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

2.7.6
個々の試験のまとめ

興和株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....19
2.7.6.1 健康男性被験者を対象とした ^{14}C-K-877 の吸収、代謝及び排泄の評価並びに K-877 の絶対バイオアベイラビリティの推定（K-877-07）.....25
2.7.6.1.1 治験方法.....25
2.7.6.1.2 被験者の内訳.....33
2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....33
2.7.6.1.4 薬物動態の結果.....33
2.7.6.1.5 安全性の結果.....40
2.7.6.1.6 結論.....41
2.7.6.2 K-877 国内第 I 相単回投与試験（K-877-01）.....43
2.7.6.2.1 治験方法.....43
2.7.6.2.2 被験者の内訳.....48
2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....50
2.7.6.2.4 薬物動態の結果.....51
2.7.6.2.5 安全性の結果.....58
2.7.6.2.6 結論.....60
2.7.6.3 K-877 第 I 相反復投与試験（K-877-03）.....61
2.7.6.3.1 治験方法.....61
2.7.6.3.2 被験者の内訳.....70
2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....75
2.7.6.3.4 薬物動態の結果.....77
2.7.6.3.5 安全性の結果.....87
2.7.6.3.6 結論.....95
2.7.6.4 健康成人志願者に K-877 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（K-877-101）.....96
2.7.6.4.1 治験方法.....96
2.7.6.4.2 被験者の内訳.....103
2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....103
2.7.6.4.4 薬物動態の結果.....105
2.7.6.4.5 安全性の結果.....114
2.7.6.4.6 結論.....118
2.7.6.5 肝機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験（K-877-10）.....120
2.7.6.5.1 治験方法.....120
2.7.6.5.2 被験者の内訳.....127
2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....131
2.7.6.5.4 薬物動態の結果.....132
2.7.6.5.5 安全性の結果.....139

2.7.6.5.6 結論 141
2.7.6.6 腎機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験（K-877-12） 142
2.7.6.6.1 治験方法 142
2.7.6.6.2 被験者の内訳 148
2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 151
2.7.6.6.4 薬物動態の結果 153
2.7.6.6.5 安全性の結果 159
2.7.6.6.6 結論 162
2.7.6.7 K-877 食事の影響試験（K-877-02） 163
2.7.6.7.1 治験方法 163
2.7.6.7.2 被験者の内訳 168
2.7.6.7.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 169
2.7.6.7.4 薬物動態の結果 169
2.7.6.7.5 安全性の結果 173
2.7.6.7.6 結論 173
2.7.6.8 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（K-877-05） 174
2.7.6.8.1 治験方法 174
2.7.6.8.2 被験者の内訳 180
2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 182
2.7.6.8.4 薬物動態の結果 183
2.7.6.8.5 安全性の結果 187
2.7.6.8.6 結論 188
2.7.6.9 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（K-877-06） 189
2.7.6.9.1 治験方法 189
2.7.6.9.2 被験者の内訳 195
2.7.6.9.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 197
2.7.6.9.4 薬物動態の結果 198
2.7.6.9.5 安全性の結果 203
2.7.6.9.6 結論 205
2.7.6.10 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（K-877-18） 206
2.7.6.10.1 治験方法 206
2.7.6.10.2 被験者の内訳 213
2.7.6.10.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 216
2.7.6.10.4 薬物動態の結果 218
2.7.6.10.4.1 プラバスタチン 218
2.7.6.10.4.2 シンバスタチン 224
2.7.6.10.4.3 フルバスタチン 230
2.7.6.10.5 安全性の結果 235

2.7.6.10.5.1 プラバスタチン.....235
2.7.6.10.5.2 シンバスタチン.....237
2.7.6.10.5.3 フルバスタチン.....240
2.7.6.10.6 結論.....243
2.7.6.11 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（K-877-08）.....244
2.7.6.11.1 治験方法.....244
2.7.6.11.2 被験者の内訳.....251
2.7.6.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....253
2.7.6.11.4 薬物動態の結果.....254
2.7.6.11.5 安全性の結果.....259
2.7.6.11.6 結論.....261
2.7.6.12 K-877 0.1 mg 錠　食事の影響試験（K-877-20）.....263
2.7.6.12.1 治験方法.....263
2.7.6.12.2 被験者の内訳.....267
2.7.6.12.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....267
2.7.6.12.4 薬物動態の結果.....268
2.7.6.12.5 安全性の結果.....271
2.7.6.12.6 結論.....271
2.7.6.13 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（K-877-103）.....272
2.7.6.13.1 治験方法.....272
2.7.6.13.2 被験者の内訳.....279
2.7.6.13.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....279
2.7.6.13.4 薬物動態の結果.....280
2.7.6.13.5 安全性の結果.....290
2.7.6.13.6 結論.....293
2.7.6.14 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（K-877-104）.....294
2.7.6.14.1 治験方法.....294
2.7.6.14.2 被験者の内訳.....300
2.7.6.14.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....300
2.7.6.14.4 薬物動態の結果.....301
2.7.6.14.5 安全性の結果.....310
2.7.6.14.6 結論.....312
2.7.6.15 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（K-877-105）.....313
2.7.6.15.1 治験方法.....313
2.7.6.15.2 被験者の内訳.....320
2.7.6.15.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....320

2.7.6.15.4 薬物動態の結果 321
2.7.6.15.5 安全性の結果 329
2.7.6.15.6 結論 330
2.7.6.16 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（K-877-106） 332
2.7.6.16.1 治験方法 332
2.7.6.16.2 被験者の内訳 339
2.7.6.16.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 339
2.7.6.16.4 薬物動態の結果 340
2.7.6.16.5 安全性の結果 344
2.7.6.16.6 結論 346
2.7.6.17 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（K-877-107） 347
2.7.6.17.1 治験方法 347
2.7.6.17.2 被験者の内訳 354
2.7.6.17.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 355
2.7.6.17.4 薬物動態の結果 356
2.7.6.17.5 安全性の結果 369
2.7.6.17.6 結論 371
2.7.6.18 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、二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験: Thorough QT/QTc 評価試験（K-877-102） 372
2.7.6.18.1 治験方法 372
2.7.6.18.2 被験者の内訳 381
2.7.6.18.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 381
2.7.6.18.4 薬力学の結果 383
2.7.6.18.5 薬物動態の結果 389
2.7.6.18.6 安全性の結果 390
2.7.6.18.7 結論 392
2.7.6.19 K-877 HDL 機能評価試験（K-877-11） 394
2.7.6.19.1 治験方法 394
2.7.6.19.2 被験者の内訳 401
2.7.6.19.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 401
2.7.6.19.4 有効性の結果 404
2.7.6.19.4.1 主要評価項目 404
2.7.6.19.4.2 副次的評価項目 406
2.7.6.19.5 安全性の結果 407
2.7.6.19.6 結論 410
2.7.6.20 K-877 インスリン感受性評価試験（K-877-19） 412

2.7.6.20.1 治験方法.....412
2.7.6.20.2 被験者の内訳.....418
2.7.6.20.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....419
2.7.6.20.4 有効性の結果.....422
2.7.6.20.4.1 主要評価項目.....422
2.7.6.20.4.2 副次的評価項目.....422
2.7.6.20.4.3 その他の評価項目: 有効性評価指標の推移.....423
2.7.6.20.5 安全性の結果.....423
2.7.6.20.6 結論.....425
2.7.6.21 K-877 第 II 相用量探索的試験（K-877-04）.....426
2.7.6.21.1 治験方法.....426
2.7.6.21.2 被験者の内訳.....433
2.7.6.21.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....435
2.7.6.21.4 有効性の結果.....437
2.7.6.21.4.1 主要評価項目.....437
2.7.6.21.4.2 副次的評価項目.....439
2.7.6.21.5 安全性の結果.....450
2.7.6.21.6 薬物動態の結果.....464
2.7.6.21.7 結論.....465
2.7.6.22 K-877 フェノフィブラートとの比較検証試験（K-877-09）.....466
2.7.6.22.1 治験方法.....466
2.7.6.22.2 被験者の内訳.....473
2.7.6.22.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....476
2.7.6.22.4 有効性の結果.....478
2.7.6.22.4.1 主要評価項目.....478
2.7.6.22.4.2 副次的評価項目.....481
2.7.6.22.5 安全性の結果.....494
2.7.6.22.6 結論.....523
2.7.6.23 K-877 ピタバスタチン併用時の用量反応試験（K-877-13）.....524
2.7.6.23.1 治験方法.....524
2.7.6.23.2 被験者の内訳.....531
2.7.6.23.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....533
2.7.6.23.4 有効性の結果.....535
2.7.6.23.4.1 主要評価項目.....535
2.7.6.23.4.2 副次的評価項目.....537
2.7.6.23.5 安全性の結果.....547
2.7.6.23.6 薬物動態の結果.....558
2.7.6.23.7 結論.....560
2.7.6.24 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）.....561
2.7.6.24.1 治験方法.....561

2.7.6.24.2 被験者の内訳 569
2.7.6.24.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 571
2.7.6.24.4 有効性の結果 576
2.7.6.24.4.1 主要評価項目 576
2.7.6.24.4.2 副次的評価項目 577
2.7.6.24.5 安全性の結果 582
2.7.6.24.6 結論 596
2.7.6.25 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） 598
2.7.6.25.1 治験方法 598
2.7.6.25.2 被験者の内訳 605
2.7.6.25.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 607
2.7.6.25.4 有効性の結果 611
2.7.6.25.4.1 主要評価項目 611
2.7.6.25.4.2 副次的評価項目 613
2.7.6.25.5 安全性の結果 619
2.7.6.25.6 結論 658
2.7.6.26 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） 659
2.7.6.26.1 治験方法 659
2.7.6.26.2 被験者の内訳 669
2.7.6.26.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 673
2.7.6.26.4 有効性の結果 677
2.7.6.26.4.1 主要評価項目 677
2.7.6.26.4.2 副次的評価項目 678
2.7.6.26.4.2.1 治療期第 1 期 678
2.7.6.26.4.2.2 治療期第 1 期及び第 2 期 685
2.7.6.26.5 薬物動態の結果 698
2.7.6.26.6 安全性の結果 701
2.7.6.26.6.1 治療期第 1 期 701
2.7.6.26.6.2 治療期全体（治療期第 1 期及び治療期第 2 期） 712
2.7.6.26.6.3 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 728
2.7.6.26.7 結論 768
2.7.6.26.7.1 治療期第 1 期 768
2.7.6.26.7.2 治療期第 1 期及び第 2 期 769
2.7.6.27 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（K-877-201） 770
2.7.6.27.1 治験方法 770
2.7.6.27.2 被験者の内訳 779
2.7.6.27.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 784

2.7.6.27.4 有効性の結果 790
2.7.6.27.4.1 主要評価項目 790
2.7.6.27.4.2 副次的評価項目 794
2.7.6.27.5 安全性の結果 800
2.7.6.27.6 薬物動態の結果 824
2.7.6.27.7 結論 824
2.7.6.28 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） 825
2.7.6.28.1 治験方法 825
2.7.6.28.2 被験者の内訳 833
2.7.6.28.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 836
2.7.6.28.4 有効性の結果 841
2.7.6.28.4.1 主要評価項目 841
2.7.6.28.4.2 副次的評価項目 844
2.7.6.28.4.2.1 治療期 24 週 844
2.7.6.28.4.2.2 治療期 52 週 848
2.7.6.28.5 安全性の結果 853
2.7.6.28.5.1 治療期 24 週 853
2.7.6.28.5.2 治療期 52 週 863
2.7.6.28.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述 876
2.7.6.28.5.3.1 死亡例の叙述 876
2.7.6.28.5.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述 878
2.7.6.28.6 薬物動態の結果 913
2.7.6.28.7 結論 913
2.7.6.28.7.1 治療期 24 週 913
2.7.6.28.7.2 治療期 52 週 913
2.7.6.29 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（K-877-108） 915
2.7.6.29.1 治験方法 915
2.7.6.29.2 被験者の内訳 923
2.7.6.29.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 923
2.7.6.29.4 薬力学の結果 924
2.7.6.29.5 薬物動態の結果 926
2.7.6.29.6 安全性の結果 930
2.7.6.29.7 結論 931
2.7.6.30 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（K-877-109） 933
2.7.6.30.1 治験方法 933
2.7.6.30.2 被験者の内訳 941
2.7.6.30.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 942

2.7.6.30.4 薬物動態の結果 943
2.7.6.30.5 安全性の結果 949
2.7.6.30.6 結論 951

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
Apo	apolipoprotein	アポリポ蛋白
Apo AI	apolipoprotein AI	アポリポ蛋白 AI
Apo AII	apolipoprotein AII	アポリポ蛋白 AII
Apo AV	apolipoprotein AV	アポリポ蛋白 AV
Apo B	apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
Apo B48	apolipoprotein B48	アポリポ蛋白 B48
Apo B100	apolipoprotein B100	アポリポ蛋白 B100
Apo CII	apolipoprotein CII	アポリポ蛋白 CII
Apo CIII	apolipoprotein CIII	アポリポ蛋白 CIII
Apo E	apolipoprotein E	アポリポ蛋白 E
APRI	AST to platelet ratio index	AST、血小板数比インデックス
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	ボディー・マス指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHD	coronary heart disease	冠動脈性心疾患
CETP	cholesteryl ester transfer protein	コレステリルエステル転送蛋白
ChE	cholinesterase	コリンエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	chloride	クロール
CM	chylomicron	カイロミクロン
CM-C	chylomicron-cholesterol	カイロミクロン-コレステロール

略号一覧（続き）

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
CM-TG	chylomicron-triglyceride	カイロミクロン-トリグリセリド
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CVD	cardiovascular disease;	心血管疾患
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DF	degree of freedom	自由度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FFA	free fatty acid	遊離脂肪酸
FGF21	fibroblast growth factor 21	線維芽細胞成長因子 21
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス抗原
HBsAg		
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
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
HDL-TG	high density lipoprotein-triglyceride	高比重リポ蛋白-トリグリセリド
HDL_2-C	high density lipoprotein two-cholesterol	高比重リポ蛋白 2-コレステロール
HDL_3-C	high density lipoprotein three-cholesterol	高比重リポ蛋白 3-コレステロール
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMG-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
HOMA-R	homeostatic model assessment-R	インスリン抵抗性を示す指標
HOMA-β	homeostatic model assessment-β	インスリン分泌機能を示す指標

略号一覧（続き）

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	heart rate	心拍数
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準比
K	potassium	カリウム
LCAT	lecitin cholesterol acyltransferase	レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
LDL-TG	low density lipoprotein-triglyceride	低比重リポ蛋白-トリグリセリド
LOCF	last observation carried forward	-
LPL	lipoprotein lipase	リポ蛋白リパーゼ
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
MCH	erythrocyte mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	erythrocyte mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	erythrocyte mean corpuscular volume	平均赤血球容積
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
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
Na	sodium	ナトリウム

略号一覧（続き）

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
NCEP ATP III	National cholesterol education program Adult Treatment Panel III	-
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	-
NMR	nuclear magnetic resonance analysis	核磁気共鳴分析
non HDL-C	non-high density lipoprotein-cholesterol	non-HDL-コレステロール
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会心機能分類
OATP	Organic Anion-Transporting Polypeptide	有機アニオントランスポーター
P	inorganic phosphate	無機リン
PAF-AH	platelet-activating factor acetylhydrolase	血小板活性胃因子アセチルヒドロラーゼ
PAGE	poly-acrylamide gel electrophoresis	ポリアクリルアミドゲル電気泳動
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	-
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
pH	potential hydrogen	水素イオン指数
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PLTP	plasma phospholipid transfer protein	リン脂質転送蛋白質
PON1	Paraoxonase 1	パラオキソナーゼ 1
PPARα	peroxisome proliferator-activated receptor α	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
Preß1 HDL	preß1 high density lipoprotein	-
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
QD	once daily	1 日 1 回
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

略号一覧（続き）

略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
QTcI	individually corrected QT interval	個別の被験者データに基づく補正 QT 間隔
RLP-C	remnant like particles-cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
SAA	serum amyloid A	血清アミロイド A
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SU 剤	sulfonyl urea	スルホニル尿素剤
TC	total cholesterol	総コレステロール
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象、又は投与前からみられたが治験中に重症度が悪化した有害事象
TG	triglyceride	トリグリセリド
UPLC-MS/MS	ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白
VLDL-C	very low density lipoprotein-cholesterol	超低比重リポ蛋白-コレステロール
VLDL-TG	very low density lipoprotein-triglyceride	超低比重リポ蛋白-トリグリセリド
WBC	white blood cell	白血球
X-P	X-ray photograph	X 線写真

-: 該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

薬物動態パラメーター一覧

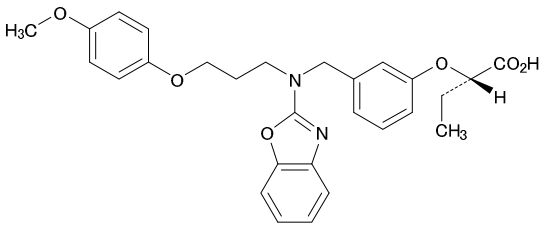
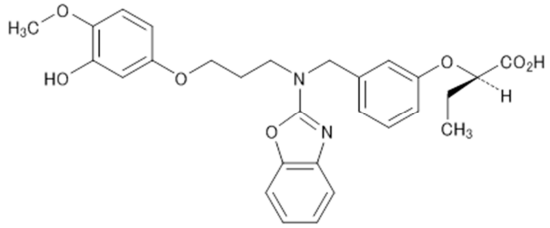
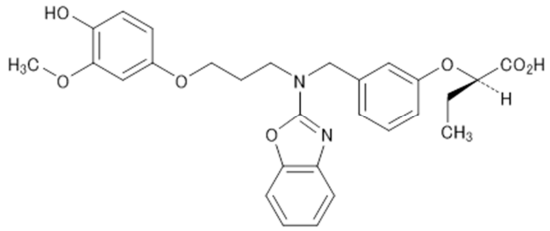
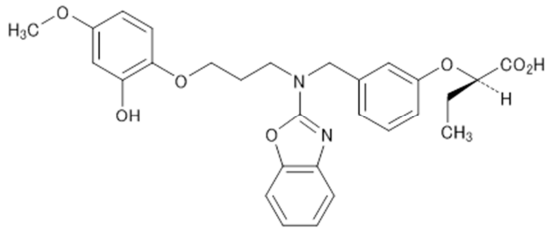
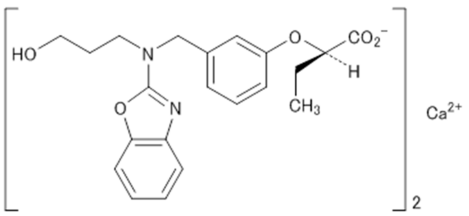
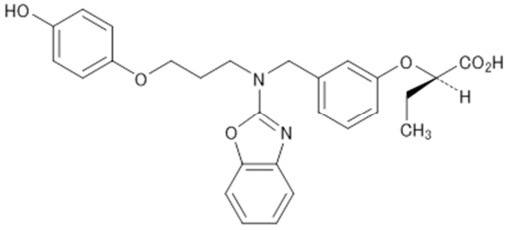
略号	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
Ae	urinary/fecal excretion amount	尿中/糞中排泄量
%Ae	urinary/fecal excretion rate	尿中/糞中排泄率
$\%Ae_{0-\tau}$	percentage of the administered drug excreted in urine over 1 dosing interval in 1 dose administered	1回投与量に対する投与間隔τ時間あたりの尿中排泄率
AUC	area under the concentration vs time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the concentration vs time curve from dosing to infinity	時点0から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration vs time curve from dosing to the last measurable concentration	時点0から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	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
$AUC\%_{extrap}$	% AUC extrapolated beyond the last measurable time point	最終測定時間を超えて外挿したAUCの割合（%）
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 K-877 (or by each metabolite)	全ての成分による総曝露量に占めるK-877未変化体（又は各代謝物）の割合
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-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-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

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）
OATP	Organic Anion-Transporting Polypeptide	有機アニオントランスポーター
R	estimate of accumulation based on the elimination rate	消失速度に基づく累積係数
$Robs_{AUC}$	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
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

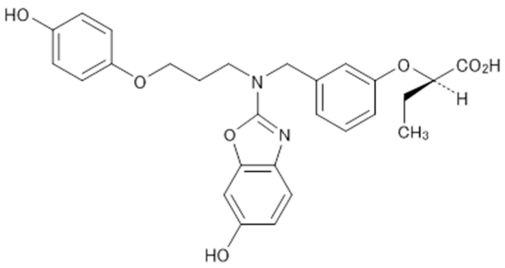
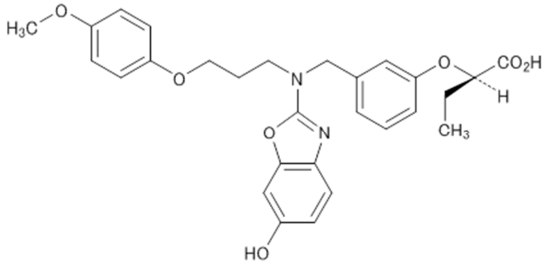
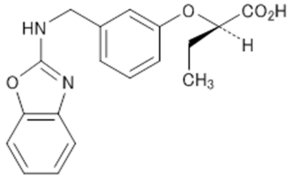
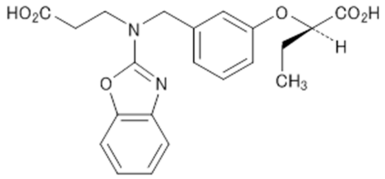
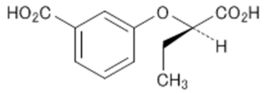
2.7.6 個々の試験のまとめ

代謝物の構造一覧表

名称	構造式
(*S*)-ペマフィブラート	
K-15823	
K-15824	
K-15825	
K-15827 (合成標準品はカルシウム塩、代謝物はフリー体として表示)	
K-15828	

2.7.6 個々の試験のまとめ

代謝物の構造一覧表 （続き）

名称	構造式
K-15830	
K-15834	
K-23467	
K-23469	
K-23605	

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧

資料番号 評価/参考	試験の 種類	治験実施 計画書番号 実施国	治験の概要	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与 期間
5.3.1.1-1 (5.3.3.1-3) 参考資料	臨床薬理	K-877-07 英国	健康男性被験者を対象とした ^{14}C-K-877 の吸収、代謝及び排泄の評価並びに K-877 の絶対バイオアベイラビリティの推定	健康成人男性対象、単施設、1 群 2 期クロスオーバー試験、非盲検試験	A: 0.2 mg(非標識体)経口、 0.002 mg(標識体)静注 B: 0.8 mg(標識体)経口	8 例	単回 ×2 期
5.3.3.1-1 評価資料	第 I 相	K-877-01 日本	K-877 国内第 I 相単回投与試験	健康成人男性対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	0.3、0.5、1.0 mg プラセボ	24 例(各群 8 例) 6 例	単回
5.3.3.1-2 (5.3.3.2-1) 評価資料	第 I 相	K-877-03 日本	K-877 第 I 相反復投与試験	健康成人男性及び高 TG 血症患者対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験	健康成人男性: 0.1、0.2、0.4 mg/日(1 日 1 回) 0.2、0.4、0.8 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	48 例(各群 8 例) 12 例	7 日
					高 TG 血症患者: 0.2 mg/日(1 日 1 回)、 0.2 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	20 例(各群 10 例) 10 例	15 日
5.3.3.1-4 参考資料	第 I 相	K-877-101 米国	健康成人志願者に K-877 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	健康成人対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4、0.8 mg/日 (1 日 2 回) 0.4、0.8、1.6 mg/日 (1 日 1 回) プラセボ	70 例(各群 10 例) 14 例	7 日
5.3.3.3-1 評価資料	臨床薬理	K-877-10 日本	肝機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験	肝硬変患者、脂肪肝患者及び肝機能正常者対象、多施設、非盲検、単回投与試験	0.2 mg	34 例(肝硬変患者 16 例、脂肪肝患者 10 例、肝機能正常者 8 例)	単回
5.3.3.3-2 評価資料	臨床薬理	K-877-12 日本	腎機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験	腎機能障害者及び腎機能正常者対象、単施設、非盲検、単回投与試験	0.2 mg	41 例(腎機能障害者 33 例、腎機能正常者 8 例)	単回

臨床試験一覧（続き）

資料番号 評価/参考	試験の 種類	治験実施 計画書番号 実施国	治験の概要	試験デザイン	K-877 の用法・用量	被験者数	投与 期間
5.3.3.4-1 評価資料	臨床薬理	K-877-02 日本	K-877 食事の影響試験	健康成人男性対象、単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg(空腹時) 0.4 mg(食後)	12 例 (空腹時先行群 6 例、食後先行群 6 例)	単回 ×2 期
5.3.3.4-2 評価資料	臨床薬理	K-877-05 日本	K-877 とピタバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	健康成人男性対象、単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) ピタバスタチン 4mg/日(1 日 1 回)	18 例(各群 3 例)	7 日
5.3.3.4-3 評価資料	臨床薬理	K-877-06 日本	K-877 とアトルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	健康成人男性対象、単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) アトルバスタチン 20mg/日(1 日 1 回)	18 例(各群 3 例)	7 日
5.3.3.4-4 評価資料	臨床薬理	K-877-18 日本	K-877 とプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用の検討試験	健康成人男性対象、単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラバスタチン 20mg/日(1 日 1 回) シンバスタチン 20mg/日(1 日 1 回) フルバスタチン 60mg/日(1 日 1 回)	プラバスタチン投与 18 例(各群 3 例)、シンバスタチン投与 20 例 (各群 3～5 例)、フルバスタチン投与 19 例 (各群 3～4 例)	7 日
5.3.3.4-5 参考資料	臨床薬理	K-877-08 英国	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	健康成人男性対象、単施設、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) ロスバスタチン 20mg(1 日 1 回)	29 例(各群 4～6 例)	7 日
5.3.3.4-6 評価資料	臨床薬理	K-877-20 日本	K-877 0.1 mg 錠 食事の影響試験	健康成人男性対象、単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.1 mg(空腹時) 0.1 mg(食後)	16 例 (空腹時先行群 8 例、食後先行群 8 例)	単回 ×2 期
5.3.3.4-7 参考資料	臨床薬理	K-877-103 米国	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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg シクロスポリン（Cy） 600 mg	20 例	単回 ×2 期 Cy : 単回
5.3.3.4-8 参考資料	臨床薬理	K-877-104 米国	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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg クラリスロマイシン（Cl） 1000 mg/日(1 日 2 回)	20 例	単回 ×2 期 Cl : 8 日

臨床試験一覧（続き）

資料番号 評価/参考	試験の種類	治験実施計画書番号 実施国	治験の概要	試験デザイン	K-877 の用法・用量	被験者数	投与期間
5.3.3.4-9 参考資料	臨床薬理	K-877-105 米国	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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg フルコナゾール（F） 400 mg/日(1 日 1 回)	20 例	単回×2 期 F：11 日
5.3.3.4-10 参考資料	臨床薬理	K-877-106 米国	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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.8 mg/日(1 日 2 回) ジゴキシン（D） 0.5 mg/日(1 日 2 回)[初日のみ 0.25 mg/日(1 日 1 回)]	20 例	6 日 D：16 日
5.3.3.4-11 参考資料	臨床薬理	K-877-107 米国	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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 3 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg リファンピシン（R） 600 mg/日(1 日 1 回)	20 例	単回×3 期 R：11 日
5.3.3.4-12 参考資料	臨床薬理	K-877-108 米国	K-877 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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) ワルファリン（W） 1、2 日目 5mg/日(1 日 1 回)、3 日目より投与量調整、10 日目以降維持用量	20 例	8 日 W: 21 日
5.3.3.4-13 参考資料	臨床薬理	K-877-109 米国	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	健康成人対象、単施設、非盲検、1 群 3 期クロスオーバー比較試験	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)	20 例	単回×3 期 Clo：6 日
5.3.4.1-1 評価資料	臨床薬理	K-877-102 米国	Thorough QT 試験	健康成人対象、単施設、無作為化、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー比較試験	プラセボ 0.4 mg 1.6 mg モキシフロキサシン 400 mg	56 例	単回×4 期

臨床試験一覧（続き）

資料番号 評価/参考	試験の 種類	治験実施 計画書番号 実施国	治験の概要	試験デザイン	K-877 の用法・用量	被験者数	投与 期間
5.3.4.2-1 評価資料	臨床薬理	K-877-11 日本	K-877 HDL 機能評価試験	脂質異常症患者対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	33 例 (プラセボ先行群 16 例、K-877 先行群 17 例)	4 週
5.3.4.2-2 評価資料	臨床薬理	K-877-19 日本	K-877 インスリン感受性評価試験	脂質異常症患者対象、単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.4 mg/日(1 日 2 回) プラセボ	27 例 (0.4 mg/日 19 例、 プラセボ 8 例)	12 週
5.3.5.1-1 評価資料	第 II 相	K-877-04 日本	K-877 第 II 相用量探索的試験	脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.05、0.1、0.2、0.4 mg/日(1 日 2 回) フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回) プラセボ	224 例 (0.05 mg/日 37 例、 0.1 mg/日 37 例、 0.2 mg/日 38 例、 0.4 mg/日 39 例、 フェノフィブラート 100 mg/日 37 例 プラセボ 36 例)	12 週
5.3.5.1-2 評価資料	第 II/III 相	K-877-09 日本	K-877 フェノフィブラートとの比較検証試験	脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4 mg/日 (1 日 2 回) フェノフィブラート 100、200 mg/日 (1 日 1 回) プラセボ	526 例 (0.1 mg/日 45 例、 0.2 mg/日 128 例、 0.4 mg/日 85 例、 フェノフィブラート 100 mg/日 85 例、 200 mg/日 140 例、 プラセボ 43 例)	12 週

臨床試験一覧（続き）

資料番号 評価/参考	試験の 種類	治験実施 計画書番号 実施国	治験の概要	試験デザイン	K-877 の用法・用量	被験者数	投与 期間
5.3.5.1-3 評価資料	第 III 相	K-877-13 日本	K-877 ピタバスタチン併用時の用量反応試験	脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4 mg/日 (1 日 2 回) プラセボ	188 例 (0.1 mg/日 45 例、 0.2 mg/日 49 例、 0.4 mg/日 48 例、 プラセボ 46 例)	12 週
5.3.5.1-4 評価資料	第 III 相	K-877-17 日本	K-877 第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験	脂質異常症患者対象、多施設、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.2、0.4 mg/日 (1 日 2 回) フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)	223 例 (0.2 mg/日 73 例、 0.4 mg/日 74 例、 フェノフィブラート 106.6 mg/日 76 例)	24 週
5.3.5.1-5 評価資料	第 III 相	K-877-15 日本	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした K-877 の長期投与試験	脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	第 1 期 (1)プラセボ(1 日 2 回) (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)	423 例 [(1)108 例、(2)150 例、(3)165 例]	12 週 12 週

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧（続き）

資料番号 評価/参考	試験の種類	治験実施計画書番号 実施国	治験の概要	試験デザイン	K-877 の用法・用量	被験者数	投与期間
5.3.5.1-6-1 (6 ヶ月データ) 評価資料 5.3.5.1-6-2 (1 年データ) 評価資料	第 III 相	K-877-16 日本	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした K-877 の長期投与試験	脂質異常症患者(2 型糖尿病合併)対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	第 1 期 (1)プラセボ(1 日 2 回) (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 166 例 [(1)57 例、(2)54 例、(3)55 例]	24 週 [a] 28 週 [a]
5.3.5.1-7 参考資料	第 II 相	K-877-201 欧州	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	脂質異常症患者対象、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	0.1、0.2、0.4 mg/日 (1 日 2 回)、 0.1、0.2、0.4 mg/日 (1 日 1 回) プラセボ	407 例 [0.1 mg/日 57 例、 0.2 mg/日 58 例、 0.4 mg/日 57 例 (1 日 2 回)、 0.1 mg/日 58 例、 0.2 mg/日 58 例、 0.4 mg/日 59 例 (1 日 1 回) プラセボ 60 例]	12 週
5.3.5.2-1 (6 ヶ月データ) 評価資料 5.3.5.2-1-2 (1 年データ) 評価資料	第 III 相	K-877-14 日本	TG 高値を示す脂質異常症患者を対象とした K-877 の 52 週長期投与試験	脂質異常症患者対象、多施設、非盲検試験	0.2 mg/日 (増量時 0.4 mg/日) (1 日 2 回)	189 例	52 週 [b]

a: 承認申請時は第 1 期までのデータを示した、b: 承認申請時は 24 週投与までのデータを示した

2.7.6.1 健康男性被験者を対象とした ^{14}C-K-877 の吸収、代謝及び排泄の評価並びに K-877 の絶対バイオアベイラビリティの推定（K-877-07）

（参考資料: 5.3.1.1-1）

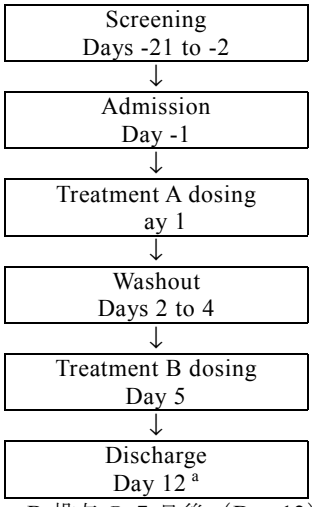
2.7.6.1.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	健康男性被験者を対象とした ^{14}C-K-877 の吸収、代謝及び排泄の評価並びに K-877 の絶対バイオアベイラビリティの推定
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	(1) 主要目的 • ペマフィブラートの代謝プロファイルを明らかにすること • ^{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こと • 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こと (2) 副次目的 • ペマフィブラートの主要な代謝物（既知代謝物及び未知代謝物）を同定すること • ^{14}C-ペマフィブラート及びペマフィブラートを経口投与したときの安全性及び忍容性データを得ること
治験デザイン	1 群 2 期の非盲検試験 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）: 非標識のペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与後、^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg を 15 分間かけて静脈内単回投与 • Treatment B（第 2 期）: ^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与 Treatment A 投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し、投与前日（Day -1）に被験者を入院させた。Day 1 に Treatment A、Day 5 に Treatment B を投与し、Day 2～Day 4 は休薬期間とした。入院期間は、Treatment B 投与の 7 日後（Day 12）まで、尿及び糞中への放射能回収率が 90%を超えるまで、又は 1 日あたりの回収率が 2 日続けて投与放射能の 1%未満となるまでのいずれか早い時期までとした。 Treatment A では、最初の被験者と 2 番目の被験者の投与間隔を 30 分以上空け、静脈内投与の忍容性を確認することとした。以後の投与間隔は 15 分以上とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）

項目	内　容
	 a: 入院期間は、Treatment B 投与の 7 日後（Day 12）まで、尿及び糞中への放射能回収率が 90%を超えるまで、又は 1 日あたりの回収率が 2 日続けて投与放射能の 1%未満となるまでのいずれか早い時期までとした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 健康な男性 2) 年齢 30～65 歳 3) 18.5 < BMI < 32 kg/m^2（治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した場合は、範囲外であっても組入れ可能） 4) 治験期間を通して進んで意思疎通し、治験に参加することができる者 5) 治験参加に文書で同意した者 6) 適切な方法で避妊することに同意した者 (2) 除外基準 1) 3 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者 2) 過去 2 年間に薬物又はアルコール依存の既往歴がある者 3) 週に 21 単位を超えるアルコールを日常的に摂取している者 4) 喫煙者及び 12 ヶ月以内に喫煙していた者、スクリーニング検査時に呼気中一酸化炭素濃度が 10 ppm を超える者 5) 本治験を含む臨床試験での放射線被曝（バックグラウンド放射線は除くが、X 線診断その他の医療被曝を含む）が 12 ヶ月以内に 5 mSv 又は過去 5 年間に 10 mSv を超える者（Ionising Radiation Regulations 1999 で定める職業的な被爆者は本治験の対象から除外する） 6) 治験責任医師の判断で、臨床的に問題となる血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査の異常が認められた者 7) スクリーニング検査時の評価で、本治験の目的や被験者の安全に影響を及ぼすような、臨床的に問題となる既往歴、身体的所見又は心電図の異常が認められた者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）

項目	内　容
	8) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 9) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体の検査で陽性反応が認められた者 10) 臨床的に問題となる心疾患、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患、特に消化器疾患（消化性潰瘍、消化管出血、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群など）の既往歴がある者 11) CK が基準値上限の 1.5 倍を超える者 12) 腎機能異常（推定クレアチニンクリアランス ≤ 80 mL/min）がある者 13) 肝機能異常（ALT、AST、γ-GTP が基準値上限の 1.5 倍を超える）がある者 14) 薬剤又は製剤添加物に対して重篤な副作用や重篤な過敏症を有する者、又はそれらの既往歴がある者 15) 治療を要するアレルギーを有する者、又はその既往歴がある者（症状を呈しておらず､2 ヶ月以内に治療を必要としていない花粉症は許容する） 16) 3 ヶ月以内に 400 mL を超える献血又は失血をした者 17) 治験開始前 14 日以内に処方薬を使用した者、又は最終投与からの経過時間が半減期の 5 倍未満の者（いずれか長い方） 18) 治験開始前 14 日以内に市販薬（漢方薬及び栄養補助食品を含む）を使用した者（4 g/日までのパラセタモールは使用可能） 19) 本治験への参加に主治医が反対している者 20) 治験実施計画書の規定を遵守する意思がない者 21) その他、治験責任医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 8 例 (2) 登録時: 8 例 [被験者数の設定根拠] 本治験は ^{14}C-ペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティ、吸収、代謝及び排泄を評価することを目的とした第 I 相薬物動態試験である。一般に第 I 相での薬物動態パラメータの評価に必要とされる 6 例を確保するため、8 例を登録することとした。
治験薬	(1) Treatment A（第 1 期） • ペマフィブラート 0.2 mg 錠: 1 錠中にペマフィブラートを 0.2 mg 含有する錠剤 • ^{14}C-ペマフィブラート静脈内投与溶液: ^{14}C-ペマフィブラートを 0.002 mg（^{14}C として 10 kBq (270 nCi)以下）含有する溶液 (2) Treatment B（第 2 期） • ^{14}C-ペマフィブラート経口投与溶液: ^{14}C-ペマフィブラートを 0.8 mg（^{14}C として 4.48 MBq (121 μCi)以下）含有する溶液
用法・用量	(1) 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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）

項目	内　容
	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。 (2)　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。
投与期間	Day 1 に Treatment A、Day 5 に Treatment B を投与し、Day 2～Day 4 は休薬期間とした。
評価項目	(1)　薬物動態 1)　Treatment A（第 1 期） • ^{14}C-ペマフィブラート静脈内投与後の ^{14}C-ペマフィブラートの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC\%_{extrap}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Kel、$t_{1/2}$、CL、Vd、V_{ss}） • ^{14}C-ペマフィブラート静脈内投与後の血漿中総放射能濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC\%_{extrap}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Kel、$t_{1/2}$） • 非標識ペマフィブラート経口投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、tlag、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC\%_{extrap}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Kel、$t_{1/2}$、F、CL/F、Vd/F） • 非標識ペマフィブラート経口投与後の既知代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、tlag、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC\%_{extrap}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Kel、$t_{1/2}$） 2)　Treatment B（第 2 期）[注 1)] • ^{14}C-ペマフィブラート経口投与後の血漿中及び全血中総放射能濃度並びに薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、tlag、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC\%_{extrap}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Kel、$t_{1/2}$） • ^{14}C-ペマフィブラート経口投与後のマスバランス、すなわち尿中、糞中、合計（尿中 + 糞中）の総放射能排泄量及び排泄率（尿、糞、合計について総放射能の Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe、CL_r を算出、ただし CL_r は尿のみ） • 血漿、尿及び糞中代謝物の分析・同定 注 1) 上記の項目に加えて、血漿中の ^{14}C-ペマフィブラート及び代謝物の Cmax、tmax、tlag、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC\%_{extrap}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Kel、$t_{1/2}$ 及び CL_r 並びに ^{14}C-ペマフィブラートの CL/F 及び Vd/F を評価する計画であった。しかし、^{14}C-ペマフィブラート及び代謝物の血漿中濃度が十分でなく、測定を行わなかったため、これらの薬物動態パラメータは算出しなかった。 (2)　安全性 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）

項目	内　容
	尿検査)、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温)、12 誘導心電図、身体的所見及び体重
評価スケジュール	表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 参照
統計手法	本治験では仮説検定などの統計手法を用いなかった。 (1)　薬物動態 1)　薬物濃度推移 「評価項目」に示した測定対象の血漿中又は全血中濃度について、各測定時点の基本統計量を算出し、平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール及び対数スケール)。 2)　薬物動態パラメータ ノンコンパートメント解析により、「評価項目」に示した薬物動態パラメータを被験者ごとに推定し、基本統計量を算出した。 3)　マスバランス 「評価項目」に示したパラメータを蓄尿時期ごと、被験者ごとに求め、基本統計量を算出した。また、TotalAe（尿中、糞中、合計）の平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール)。 (2)　安全性 1)　有害事象 Treatment A、Treatment B 別に、有害事象の発現例数及び発現割合を SOC ごと、PT ごとに集計した。 2)　臨床検査及び生理学的検査 Treatment A、Treatment B 別に以下の集計を行った。なお、臨床検査及び心電図のベースラインは、Treatment A では Day -1、Treatment B では Day 5 投与前とし、バイタルサインのベースラインは、Treatment A では Day 1 投与前、Treatment B では Day 5 投与前とした。 • 連続データが得られる検査項目では､各検査時期の測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。 • 臨床検査値（尿検査を除く）では、ベースラインから各検査時期にかけてのシフトテーブル（基準値下限未満、基準値内、基準値上限超）を作成した。 • バイタルサインでは､ベースラインと比較して明らかな変動（収縮期血圧 ＞20 mmHg、拡張期血圧 ＞10 mmHg、脈拍数 ＞15 bpm）を認めた被験者数を集計した。 • 心電図では、QTc（正常、境界域、延長)、QTc 変化量（＜30、30～60、＞60 ms）及び QT（≤500、＞500 ms）をカテゴリーごとに頻度集計した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted] [redacted]UK

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）

項目	内　容
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者のスクリーニング検査日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.1-2 治験のスケジュール

	Days -21 to -2 Screening	Day -1 Admission	Days 1 and 5[a]					Days 2 and 6	
				Time after dosing (h)					
			Predose	0	1.25	1.5	4	24	Discharge[b]
Informed consent	x								
Inclusion/exclusion criteria	x								
Medical history	x								
Height	x								
Body weight	x								x
Physical examination	x								x
Hematology, clinical chemistry, coagulation[c]	x	x	x[d]					x	x
Serology	x								
Urinalysis	x	x	x[e]					x	x
Urine drug screen	x	x							
Carbon monoxide/alcohol breath tests	x	x							
ECG	x	x	x			x	x	x	x
Vital signs	x	x	x			x	x	x	x
Oral IMP administration				x					
IV IMP administration (Treatment A only)					◄►	◄►			
PK blood samples: Treatment A			◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	
PK and metabolite blood samples: Treatment B			◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►
Urine and feces collection (Treatment B only)[f]			◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►
Adverse events[g]	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►	◄►

ECG: electrocardiogram, IMP: investigational medicinal product, IV: intravenous, PK: pharmacokinetic

a: There was a washout period of 3 days between Treatments A and B; dosing therefore took place on Days 1 and 5 respectively

b: 168 h after Treatment B dosing, or until a mass balance recovery from urine and feces of >90%, or 2 consecutive daily recoveries of <1% of the administered radiolabelled dose, was obtained (whichever was the sooner)

c: Samples were taken while subjects were in the fasted state

d: Day 5 (Treatment B) only

e: Treatment B only; urinalysis was carried out on the day before dosing using the sample collected for PK and metabolite profiling and identification

f: Urine and feces were collected for parent drug and total radioactivity measurement, and metabolite profiling and identification, before dosing (a sample was collected on the day before Treatment B dosing for urine and a -24–0 h collection was used for feces) and at 0–24, 24–48, 48–72, 72–96, 96–120, 120–144 and 144–168 h after dosing

g: Monitoring of adverse events continued during the washout between Treatments A and B

薬物動態評価のための採血時点は表 2.7.6.1-3 参照

K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 2 から引用

表 2.7.6.1-3 薬物動態評価のための採血時点

Treatment A (Period 1)

Time relative to oral dose (h)	Predose	0.25	0.5	1	1.25	1.33	1.42	1.5	1.58	1.67	1.83	2	2.25	2.5	3	3.5	4	4.5	5.5	6	7.5	8	9.5	10	11.5	12	13.5	16	24
Pemafibrate (oral dosing)	x	x	x	x				x				x			x		x			x		x		x		x		x	x
Time relative to start of IV infusion (h)					0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	35 min	45 min	1	1.25	1.75	2.25		3.25	4.25		6.25		8.25		10.25		12.25		22.75
^{14}C-Pemafibrate and TR (IV dosing)					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x		x		x		x		x

IV: intravenous, TR: total radioactivity
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 3 から引用

Treatment B (Period 2)

Time relative to oral dose (h)	Predose	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	36	48	60	72	96	120	144	168
Parent drug and total radioactivity	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Metabolite profiling and identification				x	x	x	x	x	x	x		x	x	x								

K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 4 から引用

2.7.6.1.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

治験実施計画書に従って 8 例を治験に組み入れた。全 8 例が Treatment A、Treatment B の順で治験薬を投与され、治験を完了した。

(2) 解析したデータセット

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を安全性の解析対象集団とし、そのうち薬物動態パラメータを推定するために十分な血漿中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た。

治験薬を投与された全 8 例を安全性及び薬物動態の解析対象集団に採用した。ただし、Treatment B 投与後（第 2 期）に 1 例（被験者識別コード 003）で有害事象として便秘が認められたため、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。

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.1-4 に示した。

表 2.7.6.1-4 人口統計学的データ

		Overall (n = 8)
Age (years)	Mean (SD)	49.8 (7.6)
	Median (Min., Max.)	49.5 (38, 62)
Race n (%)	White	7 (87.5)
	Black	1 (12.5)
	Asian	0
	Other	0
Sex n (%)	Male	8 (100)
Height (cm)	Mean (SD)	176.88 (8.94)
	Median (Min., Max.)	175.50 (167.0, 195.0)
Weight (kg)	Mean (SD)	83.91 (13.29)
	Median (Min., Max.)	81.00 (66.0, 109.2)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.70 (2.26)
	Median (Min., Max.)	26.05 (23.7, 29.8)

n: number of subjects with an observation,
SD: standard deviation, Min.: minimum, Max.: maximum
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 14.1.3 から引用

2.7.6.1.4 薬物動態の結果

(1) Treatment A の薬物動態

1) 非標識ペマフィブラート経口投与後の薬物動態

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 2.7.6.1-5 に示した。

表 2.7.6.1-5 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）

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

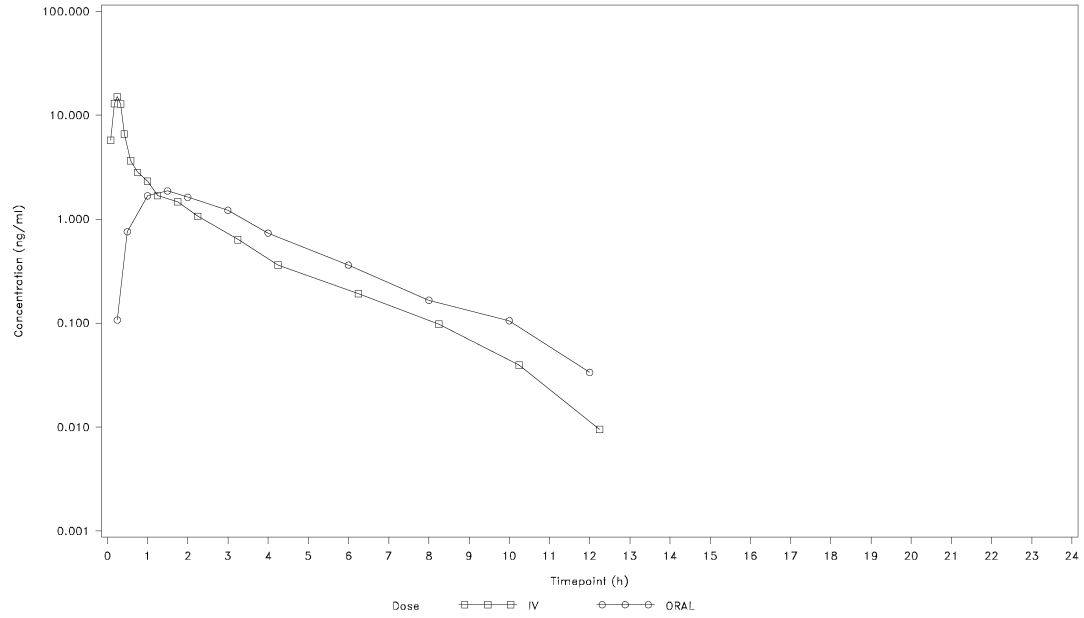
n: number of subjects with an observation, NC: not calculated
a: Unless otherwise stated
b: Units are ng equiv/mL for total radioactivity in plasma and ng equiv/g for total radioactivity in whole blood
c: Geometric mean not calculable; arithmetic mean reported instead
d: Median (range) for tmax and tlag
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

(a) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度

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 2.7.6.1-1 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 時間後に最高値に達した。$t_{1/2}$（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。血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は、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。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）



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

K877: Pemafibrate

K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Figure 9 から引用

図 2.7.6.1-1 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（対数スケール）

(b) 既知代謝物の血漿中濃度

非標識ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与後、本治験計画時に既知であった 4 代謝物のうち、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) ^{14}C-ペマフィブラート静脈内投与後の薬物動態パラメータ

^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg を静脈内単回投与したときの、血漿中の ^{14}C-ペマフィブラート及び総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-6 に示した。

表 2.7.6.1-6 ^{14}C-ペマフィブラートを静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値）

Treatment Analyte Matrix Dose n	A ^{14}C-Pemafibrate Plasma 0.002 mg [n = 8]	A Total Radioactivity Plasma 0.002 mg [n = 8]
Cmax (pg/mL)[a]	153.557	195.073
tmax (h)[b]	0.250 (0.17–0.25)	0.250 (0.25–0.25)
$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·h/mL)[c]	103.554	363.033
$AUC_{0\text{-}inf}$ (pg·h/mL)[c]	106.232	431.818
$t_{1/2}$ (h)	2.500	9.988
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	1.658	10.876
CL (L/h)	18.00	NC
Vd (L)	64.00	NC
V_{ss} (L)	29.00	NC

n: number of subjects with an observation, NC: not calculated
a: Units are pg equiv/mL for total radioactivity in plasma
b: Median (range) for tmax only
c: Units are pg equiv·h/mL for total radioactivity in plasma
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 6 から引用

(a) 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（5 分）後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（10 分）後に、6 例では静脈内投与が終了した投与開始 0.25 時間（15 分）後に最高値に達した。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。

(b) 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（5 分）後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（15 分）後に最高値に達した。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。

3) 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 の薬物動態

^{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、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 2.7.6.1-7 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が認められたため、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。算出結果に違いが見られ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 2.7.6.1-7 ^{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）

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

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（15 分）後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 時間後に最高値に達した。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

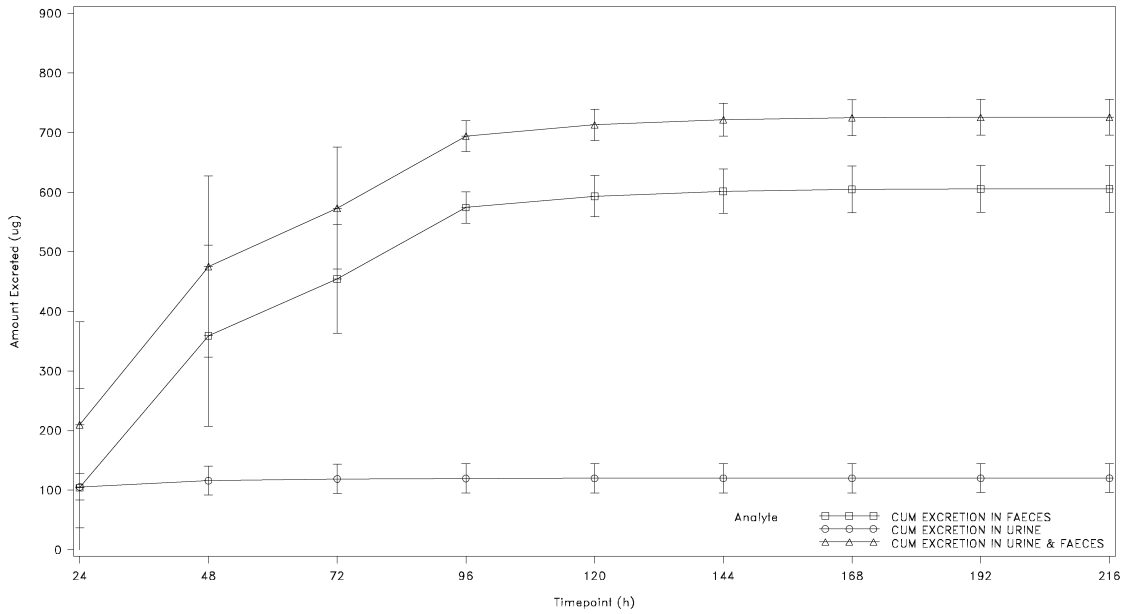
^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与したとき、全血中総放射能濃度は最初の測定時点である投与 0.25 時間（15 分）後から全ての被験者で認められ、いずれの被験者でも投与 1～2 時間後に最高値に達した。その後は二相性で消失し、$t_{1/2}$（幾何平均値、被験者識別コード 003 を含む）は 13.992 時間であった。

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。

3)　^{14}C-ペマフィブラート経口投与後の尿及び糞中排泄

^{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 2.7.6.1-2 に示した。

^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与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。



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

平均値 ± 標準偏差、被験者識別コード 003 を除く
K877: Pemafibrate
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Figure 18 から引用

図 2.7.6.1-2 ^{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）

4) 代謝物の分析・同定

治験総括報告書作成時点で代謝物の分析及び同定は進行中であったが、その後の分析で以下の結果が得られた [本治験の分析報告書（資料 5.3.1.1-2）参照] 。

(a) 血漿

^{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（表 2.7.6.1-8）。

分離された成分のうち、R4 及び R11 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）を上回っており（それぞれペマフィブラート未変化体の 124%及び 136%）、かつ総曝露量（115.15 ng equiv·h/mL）の 10%を超えていた。

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 及び R11 は、それぞれ K-23605 及び K-23467 と K-23469 のグルクロン酸抱合体と推定された。

表 2.7.6.1-8 血漿中に認められた各成分の AUC_{0-24}

	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 5.3.1.1-2)Table 6 から引用改変

(b) 尿

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 ＋K-23467 と同定された。

(c) 糞

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。

2.7.6.1.5 安全性の結果

(1) 有害事象

本治験で認められた有害事象を表 2.7.6.1-9 に示した。

安全性の解析対象集団 8 例中 4 例（50.0%）に 5 件の有害事象が認められ、発現時期はいずれも Treatment B 投与後（第 2 期）であった。有害事象の内訳は腹部不快感、便秘、下痢、皮膚損傷、紅斑性皮疹が各 1 例 1 件であり、腹部不快感と下痢は同一被験者で認められた。

いずれの有害事象も軽度で、治験薬との因果関係は否定された。また、全ての有害事象が治験終了時までに回復又は軽快した。

表 2.7.6.1-9 有害事象の発現例数及び発現割合

SOC [a] PT [a]	合計 (N = 8) n (%)	Treatment A (N = 8) n (%)	Treatment B (N = 8) n (%)
胃腸障害	2 (25.0)	0	2 (25.0)
腹部不快感	1 (12.5)	0	1 (12.5)
便秘	1 (12.5)	0	1 (12.5)
下痢	1 (12.5)	0	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	0	1 (12.5)
皮膚損傷	1 (12.5)	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)
紅斑性皮疹	1 (12.5)	0	1 (12.5)

a: MedDRA Ver. 14.0
K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 9 から引用

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象のために治験を中止した被験者もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）に特筆すべき変動は認められなかった。

(4) 生理学的検査

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重及び身体的所見に特筆すべき変化はなく、臨床的に問題となるような心電図の異常所見も認められなかった。

2.7.6.1.6 結論

健康成人男性に Treatment A（非標識ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与後、^{14}C-ペマフィブラート 0.002 mg を静脈内単回投与）及び Treatment B（^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口単回投与）を投与し、薬物動態及び安全性に関して以下の結論を得た。

