**
		24 週	n	106
		Value	平均値(標準偏差)	215.04(111.14)
		Change	平均値(標準偏差)	36.21(84.61)
			95%信頼区間(下限,上限)	19.91,52.50
			p	0.000**
		52 週	n	98
		Value	平均値(標準偏差)	238.97(154.23)
		Change	平均値(標準偏差)	56.75(127.76)
			95%信頼区間(下限,上限)	31.13,82.36
			p	0.000**
		52 週(LOCF)	n	109
		Value	平均値(標準偏差)	236.39(155.73)
		Change	平均値(標準偏差)	59.76(127.50)
			95%信頼区間(下限,上限)	35.55,83.96
			p	0.000**
	ベースラインが境界値(395)[a]を超えた集団	ベースライン	n	25
		Value	平均値(標準偏差)	771.12(218.52)
		12 週	n	24
		Value	平均値(標準偏差)	711.50(276.34)
		Change	平均値(標準偏差)	-68.90(177.40)
			95%信頼区間(下限,上限)	-143.81,6.01
			p	0.087
		24 週	n	23
		Value	平均値(標準偏差)	672.04(329.19)
		Change	平均値(標準偏差)	-122.92(260.96)
			95%信頼区間(下限,上限)	-235.77,-10.07
			p	0.038*
		52 週	n	22
		Value	平均値(標準偏差)	714.25(300.85)
		Change	平均値(標準偏差)	-71.39(284.26)
			95%信頼区間(下限,上限)	-197.42,54.64
			p	0.145
		52 週(LOCF)	n	25
		Value	平均値(標準偏差)	696.38(303.92)
		Change	平均値(標準偏差)	-74.74(266.75)
			95%信頼区間(下限,上限)	-184.85,35.37
			p	0.060

p 値(変化量に対する Wilcoxon 符号付順位検定)

n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

a: NASH バイオマーカー候補の境界値 [2)]

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.1.1.32、14.2.12.9.1、14.2.12.8.1 から作成

2.7.3.2.8 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験（欧州）

（K-877-201、参考資料 5.3.5.1-7）

2.7.3.2.8.1 解析対象集団

無作為割付けされた全ての被験者を無作為割付集団とした。無作為割付けされた被験者のうち､少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

有効性解析対象集団は MITT 集団及び PPS とし、MITT 集団を主な解析対象集団とした。無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、ベースライン時の有効性のデータを有し、かつ、ベースライン後の有効性のデータを少なくとも一つ有する被験者を MITT 集団と定義した。MITT 集団のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱がなく、治療期 12 週時までの治験期間を完了し、かつ、ベースライン時及び治療期 12 週時の有効性の主要評価指標のデータを有する被験者を PPS とした。

無作為割付けされた被験者 408 例を無作為割付集団とした。このうち、治験薬の投与を開始した 407 例を安全性解析対象集団とした。

MITT 集団には 391 例[ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)、0.2 mg/日(1 日 2 回)、0.4 mg/日(1 日 2 回)群がそれぞれ 56 例、54 例、54 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 1 回)、0.2 mg/日(1 日 1 回)、0.4 mg/日(1 日 1 回)群がそれぞれ 57 例、58 例、56 例であり、プラセボ群が 56 例]を採用した。PPS には 374 例を採用した。

2.7.3.2.8.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付集団での年齢の平均値（標準偏差）（以下同様）は 59（10.4）歳、男性は 69.1%､白人は 99.0%であった｡ベースラインの空腹時血清 TG は 269.8（93.01）mg/dL、HDL-C は 39.2（7.70） mg/dL であった。主な人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

2.7.3.2.8.3 有効性の結果

(1) 空腹時血清 TG

治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率について、MITT 集団を対象とした結果を表 2.7.3.2-69 に示した。

治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率について､群別及び時点ごとに繰り返し測定型混合モデルにより解析した結果､治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、プラセボ群に対して各ペマフィブラート群で統計学的に有意な低下を認めた。また、変化率の最小二乗平均のプラセボ群との差は、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群との間に統計学的な有意差を認めた。

(2) 空腹時血清 non HDL-C

治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率について､MITT 集団を対象とした結果を表 2.7.3.2-70 に示した。

2.7.3 臨床的有効性

治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率について、群別及び時点ごとに繰り返し測定型混合モデルにより解析した結果、治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、プラセボ群に対して各ペマフィブラート群で統計学的に有意な低下を認めた。また、変化率の最小二乗平均のプラセボ群との差は、0.4 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 1 回）群、0.4 mg/日（1 日 1 回）群でプラセボ群との間に統計学的な有意差を認めた。

表 2.7.3.2-69 治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率：繰り返し測定型混合モデルによる解析（MITT 集団）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
n	55	52	50	49	50	52	52
最小二乗平均(標準誤差)	15.0 (4.85)	-21.2 (4.96)	-30.8 (5.08)	-39.5 (5.11)	-19.1 (4.98)	-22.7 (4.88)	-27.7 (4.99)
95%信頼区間(下限,上限)	5.4, 24.5	-30.9, -11.4	-40.8, -20.8	-49.5, -29.4	-28.9, -9.3	-32.3, -13.1	-37.5, -17.9
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-36.1 (6.72)	-45.8 (6.81)	-54.4 (6.83)	-34.0 (6.76)	-37.7 (6.72)	-42.7 (6.75)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-49.3, -22.9	-59.2, -32.4	-67.9, -41.0	-47.3, -20.7	-50.9, -24.4	-56.0, -29.4
p	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
調整後 95%信頼区間(下限,上限)	--	-53.5, -18.7	-63.4, -28.2	-72.1, -36.8	-51.5, -16.6	-55.0, -20.3	-60.1, -25.3
調整後 p	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

a: MMRM model with fixed effects of treatment, week, treatment by week interaction, country, and baseline

MMRM = mixed model repeated measures

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 16 から引用

表 2.7.3.2-70 治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率：繰り返し測定型混合モデルによる解析（MITT 集団）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
n	55	52	50	49	50	52	52
最小二乗平均(標準誤差)	2.1 (2.90)	-4.8 (2.98)	-5.4 (3.04)	-6.8 (3.05)	-3.2 (2.96)	-7.1 (2.88)	-5.7 (2.99)
95%信頼区間(下限,上限)	-3.6, 7.8	-10.6, 1.1	-11.4, 0.6	-12.8, -0.8	-9.0, 2.7	-12.7, -1.4	-11.6, 0.1
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-6.8 (3.87)	-7.4 (3.91)	-8.9 (3.91)	-5.2 (3.88)	-9.1 (3.85)	-7.8 (3.87)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-14.4, 0.8	-15.1, 0.2	-16.5, -1.2	-12.9, 2.4	-16.7, -1.5	-15.4, -0.2
p	--	0.078	0.058	0.024	0.179	0.018	0.044
調整後 95%信頼区間(下限,上限)	--	-16.8, 3.2	-17.5, 2.7	-19.0, 1.3	-15.3, 4.8	-19.1, 0.8	-17.8, 2.2
調整後 p	--	0.307	0.237	0.111	0.582	0.086	0.187

a: MMRM model with fixed effects of treatment, week, treatment by week interaction, country, and baseline

MMRM = mixed model repeated measures

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14 から引用

(3) その他の副次的評価指標

副次的評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、MITT 集団を対象に、共分散分析した結果を表 2.7.3.2-71 に示した。

ペマフィブラートの投与により、VLDL-C、Apo B48、Apo CII、Apo CIII は低下し、HDL-C、Apo AI、Apo AII、FGF 21、LDL-C（β quantification 法）が増加することが確認された。

表 2.7.3.2-71 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
HDL-C							
n	56	56	54	54	57	58	56
最小二乗平均 (標準誤差)	-0.05 (2.69)	7.59 (2.73)	12.84 (2.80)	10.89 (2.78)	3.66 (2.66)	10.32 (2.60)	7.29 (2.73)
95%信頼区間(下限,上限)	-5.34, 5.24	2.23, 12.96	7.34, 18.33	5.42, 16.36	-1.58, 8.89	5.21, 15.43	1.93, 12.65
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	7.65 (3.50)	12.89 (3.53)	10.95 (3.53)	3.71 (3.48)	10.37 (3.47)	7.35 (3.50)
95%信頼区間(下限,上限)	--	0.77, 14.53	5.94, 19.84	4.01, 17.88	-3.12, 10.55	3.55, 17.20	0.47, 14.22
p	--	0.029	< 0.001	0.002	0.286	0.003	0.036
TC							
n	56	56	54	54	57	58	56
最小二乗平均 (標準誤差)	0.65 (2.10)	-1.42 (2.12)	-1.99 (2.17)	-3.13 (2.17)	-1.67 (2.07)	-2.12 (2.02)	-1.68 (2.12)
95%信頼区間(下限,上限)	-3.47, 4.77	-5.60, 2.75	-6.26, 2.28	-7.41, 1.14	-5.74, 2.41	-6.09, 1.85	-5.85, 2.50
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-2.08 (2.72)	-2.64 (2.75)	-3.78 (2.75)	-2.32 (2.71)	-2.77 (2.70)	-2.33 (2.72)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-7.43, 3.28	-8.05, 2.77	-9.19, 1.62	-7.64, 3.00	-8.07, 2.54	-7.68, 3.02
p	--	0.446	0.338	0.169	0.392	0.306	0.393
Apo B							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	0.48 (2.94)	2.20 (2.99)	-0.23 (3.05)	-2.71 (3.10)	-1.62 (2.91)	-0.57 (2.87)	-0.89 (2.98)
95%信頼区間(下限,上限)	-5.32, 6.27	-3.68, 8.07	-6.22, 5.77	-8.80, 3.37	-7.35, 4.11	-6.21, 5.06	-6.76, 4.98
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	1.72 (3.83)	-0.71 (3.86)	-3.19 (3.91)	-2.10 (3.80)	-1.05 (3.80)	-1.37 (3.83)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-5.81, 9.25	-8.30, 6.89	-10.9, 4.50	-9.57, 5.38	-8.53, 6.43	-8.90, 6.16
p	--	0.653	0.855	0.415	0.582	0.783	0.721

表 2.7.3.2-71 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
Apo AI							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	1.82 (1.90)	6.25 (1.93)	4.78 (1.97)	2.23 (1.99)	1.72 (1.88)	3.71 (1.86)	4.47 (1.93)
95%信頼区間(下限,上限)	-1.92, 5.55	2.46, 10.04	0.91, 8.65	-1.69, 6.14	-1.97, 5.41	0.07, 7.36	0.67, 8.26
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	4.43 (2.47)	2.97 (2.49)	0.41 (2.51)	-0.10 (2.45)	1.90 (2.46)	2.65 (2.47)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-0.42, 9.28	-1.93, 7.86	-4.53, 5.35	-4.92, 4.73	-2.94, 6.74	-2.20, 7.50
p	--	0.073	0.234	0.871	0.969	0.441	0.284
Apo AII							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	3.26 (2.52)	17.24 (2.55)	22.87 (2.60)	34.64 (2.64)	12.49 (2.49)	19.41 (2.45)	26.87 (2.55)
95%信頼区間(下限,上限)	-1.69, 8.20	12.22, 22.25	17.75, 27.99	29.45, 39.83	7.59, 17.38	14.58, 24.23	21.87, 31.88
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	13.98 (3.27)	19.61 (3.30)	31.38 (3.33)	9.23 (3.25)	16.15 (3.26)	23.62 (3.27)
95%信頼区間(下限,上限)	--	7.55, 20.41	13.12, 26.10	24.84, 37.93	2.84, 15.62	9.74, 22.56	17.19, 30.04
p	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	< 0.001
LDL-C (β quantification 法)							
n	56	56	54	54	57	58	56
最小二乗平均 (標準誤差)	-3.01 (3.56)	5.00 (3.61)	13.06 (3.68)	17.49 (3.70)	6.18 (3.52)	8.21 (3.43)	12.65 (3.62)
95%信頼区間(下限,上限)	-10.0, 3.99	-2.09, 12.09	5.81, 20.30	10.22, 24.75	-0.74, 13.10	1.46, 14.95	5.53, 19.77
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	8.01 (4.62)	16.06 (4.67)	20.49 (4.67)	9.19 (4.59)	11.21 (4.58)	15.66 (4.63)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-1.08, 17.10	6.88, 25.24	11.30, 29.68	0.15, 18.22	2.21, 20.22	6.55, 24.77
p	--	0.084	< 0.001	< 0.001	0.046	0.015	< 0.001

表 2.7.3.2-71 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
VLDL-C							
n	56	56	54	54	57	58	56
最小二乗平均 (標準誤差)	22.25 (6.08)	-13.3 (6.16)	-26.6 (6.30)	-35.8 (6.29)	-17.6 (6.01)	-23.6 (5.87)	-23.2 (6.18)
95%信頼区間(下限,上限)	10.30, 34.21	-25.4, -1.20	-38.9, -14.2	-48.1, -23.4	-29.4, -5.78	-35.2, -12.1	-35.4, -11.1
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-35.6 (7.89)	-48.8 (7.98)	-58.0 (7.97)	-39.9 (7.84)	-45.9 (7.82)	-45.5 (7.93)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-51.1, -20.0	-64.5, -33.1	-73.7, -42.4	-55.3, -24.4	-61.2, -30.5	-61.1, -29.9
p	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Apo B48							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	26.97 (9.97)	-13.8 (10.06)	-29.1 (10.28)	-36.4 (10.41)	-6.21 (9.81)	-20.2 (9.66)	-23.6 (10.16)
95%信頼区間(下限,上限)	7.38, 46.57	-33.6, 5.93	-49.3, -8.87	-56.9, -15.9	-25.5, 13.09	-39.2, -1.20	-43.6, -3.65
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-40.8 (12.92)	-56.1 (13.07)	-63.4 (13.20)	-33.2 (12.83)	-47.2 (12.84)	-50.6 (13.11)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-66.2, -15.4	-81.7, -30.4	-89.4, -37.4	-58.4, -7.95	-72.4, -21.9	-76.4, -24.8
p	--	0.002	< 0.001	< 0.001	0.010	< 0.001	< 0.001
Apo B100							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	0.21 (2.99)	2.76 (3.03)	0.42 (3.09)	-1.88 (3.14)	-1.30 (2.96)	0.07 (2.91)	-0.14 (3.03)
95%信頼区間(下限,上限)	-5.67, 6.08	-3.20, 8.72	-5.66, 6.50	-8.06, 4.30	-7.12, 4.51	-5.66, 5.79	-6.09, 5.82
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	2.56 (3.89)	0.21 (3.92)	-2.09 (3.97)	-1.51 (3.86)	-0.14 (3.86)	-0.35 (3.89)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-5.09, 10.20	-7.49, 7.92	-9.89, 5.71	-9.10, 6.08	-7.74, 7.45	-7.99, 7.30
p	--	0.511	0.957	0.599	0.695	0.971	0.929

表 2.7.3.2-71 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
Apo CII							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	-0.07 (4.55)	-5.12 (4.62)	-18.2 (4.71)	-19.5 (4.77)	-2.04 (4.51)	-17.6 (4.43)	-11.5 (4.61)
95%信頼区間(下限,上限)	-9.01, 8.87	-14.2, 3.96	-27.4, -8.89	-28.9, -10.1	-10.9, 6.84	-26.3, -8.90	-20.5, -2.41
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-5.05 (5.92)	-18.1 (5.97)	-19.4 (6.02)	-1.97 (5.89)	-17.5 (5.88)	-11.4 (5.91)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-16.7, 6.59	-29.8, -6.35	-31.3, -7.59	-13.6, 9.62	-29.1, -5.98	-23.0, 0.21
p	--	0.394	0.003	0.001	0.738	0.003	0.054
Apo CIII							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	5.13 (3.85)	-10.3 (3.90)	-23.6 (3.98)	-30.8 (4.04)	-12.0 (3.82)	-19.2 (3.75)	-18.6 (3.92)
95%信頼区間(下限,上限)	-2.44, 12.70	-18.0, -2.68	-31.4, -15.7	-38.8, -22.9	-19.5, -4.45	-26.6, -11.8	-26.3, -10.9
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	-15.5 (5.00)	-28.7 (5.05)	-36.0 (5.10)	-17.1 (4.99)	-24.3 (4.97)	-23.8 (5.01)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-25.3, -5.63	-38.6, -18.8	-46.0, -25.9	-26.9, -7.28	-34.1, -14.6	-33.6, -13.9
p	--	0.002	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
FGF21							
n	56	53	51	51	51	53	53
最小二乗平均 (標準誤差)	35.33 (38.05)	73.61 (39.51)	183.8 (40.27)	158.8 (40.36)	38.87 (39.69)	41.83 (38.15)	68.11 (39.46)
95%信頼区間(下限,上限)	-39.5, 110.2	-4.09, 151.3	104.6, 263.0	79.39, 238.1	-39.2, 116.9	-33.2, 116.9	-9.49, 145.7
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	38.28 (50.06)	148.5 (50.56)	123.4 (50.68)	3.54 (50.60)	6.50 (50.09)	32.78 (50.06)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-60.2, 136.7	49.07, 247.9	23.78, 223.1	-96.0, 103.1	-92.0, 105.0	-65.7, 131.2
p	--	0.445	0.004	0.015	0.944	0.897	0.513

表 2.7.3.2-71 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

	プラセボ (N = 56)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (N = 56)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (N = 54)	0.1 mg/日 (1 日 1 回) (N = 57)	0.2 mg/日 (1 日 1 回) (N = 58)	0.4 mg/日 (1 日 1 回) (N = 56)
hsCRP							
n	56	56	54	52	57	57	56
最小二乗平均 (標準誤差)	2.72 (32.54)	17.61 (32.84)	11.91 (33.59)	-2.48 (33.91)	78.46 (32.02)	78.68 (31.45)	19.08 (32.71)
95%信頼区間(下限,上限)	-61.3, 66.71	-47.0, 82.18	-54.1, 77.95	-69.2, 64.21	15.51, 141.4	16.83, 140.5	-45.2, 83.41
vs. プラセボ [a]							
最小二乗平均(標準誤差)	--	14.88 (42.47)	9.18 (42.36)	-5.20 (42.84)	75.74 (42.15)	75.95 (41.90)	16.36 (42.11)
95%信頼区間(下限,上限)	--	-68.6, 98.39	-74.1, 92.47	-89.4, 79.03	-7.15, 158.6	-6.45, 158.3	-66.5, 99.17
p	--	0.726	0.829	0.903	0.073	0.071	0.698

a: ANCOVA model with fixed effects of treatment, country, and baseline
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 18～26 から作成

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較

各試験の主な組入れ基準を表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-1 主な組入れ基準（脂質パラメータ）の比較

試験分類	試験 ID	血清 TG 値	血清 HDL-C 値	血清 non HDL-C 値
単独療法	K-877-04	スクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上の者(2 回連続 500 mg/dL を超える者は除外)	スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性	-
	K-877-09	スクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上の者(1000 mg/dL を超える者は除外)	スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性	-
	K-877-17	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者(500 mg/dL を超える者は除外)	スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性	-
HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用試験	K-877-13	ピタバスタチン投与下で実施するスクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 200～1000 mg/dL の者	-	ピタバスタチン投与下で実施するスクリーニング検査の血清 non HDL-C が 150 mg/dL 以上の者
	K-877-15	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上の者(1000 mg/dL を超えた者は除外)	-	-
	K-877-201	スクリーニング検査の空腹時 TG が 175 mg/dL 以上、500 mg/dL 以下の者	スクリーニング検査の HDL-C が 50 mg/dL 以下の男性又は 55 mg/dL 以下の女性	-
長期投与試験	K-877-14	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者(500 mg/dL 以上の者は除外)	-	-
	K-877-16	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者(1000 mg/dL を上回る者は除外)	-	-

表 2.7.3.3-2 主な組入れ基準（その他）の比較

試験分類	試験 ID	年齢	性別	脂質異常症治療薬
単独療法	K-877-04	同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者	男性及び閉経後女性	スクリーニング期間を含む治験参加中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者は除外(脂質異常症治療薬を使用していた場合は 4 週間以上間隔を空けてスクリーニング検査 1 回目を実施する。プロブコールを使用していた場合は 8 週間以上間隔を空ける)
	K-877-09	同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者	男性及び閉経後女性	スクリーニング期間を含む治験参加中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者は除外(脂質異常症治療薬を使用していた場合は 4 週間以上間隔を空けてスクリーニング検査 1 回目を実施する。プロブコールを使用していた場合は 8 週間以上間隔を空ける)
	K-877-17	同意取得時の年齢が 20 歳以上の者	男性及び閉経後女性	スクリーニング期間を含む治験期間中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者は除外(脂質異常症治療薬を使用していた場合は 4 週間以上間隔を空けてスクリーニング検査 1 回目を実施する。プロブコールを使用していた場合は 8 週間以上間隔を空ける)
HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用試験	K-877-13	同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者	男性及び閉経後女性	ピタバスタチンの投与が禁忌の者は除外 Pre-dose 期間中のピタバスタチン服薬率が 80%を下回る者は除外 治験薬投与期間中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者は除外
	K-877-15	同意取得時の年齢が 20 歳以上の者	男性及び閉経後女性	-
	K-877-201	18 歳以上の者	男性及び女性	本治験薬（ペマフィブラート）及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療に加えて、更に別の脂質低下の治療を必要とする者は除外 PPARα 作動薬若しくは HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対する過敏症又は不耐性を有する者、又は既承認の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の欧州製品概要で HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が禁忌となっている者は除外 スクリーニング検査前 28 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の脂質改善薬が投与されている者は除外
長期投与試験	K-877-14	同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者	男性及び閉経後女性	-
	K-877-16	同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者	男性及び閉経後女性	-

表 2.7.3.3-2 主な組入れ基準（その他）の比較（続き）

試験分類	試験 ID	糖尿病	腎機能障害	肝機能障害	胆嚢疾患
単独療法	K-877-04	1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病(HbA1c ≥ 8.0%)を合併する者は除外	軽度以上の腎機能障害のある者(クリーニング検査時の血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL)は除外	スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併又は既往歴のある者は除外	胆嚢疾患のある者又は胆石の既往歴のある者は除外
	K-877-09	1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病(HbA1c ≥ 8.4%)を合併する者は除外	軽度以上の腎機能障害のある者(スクリーニング検査時の血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL)は除外	スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者は除外	胆嚢疾患のある者又は胆石の既往歴のある者は除外
	K-877-17	1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病(HbA1c ≥ 8.0%)を合併する者は除外	スクリーニング検査の血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の者は除外	スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者は除外	胆嚢疾患のある者又は胆石の既往歴のある者は除外
HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用試験	K-877-13	1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病 (HbA1c≥8.4%)を合併する者は除外	腎機能障害のある者(スクリーニング検査の血清 Cr≥1.5 mg/dL)は除外	スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限(AST 40 IU/L、ALT 45 IU/L)の 2.5 倍を上回る者又は肝障害の合併のある者は除外	胆嚢疾患や胆道閉塞のある者又は胆石の既往歴のある者は除外
	K-877-15	コントロール不良の糖尿病患者(HbA1c≥10.5%)、インスリン製剤、チアゾリジン系薬剤、又は 3 剤以上の糖尿病治療薬による治療が必要な糖尿病患者は除外	スクリーニング検査の血清 Cr≥1.5 mg/dL は除外	スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限(AST 40 IU/L、ALT 45 IU/L)の 3 倍を超えた者又は重篤な肝疾患のある者は除外	胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患のある者は除外
	K-877-201	コントロール不良の 2 型糖尿病患者（HbA1c > 10%）は除外 一定用量の単剤の基礎インスリン療法以外の、インスリン製剤又はインスリンアナログ製剤が投与されている者は除外	スクリーニング検査時に中等度又は高度の腎障害を有する者（eGFR < 50 mL/min/1.73m^2）は除外	重篤な肝障害を有する、又はスクリーニング検査の ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える者は除外 肝不全（胆汁性肝硬変及び原因不明の持続性の肝機能異常を含む）を有する者は除外	胆嚢の疾患を有する者は除外

表 2.7.3.3-2 主な組入れ基準（その他）の比較（続き）

試験分類	試験 ID	糖尿病	腎機能障害	肝機能障害	胆嚢疾患
長期投与試験	K-877-14	コントロール不良の糖尿病患者(HbA1c ≥ 10.5%の者)は除外	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の血清 Cr が 2.5 mg/dL 以上の男性又は 2.0 mg/dL 以上の女性は除外 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の eGFR 値が 45 mL/min/1.73m^2 未満の者は除外	重篤な肝疾患のある者(肝硬変は Child-Pugh 分類 B 以上)は除外	胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患を有する者は除外
	K-877-16	スクリーニング検査の HbA1c が 2 回連続 6.2%以上の 2 型糖尿病患者 以下に該当する糖尿病患者は除外 ・1 型糖尿病患者 ・コントロール不良の糖尿病患者(スクリーニング検査の HbA1c(NGSP) ≥ 8.0%) ・インスリン製剤、チアゾリジン(TZD)系薬剤、ビグアナイド薬、SU 剤の高用量(グリメピリド 4 mg（/日）以上、グリベンクラミド 7.5 mg（/日）以上、グリクラジド 120 mg（/日）以上)、SGLT2 阻害薬又は 3 剤以上の糖尿病治療薬による治療が必要な糖尿病患者 ・スクリーニング検査 1 回目より前 12 週間以内に糖尿病治療薬の種類及び用法・用量を変更した者	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の血清 Cr 値が 1.5 mg/dL 以上の者は除外	スクリーニング検査の AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者又は重篤な肝障害を有する者は除外	胆石を有する者又は重篤な胆道疾患を有する者は除外

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳及び解析対象集団

各試験の被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3.3-3～表 2.7.3.3-12 に示した。

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-04）

	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)	計
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)		
同意取得	-	-	-	-	-	-	394
治験薬投与開始（治療期）	36	37	37	38	39	37	224
完了	36	37	37	38	39	36	223
安全性解析対象集団	36	37	37	38	39	37	224
FAS	36	37	37	38	38	37	223
PPS	35	34	37	36	36	36	214
中止例	0	0	0	0	0	1(2.7%)	1
有害事象	0	0	0	0	0	1(2.7%)	1

-: 割付け前のため該当せず
フェノフィブラート 100 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-1、図 10-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-09）

	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		計
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)	
同意取得	-	-	-	-	-	-	854
治験薬投与開始（治療期）	43	45	128	85	85	140	526
完了	43	42	121	80	78	125	489
安全性解析対象集団	43	45	128	85	85	140	526
FAS	43	45	128	84	85	140	525
PPS	43	41	121	82	81	131	499
中止例	0	3(6.7%)	7(5.5%)	5(5.9%)	7(8.2%)	15(10.7%)	37
有害事象	0	2(4.4%)	2(1.6%)	1(1.2%)	3(3.5%)	14(10.0%)	22
同意撤回	0	0	3(2.3%)	3(3.5%)	2(2.4%)	0	8
除外基準抵触	0	0	1(0.8%)	0	0	0	1
中止基準抵触	0	1(2.2%)	0	0	0	0	1
実施施設の閉院	0	0	1(0.8%)	1(1.2%)	1(1.2%)	1(0.7%)	4
重複登録	0	0	0	0	1(1.2%)	0	1

-: 割付け前のため該当せず
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-1、表 12-8、図 10-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-5 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-17）

	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	計
同意取得	-	-	-	346
治験薬投与開始（治療期）	74	74	76	224
完了	69	73	69	211
安全性解析対象集団	73	74	76	223
FAS	73	74	76	223
PPS	69	71	71	211
中止例	5(6.8%)	1(1.4%)	7(9.2%)	13
有害事象	2(2.7%)	1(1.4%)	2(2.6%)	5
同意撤回	2(2.7%)	0	0	2
中止基準抵触	1(1.4%)	0	4(5.3%)	5
その他	0	0	1(1.3%)	1

-: 割付け前のため該当せず
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 10.1-1、表 11.1-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-6 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-13）

	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	計
同意取得	-	-	-	-	751
治験薬投与開始（治療期）	46	45	49	48	188
完了	45	43	47	48	183
安全性解析対象集団	46	45	49	48	188
FAS	46	45	49	48	188
PPS	41	42	45	42	170
中止例	1(2.2%)	2(4.4%)	2(4.1%)	0(0.0%)	5
有害事象	0	2(4.4%)	2(4.1%)	0	4
同意撤回	1(2.2%)	0	0	0	1

-: 割付け前のため該当せず
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.1-1、表 12.3-2、図 10.1-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-7 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-15）

	プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回)	計
同意取得	-	-	-	818
治験薬投与開始（治療期）	108	150	165	423
完了	103	140	152	395
安全性解析対象集団	108	150	165	423
FAS	108	150	165	423
PPS	99	120	139	358
中止例	5(4.6%)	10(6.7%)	13(7.9%)	28
有害事象	2(1.9%)	6(4.0%)[a]	9(5.5%)[b]	17
同意撤回	2(1.9%)	3(2.0%)[a]	4(2.4%)[b]	9
中止基準抵触	0	1(0.7%)	2(1.2%)[b]	3
原疾患の悪化	1(0.9%)	0	0	1
治験薬不足	0	1(0.7%)	0	1
非臨床試験結果から判断	0	0	1(0.6%)	1

-: 割付け前のため該当せず
a、b: 重複を含む、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.1-1、図 10.1-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-8 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-201）

	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 1 回)	0.2 mg/日 (1 日 1 回)	0.4 mg/日 (1 日 1 回)	計
同意取得[a]	-	-	-	-	-	-	-	903
治験薬投与開始（治療期）	60	57	58	57	58	58	59	407
完了	55	54	50	52	54	56	54	375
安全性解析対象集団	60	57	58	57	58	58	59	407
MITT 集団	56	56	54	54	57	58	56	391
PPS	53	55	50	52	55	57	52	374
中止例	5(8.3%)	4(6.9%)	8(13.8%)	5(8.8%)	4(6.9%)	2(3.4%)	5(8.5%)	33
有害事象	1(1.7%)	0	2(3.4%)	3(5.3%)	2(3.4%)	0	0	8
同意撤回	3(5.0%)	4(6.9%)	3(5.2%)	2(3.5%)	2(3.4%)	1(1.7%)	3(5.1%)	18
中止基準抵触	1(1.7%)	0	1(1.7%)	0	0	1(1.7%)	2(3.4%)	5
追跡不能	0	0	2(3.4%)	0	0	0	0	2

-: 割付け前のため該当せず
a: スクリーニング検査実施被験者数
K-877-201(資料 5.3.5.1-7) Table 5、6、7、8 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-9 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-14）：治療期 24 週時

	ペマフィブラート
同意取得	295
治験薬投与開始（治療期）	189
完了（治療期 24 週まで）	180
安全性解析対象集団	189
FAS	189
PPS	146
中止例（治療期 24 週まで）	9(4.8%)
有害事象	4(2.1%)
同意撤回	3(1.6%)
治験責任医師又は治験分担医師の判断	2(1.1%)

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 10.1-1、表 11.1-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-10 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-14）：治療期 52 週時

	ペマフィブラート
同意取得	295
治験薬投与開始（治療期）	189
完了（治療期 52 週まで）	170
安全性解析対象集団	189
FAS	189
PPS	137
中止例(治療期 24 週以降治療期 52 週まで)	10(5.3%)
有害事象	6(3.2%)
同意撤回	3(1.6%)
治験責任医師又は治験分担医師の判断	1(0.5%)

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 10.1-1、表 11.1-2 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-11 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-16）：治療期 24 週時

	プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	計
同意取得	-	-	-	306
治験薬投与開始（治療期）	57	54	55	166
完了（治療期 24 週まで）	55	54	51	160
安全性解析対象集団	57	54	55	166
FAS	57	54	55	166
PPS	49	52	48	149
中止例（治療期 24 週まで）	2(3.5%)	0	4(7.3%)	6
有害事象	0	0	4(7.3%)	4
同意撤回	2(3.5%)	0	0	2

-: 割付け前のため該当せず
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 10.1-1、表 11.1-1 から引用改変、算出

表 2.7.3.3-12 被験者の内訳及び解析対象集団（K-877-16）：治療期 52 週時

	プラセボ	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	計
同意取得	-	-	-	306
治験薬投与開始（治療期）	57	54	55	166
完了（治療期 52 週まで）	51	49	50	150
安全性解析対象集団	57	54	55	166
FAS	57	54	55	166
PPS	49	52	48	149
中止例（治療期 24 週以降治療期 52 週まで）	4(7.0%)	5(9.3%)	1(1.8%)	10
有害事象	4(7.0%)	2(3.7%)	1(1.8%)	7
AST が基準値上限の 5 倍を上回った	0	1(1.9%)	0	1
同意撤回	0	2(3.7%)	0	2

-: 割付け前のため該当せず
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 10.1-1、表 11.1-1 から引用改変、算出

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

各試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-13 に示した。

表 2.7.3.3-13 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較（FAS）

		K-877-04 n = 223	K-877-09 n = 525	K-877-17 n = 223	K-877-13 n =188	K-877-15 n = 423	K-877-201 n = 391	K-877-14 n = 189	K-877-16 n = 166
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	49.7(10.9)	50.3(10.2)	53.2(10.9)	53.4(10.1)	57.2(11.3)	58.9(10.2)	57.8(10.5)	60.5(10.5)
	< 65	197(88.3)	476(90.7)	184(82.5)	162(86.2)	307(72.6)	263(67.3)	132(69.8)	108(65.1)
	65 ≤	26(11.7)	49(9.3)	39(17.5)	26(13.8)	116(27.4)	128(32.7)	57(30.2)	58(34.9)
性別	男性	207(92.8)	479(91.2)	181(81.2)	155(82.4)	346(81.8)	269(68.8)	147(77.8)	121(72.9)
	女性	16(7.2)	46(8.8)	42(18.8)	33(17.6)	77(18.2)	122(31.2)	42(22.2)	45(27.1)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	168.67(6.66)	169.20(7.58)	168.08(8.65)	166.76(8.31)	165.16(9.06)	172.37(8.90)	165.57(9.61)	164.67(9.62)
腹囲(cm)	平均値(標準偏差)	-	93.07(9.10)	93.22(9.99)	94.12(8.65)	94.01(9.43)	105.49(11.07)	92.10(8.23)	91.92(8.77)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	76.46(12.02)	76.77(13.21)	74.88(14.98)	75.89(13.11)	74.60(14.22)	92.58(14.44)	71.76(13.86)	70.61(13.29)
BMI(kg/m^2)	平均値(標準偏差)	26.79(3.34)	26.73(3.68)	26.33(3.79)	27.20(3.71)	27.23(3.97)	31.12(3.89)	26.02(3.45)	25.91(3.50)
	< 25	70(31.4)	197(37.5)	91(40.8)	59(31.4)	133(31.4)	20(5.1)	80(42.3)	74(44.6)
	25 ≤	153(68.6)	328(62.5)	132(59.2)	129(68.6)	289(68.3)	371(94.9)	109(57.7)	92(55.4)
2 型糖尿病の合併	有	28(12.6)	80(15.2)	11(4.9)	59(31.4)	155(36.6)	0(0.0)	70(37.0)	166(100.0)
高血圧症の合併	有	57(25.6)	154(29.3)	61(27.4)	97(51.6)	273(64.5)	305(78.0)	101(53.4)	102(61.4)
脂肪肝の合併	有	46(20.6)	129(24.6)	44(19.7)	63(33.5)	275(65.0)	14(3.6)	140(74.1)	90(54.2)
メタボリックシンドロームの合併[a]	有	-	258(49.1)	110(49.3)	132(70.2)	305(72.1)	352(90.0)	122(64.6)	120(72.3)
スタチン併用	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	188(100.0)	423(100.0)	391(100.0)	108(57.1)	67(40.4)
TG(mg/dL)	平均値(標準偏差)	324.7(101.3)	355.6(138.3)	237.1(62.4)	363.3(149.2)	328.8(133.1)	269.0(93.8)	249.7(77.5)	262.1(104.1)
	< 500	211(94.6)	456(86.9)	222(99.6)	160(85.1)	386(91.3)	382(97.7)	187(98.9)	158(95.2)
	500 ≤	12(5.4)	69(13.1)	1(0.4)	28(14.9)	37(8.7)	9(2.3)	2(1.1)	8(4.8)
HDL-C(mg/dL)[a]	平均値(標準偏差)	39.7(5.7)	38.9(5.2)	41.7(5.0)	45.7(9.6)	45.6(10.0)	39.3(7.7)	45.7(10.6)	48.0(18.0)
	< 40	108(48.4)	303(57.7)	77(34.5)	60(31.9)	127(30.0)	200(51.2)	57(30.2)	41(24.7)
	40 ≤	115(51.6)	222(42.3)	146(65.5)	128(68.1)	296(70.0)	191(48.8)	132(69.8)	125(75.3)

表 2.7.3.3-13 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較（FAS）（続き）

		K-877-04 n = 223	K-877-09 n = 525	K-877-17 n = 223	K-877-13 n = 188	K-877-15 n = 423	K-877-201 n = 391	K-877-14 n = 189	K-877-16 n = 166
TC(mg/dL)	平均値(標準偏差)	227.5(39.1)	222.2(35.6)	229.2(29.4)	216.0(25.3)	197.5(30.8)	177.0(37.5)	201.4(33.0)	213.4(35.1)
LDL-C(mg/dL)	平均値(標準偏差)	143.6(38.1)	131.5(35.4)	154.8(27.5)	121.3(27.4)	107.8(29.6)	88.7(30.7)	119.3(31.7)	128.6(32.0)
non HDL-C(mg/dL)[a]	平均値(標準偏差)	186.8(37.5)	183.3(34.1)	187.5(27.9)	170.3(22.5)	151.9(28.8)	137.7(36.4)	155.8(30.3)	165.4(32.8)
HbA1c(%)	平均値(標準偏差)	5.68(0.72)	5.95(0.61)	5.85(0.42)	6.36(0.70)	6.38(0.85)	6.22(0.81)	6.33(0.89)	6.96(0.44)
FPG(mg/dL)	平均値(標準偏差)	110.6(21.2)	107.8(19.1)	105.7(11.6)	117.0(25.1)	117.4(31.9)	122.8(30.2)	116.0(26.9)	137.0(19.7)
Ccr(Cockcroft-gault 式)(mL/min)	平均値(標準偏差)	118.0(33.4)	118.2(33.4)	115.3(37.4)	117.2(37.0)	109.7(39.7)	113.8(31.1)	94.5(36.7)	98.7(34.5)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	平均値(標準偏差)	78.8(15.2)	78.9(14.0)	79.2(15.8)	79.4(17.1)	77.3(17.2)	81.4(16.1)	68.6(20.3)	74.2(16.3)
	90 ≤	54(24.2)	101(19.2)	45(20.2)	41(21.8)	77(18.2)	106(27.1)	21(11.1)	26(15.7)
	60 ≤, < 90	147(65.9)	381(72.6)	157(70.4)	129(68.6)	286(67.6)	259(66.2)	123(65.1)	109(65.7)
	30 ≤, < 60	22(9.9)	43(8.2)	21(9.4)	18(9.6)	60(14.2)	26(6.6)	34(18.0)	30(18.1)
	< 30	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(5.8)	1(0.6)

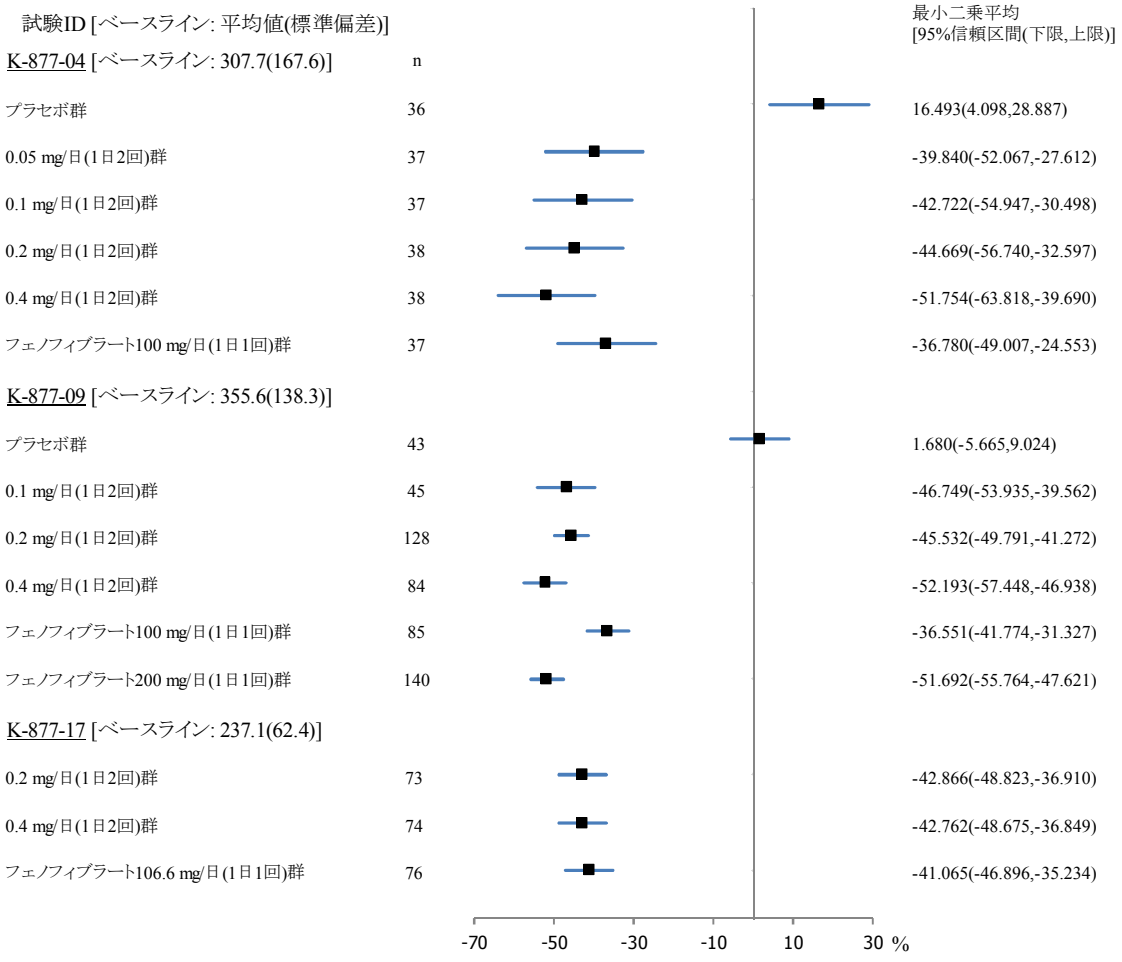
K-877-201 は MITT 集団を記載
カテゴリー変数のデータは、n(%)を示す
脂質パラメータは、ベースライン値(最大 2 回のスクリーニング検査と 0 週の測定値の平均値)として算出。その他は 0 週値で算出
LDL-C の測定法: 直接法(K-877-201 以外)、β quantification 法(K-877-201)
HDL-C の測定法: 直接法
-: K-877-04 は腹囲未測定
a: K-877-04 は HDL-C(デタミナー)、K-877-09、K-877-15、K-877-13 は HDL-C(メタボリード)の値で算出
体重、BMI、Ccr(Cockcroft-gault 式): K-877-15 : n = 422
腹囲: K-877-201 : n = 388
2.7.3.6.9.1 参照、2.7.3.6.9.2 参照

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 空腹時血清 TG（主要評価指標）

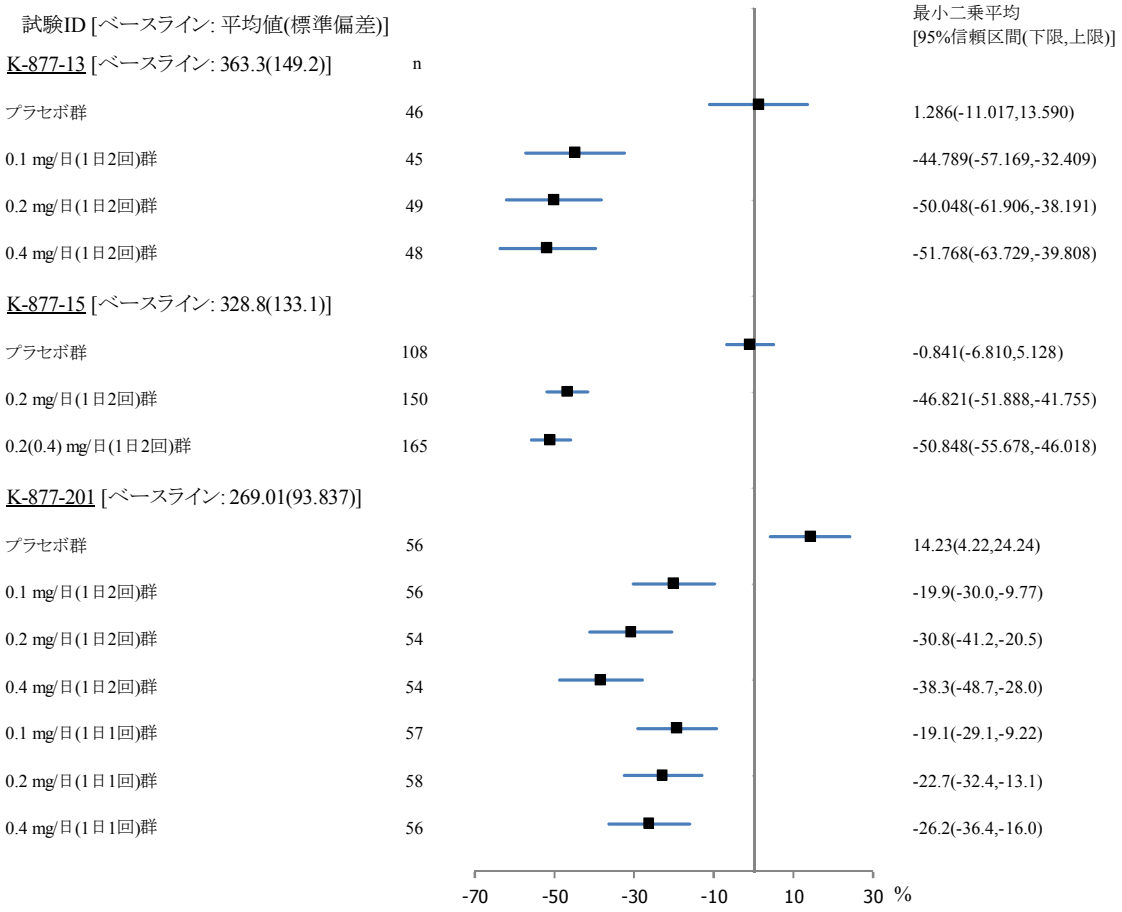
各試験の治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）を図 2.7.3.3-1～図 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-14～表 2.7.3.3-16 に示した。また、治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合を表 2.7.3.3-17 に示した。

いずれの試験でも、ペマフィブラート投与により、空腹時血清 TG の低下が認められ、0.2～0.4 mg/日で最大効果を発揮することが示された。



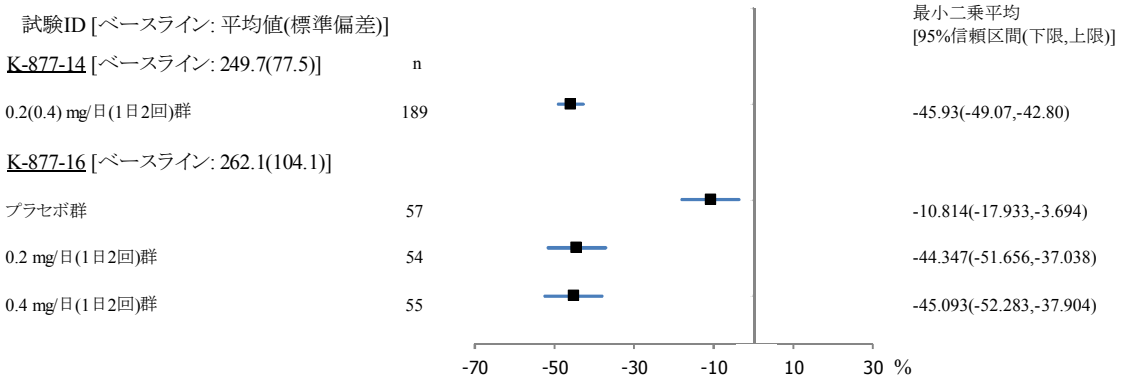
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
2.7.3.6.8.1 参照、2.7.3.6.8.2 参照、K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.1、K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.1.1.1、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.1.1.1、14.2.1.1.1、14.2.3.1.1 から作成

図 2.7.3.3-1 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（単独療法: FAS）



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-201: MITT 集団を記載
2.7.3.6.8.3 参照、K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.1、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.1.1.1.1.1、14.2.1.1.1.1、14.2.2.1.1.1、K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.1.4.16、Table 14.2.1.4、Table 14.2.2.10 から作成

図 2.7.3.3-2 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: FAS）



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-16: 24 週時(LOCF)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.1.1.1.1、14.2.1.1.1、 K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.1.1.1.1、14.2.2.1.1 から作成

図 2.7.3.3-3 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（長期投与試験: FAS）

表 2.7.3.3-14 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）（単独療法）

	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	フェノフィブラート 200 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-04								
n	36	37	37	38	38	37	-	-
ベースライン	320.4(99.7)	330.7(109.8)	323.4(82.0)	315.2(75.8)	328.7(133.0)	329.6(102.9)	-	-
% Change	16.493 (4.098,28.887)	-39.840 (-52.067,-27.612)	-42.722 (-54.947,-30.498)	-44.669 (-56.740,-32.597)	-51.754 (-63.818,-39.690)	-36.780 (-49.007,-24.553)	-	-
vs プラセボ	-	-56.332 (-73.747,-38.917)	-59.215 (-76.623,-41.807)	-61.161 (-78.457,-43.865)	-68.246 (-85.545,-50.948)	-53.273 (-70.686,-35.860)	-	-
K-877-09								
n	43	-	45	128	84	85	-	140
ベースライン	346.1(130.9)	-	332.4(106.1)	367.2(153.6)	362.6(158.5)	362.0(135.1)	-	347.3(123.8)
% Change	1.680 (-5.665,9.024)	-	-46.749 (-53.935,-39.562)	-45.532 (-49.791,-41.272)	-52.193 (-57.448,-46.938)	-36.551 (-41.774,-31.327)	-	-51.692 (-55.764,-47.621)
vs プラセボ	-	-	-48.428 (-58.699,-38.158)	-47.211 (-55.705,-38.718)	-53.873 (-62.905,-44.840)	-38.230 (-47.245,-29.216)	-	-53.372 (-61.767,-44.977)
K-877-17								
n	-	-	-	73	74	-	76	-
ベースライン	-	-	-	242.4(53.3)	233.3(60.8)	-	235.6(71.7)	-
% Change	-	-	-	-42.866 (-48.823,-36.910)	-42.762 (-48.675,-36.849)	-	-41.065 (-46.896,-35.234)	-
vs プラセボ	-	-	-	-	-	-	-	-

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.3.6.8.1 参照、2.7.3.6.8.2 参照、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.2.3.1.1、14.2.1.1.1 から作成

表 2.7.3.3-15 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験及び長期投与試験）

	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
K-877-13						
n	46	-	45	49	-	48
ベースライン	398.7(191.9)	-	343.1(126.4)	346.6(150.0)	-	365.2(116.1)
% Change	1.286 (-11.017,13.590)	-	-44.789 (-57.169,-32.409)	-50.048 (-61.906,-38.191)	-	-51.768 (-63.729,-39.808)
vs プラセボ	-	-	-46.076 (-63.599,-28.553)	-51.335 (-68.480,-34.189)	-	-53.055 (-70.207,-35.902)
K-877-15						
n	108	-	-	150	165	-
ベースライン	329.0(135.0)	-	-	333.3(132.2)	324.5(133.4)	-
% Change	-0.841 (-6.810,5.128)	-	-	-46.821 (-51.888,-41.755)	-50.848 (-55.678,-46.018)	-
vs プラセボ	-	-	-	-45.981 (-53.810,-38.151)	-50.007 (-57.686,-42.328)	-
K-877-14						
n	-	-	-	-	189	-
ベースライン	-	-	-	-	249.7(77.5)	-
% Change	-	-	-	-	-45.93 (-49.07,-42.80)	-
vs プラセボ	-	-	-	-	-	-
K-877-16						
n	57	-	-	54	-	55
ベースライン	284.3(117.6)	-	-	240.3(93.5)	-	260.4(95.9)
% Change	-10.814 (-17.933,-3.694)	-	-	-44.347 (-51.656,-37.038)	-	-45.093 (-52.283,-37.904)
vs プラセボ	-	-	-	-33.534 (-43.814,-23.253)	-	-34.280 (-44.403,-24.156)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]、K-877-16: 24 週時(LOCF)
2.7.3.6.8.3 参照、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.2.1.1.1.1、14.2.2.1.1.1、K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.1、14.2.2.1.1、K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.1.1.1 から作成

表 2.7.3.3-16 治療期終了時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（MITT 集団）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: K-877-201 試験）

	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 1 回)	0.2 mg/日 (1 日 1 回)	0.4 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-201							
n	56	56	54	54	57	58	56
ベースライン	258.20 (73.736)	271.87 (118.190)	286.28 (98.706)	264.59 (79.421)	252.18 (82.798)	255.23 (82.593)	295.96 (108.831)
% Change	14.23 (4.22, 24.24)	-19.9 (-30.0, -9.77)	-30.8 (-41.2, -20.5)	-38.3 (-48.7, -28.0)	-19.1 (-29.1, -9.22)	-22.7 (-32.4, -13.1)	-26.2 (-36.4, -16.0)
vs プラセボ	-	-34.1 (-47.1, -21.1)	-45.1 (-58.2, -31.9)	-52.6 (-65.7, -39.4)	-33.4 (-46.3, -20.4)	-37.0 (-49.8, -24.1)	-40.4 (-53.5, -27.4)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.2.1.4、Table 14.2.2.10 から作成

表 2.7.3.3-17 治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	フェノフィブラート 200 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-04									
総被験者数	36	37	37	38	-	38	37	-	-
到達被験者数(%)	3(8.3)	9(24.3)	19(51.4)	23(60.5)	-	27(71.1)	9(24.3)	-	-
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	1.8,22.5	11.8,41.2	34.4,68.1	43.4,76.0	-	54.1,84.6	11.8,41.2	-	-
K-877-09									
総被験者数	43	-	45	128	-	84	85	-	140
到達被験者数(%)	0(0.0)	-	24(53.3)	56(43.8)	-	44(52.4)	23(27.1)	-	72(51.4)
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	0.0,8.2	-	37.9,68.3	35.0,52.8	-	41.2,63.4	18.0,37.8	-	42.8,60.0
K-877-17									
総被験者数	-	-	-	73	-	74	-	76	-
到達被験者数(%)	-	-	-	54(74.0)	-	57(77.0)	-	52(68.4)	-
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	-	-	-	62.4,83.5	-	65.8,86.0	-	56.7,78.6	-
K-877-13									
総被験者数	46	-	45	49	-	48	-	-	-
到達被験者数(%)	2(4.3)	-	22(48.9)	26(53.1)	-	23(47.9)	-	-	-
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	0.5,14.8	-	33.7,64.2	38.3,67.5	-	33.3,62.8	-	-	-
K-877-15									
総被験者数	108	-	-	150	165	-	-	-	-
到達被験者数(%)	7(6.5)	-	-	79(52.7)	103(62.4)	-	-	-	-
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	2.6,12.9	-	-	44.4,60.9	54.6,69.8	-	-	-	-
K-877-14									
総被験者数	-	-	-	-	189	-	-	-	-
到達被験者数(%)	-	-	-	-	131(69.3)	-	-	-	-
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	-	-	-	-	62.2,75.8	-	-	-	-

表 2.7.3.3-17 治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）（続き）

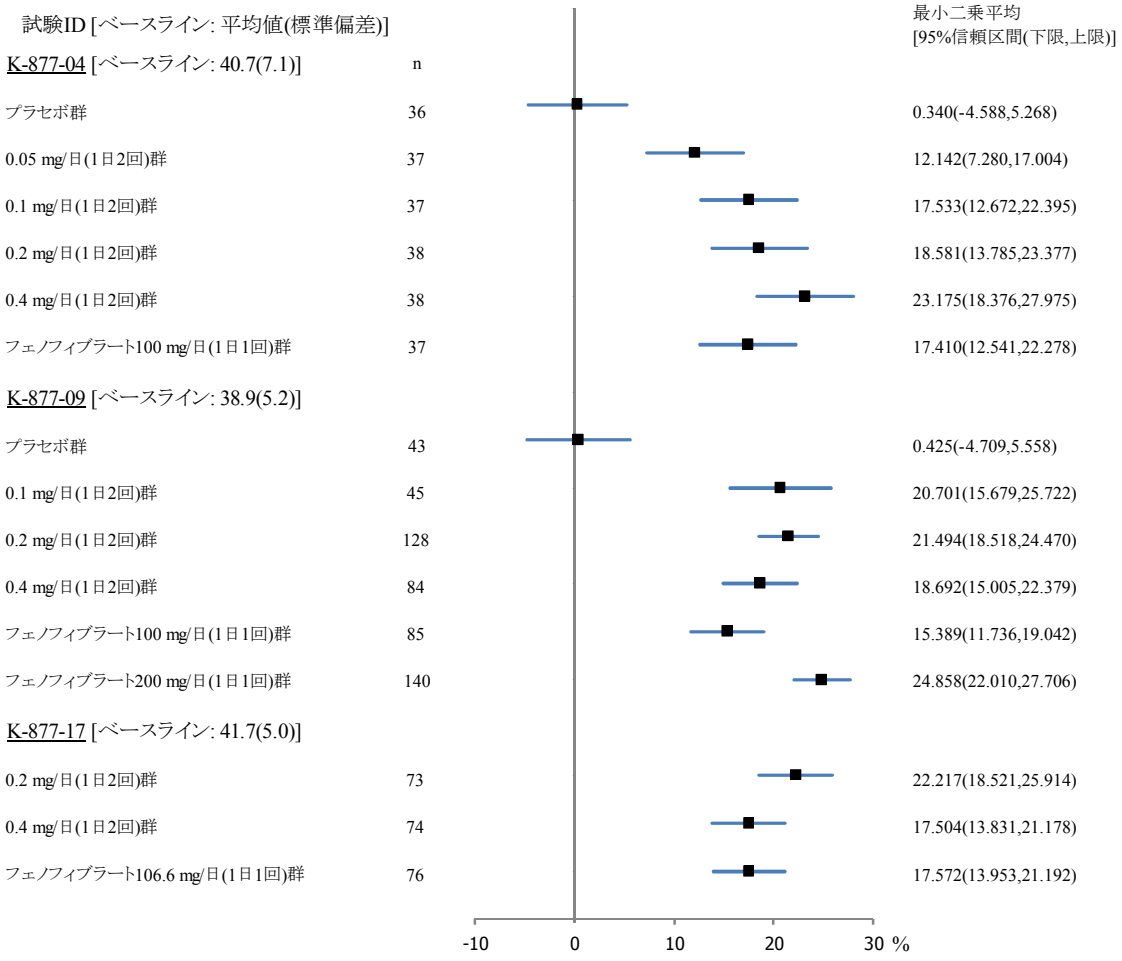
	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)	フェノフィブラート 200 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-16									
総被験者数	57	-	-	54	-	55	-	-	-
到達被験者数(%)	9(15.8)	-	-	44(81.5)	-	39(70.9)	-	-	-
95%信頼区間 [a] (下限,上限)	7.5,27.9	-	-	68.6,90.7	-	57.1,82.4	-	-	-

a: 割合(%)の信頼区間
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
K-877-16: 24 週時(LOCF)
2.7.3.6.7.2 参照、K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-22、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-4、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-22、K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-5、K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-12 から作成

2.7.3.3.2.2 空腹時血清 HDL-C

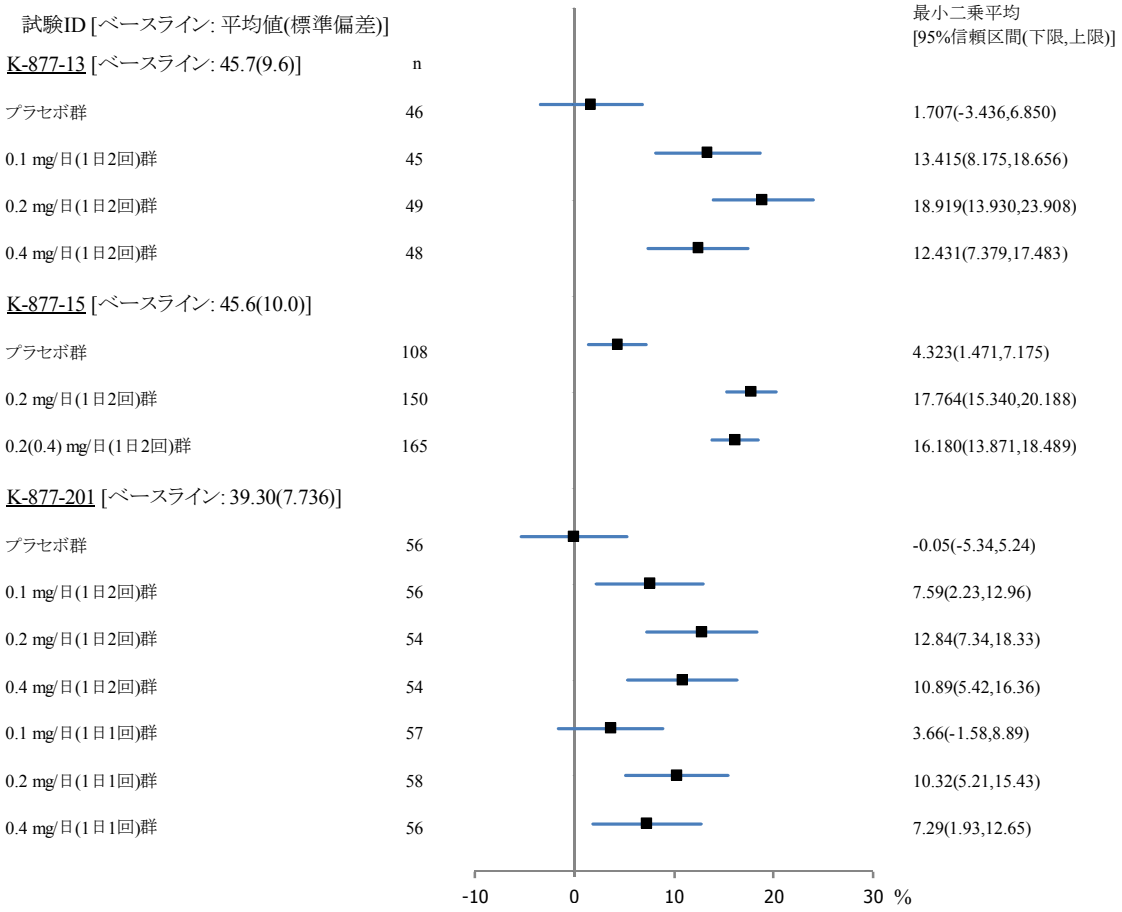
各試験の治療期終了時における HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）を図 2.7.3.3-4～図 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-18～表 2.7.3.3-20 に示した。

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



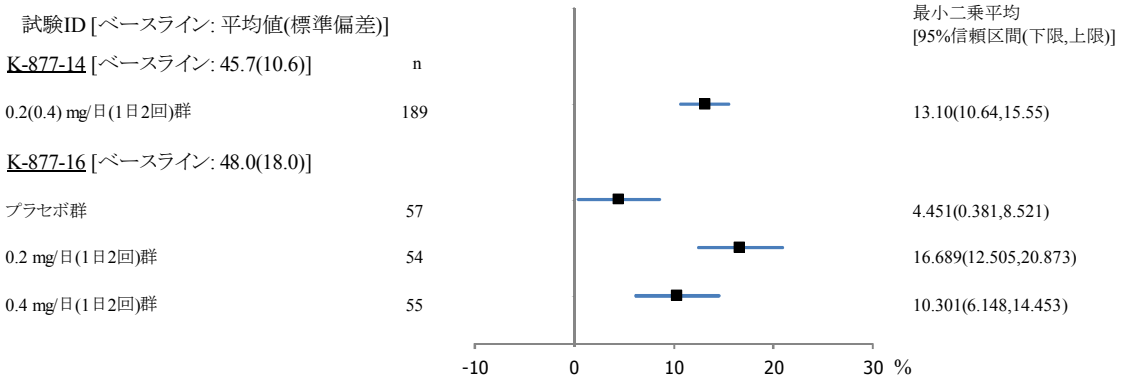
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
2.7.3.6.8.1 参照、2.7.3.6.8.2 参照、K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.1、K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.1.1.1、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.1.1.1、14.2.1.1.5、14.2.3.1.5 から作成

図 2.7.3.3-4 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（単独療法: FAS）



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-201: MITT 集団を記載
2.7.3.6.8.3 参照、K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.1、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.1.1.1.1.1、14.2.1.1.1.2、14.2.4.1.1.1、K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.1.4.16、Table 14.2.1.7、Table 14.2.2.13 から作成

図 2.7.3.3-5 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: FAS）



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-16: 24 週時(LOCF)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.1.1.1.1、14.2.1.1.5、K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.1.1.1.1、14.2.2.1.5 から作成

図 2.7.3.3-6 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（長期投与試験: FAS）

表 2.7.3.3-18 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（単独療法）

	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート		
						100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-04								
n	36	37	37	38	38	37	-	-
ベースライン	39.3(5.4)	40.2(6.2)	40.1(5.4)	39.4(6.0)	40.3(5.4)	38.8(6.3)	-	-
% Change	0.340 (-4.588,5.268)	12.142 (7.280,17.004)	17.533 (12.672,22.395)	18.581 (13.785,23.377)	23.175 (18.376,27.975)	17.410 (12.541,22.278)	-	-
vs プラセボ	-	11.802 (4.876,18.728)	17.193 (10.267,24.119)	18.241 (11.366,25.115)	22.835 (15.952,29.719)	17.070 (10.148,23.991)	-	-
K-877-09								
n	43	-	45	128	84	85	-	140
ベースライン	38.9(4.5)	-	38.3(5.0)	39.1(5.5)	37.8(5.2)	39.3(5.4)	-	39.4(4.8)
% Change	0.425 (-4.709,5.558)	-	20.701 (15.679,25.722)	21.494 (18.518,24.470)	18.692 (15.005,22.379)	15.389 (11.736,19.042)	-	24.858 (22.010,27.706)
vs プラセボ	-	-	20.276 (13.096,27.456)	21.069 (15.135,27.003)	18.267 (11.948,24.587)	14.964 (8.664,21.265)	-	24.433 (18.562,30.304)
K-877-17								
n	-	-	-	73	74	-	76	-
ベースライン	-	-	-	41.4(5.2)	42.2(4.5)	-	41.7(5.2)	-
% Change	-	-	-	22.217 (18.521,25.914)	17.504 (13.831,21.178)	-	17.572 (13.953,21.192)	-
vs プラセボ	-	-	-	-	-	-	-	-