(1) 薬物動態

- ^{14}C-ペマフィブラート 0.8 mg を経口投与後の総放射能回収率（平均値）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。
- 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。
- 血漿中総放射能と全血中総放射能の Cmax 及び AUC_{0-t} を比較した結果、放射能の血球への移行はわずかであると考えられた。
- 代謝物を分析した結果、血漿中総曝露量の 10%を超える代謝物が K-23605 及び K-23467 と K-23469 のグルクロン酸抱合体と推定された。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-07）

(2) 安全性

- Treatment A、Treatment B 共に、忍容性は良好であった。
- Treatment A では有害事象は認められなかった。Treatment B では 5 件の有害事象が発現したが、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重及び身体的所見に、特筆すべき変化は認められなかった。

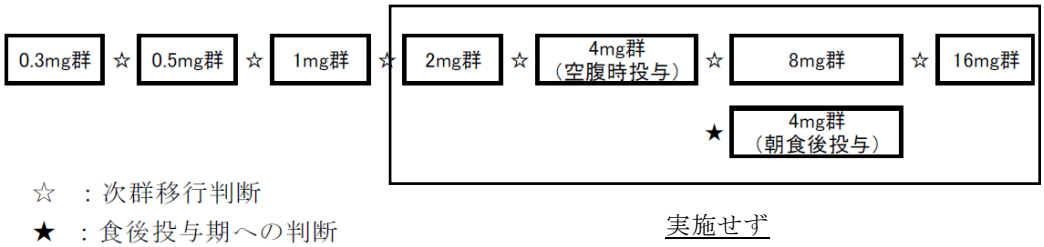
2.7.6.2 K-877 国内第 I 相単回投与試験（K-877-01）

（評価資料: 5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	ペマフィブラートを健康成人男性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。
治験デザイン	全体デザイン: プラセボ対照、無作為化、二重盲検、被験者間用量漸増試験 食事の影響: 1 群 2 期クロスオーバー (1)　計画時 A 群（0.3 mg）から開始し、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）、D 群（2 mg）、E 群（4 mg）、F 群（8 mg）、G 群（16 mg）と高用量群へ移行する。E 群（4 mg）で単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討する。各投与群内でペマフィブラート投与 8 例とプラセボ投与 2 例を無作為に割付け、二重盲検下で治験を実施する。投与群間の無作為化及び盲検化は行わない。 (2)　解析時 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。  ☆　：次群移行判断 ★　：食後投与期への判断 実施せず
対象被験者	(1)　選択基準 1)　健康成人男性志願者 2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-01）

項目	内　容
	(2)　除外基準 1)　薬物アレルギーの既往歴のある者 2)　過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3)　治験薬投与前 4 週間以内に他の治療薬の処方を受けていた者、又は治験参加期間中に投与が必要な者 4)　治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者、又は治験参加期間中に投与が必要な者 5)　治験薬投与前 7 日以内に栄養補助食品を使用した者、又は治験参加期間中に摂取が必要な者 6)　治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 12 週間以内に 400 mL 以上の採血をしていた者 7)　治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者 8)　アルコール依存症又は薬物依存症の者 9)　乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 10)　HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 11)　吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 12)　治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1)　計画時: 70 例（ペマフィブラート投与: 8 例/群、プラセボ投与: 2 例/群、7 群） (2)　登録時: 30 例（ペマフィブラート投与: 8 例/群、プラセボ投与: 2 例/群、3 群） [被験者数の設定根拠] 一般的に安全性評価に必要な 6 例を確保するため、中止等を考慮して各投与群のペマフィブラート投与被験者を 8 例とした。対照としてプラセボ投与被験者 2 例を加え、1 群 10 例に設定した。
治験薬	(1)　ペマフィブラート 0.1 mg 錠 (2)　ペマフィブラート 1 mg 錠 (3)　ペマフィブラート 5 mg 錠 (4)　ペマフィブラートプラセボ錠 プラセボ錠を含む 4 種類の錠剤は互いに識別不能であった。なお、本治験は 1 mg までで終了したため、ペマフィブラート 5 mg 錠は使用しなかった。
用法・用量	群ごとに所定の数のペマフィブラート 0.1 mg 錠、ペマフィブラート 1 mg 錠又はプラセボ錠を、朝空腹時（10 時間以上の絶食）に水 200 mL と共に経口単回投与した。計画時の用法・用量は下表のとおりであったが、本治験は 1 mg までで終了したため、D 群以降は実施しなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-01）

<table>
<tr><td>項目</td><td colspan="8">内　容</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8"><table>
<tr><td>群</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td><td>E
（空腹時
投与期）</td><td>E
（食後
投与期）</td><td>F</td><td>G</td></tr>
<tr><td>用法</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td><td>朝食後</td><td>空腹時</td><td>空腹時</td></tr>
<tr><td>用量</td><td>0.3 mg</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td><td>4 mg</td><td>8 mg</td><td>16 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td colspan="8">単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="8">(1)　薬物動態
ペマフィブラート未変化体及び 4 種の代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の血漿中濃度及び尿中排泄量を測定し、薬物動態パラメータを算出、評価した。
(2)　安全性
有害事象、副作用、生理学的検査（体重、血圧、脈拍数、12 誘導心電図、体温、呼吸数）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糖・脂質検査）の結果を評価した。</td></tr>
<tr><td>評価スケジュール</td><td colspan="8">表 2.7.6.2-2 参照</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="8">有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。
(1)　薬物動態
1)　血漿中薬物濃度推移
ペマフィブラート未変化体及び代謝物の血漿中濃度について、投与量ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。また、投与量ごとの平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール及び片対数スケール）。
2)　薬物動態パラメータ
ペマフィブラート未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定値を用い、モデルによらない方法で、被験者ごとに以下の薬物動態パラメータを算出した。また、投与量ごとに基本統計量を算出した。
• ペマフィブラート未変化体: tmax、Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}t}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F
• 代謝物: tmax、Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}t}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、Kel
3)　尿中排泄量推移
ペマフィブラート未変化体及び代謝物の尿中排泄量（Ae）を用い、モデルによらない方法で被験者ごとに以下のパラメータを算出した。また、投与量ごとに基本統計量を算出した。Ae 及び%Ae は蓄尿時期ごとに求めた。なお、Ae は各蓄尿時期の尿中薬物濃度と尿量から算出した。更に、Ae の平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール）。
• ペマフィブラート未変化体: Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe、CL_r
• 代謝物: Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe、CL_r
4)　線形性の検討</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-01）

項目	内　容
	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（Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、TotalAe、CL/F、$t_{1/2}$、CL_r）を投与量に対してプロットし（ノーマルスケール及び対数スケール）、薬物動態パラメータの用量比例性及び用量独立性を検討した。 (2)　安全性 1)　有害事象及び副作用 投与薬剤（ペマフィブラート、プラセボ）別に有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現割合を集計し、Fisher の直接確率検定を用いて、ペマフィブラート投与時とプラセボ投与時の発現割合を比較した。また、投与薬剤別の有害事象及び副作用を SOC ごと、PT ごとに集計した。 投与量別に有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現割合を集計し、Cochran-Armitage 検定を用いて発現割合の用量反応関係を検討した。また、投与量別の有害事象及び副作用を SOC ごと、PT ごとに集計した。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 (a)　推移 各検査時期の測定値及び投与前からの変化（変化量又は変化率）について、データの性質に応じて基本統計量又はカテゴリーごとの頻度を投与量別に表示し、変化量又は変化率に Wilcoxon 符号付順位検定を適用した。また、連続データが得られる検査項目では、平均値の推移（折れ線グラフ）を投与量別に示した。 (b)　個々の変化 連続データが得られる検査項目では、各被験者の測定値の推移（折れ線グラフ）を示した。また、基準値が設定されている検査項目では、各検査時期の測定値について、投与量別にカテゴリー（基準値下限未満、基準値内、基準値上限超）ごとのシフトテーブルを作成した。 (c)　投与量と変化との関係 データの性質に応じて Jonckheere-Terpstra 検定又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、投与開始時から投与後の変化の用量反応関係を検討した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-01）

表 2.7.6.2-2 治験のスケジュール

項目		スクリーニング検査	Day -1		Day 1															Day 2				Day 3		事後検査 Day 8
時間(時:分)			17:00	19:00	8:00	8:30	9:00	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00	11:00	
投与後時間(時間)			-16	-14	-1	-0.5	0	0.25	*0.5*	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	34	36	48	50	
入院		●	●																							
投薬							●																			
食事				●		○[a]								●			●			●	●	●				
同意取得		●																								
内科的診断		●			●					●		●		●		●		●		●				●		●
自覚症状		●	◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►		●
生理学的検査	バイタルサイン	●			●				●	●		●	●	●	●	●		●		●				●		●
	身長	●																								
	体重 (BMI)	●			●																			●		●
	心電図 (12 誘導心電図)	●			●							●		●						●						●
臨床検査		●			●															●				●		●
乱用薬物検査		●																								
薬物動態	採血				●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●		
	採・蓄尿				●		◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►	◄	―	―	―	►			
退院																									●	

a: E 群の食後投与のみ
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 9-5 から引用

2.7.6.2.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

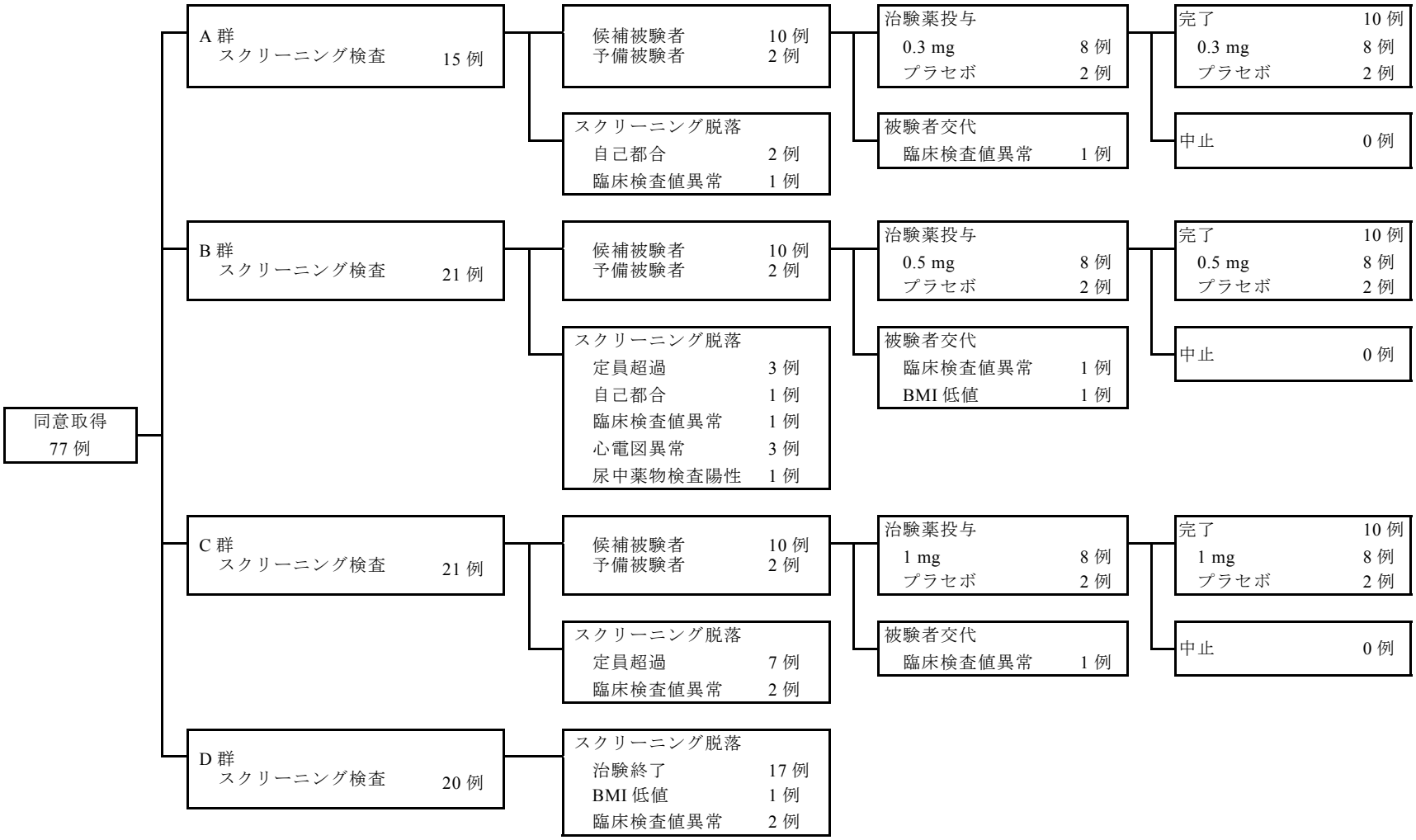
本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

A～D 群で計 77 例から同意を取得した。群ごとにスクリーニング検査を実施し、選択基準を満たした各投与群 10 例をペマフィブラート投与又はプラセボ投与に割付けた。

治験薬を投与された被験者は、A 群 10 例（ペマフィブラート 0.3 mg 投与 8 例、プラセボ投与 2 例）、B 群 10 例（ペマフィブラート 0.5 mg 投与 8 例、プラセボ投与 2 例）、C 群 10 例（ペマフィブラート 1 mg 投与 8 例、プラセボ投与 2 例）であった。全ての被験者が治験を完了した。

なお、本治験は C 群（1 mg 投与）までで終了となったため、D 群の被験者はスクリーニング検査を受けたものの、治験薬を投与されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-01）



K-877-01(資料 5.3.3.1-1)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

治験薬を投与され、その後の情報がある被験者を安全性の解析対象集団とし、30 例（プラセボ 6 例、各投与量 8 例）を採用した。

ペマフィブラート（プラセボを除く）を投与され、その後の薬物濃度の情報がある被験者を薬物動態の解析対象集団とした。プラセボを投与された 6 例を除く 24 例（各投与量 8 例）を薬物動態の解析対象とした。

表 2.7.6.2-3 解析対象集団の内訳

	プラセボ	0.3 mg	0.5 mg	1 mg
投与被験者数	6 例	8 例	8 例	8 例
安全性解析対象	6 例	8 例	8 例	8 例
薬物動態解析対象	－	8 例	8 例	8 例

－: 該当せず

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.2-4 に示した。

表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ

		プラセボ	0.3 mg	0.5 mg	1 mg	Total
年齢	n	6	8	8	8	30
(歳)	Mean(SD)	24.5(4.1)	22.9(3.2)	22.3(1.5)	22.4(2.5)	22.9(2.8)
	Min.	21	20	20	20	20
	Med.	23.0	22.0	22.0	21.5	22.0
	Max.	31	30	25	27	31
身長	n	6	8	8	8	30
(cm)	Mean(SD)	173.32(4.48)	174.35(5.47)	173.49(9.18)	177.43(5.60)	174.73(6.44)
	Min.	166.8	165.2	162.0	171.3	162.0
	Med.	172.65	174.15	170.45	176.40	172.65
	Max.	180.3	180.9	188.5	185.1	188.5
体重	n	6	8	8	8	30
(kg)	Mean(SD)	61.47(5.71)	62.55(2.89)	64.28(15.55)	66.71(5.51)	63.90(8.79)
	Min.	53.3	58.6	54.9	56.7	53.3
	Med.	61.35	62.10	59.25	69.30	62.10
	Max.	70.8	67.5	102.1	71.6	102.1
BMI	n	6	8	8	8	30
(kg/m^2)	Mean(SD)	20.47(1.81)	20.63(0.88)	21.19(3.39)	21.21(1.92)	20.90(2.13)
	Min.	19.2	19.3	18.5	18.8	18.5
	Med.	19.75	20.50	19.75	21.20	20.35
	Max.	24.0	22.3	28.7	24.1	28.7

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 11-1 から引用改変

2.7.6.2.4 薬物動態の結果

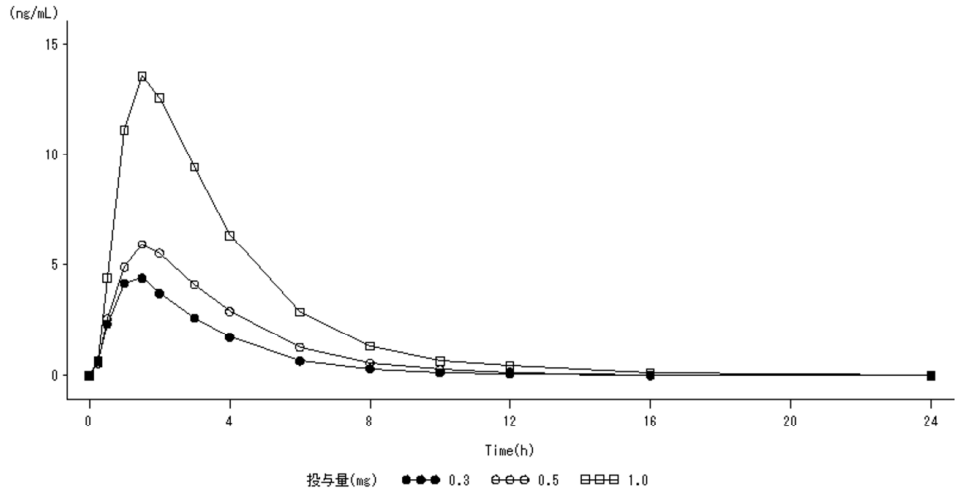
(1) 血漿中薬物濃度推移

ペマフィブラート 7 未変化体、K-15828（*O*-脱メチル体）及び 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 2.7.6.2-2（ノーマルスケール、片対数スケール）、図 2.7.6.2-3（ノーマルスケール）及び図 2.7.6.2-4（ノーマルスケール）に示した。

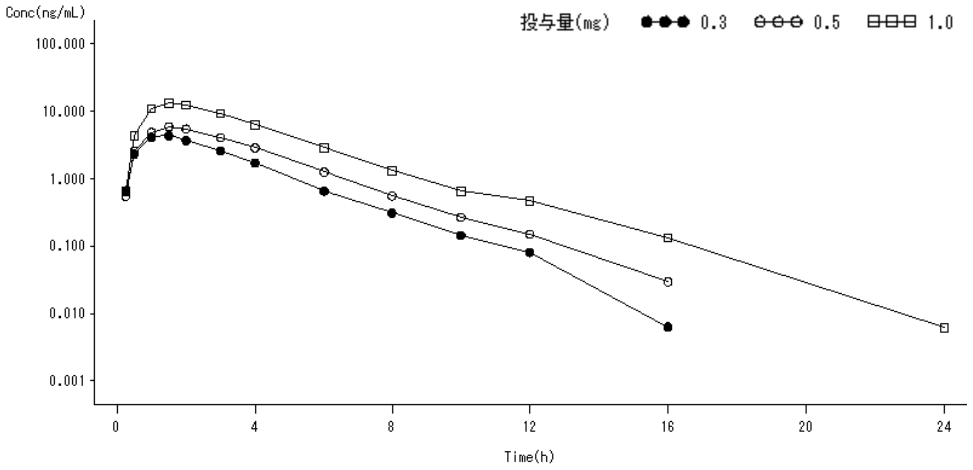
ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は投与約 1.5 時間後に最高値に達し、その後速やかに一相性で消失した。投与 24 時間後には 1 mg 投与の 1 例を除いて定量下限（0.05 ng/mL）未満となった。

K-15828、K-15834 の血漿中濃度は投与 2.0～2.5 時間後（中央値）に最高値に達し、その後速やかに消失した（表 2.7.6.2-6、表 2.7.6.2-7）。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。

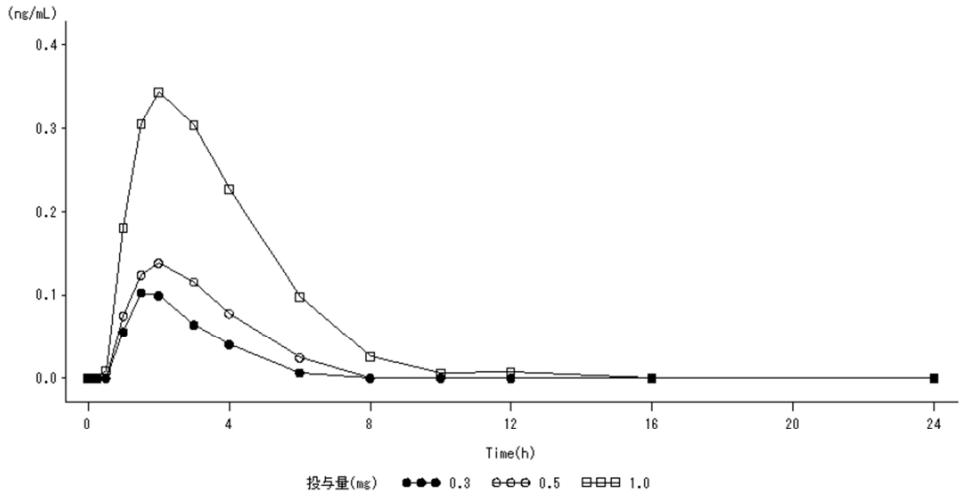


K-877-01(資料 5.3.3.1-1)14.2.3.2 から引用



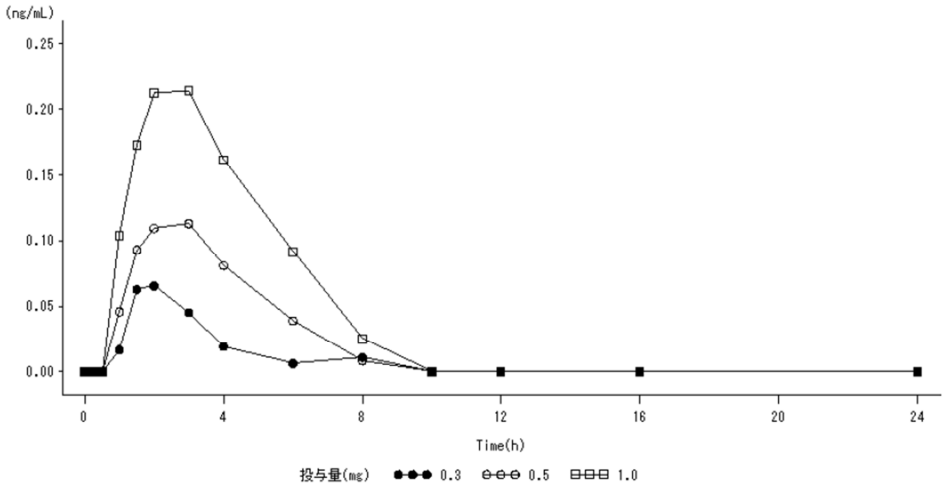
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)図 11-1 から引用

図 2.7.6.2-2 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）



K-877-01(資料 5.3.3.1-1)14.2.3.2 から引用

図 2.7.6.2-3 K-15828 の血漿中濃度（平均値）の推移（ノーマルスケール）



K-877-01(資料 5.3.3.1-1)14.2.3.2 から引用

図 2.7.6.2-4 K-15834 の血漿中濃度（平均値）の推移（ノーマルスケール）

(2) 薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体、K-15828 及び K-15834 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7 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、用量間で大きな差は認められなかった。

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。

表 2.7.6.2-5 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ

		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-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-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-t}	n	8	8	8
(h)	GeoMean (CV)	2.90 (14.4)	3.20 (15.6)	3.54 (13.9)
MRT_{0-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

表 2.7.6.2-6 K-15828 の薬物動態パラメータ

		0.3 mg	0.5 mg	1 mg
Cmax	n	8	8	8
(ng/mL)	GeoMean (CV)	0.099 (50.2)	0.136 (22.5)	0.347 (34.4)
tmax	n	8	8	8
(h)	Med. (Min., Max.)	2.000 (1.50, 3.00)	2.000 (1.50, 3.00)	2.500 (1.50, 3.00)
AUC_{0-t}	n	8	8	8
(ng·h/mL)	GeoMean (CV)	0.137 (109.6)	0.394 (36.2)	1.227 (36.8)

n: 被験者数、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 11-3 から引用改変

表 2.7.6.2-7 K-15834 の薬物動態パラメータ

		0.3 mg	0.5 mg	1 mg
Cmax	n	8	8	8
(ng/mL)	GeoMean (CV)	0.078[a] (46.9)	0.114 (29.7)	0.233 (25.0)
tmax	n	7	8	8
(h)	Med. (Min., Max.)	2.000 (1.50, 8.00)	2.500 (2.00, 3.00)	2.500 (1.50, 3.00)
AUC_{0-t}	n	8	8	8
(ng·h/mL)	GeoMean (CV)	0.118[a] (90.0)	0.358 (57.4)	0.845 (36.2)

n: 被験者数、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、Med.: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値
a: 中央値に基づく
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 11-4 から引用改変

(3) 尿中排泄量

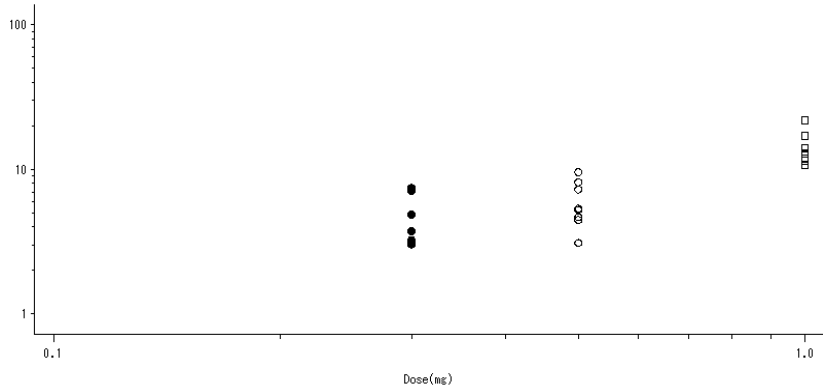
ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の尿中濃度は、全ての被験者、測定時点で定量下限未満であった。

(4) 薬物動態の線形性

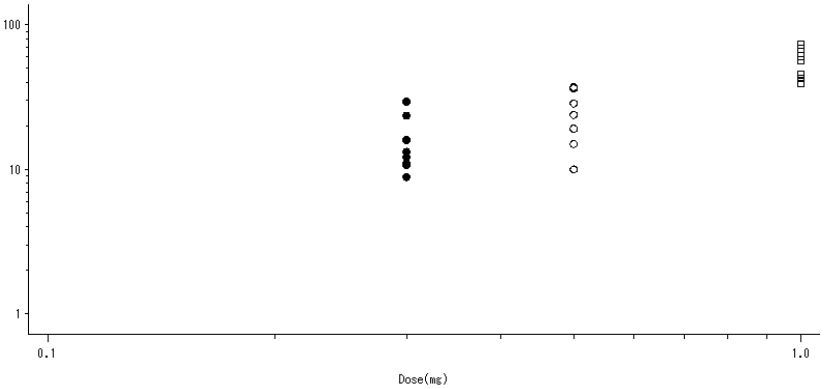
X 軸に投与量、Y 軸にペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}、CL/F、$t_{1/2}$）をプロットした図（対数スケール）を図 2.7.6.2-5 に示した。

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が認められた。一方、CL/F 及び $t_{1/2}$ は用量にかかわらず一定である傾向が認められた。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された。

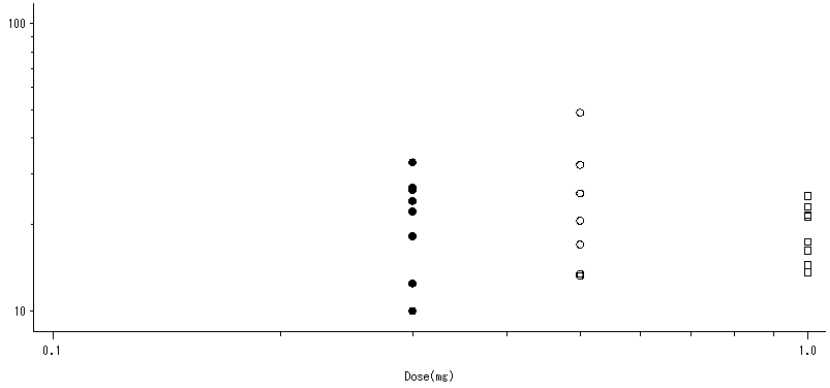
Cmax [ng/mL] (用量比例性の検討)



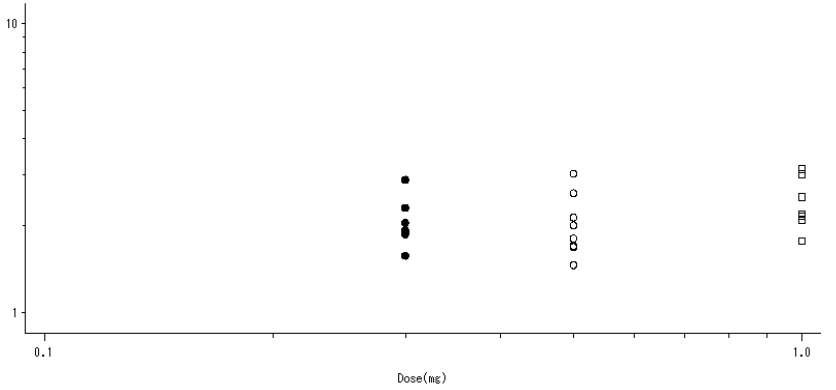
AUC_{0-t} [ng·h/mL] (用量比例性の検討)



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 2.7.6.2-5 ペマフィブラート未変化体の薬物動態の線形性

(5) 食事の影響

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 E 群（4 mg）で検討する計画であったが、C 群（1 mg）までで治験を終了したため、検討できなかった。

(6) 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かった。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[(2) 薬物動態パラメータ参照]、血漿中に存在する K-15828 及び K-15834 の抱合体の量は、ペマフィブラート未変化体と比較して非常に少ない量と推定される。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。

2.7.6.2.5 安全性の結果

(1) 有害事象

本治験で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

有害事象はペマフィブラート投与時（全投与量）に 24 例中 6 例（25.0%）に 9 件、プラセボ投与時に 6 例中 2 例（33.3%）に 3 件発現した。ペマフィブラート投与時とプラセボ投与時で、有害事象の発現割合に有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定、p = 0.645）。また、投与量別の有害事象発現状況は、ペマフィブラート 0.3 及び 0.5 mg でいずれも 8 例中 1 例（12.5%）に 1 件、1 mg で 8 例中 4 例（50.0%）に 7 件であった。1 mg で発現割合が上昇する傾向が見られたが、用量反応性は有意ではなかった（Cochran-Armitage 検定、p = 0.402）。

ペマフィブラート投与時に認められた有害事象の内訳は、血中フィブリノゲン減少（1 mg で 4 例 4 件）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（1 mg で 2 例 2 件）、血中ビリルビン増加（0.5 及び 1 mg で各 1 例 1 件）、血中アルカリホスファターゼ増加（0.3 mg で 1 例 1 件）であった。プラセボ投与時に認められた有害事象の内訳は、血中ビリルビン増加（1 例 1 件）、抱合ビリルビン増加（1 例 1 件）、頭痛（1 例 1 件）であった。

副作用はペマフィブラート投与時（全投与量）に 24 例中 1 例（4.2%）に 1 件、プラセボ投与時に 6 例中 1 例（16.7%）に 1 件発現した。内訳は血中ビリルビン増加（ペマフィブラート 1 mg）及び頭痛（プラセボ）であった。プラセボ投与時に認められた頭痛は軽度であった。本治験では臨床検査値の異常変動の場合、有害事象の程度を評価しなかった。

有害事象はいずれも無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.2-8 有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合

有害事象名 [a] (SOC/PT)	有害事象発現件数/例数 [発現割合(%)]			
	プラセボ n = 6	0.3 mg n = 8	0.5 mg n = 8	1 mg n = 8
臨床検査	2/1 (16.7)	1/1 (12.5)	1/1 (12.5)	7/4 (50.0)
血中フィブリノゲン減少	-	-	-	4/4 (50.0)
血中ビリルビン増加	1/1 (16.7)	-	1/1 (12.5)	1/1 (12.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	-	-	-	2/2 (25.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1/1 (12.5)	-	-
抱合ビリルビン増加	1/1 (16.7)	-	-	-
神経系障害	1/1 (16.7)	-	-	-
頭痛	1/1 (16.7)	-	-	-
合計	3/2 (33.3)	1/1 (12.5)	1/1 (12.5)	7/4 (50.0)

a: MedDRA/J Ver. 11.0、-: 発現せず
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 12-2 から引用

表 2.7.6.2-9 副作用の発現件数、発現例数及び発現割合

有害事象名 [a] (SOC/PT)	副作用発現件数/例数 [発現割合(%)]			
	プラセボ n = 6	0.3 mg n = 8	0.5 mg n = 8	1 mg n = 8
臨床検査	-	-	-	1/1 (12.5)
血中ビリルビン増加	-	-	-	1/1 (12.5)
神経系障害	1/1 (16.7)	-	-	-
頭痛	1/1 (16.7)	-	-	-
合計	1/1 (16.7)	-	-	1/1 (12.5)

a: MedDRA/J Ver. 11.0、-: 発現せず
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 12-3 から引用

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査値の評価

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糖・脂質検査）では、治験薬投与前と比較して有意な変動が散見されたが、ペマフィブラート投与によると思われる変動が認められた項目は、APTT（Day 8 に延長）、フィブリノゲン（Day 8 に減少）、インスリン（Day 2 に減少）、TG（Day 2 に低下）のみであった。

APTT 及びフィブリノゲンについて、治験薬投与前からの変化量を検査時期ごとに表 2.7.6.2-10 に示した。

治験薬投与前から投与 168 時間後（Day 8）までの APTT の変化量（平均値）は、プラセボ投与時に 1.8 秒、ペマフィブラート 0.3、0.5 及び 1 mg 投与時にそれぞれ-0.7、3.4 及び 8.5 秒であった。また、フィブリノゲンの変化量は、プラセボ投与時に 2.5 mg/dL、ペマフィブラート 0.3、0.5 及び 1 mg 投与時にそれぞれ 17.8、-32.6 及び-57.3 mg/dL であった。APTT の延長及びフィブリノゲンの減少には、有意な用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、それぞれ $p = 0.001$ 及び $p < 0.001$）。

表 2.7.6.2-10 APTT 及びフィブリノゲンの変化

項目名	時期 [a]	変化量の平均値(95%信頼区間)				用量反応性 [b]
		プラセボ n = 6	0.3 mg n = 8	0.5 mg n = 8	1 mg n = 8	
APTT (秒)	24 時間	-0.6(-1.7,0.4)	-0.6(-1.3,0.2)	-0.1(-1.1,1.0)	-0.9(-1.6,-0.3)	0.591
	48 時間	-0.3(-2.1,1.4)	-1.0(-2.3,0.3)	-0.9(-1.7,-0.1)	-1.0(-2.4,0.4)	0.415
	168 時間	1.8(-1.4,4.9)	-0.7(-2.6,1.3)	3.4(1.5,5.2)	8.5(2.8,14.1)	0.001**
フィブリノゲン (mg/dL)	24 時間	8.0(1.1,14.9)	0.0(-8.9,8.9)	5.3(-4.2,14.7)	-4.0(-9.4,1.4)	0.041*
	48 時間	20.3(-9.7,50.3)	8.1(-1.4,17.7)	14.9(-9.3,39.1)	3.0(-8.0,14.0)	0.243
	168 時間	2.5(-19.5,24.5)	17.8(-2.2,37.7)	-32.6(-42.6,-22.6)	-57.3(-90.4,-24.1)	0.000**

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: 治験薬単回投与後の経過時間(24 時間 = Day 2、48 時間 = Day 3、168 時間 = Day 8)
b: Jonckheere-Terpstra 検定
K-877-01(資料 5.3.3.1-1)表 12-7 から引用改変

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、血圧、脈拍数、12 誘導心電図、体温、呼吸数）では、治験薬投与前と比較して有意な変動が散見されたが、ペマフィブラート投与による明らかな変動が認められた項目はなかった。また、投与前後共に 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.6 結論

日本人健康成人男性にペマフィブラートを空腹時経口単回投与したとき、1 mg までの安全性に特に問題は認められなかった。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された。薬物動態に対する食事の影響は検討できなかった。

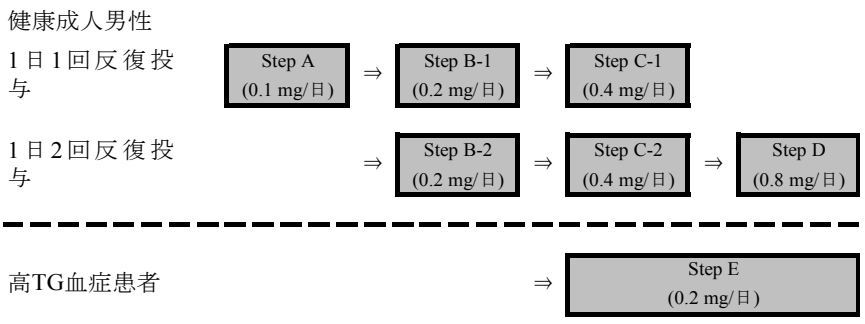
2.7.6.3 K-877 第 I 相反復投与試験（K-877-03）

（評価資料: 5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 第 I 相反復投与試験
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	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。また、探索的に脂質及び血糖に対する影響を検討する。
治験デザイン	(1)　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 (2)　治験方法 本治験は Step A、B-1、B-2、C-1、C-2、D、E の 7 つの Step から構成された。各 Step は段階的に実施した。すなわち、Step B（B-1、B-2）は Step A の、Step C（C-1、C-2）は Step B（B-1、B-2）の、Step D は Step C（C-1、C-2）の、Step E は Step B（B-1、B-2）の全被験者の事後検査が終了し、安全性が確認された後に実施した。 Step A～D ではペマフィブラート群に 8 例、プラセボ群に 2 例を、Step E ではペマフィブラート（1 日 1 回）群、ペマフィブラート（1 日 2 回）群、プラセボ群に各 10 例を無作為に割付け、割付けられた治験薬を二重盲検下で投与した。 
対象被験者	[Step A～D] 対象被験者: 健康成人男性 (1)　選択基準 1)　健康成人男性

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）

項目	内　容
	2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満 (2) 除外基準 1) 薬物アレルギーの既往歴のある者 2) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3) 治験薬投与前 4 週間以内に治療を意図した薬剤の処方を受けていた者、又は治験参加期間中に投与が必要な者 4) 治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 5) 治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 6) アルコール依存症、又は薬物依存症の者 7) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 8) 治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血、又は治験薬投与前 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をしていた者 9) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者 10) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 11) ペマフィブラートを投与された経験がある者 12) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、又は梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 13) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者 [Step E] 対象被験者: 高 TG 血症患者 (1) 選択基準 1) 10 時間以上の絶食下で実施した 2 回のスクリーニング検査で、TG 値がいずれも 150 mg/dL 以上 400 mg/dL 未満の高 TG 血症患者 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の非高齢成人男性 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満 (2) 除外基準 1) 脂質異常症、2 型糖尿病、本態性高血圧症を除き治療を必要とする合併症を有する者（washout 不可能な脂質異常症、2 型糖尿病患者も除く） 2) HbA1c ≥ 8.0%の糖尿病患者 3) 収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg の高血圧症患者 4) AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者

項目	内　容
	5) 薬物アレルギーの既往歴のある者 6) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 7) 治験薬投与前 4 週間以内に、併用可能薬以外の治療を意図した薬剤の処方を受けていた者、又は治験参加期間中に投与が必要な者 8) 治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 9) 治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 10) アルコール依存症、又は薬物依存症の者 11) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 12) 治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血、又は治験薬投与前 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をしていた者 13) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者 14) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 15) ペマフィブラートを投与された経験がある者 16) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、又は梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 17) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	計画時及び登録時: 90 例（Step A～D: 健康成人男性 60 例、Step E: 高 TG 血症患者 30 例） • Step A、B-1、C-1 各 Step 10 例: ペマフィブラート（1 日 1 回）群 8 例、プラセボ（1 日 1 回）群 2 例 • Step B-2、C-2、D 各 Step 10 例: ペマフィブラート（1 日 2 回）群 8 例、プラセボ（1 日 2 回）群 2 例 • Step E 30 例: ペマフィブラート（1 日 1 回）群 10 例、ペマフィブラート（1 日 2 回）群 10 例、プラセボ群 10 例 [被験者数の設定根拠] (1) Step A～D ペマフィブラート（1 日 1 回）群及びペマフィブラート（1 日 2 回）群は、一般的に第 I 相で薬物動態及び安全性を評価する被験者数である 6 例を各

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>Step、各投与群で確保するため、中止・脱落を考慮し 2 例を加えた各 8 例とした。プラセボ群は各 Step で共通のため、2 例ずつとした。
(2)　Step E
一般的に第 I 相で薬物動態及び安全性を評価する被験者数である 6 例を各投与群で確保するため、中止・脱落を考慮し各投与群 10 例とした。対象集団、投与期間、来院形態（通院の時期がある）を考慮し、中止・脱落に対しては Step A～D よりも多い 4 例を想定した。</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>(1)　ペマフィブラート 0.1 mg 錠
(2)　ペマフィブラートプラセボ錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 回群では朝食後 30 分以内に、1 日 2 回群では朝食後 30 分以内及び夕食後 30 分以内に、水 200 mL と共に経口投与した。朝投与と夕投与の間隔は 12 時間とし、朝 8: 00、夕 20: 00 を目安とした。
<table>
<tr><th>Step</th><th>A</th><th>B-1</th><th>B-2</th><th>C-1</th><th>C-2</th><th>D</th><th>E</th></tr>
<tr><td>1 日用量</td><td>0.1 mg</td><td>0.2 mg</td><td>0.2 mg</td><td>0.4 mg</td><td>0.4 mg</td><td>0.8 mg</td><td>0.2　g</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>1 日 1 回</td><td>1 日 1 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 1 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 1 回
1 日 2 回</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>Step A～D: 7 日間（7 日目は朝投与まで）
Step E: 15 日間（15 日目は朝投与まで）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)　評価項目
1)　薬物動態
• ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（tmax、Cmax、Ctrough、$AUC_{0-\tau}$、MRT_{SS}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{SS}/F、Vd_{SS}/F、$Robs_{AUC}$）
• 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（tmax、Cmax、Ctrough、$AUC_{0-\tau}$、MRT_{SS}、$t_{1/2}$、Kel、$Robs_{AUC}$）
• 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）の尿中排泄の有無
2)　安全性
• 有害事象、副作用、生理学的検査（体重、BMI、体脂肪率、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査）の変化
(2)　探索的評価項目
脂質関連及び糖関連臨床検査値の変化</td></tr>
<tr><td>評価スケジュール</td><td>表 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 参照</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）

項目	内　容
	(1)　薬物動態 血漿中薬物濃度推移 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）の血漿中濃度について、投与群ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。また、投与群ごとの平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール及び対数スケール）。 1)　薬物動態パラメータ 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）の血漿中濃度測定値を用い、モデルによらない方法で、被験者ごとに以下の薬物動態パラメータを算出した。また、投与群ごとに基本統計量を算出した。 • ペマフィブラート未変化体: tmax、Cmax、$AUC_{0-\tau}$、Ctrough、MRT_{SS}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{SS}/F、Vd_{SS}/F、$Robs_{AUC}$ • 代謝物: tmax、Cmax、$AUC_{0-\tau}$、Ctrough、MRT_{SS}、$t_{1/2}$、Kel、$Robs_{AUC}$ 2)　定常状態の確認（Step A～D） ペマフィブラート未変化体及び代謝物の Day 2～Day 7 の Ctrough について、投与群ごとの平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール）。 3)　線形性の検討（Step A～D） 1 日 1 回投与時の線形性は Step A、B-1、C-1 で、1 日 2 回投与時の線形性は Step B-2、C-2、D で検討した。Day 7 の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、CL_{SS}/F、$t_{1/2}$）を投与量に対してプロットし、散布図を作成した。またパワーモデルを用いて、Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性を解析した。 4)　尿中排泄量及び抱合体の有無の検討 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）について、尿中排泄の有無を評価し、薬物濃度が認められた被験者の尿中排泄量（Ae）を算出した。また、投与群ごとに基本統計量を算出した。 Step C-2 及び D では、ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の抱合体について、尿中排泄の有無を評価し、薬物濃度が認められた被験者の尿中排泄率を算出した。なお、抱合体は直接測定できないため、「遊離体 + 抱合体」及び「遊離体」の Ae 及び排泄率を算出した。 5)　生体内でのキラル転換の有無の検討 Step C-1 及び D では、ペマフィブラート（R 体）及び対掌体（S 体）の $AUC_{0-\tau}$ から、被験者ごとにラセミ化率を算出した。 (2)　安全性 1)　有害事象及び副作用 投与薬剤（ペマフィブラート、プラセボ）別及び投与群別に、有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現割合を集計し、発現割合に Fisher の直接確率検定を適用した。また、投与薬剤別及び投与群別に、SOC ごと、PT ごとの集計も行った。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）

項目	内　容
	2)　生理学的検査及び臨床検査値（脂質関連検査及び糖関連検査を含む） (a)　推移 連続データが得られる検査項目では、各検査時期の測定値及び投与前からの変化（変化量又は変化率）の基本統計量を投与群ごとに算出し、変化量又は変化率に Wilcoxon 符号付順位検定を適用した。また、投与群ごとに測定値の推移図を作成した。その他の項目では、検査時期ごと、投与群ごとに、各カテゴリーの頻度及び投与前からの変化を示した。 (b)　個々の変化 連続データが得られる検査項目では、各被験者の測定値の推移（折れ線グラフ）を投与群ごとに示した。また、基準値が設定されている検査項目の測定値について、検査時期ごと、投与群ごとに各カテゴリー（基準値下限未満、基準値内、基準値上限超）をシフトテーブルで示した。 (c)　投与量と変化との関係 Step A～D では、データの性質に応じて Jonckheere-Terpstra 検定又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、各検査項目について、一部の時点における治験薬投与前からの変化と 1 日投与量との関係を検討した。同様の検討を 1 日 1 回群のみ、1 日 2 回群のみでも行った。また、脂質関連検査では、用量（1 日 1 回、2 回を区別）に対して検査値の変化をグラフにプロットした。 (d)　脂質関連検査の変化率 Step E では、脂質関連検査を対象に、群、時期、群と時期の交互作用を因子とする繰り返し測定型分散分析を用いて、検査時期ごとに変化率の群間比較を行った。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.3-2 治験のスケジュール（Step A、B-1、C-1）

	Day -1		Day 1																	Day 2						
治験薬投与後経過時間			-1	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	11.5	12	14	16	23	23.5	0	2	5	11.5
時刻(目安)	17:00	19:30	7:00	7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30
治験薬投与	入院				○																		○			
食事		○		○									○				○					○			○	○
診察、問診			○							○											○			○		
生理学的検査																										
体重、BMI、体脂肪率			○																							
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG			○							○											○					
臨床検査(採血・採尿)			○																							
薬物動態																										
血漿中薬物濃度測定(採血)			○			○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○	○			○*			
尿中薬物濃度測定(採尿)			○																							

	Day 3						Day 4						Day 5						Day 6					
治験薬投与後経過時間	23	23.5	0	2	5	11.5	23	23.5	0	2	5	11.5	23	23.5	0	2	5	11.5	23	23.5	0	2	5	11.5
時刻(目安)	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30
治験薬投与			○						○						○						○			
食事		○			○	○		○			○	○		○			○	○		○			○	○
診察、問診	○		○				○			○			○			○			○			○		
生理学的検査																								
体重、BMI、体脂肪率							○																	
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG	○						○						○						○					
臨床検査(採血・採尿)	○												○											
薬物動態																								
血漿中薬物濃度測定(採血)			○*						○*						○*						○*			
尿中薬物濃度測定(採尿)																								

	Day 7																	Day 8						Day 9		
治験薬投与後経過時間	23	23.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	11.5	12	14	16	23	23.5	24	29	35.5	47	47.5	
時刻(目安)	7:00	7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	13:00	19:30	7:00	7:30	11:00
治験薬投与			○																							
食事		○									○				○					○		○	○		○	
診察、問診	○							○											○					○		
生理学的検査																										
体重、BMI、体脂肪率	○																									
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG	○							○											○					○		
臨床検査(採血・採尿)	○																							○		
薬物動態																										
血漿中薬物濃度測定(採血)			○*	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○	○			○					
尿中薬物濃度測定(採尿)			←						蓄尿				→	←				蓄尿			→					

	退院
治験薬投与	
食事	
診察、問診	
生理学的検査	
体重、BMI、体脂肪率	
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG	
臨床検査(採血・採尿)	
薬物動態	
血漿中薬物濃度測定(採血)	
尿中薬物濃度測定(採尿)	

*: 治験薬投与前に採血
Day 14 に事後検査を実施
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 9-2 から引用

表 2.7.6.3-3 治験のスケジュール（Step B-2、C-2、D）

	Day -1		Day 1																	Day 2									
治験薬投与後経過時間		-12.5	-1	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	11.5	0	2	4	11	11.5	0	2	5	11.5	0	2
時刻(目安)	17:00	19:30	7:00	7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	20:00	22:00
治験薬投与	入院				○													○					○				○	
食事		○		○									○				○					○			○	○		
診察、問診			○								○							○			○			○				○
生理学的検査																												
体重、BMI、体脂肪率			○																									
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG			○								○							○			○							
臨床検査(採血・採尿)			○																									
薬物動態																												
血漿中薬物濃度測定(採血)			○		○		○	○	○	○	○		○	○	○		○*	○		○			○*					
尿中薬物濃度測定(採尿)			○																									

	Day 3								Day 4								Day 5								Day 6							
治験薬投与後経過時間	11	11.5	0	2	5	11.5	0	2	11	11.5	0	2	5	11.5	0	2	11	11.5	0	2	5	11.5	0	2	11	11.5	0	2	5	11.5	0	2
時刻(目安)	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	20:00	22:00	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	20:00	22:00	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	20:00	22:00	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	20:00	22:00
治験薬投与			○				○				○				○				○				○				○				○	
食事		○			○	○				○			○	○				○			○	○				○			○	○		
診察、問診	○			○				○	○			○				○	○			○			○		○			○				○
生理学的検査																																
体重、BMI、体脂肪率									○																							
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG	○								○								○								○							
臨床検査(採血・採尿)	○																○															
薬物動態																																
血漿中薬物濃度測定(採血)			○*								○*								○*								○*					
尿中薬物濃度測定(採尿)																																

	Day 7																			Day 8						Day 9		
治験薬投与後経過時間	11	11.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	11.5	12	14	16	23	23.5	24	29	35.5	47	47.5	51
時刻(目安)	7:00	7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	13:00	19:30	7:00	7:30	11:00
治験薬投与			○																							退院
食事		○									○				○					○		○	○		○	
診察、問診	○							○											○					○		
生理学的検査																										
体重、BMI、体脂肪率	○																									
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG	○							○											○					○		
臨床検査(採血・採尿)	○																							○		
薬物動態																										
血漿中薬物濃度測定(採血)			○*	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○					
尿中薬物濃度測定(採尿)	← 蓄尿 →																	← 蓄尿 →								

*: 治験薬投与前に採血
Day 14 に事後検査を実施
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 9-3 から引用

表 2.7.6.3-4 治験のスケジュール（Step E）

	Day -1		Day 1																	Day 2									Day 3				
治験薬投与後経過時間	-12.5		-1	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	11.5	0	2	4	11	11.5	0	2	5	11.5	0	2	11	11.5	0	2	
時刻(目安)	17:00	19:30	7:00	7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	10:00	13:00	19:30	20:00	22:00	7:00	7:30	8:00	10:00	11:00
治験薬投与					○													○					○					○				○		
食事		○		○									○				○					○		○	○					○			
診察、問診			○							○									○		○			○			○		○			○	
生理学的検査																																	
体重、BMI、体脂肪率			○																														
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG			○							○									○		○			○					○				
臨床検査																																	
空腹時(採血・採尿)			○																										○				
非空腹時(採血)																																	
薬物動態																																	
血漿中薬物濃度測定(採血)			○			○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○*	○	○			○*										
尿中薬物濃度測定(採尿)			○																														

入院 / 退院

	Day 7				
治験薬投与後経過時間		11	11.5	0	
時刻(目安)	6:00	7:00	7:30	8:00	11:00
治験薬投与				○	
食事			○		
診察、問診		○			
生理学的検査					
体重、BMI、体脂肪率		○			
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG		○			
臨床検査					
空腹時(採血・採尿)		○			
非空腹時(採血)					
薬物動態					
血漿中薬物濃度測定(採血)					
尿中薬物濃度測定(採尿)					

来院 / 帰宅

	Day 14				Day 15																				Day 16						Day 17		
治験薬投与後経過時間	11.5	0	2	4	11	11.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	11.5	12	14	16	23	23.5	24	29	35.5	47	47.5	51		
時刻(目安)	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	19:30	20:00	22:00	0:00	7:00	7:30	8:00	13:00	19:30	7:00	7:30	11:00		
治験薬投与		○					○																									
食事	○					○									○				○					○		○	○		○			
診察、問診			○		○							○											○					○				
生理学的検査																																
体重、BMI、体脂肪率					○																											
血圧、脈拍、呼吸数、体温、ECG			○		○							○											○					○				
臨床検査																																
空腹時(採血・採尿)					○																		○									
非空腹時(採血)				○								○		○			○			○		○										
薬物動態																																
血漿中薬物濃度測定(採血)							○*	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○	○			○								
尿中薬物濃度測定(採尿)							←						蓄尿								→	←			→								

入院 / 退院

*: 治験薬投与前に採血
Day 22 に事後検査を実施
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 9-4 から引用

2.7.6.3.2 被験者の内訳

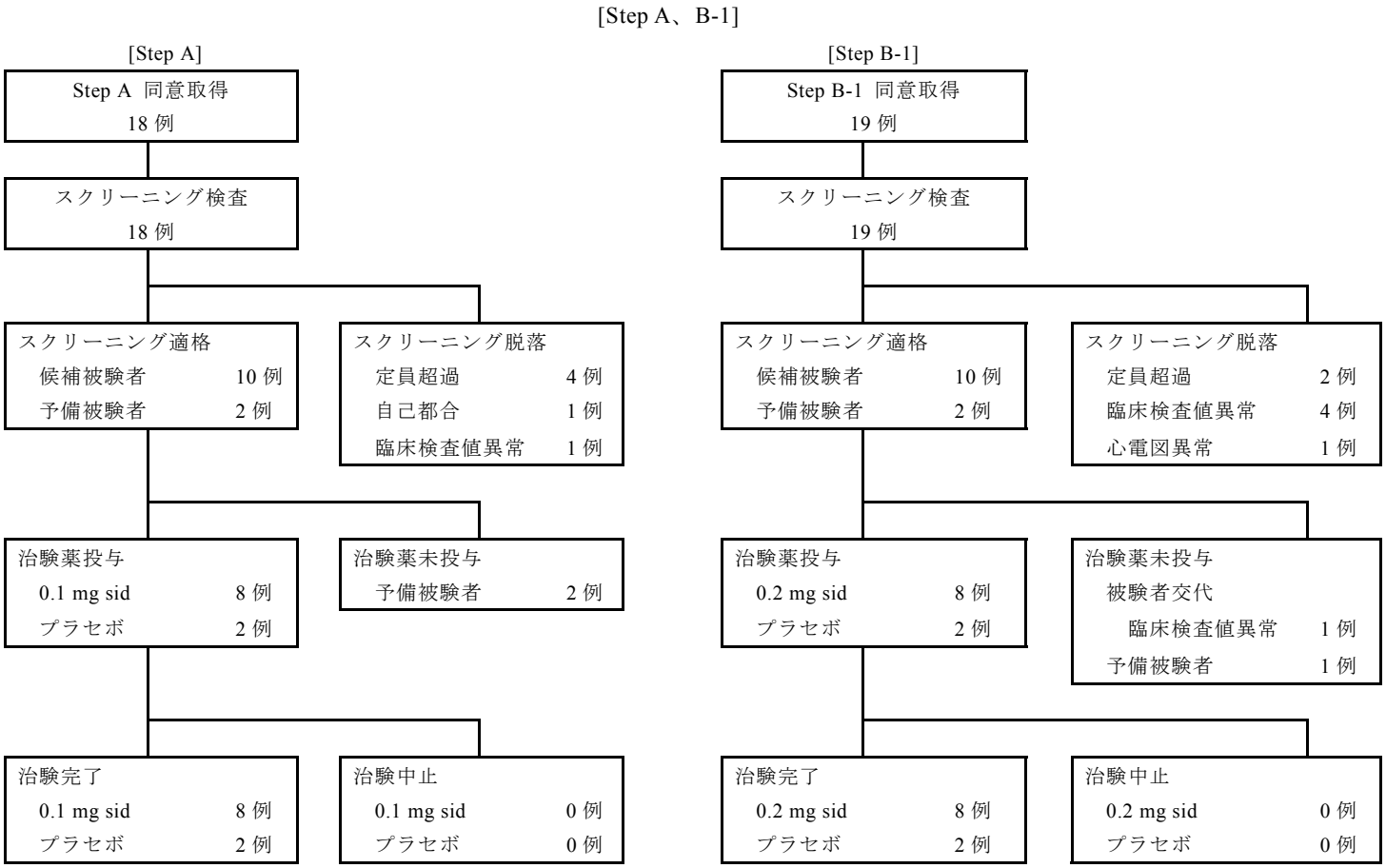
(1) 被験者の内訳

各 Step の被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。

Step A～D では健康成人男性計 113 例から同意を取得した。Step ごとにスクリーニング検査を実施し、選択基準を満たした各 Step 10 例をペマフィブラート群又はプラセボ群に割付けた。Step A、B-1、B-2、C-1、C-2、D で各 10 例（ペマフィブラート群 8 例、プラセボ群 2 例）、計 60 例が治験薬の投与を受け、全ての被験者が治験を完了した。