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.3.6.8.1 参照、2.7.3.6.8.2 参照、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.2.3.1.5、14.2.1.1.5 から作成

表 2.7.3.3-19 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験及び長期投与試験）

	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
K-877-13					
n	46	45	49	-	48
ベースライン	45.9(11.0)	48.1(8.5)	44.8(10.4)	-	44.1(7.8)
% Change	1.707 (-3.436,6.850)	13.415 (8.175,18.656)	18.919 (13.930,23.908)	-	12.431 (7.379,17.483)
vs プラセボ	-	11.709 (4.371,19.046)	17.212 (10.045,24.379)	-	10.725 (3.512,17.937)
K-877-15					
n	108	-	150	165	-
ベースライン	45.1(10.1)	-	46.6(9.7)	44.9(10.2)	-
% Change	4.323 (1.471,7.175)	-	17.764 (15.340,20.188)	16.180 (13.871,18.489)	-
vs プラセボ	-	-	13.441 (9.695,17.186)	11.857 (8.189,15.525)	-
K-877-14					
n	-	-	-	189	-
ベースライン	-	-	-	45.7(10.6)	-
% Change	-	-	-	13.10 (10.64,15.55)	-
vs プラセボ	-	-	-	-	-
K-877-16					
n	57	-	54	-	55
ベースライン	47.1(10.7)	-	46.6(10.2)	-	50.3(27.7)
% Change	4.451 (0.381,8.521)	-	16.689 (12.505,20.873)	-	10.301 (6.148,14.453)
vs プラセボ	-	-	12.238 (6.405,18.071)	-	5.850 (0.029,11.670)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]、K-877-16: 24 週時(LOCF)
2.7.3.6.8.3 参照、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.2.1.1.1.2、14.2.4.1.1.1、K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.5、14.2.2.1.5、K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.1.1.5 から作成

表 2.7.3.3-20 治療期終了時における空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（MITT 集団）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: K-877-201 試験）

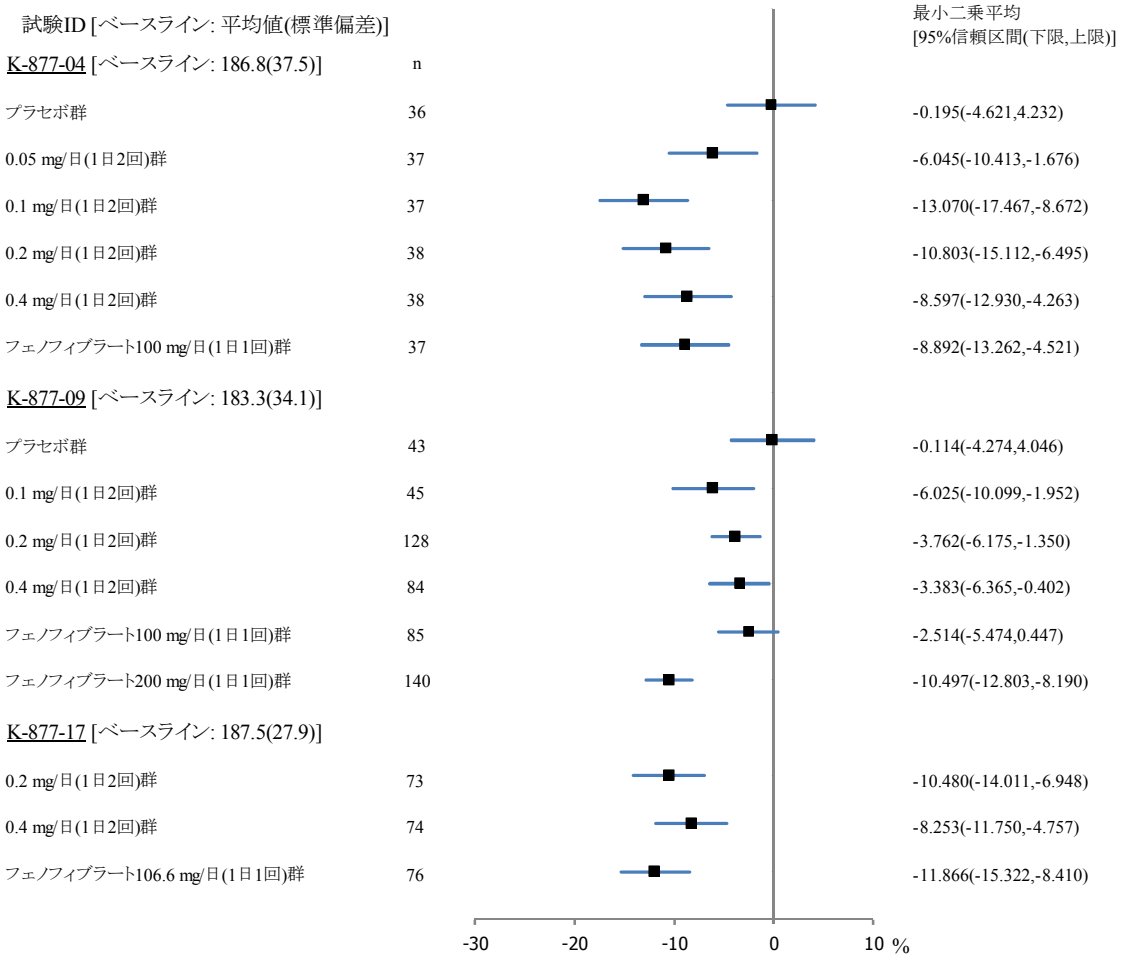
	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 1 回)	0.2 mg/日 (1 日 1 回)	0.4 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-201							
n	56	56	54	54	57	58	56
ベースライン	38.92(8.904)	39.96(7.383)	37.52(7.275)	39.34(7.926)	40.06(8.128)	40.79(7.353)	38.37(6.942)
% Change	-0.05 (-5.34, 5.24)	7.59 (2.23, 12.96)	12.84 (7.34, 18.33)	10.89 (5.42, 16.36)	3.66 (-1.58, 8.89)	10.32 (5.21, 15.43)	7.29 (1.93, 12.65)
vs プラセボ	-	7.65 (0.77, 14.53)	12.89 (5.94, 19.84)	10.95 (4.01, 17.88)	3.71 (-3.12, 10.55)	10.37 (3.55, 17.20)	7.35 (0.47, 14.22)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.2.1.7、Table 14.2.2.13 から作成

2.7.3.3.2.3 空腹時血清 non HDL-C

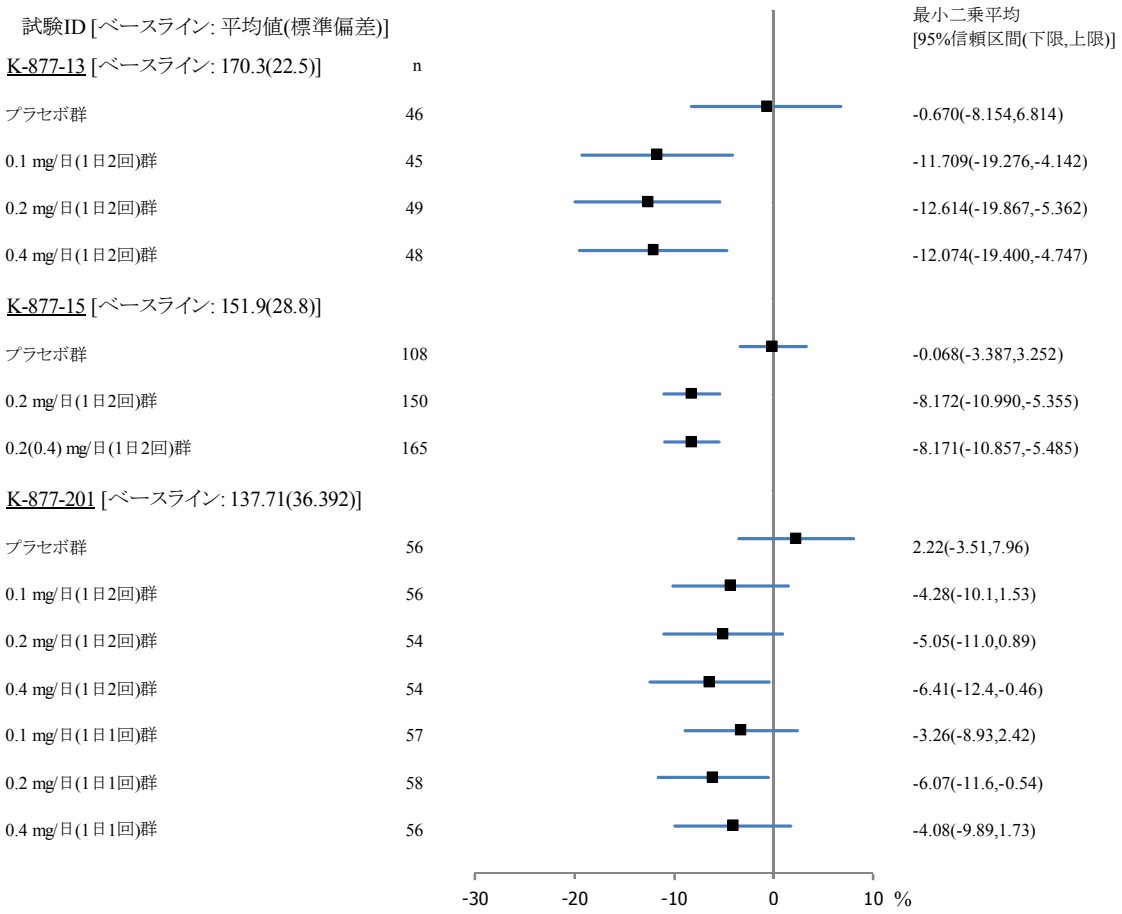
各試験の治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）を図 2.7.3.3-7～図 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-21～表 2.7.3.3-23 に示した。

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



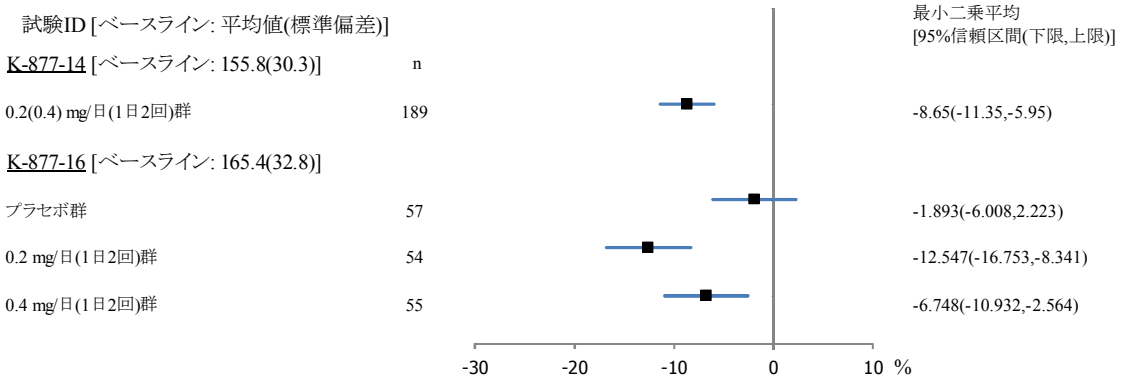
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
2.7.3.6.8.1 参照、2.7.3.6.8.2 参照、K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.1、K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.1.1.1、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.1.1.1、14.2.1.1.6、14.2.3.1.6 から作成

図 2.7.3.3-7 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（単独療法: FAS）



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-201: MITT 集団を記載
2.7.3.6.8.3 参照、K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.1、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.1.1.1.1.1、14.2.1.1.1.8、14.2.4.1.1.7、K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.1.4.16、Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.9 から作成

図 2.7.3.3-8 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: FAS）



n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-16: 24 週時(LOCF)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.1.1.1.1、14.2.1.1.6、K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.1.1.1.1、14.2.2.1.6 から作成

図 2.7.3.3-9 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（長期投与試験: FAS）

表 2.7.3.3-21 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（単独療法）

	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート		
						100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-04								
n	36	37	37	38	38	37	-	-
ベースライン	186.0(30.4)	183.7(38.8)	175.9(36.8)	187.6(40.9)	196.5(37.6)	190.9(38.7)	-	-
% Change	-0.195 (-4.621,4.232)	-6.045 (-10.413,-1.676)	-13.070 (-17.467,-8.672)	-10.803 (-15.112,-6.495)	-8.597 (-12.930,-4.263)	-8.892 (-13.262,-4.521)	-	-
vs プラセボ	-	-5.850 (-12.068,0.368)	-12.875 (-19.111,-6.639)	-10.609 (-16.786,-4.432)	-8.402 (-14.599,-2.205)	-8.697 (-14.919,-2.475)	-	-
K-877-09								
n	43	-	45	128	84	85	-	140
ベースライン	183.5(32.5)	-	176.6(35.2)	185.5(35.0)	178.4(35.3)	186.0(31.9)	-	184.8(34.2)
% Change	-0.114 (-4.274,4.046)	-	-6.025 (-10.099,-1.952)	-3.762 (-6.175,-1.350)	-3.383 (-6.365,-0.402)	-2.514 (-5.474,0.447)	-	-10.497 (-12.803,-8.190)
vs プラセボ	-	-	-5.912 (-11.734,-0.089)	-3.649 (-8.458,1.160)	-3.269 (-8.388,1.849)	-2.400 (-7.506,2.706)	-	-10.383 (-15.139,-5.626)
K-877-17								
n	-	-	-	73	74	-	76	-
ベースライン	-	-	-	191.3(27.1)	186.6(29.0)	-	184.7(27.6)	-
% Change	-	-	-	-10.480 (-14.011,-6.948)	-8.253 (-11.750,-4.757)	-	-11.866 (-15.322,-8.410)	-
vs プラセボ	-	-	-	-	-	-	-	-

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値(95%信頼区間)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.3.6.8.1 参照、2.7.3.6.8.2 参照、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.2.3.1.6、14.2.1.1.6 から作成

表 2.7.3.3-22 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験及び長期投与試験）

	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
K-877-13					
n	46	45	49	-	48
ベースライン	169.9(23.6)	171.1(21.6)	169.4(21.2)	-	171.0(24.0)
% Change	-0.670 (-8.154,6.814)	-11.709 (-19.276,-4.142)	-12.614 (-19.867,-5.362)	-	-12.074 (-19.400,-4.747)
vs プラセボ	-	-11.039 (-21.683,-0.396)	-11.944 (-22.365,-1.524)	-	-11.404 (-21.877,-0.930)
K-877-15					
n	108	-	150	165	-
ベースライン	151.8(27.3)	-	153.1(28.9)	150.9(29.7)	-
% Change	-0.068 (-3.387,3.252)	-	-8.172 (-10.990,-5.355)	-8.171 (-10.857,-5.485)	-
vs プラセボ	-	-	-8.105 (-12.459,-3.751)	-8.103 (-12.373,-3.834)	-
K-877-14					
n	-	-	-	189	-
ベースライン	-	-	-	155.8(30.3)	-
% Change	-	-	-	-8.65 (-11.35,-5.95)	-
vs プラセボ	-	-	-	-	-
K-877-16					
n	57	-	54	-	55
ベースライン	171.1(33.0)	-	164.5(32.3)	-	160.3(32.7)
% Change	-1.893 (-6.008,2.223)	-	-12.547 (-16.753,-8.341)	-	-6.748 (-10.932,-2.564)
vs プラセボ	-	-	-10.654 (-16.544,-4.765)	-	-4.855 (-10.751,1.040)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]、K-877-16: 24 週時(LOCF)
2.7.3.6.8.3 参照、K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.2.1.1.1.8、14.2.4.1.1.7、K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.6、14.2.2.1.6、K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.1.1.6 から作成

表 2.7.3.3-23 治療期終了時における空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（MITT 集団）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者対象試験: K-877-201 試験）

	プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 1 回)	0.2 mg/日 (1 日 1 回)	0.4 mg/日 (1 日 1 回)
K-877-201							
n	56	56	54	54	57	58	56
ベースライン	136.82 (40.768)	138.19 (33.874)	142.40 (35.636)	132.08 (32.715)	137.67 (38.508)	138.31 (37.968)	138.46 (35.612)
% Change	2.22 (-3.51, 7.96)	-4.28 (-10.1, 1.53)	-5.05 (-11.0, 0.89)	-6.41 (-12.4, -0.46)	-3.26 (-8.93, 2.42)	-6.07 (-11.6, -0.54)	-4.08 (-9.89, 1.73)
vs プラセボ	-	-6.51 (-14.0, 0.95)	-7.27 (-14.8, 0.25)	-8.63 (-16.2, -1.11)	-5.48 (-12.9, 1.93)	-8.29 (-15.7, -0.91)	-6.31 (-13.8, 1.15)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.2.1.1、Table 14.2.2.9 から作成

2.7.3.3.2.4 併合解析

併合解析の成績を表 2.7.3.3-24～表 2.7.3.3-27 及び 2.7.3.6.2.1、2.7.3.6.3.1、2.7.3.6.4.1 及び 2.7.3.6.5.1 に添付した。なお、投与期間が 12 週間以上の国内で実施した 8 試験（K-877-04、K-877-09、K-877-13、K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17、K-877-19）を併合解析の対象とした。

(1) 脂質関連項目

12 週（LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ペマフィブラート各投与群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下作用を示し、0.4 mg/日（1 日 2 回）群の低下作用が最も大きかった。

その他の脂質パラメータについて、ペマフィブラートの投与により、non HDL-C、CM-C、VLDL-C、RLP-C、FFA、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo CIII/CII 及び Apo E が減少し、HDL-C、Apo AI 及び Apo AII が増加することが確認された。また、LDL-C は、粒子サイズの大きな LDL のコレステロール含量が増加し、小さな LDL のコレステロール含量が減少すること、HDL-C は、粒子サイズの大きな HDL のコレステロール含量が減少し、小さな HDL のコレステロール含量が増加することが確認された。

(2) 糖関連項目

12 週（LOCF）における血糖パラメータについて、ペマフィブラートの投与により、グルコース、インスリン、HOMA-R 及びグリコアルブミンが低下し、FGF21 が増加することが確認された。

(3) 肝機能検査項目

12 週（LOCF）における肝機能パラメータについて、ペマフィブラートの投与により、ALT、γ-GTP、ALP が低下することが確認され、ベースラインが基準値を超えた患者では、低下量が大きかった。また、ベースラインが基準値を超えた患者では、ペマフィブラートの投与により、AST の低下も確認された。

(4) 炎症 · 凝固関連項目

12 週（LOCF）における炎症 · 凝固関連パラメータについて、ペマフィブラートの投与により、hsCRP、フィブリノゲンが低下することが確認された。

表 2.7.3.3-24 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 脂質関連項目（併合解析）（FAS）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
TG	n	298	37	127	846	318
(mg/dL)	ベースライン	331.0(140.3)	330.7(109.8)	333.6(107.2)	304.2(126.2)	306.1(128.9)
	% Change	-0.116(-3.574,3.343)	-39.539(-49.338,-29.741)	-44.073(-49.366,-38.780)	-48.018(-50.069,-45.967)	-49.469(-52.812,-46.127)
	vs プラセボ	-	-39.424(-49.810,-29.037)	-43.957(-50.272,-37.643)	-47.902(-51.928,-43.876)	-49.353(-54.166,-44.540)
HDL-C	n	298	37	127	846	318
(mg/dL)	ベースライン	43.9(9.7)	40.2(6.2)	42.3(7.8)	44.1(9.5)	42.6(13.3)
	% Change	1.411(-0.320,3.142)	11.444(6.526,16.362)	16.788(14.135,19.441)	18.963(17.935,19.991)	16.699(15.022,18.376)
	vs プラセボ	-	10.033(4.818,15.248)	15.377(12.209,18.545)	17.552(15.539,19.565)	15.288(12.877,17.699)
non HDL-C	n	298	37	127	846	318
(mg/dL)	ベースライン	167.9(31.8)	183.7(38.8)	174.5(31.4)	164.7(34.1)	178.0(34.1)
	% Change	-2.141(-4.051,-0.230)	-3.906(-9.339,1.527)	-8.773(-11.703,-5.844)	-8.376(-9.515,-7.237)	-6.937(-8.799,-5.075)
	vs プラセボ	-	-1.766(-7.527,3.995)	-6.633(-10.131,-3.135)	-6.235(-8.458,-4.012)	-4.796(-7.466,-2.126)
TC	n	298	37	127	846	318
(mg/dL)	ベースライン	212.0(33.0)	224.6(40.3)	217.0(33.1)	208.8(35.0)	220.7(35.2)
	% Change	-1.445(-2.910,0.020)	-1.175(-5.339,2.989)	-3.687(-5.933,-1.442)	-2.757(-3.629,-1.884)	-2.351(-3.777,-0.926)
	vs プラセボ	-	0.270(-4.144,4.685)	-2.242(-4.924,0.440)	-1.312(-3.016,0.393)	-0.906(-2.952,1.139)
LDL-C	n	298	37	127	846	318
(mg/dL)	ベースライン	122.8(33.9)	139.4(39.2)	128.8(32.1)	122.1(35.3)	135.8(34.5)
	% Change	-2.472(-5.206,0.261)	11.830(4.065,19.595)	5.389(1.204,9.574)	6.844(5.218,8.470)	8.718(6.052,11.383)
	vs プラセボ	-	14.302(6.064,22.540)	7.861(2.860,12.862)	9.316(6.140,12.492)	11.190(7.363,15.017)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
LDL-C の測定法: 直接法
2.7.3.6.2.1 参照から作成

表 2.7.3.3-24 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 脂質関連項目（併合解析）（FAS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
LDL-C/HDL-C	n	298	37	127	846	318
	ベースライン	2.88(0.92)	3.47(0.94)	3.10(0.87)	2.87(0.95)	3.28(0.89)
	% Change	-3.030(-5.709,-0.351)	-0.422(-8.041,7.197)	-9.172(-13.275,-5.070)	-8.382(-9.976,-6.787)	-6.575(-9.192,-3.958)
	vs プラセボ	-	2.608(-5.477,10.694)	-6.143(-11.046,-1.239)	-5.352(-8.464,-2.240)	-3.545(-7.302,0.212)
non HDL-C/HDL-C	n	298	37	127	846	318
	ベースライン	4.00(1.10)	4.68(1.44)	4.25(1.07)	3.92(1.16)	4.36(1.11)
	% Change	3.016(-2.696,8.728)	-13.934(-30.192,2.324)	-21.269(-30.025,-12.513)	-21.048(-24.451,-17.645)	-19.327(-24.892,-13.763)
	vs プラセボ	-	-16.950(-34.193,0.293)	-24.285(-34.744,-13.825)	-24.064(-30.707,-17.422)	-22.343(-30.329,-14.358)
VLDL-C	n	124	37	127	285	242
(mg/dL)	ベースライン	42.8(18.9)	36.1(9.3)	40.2(15.5)	41.3(17.4)	40.7(16.4)
	% Change	8.293(3.003,13.583)	-27.813(-37.507,-18.120)	-40.596(-45.818,-35.373)	-46.173(-49.659,-42.687)	-49.418(-53.201,-45.635)
	vs プラセボ	-	-36.106(-47.162,-25.050)	-48.888(-56.325,-41.451)	-54.466(-60.800,-48.132)	-57.711(-64.215,-51.206)
RLP-C	n	130	37	126	394	186
(mg/dL)	ベースライン	23.57(12.67)	21.09(12.17)	22.82(12.49)	22.05(14.35)	25.48(17.32)
	% Change	22.094(15.578,28.611)	-33.819(-46.038,-21.601)	-43.767(-50.386,-37.148)	-50.784(-54.531,-47.037)	-47.707(-53.171,-42.244)
	vs プラセボ	-	-55.913(-69.763,-42.064)	-65.861(-75.150,-56.572)	-72.878(-80.397,-65.359)	-69.801(-78.301,-61.302)
FFA	n	133	37	127	473	261
(mEq/L)	ベースライン	0.637(0.278)	0.593(0.441)	0.545(0.206)	0.580(0.210)	0.562(0.222)
	% Change	17.141(10.513,23.768)	-0.573(-13.089,11.944)	3.837(-2.928,10.601)	-2.472(-5.972,1.029)	-6.875(-11.590,-2.159)
	vs プラセボ	-	-17.713(-31.870,-3.556)	-13.304(-22.796,-3.812)	-19.612(-27.107,-12.118)	-24.015(-32.161,-15.869)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
VLDL-C の測定法: 超遠心法
2.7.3.6.2.1 参照から作成

表 2.7.3.3-24 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 脂質関連項目（併合解析）（FAS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
Apo AI	n	234	37	126	781	260
(mg/dL)	ベースライン	133.7(19.9)	129.4(13.4)	131.8(15.3)	132.1(19.2)	126.6(13.6)
	% Change	0.022(-1.261,1.305)	1.189(-2.032,4.410)	4.909(3.163,6.654)	8.554(7.852,9.255)	8.542(7.320,9.765)
	vs プラセボ	-	1.167(-2.301,4.635)	4.887(2.721,7.052)	8.532(7.071,9.992)	8.520(6.743,10.298)
Apo AII	n	234	37	126	781	260
(mg/dL)	ベースライン	31.21(4.33)	29.30(2.93)	30.88(4.50)	30.90(4.51)	30.09(3.80)
	% Change	-0.216(-2.284,1.852)	7.421(2.217,12.625)	16.478(13.662,19.294)	27.711(26.580,28.843)	30.706(28.741,32.670)
	vs プラセボ	-	7.637(2.033,13.241)	16.694(13.200,20.187)	27.927(25.571,30.284)	30.922(28.065,33.778)
Apo B	n	234	37	126	781	260
(mg/dL)	ベースライン	104.0(19.6)	115.9(23.2)	107.0(17.9)	100.6(20.6)	108.9(19.7)
	% Change	-2.782(-4.773,-0.792)	1.956(-3.074,6.985)	-4.563(-7.279,-1.847)	-5.340(-6.436,-4.243)	-2.897(-4.797,-0.997)
	vs プラセボ	-	4.738(-0.669,10.145)	-1.781(-5.148,1.585)	-2.558(-4.831,-0.284)	-0.115(-2.865,2.636)
Apo B100	n	130	37	126	396	186
(mg/dL)	ベースライン	108.96(19.19)	114.73(23.18)	105.99(17.86)	101.91(21.58)	106.81(20.86)
	% Change	-0.922(-3.642,1.798)	1.591(-3.518,6.700)	-4.784(-7.540,-2.028)	-3.623(-5.186,-2.060)	-1.180(-3.449,1.090)
	vs プラセボ	-	2.513(-3.258,8.284)	-3.862(-7.732,0.008)	-2.702(-5.849,0.446)	-0.258(-3.796,3.280)
Apo B48	n	133	37	127	400	187
(μg/mL)	ベースライン	11.43(8.04)	11.37(7.15)	10.69(6.37)	10.57(8.42)	11.75(8.48)
	% Change	31.287(22.189,40.384)	-29.279(-46.525,-12.034)	-45.076(-54.385,-35.767)	-53.107(-58.355,-47.859)	-56.259(-63.937,-48.582)
	vs プラセボ	-	-60.566(-80.063,-41.070)	-76.363(-89.381,-63.345)	-84.394(-94.900,-73.888)	-87.546(-99.445,-75.647)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
2.7.3.6.2.1 参照から作成

表 2.7.3.3-24 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 脂質関連項目（併合解析）（FAS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
Apo CII	n	234	37	126	708	186
(mg/dL)	ベースライン	7.93(2.51)	7.52(1.73)	7.59(2.31)	8.17(2.70)	8.22(3.04)
	% Change	1.820(-0.988,4.628)	-17.656(-24.721,-10.591)	-16.915(-20.747,-13.083)	-19.011(-20.626,-17.396)	-21.018(-24.168,-17.868)
	vs プラセボ	-	-19.476(-27.077,-11.876)	-18.735(-23.484,-13.987)	-20.831(-24.071,-17.591)	-22.839(-27.060,-18.618)
Apo CIII	n	234	37	126	708	186
(mg/dL)	ベースライン	16.78(5.94)	15.27(3.79)	15.98(5.43)	16.51(5.53)	16.30(6.01)
	% Change	3.182(0.531,5.833)	-25.373(-32.042,-18.704)	-26.164(-29.777,-22.551)	-32.111(-33.634,-30.587)	-36.262(-39.235,-33.289)
	vs プラセボ	-	-28.555(-35.734,-21.376)	-29.346(-33.829,-24.864)	-35.293(-38.350,-32.235)	-39.444(-43.428,-35.460)
Apo E	n	234	37	126	708	186
(mg/dL)	ベースライン	5.35(1.86)	5.32(1.42)	5.28(1.71)	5.08(1.68)	5.56(2.19)
	% Change	3.592(1.255,5.929)	-17.378(-23.252,-11.504)	-19.359(-22.542,-16.176)	-19.711(-21.056,-18.365)	-20.725(-23.351,-18.098)
	vs プラセボ	-	-20.970(-27.291,-14.649)	-22.951(-26.900,-19.003)	-23.303(-26.001,-20.604)	-24.317(-27.829,-20.805)
Apo B/AI	n	234	37	126	781	260
	ベースライン	0.79(0.18)	0.90(0.19)	0.82(0.17)	0.78(0.19)	0.87(0.17)
	% Change	-2.397(-4.665,-0.129)	0.154(-5.569,5.877)	-8.964(-12.056,-5.873)	-11.500(-12.748,-10.252)	-9.792(-11.967,-7.617)
	vs プラセボ	-	2.551(-3.609,8.711)	-6.567(-10.402,-2.732)	-9.103(-11.689,-6.516)	-7.395(-10.543,-4.248)
Apo CIII/CII	n	234	37	126	708	186
	ベースライン	2.14(0.43)	2.05(0.33)	2.14(0.49)	2.08(0.51)	2.03(0.48)
	% Change	1.785(-0.355,3.925)	-7.216(-12.592,-1.840)	-9.807(-12.722,-6.892)	-14.690(-15.919,-13.461)	-17.891(-20.291,-15.491)
	vs プラセボ	-	-9.001(-14.788,-3.213)	-11.592(-15.205,-7.979)	-16.475(-18.944,-14.007)	-19.676(-22.895,-16.457)
CM-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	8.105(7.409)	7.908(6.057)	8.590(6.907)	7.687(7.079)	8.420(8.186)
	% Change	24.604(16.594,32.613)	-47.238(-69.428,-25.048)	-55.966(-67.946,-43.985)	-65.116(-70.027,-60.205)	-60.971(-70.053,-51.889)
	vs プラセボ	-	-71.842(-95.433,-48.251)	-80.569(-94.980,-66.159)	-89.720(-99.116,-80.324)	-85.575(-97.683,-73.467)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
2.7.3.6.2.1、2.7.3.6.5.1 参照から作成

表 2.7.3.3-24 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 脂質関連項目（併合解析）（FAS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
Large LDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	20.040(6.507)	21.548(7.246)	20.795(6.788)	19.625(6.894)	20.990(7.054)
	% Change	4.009(-0.494,8.511)	34.409(21.927,46.891)	41.409(34.673,48.146)	55.315(52.553,58.078)	67.823(62.712,72.935)
	vs プラセボ	-	30.401(17.131,43.671)	37.401(29.298,45.504)	51.307(46.024,56.589)	63.815(57.003,70.627)
Medium LDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	41.512(12.883)	46.387(13.449)	42.781(11.691)	40.571(13.301)	43.249(12.980)
	% Change	0.686(-3.307,4.679)	24.200(13.117,35.284)	19.967(13.992,25.941)	24.405(21.954,26.856)	28.016(23.483,32.549)
	vs プラセボ	-	23.514(11.733,35.296)	19.281(12.094,26.467)	23.719(19.033,28.405)	27.330(21.288,33.371)
Small LDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	27.367(8.192)	33.299(8.747)	28.151(7.454)	26.290(8.350)	28.077(8.105)
	% Change	-1.193(-4.328,1.943)	7.970(-0.780,16.719)	-4.369(-9.060,0.323)	-9.651(-11.578,-7.725)	-10.386(-13.944,-6.828)
	vs プラセボ	-	9.162(-0.127,18.452)	-3.176(-8.818,2.465)	-8.459(-12.141,-4.777)	-9.193(-13.934,-4.453)
Very small LDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	11.429(3.647)	15.344(4.061)	12.054(3.284)	10.732(3.594)	11.794(3.663)
	% Change	-1.637(-4.261,0.987)	2.718(-4.670,10.106)	-9.427(-13.358,-5.496)	-14.986(-16.603,-13.368)	-15.477(-18.455,-12.498)
	vs プラセボ	-	4.355(-3.476,12.186)	-7.790(-12.514,-3.067)	-13.349(-16.434,-10.263)	-13.840(-17.807,-9.873)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
2.7.3.6.3.1、2.7.3.6.5.1 参照から作成

表 2.7.3.3-24 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 脂質関連項目（併合解析）（FAS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
Very large HDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	2.071(0.713)	2.235(0.495)	2.102(0.567)	1.988(0.642)	2.278(4.623)
	% Change	-0.258(-2.364,1.848)	-2.258(-8.094,3.577)	1.887(-1.263,5.036)	1.550(0.259,2.842)	-6.809(-9.199,-4.420)
	vs プラセボ	-	-2.001(-8.205,4.204)	2.144(-1.644,5.933)	1.808(-0.663,4.279)	-6.552(-9.737,-3.366)
Large HDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	5.035(3.012)	4.711(2.170)	4.859(2.182)	5.147(2.980)	4.854(5.228)
	% Change	3.514(-0.136,7.163)	-0.746(-10.858,9.365)	4.670(-0.788,10.128)	-8.376(-10.613,-6.138)	-25.343(-29.481,-21.205)
	vs プラセボ	-	-4.260(-15.010,6.490)	1.156(-5.409,7.722)	-11.889(-16.170,-7.609)	-28.857(-34.374,-23.339)
Medium HDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	13.244(3.782)	12.572(2.471)	12.684(3.057)	13.605(4.083)	12.582(3.375)
	% Change	1.535(-1.101,4.171)	13.139(5.833,20.445)	22.221(18.275,26.167)	23.632(22.013,25.251)	19.133(16.137,22.129)
	vs プラセボ	-	11.604(3.836,19.371)	20.685(15.940,25.431)	22.096(19.003,25.190)	17.598(13.608,21.588)
Small HDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	14.308(2.766)	12.998(2.394)	13.480(2.497)	14.306(2.908)	13.627(2.519)
	% Change	1.753(-0.334,3.840)	11.268(5.478,17.059)	20.750(17.624,23.876)	30.483(29.203,31.764)	31.490(29.121,33.860)
	vs プラセボ	-	9.515(3.356,15.675)	18.997(15.234,22.759)	28.730(26.284,31.176)	29.737(26.576,32.898)
Very small HDL-C	n	284	37	127	756	221
(mg/dL)	ベースライン	6.469(1.358)	6.789(1.314)	6.402(1.435)	6.211(1.346)	6.174(1.394)
	% Change	2.060(-0.197,4.318)	13.528(7.274,19.782)	15.565(12.194,18.936)	21.022(19.640,22.405)	23.407(20.852,25.963)
	vs プラセボ	-	11.468(4.826,18.109)	13.505(9.451,17.559)	18.962(16.312,21.612)	21.347(17.934,24.760)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、% Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
2.7.3.6.5.1 参照から作成

表 2.7.3.3-25 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 糖関連項目（併合解析）（FAS）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
グルコース	n	297	37	127	841	316
(mg/dL)	ベースライン	117.9(24.3)	111.2(19.1)	108.3(19.3)	116.6(28.1)	114.0(23.3)
	Change	3.217(1.493,4.942)	3.377(-1.507,8.260)	-1.408(-4.052,1.235)	-2.465(-3.490,-1.441)	-4.286(-5.957,-2.615)
	vs プラセボ	-	0.159(-5.022,5.340)	-4.626(-7.786,-1.465)	-5.683(-7.687,-3.678)	-7.503(-9.906,-5.101)
インスリン	n	291	36	126	829	313
(μU/mL)	ベースライン	12.847(7.365)	11.069(5.639)	12.698(11.340)	13.745(17.704)	12.880(13.019)
	Change	0.776(-0.135,1.686)	-0.989(-3.577,1.600)	-1.987(-3.371,-0.604)	-2.030(-2.569,-1.490)	-2.883(-3.761,-2.006)
	vs プラセボ	-	-1.764(-4.508,0.979)	-2.763(-4.419,-1.107)	-2.805(-3.863,-1.747)	-3.659(-4.923,-2.394)
HOMA-R	n	291	36	126	828	313
	ベースライン	3.844(2.825)	3.056(1.924)	3.608(3.939)	4.284(8.265)	3.833(5.336)
	Change	0.312(-0.069,0.693)	-0.547(-1.629,0.536)	-0.850(-1.429,-0.272)	-0.697(-0.923,-0.471)	-1.115(-1.482,-0.748)
	vs プラセボ	-	-0.859(-2.006,0.288)	-1.163(-1.855,-0.470)	-1.009(-1.452,-0.567)	-1.427(-1.956,-0.898)
グリコアルブミン	n	65	-	-	312	147
(%)	ベースライン	16.34(2.77)	-	-	15.11(2.86)	14.64(2.51)
	Change	0.379(0.118,0.641)	-	-	-0.446(-0.564,-0.328)	-0.263(-0.436,-0.091)
	vs プラセボ	-	-	-	-0.826(-1.113,-0.539)	-0.643(-0.958,-0.327)
HbA1c	n	298	37	127	844	316
(%)	ベースライン	6.30(0.77)	5.75(0.72)	5.91(0.66)	6.29(0.83)	6.14(0.73)
	Change	0.046(0.011,0.082)	0.168(0.066,0.269)	0.064(0.009,0.119)	0.055(0.034,0.076)	0.056(0.022,0.091)
	vs プラセボ	-	0.122(0.014,0.229)	0.018(-0.047,0.084)	0.009(-0.033,0.050)	0.010(-0.040,0.060)
FGF21	n	129	37	121	186	172
(Logarithmic	ベースライン	5.99(0.57)	5.98(0.74)	5.90(0.49)	6.05(0.55)	6.04(0.69)
conversion)	Change	-0.012(-0.090,0.066)	0.144(-0.002,0.289)	0.418(0.337,0.499)	0.452(0.387,0.518)	0.609(0.542,0.677)
	vs プラセボ	-	0.156(-0.010,0.321)	0.430(0.318,0.543)	0.465(0.363,0.566)	0.622(0.518,0.725)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]、FGF21: K-877-09 試験データは除く
2.7.3.6.3.1 参照から作成

表 2.7.3.3-26 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 肝機能検査項目、炎症 ・ 凝固関連項目（併合解析）（FAS）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
AST	n	294	36	126	836	313
(IU/L/37˚C)	ベースライン	29.9(10.8)	27.4(8.2)	28.4(8.4)	29.2(12.4)	28.2(11.8)
	Change	0.882(-0.142,1.906)	-3.495(-6.421,-0.569)	0.664(-0.900,2.228)	0.325(-0.283,0.932)	0.672(-0.320,1.665)
	vs プラセボ	-	-4.377(-7.478,-1.276)	-0.218(-2.088,1.651)	-0.558(-1.748,0.633)	-0.210(-1.637,1.217)
ALT	n	298	37	127	846	318
(IU/L/37˚C)	ベースライン	37.2(18.4)	33.6(14.6)	35.9(17.3)	35.1(20.0)	34.0(17.9)
	Change	1.590(0.084,3.097)	-6.509(-10.780,-2.238)	-2.905(-5.210,-0.600)	-6.358(-7.251,-5.465)	-6.805(-8.262,-5.348)
	vs プラセボ	-	-8.100(-12.629,-3.570)	-4.495(-7.249,-1.742)	-7.949(-9.700,-6.198)	-8.395(-10.493,-6.298)
γ-GTP	n	298	37	127	846	318
(IU/L/37˚C)	ベースライン	76.6(80.0)	59.5(42.3)	65.0(52.7)	69.7(64.6)	61.1(63.8)
	Change	5.342(1.780,8.904)	-22.601(-32.697,-12.504)	-23.358(-28.808,-17.909)	-28.756(-30.867,-26.645)	-33.550(-36.997,-30.102)
	vs プラセボ	-	-27.943(-38.653,-17.233)	-28.700(-35.213,-22.188)	-34.098(-38.237,-29.959)	-38.892(-43.855,-33.928)
ALP	n	298	37	127	846	318
(IU/L/37˚C)	ベースライン	234.2(61.4)	234.4(62.9)	228.4(56.9)	235.6(65.4)	225.1(55.8)
	Change	-0.427(-4.027,3.174)	-32.355(-42.571,-22.138)	-52.440(-57.955,-46.924)	-69.986(-72.123,-67.848)	-82.481(-85.971,-78.991)
	vs プラセボ	-	-31.928(-42.760,-21.096)	-52.013(-58.600,-45.426)	-69.559(-73.746,-65.373)	-82.055(-87.070,-77.039)
hsCRP	n	87	37	82	349	141
(Logarithmic	ベースライン	-2.40(1.00)	-2.54(1.00)	-2.41(0.95)	-2.59(0.95)	-2.43(1.03)
conversion)	Change	-0.038(-0.209,0.133)	-0.108(-0.370,0.154)	-0.450(-0.626,-0.274)	-0.141(-0.226,-0.055)	-0.257(-0.391,-0.123)
	vs プラセボ	-	-0.071(-0.383,0.242)	-0.413(-0.658,-0.167)	-0.103(-0.294,0.088)	-0.219(-0.437,-0.002)
フィブリノゲン	n	297	37	127	845	318
(mg/dL)	ベースライン	287.2(47.7)	296.8(43.3)	286.8(59.5)	289.6(54.2)	290.0(50.8)
	Change	2.280(-2.591,7.150)	-12.657(-26.458,1.144)	-38.870(-46.318,-31.421)	-42.834(-45.721,-39.947)	-57.476(-62.182,-52.769)
	vs プラセボ	-	-14.936(-29.573,-0.300)	-41.149(-50.048,-32.251)	-45.114(-50.776,-39.452)	-59.756(-66.529,-52.982)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
2.7.3.6.3.1 参照から作成

表 2.7.3.3-27 12 週（LOCF）におけるベースラインからの変化 - 肝機能検査項目
（併合解析：初期値が基準値上限を超えた被験者）（FAS）

		プラセボ	0.05 mg/日(1 日 2 回)	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)
AST	n	39	3	11	109	35
(IU/L/37˚C)	ベースライン	51.2(10.5)	49.3(8.1)	46.4(5.1)	54.1(15.0)	51.5(19.0)
	Change	-1.324(-6.449,3.800)	-11.718(-30.185,6.749)	-2.390(-12.080,7.300)	-8.371(-11.443,-5.298)	-12.158(-17.565,-6.751)
	vs プラセボ	-	-10.393(-29.553,8.766)	-1.066(-12.008,9.876)	-7.046(-13.030,-1.063)	-10.834(-18.279,-3.389)
ALT	n	76	7	31	185	78
(IU/L/37˚C)	ベースライン	62.9(14.6)	57.3(9.9)	61.6(12.7)	65.5(19.0)	59.4(14.0)
	Change	-1.078(-5.274,3.119)	-17.026(-30.870,-3.183)	-4.828(-11.401,1.745)	-18.117(-20.819,-15.415)	-20.649(-24.815,-16.483)
	vs プラセボ	-	-15.949(-30.412,-1.485)	-3.750(-11.548,4.047)	-17.039(-22.032,-12.046)	-19.572(-25.482,-13.661)
γ-GTP	n	110	10	36	265	75
(IU/L/37˚C)	ベースライン	132.1(109.3)	114.1(43.1)	120.8(68.8)	132.6(82.4)	128.1(102.6)
	Change	4.486(-5.106,14.078)	-53.069(-84.891,-21.247)	-53.980(-70.753,-37.206)	-59.958(-66.139,-53.778)	-76.354(-87.971,-64.738)
	vs プラセボ	-	-57.556(-90.794,-24.317)	-58.466(-77.790,-39.142)	-64.445(-75.855,-53.035)	-80.841(-95.906,-65.775)
ALP	n	24	4	9	67	16
(IU/L/37˚C)	ベースライン	363.0(29.2)	365.8(17.5)	360.1(38.1)	380.4(60.1)	362.1(33.7)
	Change	-6.885(-25.070,11.299)	-62.753(-107.144,-18.363)	-103.442(-133.097,-73.787)	-130.143(-141.066,-119.221)	-144.196(-166.451,-121.942)
	vs プラセボ	-	-55.868(-103.802,-7.934)	-96.557(-131.251,-61.863)	-123.258(-144.568,-101.948)	-137.311(-165.956,-108.666)

Test: ANCOVA
n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン: 平均値(標準偏差)、Change、vs プラセボ: 最小二乗平均値[95%信頼区間(下限,上限)]
2.7.3.6.3.2 参照から作成

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

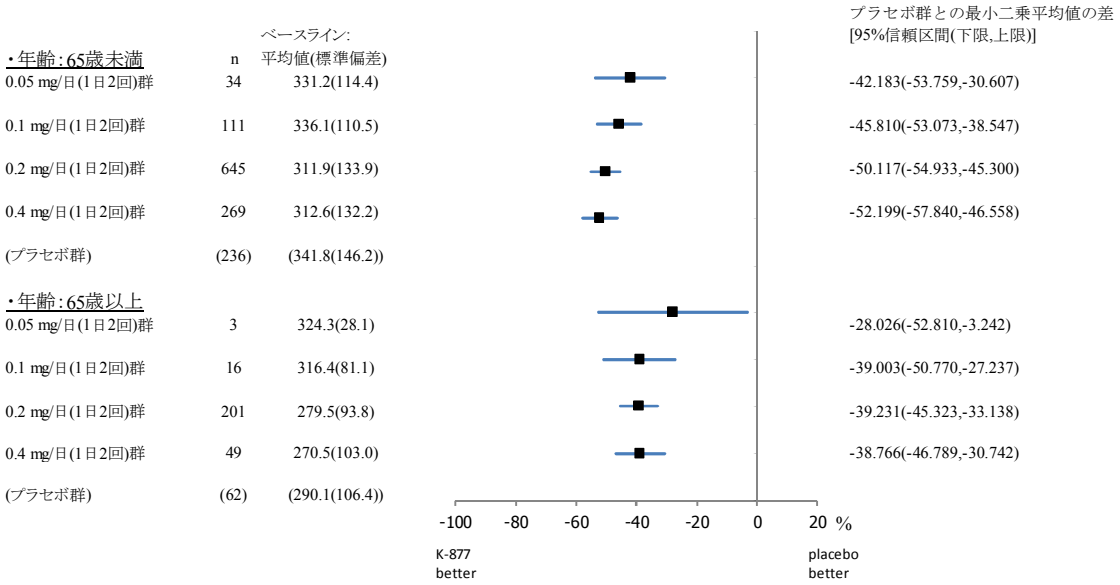
12 週（LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率のプラセボ群との差及び治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合について、併合解析において以下の部分集団について比較した。結果を図 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-28 に示した。なお、「スタチンの併用有」を、治験薬投与開始～12 週（LOCF）までの期間のいずれかの時点でスタチンを併用している集団とし、それ以外を「スタチンの併用無」の集団と定義した。

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

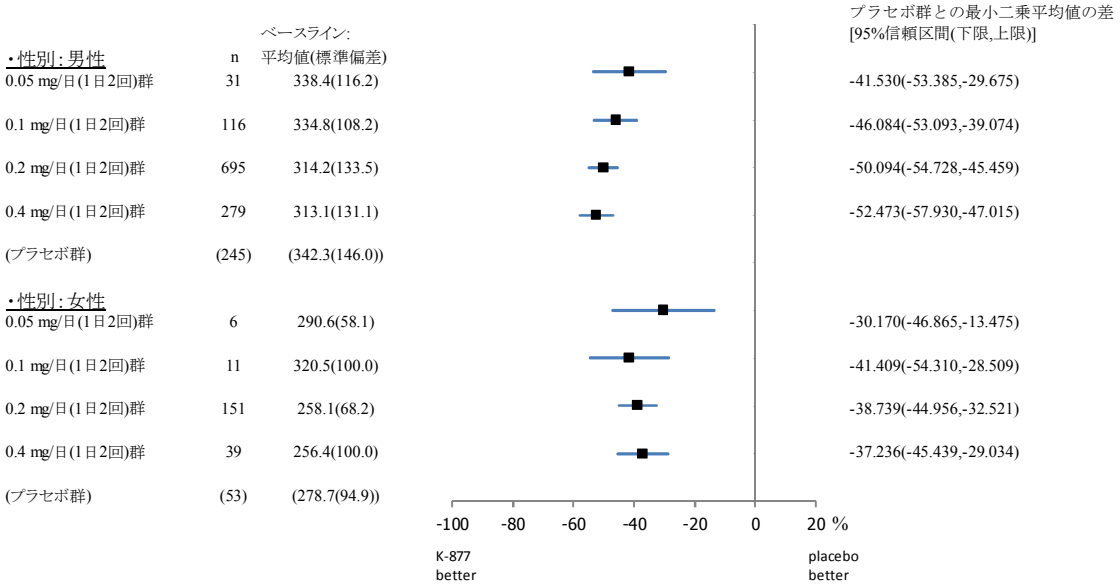
(1) 年齢: 65 歳未満/65 歳以上
(2) 性別: 男性/女性
(3) BMI: 25 kg/m^2 未満/25 kg/m^2 以上
(4) 脂肪肝の有無
(5) 2 型糖尿病の有無
(6) メタボリックシンドロームの有無
(7) スタチンの併用の有無
(8) TG カテゴリ別（ベースライン時: < 500 mg/dL、500 mg/dL ≤）
(9) HDL-C カテゴリ別（ベースライン時: < 40 mg/dL、40 mg/dL ≤）
(10) AST、ALT カテゴリ別（AST かつ ALT が基準値以内、少なくとも AST 又は ALT が基準値上限を超える）
(11) eGFR カテゴリ別（< 60、60 ≤ < 90 及び 90 ≤）（単位: mL/min/1.73m^2）
(12) 食前投与/食後投与

2.7.3 臨床的有効性

(1) 年齢: 65 歳未満/65 歳以上



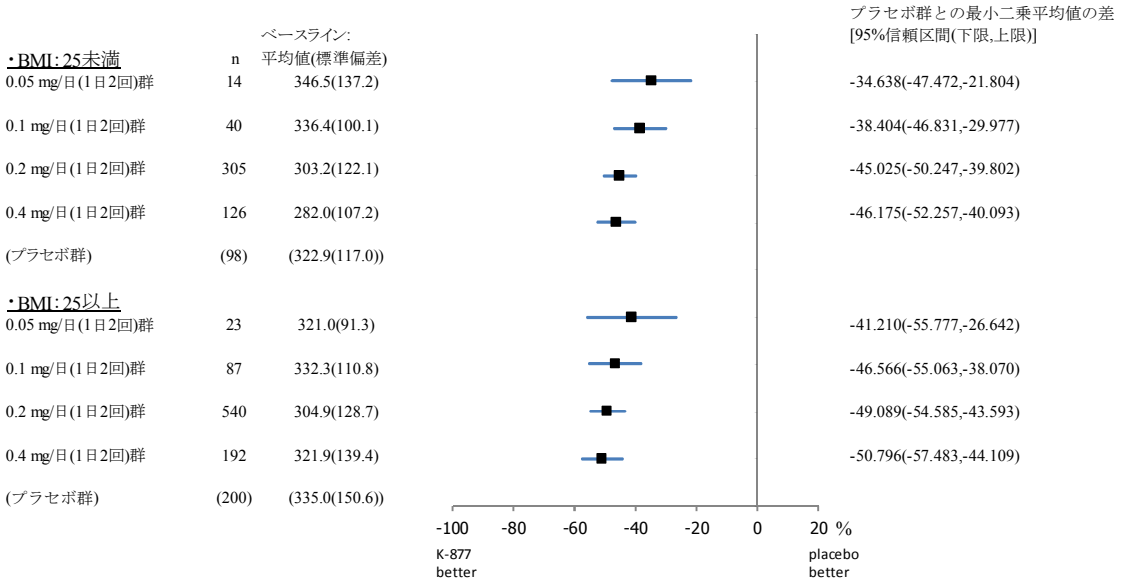
(2) 性別: 男性/女性



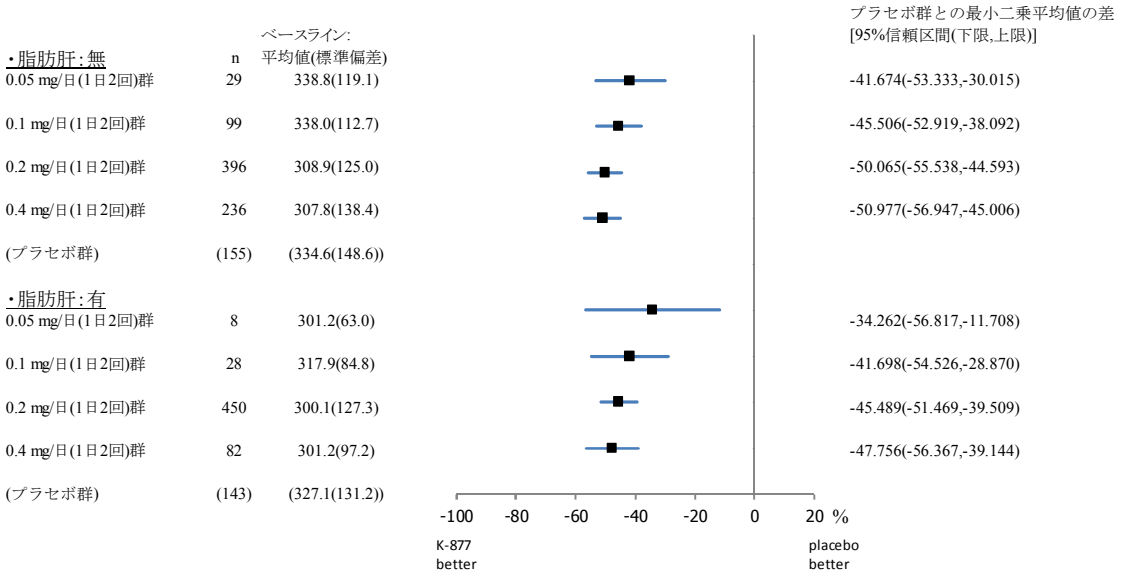
Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率: ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析: 部分集団）（FAS）

(3) BMI: 25 kg/m^2 未満/25 kg/m^2 以上



(4) 脂肪肝の有無

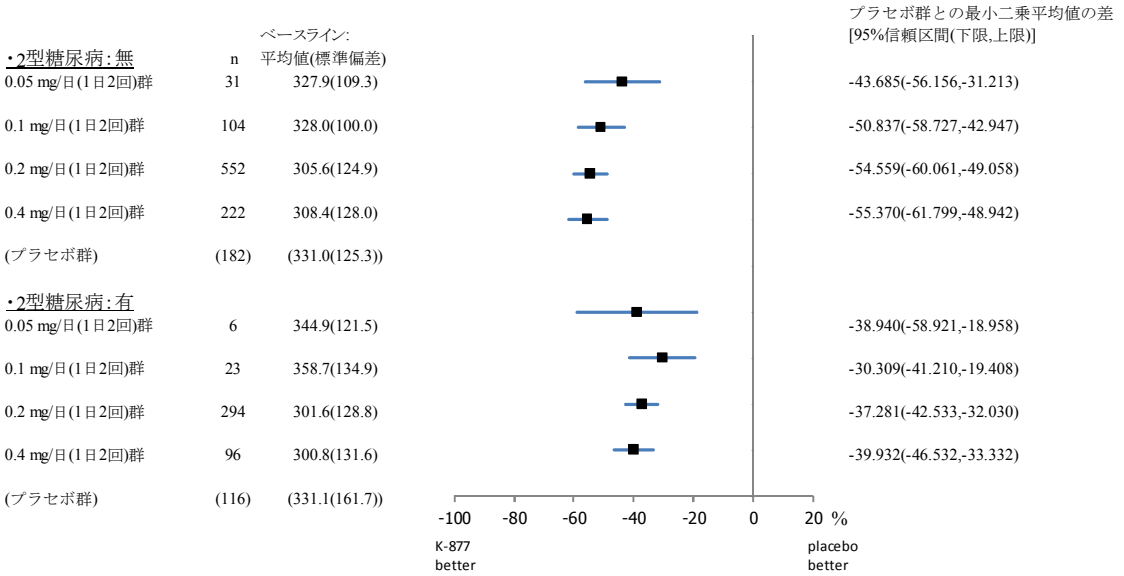


Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

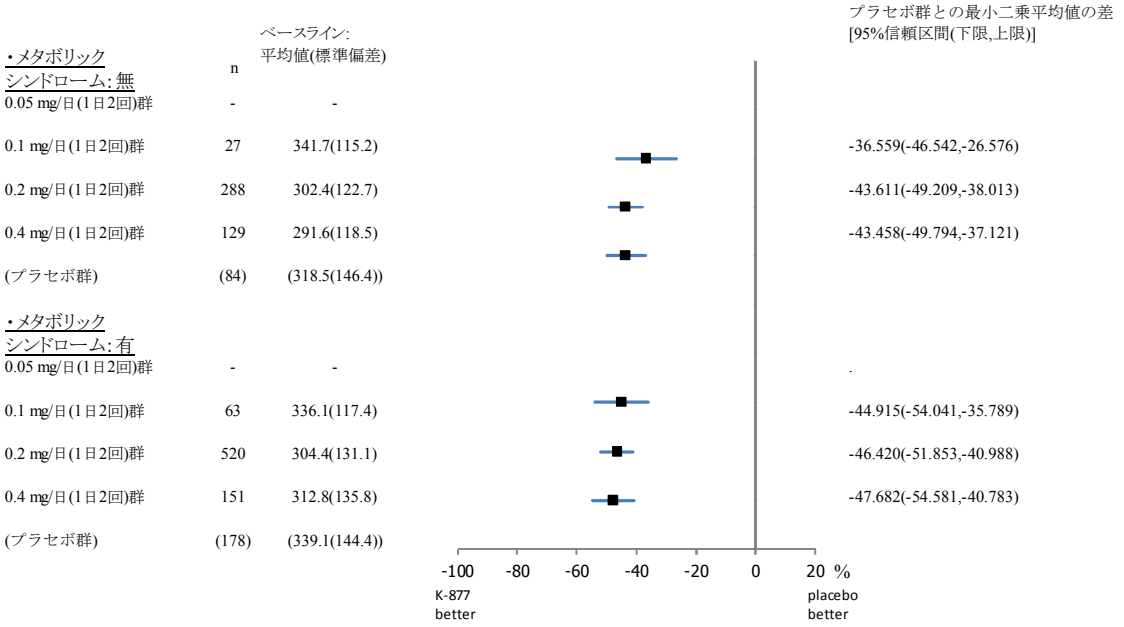
図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析：部分集団）（FAS）（続き）

2.7.3 臨床的有効性

(5) 2 型糖尿病の有無



(6) メタボリックシンドロームの有無

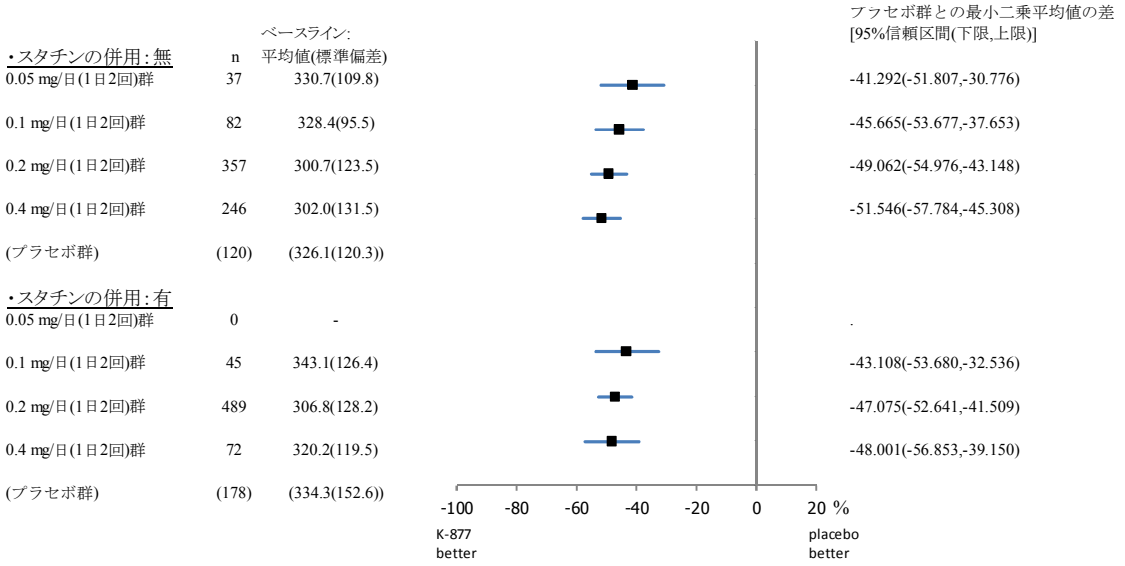


-: 該当なし
Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

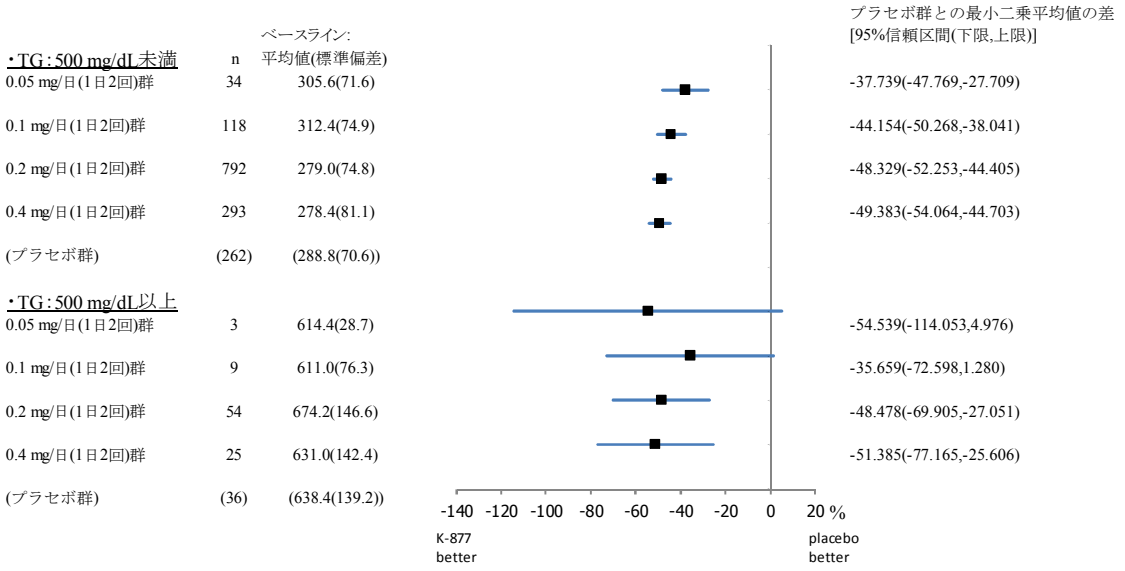
図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率: ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析: 部分集団）（FAS）（続き）

2.7.3 臨床的有効性

(7) スタチンの併用の有無



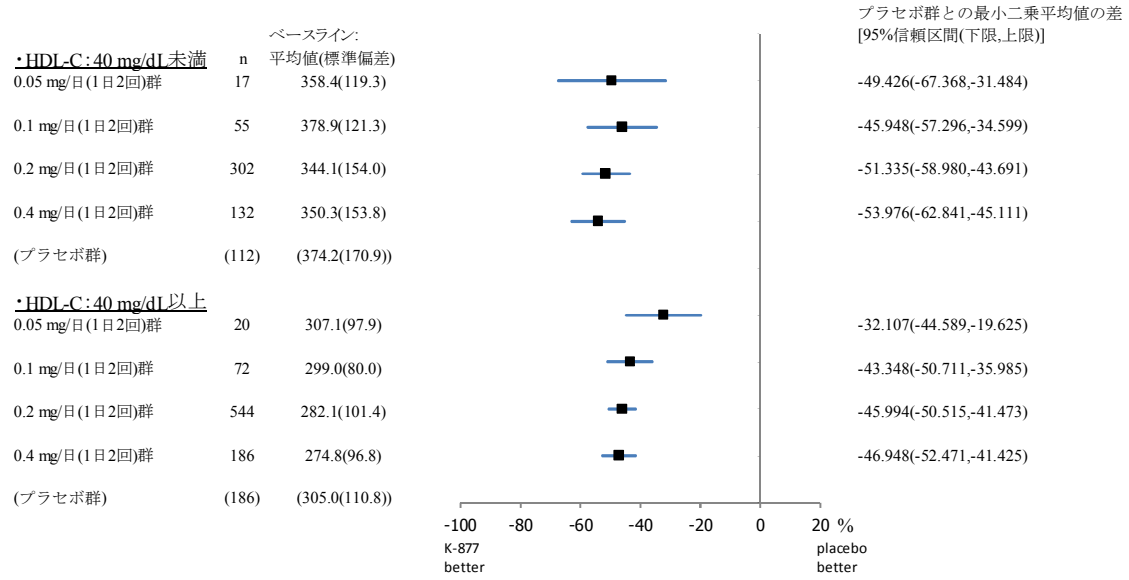
(8) TG カテゴリ別（ベースライン時: < 500 mg/dL、500 mg/dL ≤）