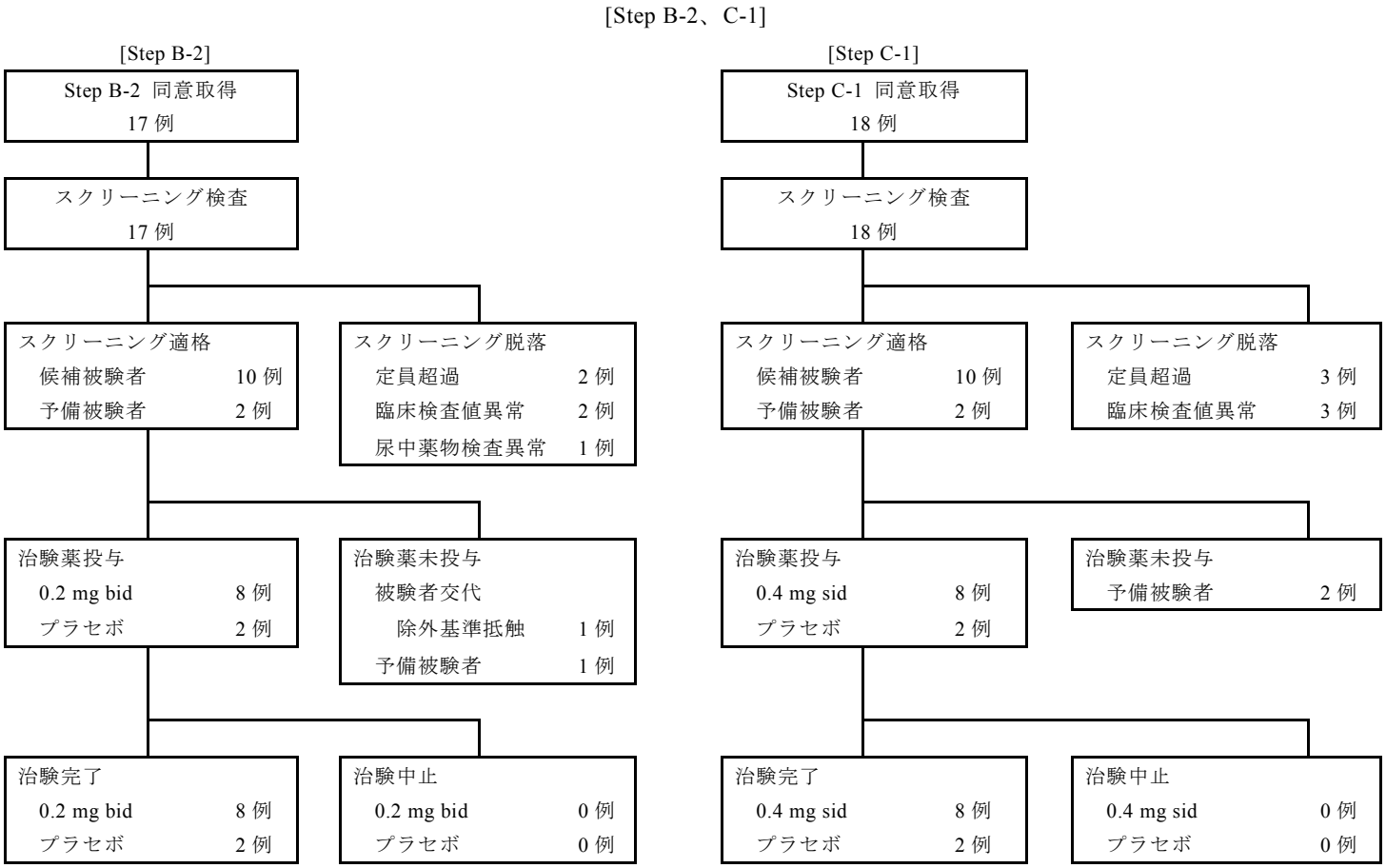
Step E では高 TG 血症患者 45 例から同意を取得し、スクリーニング検査で選択基準を満たした 30 例をペマフィブラート（1 日 1 回）群、ペマフィブラート（1 日 2 回）群、プラセボ群に割付けた。各群 10 例、計 30 例が治験薬の投与を受け、29 例が治験を完了した。未完了の 1 例はペマフィブラート（1 日 1 回）群の被験者で、悪性リンパ腫（MedDRA の PT: リンパ腫）と診断されたため、Day 3 に治験を中止した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）



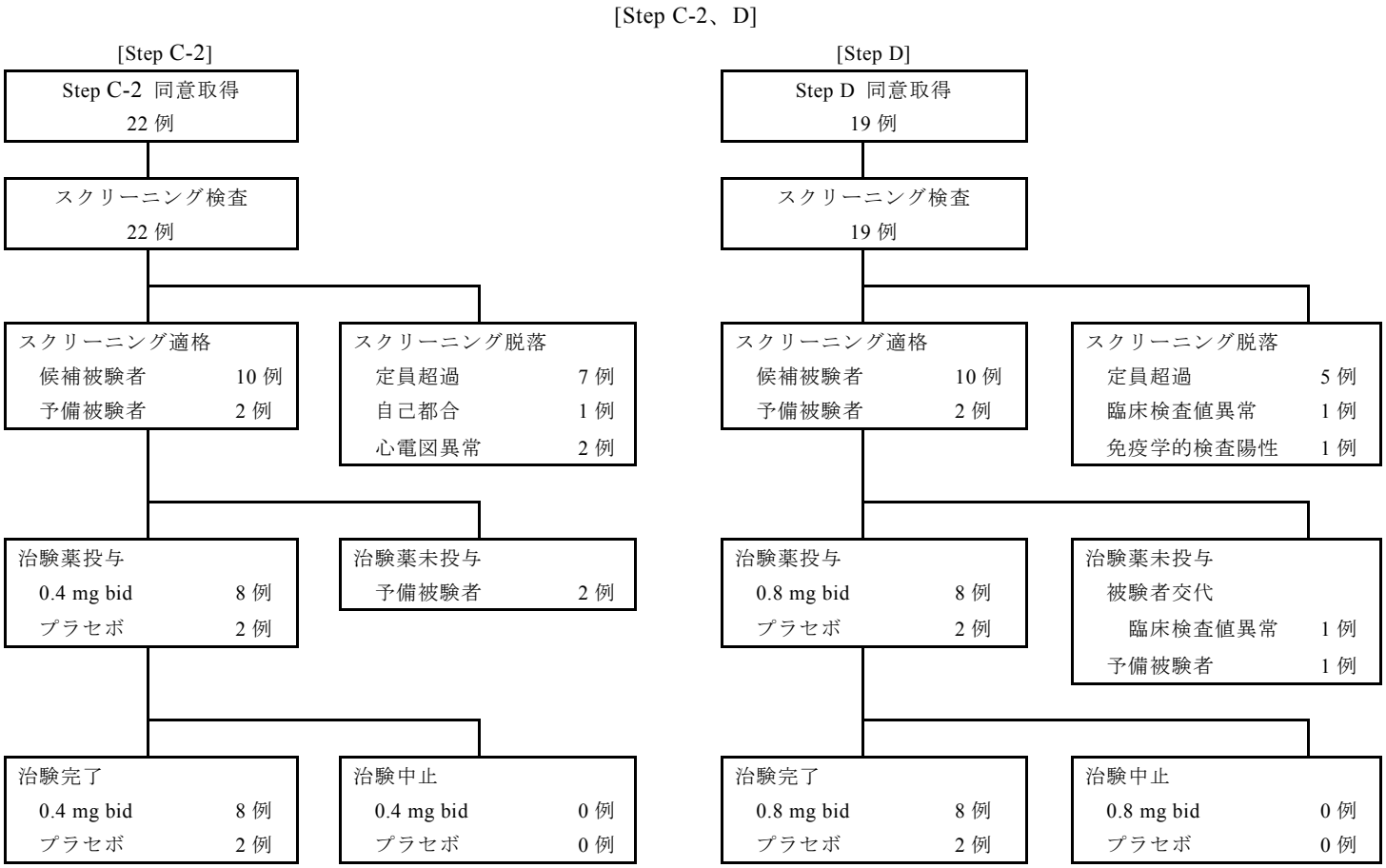
sid: 1 日 1 回
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.3-1 被験者の内訳



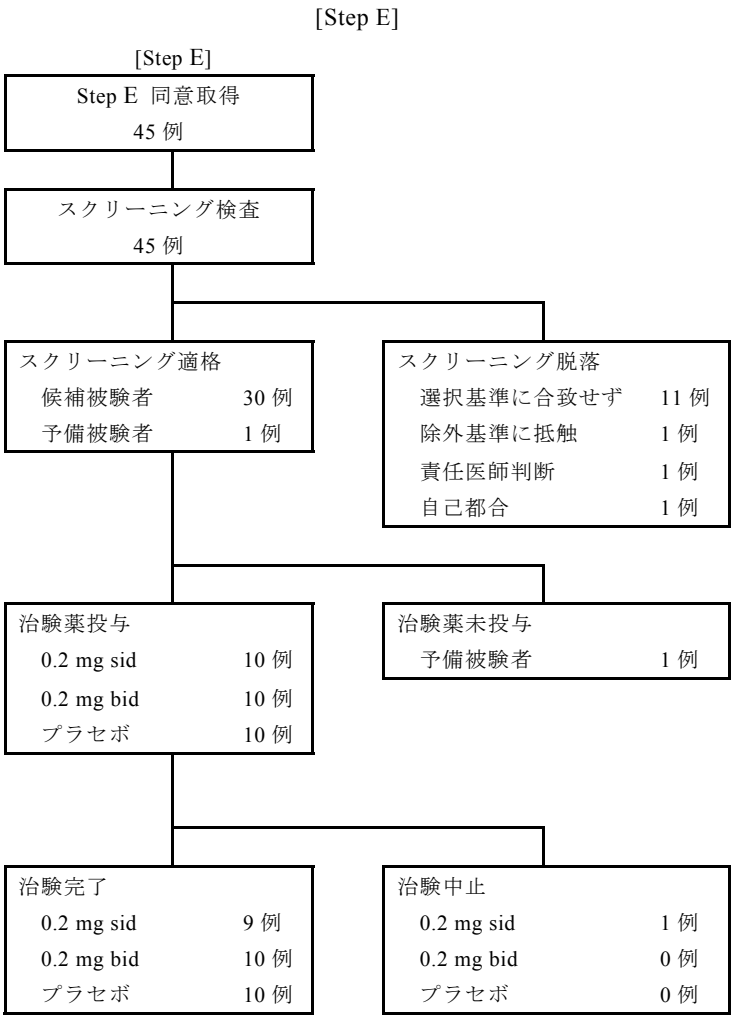
sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.3-1 被験者の内訳（続き）



sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.3-1 被験者の内訳（続き）



sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.3-1 被験者の内訳（続き）

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-5 に示した。

治験薬を投与され､その後の情報がある全ての被験者を安全性の解析対象集団とし、90 例（健康成人男性 60 例、高 TG 血症患者 30 例）を採用した。

治験薬（プラセボを除く）を投与され、その後の血漿中又は尿中薬物濃度データがある被験者を薬物動態の解析対象集団とした。プラセボを投与された 22 例（健康成人男性 12 例、高 TG 血症患者 10 例）及び治験を中止した 1 例（高 TG 血症患者）を除く 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）を薬物動態の解析対象とした。高 TG 血症患者のペマフィブラート（1 日 1 回）群で Day 3 に中止した被験者では、薬物濃度データを比較にかかわる集計・解析から除外し、中止時の体重、体脂肪率、BMI も集計・解析に用いなかった。

表 2.7.6.3-5 解析対象集団の内訳（例）

	健康成人男性								高 TG 血症患者		
	プラセボ		0.1 mg/日	0.2 mg/日		0.4 mg/日		0.8 mg/日	プラセボ	0.2 mg/日	
	sid	bid	sid	sid	bid	sid	bid	bid		sid	bid
投与被験者数	6	6	8	8	8	8	8	8	10	10	10
薬物動態解析対象	－	－	8	8	8	8	8	8	－	9	10
安全性解析対象	6	6	8	8	8	8	8	8	10	10	10

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回、－: 該当せず

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.3-6（健康成人男性）及び表 2.7.6.3-7（高 TG 血症患者）に示した。

表 2.7.6.3-6 人口統計学的データ（健康成人男性）

		プラセボ sid	プラセボ bid	0.1 mg sid	0.2 mg sid	0.2 mg bid	0.4 mg sid	0.4 mg bid	0.8 mg bid	Total
年齢 (歳)	n	6	6	8	8	8	8	8	8	60
	Mean	25.2	24.7	26.3	25.5	23.3	23.4	22.8	22.6	24.2
	SD	2.5	2.1	4.7	3.5	2.6	1.8	1.2	2.1	2.9
	Min.	22	22	22	21	20	22	21	20	20
	Max.	29	27	35	31	29	27	25	27	35
身長 (cm)	n	6	6	8	8	8	8	8	8	60
	Mean	174.13	171.03	167.81	174.85	166.34	167.31	171.58	169.08	170.11
	SD	4.33	3.14	3.96	7.65	5.29	6.02	9.07	3.24	6.23
	Min.	168.9	167.4	162.3	166.2	157.2	159.0	159.1	164.9	157.2
	Max.	178.4	176.1	175.9	187.1	175.3	176.1	184.0	173.6	187.1
体重 (kg)	n	6	6	8	8	8	8	8	8	60
	Mean	65.60	60.88	62.68	62.50	58.98	62.78	59.46	57.31	61.14
	SD	7.76	5.00	7.96	6.64	6.77	5.86	6.47	4.31	6.53
	Min.	53.3	55.1	53.6	53.3	51.0	54.6	52.2	51.2	51.0
	Max.	76.2	68.3	74.7	74.6	71.4	71.6	71.4	64.6	76.2
BMI (kg/m^2)	n	6	6	8	8	8	8	8	8	60
	Mean	21.58	20.82	22.26	20.40	21.30	22.41	20.18	20.06	21.12
	SD	2.05	1.85	2.82	1.04	2.28	1.48	0.92	1.50	1.93
	Min.	18.4	18.7	19.3	19.0	18.7	20.4	19.0	18.3	18.3
	Max.	23.9	23.6	28.0	21.3	25.8	24.8	21.4	21.9	28.0

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回、n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Max.: 最大値

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-1 から引用

表 2.7.6.3-7 人口統計学的データ（高 TG 血症患者）

		プラセボ	0.2 mg sid	0.2 mg bid	Total
年齢 (歳)	n	10	10	10	30
	Mean	46.5	46.8	52.7	48.7
	SD	10.8	11.2	8.7	10.4
	Min.	29	28	34	28
	Max.	64	64	63	64
身長 (cm)	n	10	10	10	30
	Mean	169.97	170.41	165.45	168.61
	SD	5.52	6.21	7.34	6.58
	Min.	162.5	161.4	159.4	159.4
	Max.	179.7	182.2	180.8	182.2
体重 (kg)	n	10	10	10	30
	Mean	73.42	76.62	69.67	73.24
	SD	8.71	14.81	9.64	11.35
	Min.	62.2	55.6	52.4	52.4
	Max.	85.8	108.3	83.5	108.3
BMI (kg/m^2)	n	10	10	10	30
	Mean	25.39	26.28	25.44	25.70
	SD	2.48	4.13	3.16	3.24
	Min.	22.4	20.3	20.5	20.3
	Max.	30.0	34.1	30.9	34.1

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回、n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Max.: 最大値

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-2 から引用

2.7.6.3.4 薬物動態の結果

(1) 血漿中薬物濃度推移

1) 健康成人男性

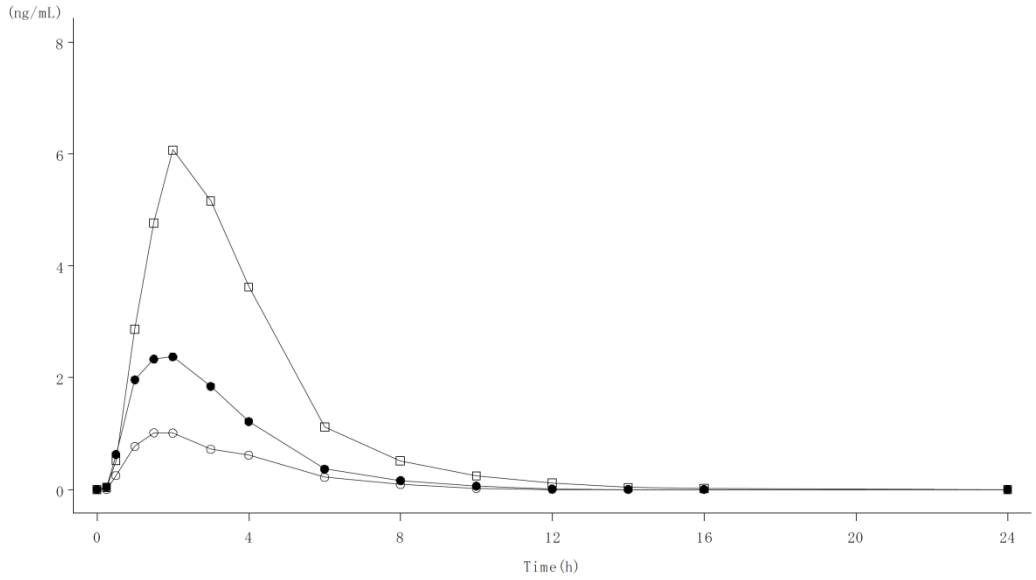
(a) ペマフィブラート未変化体

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値の推移（Day 7、ノーマルスケール及び片対数スケール）を図 2.7.6.3-2 に示した。

Day 7 のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、1 日 1 回群、1 日 2 回群共に投与後約 2 時間で最高値に達し、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（表 2.7.6.3-9 参照）。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。

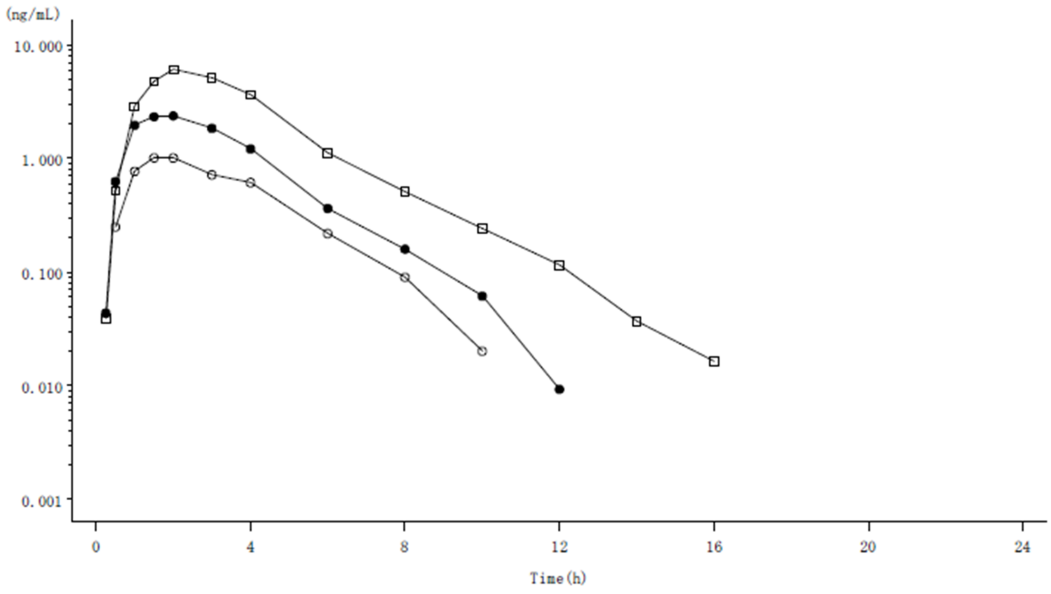
ペマフィブラート未変化体の Ctrough は、1 日 1 回群では、いずれの投与量でも全ての被験者で定量下限（0.0500 ng/mL）未満であった。1 日 2 回群では、Day 2 以降、投与量にかかわらずほぼ安定した推移を示しており、ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、Day 2 には定常状態に到達したものと考えられた。

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

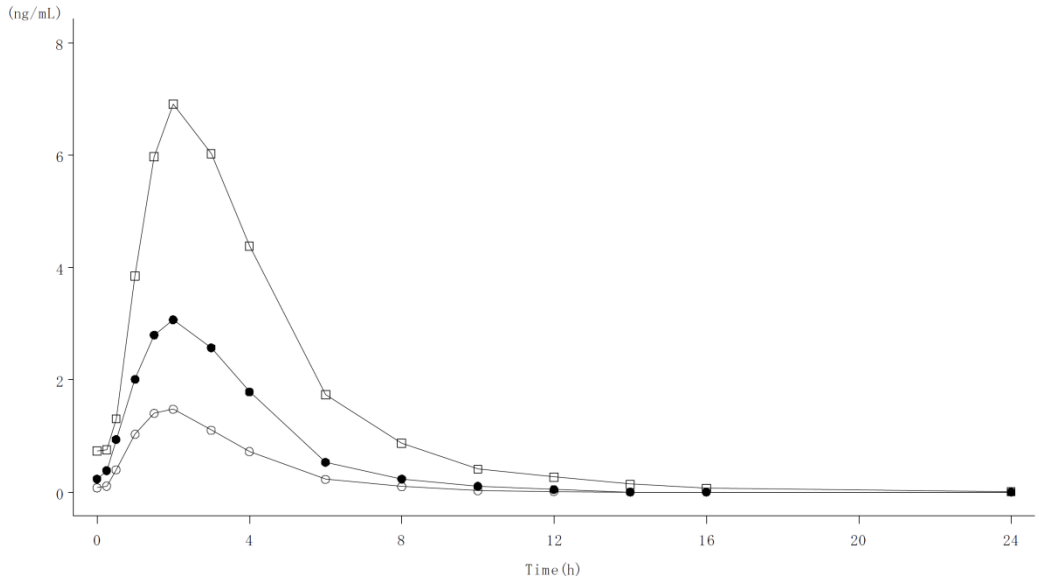


○: 0.1 mg/日(1 日 1 回)群、●: 0.2 mg/日(1 日 1 回)群、□: 0.4 mg/日(1 日 1 回)群

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

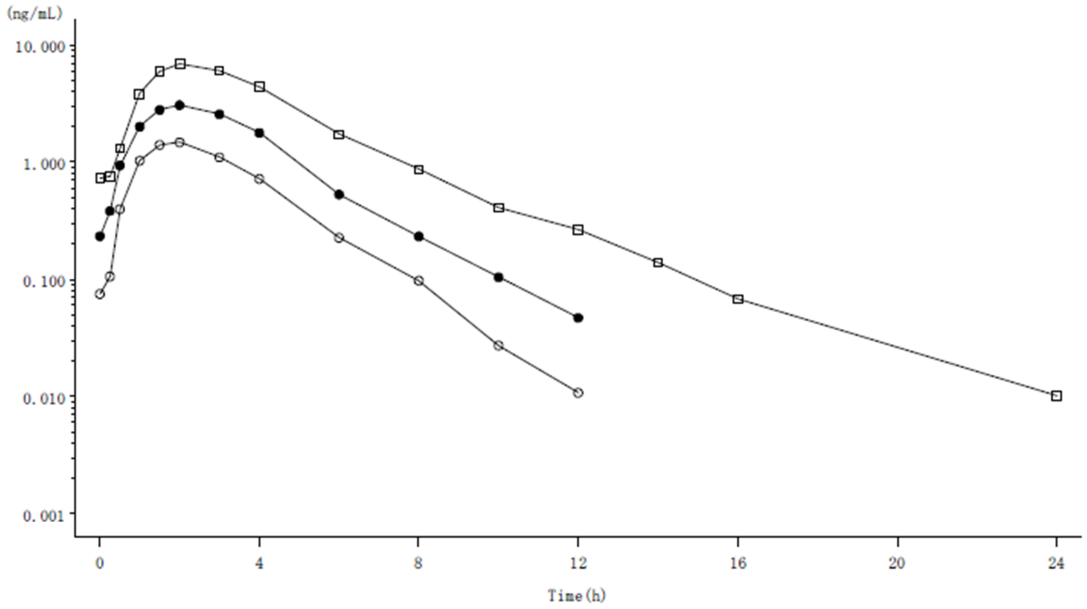
図 2.7.6.3-2 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移: 健康成人男性（Day 7、上: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）

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



○: 0.1 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)14.2.1.11 から引用改変

図 2.7.6.3-2 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移: 健康成人男性（Day 7、上: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）（続き）

(b) 代謝物

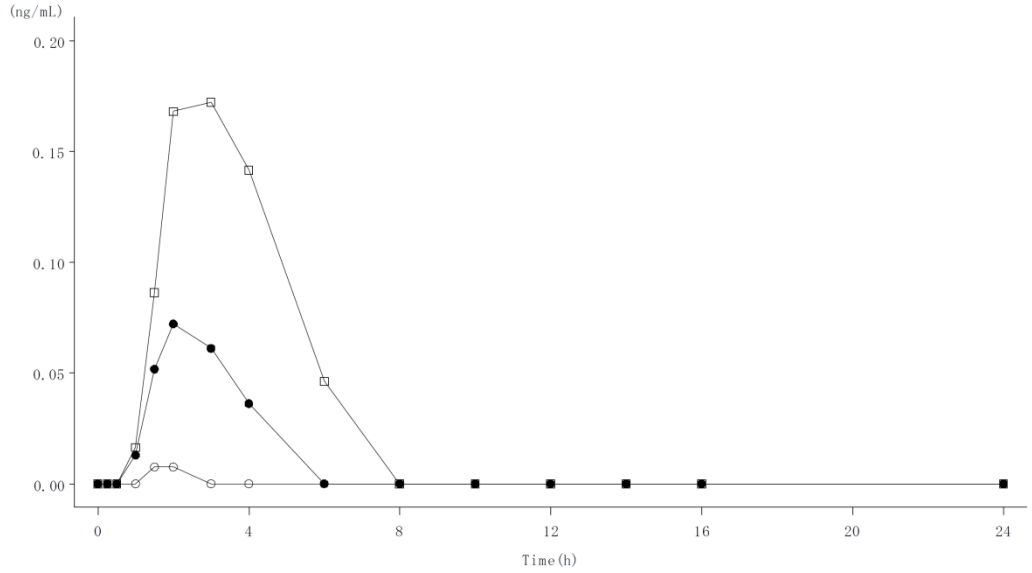
K-15828（*O*-脱メチル体）の血漿中濃度の平均値の推移（Day 7、ノーマルスケール）を図 2.7.6.3-3 に示した。Day 7 の K-15828 の血漿中濃度は用量の増加に伴って上昇したが、ペマフィブラート未変化体と比較して明らかに低かった。

K-15834（水酸化体）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 は認められなかった。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。

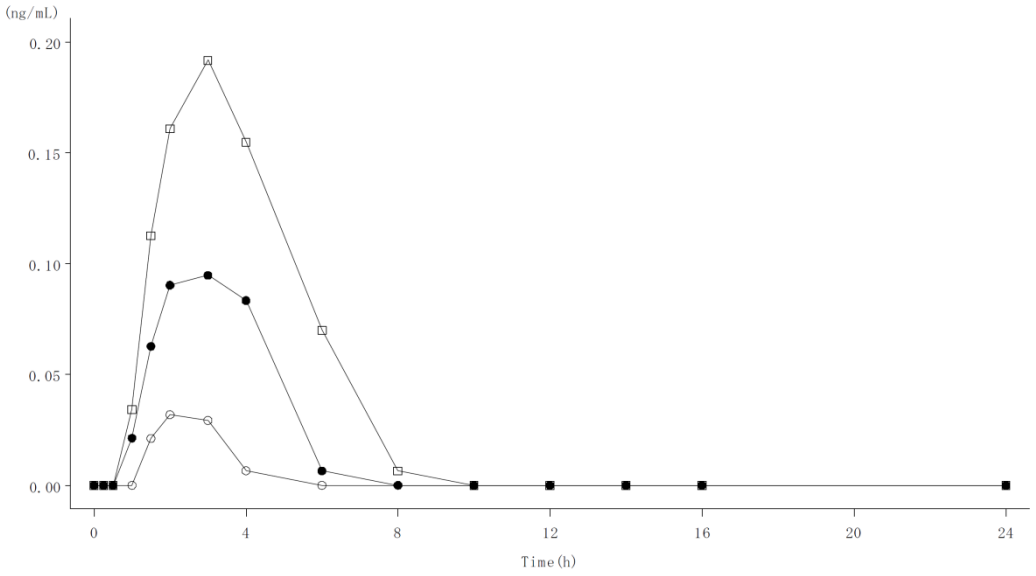
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）

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 2.7.6.3-3 K-15828 の血漿中濃度（平均値）の推移: 健康成人男性（Day 7、ノーマルスケール）

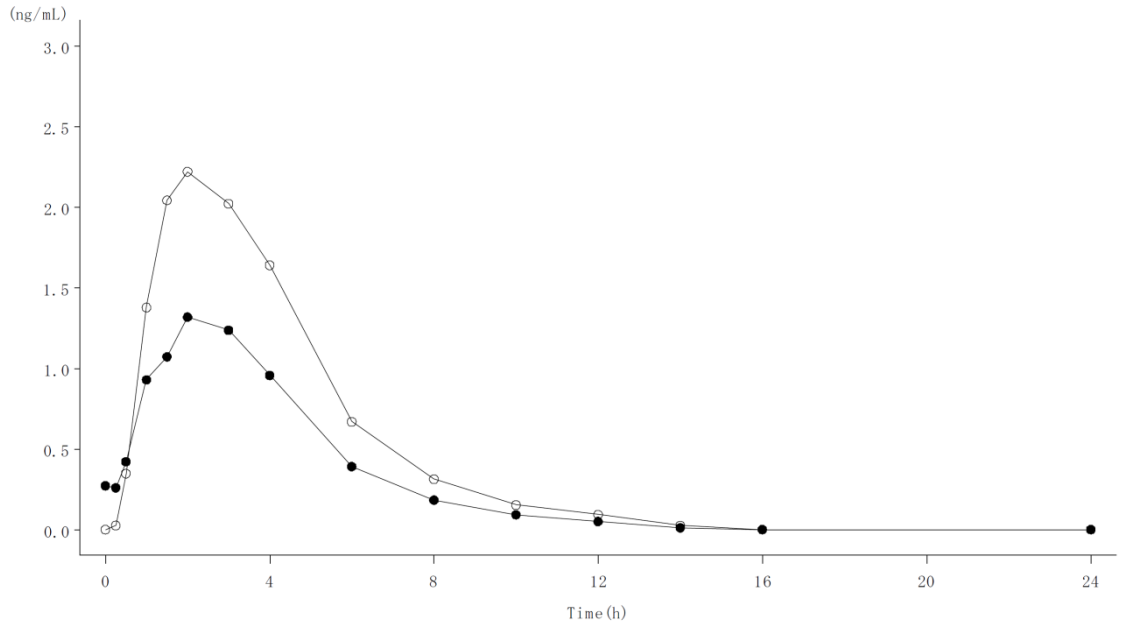
2)　高 TG 血症患者

血漿中にはペマフィブラート未変化体、K-15828 及び K-15834 が認められた。

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（Day 15、ノーマルスケール及び片対数スケール）を図 2.7.6.3-4 に示した。

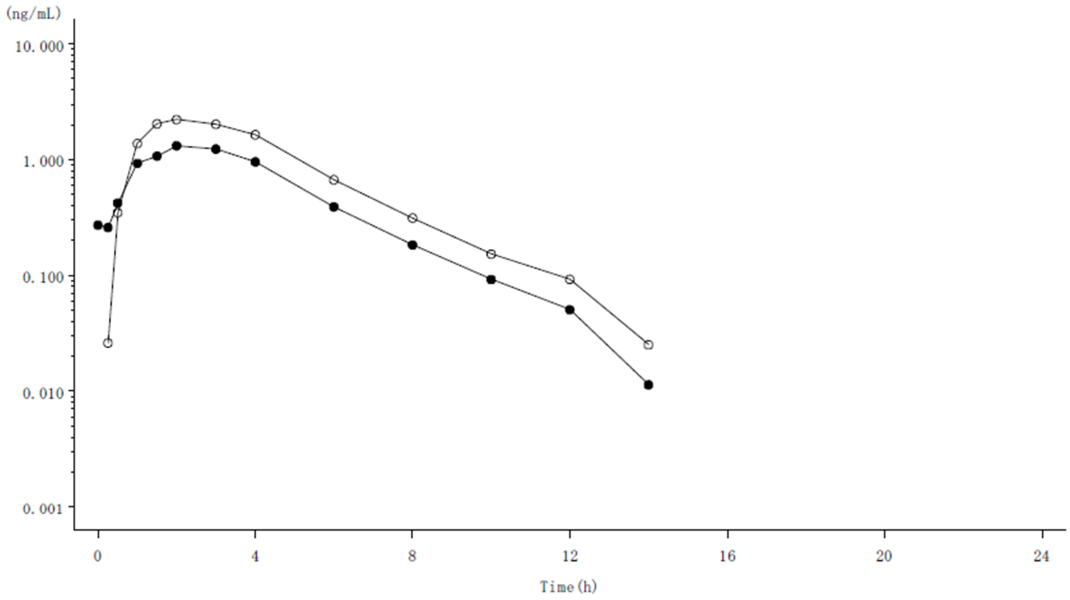
Day 15 のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度は、投与方法（1 日 1 回、1 日 2 回）にかかわらず投与後約 2 時間で最高値に達し、その後速やかに消失した。$t_{1/2}$ は約 2.0～2.3 時間であった（表 2.7.6.3-9 参照）。ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移を高 TG 血症患者と健康成人男性で比較したところ、0.2 mg/日（1 日 1 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群共に、高 TG 血症患者の Day 15 の推移は、健康成人男性の Day 7 の推移と同様であった。

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（表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 参照）。



○: 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 2.7.6.3-4 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（Day 15、上: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）

(2) 薬物動態パラメータ

最終投与日（健康成人男性では Day 7、高 TG 血症患者では Day 15）のペマフィブラート未変化体、K-15828 及び K-15834 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3-9、表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 に示した。

1) 健康成人男性

Day 7 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 mg、0.2 mg 及び 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 mg、0.4 mg 及び 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 では用量比例性が認められたが、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 $t_{1/2}$ の延長傾向が認められた。以上のように、用量比をわずかに上回る曝露の増加が認められたものの、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。

Day 1 及び Day 7 の $AUC_{0-\tau}$ の比から、$Robs_{AUC}$ を算出した（表 2.7.6.3-8）。$Robs_{AUC}$（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。

表 2.7.6.3-8 投与群ごとの $Robs_{AUC}$（累積係数）

	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
(投与方法)	sid	sid	sid	sid	bid	bid	bid	bid
n	8	8	8	9	8	8	8	10
Mean	0.9046	0.9844	0.9122	1.0220	1.0997	1.1169	1.1473	1.1383
SD	0.0521	0.1356	0.1535	0.1414	0.0688	0.1814	0.1241	0.2032
GeoMean	0.9033	0.9759	0.8996	1.0132	1.0977	1.1032	1.1415	1.1198
CV	5.8	13.8	16.8	13.8	6.3	16.2	10.8	17.8
Min.	0.816	0.786	0.613	0.840	0.982	0.811	1.004	0.706
Max.	0.982	1.140	1.105	1.218	1.166	1.333	1.312	1.433

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回

健康成人男性: $Robs_{AUC}$ = Day7 $AUC_{0-\tau}$ / Day1 $AUC_{0-\tau}$

高 TG 血症患者: $Robs_{AUC}$ = Day15 $AUC_{0-\tau}$ / Day1 $AUC_{0-\tau}$

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-10 から引用

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。

2)　高 TG 血症患者

Day 15 のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は、1 回投与量を反映して、0.2 mg（1 日 1 回）群が 0.2 mg（1 日 2 回）群よりも高値を示した。一方、tmax、$t_{1/2}$ 及び CL_{SS}/F には、1 日 1 回群と 1 日 2 回群で大きな違いはなかった。

Day 1 及び Day 15 の $AUC_{0-\tau}$ の比から、$Robs_{AUC}$ を算出した。$Robs_{AUC}$（幾何平均値）は 0.2 mg（1 日 1 回）群で 1.0132、0.2 mg（1 日 2 回）群で 1.1198 であり、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。

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。

表 2.7.6.3-9 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ

		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

表 2.7.6.3-10 K-15828 の薬物動態パラメータ

		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)	GeoMean	0.000[a]	0.090[a]	0.181	0.000[a]	0.058[a]	0.105	0.189	0.000[a]
	CV	282.8	72.4	48.5	144.8	63.2	33.4	28.9	316.2
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	GeoMean	0.000[a]	0.237[a]	0.601	0.000[a]	0.073[a]	0.326	0.746	0.000[a]
	CV	282.8	86.9	45.9	177.3	76.4	32.6	26.2	316.2

n: 被験者数、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)

a: 中央値

K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-6、14.2.2.3 及び 14.2.2.4 から引用改変

表 2.7.6.3-11 K-15834 の薬物動態パラメータ

		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	GeoMean	0.000[a]	0.000[a]	0.118	0.000[a]	0.000[a]	0.000[a]	0.122	0.000[a]
(ng/mL)	CV	N.C	N.C	43.1	300.0	N.C	282.8	26.6	N.C
$AUC_{0-\tau}$	GeoMean	0.000[a]	0.000[a]	0.321	0.000[a]	0.000[a]	0.000[a]	0.481	0.000[a]
(ng·h/mL)	CV	N.C	N.C	61.9	300.0	N.C	282.8	36.5	N.C

n: 被験者数、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、N.C: 算出不可
a: 中央値
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 11-7、14.2.3.3 及び 14.2.3.4 から引用改変

(3) 尿中排泄量

健康成人男性、高 TG 血症患者共に、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）の尿中濃度は、全ての被験者、測定時点で定量下限（1.00 ng/mL）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、Day 7 の投与 0～12 時間後の尿中排泄率（遊離体 + 抱合体）は、いずれも 1 回投与量の 1%未満であった。

(4) 生体内でのキラル転換の有無

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 Day 7 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。

2.7.6.3.5 安全性の結果

(1) 有害事象

薬剤別及び投与群別の有害事象発現割合をそれぞれ表 2.7.6.3-12 及び表 2.7.6.3-13 に示した。

健康成人男性で、有害事象はプラセボ群で 12 例中 6 例（50.0%）に 8 件、ペマフィブラート群で 48 例中 19 例（39.6%）に 26 件発現した。有害事象の発現割合に薬剤間で有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定、p = 0.532）。また、副作用はプラセボ群で 12 例中 5 例（41.7%）に 6 件、ペマフィブラート群で 48 例中 17 例（35.4%）に 20 件発現した。副作用の発現割合に薬剤間で有意差は認められなかった（p = 0.744）。

高 TG 血症患者で、有害事象はプラセボ群で 10 例中 5 例（50.0%）に 7 件、ペマフィブラート群で 20 例中 11 例（55.0%）に 16 件発現した。有害事象の発現割合に薬剤間で有意差は認められなかった（p = 1.000）。また、副作用はプラセボ群では認められ

ず、ペマフィブラート群では 20 例中 3 例（15.0%）に 3 件発現した。副作用の発現割合に薬剤間で有意差は認められなかった（p = 0.532）。

表 2.7.6.3-12 薬剤別の有害事象発現割合

		健康成人男性		高TG血症患者	
		プラセボ	ペマフィブラート	プラセボ	ペマフィブラート
治験薬投与例数		12	48	10	20
有害事象発現例数	(例)	6	19	5	11
有害事象発現件数	(件)	8	26	7	16
有害事象発現割合	(%)	50.0	39.6	50.0	55.0
有害事象発現割合の95%信頼区間	(%)	21.1, 78.9	25.8, 54.7	18.7, 81.3	31.5, 76.9
群間比較[a]		p = 0.532		p = 1.000	

a: Fisher の直接確率検定
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-6 から引用

表 2.7.6.3-13 投与群別の有害事象発現割合

		健康成人男性							高TG血症患者		
		プラセボ[a]	0.1 mg/日 sid	0.2 mg/日 sid	0.2 mg/日 bid	0.4 mg/日 sid	0.4 mg/日 bid	0.8 mg/日 bid	プラセボ	0.2 mg/日 sid	0.2 mg/日 bid
治験薬投与例数		12	8	8	8	8	8	8	10	10	10
有害事象発現例数	(例)	6	1	0	2	4	5	7	5	7	4
有害事象発現件数	(件)	8	1	0	2	7	7	9	7	9	7
有害事象発現割合	(%)	50.0	12.5	0.0	25.0	50.0	62.5	87.5	50.0	70.0	40.0
有害事象発現割合の95%信頼区間	(%)	11.8, 88.2	0.3, 52.7	0.0, 36.9	3.2, 65.1	15.7, 84.3	24.5, 91.5	47.3, 99.7	18.7, 81.3	34.8, 93.3	12.2, 73.8

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
a: プラセボ(1 日 1 回)群、プラセボ(1 日 2 回)群をまとめて表示
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-7 から引用

1) 健康成人男性

健康成人男性で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.6.3-15 に示した。

ペマフィブラート投与後に 2 例以上で認められた有害事象は、血中フィブリノゲン減少（16 例）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（4 例）、血中鉄減少（2 例）であり、これらのうち血中フィブリノゲン減少は、高用量で発現が増加する傾向が見られた。

ペマフィブラート投与後に認められた副作用は、血中フィブリノゲン減少（15 例）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（4 例）、血中インスリン増加（1 例）であった。

頭痛、鼻咽頭炎、悪寒、下痢はいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動のみの場合、有害事象の程度を評価しなかった。有害事象は全て回復又は軽快した。

表 2.7.6.3-14 有害事象の発現例数及び発現割合（健康成人男性）

有害事象名 [a] (SOC/PT)	有害事象発現例数 [発現割合(%)]						
	プラセボ [b] n = 12	0.1 mg/日 sid n = 8	0.2 mg/日 sid n = 8	0.2 mg/日 bid n = 8	0.4 mg/日 sid n = 8	0.4 mg/日 bid n = 8	0.8 mg/日 bid n = 8
神経系障害	1 (8.3)						
頭痛	1 (8.3)						
感染症および寄生虫症	1 (8.3)						
鼻咽頭炎	1 (8.3)						
全身障害および投与局所様態							1 (12.5)
悪寒							1 (12.5)
胃腸障害				1 (12.5)			
下痢				1 (12.5)			
臨床検査	5 (41.7)	1 (12.5)		1 (12.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	7 (87.5)
血中フィブリノゲン減少	3 (25.0)	1 (12.5)		1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (16.7)					3 (37.5)	1 (12.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					1 (12.5)		
血中鉄減少	1 (8.3)				2 (25.0)		
血中インスリン増加					1 (12.5)		
合計	6 (50.0)	1 (12.5)		2 (25.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	7 (87.5)

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
a: MedDRA/J Ver. 12.0
b: プラセボ(1 日 1 回)群、プラセボ(1 日 2 回)群をまとめて表示
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.3-15 副作用の発現例数及び発現割合（健康成人男性）

有害事象名 [a] (SOC/PT)	副作用発現例数 [発現割合(%)]						
	プラセボ [b] n = 12	0.1 mg/日 sid n = 8	0.2 mg/日 sid n = 8	0.2 mg/日 bid n = 8	0.4 mg/日 sid n = 8	0.4 mg/日 bid n = 8	0.8 mg/日 bid n = 8
臨床検査	5 (41.7)	1 (12.5)		1 (12.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	7 (87.5)
血中フィブリノゲン減少	3 (25.0)	1 (12.5)		1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	7 (87.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (16.7)					3 (37.5)	1 (12.5)
血中鉄減少	1 (8.3)						
血中インスリン増加					1 (12.5)		
合計	5 (41.7)	1 (12.5)		1 (12.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	7 (87.5)

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
a: MedDRA/J Ver. 12.0
b: プラセボ(1 日 1 回)群、プラセボ(1 日 2 回)群をまとめて表示
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-4 から引用

2) 高 TG 血症患者

高 TG 血症患者で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.3-16 及び表 2.7.6.3-17 に示した。

ペマフィブラート投与後に 2 例以上で認められた有害事象は、血中フィブリノゲン減少（3 例）及び熱感（2 例）であった。また、ペマフィブラート投与後に認められた副作用は、熱感、血中フィブリノゲン減少及び尿中血陽性（各 1 例）であった。

有害事象の程度は、背部痛及び発熱が中等度であり、その他（臨床検査値の異常変

動は除く）はいずれも軽度であった。重篤な有害事象とされたリンパ腫を除き、有害事象は全て回復又は軽快した。

表 2.7.6.3-16 有害事象の発現例数及び発現割合（高 TG 血症患者）

有害事象名 [a] (SOC/PT)	有害事象発現例数 [発現割合(%)]		
	プラセボ	0.2 mg/日	
		sid	bid
	n = 10	n = 10	n = 10
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 (10.0)	
リンパ腫		1 (10.0)	
皮膚および皮下組織障害		1 (10.0)	
接触性皮膚炎		1 (10.0)	
筋骨格系および結合組織障害			1 (10.0)
背部痛			1 (10.0)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)		1 (10.0)
鼻咽頭炎	1 (10.0)		1 (10.0)
神経系障害			1 (10.0)
頭痛			1 (10.0)
全身障害および投与局所様態		1 (10.0)	1 (10.0)
倦怠感			1 (10.0)
発熱		1 (10.0)	
熱感		1 (10.0)	1 (10.0)
臨床検査	5 (50.0)	4 (40.0)	2 (20.0)
血中鉄増加		1 (10.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)		
肝機能検査異常		1 (10.0)	
血中インスリン増加	3 (30.0)	1 (10.0)	
血中フィブリノゲン減少	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
血中リン減少	1 (10.0)		
尿中血陽性		1 (10.0)	
合計	5 (50.0)	7 (70.0)	4 (40.0)

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
a: MedDRA/J Ver. 12.0
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-3 から引用

表 2.7.6.3-17 副作用の発現例数及び発現割合（高 TG 血症患者）

有害事象名 [a] (SOC/PT)	副作用発現例数 [発現割合(%)]		
	プラセボ	0.2 mg/日	
		sid	bid
	n = 10	n = 10	n = 10
全身障害および投与局所様態		1 (10.0)	
熱感		1 (10.0)	
臨床検査		1 (10.0)	1 (10.0)
血中フィブリノゲン減少			1 (10.0)
尿中血陽性		1 (10.0)	
合計		2 (20.0)	1 (10.0)

sid: 1 日 1 回、bid: 1 日 2 回
a: MedDRA/J Ver. 12.0
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-5 から引用

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.3-18 に示した。

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 例に発現したリンパ腫が、重篤な有害事象として報告された。本事象は Day 1 の発熱を契機に発覚し、Day 3 に実施したリンパ節生検で悪性リンパ腫と診断されたため、治験中止となった。わずかな投与期間内にリンパ腫が発症し左頚部～縦隔リンパ節まで進行したとは考えにくく、治験薬投与開始時には既に潜在していた可能性が極めて高いため、治験責任医師は治験薬との因果関係を否定した。

表 2.7.6.3-18 その他の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード	投与群	年齢(歳)	有害事象名		程度	発現日 [b]	持続期間	処置	転帰	因果関係
			報告用語	PT [a]						
高 TG 血症患者										
E120	0.2 mg/日 1 日 1 回	64	悪性リンパ腫	リンパ腫	軽度	1 日目	－	中止	未回復	なし

－: 転帰が未回復のため該当せず
a: MedDRA/J Ver. 12.0
b: 投与開始日(Day 1)を 1 日目として起算
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)14.3.2 及び 14.3.3 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

上述の重篤な有害事象を除いて、投与中止に至った有害事象はなかった。

(3) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象として、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 例に発現したリンパ腫の詳細を以下に記載した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-03）

1) 「リンパ腫」 [K877-E120、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 1 回）、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg /日 （1 日 1 回）
被験者識別コード: E120
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）[注 1)]: 64、身長（cm）: 168.2、体重（kg）[注 1)]: 74.5、BMI（kg/m^2）[注 1)]: 26.3
飲酒習慣: 時々飲む、喫煙習慣（/日）: やめた
既往歴: なし
合併症: 脂質異常症、脂肪肝、耐糖能障害

有害事象名: 悪性リンパ腫
MedDRA PT [注 2)]: リンパ腫
MedDRA SOC [注 2)]: 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）
発現時期（日）[注 3)]: 1、持続期間（日）[注 4)]: 不明（未回復）
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置[注 3)]: 中止、必要とした処置：クーリング（頭部）、転帰：未回復
治験薬関連性[注 5)]: 関連なし
有害事象コメント:（悪性リンパ腫）関連性判定理由: 投与開始後 3 日間で悪性リンパ腫が発症し、左頚部～縦隔リンパ節まで進行したとは考え難く、治験薬投与開始時には既に潜在していた可能性が極めて高いと判断でき､治験薬との因果関係は｢なし｣と判定。経緯: 7 月 10 日朝治験薬投与開始、7 月 10 日 23 時 40 分発熱。7 月 11 日 19 時 30 分左頚部にリンパ節腫瘤を確認。7 月 13 日他院にて頚部 CT、リンパ節生検を実施｡頚部 CT 結果から甲状腺癌と診断｡7 月 22 日リンパ節生検結果を受け、診断名が｢悪性リンパ腫｣に変更。発現時期: 発熱、WBC 及び、CRP の上昇は、本事象に伴う一連の事象と判断し、投与 1 日目（7 月 10 日）夕投与 2 時間後の発熱を本事象の発現日とした。追跡終了の理由: 被験者がこれ以上の精査及び加療を拒否しており、本事象の更なる詳細な情報を入手することが困難であり、また無治療での経過観察において、軽快又は回復する可能性は極めて低いことから、本治験としての追跡は不要と判断した。

併用薬: なし

その他の有害事象 [MedDRA PT [注 2)]（発現時期(日)[注 3)]、持続期間(日)[注 4)]）]:
なし

経緯:
2009/7/10: 治験薬投与開始（ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラートプラセボ錠 1 回 2 錠 1 日 2 回朝食後及び夕食後 30 分以内)。夕投与 2 時間後に 37.5℃ の発熱があり、クーリングの処置を行った。
2009/7/11: 治験薬投与 2 日目朝投与前の検査で 36.8℃､自覚症状なしのため朝の投与を実施。朝投与 2 時間後から 37℃ 台の発熱が継続して認められるよ

うになり、詳細な診察を行ったところ、左頚部に可動性不良のリンパ節瘤が 3 ヵ所認められた。その後、発熱は持続するも自覚症状は認められなかった。

2009/7/12: 治験薬投与 3 日目の投与前の臨床検査において、白血球 12100/μL 及び CRP 7.37 mg/dL と臨床検査上、急性感染症が疑われ治験中止。他院にて精密検査の実施を指示。

2009/7/13: 他院にて、頚部 CT 及びリンパ節生検が実施される。

2009/7/17: 頚部 CT の結果、甲状腺癌、左頚部～縦隔リンパ節転移が認められたことが発覚。

2009/7/22: リンパ節生検の結果、悪性リンパ腫の可能性が高いとの報告を受けた。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬投与開始（2009 年 7 月 10 日）から 3 日後の頚部 CT 及びリンパ節生検（2009 年 7 月 13 日実施）をきっかけに判明した事象である。投与開始後 3 日間で悪性リンパ腫が発症し、左頚部～縦隔リンパ節まで進行したとは考え難く、治験薬投与開始時には既に潜在していた可能性が極めて高いと判断でき、治験薬との因果関係は「なし」と判定。なお、2009 年 7 月 22 日のリンパ節生検の結果報告を受け、有害事象名を「甲状腺癌」から「悪性リンパ腫」に変更した。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解:
担当医の判断は妥当と考える。

注 1) ペマフィブラート治験薬投与開始時
注 2) MedDRA/J version 12.0
注 3) ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
注 4) 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
注 5)「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱う

(4) 臨床検査値の評価

血液学的検査では、健康成人男性の 1 日 2 回群でフィブリノゲンが Day 7 から用量依存的に減少し、特に 0.4 mg/日群及び 0.8 mg/日群で大きな減少が見られた（表 2.7.6.3-19）。Day 7 及び Day 9 の変化量には有意な用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、p = 0.005 及び 0.001）。また、基準範囲下限を逸脱した被験者数は、高用量ほど多い傾向が見られた。一方、APTT や PT の用量依存的な延長は認められなかった。

血液生化学的検査では、健康成人男性、高 TG 血症患者共に、ALT 及び ALP の減少が認められた。尿一般検査では特筆すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.3-19 フィブリノゲン変化量の推移と用量反応関係（健康成人男性）

1 日 1 回群

	被験者数	時期	Day 1 朝 投与前値	投与前からの変化量 (mg/dL) Day 3 朝 投与前	Day 5 朝 投与前	Day 7 朝 投与前	Day 9 朝 投与前	事後検査
プラセボ	6	Mean	188.3	-6.7	-3.0	-10.7	-26.8	11.0
		SD	25.6	10.1	3.3	30.6	26.7	64.7
0.1 mg/日	8	Mean	212.4	-19.3	-14.5	-22.4	-38.9	-13.0
		SD	30.2	7.8	7.2	10.4	12.3	21.2
0.2 mg/日	8	Mean	200.9	-10.1	-14.0	-11.4	-8.9	-2.0
		SD	19.8	9.1	15.6	19.7	20.1	31.2
0.4 mg/日	8	Mean	172.3	6.6	-6.1	-4.5	-27.5	-20.5
		SD	22.0	24.6	25.5	17.5	19.8	18.2
用量反応性 [a]			-	p = 0.099	p = 0.481	p = 0.505	p = 0.374	p = 0.300

1 日 2 回群

	被験者数	時期	Day 1 朝 投与前値	投与前からの変化量 (mg/dL) Day 3 朝 投与前	Day 5 朝 投与前	Day 7 朝 投与前	Day 9 朝 投与前	事後検査
プラセボ	6	Mean	208.7	0.8	-5.3	7.5	6.5	3.5
		SD	18.9	12.5	19.6	71.8	94.1	15.1
0.2 mg/日	8	Mean	188.9	0.0	-1.9	-3.9	-9.3	-18.9
		SD	38.2	22.9	22.7	24.2	26.3	37.1
0.4 mg/日	8	Mean	188.1	5.4	-1.3	-2.0	-42.8	-26.8
		SD	33.0	14.6	18.3	18.9	24.6	22.2
0.8 mg/日	8	Mean	207.8	-13.8	-24.9	-54.1	-70.6	-11.9
		SD	15.7	13.4	16.7	19.1	27.0	21.9
用量反応性 [a]			-	p = 0.120	p = 0.092	p = 0.005**	p = 0.001**	p = 0.448

Mean: 平均値、SD: 標準偏差
-: 該当せず、**: $p \leq 0.01$
a: Jonckheere-Terpstra 検定
K-877-03(資料 5.3.3.1-2)表 12-10 から引用

(5) 脂質関連検査及び糖関連検査

脂質関連検査のうち、空腹時血清 TG は健康成人男性で用量依存的に低下し、1 日 1 回群、1 日 2 回群共に、Day 7 朝投与前の TG 変化率に有意な用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、$p = 0.029$ 及び $p < 0.001$）。また、高 TG 血症患者の Day 15 朝投与前の TG 変化率は、プラセボ群、0.2 mg/日（1 日 1 回）群及び 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ-7.9%、-22.0%及び-41.9%であり、0.2 mg/日（1 日 2 回）群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な TG の低下が認められた（繰り返し測定型分散分析、$p = 0.008$）。