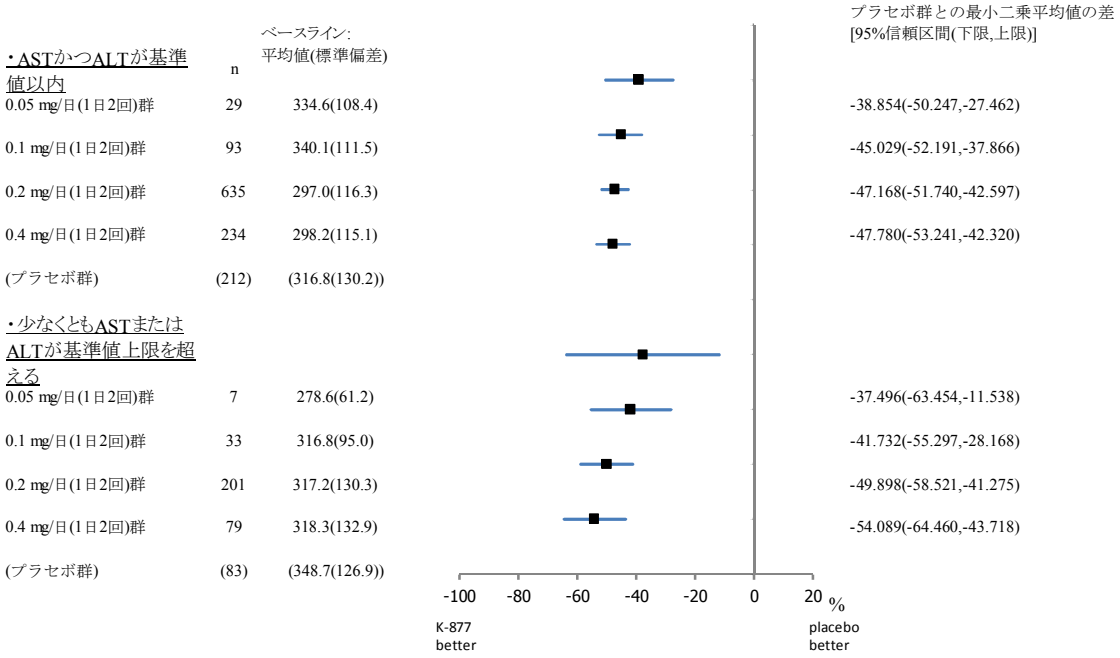
-: 該当なし
Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率: ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析: 部分集団）（FAS）（続き）

(9) HDL-C カテゴリ別（ベースライン時: < 40 mg/dL、40 mg/dL ≤）



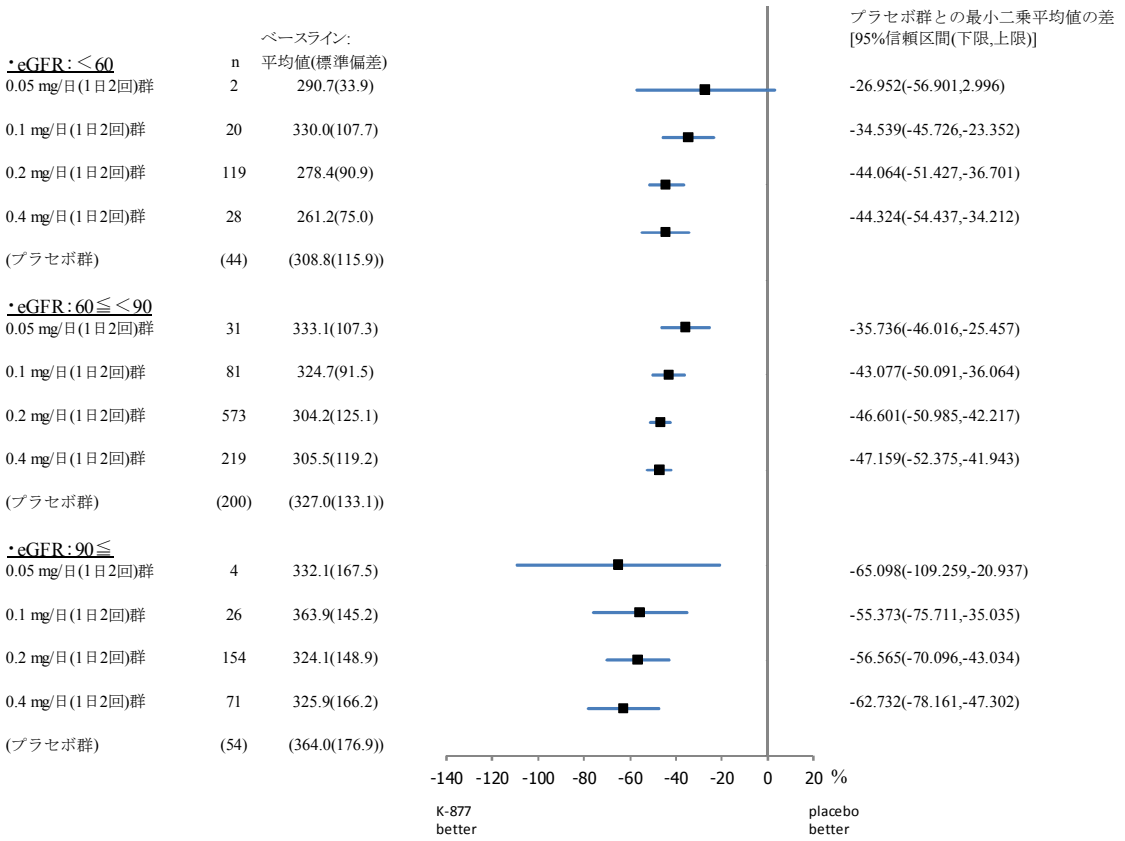
(10) AST、ALT カテゴリ別（AST かつ ALT が基準値以内、少なくとも AST 又は ALT が基準値上限を超える）



Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率: ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析: 部分集団）（FAS）（続き）

(11) eGFR カテゴリ別（< 60、60≦ < 90 及び 90 ≦）（単位: mL/min/1.73m^2）

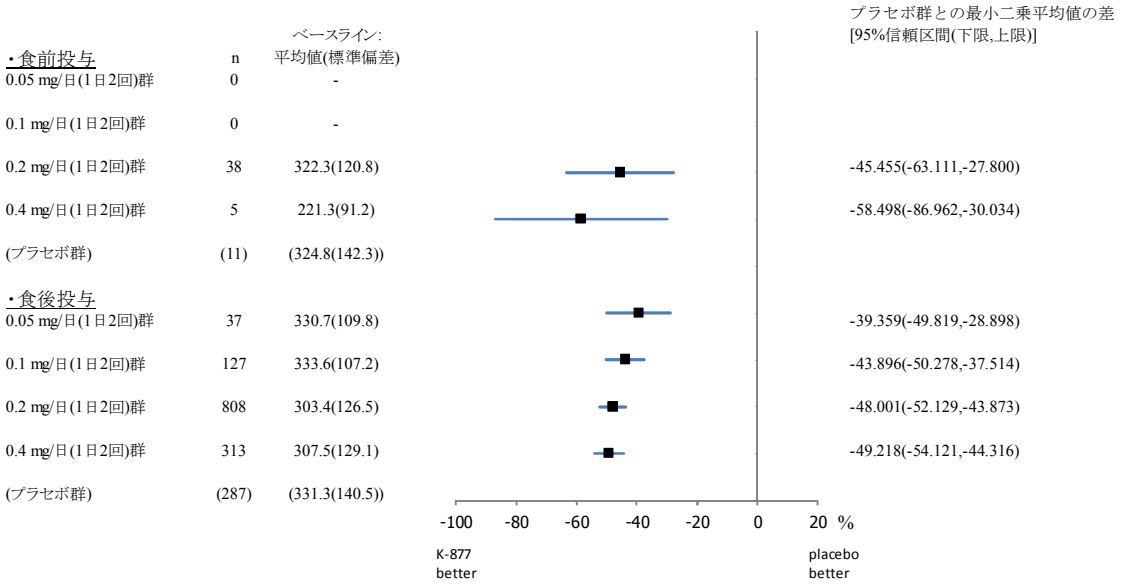


Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率: ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析: 部分集団）（FAS）（続き）

2.7.3 臨床的有効性

(12) 食前投与/食後投与



-: 該当なし
Test: ANCOVA、n: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877: ペマフィブラート
2.7.3.6.6 参照から作成

図 2.7.3.3-10 12 週（LOCF）における TG（mg/dL）のベースラインからの変化率: ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との差（併合解析: 部分集団）（FAS）（続き）

表 2.7.3.3-28 治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）

		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
年齢						
65 歳未満	総被験者数	236	34	111	645	269
	到達被験者数(%)	20(8.5)	9(26.5)	56(50.5)	387(60.0)	165(61.3)
	95%信頼区間 [a]	5.3,12.8	12.9,44.4	40.8,60.1	56.1,63.8	55.2,67.2
65 歳以上	総被験者数	62	3	16	201	49
	到達被験者数(%)	4(6.5)	0(0.0)	9(56.3)	134(66.7)	37(75.5)
	95%信頼区間 [a]	1.8,15.7	0.0,70.8	29.9,80.2	59.7,73.1	61.1,86.7
性別						
男性	総被験者数	245	31	116	695	279
	到達被験者数(%)	15(6.1)	7(22.6)	57(49.1)	401(57.7)	172(61.6)
	95%信頼区間 [a]	3.5,9.9	9.6,41.1	39.7,58.6	53.9,61.4	55.7,67.4
女性	総被験者数	53	6	11	151	39
	到達被験者数(%)	9(17.0)	2(33.3)	8(72.7)	120(79.5)	30(76.9)
	95%信頼区間 [a]	8.1,29.8	4.3,77.7	39.0,94.0	72.1,85.6	60.7,88.9
BMI						
25 kg/m^2 未満	総被験者数	98	14	40	305	126
	到達被験者数(%)	10(10.2)	4(28.6)	22(55.0)	203(66.6)	93(73.8)
	95%信頼区間 [a]	5.0,18.0	8.4,58.1	38.5,70.7	61.0,71.8	65.2,81.2
25 kg/m^2 以上	総被験者数	200	23	87	540	192
	到達被験者数(%)	14(7.0)	5(21.7)	43(49.4)	318(58.9)	109(56.8)
	95%信頼区間 [a]	3.9,11.5	7.5,43.7	38.5,60.4	54.6,63.1	49.4,63.9
脂肪肝						
無	総被験者数	155	29	99	396	236
	到達被験者数(%)	16(10.3)	7(24.1)	52(52.5)	246(62.1)	153(64.8)
	95%信頼区間 [a]	6.0,16.2	10.3,43.5	42.2,62.7	57.1,66.9	58.4,70.9
有	総被験者数	143	8	28	450	82
	到達被験者数(%)	8(5.6)	2(25.0)	13(46.4)	275(61.1)	49(59.8)
	95%信頼区間 [a]	2.4,10.7	3.2,65.1	27.5,66.1	56.4,65.6	48.3,70.4
2 型糖尿病						
有	総被験者数	116	6	23	294	96
	到達被験者数(%)	13(11.2)	2(33.3)	7(30.4)	174(59.2)	62(64.6)
	95%信頼区間 [a]	6.1,18.4	4.3,77.7	13.2,52.9	53.3,64.9	54.2,74.1
無	総被験者数	182	31	104	552	222
	到達被験者数(%)	11(6.0)	7(22.6)	58(55.8)	347(62.9)	140(63.1)
	95%信頼区間 [a]	3.1,10.6	9.6,41.1	45.7,65.5	58.7,66.9	56.3,69.4
メタボリックシンドローム						
有	総被験者数	178	-	63	520	151
	到達被験者数(%)	13(7.3)	-	31(49.2)	300(57.7)	91(60.3)
	95%信頼区間 [a]	3.9,12.2	-	36.4,62.1	53.3,62.0	52.0,68.1
無	総被験者数	84	-	27	288	129
	到達被験者数(%)	8(9.5)	-	15(55.6)	198(68.8)	84(65.1)
	95%信頼区間 [a]	4.2,17.9	-	35.3,74.5	63.1,74.1	56.2,73.3
スタチンの併用						
有	総被験者数	178	-	45	489	72
	到達被験者数(%)	16(9.0)	-	22(48.9)	299(61.1)	42(58.3)
	95%信頼区間 [a]	5.2,14.2	-	33.7,64.2	56.7,65.5	46.1,69.8
無	総被験者数	120	37	82	357	246
	到達被験者数(%)	8(6.7)	9(24.3)	43(52.4)	222(62.2)	160(65.0)
	95%信頼区間 [a]	2.9,12.7	11.8,41.2	41.1,63.6	56.9,67.2	58.7,71.0

表 2.7.3.3-28 治療期終了時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達割合（FAS）（続き）

		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)
TG ベースライン時:						
< 500 mg/dL	総被験者数	262	34	118	792	293
	到達被験者数(%)	24(9.2)	9(26.5)	64(54.2)	513(64.8)	195(66.6)
	95%信頼区間 [a]	6.0,13.3	12.9,44.4	44.8,63.4	61.3,68.1	60.8,71.9
500 mg/dL ≤	総被験者数	36	3	9	54	25
	到達被験者数(%)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	8(14.8)	7(28.0)
	95%信頼区間 [a]	0.0,9.7	0.0,70.8	0.3,48.2	6.6,27.1	12.1,49.4
HDL-C ベースライン時:						
< 40 mg/dL	総被験者数	112	17	55	302	132
	到達被験者数(%)	3(2.7)	6(35.3)	24(43.6)	153(50.7)	72(54.5)
	95%信頼区間 [a]	0.6,7.6	14.2,61.7	30.3,57.7	44.9,56.4	45.7,63.2
40 mg/dL ≤	総被験者数	186	20	72	544	186
	到達被験者数(%)	21(11.3)	3(15.0)	41(56.9)	368(67.6)	130(69.9)
	95%信頼区間 [a]	7.1,16.7	3.2,37.9	44.7,68.6	63.5,71.6	62.8,76.4
AST and ALT:						
≤ ULN	総被験者数	212	29	93	635	234
	到達被験者数(%)	21(9.9)	8(27.6)	49(52.7)	417(65.7)	151(64.5)
	95%信頼区間 [a]	6.2,14.7	12.7,47.2	42.1,63.1	61.8,69.4	58.0,70.7
and/or > ULN	総被験者数	83	7	33	201	79
	到達被験者数(%)	3(3.6)	1(14.3)	15(45.5)	102(50.7)	48(60.8)
	95%信頼区間 [a]	0.8,10.2	0.4,57.9	28.1,63.6	43.6,57.9	49.1,71.6
eGFR(mL/min/1.73m^2)						
< 60	総被験者数	44	2	20	119	28
	到達被験者数(%)	4(9.1)	0(0.0)	8(40.0)	81(68.1)	22(78.6)
	95%信頼区間 [a]	2.5,21.7	0.0,84.2	19.1,63.9	58.9,76.3	59.0,91.7
60 ≤ < 90	総被験者数	200	31	81	573	219
	到達被験者数(%)	17(8.5)	8(25.8)	43(53.1)	360(62.8)	137(62.6)
	95%信頼区間 [a]	5.0,13.3	11.9,44.6	41.7,64.3	58.7,66.8	55.8,69.0
90 ≤	総被験者数	54	4	26	154	71
	到達被験者数(%)	3(5.6)	1(25.0)	14(53.8)	80(51.9)	43(60.6)
	95%信頼区間 [a]	1.2,15.4	0.6,80.6	33.4,73.4	43.8,60.1	48.3,72.0
食前投与	総被験者数	11	-	-	38	5
	到達被験者数(%)	0(0.0)	-	-	21(55.3)	5(100.0)
	95%信頼区間 [a]	0.0,28.5	-	-	38.3,71.4	47.8,100.0
食後投与	総被験者数	287	37	127	808	313
	到達被験者数(%)	24(8.4)	9(24.3)	65(51.2)	500(61.9)	197(62.9)
	95%信頼区間 [a]	5.4,12.2	11.8,41.2	42.2,60.1	58.4,65.2	57.3,68.3

-: 該当せず

a: 割合(%)の信頼区間

2.7.3.6.7.1 参照から作成

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 投与回数

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

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

以上から、本剤の投与回数は、1 日 2 回投与が適切と考えられた。

2.7.3.4.2 食事のタイミング

食事がペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響について、健康成人男性を対象に検討した結果、血漿中ペマフィブラート未変化体濃度の tmax は、空腹時投与では約 1.5 時間、食後投与では約 2 時間であった。また、食後投与の Cmax の幾何平均値比は 0.873～0.916 であった。食後投与群で若干の吸収の遅延を認めたものの、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の空腹時投与に対する食後投与の比は 0.892～0.911 であり、食事がペマフィブラートの曝露に及ぼす影響は小さかった（K-877-02、K-877-20、評価資料: 5.3.3.4-1、5.3.3.4-6 から引用）。

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

以上から、ペマフィブラートは、食前・食後を問わず、投与が可能と考えられた。

2.7.3.4.3 用量

TG 高値の脂質異常症患者を対象とした単独療法（K-877-04、K-877-09、K-877-17）及びスタチンとの併用療法（K-877-13、K-877-15、K-877-201）のいずれの試験でも、ペマフィブラートの投与により、空腹時血清 TG の低下が認められ、空腹時血清 TG の低下率及び 150 mg/dL 未満への到達割合は、0.2 mg/日～0.4 mg/日で最大効果を発揮することが示された（2.7.3.3.2.1 参照）。

K-877-09 の成績から、ペマフィブラート 0.2 mg/日～0.4 mg/日の空腹時血清 TG の低下率（0.2 mg/日群-45.532%、0.4 mg/日群-52.193%）は、フェノフィブラート 200 mg/日（-51.692%）（本邦におけるフェノフィブラートの最大用量）に対して非劣性（非劣性マージン 10%）であり、フェノフィブラート 100 mg/日（-36.551%）（本邦において最も処方されている用量）に対して優越性が認められた（2.7.3.2.2.3、2.7.3.3.2.1 参照）。

K-877-17 の成績から、ペマフィブラート 0.2 mg/日～0.4 mg/日の空腹時血清 TG の低下率（0.2 mg/日群-46.226%、0.4 mg/日群-45.850%）は、フェノフィブラート 106.6 mg/日（-39.685%）に対して非劣性かつ優越性が認められた（2.7.3.2.4.3 参照）。

K-877-15 の成績から、ペマフィブラートの開始用量を 0.2 mg/日とし、効果不十分（投

与後 8 週時の空腹時血清 TG 値が 150 mg/dL 以上）の場合に 0.4 mg/日へ増量した群（0.4 mg/日増量群）は、効果不十分の場合に 0.2 mg/日に用量を維持した群（0.2 mg/日維持群）よりも、空腹時血清 TG の低下作用が強く、治療期終了時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満への到達割合も高い傾向が認められた（TG 変化率: 0.2 mg/日維持群 -46.821%、0.4 mg/日増量群-50.848%、TG 150 mg/dL 未満への到達割合: 0.2 mg/日維持群 52.7%、0.4 mg/日増量群 62.4%）。

TG 高値の脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラートの開始用量を 0.2 mg/日とし、効果不十分の場合に 0.4 mg/日へ増量を可能とした K-877-14 の成績から、増量された 16 例中 10 例で空腹時血清 TG の更なる低下が認められた（2.7.3.2.7.3 参照）。

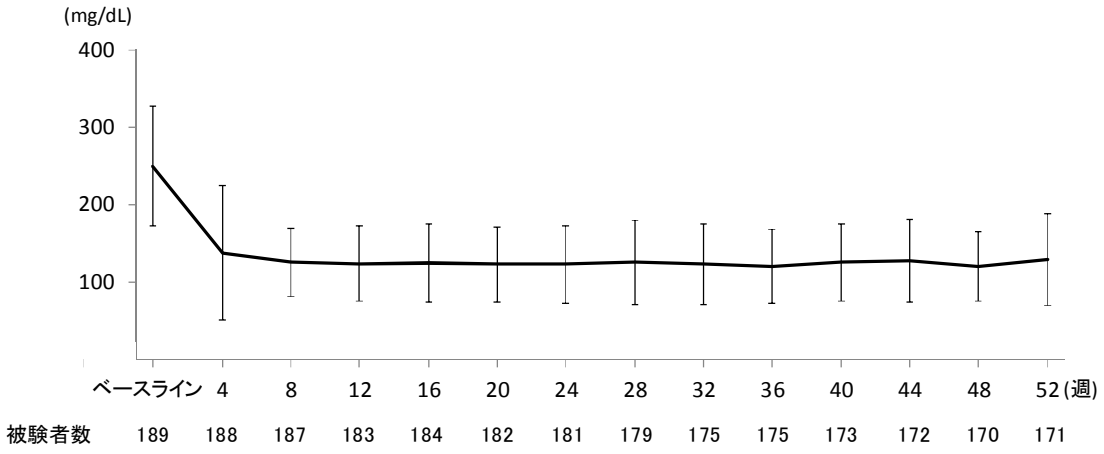
併合解析における部分集団の検討結果から、空腹時血清 TG のベースライン値が 500 mg/dL 以上の集団における空腹時血清 TG 値が 150 mg/dL 未満の到達割合は、0.2 mg/日で 14.8%、0.4 mg/日で 28.0%であり、0.4 mg/日でより高いことが示された（2.7.3.3.3 参照）。

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

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

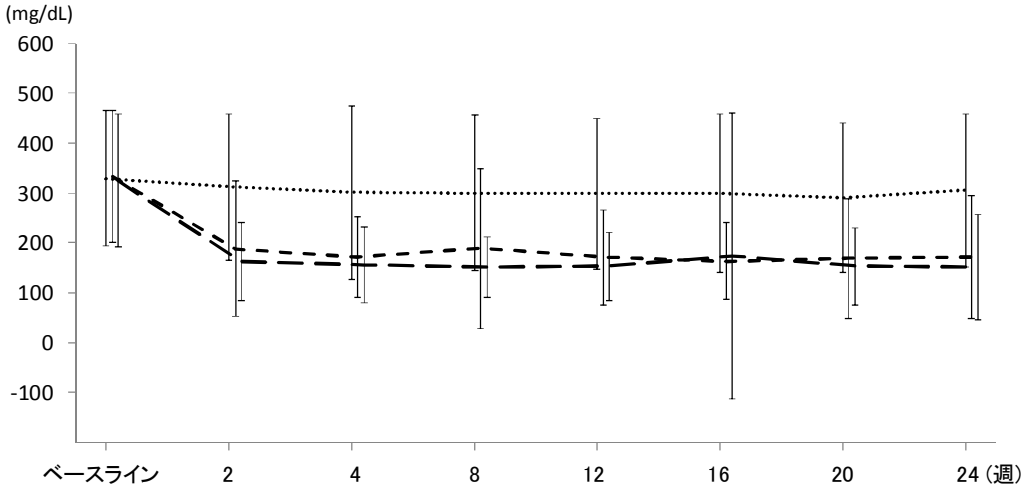
2.7.3.5 効果の持続性及び耐薬性

ペマフィブラートの長期投与の有効性を評価した全ての試験（K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17）において、空腹時血清 TG は、ペマフィブラート投与後 4 週から治療期終了時（K-877-15 及び K-877-17 は 24 週間、K-877-14 及び K-877-16 は 52 週間）まで安定した推移を示した（図 2.7.3.5-1～図 2.7.3.5-4）。



Error bar: 標準偏差
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.2.7.1.1 から作成

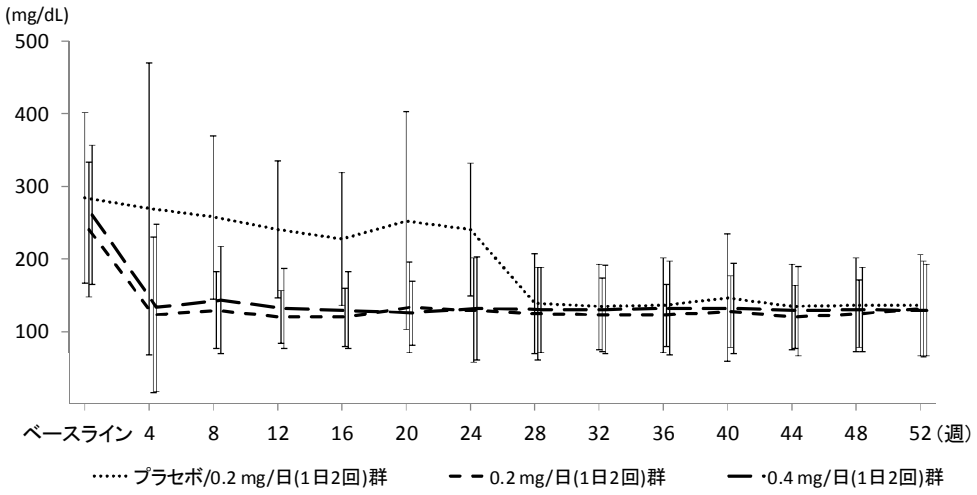
図 2.7.3.5-1 空腹時血清 TG の推移（52 週間）（K-877-14）



被験者数								
プラセボ群	108	106	108	104	104	104	103	103
0.2 mg/日 (1日2回)群	150	150	148	147	144	144	142	140
0.2(0.4) mg/日 (1日2回)群	165	165	163	162	159	159	156	154

Error bar: 標準偏差
K-877-15 (資料 5.3.5.1-5)14.2.F.1.1.1.1 から作成

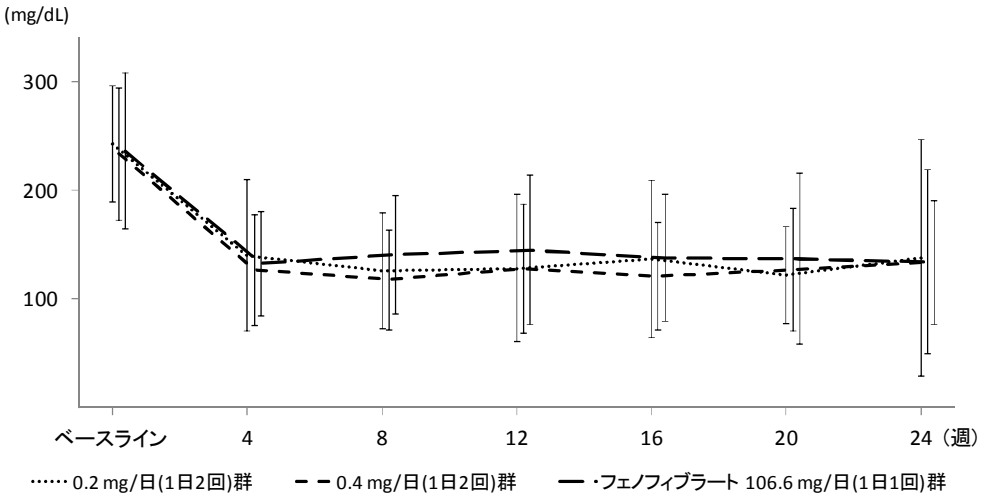
図 2.7.3.5-2 空腹時血清 TG の推移（24 週間）（K-877-15）



被験者数														
プラセボ/0.2 mg/日(1日2回)群	57	56	56	55	55	55	55	55	54	52	52	52	51	51
0.2 mg/日(1日2回)群	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	52	52	51	49
0.4 mg/日(1日2回)群	55	54	53	53	52	51	51	51	50	50	50	51	50	50

Error bar: 標準偏差
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.2.7.1.1 から作成

図 2.7.3.5-3 空腹時血清 TG の推移（52 週間）（K-877-16）



被験者数							
0.2 mg/日 (1日2回)群	73	73	72	71	71	70	69
0.4 mg/日 (1日2回)群	74	74	74	73	74	74	73
フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1日1回)群	76	76	76	72	71	70	68

Error bar: 標準偏差

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.2.7.1.1.1 から作成

図 2.7.3.5-4 空腹時血清 TG の推移（24 週間）（K-877-17）

2.7.3.6 付録

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)

2.7
臨床概要

2.7.4
臨床的安全性

興和株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.2 有害事象 46
2.7.4.2.1 有害事象の解析 46
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 191
2.7.4.3 臨床検査値の評価 192
2.7.4.3.1 肝機能障害に関連する臨床検査値 192
2.7.4.3.2 横紋筋融解症及び腎機能障害に関連する臨床検査値 201
2.7.4.3.3 貧血及び出血に関連する臨床検査値 207
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 217
2.7.4.4.1 体重、BMI 217
2.7.4.4.2 血圧、脈拍数 217
2.7.4.4.3 心電図 217
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 226
2.7.4.5.1 内因性要因 226
2.7.4.5.2 外因性要因 246
2.7.4.5.3 薬物相互作用 253
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 253
2.7.4.5.5 小児への使用 253
2.7.4.5.6 過量投与 253
2.7.4.5.7 薬物乱用 253
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 253
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 254
2.7.4.6 市販後データ 254
2.7.4.7 付録 254

略号一覧表

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	ボディー・マス指数
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ−グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白-コレステロール
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)	ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A
INR	international normalized ratio	国際標準比
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白-コレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
non HDL-C	non-high density lipoprotein-cholesterol	non HDL-コレステロール
PT	Preferred Term	基本語
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time- international normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcB	corrected QT (Bazett)	Bazett 法による補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT (Fridericia)	Fridericia 法による補正 QT 間隔
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TG	Triglyceride	トリグリセリド

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概要

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

本項では、脂質異常症患者を対象とした K-877-04、K-877-09、K-877-11、K-877-13～17、K-877-19 の成績及び併合解析の結果を中心に評価した。

国内及び海外で実施した第 I 相試験、第 II 相試験及び臨床薬理試験については、個々の試験成績に基づいて安全性を評価し、それらの成績を各試験の 2.7.6 に添付した。

表 2.7.4.1-1 脂質異常症患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の一覧（評価資料）

試験番号 資料番号 相	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-04 資料 5.3.5.1-1 第 II 相	用量探索的試験	多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者	(1) プラセボ (2) 0.05 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (4) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (5) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (6) フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)	12 週間	(1) 36 (2) 37 (3) 37 (4) 38 (5) 39 (6) 37	2010 年 11 月～ 2011 年 7 月
K-877-09 資料 5.3.5.1-2 第 II/III 相	フェノフィブラートとの比較検証試験	多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者	(1) プラセボ (2) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (4) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (5) フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (6) フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)	12 週間	(1) 43 (2) 45 (3) 128 (4) 85 (5) 85 (6) 140	2012 年 5 月～ 2012 年 12 月
K-877-13 資料 5.3.5.1-3 第 III 相	ピタバスタチン併用時の用量反応試験	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者	(1) プラセボ (2) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (4) 0.4 mg/日(1 日 2 回) いずれの群もピタバスタチン 2 mg/日(1 日 1 回)を併用	12 週間	(1) 46 (2) 45 (3) 49 (4) 48	2012 年 5 月～ 2013 年 10 月
K-877-17 資料 5.3.5.1-4 第 III 相	フェノフィブラートとの比較検証試験	多施設、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者	(1) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (2) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (3) フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	24 週間	(1) 73 (2) 74 (3) 76	2014 年 8 月～ 2015 年 5 月

表 2.7.4.1-1 脂質異常症患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の一覧（評価資料）（続き）

試験番号 資料番号 相	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-15 資料 5.3.5.1-5 第 III 相	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者	第 1 期 (1) プラセボ(1 日 2 回) (2) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.2 mg/日(1 日 2 回) 第 2 期 (1) プラセボ(1 日 2 回) (2) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.2 mg/日(増量対象 0.4 mg/日)(1 日 2 回)	第 1 期 12 週間 第 2 期 12 週間	(1) 108 (2) 150 (3) 165	2013 年 2 月～ 2014 年 4 月
K-877-16 資料 5.3.5.1-6-1 (6 ヶ月) 5.3.5.1-6-2 (1 年) 第 III 相	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者	第 1 期 (1) プラセボ(1 日 2 回) (2) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.4 mg/日(1 日 2 回) 第 2 期 (1) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (2) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.4 mg/日(1 日 2 回)	第 1 期 24 週間 第 2 期 28 週間	第 1 期 (1) 57 (2) 54 (3) 55 第 2 期 (1) 57 (2) 54 (3) 55	2014 年 2 月～ 2015 年 12 月
K-877-14 資料 5.3.5.2-1-1 (6 ヶ月) 5.3.5.2-1-2 (1 年) 第 III 相	TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験	多施設、非盲検試験	TG 高値を示す脂質異常症患者	0.2 mg/日(増量時 0.4 mg/日) (1 日 2 回)	52 週間	189	2014 年 5 月～ 2015 年 11 月

表 2.7.4.1-2 第 I 相試験及び臨床薬理試験の一覧（評価資料）

試験番号 資料番号	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-01 資料 5.3.3.1-1	第 I 相単回投与試験	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	健康成人男性	(1) プラセボ (2) 0.3 mg (3) 0.5 mg (4) 1 mg	単回	(1) 6 (2) 8 (3) 8 (4) 8	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-02 資料 5.3.3.4-1	食事の影響試験	単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人男性	0.4 mg(空腹時) 0.4 mg(食後)	単回	12	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-03 資料 5.3.3.1-2	第 I 相反復投与試験	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	健康成人男性	(1) プラセボ(1 日 1 回) (2) プラセボ(1 日 2 回) (3) 0.1 mg/日(1 日 1 回) (4) 0.2 mg/日(1 日 1 回) (5) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (6) 0.4 mg/日(1 日 1 回) (7) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (8) 0.8 mg/日(1 日 2 回)	7 日間	(1) 6 (2) 6 (3) 8 (4) 8 (5) 8 (6) 8 (7) 8 (8) 8	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
			高 TG 血症患者	(1) プラセボ (2) 0.2 mg/日(1 日 1 回) (3) 0.2 mg/日(1 日 2 回)	15 日間	(1) 10 (2) 10 (3) 10	
K-877-05 資料 5.3.3.4-2	ピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4 mg/日(1 日 2 回) ピタバスタチン 4 mg/日(1 日 1 回)	7 日間	18	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-06 資料 5.3.3.4-3	アトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4 mg/日(1 日 2 回) アトルバスタチン 20 mg/日(1 日 1 回)	7 日間	18	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.4.1-2 第 I 相試験及び臨床薬理試験の一覧（評価資料）（続き）

試験番号 資料番号	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-10 資料 5.3.3.3-1	肝機能障害者を対象とした薬物動態試験	多施設、非盲検、単回投与試験	(1) 肝機能正常者 (2) 肝硬変患者(Child-Pugh 分類 A) (3) 肝硬変患者(Child-Pugh 分類 B) (4) 脂肪肝患者	0.2 mg	単回	(1) 8 (2) 8 (3) 8 (4) 10	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-12 資料 5.3.3.3-2	腎機能障害者を対象とした薬物動態試験	単施設、非盲検、単回投与試験	(1) 腎機能正常者 (2) 軽度腎機能障害者 (3) 中等度腎機能障害者 (4) 高度腎機能障害者 (5) 末期腎不全者	0.2 mg	単回	(1) 8 (2) 8 (3) 9 (4) 8 (5) 8	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-18 資料 5.3.3.4-4	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラバスタチン 20 mg/日(1 日 1 回)	7 日間	18	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
				0.4 mg/日(1 日 2 回) シンバスタチン 20 mg/日(1 日 1 回)	7 日間	20	
				0.4 mg/日(1 日 2 回) フルバスタチン 60 mg/日(1 日 1 回)	7 日間	19	

表 2.7.4.1-2 第 I 相試験及び臨床薬理試験の一覧（評価資料）（続き）

試験番号 資料番号	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-20 資料 5.3.3.4-6	ペマフィブラート 0.1 mg 錠（市販予定製剤）食事の影響試験	単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人男性	0.1 mg(空腹時) 0.1 mg(食後)	単回 ×2 期	16（空腹時先行群 8、食後先行群 8）	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月
K-877-102 資料 5.3.4.1-1	Thorough QT 試験	単施設、無作為化、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー比較試験	健康成人	プラセボ 0.4 mg 1.6 mg モキシフロキサシン 400 mg	単回 ×4 期	56	2014 年 1 月～ 2014 年 4 月
K-877-11 資料 5.3.4.2-1	HDL 機能評価試験	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	TG 高値かつ HDL-C 低値の脂質異常症患者	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	4 週間	33（プラセボ先行群 16、ペマフィブラート先行群 17）	2014 年 6 月～ 2014 年 10 月
K-877-19 資料 5.3.4.2-2	インスリン感受性評価試験	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	TG 高値の脂質異常症患者	(1) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (2) プラセボ	12 週間	(1) 19 (2) 8	2013 年 12 月～ 2015 年 3 月

実施国: K-877-102 は米国、その他の試験は国内

表 2.7.4.1-3 海外第 I 相、第 II 相試験及び臨床薬理試験の一覧（参考資料）

試験番号 資料番号	実施国	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数 (例)	実施期間
K-877-07 資料 5.3.1.1-1	英国	^{14}C-ペマフィブラートの吸収、代謝及び排泄の評価並びにペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティの推定	単施設、1 群 2 期クロスオーバー試験、非盲検試験	健康成人男性	第 1 期: 0.2 mg(経口投与) + ^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg(静脈内投与) 第 2 期: ^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg (経口投与)	単回	8	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-08 資料 5.3.3.4-5	英国	ロスバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	健康成人男性	0.4 mg/日(1 日 2 回) ロスバスタチン 20 mg/日 (1 日 1 回)	7 日間	29	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-101 資料 5.3.3.1-4	米国	第 I 相反復投与試験	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	健康な成人男性又は女性	(1) プラセボ (2) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (4) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (5) 0.4 mg/日(1 日 1 回) (6) 0.8 mg/日(1 日 2 回) (7) 0.8 mg/日(1 日 1 回) (8) 1.6 mg/日(1 日 1 回)	7 日間	(1) 14 (2) 10 (3) 10 (4) 10 (5) 10 (6) 10 (7) 10 (8) 10	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
K-877-103 資料 5.3.3.4-7	米国	シクロスポリンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg シクロスポリン（Cy） 600 mg	単回 ×2 期 Cy: 単回	20	2014 年 6 月～ 2014 年 8 月
K-877-104 資料 5.3.3.4-8	米国	クラリスロマイシンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg クラリスロマイシン（Cl） 1000 mg/日(1 日 2 回)	単回 ×2 期 Cl: 8 日	20	2014 年 6 月～ 2014 年 8 月

表 2.7.4.1-3 海外第 I 相、第 II 相試験及び臨床薬理試験の一覧（参考資料）（続き）

試験番号 資料番号	実施国	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-105 資料 5.3.3.4-9	米国	フルコナゾールがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg フルコナゾール（F） 400 mg/日(1 日 1 回)	単回 ×2 期 F: 11 日	20	2014 年 7 月～ 2014 年 8 月
K-877-106 資料 5.3.3.4-10	米国	ペマフィブラートがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.8 mg/日(1 日 2 回) ジゴキシン（D） 0.25 mg/日 (1 日 1 回)[初日のみ 0.5 mg/日 (1 日 2 回)]	6 日 D: 16 日	20	2014 年 8 月～ 2014 年 9 月
K-877-107 資料 5.3.3.4-11	米国	リファンピシンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 3 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg リファンピシン（R） 600 mg/日(1 日 1 回)	単回 ×3 期 R: 11 日	20	2014 年 9 月～ 2014 年 10 月
K-877-108 資料 5.3.3.4-12	米国	ペマフィブラートがワルファリンの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg/日(1 日 2 回) ワルファリン（W） 1、2 日目 5 mg/日(1 日 1 回)、 3 日目より投与量調整、10 日目以降維持用量	8 日 W: 21 日	20	2016 年 1 月～ 2016 年 2 月
K-877-109 資料 5.3.3.4-13	米国	クロピドグレルがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験	単施設、非盲検、1 群 3 期クロスオーバー比較試験	健康成人	0.4 mg クロピドグレル（Clo） 4 日目 300 mg、5 日目以降 75 mg/日(1 日 1 回)	単回 ×3 期 Clo: 6 日	20	2016 年 9 月～ 2016 年 10 月

表 2.7.4.1-3 海外第 I 相、第 II 相試験及び臨床薬理試験の一覧（参考資料）（続き）

試験番号 資料番号	実施国	試験の 種類/目的	デザイン	対象	用量	投与 期間	安全性解析 対象集団の 被験者数(例)	実施期間
K-877-201 資料 5.3.5.1-7	欧州	スタチン併用時の用量反応試験	多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者	(1) 0.1 mg/日(1 日 2 回) (2) 0.2 mg/日(1 日 2 回) (3) 0.4 mg/日(1 日 2 回) (4) 0.1 mg/日(1 日 1 回) (5) 0.2 mg/日(1 日 1 回) (6) 0.4 mg/日(1 日 1 回) (7) プラセボ	12 週間	(1) 57 (2) 58 (3) 57 (4) 58 (5) 58 (6) 59 (7) 60	2013 年 10 月 ～ 2014 年 9 月

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 安全性の評価

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

(2) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

1) 重篤な有害事象の定義

有害事象の重篤度判定基準を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4 有害事象の重篤度判定基準

(1) 重篤	重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下のものをいう。 1) 死に至るもの 2) 生命を脅かすもの 3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの [a] 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 5) 先天異常をきたすもの その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記 1)～5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、医学的及び科学的根拠に基づき判断し、通常、それらの事象も重篤とみなす。
(2) 重篤でない	上記以外

a: 治療のためではない入院(検査入院や人間ドック)は除く

2) 有害事象の程度

有害事象の程度は、表 2.7.4.1-5 に示した基準を目安に分類した。ただし、臨床検査値の異常変動のみの場合は、有害事象の程度を評価しなかった。

表 2.7.4.1-5 有害事象の程度評価基準

(1) 軽度	日常生活(食事、睡眠、入浴、外出、仕事、運動など)に支障を与えない
(2) 中等度	日常生活(食事、睡眠、入浴、外出、仕事、運動など)に支障を与える
(3) 高度	日常生活(食事、睡眠、入浴、外出、仕事、運動など)が不可能

3) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は、表 2.7.4.1-6 に示した基準を目安に分類した。有害事象のうち、「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」に分類されたものを副作用とした。

なお、ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）では、ペマフィブラート及びピタバスタチンのそれぞれについて因果関係を判定した。

表 2.7.4.1-6 治験薬との因果関係評価基準

(1)	関連なし / Not related / Unrelated / None	被験者の状態や治験の方法、条件など明らかに治験薬以外の原因が特定できるとき
(2)	関連あるとはいえない / Improbably related / Improbable	治験薬を原因と特定することに合理的な時間的関連がないとき
(3)	関連あるかもしれない [a] / Possibly related / Possible	治験薬投与時期と合理的な時間的関連が認められるが、被験者の状態や治験の方法、条件など治験薬以外の原因も疑われるとき
(4)	おそらく関連あり [a] / Probably related / Probable	治験薬投与時期と合理的な時間的関連が認められる、又は既知の有害事象、治験薬や類薬の薬理作用から予測できる有害事象であり、被験者の状態や治験の方法、その他の要因など治験薬以外の原因で合理的に説明できないとき
(5)	関連あり [a] / Definitely related / Definite	治験薬投与時期と合理的な時間的関連が認められ、かつ、既知の有害事象、治験薬又は類薬の薬理作用から予測できる有害事象であり、被験者の状態や治験の方法、その他の要因など治験薬以外の原因で合理的に説明できないとき

a: (3)～(5)に分類されるものを副作用として扱う

(3) 有害事象のコーディング

症例報告書に記載された有害事象情報に基づき、MedDRA/J から適切な用語を選択し、有害事象をコーディングした。発現した有害事象を試験ごとに提示する場合、MedDRA/J のバージョンは当該試験の総括報告書に準じた。各試験で用いた MedDRA/J の Version を表 2.7.4.1-7 に示した。併合解析では、全ての有害事象を MedDRA/J Ver. 18.0 でコーディングした。

表 2.7.4.1-7 各試験で用いた MedDRA/J の Version

試験番号	MedDRA/J の Version
K-877-04	Ver. 14.0
K-877-09	Ver. 15.1
K-877-13	Ver. 16.1
K-877-14	Ver. 18.0
K-877-15	Ver. 17.0
K-877-16	Ver. 18.0
K-877-17	Ver. 18.0
K-877-19	Ver. 17.1

1) 有害事象の集計期間

本資料中では、治療期開始から事後検査終了までに発現した有害事象に基づいてペマフィブラートの安全性を評価した。

2) 有害事象の集計方法

国内第 II 相及び第 III 相試験（K-877-04、09、13～17 試験）のデータを用いて、以下の解析を行った。

- 有害事象及び副作用の発現被験者数、発現割合及び発現件数（全事象、SOC 別、PT 別）を群ごとに集計した。
- 程度別、治験薬との因果関係別に上記と同様の集計を行った。
- 時期別に上記と同様の集計を行った（K-877-14～17 試験のみ）
- 有害事象及び副作用の発現割合（全事象）について、ペマフィブラート各群の用量反応性をプラセボ群を含めた Cochran-Armitage 検定で検討した（K-877-04、09、13 試験のみ）。
- Fisher の直接確率検定を用いて、プラセボ群とペマフィブラート各群の間で、有害事象及び副作用の発現割合（全事象）を比較した（K-877-09、13、15、17 試験）。
- Fisher の直接確率検定を用いて、ペマフィブラート各群とフェノフィブラート各群の間で、有害事象及び副作用の発現割合（全事象）を比較した（K-877-09、17 試験のみ）。

併合解析に用いた臨床試験及び群構成を表 2.7.4.1-8 に示した。

併合解析では、国内第 II 相及び第 III 相試験（K-877-04、09、13～17 試験）及び臨床薬理試験 2 試験（K-877-11、K-877-19 試験）のデータ（K-877-11 試験はペマフィブラート投与期のデータのみ）を用いて、以下の解析を実施した。

- 全ての有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、並びに軽度、中等度及び高度の有害事象の発現被験者数及び発現割合を群ごとに集計した。
- 副作用について、上記と同様の集計を行った。

- 有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合（全事象、SOC 別、PT 別）を群ごとに集計した。
- 程度別、時期別に上記と同様の集計を行った。

また、以下の部分集団において、上記の解析を実施した。なお、「スタチン併用有」を、治験期間中［治験薬投与開始～各評価時点(24 週時点又は 52 週最終観察)までの期間］のいずれかの時点でスタチンを併用している集団とし、それ以外を「スタチン併用無」の集団と定義した。

- スタチン併用無
- スタチン併用有
- 腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）
- 肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]
- 腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有

表 2.7.4.1-8 併合解析に用いた臨床試験及び群構成

種類	併合した臨床試験及びデータ	投与群
全データ評価 （52 週時、24 週時） （ペマフィブラートを投与された全ての被験者の全時点を含む安全性の評価を目的とした解析）	K-877-04、K-877-09、K-877-11、K-877-13、K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17、K-877-19 の全データ	・プラセボ※1 ・ペマフィブラート全例※2 ※1) 24 週時集計のみ ※2) ペマフィブラート全ての用量を含めた集団
長期投与評価 （ペマフィブラートを 52 週投与された被験者の長期投与時の安全性の評価を目的とした解析）	K-877-14、K-877-16	・ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日
12 週評価 （対照群との比較及び用量反応性の評価を目的とした解析）	K-877-04、K-877-09、K-877-13、K-877-14、K-877-15、K-877-16、K-877-17 、 K-877-19 の 12 週時までの併合データ	・プラセボ ・0.05 mg/日 (1 日 2 回) ・0.1 mg/日 (1 日 2 回) ・0.2 mg/日 (1 日 2 回) ・0.4 mg/日 (1 日 2 回) ・フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) ・フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回) ・フェノフィブラート 200 mg/日 (1 日 1 回)

なお、同一被験者に同一の事象が複数件生じた場合は、程度別の被験者数の集計では最も程度の高いものに集約して集計することとした。件数の集計では重複を考慮せず集計した。

3) 注目した有害事象

肝臓、腎臓、筋、心血管系及び QT 間隔への影響並びに血液学的影響を検討するため、併合解析では、表 2.7.4.1-9 に示す SMQ に該当する有害事象を抽出し、それらの有害事象の発現割合（全事象、SOC 別、PT 別）を群ごとに集計した。

表 2.7.4.1-9 注目した有害事象

注目した有害事象	事象抽出に用いた SMQ	背景
肝臓への影響	薬剤に関連する肝障害－包括的検索(SMQ)	フィブラート系薬剤の代表的な副作用であるため、肝機能障害に注目した。
	胆石が関連する障害(SMQ)	フィブラート系薬剤で胆石形成が報告されていることから、胆石に注目した。
腎臓への影響	急性腎不全(SMQ)	フィブラート系の薬剤では、重大な副作用として筋肉痛、脱力感、CK 上昇などを特徴とする横紋筋融解症と、これに伴う重篤な腎障害(急性腎不全など)の発現が知られているため、腎臓及び筋への影響に注目した。
筋への影響	横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)	
血液学的影響	出血(SMQ)	フィブラート系薬剤で貧血、血小板減少など血液への影響が報告されていることから、血液学的影響に注目した。
	造血障害による赤血球減少症(SMQ)	
心血管系への影響	心筋梗塞(SMQ)	ペマフィブラートによる QT 間隔延長のリスクを評価すると共に、心血管系への影響に注目した。
	中枢神経系出血および脳血管性疾患(SMQ)	
QT 間隔への影響	トルサード ド ポアント／ＱＴ延長(SMQ)	

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 用量探索的試験（K-877-04）

K-877-04 では、プラセボ、ペマフィブラート 0.05、0.1、0.2 又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）のいずれかを 12 週間投与した。安全性解析対象集団は 224 例で、群別の内訳はプラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 37 例、0.1 mg/日群 37 例、0.2 mg/日群 38 例、0.4 mg/日群 39 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 37 例であった。フェノフィブラート 100 mg/日群の 1 例では投与期間が 5 週間であったが、これを除く 223 例が 12 週間の投与を完了した（表 2.7.4.1-10）。

表 2.7.4.1-10 治験薬投与期間（K-877-04）

投与期間	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)	計
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)		
	n = 36	n = 37	n = 37	n = 38	n = 39	n = 37	n = 224
カテゴリー[a]							
～28 日	0	0	0	0	0	0	0
29～56 日	0	0	0	0	0	1(2.7)	1(0.4)
57～70 日	0	0	0	0	0	0	0
71～84 日	0	0	0	0	0	0	0
85 日～[b]	36 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)	39 (100.0)	36 (97.3)	223(99.6)

a: 数値は被験者数(%)
b: 12 週投与を完了した被験者の投与期間を「85 日～」カテゴリーに分類
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)10.1 及び 16.2.1 から引用・算出

2.7.4.1.2.2 フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）

K-877-09 では、プラセボ、ペマフィブラート 0.1、0.2 又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）、フェノフィブラート 100 又は 200 mg/日（1 日 1 回）のいずれかを 12 週間投与した。安全性解析対象集団は 526 例で、群別の内訳はプラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 128 例、0.4 mg/日群 85 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 85 例、200 mg/日群 140 例であった。

治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-11 に示した。投与期間の平均値は 83.1 日であった。

表 2.7.4.1-11 治験薬投与期間（K-877-09）

投与期間	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		計
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)	
	n = 43	n = 45	n = 128	n = 85	n = 85	n = 140	n = 526
基本統計量(日)							
平均値	85.3	81.8	84.1	83.0	82.1	82.5	83.1
標準偏差	2.0	14.2	10.7	12.8	14.9	12.3	12.1
最小値	80	7	4	16	2	9	2
中央値	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
最大値	92	92	92	92	92	92	92
カテゴリー[a]							
～28 日	0	1(2.2)	2(1.6)	3(3.5)	3(3.5)	1(0.7)	10(1.9)
29～56 日	0	2(4.4)	1(0.8)	0	1(1.2)	6(4.3)	10(1.9)
57～70 日	0	0	2(1.6)	2(2.4)	1(1.2)	4(2.9)	9(1.7)
71～84 日	6(14.0)	9(20.0)	15(11.7)	12(14.1)	12(14.1)	21(15.0)	75(14.3)
85 日～	37(86.0)	33(73.3)	108(84.4)	68(80.0)	68(80.0)	108(77.1)	422(80.2)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-1 及び 14.1.2.1 から引用改変

2.7.4.1.2.3 ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）

ピタバスタチン併用時の用量反応試験では、ペマフィブラート 0.1、0.2、0.4 mg/日（1 日 2 回）又はプラセボをピタバスタチン 2 mg/日（1 日 1 回）と 12 週間併用投与した。安全性解析対象集団はペマフィブラート、ピタバスタチン共に 188 例で、群別の内訳はプラセボ群 46 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 49 例、0.4 mg/日群 48 例であった。

治療期（ペマフィブラートとピタバスタチンの併用投与期）中の治験薬投与期間を表 2.7.4.1-12（ペマフィブラート）及び表 2.7.4.1-13（ピタバスタチン）に示した。ペマフィブラート投与期間の平均値は 84.0 日であった。

表 2.7.4.1-12 治験薬投与期間: ペマフィブラート（K-877-13）

投与期間	プラセボ n = 46	0.1 mg/日 (1 日 2 回) n = 45	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 49	0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 48	計 n = 188
基本統計量(日)					
平均値	84.4	83.4	83.1	85.1	84.0
標準偏差	3.8	9.5	13.1	3.5	8.5
最小値	78	25	16	78	16
中央値	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
最大値	92	92	92	93	93
カテゴリー[a]					
～14 日	0	0	0	0	0
15～28 日	0	1(2.2)	2(4.1)	0	3(1.6)
29～56 日	0	0	0	0	0
57～84 日	16(34.8)	12(26.7)	10(20.4)	12(25.0)	50(26.6)
85 日～	30(65.2)	32(71.1)	37(75.5)	36(75.0)	135(71.8)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.2.1 から引用改変

表 2.7.4.1-13 治療期中の治験薬投与期間: ピタバスタチン（K-877-13）

投与期間	プラセボ n = 46	0.1 mg/日 (1 日 2 回) n = 45	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 49	0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 48	計 n = 188
基本統計量(日)					
平均値	83.6	82.4	82.1	84.1	83.0
標準偏差	3.6	9.4	13.0	3.5	8.4
最小値	77	25	15	77	15
中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最大値	91	91	91	92	92
カテゴリー[a]					
～14 日	0	0	0	0	0
15～28 日	0	1(2.2)	2(4.1)	0	3(1.6)
29～56 日	0	0	0	0	0
57～84 日	37(80.4)	37(82.2)	31(63.3)	36(75.0)	141(75.0)
85 日～	9(19.6)	7(15.6)	16(32.7)	12(25.0)	44(23.4)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.2.2 から引用改変

2.7.4.1.2.4 フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）

K-877-17 では、ペマフィブラート 0.2、0.4 mg/日（1 日 2 回）、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）のいずれかを 24 週間投与した。安全性解析対象集団は 223 例で、群別の内訳はペマフィブラート 0.2 mg/日群 73 例、0.4 mg/日群 74 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日群 76 例であった。

治験薬投与期間を表 2.7.4.1-14 に示した。投与期間の平均値は 163.0 日であった。

表 2.7.4.1-14 治験薬投与期間（K-877-17）

投与期間	ペマフィブラート		フェノフィブラート	計
	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 73	0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 74	106.6 mg/日 (1 日 1 回) n = 76	n = 223
基本統計量(日)				
平均値	163.5	166.9	158.8	163.0
標準偏差	22.6	5.9	31.0	22.6
最小値	21	124	40	21
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0
最大値	176	176	201	201
カテゴリー[a]				
～28 日	1(1.4)	0	0	1(0.4)
29～56 日	1(1.4)	0	1(1.3)	2(0.9)
57～84 日	0	0	5(6.6)	5(2.2)
85～112 日	0	0	1(1.3)	1(0.4)
113～140 日	1(1.4)	1(1.4)	0	2(0.9)
141～168 日	19(26.0)	27(36.5)	23(30.3)	69(30.9)
169 日～	51(69.9)	46(62.2)	46(60.5)	143(64.1)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.2.1 から引用改変

2.7.4.1.2.5 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（K-877-15）

治療期第 1 期（治療期 0～12 週）に、適格であった被験者を二重盲検下でプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、又はペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に 2: 3: 3 の比率で無作為に割付け 24 週間投与した（治療期第 1 期、第 2 期それぞれ 12 週間）。ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に割付けられた被験者は、効果不十分（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上）であった場合は治療期 12 週時からペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）投与へ増量した。安全性解析対象集団は 423 例で、割付群別の内訳はプラセボ群 108 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 150 例、0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 165 例であった。

治験薬投与期間を表 2.7.4.1-15 に示した。投与期間の平均値は 162.7 日であった。

表 2.7.4.1-15 治験薬投与期間（K-877-15）

投与期間	プラセボ n = 108	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 150	0.2 mg/日 (0.4 mg/日増量) (1 日 2 回) n = 165	計 n = 423
基本統計量(日)				
平均値	163.0	162.5	162.7	162.7
標準偏差	26.8	27.4	26.6	26.9
最小値	14	3	13	3
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0
最大値	176	176	176	176
カテゴリー[a]				
～14 日	1(0.9)	1(0.7)	2(1.2)	4(0.9)
15～28 日	0	2(1.3)	1(0.6)	3(0.7)
29～56 日	3(2.8)	2(1.3)	2(1.2)	7(1.7)
57～84 日	0	1(0.7)	1(0.6)	2(0.5)
85～112 日	0	1(0.7)	2(1.2)	3(0.7)
113～140 日	1(0.9)	2(1.3)	1(0.6)	4(0.9)
141～168 日	29(26.9)	35(23.3)	43(26.1)	107(25.3)
169 日～	74(68.5)	106(70.7)	113(68.5)	293(69.3)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.1.2.1.1 から引用改変

2.7.4.1.2.6 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（K-877-16）

K-877-16 の治療期第 1 期では、プラセボ、ペマフィブラート 0.2、0.4 mg/日（1 日 2 回）のいずれかを 24 週間投与した。治療期第 2 期では、第 1 期で 0.2、0.4 mg/日に割り付けられた被験者に、それぞれ継続してペマフィブラート 0.2、0.4 mg/日（1 日 2 回）を 28 週間投与した。第 1 期でプラセボ群に割り付けられた被験者は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）へ切り替えた。安全性解析対象集団は 166 例で、群別の内訳はプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 54 例、0.4 mg/日群 55 例であった。

治験薬投与期間を表 2.7.4.1-16 に示した。投与期間の平均値は 347.7 日であった。

表 2.7.4.1-16 治験薬投与期間（K-877-16）

投与期間	プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 57	0.2 mg/日 (1 日 2 回) n = 54	0.4 mg/日 (1 日 2 回) n = 55	計 n = 166
基本統計量(日)				
平均値	344.6	358.8	339.9	347.7
標準偏差	69.1	23.1	84.6	64.8
最小値	14	253	2	2
中央値	365.0	365.0	365.0	365.0
最大値	372	372	372	372
カテゴリー[a]				
～28 日	1(1.8)	0	2(3.6)	3(1.8)
29～56 日	0	0	0	0
57～84 日	1(1.8)	0	1(1.8)	2(1.2)
85～112 日	0	0	1(1.8)	1(0.6)
113～140 日	0	0	0	0
141～168 日	0	0	0	0
169～196 日	1(1.8)	0	0	1(0.6)
197～224 日	1(1.8)	0	0	1(0.6)
225～252 日	1(1.8)	0	1(1.8)	2(1.2)
253～280 日	0	2(3.7)	0	2(1.2)
281～308 日	1(1.8)	1(1.9)	0	2(1.2)
309～336 日	0	1(1.9)	0	1(0.6)
337～364 日	15(26.3)	16(29.6)	15(27.3)	46(27.7)
365 日～	36(63.2)	34(63.0)	35(63.6)	105(63.3)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.1.2.1 から引用改変

2.7.4.1.2.7 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）

K-877-14 では、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.2 mg/日で効果不十分と判断された場合、治療期 12 週以降に 0.4 mg/日に増量可）を 52 週間投与することとした。

治験薬投与期間を表 2.7.4.1-17 に示した。投与期間の平均値は 344.7 日であった。

表 2.7.4.1-17 治験薬投与期間（K-877-14）

投与期間	0.2 mg/日(増量時 0.4 mg/日) (1 日 2 回) n = 189
基本統計量(日)	
平均値	344.7
標準偏差	66.9
最小値	13
中央値	365.0
最大値	372
カテゴリー[a]	
～28 日	2(1.1)
29～56 日	1(0.5)
57～84 日	1(0.5)
85～112 日	3(1.6)
113～140 日	0
141～168 日	3(1.6)
169～196 日	1(0.5)
197～224 日	2(1.1)
225～252 日	3(1.6)
253～280 日	1(0.5)
281～308 日	2(1.1)
309～336 日	0
337～364 日	42(22.2)
365 日～	128(67.7)

a: 数値は被験者数(%)

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.1.2.1 から引用改変

2.7.4.1.2.8 併合解析

(1) 全データ評価群

安全性解析対象集団は、プラセボ群 298 例、ペマフィブラート全例の 24 週集計では 1363 例、52 週集計では 1418 例であった。

併合解析での治験薬投与期間を表 2.7.4.1-18 に示した。ペマフィブラート全例（52 週）の投与期間の平均値は 167.6 日であった。

表 2.7.4.1-18 治験薬投与期間（併合解析: 全データ評価）

投与期間	24 週		52 週
	プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
	n = 298	n = 1363	n = 1418
基本統計量(日)			
平均値	128.3	127.1	167.6
標準偏差	44.0	46.1	105.8
最小値	14	2	2
中央値	162.0	162.0	163.0
最大値	176	176	372
カテゴリー[a]			
～28 日	2(0.7)	20(1.5)	21(1.5)
29～56 日	3(1.0)	42(3.1)	43(3.0)
57～84 日	39(13.1)	134(9.8)	135(9.5)
85～112 日	95(31.9)	435(31.9)	435(30.7)
113～140 日	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)
141～168 日	43(14.4)	200(14.7)	127(9.0)
169～196 日	115(38.6)	527(38.7)	336(23.7)
197～224 日	-	-	34(2.4)
225～252 日	-	-	4(0.3)
253～280 日	-	-	3(0.2)
281～308 日	-	-	3(0.2)
309～336 日	-	-	1(0.1)
337～364 日	-	-	73(5.1)
365 日～	-	-	197(13.9)

a: 数値は被験者数(%)

-: 該当なし

2.7.4.7.1.2.1、2.7.4.7.3.2.1 参照

(2) 長期投与評価群

安全性解析対象集団は、ペマフィブラート全例 298 例であった。

併合解析での治験薬投与期間を表 2.7.4.1-19 に示した。投与期間の平均値は 346.4 日であった。

表 2.7.4.1-19 治験薬投与期間（併合解析：長期投与評価）

投与期間	ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日 n = 298
基本統計量(日)	
平均値	346.4
標準偏差	65.3
最小値	2
中央値	365.0
最大値	372
カテゴリー[a]	
～28 日	4(1.3)
29～56 日	1(0.3)
57～84 日	2(0.7)
85～112 日	4(1.3)
113～140 日	0
141～168 日	3(1.0)
169～196 日	1(0.3)
197～224 日	2(0.7)
225～252 日	4(1.3)
253～280 日	3(1.0)
281～308 日	3(1.0)
309～336 日	1(0.3)
337～364 日	73(24.5)
365 日～	197(66.1)

a: 数値は被験者数(%)

2.7.4.7.4.2.1 参照

(3) 12 週評価群

安全性解析対象集団は、プラセボ群 298 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 37 例、0.1 mg/日群 127 例、0.2 mg/日群 846 例、0.4 mg/日群 320 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 122 例、106.6 mg/日群 76 例、200 mg/日群 140 例であった。

併合解析での治験薬投与期間を表 2.7.4.1-20 に示した。投与期間の平均値は 82.5～84.6 日であった。

表 2.7.4.1-20 治験薬投与期間（併合解析: 12 週評価）

投与期間	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	n = 298	n = 37	n = 127	n = 846	n = 320	n = 122	n = 76	n = 140
基本統計量(日)								
平均値	83.7	84.6	83.1	83.6	83.3	82.6	82.8	82.5
標準偏差	8.4	3.3	10.3	9.7	9.9	13.3	7.3	12.3
最小値	14	78	7	3	2	2	40	9
中央値	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
最大値	92	92	92	93	99	92	92	92
カテゴリー[a]								
～28 日	2(0.7)	0	2(1.6)	13(1.5)	5(1.6)	3(2.5)	0	1(0.7)
29～56 日	3(1.0)	0	2(1.6)	7(0.8)	0	2(1.6)	1(1.3)	6(4.3)
57～84 日	79(26.5)	10(27.0)	35(27.6)	183(21.6)	90(28.1)	19(15.6)	23(30.3)	25(17.9)
85 日～	214(71.8)	27(73.0)	88(69.3)	643(76.0)	225(70.3)	98(80.3)	52(68.4)	108(77.1)

a: 数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.2.1 参照

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 用量探索的試験（K-877-04）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-21 に示した。

被験者の大部分（全体の 92.9%）が男性であり、年齢の平均値（標準偏差）は 49.7（10.9）歳であった。また、2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝を合併している被験者は、それぞれ 13.4%、25.4%、20.5%であった。

表 2.7.4.1-21 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-04）

		プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート	計
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	
		n = 36	n = 37	n = 37	n = 38	n = 39	n = 37	n = 224
年齢	平均値	48.6	51.2	50.0	48.9	48.4	51.1	49.7
(歳)	標準偏差	8.9	9.6	12.4	10.4	12.7	11.3	10.9
65 未満	被験者数(%)	34(94.4)	34(91.9)	31(83.8)	35(92.1)	34(87.2)	30(81.1)	198(88.4)
65 以上		2(5.6)	3(8.1)	6(16.2)	3(7.9)	5(12.8)	7(18.9)	26(11.6)
性別								
男性	被験者数(%)	35(97.2)	31(83.8)	36(97.3)	35(92.1)	37(94.9)	34(91.9)	208(92.9)
女性		1(2.8)	6(16.2)	1(2.7)	3(7.9)	2(5.1)	3(8.1)	16(7.1)
身長	平均値	169.20	169.10	168.09	169.56	167.74	168.41	168.68
(cm)	標準偏差	5.02	7.21	6.09	5.88	7.08	8.31	6.65
体重	平均値	77.40	75.65	76.01	79.89	74.25	75.46	76.44
(kg)	標準偏差	9.52	11.60	13.53	14.19	11.58	10.81	12.00
BMI	平均値	26.99	26.38	26.80	27.64	26.34	26.56	26.78
(kg/m^2)	標準偏差	2.74	3.13	3.82	3.72	3.47	3.00	3.33
25 未満	被験者数(%)	7(19.4)	14(37.8)	14(37.8)	9(23.7)	14(35.9)	13(35.1)	71(31.7)
25 以上		29(80.6)	23(62.2)	23(62.2)	29(76.3)	25(64.1)	24(64.9)	153(68.3)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	4(11.1)	6(16.2)	5(13.5)	5(13.2)	6(15.4)	4(10.8)	30(13.4)
高血圧症の合併	被験者数(%)	9(25.0)	10(27.0)	11(29.7)	10(26.3)	9(23.1)	8(21.6)	57(25.4)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	8(22.2)	8(21.6)	4(10.8)	6(15.8)	9(23.1)	11(29.7)	46(20.5)
TG	平均値	309.1	328.9	294.6	294.4	300.3	322.7	308.2
(mg/dL)	標準偏差	127.9	214.2	110.9	117.2	203.2	202.1	167.5
HDL-C(直接法)	平均値	40.3	40.9	40.8	40.5	41.5	39.9	40.7
(mg/dL)	標準偏差	6.2	8.2	6.9	7.3	7.0	7.2	7.1
LDL-C(直接法)	平均値	141.4	139.4	133.6	145.2	155.7	145.5	143.6
(mg/dL)	標準偏差	30.7	39.2	37.7	42.3	37.9	38.0	38.0
non HDL-C	平均値	186.0	183.7	175.9	187.6	196.4	190.9	186.9
(mg/dL)	標準偏差	30.4	38.8	36.8	40.9	37.1	38.7	37.4
HbA1c	平均値	5.37	5.38	5.14	5.40	5.39	5.20	5.31
(%)	標準偏差	0.70	0.69	0.52	0.80	0.76	0.61	0.69

表 2.7.6.21-4 参照及び K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.1 から引用改変

2.7.4.1.3.2 フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-22 に示した。

被験者の大部分（全体の 91.1%）が男性であり、年齢の平均値（標準偏差）は 50.3（10.1）歳であった。2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 15.2%、29.3%、24.5%、49.0%であった。

表 2.7.4.1-22 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-09）

		プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		計
			0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)	
		n = 43	n = 45	n = 128	n = 85	n = 85	n = 140	n = 526
年齢 (歳)	平均値	49.6	50.1	50.7	50.8	48.9	50.8	50.3
	標準偏差	10.2	10.5	10.6	10.1	10.1	9.8	10.1
65 未満	被験者数(%)	38(88.4)	42(93.3)	116(90.6)	76(89.4)	79(92.9)	126(90.0)	477(90.7)
65 以上		5(11.6)	3(6.7)	12(9.4)	9(10.6)	6(7.1)	14(10.0)	49(9.3)
性別								
男性	被験者数(%)	38(88.4)	44(97.8)	114(89.1)	82(96.5)	76(89.4)	125(89.3)	479(91.1)
女性		5(11.6)	1(2.2)	14(10.9)	3(3.5)	9(10.6)	15(10.7)	47(8.9)
身長 (cm)	平均値	170.26	170.37	168.39	170.01	168.95	168.81	169.18
	標準偏差	8.34	7.62	7.48	6.04	7.91	8.08	7.59
腹囲 (cm)	平均値	93.81	93.97	93.09	93.38	93.00	92.47	93.09
	標準偏差	9.02	7.59	9.11	8.94	9.30	9.64	9.10
体重 (kg)	平均値	78.38	78.09	76.40	77.23	76.23	76.22	76.76
	標準偏差	13.94	10.10	12.96	11.90	13.27	14.80	13.19
BMI (kg/m^2)	平均値	26.91	26.94	26.85	26.68	26.61	26.63	26.74
	標準偏差	3.65	3.39	3.57	3.62	3.55	4.05	3.69
25 未満	被験者数(%)	15(34.9)	15(33.3)	48(37.5)	33(38.8)	33(38.8)	53(37.9)	197(37.5)
25 以上		28(65.1)	30(66.7)	80(62.5)	52(61.2)	52(61.2)	87(62.1)	329(62.5)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	7(16.3)	4(8.9)	24(18.8)	15(17.6)	11(12.9)	19(13.6)	80(15.2)
高血圧症の合併	被験者数(%)	15(34.9)	12(26.7)	44(34.4)	17(20.0)	23(27.1)	43(30.7)	154(29.3)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	13(30.2)	11(24.4)	35(27.3)	20(23.5)	21(24.7)	29(20.7)	129(24.5)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	23(53.5)	27(60.0)	59(46.1)	38(44.7)	42(49.4)	69(49.3)	258(49.0)
TG (mg/dL)	平均値	346.1	332.4	367.2	364.2	362.0	347.3	355.9
	標準偏差	130.9	106.1	153.6	158.2	135.1	123.8	138.3
HDL-C (直接法) (mg/dL)	平均値	39.2	38.4	39.4	37.8	39.7	39.7	39.2
	標準偏差	4.9	5.4	5.8	5.5	5.6	5.3	5.5
LDL-C (直接法) (mg/dL)	平均値	133.8	128.5	131.4	125.5	133.8	133.8	131.4
	標準偏差	33.9	36.9	35.5	33.5	35.9	36.1	35.4
non HDL-C (mg/dL)	平均値	183.2	176.5	185.2	178.3	185.6	184.6	183.1
	標準偏差	32.0	34.9	34.7	34.6	31.7	33.9	33.8
HbA1c (%)	平均値	5.97	5.86	5.96	6.03	5.84	5.96	5.95
	標準偏差	0.55	0.57	0.59	0.67	0.59	0.63	0.61
eGFR(mL/min/ $1.73m^2$)	平均値	78.5	76.7	79.6	79.1	81.1	77.4	78.8
	標準偏差	12.7	13.2	15.9	14.6	14.0	12.5	14.0

表 2.7.6.22-4 参照及び K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.1.1.1 から引用改変

2.7.4.1.3.3 ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-23 に示した。

被験者の大部分（全体の 82.4%）が男性であり、年齢の平均値（標準偏差）は 53.4（10.1）歳であった。2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 31.4%、51.6%、33.5%、70.2%であった。

表 2.7.4.1-23 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-13）

		プラセボ	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	計
		n = 46	n = 45	n = 49	n = 48	n = 188
年齢(歳)	平均値	55.5	55.0	51.6	51.6	53.4
	標準偏差	9.5	10.3	10.6	9.5	10.1
65 未満	被験者数(%)	38(82.6)	38(84.4)	42(85.7)	44(91.7)	162(86.2)
65 以上		8(17.4)	7(15.6)	7(14.3)	4(8.3)	26(13.8)
性別						
男性	被験者数(%)	38(82.6)	36(80.0)	40(81.6)	41(85.4)	155(82.4)
女性		8(17.4)	9(20.0)	9(18.4)	7(14.6)	33(17.6)
身長	平均値	165.78	166.15	167.16	167.88	166.76
(cm)	標準偏差	8.23	7.59	9.29	8.08	8.31
腹囲	平均値	91.82	96.00	95.57	93.07	94.12
(cm)	標準偏差	7.12	9.51	10.32	6.62	8.65
体重	平均値	72.57	75.76	78.47	76.55	75.89
(kg)	標準偏差	9.91	12.58	16.37	12.21	13.11
BMI	平均値	26.36	27.38	27.95	27.09	27.20
(kg/m^2)	標準偏差	2.78	3.70	4.68	3.31	3.71
25 未満	被験者数(%)	17(37.0)	11(24.4)	16(32.7)	15(31.3)	59(31.4)
25 以上		29(63.0)	34(75.6)	33(67.3)	33(68.8)	129(68.6)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	12(26.1)	15(33.3)	17(34.7)	15(31.3)	59(31.4)
高血圧症の合併	被験者数(%)	25(54.3)	20(44.4)	26(53.1)	26(54.2)	97(51.6)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	15(32.6)	13(28.9)	22(44.9)	13(27.1)	63(33.5)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	27(58.7)	36(80.0)	36(73.5)	33(68.8)	132(70.2)
TG	平均値	398.7	343.1	346.6	365.2	363.3
(mg/dL)	標準偏差	191.9	126.4	150.0	116.1	149.2
HDL-C(直接法)	平均値	46.6	48.9	45.3	44.5	46.3
(mg/dL)	標準偏差	11.6	9.1	10.8	8.4	10.1
LDL-C(直接法)	平均値	116.1	125.3	122.4	121.3	121.3
(mg/dL)	標準偏差	33.0	19.8	30.7	23.8	27.4
non HDL-C	平均値	169.2	170.3	168.9	170.6	169.8
(mg/dL)	標準偏差	23.2	21.6	21.1	24.0	22.3
HbA1c	平均値	6.34	6.31	6.38	6.39	6.36
(%)	標準偏差	0.74	0.61	0.80	0.64	0.70
eGFR	平均値	77.8	78.2	80.8	80.8	79.4
($mL/min/1.73m^2$)	標準偏差	17.8	17.6	16.3	17.1	17.1

表 2.7.6.23-4 及び表 2.7.6.23-5 参照並びに K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.6 から引用改変

2.7.4.1.3.4 フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-24 に示した。

被験者の大部分（全体の 81.2%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 53.2（10.9）歳で、65 歳以上の被験者は 17.5%であった。また、2 型糖尿病、高血圧症、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 4.9%、27.4%、49.3%であった。eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者は、全体では 21 例（9.4%）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、0.4 mg/日群では、それぞれ 8 例（11.0%）、4 例（5.4%）であった。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.1-24 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-17）

		ペマフィブラート		フェノフィブラート	
		0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 73)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 74)	106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	Total (n = 223)
年齢(歳)	平均値 (標準偏差)	53.1(10.8)	53.4(10.3)	52.9(11.6)	53.2(10.9)
65 未満	被験者数(%)	59(80.8)	65(87.8)	60(78.9)	184(82.5)
65 以上		14(19.2)	9(12.2)	16(21.1)	39(17.5)
性別					
男性	被験者数(%)	58(79.5)	61(82.4)	62(81.6)	181(81.2)
女性		15(20.5)	13(17.6)	14(18.4)	42(18.8)
身長(cm)	平均値 (標準偏差)	167.95(8.47)	168.51(8.16)	167.80(9.35)	168.08(8.65)
腹囲(cm)	平均値 (標準偏差)	92.47(9.23)	94.34(10.90)	92.86(9.81)	93.22(9.99)
体重(kg)	平均値 (標準偏差)	74.16(14.72)	76.68(15.05)	73.81(15.21)	74.88(14.98)
BMI(kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	26.08(3.51)	26.89(4.15)	26.01(3.66)	26.33(3.79)
25 未満	被験者数(%)	30(41.1)	27(36.5)	34(44.7)	91(40.8)
25 以上		43(58.9)	47(63.5)	42(55.3)	132(59.2)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	5(6.8)	5(6.8)	1(1.3)	11(4.9)
高血圧症の合併	被験者数(%)	18(24.7)	24(32.4)	19(25.0)	61(27.4)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	37(50.7)	37(50.0)	36(47.4)	110(49.3)
TG(mg/dL)	平均値 (標準偏差)	242.4(53.3)	233.3(60.8)	235.6(71.7)	237.1(62.4)
HDL-C(直 接 法)(mg/dL)	平均値 (標準偏差)	41.4(5.2)	42.2(4.5)	41.7(5.2)	41.7(5.0)
LDL-C(直 接 法)(mg/dL)	平均値 (標準偏差)	157.8(29.2)	154.0(27.4)	152.6(26.1)	154.8(27.5)
non HDL-C (mg/dL)	平均値 (標準偏差)	191.3(27.1)	186.6(29.0)	184.7(27.6)	187.5(27.9)
HbA1c(%)	平均値 (標準偏差)	5.93(0.45)	5.82(0.45)	5.80(0.34)	5.85(0.42)
eGFR(mL/ $min/1.73m^2$)	平均値 (標準偏差)	80.0(16.2)	80.4(14.9)	77.3(16.3)	79.2(15.8)
90 ≤	被験者数(%)	15(20.5)	18(24.3)	12(15.8)	45(20.2)
60 ≤ < 90		50(68.5)	52(70.3)	55(72.4)	157(70.4)
30 ≤ < 60		8(11.0)	4(5.4)	9(11.8)	21(9.4)
< 30		0	0	0	0

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.1.3.1、14.1.1.3.2 から引用改変

2.7.4.1.3.5 HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（K-877-15）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-25 に示した。

被験者の大部分（全体の 81.8%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 57.2（11.3）歳で、65 歳以上の被験者は 27.4%であった。また、2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 36.6%、64.5%、65.0%、72.1%であった。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者は、全体では 60 例（14.2%）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、0.2（0.4）mg/日群では、それぞれ 21 例（14.0%）、21 例（12.7%）であった。

表 2.7.4.1-25 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-15）

		プラセボ (n = 108)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 150)	0.2(0.4) mg/日 (1 日 2 回) (n = 165)	Total (n = 423)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	56.3(11.9)	57.4(12.1)	57.7(10.0)	57.2(11.3)
65 未満	被験者数(%)	81(75.0)	103(68.7)	123(74.5)	307(72.6)
65 以上		27(25.0)	47(31.3)	42(25.5)	116(27.4)
性別					
男性	被験者数(%)	88(81.5)	124(82.7)	134(81.2)	346(81.8)
女性		20(18.5)	26(17.3)	31(18.8)	77(18.2)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	165.92(9.53)	165.12(9.19)	164.71(8.63)	165.16(9.06)
腹囲(cm)	平均値(標準偏差)	95.05(9.72)	94.02(9.60)	93.32(9.06)	94.01(9.43)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	76.73(15.75)	74.23(15.02)	73.54(12.20)	74.60(14.22)
BMI(kg/m^2)	平均値(標準偏差)	27.70(4.20)	27.06(4.08)	27.07(3.71)	27.23(3.97)
25 未満	被験者数(%)	31(28.7)	50(33.3)	52(31.7)	133(31.5)
25 以上		77(71.3)	100(66.7)	112(68.3)	289(68.5)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	36(33.3)	59(39.3)	60(36.4)	155(36.6)
高血圧症の合併	被験者数(%)	63(58.3)	100(66.7)	110(66.7)	273(64.5)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	75(69.4)	95(63.3)	105(63.6)	275(65.0)
メタボリック シンドロームの合併	被験者数(%)	82(75.9)	106(70.7)	117(70.9)	305(72.1)
TG(mg/dL)	平均値(標準偏差)	329.0(135.0)	333.3(132.2)	324.5(133.4)	328.8(133.1)
HDL-C(直接法) (mg/dL)	平均値(標準偏差)	45.1(10.1)	46.6(9.7)	44.9(10.2)	45.6(10.0)
LDL-C(直接法) (mg/dL)	平均値(標準偏差)	108.7(28.9)	108.2(29.1)	106.9(30.7)	107.8(29.6)
non HDL-C (mg/dL)	平均値(標準偏差)	151.8(27.3)	153.1(28.9)	150.9(29.7)	151.9(28.8)
HbA1c(%)	平均値(標準偏差)	6.30(0.77)	6.34(0.80)	6.46(0.94)	6.38(0.85)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	平均値(標準偏差)	77.0(17.9)	77.0(17.2)	77.7(16.7)	77.3(17.2)
90 ≤	被験者数(%)	18(16.7)	30(20.0)	29(17.6)	77(18.2)
60 ≤ < 90		72(66.7)	99(66.0)	115(69.7)	286(67.6)
< 60		18(16.7)	21(14.0)	21(12.7)	60(14.2)
投与タイミング					
食前投与	被験者数(%)	7(6.5)	12(8.0)	10(6.1)	29(6.9)
食後投与		101(93.5)	138(92.0)	155(93.9)	394(93.1)

体重、BMI: 0.2(0.4)mg/日（1 日 2 回）は被験者数 164 例で算出した

表 2.7.6.25-4 及び表 2.7.6.25-5 参照並びに K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.1.1.1.1.2 参照(改変)

2.7.4.1.3.6 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（K-877-16）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-26 に示した。

被験者の大部分（全体の 72.9%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 60.5（10.5）歳で、65 歳以上の被験者が 34.9%含まれていた。また、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 61.4%、54.2%、72.3%であった。スタチン併用の割合は全体で 40.4%、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者は、全体で 30 例（18.1%）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、0.4 mg/日群では、それぞれ 9 例（16.7%）、10 例（18.2%）であった。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.1-26 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-16）

		プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 57)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 54)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 55)	Total (n = 166)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	61.2(10.0)	59.8(11.6)	60.6(10.1)	60.5(10.5)
65 未満	被験者数(%)	37(64.9)	35(64.8)	36(65.5)	108(65.1)
65 以上		20(35.1)	19(35.2)	19(34.5)	58(34.9)
性別					
男性	被験者数(%)	38(66.7)	43(79.6)	40(72.7)	121(72.9)
女性		19(33.3)	11(20.4)	15(27.3)	45(27.1)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	163.62(9.66)	166.60(9.88)	163.87(9.21)	164.67(9.62)
腹囲(cm)	平均値(標準偏差)	92.14(8.43)	93.23(8.95)	90.40(8.86)	91.92(8.77)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	69.83(11.68)	73.88(14.60)	68.22(13.10)	70.61(13.29)
BMI(kg/m^2)	平均値(標準偏差)	26.03(3.30)	26.46(3.76)	25.26(3.40)	25.91(3.50)
25 未満	被験者数(%)	24(42.1)	20(37.0)	30(54.5)	74(44.6)
25 以上		33(57.9)	34(63.0)	25(45.5)	92(55.4)
罹病期間(年)	平均値(標準偏差)	5.5(4.5)	4.9(3.7)	6.8(5.9)	5.7(4.8)
高血圧症の合併	被験者数(%)	37(64.9)	32(59.3)	33(60.0)	102(61.4)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	32(56.1)	32(59.3)	26(47.3)	90(54.2)
メタボリック シンドロームの合併	被験者数(%)	42(73.7)	43(79.6)	35(63.6)	120(72.3)
TG(mg/dL)	平均値(標準偏差)	284.3(117.6)	240.3(93.5)	260.4(95.9)	262.1(104.1)
HDL-C(直接法) (mg/dL)	平均値(標準偏差)	47.1(10.7)	46.6(10.2)	50.3(27.7)	48.0(18.0)
LDL-C(直接法) (mg/dL)	平均値(標準偏差)	131.2(33.9)	129.9(32.4)	124.6(29.8)	128.6(32.0)
non HDL-C(mg/dL)	平均値(標準偏差)	171.1(33.0)	164.5(32.3)	160.3(32.7)	165.4(32.8)
HOMA-R	平均値(標準偏差)	4.62(3.01)	4.18(2.51)	3.82(1.85)	-
HbA1c(%)	平均値(標準偏差)	6.99(0.46)	6.94(0.43)	6.96(0.43)	6.96(0.44)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	平均値(標準偏差)	73.6(19.2)	75.7(14.7)	73.3(14.4)	74.2(16.3)
90 ≤	被験者数(%)	11(19.3)	8(14.8)	7(12.7)	26(15.7)
60 ≤ < 90		34(59.6)	37(68.5)	38(69.1)	109(65.7)
30 ≤ < 60		11(19.3)	9(16.7)	10(18.2)	30(18.1)
< 30		1(1.8)	0	0	1(0.6)
スタチン併用	被験者数(%)	25(43.9)	18(33.3)	24(43.6)	67(40.4)
投与タイミング					
食前投与	被験者数(%)	4(7.0)	1(1.9)	5(9.1)	10(6.0)
食後投与		53(93.0)	53(98.1)	50(90.9)	156(94.0)
糖尿病治療薬					
なし	被験者数(%)	31(54.4)	30(55.6)	31(56.4)	92(55.4)
1 剤		13(22.8)	14(25.9)	13(23.6)	40(24.1)
2 剤		13(22.8)	10(18.5)	11(20.0)	34(20.5)

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.2-1、表 11.2-2、表 11.4-11 から引用改変

2.7.4.1.3.7 TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-27 に示した。

被験者の大部分（全体の 77.8%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 57.8（10.5）歳で、65 歳以上の被験者が 30.2%含まれていた。また、2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 37.0%、53.4%、74.1%、64.6%であった。スタチン併用者は 108 例（57.1%）、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者は 34 例（18.0%）、透析患者 3 例を含む、eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者は 11 例（5.8%）であった。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.1-27 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（K-877-14）

		0.2 mg/日(増量時 0.4 mg/日) (1 日 2 回) (n = 189)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	57.8(10.5)
65 未満	被験者数(%)	132(69.8)
65 以上		57(30.2)
性別		
男性	被験者数(%)	147(77.8)
女性		42(22.2)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	165.57(9.61)
腹囲(cm)	平均値(標準偏差)	92.10(8.23)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	71.76(13.86)
BMI(kg/m^2)	平均値(標準偏差)	26.02(3.45)
25 未満	被験者数(%)	80(42.3)
25 以上		109(57.7)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	70(37.0)
高血圧症の合併	被験者数(%)	101(53.4)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	140(74.1)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	122(64.6)
TG(mg/dL)	平均値(標準偏差)	249.7(77.5)
HDL-C(直接法)(mg/dL)	平均値(標準偏差)	45.7(10.6)
LDL-C(直接法)(mg/dL)	平均値(標準偏差)	119.3(31.7)
non HDL-C(mg/dL)	平均値(標準偏差)	155.8(30.3)
HbA1c(%)	平均値(標準偏差)	6.33(0.89)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	平均値(標準偏差)	68.6(20.3)
90 ≤	被験者数(%)	21(11.1)
60 ≤ < 90		123(65.1)
30 ≤ < 60		34(18.0)
< 30		11(5.8)
スタチン併用	被験者数(%)	108(57.1)
投与タイミング		
食前投与	被験者数(%)	15(7.9)
食後投与		174(92.1)

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.2-1、表 11.2-2 から引用改変

2.7.4.1.3.8 併合解析

(1) 全データ評価

全例の人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-28 に示した。また、部分集団については 2.7.4.7.1.1.2.1～2.7.4.7.1.1.6.2、2.7.4.7.3.1.2.1～2.7.4.7.3.1.6.2 に添付した。

ペマフィブラート全例（52 週）の被験者の大部分（全体の 83.4%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 54.7（11.2）歳で、65 歳以上の被験者は 20.3%であった。また、2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 33.7%、46.1%、43.2%、55.6%であった。腎機能に関しては、スタチン併用者の割合は 44.6%、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者が 0.8%、30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者が 12.2%であった。

表 2.7.4.1-28 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（併合解析: 全データ評価）

		24 週			52 週
		プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	Total (n = 1661)	ペマフィブラート全例 (n = 1418)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	54.9(11.3)	54.4(11.2)	54.5(11.2)	54.7(11.2)
65 未満	被験者数(%)	236(79.2)	1094(80.3)	1330(80.1)	1130(79.7)
65 以上		62(20.8)	269(19.7)	331(19.9)	288(20.3)
性別					
男性	被験者数(%)	245(82.2)	1146(84.1)	1391(83.7)	1183(83.4)
女性		53(17.8)	217(15.9)	270(16.3)	235(16.6)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	166.73(8.98)	166.98(8.53)	166.93(8.61)	166.86(8.59)
腹囲(cm) [a]	平均値(標準偏差)	93.52(8.88)	93.12(9.08)	93.19(9.04)	93.09(9.05)
体重(kg) [b]	平均値(標準偏差)	75.14(13.42)	74.62(13.55)	74.71(13.53)	74.43(13.52)
BMI(kg/m^2) [b]	平均値(標準偏差)	26.91(3.61)	26.65(3.70)	26.70(3.69)	26.62(3.68)
25 未満	被験者数(%)	98(32.9)	504(37.0)	602(36.2)	527(37.2)
25 以上		200(67.1)	858(62.9)	1058(63.7)	890(62.8)
Missing		0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	116(38.9)	423(31.0)	539(32.5)	478(33.7)
高血圧症の合併	被験者数(%)	149(50.0)	617(45.3)	766(46.1)	653(46.1)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	143(48.0)	580(42.6)	725(43.6)	612(43.2)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	178(59.7)	747(54.8)	925(55.7)	788(55.6)
TG(mg/dL) [b]	平均値(標準偏差)	331.0(140.3)	307.0(124.5)	311.3(127.8)	306.1(124.3)
HDL-C (直接法)(mg/dL) [b]	平均値(標準偏差)	43.9(9.7)	43.3(10.3)	43.4(10.2)	43.5(10.3)
TC(mg/dL) [b]	平均値(標準偏差)	212.0(33.0)	212.9(35.4)	212.8(34.9)	213.1(35.3)
LDL-C (直接法)(mg/dL) [b]	平均値(標準偏差)	122.8(33.9)	126.7(35.4)	126.0(35.2)	126.9(35.4)
non HDL-C (mg/dL) [b]	平均値(標準偏差)	167.9(31.8)	169.5(34.5)	169.2(34.0)	169.6(34.5)
HbA1c(%)	平均値(標準偏差)	6.30(0.77)	6.19(0.79)	6.21(0.79)	6.22(0.80)
FPG(mg/dL) [c]	平均値(標準偏差)	117.9(24.3)	114.7(25.9)	115.3(25.7)	115.6(26.2)
Ccr(Cockcroft-gault) (mL/min) [b]	平均値(標準偏差)	111.9(37.7)	110.8(37.0)	111.0(37.2)	110.3(37.0)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	平均値(標準偏差)	77.3(17.4)	76.9(16.8)	77.0(16.9)	76.8(16.9)
90 ≤	被験者数(%)	54(18.1)	256(18.8)	310(18.7)	266(18.8)
60 ≤ < 90		200(67.1)	934(68.5)	1134(68.3)	967(68.2)
30 ≤ < 60		43(14.4)	162(11.9)	205(12.3)	173(12.2)
< 30		1(0.3)	11(0.8)	12(0.7)	12(0.8)
スタチン併用	被験者数(%)	178(59.7)	606(44.5)	784(47.2)	632(44.6)
投与タイミング					
食前投与	被験者数(%)	11(3.7)	43(3.2)	54(3.3)	47(3.3)
食後投与		287(96.3)	1320(96.8)	1607(96.7)	1371(96.7)

a: プラセボ(n = 262)、ペマフィブラート全例(24 週)(n = 1212)、Total(n = 1474)、ペマフィブラート全例(52 週)(n = 1267)

b: ペマフィブラート全例(24 週) (n = 1362)、Total(n = 1660)、ペマフィブラート全例(52 週)(n = 1417)

c: ペマフィブラート全例(24 週) (n = 1361)、Total(n = 1659)、ペマフィブラート全例(52 週)(n = 1416)

2.7.4.7.1.1.1.1～2.7.4.7.1.1.1.2、2.7.4.7.3.1.1.1～2.7.4.7.3.1.1.2 参照(改変)

(2) 長期投与評価

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-29 に示した。また、部分集団については 2.7.4.7.4.1.2.1～2.7.4.7.4.1.6.2 に添付した。

被験者の大部分（全体の 77.2%）が男性であった。年齢の平均値（標準偏差）は 58.7（10.7）歳で、65 歳以上の被験者は 31.9%であった。また、2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、メタボリックシンドロームを合併している被験者は、それぞれ 60.1%、55.7%、66.4%、67.1%であった。腎機能に関しては、スタチン併用者の割合は 50.3%、eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満の被験者が 3.7%、30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満の被験者が 17.8%であった。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.1-29 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（併合解析:長期投与評価）

		ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日 (n = 298)
年齢(歳)	平均値(標準偏差)	58.7(10.7)
65 未満	被験者数(%)	203(68.1)
65 以上		95(31.9)
性別		
男性	被験者数(%)	230(77.2)
女性		68(22.8)
身長(cm)	平均値(標準偏差)	165.44(9.59)
腹囲(cm)	平均値(標準偏差)	91.99(8.50)
体重(kg)	平均値(標準偏差)	71.49(13.93)
BMI(kg/m^2)	平均値(標準偏差)	25.96(3.51)
25 未満	被験者数(%)	130(43.6)
25 以上		168(56.4)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	179(60.1)
高血圧症の合併	被験者数(%)	166(55.7)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	198(66.4)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	200(67.1)
TG(mg/dL)	平均値(標準偏差)	250.0(84.1)
HDL-C(直接法)(mg/dL)	平均値(標準偏差)	46.7(15.2)
TC(mg/dL)	平均値(標準偏差)	204.9(34.2)
LDL-C(直接法)(mg/dL)	平均値(標準偏差)	122.2(31.7)
non HDL-C(mg/dL)	平均値(標準偏差)	158.2(31.2)
HbA1c(%)	平均値(標準偏差)	6.56(0.81)
FPG(mg/dL) [a]	平均値(標準偏差)	123.4(26.3)
Ccr(Cockcroft-gault)(mL/min)	平均値(標準偏差)	96.4(36.3)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	平均値(標準偏差)	70.7(18.6)
90 ≤	被験者数(%)	36(12.1)
60 ≤ < 90		198(66.4)
30 ≤ < 60		53(17.8)
< 30		11(3.7)
スタチン併用	被験者数(%)	150(50.3)
投与タイミング		
食前投与	被験者数(%)	21(7.0)
食後投与		277(93.0)

a: ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日(n = 297)
2.7.4.7.4.1.1.1～2.7.4.7.4.1.1.2 参照(改変)

(3) 12 週評価

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-30 に示した。また、部分集団については 2.7.4.7.2.1.2.1～2.7.4.7.2.1.6.2 に添付した。

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

表 2.7.4.1-30 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（併合解析: 12 週評価）

			ペマフィブラート				フェノフィブラート			
		プラセボ (n = 298)	0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)	Total (n = 1966)
年齢(歳)	平均値 (標準偏差)	54.9(11.3)	51.2(9.6)	51.8(11.2)	55.6(11.3)	52.9(11.0)	49.6(10.5)	52.9(11.6)	50.8(9.8)	53.9(11.2)
65 未満	被験者数(%)	236(79.2)	34(91.9)	111(87.4)	645(76.2)	271(84.7)	109(89.3)	60(78.9)	126(90.0)	1592(81.0)
65 以上		62(20.8)	3(8.1)	16(12.6)	201(23.8)	49(15.3)	13(10.7)	16(21.1)	14(10.0)	374(19.0)
性別										
男性	被験者数(%)	245(82.2)	31(83.8)	116(91.3)	695(82.2)	280(87.5)	110(90.2)	62(81.6)	125(89.3)	1664(84.6)
女性		53(17.8)	6(16.2)	11(8.7)	151(17.8)	40(12.5)	12(9.8)	14(18.4)	15(10.7)	302(15.4)
身長(cm)	平均値 (標準偏差)	166.73(8.98)	169.10(7.21)	168.21(7.36)	166.29(8.90)	168.08(7.85)	168.79(8.00)	167.80(9.35)	168.81(8.08)	167.22(8.58)
腹囲(cm) [a]	平均値 (標準偏差)	93.52(8.88)	-	94.99(8.62)	93.18(9.08)	92.67(9.15)	93.00(9.30)	92.86(9.81)	92.47(9.64)	93.16(9.13)
体重(kg) [b]	平均値 (標準偏差)	75.14(13.42)	75.65(11.60)	76.66(12.02)	74.34(14.04)	74.87(13.08)	76.00(12.53)	73.81(15.21)	76.22(14.80)	74.94(13.64)
BMI(kg/m^2) [b]	平均値 (標準偏差)	26.91(3.61)	26.38(3.13)	27.06(3.61)	26.75(3.78)	26.41(3.63)	26.60(3.38)	26.01(3.66)	26.63(4.05)	26.69(3.70)
25 未満	被験者数(%)	98(32.9)	14(37.8)	40(31.5)	305(36.1)	127(39.7)	46(37.7)	34(44.7)	53(37.9)	717(36.5)
25 以上		200(67.1)	23(62.2)	87(68.5)	540(63.8)	193(60.3)	76(62.3)	42(55.3)	87(62.1)	1248(63.5)
Missing		0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.1)
2 型糖尿病の合併	被験者数(%)	116(38.9)	6(16.2)	23(18.1)	294(34.8)	96(30.0)	14(11.5)	1(1.3)	19(13.6)	569(28.9)
高血圧症の合併	被験者数(%)	149(50.0)	10(27.0)	43(33.9)	441(52.1)	112(35.0)	31(25.4)	19(25.0)	43(30.7)	848(43.1)
脂肪肝の合併	被験者数(%)	143(48.0)	8(21.6)	28(22.0)	450(53.2)	82(25.6)	32(26.2)	15(19.7)	29(20.7)	787(40.0)

表 2.7.4.1-30 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（併合解析: 12 週評価）（続き）

		プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	フェノフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	フェノフィブラート 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)	Total (n = 1966)
メタボリックシンドロームの合併	被験者数(%)	178(59.7)	0	63(49.6)	520(61.5)	151(47.2)	42(34.4)	36(47.4)	69(49.3)	1059(53.9)
TG(mg/dL) [c]	平均値 (標準偏差)	331.0(140.3)	330.7(109.8)	333.6(107.2)	304.2(126.2)	306.7(129.2)	352.2(126.6)	235.6(71.7)	347.3(123.8)	314.5(127.6)
HDL-C (直接法) (mg/dL) [c]	平均値 (標準偏差)	43.9(9.7)	40.2(6.2)	42.3(7.8)	44.1(9.5)	42.5(13.2)	39.2(5.7)	41.7(5.2)	39.4(4.8)	42.9(9.7)
TC(mg/dL) [c]	平均値 (標準偏差)	212.0(33.0)	224.6(40.3)	217.0(33.1)	208.8(35.0)	220.7(35.2)	227.0(36.6)	226.3(28.9)	224.2(35.4)	214.9(35.2)
LDL-C (直接法) (mg/dL) [c]	平均値 (標準偏差)	122.8(33.9)	139.4(39.2)	128.8(32.1)	122.1(35.3)	135.6(34.5)	137.3(36.8)	152.6(26.1)	133.8(36.1)	128.1(35.5)
non HDL-C (mg/dL) [c]	平均値 (標準偏差)	167.9(31.8)	183.7(38.8)	174.5(31.4)	164.7(34.1)	178.0(34.0)	187.5(34.0)	184.7(27.6)	184.8(34.2)	171.9(34.4)
HbA1c(%)	平均値 (標準偏差)	6.30(0.77)	5.75(0.72)	5.91(0.66)	6.28(0.82)	6.14(0.72)	5.75(0.62)	5.80(0.34)	5.96(0.63)	6.15(0.77)
FPG(mg/dL) [d]	平均値 (標準偏差)	117.9(24.3)	111.2(19.1)	108.3(19.3)	116.6(28.1)	113.8(23.3)	108.0(20.9)	102.3(7.8)	107.9(17.8)	114.0(24.8)
Ccr(Cockcroft-gault)(mL/min) [b]	平均値 (標準偏差)	111.9(37.7)	114.8(25.8)	114.5(35.1)	109.1(38.7)	114.4(35.2)	119.8(33.0)	110.8(35.8)	115.4(32.7)	112.0(36.8)
eGFR(mL/min/1.73m^2)	平均値 (標準偏差)	77.3(17.4)	77.6(11.0)	76.7(15.6)	76.2(17.8)	79.0(15.5)	80.3(14.0)	77.3(16.3)	77.4(12.5)	77.3(16.5)
	被験者数(%)									
90 ≤		54(18.1)	4(10.8)	26(20.5)	154(18.2)	71(22.2)	32(26.2)	12(15.8)	20(14.3)	373(19.0)
60 ≤ < 90		200(67.1)	31(83.8)	81(63.8)	573(67.7)	221(69.1)	82(67.2)	55(72.4)	110(78.6)	1353(68.8)
30 ≤ < 60		43(14.4)	2(5.4)	20(15.7)	108(12.8)	28(8.8)	8(6.6)	9(11.8)	10(7.1)	228(11.6)
< 30		1(0.3)	0	0	11(1.3)	0	0	0	0	12(0.6)

表 2.7.4.1-30 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（併合解析: 12 週評価）（続き）

			ペマフィブラート				フェノフィブラート			
		プラセボ (n = 298)	0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)	Total (n = 1966)
スタチン併用	被験者数(%)	178(59.7)	0	45(35.4)	489(57.8)	72(22.5)	0	0	0	784(39.9)
投与タイミング										
食前投与	被験者数(%)	11(3.7)	0	0	38(4.5)	5(1.6)	0	0	0	54(2.7)
食後投与		287(96.3)	37(100.0)	127(100.0)	808(95.5)	315(98.4)	122(100.0)	76(100.0)	140(100.0)	1912(97.3)

-: n = 0 のためデータなし(0.05 mg/日を用いた K-877-04 では腹囲を測定せず)

a: プラセボ(n = 262)、ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)(n = 0)、0.1 mg/日(1 日 2 回)(n = 90)、0.2 mg/日(1 日 2 回)(n = 808)、0.4 mg/日(1 日 2 回)(n = 281)、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)(n = 85)、Total(n = 1742)

b: ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)(n = 845)、Total(n = 1965)

c: ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)(n = 319)、Total(n = 1965)

d: ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)(n = 845)、0.4 mg/日(1 日 2 回)(n = 319)、Total(n = 1964)

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

フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

2.7.4.7.2.1.1.1～2.7.4.7.2.1.1.2 参照(改変)

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

安全性の評価対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験（表 2.7.4.1-1）における有害事象及び副作用の発現状況を各試験、併合解析の順で以下に示した。

(1) 用量探索的試験（K-877-04）

1) 有害事象

用量探索的試験での有害事象の発現割合は、プラセボ群 47.2%（17/36 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 56.8%（21/37 例）、0.1 mg/日群 32.4%（12/37 例）、0.2 mg/日群 47.4%（18/38 例）、0.4 mg/日群 41.0%（16/39 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 56.8%（21/37 例）であった。プラセボ群を含めてペマフィブラート各群の用量反応性を検討した結果、有害事象発現割合に用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定、p = 0.398）。

いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-1 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、季節性アレルギー、鼻咽頭炎、上気道の炎症、動悸、胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、変形性関節症、アレルギー性鼻炎であった。フェノフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（フェノフィブラート 100 mg/日群で発現割合 5%以上）は、消化不良、季節性アレルギー、鼻咽頭炎、尿中血陽性、季節性鼻炎、上気道の炎症であった。

表 2.7.4.2-1 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-04）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 36)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 38)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (n = 37)
Total Events	17(47.2)	21(56.8)	12(32.4)	18(47.4)	16(41.0)	21(56.8)
【心臓障害】						
動悸	0	0	0	0	2(5.1)	0
心室性期外収縮	0	0	0	1(2.6)	0	0
【耳および迷路障害】						
回転性めまい	0	0	0	1(2.6)	0	0
【眼障害】						
結膜炎	0	0	0	0	0	1(2.7)
アレルギー性結膜炎	0	0	1(2.7)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	1(2.7)
【胃腸障害】						
腹部不快感	0	0	0	1(2.6)	1(2.6)	0
腹痛	0	0	0	1(2.6)	0	0
上腹部痛	0	0	0	1(2.6)	0	1(2.7)
便秘	2(5.6)	0	0	1(2.6)	0	1(2.7)
齲歯	0	0	1(2.7)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	1(2.7)
消化不良	0	0	0	0	0	2(5.4)
鼓腸	0	0	0	1(2.6)	0	0
歯痛	0	0	1(2.7)	0	0	0
【一般・全身障害および投与部位の状態】						
倦怠感	0	0	1(2.7)	0	0	0
発熱	0	0	0	1(2.6)	0	0

表 2.7.4.2-1 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-04）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 36)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 38)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (n = 37)
【肝胆道系障害】						
肝機能異常	0	0	0	0	0	1(2.7)
肝障害	0	1(2.7)	0	0	0	0
【免疫系障害】						
季節性アレルギー	2(5.6)	2(5.4)	4(10.8)	3(7.9)	3(7.7)	2(5.4)
【感染症および寄生虫症】						
虫垂炎	0	1(2.7)	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1(2.7)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1(2.7)	2(5.3)	1(2.6)	0
インフルエンザ	0	0	0	1(2.6)	0	1(2.7)
鼻咽頭炎	0	2(5.4)	3(8.1)	4(10.5)	2(5.1)	5(13.5)
皮膚感染	0	1(2.7)	0	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	1(2.7)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1(2.6)	0
【傷害、中毒および処置合併症】						
裂傷	0	0	0	1(2.6)	0	0
挫滅	1(2.8)	0	0	0	0	0
【臨床検査】						
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1(2.7)	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(2.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(2.6)	0	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1(2.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	1(2.6)	0	1(2.7)

表 2.7.4.2-1 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-04）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 36)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 38)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (n = 37)
【臨床検査】(続き)						
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(2.8)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.8)	2(5.4)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	1(2.6)	0
血圧低下	0	1(2.7)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1(2.8)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(2.6)	0	1(2.7)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1(2.7)
尿中血陽性	0	0	0	0	0	2(5.4)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1(2.7)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1(2.6)	1(2.7)
好中球数増加	0	0	0	0	0	1(2.7)
血中尿酸異常	1(2.8)	0	0	0	0	0
【代謝および栄養障害】						
糖尿病	0	1(2.7)	0	1(2.6)	0	0
痛風	0	1(2.7)	0	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】						
関節痛	0	2(5.4)	0	0	0	1(2.7)
背部痛	2(5.6)	0	1(2.7)	0	1(2.6)	1(2.7)
筋骨格痛	0	0	0	0	1(2.6)	0
変形性関節症	0	2(5.4)	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	1(2.6)	0
椎間板突出	1(2.8)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1(2.8)	0	0	0	0	1(2.7)

表 2.7.4.2-1 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-04）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 36)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 38)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) (n = 37)
【筋骨格系および結合組織障害】(続き)						
腱痛	0	0	1(2.7)	0	0	0
【神経系障害】						
味覚異常	0	0	0	1(2.6)	0	0
頭痛	1(2.8)	1(2.7)	0	1(2.6)	1(2.6)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	1(2.6)	0	0
緊張性頭痛	0	0	1(2.7)	0	0	0
【精神障害】						
うつ病	1(2.8)	0	0	0	0	0
【腎および尿路障害】						
尿管結石	0	0	1(2.7)	0	1(2.6)	0
腎結石症	0	1(2.7)	0	0	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】						
慢性気管支炎	1(2.8)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	2(5.1)	1(2.7)
季節性鼻炎	1(2.8)	1(2.7)	1(2.7)	1(2.6)	0	3(8.1)
上気道の炎症	3(8.3)	2(5.4)	1(2.7)	2(5.3)	2(5.1)	2(5.4)
【皮膚および皮下組織障害】						
接触性皮膚炎	0	1(2.7)	0	0	0	0
湿疹	0	1(2.7)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1(2.6)	0
【血管障害】						
ほてり	0	0	1(2.7)	0	0	0

数値は被験者数(%)
表 2.7.6.21-18 参照

2) 副作用

用量探索的試験での副作用の発現割合は、プラセボ群 8.3%（3/36 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 5.4%（2/37 例）、0.1 mg/日群 2.7%（1/37 例）、0.2 mg/日群 5.3%（2/38 例）、0.4 mg/日群 5.1%（2/39 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 10.8%（4/37 例）であった。プラセボ群を含めてペマフィブラート各群の用量反応性を検討した結果、副作用発現割合に用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定、p = 0.586）。

治療期開始後に発現した全ての副作用を表 2.7.6.21-19 に添付した。

(2) フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）

1) 有害事象

フェノフィブラートとの比較検証試験での有害事象の発現割合は、プラセボ群 41.9%（18/43 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 33.3%（15/45 例）、0.2 mg/日群 38.3%（49/128 例）、0.4 mg/日群 40.0%（34/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 42.4%（36/85 例）、200 mg/日群 56.4%（79/140 例）であった。プラセボ群を含めてペマフィブラート各群の用量反応性を検討した結果、有害事象発現割合に用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定、p = 0.931）。また、プラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群と比較して、ペマフィブラート各群の有害事象発現割合に大きな差はなかった（Fisher の直接確率検定、p = 0.350～0.876）。一方、フェノフィブラート 200 mg/日群との比較では、ペマフィブラート各群の発現割合が統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定、p = 0.003～0.020）。

治療期開始後に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.22-20 に添付し、いずれかの群で発現割合 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-2 に抜粋した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は鼻咽頭炎であった。発現割合はプラセボ群の 9.3%に対して、ペマフィブラート各群では 2.2%～9.4%であり、プラセボ群の発現割合を大きく超えるものではなかった。

フェノフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（フェノフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、鼻咽頭炎及び肝機能検査異常であった。肝機能検査異常の発現割合はプラセボ群では 2.3%、ペマフィブラート各群では 1.6%～4.7%であり、フェノフィブラート 100 mg/日群（12.9%）、フェノフィブラート 200 mg/日群（15.7%）と比較して低かった。

表 2.7.4.2-2 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-09）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 43)	(n = 45)	(n = 128)	(n = 85)	(n = 85)	(n = 140)
全有害事象	18(41.9)	15(33.3)	49(38.3)	34(40.0)	36(42.4)	79(56.4)
【心臓障害】						
急性心筋梗塞	0	1(2.2)	0	0	0	0
【胃腸障害】						
腹痛	0	1(2.2)	0	2(2.4)	0	1(0.7)
便秘	0	1(2.2)	2(1.6)	0	0	3(2.1)
齲歯	1(2.3)	1(2.2)	1(0.8)	1(1.2)	2(2.4)	0
下痢	1(2.3)	1(2.2)	1(0.8)	1(1.2)	0	3(2.1)
消化不良	0	1(2.2)	1(0.8)	0	1(1.2)	0
びらん性胃炎	1(2.3)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1(2.3)	0	1(0.8)	2(2.4)	1(1.2)	1(0.7)
口唇腫脹	1(2.3)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	3(3.5)	0
【肝胆道系障害】						
肝機能異常	0	0	0	0	1(1.2)	3(2.1)
【感染症および寄生虫症】						
気管支炎	1(2.3)	0	1(0.8)	1(1.2)	1(1.2)	0
麦粒腫	1(2.3)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	4(9.3)	1(2.2)	12(9.4)	5(5.9)	7(8.2)	15(10.7)
尿路感染	1(2.3)	0	1(0.8)	0	0	0

表 2.7.4.2-2 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-09）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 43)	(n = 45)	(n = 128)	(n = 85)	(n = 85)	(n = 140)
【感染症および寄生虫症】（続き）						
マイコプラズマ感染	0	1(2.2)	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	1(2.2)	0	0	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】						
節足動物刺傷	1(2.3)	0	1(0.8)	0	0	0
外傷性脊椎症	0	1(2.2)	0	0	0	0
挫傷	1(2.3)	0	0	0	1(1.2)	0
【臨床検査】						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.3)	0	1(0.8)	1(1.2)	0	2(1.4)
尿中アルブミン陽性	0	0	3(2.3)	1(1.2)	1(1.2)	0
血中ビリルビン増加	1(2.3)	0	0	0	0	2(1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(7.0)	1(2.2)	1(0.8)	1(1.2)	2(2.4)	3(2.1)
血中クレアチニン増加	0	0	1(0.8)	0	0	4(2.9)
血中尿酸増加	0	0	3(2.3)	1(1.2)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.3)	0	0	0	1(1.2)	4(2.9)
肝機能検査異常	1(2.3)	2(4.4)	2(1.6)	4(4.7)	11(12.9)	22(15.7)
【代謝および栄養障害】						
痛風	1(2.3)	0	1(0.8)	1(1.2)	0	0
高トリグリセリド血症	1(2.3)	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1(2.3)	0	3(2.3)	0	0	1(0.7)

表 2.7.4.2-2 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-09）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 43)	(n = 45)	(n = 128)	(n = 85)	(n = 85)	(n = 140)
【筋骨格系および結合組織障害】						
背部痛	0	0	2(1.6)	1(1.2)	2(2.4)	2(1.4)
足底筋膜炎	1(2.3)	0	0	0	0	0
【神経系障害】						
浮動性めまい	1(2.3)	0	0	1(1.2)	0	0
味覚異常	1(2.3)	0	0	1(1.2)	0	0
頭痛	1(2.3)	0	0	2(2.4)	1(1.2)	1(0.7)
【精神障害】						
不眠症	0	1(2.2)	1(0.8)	1(1.2)	0	0
不安障害	1(2.3)	1(2.2)	0	0	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】						
上気道の炎症	0	0	5(3.9)	0	0	0
【皮膚および皮下組織障害】						
湿疹	0	1(2.2)	0	0	0	1(0.7)
紅色汗疹	0	1(2.2)	0	0	0	0
多汗症	1(2.3)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	1(2.2)	0	0	0	2(1.4)
発疹	0	0	1(0.8)	0	2(2.4)	2(1.4)
蕁麻疹	2(4.7)	0	0	0	1(1.2)	0

表 2.7.4.2-2 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（K-877-09）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 43)	(n = 45)	(n = 128)	(n = 85)	(n = 85)	(n = 140)
【血管障害】						
高血圧	1(2.3)	0	0	0	1(1.2)	0

数値は被験者数(%)
表 2.7.6.22-20 参照(改変)

2) 副作用

フェノフィブラートとの比較検証試験での副作用の発現割合は、プラセボ群 7.0%（3/43 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 4.4%（2/45 例）、0.2 mg/日群 7.8%（10/128 例）、0.4 mg/日群 11.8%（10/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 14.1%（12/85 例）、200 mg/日群 26.4%（37/140 例）であった。プラセボ群を含めてペマフィブラート各群の用量反応性を検討した結果、副作用発現割合に用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定、$p = 0.219$）。また、プラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群と比較して、ペマフィブラート各群の副作用発現割合に大きな差はなかった（Fisher の直接確率検定、$p = 0.136$～1.000）。一方、フェノフィブラート 200 mg/日群との比較では、ペマフィブラート各群の発現割合が統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定、$p < 0.001$～$p = 0.011$）。

治療期開始後に発現した全ての副作用を表 2.7.6.22-21 に添付し、いずれかの群で発現割合 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-3 に抜粋した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 2%以上であった副作用は、消化不良、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査異常であった。これらのうち消化不良は 0.1 及び 0.2 mg/日群で各 1 例に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 0.1 mg/日群で 1 例に認められたのみであり、用量の増加に伴って増加する傾向はなかった。肝機能検査異常の発現割合は、プラセボ群で 2.3%、ペマフィブラート各群で 0%～3.5%、フェノフィブラート群で 8.2%～12.9%であり、ペマフィブラート群の発現割合はプラセボ群と同程度でフェノフィブラート群より低かった。

フェノフィブラートのいずれかの群で発現割合 2%以上であった副作用は、便秘、口内炎、肝機能異常、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常であった。

表 2.7.4.2-3 いずれかの群で発現割合 2%以上の副作用（K-877-09）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート	
		0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 43)	(n = 45)	(n = 128)	(n = 85)	(n = 85)	(n = 140)
全副作用	3(7.0)	2(4.4)	10(7.8)	10(11.8)	12(14.1)	37(26.4)
【胃腸障害】						
便秘	0	0	0	0	0	3(2.1)
消化不良	0	1(2.2)	1(0.8)	0	1(1.2)	0
口唇腫脹	1(2.3)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	2(2.4)	0
【肝胆道系障害】						
肝機能異常	0	0	0	0	1(1.2)	3(2.1)
【臨床検査】						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1(2.2)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	4(2.9)
肝機能検査異常	1(2.3)	0	2(1.6)	3(3.5)	7(8.2)	18(12.9)
【神経系障害】						
味覚異常	1(2.3)	0	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
表 2.7.6.22-21 参照(改変)

(3) ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）

1) 有害事象

ピタバスタチン併用時の用量反応試験での有害事象発現割合は、プラセボ群 52.2%（24/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 64.4%（29/45 例）、0.2 mg/日群 55.1%（27/49 例）、0.4 mg/日群 58.3%（28/48 例）であった。プラセボ群を含めてペマフィブラート各群の用量反応性を検討した結果、有害事象発現割合に用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定、p = 0.779）。また、プラセボ群とペマフィブラート各群の間にも大きな差はなかった（Fisher の直接確率検定、p = 0.290～0.838）。

治療期開始後に発現したいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、季節性アレルギー、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、肝機能検査異常、2 型糖尿病（「2 型糖尿病の悪化」を含む）であった。これらのうち季節性アレルギー、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査異常はプラセボ群でも認められており、鼻咽頭炎の発現割合がペマフィブラート各群でやや高かったものの、大きな違いはなかった。血中尿酸増加はプラセボ群では認められず、ペマフィブラート各群の発現割合は 2.2%～6.1%であった。2 型糖尿病の発現割合は、プラセボ群の 2.2%に対してペマフィブラート 0.2 mg/日群で 8.2%と高かったが、より高用量のペマフィブラート 0.4 mg/日群では発現しておらず、用量の増加に伴って増加する傾向はなかった。

表 2.7.4.2-4 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-13）

MedDRA/J Ver. 16.1 【SOC】 PT	プラセボ (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 48)
Total Events	24(52.2)	29(64.4)	27(55.1)	28(58.3)
【耳および迷路障害】				
回転性めまい	0	1(2.2)	0	0
【眼障害】				
後嚢部混濁	1(2.2)	0	0	0
硝子体浮遊物	1(2.2)	0	0	0
【胃腸障害】				
上腹部痛	1(2.2)	0	0	1(2.1)
便秘	0	0	1(2.0)	0
齲歯	0	0	0	1(2.1)
下痢	0	0	0	1(2.1)
消化不良	1(2.2)	0	0	0
硬便	0	0	1(2.0)	0
胃ポリープ	0	0	0	1(2.1)
胃炎	0	0	0	1(2.1)
痔核	0	1(2.2)	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	1(2.1)
口内炎	0	0	0	1(2.1)
【一般・全身障害および投与部位の状態】				
胸痛	1(2.2)	0	0	0
疲労	0	1(2.2)	0	0
発熱	0	1(2.2)	0	0
【肝胆道系障害】				
アルコール性肝疾患	0	1(2.2)	0	0
肝機能異常	0	0	0	1(2.1)
【免疫系障害】				
季節性アレルギー	3(6.5)	3(6.7)	1(2.0)	3(6.3)
【感染症および寄生虫症】				
アニサキス症	0	1(2.2)	0	0
気管支炎	0	0	0	1(2.1)
膀胱炎	1(2.2)	0	0	0
胃腸炎	0	1(2.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1(2.2)	0	0	0
歯肉炎	2(4.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	5(10.9)	7(15.6)	8(16.3)	7(14.6)
尿路感染	0	0	1(2.0)	0
細菌性胃腸炎	0	2(4.4)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1(2.2)	0	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】				
靭帯捻挫	0	1(2.2)	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	1(2.1)
擦過傷	0	0	0	1(2.1)
挫傷	0	1(2.2)	0	0
上肢骨折	0	1(2.2)	0	0

表 2.7.4.2-4 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-13）（続き）

MedDRA/J Ver. 16.1 【SOC】 PT	プラセボ (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 48)
【臨床検査】				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.2)	1(2.2)	1(2.0)	0
尿中アルブミン陽性	2(4.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(2.2)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1(2.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(4.3)	0	1(2.0)	3(6.3)
血中フィブリノゲン増加	0	2(4.4)	0	0
血中カリウム増加	0	1(2.2)	0	0
血圧上昇	1(2.2)	1(2.2)	0	0
血中トリグリセリド増加	1(2.2)	0	0	0
血中尿酸増加	0	1(2.2)	3(6.1)	2(4.2)
心電図ＱＴ延長	1(2.2)	0	1(2.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1(2.0)	0
肝機能検査異常	2(4.3)	3(6.7)	1(2.0)	1(2.1)
白血球数増加	0	0	1(2.0)	0
血小板数増加	0	1(2.2)	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	1(2.1)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	1(2.1)
【代謝および栄養障害】				
高尿酸血症	2(4.3)	1(2.2)	1(2.0)	1(2.1)
２型糖尿病	1(2.2)	1(2.2)	4(8.2)	0
【筋骨格系および結合組織障害】				
関節痛	1(2.2)	1(2.2)	0	0
背部痛	1(2.2)	0	1(2.0)	2(4.2)
頚部痛	0	0	0	1(2.1)
四肢痛	0	1(2.2)	0	0
関節周囲炎	0	0	0	1(2.1)
変形性脊椎症	1(2.2)	0	0	0
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】				
子宮頚部癌	0	1(2.2)	0	0
【神経系障害】				
糖尿病性ニューロパチー	0	1(2.2)	0	0
浮動性めまい	1(2.2)	0	0	0
頭痛	0	0	0	1(2.1)
【精神障害】				
うつ病	0	1(2.2)	0	0
不眠症	0	1(2.2)	0	0
リビドー減退	1(2.2)	0	0	0

表 2.7.4.2-4 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-13）（続き）

MedDRA/J Ver. 16.1 【SOC】 PT	プラセボ (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 48)
【腎および尿路障害】				
尿管結石	0	1(2.2)	0	0
血尿	0	1(2.2)	0	0
緊張性膀胱	0	1(2.2)	0	0
【生殖系および乳房障害】				
前立腺炎	0	0	1(2.0)	0
性器出血	0	1(2.2)	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】				
喘息	0	1(2.2)	0	0
咳嗽	1(2.2)	1(2.2)	0	0
鼻閉	0	0	0	1(2.1)
アレルギー性鼻炎	2(4.3)	0	0	0
上気道の炎症	1(2.2)	2(4.4)	2(4.1)	1(2.1)
口腔咽頭不快感	0	0	0	1(2.1)
【皮膚および皮下組織障害】				
皮膚炎	0	1(2.2)	0	0
湿疹	0	0	1(2.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	1(2.2)	0	0	0
多汗症	0	0	1(2.0)	0
そう痒症	0	1(2.2)	0	0
発疹	0	0	0	2(4.2)
蕁麻疹	0	1(2.2)	0	0
【血管障害】				
高血圧	0	1(2.2)	2(4.1)	0

数値は被験者数(%)
表 2.7.6.23-22 参照

2) 副作用

ピタバスタチン併用時の用量反応試験での副作用発現割合は、プラセボ群 8.7%（4/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 6.7%（3/45 例）、0.2 mg/日群 10.2%（5/49 例）、0.4 mg/日群 4.2%（2/48 例）であった。プラセボ群を含めてペマフィブラート各群の用量反応性を検討した結果、副作用発現割合に用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定、p = 0.555）。また、プラセボ群とペマフィブラート各群の間にも大きな差はなかった（Fisher の直接確率検定、p = 0.430～1.000）。

治療期開始後に発現した全ての副作用を表 2.7.6.23-23 に添付した。プラセボ群、ペマフィブラート各群共に、複数の被験者で発現した副作用はなかった。

(4) フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）

1) 有害事象

フェノフィブラートとの比較検証試験での有害事象発現割合は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 38.4%（28/73 例）、0.4 mg/日群 50.0%（37/74 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群 59.2%（45/76 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群の発現割合は、フェノフィブラート群と比較して統計学的に有意に低かった（p = 0.014、Fisher の直接確率検定）。

いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、糖尿病（「糖尿病の悪化」を含む）であった。

フェノフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（フェノフィブラート群で発現割合 5%以上）は、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、筋肉痛、上気道の炎症であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、ペマフィブラート群 0%～5.5%、フェノフィブラート群 18.4%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は、ペマフィブラート群 0%～5.5%、フェノフィブラート群 17.1%、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合は、ペマフィブラート群 0%～4.1%、フェノフィブラート群 22.4%であり、フェノフィブラート群ではペマフィブラート群に比べて肝機能障害に関する有害事象の発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-5 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-17）

MedDRA/J Ver. 18.0	ペマフィブラート		フェノフィブラート
【SOC】	0.2 mg/日	0.4 mg/日	106.6 mg/日
PT	(n = 73)	(n = 74)	(n = 76)
Total Events	28(38.4)	37(50.0)	45(59.2)
【肝胆道系障害】			
肝機能異常	0	0	2(2.6)
【感染症および寄生虫症】			
胃腸炎	0	0	2(2.6)
インフルエンザ	1(1.4)	3(4.1)	1(1.3)
鼻咽頭炎	6(8.2)	16(21.6)	8(10.5)
咽頭炎	1(1.4)	2(2.7)	2(2.6)
【傷害、中毒および処置合併症】			
靭帯捻挫	0	0	2(2.6)
【臨床検査】			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(5.5)	0	14(18.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(5.5)	0	13(17.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.4)	1(1.4)	2(2.6)
血中クレアチニン増加	0	0	2(2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(4.1)	0	17(22.4)
グリコヘモグロビン増加	1(1.4)	2(2.7)	1(1.3)
肝機能検査異常	0	0	6(7.9)
【代謝および栄養障害】			
糖尿病	4(5.5)	2(2.7)	0
【筋骨格系および結合組織障害】			
筋肉痛	0	0	4(5.3)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】			
上気道の炎症	2(2.7)	3(4.1)	4(5.3)
口腔咽頭痛	0	2(2.7)	0

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.11.10 参照(改変)

2) 副作用

フェノフィブラートとの比較検証試験での副作用発現割合は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 2.7%（2/73 例）、0.4 mg/日群 6.8%（5/74 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群 23.7%（18/76 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群及び 0.4 mg/日群の発現割合は、フェノフィブラート群と比較して統計学的に有意に低かった（それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.006$、Fisher の直接確率検定）。

いずれかの群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-6 に示した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 2%以上であった副作用は、グリコヘモグロビン増加であった。

フェノフィブラート群で発現割合 2%以上であった副作用は、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

表 2.7.4.2-6 いずれかの群で 2%以上に発現した副作用（K-877-17）

MedDRA/J Ver. 18.0	ペマフィブラート		フェノフィブラート
【SOC】	0.2 mg/日	0.4 mg/日	106.6 mg/日
PT	(n = 73)	(n = 74)	(n = 76)
Total Events	2(2.7)	5(6.8)	18(23.7)
【肝胆道系障害】			
肝機能異常	0	0	2(2.6)
【臨床検査】			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0	8(10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0	8(10.5)
血中クレアチニン増加	0	0	2(2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0	10(13.2)
グリコヘモグロビン増加	1(1.4)	2(2.7)	1(1.3)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.12.10 参照(改変)

(5) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（K-877-15）

1) 有害事象

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験での有害事象発現割合は、プラセボ群 57.4%（62/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 56.0%（84/150 例）、0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 63.6%（105/165 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群及び 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率検定: 各 $p > 0.05$）。

いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、鼻咽頭炎、糖尿病（「糖尿病の悪化」を含む）であった。

表 2.7.4.2-7 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-15）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 108)	0.2 mg/日 (n = 150)	0.2(0.4)mg/日 (n = 165)
Total Events	62(57.4)	84(56.0)	105(63.6)
【胃腸障害】			
上腹部痛	0	3(2.0)	1(0.6)
便秘	3(2.8)	0	2(1.2)
【肝胆道系障害】			
胆石症	1(0.9)	7(4.7)	2(1.2)
【感染症および寄生虫症】			
膀胱炎	1(0.9)	0	4(2.4)
鼻咽頭炎	24(22.2)	19(12.7)	28(17.0)
【傷害、中毒および処置合併症】			
挫傷	1(0.9)	3(2.0)	3(1.8)
【臨床検査】			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(2.8)	3(2.0)	6(3.6)
血清フェリチン増加	0	1(0.7)	4(2.4)
【代謝および栄養障害】			
糖尿病	4(3.7)	5(3.3)	13(7.9)
痛風	0	4(2.7)	1(0.6)
【筋骨格系および結合組織障害】			
関節痛	1(0.9)	3(2.0)	2(1.2)
背部痛	1(0.9)	4(2.7)	4(2.4)
筋痙縮	3(2.8)	0	1(0.6)
【神経系障害】			
浮動性めまい	1(0.9)	3(2.0)	2(1.2)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】			
上気道の炎症	1(0.9)	4(2.7)	1(0.6)
【皮膚および皮下組織障害】			
湿疹	1(0.9)	5(3.3)	3(1.8)
そう痒症	0	1(0.7)	5(3.0)
【血管障害】			
高血圧	2(1.9)	4(2.7)	1(0.6)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.11.8(MedDRA/J Ver. 18.0 を用いて集計)参照(改変)

2) 副作用

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験での副作用発現割合は、プラセボ群 15.7%（17/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 19.3%（29/150 例）、0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 19.4%（32/165 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群及び 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率検定: 各 $p > 0.05$）。

いずれかの群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-8 に示した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合 2%以上であった副作用は、胆石症と糖尿病（「糖尿病の悪化」を含む）であった。

表 2.7.4.2-8 いずれかの群で 2%以上に発現した副作用（K-877-15）

MedDRA/J Ver. 17.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 108)	0.2 mg/日 (n = 150)	0.2(0.4)mg/日 (n = 165)
Total Events	17(15.7)	29(19.3)	32(19.4)
【肝胆道系障害】			
胆石症	0	3(2.0)	1(0.6)
【代謝および栄養障害】			
糖尿病	1(0.9)	3(2.0)	8(4.8)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.12.8 参照(改変)

(6) 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（K-877-16）

1) 有害事象

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験での治療期全体の有害事象発現割合（プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg 日群における治療期第 1 期に発現した事象を除く）は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 81.8%（45/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 77.8%（42/54 例）、0.4 mg/日群 78.2%（43/55 例）であった。有害事象発現割合は全ての群で同程度であった。

いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）は、上室性期外収縮、糖尿病網膜症、胆石症、気管支炎、鼻咽頭炎、血中ミオグロビン増加、糖尿病（「糖尿病の悪化」を含む）、上気道の炎症であった。

表 2.7.4.2-9 治療期にいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-16）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ/0.2 mg/日 [a] (n = 55)	0.2 mg/日 (n = 54)	0.4 mg/日 (n = 55)
Total Events	45(81.8)	42(77.8)	43(78.2)
【心臓障害】			
狭心症	2(3.6)	0	1(1.8)
上室性期外収縮	0	0	3(5.5)
【眼障害】			
糖尿病網膜症	0	3(5.6)	5(9.1)
【胃腸障害】			
便秘	1(1.8)	2(3.7)	0
【肝胆道系障害】			
胆石症	1(1.8)	2(3.7)	3(5.5)
【免疫系障害】			
季節性アレルギー	2(3.6)	0	0
【感染症および寄生虫症】			
気管支炎	1(1.8)	4(7.4)	2(3.6)
インフルエンザ	2(3.6)	2(3.7)	2(3.6)
鼻咽頭炎	9(16.4)	13(24.1)	7(12.7)
歯周炎	1(1.8)	2(3.7)	1(1.8)
咽頭炎	0	2(3.7)	1(1.8)
【傷害、中毒および処置合併症】			
節足動物刺傷	2(3.6)	0	0
挫傷	1(1.8)	0	2(3.6)
【臨床検査】			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(3.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8)	2(3.7)	1(1.8)
血中尿酸増加	0	0	2(3.6)
グリコヘモグロビン増加	2(3.6)	1(1.9)	0
血中ミオグロビン増加	0	1(1.9)	3(5.5)
尿中ミオグロビン陽性	1(1.8)	1(1.9)	2(3.6)
白血球数増加	0	2(3.7)	0
【代謝および栄養障害】			
糖尿病	6(10.9)	4(7.4)	6(10.9)
高尿酸血症	0	2(3.7)	1(1.8)
高ホモシステイン血症	1(1.8)	0	2(3.6)
【筋骨格系および結合組織障害】			
関節痛	1(1.8)	2(3.7)	0
【神経系障害】			
浮動性めまい	0	1(1.9)	2(3.6)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】			
喘息	1(1.8)	2(3.7)	0
上気道の炎症	6(10.9)	6(11.1)	2(3.6)
【皮膚および皮下組織障害】			
湿疹	2(3.6)	1(1.9)	1(1.8)
蕁麻疹	1(1.8)	2(3.7)	0

数値は被験者数(%)
a: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg 日群における治療期第 1 期に発現した事象を除く
2.7.4.7.3.11.9 参照(改変)

2) 副作用

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験での治療期全体の副作用発現割合（プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg 日群における治療期第 1 期に発現した事象を除く）は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 21.8%（12/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 20.4%（11/54 例）、0.4 mg/日群 27.3%（15/55 例）であった。副作用発現割合は全ての群で同程度であった。

いずれかの群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-10 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた副作用（いずれかの群で発現割合 2%以上）は、胆石症、血中ミオグロビン増加、糖尿病（「糖尿病の悪化」を含む）、高ホモシステイン血症であった。