HDL-C は健康成人男性では明らかな変化がなかったが、高 TG 血症患者では、有意ではないもののペマフィブラート群で上昇する傾向が見られた。Day 15 朝投与前の HDL-C 変化率は、プラセボ群で-5.8%、0.2 mg/日（1 日 1 回）群及び 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 8.6%及び 7.2%であった。

糖関連検査で特筆すべき変動は認められなかった。

(6) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、体脂肪率、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、12 誘導心電図）では、治験薬投与前と比較して有意な変動が散見されたが、ペマフィブラート投与による明らかな変動が認められた項目はなかった。また、投与前後共に 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

2.7.6.3.6 結論

健康成人男性にペマフィブラート 0.1～0.4 mg/日（1 日 1 回）又は 0.2～0.8 mg/日（1 日 2 回）を 7 日間経口反復投与したとき、並びに高 TG 血症患者にペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 1 回、1 日 2 回）を 15 日間経口反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。その結果、検討した用量範囲で安全性は良好であった。また、健康成人男性に反復投与後、ペマフィブラート未変化体の薬物動態はほぼ線形であった。血漿中ペマフィブラート未変化体濃度は Day 2 に定常状態に到達し、反復投与による曝露の変動はほとんどなかった。

2.7.6.4 健康成人志願者に K-877 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（K-877-101）

（参考資料: 5.3.3.1-4）

2.7.6.4.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	健康成人志願者に K-877 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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	(1)　主要目的 • 健康成人を対象として、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。 (2)　副次目的 • 健康成人を対象として、ペマフィブラートの安全性プロファイルと、用量漸増時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度との関連性を検討する。
治験デザイン	(1)　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 (2)　治験方法 本治験は以下の 7 つのコホートで構成され、コホート 1～3、コホート 4～6、コホート 7 の順で、3 段階に分けて実施した。コホートごとにペマフィブラート群 10 例、プラセボ群 2 例を無作為に割付け、割付けられた治験薬を二重盲検下で投与した。コホート 7 の投与開始前に、コホート 6 の安全性データを確認した。 • コホート 1: ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群又はプラセボ群 • コホート 2: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群又はプラセボ群 • コホート 3: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群又はプラセボ群 • コホート 4: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 1 回）群又はプラセボ群 • コホート 5: ペマフィブラート 0.8 mg/日（1 日 2 回）群又はプラセボ群 • コホート 6: ペマフィブラート 0.8 mg/日（1 日 1 回）群又はプラセボ群 • コホート 7: ペマフィブラート 1.6 mg/日（1 日 1 回）群又はプラセボ群

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-101）

項目	内　容
対象被験者	(1) 選択基準 1) 本治験のための評価を開始する前に、治験参加に文書で同意した者 2) 年齢 20～35 歳の健康な成人男性又は女性志願者 3) BMI が 18.5～30 kg/m^2 4) スクリーニング検査時の血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査の結果が基準値内の者、又は治験責任医師の判断で、臨床的に問題となる異常が認められない者 5) 女性被験者は、スクリーニング検査時及び実施医療機関への入院時（Day -1）の血清妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠の可能性がある女性は、組入れ前から治験期間を通して、適切な方法（外科的な避妊処置、子宮内避妊具、バリア法と殺精子剤の併用、男性パートナーの外科的避妊処置、又はホルモン避妊薬とバリア法の併用）で避妊することとした 6) 本治験の実施計画書及び手順を遵守する意思と能力がある者 7) 非喫煙者、又は治験薬投与開始 6 ヶ月以上前から禁煙し、治験期間を通して禁煙を続ける意思がある者 8) Day 1 の 7 日前から治験期間を通して、アルコール、カフェイン又はカフェイン含有製品、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、アップルジュース又はオレンジジュース、カラシナ科の野菜（例: ケール、ブロッコリー、クレソン、コラードグリーン、コールラビ、芽キャベツ、カラシナ)、炭火焼きの肉、セント・ジョーンズワート、ハーブ系サプリメントの摂取を避ける意思と能力がある者 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査時又は入院時の検査で臨床的に問題となる異常が認められた者 2) スクリーニング検査時に、臥位で 5 分間安静後の血圧が、収縮期血圧 > 140 mmHg 若しくは拡張期血圧 > 90 mmHg の者、又は収縮期血圧 < 90 mmHg 若しくは拡張期血圧 < 60 mmHg の者 3) スクリーニング検査時に、臥位で 5 分間安静後の脈拍数が、40～90 bpm の範囲外にある者 4) 治験薬投与開始前 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に、他の治験薬の投与を受けた者 5) 臨床的に問題となる皮膚、頭、耳、眼、鼻若しくは喉の障害、呼吸器系、心血管系、消化器系、内分泌/代謝系、泌尿生殖器系、神経系、血液系、筋骨格系、免疫系若しくは心理/精神系、又は治療を要するその他の疾病を有する者、又はそれらの再発を繰り返している者 6) スクリーニング検査時に、洞不全症候群又は第 2～3 度の房室ブロックを有する者、又はそれらの既往歴がある者 7) がん（黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍を除く）の既往歴がある者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-101）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>8) スクリーニング検査時に、HIV 抗体（1 型又は 2 型）、HBs 抗原又は HCV 抗体の検査で陽性反応が認められた者
9) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼすような消化管の手術を受けたことがある者
10) 薬剤又は治験薬に対して、治療を要するアレルギー反応の既往歴がある者
11) 治験薬投与開始前 4 週間以内に、臨床的に問題となる疾病に罹患した者
12) 治験薬投与開始前 30 日以内に、450 mL を超える献血を行った者
13) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者
14) スクリーニング検査時又は入院時に、コチニン、乱用薬物又はアルコールの検査で陽性反応が認められた者
15) 本治験に関与する専門的又は補助的な職員
16) 治験薬投与開始前 14 日以内に、薬剤（アセトアミノフェン及びホルモン避妊薬を除く）、ダイエット食品又は栄養補助食品を摂取した者
17) 治験責任医師により治験参加が不適当と判断された者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時及び登録時:
84 例（各コホートペマフィブラート群 10 例、プラセボ群 2 例、7 コホート）
[被験者数の設定根拠]
統計的な手法に基づく被験者数の算出は行わなかった。84 例（各コホートで実薬 10 例、プラセボ 2 例）の被験者数は、本治験の目的である薬物動態及び安全性の評価に十分と考えられた。</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>(1) ペマフィブラート 0.05 mg 錠
(2) ペマフィブラート 0.1 mg 錠
(3) ペマフィブラート 0.2 mg 錠
(4) プラセボ錠
プラセボ錠を含む 4 種類の錠剤は互いに識別不能であった。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>コホート 1～6 では朝食開始約 30 分後及び夕食開始約 30 分後に、コホート 7 では朝食開始約 30 分後に、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水 240 mL と共に経口投与した。
<table>
<tr><td>コホート</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr>
<tr><td>1 日用量</td><td>0.1 mg</td><td>0.2 mg</td><td>0.4 mg</td><td>0.4 mg</td><td>0.8 mg</td><td>0.8 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 1 回</td><td>1 日 2 回</td><td>1 日 1 回</td><td>1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>朝投与</td><td>0.05 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.2 mg</td><td>0.4 mg</td><td>0.4 mg</td><td>0.8 mg</td><td>1.6 mg</td></tr>
<tr><td>夕投与</td><td>0.05 mg</td><td>0.1 mg</td><td>0.2 mg</td><td>プラセボ</td><td>0.4 mg</td><td>プラセボ</td><td>NA</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>7 日間（7 日目は朝投与まで）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1) 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、K-23467、K-23469、K-23605）の薬物動態パラメータ</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-101）

項目	内　容
	1)　血漿 • Day 1: Cmax、tmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{0-\tau}$、MRT、MRT_{0-t}、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F、R（CL/F 及び Vd/F はペマフィブラート未変化体のみ） • Day 2～Day 6: Ctrough • Day 7: Cmax、tmax、$AUC_{0-\tau}$、%exp、MRTss、$t_{1/2}$、Kel、CLss/F、$Vdss_/F$、$Robs_{AUC}$、$Robs_{AUC}$/R（CLss/F 及び $Vdss_/F$ はペマフィブラート未変化体のみ） 2)　尿 • Day 1、Day 2～Day 6、Day 7: Ae [投与後 24 時間まで（Ae_{0-12}、Ae_{12-24}、Ae_{0-24}）]、CL_r（CL_r は Day 1 及び Day 7 のみ） • Day 7: Ae [投与後 48 時間まで（Ae_{24-36}、Ae_{36-48}、Ae_{0-48}）]、$\%Ae_{0-\tau}$ • 蓄尿期間全体: TotalAe、%TotalAe、Σ%TotalAe (2)　安全性 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、身体的所見、12 誘導心電図
評価スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照
統計手法	(1)　薬物動態 1)　血漿 ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度について、用量（1 日 1 回投与、1 日 2 回投与別）ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。また、Day 1 及び Day 7 の血漿中薬物濃度及び Day 2～Day 7 の Ctrough について、用量（1 日 1 回投与、1 日 2 回投与別）ごとの平均推移図及び被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール、片対数スケール）。 ノンコンパートメント解析により、「評価項目」に示した薬物動態パラメータを被験者ごとに求め、用量（1 日 1 回投与、1 日 2 回投与別）ごとの基本統計量を全体及び男女別に算出した。 Day 7 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$、CLss/F 及び $t_{1/2}$ と用量との散布図を作成した（ノーマルスケール及び対数スケール）。 2)　尿 ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）について、「評価項目」に示した薬物動態パラメータを被験者ごとに求め、用量（1 日 1 回投与、1 日 2 回投与別）ごとに基本統計量を算出した。 3)　線形性の検討 Day 7 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）の線形性を 1 日 1 回投与、

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-101）

項目	内　容
	1 日 2 回投与別に検討した。解析にはパワーモデルを用い、傾き β の推定値の 95%信頼区間を求めた。 (2)　安全性 1)　有害事象 投与群別及び全体での有害事象発現例数及び発現割合を SOC ごと、PT ごとに集計した。 2)　臨床検査及び生理学的検査 連続データが得られる臨床検査項目、バイタルサイン、体重及び心電図パラメータでは、各検査時期の測定値及びベースライン（Day 1 投与前）からの変化量の基本統計量（95%信頼区間を含む）を投与群ごとに算出し、変化量に Wilcoxon 符号付順位検定を適用した。また、臨床検査項目では、投与群ごと、検査時期ごとに、ベースラインからのシフトテーブルを作成した。 臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図パラメータでは、Jonckheere-Terpstra 検定を用いて、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与別に、ペマフィブラートの用量と Day 7 投与前におけるベースラインからの変化量との関連性を検討した。Jonckheere-Terpstra 検定が使用できない場合は、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いることとした。 Day 7 投与後 2 時間におけるバイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの変化量を、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ に対してプロットすると共に、回帰分析を用いて両者の関連性を検討した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]USA
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.4-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED	Screening	Check-in	Treatment Period (Days)									FU Visit
	Days –30 to –2	Day –1	1	2	3	4	5	6	7	8	9[a]	12 to 14[b]
Informed consent	X											
Serology (HBsAg, HCV, HIV)	X											
Height/weight and BMI	X										X[c]	X[c]
Demographics/medical history	X	X										
Urine drug screen[d]	X	X										
Serum FSH[e]	X											
Serum pregnancy test (all females)	X	X									X	
Admission to clinical unit		X										
Pharmacogenetic sampling[f]			X									
Randomization[f]			X									
Physical examination	X		X			X			X		X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital sign measurements[g,h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead electrocardiogram[i]	X		X			X			X		X	X
Clinical laboratory tests[j,k]	X	X	X			X			X		X	X
Dose administration[l]			X	X	X	X	X	X	X			
PK blood sample collection[m]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK urine sample collection[n]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Discharge from the clinic											X	

Abbreviations: BMI, body mass index; FSH, follicle-stimulating hormone; FU, follow-up; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; PK, pharmacokinetic.

a: Day 9 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 9 PK samples were not collected.

b: For Cohort 7 only.

c: Only weight was measured.

d: Urine drug screen included testing for cotinine, alcohol, and drugs of abuse.

e: Postmenopausal females (with amenorrhea for at least 1 year) had a serum FSH test at Screening.

(Table footnotes continued on next page.)

f: Performed before dosing. Subject participation in the pharmacogenetic sampling was optional.
g: Assessments were performed before breakfast and 2 hours after the morning dose on days when study drug was administered.
h: Blood pressure and pulse rate were measured after the subject had been resting in the supine position for at least 5 minutes and before scheduled blood draws, where applicable.
i: Electrocardiograms (ECGs) on Days 1, 4, and 7 were measured before breakfast and 2 hours after the morning dose. All ECGs were recorded after a resting period of at least 5 minutes in the supine position and before scheduled blood draws, where applicable.
j: Clinical laboratory tests (i.e., hematology, coagulation, serum chemistry [including exploratory lipid and apolipoprotein parameters], and urinalysis) were performed in the morning (before breakfast) after fasting at least 8 hours.
k: At Screening, the following exploratory laboratory tests were not included: free fatty acid, apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II, apolipoprotein B, apolipoprotein C-II, apolipoprotein C-III, and apolipoprotein E.
l: Each subject received Pemafibrate and/or matching placebo on Days 1 through 7 with a final dose administered on the morning of Day 7. Dose administration was twice daily for all subjects in Cohorts 1 through 6 to maintain the blind and once daily for all subjects in Cohort 7. On Days 1 through 7, subjects fasted overnight for at least 8 hours before breakfast was provided. Dosing occurred approximately 30 minutes after the start of breakfast, and lunch was provided approximately 4 hours after the morning dose. Subjects were provided dinner approximately 11.5 hours after the morning dose (i.e., 30 minutes before the evening dose was administered for Cohorts 1 through 6). After the morning dose on Days 1 and 7, a recumbent position was prohibited within 5 hours after dosing.
m: Serial blood samples for PK assessment were collected on Days 1 and 7 at the following time points: 0 hour (before the morning dose), and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, and 24 hours after the morning dose. On Day 1, the 12-hour sample was obtained before the evening dose and the 24-hour sample was obtained before the morning dose on Day 2. On Day 7, blood samples were also obtained at 36 and 48 hours after the morning dose. On Days 3 to 6, a blood sample was collected before the morning dose.
n: Urine samples for PK assessment were collected at the following time intervals: 0 to 12 and 12 to 24 hours after the morning dose on Days 1 through 7; and 24 to 36 and 36 to 48 hours after the morning dose on Day 7.

K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 3 から引用

2.7.6.4.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

コホート 1～7 で各 12 例（ペマフィブラート群 10 例、プラセボ群 2 例）、計 84 例を無作為に割付け、そのうち 83 例(98.8%)が治験を完了した。治験を中止した 1 例(1.2%)の中止理由は、スケジュールの都合であった。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳

	Number (%) of Subjects								
		Pemafibrate Treatment (mg/day)							
Disposition	Placebo	0.1 BID	0.2 BID	0.4 BID	0.4 QD	0.8 BID	0.8 QD	1.6 QD	Overall
Number Randomly Assigned	14	10	10	10	10	10	10	10	84
Number Treated	14 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	84 (100.0)
Number Completed	14 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	83 (98.8)
Number Discontinued	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.2)
Reason for Discontinuation									
Other	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.2)
Populations									
Safety	14 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	84 (100.0)
Pharmacokinetic	0	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	70 (83.3)

Abbreviations: BID, twice daily; QD, once daily.
Note: Percentages were based on the number of subjects randomly assigned.
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 4 から引用改変

(2) 解析したデータセット

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を安全性の解析対象集団とし、全 84 例（ペマフィブラート群: 各群 10 例、プラセボ群: 14 例）を採用した。

ペマフィブラート（実薬）の投与を受けた被験者のうち、十分な薬物濃度データがあり、主な薬物動態パラメータについて信頼性のある推定値が得られた被験者を薬物動態の解析対象集団とした。全 84 例からプラセボを投与された 14 例を除外し、70 例（各群 10 例）を薬物動態の解析対象とした。

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4 人口統計学的データ

	Number (%) of Subjects								
		Pemafibrate Treatment							
Demographics	Placebo (n = 14)	0.1 mg/day BID (n = 10)	0.2 mg/day BID (n = 10)	0.4 mg/day BID (n = 10)	0.4 mg/day QD (n = 10)	0.8 mg/day BID (n = 10)	0.8 mg/day QD (n = 10)	1.6 mg/day QD (n = 10)	Overall (n = 84)
Age (years)									
Mean (SD)	25.4 (3.30)	27.4 (3.37)	26.7 (3.95)	26.7 (4.88)	24.7 (4.00)	27.0 (3.62)	28.5 (4.99)	27.2 (4.08)	26.6 (4.02)
Min., Max.	20, 33	23, 33	20, 33	21, 35	21, 33	22, 34	21, 35	21, 33	20, 35
Height (cm)									
Mean (SD)	167.12 (9.982)	169.68 (9.886)	166.63 (8.198)	170.36 (11.924)	167.96 (9.412)	168.78 (6.224)	170.75 (7.024)	171.72 (12.404)	169.03 (9.365)
Min., Max.	149.0, 182.4	150.0, 181.0	155.6, 178.0	153.4, 189.5	151.2, 183.0	160.8, 180.2	160.0, 186.0	158.8, 200.5	149.0, 200.5
Weight (kg)									
Mean (SD)	67.67 (9.858)	71.40 (15.351)	73.10 (8.283)	73.89 (13.546)	68.85 (10.715)	71.17 (9.421)	74.18 (13.383)	74.99 (18.070)	71.70 (12.314)
Min., Max.	53.1, 86.6	52.1, 95.7	63.1, 85.7	54.3, 93.6	55.5, 85.7	54.0, 88.2	54.3, 99.9	56.4, 119.8	52.1, 119.8
BMI (kg/m^2)									
Mean (SD)	24.19 (2.454)	24.54 (3.173)	26.29 (1.873)	25.28 (2.475)	24.46 (3.629)	24.96 (2.996)	25.29 (3.120)	25.09 (2.350)	24.97 (2.743)
Min., Max.	19.7, 27.8	20.5, 29.2	22.9, 29.8	21.5, 29.5	18.7, 29.8	20.8, 30.0	21.2, 29.4	21.2, 29.8	18.7, 30.0
Ethnicity (n [%])									
Hispanic or Latino	4 (28.6)	4 (40.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	29 (34.5)
Not Hispanic or Latino	10 (71.4)	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	5 (50.0)	55 (65.5)
Race (n [%])									
White	9 (64.3)	6 (60.0)	9 (90.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	53 (63.1)
Black or African American	5 (35.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	28 (33.3)
Asian	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (1.2)
Multiracial	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Gender (n [%])									
Male	7 (50.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	45 (53.6)
Female	7 (50.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	6 (60.0)	39 (46.4)

Abbreviations: BID, twice daily; BMI, body mass index; Min., minimum; Max., maximum; QD, once daily.

K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 5 から引用改変

2.7.6.4.4 薬物動態の結果

(1) 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（Day 7、ノーマルスケール及び片対数スケール）を図 2.7.6.4-1 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 Day 1 に 1.50～2.00 時間、Day 7 に 2.00～3.00 時間、1 日 2 回投与で Day 1 に 1.50～2.53 時間、Day 7 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、Day 1 と Day 7 の比較では、Day 7 にわずかな遅延が認められた。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。

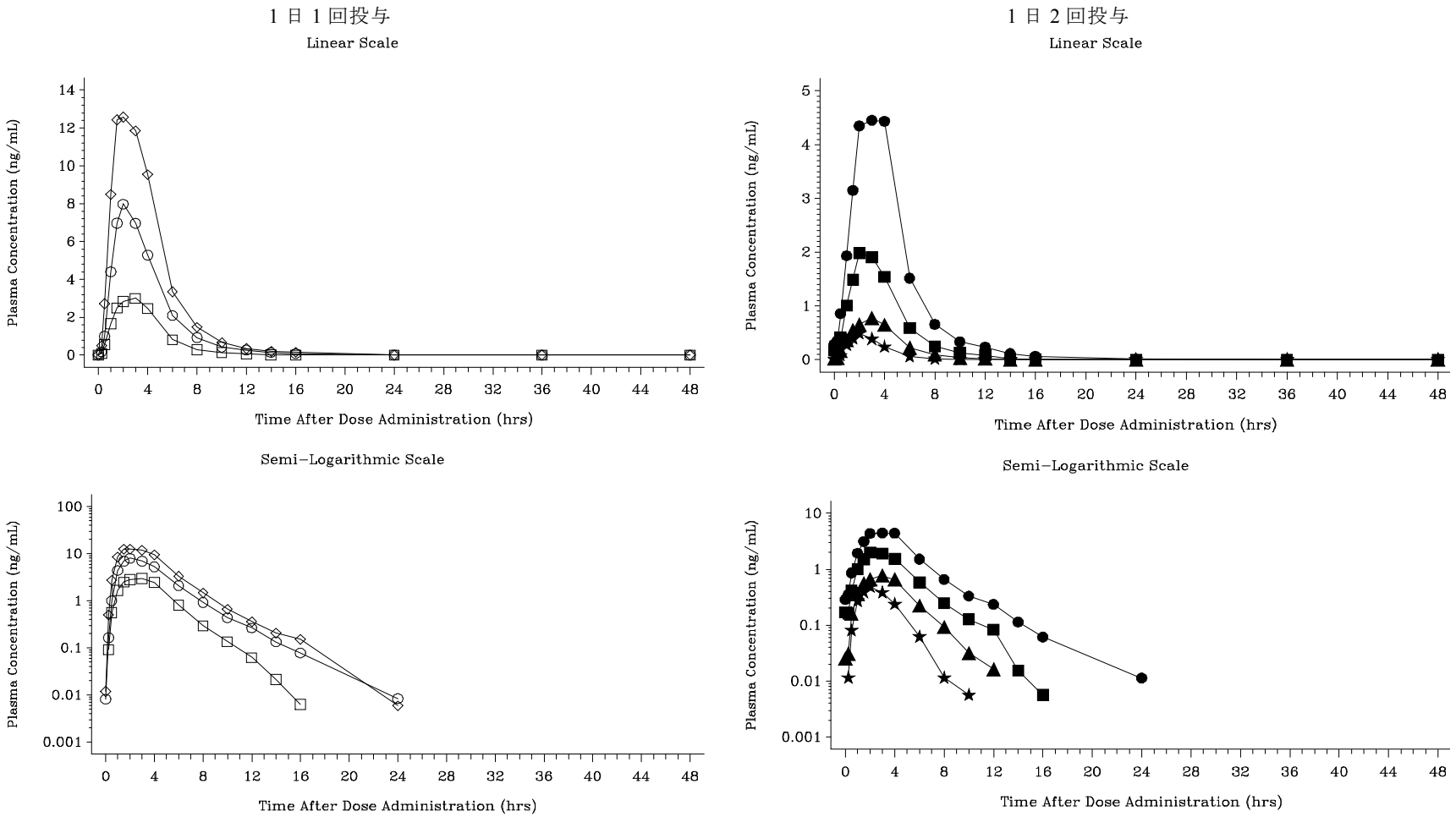
ペマフィブラート未変化体の Ctrough は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、全ての用量で Day 4 までに定常状態に到達したものと考えられた。

2) 代謝物

ペマフィブラートの 5 種類の代謝物のうち、主要な代謝物は 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（Day 7、ノーマルスケール）を図 2.7.6.4-2 に示した。Day 1、Day 7 共に、代謝物 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 Day 1 及び Day 7 の血漿中には、K-15828 及び K-15834 は認められなかった。

ペマフィブラートを経口投与したときの代謝物の tmax（Day 1 及び Day 7 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、最高値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。

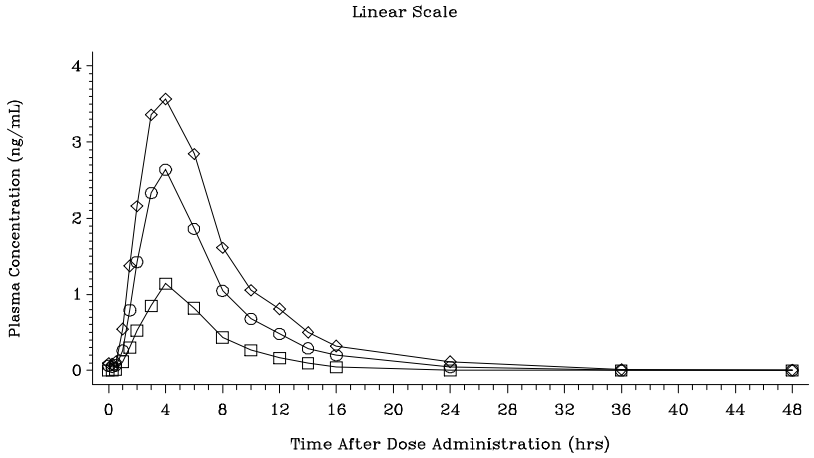
代謝物 K-23467、K-23469 及び K-23605 の Ctrough は、Day 4 までに定常状態に到達したものと考えられた。代謝物 K-15828 及び K-15834 の Ctrough は、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、全ての用量で定量下限付近であった。



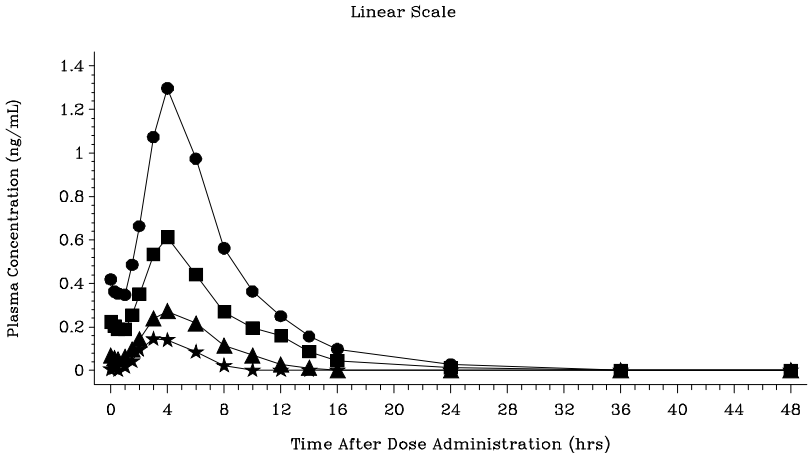
□: 0.4 mg/日 (1 日 1 回) 群、○: 0.8 mg/日 (1 日 1 回) 群、◇: 1.6 mg/日 (1 日 1 回) 群
★: 0.1 mg/日 (1 日 2 回) 群、▲: 0.2 mg/日 (1 日 2 回) 群、■: 0.4 mg/日 (1 日 2 回) 群、●: 0.8 mg/日 (1 日 2 回) 群
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Figure 13 及び Figure 19 から引用

図 2.7.6.4-1 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（Day 7、ノーマルスケール及び片対数スケール）

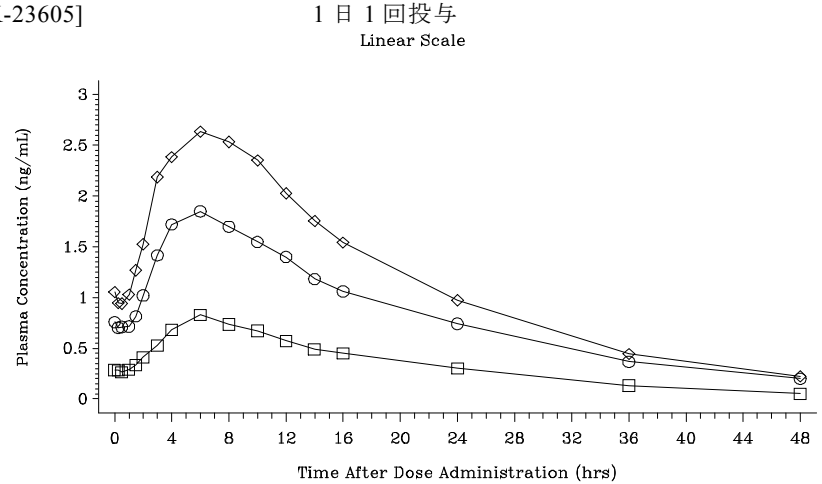
[K-23467] 1 日 1 回投与



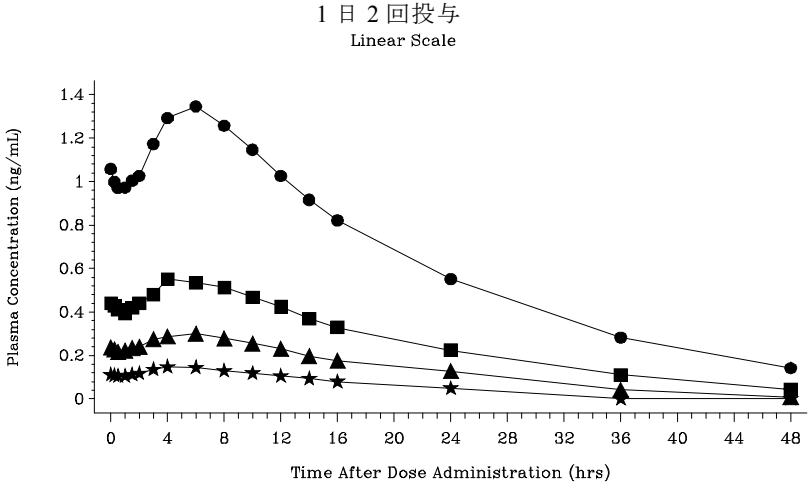
1 日 2 回投与



[K-23605] 1 日 1 回投与



1 日 2 回投与



□: 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 2.7.6.4-2 主要代謝物 K-23467 及び K-23605 の血漿中濃度（平均値）の推移（Day 7、ノーマルスケール）

(2) 薬物動態パラメータ

Day 7 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 2.7.6.4-5 に、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 2.7.6.4-6 にそれぞれ示した。また、Day 7 の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を用いて、ペマフィブラート未変化体及び代謝物の用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.4-7 に示した。

1) ペマフィブラート未変化体

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、Day 7 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、Day 7 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。

Day 7 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、Day 1 と Day 7 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られなかった。

代謝物を含めた総曝露量に占めるペマフィブラート未変化体の割合（%exp）は、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) 代謝物

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、Day 7 における代謝物 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、代謝物 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、Day 7 における代謝物 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。代謝物 K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は、いずれも用量比例的に増加した。

Day 1 と Day 7 の $AUC_{0-\tau}$ の比から求めた $Robs_{AUC}$ に基づくと、代謝物 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られなかった。一方、代謝物 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見られなかったが、1 日 2 回投与では、K-23469 に蓄積傾向が見られ、K-23605 には明らかな蓄積が認められた。

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。

表 2.7.6.4-5 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（Day 7）

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)
MRTss (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)
CLss/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)
Vdss/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 2.7.6.4-6 代謝物の薬物動態パラメータ（Day 7）

		Pemafibrate Treatment (n = 10[a])						
	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	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 2.7.6.4-6 代謝物の薬物動態パラメータ（Day 7）（続き）

		Pemafibrate Treatment (n = 10[a])						
	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	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 2.7.6.4-7 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

[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

(3) 尿中排泄

ペマフィブラートを 7 日間反復経口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な代謝物は K-23467 及び K-23605 であり、投与期間（初回投与から蓄尿期間終了まで）を通しての排泄率（%TotalAe）は、総投与量のそれぞれ約 6%～8%及び約 3%～4%であった。また、ペマフィブラート未変化体及び 5 種の代謝物を合わせた排泄率（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。

尿中の主要な代謝物の CL_r は、投与方法や用量にかかわらず一定であった。

2.7.6.4.5 安全性の結果

(1) 有害事象

本治験で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.4-8 及び表 2.7.6.4-9 に示した。

有害事象はプラセボ群で 14 例中 3 例（21.4%）、ペマフィブラートの各投与群で 10 例中 0～5 例（0%～50.0%）に発現した。また、副作用はプラセボ群で 14 例中 3 例（21.4%）、ペマフィブラートの各投与群で 10 例中 0～3 例（0%～30.0%）に発現した。用量の増加に伴って、有害事象や副作用が増加する傾向は認められなかった。

ペマフィブラート投与後（全投与群を併合、以下同様）に 2 例以上で認められた有害事象は、悪心（5 例）、頭痛（4 例）、並びに腹部不快感、浮動性めまい及び鼻咽頭炎（各 2 例）であった。また、ペマフィブラート投与後に 2 例以上で認められた副作用は、悪心（5 例）、頭痛（4 例）及び浮動性めまい（2 例）であった。

0.2 mg/日（1 日 2 回）群の 1 例で認められた中等度の悪心及び嘔吐を除いて、いずれの有害事象も軽度であり、高度の事象は認められなかった。治験終了時までに全ての有害事象が回復した。

表 2.7.6.4-8 有害事象の発現例数及び発現割合

MedDRA SOC PT	発現例数 [発現割合(%)]								
		ペマフィブラート							
	プラセボ (n = 14)	0.1 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.2 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.4 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.4 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	0.8 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.8 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	1.6 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	全体 (n = 84)
有害事象	3 (21.4)	5 (50.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	4 (40.0)	21 (25.0)
胃腸障害	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	3 (30.0)	7 (8.3)
悪心	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	2 (20.0)	5 (6.0)
腹部不快感	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	2 (2.4)
下痢	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (2.4)
腹痛	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
鼓腸	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (1.2)
吐き戻し	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (1.2)
歯痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
嘔吐	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
神経系障害	2 (14.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	7 (8.3)
頭痛	2 (14.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	6 (7.1)
浮動性めまい	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (4.8)
背部痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.2)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (3.6)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (2.4)
毛包炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (2.4)
不規則月経	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
会陰痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.2)

MedDRA Ver. 15.0
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 22 から引用改変

表 2.7.6.4-8 有害事象の発現例数及び発現割合（続き）

MedDRA SOC PT	発現例数 [発現割合(%)]							
		ペマフィブラート						
	プラセボ (n = 14)	0.1 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.2 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.4 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.4 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	0.8 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.8 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	1.6 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	全体 (n = 84)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)
咳嗽	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
鼻出血	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
口腔咽頭痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
鼻漏	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (2.4)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (1.2)
丘疹	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
疲労	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
節足動物咬傷	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.2)
筋酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.2)
血管障害	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
ほてり	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA Ver. 15.0
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 22 から引用改変

表 2.7.6.4-9 副作用の発現例数及び発現割合

MedDRA SOC PT	発現例数 [発現割合(%)]							
		ペマフィブラート						
	プラセボ (n = 14)	0.1 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.2 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.4 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.4 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	0.8 mg/日 1 日 2 回 (n = 10)	0.8 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	1.6 mg/日 1 日 1 回 (n = 10)	全体 (n = 84)
副作用	3 (21.4)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	3 (30.0)	12 (14.3)
胃腸障害	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	3 (30.0)	7 (8.3)
悪心	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	2 (20.0)	5 (6.0)
下痢	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (2.4)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (1.2)
腹痛	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
鼓腸	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (1.2)
嘔吐	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
神経系障害	2 (14.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	7 (8.3)
頭痛	2 (14.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	6 (7.1)
浮動性めまい	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
疲労	1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
血管障害	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
ほてり	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)

MedDRA Ver. 15.0
K-877-101(資料 5.3.3.1-4)Table 14.3.1.4 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象も認められなかった。

(3) 臨床検査値の評価

ペマフィブラート 1.6 mg/日（1 日 1 回）群の 1 例で、臨床的に問題となる AST、CK 及び LDH の上昇が認められ、治験責任医師は CK の上昇を有害事象（MedDRA PT: 筋酵素上昇）として報告した。有害事象の程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。個々の被験者の臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）では、上記以外に特筆すべき変動は認められなかった。

ペマフィブラートの用量と Day 7 投与前におけるベースラインからの変化量との関連性が、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与の両方で有意となった検査項目はなかった。また、正常から低値、高値又は異常への変動が、同一時点に 3 例以上で認められた検査項目もなかった。

(4) 生理学的検査

治験責任医師が有害事象として報告したバイタルサインや心電図の異常所見はなかった。また、1 日 1 回投与、1 日 2 回投与共に、バイタルサイン及び心電図パラメータのいずれの項目でも、ペマフィブラートの用量と Day 7 投与前におけるベースラインからの変化量との間に、有意な関連性は認められなかった。

Day 7 投与後 2 時間における拡張期血圧のベースラインからの変化量と、1 日 2 回投与時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ との間に、有意な関連性が認められた。回帰分析を用いて求めた傾き（95%信頼区間）は、Cmax で 0.762（0.053、1.470）、$AUC_{0-\tau}$ で 0.184（0.000、0.368）であった。

2.7.6.4.6 結論

健康成人（男性及び女性）にペマフィブラートを 0.4 mg、0.8 mg、1.6 mg/日（1 日 1 回）又は 0.1 mg、0.2 mg、0.4 mg、0.8 mg/日（1 日 2 回）の用量で 7 日間反復経口投与し、薬物動態及び安全性を検討した。

ペマフィブラート未変化体の薬物動態は、1 日 1 回投与では線形であったが、1 日 2 回投与では用量比をわずかに上回る曝露量の増加が認められた。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られなかった。総曝露量に占めるペマフィブラート未変化体の割合（%exp）は約 40%であった。ペマフィブラートの主要代謝物は K-23467 及び K-23605 であり、総曝露量に占める割合（%exp）はそれぞれ 16%～19%及び 26%～37%であった。一方、尿中にはペマフィブラート未変化体は定量下限未満であり、主要代謝物は K-23467 及び K-23605 であった。投与期間を通しての K-23467 及び K-23605 の尿中排泄率（%TotalAe）は、総投与量のそれぞれ約 6%～8%及び約 3%～4%であった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、高度の有害事象は認められなかった。用量の増加に伴って副作用が増加することはなく、本治験で検討した用量範

囲で安全性及び忍容性は良好であった。

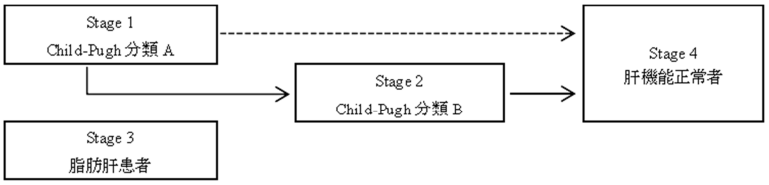
2.7.6.5 肝機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験（K-877-10）

（評価資料: 5.3.3.3-1）

2.7.6.5.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	肝機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	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。
治験デザイン	本治験は多施設共同、非盲検、単回投与試験で、Stage 1～4 の 4 つの Stage で構成された。Stage 1 には Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者（軽度、ポイントスコア 5～6）、Stage 2 には Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者（中等度、ポイントスコア 7～9）、Stage 3 には脂肪肝患者、Stage 4 には肝機能正常者をそれぞれ組み入れた。 Stage 1（肝硬変患者群Child-Pugh分類A）から試験を開始し、安全性を確認した後にStage 2（肝硬変患者群Child-Pugh分類B）へ移行した。Stage 4（肝機能正常者群）には、肝硬変患者群Child-Pugh分類Aと年齢及びBMIをマッチングした肝機能正常者を組み入れ、比較対照とした。なお、Stage 3（脂肪肝患者群）は、ペマフィブラートが投与されうる患者集団であると考えられる脂肪肝患者でのペマフィブラートの薬物動態を確認する目的で設定したことから、肝硬変患者（Stage 1、2）での試験実施状況とは無関係に実施した。いずれのStageでもペマフィブラート0.2 mgを経口単回投与した。 各被験者の試験期間は、スクリーニング（治験薬投与前 4 週間以内）、入院期間（3 泊 4 日、Day -1～Day 3）、事後検査（Day 6～Day 9）とした。 
対象被験者	(1)　選択基準 [全 Stage 共通] 1)　男性 2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 3)　本治験の内容を理解し、自由意思により文書で試験参加の同意が本人か

項目	内　容

ら得られている者

[Stage 1: 肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A）]

1) 肝硬変の診断を受けている者
2) Child-Pugh 分類 A: ポイントスコア 5～6 を満たす肝機能障害を伴う肝硬変患者

[Stage 2: 肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B）]

1) 肝硬変の診断を受けている者
2) Child-Pugh 分類 B: ポイントスコア 7～9 を満たす肝機能障害を伴う肝硬変患者

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

[Stage 3: 脂肪肝患者]

1) スクリーニング検査時に、腹部超音波検査等の各種画像検査により脂肪肝の診断を確認した者
2) スクリーニング検査の ALT が 45 IU/L 以上の者

[Stage 4: 肝機能正常者]

1) 肝疾患の合併のない者
2) スクリーニング検査時に、腹部超音波検査等の各種画像検査により異常が認められない者
3) スクリーニング検査の AST、ALT、γ-GTP、ALP が基準値範囲内である者
4) 総ビリルビンが基準値範囲内である者又は総ビリルビンが基準値範囲外で体質性黄疸と医師が判断した者

(2) 除外基準

[全 Stage 共通]

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-10）

項目	内　容
	1) 薬剤治療にて改善が認められないコントロール不良の肝性脳症又は腹水症のある者 2) 同意取得前 6 ヶ月以内に食道・胃静脈瘤出血を認めた者 3) 自己免疫性肝炎を合併する者 4) 活動性の胆嚢疾患又は胆管疾患のある者 5) 胆汁うっ滞性疾患のある者 6) 観察期間中に治療的穿刺を必要とする者 7) 臓器移植歴のある者 8) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往歴のある者 9) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞の既往のある者 10) NYHA Class 3 以上の心不全を合併している者 11) 悪性腫瘍を合併している者、又は再発の可能性が高いと判断される者 12) スクリーニング検査時の血清 Cr が 1.5 mg/dL を超える患者又は透析患者 13) スクリーニング検査実施前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血、又は 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をした者 14) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者 15) アルコール依存症又は薬物依存症の者 16) HIV 抗体検査又は梅毒血清検査により感染が疑われる者 17) ペマフィブラートの投与を受けた経験のある者 18) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、胆嚢切除術等を除く）を受けたことのある者 19) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者 [Stage 3: 脂肪肝患者] 1) HBs 抗原又は HCV 抗体反応にて陽性反応が認められた者 [Stage 4: 肝機能正常者] 1) HBs 抗原又は HCV 抗体反応にて陽性反応が認められた者
被験者数	(1) 計画時: 40 又は 50 例 肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A）10 例、肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B）10 例、脂肪肝患者 10 例、肝機能正常者 10 又は 20 例 (2) 登録時: 34 例 肝硬変患者（Child-Pugh 分類 A）8 例、肝硬変患者（Child-Pugh 分類 B）8 例、脂肪肝患者 10 例、肝機能正常者 8 例 [被験者数の設定根拠] 一般的に薬物動態及び安全性が評価可能な被験者数である 8 例に、中止等を

項目	内　容
	考慮して 2 例を加え、各群の被験者数を 10 例とした。 肝機能正常者は、肝硬変患者群のうちペマフィブラートの薬物動態に影響があったと考えられる群に対して、年齢、BMI をマッチングした者を対象被験者とすることとした。そのため、肝機能正常者は 10 又は 20 例のいずれかになるため、目標被験者数は 40 又は 50 例となった。
治験薬	ペマフィブラート 0.1 mg 錠
用法・用量	治験薬投与日の朝、空腹時（10 時間以上の絶食）にペマフィブラート 0.1 mg 錠 2 錠を 200 mL の水と一緒に経口投与した。
投与期間	単回投与
評価項目	(1)　薬物動態 1)　主要評価項目 • ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度、薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}）及び薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}）の肝機能正常者に対する肝硬変患者の幾何平均値の比 2)　副次的評価項目 • 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、K-23467、K-23469、K-23605）[注 1)]の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: tmax、AUC_{0-inf}、Kel、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、CL_r、Ae、TotalAe、%TotalAe、Σ%TotalAe 代謝物の薬物動態パラメータ: tmax、Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、Kel、$t_{1/2}$、 MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、CL_r、Ae、TotalAe、%TotalAe、Σ%TotalAe 注 1) 本治験計画時に測定対象として設定していた代謝物は K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 であったが、治験中に新たな代謝物（K-23467、K-23469、K-23605）の存在が明らかになったため、これらの代謝物を測定対象として追加した。 (2)　安全性 1)　副次的評価項目 • 有害事象発現率、副作用発現率、生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
統計手法	(1)　薬物動態 1)　血漿中薬物濃度推移 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、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度について、群ごとに被験者別推移図（ノーマルスケール、片対数スケール）及び平均値の推移図（ノーマルス

項目	内　容
	ケール、片対数スケール）を作成した。 群ごとの血漿中薬物濃度推移を目視により比較した。その際、各群での被験者ごとの変動範囲も評価した。 2)　血漿中及び尿中薬物動態パラメータ 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、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中及び尿中濃度測定値を用いて、モデルによらない方法で、下記の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。また、薬物動態パラメータの基本統計量を群ごとに算出し、比較した。その際、各群での被験者ごとの変動範囲も評価した。 [算出した血漿中及び尿中薬物動態パラメータ] • 血漿中薬物動態パラメータ: tmax、Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、Kel、$t_{1/2}$、CL/F（ペマフィブラート未変化体のみ）、Vd/F（ペマフィブラート未変化体のみ）、MRT_{0-t}、MRT_{0-in} • 尿中薬物動態パラメータ: CL_r、Ae、TotalAe、%TotalAe、Σ%TotalAe ただし、全群、全時点で定量下限未満であったものは、薬物動態パラメータを算出しなかった。 3)　肝機能と血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータとの関係 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度について、各肝機能障害者群と肝機能正常者群の平均値の推移を、目視により評価した。また、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}）について、肝機能正常者群に対する各肝機能障害者群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出して評価した。ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータと肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類ポイントスコア、肝機能検査項目等）との関係の散布図を作成し、目視により評価した。代謝物についても、ペマフィブラート未変化体と同様の解析を実施した。 4)　血漿蛋白結合率の評価 ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率の基本統計量を群ごとに算出し、比較した。 (2)　安全性 1)　有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、各群及び全体の発現件数、発現例数、発現割合を算出した。SOC 及び PT ごとに集計した。また、被験者ごとの有害事象一覧表を作成した。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 連続データが得られる検査項目では、各時点での基本統計量を群ごとに算出した。その他の項目では、分類されたカテゴリーの各時点での頻度を群ごとに示した。また、被験者ごとの検査値の一覧を作成し、各値の基準値からの逸脱の有無を記載した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-10）

項目	内　容
治験責任医師名	[redacted] ほか 2 名
実施医療機関	[redacted] ほか 2 医療機関
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-10）

表 2.7.6.5-2 治験のスケジュール

	同意取得	スクリーニング期	入院期間																		事後検査
投与後日数		4 weeks	Day -1	Day 1													Day 2				Day 3	Day6～Day 9
投与後時間				0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	34	36	48	
入院・来院	○	○	◄																	►	○
治験薬投与				○																	
食事											○			○			○	○	○		
診察・問診		○		○								○					○				○	○
身長		○																				○
体重		○		○																	○	○
血圧・脈拍		○		○					○			○			○		○				○	○
12 誘導心電図		○		○					○												○	○
体温		○		○													○				○	○
臨床検査		○		○													○				○	○
薬物動態測定 血漿中				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	
薬物動態測定 尿中				◄											►	◄	►	◄			►	
有害事象の確認				◄																	►	

K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 9.5-1 から引用

2.7.6.5.2 被験者の内訳

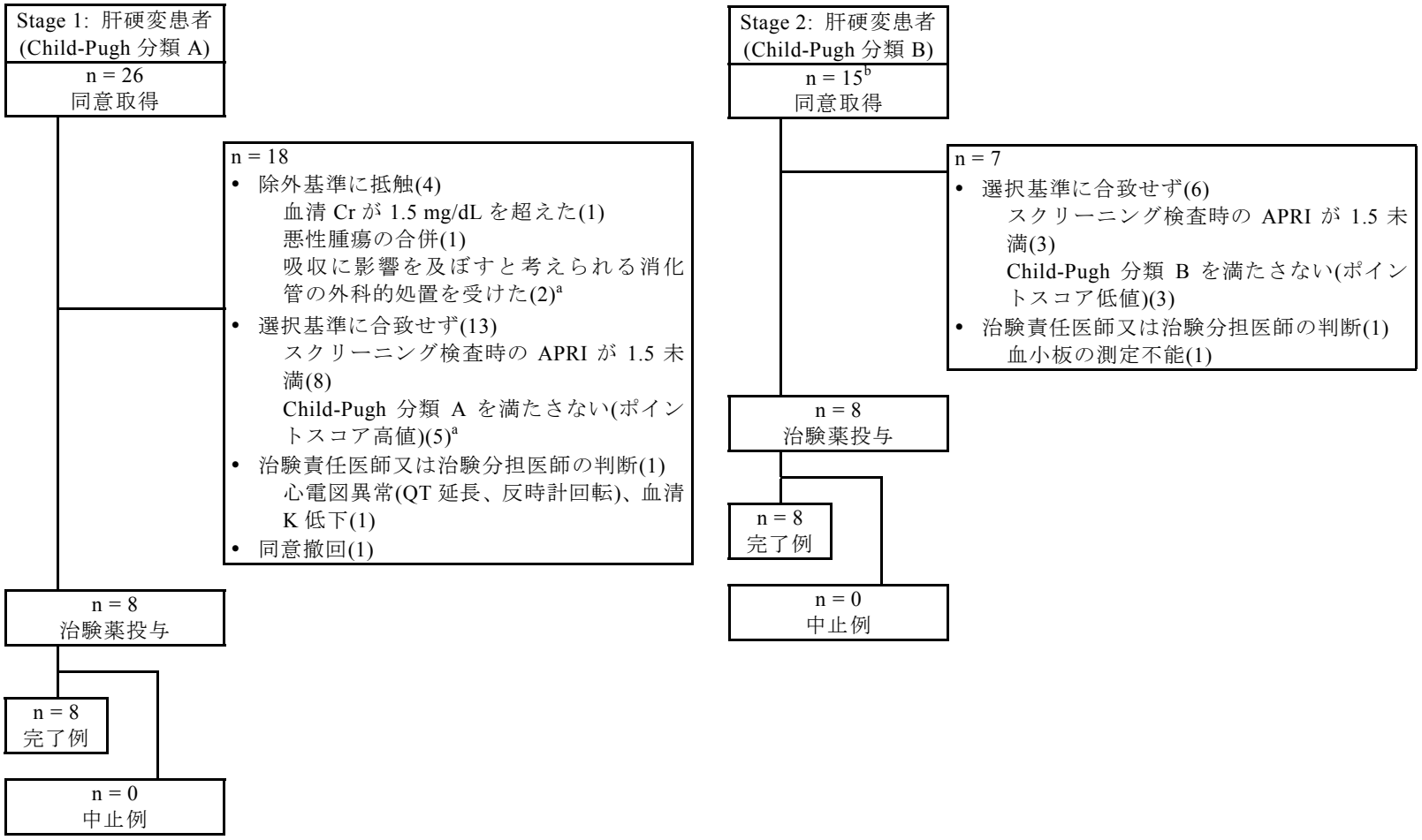
(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

62 例から文書同意を取得し、スクリーニング検査で適格とされた 34 例（肝機能正常者群: 8 例、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A: 8 例、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B: 8 例、脂肪肝患者群: 10 例）に治験薬を投与した。

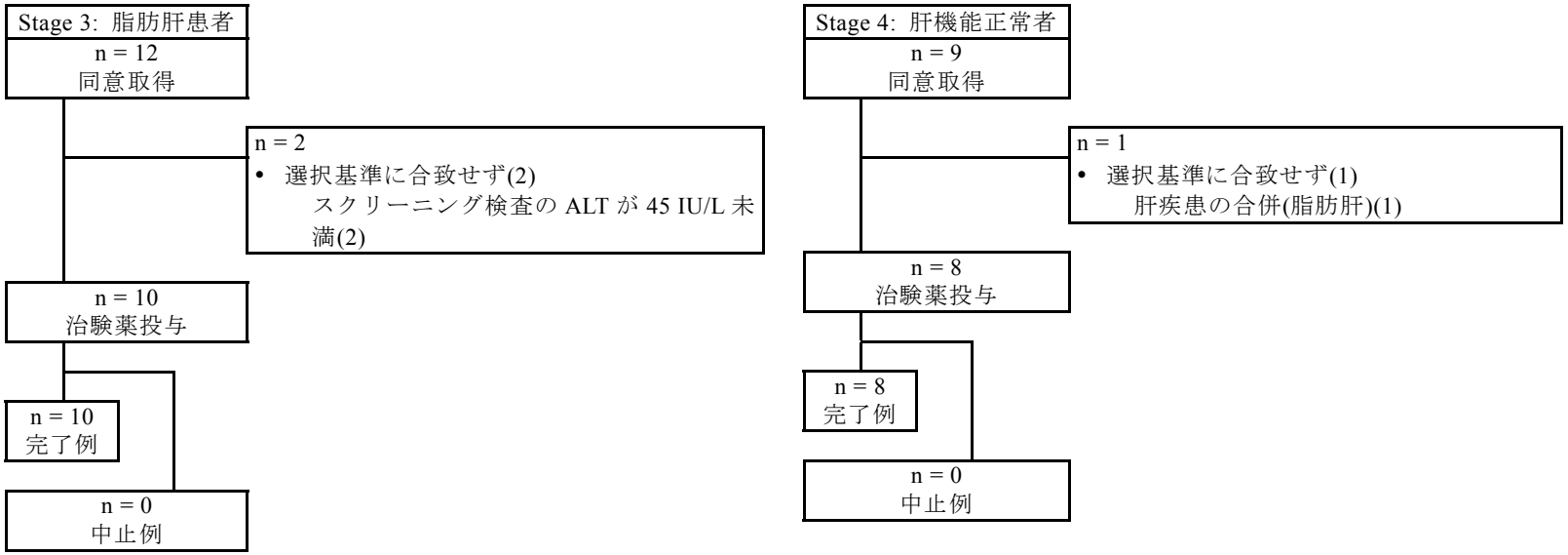
肝機能正常者群には、肝硬変患者群のうちペマフィブラートの薬物動態に影響があったと考えられる群に対して、年齢、BMI をマッチングした者を組み入れる計画であった。肝硬変患者群に対する試験（Stage 1、2）を実施後、ペマフィブラートの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した結果､肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B の Cmax 及び AUC は、健康成人男性の薬物動態データと比較して大幅に上昇（3 倍以上）していた。このため、治験依頼者は、厳密なマッチングを行う必要がないと判断し、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A と年齢及び BMI をマッチングした肝機能正常者を、比較対照として Stage 4 に組み入れることとした。

治験薬投与後に中止した被験者はなく、全 34 例が治験を完了した。



a: うち 1 例は同一被験者
b: リエントリーした被験者を 2 例とカウント
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.5-1 被験者の内訳



K-877-10(資料 5.3.3.3-1)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.5-1 被験者の内訳（続き）

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

治験薬を投与され、その後の情報がある全ての被験者を安全性解析対象集団とし、全 34 例（肝機能正常者群: 8 例、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A: 8 例、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B: 8 例、脂肪肝患者群: 10 例）を採用した。

治験薬を投与され、その後の血漿中又は尿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（薬物濃度）とした。また、薬物動態解析対象集団（薬物濃度）のうち、症例検討で薬物動態パラメータが不採用となった被験者を除いた集団を薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）とした。

薬物動態解析対象集団（薬物濃度）は安全性解析対象集団と同一であり、34 例であった。ただし、制限される飲食物（グレープフルーツ）を摂取していた 2 例（いずれも肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B）では以後の血漿中及び尿中薬物濃度データを、尿採取の不遵守があった 1 例（肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B）では以後の尿中薬物濃度データを不採用とした。

薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）は、制限される飲食物（グレープフルーツ）を摂取していた 2 例（肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B）を除いた 32 例とした。