表 2.7.4.2-10 いずれかの群で 2%以上に発現した副作用（K-877-16）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ/0.2 mg/日 [a] (n = 55)	0.2 mg/日 (n = 54)	0.4 mg/日 (n = 55)
Total Events	12(21.8)	11(20.4)	15(27.3)
【肝胆道系障害】			
胆石症	1(1.8)	2(3.7)	3(5.5)
【臨床検査】			
血中ミオグロビン増加	0	0	2(3.6)
【代謝および栄養障害】			
糖尿病	2(3.6)	2(3.7)	3(5.5)
高ホモシステイン血症	1(1.8)	0	2(3.6)

数値は被験者数(%)
a: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg 日群における治療期第 1 期に発現した事象を除く
2.7.4.7.3.12.9 参照(改変)

(7) TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）

1) 有害事象

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験での治療期 52 週までの有害事象発現割合は、82.0%（155/189 例）であった。

ペマフィブラート群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（発現割合 5%以上）は、胆石症及び鼻咽頭炎であった。

表 2.7.4.2-11 ペマフィブラート群で 2%以上に発現した有害事象（K-877-14）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	52 週 0.2 mg/日(増量時 0.4 mg/日) (n = 189)
Total Events	155(82.0)
【眼障害】	
白内障	5(2.6)
【胃腸障害】	
齲歯	5(2.6)
下痢	8(4.2)
胃食道逆流性疾患	4(2.1)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	
倦怠感	4(2.1)
【肝胆道系障害】	
胆石症	11(5.8)
脂肪肝	7(3.7)
胆嚢ポリープ	5(2.6)
【感染症および寄生虫症】	
胃腸炎	6(3.2)
歯肉炎	4(2.1)
インフルエンザ	5(2.6)
鼻咽頭炎	53(28.0)
歯周炎	4(2.1)
咽頭炎	6(3.2)
【傷害、中毒および処置合併症】	
挫傷	4(2.1)
【臨床検査】	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(4.8)
低比重リポ蛋白増加	4(2.1)
【代謝および栄養障害】	
糖尿病	9(4.8)
【筋骨格系および結合組織障害】	
背部痛	7(3.7)
筋肉痛	5(2.6)
【神経系障害】	
浮動性めまい	5(2.6)
感覚鈍麻	4(2.1)
【腎および尿路障害】	
腎結石症	4(2.1)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	
喘息	5(2.6)
上気道の炎症	5(2.6)
【皮膚および皮下組織障害】	
湿疹	7(3.7)

数値は被験者数(%)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-3 から引用改変

2) 副作用

治療期 52 週までの副作用発現割合は、31.7%（60/189 例）であった。

ペマフィブラート群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-12 に示した。

ペマフィブラート群で 2%以上に発現した副作用は、胆石症及び低比重リポ蛋白増加であった。

表 2.7.4.2-12 ペマフィブラート群で 2%以上に発現した副作用（K-877-14）

	52 週
MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	0.2 mg/日(増量時 0.4 mg/日) (n = 189)
Total Events	60(31.7)
【肝胆道系障害】	
胆石症	10(5.3)
【臨床検査】	
低比重リポ蛋白増加	4(2.1)

数値は被験者数(%)

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-4 から引用改変

(8) 併合解析（全データ評価）

1) 有害事象

(a) 要約

併合解析での有害事象発現状況の概略を表 2.7.4.2-13 に示した。

有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）で 56.1%であった。

表 2.7.4.2-13 有害事象発現状況の概略（併合解析: 全データ評価）

	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	164(55.0)	704(51.7)	795(56.1)
死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.1)
重篤な有害事象	5(1.7)	38(2.8)	51(3.6)
中止に至った有害事象	2(0.7)	41(3.0)	51(3.6)
程度			
軽度	135(45.3)	540(39.6)	604(42.6)
中等度	16(5.4)	79(5.8)	107(7.5)
高度	1(0.3)	11(0.8)	14(1.0)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.3.1、2.7.4.7.3.3.1 参照(改変)

(b) 比較的よく見られる有害事象

併合解析での治療期開始後に発現した全例の有害事象を 2.7.4.7.1.7.1 及び 2.7.4.7.3.7.1 に添付し、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-14 に抜粋した。また、有害事象の程度別の集計と、各部分集団での集計結果を付録に添付し、付録番号の一覧を表 2.7.4.2-16 に示した。

ペマフィブラート全例（52 週）の集計において、ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（発現割合 5%以上）は鼻咽頭炎であった（表 2.7.4.2-15 参照）。

表 2.7.4.2-14 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象
（併合解析：全データ評価）

MedDRA 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
【胃腸障害】			
胃食道逆流性疾患	6(2.0)	7(0.5)	10(0.7)
【免疫系障害】			
季節性アレルギー	6(2.0)	22(1.6)	26(1.8)
【感染症および寄生虫症】			
鼻咽頭炎	46(15.4)	177(13.0)	203(14.3)
【臨床検査】			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	30(2.2)	34(2.4)
【代謝および栄養障害】			
糖尿病	8(2.7)	34(2.5)	50(3.5)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】			
上気道の炎症	9(3.0)	37(2.7)	46(3.2)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.11.1、2.7.4.7.3.7.1、2.7.4.7.3.11.1 参照

表 2.7.4.2-15 いずれかの群で発現割合 5%以上の有害事象
（併合解析：全データ評価）

		MedDRA【SOC】PT	24 週 プラセボ	24 週 ペマフィブラート全例	52 週 ペマフィブラート全例
全例		n	298	1363	1418
		【感染症および寄生虫症】			
		鼻咽頭炎	46(15.4)	177(13.0)	203(14.3)
部分集団	スタチン併用無	n	120	757	786
		【感染症および寄生虫症】			
		鼻咽頭炎	15(12.5)	78(10.3)	92(11.7)
	スタチン併用有	n	178	606	632
		【感染症および寄生虫症】			
		鼻咽頭炎	31(17.4)	99(16.3)	111(17.6)
	腎機能障害	n	44	173	185
		【感染症および寄生虫症】			
		鼻咽頭炎	8(18.2)	22(12.7)	26(14.1)
	肝機能障害	n	154	651	685
		【感染症および寄生虫症】			
		鼻咽頭炎	30(19.5)	105(16.1)	128(18.7)
		【代謝および栄養障害】			
		糖尿病	6(3.9)	24(3.7)	35(5.1)
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90
		【肝胆道系障害】			
		胆石症	0	3(3.8)	5(5.6)
		【免疫系障害】			
		季節性アレルギー	2(5.7)	0	1(1.1)
		【感染症および寄生虫症】			
		膀胱炎	2(5.7)	1(1.3)	1(1.1)
		鼻咽頭炎	6(17.1)	12(15.0)	15(16.7)
		【臨床検査】			
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.9)	2(2.5)	5(5.6)
		【代謝および栄養障害】			
		糖尿病	2(5.7)	1(1.3)	2(2.2)
		高尿酸血症	2(5.7)	0	0
		【皮膚および皮下組織障害】			
		発疹	2(5.7)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.7.5～2.7.4.7.1.7.6、2.7.4.7.1.13.1～2.7.4.7.1.13.6、2.7.4.7.3.7.6、2.7.4.7.3.13.1～2.7.4.7.3.13.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-16 部分集団による有害事象の程度別、SOC・PT 集計の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の程度別の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.9.1	2.7.4.7.3.9.1
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.7.1	2.7.4.7.3.7.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.7.2	2.7.4.7.3.7.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.7.3	2.7.4.7.3.7.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.7.4	2.7.4.7.3.7.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.7.5	2.7.4.7.3.7.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.7.6	2.7.4.7.3.7.6

(c) 時期別の解析

併合解析での有害事象の時期別の発現割合の要約について、全例の集計結果を表 2.7.4.2-17 に、長期投与例での集計結果を表 2.7.4.2-18 に示した。また、各部分集団での有害事象発現割合及び注目すべき有害事象の発現割合について、時期別の集計結果を付録に添付し、付録番号の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-20 に示した。

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

表 2.7.4.2-17 有害事象の時期別の発現割合の要約（併合解析：全データ評価）

		Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
プラセボ	n	298	298	194	37	-	-
	全有害事象	164(55.0)	122(40.9)	79(40.7)	9(24.3)	-	-
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	-	-
	重篤な有害事象	5(1.7)	2(0.7)	3(1.5)	0	-	-
	中止に至った有害事象	2(0.7)	2(0.7)	0	0	-	-
ペマフィブラート全例	n	1418	1418	978	423	278	272
	全有害事象	795(56.1)	533(37.6)	385(39.4)	122(28.8)	95(34.2)	35(12.9)
	死亡に至った有害事象	2(0.1)	1(0.1)	0	1(0.2)	0	0
	重篤な有害事象	51(3.6)	29(2.0)	17(1.7)	4(0.9)	6(2.2)	1(0.4)
	中止に至った有害事象	51(3.6)	33(2.3)	10(1.0)	5(1.2)	3(1.1)	0

数値は被験者数(%)
-: 該当なし
2.7.4.7.1.29.1.1、2.7.4.7.3.29.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-18 有害事象の時期別の発現割合の要約（併合解析：長期投与評価）

		Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	n	298	298	291	286	278	272
	全有害事象	240(80.5)	111(37.2)	135(46.4)	98(34.3)	95(34.2)	35(12.9)
	死亡に至った有害事象	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
	重篤な有害事象	25(8.4)	12(4.0)	8(2.7)	3(1.0)	6(2.2)	1(0.4)
	中止に至った有害事象	19(6.4)	8(2.7)	3(1.0)	5(1.7)	3(1.1)	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.29.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-19 部分集団による有害事象の時期別の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号		
		24 週集計	52 週集計	長期投与集計
有害事象の SOC・PT 集計（時期別）				
全例		2.7.4.7.1.29.1	2.7.4.7.3.29.1	2.7.4.7.4.29.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.29.2	2.7.4.7.3.29.2	2.7.4.7.4.29.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.29.3	2.7.4.7.3.29.3	2.7.4.7.4.29.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.29.4	2.7.4.7.3.29.4	2.7.4.7.4.29.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.29.5	2.7.4.7.3.29.5	2.7.4.7.4.29.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.29.6	2.7.4.7.3.29.6	2.7.4.7.4.29.6

表 2.7.4.2-20 注目すべき有害事象の時期別の併合解析結果（付録）の一覧表

	付録番号					
	全例	部分集団				
注目すべき有害事象（SOC・PT）の時期別集計（52 週評価）						
薬剤に関連する肝障害－包括的検索(SMQ)	2.7.4.7.3.47.1	2.7.4.7.3.47.2	2.7.4.7.3.47.3	2.7.4.7.3.47.4	2.7.4.7.3.47.5	2.7.4.7.3.47.6
胆石が関連する障害(SMQ)	2.7.4.7.3.53.1	2.7.4.7.3.53.2	2.7.4.7.3.53.3	2.7.4.7.3.53.4	2.7.4.7.3.53.5	2.7.4.7.3.53.6
急性腎不全(SMQ)	2.7.4.7.3.48.1	2.7.4.7.3.48.2	2.7.4.7.3.48.3	2.7.4.7.3.48.4	2.7.4.7.3.48.5	2.7.4.7.3.48.6
横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)	2.7.4.7.3.49.1	2.7.4.7.3.49.2	2.7.4.7.3.49.3	2.7.4.7.3.49.4	2.7.4.7.3.49.5	2.7.4.7.3.49.6
出血(SMQ)	2.7.4.7.3.50.1	2.7.4.7.3.50.2	2.7.4.7.3.50.3	2.7.4.7.3.50.4	2.7.4.7.3.50.5	2.7.4.7.3.50.6
造血障害による赤血球減少症(SMQ)	2.7.4.7.3.51.1	2.7.4.7.3.51.2	2.7.4.7.3.51.3	2.7.4.7.3.51.4	2.7.4.7.3.51.5	2.7.4.7.3.51.6
心筋梗塞(SMQ)及び中枢神経系出血および脳血管性疾患(SMQ)	2.7.4.7.3.46.1	2.7.4.7.3.46.2	2.7.4.7.3.46.3	2.7.4.7.3.46.4	2.7.4.7.3.46.5	2.7.4.7.3.46.6
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長(SMQ)	2.7.4.7.3.52.1	2.7.4.7.3.52.2	2.7.4.7.3.52.3	2.7.4.7.3.52.4	2.7.4.7.3.52.5	2.7.4.7.3.52.6
注目すべき有害事象（SOC・PT）の時期別集計（長期投与評価）						
薬剤に関連する肝障害－包括的検索(SMQ)	2.7.4.7.4.47.1	2.7.4.7.4.47.2	2.7.4.7.4.47.3	2.7.4.7.4.47.4	2.7.4.7.4.47.5	2.7.4.7.4.47.6
胆石が関連する障害(SMQ)	2.7.4.7.4.53.1	2.7.4.7.4.53.2	2.7.4.7.4.53.3	2.7.4.7.4.53.4	2.7.4.7.4.53.5	2.7.4.7.4.53.6
急性腎不全(SMQ)	2.7.4.7.4.48.1	2.7.4.7.4.48.2	2.7.4.7.4.48.3	2.7.4.7.4.48.4	2.7.4.7.4.48.5	2.7.4.7.4.48.6
横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)	2.7.4.7.4.49.1	2.7.4.7.4.49.2	2.7.4.7.4.49.3	2.7.4.7.4.49.4	2.7.4.7.4.49.5	2.7.4.7.4.49.6
出血(SMQ)	2.7.4.7.4.50.1	2.7.4.7.4.50.2	2.7.4.7.4.50.3	2.7.4.7.4.50.4	2.7.4.7.4.50.5	2.7.4.7.4.50.6
造血障害による赤血球減少症(SMQ)	2.7.4.7.4.51.1	2.7.4.7.4.51.2	2.7.4.7.4.51.3	2.7.4.7.4.51.4	2.7.4.7.4.51.5	2.7.4.7.4.51.6
心筋梗塞(SMQ)及び中枢神経系出血および脳血管性疾患(SMQ)	2.7.4.7.4.46.1	2.7.4.7.4.46.2	2.7.4.7.4.46.3	2.7.4.7.4.46.4	2.7.4.7.4.46.5	2.7.4.7.4.46.6
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長(SMQ)	2.7.4.7.4.52.1	2.7.4.7.4.52.2	2.7.4.7.4.52.3	2.7.4.7.4.52.4	2.7.4.7.4.52.5	2.7.4.7.4.52.6

2) 副作用

(a) 要約

併合解析での副作用発現状況の概略を表 2.7.4.2-21 に示した。

副作用の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）で 14.5%であった。

表 2.7.4.2-21 副作用発現状況の概略（併合解析: 全データ評価）

	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	ペマフィブラート全例 (n = 1418)
全副作用	35(11.7)	164(12.0)	206(14.5)
死亡に至った副作用	0	0	0
重篤な副作用	1(0.3)	4(0.3)	5(0.4)
中止に至った副作用	2(0.7)	27(2.0)	29(2.0)
程度			
軽度	22(7.4)	88(6.5)	123(8.7)
中等度	4(1.3)	15(1.1)	18(1.3)
高度	1(0.3)	2(0.1)	3(0.2)

数値は被験者数(%)、2.7.4.7.1.4.1、2.7.4.7.3.4.1 参照

(b) 比較的よく見られる副作用

治療期開始後に発現した全ての副作用を 2.7.4.7.1.8.1 及び 2.7.4.7.3.8.1 に添付し、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-22 に抜粋した。また、副作用の程度別の集計と、各部分集団での集計結果を付録に添付し、付録番号の一覧を表 2.7.4.2-23 に示した。

ペマフィブラート全例（52 週）で、ペマフィブラート投与後に比較的よく見られた副作用（発現割合 2%以上）はなかった（表 2.7.4.2-22 参照）。

表 2.7.4.2-22 いずれかの群で発現割合 2%以上の副作用(併合解析: 全データ評価)

		MedDRA 【SOC】 PT	24 週 プラセボ	24 週 ペマフィブラート 全例	52 週 ペマフィブラート 全例
全例		n 該当なし	298	1363	1418
部分集団	スタチン併用無	n 該当なし	120	757	786
	スタチン併用有	n	178	606	632
		【肝胆道系障害】			
		胆石症	0	7(1.2)	13(2.1)
		【代謝および栄養障害】			
		糖尿病	1(0.6)	12(2.0)	13(2.1)
	腎機能障害	n	44	173	185
		【心臓障害】			
		心室性期外収縮	1(2.3)	0	0
		【眼障害】			
		硝子体浮遊物	1(2.3)	0	0
		【一般・全身障害および投与部位の状態】			
		倦怠感	1(2.3)	0	0
		【肝胆道系障害】			
		胆石症	0	2(1.2)	6(3.2)
		【臨床検査】			
		尿中アルブミン陽性	1(2.3)	2(1.2)	3(1.6)
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.3)	3(1.7)	5(2.7)
		血中ミオグロビン増加	0	3(1.7)	5(2.7)
		尿中ミオグロビン陽性	1(2.3)	2(1.2)	2(1.1)
		【神経系障害】			
		体位性めまい	1(2.3)	0	0
		塞栓性脳卒中	1(2.3)	0	0
		【皮膚および皮下組織障害】			
		発疹	2(4.5)	0	0
	肝機能障害	n	154	651	685
		【肝胆道系障害】			
		胆石症	0	10(1.5)	16(2.3)
		【代謝および栄養障害】			
		糖尿病	1(0.6)	14(2.2)	17(2.5)
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90
		【心臓障害】			
		心室性期外収縮	1(2.9)	0	0
		【眼障害】			
		硝子体浮遊物	1(2.9)	0	0
		【一般・全身障害および投与部位の状態】			
		倦怠感	1(2.9)	0	0
		【肝胆道系障害】			
		胆石症	0	1(1.3)	3(3.3)
		【臨床検査】			
		尿中アルブミン陽性	1(2.9)	0	1(1.1)
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(2.5)	2(2.2)
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.9)	1(1.3)	3(3.3)
		低比重リポ蛋白増加	0	1(1.3)	2(2.2)

表 2.7.4.2-22 いずれかの群で発現割合 2%以上の副作用（併合解析: 全データ評価）（続き）

	MedDRA【SOC】PT	24 週 プラセボ	24 週 ペマフィブラート 全例	52 週 ペマフィブラート 全例
腎機能障害かつスタチン併用有（続き）	血中ミオグロビン増加	0	1(1.3)	3(3.3)
	尿中ミオグロビン陽性	1(2.9)	1(1.3)	1(1.1)
	【代謝および栄養障害】			
	高ホモシステイン血症	0	1(1.3)	2(2.2)
	【筋骨格系および結合組織障害】			
	筋肉痛	0	1(1.3)	2(2.2)
	【神経系障害】			
	体位性めまい	1(2.9)	0	0
	塞栓性脳卒中	1(2.9)	0	0
	【皮膚および皮下組織障害】			
	発疹	2(5.7)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.8.3～2.7.4.7.1.8.6、2.7.4.7.3.8.4、2.7.4.7.3.8.6、2.7.4.7.1.12.1～2.7.4.7.1.12.6、2.7.4.7.3.12.1～2.7.4.7.3.12.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-23 部分集団による副作用の程度別、SOC・PT 集計の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号 24 週集計	付録番号 52 週集計
副作用の程度別の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.10.1	2.7.4.7.3.10.1
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.8.1	2.7.4.7.3.8.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.8.2	2.7.4.7.3.8.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.8.3	2.7.4.7.3.8.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.8.4	2.7.4.7.3.8.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.8.5	2.7.4.7.3.8.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.8.6	2.7.4.7.3.8.6

(c) 時期別の解析

併合解析での副作用の時期別の発現割合の要約について、全例の集計結果を表 2.7.4.2-24 に、長期投与例での結果を表 2.7.4.2-25 に示した。また、各部分集団での副作用発現割合及び注目すべき副作用の発現割合について、時期別の集計結果を付録に添付し、付録番号の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27 に示した。

ペマフィブラートの投与期間の延長により副作用の発現が増加する傾向はなかった。

表 2.7.4.2-24 副作用の時期別の発現割合の要約（併合解析: 全データ評価）

		Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
プラセボ	n	298	298	194	37	-	-
	全副作用	35(11.7)	27(9.1)	11(5.7)	3(8.1)	-	-
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	-	-
	重篤な副作用	1(0.3)	1(0.3)	0	0	-	-
	中止に至った副作用	2(0.7)	2(0.7)	0	0	-	-
ペマフィブラート全例	n	1418	1418	978	423	278	272
	全副作用	206(14.5)	101(7.1)	75(7.7)	26(6.1)	14(5.0)	11(4.0)
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	5(0.4)	4(0.3)	0	1(0.2)	0	0
	中止に至った副作用	29(2.0)	22(1.6)	4(0.4)	3(0.7)	0	0

数値は被験者数(%)
-: 該当なし
2.7.4.7.1.30.1.1、2.7.4.7.3.30.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-25 副作用の時期別の発現割合の要約（併合解析: 長期投与評価）

		Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	n	298	298	291	286	278	272
	全副作用	86(28.9)	27(9.1)	26(8.9)	18(6.3)	14(5.0)	11(4.0)
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
	中止に至った副作用	10(3.4)	6(2.0)	1(0.3)	3(1.0)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.30.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-26 部分集団による副作用の時期別の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号		
		24 週集計	52 週集計	長期投与集計
副作用の SOC・PT 集計（時期別）				
全例		2.7.4.7.1.30.1	2.7.4.7.3.30.1	2.7.4.7.4.30.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.30.2	2.7.4.7.3.30.2	2.7.4.7.4.30.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.30.3	2.7.4.7.3.30.3	2.7.4.7.4.30.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.30.4	2.7.4.7.3.30.4	2.7.4.7.4.30.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.30.5	2.7.4.7.3.30.5	2.7.4.7.4.30.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.30.6	2.7.4.7.3.30.6	2.7.4.7.4.30.6

表 2.7.4.2-27 注目すべき副作用の時期別の併合解析結果（付録）の一覧表

	付録番号					
	全例	部分集団				
注目すべき副作用（SOC・PT）の時期別集計（52 週評価）						
薬剤に関連する肝障害－包括的検索(SMQ)	2.7.4.7.3.55.1	2.7.4.7.3.55.2	2.7.4.7.3.55.3	2.7.4.7.3.55.4	2.7.4.7.3.55.5	2.7.4.7.3.55.6
胆石が関連する障害(SMQ)	2.7.4.7.3.61.1	2.7.4.7.3.61.2	2.7.4.7.3.61.3	2.7.4.7.3.61.4	2.7.4.7.3.61.5	2.7.4.7.3.61.6
急性腎不全(SMQ)	2.7.4.7.3.56.1	2.7.4.7.3.56.2	2.7.4.7.3.56.3	2.7.4.7.3.56.4	2.7.4.7.3.56.5	2.7.4.7.3.56.6
横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)	2.7.4.7.3.57.1	2.7.4.7.3.57.2	2.7.4.7.3.57.3	2.7.4.7.3.57.4	2.7.4.7.3.57.5	2.7.4.7.3.57.6
出血(SMQ)	2.7.4.7.3.58.1	2.7.4.7.3.58.2	2.7.4.7.3.58.3	2.7.4.7.3.58.4	2.7.4.7.3.58.5	2.7.4.7.3.58.6
造血障害による赤血球減少症(SMQ)	2.7.4.7.3.59.1	2.7.4.7.3.59.2	2.7.4.7.3.59.3	2.7.4.7.3.59.4	2.7.4.7.3.59.5	2.7.4.7.3.59.6
心筋梗塞(SMQ)及び中枢神経系出血および脳血管性疾患(SMQ)	2.7.4.7.3.54.1	2.7.4.7.3.54.2	2.7.4.7.3.54.3	2.7.4.7.3.54.4	2.7.4.7.3.54.5	2.7.4.7.3.54.6
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長(SMQ)	2.7.4.7.3.60.1	2.7.4.7.3.60.2	2.7.4.7.3.60.3	2.7.4.7.3.60.4	2.7.4.7.3.60.5	2.7.4.7.3.60.6
注目すべき副作用（SOC・PT）の時期別集計（長期投与評価）						
薬剤に関連する肝障害－包括的検索(SMQ)	2.7.4.7.4.55.1	2.7.4.7.4.55.2	2.7.4.7.4.55.3	2.7.4.7.4.55.4	2.7.4.7.4.55.5	2.7.4.7.4.55.6
胆石が関連する障害(SMQ)	2.7.4.7.4.61.1	2.7.4.7.4.61.2	2.7.4.7.4.61.3	2.7.4.7.4.61.4	2.7.4.7.4.61.5	2.7.4.7.4.61.6
急性腎不全(SMQ)	2.7.4.7.4.56.1	2.7.4.7.4.56.2	2.7.4.7.4.56.3	2.7.4.7.4.56.4	2.7.4.7.4.56.5	2.7.4.7.4.56.6
横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)	2.7.4.7.4.57.1	2.7.4.7.4.57.2	2.7.4.7.4.57.3	2.7.4.7.4.57.4	2.7.4.7.4.57.5	2.7.4.7.4.57.6
出血(SMQ)	2.7.4.7.4.58.1	2.7.4.7.4.58.2	2.7.4.7.4.58.3	2.7.4.7.4.58.4	2.7.4.7.4.58.5	2.7.4.7.4.58.6
造血障害による赤血球減少症(SMQ)	2.7.4.7.4.59.1	2.7.4.7.4.59.2	2.7.4.7.4.59.3	2.7.4.7.4.59.4	2.7.4.7.4.59.5	2.7.4.7.4.59.6
心筋梗塞(SMQ)及び中枢神経系出血および脳血管性疾患(SMQ)	2.7.4.7.4.54.1	2.7.4.7.4.54.2	2.7.4.7.4.54.3	2.7.4.7.4.54.4	2.7.4.7.4.54.5	2.7.4.7.4.54.6
トルサード ド ポアント／ＱＴ延長(SMQ)	2.7.4.7.4.60.1	2.7.4.7.4.60.2	2.7.4.7.4.60.3	2.7.4.7.4.60.4	2.7.4.7.4.60.5	2.7.4.7.4.60.6

(9) 併合解析（12 週評価）

1) 有害事象

(a) 要約

併合解析での有害事象発現状況の概略を表 2.7.4.2-28 に示した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群の 43.0%に対して、ペマフィブラート各群で 38.1%～56.8%、フェノフィブラート各群で 46.7%～56.4%であった。プラセボ群に比較し、ペマフィブラート群での発現割合が高い群もあったが、ペマフィブラートの用量の増加に伴って有害事象が増加する傾向はなかった。

また、フェノフィブラート各群と比較し、ペマフィブラート投与群では中止に至った有害事象の発現割合が低かった。

表 2.7.4.2-28 有害事象発現状況の概略（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全有害事象	128(43.0)	21(56.8)	56(44.1)	343(40.5)	122(38.1)	57(46.7)	40(52.6)	79(56.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
重篤な有害事象	2(0.7)	1(2.7)	3(2.4)	18(2.1)	2(0.6)	0	0	3(2.1)
中止に至った有害事象	2(0.7)	0	4(3.1)	21(2.5)	6(1.9)	4(3.3)	6(7.9)	14(10.0)
程度								
軽度	108(36.2)	15(40.5)	44(34.6)	260(30.7)	94(29.4)	38(31.1)	20(26.3)	41(29.3)
中等度	7(2.3)	2(5.4)	7(5.5)	38(4.5)	7(2.2)	3(2.5)	2(2.6)	8(5.7)
高度	1(0.3)	1(2.7)	0	3(0.4)	2(0.6)	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.3.1 参照

(b) 比較的よく見られる有害事象

治療期開始後に発現した全例の有害事象を 2.7.4.7.2.7.1 に添付し、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-29 に抜粋した。また、各部分集団での有害事象を 2.7.4.7.2.7.2～2.7.4.7.2.7.6 に、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を 2.7.4.7.2.11.1～2.7.4.7.2.11.6 に、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を 2.7.4.7.2.13.1～2.7.4.7.2.13.6 に添付した。

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

フェノフィブラート投与後に比較的よく見られた有害事象（フェノフィブラートのいずれかの群で発現割合 5%以上）は、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、筋肉痛、上気道の炎症であった。

γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現割合は 1.6%～21.1%であり、ペマフィブラート群の発現割合（0%～0.5%）はフェノフィブラート群より低かった。肝機能検査異常の発現割合は 6.6%～15.7%であり、ペマフィブラート群の発現割合（0%～3.9%）はフェノフィブラート群より低かった。

表 2.7.4.2-29 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【胃腸障害】								
便秘	3(1.0)	0	1(0.8)	4(0.5)	0	1(0.8)	0	3(2.1)
下痢	3(1.0)	0	0	5(0.6)	3(0.9)	1(0.8)	1(1.3)	3(2.1)
消化不良	1(0.3)	0	1(0.8)	1(0.1)	0	3(2.5)	0	0
口内炎	0	0	0	3(0.4)	2(0.6)	3(2.5)	0	0
【肝胆道系障害】								
肝機能異常	0	0	0	2(0.2)	2(0.6)	2(1.6)	2(2.6)	3(2.1)
肝障害	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
【免疫系障害】								
季節性アレルギー	6(2.0)	3(8.1)	8(6.3)	5(0.6)	6(1.9)	5(4.1)	0	0
【感染症および寄生虫症】								
虫垂炎	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	2(0.7)	0	4(3.1)	5(0.6)	1(0.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	26(8.7)	2(5.4)	11(8.7)	88(10.4)	29(9.1)	12(9.8)	8(10.5)	15(10.7)
皮膚感染	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
【臨床検査】								
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	0	1(0.8)	9(1.1)	1(0.3)	0	12(15.8)	2(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.8)	6(0.7)	1(0.3)	0	10(13.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	2(5.4)	1(0.8)	14(1.7)	6(1.9)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(2.6)	4(2.9)
血圧低下	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	0	0	4(0.5)	0	2(1.6)	16(21.1)	4(2.9)
尿中血陽性	0	0	0	2(0.2)	0	3(2.5)	1(1.3)	1(0.7)
肝機能検査異常	3(1.0)	0	5(3.9)	3(0.4)	7(2.2)	12(9.8)	5(6.6)	22(15.7)

表 2.7.4.2-29 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象（併合解析: 12 週評価）（続き）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【代謝および栄養障害】								
糖尿病	6(2.0)	0	0	13(1.5)	1(0.3)	0	0	0
痛風	1(0.3)	1(2.7)	0	3(0.4)	1(0.3)	0	0	0
２型糖尿病	1(0.3)	1(2.7)	1(0.8)	5(0.6)	0	0	0	1(0.7)
【筋骨格系および結合組織障害】								
関節痛	4(1.3)	2(5.4)	1(0.8)	5(0.6)	1(0.3)	1(0.8)	1(1.3)	0
背部痛	3(1.0)	0	1(0.8)	8(0.9)	4(1.3)	3(2.5)	0	2(1.4)
筋肉痛	2(0.7)	0	0	7(0.8)	1(0.3)	1(0.8)	4(5.3)	0
変形性関節症	0	2(5.4)	0	3(0.4)	0	0	0	0
【神経系障害】								
頭痛	3(1.0)	1(2.7)	0	2(0.2)	4(1.3)	1(0.8)	0	1(0.7)
【腎および尿路障害】								
腎結石症	0	1(2.7)	0	1(0.1)	0	0	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】								
上気道の炎症	8(2.7)	2(5.4)	3(2.4)	15(1.8)	5(1.6)	2(1.6)	4(5.3)	0
【皮膚および皮下組織障害】								
接触性皮膚炎	1(0.3)	1(2.7)	0	1(0.1)	0	0	0	0
湿疹	0	1(2.7)	1(0.8)	11(1.3)	1(0.3)	0	1(1.3)	1(0.7)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.11.1 参照

2) 副作用

(a) 要約

併合解析での副作用発現状況の概略を表 2.7.4.2-30 に示した。

副作用の発現割合は、プラセボ群の 9.1%に対してペマフィブラート各群で 4.7%～8.3%であり、プラセボ群よりも低かった。一方、フェノフィブラート投与後の副作用発現割合は、100 mg/日群で 13.1%、106.6 mg/日群で 21.1%、200 mg/日群で 26.4%であり、ペマフィブラート各群の発現割合はフェノフィブラート群と比較して低かった。

表 2.7.4.2-30 副作用発現状況の概略（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全副作用	27(9.1)	2(5.4)	6(4.7)	70(8.3)	20(6.3)	16(13.1)	16(21.1)	37(26.4)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	1(0.3)	0	0	3(0.4)	1(0.3)	0	0	0
中止に至った副作用	2(0.7)	0	2(1.6)	16(1.9)	3(0.9)	3(2.5)	6(7.9)	12(8.6)
程度								
軽度	18(6.0)	1(2.7)	3(2.4)	35(4.1)	6(1.9)	6(4.9)	3(3.9)	8(5.7)
中等度	3(1.0)	1(2.7)	0	7(0.8)	1(0.3)	0	0	4(2.9)
高度	1(0.3)	0	0	2(0.2)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.4.1 参照

(b) 比較的よく見られる副作用

治療期開始後に発現した全ての副作用を 2.7.4.7.2.8.1 に添付し、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-31 に抜粋した。また、各部分集団での副作用を 2.7.4.7.2.8.2～2.7.4.7.2.8.6 に、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった副作用を 2.7.4.7.2.12.1～2.7.4.7.2.12.6 に添付した。

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

表 2.7.4.2-31 いずれかの群で発現割合 2%以上の副作用（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	フェノフィブラート 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【胃腸障害】								
便秘	3(1.0)	0	0	1(0.1)	0	0	0	3(2.1)
【肝胆道系障害】								
肝機能異常	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	2(1.6)	2(2.6)	3(2.1)
肝障害	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
【臨床検査】								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.8)	4(0.5)	0	0	6(7.9)	2(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.8)	3(0.4)	0	0	6(7.9)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	2(2.6)	4(2.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	9(11.8)	2(1.4)
肝機能検査異常	1(0.3)	0	0	2(0.2)	4(1.3)	7(5.7)	1(1.3)	18(12.9)
【代謝および栄養障害】								
2 型糖尿病	0	1(2.7)	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.12.1 参照

2.7.4.2.1.2 死亡

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

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）のペマフィブラート 0.2 mg/日群で、急性心筋梗塞のため 1 例が死亡した（表 2.7.4.2-32）。当該被験者は投与 212 日目に労作時の胸部圧迫感を自覚するも、直ぐに症状は落ち着いた。その 4 日後に、胸部不快感を自覚し、緊急搬送先で急性心筋梗塞の診断で入院及び手術が行われたが、術後の心機能が悪く血圧維持が不能となり死亡が確認された。また、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。なお、本事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.28 に添付した。

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

表 2.7.4.2-32 死亡に至った有害事象（治療期）：国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT[a]	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-09	投与群: K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)									
K87709-ND012	女 55 歳	肺動脈血栓塞栓症	肺塞栓症	高度	22 日	1 日	中止	外来治療	死亡	関連なし
試験番号: K-877-14	投与群: K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)									
K87714-UT013	男 55 歳	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	高度	212 日	5 日	中止	入院治療	死亡	関連なし

a: MedDRA/J (K-877-09:Ver. 15.1、K-877-14:Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)、K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.3.2 から引用改変

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内第 II 相及び第 III 相試験

評価資料とした国内第 II 相及び第 III 相試験（K-877-04、09、13～17）で認められた重篤な有害事象（死亡を除く）を表 2.7.4.2-37 に示した。なお、これらの重篤な有害事象に関する詳細な叙述は、各試験の 2.7.6 に添付した。

2.7.4 臨床的安全性

1) 用量探索的試験（K-877-04）

用量探索的試験では、重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.05 mg/日群で虫垂炎（1 例）、0.4 mg/日群で尿管結石（1 例）が発現した。虫垂炎の程度は高度で、休薬を要したものの、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。尿管結石の程度は中等度、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

2) フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）

フェノフィブラートとの比較検証試験では、重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で急性心筋梗塞（1 例）、0.2 mg/日群で肺の悪性新生物及び腸炎（各 1 例）、フェノフィブラート 200 mg/日群で胃食道逆流性疾患、適応障害及び上腕骨骨折（各 1 例）が発現した。いずれの事象も程度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。

3) ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）

ピタバスタチン併用時の用量反応試験では、重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で子宮頚部癌及び上肢骨折（各 1 例）が発現した。治験薬（ペマフィブラート及びピタバスタチン）との因果関係はいずれも否定された。なお、上記に加え、ピタバスタチン 2 mg/日（1 日 1 回）を単独投与した Screening 期に、1 例で不全片麻痺が発現し、重篤な有害事象とされた。本被験者は無作為割付前に治験を中止しており、安全性の解析対象外であった。

4) フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）

フェノフィブラートとの比較検証試験では、重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.4 mg/日群で 1 例 1 件（下咽頭癌）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群で 1 例 1 件（足関節部骨折）を認めた。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

5) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（K-877-15）

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験では、重篤な有害事象として、プラセボ群に 2 例 2 件（塞栓性脳卒中、白内障）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 6 例 6 件（狭心症、腹壁血腫、結腸癌、足関節部骨折、胆嚢癌、腰部脊柱管狭窄症）、0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に 5 例 5 件（大腸ポリープ、糖尿病、胆管癌、脳梗塞、腸炎）の計 13 例 13 件を認めた。ペマフィブラート群で認められた事象のうち、腹壁血腫及び糖尿病は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、上記に加え、同意取得時から Screening 期のペマフィブラート 0.2 mg/日群に 1 例 1 件（大腸ポリープ）を認めた。また、Screening 期脱落例に発現したその他の重篤な有害事象として、1 例 1 件（鼻咽頭炎）が認められた。

6) 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（K-877-16）

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験では、治療期第 1

期に発現した重篤な有害事象として、プラセボ群に 3 例 3 件（労作性呼吸困難、狭心症、前立腺炎）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 4 例 4 件（虫垂炎、尿管結石、静脈瘤手術、胆管結石）、0.4 mg/日群に 2 例 2 件（椎間板障害、心筋梗塞）の計 9 例 9 件を認めた。治療期第 1 期にペマフィブラート群で認められた事象のうち、胆管結石は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治療期第 2 期に発現した重篤な有害事象として、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 6 例 8 件（痔瘻、冠動脈狭窄、前立腺手術、尿閉、尿道狭窄、腰筋膿瘍、胃癌、狭心症）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 2 例 2 件（回転性めまい、喘息発作重積）、0.4 mg/日群に 2 例 5 件（大動脈弁狭窄、徐脈、冠動脈狭窄、急性心不全、腎盂腎炎）の計 10 例 15 件を認めた。治療期第 2 期にペマフィブラート群で認められた事象は全て治験薬との因果関係を否定された。

7) TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験では、治療期 24 週までに発現した重篤な有害事象として、ペマフィブラート全例に 12 例 18 件[胃腺癌が 3 件、大動脈瘤、心筋虚血が各 2 件、胃腺腫、脊椎圧迫骨折、大動脈解離、頚動脈解離、鼠径ヘルニア、停留精巣、敗血症、シャント閉塞、倦怠感、シャント狭窄、糖尿病(糖尿病の悪化)が各 1 件]が認められ、全て治験薬との因果関係が否定された。

治療期 24 週以降治療期 52 週までに、その他の重篤な有害事象は 5 例 6 件（肺炎が 2 件、シャント狭窄、白内障、上気道の炎症、脳梗塞が各 1 件）認めた。脳梗塞は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

8) 併合解析（全データ評価）

併合解析（全データ評価）で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-33、副作用を表 2.7.4.2-34 に示した。また、各部分集団での重篤な有害事象を 2.7.4.7.1.40.2～2.7.4.7.1.40.6 及び 2.7.4.7.3.40.2～2.7.4.7.3.40.6 に添付した。

重篤な有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）で 3.6%（51/1418 例）であった。PT 別では、特定の重篤な有害事象が多く発現する傾向はなかった。

表 2.7.4.2-33 重篤な有害事象一覧（死亡を除く）（併合解析: 全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
Total Events	5(1.7)	38(2.8)	51(3.6)
【心臓障害】	1(0.3)	5(0.4)	8(0.6)
急性心筋梗塞	0	1(0.1)	1(0.1)
狭心症	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)
大動脈弁狭窄	0	0	1(0.1)
徐脈	0	0	1(0.1)
急性心不全	0	0	1(0.1)
冠動脈狭窄	0	0	2(0.1)
心筋梗塞	0	1(0.1)	1(0.1)
心筋虚血	0	2(0.1)	2(0.1)
【先天性、家族性および遺伝性障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
停留精巣	0	1(0.1)	1(0.1)
【耳および迷路障害】	0	0	1(0.1)
回転性めまい	0	0	1(0.1)
【眼障害】	1(0.3)	0	1(0.1)
白内障	1(0.3)	0	1(0.1)
【胃腸障害】	0	5(0.4)	6(0.4)
痔瘻	0	0	1(0.1)
腸炎	0	2(0.1)	2(0.1)
鼠径ヘルニア	0	1(0.1)	1(0.1)
大腸ポリープ	0	1(0.1)	1(0.1)
腹壁血腫	0	1(0.1)	1(0.1)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	1(0.1)	1(0.1)
倦怠感	0	1(0.1)	1(0.1)
【肝胆道系障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
胆管結石	0	1(0.1)	1(0.1)
【感染症および寄生虫症】	0	3(0.2)	7(0.5)
虫垂炎	0	2(0.1)	2(0.1)
肺炎	0	0	2(0.1)
腎盂腎炎	0	0	1(0.1)
敗血症	0	1(0.1)	1(0.1)
腰筋膿瘍	0	0	1(0.1)

表 2.7.4.2-33 重篤な有害事象一覧（死亡を除く）（併合解析：全データ評価）（続き）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
【傷害、中毒および処置合併症】	0	6(0.4)	6(0.4)
足関節部骨折	0	1(0.1)	1(0.1)
顔面骨骨折	0	1(0.1)	1(0.1)
シャント閉塞	0	1(0.1)	1(0.1)
脊椎圧迫骨折	0	1(0.1)	1(0.1)
シャント狭窄	0	1(0.1)	2(0.1)
上肢骨折	0	1(0.1)	1(0.1)
【代謝および栄養障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
糖尿病	0	2(0.1)	2(0.1)
【筋骨格系および結合組織障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
腰部脊柱管狭窄症	0	1(0.1)	1(0.1)
椎間板障害	0	1(0.1)	1(0.1)
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	0	8(0.6)	9(0.6)
胃腺癌	0	2(0.1)	2(0.1)
胆管癌	0	1(0.1)	1(0.1)
子宮頚部癌	0	1(0.1)	1(0.1)
結腸癌	0	1(0.1)	1(0.1)
胆嚢癌	0	1(0.1)	1(0.1)
胃癌	0	0	1(0.1)
下咽頭癌	0	1(0.1)	1(0.1)
肺の悪性新生物	0	1(0.1)	1(0.1)
胃腺腫	0	1(0.1)	1(0.1)
【神経系障害】	1(0.3)	2(0.1)	3(0.2)
脳梗塞	0	1(0.1)	2(0.1)
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0
頚動脈解離	0	1(0.1)	1(0.1)
【腎および尿路障害】	0	2(0.1)	3(0.2)
尿管結石	0	2(0.1)	2(0.1)
尿閉	0	0	1(0.1)
尿道狭窄	0	0	1(0.1)
【生殖系および乳房障害】	1(0.3)	0	0
前立腺炎	1(0.3)	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(0.3)	0	2(0.1)
労作性呼吸困難	1(0.3)	0	0
喘息発作重積	0	0	1(0.1)
上気道の炎症	0	0	1(0.1)
【外科および内科処置】	0	1(0.1)	2(0.1)
前立腺手術	0	0	1(0.1)
静脈瘤手術	0	1(0.1)	1(0.1)
【血管障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
大動脈瘤	0	2(0.1)	2(0.1)
大動脈解離	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.40.1、2.7.4.7.3.40.1 参照

表 2.7.4.2-34 重篤な副作用一覧（死亡を除く）（併合解析: 全データ評価）

MedDRA/ J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
Total Events	1(0.3)	4(0.3)	5(0.4)
【胃腸障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
腹壁血腫	0	1(0.1)	1(0.1)
【肝胆道系障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
胆管結石	0	1(0.1)	1(0.1)
【代謝および栄養障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
糖尿病	0	1(0.1)	1(0.1)
【神経系障害】	1(0.3)	0	1(0.1)
脳梗塞	0	0	1(0.1)
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0
【腎および尿路障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
尿管結石	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.41.1、2.7.4.7.3.41.1 参照

9) 併合解析（12 週評価）

併合解析（12 週評価）で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-35 に、副作用を表 2.7.4.2-36 に示した。また、各部分集団での重篤な有害事象を 2.7.4.7.2.40.2～2.7.4.7.2.40.6 に添付した。

各群の発現割合は、プラセボ群 0.7%（2/298 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 2.7%（1/37 例）、0.1 mg/日群 2.4%（3/127 例）、0.2 mg/日群 2.1%（18/846 例）、0.4 mg/日群 0.6%（2/320 例）、フェノフィブラート 200 mg/日群 2.1%（3/140 例）であった（表 2.7.4.2-35）。ペマフィブラートの用量の増加に伴って重篤な有害事象が増加する傾向はなかった。

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

表 2.7.4.2-35 重篤な有害事象一覧（死亡を除く）（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
Total Events	2(0.7)	1(2.7)	3(2.4)	18(2.1)	2(0.6)	0	0	3(2.1)
【心臓障害】	1(0.3)	0	1(0.8)	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
狭心症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【胃腸障害】	0	0	0	4(0.5)	0	0	0	1(0.7)
腸炎	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
鼠径ヘルニア	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【肝胆道系障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【感染症および寄生虫症】	0	1(2.7)	0	1(0.1)	0	0	0	0
虫垂炎	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】	0	0	1(0.8)	2(0.2)	0	0	0	1(0.7)
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
シャント閉塞	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
上肢骨折	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
【代謝および栄養障害】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-35 重篤な有害事象一覧（死亡を除く）（併合解析: 12 週評価）（続き）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	0	0	1(0.8)	3(0.4)	0	0	0	0
胃腺癌	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
子宮頚部癌	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
胃腺腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【神経系障害】	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈解離	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【精神障害】	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
適応障害	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
【腎および尿路障害】	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
尿管結石	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
【外科および内科処置】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
静脈瘤手術	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【血管障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
大動脈瘤	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)

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

フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

2.7.4.7.2.40.1 参照

表 2.7.4.2-36 重篤な副作用一覧（死亡を除く）（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
Total Events	1(0.3)	0	0	3(0.4)	1(0.3)	0	0	0
【胃腸障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【肝胆道系障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【代謝および栄養障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【神経系障害】	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
【腎および尿路障害】	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
尿管結石	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.41.1 参照

表 2.7.4.2-37 その他の重篤な有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）

試験番号	投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
				報告用語	PT[a]				K-877	その他		
K-877-04	0.05 mg/日(1 日 2 回)	K877-OC001	男 52 歳	虫垂炎	虫垂炎	高度	72 日	42 日	休薬	入院治療	回復	関連なし
	0.4 mg/日(1 日 2 回)	K877-NK014	男 63 歳	尿管結石症	尿管結石	中等度	69 日	27 日	継続	入院治療	回復	関連あるかもしれない
K-877-09	0.1 mg/日(1 日 2 回)	K87709-FN009	男 57 歳	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	中等度	52 日	19 日	中止	入院治療	回復	関連なし
	0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87709-ND002	男 64 歳	肺癌	肺の悪性新生物	中等度	4 日	138 日	中止	入院治療	未回復	関連なし
		K87709-NS003	男 47 歳	急性腸炎	腸炎	中等度	51 日	51 日	休薬(51 日目～67 日目)	入院治療	回復	関連なし
	フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)	K87709-FR005	男 59 歳	逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	中等度	108 日	20 日	投与終了後発現	入院治療	軽快	関連あるとはいえない
		K87709-ST008	男 48 歳	適応障害	適応障害	中等度	42 日	75 日	継続	入院治療	軽快	関連なし
		K87709-TC034	男 37 歳	左上腕骨骨折	上腕骨骨折	中等度	90 日	20 日	中止	入院治療	軽快	関連なし
K-877-13	0.1 mg/日(1 日 2 回)	K87713-HS006	女 56 歳	子宮頸がん	子宮頚部癌	軽度	84 日	93 日	継続	その他	軽快	関連なし[d] 関連なし[d]
		K87713-ON028	男 37 歳	骨折(左腕)	上肢骨折	中等度	26 日	89 日	継続	入院治療	軽快	関連なし[d] 関連なし[d]
K-877-17	0.4 mg/日(1 日 2 回)	K87717-NS011	男 51歳	下咽頭癌	下咽頭癌	中等度	124日	50日	中止	無	未回復	関連あるとはいえない
	フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	K87717-FW007	男 48歳	左足関節両果骨折	足関節部骨折	中等度	170日	32日	継続	入院治療	軽快	関連なし

a: MedDRA/J(K-877-04: Ver. 14.0、K-877-09: Ver. 15.1、K-877-13: Ver. 16.1、K-877-17: Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 上段はペマフィブラート、下段は併用薬ピタバスタチンとの因果関係
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)、K-877-09(資料 5.3.5.1-2)、K-877-13(資料 5.3.5.1-3)、K-877-17(資料 5.3.5.1-4)各試験の 14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-37 その他の重篤な有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

試験番号	投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
				報告用語	PT[a]				K-877	その他		
K-877-15	プラセボ	K87715-SE001	男 63 歳	心原性脳塞栓症	塞栓性脳卒中	高度	30 日	25 日	中止	入院治療	軽快	関連あるかもしれない
		K87715-MS002	男 72 歳	白内障	白内障	中等度	91 日	49 日	継続	その他	軽快	関連なし
	0.2 mg/日	K87715-HG006	男 74 歳	狭心症増悪	狭心症	中等度	102 日	14 日	継続	入院治療	軽快	関連なし
		K87715-KM004	女 69 歳	右腹直筋内血腫	腹壁血腫	高度	20 日	23 日	中止	入院治療	回復	関連あるかもしれない
		K87715-MC020	男 76 歳	大腸がん	結腸癌	軽度	10 日	105 日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87715-NS020	女 63 歳	左足関節果部骨折	足関節部骨折	中等度	127 日	102 日	中止	入院治療	回復	関連なし
		K87715-SP003	男 61 歳	胆嚢癌	胆嚢癌	軽度	169 日	65 日	投与終了後発現	入院治療	回復	関連なし
		K87715-SU010	女 72 歳	腰部脊柱管狭窄症の悪化	腰部脊柱管狭窄症	高度	41 日	52 日	継続	入院治療	回復	関連なし
	0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）	K87715-KC007	男 53 歳	大腸ポリープ	大腸ポリープ	軽度	149 日	10 日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87715-SG016	女 59 歳	糖尿病の悪化	糖尿病	中等度	57 日	102 日	中止	入院治療	軽快	関連あるかもしれない
		K87715-TC050	男 70 歳	胆管がん	胆管癌	高度	132 日	50 日	中止	入院治療	軽快	関連なし
		K87715-NA008	男 62 歳	脳梗塞	脳梗塞	高度	136 日	19 日	休薬(136 日目～154 日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87715-SG028	女 72 歳	急性腸炎	腸炎	中等度	17 日	10 日	継続	入院治療	回復	関連なし

a: MedDRA/J(K-877-15: Ver. 17.0)
b: 投与開始日を 1 日目として起算、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877: ペマフィブラート
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-37 その他の重篤な有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

試験番号	投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
				報告用語	PT[a]				K-877	その他		
K-877-16 治療期 第 1 期	プラセボ	K87716-OG010	男 83歳	労作時息切れ	労作性呼吸困難	軽度	148日	22日	継続	入院治療	回復	関連あるとはいえない
		K87716-SK005	男 65歳	労作性狭心症	狭心症	中等度	36日	253日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87716-SM004	男 58歳	急性前立腺炎	前立腺炎	中等度	144日	26日	休薬(144日目～145日目)	入院治療	回復	関連なし
	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-GS002	男 69歳	急性虫垂炎	虫垂炎	高度	145日	15日	休薬(145日目～152日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87716-NK001	男 72歳	尿管結石	尿管結石	軽度	57日	61日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87716-SK001	女 72歳	左大伏在静脈高位結紮術、瘤切除術	静脈瘤手術	中等度	57日	2日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87716-SU021	男 86 歳	胆管結石	胆管結石	高度	85 日	314 日	中止	入院治療	回復	関連あるかもしれない
	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-NK011	男 66歳	腰椎椎間板症の悪化	椎間板障害	中等度	90日	29日	休薬(106日目～117日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87716-NK016	女 74歳	心筋梗塞	心筋梗塞	高度	16日	44日	治験薬投与終了後発現	入院治療	回復	関連なし
K-877-16 治療期 第 2 期	プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-AM007	男 48 歳	痔瘻	痔瘻	中等度	289 日	53 日	休薬(319 日目～319 日目)	入院治療	軽快	関連なし
		K87716-MD003	男 63 歳	左右冠動脈狭窄	冠動脈狭窄	軽度	197 日	113 日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87716-OG010	男 83 歳	前立腺肥大の手術	前立腺手術	中等度	225 日	33 日	休薬(252 日目～257 日目)	入院治療	回復	関連なし
				尿閉	尿閉	中等度	262 日	7 日	継続	入院治療	回復	関連なし
				尿道狭窄	尿道狭窄	中等度	304 日	17 日	中止	入院治療	回復	関連なし
		K87716-TC018	男 64 歳	腸腰筋膿瘍	腰筋膿瘍	中等度	192 日	47 日	中止	入院治療	軽快	関連なし

表 2.7.4.2-37 その他の重篤な有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

試験番号	投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
				報告用語	PT[a]				K-877	その他		
K-877-16 治療期 第 2 期	プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回) （続き）	K87716-TM003	女 73 歳	胃癌（前庭部癌）	胃癌	中等度	351 日	52 日	継続	入院治療	軽快	関連なし
		K87716-TN011	男 59 歳	狭心症	狭心症	中等度	234 日	35 日	中止	入院治療	未回復	関連なし
	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-AM008	男 67 歳	めまい発作	回転性めまい	中等度	266 日	17 日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87716-NT003	女 79 歳	気管支喘息重積発作	喘息発作重積	高度	328 日	45 日	中止	入院治療	回復	関連なし
	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-MS001	男 83 歳	大動脈弁狭窄症の悪化	大動脈弁狭窄	中等度	350 日	57 日	継続	入院治療	回復	関連あるとはいえない
				徐脈	徐脈	軽度	350 日	16 日	継続	入院治療	回復	関連あるとはいえない
				冠動脈狭窄	冠動脈狭窄	軽度	350 日	57 日	継続	入院治療	回復	関連あるとはいえない
				急性非代償性心不全	急性心不全	中等度	350 日	57 日	継続	無	軽快	関連あるとはいえない
		K87716-OG008	女 79 歳	腎盂腎炎	腎盂腎炎	中等度	297 日	8 日	継続	入院治療	回復	関連あるとはいえない

a: MedDRA/J(K-877-16: Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目として起算、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877: ペマフィブラート
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-37 その他の重篤な有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

試験番号	投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
				報告用語	PT[a]				K-877	その他		
K-877-14 治療期 24 週まで	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87714-JH002	男 69歳	胃腺腫	胃腺腫	軽度	21日	345日	休薬(21日目～22日目)	入院治療	未回復	関連なし
				胃腺癌	胃腺癌	軽度	21日	206日	休薬(217日目～218日目)	入院治療	回復	関連なし
				胃腺癌	胃腺癌	軽度	21 日	305 日	休薬(321 日目～322 日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87714-KT001	男 77歳	胸腰椎圧迫骨折	脊椎圧迫骨折	中等度	67日	61日	継続	入院治療	未回復	関連なし
				仮性大動脈瘤	大動脈瘤	中等度	94日	53日	中止	入院治療	未回復	関連なし
				弓部大動脈解離	大動脈解離	中等度	94日	53日	中止	入院治療	未回復	関連なし
				右総頸動脈解離	頚動脈解離	中等度	94日	53日	中止	入院治療	未回復	関連なし
		K87714-KT005	男 69歳	弓部大動脈瘤の悪化	大動脈瘤	中等度	113日	98日	休薬(179日目～209日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87714-MD004	男 69歳	胃癌(印環細胞癌)	胃腺癌	高度	133日	37日	中止	入院治療	軽快	関連あるとはいえない
		K87714-MD013	男 60歳	左鼠径ヘルニア	鼡径ヘルニア	軽度	79日	77日	継続	入院治療	回復	関連なし
				左停留精巣	停留精巣	軽度	108日	48日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87714-ME002	男 65歳	敗血症	敗血症	中等度	79日	35日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87714-WT004	男 67歳	虚血性心臓病	心筋虚血	軽度	122 日	239 日	継続	入院治療	軽快	関連なし
		K87714-WT011	男 62歳	虚血性心臓病	心筋虚血	中等度	45 日	321 日	継続	入院治療	軽快	関連なし
		K87714-YT001	女 59歳	シャント閉塞	シャント閉塞	中等度	53日	11日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87714-YT003	男 62歳	全身倦怠感	倦怠感	中等度	5日	27日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87714-YT005	女 82歳	シャント狭窄	シャント狭窄	中等度	162日	34日	休薬(193日目～194日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87714-CR006	男 38 歳	糖尿病の悪化	糖尿病	軽度	57 日	338 日	継続	入院治療	軽快	関連なし

表 2.7.4.2-37 その他の重篤な有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

試験番号	投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
				報告用語	PT[a]				K-877	その他		
K-877-14 治療期 24 週以降 治療期 52 週まで	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87714-ME003	女 67 歳	肺炎	肺炎	中等度	268 日	100 日	中止	入院治療	回復	関連なし
		K87714-NS007	男 65 歳	肺炎	肺炎	軽度	278 日	11 日	継続	入院治療	回復	関連なし
		K87714-YT001	女 59 歳	シャント狭窄	シャント狭窄	中等度	204 日	6 日	休薬(207 日目～208 日目)	入院治療	回復	関連なし
		K87714-YT005	女 82 歳	白内障の悪化	白内障	中等度	247 日	119 日	継続	入院治療	未回復	関連なし
				急性上気道炎	上気道の炎症	軽度	256 日	17 日	継続	入院治療	回復	関連なし
	0.2/0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87714-SM001	男 70 歳	脳梗塞	脳梗塞	高度	210 日	114 日	休薬(211 日目～212 日目)	入院治療	その他	関連あるかもしれない

a: MedDRA/J(K-877-14: Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目として起算、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877: ペマフィブラート
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2)14.3.2 から引用改変

(2) 第 I 相試験及び臨床薬理試験

評価資料とした第 I 相試験及び臨床薬理試験では、第 I 相反復投与試験（K-877-03、資料 5.3.3.1-2）の高 TG 血症患者で、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 1 回）群の 1 例にリンパ腫が発現し、重篤な有害事象とされた（表 2.7.4.2-38）。本事象は投与 1 日目の発熱を契機に発覚し、治験薬投与開始時には潜在していた可能性が高いため、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。なお、本事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.3 に添付した。

HDL 機能評価試験（K-877-11、資料 5.3.4.2-1）で、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）投与後に 1 例に顔面骨骨折が発現した。顔面骨骨折は高度であり、入院治療を必要としたことから重篤な有害事象とされた（表 2.7.4.2-38）。本事象は偶発的な外傷による事象として治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。なお、本事象に関する詳細な叙述は 2.7.6.19 に添付した。

表 2.7.4.2-38 その他の重篤な有害事象: 国内第 I 相試験及び臨床薬理試験（評価資料）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置	転帰	因果関係
試験番号: K-877-03　投与群: ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 1 回)									
E120	男 64 歳	悪性リンパ腫	リンパ腫	軽度	1 日	-	中止	未回復	関連なし
試験番号: K-877-11　薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)先行群									
K87711-OC044	男 38 歳	右眼窩骨折	顔面骨骨折	高度	11 日	47 日	継続	軽快	関連なし

-: 転帰が未回復のため該当せず
a: MedDRA/J(K-877-03: Ver. 12.0、K-877-11: Ver. 17.1)
b: 投与開始日を 1 日目として起算、c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)、K-877-11(資料 5.3.4.2-1)14.3.2 から引用改変

(3) 海外第 I 相試験、第 II 相試験及び臨床薬理試験（参考資料）

参考資料としたスタチン併用時の用量反応試験（K-877-201、資料 5.3.5.1-7）で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-39 に示した。ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 1 例 1 件（変形性関節症）、0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 1 例 1 件（高血圧）、0.1 mg/日（1 日 1 回）群に 3 例 3 件（遠隔転移を伴う肺癌、喉頭ポリープ、薬物性肝障害）、0.2 mg/日（1 日 1 回）群に 2 例 2 件（心血管不全、尿路結石）、0.4 mg/日（1 日 1 回）群に 2 例 2 件（虫垂炎、不整脈）の計 9 例 9 件を認めた。そのうちペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 1 回）群の 1 件（薬物性肝障害）が治験責任医師によりおそらく関連ありと判定され重篤な有害事象として報告されたが、治験依頼者は、当該事象は、同時期に併用していた他薬剤によるものと考え、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。肝臓専門医による更なる検討課題はなく、追加の検査は不要とされた。追跡調査の結果、当該事象の回復が確認された。

上記以外の試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-39 その他の重篤な有害事象の一覧: 海外第 II 相試験（参考資料）

群 被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	 PT	程度	発現日[a]	持続期間[b]	処置	転帰	因果関係
0.2 mg/日(1 日 2 回)									
0304-018	男 71 歳	Worsening Of Coxarthrosis, Left Side	変形性関節症	軽度	15 日	14 日	N/A	回復	関連なし
0.4 mg/日(1 日 2 回)									
0708-012	女 60 歳	Worsening Of Hypertension	高血圧	中等度	58 日	12 日	用量変更なし	回復	関連なし
0.1 mg/日(1 日 1 回)									
0102-008	男 63 歳	Brain Metastasis Of Spinocelular Carcinoma Of The Lung	遠隔転移を伴う肺癌	高度	51 日	-	投与中止	未回復	関連なし
0304-014	男 48 歳	Laryngeal Polyp	喉頭ポリープ	軽度	45 日	35 日	用量変更なし	回復	関連なし
0902-004	女 55 歳	Drug Induced Liver Injury	薬物性肝障害	高度	63 日	-	N/A	回復	おそらく関連あり
0.2 mg/日(1 日 1 回)									
0304-033	男 66 歳	Circulatory Insufficiency	心血管不全	中等度	60 日	6 日	用量変更なし	回復	関連なし
0707-013	男 44 歳	Urolithiasis	尿路結石	軽度	83 日	10 日	用量変更なし	回復	関連なし
0.4 mg/日(1 日 1 回)									
0407-002	女 69 歳	Appendicitis	虫垂炎	高度	51 日	5 日	休薬	回復	関連あるとはいえない
0603-014	女 68 歳	Aggravation Of Recurrent Arrhythmia	不整脈	高度	90 日	6 日	N/A	回復	関連なし

Note: Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA/J version 16.0

N/A = not applicable、-: 該当なし

a: Calculated the study drug administration day as the first day.

b: Calculated the duration from emergence of adverse event, as the first day, to the outcome confirmation day.

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 32、Table 14.3.2.1.1 及び Listing 16.2.1.2 から引用改変

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 国内第 II 相及び第 III 相試験

投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）を表 2.7.4.2-44 に示した。

1) 用量探索的試験（K-877-04）

用量探索的試験で投与中止に至った有害事象は、フェノフィブラート 100 mg/日群の肝機能異常（1 例）のみであった。本事象の程度は軽度であり、治験薬中止後に軽快した。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

2) フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）

フェノフィブラートとの比較検証試験で投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）の発現割合は、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 4.4%（2/45 例）、0.2 mg/日群 1.6%（2/128 例）、0.4 mg/日群 1.2%（1/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 3.5%（3/85 例）、200 mg/日群 10.0%（14/140 例）であり、プラセボ群では投与中止に至った有害事象はなかった。死亡及び重篤な有害事象以外でペマフィブラートの投与中止に至った有害事象は、0.1 mg/日群の消化不良（1 例）及び 0.2 mg/日群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、回復又は軽快した。フェノフィブラート群では、肝機能異常及び肝機能検査異常による中止が多く（100 mg/日群で 3 例、200 mg/日群で 11 例）、治験薬との因果関係は 1 例を除き否定されなかった。

3) ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）

ピタバスタチン併用時の用量反応試験で、治療期（ペマフィブラートとピタバスタチンの併用投与）開始後に発現した有害事象のうち、投与中止に至ったものは、0.1 mg/日群の咳嗽及び血中カリウム増加（各 1 例）並びに 0.2 mg/日群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）であった。これらのうち血中カリウム増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、ペマフィブラートとの因果関係が否定されなかったが、いずれの事象も回復した。なお、上記に加えて、治療期開始前（ピタバスタチン 2 mg/日の単独投与時）に、ペマフィブラート 0.2 mg/日群の 1 例で低比重リポ蛋白増加が認められ、治療期開始後に投与中止に至った。

4) フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-17）

フェノフィブラートとの比較検証試験で投与中止に至った有害事象は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群で 3 例 5 件（関節炎、胆石症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、0.4 mg/日群で 1 例 1 件（下咽頭癌）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群で 6 例 15 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 3 件、肝機能検査異常、腹部不快感、浮動性めまい、ほてり、下痢、肝機能異常が各 1 件）の計 10 例 21 件を

認めた。

5) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験（K-877-15）

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした長期投与試験で投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 2 例 2 件（塞栓性脳卒中、発疹）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 6 例 7 件（腹壁血腫、浮動性めまい、高血圧、倦怠感、胆石症、湿疹、足関節部骨折）、0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に 9 例 10 件[糖尿病(「糖尿病の悪化」を含む)が 2 件、発疹、蕁麻疹、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ミオグロビン増加、胆管癌、慢性気管支炎、血中フィブリノゲン減少が各 1 件]の計 17 例 19 件を認めた。ペマフィブラート群で認められた事象のうち、高血圧、足関節部骨折、糖尿病（「糖尿病の悪化」を含む）（2 件のうち 1 件）、胆管癌は治験薬との因果関係は否定され、その他は治験薬との因果関係は否定されなかった。

6) 2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（K-877-16）

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験で治療期第 1 期に投与中止に至った有害事象は、ペマフィブラート 0.4 mg/日群に 4 例 4 件（鼻咽頭炎、浮動性めまい、急性腎不全、肝機能異常）を認めた。そのうち、急性腎不全及び肝機能異常は治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群及びペマフィブラート 0.2 mg/日群では投与中止に至った有害事象を認めなかった。

治療期第 2 期に投与中止に至った有害事象は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 4 例 4 件（尿道狭窄、湿疹、腰筋膿瘍、狭心症）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 3 例 3 件（喘息発作重積、発疹、胆管結石）及び 0.4 mg/日群に 1 例 1 件（うつ病）を認めた。そのうち、湿疹及び胆管結石は治験薬との因果関係は否定されなかった。

7) TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験で治療期 24 週までに投与中止に至った有害事象は、ペマフィブラート全例で 6 例 10 件（大動脈瘤、大動脈解離、頚動脈解離、胃腺癌、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、慢性腎臓病、薬疹、低比重リポ蛋白増加、胆石症）を認めた。このうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、慢性腎臓病、薬疹、低比重リポ蛋白増加及び胆石症は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治療期 24 週以降治療期 52 週までに投与中止に至った有害事象は、5 例 5 件[胆石症が 2 件、肺炎、糖尿病(糖尿病の悪化)及び急性心筋梗塞が各 1 件]を認めた。このうち、胆石症（2 例 2 件）及び糖尿病（糖尿病の悪化）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

8) 併合解析（全データ評価）

治療期開始後に発現し、投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-40 に、副作用を表 2.7.4.2-41 に示した。有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）で 3.6%

（51/1418 例）（表 2.7.4.2-40）、副作用の発現割合はペマフィブラート全例（52 週）で 2.0%（29/1418 例）であった（表 2.7.4.2-41）。

PT 別で 3 例以上に認められた有害事象は、胆石症が 5 例（0.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、糖尿病（糖尿病の悪化）が各 3 例（0.2%）であり、このうち胆石症の 1 例は治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.2-40 中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）
（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
Total Events	2(0.7)	41(3.0)	51(3.6)
【心臓障害】	0	1(0.1)	3(0.2)
急性心筋梗塞	0	1(0.1)	2(0.1)
狭心症	0	0	1(0.1)
【胃腸障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
消化不良	0	1(0.1)	1(0.1)
腹壁血腫	0	1(0.1)	1(0.1)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	2(0.1)	2(0.1)
倦怠感	0	2(0.1)	2(0.1)
【肝胆道系障害】	0	7(0.5)	7(0.5)
胆管結石	0	1(0.1)	1(0.1)
胆石症	0	5(0.4)	5(0.4)
肝機能異常	0	1(0.1)	1(0.1)
【感染症および寄生虫症】	0	1(0.1)	3(0.2)
鼻咽頭炎	0	1(0.1)	1(0.1)
肺炎	0	0	1(0.1)
腰筋膿瘍	0	0	1(0.1)
【傷害、中毒および処置合併症】	0	1(0.1)	1(0.1)
足関節部骨折	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	0	9(0.7)	9(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3(0.2)	3(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(0.1)	2(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3(0.2)	3(0.2)
血中フィブリノゲン減少	0	1(0.1)	1(0.1)
血中カリウム増加	0	1(0.1)	1(0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(0.1)	1(0.1)
肝機能検査異常	0	1(0.1)	1(0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	1(0.1)	1(0.1)
血中ミオグロビン増加	0	1(0.1)	1(0.1)
【代謝および栄養障害】	0	2(0.1)	3(0.2)
糖尿病	0	2(0.1)	3(0.2)
【筋骨格系および結合組織障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
関節炎	0	1(0.1)	1(0.1)

表 2.7.4.2-40 中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）（併合解析：全データ評価）（続き）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	0	4(0.3)	4(0.3)
胃腺癌	0	1(0.1)	1(0.1)
胆管癌	0	1(0.1)	1(0.1)
下咽頭癌	0	1(0.1)	1(0.1)
肺の悪性新生物	0	1(0.1)	1(0.1)
【神経系障害】	1(0.3)	3(0.2)	3(0.2)
浮動性めまい	0	2(0.1)	2(0.1)
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0
頚動脈解離	0	1(0.1)	1(0.1)
【精神障害】	0	0	1(0.1)
うつ病	0	0	1(0.1)
【腎および尿路障害】	0	2(0.1)	3(0.2)
慢性腎臓病	0	1(0.1)	1(0.1)
尿道狭窄	0	0	1(0.1)
急性腎不全	0	1(0.1)	1(0.1)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	3(0.2)	4(0.3)
慢性気管支炎	0	1(0.1)	1(0.1)
咳嗽	0	1(0.1)	1(0.1)
肺塞栓症	0	1(0.1)	1(0.1)
喘息発作重積	0	0	1(0.1)
【皮膚および皮下組織障害】	1(0.3)	4(0.3)	6(0.4)
薬疹	0	1(0.1)	1(0.1)
湿疹	0	1(0.1)	2(0.1)
発疹	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)
蕁麻疹	0	1(0.1)	1(0.1)
【血管障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
大動脈瘤	0	1(0.1)	1(0.1)
大動脈解離	0	1(0.1)	1(0.1)
高血圧	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.42.1、2.7.4.7.3.42.1 参照

表 2.7.4.2-41 中止に至った副作用（死亡及び重篤な有害事象を含む）
（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
Total Events	2(0.7)	27(2.0)	29(2.0)
【胃腸障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
消化不良	0	1(0.1)	1(0.1)
腹壁血腫	0	1(0.1)	1(0.1)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	2(0.1)	2(0.1)
倦怠感	0	2(0.1)	2(0.1)
【肝胆道系障害】	0	6(0.4)	6(0.4)
胆管結石	0	1(0.1)	1(0.1)
胆石症	0	4(0.3)	4(0.3)
肝機能異常	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	0	9(0.7)	9(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3(0.2)	3(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(0.1)	2(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3(0.2)	3(0.2)
血中フィブリノゲン減少	0	1(0.1)	1(0.1)
血中カリウム増加	0	1(0.1)	1(0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(0.1)	1(0.1)
肝機能検査異常	0	1(0.1)	1(0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	1(0.1)	1(0.1)
血中ミオグロビン増加	0	1(0.1)	1(0.1)
【代謝および栄養障害】	0	1(0.1)	2(0.1)
糖尿病	0	1(0.1)	2(0.1)
【神経系障害】	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
浮動性めまい	0	1(0.1)	1(0.1)
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0
【腎および尿路障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
慢性腎臓病	0	1(0.1)	1(0.1)
急性腎不全	0	1(0.1)	1(0.1)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
慢性気管支炎	0	1(0.1)	1(0.1)
【皮膚および皮下組織障害】	1(0.3)	4(0.3)	5(0.4)
薬疹	0	1(0.1)	1(0.1)
湿疹	0	1(0.1)	2(0.1)
発疹	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
蕁麻疹	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.43.1、2.7.4.7.3.43.1 参照

9) 併合解析（12 週評価）

治療期開始後に発現し、投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）を表 2.7.4.2-42 に、副作用を表 2.7.4.2-43 に示した。また、投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-44 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.7%（2/298 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 0.0%、0.1 mg/日群 3.1%（4/127 例）、0.2 mg/日群 2.5%（21/846 例）、

0.4 mg/日群 1.9%（6/320 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 3.3%（4/122 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群 7.9%（6/76 例）、フェノフィブラート 200 mg/日群 10.0%（14/140 例）であった（表 2.7.4.2-42）。プラセボ群と比較しペマフィブラート投与群で発現割合がやや高かったが、PT 別では特定の投与中止に至った有害事象が発現する傾向は認められなかった。また、ペマフィブラートの用量の増加に伴って投与中止に至った有害事象が増加する傾向はなかった。

フェノフィブラート 106.6 mg 及び 200 mg/日群では、他の群と比較して投与中止に至った有害事象の発現割合が高く、主な事象は肝機能異常及び肝機能検査異常であった（表 2.7.4.2-44）。

表 2.7.4.2-42 中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
Total Events	2(0.7)	0	4(3.1)	21(2.5)	6(1.9)	4(3.3)	6(7.9)	14(10.0)
【心臓障害】	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
【胃腸障害】	0	0	1(0.8)	1(0.1)	0	0	1(1.3)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0
消化不良	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
【肝胆道系障害】	0	0	0	2(0.2)	1(0.3)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
胆管結石	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1(0.3)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
【感染症および寄生虫症】	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
【臨床検査】	0	0	1(0.8)	4(0.5)	1(0.3)	2(1.6)	4(5.3)	8(5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2(0.2)	0	0	3(3.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	3(3.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2(0.2)	1(0.3)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	3(3.9)	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1(0.3)	2(1.6)	1(1.3)	8(5.7)
血中ミオグロビン増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-42 中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）（併合解析: 12 週評価）（続き）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
【代謝および栄養障害】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【神経系障害】	1(0.3)	0	0	2(0.2)	1(0.3)	0	1(1.3)	0
浮動性めまい	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	1(1.3)	0
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈解離	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【腎および尿路障害】	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	0	1(0.8)	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
【皮膚および皮下組織障害】	1(0.3)	0	0	4(0.5)	0	0	0	2(1.4)
薬疹	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.7)
発疹	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.7)
蕁麻疹	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【血管障害】	0	0	0	2(0.2)	0	0	1(1.3)	0
大動脈瘤	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0

数値は被験者数(%)、フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

2.7.4.7.2.42.1 参照

表 2.7.4.2-43 中止に至った副作用（死亡及び重篤な副作用を含む）（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
Total Events	2(0.7)	0	2(1.6)	16(1.9)	3(0.9)	3(2.5)	6(7.9)	12(8.6)
【胃腸障害】	0	0	1(0.8)	1(0.1)	0	0	1(1.3)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0
消化不良	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
【肝胆道系障害】	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
胆管結石	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1(0.3)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
【臨床検査】	0	0	1(0.8)	4(0.5)	1(0.3)	1(0.8)	4(5.3)	8(5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2(0.2)	0	0	3(3.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	3(3.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2(0.2)	1(0.3)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	3(3.9)	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.8)	1(1.3)	8(5.7)
血中ミオグロビン増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【代謝および栄養障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【神経系障害】	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	1(1.3)	0
浮動性めまい	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(1.3)	0
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-43 中止に至った副作用（死亡及び重篤な副作用を含む）（併合解析: 12 週評価）（続き）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
【腎および尿路障害】	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【皮膚および皮下組織障害】	1(0.3)	0	0	4(0.5)	0	0	0	1(0.7)
薬疹	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.7)
発疹	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.43.1 参照

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-04												
フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)	K877-TR012	男 49 歳	肝機能異常	肝機能異常	軽度	重篤でない	33 日	11 日	中止	なし	軽快	関連あるかもしれない
試験番号: K-877-09												
0.1 mg/日(1 日 2 回)	K87709-FN009	男 57 歳	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	中等度	重篤	52 日	19 日	中止	入院治療	回復	関連なし
	K87709-FR006	男 69 歳	胸やけ	消化不良	軽度	重篤でない	22 日	78 日	中止	外来治療	軽快	関連あるかもしれない
0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87709-ND002	男 64 歳	肺癌	肺の悪性新生物	中等度	重篤	4 日	138 日	中止	入院治療	未回復	関連なし
	K87709-NS003	男 47 歳	ALT 高値	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	71 日	7 日	中止	なし	回復	関連あるかもしれない
0.4 mg/日(1 日 2 回)	K87709-ND012	女 55 歳	肺動脈血栓塞栓症	肺塞栓症	高度	重篤	22 日	1 日	中止	外来治療	死亡	関連なし
フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)	K87709-OC018	男 70 歳	肝機能検査値異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	29 日	37 日	中止	なし	回復	関連あるとはいえない
	K87709-PD003	男 37 歳	肝逸脱酵素上昇	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	24 日	127 日	中止	なし	軽快	おそらく関連あり
	K87709-SO018	男 60 歳	肝機能異常	肝機能異常	軽度	重篤でない	25 日	47 日	中止	なし	回復	おそらく関連あり
フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)	K87709-AS002	女 63 歳	肝機能障害	肝機能異常	中等度	重篤でない	54 日	108 日	中止	なし	軽快	関連あるかもしれない
	K87709-AS022	男 47 歳	肝機能値上昇	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	45 日	34 日	中止	なし	回復	おそらく関連あり
	K87709-FR007	女 62 歳	肝機能値上昇	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	26 日	64 日	中止	なし	回復	おそらく関連あり

a: MedDRA/J(K-877-04: Ver. 14.0、K-877-09: Ver. 15.1)
b: 投与開始日を 1 日目として起算、c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない、K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)、K-877-09(資料 5.3.5.1-2)各試験の 14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-09												
フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回) (続き)	K87709-KA018	男 50 歳	湿疹(両上下肢)	湿疹	中等度	重篤でない	31 日	41 日	中止	外来治療	回復	関連あるかもしれない
	K87709-OC004	男 46 歳	肝機能検査値異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	64 日	78 日	中止	なし	軽快	おそらく関連あり
	K87709-PI002	男 62 歳	肝機能検査値異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	78 日	45 日	中止	なし	回復	関連あり
	K87709-PI012	男 49 歳	肝機能検査値異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	62 日	51 日	中止	なし	回復	関連あり
	K87709-PS031	女 62 歳	肝機能検査異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	29 日	35 日	中止	なし	回復	関連あり
	K87709-SO006	男 51 歳	肝機能異常	肝機能異常	軽度	重篤でない	26 日	51 日	中止	なし	回復	おそらく関連あり
	K87709-SU002	男 42 歳	皮疹	発疹	軽度	重篤でない	41 日	29 日	中止	外来治療	軽快	関連あるとはいえない
	K87709-TC014	男 43 歳	肝機能障害	肝機能異常	軽度	重篤でない	57 日	79 日	中止	なし	回復	関連あり
	K87709-TC034	男 37 歳	左上腕骨骨折	上腕骨骨折	中等度	重篤	90 日	20 日	中止	入院治療	軽快	関連なし
	K87709-YG001	男 57 歳	肝機能検査異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	57 日	52 日	中止	なし	回復	おそらく関連あり
	K87709-YG012	男 44 歳	肝機能検査異常の悪化	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	56 日	107 日	中止	外来治療	未回復	関連あるかもしれない

a: MedDRA/J(K-877-09: Ver. 15.1)
b: 投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係[d]
試験番号: K-877-13												
0.1 mg/日(1 日 2 回)	K87713-FK008	女 57 歳	咳嗽	咳嗽	軽度	重篤でない	15 日	106 日	中止	外来治療	回復	関連なし 関連なし
	K87713-SD010	男 63 歳	血中カリウム値上昇	血中カリウム増加	-[e]	重篤でない	15 日	19 日	中止	なし	回復	関連あるかもしれない 関連なし
0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87713-TM015	男 66 歳	LDL コレステロール上昇	低比重リポ蛋白増加	-[e]	重篤でない	-33 日	141 日	中止	外来治療	回復	関連なし 関連なし
	K87713-EW028	男 38 歳	CK 値上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-[e]	重篤でない	14 日	22 日	中止	なし	回復	おそらく関連あり 関連あるかもしれない

a: MedDRA/J(K-877-13: Ver. 16.1)
b: 投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 上段はペマフィブラート、下段は併用薬ピタバスタチンとの因果関係
e: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない
K-877: ペマフィブラート
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置		転帰	因果関係
			報告用語	PT[a]					K-877	その他		
試験番号: K-877-17												
0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87717-PD012	男 49歳	左足関節炎	関節炎	中等度	重篤でない	21日	11日	中止	外来治療	回復	関連あるとはいえない
	K87717-SU029	男 51歳	胆石	胆石症	軽度	重篤でない	22日	36日	中止	無	未回復	関連なし
	K87717-TR009	女 70歳	ALT上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	113日	37日	中止	無	回復	おそらく関連あり
			γ-GTP上昇	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	113日	110日	中止	無	軽快	おそらく関連あり
			AST上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	141日	9日	中止	無	回復	おそらく関連あり
0.4 mg/日(1 日 2 回)	K87717-NS011	男 51歳	下咽頭癌	下咽頭癌	中等度	重篤	124日	50日	中止	無	未回復	関連あるとはいえない
フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	K87717-FW002	男 65歳	AST上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
			ALT上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
			γ-GTP上昇	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	57日	中止	無	回復	関連あるかもしれない

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-17												
フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回) (続き)	K87717-NS018	男 43歳	肝機能値異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	79日	52日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
	K87717-NS023	女 74歳	胃部不快感	腹部不快感	軽度	重篤でない	20日	26日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
			浮動性めまい	浮動性めまい	軽度	重篤でない	20日	22日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
			ほてり	ほてり	軽度	重篤でない	20日	61日	中止	無	回復	関連あるとはいえない
			下痢	下痢	軽度	重篤でない	20日	26日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
	K87717-PS003	男 74歳	肝機能障害	肝機能異常	軽度	重篤でない	57日	38日	中止	無	回復	おそらく関連あり
	K87717-TR010	男 46歳	AST上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	無	回復	関連あり
			ALT上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	無	回復	関連あり
			γ-GTP上昇	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	無	回復	関連あり

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-17												
フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回) (続き)	K87717-TR011	男 47歳	AST上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	22日	中止	無	回復	関連あり
			ALT上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	44日	中止	無	回復	関連あり
			γ-GTP上昇	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	44日	中止	無	回復	関連あり

a: MedDRA/J(K-877-17: Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない
K-877: ペマフィブラート
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-15												
プラセボ	K87715-SE001	男 63 歳	心原性脳塞栓症	塞栓性脳卒中	高度	重篤	30 日	25 日	中止	入院治療	軽快	関連あるかもしれない
	K87715-SP008	男 63 歳	発疹	発疹	軽度	重篤でない	30 日	15 日	中止	無	回復	関連あり
0.2 mg/日	K87715-KM004	女 69 歳	右腹直筋内血腫	腹壁血腫	高度	重篤	20 日	23 日	中止	入院治療	回復	関連あるかもしれない
	K87715-OJ015	男 69 歳	浮動性めまい	浮動性めまい	中等度	重篤でない	20 日	12 日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
			高血圧の悪化	高血圧	中等度	重篤でない	29 日	3 日	中止	外来治療	回復	関連あるとはいえない
	K87715-SG006	男 41 歳	倦怠感	倦怠感	軽度	重篤でない	2 日	4 日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
	K87715-SR007	女 67 歳	胆石	胆石症	軽度	重篤でない	141 日	108 日	中止	無	未回復	おそらく関連あり
	K87715-UT017	男 71 歳	湿疹	湿疹	軽度	重篤でない	20 日	28 日	中止	無	回復	おそらく関連あり
	K87715-NS020	女 63 歳	左足関節果部骨折	足関節部骨折	中等度	重篤	127 日	102 日	中止	入院治療	回復	関連なし

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-15												
0.2 mg/日 （0.4 mg/日増量）	K87715-MD007	女 71 歳	皮疹	発疹	中等度	重篤でない	42 日	58 日	中止	外来治療	回復	おそらく関連あり
	K87715-NK017	女 56 歳	蕁麻疹悪化	蕁麻疹	軽度	重篤でない	20 日	19 日	中止	無	回復	おそらく関連あり
	K87715-SG016	女 59 歳	糖尿病の悪化	糖尿病	中等度	重篤	57 日	102 日	中止	入院治療	軽快	関連あるかもしれない
	K87715-SN001	男 59 歳	倦怠感	倦怠感	軽度	重篤でない	12 日	9 日	中止	無	回復	関連あるかもしれない
	K87715-SP004	男 62 歳	CK 上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-[d]	重篤でない	15 日	85 日	中止	無	回復	関連あり
			血清ミオグロビン上昇	血中ミオグロビン増加	-[d]	重篤でない	57 日	43 日	中止	無	回復	関連あり
	K87715-TC038	男 59 歳	糖尿病の悪化	糖尿病	軽度	重篤でない	85 日	84 日	中止	外来治療	軽快	関連なし
	K87715-TC050	男 70 歳	胆管がん	胆管癌	高度	重篤	132 日	50 日	中止	入院治療	軽快	関連なし
	K87715-UT023	男 69 歳	慢性気管支炎	慢性気管支炎	軽度	重篤でない	8 日	55 日	中止	外来治療	軽快	関連あるかもしれない
	K87715-HK013	男 59 歳	フィブリノゲン低値	血中フィブリノゲン減少	-[d]	重篤でない	142 日	22 日	中止	無	回復	関連あるかもしれない

a: MedDRA/J(K-877-15: Ver. 17.0)
b: 投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない
K-877: ペマフィブラート
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-16(治療期第 1 期)												
0.4 mg/日(1 日 2 回)	K87716-NK016	女 74歳	感冒	鼻咽頭炎	軽度	重篤でない	3 日	10 日	中止	無	回復	関連なし
	K87716-OK008	男 64歳	めまい	浮動性めまい	軽度	重篤でない	2日	7日	中止	外来治療	回復	関連なし
	K87716-SM007	男 72歳	急性腎不全	急性腎不全	軽度	重篤でない	62日	141日	中止	無	回復	おそらく関連あり
	K87716-SS009	女 51歳	肝機能障害	肝機能異常	軽度	重篤でない	29日	113日	中止	無	回復	関連あり
試験番号: K-877-16(治療期第2期)												
プラセボ/0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-OG010	男 83 歳	尿道狭窄	尿道狭窄	中等度	重篤	304 日	17 日	中止	入院治療	回復	関連なし
	K87716-TC013	男 54 歳	湿疹	湿疹	軽度	重篤でない	174 日	78 日	中止	外来治療	軽快	おそらく関連あり
	K87716-TC018	男 64 歳	腸腰筋膿瘍	腰筋膿瘍	中等度	重篤	192 日	47 日	中止	入院治療	軽快	関連なし
	K87716-TN011	男 59 歳	狭心症	狭心症	中等度	重篤	234 日	35 日	中止	入院治療	未回復	関連なし
0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87716-NT003	女 79 歳	気管支喘息重積発作	喘息発作重積	高度	重篤	328 日	45 日	中止	入院治療	回復	関連なし
	K87716-SU002	女 54 歳	手掌・足底の発疹	発疹	軽度	重篤でない	313 日	49 日	中止	外来治療	未回復	関連なし
	K87716-SU021	男 86 歳	胆管結石	胆管結石	高度	重篤	85 日	314 日	中止	入院治療	回復	関連あるかもしれない
0.4 mg/日(1 日 2 回)	K87716-SU023	男 60 歳	うつ病	うつ病	中等度	重篤でない	206 日	113 日	中止	外来治療	未回復	関連なし

a: MedDRA/J(K-877-16: Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877: ペマフィブラート
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2)14.3.2 から引用改変

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-14(治療期 24 週まで)												
0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87714-KT001	男 77歳	仮性大動脈瘤	大動脈瘤	中等度	重篤	94日	53日	中止	入院治療	未回復	関連なし
			弓部大動脈解離	大動脈解離	中等度	重篤	94日	53日	中止	入院治療	未回復	関連なし
			右総頸動脈解離	頚動脈解離	中等度	重篤	94日	53日	中止	入院治療	未回復	関連なし
	K87714-MD004	男 69歳	胃癌(印環細胞癌)	胃腺癌	高度	重篤	133日	37日	中止	入院治療	軽快	関連あるとはいえない
	K87714-NS008	女 66歳	AST上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	外来治療	回復	関連あるかもしれない
			ALT上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-[d]	重篤でない	57日	29日	中止	外来治療	回復	関連あるかもしれない
	K87714-SW001	男 66歳	慢性腎不全の悪化	慢性腎臓病	軽度	重篤でない	84日	184日	中止	外来治療	回復	おそらく関連あり
	K87714-SW004	男 70歳	薬疹	薬疹	中等度	重篤でない	33日	200日	中止	外来治療	回復	おそらく関連あり
	K87714-UT011	男 71歳	LDL-choの上昇	低比重リポ蛋白増加	-[d]	重篤でない	134日	92日	中止	無	回復	おそらく関連あり
			胆のう結石	胆石症	軽度	重篤でない	169日	57日	中止	無	回復	おそらく関連あり

表 2.7.4.2-44 中止に至った有害事象の一覧: 国内第 II 相及び第 III 相試験（評価資料）（続き）

投与群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置 K-877	処置 その他	転帰	因果関係
試験番号: K-877-14(治療期24週以降治療期52週まで)												
0.2 mg/日(1 日 2 回)	K87714-ME003	女 67 歳	肺炎	肺炎	中等度	重篤	268 日	100 日	中止	入院治療	回復	関連なし
	K87714-SM002	男 73 歳	胆嚢結石	胆石症	軽度	重篤でない	176 日	254 日	中止	無	未回復	関連あるかもしれない
	K87714-SM004	男 56 歳	胆嚢結石	胆石症	軽度	重篤でない	176 日	190 日	中止	無	未回復	関連あるかもしれない
	K87714-UT013	男 55 歳	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	高度	重篤	212 日	5 日	中止	入院治療	その他	関連なし
0.2/0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87714-TC005	男 56 歳	糖尿病悪化	糖尿病	軽度	重篤でない	225 日	162 日	中止	無	回復	関連あるかもしれない

a: MedDRA/J(K-877-14: Ver. 18.0)
b: 投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない
K-877: ペマフィブラート
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2)14.3.2 から引用改変

(2) 第 I 相試験及び臨床薬理試験

評価資料とした国内第 I 相試験及び臨床薬理試験では、腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（K-877-12、資料 5.3.3.3-2）で、ペマフィブラート 0.2 mg を単回投与された中等度腎機能障害者群の 1 例に失神寸前の状態（MedDRA/J PT）が発現し、治験中止に至った（表 2.7.4.2-45）。治験担当医師は、本事象を治験参加による環境の変化に伴う迷走神経反射と診断した。処置（輸液投与及び酸素吸入）がなされ、発現から 6 時間後には回復した。治験薬投与 2 時間後に発現しており、時間的関連から治験薬との因果関係は否定されなかった。

Thorough QT/QTc 評価試験（K-877-102、資料 5.3.4.1-1、実施国: 米国）で、ペマフィブラート 0.4 mg 投与後の 1 例に腹部不快感が発現し、治験中止に至った（表 2.7.4.2-45）。腹部不快感は、Day 1 にペマフィブラート 1.6 mg を投与され、Day 6 にペマフィブラート 0.4 mg を投与された約 22 時間後に発現し、Day 12 で治験薬の投与が中止された。治験責任医師により有害事象である腹部不快感は一時的なもので、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

インスリン感受性評価試験（K-877-19、資料 5.3.4.2-2）で、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の 1 例に血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常が発現し、治験中止に至った（表 2.7.4.2-45）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、投与開始 56 日目に発現し、翌日に治験薬を中止した。発現 7 日後に中止時検査を実施し、無処置にて発現 14 日後に回復と判断された（0 週: 56 IU/L/37˚C、発現時: 6430 IU/L/37˚C、中止時検査時: 86 IU/L/37˚C）。治験責任医師は、筋肉痛・脱力感は認めず、尿の色に変化はなく、打撲及び過度の運動も採血数日前までしていないため、CK 上昇と判断した。また、同一の被験者に投与開始 56 日目に同時に発現した肝機能検査異常も、無処置にて発現 14 日後に回復した。いずれの有害事象も、治験薬との因果関係は否定されなかった。

上記以外の第 I 相試験及び臨床薬理試験では、2.7.4.2.1.3 に示した重篤なリンパ腫（表 2.7.4.2-38）を除き、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-45 中止に至った有害事象: 第 I 相試験及び臨床薬理試験（評価資料）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	重篤度	発現日[b]	持続期間[c]	処置	転帰	因果関係
試験番号: K-877-12	ペマフィブラート 0.2 mg(単回投与)									
KWJ306 中等度腎機能障害者	男 69 歳	迷走神経反射	失神寸前の状態	軽度	重篤でない	1 日	6 時間	外来治療	回復	関連あるかもしれない
試験番号: K-877-102	ペマフィブラート 0.4 mg(単回投与)									
116	女 45 歳	腹部不快感	腹部不快感	軽度	重篤でない	7 日	8 日	外来治療	回復	関連あるかもしれない
試験番号: K-877-19	ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)									
K87719-MI009	男 52 歳	CK 上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-[d]	重篤でない	56 日	15 日	無	回復	おそらく関連あり
		肝機能検査値異常	肝機能検査異常	-[d]	重篤でない	56 日	15 日	無	回復	おそらく関連あり

a: MedDRA/J (K-877-12: Ver. 16.0、K-877-102: Ver. 16.0、K-877-19: Ver. 17.1)
b: 治験薬投与日を 1 日目として起算、c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 治験実施計画書に従い臨床検査の変動に関する有害事象の程度は評価しない
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)14.3.2、16.3.1、K-877-102(2.7.6.18 参照)、K-877-19(資料 5.3.4.2-2)14.3.2 から引用

(3) 海外第 I 相、第 II 相試験及び臨床薬理試験

参考資料とした海外第 I 相、第 II 相試験及び臨床薬理試験では、ロスバスタチン 20 mg/日（1 日 1 回）とペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）の薬物動態学的相互作用を検討した試験（K-877-08、資料 5.3.3.4-5）で、3 例が有害事象のために治験を中止した。中止に至った有害事象は、坐骨神経痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋骨格系胸痛（各 1 例）であり、坐骨神経痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加はロスバスタチンとペマフィブラートの併用投与時に、筋骨格系胸痛はロスバスタチン単独投与時に認められた。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

ペマフィブラートがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験（K-877-106、資料 5.3.3.4-10）で、中止に至った有害事象として、1 例に感覚鈍麻（ジゴキシン投与 9 日後）及び錯感覚（ジゴキシン投与 10 日後）が認められた。いずれも軽度で、無処置で回復し、治験薬との因果関係は「関連あるとはいえない」と判断された。

スタチン併用時の用量反応試験（K-877-201、資料 5.3.5.1-7）で認められた、中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-46 に示した。中止に至った有害事象は 10 例 12 件に認められた。その内訳は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 2 例 4 件（関節痛 2 件、悪心、浮動性めまい）、0.4 mg/日（1 日 2 回）群で 3 例 3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、流涎過多、アレルギー性皮膚炎）、0.1 mg/日（1 日 1 回）群で 3 例 3 件[遠隔転移を伴う肺癌(重篤)、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加]、0.2 mg/日（1 日 1 回）群で 1 例 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、0.4 mg/日（1 日 1 回）群で 1 例 1 件（肝酵素上昇）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 件のうち 1 件）、遠隔転移を伴う肺癌、高血圧、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係が否定されたものの、その他の事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

上記以外の試験では中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-46 中止に至った有害事象: 海外 II 相試験（参考資料）

群 被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT	重篤	程度	発現日[d]	持続期間[e]	処置	転帰	因果関係
0.2 mg/日(1 日 2 回)										
0203-007	男 57 歳	Nausea	悪心	No	中等度	12 日	2 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
0401-007	男 62 歳	Worsening Painful Joints Ankles Left And Right	関節痛	No	中等度	52 日	4 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		Worsening Painful Knee Joints Left And Right In Exertion	関節痛	No	中等度	52 日	4 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		Worsening Dizziness	浮動性めまい	No	中等度	52 日	4 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
0.4 mg/日(1 日 2 回)										
0103-014[a]	男 67 歳	Alt > 5 × uln At Tv 1 Before Taking First Dose Of The Ip. Probably Due To Highest Allowed Statin Dose Chronically Taken	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	No	軽度	1 日	25 日	投与中止	回復	関連なし
0206-002	男 72 歳	Excessive Saliva Production	流涎過多	No	中等度	1 日	6 日	投与中止	回復	おそらく関連あり
0712-002	男 49 歳	Allergic Rash	アレルギー性皮膚炎	No	中等度	2 日	71 日	投与中止	回復したが後遺症あり	おそらく関連あり

表 2.7.4.2-46 中止に至った有害事象: 海外 II 相試験（参考資料）（続き）

群 被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	 PT	重篤	程度	発現日[d]	持続期間[e]	処置	転帰	因果関係
0.1 mg/日(1 日 1 回)										
0102-008	男 63 歳	Brain Metastasis Of Spinocellular Carcinoma Of The Lung	遠隔転移を伴う肺癌	Yes	高度	51 日	-	投与中止	未回復	関連なし
0304-003	女 55 歳	Increased Hypertension	高血圧	No	軽度	16 日	10 日	投与中止	回復	関連なし
0902-004	女 55 歳	Abnormal Alt Above × 3 Uln	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	No	中等度	28 日	13 日	投与中止	回復	おそらく関連あり
0.2 mg/日(1 日 1 回)										
0707-001	男 49 歳	Increase In Ck	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	No	軽度	29 日	31 日	用量変更なし[b]	回復	関連なし
0.4 mg/日(1 日 1 回)										
0406-022[c]	男 72 歳	Elevated Liver Enzymes	肝酵素上昇	No	中等度	13 日	10 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない

Note: Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA/J version 16.0

BID = twice daily; QD = once daily; ULN = upper limit of normal

a: Although this event was categorised as treatment-emergent, the event occurred as a result of a laboratory test at Treatment Visit 1 and was considered not related to study drug due to the timing of the testing in relation to the first dose of study drug received.

b: Patient 0707-001 in the 0.2 mg/day QD group discontinued the study due to an elevated CK > 5 × ULN. However, this adverse event was mistakenly coded as "study drug dose not changed" when it should have been coded as a "study drug withdrawal."

c: Patient 0406-022 was not included in the overall count of patients who discontinued due to adverse events because elevated liver function test was listed as a separate category.

d: Reckoned the study drug administration day as the first day.

e: Calculated the duration from emergence of adverse event, as the first day, to the outcome confirmation day.

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 33、Table 14.3.2.2.2 及び Listing 16.2.1.2、16.2.7.1 から作成

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

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

2.7.4.2.1.5.1 SOC 別の有害事象

(1) 全データ評価

SOC 別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-47 に、副作用発現状況を表 2.7.4.2-48 に示した。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 10%以上であった SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であった。これらの事象はプラセボ群の発現割合と同程度であった。

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC 別の副作用は、「臨床検査」のみであった。「臨床検査」に分類される副作用の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）で 5.8%であった。

表 2.7.4.2-47 SOC 別の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

	24 週		52 週
MedDRA/J Ver. 18.0 SOC	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	164(55.0)	704(51.7)	795(56.1)
血液およびリンパ系障害	0	3(0.2)	6(0.4)
心臓障害	3(1.0)	23(1.7)	33(2.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1(0.1)	1(0.1)
耳および迷路障害	1(0.3)	7(0.5)	13(0.9)
内分泌障害	2(0.7)	4(0.3)	4(0.3)
眼障害	11(3.7)	22(1.6)	30(2.1)
胃腸障害	26(8.7)	105(7.7)	135(9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(2.0)	25(1.8)	28(2.0)
肝胆道系障害	2(0.7)	41(3.0)	61(4.3)
免疫系障害	6(2.0)	22(1.6)	26(1.8)
感染症および寄生虫症	64(21.5)	271(19.9)	324(22.8)
傷害、中毒および処置合併症	9(3.0)	41(3.0)	58(4.1)
臨床検査	32(10.7)	157(11.5)	182(12.8)
代謝および栄養障害	18(6.0)	67(4.9)	96(6.8)
筋骨格系および結合組織障害	22(7.4)	80(5.9)	104(7.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3(1.0)	9(0.7)	13(0.9)
神経系障害	14(4.7)	39(2.9)	57(4.0)
精神障害	5(1.7)	9(0.7)	11(0.8)
腎および尿路障害	3(1.0)	19(1.4)	27(1.9)
生殖系および乳房障害	4(1.3)	10(0.7)	11(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16(5.4)	72(5.3)	87(6.1)
皮膚および皮下組織障害	18(6.0)	53(3.9)	73(5.1)
外科および内科処置	1(0.3)	2(0.1)	4(0.3)
血管障害	3(1.0)	17(1.2)	21(1.5)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.7.1、2.7.4.7.3.7.1 参照

表 2.7.4.2-48 SOC 別の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 SOC	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	35(11.7)	164(12.0)	206(14.5)
血液およびリンパ系障害	0	2(0.1)	3(0.2)
心臓障害	1(0.3)	3(0.2)	5(0.4)
耳および迷路障害	0	1(0.1)	2(0.1)
内分泌障害	2(0.7)	3(0.2)	3(0.2)
眼障害	1(0.3)	2(0.1)	2(0.1)
胃腸障害	9(3.0)	20(1.5)	23(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(1.0)	6(0.4)	6(0.4)
肝胆道系障害	1(0.3)	21(1.5)	32(2.3)
感染症および寄生虫症	1(0.3)	4(0.3)	6(0.4)
臨床検査	10(3.4)	67(4.9)	82(5.8)
代謝および栄養障害	3(1.0)	24(1.8)	32(2.3)
筋骨格系および結合組織障害	2(0.7)	5(0.4)	5(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.3)	0	0
神経系障害	5(1.7)	4(0.3)	9(0.6)
精神障害	1(0.3)	2(0.1)	3(0.2)
腎および尿路障害	0	5(0.4)	9(0.6)
生殖系および乳房障害	0	1(0.1)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3(0.2)	3(0.2)
皮膚および皮下組織障害	3(1.0)	9(0.7)	12(0.8)
血管障害	1(0.3)	5(0.4)	7(0.5)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.8.1、2.7.4.7.3.8.1 参照

(2) 12 週評価

SOC 別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-49 に、副作用発現状況を表 2.7.4.2-50 に示した。

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

ペマフィブラートのいずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC 別の副作用はなかった。ペマフィブラート群のいずれかの群で発現割合が高かった「臨床検査」に分類される副作用の発現割合は、プラセボ群の 2.0%に対して、ペマフィブラート 0.05 mg/日群で 0%、0.1 mg/日群で 2.4%、0.2 mg/日群で 3.3%、0.4 mg/日群で 4.4%であった。一方、フェノフィブラート 100 mg/日群では 9.0%、106.6 mg/日群では 18.4%、200 mg/日群では 20.0%に「臨床検査」に分類される副作用が認められており、ペマフィブラート群の発現割合は特にフェノフィブラート 100 mg/日群、106.6 mg/日群、200 mg/日群と比較して明らかに低かった。

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

表 2.7.4.2-49 SOC 別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0 SOC	プラセボ (n = 298)	0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全有害事象	128(43.0)	21(56.8)	56(44.1)	343(40.5)	122(38.1)	57(46.7)	40(52.6)	79(56.4)
心臓障害	1(0.3)	0	1(0.8)	8(0.9)	6(1.9)	0	0	0
耳および迷路障害	1(0.3)	0	1(0.8)	3(0.4)	0	0	0	1(0.7)
内分泌障害	0	0	0	2(0.2)	0	0	1(1.3)	0
眼障害	6(2.0)	0	1(0.8)	9(1.1)	3(0.9)	1(0.8)	0	0
胃腸障害	17(5.7)	0	7(5.5)	47(5.6)	17(5.3)	11(9.0)	4(5.3)	13(9.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(1.7)	0	3(2.4)	16(1.9)	1(0.3)	1(0.8)	0	3(2.1)
肝胆道系障害	0	1(2.7)	1(0.8)	5(0.6)	2(0.6)	2(1.6)	3(3.9)	3(2.1)
免疫系障害	6(2.0)	3(8.1)	8(6.3)	5(0.6)	6(1.9)	5(4.1)	0	0
感染症および寄生虫症	38(12.8)	4(10.8)	18(14.2)	124(14.7)	47(14.7)	14(11.5)	10(13.2)	20(14.3)
傷害、中毒および処置合併症	5(1.7)	0	4(3.1)	20(2.4)	5(1.6)	1(0.8)	2(2.6)	3(2.1)
臨床検査	27(9.1)	4(10.8)	11(8.7)	75(8.9)	27(8.4)	25(20.5)	28(36.8)	45(32.1)
代謝および栄養障害	14(4.7)	2(5.4)	2(1.6)	29(3.4)	4(1.3)	0	1(1.3)	3(2.1)
筋骨格系および結合組織障害	14(4.7)	3(8.1)	4(3.1)	42(5.0)	13(4.1)	7(5.7)	5(6.6)	3(2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(0.7)	0	1(0.8)	3(0.4)	2(0.6)	0	0	0
神経系障害	12(4.0)	1(2.7)	2(1.6)	12(1.4)	8(2.5)	1(0.8)	1(1.3)	4(2.9)
精神障害	5(1.7)	0	4(3.1)	2(0.2)	1(0.3)	0	0	1(0.7)
腎および尿路障害	2(0.7)	1(2.7)	3(2.4)	5(0.6)	2(0.6)	0	1(1.3)	1(0.7)
生殖系および乳房障害	1(0.3)	0	1(0.8)	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(4.0)	2(5.4)	5(3.9)	28(3.3)	13(4.1)	4(3.3)	4(5.3)	2(1.4)
皮膚および皮下組織障害	12(4.0)	2(5.4)	5(3.9)	29(3.4)	7(2.2)	3(2.5)	4(5.3)	7(5.0)
外科および内科処置	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
血管障害	3(1.0)	0	2(1.6)	7(0.8)	0	1(0.8)	1(1.3)	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.7.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-50 SOC 別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
SOC	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全副作用	27(9.1)	2(5.4)	6(4.7)	70(8.3)	20(6.3)	16(13.1)	16(21.1)	37(26.4)
心臓障害	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
胃腸障害	7(2.3)	0	1(0.8)	12(1.4)	2(0.6)	3(2.5)	1(1.3)	6(4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(1.0)	0	0	6(0.7)	0	0	0	1(0.7)
肝胆道系障害	0	1(2.7)	0	2(0.2)	1(0.3)	2(1.6)	2(2.6)	3(2.1)
感染症および寄生虫症	1(0.3)	0	0	2(0.2)	0	0	0	1(0.7)
臨床検査	6(2.0)	0	3(2.4)	28(3.3)	14(4.4)	11(9.0)	14(18.4)	28(20.0)
代謝および栄養障害	1(0.3)	1(2.7)	0	7(0.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2(0.7)	0	0	4(0.5)	0	1(0.8)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	5(1.7)	0	0	1(0.1)	0	1(0.8)	1(1.3)	1(0.7)
精神障害	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1(0.8)	1(0.1)	2(0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2(0.7)	0	1(0.8)	7(0.8)	0	1(0.8)	0	4(2.9)
血管障害	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.8.1 参照(改変)

2.7.4.2.1.5.2 肝臓への影響

(1) 肝障害

1) 全データ評価

「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-51（有害事象）及び表 2.7.4.2-52（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-53 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-54 に示した。

有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）4.9%（69/1418 例）に認められ、このうち 1.7%（24/1418 例）が副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。

投与中止に至った有害事象は 6 例 9 件に認められた（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 2 件、血中フィブリノゲン減少、肝機能異常、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常各 1 例 1 件）。これらは治験薬との関連性は否定されなかったが、いずれの事象も無処置若しくは外来治療で軽快又は回復した。

程度が中等度と判断された有害事象は 2 例（肝障害、肝機能異常）に認められ、肝障害は因果関係が否定されなかったが、いずれも無処置で軽快又は回復した。

なお、肝機能障害に関連する臨床検査値の変化については、2.7.4.3.1 で分析した。

2) 12 週評価

「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-55（有害事象）及び表 2.7.4.2-56（副作用）に示した。各部分集団での有害事象を 2.7.4.7.2.16.2 ～ 2.7.4.7.2.16.6 に、各部分集団での副作用を 2.7.4.7.2.23.2 ～ 2.7.4.7.2.23.6 に添付した。

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

3) 時期別の解析

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

2.7.4 臨床的安全性

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

表 2.7.4.2-51 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	8(2.7)	58(4.3)	69(4.9)
【肝胆道系障害】	0	18(1.3)	24(1.7)
肝嚢胞	0	4(0.3)	4(0.3)
肝機能異常	0	4(0.3)	4(0.3)
脂肪肝	0	9(0.7)	15(1.1)
肝障害	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	8(2.7)	41(3.0)	44(3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	13(1.0)	14(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	12(0.9)	14(1.0)
血中ビリルビン増加	1(0.3)	2(0.1)	2(0.1)
血中フィブリノゲン減少	0	3(0.2)	4(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	5(0.4)	5(0.4)
国際標準比増加	0	1(0.1)	1(0.1)
肝機能検査異常	3(1.0)	17(1.2)	17(1.2)
プロトロンビン時間延長	0	2(0.1)	2(0.1)
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)】	0	0	2(0.1)
肝臓血管腫	0	0	2(0.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.16.1、2.7.4.7.3.16.1 参照

表 2.7.4.2-52 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する副作用（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	1(0.3)	23(1.7)	24(1.7)
【肝胆道系障害】	0	6(0.4)	6(0.4)
肝嚢胞	0	1(0.1)	1(0.1)
肝機能異常	0	2(0.1)	2(0.1)
脂肪肝	0	2(0.1)	2(0.1)
肝障害	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	1(0.3)	17(1.2)	18(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	6(0.4)	6(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	6(0.4)	6(0.4)
血中フィブリノゲン減少	0	2(0.1)	3(0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(0.1)	1(0.1)
国際標準比増加	0	1(0.1)	1(0.1)
肝機能検査異常	1(0.3)	7(0.5)	7(0.5)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.23.1、2.7.4.7.3.23.1 参照

表 2.7.4.2-53 部分集団における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 全データ評価）

			24 週		52 週	
			プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例	
全例		n	298	1363	1418	
		全有害事象	8(2.7)	58(4.3)	69(4.9)	
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし	
部分集団	スタチン併用無	n	120	757	786	
		全有害事象	5(4.2)	23(3.0)	28(3.6)	
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし	
	スタチン併用有	n	178	606	632	
		全有害事象	3(1.7)	35(5.8)	41(6.5)	
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし	
	腎機能障害	n	44	173	185	
		全有害事象	0	8(4.6)	11(5.9)	
		2%以上	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.3)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(2.7)
	肝機能障害	n	154	651	685	
		全有害事象	2(1.3)	29(4.5)	35(5.1)	
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし	
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90	
		全有害事象	0	4(5.0)	5(5.6)	
		2%以上	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.5)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.2)

数値は被験者数(%)
2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.16.1～2.7.4.7.1.16.6、2.7.4.7.3.16.1～2.7.4.7.3.16.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-54 部分集団における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.16.1	2.7.4.7.3.16.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.16.2	2.7.4.7.3.16.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.16.3	2.7.4.7.3.16.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.16.4	2.7.4.7.3.16.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.16.5	2.7.4.7.3.16.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.16.6	2.7.4.7.3.16.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.23.1	2.7.4.7.3.23.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.23.2	2.7.4.7.3.23.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.23.3	2.7.4.7.3.23.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.23.4	2.7.4.7.3.23.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.23.5	2.7.4.7.3.23.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.23.6	2.7.4.7.3.23.6

表 2.7.4.2-55 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全有害事象	8(2.7)	1(2.7)	6(4.7)	21(2.5)	12(3.8)	17(13.9)	27(35.5)	34(24.3)
【肝胆道系障害】	0	1(2.7)	0	3(0.4)	2(0.6)	2(1.6)	3(3.9)	3(2.1)
肝機能異常	0	0	0	2(0.2)	2(0.6)	2(1.6)	2(2.6)	3(2.1)
脂肪肝	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(1.3)	0
肝障害	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
【臨床検査】	8(2.7)	0	6(4.7)	18(2.1)	10(3.1)	15(12.3)	24(31.6)	31(22.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	0	1(0.8)	9(1.1)	1(0.3)	0	12(15.8)	2(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.8)	6(0.7)	1(0.3)	0	10(13.2)	0
血中ビリルビン増加	1(0.3)	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	2(1.4)
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	2(1.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	0	0	4(0.5)	0	2(1.6)	16(21.1)	4(2.9)
国際標準比増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
肝機能検査異常	3(1.0)	0	5(3.9)	3(0.4)	7(2.2)	12(9.8)	5(6.6)	22(15.7)
プロトロンビン時間延長	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.16.1 参照

表 2.7.4.2-56 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全副作用	1(0.3)	1(2.7)	1(0.8)	8(0.9)	6(1.9)	9(7.4)	13(17.1)	26(18.6)
【肝胆道系障害】	0	1(2.7)	0	1(0.1)	1(0.3)	2(1.6)	2(2.6)	3(2.1)
肝機能異常	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	2(1.6)	2(2.6)	3(2.1)
肝障害	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
【臨床検査】	1(0.3)	0	1(0.8)	7(0.8)	5(1.6)	7(5.7)	11(14.5)	23(16.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.8)	4(0.5)	0	0	6(7.9)	2(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.8)	3(0.4)	0	0	6(7.9)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	9(11.8)	2(1.4)
国際標準比増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1(0.3)	0	0	2(0.2)	4(1.3)	7(5.7)	1(1.3)	18(12.9)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.23.1 参照

表 2.7.4.2-57 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する有害事象の時期別の発現割合の要約（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	20(6.7)	3(1.0)	7(2.4)	4(1.4)	4(1.4)	2(0.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【肝胆道系障害】	12(4.0)	1(0.3)	5(1.7)	2(0.7)	3(1.1)	1(0.4)
肝嚢胞	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝機能異常	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
脂肪肝	9(3.0)	0	4(1.4)	1(0.3)	3(1.1)	1(0.4)
【臨床検査】	7(2.3)	2(0.7)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.4)	0
血中フィブリノゲン減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
国際標準比増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)】	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.4)
肝臓血管腫	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.4)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.47.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-58 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ)」に該当する副作用の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	6(2.0)	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【肝胆道系障害】	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0
肝嚢胞	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0
肝機能異常	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
【臨床検査】	4(1.3)	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
国際標準比増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
肝機能検査異常	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.55.1.1 参照(改変)

(2) 胆石が関連する障害（SMQ）

1) 全データ評価

「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-59（有害事象）及び表 2.7.4.2-60（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-61 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-62 に示した。

有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）2.0%（29/1418 例）に認められ、このうち 1.6%（22/1418 例）が副作用と判断された。程度が高度、重篤な事象は 1 例 1 件（胆管結石）に認められ、治験薬投与を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかったが、入院治療で回復した。

その他、投与中止に至った事象は 5 例 5 件（胆石症）に認められた。これらのうち 4 例では治験薬との関連性は否定されなかったが、いずれも程度は軽度で臨床的に問題となる症状を伴う事象ではなかった。

2) 12 週評価

「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-63（有害事象）及び表 2.7.4.2-64（副作用）に示した。各部分集団での有害事象を 2.7.4.7.2.44.2～2.7.4.7.2.44.6 に、各部分集団での副作用を 2.7.4.7.2.45.2～2.7.4.7.2.45.6 に添付した。

胆石症及び胆管結石の発現はペマフィブラート 0.2 mg/日群で 0.4%（3/846 例）に認められ、このうち 1 例が副作用と判断された。用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向はなかった。

3) 時期別の解析

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

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

表 2.7.4.2-59 「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する有害事象
（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	1(0.3)	18(1.3)	29(2.0)
【肝胆道系障害】	1(0.3)	18(1.3)	29(2.0)
胆管結石	0	1(0.1)	2(0.1)
胆石症	1(0.3)	17(1.2)	27(1.9)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.44.1、2.7.4.7.3.44.1 参照

表 2.7.4.2-60 「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する副作用
（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	0	12(0.9)	22(1.6)
【肝胆道系障害】	0	12(0.9)	22(1.6)
胆管結石	0	1(0.1)	2(0.1)
胆石症	0	11(0.8)	20(1.4)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.45.1、2.7.4.7.3.45.1 参照

表 2.7.4.2-61 部分集団における「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 全データ評価）

			24 週			52 週	
			プラセボ		ペマフィブラート全例		ペマフィブラート全例
全例		n		298	1363		1418
		全有害事象		1(0.3)	18(1.3)		29(2.0)
		2%以上	該当なし		該当なし	該当なし	
部分集団	スタチン併用無	n		120	757		786
		全有害事象		0	6(0.8)		10(1.3)
		2%以上	該当なし		該当なし	該当なし	
	スタチン併用有	n		178	606		632
		全有害事象		1(0.6)	12(2.0)		19(3.0)
		2%以上	胆石症	1(0.6)	胆石症 12(2.0)	胆石症	18(2.8)
	腎機能障害	n		44	173		185
		全有害事象		0	5(2.9)		11(5.9)
		2%以上	胆石症	0	胆石症 4(2.3)	胆石症	9(4.9)
	肝機能障害	n		154	651		685
		全有害事象		0	14(2.2)		21(3.1)
		2%以上	胆石症	0	胆石症 13(2.0)	胆石症	19(2.8)
	腎機能障害かつスタチン併用有	n		35	80		90
		全有害事象		0	3(3.8)		6(6.7)
		2%以上	胆石症	0	胆石症 3(3.8)	胆石症	5(5.6)

数値は被験者数(%)
2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.44.1～2.7.4.7.1.44.6、2.7.4.7.3.44.1～2.7.4.7.3.44.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-62 部分集団における「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.44.1	2.7.4.7.3.44.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.44.2	2.7.4.7.3.44.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.44.3	2.7.4.7.3.44.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.44.4	2.7.4.7.3.44.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.44.5	2.7.4.7.3.44.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.44.6	2.7.4.7.3.44.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.45.1	2.7.4.7.3.45.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.45.2	2.7.4.7.3.45.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.45.3	2.7.4.7.3.45.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.45.4	2.7.4.7.3.45.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.45.5	2.7.4.7.3.45.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.45.6	2.7.4.7.3.45.6

表 2.7.4.2-63 「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全有害事象	0	0	0	3(0.4)	0	0	0	0
【肝胆道系障害】	0	0	0	3(0.4)	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.44.1 参照

表 2.7.4.2-64 「胆石が関連する障害（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全副作用	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【肝胆道系障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
胆管結石	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.45.1 参照

表 2.7.4.2-65 「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する有害事象の時期別の発現割合の要約
（併合解析：長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	18(6.0)	1(0.3)	4(1.4)	3(1.0)	4(1.4)	6(2.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.7)	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【肝胆道系障害】	18(6.0)	1(0.3)	4(1.4)	3(1.0)	4(1.4)	6(2.2)
胆管結石	2(0.7)	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0
胆石症	16(5.4)	0	4(1.4)	3(1.0)	3(1.1)	6(2.2)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.53.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-66 「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する副作用の時期別の発現割合の要約
（併合解析：長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	17(5.7)	1(0.3)	4(1.4)	3(1.0)	3(1.1)	6(2.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
中止に至った有害事象	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.7)	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【肝胆道系障害】	17(5.7)	1(0.3)	4(1.4)	3(1.0)	3(1.1)	6(2.2)
胆管結石	2(0.7)	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0
胆石症	15(5.0)	0	4(1.4)	3(1.0)	2(0.7)	6(2.2)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.61.1.1 参照(改変)

2.7.4.2.1.5.3 腎臓への影響

(1) 全データ評価

「急性腎不全（SMQ)」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-67（有害事象）及び表 2.7.4.2-68（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-69 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-70 に示した。

有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）0.6%（9/1418 例）に認められ、このうち 0.2%（3/1418 例）が副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。

ペマフィブラート投与後に発現し、投与中止に至った有害事象は 1 例 1 件（急性腎不全）のみであった。因果関係は否定されなかったが、程度は軽度で処置なく回復した。

その他の有害事象として、血中クレアチニン増加は 3 例に認められ、そのうち 1 例は副作用と判断された。その他、因果関係が否定されなかった事象は 1 例（尿中蛋白陽性）であった。

なお、腎機能障害に関連する臨床検査値の変化については、2.7.4.3.2 で分析した。

(2) 12 週評価

「急性腎不全（SMQ)」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-71（有害事象）及び表 2.7.4.2-72（副作用）に示した。各部分集団での有害事象を 2.7.4.7.2.17.2～2.7.4.7.2.17.6 に、各部分集団での副作用を 2.7.4.7.2.24.2～2.7.4.7.2.24.6 に添付した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%、ペマフィブラート 0.05 mg～0.1 mg/日群で 0%、0.2 mg/日群で 0.2%（2/846 例)、0.4 mg/日群で 0.3%（1/320 例）であり、フェノフィブラート 106.6 mg/日群 3.9%（3/76 例)、200 mg/日群 4.3%（6/140 例）と比較して明らかに低かった。

(3) 時期別の解析

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

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

表 2.7.4.2-67「急性腎不全（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	1(0.3)	7(0.5)	9(0.6)
【臨床検査】	1(0.3)	6(0.4)	8(0.6)
血中クレアチニン増加	1(0.3)	2(0.1)	3(0.2)
尿中蛋白陽性	0	3(0.2)	4(0.3)
腎機能検査異常	0	1(0.1)	1(0.1)
【腎および尿路障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
急性腎不全	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.17.1、2.7.4.7.3.17.1 参照

表 2.7.4.2-68「急性腎不全（SMQ)」に該当する副作用（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	1(0.3)	3(0.2)	3(0.2)
【臨床検査】	1(0.3)	2(0.1)	2(0.1)
血中クレアチニン増加	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
尿中蛋白陽性	0	1(0.1)	1(0.1)
【腎および尿路障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
急性腎不全	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.24.1、2.7.4.7.3.24.1 参照

表 2.7.4.2-69 部分集団における「急性腎不全（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
全例		n	298	1363	1418
		全有害事象	1(0.3)	7(0.5)	9(0.6)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
部分集団	スタチン併用無	n	120	757	786
		全有害事象	0	3(0.4)	4(0.5)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	スタチン併用有	n	178	606	632
		全有害事象	1(0.6)	4(0.7)	5(0.8)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	腎機能障害	n	44	173	185
		全有害事象	0	3(1.7)	3(1.6)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	肝機能障害	n	154	651	685
		全有害事象	1(0.6)	5(0.8)	5(0.7)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90
		全有害事象	0	1(1.3)	1(1.1)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし

数値は被験者数(%)
2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.17.1～2.7.4.7.1.17.6、2.7.4.7.3.17.1～2.7.4.7.3.17.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-70 部分集団における「急性腎不全（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.17.1	2.7.4.7.3.17.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.17.2	2.7.4.7.3.17.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.17.3	2.7.4.7.3.17.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.17.4	2.7.4.7.3.17.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.17.5	2.7.4.7.3.17.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.17.6	2.7.4.7.3.17.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.24.1	2.7.4.7.3.24.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.24.2	2.7.4.7.3.24.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.24.3	2.7.4.7.3.24.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.24.4	2.7.4.7.3.24.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.24.5	2.7.4.7.3.24.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.24.6	2.7.4.7.3.24.6

表 2.7.4.2-71 「急性腎不全（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全有害事象	0	0	0	2(0.2)	1(0.3)	0	3(3.9)	6(4.3)
【臨床検査】	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(2.6)	6(4.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(2.6)	4(2.9)
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
【腎および尿路障害】	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(1.3)	0
急性腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(1.3)	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.17.1 参照

表 2.7.4.2-72 「急性腎不全（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全副作用	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	2(2.6)	5(3.6)
【臨床検査】	0	0	0	1(0.1)	0	0	2(2.6)	5(3.6)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	2(2.6)	4(2.9)
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
【腎および尿路障害】	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.24.1 参照

表 2.7.4.2-73 「急性腎不全（SMQ)」に該当する有害事象の時期別の発現割合の要約（併合解析：長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	5(1.7)	2(0.7)	1(0.3)	2(0.7)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【臨床検査】	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.7)	0	0
血中クレアチニン増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	3(1.0)	0	1(0.3)	2(0.7)	0	0
【腎および尿路障害】	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
急性腎不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.48.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-74 「急性腎不全（SMQ)」に該当する副作用の時期別の発現割合の要約（併合解析：長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【臨床検査】	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
【腎および尿路障害】	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
急性腎不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.56.1.1 参照(改変)

2.7.4.2.1.5.4 筋への影響

(1) 全データ評価

「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-75（有害事象)及び表 2.7.4.2-76(副作用)に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-77 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-78 に示した。

有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）4.2%（59/1418 例）に認められ、このうち 1.5%（21/1418 例）が副作用と判断された。程度が高度又は重篤と判断されたものはなかった。

ペマフィブラート群での有害事象の発現割合がやや高い部分集団[スタチンの併用有、腎機能障害者(eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満)、腎機能障害者(eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満)かつスタチンの併用有]があったが、PT 別では特定の有害事象、副作用の発現リスクが高くなる傾向は認められなかった。（表 2.7.4.2-77）

ペマフィブラート投与後に発現し、投与中止に至った有害事象は 5 例 6 件[血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例 3 件、血中ミオグロビン増加 1 例 1 件、急性腎不全 1 例 1 件、慢性腎臓病(慢性腎臓病の悪化)1 例 1 件]に認められた。いずれの事象も治験薬との関連性が否定されなかったが、無処置又は外来治療により回復した。

程度が中等度と判断された有害事象は 1 例（筋肉痛）に認められたが、整形的問題との治験担当医師の判断により治験薬との因果関係は否定された。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加（投与中止に至った 3 件除く）の多くは、処置なく軽快又は回復した。未回復であった事象についても、いずれも増加の程度は軽度であった。

なお、横紋筋融解症に関連する臨床検査値の変化については、2.7.4.3.2 で分析した。

臨床検査にかかわる事象以外では、筋骨格痛、筋肉痛、慢性腎臓病（慢性腎臓病及び慢性腎不全の悪化)、急性腎不全が認められた。

筋肉痛を認めた 11 例のうち 2 例は因果関係が否定されなかった。1 例は投与 40 日目に発現し、治験担当医師により副作用と判断されたが、CK は治験期間を通じて基準値範囲内で推移し、その他に認められた有害事象は上気道の炎症のみであった。もう 1 例は、投与 4 日目に発現し、治験担当医師により副作用と判断されたが、CK の変動はなく、無処置で回復した。未回復であった 1 例については、ゴルフによる筋肉への負荷に起因する事象と考えられ、治験薬との因果関係が否定された。当該事象に対する処置もなく、症状も軽度で悪化もないことから、治験担当医師により追跡不要と判断された。

慢性腎臓病（慢性腎臓病及び慢性腎不全の悪化）を認めた 3 例のうち 2 例は未回復であったが、治験担当医師より自然経過による悪化と判断され、治験薬との因果関係は否定された。1 例は治験担当医師により副作用と判断されたが、程度は軽度で、外来治療により回復した。

急性腎不全については、2.7.4.2.1.5.3 で分析した。

その他の事象は外来治療又は無処置にて回復又は軽快した。

(2) 12 週評価

「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する事象を集計し、表 2.7.4.2-79（有害事象）及び表 2.7.4.2-80（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を 2.7.4.7.2.18.2～2.7.4.7.2.18.6 に、各部分集団での副作用を 2.7.4.7.2.25.2～2.7.4.7.2.25.6 に添付した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.4%（13/298 例)、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 5.4%（2/37 例)、0.1 mg/日群 0.8%（1/127 例)、0.2 mg/日群 3.2%（27/846 例)、0.4 mg/日群 2.8%（9/320 例）で、フェノフィブラート 100 mg/日群 2.5%（3/122 例)、106.6 mg/日群 9.2%（7/76 例)、200 mg/日群 5.0%（7/140 例）であった。2.7.4.2.1.5.3 に示した血中クレアチニン増加を除くと、大部分が血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、その発現割合が、プラセボ群と比較してペマフィブラート各群で高い傾向はなかった。

(3) 時期別の解析

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

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

表 2.7.4.2-75「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する有害事象
（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	14(4.7)	51(3.7)	59(4.2)
【臨床検査】	13(4.4)	38(2.8)	44(3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	30(2.2)	34(2.4)
血中クレアチニン増加	1(0.3)	2(0.1)	3(0.2)
血中ミオグロビン増加	0	8(0.6)	10(0.7)
尿中ミオグロビン陽性	2(0.7)	5(0.4)	6(0.4)
【筋骨格系および結合組織障害】	2(0.7)	11(0.8)	14(1.0)
筋骨格痛	0	2(0.1)	3(0.2)
筋肉痛	2(0.7)	9(0.7)	11(0.8)
【腎および尿路障害】	0	4(0.3)	4(0.3)
慢性腎臓病	0	3(0.2)	3(0.2)
急性腎不全	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.18.1、2.7.4.7.3.18.1 参照

表 2.7.4.2-76「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する副作用
（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	3(1.0)	18(1.3)	21(1.5)
【臨床検査】	3(1.0)	16(1.2)	19(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.3)	10(0.7)	12(0.8)
血中クレアチニン増加	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
血中ミオグロビン増加	0	4(0.3)	6(0.4)
尿中ミオグロビン陽性	1(0.3)	3(0.2)	4(0.3)
【筋骨格系および結合組織障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
筋肉痛	0	2(0.1)	2(0.1)
【腎および尿路障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
慢性腎臓病	0	1(0.1)	1(0.1)
急性腎不全	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.25.1、2.7.4.7.3.25.1 参照

表 2.7.4.2-77 部分集団における「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 全データ評価）

			24 週			52 週	
			プラセボ		ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例	
全例		n		298	1363		1418
		全有害事象		14(4.7)	51(3.7)		59(4.2)
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 30(2.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	34(2.4)
部分集団	スタチン併用無	n		120	757		786
		全有害事象		6(5.0)	22(2.9)		24(3.1)
		2%以上	該当なし		該当なし	該当なし	
	スタチン併用有	n		178	606		632
		全有害事象		8(4.5)	29(4.8)		35(5.5)
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(2.8)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 18(3.0)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21(3.3)
	腎機能障害	n		44	173		185
		全有害事象		2(4.5)	15(8.7)		18(9.7)
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.3)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4(2.3)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(3.8)
			血中ミオグロビン増加	0	血中ミオグロビン増加 3(1.7)	血中ミオグロビン増加	5(2.7)
	肝機能障害	n		154	651		685
		全有害事象		7(4.5)	33(5.1)		37(5.4)
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(2.6)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 20(3.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23(3.4)
	腎機能障害かつスタチン併用有	n		35	80		90
		全有害事象		2(5.7)	7(8.8)		11(12.2)
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.9)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2(2.5)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(5.6)
			血中ミオグロビン増加	0	血中ミオグロビン増加 1(1.3)	血中ミオグロビン増加	3(3.3)
			筋肉痛	1(2.9)	筋肉痛 2(2.5)	筋肉痛	3(3.3)

数値は被験者数(%)
2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.18.1～2.7.4.7.1.18.6、2.7.4.7.3.18.1～2.7.4.7.3.18.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-78 部分集団における「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.18.1	2.7.4.7.3.18.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.18.2	2.7.4.7.3.18.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.18.3	2.7.4.7.3.18.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.18.4	2.7.4.7.3.18.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.18.5	2.7.4.7.3.18.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.18.6	2.7.4.7.3.18.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.25.1	2.7.4.7.3.25.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.25.2	2.7.4.7.3.25.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.25.3	2.7.4.7.3.25.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.25.4	2.7.4.7.3.25.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.25.5	2.7.4.7.3.25.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.25.6	2.7.4.7.3.25.6

表 2.7.4.2-79「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全有害事象	13(4.4)	2(5.4)	1(0.8)	27(3.2)	9(2.8)	3(2.5)	7(9.2)	7(5.0)
【臨床検査】	12(4.0)	2(5.4)	1(0.8)	18(2.1)	7(2.2)	2(1.6)	3(3.9)	7(5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	2(5.4)	1(0.8)	14(1.7)	6(1.9)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(2.6)	4(2.9)
血中ミオグロビン増加	0	0	0	5(0.6)	1(0.3)	0	0	0
尿中ミオグロビン陽性	2(0.7)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】	2(0.7)	0	0	8(0.9)	2(0.6)	1(0.8)	4(5.3)	0
筋骨格痛	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
筋肉痛	2(0.7)	0	0	7(0.8)	1(0.3)	1(0.8)	4(5.3)	0
【腎および尿路障害】	0	0	0	2(0.2)	1(0.3)	0	1(1.3)	0
慢性腎臓病	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(1.3)	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.18.1 参照