表 2.7.6.5-3 解析対象集団の内訳（例）

		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	計
安全性解析対象集団	採用	8	8	8	10	34
	不採用	0	0	0	0	0
薬物動態解析対象集団(薬物濃度)	採用	8	8	8	10	34
	不採用	0	0	0	0	0
薬物動態解析対象集団(薬物動態パラメータ)	採用	8	8	6	10	32[a]
	不採用	0	0	2[b,c]	0	2[c]

a: 尿中薬物動態パラメータの解析対象は、尿採取の不遵守があった 1 例(肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B)を除く 31 例とした

b: 制限される飲食物(グレープフルーツ)を摂取していたため不採用とした

c: 血漿蛋白結合率の算出には含めた

K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.1-1 から引用改変

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.5-4 に示した。

表 2.7.6.5-4 人口統計学的データ：安全性解析対象集団

		肝機能正常者群 n = 8	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A n = 8	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B n = 8	脂肪肝患者群 n = 10	計 n = 34
年齢(歳)	Mean(SD)	53.3(7.8)	54.5(6.3)	63.6(6.7)	43.9(7.9)	53.2(10.0)
	Min.	40	44	54	32	32
	Med.	54.5	53.0	64.5	42.5	53.0
	Max.	63	62	71	57	71
被験者数 (%)	< 65	8(100.0)	8(100.0)	4(50.0)	10(100.0)	30(88.2)
	65 ≤	0(0.0)	0(0.0)	4(50.0)	0(0.0)	4(11.8)
身長(cm)	Mean(SD)	168.04(6.05)	164.53(7.14)	166.61(7.22)	173.39(5.25)	168.45(7.01)
	Min.	159.4	153.4	153.0	162.3	153.0
	Med.	167.80	165.30	165.50	173.75	168.55
	Max.	178.5	175.5	175.8	181.3	181.3
体重(kg)	Mean(SD)	60.04(11.87)	59.00(7.66)	73.21(9.84)	86.20(13.64)	70.59(15.77)
	Min.	47.3	47.8	56.5	62.9	47.3
	Med.	56.40	57.40	73.75	86.35	69.15
	Max.	78.0	72.9	89.0	104.6	104.6
BMI(kg/m^2)	Mean(SD)	21.15(3.25)	21.88(3.14)	26.52(4.49)	28.61(3.99)	24.78(4.83)
	Min.	16.7	17.3	21.0	22.8	16.7
	Med.	20.28	22.24	25.79	28.52	24.28
	Max.	26.3	26.3	34.4	34.8	34.8
被験者数 (%)	< 25	7(87.5)	7(87.5)	4(50.0)	2(20.0)	20(58.8)
	25 ≤	1(12.5)	1(12.5)	4(50.0)	8(80.0)	14(41.2)

SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.2-1、表 11.2-2 から引用改変

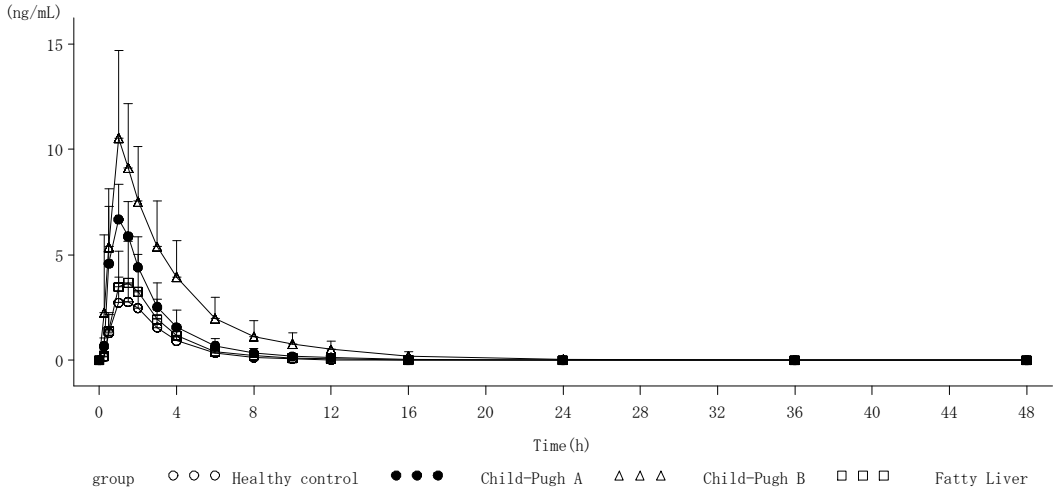
2.7.6.5.4 薬物動態の結果

(1) 主要評価項目

1) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度

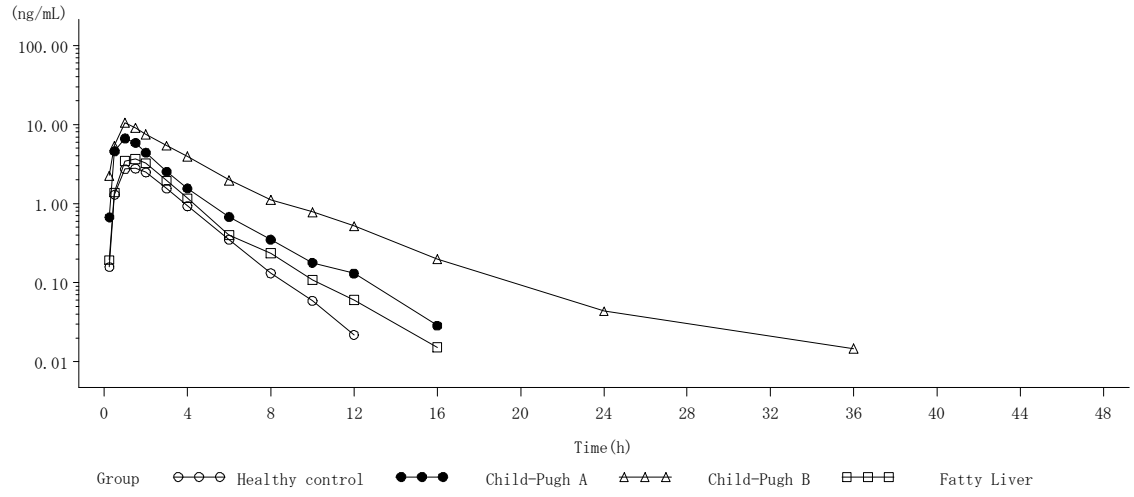
ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5-2（ノーマルスケール）及び図 2.7.6.5-3（片対数スケール）に示した。

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 時間に最高値に達し、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、消失が遅い傾向が見られた。



K-877-10(資料 5.3.3.3-1)図 11.4-1 から引用

図 2.7.6.5-2 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（薬物濃度）



K-877-10(資料 5.3.3.3-1)図 11.4-2 から引用

図 2.7.6.5-3 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（薬物濃度）

2) 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-t}）及び幾何平均値の比

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-t}）を表 2.7.6.5-5 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 2.7.6.5-6 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が認められた。

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。

肝機能正常者群及び脂肪肝患者群での 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）が見られた。

表 2.7.6.5-5 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（薬物動態パラメータ）

	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

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 2.7.6.5-6 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（薬物動態パラメータ）

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

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

(2) 副次的評価項目及びその他の評価項目

1) 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 2.7.6.5-7 に示した。

表 2.7.6.5-7 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（薬物動態パラメータ）

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. (Min., Max.)	1.500 (1.00, 1.50)	1.000 (1.00, 1.50)	1.000 (1.00, 1.50)	1.500 (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 (1/h)	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)

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

2) 代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

治験中に新たな代謝物（K-23467、K-23469、K-23605）の存在が明らかになったため、これらの代謝物を測定対象として追加した。代謝物 K-15827、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、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）を表 2.7.6.5-8 に示した。なお、代謝物 K-15823 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。

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。幾何平均値が計算可能であったのは、治験中に新たに認められた代謝物（K-23467、K-23469 及び K-23605）のみであった。

表 2.7.6.5-8 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（薬物動態パラメータ）

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[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.000[b]	0.000[b]	0.000[b]	0.000[b]
		CV	-	282.8	244.9	-
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.000[b]	0.000[b]	0.000[b]	0.000[b]
		CV	-	282.8	244.9	-
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	8	7	5	10
		GeoMean	0.000[b]	0.000[b]	0.000[b]	0.000[b]
		CV	-	-	-	-
K-15828[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.067[b]	0.173	0.154	0.079[b]
		CV	64.7	18.8	89.5	62.1
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.107[b]	0.382	0.471	0.118[b]
		CV	100.4	28.2	116.9	80.2
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	1	4	3	3
		GeoMean	0.000[b]	0.519	2.497	0.000[b]
		CV	-	23.0	49.7	173.2
K-15834[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.054[b]	0.112	0.128	0.053[b]
		CV	87.0	38.3	38.4	85.6
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.013[b]	0.202	0.548	0.020[b]
		CV	153.9	103.5	61.3	122.2
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	3	2	1	3
		GeoMean	0.000[b]	0.680	1.569	0.000[b]
		CV	-	31.2	-	-

GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、-: 算出不可
a: 治験計画時に測定対象として設定していた代謝物
b: 中央値
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-4、表 11.4-5 から引用改変

表 2.7.6.5-8 代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、AUC0-t、AUC0-inf）：薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）（続き）

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-23467[c]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.516	0.534	0.425	0.480
		CV	15.1	37.6	20.5	32.6
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	2.945	3.480	3.875	3.056
		CV	28.4	66.1	50.8	38.6
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	3.364	3.905	4.526	3.533
		CV	28.9	64.1	46.1	37.2
K-23469[c]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.187	0.601	0.385	0.160
		CV	15.7	58.2	35.5	18.6
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	1.440	7.454	5.060	1.133
		CV	25.4	62.2	45.0	26.1
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	7	8	6	7
		GeoMean	1.977	8.672	5.955	1.689
		CV	18.8	60.3	40.4	28.1
K-23605[c]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	0.192	0.167	0.097	0.118
		CV	32.1	29.8	23.4	37.0
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	n	8	8	6	10
		GeoMean	3.062	2.509	1.021	1.360
		CV	49.3	67.6	47.0	61.0
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	n	6	6	0	6
		GeoMean	4.732	4.734	-	3.256
		CV	36.1	45.0	-	32.4

GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、-: 算出不可
c: 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
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-4、表 11.4-5 から引用改変

3) ペマフィブラート未変化体及び代謝物の尿中薬物動態パラメータ

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、代謝物 K-15827、K-23467、K-23469、K-23605 のみが認められた。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 2.7.6.5-9 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尿中排泄率（Σ%TotalAe）を表 2.7.6.5-10 に示した。

表 2.7.6.5-9 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（薬物動態パラメータ）

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[a]	%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[c](-)	0.00[c](282.8)	0.00[c](223.6)	0.00[c](-)
	CL_r (L/h)	n	0	0	0	0
		Mean(SD)	-	-	-	-
		GeoMean(CV)	-	-	-	-
K-23467[b]	%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[b]	%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[b]	%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)

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、-: 算出不可
a: 治験計画時に測定対象として設定していた代謝物
b: 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
c: 中央値
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 2.7.6.5-10 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（薬物動態パラメータ）

	群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Med.	Max.
Total [a]	肝機能正常者群	8	8.48(1.06)	8.42	12.5	6.8	8.48	10.1
Σ%TotalAe	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

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-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-8 から引用

4) 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を表 2.7.6.5-11 に示した。

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ーに依存した変動を認めなかった。

表 2.7.6.5-11 ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率（%）：薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）

群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
肝機能正常者群	8	99.9641(0.0519)	99.9641	0.1
肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	99.9356(0.0234)	99.9356	0.0
肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	8	99.8894(0.0753)	99.8894	0.1
脂肪肝患者群	10	99.9650(0.0398)	99.9650	0.0

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-9 から引用

2.7.6.5.5 安全性の結果

(1) 有害事象

本治験で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.5-12 及び表 2.7.6.5-13 に示した。

有害事象の発現割合は 8.8%（3/34 例）であった。群別では、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B がいずれも 8 例中 1 例（12.5%）、脂肪肝患者群が 10 例中 1 例（10.0%）であり、肝機能正常者群では有害事象を認めなかった。肝機能障害者群のみで有害事象が発現したものの、肝機能障害のカテゴリーと有害事象発現との間に特記すべき関係はなかった。

有害事象の内訳は、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A で頭痛が 1 例、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B で発熱及び体重増加が各 1 例（同一被験者）、脂肪肝患者群で鼻咽頭炎が 1 例であり、複数の被験者で発現した事象はなかった。

肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B の 1 例で発現した体重増加は、程度が中等度であり、転帰は未回復であった。その他の有害事象はいずれも軽度で、回復した。

有害事象のうち副作用とされたものは、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A の 1 例で発現した頭痛のみであった。

表 2.7.6.5-12 有害事象の発現例数、発現割合及び発現件数: 安全性解析対象集団

MedDRA 【SOC】 PT	肝機能正常者群 (n = 8)	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A (n = 8)	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B (n = 8)	脂肪肝患者群 (n = 10)	計 (n = 34)
Total Events	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	1(12.5) [2]	1(10.0) [1]	3(8.8) [4]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
発熱	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(10.0) [1]	1(2.9) [1]
鼻咽頭炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(10.0) [1]	1(2.9) [1]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
体重増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
頭痛	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]

MedDRA/J Ver. 16.1
被験者数(%) [件数]
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.5-13 副作用の発現例数、発現割合及び発現件数: 安全性解析対象集団

MedDRA 【SOC】 PT	肝機能正常者群 (n = 8)	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A (n = 8)	肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B (n = 8)	脂肪肝患者群 (n = 10)	計 (n = 34)
Total Events	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]
頭痛	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.9) [1]

MedDRA/J Ver. 16.1
被験者数(%) [件数]
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 12.2-2 から引用

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。また、中止に至った有害事象もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

治験薬投与前後の臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）の推移に関して、特記すべき変動は見られなかった。また、臨床検査値に関する有害事象も認めなかった。

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）では、治験薬投与前後の比較で特記すべき変動はなかった。有害事象として、肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B の 1 例（同一被験者）で発熱及び体重増加を認めたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

2.7.6.5.6 結論

肝硬変患者、脂肪肝患者及び肝機能正常者を対象に、ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与し、主要評価項目であるペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に基づき、肝機能障害が薬物動態に与える影響を検討した。その結果、肝機能正常者群と比較して、肝硬変患者群では曝露の増加を認めた。脂肪肝患者群ではやや高値であったが、臨床的に問題となるようなものではなかった。

安全性では、肝機能障害者群のみで有害事象が発現したものの、肝機能障害のカテゴリーと有害事象発現との間に特記すべき関係を認めなかった。死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなく、有害事象の程度は、中等度の体重増加を除いていずれも軽度であった。

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

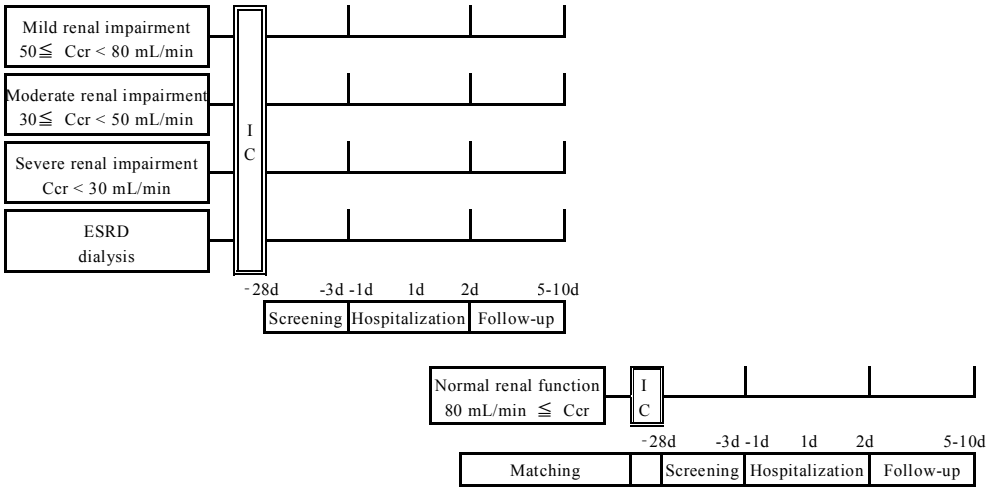
（評価資料: 5.3.3.3-2）

2.7.6.6.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	腎機能障害者を対象とした K-877 の薬物動態試験
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	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。
治験デザイン	本治験は、腎機能障害者（軽度、中等度、高度、末期腎不全）及び腎機能正常者を対象とした単施設、非盲検、単回投与試験で、(1) 腎機能障害者、(2) 腎機能正常者の順で試験を実施した。各被験者の試験期間は、スクリーニング検査（治験薬投与 4 週間～3 日前の間)、入院期間（2 泊 3 日、治験薬投与前日～投与翌日)、事後検査 [治験薬投与 5～10 日目（退院から 3～8 日目）の間] とした。治験薬投与日にペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与し、薬物動態及び安全性を検討した。



ESRD: 末期腎不全、IC: 同意取得

対象被験者	(1) 選択基準 1) 男性 2) 同意取得時に 20 歳以上の者 3) 本治験の内容を理解し、自由意思により文書による治験参加の同意が本

項目	内　容

人から得られている者

4) スクリーニング検査時に以下に示した腎機能分類のいずれかに該当する者

	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 m /m n
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が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

(2) 除外基準

1) スクリーニング検査で肝機能検査（AST、ALT）のいずれかが基準値上限の 2.5 倍を超えた者又は肝硬変を合併している者
2) 腎移植を受けた者
3) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者
4) 入院中に透析が必要となる者
5) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往歴のある者
6) スクリーニング検査実施前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血、又は 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をした者
7) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞の既往がある者
8) NYHA Class 3 以上の心不全を合併している者
9) 悪性腫瘍を合併している者、又は再発の可能性が高いと判断される者
10) アルコール又は薬物依存症の者
11) 薬物乱用者（乱用薬物検査で確認）
12) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められ、感染が疑われる者
13) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者
14) ペマフィブラートの投与を受けた経験のある者
15) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-12）

項目	内　容
被験者数	(1)　計画時: 40 例（最大 64 例） 腎機能障害者 32 例（軽度、中等度、高度、末期腎不全: 各 8 例） 腎機能正常者 8 例（最大 32 例） (2)　登録時: 41 例 腎機能障害者 33 例 [軽度 8 例、中等度 8 例（補充 1 例）、高度 8 例、末期腎不全 8 例] 腎機能正常者 8 例 [被験者数の設定根拠] 1 群の被験者数は、一般的に薬物動態及び安全性が評価可能な被験者数である 8 例とした。 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に対して、スクリーニング検査時の年齢、BMI を合わせた者を対象被験者とした。そのため、腎機能正常者は 8～32 例に変動する可能性があり、目標被験者数は合計 40～64 例となった。
治験薬	ペマフィブラート 0.1 mg 錠
用法・用量	治験薬投与日の朝、空腹時（10 時間以上の絶食）にペマフィブラート 0.1 mg 錠 2 錠を 150 mL の水と一緒に経口投与した。
投与期間	単回投与
評価項目	(1)　薬物動態 1)　主要評価項目 • ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、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、AUC_{0-t}）の幾何平均値の比 2)　副次的評価項目 • 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、K-23467、K-23469、K-23605）[注 1)]の薬物動態パラメータ 注 1) 本治験計画時に測定対象として設定していた代謝物は K-15823、K-15827、K-15828 及び K-15834 であったが、治験中に新たな代謝物（K-23467、K-23469、K-23605）の存在が明らかになったため、これらの代謝物を測定対象として追加した。 (2)　安全性 1)　副次的評価項目 • 有害事象発現率、副作用発現率、生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.6-2 参照
統計手法	(1)　薬物動態

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-12）

項目	内　容
	1)　血漿中薬物濃度推移 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、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度について、群ごとに被験者別推移図（ノーマルスケール、片対数スケール）及び平均値の推移図（ノーマルスケール、片対数スケール）を作成した。 群ごとの血漿中薬物濃度推移を目視により比較した。その際、各群での被験者ごとの変動範囲も評価した。 2)　血漿中及び尿中薬物動態パラメータ 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、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中及び尿中濃度測定値を用いて、モデルによらない方法で、下記の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。また、薬物動態パラメータの基本統計量を群ごとに算出し、比較した。その際、各群での被験者ごとの変動範囲も評価した。 [算出した血漿中及び尿中薬物動態パラメータ] • 血漿中薬物動態パラメータ: Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、tmax、Kel、$t_{1/2}$、CL/F（ペマフィブラート未変化体のみ）、Vd/F（ペマフィブラート未変化体のみ）、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf} • 尿中薬物動態パラメータ: Ae、TotalAe、%TotalAe、Σ%TotalAe、CL_r ただし、全群、全時点で定量下限未満であったものは、薬物動態パラメータを算出しなかった。 3)　腎機能と薬物濃度及び薬物動態パラメータとの関係 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}）について、腎機能正常者群に対する各腎機能障害者群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出して評価した。また、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 [Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、tmax、Kel、$t_{1/2}$、CL/F（ペマフィブラート未変化体のみ）、Vd/F（ペマフィブラート未変化体のみ）、CL_r、Σ%TotalAe] と Ccr との散布図を作成し、目視により比較した。 4)　血漿蛋白結合率の評価 ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率の基本統計量を群ごとに算出し、比較した。 (2)　安全性 1)　有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、各群及び全体の発現件数、発現例数、発現割合を算出した。SOC 及び PT ごとに集計した。また、被験者ごとの有害事象一覧表を作成した。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 連続データが得られる検査項目では、各時点での基本統計量を群ごとに算出した。その他の項目では、分類されたカテゴリーの各時点での頻度を群ごとに示した。また、被験者ごとの検査値の一覧を作成し、各値の基準値からの

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-12）

項目	内　容
	逸脱の有無を記載した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-12）

表 2.7.6.6-2 治験のスケジュール

	同意取得	スクリーニング期	入院期間																								事後検査
投与後日数		Day -28 ～-3	Day -1		Day 1															Day 2							Day 5 ～10
入院・来院(○) 退院(●)	○	○	○																							●	○
時刻(目安)			18:00	19:00	7:00	8:00	8:15	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	24:00	7:00	8:00		12:00	18:00	20:00	21:00		
投与後時間(時間)			-14	-13	-1	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	23	24		28	34	36	37		
治験薬投与							○																				
食事				○									○			○					○	○	○				
診察		○	○		○														○								○
身長[a]・体重・BMI		○			○														○								○
生理学的検査		○			○														○								○
臨床検査		○	○			○														○							○
乱用薬物検査		○																									
感染症検査		○																									
蛋白結合率測定										○	○	○															
薬物動態測定 血漿中						○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○				○			
薬物動態測定 尿中						○	◄										►◄			►◄				►			
有害事象の確認							◄																				►

a: スクリーニング検査時のみ実施
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 9.5-1 から引用

2.7.6.6.2 被験者の内訳

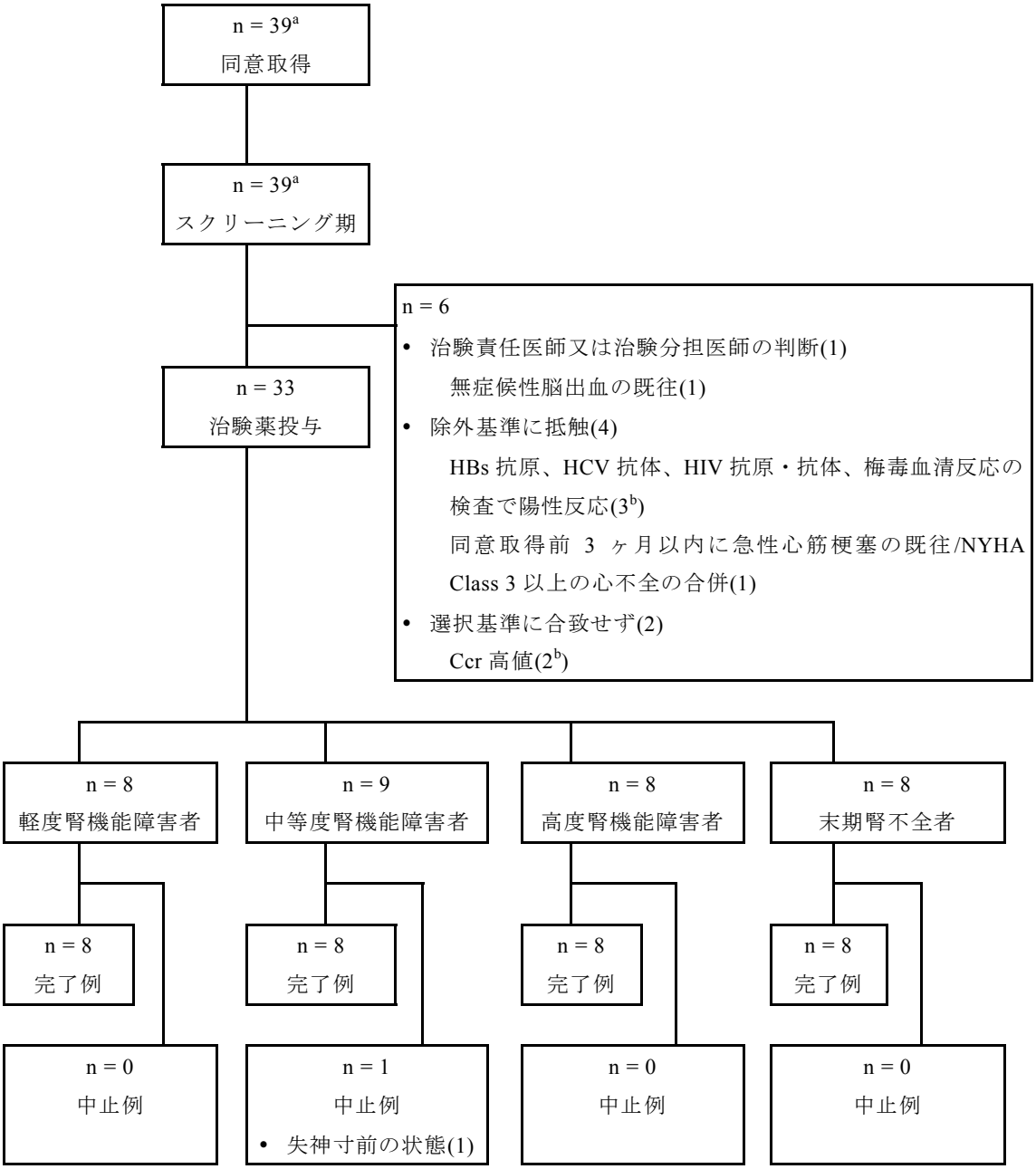
(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

腎機能障害者では、39 例から同意を取得し、スクリーニング検査で適格とされた 33 例（軽度腎機能障害者群 8 例、中等度腎機能障害者群 9 例、高度腎機能障害者群 8 例、末期腎不全者群 8 例）に治験薬を投与した。計画時の被験者数は各群 8 例であったが、中等度腎機能障害者群では 1 例が有害事象により治験を中止し、被験者を補充したため、投与被験者数が 9 例となった。上述の 1 例を除く 32 例（各群 8 例）が治験を完了した。

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ることとし、腎機能正常者 8 例から同意を取得した。この 8 例に治験薬を投与し、全 8 例が治験を完了した。

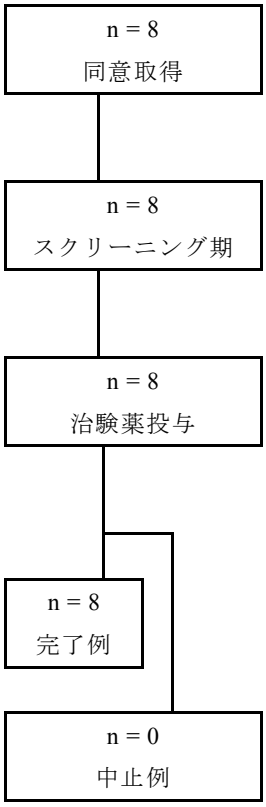
【腎機能障害者】



a: リエントリーした被験者を 2 例とカウント
b: うち 1 例は同一被験者
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳

【腎機能正常者】



K-877-12(資料 5.3.3.3-2)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳（続き）

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

ペマフィブラートを投与され、その後の情報がある全ての被験者を安全性解析対象集団とし、全 41 例（腎機能正常者群 8 例、軽度腎機能障害者群 8 例、中等度腎機能障害者群 9 例、高度腎機能障害者群 8 例、末期腎不全者群 8 例）を採用した。

ペマフィブラートを投与され、その後の血漿中又は尿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（薬物濃度）とした。また、薬物動態解析対象集団（薬物濃度）のうち、症例検討で薬物動態パラメータが不採用となった被験者を除いた集団を薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）とした。

表 2.7.6.6-3 解析対象集団の内訳（例）

	腎機能正常者群	腎機能障害者群				計
		軽度	中等度	高度	末期腎不全	
治験薬投与被験者数	8	8	9	8	8	41
安全性解析対象集団	8	8	9	8	8	41
薬物動態解析対象集団(薬物濃度)	8	8	9[b]	7[a]	7[a]	39
薬物動態解析対象集団(薬物動態パラメータ)	8	8	8[b]	7[a]	7[a]	38

a: カルベジロールを服薬していたため不採用とした

b: 有害事象のために治験を中止した 1 例は、中止時までに得られていた薬物濃度(投与後 2 時間まで)を採用し、薬物動態パラメータは不採用とした

K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.1-1 から引用改変

2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-4 に示した。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性: 安全性解析対象集団

		腎機能正常者群	軽度腎機能障害者群	中等度腎機能障害者群	高度腎機能障害者群	末期腎不全者群	計
		n = 8	n = 8	n = 9	n = 8	n = 8	n = 41
年齢(歳)	Mean(SD)	65.0(2.7)	69.1(3.4)	68.7(4.3)	63.8(5.7)	59.6(6.1)	65.3(5.6)
	Min.	61	65	60	57	50	50
	Med.	65.5	69.0	69.0	62.5	60.5	66.0
	Max.	68	75	73	72	70	75
被験者数 (%)	< 65	2(25.0)	0(0.0)	1(11.1)	5(62.5)	7(87.5)	15(36.6)
	65 ≤	6(75.0)	8(100.0)	8(88.9)	3(37.5)	1(12.5)	26(63.4)
身長(cm)	Mean(SD)	167.50(5.92)	164.14(7.91)	164.33(7.25)	165.11(7.30)	165.91(5.65)	165.37(6.63)
	Min.	157.0	147.6	154.4	152.0	157.8	147.6
	Med.	168.35	165.25	165.00	164.50	166.70	165.40
	Max.	175.8	173.1	172.4	175.4	173.4	175.8
体重(kg)	Mean(SD)	69.45(7.11)	64.08(10.21)	67.56(9.31)	59.28(5.68)	63.30(13.28)	64.80(9.68)
	Min.	58.5	52.4	55.7	53.2	44.7	44.7
	Med.	69.50	64.45	67.70	56.95	67.45	65.80
	Max.	78.3	85.2	84.8	68.2	77.4	85.2
BMI(kg/m^2)	Mean(SD)	24.71(1.68)	23.83(3.68)	24.94(2.14)	21.80(2.31)	22.96(4.70)	23.68(3.16)
	Min.	22.8	19.1	22.8	18.7	16.9	16.9
	Med.	24.25	23.25	24.60	21.70	24.25	23.70
	Max.	27.4	31.8	29.6	25.2	30.4	31.8
被験者数 (%)	< 25	5(62.5)	7(87.5)	5(55.6)	7(87.5)	5(62.5)	29(70.7)
	25 ≤	3(37.5)	1(12.5)	4(44.4)	1(12.5)	3(37.5)	12(29.3)
Ccr[a] (Cockcroft-Gault 式) (mL/min)	Mean(SD)	106.5(15.6)	60.3(8.3)	40.3(6.0)	19.4(6.1)	.(.)	56.1(33.6)
	Min.	87	50	32	10	.	10
	Med.	99.0	59.6	41.3	22.5	.	48.3
	Max.	128	76	48	26	.	128
eGFR[a] (mL/min/ $1.73m^2$)	Mean(SD)	88.6(13.1)	55.4(10.6)	33.5(7.6)	16.0(4.6)	.(.)	47.9(28.7)
	Min.	73	44	25	9	.	9
	Med.	89.0	52.2	31.7	17.5	.	44.1
	Max.	108	75	48	21	.	108

a: 末期腎不全者群では算出不可(計: n = 33)
SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.2-1、表 11.2-2 から引用改変

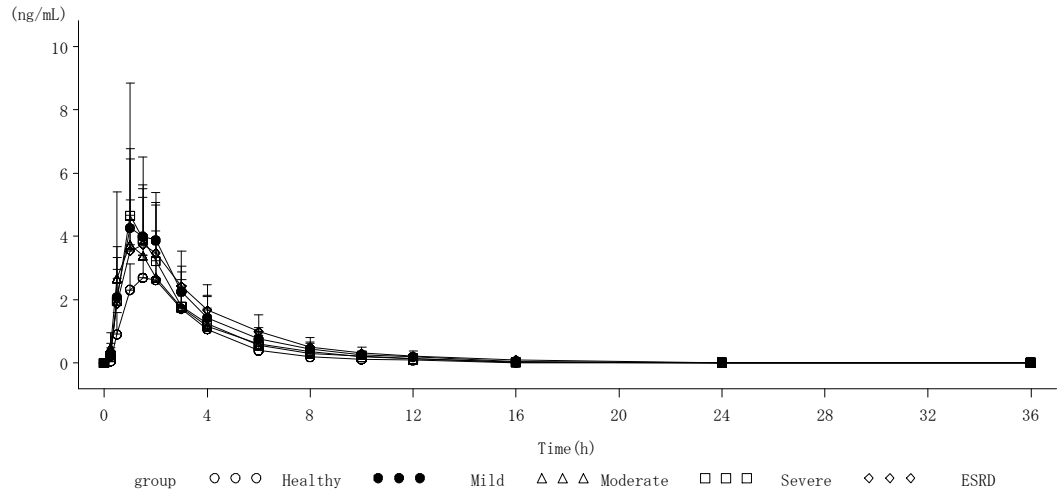
2.7.6.6.4 薬物動態の結果

(1) 主要評価項目

1) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度

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 2.7.6.6-2（ノーマルスケール）及び図 2.7.6.6-3（片対数スケール）に示した。

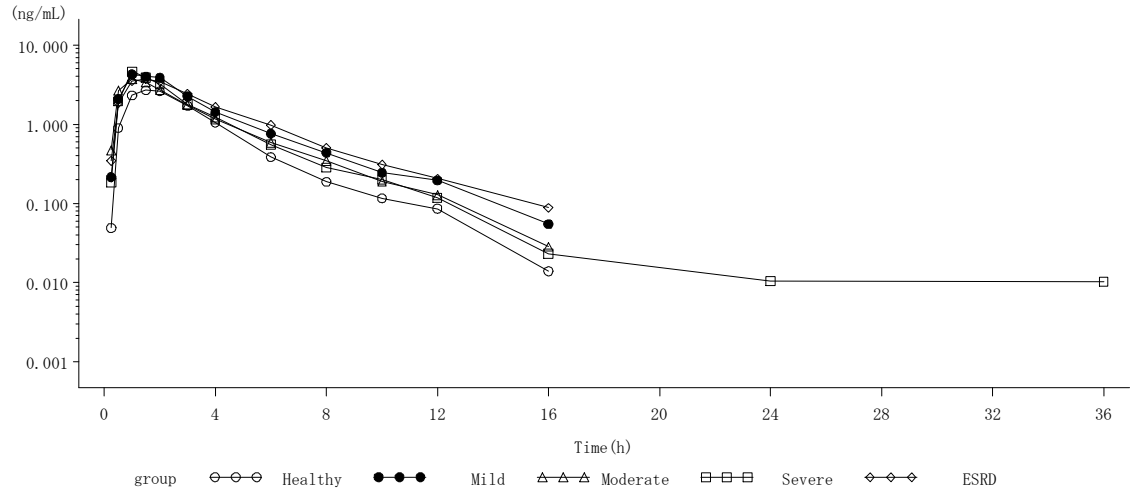
ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移は、いずれの群でも同様であった。



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 2.7.6.6-2 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（薬物濃度）



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 2.7.6.6-3 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（薬物濃度）

2) 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}）及び幾何平均値の比

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}）を表 2.7.6.6-5 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 2.7.6.6-6 に示した。

Cmax（幾何平均値）は、腎機能正常者群（2.900 ng/mL）と比較し腎機能障害者群（3.169～4.769 ng/mL）で高値を示し、腎機能正常者群に対する各腎機能障害者群の比はいずれの群も 1 以上であった。腎機能障害者群内の比較では、腎機能障害の程度に依存した増加を認めなかった。

同様に、AUC_{0-t}（幾何平均値）も、腎機能正常者群（9.293 ng·h/mL）と比較し腎機能障害者群（10.728～15.143 ng·h/mL）の方が高い曝露を示し、腎機能正常者群に対する各腎機能障害者群の比はいずれの群も 1 以上であった。腎機能障害者群内の比較では、腎機能障害の程度に依存した増加を認めなかった。

表 2.7.6.6-5 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（薬物動態パラメータ）

	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

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 2.7.6.6-6 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（薬物動態パラメータ）

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

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

(2) 副次的評価項目及びその他の評価項目

1) 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 2.7.6.6-7 に示した。

表 2.7.6.6-7 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（薬物動態パラメータ）

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
$AUC_{0\text{-}inf}$ (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)
$MRT_{0\text{-}t}$ (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)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (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)

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

2) 代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

治験中に新たな代謝物（K-23467、K-23469、K-23605）の存在が明らかになったため、これらの代謝物を測定対象として追加した。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、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）を表 2.7.6.6-8 に示した。なお、代謝物 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。

なお、K-23467、K-23469 及び 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が認められた。特に末期腎不全者群では、全ての被験者で K-23605 の消失が認められず、Kel を算出できなかった。

表 2.7.6.6-8 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（薬物動態パラメータ）

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[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.089[c]	0.109	0.058[c]	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[c]	0.167	0.029[c]	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[c]	0.518	0.000[c]	0.454	-
		CV	-	-	200.0	1.1	-
K-15834[a]	Cmax (ng/mL)	n	8	8	8	7	7
		GeoMean	0.347	0.086	0.000[c]	0.075[c]	0.000[c]
		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[c]	0.119[c]	0.000[c]
		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[c]	0.369[c]	0.000[c]
		CV	140.6	-	-	141.4	-
K-23467[b]	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[b]	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[b]	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	-

GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)、-: 算出不可
a: 治験計画時に測定対象として設定していた代謝物
b: 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
c: 中央値
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-4、表 11.4-5 から引用改変

3) ペマフィブラート未変化体及び代謝物の尿中薬物動態パラメータ

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、代謝物 K-23467、K-23469、K-23605 のみが認められた。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 2.7.6.6-9 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尿中排泄率（Σ%TotalAe）を表 2.7.6.6-10 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 2.7.6.6-9 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（薬物動態パラメータ）

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[a]	%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[a]	%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[a]	%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[b](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)

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
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: 中央値
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-6 から引用改変

表 2.7.6.6-10 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（薬物動態パラメータ）

	群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Med.	Max.
Total[a]	腎機能正常者群	8	6.66(1.13)	6.58	16.9	5.1	6.49	8.2
Σ%TotalAe	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

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

4) 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を表 2.7.6.6-11 に示した。

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動を認めなかった。

表 2.7.6.6-11 ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率（%）：薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）

群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
腎機能正常者群	8	99.8934(0.0694)	99.8934	0.1
軽度腎機能障害者群	8	99.9150(0.0225)	99.9150	0.0
中等度腎機能障害者群	8	99.8934(0.0691)	99.8934	0.1
高度腎機能障害者群	7	99.9337(0.0336)	99.9337	0.0
末期腎不全者群	7	99.8260(0.0809)	99.8260	0.1

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-8 から引用

2.7.6.6.5 安全性の結果

(1) 有害事象

本治験で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.6-12 及び表 2.7.6.6-13 に示した。

有害事象の発現割合は 12.2%（5/41 例）であった。群別では、腎機能正常者群の 8 例中 2 例（25.0%）に対し、中等度腎機能障害者群で 9 例中 2 例（22.2%）、末期腎不全者群で 8 例中 1 例（12.5%）であり、軽度腎機能障害者群及び高度腎機能障害者群では有害事象を認めなかった。腎機能正常者群の発現割合が最も高く、腎機能障害の程度と有害事象発現との間に特記すべき関係を認めなかった。

有害事象の内訳は、腎機能正常者群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳嗽が各 1 例、中等度腎機能障害者群で下痢及び失神寸前の状態が各 1 例、末期腎不全者群で頭痛が 1 例であり、複数の被験者で発現した事象はなかった。いずれの有害事象も軽度であり、回復した。なお、臨床検査のみの異常変動では程度を評価しなかった。

副作用の発現割合は 7.3%（3/41 例）であった。内訳は腎機能正常者群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例（同一被験者）、中等度腎機能障害者群で失神寸前の状態が 1 例、末期腎不全者群で頭痛が 1 例であり、腎機能障害の程度と副作用発現との間に特記すべき関係を認めなかった。

表 2.7.6.6-12 有害事象の発現例数、発現割合及び発現件数: 安全性解析対象集団

MedDRA 【SOC】 PT	腎機能 正常者群 (n = 8)	軽度腎機能 障害者群 (n = 8)	中等度腎機能 障害者群 (n = 9)	高度腎機能 障害者群 (n = 8)	末期 腎不全者群 (n = 8)	計 (n = 41)
Total Events	2(25.0) [3]	0(0.0) [0]	2(22.2) [2]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	5(12.2) [6]
【胃腸障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
下痢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
【臨床検査】	1(12.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	2(4.9) [2]
頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	1(2.4) [1]
失神寸前の状態	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
咳嗽	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]

MedDRA/J Ver. 16.0
被験者数(%) [件数]
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.6-13 副作用の発現例数、発現割合及び発現件数: 安全性解析対象集団

MedDRA 【SOC】 PT	腎機能 正常者群 (n = 8)	軽度腎機能 障害者群 (n = 8)	中等度腎機能 障害者群 (n = 9)	高度腎機能 障害者群 (n = 8)	末期 腎不全者群 (n = 8)	計 (n = 41)
Total Events	1(12.5) [2]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	3(7.3) [4]
【臨床検査】	1(12.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	2(4.9) [2]
頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(12.5) [1]	1(2.4) [1]
失神寸前の状態	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(11.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]

MedDRA/J Ver. 16.0
被験者数(%) [件数]
K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 12.2-2 から引用

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。

中止に至った有害事象として、中等度腎機能障害者群の 1 例で失神寸前の状態（MedDRA PT）が認められた。本事象は治験薬投与 2 時間後に発現した。軽度であり、自覚症状、他覚所見に特に変動はなく、輸液及び酸素吸入により発現翌日には回復した。治験責任医師により、治験参加による環境の変化に伴う迷走神経反射（PT: 失神寸前の状態）と診断され、時間的関連より治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された。

(3) 臨床検査値の評価

治験薬投与前後の臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）の推移に関して、特記すべき変動は見られなかった。

腎機能正常者群の 1 例で治験薬投与翌日に AST 及び CK の上昇が認められ、有害事象とされた（MedDRA PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）。治験責任医師は AST 及び CK の上昇を横紋筋由来と考え、治験薬との因果関係をいずれも「おそらく関連あり」と判定した。両事象共に事後検査で回復を確認した。

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）では、治験薬投与前後の比較で特記すべき変動はなく、生理学的検査に関する有害事象も認めなかった。

2.7.6.6.6 結論

腎機能障害者（軽度、中等度、高度、末期腎不全）及び腎機能正常者を対象に、ペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与し、主要評価項目であるペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に基づき、腎機能障害が薬物動態に与える影響を検討した。その結果、腎機能障害者群では腎機能正常者群と比較して曝露の増加を認めたものの、腎機能障害者群内の比較では、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加を認めず、臨床的に問題となるものではなかった。

安全性では、有害事象の発現割合は腎機能正常者群で最も高く、腎機能障害の程度と有害事象発現との間に特記すべき関係を認めなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認めず、中等度腎機能障害者群の 1 例で認められた中止に至った副作用を含め、有害事象は全て軽度で回復した。したがって、腎機能障害者にペマフィブラート 0.2 mg を経口単回投与したとき、特記すべき安全性上の問題点は認めなかった。

2.7.6.7 K-877 食事の影響試験（K-877-02）

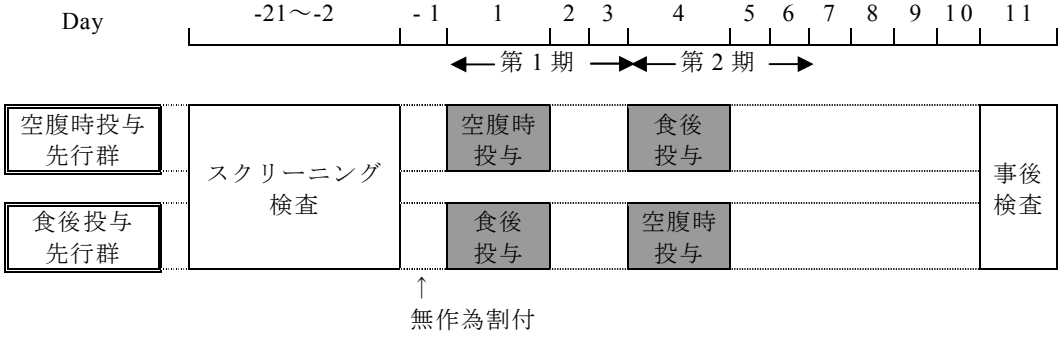
（評価資料: 5.3.3.4-1）

2.7.6.7.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 食事の影響試験
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	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。
治験デザイン	(1)　治験デザイン 単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験 (2)　治験方法 被験者から同意を取得し、スクリーニング検査で適格性を確認した後、空腹時投与先行群及び食後投与先行群に各 6 例を無作為に割付けた。空腹時投与先行群では、ペマフィブラートを Day 1 に空腹時投与した後、3 日間（72 時間）の休薬期間を経て（第 1 期）、Day 4 に食後投与（第 2 期）した。食後投与先行群では、ペマフィブラートを Day 1 に食後投与した後、休薬期間を経て（第 1 期）、Day 4 に空腹時投与（第 2 期）した。
対象被験者	(1)　選択基準 1)　健康成人男性 2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満 (2)　除外基準 1)　薬物アレルギーの既往歴のある者 2)　過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3)　治験薬投与前 4 週間以内に治療を意図した薬剤の処方を受けていた者、又



2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-02）

項目	内　容
	は治験参加期間中に投与が必要な者 4) 治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 5) 治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 6) アルコール依存症、又は薬物依存症の者 7) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 8) 治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血、又は治験薬投与前 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をしていた者 9) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者 10) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 11) ペマフィブラートを投与された経験がある者 12) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 13) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 12 例（空腹時投与先行群 6 例、食後投与先行群 6 例） (2) 登録時: 12 例（空腹時投与先行群 6 例、食後投与先行群 6 例） [被験者数の設定根拠] 一般的に第 I 相で薬物動態及び安全性を評価する被験者数を目安に各群 6 例とした。
治験薬	ペマフィブラート 0.1 mg 錠
用法・用量	割付けられた順序に従って、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、水 200 mL と共に経口単回投与した。
投与期間	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、Day 11 に事後検査を実施した。
評価項目	(1) 薬物動態 1) 評価項目 • ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}）の空腹時単回投与時と食後単回投与時の比較 2) 探索的評価項目 • ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、AUC_{0-inf}、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F） • 代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）の血漿中濃度及び薬物動

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-02）

項目	内　容
	態パラメータ（tmax、Cmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、$t_{1/2}$、Kel） (2)　安全性 有害事象、副作用、生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査）の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.7-2、表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 参照
統計手法	有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。ただし、食事の影響の評価では信頼係数を両側 90%とした。 (1)　薬物動態 1)　血漿中薬物濃度推移 (a)　解析方法 ペマフィブラート未変化体、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834 の血漿中濃度について、被験者ごとの推移及び用法（空腹時投与、食後投与）ごとの平均値の推移を経時的にグラフに示した。また、用法ごとに各測定時点の血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。 (b)　評価方法 用法ごとの血漿中薬物濃度推移及び被験者ごとの変動範囲を目視により比較した。 2)　薬物動態パラメータ (a)　解析方法 ペマフィブラート未変化体、K-15823、K-15827、K-15828、K-15834 の血漿中濃度測定値を用い、モデルによらない方法で、「評価項目」に示した薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。また、用法（空腹時投与、食後投与）ごとの薬物動態パラメータの基本統計量を算出した。 (b)　評価方法 空腹時投与と食後投与の各薬物動態パラメータを基本統計量により比較した。その際、被験者ごとの変動範囲も評価した。 3)　食事の影響の検討 (a)　解析方法 Cmax、AUC_{0-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の 90%信頼区間を算出した。 (b)　評価方法 血漿中薬物濃度推移並びにCmax及びAUC_{0-t}の基本統計量を空腹時投与と食後投与で比較し、Cmax及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比の 90%信頼区間に基づいて、食事の影響の程度を評価した。なお、90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあるか否かを目安とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-02）

項目	内　容
	(2)　安全性 1)　有害事象 被験者ごとに有害事象の一覧表を作成した。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 (a)　推移 連続データが得られる検査項目では、各検査時期の測定値及び投与前からの変化（変化量又は変化率）の基本統計量を群（空腹時投与先行群、食後投与先行群）ごとに算出し、投与前からの変化に Wilcoxon 符号付順位検定を適用した。また、平均値の推移（折れ線グラフ）を群ごとに示した。その他の項目では、検査時期ごと、群ごとに、各カテゴリーの頻度及び投与前からの変化を示した。 (b)　個々の変化 連続データが得られる検査項目では、各被験者の測定値の推移（折れ線グラフ）を群ごとに示した。また、基準値が設定されている検査項目の測定値について、検査時期ごと、群ごとに各カテゴリー（基準値下限未満、基準値内、基準値上限超）をシフトテーブルで示した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.7-2 治験のスケジュール（全体）

Day		-21～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	同意取得	スクリーニング検査		第 1 期			第 2 期							事後
入院			◆	―	―	―	―	―	▶					
治験薬投与				○			○							
薬物動態				○	○	○	○	○	○					
診察、問診		○		○	○	○	○	○	○					○
生理学的検査		○		○	○	○	○	○	○					○
臨床検査		○		○	○	○	○	○	○					○
感染症検査		○												
乱用薬物検査		○												

K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 9-2 から引用

表 2.7.6.7-3 治験のスケジュール（第 1 期）

	Day -1		Day 1														Day 2					Day 3			
治験薬投与後経過時間	-16	-14	-1	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	34	36	48	50	52	58
時刻(目安)	17:00	19:00	8:00	8:30	9:00	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00	11:00	13:00	19:00
治験薬投与	入院				○																				
食事		○		△								○			○			○	○	○		○		○	○
診察、問診			○							○						○		○				○			
生理学的検査																									
体重、BMI			○																						
血圧、脈拍数、12 誘導			○							○								○				○			
心電図、呼吸数、体温			○							○															
臨床検査(採血・採尿)			○															○				○			
薬物動態(採血)			○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○			

△: 食後投与先行群のみ朝食を摂取、K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 9-3 から引用

表 2.7.6.7-4 治験のスケジュール（第 2 期）

	Day 4														Day 5					Day 6	
治験薬投与後経過時間	-1	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	34	36	48	50
時刻(目安)	8:00	8:30	9:00	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	13:00	19:00	21:00	9:00	11:00
治験薬投与			○																		退院
食事		△								○			○			○	○	○		○	
診察、問診	○							○						○		○				○	
生理学的検査																					
体重、BMI	○																				
血圧、脈拍数、12 誘導	○							○								○				○	
心電図、呼吸数、体温	○							○													
臨床検査(採血・採尿)	○															○				○	
薬物動態(採血)	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○	○	

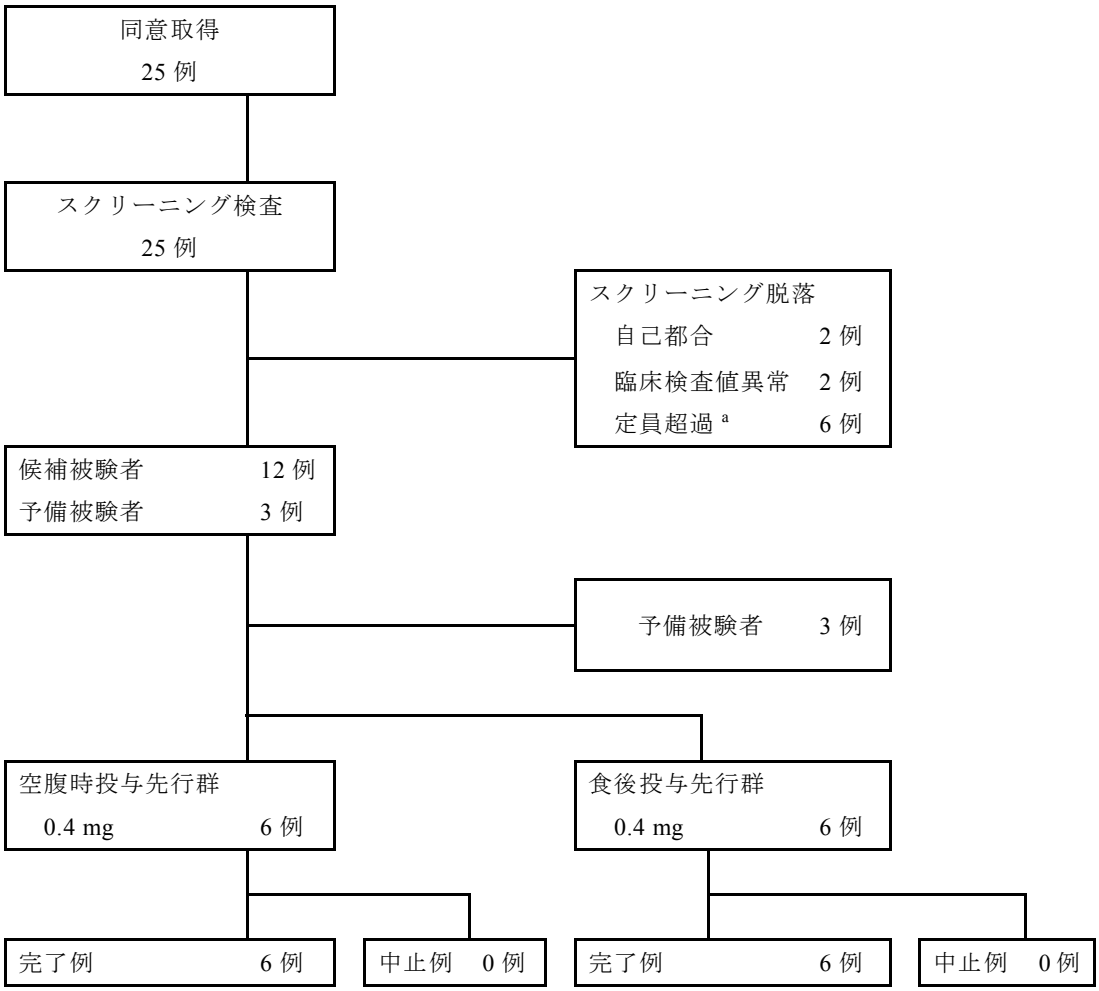
△: 空腹時投与先行群のみ朝食を摂取、K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 9-4 から引用

2.7.6.7.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示した。

25 例から同意を取得し、スクリーニング検査で選択基準を満たした 12 例を空腹時投与先行群（6 例）又は食後投与先行群（6 例）に割付けた。空腹時投与先行群の 6 例は空腹時投与、食後投与の順、食後投与先行群の 6 例は食後投与、空腹時投与の順で治験薬（ペマフィブラート 0.4 mg）の投与を受け、全ての被験者が治験を完了した。



a: スクリーニング検査で適格と判断されたが、定員が満たされたため脱落した者

K-877-02(資料 5.3.3.4-1)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.7-1 被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

治験薬を投与され、その後の情報がある被験者を安全性の解析対象集団とした。12 例（空腹時投与先行群 6 例、食後投与先行群 6 例）を安全性の解析対象とした。

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を薬物動態の解析

対象集団とし、安全性の解析対象と同様、12 例であった。

2.7.6.7.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.7-5 に示した。

表 2.7.6.7-5 人口統計学的データ

		空腹時投与先行群	食後投与先行群	Total
年齢	n	6	6	12
(歳)	Mean(SD)	22.0(2.1)	22.2(3.4)	22.1(2.7)
	Min.	20	20	20
	Med.	21.5	21.0	21.0
	Max.	25	29	29
身長	n	6	6	12
(cm)	Mean(SD)	172.65(4.96)	174.10(6.86)	173.38(5.76)
	Min.	166.9	167.0	166.9
	Med.	172.05	171.50	171.80
	Max.	181.8	184.7	184.7
体重	n	6	6	12
(kg)	Mean(SD)	61.93(9.36)	61.55(4.00)	61.74(6.87)
	Min.	52.4	54.5	52.4
	Med.	59.60	61.80	60.85
	Max.	80.0	66.2	80.0
BMI	n	6	6	12
(kg/m^2)	Mean(SD)	20.68(1.85)	20.35(1.54)	20.52(1.63)
	Min.	18.8	18.6	18.6
	Med.	20.30	20.50	20.30
	Max.	24.2	21.8	24.2

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 11-1 から引用改変

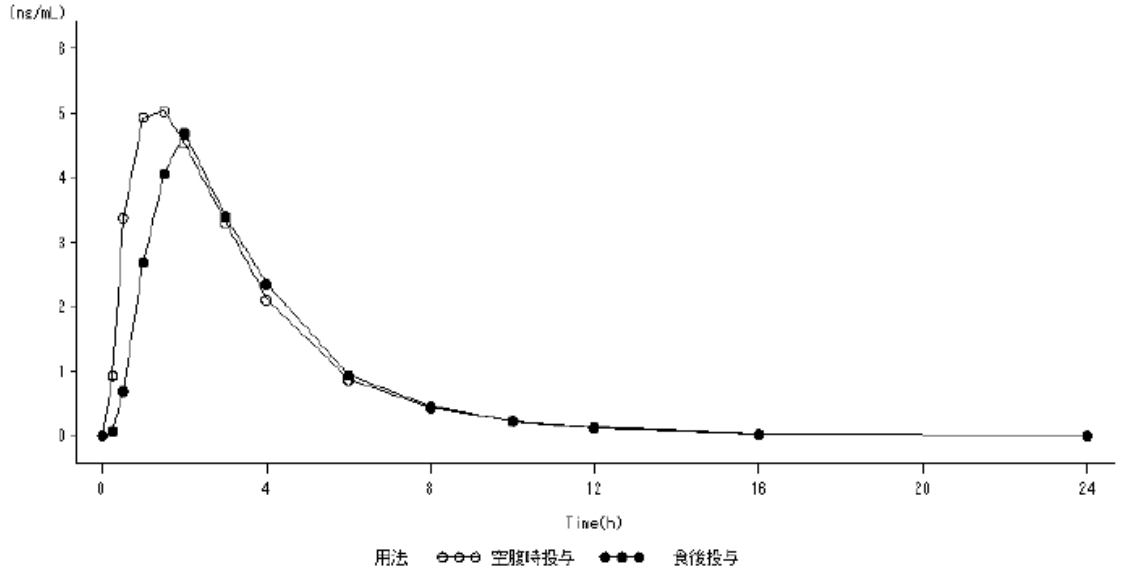
2.7.6.7.4 薬物動態の結果

(1) ペマフィブラート未変化体

1) 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）の推移を図 2.7.6.7-2 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約 1.5 時間後、食後投与では投与約 2 時間後に最高値に達し、その後速やかに一相性で消失した。最高値に達するまでの時間が食後投与で若干遅い傾向が見られたが、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 2.7.6.7-2 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

2) 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 2.7.6.7-6 に示した。また、Cmax 及び AUC_{0-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 2.7.6.7-7 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-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-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られた。

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 2.7.6.7-6 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 (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
	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、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 2.7.6.7-7 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

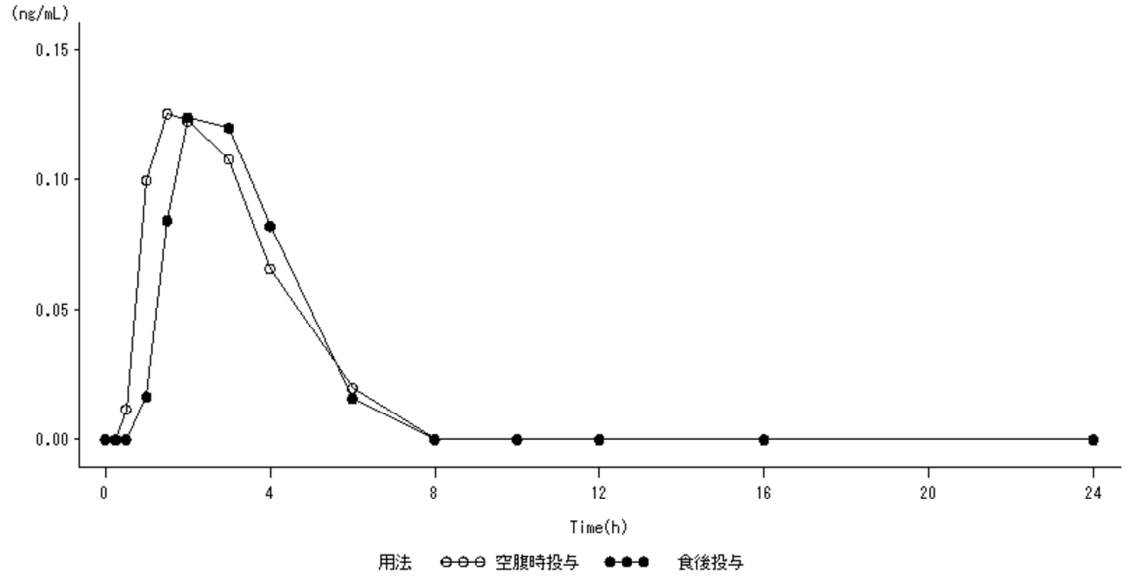
(2) 代謝物

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 K-15828（*O*-脱メチル体）及び K-15834（水酸化体）の血漿中濃度（平均値）の推移を図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に示した。

K-15828 の血漿中濃度は、空腹時投与、食後投与共に投与約 2 時間後に最高値に達し、その後速やかに消失した。また、K-15834 の血漿中濃度は、空腹時投与では投与約 2 時間後、食後投与では投与約 3 時間後に最高値に達し、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く、ペマフィブラート未変化体の AUC_{0-t} に対する代謝物の AUC_{0-t} の比は、K-15828 で約 2.0%、K-15834 で 1.7%～2.0%であった。

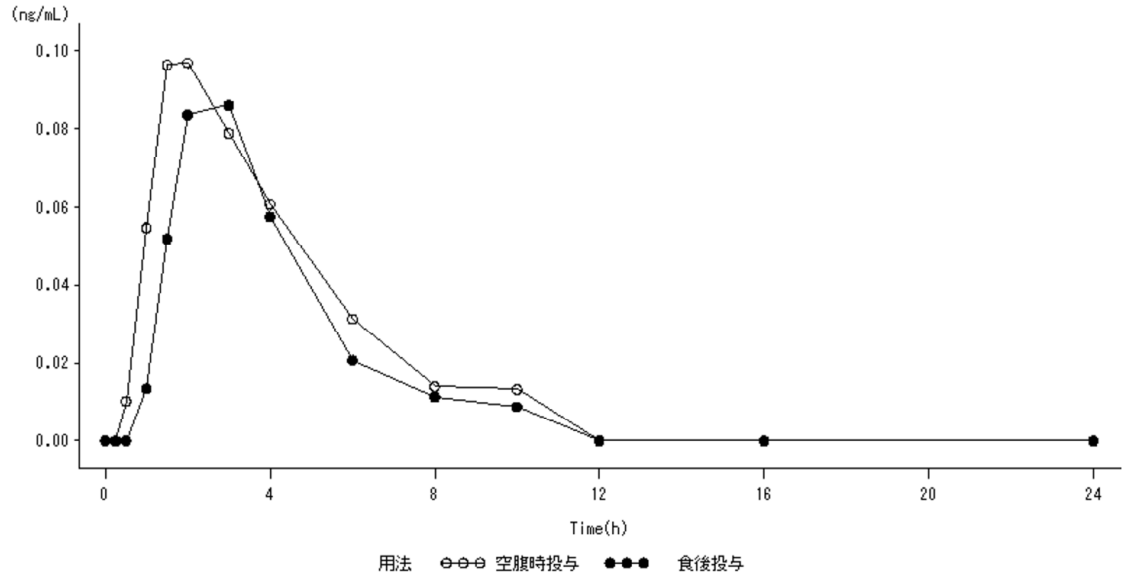
K-15823 は空腹時投与、食後投与共に、各 1 例の 1 時点のみで認められた。K-15827

は全ての被験者、測定時点で定量下限未満であった。



K-877-02(資料 5.3.3.4-1)図 11-5 から引用

図 2.7.6.7-3 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 K-15828 の血漿中濃度（平均値）の推移



K-877-02(資料 5.3.3.4-1)図 11-6 から引用

図 2.7.6.7-4 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 K-15834 の血漿中濃度（平均値）の推移

2.7.6.7.5 安全性の結果

(1) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.7-8 に示した。

安全性の解析対象集団 12 例中 2 例に各 1 件（計 2 件）の有害事象が認められた。有害事象の内訳は、空腹時投与先行群で第 1 期に発現した軽度の頭痛と、食後投与先行群で事後検査時に発現した血中アルカリホスファターゼ増加であった。これらのうち頭痛は副作用と判定された。いずれの事象も無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.7-8 治験期間中に発現した有害事象

有害事象名 [a]		群	程度	発現時期	転帰	治験薬との因果関係
SOC	PT					
神経系障害	頭痛	空腹時投与先行群	軽度	第 1 期	回復	あるかもしれない
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	食後投与先行群	評価なし	事後検査	軽快	多分なし

a: MedDRA/J Ver. 11.1
K-877-02(資料 5.3.3.4-1)表 12-1 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象のために治験を中止した被験者もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

有害事象とされた血中アルカリホスファターゼ増加を除き、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査）に特筆すべき変動は認められなかった。

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、12 誘導心電図）の変動のうち、有害事象と判断されたものはなかった。また、投与前後共に 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

2.7.6.7.6 結論

健康成人男性にペマフィブラート 0.4 mg を空腹時及び食後に経口単回投与したとき、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、臨床使用で問題とはならないと考えられた。また、空腹時及び食後単回投与での安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.8 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（K-877-05）

（評価資料: 5.3.3.4-2）

2.7.6.8.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	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。
治験デザイン	非盲検、6 群 3 期クロスオーバー試験 被験者を PKC 群、PCK 群、KPC 群、KCP 群、CKP 群、CPK 群の 6 群に無作為に割付け、ペマフィブラート、ピタバスタチン、ペマフィブラート + ピタバスタチンを第 1～3 期に図 2.7.6.8-1 に示した順序で 7 日間ずつ反復投与した。各期の間の休薬期間は 7 日間以上とした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 健康成人男性 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満 (2) 除外基準 1) 薬物アレルギーの既往歴のある者 2) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に治療を意図した薬剤の処方を受けていた者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 4) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 5) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 6) アルコール依存症又は薬物依存症の者 7) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 8) 第 1 期治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血又は第 1 期治験薬投与前 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をしていた者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-05）

項目	内　容
	9) 第 1 期治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者又は本治験と同時に他の治験に参加する者 10) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 11) ペマフィブラートを投与された経験がある者 12) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体又は梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 13) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 18 例（各群 3 例 ×6 群） (2) 登録時: 19 例（PKC 群 3 例、PCK 群 4 例、KPC 群 3 例、KCP 群 3 例、CKP 群 3 例、CPK 群 3 例） [被験者数の設定根拠] 一般的に第 I 相で薬物動態及び安全性を評価する被験者数である 6 例を各期各投与条件で確保するため、1 群 3 例（計 18 例）とした。
治験薬	(1) ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2) ピタバスタチン 2 mg 錠（リバロ錠 2mg）
用法・用量	割付けられた順序に従って、第 1～3 期に以下のいずれかの薬剤を投与した。 • 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 • 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
投与期間	投与期間は 7 日間を 3 期、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とし、治験薬最終投与 7 日後に事後検査を実施した。
評価項目	(1) 薬物動態 1) 主要評価項目[注 1)] • ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較 • ピタバスタチン及びピタバスタチンラクトン体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較 2) 副次的評価項目[注 1)] • ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、K_{el}、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae） • ペマフィブラートの 2 代謝物（K-15828、K-15834）の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、K_{el}、Ae、%Ae）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-05）

項目	内　容
	• ピタバスタチンの薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、K_{el}、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae） • ピタバスタチンラクトン体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、K_{el}、Ae、%Ae） • ピタバスタチン抱合体の薬物動態パラメータ（Ae、%Ae） 注 1) Ctrough は Day 2～Day 6、その他の薬物動態パラメータは Day 7 に算出 (2)　安全性 有害事象、副作用、生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査）の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 参照
統計手法	(1)　薬物動態 1)　血漿中薬物濃度推移 ペマフィブラート未変化体、ペマフィブラートの 2 代謝物（K-15828、K-15834）、ピタバスタチン及びピタバスタチンラクトン体について、被験者ごとの血漿中濃度の推移及び投与条件（単独投与時、併用投与時）ごとの血漿中濃度の平均値の推移をグラフに示した。投与条件ごとに各測定時点での血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。 2)　薬物動態パラメータ 「評価項目」に示した全ての薬物動態パラメータを被験者ごとに算出し、投与条件ごとに基本統計量を算出した。また、投与条件・群ごとの基本統計量も算出した。 3)　薬物相互作用の確認 ペマフィブラート未変化体、ピタバスタチン及びピタバスタチンラクトン体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の対数変換値について、群、被験者、時期及び処置並びに時期 × 処置（持ち越し効果）を要因とした線形モデルを用いて解析し、併用投与時の単独投与時に対する最小二乗平均の差を推定した。対数変換したパラメータの最小二乗平均及び個体内変動に基づき、平均値の差の 90%信頼区間を算出した。これを指数変換し、Cmax、$AUC_{0-\tau}$ 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の 90%信頼区間を算出した。 4)　尿中排泄量の検討 尿中排泄の有無を評価した。 (2)　安全性 1)　有害事象 被験者ごとに全有害事象の一覧表を作成した。また、全被験者及び各投与条件（ペマフィブラート単独投与時、ピタバスタチン単独投与時、併用投与時）での有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合を集計した。SOC ごと、PT ごとに集計した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-05）

項目	内　容
	全被験者での副作用の発現件数、発現例数及び発現割合を集計した。また、SOC ごと、PT ごとに集計した。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 (a)　連続データ 各検査時期の基本統計量を投与条件ごとに算出した。各被験者の推移を投与条件ごとにグラフで示した。 (b)　カテゴリーデータ 各検査時期の頻度を投与条件ごとに示した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-05）

		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		ピタバスタチン 4 mg/日		ペマフィブラート 0.4 mg/日		combination		
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		
			入院	退院	入院	退院	入院	退院	
			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 2.7.6.8-1 治験デザイン

表 2.7.6.8-2 治験のスケジュール

Day		第 1 期治験薬投与 20 日前	第 1 期										第 2 期		第 3 期	最終投与 7 日後
			-1	1	2	3	4	5	6	7	8		-1～8		-1～8	
	同意取得	スクリーニング	反復投与									休薬期間 [a]	反復投与	休薬期間 [a]	反復投与	事後検査
入院・来院	○	○	◀	―	―	―	―	―	―	―	▶		◀	▶	◀	▶ ○
治験薬投与			○	○	○	○	○	○	○				○[b]		○[b]	
診察、問診		○	○	○	○	○	○	○	○	○			○[b]		○[b]	○
生理学的検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○			○[b]		○[b]	○
臨床検査		○	○			○			○				○[b]		○[b]	○
乱用薬物検査		○														
感染症検査		○														
薬物動態																
血漿中			○	○	○	○	○	○	○				○[b]		○[b]	
尿中			○						◀	―	▶		○[b]		○[b]	

a: 7 日間以上
b: 第 1 期と同様のスケジュール
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 9-2 から引用

表 2.7.6.8-3 血漿中薬物濃度の測定時点

Day		ペマフィブラート単独投与期	ピタバスタチン単独投与期	併用投与期
1～3	朝投与前	○	○	○
4	朝投与前	○	○	○
	夕投与後 2 時間	○	－	－
5	朝投与前	○	○	○
	夕投与後 2 時間	○	－	－
6	朝投与前	○	○	○
7	朝投与前	○	○	○
	投与後 0.25 時間	○	○	○
	投与後 0.5 時間	○	○	○
	投与後 1 時間	○	○	○
	投与後 1.5 時間	○	○	○
	投与後 2 時間	○	○	○
	投与後 3 時間	○	○	○
	投与後 4 時間	○	○	○
	投与後 6 時間	○	○	○
	投与後 8 時間	○	○	○
	投与後 10 時間	○	－	○
	投与後 12 時間	○	○	○
	投与後 24 時間	○	○	○
	投与後 36 時間	－	○	○

○: 測定あり、－: 測定なし、K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 9-4 から引用

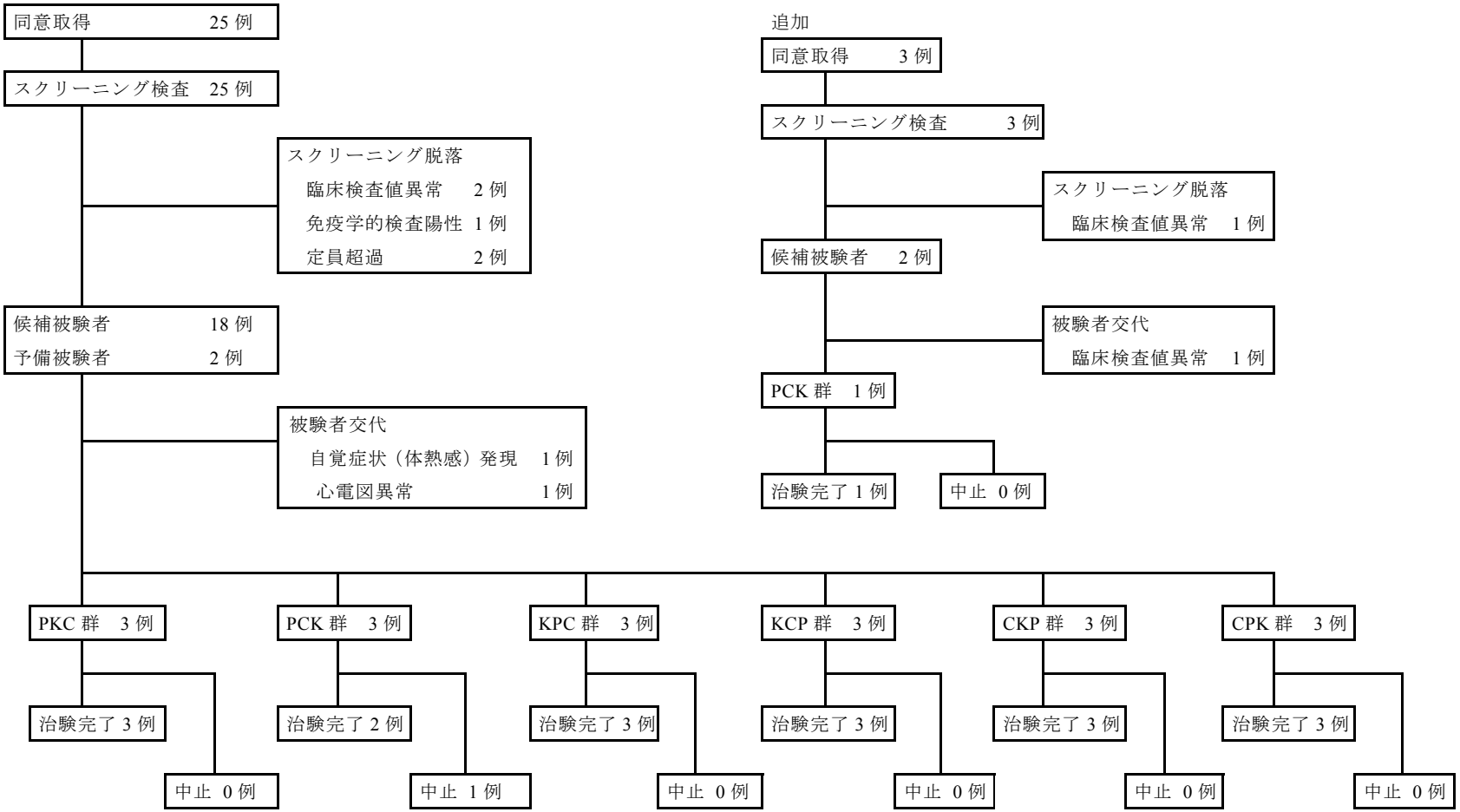
2.7.6.8.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.8-2 に示した。

同意を取得した 25 例のうち、スクリーニング検査にて選択基準に合致した 18 例を各群に割付けた。PCK 群の 1 例が第 1 期（ピタバスタチン単独投与）3 日目に辞退を申し入れ、治験を中止した。中止となった被験者の交代として、新たに 3 例から同意を取得し、1 例を選択した。追加の 1 例を含む 18 例が治験を完了した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-05）



K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 10-1 から引用

図 2.7.6.8-2 被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

治験薬が投与され、その後の情報がある被験者を安全性の解析対象集団とし、そのうち、その後の血漿中又は尿中薬物濃度データがある被験者を薬物動態の解析対象集団とした。治験を完了した 18 例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。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、薬物動態及び安全性の評価対象外とした。

2.7.6.8.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.8-4 に示した。

表 2.7.6.8-4 人口統計学的データ

		PKC 群	PCK 群	KPC 群	KCP 群	CKP 群	CPK 群	合計
年齢(歳) 第 1 期の Day1	被験者数	3	3	3	3	3	3	18
	平均値	26.3	24.7	27.3	30.3	27.3	26.7	27.1
	(標準偏差)	(2.5)	(4.7)	(2.1)	(5.5)	(4.0)	(4.0)	(3.8)
	最小値	24	21	25	24	23	23	21
	中央値	26	23	28	33	28	26	27
	最大値	29	30	29	34	31	31	34
身長(cm) スクリーニング検査	被験者数	3	3	3	3	3	3	18
	平均値	179.60	171.23	169.20	176.67	166.40	174.83	172.99
	(標準偏差)	(14.03)	(5.13)	(2.36)	(3.86)	(7.39)	(2.40)	(7.56)
	最小値	165.1	167.6	167.5	172.4	157.9	172.5	157.9
	中央値	180.6	169.0	168.2	177.7	170	174.7	172.15
	最大値	193.1	177.1	171.9	179.9	171.3	177.3	193.1
体重 (kg) 第 1 期の Day1	被験者数	3	3	3	3	3	3	18
	平均値	62.37	61.37	60.37	67.47	58.93	61.40	61.98
	(標準偏差)	(8.77)	(2.06)	(1.89)	(9.38)	(6.05)	(2.17)	(5.72)
	最小値	52.4	59.2	58.9	57.2	52.1	58.9	52.1
	中央値	65.8	61.6	59.7	69.6	61.1	62.6	62.05
	最大値	68.9	63.3	62.5	75.6	63.6	62.7	75.6
BMI(kg/m^2) 第 1 期の Day1	被験者数	3	3	3	3	3	3	18
	平均値	19.30	20.93	21.10	21.53	21.23	20.10	20.70
	(標準偏差)	(0.85)	(1.46)	(1.20)	(2.14)	(0.67)	(0.92)	(1.35)
	最小値	18.5	19.6	19.9	19.2	20.8	19.3	18.5
	中央値	19.2	20.7	21.1	22	20.9	19.9	20.75
	最大値	20.2	22.5	22.3	23.4	22.0	21.1	23.4

K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-1 から引用

2.7.6.8.4 薬物動態の結果

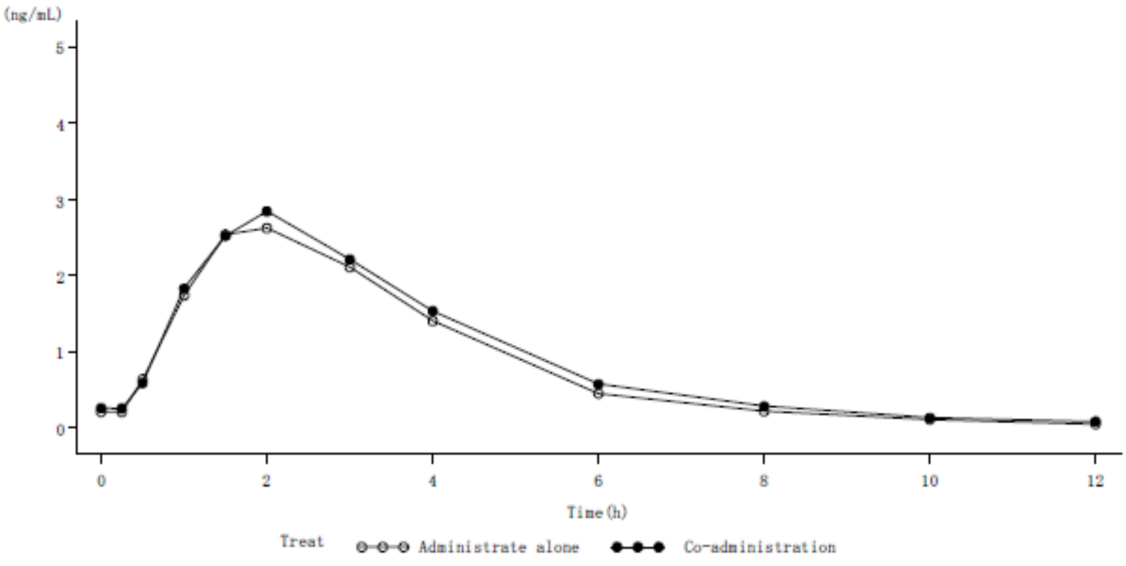
(1) 主要評価項目

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 2.7.6.8-3 に、ピタバスタチンの血漿中濃度推移（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 2.7.6.8-4 に示した。また、ペマフィブラート未変化体、ピタバスタチン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 2.7.6.8-5 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。

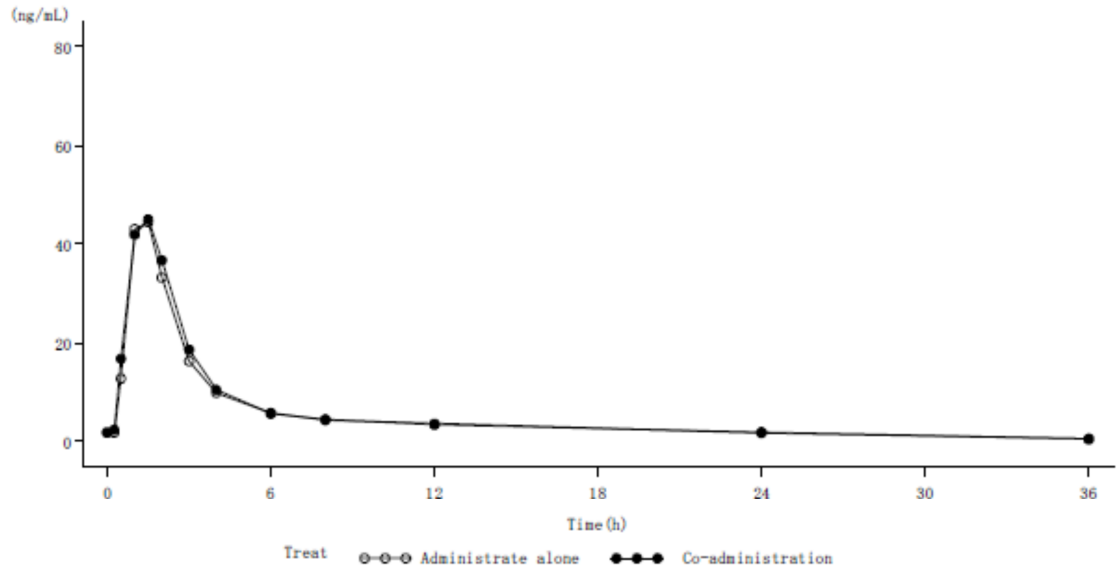
ピタバスタチンの Cmax の幾何平均値は単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 49.03 及び 49.55 ng/mL であり、その比は 1.011（0.973、1.050）であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 167.31 及び 173.39 ng·h/mL であり、その比は 1.036（1.007、1.066）であった。同様に、ピタバスタチンラクトン体の Cmax の幾何平均値はそれぞれ 55.34 及び 56.36 ng/mL であり、その比は 1.018（0.969、1.070）であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 441.84 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られなかった。



K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 11-1 から引用

図 2.7.6.8-3 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（Day 7）



K-877-05(資料 5.3.3.4-2)図 11-2 から引用

図 2.7.6.8-4 ピタバスタチンの血漿中濃度（平均値）の推移（Day 7）

表 2.7.6.8-5 ペマフィブラート未変化体、ピタバスタチン及びピタバスタチンラクトン体の 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（Day 7）

	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	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

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) 副次的評価項目

1) 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 2.7.6.8-6 に、ピタバスタチン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 2.7.6.8-7 に示した。

ペマフィブラート未変化体、代謝物（K-15828）、ピタバスタチン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大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.8-6 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（Day 7）

	ペマフィブラート				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	0.057 (111.2)	18	0.064 (70.5)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	18	9.811 (30.4)	18	11.005 (19.2)	18	0.235 (50.4)	18	0.212 (48.7)	18	0.070 (109.3)	18	0.139 (83.4)
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、$AUC_{0-\tau}$ は中央値(変動係数)
tmax は中央値(最小値, 最大値)
NC: not calculated
－: 該当せず
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-4 から引用

表 2.7.6.8-7 ピタバスタチン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（Day 7）

	ピタバスタチン				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)
NC: not calculated
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-5 から引用

2) 尿中薬物動態パラメータ

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 日間反復投与後のピタバスタチン、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 2.7.6.8-8 に示した。

ピタバスタチンの%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、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られなかった。

表 2.7.6.8-8 ピタバスタチン、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（Day 7）

	ピタバスタチン				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)
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 11-6 から引用

2.7.6.8.5 安全性の結果

(1) 有害事象

治験期間中に認められた有害事象を投与条件別に表 2.7.6.8-9 に示した。

第 1～3 期を併せた治験期間中に、安全性の解析対象集団 18 例中 3 例に 4 件の有害事象が認められた。発現した全ての有害事象は回復した。投与条件別の有害事象の内訳は、ペマフィブラート単独投与時に 1 例 2 件（胃腸炎、血中フィブリノゲン減少）、ピタバスタチン単独投与時に 1 例 1 件（腹痛）、併用投与時に 1 例 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）であった。これらのうち副作用は、ペマフィブラート単独投与時の血中フィブリノゲン減少であった。併用投与により有害事象や副作用が増加することはなく、特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった。

有害事象の程度は胃腸炎が中等度、腹痛が軽度であった。なお、臨床検査値の異常変動のみの場合は、程度を評価しなかった。

表 2.7.6.8-9 治験期間中に認められた有害事象

SOC[a] PT[a]	ペマフィブラート (n = 18)	ピタバスタチン (n= 18)	併用 (n = 18)
総発現数 [発現件数]	1(5.6) [2]	1(5.6) [1]	1(5.6) [1]
胃腸障害	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
腹痛	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
感染症および寄生虫症	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸炎	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
臨床検査	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]
血中フィブリノゲン減少	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
a: MedDRA Ver. 13.1
K-877-05(資料 5.3.3.4-2)表 12-1 から引用

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象のために治験を中止した被験者もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

投与条件にかかわらず､LDH 及び総ビリルビンの減少並びに K の増加が認められた。また､AST 及び ALT はペマフィブラート単独投与時及び併用投与時に減少し、ピタバスタチン単独投与時に増加した。しかし、いずれの検査項目でも併用投与による作用の増強はなく、臨床上特に問題となる変動ではなかった。フィブリノゲンはペマフィブラート単独投与時及び併用投与時に減少したが、併用による作用の増強は認められなかった。

(4) 生理学的検査

特筆すべき事項は認められなかった。

2.7.6.8.6 結論

ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）とピタバスタチン 4 mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用投与したとき、血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量に対する併用投与の影響はなく、薬物動態学的相互作用は認められなかった。また、併用投与による有害事象の増加はなく、7 日間併用投与の安全性が認められた。

2.7.6.9 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（K-877-06）

（評価資料: 5.3.3.4-3）

2.7.6.9.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	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。
治験デザイン	非盲検、6 群 3 期クロスオーバー比較試験 被験者を AKC 群、ACK 群、KAC 群、KCA 群、CKA 群、CAK 群の 6 群に無作為に割付け、ペマフィブラート、アトルバスタチン、ペマフィブラート + アトルバスタチンを第 1～3 期に図 2.7.6.9-1 に示した順序で 7 日間ずつ反復投与した。各期の間の休薬期間は 7 日間以上とした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 健康成人男性 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満 (2) 除外基準 1) 薬物アレルギーの既往歴のある者 2) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に治療を意図した薬剤の処方を受けていた者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 4) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 5) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 6) アルコール依存症又は薬物依存症の者 7) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 8) 第 1 期治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血又は第 1 期治験薬投与前 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をしていた者 9) 第 1 期治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者又は本治験と同時に他の治験に参加する者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-06）

項目	内　容
	10) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 11) ペマフィブラートを投与された経験がある者 12) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体又は梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 13) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 18 例（各群 3 例 ×6 群） (2) 登録時: 18 例（AKC 群 3 例、ACK 群 3 例、KAC 群 3 例、KCA 群 3 例、CKA 群 3 例、CAK 群 3 例） [被験者数の設定根拠] 一般的に第 I 相で薬物動態及び安全性を評価する被験者数である 6 例を各期各投与条件で確保するため、1 群 3 例（計 18 例）とした。
治験薬	(1) ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2) アトルバスタチン 10 mg 錠（リピトール錠 10 mg）
用法・用量	割付けられた順序に従って、第 1〜3 期に以下のいずれかの薬剤を投与した。 • 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（反復投与最終日は朝投与のみ）、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（反復投与最終日は朝投与のみ）、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
投与期間	投与期間は 7 日間を 3 期、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とし、治験薬最終投与 7 日後に事後検査を実施した。
評価項目	(1) 薬物動態 1) 主要評価項目[注 1)] • ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較 • アトルバスタチン、*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濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較 2) 副次的評価項目[注 1)] • ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{SS}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{SS}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae） • ペマフィブラートの 2 代謝物（K-15828、K-15834）の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、Kel、Ae、%Ae）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-06）

項目	内　容
	• アトルバスタチンの薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{SS}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{SS}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae） • *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薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、Kel、Ae、%Ae） 注 1) Ctrough は Day 2～Day 6、その他の薬物動態パラメータは Day 7 に算出 (2)　安全性 有害事象、副作用、生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査）の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.9-3 参照
統計手法	(1)　薬物動態 有意水準は両側 5%又は 15%とした。信頼係数は両側 90%とした。 1)　血漿中薬物濃度推移 ペマフィブラート未変化体、ペマフィブラートの 2 代謝物（K-15828、K-15834）、アトルバスタチン、*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について、被験者ごとの血漿中薬物濃度の推移及び投与条件（単独投与時、併用投与時）ごとの血漿中薬物濃度の平均値の推移を経時的にグラフに示した。投与条件ごとに各測定時点での血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。 2)　血漿中薬物動態パラメータ 「評価項目」に示した全ての血漿中薬物動態パラメータを被験者ごとに算出し、投与条件ごとに基本統計量を算出した。また、投与条件・群ごとの基本統計量も算出した。 3)　薬物相互作用の確認 ペマフィブラート未変化体、アトルバスタチン及び *o*-ヒドロキシアトルバスタチン[注 1)]の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の対数変換値について、群、被験者、時期及び処置並びに時期 × 処置（持ち越し効果）を要因とした線形モデルを用いて解析し、併用投与時の単独投与時に対する最小二乗平均の差を推定した。対数変換したパラメータの最小二乗平均及び個体内変動に基づき、平均値の差の 90%信頼区間を算出した。これを指数変換し、Cmax、$AUC_{0-\tau}$ 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の 90%信頼区間を算出した。 注 1) *p*-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中濃度は、多くの測定時点で定量下限未満であったため、分散分析を行わなかった。 4)　尿中排泄量の検討 尿中排泄の有無を評価した。 (2)　安全性 有意水準は両側 5%とした。信頼係数は両側 95%とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-06）

項目	内　容
	1)　有害事象 被験者ごとに全有害事象の一覧表を作成した。また、全被験者及び各投与条件（ペマフィブラート単独投与時、アトルバスタチン単独投与時、併用投与時）での有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合を集計した。SOC ごと、PT ごとの集計も行った。 全被験者での副作用の発現件数、発現例数及び発現割合を集計した。また、SOC ごと、PT ごとの集計も行った。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 (a)　連続データ 各検査時期の基本統計量を投与条件ごとに算出した。各被験者の推移を投与条件ごとに箱ひげ図で示した。 (b)　カテゴリーデータ 各検査時期の頻度を投与条件ごとに示した。 3)　個々の変化 基準値の存在する全ての臨床検査項目について，各検査時期の測定値を投与条件ごとにシフトテーブルで示した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-06）

		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
AKC 群	同意取得		入院 アトルバスタチン 20 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	
ACK 群			アトルバスタチン 20 mg/日		combination		ペマフィブラート 0.4 mg/日		
KAC 群			ペマフィブラート 0.4 mg/日		アトルバスタチン 20 mg/日		combination		
KCA 群			ペマフィブラート 0.4 mg/日		combination		アトルバスタチン 20 mg/日		
CKA 群			combination		ペマフィブラート 0.4 mg/日		アトルバスタチン 20 mg/日		
CAK 群			combination		アトルバスタチン 20 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-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 9-1 から引用

図 2.7.6.9-1 治験デザイン

表 2.7.6.9-2 治験のスケジュール

Day		第 1 期治験薬投与 20 日前	第 1 期									第 2 期		第 3 期	最終投与 7 日後
			-1	1	2	3	4	5	6	7	8	-1～8		-1～8	
	同意取得	スクリーニング	反復投与									休薬期間[a]	反復投与	休薬期間[a]	反復投与	事後検査
入院・来院	○	○	◆――								――◆		◆―◆		◆―◆	○
治験薬投与			○	○	○	○	○	○	○				○[b]		○[b]	
診察、問診		○	○	○	○	○	○	○	○	○			○[b]		○[b]	○
生理学的検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○			○[b]		○[b]	○
臨床検査		○	○			○				○			○[b]		○[b]	○
乱用薬物検査		○														
感染症検査		○														
薬物動態																
血漿中			○	○	○	○	○	○	○				○[b]		○[b]	
尿中			○							◆―◆			○[b]		○[b]	

a: 7 日間以上
b: 第 1 期と同様のスケジュール
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 9-2 から引用改変

表 2.7.6.9-3 血漿中薬物濃度の測定時点

Day		ペマフィブラート単独投与期	アトルバスタチン単独投与期	併用投与期
1～6	朝投与前	○	○	○
7	朝投与前	○	○	○
	投与後 0.25 時間	○	○	○
	投与後 0.5 時間	○	○	○
	投与後 1 時間	○	○	○
	投与後 1.5 時間	○	○	○
	投与後 2 時間	○	○	○
	投与後 3 時間	○	○	○
	投与後 4 時間	○	○	○
	投与後 6 時間	○	○	○
	投与後 8 時間	○	○	○
	投与後 10 時間	○	―	○
	投与後 12 時間	○	○	○
	投与後 24 時間	○	○	○
	投与後 36 時間	―	○	○

○: 測定あり、―: 測定なし
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 9-4 から引用

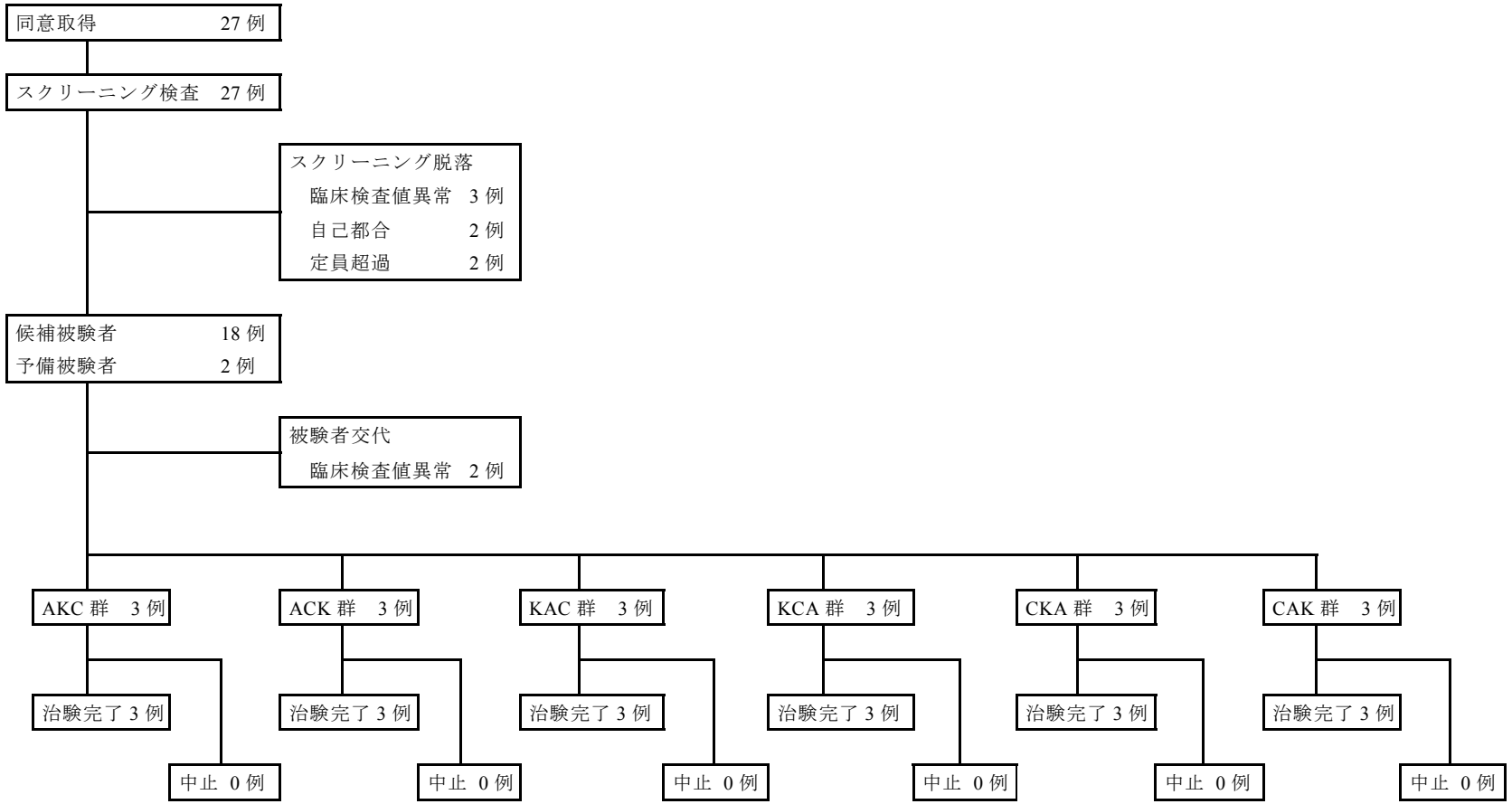
2.7.6.9.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.9-2 に示した。

同意を取得した 27 例のうち、スクリーニング検査で選択基準に合致した 18 例を各群に割付けた。治験を中止した被験者はなく、全 18 例が第 1～3 期を完了した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-06）



K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.9-2 被験者の内訳

(2) 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書では、第 1 期と第 2 期の間及び第 2 期と第 3 期の間の休薬期間を 7 日間以上かつ同じ日数と規定していたが、ACK 群の 1 例では休薬期間がそれぞれ 22 日間及び 8 日間であり、治験実施計画書からの逸脱となった。逸脱の理由は、第 2 期投与開始前の臨床検査で CK 増加が認められ、当該被験者の第 2 期投与開始を延期したためであった。

(3) 解析したデータセット

治験薬が投与され、その後の情報がある被験者を安全性の解析対象集団とし、18 例を採用した。また、治験薬が投与され、その後の血漿中又は尿中薬物濃度データがある被験者を薬物動態の解析対象集団とし、安全性の解析対象集団と同様、18 例であった。

なお、症例検討会での決定に基づき、各期の間の休薬期間が異なっていた 1 例のデータも採用した。

2.7.6.9.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.9-4 に示した。

表 2.7.6.9-4 人口統計学的データ

		AKC群	ACK群	KAC群	KCA群	CKA群	CAK群	Total
年齢	n	3	3	3	3	3	3	18
(歳)	Mean (SD)	28.7(5.1)	23.7(2.1)	23.3(1.5)	26.0(4.6)	27.7(2.5)	26.3(5.9)	25.9(3.9)
	Min.	23	22	22	22	25	22	22
	Med.	30	23	23	25	28	24	25
	Max.	33	26	25	31	30	33	33
身長	n	3	3	3	3	3	3	18
(cm)	Mean	176.40	169.73	177.40	171.57	170.53	166.93	172.09
	(SD)	(7.31)	(6.07)	(2.62)	(2.51)	(6.10)	(8.07)	(6.21)
	Min.	168.1	165.6	175	168.8	163.5	159.2	159.2
	Med.	179.2	166.9	177	172.2	173.8	166.3	173.75
	Max.	181.9	176.7	180.2	173.7	174.3	175.3	181.9
体重	n	3	3	3	3	3	3	18
(kg)	Mean	63.97	59.60	67.73	66.60	56.90	68.00	63.80
	(SD)	(3.24)	(6.87)	(7.42)	(10.91)	(4.80)	(14.68)	(8.61)
	Min.	61.9	54.1	63.3	57.8	52	52.5	52
	Med.	62.3	57.4	63.6	63.2	57.1	69.8	62.75
	Max.	67.7	67.3	76.3	78.8	61.6	81.7	81.7
BMI	n	3	3	3	3	3	3	18
(kg/m^2)	Mean	20.60	20.77	21.50	22.60	19.57	24.37	21.57
	(SD)	(1.35)	(3.27)	(1.76)	(3.48)	(0.80)	(4.67)	(2.91)
	Min.	19.3	18.4	20.2	20.3	18.8	19	18.4
	Med.	20.5	19.4	20.8	20.9	19.5	26.6	20.45
	Max.	22	24.5	23.5	26.6	20.4	27.5	27.5

n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、Min.: 最小値、Med.: 中央値、Max.: 最大値
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-1 から引用

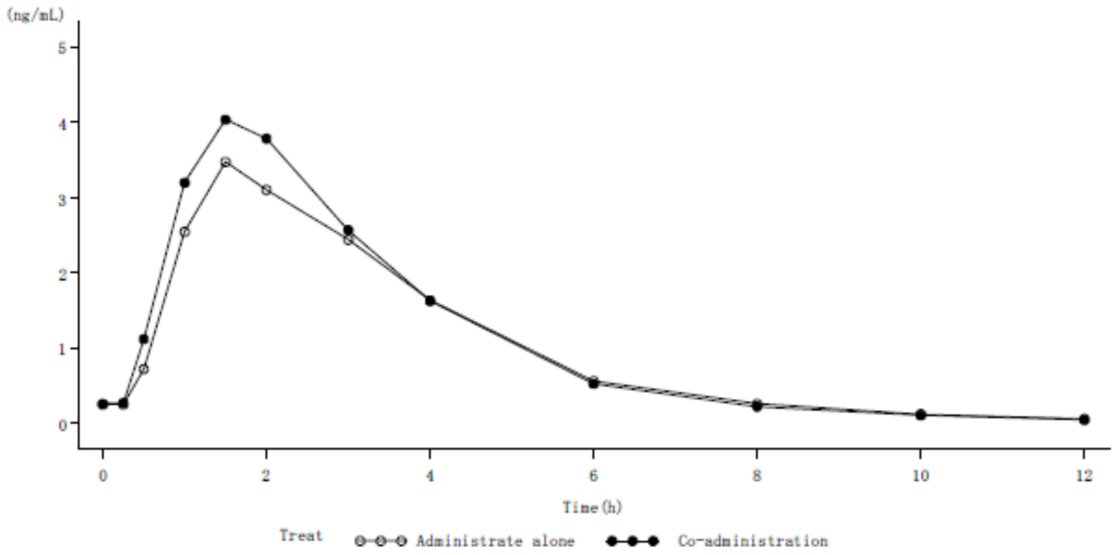
2.7.6.9.4 薬物動態の結果

(1) 主要評価項目

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 2.7.6.9-3 に、アトルバスタチンの血漿中濃度推移（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 2.7.6.9-4 に示した。また、ペマフィブラート未変化体、アトルバスタチン及び *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 2.7.6.9-5 に示した。なお、*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。

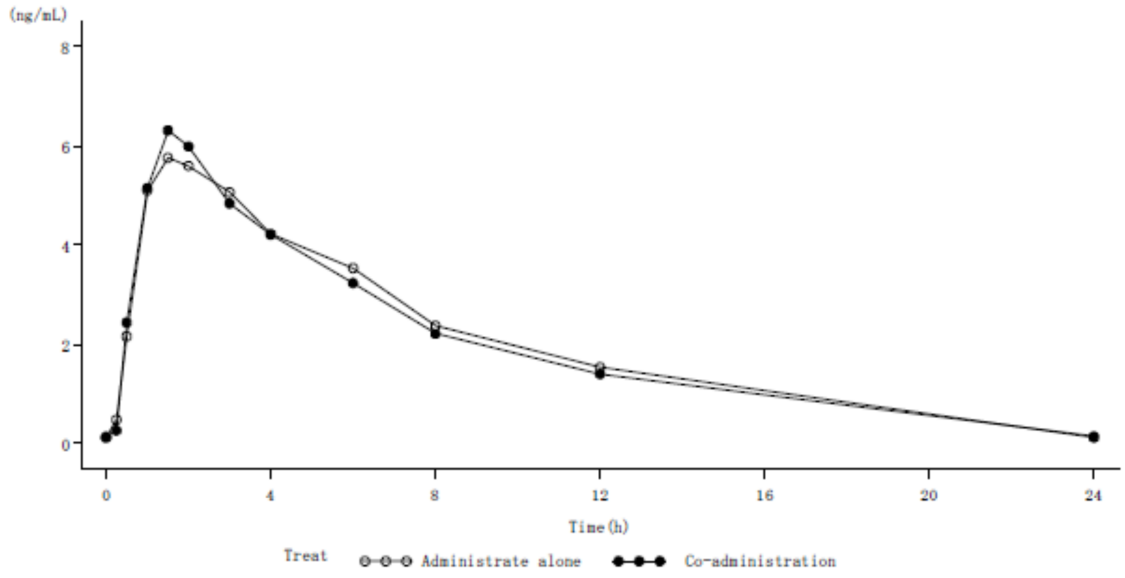
ペマフィブラート未変化体の Cmax の幾何平均値は、単独投与時及び併用投与時にそれぞれ 3.589 及び 4.185 ng/mL であった。単独投与時に対する併用投与時の比（90%信頼区間）は 1.166（1.069、1.272）であり、併用投与により増加する傾向が認められたが、その程度は軽度であった。また、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 11.967 及び 13.144 ng·h/mL であり、その比は 1.098（1.016、1.187）であった。

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する傾向が認められたが、その程度は軽度であった。



K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 11-1 から引用

図 2.7.6.9-3 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度（平均値）の推移（Day 7）



K-877-06(資料 5.3.3.4-3)図 11-2 から引用

図 2.7.6.9-4 アトルバスタチンの血漿中濃度（平均値）の推移（Day 7）

表 2.7.6.9-5 ペマフィブラート未変化体、アトルバスタチン及び *o*-ヒドロキシアトルバスタチンの 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（Day 7）

		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

		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
アトルバスタチン	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) 副次的評価項目

1) 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 2.7.6.9-6 に、アトルバスタチン、*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 2.7.6.9-7 に示した。

ペマフィブラート未変化体、代謝物（K-15828）、アトルバスタチン及び *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大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.9-6 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（Day 7）

	ペマフィブラート				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: 算出不可、－: 算出せず
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-5 から引用

表 2.7.6.9-7 アトルバスタチン、*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（Day 7）

	アトルバスタチン				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: 算出不可、－: 算出せず
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 11-6 から引用

2) 尿中薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体及び代謝物（K-15828、K-15834）の尿中排泄量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、*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 2.7.6.9-8 に示した。

アトルバスタチンの%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、*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られなかった。

表 2.7.6.9-8 アトルバスタチン、*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（Day 7）

	アトルバスタチン				*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

2.7.6.9.5 安全性の結果

(1) 有害事象

治験期間中に認められた有害事象及び副作用を投与条件別に表 2.7.6.9-9 に示した。

第 1～3 期を併せた治験期間中に、安全性の解析対象集団 18 例中 11 例に 15 件の有害事象が認められた。発現した全ての有害事象は回復した。投与条件別の有害事象の内訳は、ペマフィブラート単独投与時に 4 例 6 件（口内炎、口腔ヘルペス、血中フィブリノゲン減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加)、アトルバスタチン単独投与時に 6 例 6 件(咽頭炎 2 件､血中フィブリノゲン減少 2 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加､低比重リポ蛋白減少)､併用投与時に 3 例 3 件(血中フィブリノゲン減少、好酸球数増加、接触性皮膚炎）であった。また、治験期間中に 18 例中 6 例に 8 件の副作用が認められ、投与条件別の内訳は、ペマフィブラート単独投与時に 2 例 3 件（口内炎、血中フィブリノゲン減少、尿中蛋白陽性)、アトルバスタチン単独投与時に 3 例 3 件（血中フィブリノゲン減少 2 件、低比重リポ蛋白減少)、併用投与時に 2 例 2 件（血中フィブリノゲン減少、好酸球数増加）であった。併用投与により有害事象や副作用が増加することはなく、特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった。

有害事象の程度はいずれも軽度であった。なお、臨床検査値の異常変動のみの場合は、程度を評価しなかった。

表 2.7.6.9-9 治験期間中に認められた有害事象及び副作用

MedDRA/J Ver. 13.1	n(%)					
	有害事象			副作用		
【SOC】 PT	ペマフィブラート (n = 18)	アトルバスタチン (n = 18)	併用 (n = 18)	ペマフィブラート (n = 18)	アトルバスタチン (n = 18)	併用 (n = 18)
総発現数 [件数]	4(22.2) [6]	6(33.3) [6]	3(16.7) [3]	2(11.1) [3]	3(16.7) [3]	2(11.1) [2]
【胃腸障害】	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]			
口内炎	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]		
【感染症および寄生虫症】	1(5.6) [1]	2(11.1) [2]	0(0.0) [0]			
咽頭炎	0(0.0) [0]	2(11.1) [2]	0(0.0) [0]			
口腔ヘルペス	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]			
【臨床検査】	4(22.2) [4]	4(22.2) [4]	2(11.1) [2]			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]			
血中フィブリノゲン減少	1(5.6) [1]	2(11.1) [2]	1(5.6) [1]	1(5.6) [1]	2(11.1) [2]	1(5.6) [1]
好酸球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]			1(5.6) [1]
低比重リポ蛋白減少	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]		1(5.6) [1]	
白血球数増加	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]			
尿中蛋白陽性	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]		
血中アルカリホスファターゼ増加	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]			
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]			
接触性皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]			

n: 被験者数
K-877-06(資料 5.3.3.4-3)表 12-1 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査値の評価

ペマフィブラート単独投与時及び併用時に、LDH 及び総ビリルビンの減少並びに K の増加が認められた。また、AST 及び ALT はペマフィブラート単独投与時及び併用投与時に減少し、アトルバスタチン単独投与時に増加した。しかし、いずれの検査項目でも併用投与による作用の増強はなく、臨床上特に問題となる変動ではなかった。フ

ィブリノゲンはペマフィブラート単独投与時及び併用投与時に減少したが、アトルバスタチン併用による作用の増強は認められなかった。

(4) 生理学的検査
特筆すべき事項は認められなかった。

2.7.6.9.6 結論

ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）とアトルバスタチン 20 mg/日（1 日 1 回）を 7 日間反復投与し、薬物動態学的相互作用を検討した。ペマフィブラートの血漿中濃度に及ぼすアトルバスタチン併用の影響では、ペマフィブラート未変化体の Cmax で、単独投与時に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）が 1.166（1.069、1.272）と増加傾向を示したが、その程度は軽度であった。$AUC_{0-\tau}$ には併用の影響は認められなかった。

アトルバスタチンの血漿中濃度に及ぼすペマフィブラート併用の影響では、アトルバスタチンの Cmax で持ち越し効果が認められたため、Cmax に対する併用投与の影響を定量的に議論することは困難と考えられた。アトルバスタチンの $AUC_{0-\tau}$ には併用の影響は認められなかった。*o*-ヒドロキシアトルバスタチンでは、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比が 0.784（0.736、0.836）と減少傾向を示したが、その程度は軽度であった。

ペマフィブラートの尿中濃度は代謝物も含め治験期間中全てで定量下限未満であった。また、ペマフィブラート併用により、アトルバスタチン、*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られなかった。