表 2.7.4.2-80「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
MedDRA/J Ver. 18.0	プラセボ	0.05 mg/日	0.1 mg/日	0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
【SOC】		(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 2 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)	(1 日 1 回)
PT	(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
全副作用	2(0.7)	0	1(0.8)	8(0.9)	4(1.3)	0	2(2.6)	4(2.9)
【臨床検査】	2(0.7)	0	1(0.8)	6(0.7)	4(1.3)	0	2(2.6)	4(2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.3)	0	1(0.8)	4(0.5)	3(0.9)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	2(2.6)	4(2.9)
血中ミオグロビン増加	0	0	0	2(0.2)	1(0.3)	0	0	0
尿中ミオグロビン陽性	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
【腎および尿路障害】	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.25.1 参照

表 2.7.4.2-81 「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する有害事象の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	24(8.1)	12(4.0)	9(3.1)	2(0.7)	2(0.7)	1(0.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【臨床検査】	17(5.7)	9(3.0)	6(2.1)	2(0.7)	0	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12(4.0)	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)	0	1(0.4)
血中クレアチニン増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
血中ミオグロビン増加	6(2.0)	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.4)
尿中ミオグロビン陽性	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】	6(2.0)	3(1.0)	1(0.3)	0	2(0.7)	0
筋骨格痛	1(0.3)	0	0	0	1(0.4)	0
筋肉痛	5(1.7)	3(1.0)	1(0.3)	0	1(0.4)	0
【腎および尿路障害】	4(1.3)	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0
慢性腎臓病	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0	0	0
急性腎不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.49.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-82 「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ)」に該当する副作用の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	9(3.0)	5(1.7)	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【臨床検査】	8(2.7)	4(1.3)	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.4)
血中クレアチニン増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
血中ミオグロビン増加	4(1.3)	2(0.7)	0	1(0.3)	0	1(0.4)
尿中ミオグロビン陽性	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0
【筋骨格系および結合組織障害】	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
筋肉痛	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
【腎および尿路障害】	2(0.7)	2(0.7)	0	0	0	0
慢性腎臓病	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
急性腎不全	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.57.1.1 参照(改変)

2.7.4.2.1.5.5 血液学的影響

(1) 出血

「出血（SMQ)」に該当する事象を集計し、全データ評価結果を表 2.7.4.2-83（有害事象）及び表 2.7.4.2-84（副作用）に、12 週評価結果を表 2.7.4.2-87（有害事象）及び表 2.7.4.2-88（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-85 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-86 に示した。

全データ評価での有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）3.2%（45/1418 例）に認められ、このうち 0.6%（8/1418 例）が副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は 2 例 2 件（血中フィブリノゲン減少、腹壁血腫）に認められ、いずれも因果関係が否定されなかった。血中フィブリノゲン減少は無処置にて、腹壁血腫は入院治療により回復した。重篤な事象については 2.7.4.2.1.3 で分析した。

程度が中等度で、休薬に至った有害事象は 2 例 2 件（メレナ、硝子体出血）であり、メレナは因果関係が否定されなかったが、いずれの事象も外来治療にて回復が認められ治験薬投与を再開した。

12 週評価での有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.3%（1/298 例)、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 2.7%（1/37 例)、0.1 mg/日群 2.4%（3/127 例)、0.2 mg/日群 2.1%（18/846 例)、0.4 mg/日群 0.3%（1/320 例)、フェノフィブラート 100 mg/日群 4.1%（5/122 例)、106.6 mg/日群 1.3%（1/76 例)、200 mg/日群 2.9%（4/140 例）に認められた。

ペマフィブラート群において、特に発現割合が高い有害事象はなく、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向はなかった。

なお、出血に関連する臨床検査の変化については、2.7.4.3.3 で分析した。

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

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

(2) 貧血

「造血障害による赤血球減少症（SMQ)」に該当する事象を集計し、全データ評価結果を表 2.7.4.2-91（有害事象）及び表 2.7.4.2-92（副作用）に、12 週評価結果を表 2.7.4.2-95（有害事象）及び表 2.7.4.2-96（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-93 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-94 に示した。

全データ評価での有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）0.1%（2/1418 例）に認められ、副作用の発現割合も同じであった。いずれも 12 週までに認められた事象であった。投与中止に至った事象、程度が高度又は重篤な事象はなかった。

なお、貧血に関連する臨床検査値の変化については、2.7.4.3.3 で分析した。

表 2.7.4.2-83「出血（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	6(2.0)	34(2.5)	45(3.2)
【眼障害】	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)
結膜出血	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
硝子体出血	0	0	1(0.1)
【胃腸障害】	1(0.3)	3(0.2)	3(0.2)
歯肉出血	0	1(0.1)	1(0.1)
メレナ	0	1(0.1)	1(0.1)
腹壁血腫	0	1(0.1)	1(0.1)
口腔粘膜血腫	1(0.3)	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】	3(1.0)	10(0.7)	16(1.1)
挫傷	3(1.0)	10(0.7)	15(1.1)
筋挫傷	0	0	1(0.1)
【臨床検査】	1(0.3)	15(1.1)	16(1.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1(0.1)	1(0.1)
血中フィブリノゲン減少	0	3(0.2)	4(0.3)
凝固時間延長	1(0.3)	0	0
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	1(0.1)
尿中血陽性	0	3(0.2)	3(0.2)
ヘモグロビン減少	0	2(0.1)	2(0.1)
国際標準比増加	0	1(0.1)	1(0.1)
プロトロンビン時間延長	0	2(0.1)	2(0.1)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)
便潜血陽性	0	3(0.2)	3(0.2)
【腎および尿路障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
血尿	0	1(0.1)	1(0.1)
【生殖系および乳房障害】	0	1(0.1)	2(0.1)
性器出血	0	1(0.1)	2(0.1)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	2(0.1)	3(0.2)
鼻出血	0	1(0.1)	2(0.1)
喀血	0	1(0.1)	1(0.1)
【皮膚および皮下組織障害】	0	1(0.1)	1(0.1)
皮下出血	0	1(0.1)	1(0.1)
【血管障害】	0	0	1(0.1)
内出血	0	0	1(0.1)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.19.1、2.7.4.7.3.19.1 参照

表 2.7.4.2-84「出血（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	1(0.3)	7(0.5)	8(0.6)
【胃腸障害】	0	2(0.1)	2(0.1)
メレナ	0	1(0.1)	1(0.1)
腹壁血腫	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)
血中フィブリノゲン減少	0	2(0.1)	3(0.2)
凝固時間延長	1(0.3)	0	0
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0	2(0.1)	2(0.1)
国際標準比増加	0	1(0.1)	1(0.1)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.26.1、2.7.4.7.3.26.1 参照

表 2.7.4.2-85 部分集団における「出血（SMQ)」に該当する有害事象
（併合解析: 全データ評価）

			24 週		24 週		52 週	
			プラセボ		ペマフィブラート 全例		ペマフィブラート 全例	
全例		n		298		1363		1418
		全有害事象		6(2.0)		34(2.5)		45(3.2)
		2%以上	該当なし		該当なし		該当なし	
部分集団	スタチン併用無	n		120		757		786
		全有害事象		3(2.5)		14(1.8)		17(2.2)
		2%以上	該当なし		該当なし		該当なし	
	スタチン併用有	n		178		606		632
		全有害事象		3(1.7)		20(3.3)		28(4.4)
		2%以上	該当なし		該当なし		該当なし	
	腎機能障害	n		44		173		185
		全有害事象		1(2.3)		6(3.5)		9(4.9)
		2%以上	挫傷	1(2.3)	挫傷	3(1.7)	挫傷	4(2.2)
	肝機能障害	n		154		651		685
		全有害事象		4(2.6)		21(3.2)		30(4.4)
		2%以上	該当なし		該当なし		該当なし	
	腎機能障害かつスタチン併用有	n		35		80		90
		全有害事象		1(2.9)		4(5.0)		6(6.7)
		2%以上	挫傷	1(2.9)	挫傷	2(2.5)	挫傷	3(3.3)

数値は被験者数(%)

2%以上:ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋

2.7.4.7.1.19.1～2.7.4.7.1.19.6、2.7.4.7.3.19.1～2.7.4.7.3.19.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-86 部分集団における「出血（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.19.1	2.7.4.7.3.19.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.19.2	2.7.4.7.3.19.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.19.3	2.7.4.7.3.19.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.19.4	2.7.4.7.3.19.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.19.5	2.7.4.7.3.19.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.19.6	2.7.4.7.3.19.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.26.1	2.7.4.7.3.26.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.26.2	2.7.4.7.3.26.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.26.3	2.7.4.7.3.26.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.26.4	2.7.4.7.3.26.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.26.5	2.7.4.7.3.26.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.26.6	2.7.4.7.3.26.6

表 2.7.4.2-87「出血（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全有害事象	1(0.3)	1(2.7)	3(2.4)	18(2.1)	1(0.3)	5(4.1)	1(1.3)	4(2.9)
【胃腸障害】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】	1(0.3)	0	1(0.8)	5(0.6)	0	1(0.8)	0	0
挫傷	1(0.3)	0	1(0.8)	5(0.6)	0	1(0.8)	0	0
【臨床検査】	0	1(2.7)	0	10(1.2)	1(0.3)	4(3.3)	1(1.3)	3(2.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1(2.7)	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	2(1.4)
ヘマトクリット減少	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.8)	0	0
尿中血陽性	0	0	0	2(0.2)	0	3(2.5)	1(1.3)	1(0.7)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
便潜血陽性	0	0	0	3(0.4)	0	0	0	0
【腎および尿路障害】	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.7)
血尿	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.7)
【生殖系および乳房障害】	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
性器出血	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.19.1 参照

表 2.7.4.2-88「出血（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全副作用	0	0	0	5(0.6)	1(0.3)	2(1.6)	0	1(0.7)
【胃腸障害】	0	0	0	2(0.2)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【臨床検査】	0	0	0	3(0.4)	1(0.3)	2(1.6)	0	1(0.7)
血中フィブリノゲン減少	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.7)
ヘマトクリット減少	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.8)	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	1(0.8)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
国際標準比増加	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.26.1 参照

表 2.7.4.2-89 「出血（SMQ)」に該当する有害事象の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	16(5.4)	3(1.0)	3(1.0)	7(2.4)	4(1.4)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【眼障害】	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
硝子体出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
【傷害、中毒および処置合併症】	7(2.3)	0	2(0.7)	3(1.0)	2(0.7)	0
挫傷	6(2.0)	0	2(0.7)	2(0.7)	2(0.7)	0
筋挫傷	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
【臨床検査】	5(1.7)	3(1.0)	1(0.3)	2(0.7)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
尿中血陽性	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
国際標準比増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
便潜血陽性	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
【生殖系および乳房障害】	1(0.3)	0	0	0	1(0.4)	0
性器出血	1(0.3)	0	0	0	1(0.4)	0
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(0.3)	0	0	0	1(0.4)	0
鼻出血	1(0.3)	0	0	0	1(0.4)	0
【血管障害】	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
内出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.50.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-90 「出血（SMQ)」に該当する副作用の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【臨床検査】	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
国際標準比増加	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.58.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-91「造血障害による赤血球減少症（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	0	2(0.1)	2(0.1)
【臨床検査】	0	2(0.1)	2(0.1)
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0	2(0.1)	2(0.1)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)、2.7.4.7.1.20.1、2.7.4.7.3.20.1 参照

表 2.7.4.2-92「造血障害による赤血球減少症（SMQ)」に該当する副作用（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	0	2(0.1)	2(0.1)
【臨床検査】	0	2(0.1)	2(0.1)
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	0	2(0.1)	2(0.1)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)、2.7.4.7.1.27.1、2.7.4.7.3.27.1 参照

表 2.7.4.2-93 部分集団における「造血障害による赤血球減少症（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

			24 週 プラセボ	24 週 ペマフィブラート 全例	52 週 ペマフィブラート 全例
全例		n	298	1363	1418
		全有害事象	0	2(0.1)	2(0.1)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
部分集団	スタチン併用無	n	120	757	786
		全有害事象	0	1(0.1)	1(0.1)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	スタチン併用有	n	178	606	632
		全有害事象	0	1(0.2)	1(0.2)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	腎機能障害	n	44	173	185
		全有害事象	0	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	肝機能障害	n	154	651	685
		全有害事象	0	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90
		全有害事象	0	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし

数値は被験者数(%)、2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.20.1～2.7.4.7.1.20.6、2.7.4.7.3.20.1～2.7.4.7.3.20.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-94 部分集団における「造血障害による赤血球減少症（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.20.1	2.7.4.7.3.20.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.20.2	2.7.4.7.3.20.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.20.3	2.7.4.7.3.20.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.20.4	2.7.4.7.3.20.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.20.5	2.7.4.7.3.20.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.20.6	2.7.4.7.3.20.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.27.1	2.7.4.7.3.27.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.27.2	2.7.4.7.3.27.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.27.3	2.7.4.7.3.27.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.27.4	2.7.4.7.3.27.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.27.5	2.7.4.7.3.27.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.27.6	2.7.4.7.3.27.6

表 2.7.4.2-95「造血障害による赤血球減少症（SMQ）」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全有害事象	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
【臨床検査】	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.8)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.20.1 参照

表 2.7.4.2-96「造血障害による赤血球減少症（SMQ）」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全副作用	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
【臨床検査】	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.8)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2(0.2)	0	1(0.8)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.27.1 参照

2.7.4.2.1.5.6 心血管系への影響及び QT 間隔への影響

(1) 心血管系への影響

「心筋梗塞（SMQ)」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する有害事象を集計し、全データ評価結果を表 2.7.4.2-97（有害事象）及び表 2.7.4.2-98（副作用）に、12 週評価結果を表 2.7.4.2-101（有害事象）及び表 2.7.4.2-102（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-99 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-100 に示した。

全データ評価での有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）3.1%（44/1418 例）に認められ、このうち 0.9%（13/1418 例）が副作用と判断された。

12 週評価では、ペマフィブラート投与群において、プラセボ群と比較して特に発現割合が高い有害事象はなく、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向もなかった。

長期投与評価では、「心筋梗塞（SMQ)」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する事象の時期別の発現割合について、集計結果を表 2.7.4.2-103（有害事象）及び表 2.7.4.2-104（副作用）に示した。

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

「心筋梗塞（SMQ)」に該当する有害事象のうち、重篤な有害事象は 3 例 3 件（急性心筋梗塞 2 例 2 件、心筋梗塞 1 例 1 件）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。急性心筋梗塞 2 例は治験薬投与を中止し、K-877-09 試験での 1 例（K87709-FN009)は入院治療により回復した。K-877-14 試験での 1 例(K87714-UT013)は死亡に至った。死亡例については 2.7.4.2.1.2 で叙述した。心筋梗塞 1 例は、治験薬投与終了後の発現であった。その他、投与中止に至った事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例 3 件が認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加については 2.7.4.2.1.5.4 で分析した。

「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する有害事象のうち、重篤な有害事象は 3 例 3 件（脳梗塞 2 例 2 件、頚動脈解離 1 例 1 件）に認められた。このうち、頚動脈解離 1 例 1 件は治験薬の投与を中止したが、治験薬との因果関係は否定された。脳梗塞 2 例 2 件のうち、1 例で治験薬との因果関係が否定されなかったが、本症例は高齢（脳梗塞発現時年齢: 71 歳）かつ原疾患の脂質異常症をはじめ高血圧及び糖尿病を合併していることに加えて喫煙習慣もあり、脳梗塞の発症に関して複数のリスクを有していた。治験担当医師は、本事象は原疾患に加え、高血圧症及び 2 型糖尿病を合併していることや喫煙による脳梗塞の発症が考えられるが、治験薬服用中に発現したことから、治験薬との因果関係は完全に否定できないと考え治験薬との因果関係について「関連あるかもしれない」と判断したが、治験薬との関連性は強く疑っておらず、本事象発現から 3 日後には治験薬を再開した。(表 2.7.4.2-37)。

その他、程度が中等度の事象として頚動脈解離が 1 例 1 件認められたが、治験薬と

の因果関係は否定され、外来治療にて治験薬投与は継続された。

表 2.7.4.2-97「心筋梗塞（SMQ）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	12(4.0)	35(2.6)	44(3.1)
【心臓障害】	0	2(0.1)	3(0.2)
急性心筋梗塞	0	1(0.1)	2(0.1)
心筋梗塞	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	10(3.4)	30(2.2)	34(2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	30(2.2)	34(2.4)
【神経系障害】	2(0.7)	3(0.2)	7(0.5)
頚動脈狭窄	0	1(0.1)	2(0.1)
脳梗塞	0	1(0.1)	3(0.2)
構語障害	0	0	1(0.1)
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0
頚動脈解離	0	1(0.1)	1(0.1)
頚動脈硬化症	1(0.3)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.15.1、2.7.4.7.3.15.1 参照

表 2.7.4.2-98「心筋梗塞（SMQ）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する副作用（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	2(0.7)	10(0.7)	13(0.9)
【臨床検査】	1(0.3)	10(0.7)	12(0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.3)	10(0.7)	12(0.8)
【神経系障害】	1(0.3)	0	1(0.1)
脳梗塞	0	0	1(0.1)
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.22.1、2.7.4.7.3.22.1 参照

表 2.7.4.2-99 部分集団における「心筋梗塞（SMQ)」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週	
			プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例	
全例		n	298	1363	1418	
		全有害事象	12(4.0)	35(2.6)	44(3.1)	
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 9(3.0)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 30(2.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 34(2.4)	
部分集団	スタチン併用無	n	120	757	786	
		全有害事象	6(5.0)	15(2.0)	18(2.3)	
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし	
	スタチン併用有	n	178	606	632	
		全有害事象	6(3.4)	20(3.3)	26(4.1)	
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5(2.8)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 18(3.0)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 21(3.3)	
	腎機能障害	n	44	173	185	
		全有害事象	2(4.5)	5(2.9)	10(5.4)	
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1(2.3)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4(2.3)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7(3.8)	
	肝機能障害	n	154	651	685	
		全有害事象	5(3.2)	23(3.5)	30(4.4)	
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4(2.6)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 20(3.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 23(3.4)	
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90	
		全有害事象	2(5.7)	2(2.5)	7(7.8)	
		2%以上	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1(2.9)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2(2.5)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5(5.6)	

数値は被験者数(%)
2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.15.1～2.7.4.7.1.15.6、2.7.4.7.3.15.1～2.7.4.7.3.15.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-100 部分集団における「心筋梗塞（SMQ）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.15.1	2.7.4.7.3.15.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.15.2	2.7.4.7.3.15.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.15.3	2.7.4.7.3.15.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.15.4	2.7.4.7.3.15.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.15.5	2.7.4.7.3.15.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.15.6	2.7.4.7.3.15.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.22.1	2.7.4.7.3.22.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.22.2	2.7.4.7.3.22.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.22.3	2.7.4.7.3.22.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.22.4	2.7.4.7.3.22.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.22.5	2.7.4.7.3.22.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.22.6	2.7.4.7.3.22.6

表 2.7.4.2-101「心筋梗塞（SMQ)」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する有害事象
（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全有害事象	12(4.0)	2(5.4)	2(1.6)	15(1.8)	7(2.2)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
【心臓障害】	0	0	1(0.8)	0	1(0.3)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
【臨床検査】	10(3.4)	2(5.4)	1(0.8)	14(1.7)	6(1.9)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(3.0)	2(5.4)	1(0.8)	14(1.7)	6(1.9)	2(1.6)	1(1.3)	3(2.1)
【神経系障害】	2(0.7)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頚動脈解離	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
頚動脈硬化症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.15.1 参照

表 2.7.4.2-102「心筋梗塞（SMQ）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）」に該当する副作用
（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全副作用	2(0.7)	0	1(0.8)	4(0.5)	3(0.9)	0	0	0
【臨床検査】	1(0.3)	0	1(0.8)	4(0.5)	3(0.9)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.3)	0	1(0.8)	4(0.5)	3(0.9)	0	0	0
【神経系障害】	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.22.1 参照

表 2.7.4.2-103 「心筋梗塞（SMQ)」及び
「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する有害事象の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	20(6.7)	6(2.0)	6(2.1)	6(2.1)	1(0.4)	1(0.4)
死亡に至った有害事象	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
重篤な有害事象	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0
中止に至った有害事象	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【心臓障害】	2(0.7)	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0
急性心筋梗塞	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
心筋梗塞	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
【臨床検査】	12(4.0)	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)	0	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12(4.0)	5(1.7)	4(1.4)	2(0.7)	0	1(0.4)
【神経系障害】	6(2.0)	0	2(0.7)	3(1.0)	1(0.4)	0
頚動脈狭窄	2(0.7)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
脳梗塞	2(0.7)	0	0	2(0.7)	0	0
構語障害	1(0.3)	0	0	0	1(0.4)	0
頚動脈解離	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.46.1.1 参照(改変)

表 2.7.4.2-104 「心筋梗塞（SMQ)」及び
「中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ)」に該当する副作用の時期別の発現割合の要約
（併合解析: 長期投与評価）

ペマフィブラート 0.2(0.4)mg/日	Total	0 ≤ ≤ 12	12 < ≤ 24	24 < ≤ 36	36 < ≤ 48	48 <
n	298	298	291	286	278	272
全有害事象	5(1.7)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.7)	0	1(0.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
MedDRA/J 18.0 【SOC】PT						
【臨床検査】	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	1(0.4)
【神経系障害】	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0
脳梗塞	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.4.54.1.1 参照(改変)

(2) QT 間隔への影響

「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する事象を集計し、全データ評価結果を表 2.7.4.2-105（有害事象）及び表 2.7.4.2-106（副作用）に、12 週評価結果を表 2.7.4.2-109（有害事象）及び表 2.7.4.2-110（副作用）に示した。また、各部分集団での有害事象を表 2.7.4.2-107 に抜粋し、有害事象及び副作用の集計結果を付録に添付した。付録番号の一覧を表 2.7.4.2-108 に示した。

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

なお、QTc 間隔の変化については、2.7.4.4.3.1 で更に詳細に分析した。

表 2.7.4.2-105「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全有害事象	2(0.7)	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
心電図ＱＴ延長	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
【神経系障害】	1(0.3)	0	0
意識消失	1(0.3)	0	0

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.21.1、2.7.4.7.3.21.1 参照

表 2.7.4.2-106「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する副作用（併合解析：全データ評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
全副作用	0	1(0.1)	1(0.1)
【臨床検査】	0	1(0.1)	1(0.1)
心電図ＱＴ延長	0	1(0.1)	1(0.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.28.1、2.7.4.7.3.28.1 参照

表 2.7.4.2-107 部分集団における「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
全例		n	298	1363	1418
		全有害事象	2(0.7)	1(0.1)	1(0.1)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
部分集団	スタチン併用無	n	120	757	786
		全有害事象	0	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	スタチン併用有	n	178	606	632
		全有害事象	2(1.1)	1(0.2)	1(0.2)
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	腎機能障害	n	44	173	185
		全有害事象	0	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	肝機能障害	n	154	651	685
		全有害事象	1(0.6)	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし
	腎機能障害かつスタチン併用有	n	35	80	90
		全有害事象	0	0	0
		2%以上	該当なし	該当なし	該当なし

数値は被験者数(%)
2%以上: ペマフィブラート群のいずれかで 2%以上に発現した事象を抜粋
2.7.4.7.1.21.1～2.7.4.7.1.21.6、2.7.4.7.3.21.1～2.7.4.7.3.21.6 参照(改変)

表 2.7.4.2-108 部分集団における「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する有害事象及び副作用の併合解析結果（付録）の一覧

		付録番号	
		24 週集計	52 週集計
有害事象の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.21.1	2.7.4.7.3.21.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.21.2	2.7.4.7.3.21.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.21.3	2.7.4.7.3.21.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.21.4	2.7.4.7.3.21.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.21.5	2.7.4.7.3.21.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.21.6	2.7.4.7.3.21.6
副作用の SOC・PT 集計			
全例		2.7.4.7.1.28.1	2.7.4.7.3.28.1
部分集団	スタチン併用無	2.7.4.7.1.28.2	2.7.4.7.3.28.2
	スタチン併用有	2.7.4.7.1.28.3	2.7.4.7.3.28.3
	腎機能障害	2.7.4.7.1.28.4	2.7.4.7.3.28.4
	肝機能障害	2.7.4.7.1.28.5	2.7.4.7.3.28.5
	腎機能障害かつスタチン併用有	2.7.4.7.1.28.6	2.7.4.7.3.28.6

表 2.7.4.2-109「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する有害事象（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全有害事象	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【臨床検査】	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.21.1 参照

表 2.7.4.2-110「トルサード ド ポアント／ＱＴ延長（SMQ)」に該当する副作用（併合解析: 12 週評価）

MedDRA/J Ver. 18.0 【SOC】 PT	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回) (n = 37)	 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 127)	 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 846)	 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 320)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 122)	 106.6 mg/日 (1 日 1 回) (n = 76)	 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
全副作用	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
【臨床検査】	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.28.1 参照

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象に関する叙述は、各試験の総括報告書及び 2.7.6 に添付した（表 2.7.4.2-111）。

表 2.7.4.2-111 試験番号と叙述の記載位置との対応表

評価/参考	試験番号	試験の種類	叙述の記載位置	モジュール 5 での資料番号	実施国
評価資料	K-877-04	第 II 相	2.7.6.21	資料 5.3.5.1-1	国内
	K-877-09	第 II/III 相	2.7.6.22	資料 5.3.5.1-2	国内
	K-877-13	第 III 相	2.7.6.23	資料 5.3.5.1-3	国内
	K-877-17	第 III 相	2.7.6.24	資料 5.3.5.1-4	国内
	K-877-15	第 III 相	2.7.6.25	資料 5.3.5.1-5	国内
	K-877-16	第 III 相	2.7.6.26	資料 5.3.5.1-6-1	国内
				資料 5.3.5.1-6-2	
	K-877-14	第 III 相	2.7.6.28	資料 5.3.5.2-1-1	国内
				資料 5.3.5.2-1-2	
	K-877-01	第 I 相	2.7.6.2(該当なし)	資料 5.3.3.1-1	国内
	K-877-02	臨床薬理	2.7.6.7(該当なし)	資料 5.3.3.4-1	国内
	K-877-03	第 I 相	2.7.6.3	資料 5.3.3.1-2	国内
	K-877-05	臨床薬理	2.7.6.8(該当なし)	資料 5.3.3.4-2	国内
	K-877-06	臨床薬理	2.7.6.9(該当なし)	資料 5.3.3.4-3	国内
	K-877-10	臨床薬理	2.7.6.5(該当なし)	資料 5.3.3.3-1	国内
	K-877-12	臨床薬理	2.7.6.6(該当なし)	資料 5.3.3.3-2	国内
	K-877-18	臨床薬理	2.7.6.10(該当なし)	資料 5.3.3.4-4	国内
	K-877-11	臨床薬理	2.7.6.19	資料 5.3.4.2-1	国内
	K-877-19	臨床薬理	2.7.6.20(該当なし)	資料 5.3.4.2-2	国内
	K-877-20	臨床薬理	2.7.6.12(該当なし)	資料 5.3.3.4-6	国内
	K-877-102	臨床薬理	2.7.6.18(該当なし)	資料 5.3.4.1-1	海外
参考資料	K-877-07	臨床薬理	2.7.6.1(該当なし)	資料 5.3.1.1-1	海外
	K-877-08	臨床薬理	2.7.6.11(該当なし)	資料 5.3.3.4-5	海外
	K-877-101	第 I 相	2.7.6.4(該当なし)	資料 5.3.3.1-4	海外
	K-877-103	臨床薬理	2.7.6.13(該当なし)	資料 5.3.3.4-7	海外
	K-877-104	臨床薬理	2.7.6.14(該当なし)	資料 5.3.3.4-8	海外
	K-877-105	臨床薬理	2.7.6.15(該当なし)	資料 5.3.3.4-9	海外
	K-877-106	臨床薬理	2.7.6.16(該当なし)	資料 5.3.3.4-10	海外
	K-877-107	臨床薬理	2.7.6.17(該当なし)	資料 5.3.3.4-11	海外
	K-877-108	臨床薬理	2.7.6.29(該当なし)	資料 5.3.3.4-12	海外
	K-877-109	臨床薬理	2.7.6.30(該当なし)	資料 5.3.3.4-13	海外
	K-877-201	第 II 相	2.7.6.27	資料 5.3.5.1-7	海外

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、既存のフィブラート系製剤のリスクとして注目されている肝機能障害、横紋筋融解症及び腎機能障害、血液学的影響（貧血及び出血）に関連する臨床検査値を併合解析に基づき分析した。

2.7.4.3.1 肝機能障害に関連する臨床検査値

AST、ALT、γ-GTP、ALP 及び総ビリルビンの治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-1 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-2 に示した。

全データ評価（52 週）及び 12 週評価において AST は、ペマフィブラート群及びフェノフィブラート群共に特記すべき変動は認められなかった。

ALT 及び γ-GTP は、ペマフィブラート全例（52 週）で低下が認められた。一方、12 週評価のフェノフィブラート群では、これらの検査値の低下は認められず、100 mg/日群では γ-GTP の増加が、106.6 mg/日群及び 200 mg/日群では ALT 及び γ-GTP の増加が認められた。

ALP 及び総ビリルビンは、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に低下が認められた。

AST、ALT、ALP 及び総ビリルビンが、治療期中に 1 回でも増加の条件に該当した被験者数及びその割合について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-3 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-4 に示した。

ALT が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は、全データ評価ではペマフィブラート全例（52 週）に 6 例（0.4%）認められた。12 週評価ではペマフィブラート 0.05 mg/日群には認められなかったが、0.1、0.2 及び 0.4 mg/日群に各 1 例（0.1%～0.8%）に認められた。一方、フェノフィブラート 100 mg/日群、106.6 mg/日群及び 200 mg/日群では、それぞれ 3 例（2.5%）、5 例（6.6%）及び 5 例（3.6%）に認められた。

ALT が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は、全データ評価ではペマフィブラート全例（52 週）に 1 例（0.1%）認められた。12 週評価ではペマフィブラート 0.2 mg/日群に 1 例（0.1%）、フェノフィブラート 106.6 mg/日群に 2 例（2.6%）認められた。

AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上となった被験者の臨床検査値の推移を表 2.7.4.3-5 及び表 2.7.4.3-6 に示した。AST が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験（K-877-16）の 1 例で、総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加も認められたが、治験担当医師により、これら検査値の変動は同時期に発現した重篤な有害事象（胆管結石）によるものと判断された。ALT が基準値上限の 5 倍以上となった被験者は、TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした 52 週長期投与試験（K-877-14）の 1 例で、臨床検査値の変動以外の有害事象はなかった。

ALP が基準値上限の 1.5 倍を超えた被験者は、全データ評価ではペマフィブラート全例（52 週）に 4 例（0.3%）認められた。12 週評価ではペマフィブラート 0.2 mg/日群の 3 例（0.4%）のみに認められた。一方、フェノフィブラート 100 及び 200 mg/日

群では、各 2 例（それぞれ 1.6%及び 1.4%）に認められた。

総ビリルビンが基準値上限を超えた被験者の割合は、全データ評価（24 週）及び 12 週評価共にプラセボ群が最も高かった。また、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者は、全データ評価ではペマフィブラート全例（52 週）に 2 例（0.1%）、12 週評価ではプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、フェノフィブラート 100 mg/日群に各 1 例（それぞれ 0.3%、0.1%、0.8%）であった。

表 2.7.4.3-1 肝機能障害に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 全データ評価）

検査項目			24 週		52 週
			プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	ペマフィブラート全例 (n =1418)
AST		被験者数	294	1345	1400
(IU/L/37˚C)	Baseline	平均値	29.9	28.8	28.8
		標準偏差	10.8	11.8	11.9
	Value	平均値	30.4	28.7	28.4
		標準偏差	12.7	11.3	11.6
	Change	平均値	0.6	-0.1	-0.4
		標準偏差	8.7	11.0	11.3
ALT		被験者数	298	1362	1417
(IU/L/37˚C)	Baseline	平均値	37.2	34.8	34.8
		標準偏差	18.4	19.2	19.3
	Value	平均値	37.8	27.9	27.5
		標準偏差	21.3	17.0	17.3
	Change	平均値	0.6	-6.9	-7.3
		標準偏差	14.5	16.0	16.2
γ-GTP		被験者数	298	1362	1417
(IU/L/37˚C)	Baseline	平均値	76.6	66.7	67.0
		標準偏差	80.0	62.7	63.6
	Value	平均値	76.4	37.5	37.6
		標準偏差	85.3	35.4	36.6
	Change	平均値	-0.2	-29.2	-29.4
		標準偏差	30.5	45.6	46.3
ALP		被験者数	298	1362	1417
(IU/L/37˚C)	Baseline	平均値	234.2	232.2	232.5
		標準偏差	61.4	62.1	62.0
	Value	平均値	235.7	160.6	159.7
		標準偏差	64.3	52.7	52.3
	Change	平均値	1.5	-71.6	-72.8
		標準偏差	29.6	43.4	43.2
総ビリルビン		被験者数	298	1362	1417
(mg/dL)	Baseline	平均値	0.80	0.77	0.77
		標準偏差	0.34	0.31	0.31
	Value	平均値	0.79	0.64	0.65
		標準偏差	0.31	0.22	0.22
	Change	平均値	-0.01	-0.13	-0.12
		標準偏差	0.27	0.25	0.24

Value: LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.1.34.1.1～2.7.4.7.1.34.1.5、2.7.4.7.3.34.1.1～2.7.4.7.3.34.1.5 参照(改変)

表 2.7.4.3-2 肝機能障害に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
AST (IU/L/37˚C)		被験者数	294	36	126	836	314	120	75	137
	Baseline	平均値	29.9	27.4	28.4	29.2	28.2	28.6	25.7	27.7
		標準偏差	10.8	8.2	8.4	12.4	11.8	9.6	6.9	10.6
	Value	平均値	30.4	24.5	29.3	29.5	29.2	31.4	34.5	35.0
		標準偏差	12.2	6.5	12.2	12.3	9.0	15.6	20.4	16.0
	Change	平均値	0.6	-2.9	0.9	0.3	1.0	2.8	8.7	7.2
		標準偏差	7.0	4.8	9.2	10.4	11.5	14.5	21.0	15.5
ALT (IU/L/37˚C)		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
	Baseline	平均値	37.2	33.6	35.9	35.1	33.9	35.7	30.5	34.1
		標準偏差	18.4	14.6	17.3	20.0	17.9	17.2	14.6	17.8
	Value	平均値	38.1	27.7	32.8	28.8	27.6	36.7	41.4	42.5
		標準偏差	21.2	11.9	21.2	17.9	14.2	22.7	30.6	30.6
	Change	平均値	0.9	-5.9	-3.1	-6.3	-6.3	1.0	10.9	8.4
		標準偏差	12.3	9.0	13.6	16.2	14.3	22.3	31.5	26.6
γ-GTP (IU/L/37˚C)		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
	Baseline	平均値	76.6	59.5	65.0	69.7	61.0	62.0	44.6	64.4
		標準偏差	80.0	42.3	52.7	64.6	63.7	52.5	25.7	62.4
	Value	平均値	78.9	40.5	43.1	40.6	30.5	78.2	63.7	94.5
		標準偏差	90.3	23.6	30.2	41.7	26.9	106.3	54.0	164.1
	Change	平均値	2.3	-19.1	-21.9	-29.2	-30.5	16.2	19.1	30.1
		標準偏差	29.0	22.6	31.3	43.3	46.3	97.9	54.8	160.1

表 2.7.4.3-2 肝機能障害に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）（続き）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート			
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
ALP (IU/L/37˚C)		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
	Baseline	平均値	234.2	234.4	228.4	235.6	225.1	226.3	235.3	222.5
		標準偏差	61.4	62.9	56.9	65.4	55.7	72.7	55.2	61.9
	Value	平均値	233.3	201.5	177.3	164.7	145.0	198.7	198.8	182.5
		標準偏差	61.8	55.0	48.5	52.9	41.5	67.1	49.6	67.9
	Change	平均値	-0.9	-32.9	-51.0	-70.9	-80.0	-27.6	-36.5	-40.0
		標準偏差	28.8	29.5	31.4	41.5	37.6	55.4	31.9	56.4
総ビリルビン (mg/dL)		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
	Baseline	平均値	0.80	0.75	0.78	0.77	0.76	0.83	0.78	0.87
		標準偏差	0.34	0.25	0.31	0.30	0.32	0.35	0.37	0.39
	Value	平均値	0.80	0.61	0.67	0.65	0.63	0.71	0.67	0.69
		標準偏差	0.32	0.17	0.24	0.22	0.21	0.25	0.21	0.22
	Change	平均値	0.00	-0.14	-0.10	-0.12	-0.12	-0.11	-0.11	-0.18
		標準偏差	0.27	0.18	0.25	0.22	0.28	0.26	0.28	0.30

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
Value: 12 週 LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.2.34.1.1～2.7.4.7.2.34.1.5 参照(改変)

表 2.7.4.3-3 肝機能検査値が所定の条件に該当した被験者（併合解析：全データ評価）

検査項目		24 週		52 週
		プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n =1418)
AST	n	297	1362	1417
	≥ 3 × ULN	0	5(0.4)	6(0.4)
	≥ 5 × ULN	0	0	1(0.1)
	≥ 10 × ULN	0	0	0
	≥ 20 × ULN	0	0	0
ALT	n	298	1362	1417
	≥ 3 × ULN	3(1.0)	5(0.4)	6(0.4)
	≥ 5 × ULN	0	1(0.1)	1(0.1)
	≥ 10 × ULN	0	0	0
	≥ 20 × ULN	0	0	0
AST 及び ALT	n	297	1362	1417
	≥ 3 × ULN	0	3(0.2)	3(0.2)
	≥ 5 × ULN	0	0	0
	≥ 10 × ULN	0	0	0
	≥ 20 × ULN	0	0	0
ALP	n	298	1362	1417
	> 1.5 × ULN	3(1.0)	4(0.3)	4(0.3)
TBL	n	298	1362	1417
	> ULN	57(19.1)	73(5.4)	81(5.7)
	> 2 × ULN	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)
AST 及び TBL	n	297	1362	1417
	AST > 3 × ULN + TBL > 1.5 × ULN	0	1(0.1)	1(0.1)
	AST > 3 × ULN + TBL > 2 × ULN	0	0	1(0.1)
ALT 及び TBL	n	298	1362	1417
	ALT > 3 × ULN + TBL > 1.5 × ULN	0	1(0.1)	1(0.1)
	ALT > 3 × ULN + TBL > 2 × ULN	0	0	0
Hy's law (AST)	n	297	1362	1417
	AST > 3 × ULN + ALP < 2 × ULN + TBL ≥ 2 × ULN	0	0	1(0.1)
Hy's law (ALT)	n	298	1362	1417
	ALT > 3 × ULN + ALP < 2 × ULN + TBL ≥ 2 × ULN	0	0	0

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限、TBL: 総ビリルビン
Hy's law: 薬剤性肝障害の重症化の指標 [1)]
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
2.7.4.7.1.35.1、2.7.4.7.3.35.1 参照

表 2.7.4.3-4 肝機能検査値が所定の条件に該当した被験者（併合解析: 12 週評価）

検査項目		プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
AST	n	297	37	127	846	319	122	76	140
	≥ 3 × ULN	0	0	0	2(0.2)	2(0.6)	1(0.8)	2(2.6)	2(1.4)
	≥ 5 × ULN	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	1(0.7)
	≥ 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥ 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	≥ 3 × ULN	1(0.3)	0	1(0.8)	1(0.1)	1(0.3)	3(2.5)	5(6.6)	5(3.6)
	≥ 5 × ULN	0	0	0	1(0.1)	0	0	2(2.6)	0
	≥ 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
	≥ 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
AST 及び ALT	n	297	37	127	846	319	122	76	140
	AST ≥ 3 × ULN + ALT ≥ 3 × ULN	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	1(0.8)	3(3.9)	2(1.4)
	AST ≥ 5 × ULN + ALT ≥ 5 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
	AST ≥ 10 × ULN + ALT ≥ 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
	AST ≥ 20 × ULN + ALT ≥ 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALP	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	> 1.5 × ULN	1(0.3)	0	0	3(0.4)	0	2(1.6)	0	2(1.4)
TBL	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	> ULN	54(18.1)	1(2.7)	12(9.4)	37(4.4)	17(5.3)	10(8.2)	2(2.6)	12(8.6)
	> 2 × ULN	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0	1(0.8)	0	0

表 2.7.4.3-4 肝機能検査値が所定の条件に該当した被験者（併合解析: 12 週評価）（続き）

検査項目		プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
AST 及び TBL	n	297	37	127	846	319	122	76	140
	AST > 3 × ULN + TBL > 1.5 × ULN	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
	AST > 3 × ULN + TBL > 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT 及び TBL	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	ALT > 3 × ULN + TBL > 1.5 × ULN	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
	ALT > 3 × ULN + TBL > 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Hy's law (AST)	n	297	37	127	846	319	122	76	140
	AST > 3 × ULN + ALP < 2 × ULN + TBL ≥ 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Hy's law (ALT)	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	ALT > 3 × ULN + ALP < 2 × ULN + TBL ≥ 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限、TBL: 総ビリルビン、Hy's law: 薬剤性肝障害の重症化の指標 [1)]
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.35.1 参照

表 2.7.4.3-5 AST が基準値上限の 5 倍以上となった被験者の臨床検査値推移

[試験番号: K-877-16]

被験者識別コード	群	項目名	単位	Scr1	Scr2	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	中止時[a]	追跡調査 1[a]	追跡調査 2[a]
K87716-SU021	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	AST	IU/L/37˚C	21	20	22	26	26	46H	57H	29	23	23	26	248H	78H	23	24
		ALT	IU/L/37˚C	11	11	12	15	13	64H	51H	21	9	10	13	117H	55H	12	14
		γ-GTP	IU/L/37˚C	20	19	19	15	15	107H	247H	191H	53	25	26	149H	141H	20	70
		ALP	IU/L/37˚C	183	178	183	121	115	180	277	357H	162	134	153	255	303	182	-
		総ビリルビン	mg/dL	0.8	1.1	1.1	1.1	1.2	1.4H	1.1	0.8	1.0	1.1	0.9	5.4H	2.0H	1.9H	0.9

a: 中止時、追跡調査 1、追跡調査 2 の実施時期は 36 週以降、Scr: スクリーニング検査、H: 基準値より高値、-: 該当データなし
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2) 14.3.4.7、14.3.4.8、14.3.4.9、16.2.7.2 から作成

表 2.7.4.3-6 ALT が基準値上限の 5 倍以上となった被験者の臨床検査値推移

[試験番号: K-877-14]

被験者識別コード	群	項目名	単位	Scr1	Scr2	0 週	4 週	8 週	中止時[a]	追跡調査 1[a]
K87714-NS008	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	AST	IU/L/37˚C	17	16	17	58H	130H	87H	20
		ALT	IU/L/37˚C	16	14	16	98H	234H	180H	28
		γ-GTP	IU/L/37˚C	31H	33H	31H	20	30	40H	-
		ALP	IU/L/37˚C	165	162	150	100	96L	101	-
		総ビリルビン	mg/dL	0.7	0.6	0.6	0.6	0.7	0.4	-

a: 中止時、追跡調査 1 の実施時期は 8 週以降、Scr: スクリーニング検査、H: 基準値より高値、-: 該当データなし
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2)表 12.3-21 から引用改変

2.7.4.3.2 横紋筋融解症及び腎機能障害に関連する臨床検査値

CK、クレアチニン及び eGFR の治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-7 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-8 に示した。

CK は、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に特記すべき変動は認められなかった。

クレアチニン及び eGFR は、ペマフィブラート群では特記すべき変動は見られなかったが、12 週評価のフェノフィブラート群では、クレアチニンの明らかな増加及び eGFR の明らかな低下が認められた。

治療期中に 1 回でも CK が基準値上限の 2.5 倍、5 倍、10 倍以上となった被験者数及びその割合、クレアチニンが基準値上限を超えた被験者数及びその割合について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-9 及び表 2.7.4.3-10 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-11 及び表 2.7.4.3-12 に示した。

ペマフィブラート又はフェノフィブラート投与後、CK が基準値上限の 2.5 倍又は 5 倍以上となった被験者が散見されたが、その発現割合はプラセボ群と同程度であった。

CK が基準値上限の 10 倍以上となった被験者の臨床検査値の推移を表 2.7.4.3-13 に示した。CK が基準値上限の 10 倍以上となった被験者は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群で 1 例（0.1%）、ペマフィブラート 0.4 mg/日群で 1 例（0.3%）に認められた。1 例はピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13、資料 5.3.5.1-3）で、治療期（ペマフィブラートとピタバスタチンの併用投与）の投与 14 日目に CK が 3725 IU/L/37˚C となったため、治験薬の投与中止に至った。追跡調査で回復を確認した。もう 1 例はインスリン感受性評価試験（K-877-19、資料 5.3.4.2-2）で、投与開始 56 日目に発現し、CK が 6430 IU/L/37˚C となり投与中止に至った。発現 7 日後に中止時検査を実施し無処置で回復と判断された。治験責任医師の報告によると、筋肉痛・脱力感は認めず、尿の色に変化もなく、打撲及び過度の運動もなかった。

クレアチニンが基準値上限を超えた被験者の割合は、12 週評価ではプラセボ群で 17.8%（53 例）、ペマフィブラート各群で 10.8%（4 例）～18.3%（155 例）であり、発現割合に大きな違いはなかった。一方、フェノフィブラート投与後にクレアチニンが基準値上限を超えた被験者の割合は、100 mg/日群で 24.6%（30 例）、106.6 mg/日群で 36.8%（28 例）、200 mg/日群で 35.7%（50 例）であり、ペマフィブラート群の発現割合はフェノフィブラート群より明らかに低かった。

表 2.7.4.3-7 横紋筋融解症及び腎機能障害に関連する臨床検査値の変化
（併合解析：全データ評価）

検査項目			24 週		52 週
			プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
CK		被験者数	298	1362	1417
(IU/L/37˚C)	Baseline	平均値	137.8	130.5	129.9
		標準偏差	108.8	114.0	112.2
	Value	平均値	131.8	132.7	131.8
		標準偏差	88.1	89.9	90.4
	Change	平均値	-6.0	2.2	1.9
		標準偏差	116.7	122.9	120.7
クレアチニン		被験者数	298	1362	1417
(mg/dL)	Baseline	平均値	0.813	0.842	0.842
		標準偏差	0.178	0.410	0.405
	Value	平均値	0.808	0.863	0.869
		標準偏差	0.184	0.441	0.498
	Change	平均値	-0.005	0.020	0.028
		標準偏差	0.073	0.110	0.151
eGFR		被験者数	298	1362	1417
(mL/min/1.73m^2)	Baseline	平均値	77.32	76.91	76.77
		標準偏差	17.36	16.80	16.92
	Value	平均値	78.01	75.52	75.15
		標準偏差	17.24	16.96	17.26
	Change	平均値	0.69	-1.39	-1.62
		標準偏差	7.48	7.36	7.39

Value: LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.1.34.1.6～2.7.4.7.1.34.1.8、2.7.4.7.3.34.1.6～2.7.4.7.3.34.1.8 参照(改変)

表 2.7.4.3-8 横紋筋融解症及び腎機能障害に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
CK		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
(IU/L/37˚C)	Baseline	平均値	137.8	134.9	149.5	130.9	125.9	130.9	155.0	153.6
		標準偏差	108.8	121.7	177.2	115.0	76.5	104.7	245.9	192.4
	Value	平均値	129.0	123.2	138.0	137.4	131.4	144.2	120.8	133.2
		標準偏差	71.1	50.8	85.5	115.6	78.6	178.5	69.9	77.3
	Change	平均値	-8.8	-11.7	-11.5	6.4	5.5	13.3	-34.2	-20.4
		標準偏差	105.1	114.8	166.3	140.3	83.0	198.8	241.9	185.0
クレアチニン		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
(mg/dL)	Baseline	平均値	0.813	0.810	0.846	0.857	0.810	0.810	0.811	0.826
		標準偏差	0.178	0.140	0.158	0.505	0.161	0.138	0.148	0.128
	Value	平均値	0.808	0.799	0.849	0.877	0.847	0.893	0.936	0.934
		標準偏差	0.180	0.139	0.154	0.537	0.219	0.166	0.293	0.156
	Change	平均値	-0.005	-0.011	0.003	0.020	0.037	0.083	0.126	0.108
		標準偏差	0.067	0.055	0.059	0.117	0.114	0.075	0.219	0.078
eGFR		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
(mL/min/1.73m^2)	Baseline	平均値	77.32	77.65	76.70	76.24	79.03	80.31	77.33	77.45
		標準偏差	17.36	11.01	15.64	17.77	15.53	14.02	16.28	12.50
	Value	平均値	77.90	78.95	76.19	74.93	76.38	72.65	67.80	67.87
		標準偏差	17.31	11.81	15.05	17.83	16.98	13.95	15.63	11.17
	Change	平均値	0.58	1.30	-0.52	-1.31	-2.66	-7.66	-9.52	-9.58
		標準偏差	7.48	5.79	5.64	6.69	7.60	7.03	8.56	6.94

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
Value: 12 週 LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.2.34.1.6～2.7.4.7.2.34.1.8 参照(改変)

表 2.7.4.3-9 CK が基準値上限の 2.5 倍、5 倍、10 倍以上となった被験者
（併合解析：全データ評価）

	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	ペマフィブラート全例 (n = 1418)
n	298	1362	1417
≥ 2.5 × ULN	6(2.0)	26(1.9)	33(2.3)
≥ 5 × ULN	1(0.3)	6(0.4)	7(0.5)
≥ 10 × ULN	0	2(0.1)	2(0.1)

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限
集計対象: CK の 0 週時の値が基準値内であった被験者
2.7.4.7.1.36.1.1、2.7.4.7.3.36.1.1 参照

表 2.7.4.3-10 クレアチニンが基準値上限を超えた被験者
（併合解析：全データ評価）

	24 週		52 週
	プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	ペマフィブラート全例 (n = 1418)
n	298	1362	1417
> ULN	55(18.5)	255(18.7)	287(20.3)

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限
集計対象: クレアチニンの 0 週時の値が基準値内であった被験者
2.7.4.7.1.36.1.2、2.7.4.7.3.36.1.2 参照

表 2.7.4.3-11 CK が基準値上限の 2.5 倍、5 倍、10 倍以上となった被験者（併合解析: 12 週評価）

	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
n	298	37	127	846	319	122	76	140
≥ 2.5 × ULN	5(1.7)	1(2.7)	4(3.1)	14(1.7)	2(0.6)	0	0	1(0.7)
≥ 5 × ULN	1(0.3)	0	0	4(0.5)	1(0.3)	1(0.8)	1(1.3)	0
≥ 10 × ULN	0	0	0	1(0.1)	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限
集計対象: CK の 0 週時の値が基準値内であった被験者
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.36.1.1 参照

表 2.7.4.3-12 クレアチニンが基準値上限を超えた被験者（併合解析: 12 週評価）

	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
n	298	37	127	846	319	122	76	140
> ULN	53(17.8)	4(10.8)	23(18.1)	155(18.3)	43(13.5)	30(24.6)	28(36.8)	50(35.7)

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限
集計対象: クレアチニンの 0 週時の値が基準値内であった被験者
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.36.1.2 参照

表 2.7.4.3-13 CK が基準値上限の 10 倍以上となった被験者の臨床検査値推移

[試験番号: K-877-13]

被験者識別コード	群	項目名	単位	Scr2	0 週	2 週	12 週/中止時	追跡調査 1	追跡調査 2
K87713-EW028	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	CK	IU/L/37˚C	100	254	3725 H	1377 H	702 H	72[a]

Scr: スクリーニング検査、H: 基準値より高値、a: 乳び 1+
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.3-7 から引用改変

[試験番号: K-877-19]

被験者識別コード	群	項目名	単位	Scr1	0 週	4 週	8 週	中止時	追跡調査
K87719-MI009	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	CK	IU/L/37˚C	58L	56L	64	6430H	86	5057H[a] ※

Scr: スクリーニング検査、L: 基準値より低値、H: 基準値より高値、a: 乳び
※追跡調査は 8 週～中止時検査の間
K-877-19(資料 5.3.4.2-2) 14.3.4.5、14.3.2.8 から引用改変

2.7.4.3.3 貧血及び出血に関連する臨床検査値

(1) 貧血

赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-14 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-16 に示した。

赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットについて、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に、特記すべき変動は認められなかった。

治療期中に 1 回でも赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットが基準値下限未満となった被験者数及びその割合について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-15 に 12 週評価結果を表 2.7.4.3-17 に示した。

赤血球数が基準値未満となった被験者の割合は、12 週評価ではプラセボ群 17.4%に比べてペマフィブラート群で 18.1%～20.7%と高い傾向が認められたが、フェノフィブラート 100 mg/日群よりも低かった。ヘモグロビンが基準値未満となった被験者の割合は、プラセボ群 10.4%に比べて、ペマフィブラート 0.2 mg/日群及び 0.4 mg/日群でそれぞれ 16.2%及び 16.9%といずれも高い傾向が認められたが、フェノフィブラート群と同程度であった。ヘマトクリットが基準値未満となった被験者の割合は、プラセボ群 10.1%に比べて、ペマフィブラート群 0.2 mg/日群及び 0.4 mg/日群でそれぞれ 14.3%及び 16.3%といずれも高い傾向が認められたが、フェノフィブラート群と同程度であった。

表 2.7.4.3-14 貧血に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 全データ評価）

検査項目			24 週		52 週
			プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	ペマフィブラート全例 (n = 1418)
赤血球数		被験者数	298	1362	1417
(× 10^4/μL)	Baseline	平均値	469.8	467.8	468.0
		標準偏差	42.1	41.7	42.0
	Value	平均値	472.6	468.2	466.6
		標準偏差	42.1	41.8	43.0
	Change	平均値	2.8	0.4	-1.4
		標準偏差	20.0	22.2	21.8
ヘモグロビン		被験者数	298	1362	1417
(g/dL)	Baseline	平均値	14.84	14.65	14.66
		標準偏差	1.26	1.21	1.22
	Value	平均値	14.89	14.54	14.46
		標準偏差	1.27	1.21	1.27
	Change	平均値	0.05	-0.12	-0.19
		標準偏差	0.66	0.72	0.71
ヘマトクリット		被験者数	298	1362	1417
(%)	Baseline	平均値	43.84	43.34	43.34
		標準偏差	3.66	3.49	3.53
	Value	平均値	43.74	43.07	42.95
		標準偏差	3.60	3.49	3.64
	Change	平均値	-0.10	-0.27	-0.39
		標準偏差	1.88	2.07	2.04

Value: LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.1.34.1.9～2.7.4.7.1.34.1.11、2.7.4.7.3.34.1.9～2.7.4.7.3.34.1.11 参照(改変)

表 2.7.4.3-15 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットが基準値下限未満となった被験者（併合解析: 全データ評価）

検査項目		24 週		52 週
		プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート全例 (n = 1363)	ペマフィブラート全例 (n = 1418)
赤血球数	n	298	1362	1417
	< LLN	52(17.4)	292(21.4)	318(22.4)
ヘモグロビン	n	298	1362	1417
	< LLN	32(10.7)	236(17.3)	271(19.1)
ヘマトクリット	n	298	1362	1417
	< LLN	33(11.1)	221(16.2)	246(17.4)

数値は被験者数(%)、LLN: 基準値下限
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
2.7.4.7.1.37.1.1～2.7.4.7.1.37.1.3、2.7.4.7.3.37.1.1～2.7.4.7.3.37.1.3 参照

表 2.7.4.3-16 貧血に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
赤血球数		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	139
(× 10^4/μL)	Baseline	平均値	469.8	472.4	470.6	466.3	469.5	462.2	479.7	472.3
		標準偏差	42.1	38.0	38.1	43.9	38.1	34.1	41.6	37.7
	Value	平均値	470.1	468.2	469.7	465.9	464.7	452.2	470.2	458.7
		標準偏差	42.5	42.5	39.2	44.2	38.6	35.3	41.3	38.0
	Change	平均値	0.3	-4.2	-0.9	-0.3	-4.7	-10.0	-9.5	-13.7
		標準偏差	18.0	20.0	19.8	21.4	19.6	17.3	19.0	21.3
ヘモグロビン		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	139
(g/dL)	Baseline	平均値	14.84	15.22	15.03	14.56	14.69	14.82	14.70	14.77
		標準偏差	1.26	1.11	1.08	1.26	1.11	1.20	1.29	1.15
	Value	平均値	14.81	14.58	14.86	14.48	14.47	14.54	14.40	14.61
		標準偏差	1.27	1.17	1.15	1.30	1.14	1.09	1.34	1.17
	Change	平均値	-0.04	-0.65	-0.17	-0.08	-0.22	-0.28	-0.30	-0.16
		標準偏差	0.63	0.61	0.76	0.67	0.68	0.75	0.63	0.68
ヘマトクリット		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	139
(%)	Baseline	平均値	43.84	44.24	44.26	43.12	43.47	43.70	43.73	43.94
		標準偏差	3.66	3.15	3.04	3.68	3.18	3.31	3.72	3.35
	Value	平均値	43.68	43.13	44.01	42.98	42.91	42.78	42.66	42.97
		標準偏差	3.65	3.26	3.23	3.70	3.27	3.19	3.84	3.48
	Change	平均値	-0.16	-1.12	-0.24	-0.14	-0.57	-0.92	-1.07	-0.97
		標準偏差	1.80	2.00	2.00	2.01	1.88	1.78	1.78	2.04

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
Value: 12 週 LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.2.34.1.9～2.7.4.7.2.34.1.11 参照(改変)

表 2.7.4.3-17 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットが基準値下限未満となった被験者（併合解析: 12 週評価）

検査項目		プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
赤血球数	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	< LLN	52(17.4)	7(18.9)	23(18.1)	175(20.7)	63(19.7)	34(27.9)	10(13.2)	40(28.6)
ヘモグロビン	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	< LLN	31(10.4)	2(5.4)	11(8.7)	137(16.2)	54(16.9)	17(13.9)	15(19.7)	23(16.4)
ヘマトクリット	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	< LLN	30(10.1)	1(2.7)	7(5.5)	121(14.3)	52(16.3)	18(14.8)	11(14.5)	23(16.4)

数値は被験者数(%)、LLN: 基準値下限
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.37.1.1～2.7.4.7.2.37.1.3 参照(改変)

(2) 出血

血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間（INR）及びフィブリノゲンの治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-18 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-19 に示した。

血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間（INR）について、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に、特記すべき変動は認められなかった。

フィブリノゲンは、ペマフィブラート群及びフェノフィブラート群共に低下が認められた。

治療期中に 1 回でも血小板数、フィブリノゲンが基準値下限未満となった被験者数及びその割合について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-20 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-22 に示した。また、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間（INR）が基準値上限を超えた被験者数及びその割合について、全データ評価結果を表 2.7.4.3-21 に、12 週評価結果を表 2.7.4.3-23 に示した。

12 週評価でペマフィブラート投与後に血小板数が基準値未満となった被験者の割合は、プラセボ群と同程度かそれ以下であった。フィブリノゲンが基準値未満となった被験者の割合は、プラセボ群に比べてペマフィブラート 0.1、0.2 及び 0.4 mg/日群で高い傾向が認められたが、フェノフィブラート 200 mg/日群と同程度であった。ペマフィブラート投与後に活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群と同程度かそれ以下であった。プロトロンビン時間（INR）が基準値を超えた被験者の割合は、プラセボ群とペマフィブラート群で同程度であった。

表 2.7.4.3-18 出血に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 全データ評価）

検査項目			24 週		52 週
			プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
血小板数 ($\times 10^4/\mu L$)		被験者数	296	1345	1400
	Baseline	平均値	22.33	23.00	22.99
		標準偏差	4.96	5.13	5.13
	Value	平均値	22.52	25.47	25.35
		標準偏差	4.96	5.67	5.66
	Change	平均値	0.19	2.47	2.37
		標準偏差	2.15	2.81	2.77
活性化部分トロンボプラスチン時間(sec)		被験者数	297	1361	1416
	Baseline	平均値	33.09	33.17	33.16
		標準偏差	3.22	3.77	3.74
	Value	平均値	33.39	32.89	33.13
		標準偏差	5.25	3.64	3.70
	Change	平均値	0.30	-0.28	-0.03
		標準偏差	4.71	3.24	3.34
プロトロンビン時間（INR）		被験者数	297	1361	1416
	Baseline	平均値	0.937	0.941	0.941
		標準偏差	0.083	0.124	0.122
	Value	平均値	0.956	0.955	0.956
		標準偏差	0.358	0.145	0.138
	Change	平均値	0.019	0.014	0.016
		標準偏差	0.359	0.081	0.083
フィブリノゲン (mg/dL)		被験者数	297	1361	1416
	Baseline	平均値	287.2	290.1	290.3
		標準偏差	47.7	54.6	54.4
	Value	平均値	290.3	242.9	244.6
		標準偏差	51.2	52.3	54.0
	Change	平均値	3.1	-47.2	-45.7
		標準偏差	44.2	50.9	51.7

Value: LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.1.34.1.12～2.7.4.7.1.34.1.15、2.7.4.7.3.34.1.12～2.7.4.7.3.34.1.15 参照(改変)

表 2.7.4.3-19 出血に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
血小板数		被験者数	296	36	127	834	314	122	76	138
(× 10^4/μL)	Baseline	平均値	22.33	23.03	23.21	22.77	23.51	22.64	24.29	22.69
		標準偏差	4.96	5.25	5.15	4.93	5.60	4.76	5.15	4.66
	Value	平均値	22.44	24.18	24.36	25.10	26.20	24.86	26.67	25.62
		標準偏差	5.01	5.21	5.60	5.56	5.78	5.22	6.18	4.96
	Change	平均値	0.11	1.15	1.14	2.33	2.69	2.22	2.37	2.92
		標準偏差	2.02	2.60	2.47	2.61	2.69	3.06	3.28	2.50
活性化部分		被験者数	297	37	127	845	319	121	76	140
トロンボ	Baseline	平均値	33.09	31.10	33.28	33.20	33.30	33.27	33.23	33.65
プラスチン時間		標準偏差	3.22	2.32	3.47	3.75	4.10	2.99	3.31	3.36
(sec)	Value	平均値	32.99	31.74	33.13	32.95	32.72	33.50	32.53	33.57
		標準偏差	3.50	2.97	3.63	5.29	3.44	3.49	3.09	3.79
	Change	平均値	-0.10	0.64	-0.16	-0.26	-0.58	0.23	-0.70	-0.08
		標準偏差	2.82	1.91	2.25	5.19	3.24	2.42	1.77	2.57

表 2.7.4.3-19 出血に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）（続き）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
プロトロンビン時間（INR）		被験者数	297	37	127	845	319	121	76	140
	Baseline	平均値	0.937	0.923	0.919	0.947	0.932	0.921	0.930	0.916
		標準偏差	0.083	0.048	0.085	0.136	0.112	0.044	0.043	0.046
	Value	平均値	0.940	0.932	0.930	0.966	0.946	0.926	0.935	0.928
		標準偏差	0.097	0.056	0.089	0.201	0.126	0.051	0.040	0.049
	Change	平均値	0.002	0.009	0.011	0.019	0.014	0.005	0.005	0.012
		標準偏差	0.048	0.040	0.045	0.127	0.047	0.045	0.043	0.038
フィブリノゲン (mg/dL)		被験者数	297	37	127	845	319	121	76	140
	Baseline	平均値	287.2	296.8	286.8	289.6	289.8	295.9	289.5	287.1
		標準偏差	47.7	43.3	59.5	54.2	50.8	55.1	49.8	49.9
	Value	平均値	290.4	280.7	249.0	246.6	232.1	265.5	259.6	242.8
		標準偏差	50.1	49.9	50.6	53.7	47.5	64.5	55.8	52.7
	Change	平均値	3.2	-16.1	-37.8	-43.0	-57.7	-30.5	-29.9	-44.3
		標準偏差	45.3	41.9	48.5	49.3	52.0	60.9	49.1	57.0

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
Value: 12 週 LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.2.34.1.12～2.7.4.7.2.34.1.15 参照(改変)

表 2.7.4.3-20 血小板数、フィブリノゲンが基準値下限未満となった被験者（併合解析：全データ評価）

検査項目		24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート全例 (n = 1418)
血小板数	n	298	1356	1412
	< LLN	16(5.4)	20(1.5)	23(1.6)
フィブリノゲン	n	298	1362	1417
	< LLN	2(0.7)	61(4.5)	72(5.1)

数値は被験者数(%)、LLN: 基準値下限
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
2.7.4.7.1.38.1.1～2.7.4.7.1.38.1.2、2.7.4.7.3.38.1.1～2.7.4.7.3.38.1.2 参照(改変)

表 2.7.4.3-21 活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間（INR）が基準値上限を超えた被験者（併合解析：全データ評価）

検査項目		24 週 プラセボ (n = 298)	24 週 ペマフィブラート全例 (n = 1363)	52 週 ペマフィブラート全例 (n = 1418)
活性化部分トロンボプラスチン時間	n	298	1362	1417
	> ULN	103(34.6)	384(28.2)	433(30.6)
プロトロンビン時間（INR）	N	298	1362	1417
	> ULN	4(1.3)	32(2.3)	36(2.5)

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
2.7.4.7.1.38.1.3～2.7.4.7.1.38.1.4、2.7.4.7.3.38.1.3～2.7.4.7.3.38.1.4 参照(改変)

表 2.7.4.3-22 血小板数、フィブリノゲンが基準値下限未満となった被験者（併合解析: 12 週評価）

検査項目		プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
血小板数	n	298	37	127	842	315	122	76	140
	< LLN	14(4.7)	2(5.4)	1(0.8)	12(1.4)	4(1.3)	1(0.8)	1(1.3)	2(1.4)
フィブリノゲン	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	< LLN	1(0.3)	0	4(3.1)	24(2.8)	16(5.0)	2(1.6)	0	7(5.0)

数値は被験者数(%)、LLN: 基準値下限
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.38.1.1～2.7.4.7.2.38.1.2 参照

表 2.7.4.3-23 活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間（INR）が基準値上限を超えた被験者（併合解析: 12 週評価）

検査項目		プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
活性化部分トロンボプラスチン時間	n	298	37	127	845	319	122	76	140
	> ULN	86(28.9)	6(16.2)	37(29.1)	220(26.0)	73(22.9)	36(29.5)	12(15.8)	41(29.3)
プロトロンビン時間（INR）	n	298	37	127	846	319	122	76	140
	> ULN	3(1.0)	0	1(0.8)	26(3.1)	2(0.6)	1(0.8)	0	1(0.7)