併用投与による有害事象の増加はなく、7 日間併用投与の安全性が認められた。

2.7.6.10 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（K-877-18）

（評価資料: 5.3.3.4-4）

2.7.6.10.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	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。
治験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、6 群 3 期クロスオーバー [プラバスタチン投与の場合] 被験者を PKC 群、PCK 群、KPC 群、KCP 群、CKP 群、CPK 群の 6 群に割付け、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 + プラバスタチンを図 2.7.6.10-1 に示した順序で 7 日間ずつ反復投与した。 [シンバスタチン投与の場合] 被験者を SKC 群、SCK 群、KSC 群、KCS 群、CKS 群、CSK 群の 6 群に割付け、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 + シンバスタチンを図 2.7.6.10-1 に示した順序で 7 日間ずつ反復投与した。 [フルバスタチン投与の場合] 被験者を FKC 群、FCK 群、KFC 群、KCF 群、CKF 群、CFK 群の 6 群に割付け、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 + フルバスタチンを図 2.7.6.10-1 に示した順序で 7 日間ずつ反復投与した。 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。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 健康成人男性 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満 (2) 除外基準 1) 薬物アレルギーの既往歴のある者 2) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に治療を意図した薬剤の処方を受けていた者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 4) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者、又は治験参加期

項目	内　容
	間中に使用する必要がある者 5) 第 1 期治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者、又は治験参加期間中に使用する必要がある者 6) アルコール依存症、又は薬物依存症の者 7) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 8) 第 1 期治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上若しくは 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血、又は第 1 期治験薬投与前 2 週間以内に成分採血（血漿成分及び血小板成分）をしていた者 9) 第 1 期治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者、又は本治験と同時に他の治験に参加する者 10) 吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 11) ペマフィブラートを投与された経験がある者 12) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、又は梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 13) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 54 例、各スタチンにつき 18 例（1 群 3 例 × 6 群） (2) 登録時: 57 例 • プラバスタチン: PKC 群 3 例、PCK 群 3 例、KPC 群 3 例、KCP 群 3 例、CKP 群 3 例、CPK 群 3 例 • シンバスタチン: SKC 群 3 例、SCK 群 5 例、KSC 群 3 例、KCS 群 3 例、CKS 群 3 例、CSK 群 3 例 • フルバスタチン: FKC 群 3 例、FCK 群 3 例、KFC 群 3 例、KCF 群 4 例、CKF 群 3 例、CFK 群 3 例 [被験者数の設定根拠] 一般的に第 I 相で薬物動態及び安全性を評価する被験者数である 6 例を各スタチンにつき各期各投与条件で確保するため、1 群 3 例（計 18 例）とした。
治験薬	(1) ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2) プラバスタチン 10 mg 錠（メバロチン®錠 10） (3) シンバスタチン 20 mg 錠（リポバス®錠 20） (4) フルバスタチン 30 mg 錠（ローコール®錠 30 mg）
用法・用量	割付けられた順序に従って、第 1～3 期に以下のいずれかの薬剤を投与した。 [プラバスタチン投与の場合] • 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[注 1)]、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

項目	内　容
	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[注 1)] [シンバスタチン投与の場合] • 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[注 1)]、朝夕食後に経口投与 • 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[注 1)] [フルバスタチン投与の場合] • 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[注 1)]、朝夕食後に経口投与 • 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[注 1)] 注 1) 反復投与最終日は朝投与のみ
投与期間	投与期間は 7 日間を 3 期、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とし、治験薬最終投与 7 日後に事後検査を実施した。
評価項目	(1)　薬物動態 1)　主要評価項目 以下の薬物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（Day 7 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較 • ペマフィブラート未変化体 • プラバスタチン未変化体、3α-iso-異性体 • シンバスタチン未変化体、オープンアシド体 • フルバスタチン未変化体 2)　副次的評価項目 • ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）[注 1)] • ペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）[注 2)]の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、Kel、Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）[注 1)] • プラバスタチン未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{ss}、

項目	内　容
	$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae）注 3) • プラバスタチン 3α-iso-異性体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、Kel、Ae、%Ae）注 3) • シンバスタチン未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae）注 3) • 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（tmax、Ctrough、$t_{1/2}$、Kel、Ae、%Ae）注 3) • フルバスタチン未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、Ctrough、MRT_{ss}、$t_{1/2}$、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、%Ae）注 3) 注 1) Ctrough、Ae、TotalAe 及び%TotalAe は Day 1～Day 7、その他のパラメータは Day 7 注 2) 本治験計画時に評価項目として設定していた代謝物は K-15828、K-15834、K-23467 及び K-23469 であったが、治験中に新たな代謝物 K-23605 の存在が明らかになったため、評価項目として追加した。 注 3) Ctrough は Day 1～Day 7、その他のパラメータは Day 7 (2) 安全性 有害事象発現割合、副作用発現割合、生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査）の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 参照
統計手法	(1) 薬物動態 1) 血漿中薬物濃度推移 以下の薬物について、被験者ごとの血漿中濃度の推移及び投与条件（単独投与時、併用投与時）ごとの血漿中濃度の平均値の推移を経時的にグラフに示した。また、投与条件ごとに各測定時点における血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。 • ペマフィブラート未変化体、ペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605） • プラバスタチン未変化体、3α-iso-異性体 • シンバスタチン未変化体、オープンアシド体 • フルバスタチン未変化体 投与条件ごとの血漿中薬物濃度推移を目視により比較した。その際、各投与条件での被験者ごとの変動範囲も評価した。 2) 血漿中薬物動態パラメータ 「評価項目」に示した血漿中薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。また、投与条件ごと、投与条件・群ごとに基本統計量を算出し、比較した。その際、各投与条件及び各投与条件・群での被験者ごとの変動範囲も評価した。

項目	内　容
	3)　薬物相互作用の確認 ペマフィブラート未変化体及びペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）、プラバスタチン未変化体及び 3α-iso-異性体、シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体、並びにフルバスタチン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の対数変換値について、群、被験者、時期、処置及び時期 × 処置（持ち越し効果）を要因とした線形モデルを用いて解析し、単独投与時に対する併用投与時の最小二乗平均の差を推定した。対数変換したパラメータの最小二乗平均及び個体内変動に基づき、平均値の差の 90%信頼区間を算出した。これを指数変換し、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の 90%信頼区間を算出した。 また、単独投与時と併用投与時の血漿中薬物濃度推移、並びに Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の基本統計量及び幾何平均値の比の 90%信頼区間を比較し、薬物相互作用の程度を評価した。なお、Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ については、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあるか否かを目安とした。 4)　尿中薬物濃度推移 ペマフィブラート未変化体及びペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）について、被験者ごとの Ae の推移及び投与条件ごとの Ae の平均値の推移を経時的にグラフに示した。投与条件ごとに各測定時点での Ae の基本統計量を算出した。また、投与条件ごとの Ae の推移を目視により比較した。その際、各投与条件での被験者ごとの変動範囲も評価した。 5)　尿中薬物動態パラメータ 「評価項目」に示した尿中薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。また、投与条件ごと、投与条件・群ごとに基本統計量を算出し、比較した。その際、各投与条件及び各投与条件・群での被験者ごとの変動範囲も評価した。 (2)　安全性 1)　有害事象 有害事象及び副作用について、全被験者及び各投与条件（ペマフィブラート単独投与時、スタチン単独投与時、併用投与時）での発現件数、発現例数、発現割合を集計した。SOC ごと、PT ごとの集計も行った。また、被験者ごとに全有害事象の一覧表を作成した。 2)　生理学的検査及び臨床検査値 連続データが得られる検査項目では、各検査時期の基本統計量を投与条件ごとに算出した。また、各被験者の推移を投与条件ごとに折れ線グラフで示した。カテゴリーデータが得られる検査項目では、各検査時期の頻度を投与条件ごとに示した。 基準値が存在する全ての検査項目について、各検査時期の測定値を投与条件ごとにシフトテーブルで示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-18）

項目	内　容
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

		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	K-877 0.4 mg/日	退院		入院	combination	退院		
XCK 群[a]				スタチン[b]				combination				K-877 0.4 mg/日			
KXC 群[a]				K-877 0.4 mg/日				スタチン[b]				combination			
KCX 群[a]				K-877 0.4 mg/日				combination				スタチン[b]			
CKX 群[a]				combination				K-877 0.4 mg/日				スタチン[b]			
CXK 群[a]				combination				スタチン[b]				K-877 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: ペマフィブラート
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.10-1 治験デザイン

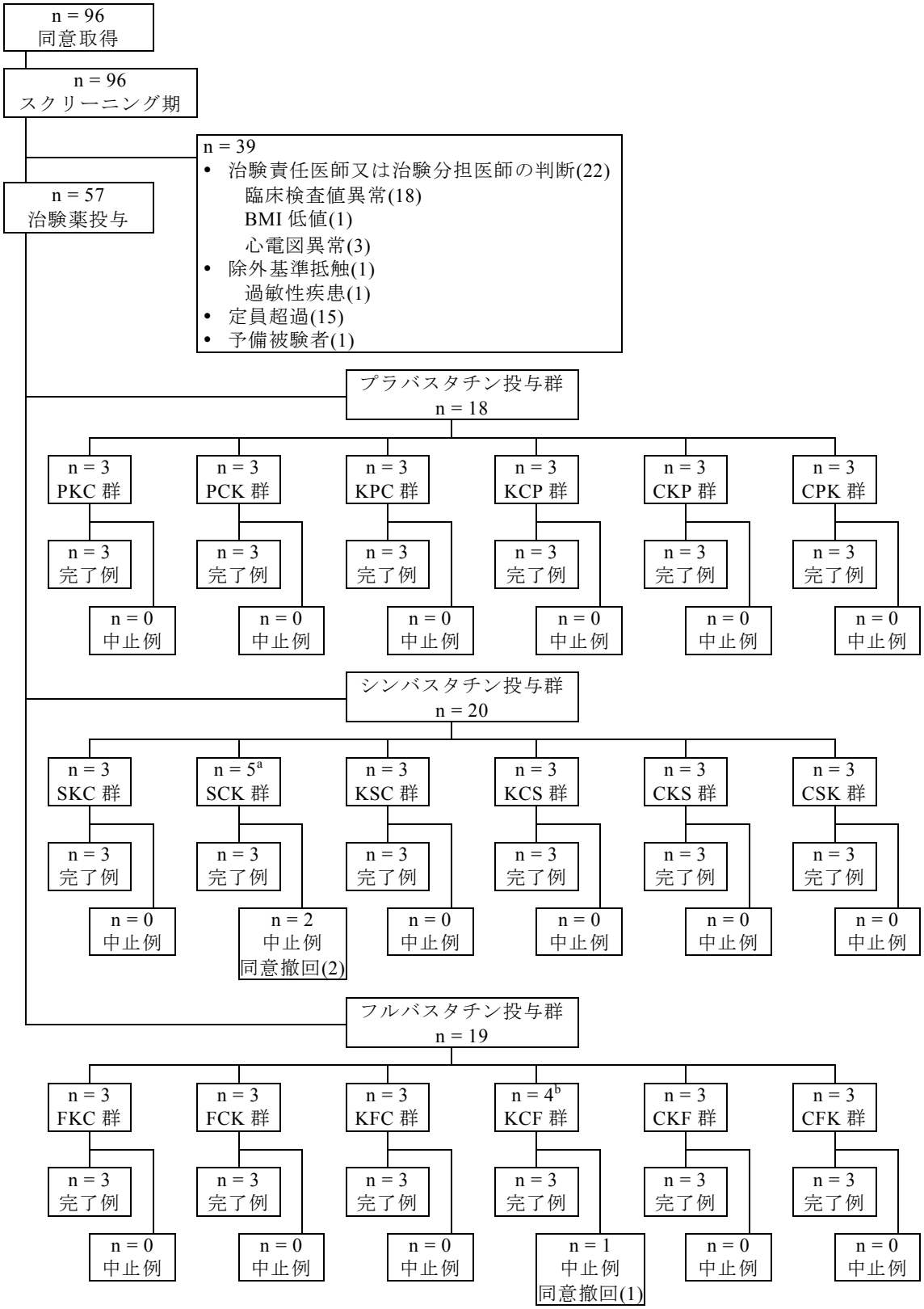
表 2.7.6.10-2 治験のスケジュール

Day		第 1 期治験薬	第 1 期 [a]										第 2 期 [a]		第 3 期 [a]	最終投与
		投与 2～20 日前	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	-1～9[b]		-1～9[b]	7 日後
	同意取得	スクリーニング	反復投与										休薬期間	反復投与	休薬期間	反復投与	事後検査
入院 · 来院	○	○	＜－－－

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-18）

文書同意を取得した 96 例のうち、スクリーニング検査で適格とされた 54 例（プラバスタチン投与 18 例、シンバスタチン投与 18 例、フルバスタチン投与 18 例）を各群に 3 例ずつ無作為に割付けた。

治験薬投与開始後に、シンバスタチン投与 SCK 群で 2 例、フルバスタチン投与 KCF 群で 1 例、計 3 例が治験を中止した。中止理由はいずれも同意撤回であった。これに伴い、新たに 3 例の被験者を追加したため、治験薬の投与を受けた被験者は計 57 例となった。追加の 3 例を含む 54 例が治験を完了した。



a: 治験期間中に 2 例追加、b: 治験期間中に 1 例追加
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.10-2 被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.10-4 に示した。

治験薬を投与され、その後の情報がある被験者を安全性解析対象集団とし、治験薬を投与された全 57 例（プラバスタチン投与 18 例、シンバスタチン投与 20 例、フルバスタチン投与 19 例）を採用した。

治験薬を投与され、その後の血漿中又は尿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、56 例（プラバスタチン投与 18 例、シンバスタチン投与 19 例、フルバスタチン投与 19 例）を採用した。第 1 期の途中で中止したシンバスタチン投与 SCK 群の 1 例は、薬物動態解析対象集団から除外した。また、第 1 期終了後に中止したフルバスタチン投与 KCF 群の 1 例は、薬物動態解析対象集団に加えるものの、薬物動態学的相互作用は評価しないこととした。第 2 期終了後に中止したシンバスタチン投与 SCK 群の 1 例は、薬物動態解析対象集団に採用し、薬物動態学的相互作用も評価した。

表 2.7.6.10-4 解析対象集団の内訳（例）

プラバスタチン投与	PKC 群	PCK 群	KPC 群	KCP 群	CKP 群	CPK 群	計
治験薬を投与された被験者	3	3	3	3	3	3	18
安全性解析対象集団	3	3	3	3	3	3	18
薬物動態解析対象集団	3	3	3	3	3	3	18
シンバスタチン投与	SKC 群	SCK 群	KSC 群	KCS 群	CKS 群	CSK 群	計
治験薬を投与された被験者	3	5	3	3	3	3	20
安全性解析対象集団	3	5	3	3	3	3	20
薬物動態解析対象集団	3	4	3	3	3	3	19
フルバスタチン投与	FKC 群	FCK 群	KFC 群	KCF 群	CKF 群	CFK 群	計
治験薬を投与された被験者	3	3	3	4	3	3	19
安全性解析対象集団	3	3	3	4	3	3	19
薬物動態解析対象集団	3	3	3	4[a]	3	3	19

a: 1 例は薬物動態学的相互作用の評価から除外
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.1-1 から引用

2.7.6.10.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.10-5（プラバスタチン）、表 2.7.6.10-6（シンバスタチン）及び表 2.7.6.10-7（フルバスタチン）に示した。

表 2.7.6.10-5 人口統計学的データ（安全性解析対象集団: プラバスタチン）

		PKC 群 n = 3	PCK 群 n = 3	KPC 群 n = 3	KCP 群 n = 3	CKP 群 n = 3	CPK 群 n = 3	計 n = 18
年齢(歳)	平均値	26.3	26.7	27.3	29.0	23.3	24.3	26.2
	標準偏差	3.2	1.5	4.7	1.0	1.5	1.2	2.9
	中央値	25.0	27.0	29.0	29.0	23.0	25.0	25.0
	最小値	24	25	22	28	22	23	22
	最大値	30	28	31	30	25	25	31
身長(cm)	平均値	169.57	177.00	176.43	166.07	169.87	169.00	171.32
	標準偏差	9.77	4.55	8.43	4.17	4.68	1.67	6.63
	中央値	173.20	177.80	181.30	165.20	169.30	169.30	170.55
	最小値	158.5	172.1	166.7	162.4	165.5	167.2	158.5
	最大値	177.0	181.1	181.3	170.6	174.8	170.5	181.3
体重(kg)	平均値	59.33	72.73	68.80	55.67	54.90	55.20	61.11
	標準偏差	8.43	15.61	8.86	4.31	3.38	2.34	10.17
	中央値	63.90	78.30	64.40	57.90	56.80	54.00	57.90
	最小値	49.6	55.1	63.0	50.7	51.0	53.7	49.6
	最大値	64.5	84.8	79.0	58.4	56.9	57.9	84.8
BMI(kg/m^2)	平均値	20.53	23.10	22.10	20.17	19.03	19.30	20.71
	標準偏差	0.91	4.16	2.26	1.00	0.75	0.56	2.28
	中央値	20.40	23.90	22.70	20.10	18.60	19.20	19.90
	最小値	19.7	18.6	19.6	19.2	18.6	18.8	18.6
	最大値	21.5	26.8	24.0	21.2	19.9	19.9	26.8

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.2-1 から引用

表 2.7.6.10-6 人口統計学的データ（安全性解析対象集団: シンバスタチン）

		SKC 群 n = 3	SCK 群 n = 5	KSC 群 n = 3	KCS 群 n = 3	CKS 群 n = 3	CSK 群 n = 3	計 n = 20
年齢(歳)	平均値	23.3	21.8	26.3	26.7	24.0	27.7	24.7
	標準偏差	0.6	1.6	4.9	2.1	2.6	2.5	3.2
	中央値	23.0	21.0	24.0	26.0	23.0	28.0	24.0
	最小値	23	20	23	25	22	25	20
	最大値	24	24	32	29	27	30	32
身長(cm)	平均値	170.33	170.64	172.97	166.50	175.60	175.97	171.87
	標準偏差	5.92	5.27	8.15	1.47	5.44	5.53	5.78
	中央値	167.80	170.20	169.90	166.20	173.40	175.30	170.50
	最小値	166.1	162.5	166.8	165.2	171.6	170.8	162.5
	最大値	177.1	176.5	182.2	168.1	181.8	181.8	182.2
体重(kg)	平均値	61.03	65.66	62.53	52.77	69.40	72.40	64.14
	標準偏差	4.21	6.50	6.16	1.33	8.98	2.60	7.89
	中央値	59.50	62.80	63.90	53.10	73.50	72.40	63.35
	最小値	57.8	58.8	55.8	51.3	59.1	69.8	51.3
	最大値	65.8	74.3	67.9	53.9	75.6	75.0	75.6
BMI(kg/m^2)	平均値	21.13	22.56	20.97	19.03	22.47	23.40	21.69
	標準偏差	2.20	2.14	2.97	0.40	2.18	1.21	2.25
	中央値	21.00	22.30	19.30	18.80	22.90	22.70	22.00
	最小値	19.0	19.8	19.2	18.8	20.1	22.7	18.8
	最大値	23.4	25.6	24.4	19.5	24.4	24.8	25.6

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.2-2 から引用

表 2.7.6.10-7 人口統計学的データ（安全性解析対象集団: フルバスタチン）

		FKC 群 n = 3	FCK 群 n = 3	KFC 群 n = 3	KCF 群 n = 4	CKF 群 n = 3	CFK 群 n = 3	計 n = 19
年齢(歳)	平均値	27.0	26.7	22.7	22.8	23.3	26.3	24.7
	標準偏差	2.0	1.5	2.3	2.4	3.1	4.2	3.0
	中央値	27.0	27.0	24.0	22.0	24.0	25.0	25.0
	最小値	25	25	20	21	20	23	20
	最大値	29	28	24	26	26	31	31
身長(cm)	平均値	176.57	168.87	173.17	168.68	168.23	172.07	171.13
	標準偏差	6.65	6.50	4.65	4.52	7.39	1.24	5.57
	中央値	177.50	169.00	175.60	169.20	172.50	171.40	171.40
	最小値	169.5	162.3	167.8	163.0	159.7	171.3	159.7
	最大値	182.7	175.3	176.1	173.3	172.5	173.5	182.7
体重(kg)	平均値	65.23	64.40	59.30	57.85	55.40	61.30	60.44
	標準偏差	10.15	2.91	1.70	5.34	5.20	10.50	6.72
	中央値	61.60	64.60	59.30	58.80	56.60	55.90	59.30
	最小値	57.4	61.4	57.6	50.5	49.7	54.6	49.7
	最大値	76.7	67.2	61.0	63.3	59.9	73.4	76.7
BMI(kg/m^2)	平均値	20.87	22.67	19.83	20.30	19.53	20.67	20.63
	標準偏差	1.86	2.47	1.25	1.21	0.55	3.24	1.93
	中央値	20.00	21.50	19.80	20.30	19.50	19.00	20.00
	最小値	19.6	21.0	18.6	19.0	19.0	18.6	18.6
	最大値	23.0	25.5	21.1	21.6	20.1	24.4	25.5

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.2-3 から引用

2.7.6.10.4 薬物動態の結果

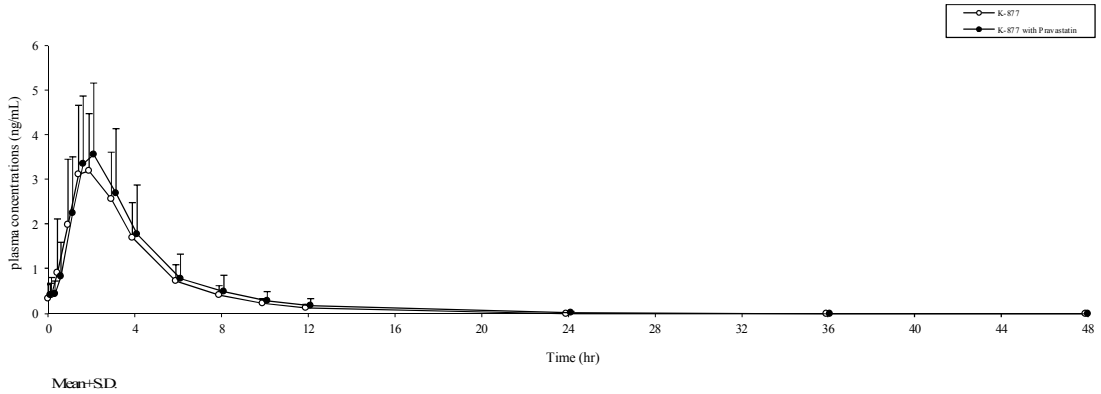
2.7.6.10.4.1 プラバスタチン

(1) 主要評価項目

1) 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-異性体の血漿中濃度推移

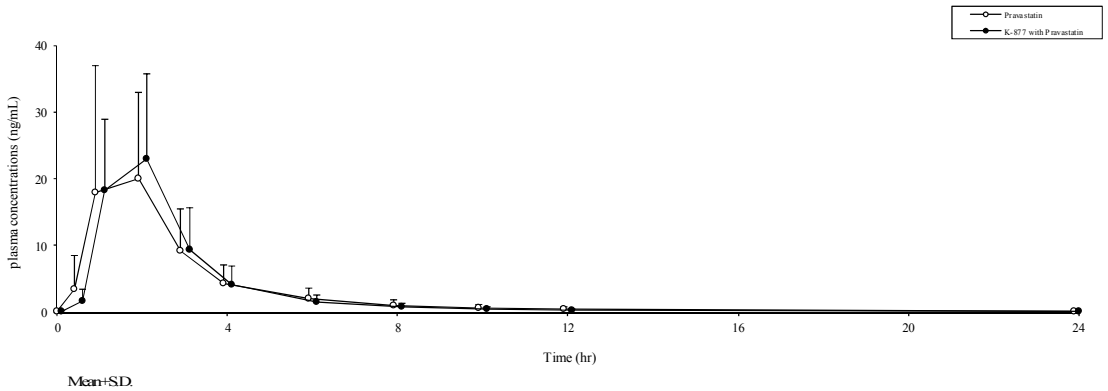
Day 7 投与後のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移（ペマフィブラート単独投与時及びプラバスタチン併用投与時）を図 2.7.6.10-3 に、プラバスタチン未変化体及びプラバスタチン 3α-iso-異性体の血漿中濃度推移（プラバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時)を図 2.7.6.10-4 及び図 2.7.6.10-5 にそれぞれ示した。

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 3α-iso-異性体の Day 7 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。



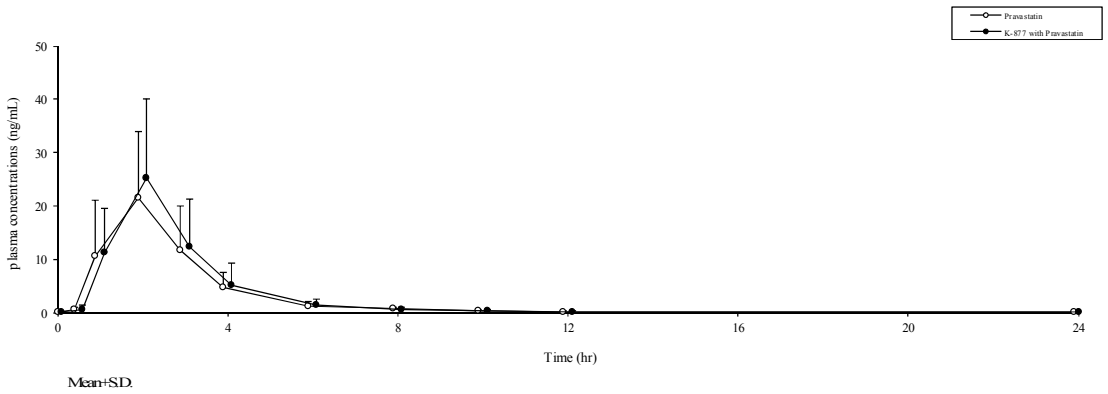
○: ペマフィブラート単独投与、●: ペマフィブラート + プラバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-1 から引用

図 2.7.6.10-3 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、Day 7、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 2.7.6.10-4 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、Day 7、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 11.4-3 から引用

図 2.7.6.10-5 プラバスタチン 3α-iso-異性体の血漿中濃度の推移
（平均値 + 標準偏差、Day 7、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) 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-異性体の薬物動態パラメータ（Day 7 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較

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-異性体の薬物動態パラメータ（Day 7 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 2.7.6.10-8 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り変動しなかった。

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、大きな変動はなかった。

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、大きな変動はなかった。

表 2.7.6.10-8 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（Day 7）（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

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) 副次的評価項目

1) 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

ペマフィブラート未変化体の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.6.10-9 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Day 7 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動しなかった。また、Day 2～Day 7 の Ctrough にも、プラバスタチン併用による大きな変動はなかった。

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見られなかった。

表 2.7.6.10-9 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（Day 7）（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

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

2) ペマフィブラート代謝物の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ペマフィブラート代謝物の Day 7 の血漿中濃度推移は、ペマフィブラート単独投与時とプラバスタチン併用投与時でほぼ同様であった。

ペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-10 に示した。

ペマフィブラート代謝物の Day 7 の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、$t_{1/2}$、Kel）について、プラバスタチン併用により K-15834 の $AUC_{0-\tau}$ が増加したが、その他の代謝物のパラメータは変動しなかった。また、Day 2～Day 7 の Ctrough にも、プラバスタチン併用による変動はなかった。

ペマフィブラート代謝物の尿中排泄量（Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）に対して、プラバスタチン併用の影響は見られなかった。

表 2.7.6.10-10 ペマフィブラート代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（Day 7）
（薬物動態解析対象集団: プラバスタチン）

パラメータ	投与条件		K-15828[a]	K-15834[a]	K-23467[a]	K-23469[a]	K-23605[b]
Cmax (ng/mL)	単独投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.07[c]	0.06[c]	0.68	0.38	0.52
		変動係数(%)	95.9	88.8	23.0	18.4	25.5
	併用投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.08[c]	0.07[c]	0.67	0.39	0.51
		変動係数(%)	73.4	80.7	21.6	20.5	27.1
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	単独投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.12[c]	0.09[c]	4.49	3.22	5.17
		変動係数(%)	149.9	119.2	25.1	22.9	22.2
	併用投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.18[c]	0.16[c]	4.49	3.36	5.18
		変動係数(%)	134.8	115.5	23.4	22.5	24.9
tmax (h)	単独投与	n	14	11	18	18	18
		中央値	2.50	3.00	3.00	4.00	4.00
		最小値, 最大値	1.50, 4.00	1.50, 4.00	2.00, 4.00	3.00, 6.00	3.00, 8.00
	併用投与	n	17	13	18	18	18
		中央値	3.00	3.00	3.00	4.00	4.00
		最小値, 最大値	1.50, 4.00	1.50, 3.00	2.00, 6.00	3.00, 6.00	3.00, 6.00
$t_{1/2}$ (h)	単独投与	n	1	0	18	17	18
		幾何平均値	2.01	-	3.82	9.88	12.23
		変動係数(%)	NC	-	29.0	21.9	10.0
	併用投与	n	2	1	15	18	18
		幾何平均値	2.83	3.39	3.83	9.45	11.85
		変動係数(%)	28.0	NC	35.5	17.8	9.3
Kel (/h)	単独投与	n	1	0	18	17	18
		幾何平均値	0.345	-	0.181	0.070	0.057
		変動係数(%)	NC	-	25.2	27.9	10.4
	併用投与	n	2	1	15	18	18
		幾何平均値	0.245	0.204	0.181	0.073	0.058
		変動係数(%)	28.0	NC	26.2	20.2	9.5

NC: 算出不可、-: n = 0 のためデータなし
a: 治験計画時に評価項目として設定していた代謝物
b: 治験中に新たに認められ、治験実施計画書の変更により評価項目として追加した代謝物
c: 中央値
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-5 及び表 11.4-6 から引用改変

3) プラバスタチン未変化体及び 3α-iso-異性体のその他の薬物動態パラメータ

プラバスタチン未変化体及び 3α-iso-異性体の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.6.10-11 及び表 2.7.6.10-12 に示した。

プラバスタチン未変化体の Day 7 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 が小さくなったが、その他のパラメータに大きな変動はなかった。プラバスタチン 3α-iso-異性体の Day 7 の薬物動態パラメータ（tmax、$t_{1/2}$、Kel）は、ペマフィブラート併用により変動しなかった。また、プラバスタチン未変化体及び 3α-iso-異性体共に、Day 2～Day 7 の Ctrough にはペマフィブラート併用による大きな変動はなかった。

プラバスタチン未変化体及び 3α-iso-異性体の尿中排泄量（Ae、%Ae）に対して、ペ

マフィブラート併用の影響は見られなかった。

表 2.7.6.10-11 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（Day 7）（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

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

表 2.7.6.10-12 プラバスタチン 3α-iso-異性体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（Day 7）（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 3α-iso-異性体		
		tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)
プラバスタチン単独投与	n	18	8	8
	幾何平均値	2.00[a]	1.99	0.348
	変動係数(%)	1.00, 3.00[a]	34.1	35.0
ペマフィブラート併用投与	n	18	12	12
	幾何平均値	2.00[a]	2.18	0.318
	変動係数(%)	1.00, 3.00[a]	66.7	38.2

a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-8 から引用改変

(3) プラバスタチンとの薬物動態学的相互作用のまとめ

プラバスタチン併用により、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ は変化しなかった。ペマフィブラート併用により、プラバスタチン未変化体の Cmax 並びにプラバスタチン 3α-iso-異性体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ がわずかに増加したものの、大きな変動はなかった。

2.7.6.10.4.2 シンバスタチン

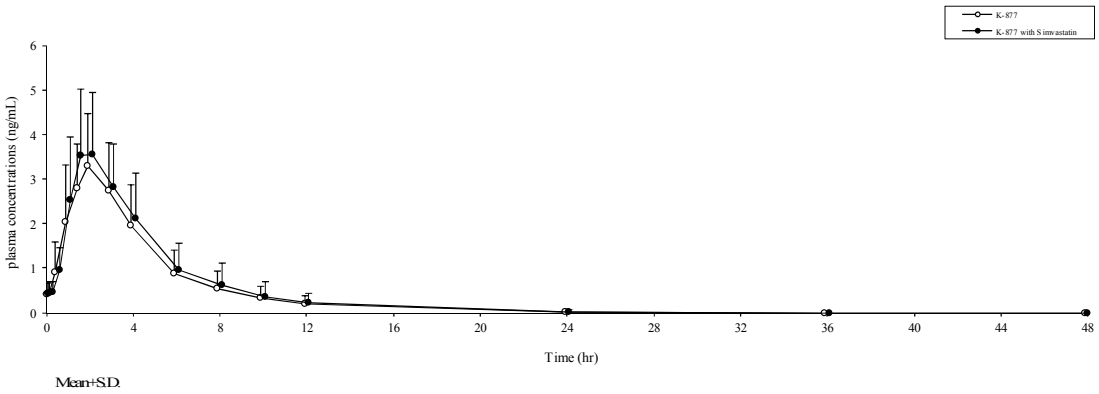
(1) 主要評価項目

1) 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オープンアシド体の血漿中濃度推移

Day 7 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 2.7.6.10-6 に、シンバスタチン未変化

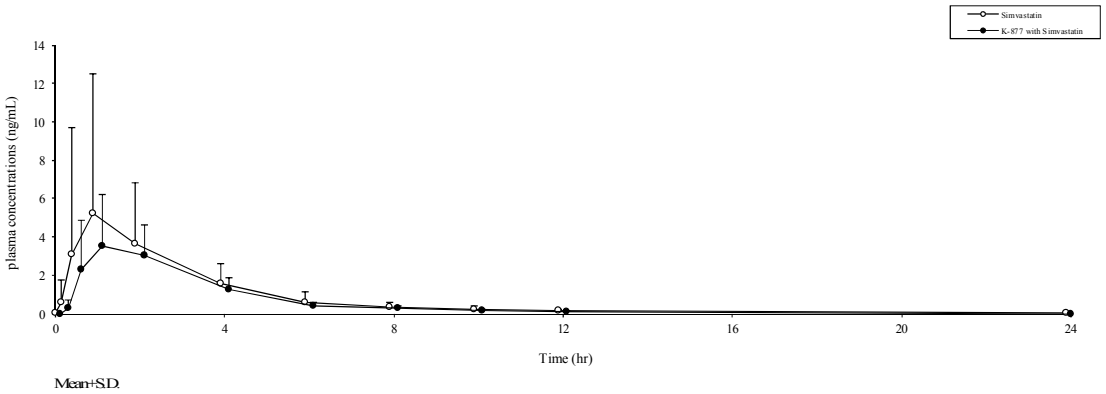
体及びオープンアシド体の血漿中濃度推移（シンバスタチン単独投与時及びペマフィブラート併用投与時）を図 2.7.6.10-7 及び図 2.7.6.10-8 にそれぞれ示した。

ペマフィブラート未変化体の Day 7 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 Day 7 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。



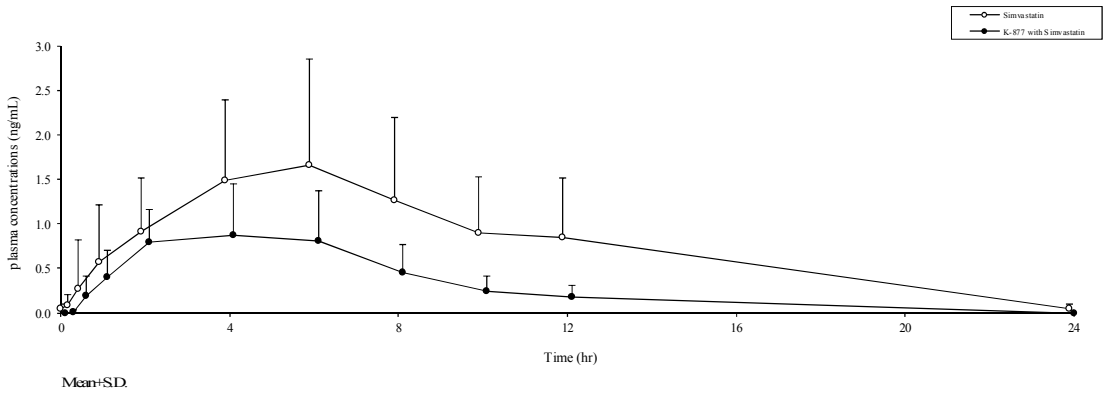
○: ペマフィブラート単独投与、●: ペマフィブラート + シンバスタチン併用投与
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)図 11.4-8 から引用

図 2.7.6.10-6 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、Day 7、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 2.7.6.10-7 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、Day 7、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 11.4-10 から引用

図 2.7.6.10-8 シンバスタチンオープンアシド体の血漿中濃度の推移
（平均値 + 標準偏差、Day 7、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) 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オープンアシド体の薬物動態パラメータ（Day 7 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較

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オープンアシド体の薬物動態パラメータ（Day 7 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 2.7.6.10-13 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、大きな変動はなかった。

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、及び 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 2.7.6.10-14 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 2.7.6.10-13 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（Day 7）（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
K-877 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

GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877: ペマフィブラート
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 2.7.6.10-14 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

GeoMean: 幾何平均値、CV (%) = SD/Mean × 100
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-12 から引用改変

(2) 副次的評価項目

1) 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

ペマフィブラート未変化体の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.6.10-15 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Day 7 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動はなかった。また、Day 2～Day 7 の Ctrough にも、シンバスタチン併用による大きな変動はなかった。

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。

表 2.7.6.10-15 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（Day 7）（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

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

2) ペマフィブラート代謝物の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ペマフィブラート代謝物の Day 7 の血漿中濃度推移は、ペマフィブラート単独投与時とシンバスタチン併用投与時でほぼ同様であった。

ペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-16 に示した。

ペマフィブラート代謝物の Day 7 の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、$t_{1/2}$、Kel）について、シンバスタチン併用による大きな変動はなかった。また、Day 2～Day 7 の Ctrough にも、シンバスタチン併用による大きな変動はなかった。

ペマフィブラート代謝物の尿中排泄量（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。

表 2.7.6.10-16 ペマフィブラート代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（Day 7）
（薬物動態解析対象集団: シンバスタチン）

パラメータ	投与条件		K-15828[a]	K-15834[a]	K-23467[a]	K-23469[a]	K-23605[b]
Cmax (ng/mL)	単独投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.08[c]	0.07[c]	0.57	0.34	0.46
		変動係数(%)	61.9	58.7	17.3	25.1	20.8
	併用投与	n	19	19	19	19	19
		幾何平均値	0.09[c]	0.08	0.57	0.35	0.47
		変動係数(%)	43.1	33.6	18.0	26.4	20.5
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	単独投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.21[c]	0.21[c]	3.87	2.88	4.67
		変動係数(%)	83.5	91.0	18.4	32.2	18.9
	併用投与	n	19	19	19	19	19
		幾何平均値	0.28[c]	0.25	3.86	2.93	4.81
		変動係数(%)	65.0	79.2	17.9	30.6	19.7
tmax (h)	単独投与	n	15	15	18	18	18
		中央値	3.00	3.00	4.00	4.00	4.00
		最小値, 最大値	1.50, 4.00	2.00, 4.00	2.00, 4.00	3.00, 8.00	3.00, 8.00
	併用投与	n	17	19	19	19	19
		中央値	2.00	3.00	3.00	4.00	4.00
		最小値, 最大値	1.50, 4.00	1.50, 4.00	2.00, 6.00	3.00, 6.00	3.00, 10.00
$t_{1/2}$ (h)	単独投与	n	0	1	16	14	18
		幾何平均値	-	3.94	3.56	9.44	12.37
		変動係数(%)	-	NC	28.3	23.7	10.1
	併用投与	n	1	2	18	17	19
		幾何平均値	1.96	3.48	3.88	8.79	12.07
		変動係数(%)	NC	14.3	32.0	32.3	9.1
Kel (/h)	単独投与	n	0	1	16	14	18
		幾何平均値	-	0.176	0.195	0.073	0.056
		変動係数(%)	-	NC	30.3	26.7	9.4
	併用投与	n	1	2	18	17	19
		幾何平均値	0.354	0.199	0.179	0.079	0.057
		変動係数(%)	NC	14.3	28.4	30.6	9.2

NC: 算出不可、-: n = 0 のためデータなし
a: 治験計画時に評価項目として設定していた代謝物
b: 治験中に新たに認められ、治験実施計画書の変更により評価項目として追加した代謝物
c: 中央値
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-14 及び表 11.4-15 から引用改変

3) シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体のその他の薬物動態パラメータ

シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.6.10-17 及び表 2.7.6.10-18 に示した。

シンバスタチン未変化体の Day 7 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り変動しなかった。シンバスタチンオープンアシド体の Day 7 の薬物動態パラメータ（tmax、$t_{1/2}$、Kel）について、ペマフィブラート併用により tmax が短縮したが、その他のパラメータに大きな変動はなかった。また、シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体共に、Day 2～Day 7 の Ctrough にはペマフィブラート併用による大きな変動はなかった。

シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体の尿中排泄量（Ae、%Ae）に対して、

ペマフィブラート併用の影響は見られなかった。

表 2.7.6.10-17 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（Day 7）（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

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

表 2.7.6.10-18 シンバスタチンオープンアシド体のその他の血漿中薬物動態パラメータ（Day 7）（薬物動態解析対象集団：シンバスタチン）

投与条件		シンバスタチンオープンアシド体		
		tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	Kel (/h)
シンバスタチン単独投与	n	19	12	12
	幾何平均値	6.00[a]	3.92	0.177
	変動係数(%)	0.50, 8.00[a]	17.9	19.1
ペマフィブラート併用投与	n	19	15	15
	幾何平均値	2.00[a]	2.74	0.253
	変動係数(%)	0.50, 6.00[a]	19.6	19.1

a: tmax は中央値(最小値, 最大値)
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-17 から引用改変

(3) シンバスタチンとの薬物動態学的相互作用のまとめ

シンバスタチン併用により、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はわずかに増加したものの、大きな変動はなかった。ペマフィブラート併用により、シンバスタチンの薬物動態はやや変動するものの、HMG-CoA 還元酵素阻害活性の測定結果から、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。

2.7.6.10.4.3 フルバスタチン

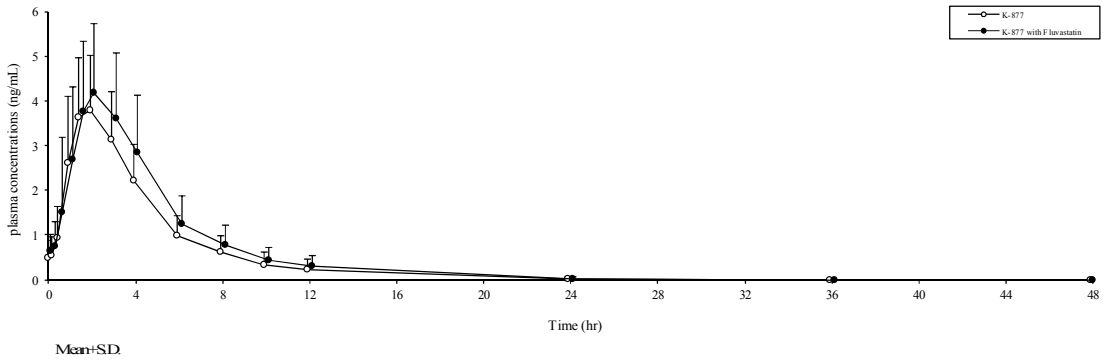
(1) 主要評価項目

1) 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血漿中濃度推移

Day 7 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 2.7.6.10-9 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）

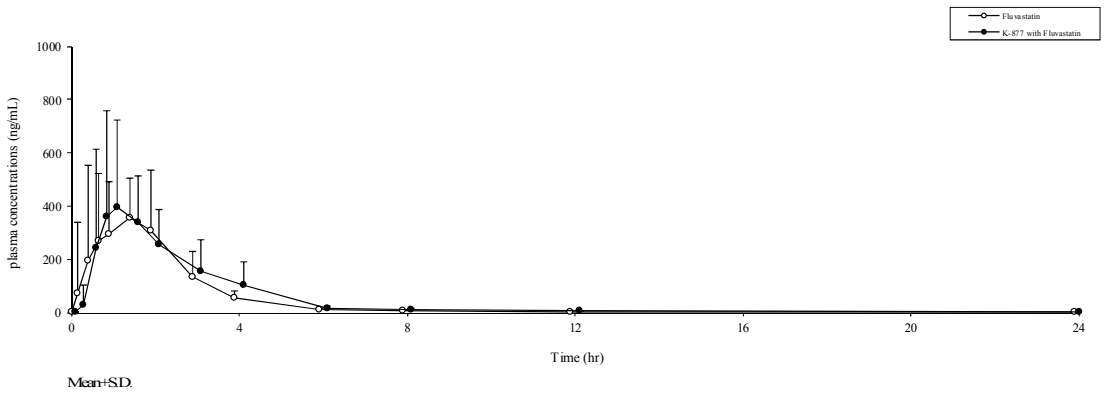
を図 2.7.6.10-10 にそれぞれ示した。

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 Day 7 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 2.7.6.10-9 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、Day 7、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 2.7.6.10-10 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、Day 7、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) 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（Day 7 の Cmax、$AUC_{0-\tau}$）の単独投与時と併用投与時の比較

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（Day 7 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 2.7.6.10-19 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、大きな変動はなかった。

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、いずれも大きな変動はなかった。

表 2.7.6.10-19 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（Day 7）（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
K-877 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

GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877: ペマフィブラート
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) 副次的評価項目

1) 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

ペマフィブラート未変化体の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.6.10-20 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Day 7 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動はなかった。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 Day 7 に上昇したものの、その他の測定時点では大きな変動はなかった。

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見られなかった。

表 2.7.6.10-20 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（Day 7）（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

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

2) ペマフィブラート代謝物の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ペマフィブラート代謝物の Day 7 の血漿中濃度推移は、ペマフィブラート単独投与時とフルバスタチン併用投与時でほぼ同様であった。

ペマフィブラート代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-21 に示した。

ペマフィブラート代謝物の Day 7 の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、$t_{1/2}$、Kel）について、フルバスタチン併用による大きな変動はなかった。また、Day 2～Day 7 の Ctrough にも、フルバスタチン併用による大きな変動はなかった。

ペマフィブラート代謝物の尿中排泄量（Ae、%Ae、TotalAe、%TotalAe）に対して、フルバスタチン併用の影響は見られなかった。

表 2.7.6.10-21 ペマフィブラート代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（Day 7）
（薬物動態解析対象集団: フルバスタチン）

パラメータ	投与条件		K-15828[a]	K-15834[a]	K-23467[a]	K-23469[a]	K-23605[b]
Cmax (ng/mL)	単独投与	n	19	19	19	19	19
		幾何平均値	0.07[c]	0.06[c]	0.67	0.36	0.53
		変動係数(%)	51.3	85.9	20.2	17.7	23.9
	併用投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.07[c]	0.00[c]	0.70	0.39	0.57
		変動係数(%)	46.1	148.0	22.8	16.0	20.1
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	単独投与	n	19	19	19	19	19
		幾何平均値	0.14[c]	0.14[c]	4.75	3.30	5.52
		変動係数(%)	73.1	106.8	21.2	16.3	22.9
	併用投与	n	18	18	18	18	18
		幾何平均値	0.20[c]	0.00[c]	5.14	3.56	5.84
		変動係数(%)	55.0	182.3	24.9	17.2	19.2
tmax (h)	単独投与	n	17	12	19	19	19
		中央値	3.00	3.00	3.00	4.00	4.00
		最小値, 最大値	1.50, 4.00	1.50, 4.00	2.00, 6.00	4.00, 6.00	2.00, 6.00
	併用投与	n	16	6	18	18	18
		中央値	3.00	4.00	3.50	4.00	4.00
		最小値, 最大値	1.00, 4.00	2.00, 4.00	1.50, 6.00	3.00, 8.00	2.00, 8.00
$t_{1/2}$ (h)	単独投与	n	0	0	18	19	19
		幾何平均値	-	-	4.76	10.94	13.10
		変動係数(%)	-	-	40.9	21.6	14.9
	併用投与	n	0	0	18	17	18
		幾何平均値	-	-	5.59	12.19	12.93
		変動係数(%)	-	-	41.2	16.0	9.9
Kel (/h)	単独投与	n	0	0	18	19	19
		幾何平均値	-	-	0.146	0.063	0.053
		変動係数(%)	-	-	39.4	21.6	13.4
	併用投与	n	0	0	18	17	18
		幾何平均値	-	-	0.124	0.057	0.054
		変動係数(%)	-	-	37.7	16.4	9.3

-: n = 0 のためデータなし
a: 治験計画時に評価項目として設定していた代謝物
b: 治験中に新たに認められ、治験実施計画書の変更により評価項目として追加した代謝物
c: 中央値
K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 11.4-22 及び表 11.4-23 から引用改変

3) フルバスタチン未変化体のその他の薬物動態パラメータ

フルバスタチン未変化体の Day 7 の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ を除く）を表 2.7.6.10-22 に示した。

フルバスタチン未変化体の Day 7 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動はなかった。また、Day 2～Day 7 の Ctrough にも、ペマフィブラート併用による大きな変動はなかった。

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見られなかった。

表 2.7.6.10-22 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（Day 7）（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

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) フルバスタチンとの薬物動態学的相互作用のまとめ

フルバスタチン併用により、ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ はわずかに増加したものの、大きな変動はなかった。ペマフィブラート併用により、フルバスタチン未変化体の Cmax はわずかに減少し、$AUC_{0-\tau}$ はわずかに増加したものの、いずれも大きな変動はなかった。

2.7.6.10.5 安全性の結果

2.7.6.10.5.1 プラバスタチン

(1) 有害事象

本治験で発現した有害事象及び副作用を投与条件別に表 2.7.6.10-23 及び表 2.7.6.10-24 に示した。

第 1～3 期を併せた治験期間中に、安全性解析対象集団 18 例中 5 例（27.8%）に 7 件の有害事象が発現した。投与条件別の発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 18 例中 2 例（11.1%）に 2 件、プラバスタチン単独投与時が 18 例中 2 例（11.1%）に 2 件、併用投与時が 18 例中 3 例（16.7%）に 3 件であった。全体、投与条件別共に、2 例以上の被験者で認めた有害事象（PT）はなかった。有害事象の程度はいずれも軽度であり、回復又は軽快した。なお、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。

治験期間中に、18 例中 2 例（11.1%）に 3 件の副作用が発現した。投与条件別の発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 18 例中 1 例（5.6%）に 1 件、併用投与時が 18 例中 2 例（11.1%）に 2 件であり、プラバスタチン単独投与時には副作用を認めなかった。副作用の内訳は、ペマフィブラート単独投与時が血中フィブリノゲン減少（1 例）、併用投与時が血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び低比重リポ蛋白減少（各 1 例）であった。

表 2.7.6.10-23 有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団：プラバスタチン）

MedDRA/J Ver. 15.0	ペマフィブラート単独 n = 18			プラバスタチン単独 n = 18			両剤併用 n = 18			全体 n = 18		
SOC PT	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)
計	2	2	11.1	2	2	11.1	3	3	16.7	7	5	27.8
臨床検査	1	1	5.6	2	2	11.1	3	3	16.7	6	4	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.6	2	1	5.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.6
血中フィブリノゲン減少	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.6
低比重リポ蛋白減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.6
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6
アトピー性皮膚炎	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 12.2-1 から引用改変

表 2.7.6.10-24 副作用の発現件数、発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団：プラバスタチン）

MedDRA/J Ver. 15.0	ペマフィブラート単独 n = 18			プラバスタチン単独 n = 18			両剤併用 n = 18			全体 n = 18		
SOC PT	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)
計	1	1	5.6	0	0	0.0	2	2	11.1	3	2	11.1
臨床検査	1	1	5.6	0	0	0.0	2	2	11.1	3	2	11.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.6
血中フィブリノゲン減少	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6
低比重リポ蛋白減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.6

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 12.2-2 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。また、中止に至った有害事象及び治験薬を休薬した有害事象もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

治験薬投与前後の臨床検査値の推移に関し、いずれの投与条件でも特記すべき所見を認めなかった。

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）では、治験薬投与前後の推移に関し、いずれの投与条件でも特記すべき所見を認めなかった。

2.7.6.10.5.2 シンバスタチン

(1) 有害事象

本治験で発現した有害事象及び副作用を投与条件別に表 2.7.6.10-25 及び表 2.7.6.10-26 に示した。

第 1～3 期を併せた治験期間中に、安全性解析対象集団 20 例中 10 例（50.0%）に 16 件の有害事象が発現した。投与条件別の発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 18 例中 2 例（11.1%）に 2 件、シンバスタチン単独投与時が 20 例中 4 例（20.0%）に 6 件、併用投与時が 19 例中 6 例（31.6%）に 8 件であった。全体で 2 例以上に認めた有害事象（PT）は、鼻咽頭炎、肝機能検査異常及び低比重リポ蛋白減少（各 2 例）であった。また、投与条件別で 2 例以上に認めた有害事象（PT）は、低比重リポ蛋白減少（併用投与時に 2 例）であった。有害事象の程度はいずれも軽度であり、回復した。なお、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。

治験期間中に、20 例中 7 例（35.0%）に 10 件の副作用が発現した。投与条件別の発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 18 例中 2 例（11.1%）に 2 件、シンバスタチン単独投与時が 20 例中 3 例（15.0%）に 4 件、併用投与時が 19 例中 4 例（21.1%）に 4 件であった。副作用の内訳は、ペマフィブラート単独投与時が口内炎及び肝機能検査異常（各 1 例）、シンバスタチン単独投与時が下痢、悪心、嘔吐及び低比重リポ蛋白減少（各 1 例）、併用投与時が低比重リポ蛋白減少（2 例）、下痢及び血中フィブリノゲン減少（各 1 例）であった。

表 2.7.6.10-25 有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団：シンバスタチン）

MedDRA/J Ver. 15.0	ペマフィブラート単独 n = 18			シンバスタチン単独 n = 20			両剤併用 n = 19			全体 n = 20		
SOC PT	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)
計	2	2	11.1	6	4	20.0	8	6	31.6	16	10	50.0
胃腸障害	1	1	5.6	3	2	10.0	1	1	5.3	5	3	15.0
下痢	0	0	0.0	1	1	5.0	1	1	5.3	2	1	5.0
悪心	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0	1	1	5.0
口内炎	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0	1	1	5.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	5.0	1	1	5.3	2	2	10.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	5.0	1	1	5.3	2	2	10.0
臨床検査	1	1	5.6	2	2	10.0	6	4	21.1	9	6	30.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0	1	1	5.0
血中フィブリノゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	5.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	5.0
肝機能検査異常	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3	2	2	10.0
低比重リポ蛋白減少	0	0	0.0	1	1	5.0	2	2	10.5	3	2	10.0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	5.0

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 12.2-3 から引用改変

表 2.7.6.10-26 副作用の発現件数、発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団：シンバスタチン）

MedDRA/J Ver. 15.0	ペマフィブラート単独 n = 18			シンバスタチン単独 n = 20			両剤併用 n = 19			全体 n = 20		
SOC PT	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)
計	2	2	11.1	4	3	15.0	4	4	21.1	10	7	35.0
胃腸障害	1	1	5.6	3	2	10.0	1	1	5.3	5	3	15.0
下痢	0	0	0.0	1	1	5.0	1	1	5.3	2	1	5.0
悪心	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0	1	1	5.0
口内炎	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0	1	1	5.0
臨床検査	1	1	5.6	1	1	5.0	3	3	15.8	5	4	20.0
血中フィブリノゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3	1	1	5.0
肝機能検査異常	1	1	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.0
低比重リポ蛋白減少	0	0	0.0	1	1	5.0	2	2	10.5	3	2	10.0

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 12.2-4 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。また、中止に至った有害事象及び治験薬を休薬した有害事象もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

治験薬投与前後の臨床検査値の推移に関し、いずれの投与条件でも特記すべき所見を認めなかった。

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）では、治験薬投与前後の推移に関し、いずれの投与条件でも特記すべき所見を認めなかった。

2.7.6.10.5.3 フルバスタチン

(1) 有害事象

本治験で発現した有害事象及び副作用を投与条件別に表 2.7.6.10-27 及び表 2.7.6.10-28 に示した。

第 1～3 期を併せた治験期間中に、安全性解析対象集団 19 例中 10 例（52.6%）に 17 件の有害事象が発現した。投与条件別の発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 19 例中 2 例（10.5%）に 3 件、フルバスタチン単独投与時が 18 例中 6 例（33.3%）に 7 件、併用投与時が 18 例中 6 例（33.3%）に 7 件であった。全体、投与条件別共に、2 例以上で認めた有害事象（PT）は、口内炎（全体で 4 例、フルバスタチン単独投与時及び併用投与時に各 2 例）のみであった。有害事象の程度はいずれも軽度であり、回復又は軽快した。なお、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。