数値は被験者数(%)、ULN: 基準値上限
集計対象: 当該項目（複数項目の場合は全ての項目）の 0 週時の値が基準値内であった被験者
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.38.1.3～2.7.4.7.2.38.1.4 参照

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 体重、BMI

体重及び BMI の治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.4-1 に、12 週評価結果を表 2.7.4.4-2 に示した。

体重及び BMI について、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に、特記すべき変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 血圧、脈拍数

血圧及び脈拍数の治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.4-1 に、12 週評価結果を表 2.7.4.4-2 に示した。

血圧及び脈拍数について、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に、特記すべき変動は認められなかった。

2.7.4.4.3 心電図

2.7.4.4.3.1 QTc 間隔の変化

QTcF 間隔の治験薬投与前後の変化について、全データ評価結果を表 2.7.4.4-1 に、12 週評価結果を表 2.7.4.4-2 に示した。

QTcF 間隔について、ペマフィブラート全例（52 週）及びフェノフィブラート群共に、特記すべき変動は認められなかった。

なお、健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 評価試験（K-877-102）の結果を 2.7.6.18 に添付した。

表 2.7.4.4-1 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する臨床検査値の変化（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
検査項目			プラセボ (n = 298)	ペマフィブラート 全例 (n = 1363)	ペマフィブラート 全例 (n = 1418)
体重		被験者数	298	1361	1416
(kg)	Baseline	平均値	75.14	74.62	74.43
		標準偏差	13.42	13.56	13.52
	Value	平均値	74.84	74.71	74.40
		標準偏差	13.53	13.68	13.67
	Change	平均値	-0.30	0.10	-0.03
		標準偏差	1.84	1.89	2.02
BMI		被験者数	298	1361	1416
(kg/m^2)	Baseline	平均値	26.91	26.65	26.62
		標準偏差	3.61	3.70	3.68
	Value	平均値	26.80	26.68	26.60
		標準偏差	3.64	3.73	3.72
	Change	平均値	-0.11	0.03	-0.02
		標準偏差	0.66	0.67	0.72
収縮期血圧		被験者数	298	1362	1417
(mmHg)	Baseline	平均値	130.0	127.2	127.4
		標準偏差	14.9	13.8	13.8
	Value	平均値	129.7	128.8	128.7
		標準偏差	14.9	14.4	14.5
	Change	平均値	-0.3	1.6	1.3
		標準偏差	12.5	12.3	12.6
拡張期血圧		被験者数	298	1362	1417
(mmHg)	Baseline	平均値	80.1	78.7	78.8
		標準偏差	10.2	10.1	10.0
	Value	平均値	79.7	79.3	78.9
		標準偏差	10.3	10.4	10.3
	Change	平均値	-0.4	0.6	0.2
		標準偏差	8.9	8.9	8.8
脈拍数		被験者数	298	1362	1417
(回/分)	Baseline	平均値	73.4	72.6	72.9
		標準偏差	12.1	10.9	11.0
	Value	平均値	73.2	71.6	71.4
		標準偏差	11.8	10.9	10.8
	Change	平均値	-0.1	-1.0	-1.4
		標準偏差	8.3	8.2	8.2
QTcF 間隔		被験者数	298	1359	1414
(ms)	Baseline	平均値	412.5	413.2	413.1
		標準偏差	19.7	19.0	19.2
	Value	平均値	413.5	414.7	415.0
		標準偏差	19.7	19.4	19.4
	Change	平均値	1.0	1.6	1.9
		標準偏差	12.1	12.4	12.7

Value: LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.1.31.1.1～2.7.4.7.1.31.1.6、2.7.4.7.3.31.1.1～2.7.4.7.3.31.1.6 参照(改変)

表 2.7.4.4-2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
体重		被験者数	298	37	127	845	319	122	76	140
(kg)	Baseline	平均値	75.14	75.65	76.66	74.34	74.87	76.00	73.81	76.22
		標準偏差	13.42	11.60	12.02	14.04	13.10	12.53	15.21	14.80
	Value	平均値	74.89	75.21	76.74	74.45	75.10	76.04	74.22	76.18
		標準偏差	13.43	11.36	12.24	14.09	13.31	12.83	15.73	14.72
	Change	平均値	-0.25	-0.44	0.08	0.11	0.23	0.04	0.42	-0.04
		標準偏差	1.56	1.87	1.68	1.62	1.58	1.62	1.61	1.92
BMI		被験者数	298	37	127	845	319	122	76	140
(kg/m^2)	Baseline	平均値	26.91	26.38	27.06	26.75	26.39	26.60	26.01	26.63
		標準偏差	3.61	3.13	3.61	3.78	3.62	3.38	3.66	4.05
	Value	平均値	26.82	26.23	27.09	26.79	26.47	26.60	26.13	26.61
		標準偏差	3.61	3.09	3.74	3.78	3.69	3.45	3.75	4.03
	Change	平均値	-0.09	-0.15	0.04	0.04	0.08	0.01	0.12	-0.01
		標準偏差	0.56	0.64	0.58	0.58	0.55	0.56	0.57	0.66
収縮期血圧		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
(mmHg)	Baseline	平均値	130.0	126.1	125.2	128.3	126.1	124.0	121.1	125.2
		標準偏差	14.9	13.6	13.6	14.1	12.5	12.6	12.6	13.5
	Value	平均値	129.2	125.5	126.2	130.0	126.9	120.3	121.2	122.0
		標準偏差	14.4	15.5	14.7	14.1	13.5	13.3	13.6	12.8
	Change	平均値	-0.8	-0.6	1.0	1.7	0.8	-3.7	0.1	-3.2
		標準偏差	12.5	12.9	11.5	12.4	10.5	10.7	10.5	9.1

表 2.7.4.4-2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する臨床検査値の変化（併合解析: 12 週評価）（続き）

検査項目			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
			(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
拡張期血圧 (mmHg)		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
	Baseline	平均値	80.1	78.0	78.2	79.0	78.6	76.6	76.6	77.9
		標準偏差	10.2	9.5	11.0	10.1	9.5	9.3	10.4	10.3
	Value	平均値	79.5	77.6	78.7	79.5	78.7	75.0	76.0	75.5
		標準偏差	10.1	10.7	11.2	10.1	10.2	9.9	10.3	10.4
	Change	平均値	-0.6	-0.4	0.5	0.5	0.1	-1.6	-0.6	-2.4
		標準偏差	8.8	9.3	9.1	8.8	8.0	7.6	6.9	7.6
脈拍数 (回/分)		被験者数	298	37	127	846	319	122	76	140
	Baseline	平均値	73.4	70.5	73.0	73.1	72.7	72.7	71.4	72.2
		標準偏差	12.1	10.0	11.3	10.7	10.4	10.8	10.5	10.9
	Value	平均値	73.7	70.9	71.0	72.2	71.3	70.8	71.9	70.7
		標準偏差	11.7	11.0	12.0	10.9	10.1	9.5	10.6	10.9
	Change	平均値	0.3	0.5	-2.0	-0.9	-1.4	-1.9	0.5	-1.5
		標準偏差	8.4	6.6	8.7	8.1	8.7	8.3	9.6	7.9
QTcF 間隔 (ms)		被験者数	298	37	127	843	319	122	76	140
	Baseline	平均値	412.5	409.9	409.1	414.1	412.7	409.4	416.2	413.5
		標準偏差	19.7	22.5	16.8	18.8	20.0	18.0	18.1	18.6
	Value	平均値	413.0	413.5	411.8	414.6	414.8	409.1	413.9	410.9
		標準偏差	20.0	21.1	16.3	18.9	20.8	18.6	17.7	19.7
	Change	平均値	0.5	3.6	2.6	0.5	2.1	-0.3	-2.4	-2.6
		標準偏差	12.5	12.6	11.0	12.6	13.0	11.4	11.1	11.4

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
Value: 12 週 LOCF
被験者数: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数
2.7.4.7.2.31.1.1～2.7.4.7.2.31.1.6 参照(改変)

治療期中の QTcF 間隔の最大値及び 0 週からの変化量の最大値をカテゴリー集計し、全データ評価結果を表 2.7.4.4-3 に、12 週評価結果を表 2.7.4.4-4 に示した。

治療期中の QTcF 間隔の最大値が 480 ms を超えた被験者、500 ms を超えた被験者の割合は、プラセボ群とペマフィブラート投与群で大きな違いがなかった。

表 2.7.4.4-3 QTcF 間隔及び QTcF 間隔の変化量のカテゴリー集計
（併合解析：全データ評価）

検査項目		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
QTcF 間隔 (ms)	n	274	1239	1409
	≤ 450	255(93.1)	1145(92.4)	1295(91.9)
	450 < ≤ 480	18(6.6)	80(6.5)	99(7.0)
	480 < ≤ 500	0	6(0.5)	6(0.4)
	500 <	1(0.4)	8(0.6)	9(0.6)
QTcF 間隔の変化量 (ms)	n	274	1237	1407
	≤ 30	259(94.5)	1179(95.3)	1330(94.5)
	30 < ≤ 60	13(4.7)	49(4.0)	65(4.6)
	60 <	2(0.7)	9(0.7)	12(0.9)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.39.1.1～2.7.4.7.1.39.1.2、2.7.4.7.3.39.1.1～2.7.4.7.3.39.1.2 参照(改変)

表 2.7.4.4-4 QTcF 間隔及び QTcF 間隔の変化量のカテゴリー集計（併合解析: 12 週評価）

検査項目		プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		(n = 298)	(n = 37)	(n = 127)	(n = 846)	(n = 320)	(n = 122)	(n = 76)	(n = 140)
QTcF 間隔 (ms)	n	297	37	126	842	319	122	76	140
	≤ 450	282(94.9)	35(94.6)	124(98.4)	789(93.7)	301(94.4)	119(97.5)	71(93.4)	133(95.0)
	450 < ≤ 480	14(4.7)	1(2.7)	2(1.6)	48(5.7)	15(4.7)	3(2.5)	4(5.3)	7(5.0)
	480 < ≤ 500	0	0	0	3(0.4)	1(0.3)	0	1(1.3)	0
	500 <	1(0.3)	1(2.7)	0	2(0.2)	2(0.6)	0	0	0
QTcF 間隔の変化量 (ms)	n	297	37	126	840	319	122	76	140
	≤ 30	290(97.6)	35(94.6)	126(100.0)	821(97.7)	308(96.6)	120(98.4)	76(100.0)	137(97.9)
	30 < ≤ 60	6(2.0)	1(2.7)	0	15(1.8)	10(3.1)	2(1.6)	0	3(2.1)
	60 <	1(0.3)	1(2.7)	0	4(0.5)	1(0.3)	0	0	0

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.39.1.1～2.7.4.7.2.39.1.2 参照(改変)

治療期中に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者を対象に、心電図パラメータの推移を表 2.7.4.4-5 に示した。

表 2.7.4.4-5 QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者の一覧

[試験番号: K-877-04]

被験者識別コード	群	項目名(単位)	Scr2	Scr3	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週/中止時	事後検査
K877-TC002	0.05 mg/日(1 日 2 回)	QT 間隔(ms)	442	-	424	426	430	526	438	440
		RR 間隔(ms)	1017	-	923	938	923	909	1034	923
		QTcF 間隔(ms)	440	-	435	435	442	543	433	452
		QTcB 間隔(ms)	438	-	441	440	448	552	431	458
		心電図異常所見	左室肥大	-	左室肥大	左室肥大	左室肥大	左室肥大	左室肥大	左室肥大
K877-PI005	0.4 mg/日(1 日 2 回)	QT 間隔(ms)	-	548	547	566	523	562	538	516
		RR 間隔(ms)	-	1172	1228	1265	1182	1144	1126	1121
		QTcF 間隔(ms)	-	520	511	523	495	537	517	497
		QTcB 間隔(ms)	-	506	494	503	481	525	507	487
		心電図異常所見	-	ST-T 異常	ST-T 異常	ST-T 異常	ST-T 異常	ST-T 異常	非特異的 ST-T 変化	非特異的 ST-T 変化

Scr: スクリーニング検査、-: 該当データなし
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.3.4 から引用改変

表 2.7.4.4-5 QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者の一覧（続き）

[試験番号: K-877-14]

被験者識別コード	群	項目名(単位)	Scr2	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週
K87714-NS016	0.2 mg/日(1日2回)	QT 間隔(ms)	465	470	485	480	483	468	433	551	472	452	487	494	495	483	459
		RR 間隔(ms)	997	1019	1122	1089	1157	973	828	1084	1113	956	1181	1148	1107	1050	948
		QTcF 間隔(ms)	465.5	467.1	466.7	466.6	460.1	472.3	461.1	536.4	455.5	458.8	460.7	471.8	478.5	475.2	467.2
		心電図異常所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K87714-YT001	0.2 mg/日(1日2回)	QT 間隔(ms)	466	532	506	506	470	498	520	538	505	546	538	530	504	518	550
		RR 間隔(ms)	816	967	843	884	743	856	1047	948	869	936	946	877	872	872	1009
		QTcF 間隔(ms)	498.7	538.0	535.6	527.2	518.9	524.5	512.1	547.7	529.2	558.2	548.0	553.7	527.5	542.2	548.4
		心電図異常所見	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長	QT延長
K87714-JH001	0.2 mg/日(1日2回)	QT 間隔(ms)	429	440	466	463	447	432	447	467	486	512	483	499	490	457	444
		RR 間隔(ms)	864	915	1026	1010	884	795	813	876	871	857	842	850	876	833	849
		QTcF 間隔(ms)	450.4	453.2	462.0	461.5	465.8	466.3	478.9	488.1	508.9	539.0	511.5	526.8	512.1	485.7	468.9
		心電図異常所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Scr: スクリーニング検査、-: 異常なし

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)14.3.4 から引用改変

表 2.7.4.4-5 QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者の一覧（続き）

[試験番号: K-877-15]

被験者識別コード	群	項目名(単位)	Scr2	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
K87715-NC002	0.2 mg/日(1 日 2 回)	QT 間隔(ms)	392	384	408	406	490	374	402	404	402
		RR 間隔(ms)	798	854	878	906	856	790	924	836	870
		QTcF 間隔(ms)	422.6	404.7	426.1	419.6	516.1	404.6	412.7	428.9	421.1
		心電図異常所見	II IIIa VF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T、Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の軽度 ST 低下、PVC、Strain パターン	II IIIa VF。V5,V6 の軽度 ST 低下、V5,V6 陰性 T、Strain パターン	II IIIaVF。V5,V6 の ST 低下、V5,V6 陰性 T、Strain パターン
K87715-SG014	0.2 mg/日(1 日 2 回)	QT 間隔(ms)	443	439	456	456	440	465	453	463	438
		RR 間隔(ms)	1040	1067	1123	1094	1027	1086	704	1042	923
		QTcF 間隔(ms)	437.2	429.6	438.7	442.5	436.1	452.4	509.2	456.7	449.9
		心電図異常所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K87715-SU010	0.2 mg/日(1 日 2 回)	QT 間隔(ms)	442	450	444	434	452	424	460	622	464
		RR 間隔(ms)	1036	1089	1007	1028	962	1125	1154	1092	1105
		QTcF 間隔(ms)	436.8	437.4	443	430	457.9	407.7	438.6	604.0	448.8
		心電図異常所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Scr: スクリーニング検査、-: 異常なし
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)14.3.4 から引用改変

表 2.7.4.4-5 QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者の一覧（続き）

[試験番号: K-877-17]

被験者識別コード	群	項目名(単位)	Scr2	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
K87717-SE013	0.4 mg/日(1 日 2 回)	QT 間隔(ms)	406	402	412	414	500	412	404	406
		RR 間隔(ms)	923	857	923	896	857	984	870	857
		QTcF 間隔(ms)	417.0	423.2	423.2	429.4	526.4	414.2	423.2	427.4
		心電図異常所見	-	-	-	-	-	-	-	-

Scr: スクリーニング検査、-: 異常なし

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.3.4 から引用改変

2.7.4.4.3.2 血漿中ペマフィブラート未変化体濃度と QT 間隔の関係

国内及び海外で実施した第 I 相単回投与試験、臨床薬理試験（K-877-01～03、K-877-07、K-877-08、K-877-101～107）の結果を併合して、日本人被験者及びその他の地域の被験者のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度と QT 間隔の関係を評価した。ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度に依存した QTcF 延長の傾向は認めなかった。日本人被験者とその他の地域の被験者で、傾向の違いは認めなかった（2.7.2.3.6 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 全データ評価

以下に示す内因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-1～表 2.7.4.5-6 に、副作用の発現割合を表 2.7.4.5-7～表 2.7.4.5-12 に示した。

- 人口統計学的特性（年齢、性別、BMI）
- 合併症（脂肪肝、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム）の有無
- 血清脂質（空腹時血清 TG、HDL-C）のベースライン値
- AST、ALT のベースライン値
- 肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]
- eGFR のベースライン値

表 2.7.4.5-1 年齢、性別、BMI 別の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
年齢	65 歳未満	n	236	1094	1130
		全有害事象	122(51.7)	526(48.1)	588(52.0)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.2)
		重篤な有害事象	2(0.8)	19(1.7)	23(2.0)
		中止に至った有害事象	2(0.8)	22(2.0)	29(2.6)
	65 歳以上	n	62	269	288
		全有害事象	42(67.7)	178(66.2)	207(71.9)
		死亡に至った有害事象	0	0	0
		重篤な有害事象	3(4.8)	19(7.1)	28(9.7)
		中止に至った有害事象	0	19(7.1)	22(7.6)
性別	男性	n	245	1146	1183
		全有害事象	130(53.1)	559(48.8)	624(52.7)
		死亡に至った有害事象	0	0	1(0.1)
		重篤な有害事象	5(2.0)	28(2.4)	37(3.1)
		中止に至った有害事象	2(0.8)	29(2.5)	36(3.0)
	女性	n	53	217	235
		全有害事象	34(64.2)	145(66.8)	171(72.8)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.5)	1(0.4)
		重篤な有害事象	0	10(4.6)	14(6.0)
		中止に至った有害事象	0	12(5.5)	15(6.4)
BMI	25 kg/m^2 未満	n	98	504	527
		全有害事象	48(49.0)	254(50.4)	298(56.5)
		死亡に至った有害事象	0	0	0
		重篤な有害事象	2(2.0)	14(2.8)	18(3.4)
		中止に至った有害事象	1(1.0)	17(3.4)	20(3.8)
	25 kg/m^2 以上	n	200	858	890
		全有害事象	116(58.0)	449(52.3)	496(55.7)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.2)
		重篤な有害事象	3(1.5)	24(2.8)	33(3.7)
		中止に至った有害事象	1(0.5)	24(2.8)	31(3.5)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.1～2.7.4.7.1.5.1.6、2.7.4.7.3.5.1.1～2.7.4.7.3.5.1.6 参照(改変)

表 2.7.4.5-2 合併症の有無別の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
脂肪肝	なし	n	155	781	806
		全有害事象	78(50.3)	360(46.1)	392(48.6)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	1(0.1)
		重篤な有害事象	3(1.9)	21(2.7)	27(3.3)
		中止に至った有害事象	2(1.3)	20(2.6)	23(2.9)
	あり	n	143	582	612
		全有害事象	86(60.1)	344(59.1)	403(65.8)
		死亡に至った有害事象	0	0	1(0.2)
		重篤な有害事象	2(1.4)	17(2.9)	24(3.9)
		中止に至った有害事象	0	21(3.6)	28(4.6)
2 型糖尿病	なし	n	182	940	940
		全有害事象	92(50.5)	441(46.9)	460(48.9)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.2)
		重篤な有害事象	2(1.1)	17(1.8)	18(1.9)
		中止に至った有害事象	2(1.1)	20(2.1)	21(2.2)
	あり	n	116	423	478
		全有害事象	72(62.1)	263(62.2)	335(70.1)
		死亡に至った有害事象	0	0	0
		重篤な有害事象	3(2.6)	21(5.0)	33(6.9)
		中止に至った有害事象	0	21(5.0)	30(6.3)
メタボリック シンドローム	なし	n	84	465	479
		全有害事象	41(48.8)	219(47.1)	253(52.8)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.2)	1(0.2)
		重篤な有害事象	2(2.4)	9(1.9)	11(2.3)
		中止に至った有害事象	1(1.2)	12(2.6)	13(2.7)
	あり	n	178	747	788
		全有害事象	106(59.6)	418(56.0)	475(60.3)
		死亡に至った有害事象	0	0	0
		重篤な有害事象	3(1.7)	27(3.6)	38(4.8)
		中止に至った有害事象	1(0.6)	29(3.9)	38(4.8)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.7～2.7.4.7.1.5.1.12、2.7.4.7.3.5.1.7～2.7.4.7.3.5.1.12 参照(改変)

表 2.7.4.5-3 血清脂質のベースライン値別の有害事象発現状況
（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
TG	500 mg/dL 未満	n	262	1270	1321
		全有害事象	144(55.0)	660(52.0)	744(56.3)
		死亡に至った有害事象	0	0	1(0.1)
		重篤な有害事象	5(1.9)	36(2.8)	49(3.7)
		中止に至った有害事象	2(0.8)	37(2.9)	47(3.6)
	500 mg/dL 以上	n	36	92	96
		全有害事象	20(55.6)	43(46.7)	50(52.1)
		死亡に至った有害事象	0	1(1.1)	1(1.0)
		重篤な有害事象	0	2(2.2)	2(2.1)
		中止に至った有害事象	0	4(4.3)	4(4.2)
HDL-C	40 mg/dL 未満	n	112	523	539
		全有害事象	62(55.4)	251(48.0)	281(52.1)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.2)	1(0.2)
		重篤な有害事象	0	17(3.3)	21(3.9)
		中止に至った有害事象	0	18(3.4)	20(3.7)
	40 mg/dL 以上	n	186	839	878
		全有害事象	102(54.8)	452(53.9)	513(58.4)
		死亡に至った有害事象	0	0	1(0.1)
		重篤な有害事象	5(2.7)	21(2.5)	30(3.4)
		中止に至った有害事象	2(1.1)	23(2.7)	31(3.5)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.15～2.7.4.7.1.5.1.18、2.7.4.7.3.5.1.15～2.7.4.7.3.5.1.18 から参照(改変)

表 2.7.4.5-4 AST・ALT のベースライン値別の有害事象発現状況
（併合解析：全データ評価）

		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下	n	212	1020	1063
	全有害事象	114(53.8)	532(52.2)	599(56.3)
	死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.2)
	重篤な有害事象	5(2.4)	34(3.3)	45(4.2)
	中止に至った有害事象	2(0.9)	31(3.0)	38(3.6)
AST 及び ALT の少なくとも一方が基準値上限超	n	83	326	338
	全有害事象	48(57.8)	166(50.9)	186(55.0)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	0	4(1.2)	6(1.8)
	中止に至った有害事象	0	10(3.1)	13(3.8)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.19～2.7.4.7.1.5.1.20、2.7.4.7.3.5.1.19～2.7.4.7.3.5.1.20 参照(改変)

表 2.7.4.5-5 肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]	n	154	651	685
	全有害事象	93(60.4)	388(59.6)	455(66.4)
	死亡に至った有害事象	0	0	1(0.1)
	重篤な有害事象	2(1.3)	19(2.9)	27(3.9)
	中止に至った有害事象	0	26(4.0)	33(4.8)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.21、2.7.4.7.3.5.1.21 参照(改変)

表 2.7.4.5-6 eGFR のベースライン値別の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	60 未満	n	44	173	185
		全有害事象	24(54.5)	109(63.0)	128(69.2)
		死亡に至った有害事象	0	0	0
		重篤な有害事象	2(4.5)	15(8.7)	20(10.8)
		中止に至った有害事象	2(4.5)	10(5.8)	13(7.0)
	60 以上	n	254	1190	1233
		全有害事象	140(55.1)	595(50.0)	667(54.1)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.2)
		重篤な有害事象	3(1.2)	23(1.9)	31(2.5)
		中止に至った有害事象	0	31(2.6)	38(3.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.22～2.7.4.7.1.5.1.23、2.7.4.7.3.5.1.22～2.7.4.7.3.5.1.23 参照(改変)

表 2.7.4.5-7 年齢、性別、BMI 別の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
年齢	65 歳未満	n	236	1094	1130
		全副作用	29(12.3)	110(10.1)	142(12.6)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.4)	2(0.2)	2(0.2)
		中止に至った副作用	2(0.8)	12(1.1)	14(1.2)
	65 歳以上	n	62	269	288
		全副作用	6(9.7)	53(19.7)	64(22.2)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	2(0.7)	3(1.0)
		中止に至った副作用	0	15(5.6)	15(5.2)
性別	男性	n	245	1146	1183
		全副作用	29(11.8)	128(11.2)	163(13.8)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.4)	2(0.2)	3(0.3)
		中止に至った副作用	2(0.8)	19(1.7)	21(1.8)
	女性	n	53	217	235
		全副作用	6(11.3)	36(16.6)	43(18.3)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	2(0.9)	2(0.9)
		中止に至った副作用	0	8(3.7)	8(3.4)
BMI	25 kg/m^2 未満	n	98	504	527
		全副作用	10(10.2)	62(12.3)	80(15.2)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(1.0)	3(0.6)	4(0.8)
		中止に至った副作用	1(1.0)	12(2.4)	13(2.5)
	25 kg/m^2 以上	n	200	858	890
		全副作用	25(12.5)	102(11.9)	126(14.2)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	1(0.1)	1(0.1)
		中止に至った副作用	1(0.5)	15(1.7)	16(1.8)

数値は被験者数(%)

2.7.4.7.1.6.1.1～2.7.4.7.1.6.1.6、2.7.4.7.3.6.1.1～2.7.4.7.3.6.1.6 参照(改変)

表 2.7.4.5-8 合併症の有無別の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
脂肪肝	なし	n	155	781	806
		全副作用	16(10.3)	68(8.7)	81(10.0)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.6)	2(0.3)	2(0.2)
		中止に至った副作用	2(1.3)	11(1.4)	12(1.5)
	あり	n	143	582	612
		全副作用	19(13.3)	96(16.5)	125(20.4)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	2(0.3)	3(0.5)
		中止に至った副作用	0	16(2.7)	17(2.8)
2 型糖尿病	なし	n	182	940	940
		全副作用	20(11.0)	83(8.8)	93(9.9)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.5)	1(0.1)	1(0.1)
		中止に至った副作用	2(1.1)	12(1.3)	12(1.3)
	あり	n	116	423	478
		全副作用	15(12.9)	81(19.1)	113(23.6)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	3(0.7)	4(0.8)
		中止に至った副作用	0	15(3.5)	17(3.6)
メタボリック シンドローム	なし	n	84	465	479
		全副作用	8(9.5)	50(10.8)	60(12.5)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(1.2)	2(0.4)	2(0.4)
		中止に至った副作用	1(1.2)	10(2.2)	10(2.1)
	あり	n	178	747	788
		全副作用	24(13.5)	107(14.3)	139(17.6)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	1(0.1)	2(0.3)
		中止に至った副作用	1(0.6)	17(2.3)	19(2.4)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.7～2.7.4.7.1.6.1.12、2.7.4.7.3.6.1.7～2.7.4.7.3.6.1.12 参照(改変)

表 2.7.4.5-9 血清脂質のベースライン値別の副作用発現状況
（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
TG	500 mg/dL 未満	n	262	1270	1321
		全副作用	30(11.5)	155(12.2)	194(14.7)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.4)	4(0.3)	5(0.4)
		中止に至った副作用	2(0.8)	24(1.9)	26(2.0)
	500 mg/dL 以上	n	36	92	96
		全副作用	5(13.9)	9(9.8)	12(12.5)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0
		中止に至った副作用	0	3(3.3)	3(3.1)
HDL-C	40 mg/dL 未満	n	112	523	539
		全副作用	12(10.7)	55(10.5)	69(12.8)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	2(0.4)	2(0.4)
		中止に至った副作用	0	12(2.3)	13(2.4)
	40 mg/dL 以上	n	186	839	878
		全副作用	23(12.4)	109(13.0)	137(15.6)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.5)	2(0.2)	3(0.3)
		中止に至った副作用	2(1.1)	15(1.8)	16(1.8)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.15～2.7.4.7.1.6.1.18、2.7.4.7.3.6.1.15～2.7.4.7.3.6.1.18 参照(改変)

表 2.7.4.5-10 AST・ALT のベースライン値別の副作用発現状況
（併合解析：全データ評価）

		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下	n	212	1020	1063
	全副作用	24(11.3)	125(12.3)	153(14.4)
	死亡に至った副作用	0	0	0
	重篤な副作用	1(0.5)	4(0.4)	5(0.5)
	中止に至った副作用	2(0.9)	19(1.9)	20(1.9)
AST 及び ALT の少なくとも一方が基準値上限超	n	83	326	338
	全副作用	10(12.0)	38(11.7)	50(14.8)
	死亡に至った副作用	0	0	0
	重篤な副作用	0	0	0
	中止に至った副作用	0	8(2.5)	9(2.7)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.19～2.7.4.7.1.6.1.20、2.7.4.7.3.6.1.19～2.7.4.7.3.6.1.20 参照(改変)

表 2.7.4.5-11 肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]	n	154	651	685
	全副作用	20(13.0)	113(17.4)	145(21.2)
	死亡に至った副作用	0	0	0
	重篤な副作用	0	3(0.5)	4(0.6)
	中止に至った副作用	0	21(3.2)	22(3.2)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.21、2.7.4.7.3.6.1.21 参照(改変)

表 2.7.4.5-12 eGFR のベースライン値別の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	60 未満	n	44	173	185
		全副作用	9(20.5)	36(20.8)	44(23.8)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(2.3)	3(1.7)	3(1.6)
		中止に至った副作用	2(4.5)	8(4.6)	8(4.3)
	60 以上	n	254	1190	1233
		全副作用	26(10.2)	128(10.8)	162(13.1)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	1(0.1)	2(0.2)
		中止に至った副作用	0	19(1.6)	21(1.7)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.22～2.7.4.7.1.6.1.23、2.7.4.7.3.6.1.22～2.7.4.7.3.6.1.23 参照(改変)

2.7.4.5.1.2 12 週評価

以下に示す内因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-13～表 2.7.4.5-18 に、副作用の発現割合を表 2.7.4.5-19～表 2.7.4.5-24 に示した。

・人口統計学的特性（年齢、性別、BMI）
・合併症（脂肪肝、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム）の有無
・血清脂質（空腹時血清 TG、HDL-C）のベースライン値
・AST、ALT のベースライン値
・肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]
・eGFR のベースライン値

各部分集団でのペマフィブラート投与後の有害事象発現割合は、プラセボ群と比較し大きな差はなく、ペマフィブラート群で用量の増加に伴って増加する事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-13 年齢、性別、BMI 別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
年齢	65 歳未満	n	236	34	111	645	271	109	60	126
		全有害事象	95(40.3)	18(52.9)	45(40.5)	247(38.3)	102(37.6)	52(47.7)	28(46.7)	72(57.1)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
		重篤な有害事象	1(0.4)	1(2.9)	3(2.7)	8(1.2)	1(0.4)	0	0	3(2.4)
		中止に至った有害事象	2(0.8)	0	3(2.7)	11(1.7)	4(1.5)	3(2.8)	3(5.0)	14(11.1)
	65 歳以上	n	62	3	16	201	49	13	16	14
		全有害事象	33(53.2)	3(100.0)	11(68.8)	96(47.8)	20(40.8)	5(38.5)	12(75.0)	7(50.0)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	1(1.6)	0	0	10(5.0)	1(2.0)	0	0	0
		中止に至った有害事象	0	0	1(6.3)	10(5.0)	2(4.1)	1(7.7)	3(18.8)	0
性別	男性	n	245	31	116	695	280	110	62	125
		全有害事象	102(41.6)	15(48.4)	48(41.4)	261(37.6)	105(37.5)	48(43.6)	31(50.0)	67(53.6)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	2(0.8)	1(3.2)	2(1.7)	12(1.7)	1(0.4)	0	0	3(2.4)
		中止に至った有害事象	2(0.8)	0	3(2.6)	16(2.3)	3(1.1)	4(3.6)	5(8.1)	11(8.8)
	女性	n	53	6	11	151	40	12	14	15
		全有害事象	26(49.1)	6(100.0)	8(72.7)	82(54.3)	17(42.5)	9(75.0)	9(64.3)	12(80.0)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(2.5)	0	0	0
		重篤な有害事象	0	0	1(9.1)	6(4.0)	1(2.5)	0	0	0
		中止に至った有害事象	0	0	1(9.1)	5(3.3)	3(7.5)	0	1(7.1)	3(20.0)
BMI	25 kg/m^2 未満	n	98	14	40	305	127	46	34	53
		全有害事象	36(36.7)	9(64.3)	19(47.5)	114(37.4)	47(37.0)	19(41.3)	21(61.8)	28(52.8)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	1(1.0)	0	1(2.5)	7(2.3)	2(1.6)	0	0	0
		中止に至った有害事象	1(1.0)	0	2(5.0)	8(2.6)	4(3.1)	2(4.3)	3(8.8)	5(9.4)
	25 kg/m^2 以上	n	200	23	87	540	193	76	42	87
		全有害事象	92(46.0)	12(52.2)	37(42.5)	228(42.2)	75(38.9)	38(50.0)	19(45.2)	51(58.6)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
		重篤な有害事象	1(0.5)	1(4.3)	2(2.3)	11(2.0)	0	0	0	3(3.4)
		中止に至った有害事象	1(0.5)	0	2(2.3)	13(2.4)	2(1.0)	2(2.6)	3(7.1)	9(10.3)

数値は被験者数(%)

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

2.7.4.7.2.5.1.1～2.7.4.7.2.5.1.6 参照(改変)

表 2.7.4.5-14 合併症の有無別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
脂肪肝	なし	n	155	29	99	396	238	90	61	111
		全有害事象	65(41.9)	16(55.2)	43(43.4)	152(38.4)	86(36.1)	40(44.4)	34(55.7)	60(54.1)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
		重篤な有害事象	2(1.3)	1(3.4)	2(2.0)	9(2.3)	1(0.4)	0	0	3(2.7)
		中止に至った有害事象	2(1.3)	0	2(2.0)	8(2.0)	5(2.1)	2(2.2)	5(8.2)	12(10.8)
	あり	n	143	8	28	450	82	32	15	29
		全有害事象	63(44.1)	5(62.5)	13(46.4)	191(42.4)	36(43.9)	17(53.1)	6(40.0)	19(65.5)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	0	0	1(3.6)	9(2.0)	1(1.2)	0	0	0
		中止に至った有害事象	0	0	2(7.1)	13(2.9)	1(1.2)	2(6.3)	1(6.7)	2(6.9)
2 型糖尿病	なし	n	182	31	104	552	224	108	75	121
		全有害事象	72(39.6)	16(51.6)	40(38.5)	208(37.7)	92(41.1)	51(47.2)	39(52.0)	65(53.7)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
		重篤な有害事象	1(0.5)	1(3.2)	2(1.9)	6(1.1)	0	0	0	3(2.5)
		中止に至った有害事象	2(1.1)	0	1(1.0)	11(2.0)	2(0.9)	4(3.7)	6(8.0)	11(9.1)
	あり	n	116	6	23	294	96	14	1	19
		全有害事象	56(48.3)	5(83.3)	16(69.6)	135(45.9)	30(31.3)	6(42.9)	1(100.0)	14(73.7)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	1(0.9)	0	1(4.3)	12(4.1)	2(2.1)	0	0	0
		中止に至った有害事象	0	0	3(13.0)	10(3.4)	4(4.2)	0	0	3(15.8)
メタボリックシンドローム	なし	n	84	0	27	288	130	43	40	71
		全有害事象	35(41.7)	-	12(44.4)	99(34.4)	47(36.2)	17(39.5)	22(55.0)	37(52.1)
		死亡に至った有害事象	0	-	0	0	1(0.8)	0	0	0
		重篤な有害事象	1(1.2)	-	1(3.7)	5(1.7)	0	0	0	1(1.4)
		中止に至った有害事象	1(1.2)	-	1(3.7)	7(2.4)	2(1.5)	1(2.3)	4(10.0)	8(11.3)
	あり	n	178	0	63	520	151	42	36	69
		全有害事象	76(42.7)	-	32(50.8)	226(43.5)	59(39.1)	19(45.2)	18(50.0)	42(60.9)
		死亡に至った有害事象	0	-	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	1(0.6)	-	2(3.2)	13(2.5)	1(0.7)	0	0	2(2.9)
		中止に至った有害事象	1(0.6)	-	3(4.8)	14(2.7)	4(2.6)	2(4.8)	2(5.6)	6(8.7)

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし(0.05 mg/日を用いた K-877-04 ではメタボリックシンドローム合併の有無を調査せず)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.5.1.7～2.7.4.7.2.5.1.12 参照(改変)

表 2.7.4.5-15 血清脂質のベースライン値別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
TG	500 mg/dL 未満	n	262	34	118	792	293	110	75	123
		全有害事象	112(42.7)	20(58.8)	51(43.2)	321(40.5)	114(38.9)	52(47.3)	39(52.0)	71(57.7)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	2(0.8)	1(2.9)	2(1.7)	18(2.3)	2(0.7)	0	0	2(1.6)
		中止に至った有害事象	2(0.8)	0	4(3.4)	19(2.4)	5(1.7)	4(3.6)	6(8.0)	13(10.6)
	500 mg/dL 以上	n	36	3	9	54	26	12	1	17
		全有害事象	16(44.4)	1(33.3)	5(55.6)	22(40.7)	7(26.9)	5(41.7)	1(100.0)	8(47.1)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(3.8)	0	0	0
		重篤な有害事象	0	0	1(11.1)	0	0	0	0	1(5.9)
		中止に至った有害事象	0	0	0	2(3.7)	1(3.8)	0	0	1(5.9)
HDL-C	40 mg/dL 未満	n	112	17	55	302	133	61	30	73
		全有害事象	53(47.3)	8(47.1)	22(40.0)	120(39.7)	54(40.6)	31(50.8)	14(46.7)	45(61.6)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.8)	0	0	0
		重篤な有害事象	0	1(5.9)	3(5.5)	9(3.0)	1(0.8)	0	0	1(1.4)
		中止に至った有害事象	0	0	2(3.6)	11(3.6)	2(1.5)	2(3.3)	1(3.3)	8(11.0)
	40 mg/dL 以上	n	186	20	72	544	186	61	46	67
		全有害事象	75(40.3)	13(65.0)	34(47.2)	223(41.0)	67(36.0)	26(42.6)	26(56.5)	34(50.7)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	2(1.1)	0	0	9(1.7)	1(0.5)	0	0	2(3.0)
		中止に至った有害事象	2(1.1)	0	2(2.8)	10(1.8)	4(2.2)	2(3.3)	5(10.9)	6(9.0)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.5.1.15～2.7.4.7.2.5.1.18 参照(改変)

表 2.7.4.5-16 AST・ALT のベースライン値別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

			ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下	n	212	29	93	635	236	88	64	111
	全有害事象	88(41.5)	19(65.5)	44(47.3)	256(40.3)	86(36.4)	38(43.2)	33(51.6)	63(56.8)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
	重篤な有害事象	2(0.9)	1(3.4)	2(2.2)	17(2.7)	2(0.8)	0	0	1(0.9)
	中止に至った有害事象	2(0.9)	0	4(4.3)	14(2.2)	6(2.5)	3(3.4)	6(9.4)	10(9.0)
AST 及び ALT の少なくとも一方が基準値上限超	n	83	7	33	201	79	32	11	26
	全有害事象	38(45.8)	2(28.6)	12(36.4)	84(41.8)	34(43.0)	17(53.1)	6(54.5)	15(57.7)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	0	0	1(3.0)	1(0.5)	0	0	0	2(7.7)
	中止に至った有害事象	0	0	0	7(3.5)	0	1(3.1)	0	3(11.5)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.5.1.19～2.7.4.7.2.5.1.20 参照(改変)

表 2.7.4.5-17 肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

			ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]	n	154	10	33	496	95	36	17	37
	全有害事象	69(44.8)	6(60.0)	14(42.4)	215(43.3)	41(43.2)	19(52.8)	8(47.1)	25(67.6)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な有害事象	0	0	1(3.0)	10(2.0)	1(1.1)	0	0	0
	中止に至った有害事象	0	0	2(6.1)	15(3.0)	2(2.1)	2(5.6)	1(5.9)	3(8.1)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.5.1.21 参照(改変)

表 2.7.4.5-18 eGFR のベースライン値別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	60 未満	n	44	2	20	119	28	8	9	10
		全有害事象	19(43.2)	2(100.0)	7(35.0)	58(48.7)	13(46.4)	4(50.0)	7(77.8)	4(40.0)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な有害事象	1(2.3)	0	0	9(7.6)	1(3.6)	0	0	0
		中止に至った有害事象	2(4.5)	0	0	6(5.0)	1(3.6)	0	2(22.2)	1(10.0)
	60 以上	n	254	35	107	727	292	114	67	130
		全有害事象	109(42.9)	19(54.3)	49(45.8)	285(39.2)	109(37.3)	53(46.5)	33(49.3)	75(57.7)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
		重篤な有害事象	1(0.4)	1(2.9)	3(2.8)	9(1.2)	1(0.3)	0	0	3(2.3)
		中止に至った有害事象	0	0	4(3.7)	15(2.1)	5(1.7)	4(3.5)	4(6.0)	13(10.0)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.5.1.22～2.7.4.7.2.5.1.23 参照(改変)

表 2.7.4.5-19 年齢、性別、BMI 別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
年齢	65 歳未満	n	236	34	111	645	271	109	60	126
		全副作用	23(9.7)	2(5.9)	3(2.7)	44(6.8)	15(5.5)	16(14.7)	8(13.3)	33(26.2)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.4)	0	0	1(0.2)	1(0.4)	0	0	0
		中止に至った副作用	2(0.8)	0	1(0.9)	7(1.1)	2(0.7)	3(2.8)	3(5.0)	12(9.5)
	65 歳以上	n	62	3	16	201	49	13	16	14
		全副作用	4(6.5)	0	3(18.8)	26(12.9)	5(10.2)	0	8(50.0)	4(28.6)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	2(1.0)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	1(6.3)	9(4.5)	1(2.0)	0	3(18.8)	0
性別	男性	n	245	31	116	695	280	110	62	125
		全副作用	24(9.8)	2(6.5)	5(4.3)	51(7.3)	18(6.4)	14(12.7)	11(17.7)	30(24.0)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.4)	0	0	1(0.1)	1(0.4)	0	0	0
		中止に至った副作用	2(0.8)	0	2(1.7)	11(1.6)	2(0.7)	3(2.7)	5(8.1)	9(7.2)
	女性	n	53	6	11	151	40	12	14	15
		全副作用	3(5.7)	0	1(9.1)	19(12.6)	2(5.0)	2(16.7)	5(35.7)	7(46.7)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	2(1.3)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	0	5(3.3)	1(2.5)	0	1(7.1)	3(20.0)
BMI	25 kg/m^2 未満	n	98	14	40	305	127	46	34	53
		全副作用	8(8.2)	1(7.1)	2(5.0)	23(7.5)	11(8.7)	8(17.4)	8(23.5)	14(26.4)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(1.0)	0	0	2(0.7)	1(0.8)	0	0	0
		中止に至った副作用	1(1.0)	0	1(2.5)	7(2.3)	2(1.6)	1(2.2)	3(8.8)	5(9.4)
	25 kg/m^2 以上	n	200	23	87	540	193	76	42	87
		全副作用	19(9.5)	1(4.3)	4(4.6)	47(8.7)	9(4.7)	8(10.5)	8(19.0)	23(26.4)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	1(0.5)	0	1(1.1)	9(1.7)	1(0.5)	2(2.6)	3(7.1)	7(8.0)

数値は被験者数(%)

フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠

2.7.4.7.2.6.1.1～2.7.4.7.2.6.1.6 参照(改変)

表 2.7.4.5-20 合併症の有無別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
脂肪肝	なし	n	155	29	99	396	238	90	61	111
		全副作用	13(8.4)	1(3.4)	5(5.1)	24(6.1)	16(6.7)	11(12.2)	15(24.6)	30(27.0)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.6)	0	0	2(0.5)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	2(1.3)	0	1(1.0)	5(1.3)	2(0.8)	1(1.1)	5(8.2)	10(9.0)
	あり	n	143	8	28	450	82	32	15	29
		全副作用	14(9.8)	1(12.5)	1(3.6)	46(10.2)	4(4.9)	5(15.6)	1(6.7)	7(24.1)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	1(0.2)	1(1.2)	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	1(3.6)	11(2.4)	1(1.2)	2(6.3)	1(6.7)	2(6.9)
2 型糖尿病	なし	n	182	31	104	552	224	108	75	121
		全副作用	17(9.3)	1(3.2)	4(3.8)	39(7.1)	12(5.4)	15(13.9)	15(20.0)	30(24.8)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.5)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	2(1.1)	0	0	8(1.4)	1(0.4)	3(2.8)	6(8.0)	9(7.4)
	あり	n	116	6	23	294	96	14	1	19
		全副作用	10(8.6)	1(16.7)	2(8.7)	31(10.5)	8(8.3)	1(7.1)	1(100.0)	7(36.8)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	2(0.7)	1(1.0)	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	2(8.7)	8(2.7)	2(2.1)	0	0	3(15.8)
メタボリックシンドローム	なし	n	84	0	27	288	130	43	40	71
		全副作用	7(8.3)	-	0	21(7.3)	9(6.9)	3(7.0)	9(22.5)	20(28.2)
		死亡に至った副作用	0	-	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(1.2)	-	0	2(0.7)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	1(1.2)	-	0	7(2.4)	1(0.8)	0	4(10.0)	7(9.9)
	あり	n	178	0	63	520	151	42	36	69
		全副作用	17(9.6)	-	5(7.9)	47(9.0)	9(6.0)	9(21.4)	7(19.4)	17(24.6)
		死亡に至った副作用	0	-	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	-	0	1(0.2)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	1(0.6)	-	2(3.2)	9(1.7)	2(1.3)	2(4.8)	2(5.6)	5(7.2)

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし(0.05 mg/日を用いた K-877-04 ではメタボリックシンドローム合併の有無を調査せず)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤、フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.7～2.7.4.7.2.6.1.12 参照(改変)

表 2.7.4.5-21 血清脂質のベースライン値別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート			フェノフィブラート			
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
TG	500 mg/dL 未満	n	262	34	118	792	293	110	75	123
		全副作用	25(9.5)	2(5.9)	6(5.1)	65(8.2)	20(6.8)	15(13.6)	16(21.3)	35(28.5)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.4)	0	0	3(0.4)	1(0.3)	0	0	0
		中止に至った副作用	2(0.8)	0	2(1.7)	14(1.8)	3(1.0)	3(2.7)	6(8.0)	12(9.8)
	500 mg/dL 以上	n	36	3	9	54	26	12	1	17
		全副作用	2(5.6)	0	0	5(9.3)	0	1(8.3)	0	2(11.8)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	0	2(3.7)	0	0	0	0
HDL-C	40 mg/dL 未満	n	112	17	55	302	133	61	30	73
		全副作用	9(8.0)	1(5.9)	2(3.6)	25(8.3)	9(6.8)	9(14.8)	5(16.7)	22(30.1)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	2(0.7)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	1(1.8)	8(2.6)	0	2(3.3)	1(3.3)	6(8.2)
	40 mg/dL 以上	n	186	20	72	544	186	61	46	67
		全副作用	18(9.7)	1(5.0)	4(5.6)	45(8.3)	11(5.9)	7(11.5)	11(23.9)	15(22.4)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.5)	0	0	1(0.2)	1(0.5)	0	0	0
		中止に至った副作用	2(1.1)	0	1(1.4)	8(1.5)	3(1.6)	1(1.6)	5(10.9)	6(9.0)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.15～2.7.4.7.2.6.1.18 参照(改変)

表 2.7.4.5-22 AST・ALT のベースライン値別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

			ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下	n	212	29	93	635	236	88	64	111
	全副作用	18(8.5)	2(6.9)	6(6.5)	57(9.0)	14(5.9)	14(15.9)	13(20.3)	31(27.9)
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	1(0.5)	0	0	3(0.5)	1(0.4)	0	0	0
	中止に至った副作用	2(0.9)	0	2(2.2)	10(1.6)	3(1.3)	2(2.3)	6(9.4)	9(8.1)
AST 及び ALT の少なくとも一方が基準値上限超	n	83	7	33	201	79	32	11	26
	全副作用	9(10.8)	0	0	13(6.5)	6(7.6)	2(6.3)	2(18.2)	5(19.2)
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
	中止に至った副作用	0	0	0	6(3.0)	0	1(3.1)	0	2(7.7)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.19～2.7.4.7.2.6.1.20 参照(改変)

表 2.7.4.5-23 肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

			ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
肝機能障害者[肝胆道系障害(SOC)に該当する合併症有]	n	154	10	33	496	95	36	17	37
	全副作用	15(9.7)	1(10.0)	1(3.0)	52(10.5)	7(7.4)	5(13.9)	1(5.9)	12(32.4)
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	0	0	0	2(0.4)	1(1.1)	0	0	0
	中止に至った副作用	0	0	1(3.0)	13(2.6)	2(2.1)	2(5.6)	1(5.9)	3(8.1)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.21 参照(改変)

表 2.7.4.5-24 eGFR のベースライン値別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	60 未満	n	44	2	20	119	28	8	9	10
		全副作用	8(18.2)	0	0	17(14.3)	5(17.9)	2(25.0)	2(22.2)	3(30.0)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	1(2.3)	0	0	2(1.7)	1(3.6)	0	0	0
		中止に至った副作用	2(4.5)	0	0	5(4.2)	1(3.6)	0	2(22.2)	1(10.0)
	60 以上	n	254	35	107	727	292	114	67	130
		全副作用	19(7.5)	2(5.7)	6(5.6)	53(7.3)	15(5.1)	14(12.3)	14(20.9)	34(26.2)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	1(0.1)	0	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	2(1.9)	11(1.5)	2(0.7)	3(2.6)	4(6.0)	11(8.5)

数値は被験者数(%)
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.22～2.7.4.7.2.6.1.23 参照(改変)

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 全データ評価

以下に示す外因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-25～表 2.7.4.5-27 に、副作用の発現割合を表 2.7.4.5-28～表 2.7.4.5-30 に示した。

・食前投与、食後投与
・スタチン併用の有無
・腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有

食前投与では 24 週の評価においてプラセボ群と比較しペマフィブラート投与群で副作用の発現割合がやや高かったが、PT 別では特定の事象がペマフィブラート群で多く発現する傾向は認められなかった（胆石症が 2 件、視力低下、下痢、歯冠周囲炎、歯髄炎、鼻炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血清フェリチン増加、高尿酸血症、高ホモシステイン血症がそれぞれ 1 件であった）。なお、食事（空腹時又は食後投与）がペマフィブラート未変化体の薬物動態に与える影響について、日本人健康成人を対象に検討した結果、食事がペマフィブラートの曝露に及ぼす影響は小さかった（2.7.2.2.2.4.1 参照）。

腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有の集団では 24 週の評価においてプラセボ群と比較しペマフィブラート投与群で有害事象、重篤な有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められた。

有害事象の発現割合が高かったのは、SOC 別（10%以上）では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」で、それぞれ 21.3%（17/80 例）、16.3%（13/80 例）、11.3%（9/80 例）、11.3%（9/80 例）であった。PT 別（3 例以上）では、鼻咽頭炎が 15.0%（12/80 例）、齲歯、胆石症、関節周囲炎がそれぞれ 3.8%（3/80 例）に認められ、鼻咽頭炎の発現割合がやや高かったが、プラセボ群の発現割合（17.1%）よりも低かった。齲歯、胆石症及び関節周囲炎は、ペマフィブラート投与群のみに認められたが、ペマフィブラート投与群との関連性が否定されなかった事象は、胆石症の 1 例のみであった。

重篤な有害事象の PT 別の内訳は、狭心症、心筋虚血、腹壁血腫、腰部脊柱管狭窄症、胃腺癌、静脈瘤手術、大動脈瘤の各 1 例であり、特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、フィブラート系薬剤で懸念される横紋筋融解症や、これに伴う重篤な腎障害の発現と関連する事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象として 3 例 4 件（腹壁血腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ミオグロビン増加、胃腺癌）が認められた。投与中止に至った有害事象、臨床検査値の増加の程度については 2.7.4.2.1.5.4 及び 2.7.4.3.2 で分析した。

表 2.7.4.5-25 食前投与、食後投与別の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
食前投与	n	11	43	47
	全有害事象	8(72.7)	26(60.5)	32(68.1)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	1(9.1)	1(2.3)	2(4.3)
	中止に至った有害事象	0	0	0
食後投与	n	287	1320	1371
	全有害事象	156(54.4)	678(51.4)	763(55.7)
	死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	2(0.1)
	重篤な有害事象	4(1.4)	37(2.8)	49(3.6)
	中止に至った有害事象	2(0.7)	41(3.1)	51(3.7)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.26～2.7.4.7.1.5.1.27、2.7.4.7.3.5.1.26～2.7.4.7.3.5.1.27 参照(改変)

表 2.7.4.5-26 スタチン併用の有無別の有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
スタチン併用	なし	n	120	757	786
		全有害事象	60(50.0)	321(42.4)	371(47.2)
		死亡に至った有害事象	0	1(0.1)	1(0.1)
		重篤な有害事象	1(0.8)	18(2.4)	25(3.2)
		中止に至った有害事象	0	21(2.8)	27(3.4)
	あり	n	178	606	632
		全有害事象	104(58.4)	383(63.2)	424(67.1)
		死亡に至った有害事象	0	0	1(0.2)
		重篤な有害事象	4(2.2)	20(3.3)	26(4.1)
		中止に至った有害事象	2(1.1)	20(3.3)	24(3.8)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.13～2.7.4.7.1.5.1.14、2.7.4.7.3.5.1.13～2.7.4.7.3.5.1.14 参照(改変)

表 2.7.4.5-27 腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつ スタチンの併用有の集団での有害事象発現状況（併合解析：全データ評価）

	24 週		52 週
	プラセボ	ペマフィブラート 全例	ペマフィブラート 全例
n	35	80	90
全有害事象	21(60.0)	57(71.3)	68(75.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	1(2.9)	7(8.8)	8(8.9)
中止に至った有害事象	2(5.7)	3(3.8)	3(3.3)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.5.1.24、2.7.4.7.3.5.1.24 参照(改変)

表 2.7.4.5-28 食前投与、食後投与別の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

		24 週		52 週
		プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
食前投与	n	11	43	47
	全副作用	0	9(20.9)	12(25.5)
	死亡に至った副作用	0	0	0
	重篤な副作用	0	0	0
	中止に至った副作用	0	0	0
食後投与	n	287	1320	1371
	全副作用	35(12.2)	155(11.7)	194(14.2)
	死亡に至った副作用	0	0	0
	重篤な副作用	1(0.3)	4(0.3)	5(0.4)
	中止に至った副作用	2(0.7)	27(2.0)	29(2.1)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.26～2.7.4.7.1.6.1.27、2.7.4.7.3.6.1.26～2.7.4.7.3.6.1.27 参照(改変)

表 2.7.4.5-29 スタチン併用の有無別の副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

			24 週		52 週
			プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
スタチン併用	なし	n	120	757	786
		全副作用	11(9.2)	61(8.1)	78(9.9)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	0	2(0.3)	3(0.4)
		中止に至った副作用	0	12(1.6)	14(1.8)
	あり	n	178	606	632
		全副作用	24(13.5)	103(17.0)	128(20.3)
		死亡に至った副作用	0	0	0
		重篤な副作用	1(0.6)	2(0.3)	2(0.3)
		中止に至った副作用	2(1.1)	15(2.5)	15(2.4)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.13～2.7.4.7.1.6.1.14、2.7.4.7.3.6.1.13～2.7.4.7.3.6.1.14 参照(改変)

表 2.7.4.5-30 腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつ スタチンの併用有の集団での副作用発現状況（併合解析：全データ評価）

	24 週		52 週
	プラセボ	ペマフィブラート全例	ペマフィブラート全例
n	35	80	90
全副作用	9(25.7)	18(22.5)	24(26.7)
死亡に至った副作用	0	0	0
重篤な副作用	1(2.9)	1(1.3)	1(1.1)
中止に至った副作用	2(5.7)	2(2.5)	2(2.2)

数値は被験者数(%)
2.7.4.7.1.6.1.24、2.7.4.7.3.6.1.24 参照(改変)

2.7.4.5.2.2　12 週評価

以下に示す外因性要因別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-31～表 2.7.4.5-33 に、副作用の発現割合を表 2.7.4.5-34～表 2.7.4.5-36 に示した。

・食前投与、食後投与
・スタチン併用の有無
・腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有

各部分集団でのペマフィブラート投与後の有害事象発現割合は、プラセボ群と比較し大きな差はなく、ペマフィブラート群で用量の増加に伴って増加する事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-31 食前投与、食後投与別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

		プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
食前投与	n	11	0	0	38	5	0	0	0
	全有害事象	3(27.3)	-	-	8(21.1)	2(40.0)	-	-	-
	死亡に至った有害事象	0	-	-	0	0	-	-	-
	重篤な有害事象	0	-	-	0	0	-	-	-
	中止に至った有害事象	0	-	-	0	0	-	-	-
食後投与	n	287	37	127	808	315	122	76	140
	全有害事象	125(43.6)	21(56.8)	56(44.1)	335(41.5)	120(38.1)	57(46.7)	40(52.6)	79(56.4)
	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	0
	重篤な有害事象	2(0.7)	1(2.7)	3(2.4)	18(2.2)	2(0.6)	0	0	3(2.1)
	中止に至った有害事象	2(0.7)	0	4(3.1)	21(2.6)	6(1.9)	4(3.3)	6(7.9)	14(10.0)

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし、フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠、2.7.4.7.2.5.1.26～2.7.4.7.2.5.1.27 参照(改変)

表 2.7.4.5-32 スタチン併用の有無別の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

			プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート		
				0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
スタチン併用	なし	n	120	37	82	357	248	122	76	140
		全有害事象	55(45.8)	21(56.8)	27(32.9)	130(36.4)	88(35.5)	57(46.7)	40(52.6)	79(56.4)
		死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
		重篤な有害事象	0	1(2.7)	1(1.2)	10(2.8)	2(0.8)	0	0	3(2.1)
		中止に至った有害事象	0	0	2(2.4)	8(2.2)	6(2.4)	4(3.3)	6(7.9)	14(10.0)
	あり	n	178	0	45	489	72	0	0	0
		全有害事象	73(41.0)	-	29(64.4)	213(43.6)	34(47.2)	-	-	-
		死亡に至った有害事象	0	-	0	0	0	-	-	-
		重篤な有害事象	2(1.1)	-	2(4.4)	8(1.6)	0	-	-	-
		中止に至った有害事象	2(1.1)	-	2(4.4)	13(2.7)	0	-	-	-

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし、フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠、2.7.4.7.2.5.1.13～2.7.4.7.2.5.1.14 参照(改変)

表 2.7.4.5-33 腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有の集団の有害事象発現状況（併合解析: 12 週評価）

	プラセボ	ペマフィブラート				フェノフィブラート		
		0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
n	35	0	6	66	8	0	0	0
全有害事象	18(51.4)	-	3(50.0)	32(48.5)	3(37.5)	-	-	-
死亡に至った有害事象	0	-	0	0	0	-	-	-
重篤な有害事象	1(2.9)	-	0	3(4.5)	0	-	-	-
中止に至った有害事象	2(5.7)	-	0	2(3.0)	0	-	-	-

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.5.1.24 参照(改変)

表 2.7.4.5-34 食前投与、食後投与別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

		プラセボ	ペマフィブラート			フェノフィブラート			
			0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
食前投与	n	11	0	0	38	5	0	0	0
	全副作用	0	-	-	3(7.9)	1(20.0)	-	-	-
	死亡に至った副作用	0	-	-	0	0	-	-	-
	重篤な副作用	0	-	-	0	0	-	-	-
	中止に至った副作用	0	-	-	0	0	-	-	-
食後投与	n	287	37	127	808	315	122	76	140
	全副作用	27(9.4)	2(5.4)	6(4.7)	67(8.3)	19(6.0)	16(13.1)	16(21.1)	37(26.4)
	死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
	重篤な副作用	1(0.3)	0	0	3(0.4)	1(0.3)	0	0	0
	中止に至った副作用	2(0.7)	0	2(1.6)	16(2.0)	3(1.0)	3(2.5)	6(7.9)	12(8.6)

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.26～2.7.4.7.2.6.1.27 参照(改変)

表 2.7.4.5-35 スタチン併用の有無別の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

				ペマフィブラート				フェノフィブラート		
			プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
スタチン併用	なし	n	120	37	82	357	248	122	76	140
		全副作用	10(8.3)	2(5.4)	3(3.7)	23(6.4)	18(7.3)	16(13.1)	16(21.1)	37(26.4)
		死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
		重篤な副作用	0	0	0	1(0.3)	1(0.4)	0	0	0
		中止に至った副作用	0	0	1(1.2)	4(1.1)	3(1.2)	3(2.5)	6(7.9)	12(8.6)
	あり	n	178	0	45	489	72	0	0	0
		全副作用	17(9.6)	-	3(6.7)	47(9.6)	2(2.8)	-	-	-
		死亡に至った副作用	0	-	0	0	0	-	-	-
		重篤な副作用	1(0.6)	-	0	2(0.4)	0	-	-	-
		中止に至った副作用	2(1.1)	-	1(2.2)	12(2.5)	0	-	-	-

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.13～2.7.4.7.2.6.1.14 参照(改変)

表 2.7.4.5-36 腎機能障害者（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）かつスタチンの併用有の集団の副作用発現状況（併合解析: 12 週評価）

		ペマフィブラート				フェノフィブラート		
	プラセボ	0.05 mg/日 (1 日 2 回)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	106.6 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
n	35	0	6	66	8	0	0	0
全副作用	8(22.9)	-	0	9(13.6)	0	-	-	-
死亡に至った副作用	0	-	0	0	0	-	-	-
重篤な副作用	1(2.9)	-	0	1(1.5)	0	-	-	-
中止に至った副作用	2(5.7)	-	0	2(3.0)	0	-	-	-

数値は被験者数(%)、-: n = 0 のためデータなし
フェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg: 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤
フェノフィブラート 106.6 mg: フェノフィブラート錠
2.7.4.7.2.6.1.24 参照(改変)

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ペマフィブラートと各種スタチン（ピタバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン）の薬物動態学的相互作用を検討した結果、いずれの薬剤との併用でも、臨床上問題となる相互作用は認められなかった（2.7.2.2.2.5 参照）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ペマフィブラートの開発段階では、妊婦及び授乳婦を対象から除外しており、これらの患者集団での安全性は評価していない。

ラットを用いた生殖発生毒性試験では、母動物の死亡及び次世代動物の成長抑制が見られた（2.6.6.6 参照）。授乳期ラットに ^{14}C-ペマフィブラートを投与して乳汁中の放射能濃度を測定した結果、ペマフィブラート又はその代謝物が乳汁中へ移行することが確認された（2.6.4.6.4 参照）。

2.7.4.5.5 小児への使用

ペマフィブラートの開発段階では、小児を対象から除外しており、これらの患者集団での安全性は評価していない。

2.7.4.5.6 過量投与

併合解析でのペマフィブラートの最高用量は 0.4 mg/日（1 日 2 回）であり、全データ評価では最大 52 週間での安全性を評価した。これらの試験では、治験実施計画書の規定を上回る用量でペマフィブラートを投与された被験者はなく、過量投与に関連した有害事象は報告されなかった。

評価資料とした第 I 相試験及び臨床薬理試験において、ペマフィブラートの最高用量は、単回投与で 1 mg（K-877-01、資料 5.3.3.1-1）、反復投与で 0.8 mg/日（1 日 2 回）の 7 日間投与（K-877-03、資料 5.3.3.1-2）であった。また、参考資料とした海外の第 I 相反復投与試験（K-877-101、資料 5.3.3.1-4）では、1 日 2 回投与では 0.8 mg/日まで、1 日 1 回投与では 1.6 mg/日までの用量で、ペマフィブラートを 7 日間投与した。これらの試験で検討した用量範囲で、ペマフィブラートの安全性及び忍容性は良好であった（2.7.6.2、2.7.6.3 及び 2.7.6.4 参照）。

2.7.4.5.7 薬物乱用

現段階では、薬物乱用や依存性を示唆する所見は得られていない。

安全性薬理試験でラットの中枢神経系に対するペマフィブラートの作用を検討した結果、一般症状及び行動に変化はなく、中枢神経系への影響は見られなかった（2.6.2.4 参照）。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

現段階では、離脱症状を示唆する所見は得られていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

併合解析で有害事象を SOC 別に集計した結果、「神経系障害」に分類される有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）で 4.0%（57/1418 例）であった（表 2.7.4.2-47）。12 週評価では、プラセボ群 4.0%（12/298 例）に対して、ペマフィブラート 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg/日群でそれぞれ、2.7%（1/37 例）、1.6%（2/127 例）、1.4%（12/846 例）及び 2.5%（8/320 例）であり、プラセボ群に比較しペマフィブラート投与群での発現割合は低かった（表 2.7.4.2-49）。

また、SOC で「精神障害」に分類される有害事象の発現割合は、ペマフィブラート全例（52 週）では 0.8%（11/1418 例）であった（表 2.7.4.2-47）。12 週評価ではプラセボ群の 1.7%（5/298 例）に対して、ペマフィブラート 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg/日群ではそれぞれ 0%、3.1%（4/127 例）、0.2%（2/846 例）及び 0.3%（1/320 例）であり、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-49）。

安全性薬理試験でラットの中枢神経系に対するペマフィブラートの作用を検討した結果、一般症状及び行動に変化はなく、中枢神経系への影響は見られなかった（2.6.2.4 参照）。

以上のことから、ペマフィブラートの使用にあたり、自動車運転及び機械操作に関して特に注意を喚起する必要はなく、ペマフィブラートが精神機能に影響を及ぼす可能性も低いものと考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

ペマフィブラートは国内、海外共に未承認のため、市販後の安全性データは得られていない。

2.7.4.7 付録

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)

2.7
臨床概要

2.7.5
参考文献

興和株式会社

2.7.5 参考文献

【M2.7.1】

該当無し

【M2.7.2】

該当無し

【M2.7.3】

1) 原納優, 前田亜耶, 名引順子, 原納晶. レクチャー: 糖尿病療養指導に必要な知識 1. 5 食後高血糖と脂質異常症の同時評価, 是正とその意義. In: 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導 2011 別冊. 東京: 株式会社診断と治療社; 2011.9. p.21-28.
2) 竹井謙之, 竹原徹郎, 持田智. NASH ・アルコール性肝障害の診療を極める. HEPATOLOGY PRACTICE VOL.2; 2013.11. p.146-52.

【M2.7.4】

1) Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. (July 2009).