治験期間中に、19 例中 9 例（47.4%）に 12 件の副作用が発現した。投与条件別の発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 19 例中 1 例（5.3%）に 1 件、フルバスタチン単独投与時が 18 例中 4 例（22.2%）に 4 件、併用投与時が 18 例中 6 例（33.3%）に 7 件であり、単独投与時と比較して併用投与時に増加した。副作用の内訳は、ペマフィブラート単独投与時が血中コレステロール減少（1 例）、フルバスタチン単独投与時が口内炎（2 例）、血中コレステロール減少及び頭痛（各 1 例）、併用投与時が口内炎（2 例）、血中コレステロール減少、血中フィブリノゲン減少、血中尿酸増加、好酸球数増加及び低比重リポ蛋白減少（各 1 例）であった。

表 2.7.6.10-27 有害事象の発現件数、発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団：フルバスタチン）

MedDRA/J Ver. 15.0	ペマフィブラート単独 n = 19			フルバスタチン単独 n = 18			両剤併用 n = 18			全体 n = 19		
SOC PT	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)
計	3	2	10.5	7	6	33.3	7	6	33.3	17	10	52.6
胃腸障害	0	0	0.0	2	2	11.1	2	2	11.1	4	4	21.1
口内炎	0	0	0.0	2	2	11.1	2	2	11.1	4	4	21.1
臨床検査	1	1	5.3	2	2	11.1	5	5	27.8	8	5	26.3
血中コレステロール減少	1	1	5.3	1	1	5.6	1	1	5.6	3	1	5.3
血中フィブリノゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
好酸球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
低比重リポ蛋白減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
神経系障害	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3
頭痛	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	10.5	1	1	5.6	0	0	0.0	3	2	10.5
鼻出血	1	1	5.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.3
口腔咽頭痛	1	1	5.3	1	1	5.6	0	0	0.0	2	1	5.3
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3
発疹	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 12.2-5 から引用改変

表 2.7.6.10-28 副作用の発現件数、発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団：フルバスタチン）

MedDRA/J Ver. 15.0 SOC PT	ペマフィブラート単独 n = 19			フルバスタチン単独 n = 18			両剤併用 n = 18			全体 n = 19		
	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)	発現件数	発現例数	発現割合(%)
計	1	1	5.3	4	4	22.2	7	6	33.3	12	9	47.4
胃腸障害	0	0	0.0	2	2	11.1	2	2	11.1	4	4	21.1
口内炎	0	0	0.0	2	2	11.1	2	2	11.1	4	4	21.1
臨床検査	1	1	5.3	1	1	5.6	5	5	27.8	7	5	26.3
血中コレステロール減少	1	1	5.3	1	1	5.6	1	1	5.6	3	1	5.3
血中フィブリノゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
好酸球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
低比重リポ蛋白減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	5.3
神経系障害	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3
頭痛	0	0	0.0	1	1	5.6	0	0	0.0	1	1	5.3

K-877-18(資料 5.3.3.4-4)表 12.2-6 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。また、中止に至った有害事象及び治験薬を休薬した有害事象もなかった。

(3) 臨床検査値の評価

治験薬投与前後の臨床検査値の推移に関し、いずれの投与条件でも特記すべき所見を認めなかった。

(4) 生理学的検査

生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図）では、治験薬投与前後の推移に関し、いずれの投与条件でも特記すべき所見を認めなかった。

2.7.6.10.6 結論

ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）とプラバスタチン 20 mg/日（1 日 1 回）、シンバスタチン 20 mg/日（1 日 1 回）又はフルバスタチン 60 mg/日（1 日 1 回）を 7 日間併用投与し、薬物動態学的相互作用を検討した。

その結果、ペマフィブラートとプラバスタチン又はフルバスタチンを併用した場合、薬物動態に対する大きな変動は見られなかった。一方、ペマフィブラートとシンバスタチンを併用した場合、シンバスタチン未変化体及びオープンアシド体の曝露の低下が認められたが、HMG-CoA 還元酵素阻害活性の測定結果から、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。

安全性では、発現した有害事象及び副作用はいずれも軽度又は検査値異常であった。また、ペマフィブラート単独投与、各スタチン単独投与、ペマフィブラートと各スタチンの併用投与のいずれの投与条件でも、死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなく、臨床検査値及び生理学的検査の推移も含めて特記すべき安全性上の問題は認めなかった。

2.7.6.11 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（K-877-08）

（参考資料: 5.3.3.4-5）

2.7.6.11.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第I相
治験の目的	(1) 主要目的 • 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。 (2) 副次目的 • ペマフィブラートの代謝物の定常状態における薬物動態を、ペマフィブラート単独投与時とロスバスタチン併用投与時とで比較する。 • ペマフィブラートを単独投与した場合及びロスバスタチンと併用投与した場合の忍容性及び安全性を評価する。
治験デザイン	非盲検、6群3期クロスオーバー試験 被験者をA～Fの6群に無作為に割付け、ペマフィブラート、ロスバスタチン、ペマフィブラート + ロスバスタチンを第1～3期に図 2.7.6.11-1 に示した順序で7日間ずつ反復投与した。各期の間の休薬期間は7日間以上とした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 健康な白人男性 2) 年齢18～65歳 3) 18.5 ≤ BMI < 30 kg/m^2（治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した場合は、範囲外であっても組入れ可能） 4) 治験期間を通して進んで意思疎通し、治験に参加することができる者 5) 治験参加に文書で同意した者 6) 適切な方法で避妊することに同意した者 (2) 除外基準 1) 3ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者 2) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者 3) 週に21単位を超えるアルコールを日常的に摂取している者 4) 喫煙者及び12ヶ月以内に喫煙していた者、スクリーニング検査時に呼

項目	内　容
	気中一酸化炭素濃度が 10 ppm を超える者 5) 治験責任医師の判断で、臨床的に問題となる既往歴、身体的所見、心電図異常又は臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の異常が認められた者 6) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 7) HBs 抗原、HCV 又は HIV の検査で陽性反応が認められた者 8) 臨床的に問題となる心疾患、肝疾患、呼吸器疾患、特に消化器疾患（消化性潰瘍、消化管出血、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群など）の既往歴がある者 9) CK が基準値上限の 1.5 倍を超える者 10) 腎機能異常（推定クレアチニンクリアランス ≤80 mL/min）がある者 11) 肝機能異常（ALT、AST、γ-GTP が基準値上限の 1.5 倍を超える）がある者 12) 薬剤又は製剤添加物に対して重篤な副作用や重篤な過敏症を有する者、又はそれらの既往歴がある者 13) 治療を要するアレルギーを有する者、又はその既往歴がある者（症状を呈しておらず､2 ヶ月以内に治療を必要としていない花粉症は許容する） 14) 3 ヶ月以内に 400 mL を超える献血又は失血をした者 15) 治験開始前 14 日以内に処方薬又は市販薬（ビタミン剤及びセント・ジョーンズワートなどの生薬や薬用ハーブを含む）を使用した者（4 g/日までのパラセタモールは使用可能） 16) 治験実施計画書の規定を遵守する意思がない者 17) その他、治験責任医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 24 例（各群 4 例 ×6 群） (2) 登録時: 29 例（A 群 6 例、B 群 5 例、C 群 5 例、D 群 4 例、E 群 5 例、F 群 4 例） [被験者数の設定根拠] 本治験はペマフィブラートとロスバスタチンとの薬物相互作用の評価を目的とした探索的な第 I 相試験であり、仮説検定を計画していないため、統計的な手法に基づく被験者数の算出を行わなかった。第 I 相試験で薬物動態パラメータを評価するためには、解析対象として少なくとも 18 例（各群 3 例）が必要と考えられることから、この被験者数を確保するため、24 例を組み入れることとした。
治験薬	(1) ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2) ロスバスタチン 20 mg 錠（クレストール）
用法・用量	割付けられた順序に従って、第 1～3 期に以下のいずれかの薬剤を投与した。 • ペマフィブラート単独投与（Treatment 1）：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（7 日目は朝投与まで）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-08）

項目	内　容
	• ロスバスタチン単独投与（Treatment 2）：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（Treatment 3）：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（7 日目も夕投与まで）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 [用量設定根拠] (1)　ペマフィブラート 健康成人被験者にペマフィブラートを 0.3～1 mg の用量で空腹時経口単回投与及び 0.8 mg/日（1 日 2 回）までの用量で 7 日間食後反復経口投与した結果、いずれの用量、投与条件（空腹時、食後）でも忍容性は良好であった。また、検討した用量範囲で、用量と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（Cmax、AUC など）との間に明らかな関連性が認められた。薬物相互作用を評価するためペマフィブラートの薬物動態プロファイル（すなわち血漿中濃度）が十分に得られるようにし、かつ十分に低い用量を選択して被験者の安全性リスクを最小限に抑えるため、本治験でのペマフィブラートの用法・用量は、0.4 mg/日（1 日 2 回）の 7 日間反復経口投与に設定した。 (2)　ロスバスタチン ロスバスタチンは市販されており、安全性に関する問題点は既に明らかにされている。臨床で使用可能な最高用量である 40 mg は、フィブラート系薬剤との併用が禁忌とされているため、本治験でのロスバスタチンの用法・用量は、20 mg/日（1 日 1 回）の 7 日間反復経口投与に設定した。この用量で得られる曝露量は、臨床での使用状況に照らして適切であり、薬物動態の確認にも十分と考えられた。
投与期間	投与期間は 7 日間を 3 期、各期の間の休薬期間は 7 日間以上とし、最終投与 5～10 日後に事後検査を実施した。
評価項目	(1)　薬物動態 ペマフィブラート未変化体、ペマフィブラートの代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）、ロスバスタチン及びロスバスタチンの代謝物（ラクトン体、*N*-脱メチル体）の薬物動態パラメータ（Cmax、tmax、Ctrough、$AUC_{0-\tau}$、Cav、MRT_{ss}、Kel、$t_{1/2}$、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F、Ae、TotalAe、%Ae）[注 1)] 注 1) Ctrough は投与 1～7 日目、その他のパラメータは 7 日目投与後に算出。 (2)　安全性 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図、体重及び身体的所見
評価スケジュール	表 2.7.6.11-2 参照
統計手法	(1)　薬物動態

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-08）

項目	内　容
	1)　血漿中薬物濃度推移 ペマフィブラート未変化体、ペマフィブラートの代謝物（K-15823、K-15827、K-15828、K-15834）、ロスバスタチン及びロスバスタチンの代謝物（ラクトン体、*N*-脱メチル体）の血漿中濃度について、各測定時点の基本統計量を投与条件（単独投与時、併用投与時）別に算出した。また、投与 1～7 日目の Ctrough 及び 7 日目投与後の血漿中薬物濃度について、平均値の推移及び被験者ごとの推移を投与条件別に図示した（ノーマルスケール、片対数スケール）。 2)　薬物動態パラメータ ノンコンパートメント解析により、「評価項目」に示した薬物動態パラメータを被験者ごとに算出し、投与条件別に基本統計量を算出した。 3)　薬物相互作用の評価 ペマフィブラート未変化体、ロスバスタチン及びロスバスタチンの代謝物（ラクトン体、*N*-脱メチル体）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相対バイオアベイラビリティを評価した。すなわち、ANOVA を用いてパラメータの対数変換値に一般化線形モデルを当てはめ、幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）を求めた。EMA 及び FDA の薬物相互作用試験ガイダンスに従い、90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にある場合に、類似性が認められるものとした。 (2)　安全性 1)　有害事象 各投与条件（ペマフィブラート単独投与時、ロスバスタチン単独投与時、併用投与時）での有害事象の発現例数及び発現割合を SOC ごと、PT ごとに集計した。 2)　臨床検査及び生理学的検査 投与条件別に以下の集計を行った。なお、ベースラインは各期の 1 日目投与前とした。 • 連続データが得られる検査項目では、各検査時期の測定値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出した。 • 尿検査以外の臨床検査項目では、ベースラインから各検査時期にかけてのシフトテーブル（基準値下限未満、基準値内、基準値上限超）を作成した。 • バイタルサインでは、ベースラインと比較して明らかな変動（収縮期血圧 ＞20 mmHg、拡張期血圧 ＞10 mmHg、脈拍数 ＞15 bpm）を認めた被験者数を集計した。 • 心電図では、QTc（正常、境界域、延長）、QTc 変化量（＜30、30～60、＞60 ms）及び QT（≦500、＞500 ms）をカテゴリーごとに頻度集計した。
治験責任医師名	[redacted]

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-08）

項目	内　容
実施医療機関	[redacted] [redacted]UK
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者のスクリーニング検査日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-08）

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 2.7.6.11-1 治験デザイン

表 2.7.6.11-2 治験のスケジュール

Study Day: Period 1 Period 2 Period 3	-21 to -2	-1 14 28	1–6 15–20 29–34	7 21 35											8 22 36	9 23 37	10 24 38	40–45
				Time point relative to morning dose (h)														
	Screening	Admission	Predose	0/12	Predose	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36[a]	48[a]	72[a]	Follow-up
Informed consent	x																					
Inclusion/exclusion criteria	x	x																				
Medical history	x	x																				
Height	x																					
Weight	x																					x
Physical examination	x	x	x[b]																			x
Hematology, clinical chemistry, coagulation	x	x	x[c]															x[c]			x[c]	x
Serology	x																					
Genotype blood sample			x[d]																			
Urinalysis	x	x	x															x[e]			x[e]	x
Urine drug screen; CO/alcohol breath tests	x	x																				
ECG	x	x	x[f]						x		x	x						x			x	x
Vital signs	x		x[f]						x		x	x						x			x	x
IMP administration				x[g]		x[g]											x[g]					
PK blood samples			x[h]		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
PK urine collection			x[i]			◄											►					
Adverse events	◄																					►

CO: carbon monoxide, ECG: electrocardiogram, IMP: investigational medicinal product, PK: pharmacokinetic
a: Treatments 2 and 3 only　　b: General health check
c: Hematology, clinical chemistry and coagulation were assessed predose on Days 1, 4, 7, 15, 18, 21, 29, 32 and 35 (ie, Days 1, 4 and 7 of each period) and again at discharge (24 h after the final morning dose for Treatment 1 or 72 h after the final morning dose for Treatments 2 and 3)
d: The genotype blood sample was collected on Day 1 of Period 1 only, and was collected only from subjects who gave informed consent for this procedure
e: Urinalysis was performed at discharge (24 h after the final morning dose for Treatment 1 or 72 h after the final morning dose for Treatments 2 and 3)
f: ECGs and vital signs were recorded at predose on Days 1, 7, 15, 21, 29 and 35 (ie, Days 1 and 7 of each period)
g: Treatment 1 only: Pemafibrate administration at approximately 08:00 on Days 1 to 7 of the relevant period and again at approximately 20:00 on Days 1 to 6 of the relevant period
Treatments 2 and 3: Rosuvastatin administration at approximately 08:00 on Days 1 to 7 of the relevant period
Treatment 3 only: Pemafibrate administration at approximately 08:00 on Days 1 to 7 of the relevant period and again at approximately 20:00 on Days 1 to 7 of the relevant period
h: A predose blood sample was collected on Days 1 to 7 of all treatments
i: A predose urine sample was collected on Days 1, 15 and 29 only (ie, on Day 1 of each period). On Days 7 to 10, 21 to 24 and 35 to 38 (ie, Days 7 to 10 of each period), urine was collected at predose and 0–24 h (Treatment 1), or at predose, 0–12, 12–24, 24–48 and 48–72 h (Treatments 2 and 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
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 6 から引用

2.7.6.11.2 被験者の内訳

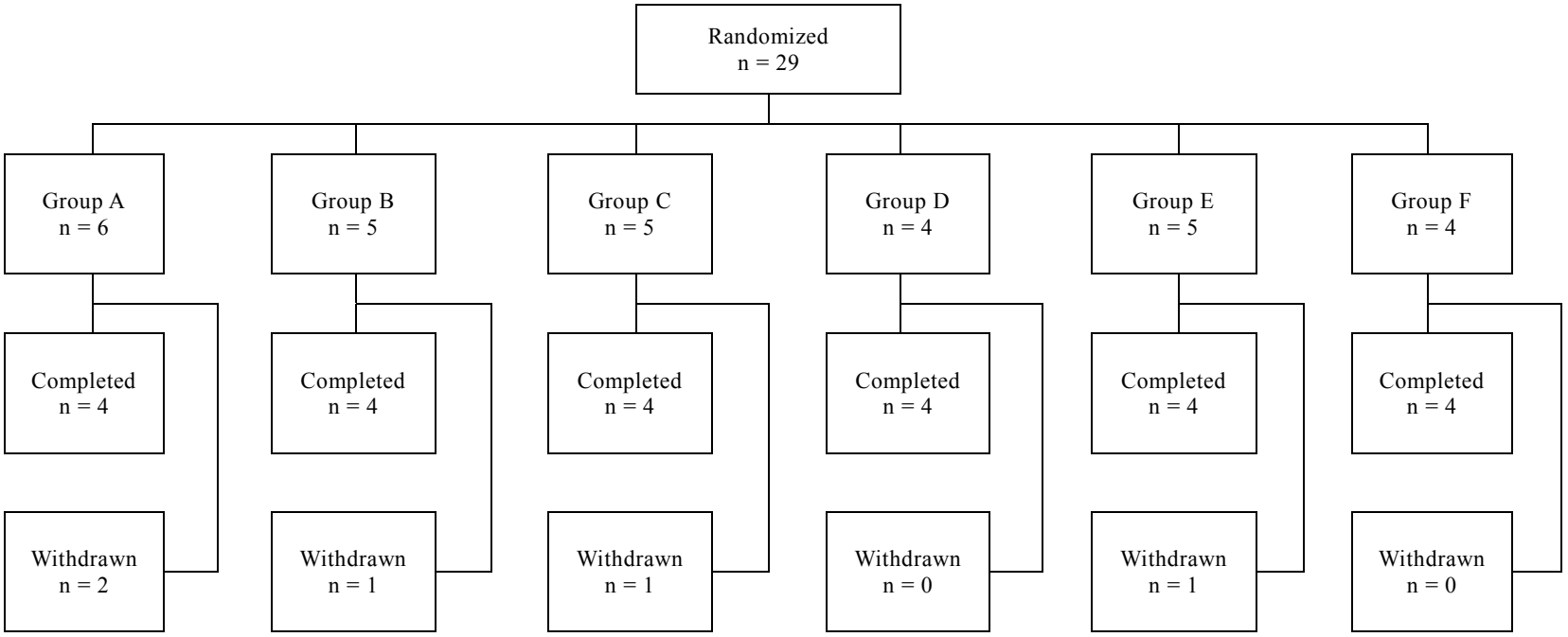
(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.11-2 に示した。

計画時の被験者数は各群 4 例で計 24 例が無作為化されたが、A 群で 2 例、B 群、C 群及び E 群で各 1 例の計 5 例が治験を中止した。中止被験者の補充として新たに被験者 5 例を組み入れたため、最終的に治験薬を投与された被験者は 29 例（A 群 6 例、B 群 5 例、C 群 5 例、D 群 4 例、E 群 5 例、F 群 4 例）となった。合計 24 例（4 例 × 6 群）が第 1～3 期を完了した。

中止した 5 例の中止理由は、有害事象が 3 例（B 群、C 群、E 群で各 1 例）、治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 例（A 群）、治験責任医師の判断（採血ができなかったため）が 1 例（A 群）であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-08）



Group A: Pemafibrate, Rosuvastatin, Pemafibrate + Rosuvastatin
Group B: Pemafibrate, Pemafibrate + Rosuvastatin, Rosuvastatin
Group C: Rosuvastatin, Pemafibrate, Pemafibrate + Rosuvastatin
Group D: Rosuvastatin, Pemafibrate + Rosuvastatin, Pemafibrate
Group E: Pemafibrate + Rosuvastatin, Pemafibrate, Rosuvastatin
Group F: Pemafibrate + Rosuvastatin, Rosuvastatin, Pemafibrate
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Figure 2 から引用改変

図 2.7.6.11-2 被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を安全性の解析対象集団とし、29 例を採用した。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。

2.7.6.11.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.11-3 に示した。

表 2.7.6.11-3 人口統計学的データ

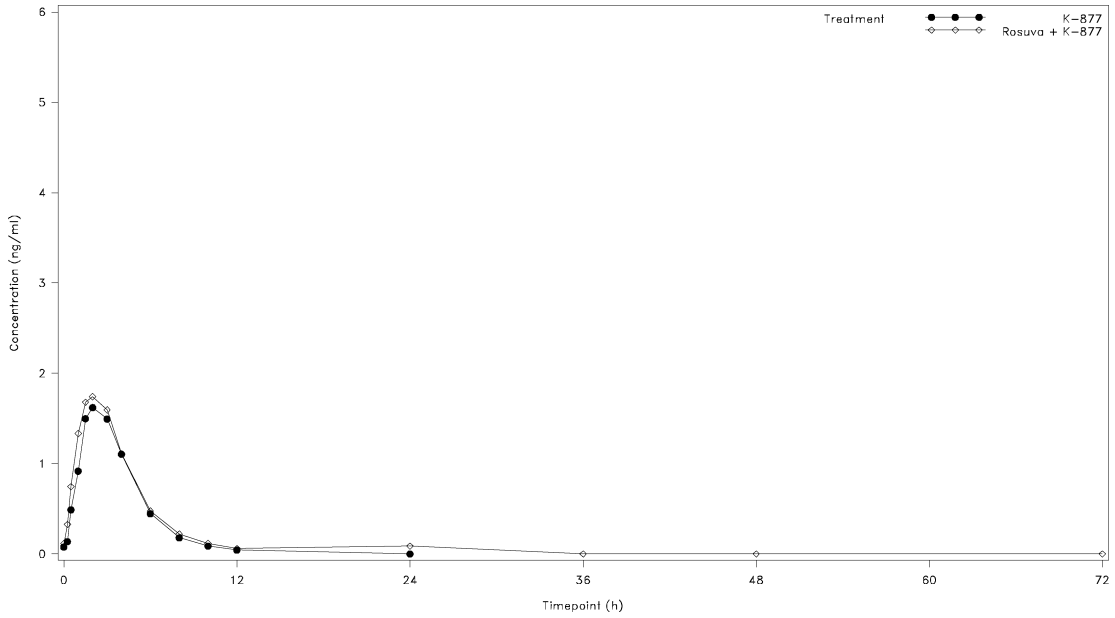
		Group A (n = 6)	Group B (n = 5)	Group C (n = 5)	Group D (n = 4)	Group E (n = 5)	Group F (n = 4)	Overall (n = 29)
Age (years)	Mean	38.0	39.6	32.8	43.8	31.6	39.5	37.3
	SD	16.9	7.8	7.5	16.1	12.3	8.9	12.0
	Median	31.0	41.0	37.0	45.0	29.0	39.0	36.0
	Minimum	22	28	22	25	20	31	20
	Maximum	60	47	39	60	45	49	60
Height (cm)	Mean	175.37	178.50	178.44	179.68	177.20	175.75	177.40
	SD	8.63	6.95	4.27	6.77	3.95	10.14	6.59
	Median	173.00	175.00	180.00	177.60	178.50	174.50	177.20
	Minimum	167.0	173.0	173.0	174.0	170.5	166.0	166.0
	Maximum	191.2	188.5	183.2	189.5	180.0	188.0	191.2
Weight (kg)	Mean	74.38	79.38	80.24	73.68	74.90	85.25	77.74
	SD	12.57	6.11	7.62	4.43	7.90	14.94	9.63
	Median	73.30	78.30	81.80	72.95	75.20	85.30	78.10
	Minimum	59.3	72.6	68.0	69.2	64.2	67.2	59.3
	Maximum	95.6	87.0	89.0	79.6	85.0	103.2	103.2
BMI (kg/m^2)	Mean	24.10	24.92	25.18	22.85	23.84	27.40	24.67
	SD	2.88	2.33	1.95	0.58	2.26	2.16	2.42
	Median	24.20	25.00	24.50	22.80	24.40	28.00	24.40
	Minimum	19.5	21.9	22.7	22.2	20.5	24.4	19.5
	Maximum	27.8	28.1	27.5	23.6	26.7	29.2	29.2

SD: standard deviation
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 14.1.3 から引用改変

2.7.6.11.4 薬物動態の結果

(1) ペマフィブラート及びその代謝物

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2.7.6.11-3に示した。また、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 2.7.6.11-4 に要約すると共に、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2.7.6.11-5に示した。



Note: Data in the above graph are presented in table 14.2.2.1
The pre−dose timepoint is represented as Day 1 on the x−axis

Units are ng/ml
Concentration values reported as N.D. (< LLOQ = 0.05 ng/ml) were set to 0

K-877: Pemafibrate

K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Figure 4 から引用

図 2.7.6.11-3 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）

表 2.7.6.11-4 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）

	Pemafibrate			Pemafibrate + 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

表 2.7.6.11-5 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）

Analyte	Parameter	Test (Pemafibrate + Rosuvastatin)		Reference (Pemafibrate)		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
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

1) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び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られた。

7 日目朝投与後の 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、違いは見られなかった。

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、いずれも薬物相互作用試験ガイダンスが規定する許容域（0.80～1.25）の範囲内にあった。

2) 代謝物の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

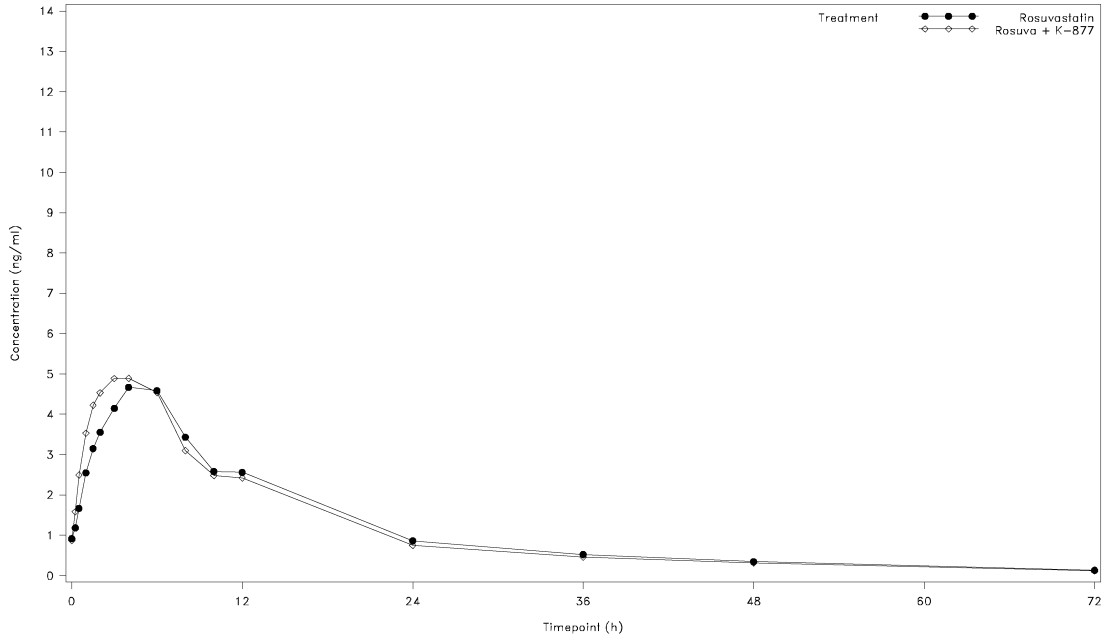
代謝物 K-15828 の薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax）は、単独投与時と併用投与時で同様であった。K-15834 の血漿中濃度は、少数の被験者の限られた測定時点のみで定量可能であった。K-15823 及び K-15827 は、全ての被験者、測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であった。

3) 尿中排泄

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）は認められなかった。

(2) ロスバスタチン及びその代謝物

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の血漿中濃度（平均値）の推移を図 2.7.6.11-4 に示した。また、ロスバスタチン及び代謝物（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 2.7.6.11-6 に要約し、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 2.7.6.11-7 に示した。



Note: Data in the above graph are presented in table 14.2.1.1
The pre-dose timepoint is represented as Day 1 on the x-axis
Units are ng/ml
Concentration values reported as N.D. (< LLOQ = 0.05 ng/ml) were set to 0

K-877: Pemafibrate
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Figure 8 から引用

図 2.7.6.11-4 ロスバスタチンの血漿中濃度（平均値）の推移（反復投与 7 日目）

表 2.7.6.11-6 ロスバスタチン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）

Analyte n	Rosuvastatin			Pemafibrate + Rosuvastatin		
	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

表 2.7.6.11-7 ロスバスタチン及び代謝物の 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）

Analyte	Parameter	Test (Pemafibrate + Rosuvastatin)		Reference (Rosuvastatin)		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
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

1) ロスバスタチンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ロスバスタチンの血漿中濃度は、投与条件（単独投与、併用投与）にかかわらず、7日目投与前と投与後24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られた。

7日目投与後のtmax（中央値）は、単独投与時、併用投与時共に4.000時間であり、ペマフィブラートの影響を受けなかった。また、$t_{1/2}$（幾何平均値）は単独投与時に17.869時間、併用投与時に18.786時間であり、類似した値を示した。

ロスバスタチンの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。

2) ラクトン体及び*N*-脱メチル体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ラクトン体のtmaxは被験者間の変動が大きく、単独投与時に1.50～11.97時間（中央値5.000時間）、併用投与時に0.50～11.97時間（中央値4.000時間）であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は単独投与時に17.817時間、併用投与時に17.367時間であり、投与条件にかかわらず類似していた。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tmax（中央値）は、単独投与時、併用投与時共に4.000時間であった。$t_{1/2}$の幾何平均値は単独投与時（10.549時間）の方が併用投与時（8.182時間）と比較してやや長かったが、個々の被験者の$t_{1/2}$の範囲は両投与条件で一致していた。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。

3) 尿中排泄

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。

2.7.6.11.5 安全性の結果

(1) 有害事象

治験期間中に認められた有害事象を投与条件別に表 2.7.6.11-8に示した。

第1～3期を併せた治験期間中に、安全性の解析対象集団29例中14例（48.3%）に

18 件の有害事象が認められた。複数の被験者で認められた有害事象は、頭痛（4 例）並びに上気道感染、ウイルス性上気道感染及び筋骨格系胸痛（各 2 例）であった。有害事象と治験薬との因果関係は全て否定された。

投与条件別の有害事象発現状況は、ペマフィブラート単独投与時が 27 例中 3 例（11.1%）に 3 件、ロスバスタチン単独投与時が 26 例中 6 例（23.1%）に 6 件、併用投与時が 26 例中 7 例（26.9%）に 9 件であった。ロスバスタチン単独投与時及び併用投与時の有害事象発現頻度は、ペマフィブラート単独投与時と比較して高かったが、ロスバスタチン単独投与時と併用投与時では明らかな違いは認められなかった。

有害事象の程度は大部分が軽度であったが、高度の有害事象が 1 例、中等度の有害事象が 2 例で認められた。内訳は高度の坐骨神経痛（併用投与時）、中等度のウイルス性上気道感染（併用投与時）及び中等度の筋骨格系胸痛（ロスバスタチン単独投与時）であり、坐骨神経痛及び筋骨格系胸痛では治験が中止された。

治験終了時点で、4 例の有害事象（上気道感染 2 例、坐骨神経痛 1 例、ウイルス性上気道感染 1 例）が未回復であった。

表 2.7.6.11-8 治験期間中に認められた有害事象

SOC[a] PT[a]	ペマフィブラート (n = 27)	ロスバスタチン (n = 26)	併用 (n = 26)	全期間 (n = 29)
感染症および寄生虫症	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (11.5)	5 (17.2)
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
上気道感染	1 (3.7)	0	1 (3.8)	2 (6.9)
ウイルス性上気道感染	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (6.9)
神経系障害	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	5 (17.2)
頭痛	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	4 (13.8)
坐骨神経痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
胃腸障害	1 (3.7)	0	2 (7.7)	3 (10.3)
腹痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
悪心	1 (3.7)	0	0	1 (3.4)
歯痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (7.7)	0	2 (6.9)
筋骨格系胸痛	0	2 (7.7)	0	2 (6.9)
臨床検査	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
水疱	0	0	1 (3.8)	1 (3.4)
血管障害	0	1 (3.8)	0	1 (3.4)
血腫	0	1 (3.8)	0	1 (3.4)

数値は発現例数 (%)
a: MedDRA Ver. 14.0
K-877-08(資料 5.3.3.4-5)Table 13 から引用改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象のために 3 例が治験を中止した。中止に至った有害事象は、高度の坐骨神経痛（併用投与時)、中等度の筋骨格系胸痛（ロスバスタチン単独投与時）及び軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（併用投与時）であった。いずれも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は無処置で回復した。坐骨神経痛及び筋骨格系胸痛に対しては投薬処置が行われ、筋骨格系胸痛は回復した。坐骨神経痛は治験中止時点（最終投与 12 日後）で未回復であったが、当該被験者では治験薬投与開始前から背部痛が認められていた。

(3) 臨床検査値の評価

有害事象とされた血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除き、臨床検査値（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査）に特筆すべき変動は認められなかった。

(4) 生理学的検査

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温)、心電図、体重及び身体的所見に特筆すべき変化は認められなかった。

2.7.6.11.6 結論

健康男性被験者を対象に、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）の単独投与、ロスバスタチン 20 mg/日（1 日 1 回）の単独投与、両剤の併用投与を 7 日間ずつ行い、薬物動態学的相互作用及び安全性に関して以下の結論を得た。

(1) 薬物動態

- ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ をペマフィブラート単独投与時とロスバスタチン併用投与時とで比較したところ、幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも許容域 0.80～1.25 の範囲内にあった。したがって、ロスバスタチンの併用投与は、ペマフィブラート未変化体の全身曝露に影響を及ぼさないものと考えられた。
- ペマフィブラートの代謝物（K-15828、K-15834）の全身曝露は、ロスバスタチンの併用投与によりほとんど変化しないものと考えられた。
- ロスバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ をロスバスタチン単独投与時とペマフィブラート併用投与時とで比較したところ、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。したがって、ロスバスタチンの全身曝露に対して、ペマフィブラート併用投与の影響は認められなかった。
- ロスバスタチンのラクトン体では、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ でそれぞれ 0.766（0.676、0.867）及び 0.781（0.716、0.853）であり、いずれも信頼区間下限が許容限界である 0.80 を

下回っていた。

- ロスバスタチンの *N*-脱メチル体では、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は Cmax で 1.221（1.141、1.305）であり、信頼区間上限が許容限界である 1.25 を上回っていた。$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲内にあった。

(2) 安全性

- ペマフィブラート及びロスバスタチンの忍容性は、単独投与時、併用投与時共に良好であり、治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。
- ロスバスタチン単独投与時及び両剤併用投与時の有害事象発現頻度は、ペマフィブラート単独投与時と比較して高かったが、ロスバスタチン単独投与時と両剤併用投与時では明らかな違いは認められなかった。
- 有害事象のために 3 例が治験を中止したが、有害事象と治験薬との因果関係はいずれも否定された。
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例で認められ、有害事象とされた。これを除いて、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、体重及び身体的所見に、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

2.7.6.12 K-877 0.1 mg 錠　食事の影響試験（K-877-20）

（評価資料: 5.3.3.4-6）

2.7.6.12.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1 治験方法の概要

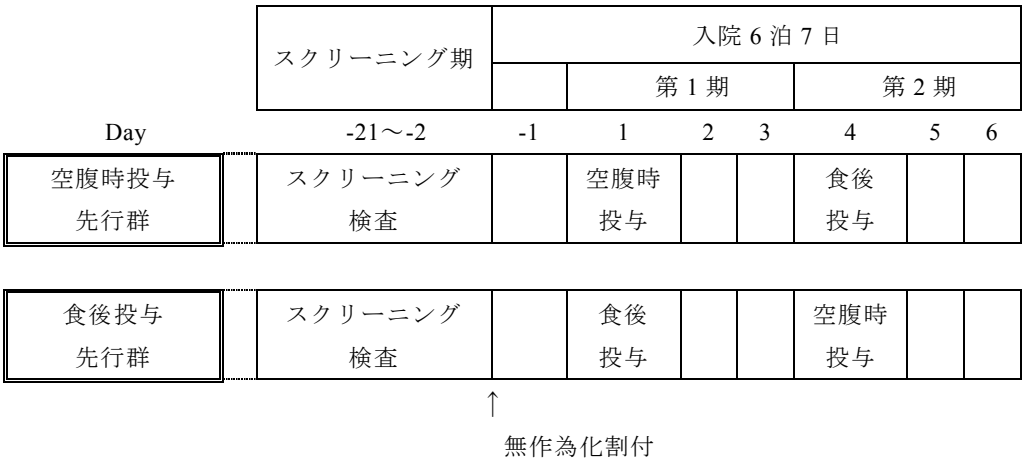
項目	内　容
治験の標題	K-877 0.1 mg 錠　食事の影響試験
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	ペマフィブラート 0.1 mg 錠を経口投与した際の薬物動態に対する食事の影響を検討する。
治験デザイン	(1) 治験デザイン 単施設、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー 治験デザインの概要を図 2.7.6.12-1 に示した。 (2) 治験方法 被験者から文書同意を取得し、スクリーニング検査にて適格性を確認した後、空腹時投与先行群、食後投与先行群の 2 群に無作為化割付けした。空腹時投与先行群では、Day 1 に空腹時投与（第 1 期）後、3 日間の washout 期間を経て、Day 4 に食後投与（第 2 期）を行った。食後投与先行群では、Day 1 に食後投与（第 1 期）後、3 日間の washout 期間を経て、Day 4 に空腹時投与（第 2 期）を行った。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 健康成人男性 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下 3) BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満 (2) 除外基準 1) 薬物アレルギーの既往歴のある者 2) 過敏性疾患を有する者（症状を呈していない花粉症患者を除く） 3) 治験薬投与前 4 週間以内に治療を意図した薬剤の処方を受けていた者又は治験参加期間中に投与が必要な者 4) 治験薬投与前 4 週間以内に市販薬を使用した者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 5) 治験薬投与前 4 週間以内に栄養補助食品を使用した者又は治験参加期間中に使用する必要がある者 6) アルコール依存症又は薬物依存症の者 7) 乱用薬物検査で陽性反応が認められた者 8) 治験薬投与前 16 週間以内に 400 mL 以上又は 4 週間以内に 200 mL 以上

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-20）

項目	内　容
	の採血をしていた者 9)　治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、投薬された者又は本治験と同時に他の治験に参加する者 10)　吸収不良を有する者又は既往のある者、その他吸収に影響を及ぼすと考えられる消化管の外科的処置（虫垂切除術、ヘルニア治療術等を除く）を受けたことのある者 11)　ペマフィブラートを投与された経験がある者 12)　HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原抗体、梅毒血清反応の検査で陽性反応が認められた者 13)　治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
被験者数	(1)　計画時: 16 例（空腹時投与先行群 8 例、食後投与先行群 8 例） (2)　解析時: 安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団いずれも 16 例（空腹時投与先行群 8 例、食後投与先行群 8 例） [被験者数の設定根拠] 一般的に薬物動態を評価する被験者数を目安に各群 8 例とした。
治験薬	ペマフィブラート 0.1 mg 錠
用法・用量	ペマフィブラート 0.1 mg 単回投与 [空腹時投与先行群] Day 1: 1 錠を水 200 mL と共に朝空腹時（10 時間以上絶食）に経口単回投与した。 Day 4: 1 錠を水 200 mL と共に朝食後 30 分以内に経口単回投与した。 [食後投与先行群] Day 1: 1 錠を水 200 mL と共に朝食後 30 分以内に経口単回投与した。 Day 4: 1 錠を水 200 mL と共に朝空腹時（10 時間以上絶食）に経口単回投与した。
投与期間	空腹時及び食後にそれぞれ単回投与
評価項目	(1)　薬物動態 評価指標: ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度 1)　主要評価項目 空腹時投与時及び食後投与時におけるペマフィブラート未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-t}）の比較 2)　副次的評価項目 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ（tmax、AUC_{0-inf}、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、$t_{1/2}$、Kel、CL/F、Vd/F） (2)　安全性 評価指標: 有害事象及び副作用
評価スケジュール	表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 参照

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-20）

項目	内　容
統計手法	(1)　薬物動態 空腹時投与と食後投与の血漿中薬物濃度推移、Cmax、AUC_{0-t}の基本統計量及び幾何平均値の比の 90%信頼区間から、食事の影響の程度を評価した。なお、空腹時投与と食後投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあるか否かを目安とした。 (2)　安全性 全有害事象について、被験者ごとに一覧表を作成した。 全被験者及び各用法（空腹時投与、食後投与）における有害事象の件数を数えた。また、有害事象発現例数を数えた。副作用についても、上記の集計を行った。被験者ごとの生理学的検査及び臨床検査値の一覧を作成し、各値の基準値からの逸脱の有無を記載した。
治験責任医師名	[redacted]
実施医療機関	[redacted]
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日



K-877-20(資料 5.3.3.4-6)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.12-1 治験デザイン

表 2.7.6.12-2 治験のスケジュール（第 1 期）

	Day -1		Day 1														Day 2				Day 3		
治験薬投与後経過時間	-16	-14	-1	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	34	48	52	58
時刻(目安)	17:00	19:00	8:00	8:30	9:00	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	13:00	19:00	9:00	13:00	19:00
治験薬投与	入院				○																		
食事		○		△								○			○			○	○	○	○	○	○
診察、問診			○							○						○		○			○		
生理学的検査																							
体重			○																				
血圧、脈拍数			○															○			○		
体温			○																				
臨床検査(採血・採尿)			○															○					
薬物動態(採血)			○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					

△: 食後投与先行群のみ朝食を摂取する。K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 9.5-2 から引用

表 2.7.6.12-3 治験のスケジュール（第 2 期）

	Day 4														Day 5				Day 6	
治験薬投与後経過時間	-1.0	-0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	34	48	50
時刻(目安)	8:00	8:30	9:00	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	13:00	19:00	9:00	11:00
治験薬投与			○																	退院
食事		△								○			○			○	○	○	○	
診察、問診	○							○						○		○			○	
生理学的検査																				
体重	○																			
血圧、脈拍数	○															○			○	
体温	○																			
臨床検査(採血・採尿)	○															○				
薬物動態(採血)	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				

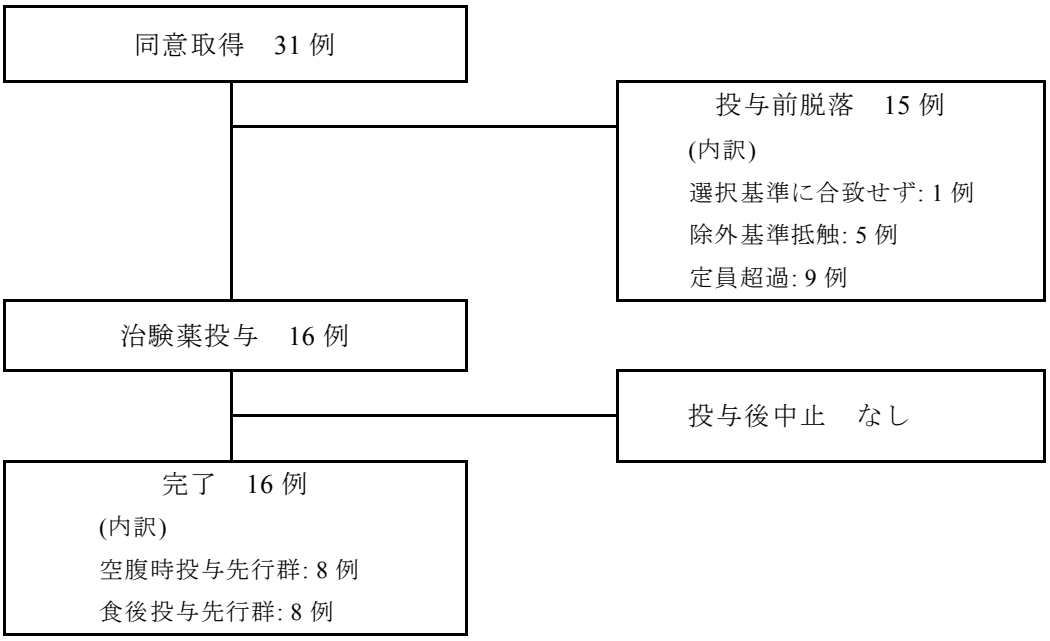
△: 空腹時投与先行群のみ朝食を摂取する。K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 9.5-3 から引用

2.7.6.12.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示した。

文書により治験参加に同意し、スクリーニング検査で適格と判断された被験者のうち、空腹時投与先行群、食後投与先行群で各 8 例の計 16 例に治験薬が投与された。治験薬投与開始後に中止した被験者はなく、治験を完了した被験者は、空腹時投与先行群 8 例、食後投与先行群 8 例の計 16 例であった。



K-877-20(資料 5.3.3.4-6)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.12-2 被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

治験薬を投与され、その後の血漿中薬物濃度データを有する被験者 16 例全て（空腹時投与先行群 8 例、食後投与先行群 8 例）を薬物動態解析対象集団とした。同様に、治験薬を投与され、その後の情報を有する被験者 16 例全てを安全性解析対象集団とした。

2.7.6.12.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.12-4 に示した。被験者背景の各項目は群間で偏りがなかった。

表 2.7.6.12-4 人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

		Fasted-Fed[c]	Fed-Fasted[d]	Total
		n = 8	n = 8	n = 16
Age[a]	Mean	23.8	23.3	23.5
(yrs)	SD	2.6	1.7	2.1
	Median	24.0	23.5	24.0
	Min.	21	21	21
	Max.	29	26	29
Height[b]	Mean	172.64	174.99	173.81
(cm)	SD	3.14	4.75	4.07
	Median	171.85	176.05	173.15
	Min.	168.9	169.3	168.9
	Max.	177.9	182.9	182.9
Body weight[a]	Mean	61.31	62.75	62.03
(kg)	SD	3.20	6.16	4.80
	Median	61.95	61.35	61.95
	Min.	56.0	56.7	56.0
	Max.	64.9	75.9	75.9
BMI[a]	Mean	20.58	20.46	20.52
(kg/m^2)	SD	1.28	1.41	1.30
	Median	21.10	19.95	20.25
	Min.	18.5	19.1	18.5
	Max.	21.8	22.7	22.7

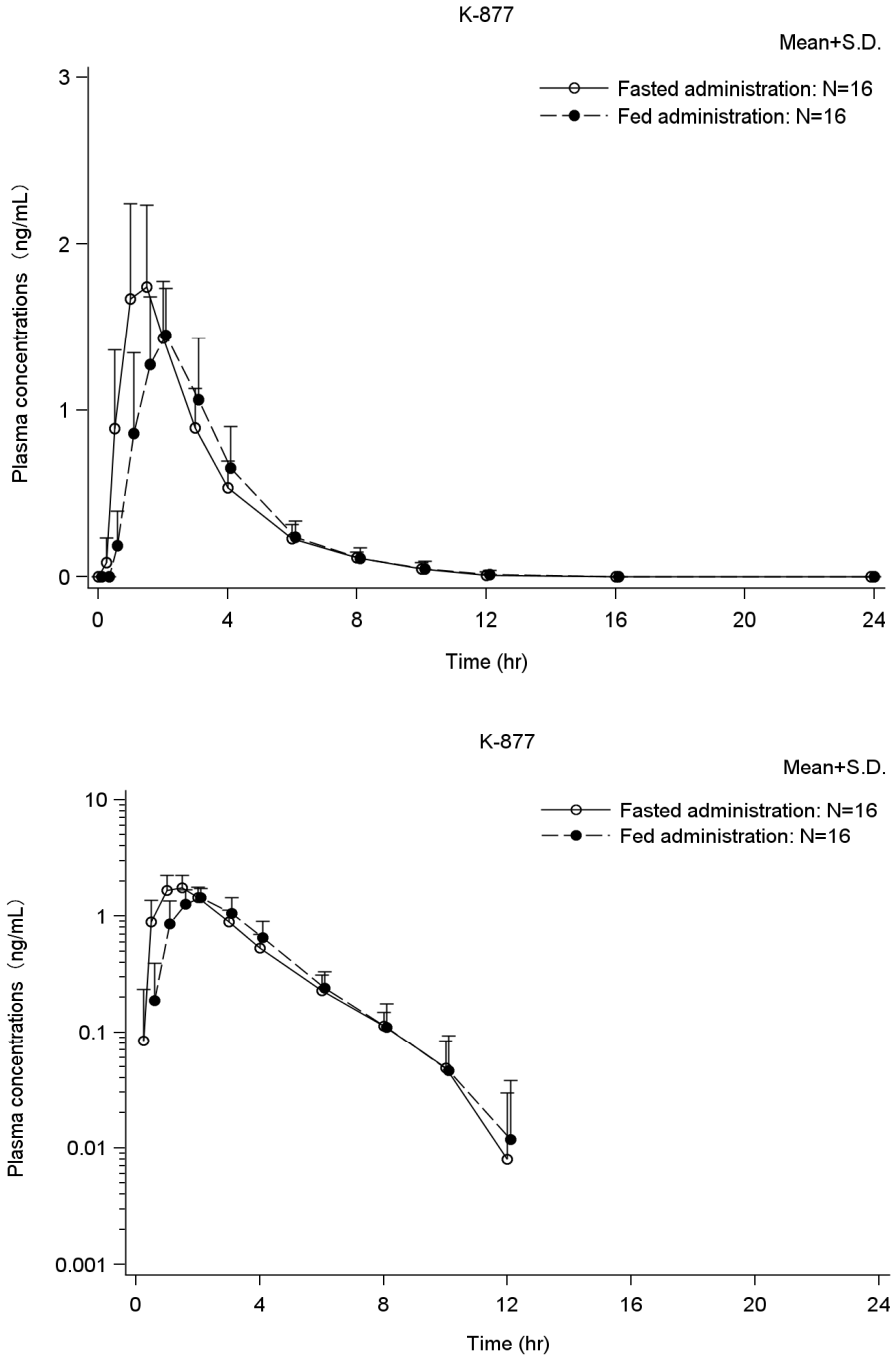
a: Period 1 Day 1
b: Screening test
c: Subjects who started the treatment with Fasted administration and continued to the treatment with Fed administration.
d: Subjects who started the treatment with Fed administration and continued to the treatment with Fasted administration.
n: 被験者数、Mean: 平均値、SD: 標準偏差、Median: 中央値、Min.: 最小値、Max.: 最大値
K-877-20(資料 5.3.3.4-6)表 11.2-1 から引用改変

2.7.6.12.4 薬物動態の結果

(1) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移

ペマフィブラート未変化体について、用法別（空腹時投与、食後投与）の血漿中濃度の平均値の経時的推移図を図 2.7.6.12-3 に示した。

ペマフィブラート 0.1 mg 錠をクロスオーバー法にて空腹時及び食後に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。食後投与では血漿中濃度が緩やかに上昇し、空腹時投与に比べ最高濃度到達時間の遅延傾向が認められた。



K-877-20(資料 5.3.3.4-6)図 11.4-1 及び図 11.4-2 から引用

図 2.7.6.12-3 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の用法別平均値推移
（平均値 ＋ 標準偏差、上：ノーマルスケール、下：片対数スケール）
（○：空腹時投与、●：食後投与）（薬物動態解析対象集団）

(2) 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

ペマフィブラート未変化体について、用法別（空腹時投与、食後投与）の血漿中薬

物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.12-5 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax（幾何平均値）は、空腹時投与で 1.74 ng/mL、食後投与で 1.52 ng/mL、AUC_{0-t}（幾何平均値）は、空腹時投与で 5.34 ng·h/mL、食後投与で 4.87 ng·h/mL であった。tmax（中央値）は、空腹時投与で 1.50 時間、食後投与で 1.75 時間、$t_{1/2}$（幾何平均値）は、空腹時投与で 1.86 時間、食後投与で 1.68 時間であった。

表 2.7.6.12-5 ペマフィブラートの空腹時投与及び食後投与時の 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）

Parameters	Statistics	Fasted administration	Fed administration
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)

CV (%) = SD/Mean × 100
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

(3) 食事の影響の検討

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-t} の分散分析結果、並びに幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）の 90%信頼区間を表 2.7.6.12-6 に示した。

Cmax での幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.873（0.803～0.950）であり、AUC_{0-t} での幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.911（0.863～0.961）であった。

表 2.7.6.12-6 ペマフィブラート未変化体の食事の影響の検討[幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）及びその 90%信頼区間]（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

2.7.6.12.5 安全性の結果

有害事象は、空腹時投与で16例中1例に血中尿酸増加が認められ、無処置で軽快し、ペマフィブラートとの関連性は「関連あるとはいえない」と判断された。なお、食後投与では有害事象の発現はなかった。また、副作用は認めなかった。

死亡、その他の重篤な有害事象は認めなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重について、いずれの検査項目でも、治験薬投与前後で臨床的に問題となるような特記すべき変動又は傾向を認めなかった。

2.7.6.12.6 結論

ペマフィブラート 0.1 mg 錠をクロスオーバー法にて空腹時及び食後に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、空腹時投与では投与後 1.50 時間に Cmax に達し、その後は速やかに消失した。食後投与では投与後 1.75 時間に Cmax に達し、その後は速やかに消失した。食事摂取により血漿中濃度の上昇は緩やかとなり最高濃度到達時間の遅延傾向が認められたが、その程度は軽微であった。空腹時投与に対する食後投与の Cmax（幾何平均値）の比は 0.873、比の 90%信頼区間は 0.803～0.950 であり、AUC_{0-t}（幾何平均値）の比は 0.911、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。

また、死亡、その他の重篤な有害事象及び臨床上問題となる有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。

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。

2.7.6.13 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（K-877-103）

（参考資料: 5.3.3.4-7）

2.7.6.13.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	臨床薬理試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	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。
治験デザイン	(1)　治験デザイン 単施設、非盲検、薬物相互作用試験 (2)　治験方法 Day 1 にペマフィブラート 0.4 mg を単回投与、Day 4 にペマフィブラート 0.4 mg 及びシクロスポリン 600 mg を併用し単回投与した。
対象被験者	(1)　選択基準 1)　本治験のための評価を開始する前に、治験参加に文書で同意した者 2)　スクリーニング検査時の年齢が 18～45 歳の健康な成人男性又は女性志願者 3)　スクリーニング検査時の BMI が 18～30 kg/m^2 4)　スクリーニング検査時の血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査の結果が基準値内の者、又は治験責任医師の判断で、臨床的に問題となる異常が認められない者 5)　スクリーニング検査時の腎機能が正常な者（eGFR > 90 mL/min/1.73 m^2） 6)　女性被験者は、スクリーニング検査時及び実施医療機関への入院時（Day -1）の血清妊娠検査の結果が陰性であること。妊娠の可能性がある女性は、組入れ前から治験期間を通して、適切な方法（外科的な避妊処置、子宮内避妊具、バリア法と殺精子剤の併用、男性パートナーの外科的避妊処置、又はホルモン避妊薬とバリア法の併用）で避妊することとした 7)　本治験の実施計画書及び手順を遵守する意思と能力がある者 8)　治験薬投与開始 7 日前から治験期間を通して、アルコール、カフェイン又はカフェイン含有製品、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、アップルジュース又はオレンジジュース、カラシナ科の野菜（例:

項目	内　容
	ケール、ブロッコリー、クレソン、コラードグリーン、コールラビ、芽キャベツ、カラシナ)、炭火焼きの肉、セントジョーンズワート、ハーブ系サプリメントの摂取を避ける意思と能力がある者
	9) 非喫煙者又は治験薬投与開始前 6 ヶ月間禁煙していた者、及び治験中の禁煙を遵守できる者
	(2) 除外基準
	1) スクリーニング検査時又は入院時の検査で臨床的に問題となる異常が認められた者
	2) スクリーニング検査時に、臥位で少なくとも 5 分間安静後の血圧が、収縮期血圧 ＞140 mmHg 若しくは拡張期血圧 ＞90 mmHg の者、又は収縮期血圧 ＜90 mmHg 若しくは拡張期血圧が男性では ＜60 mmHg の者、女性では ＜50 mmHg の者
	3) スクリーニング検査時に、臥位で 5 分間安静後の脈拍数が、40～90 bpm の範囲外にある者
	4) 治験薬投与開始前 30 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に、他の治験薬の投与を受けた者
	5) 臨床的に問題となる皮膚、頭部、耳、眼、鼻若しくは喉の障害、呼吸器系、心血管系、消化器系、内分泌/代謝系、泌尿生殖器系、神経系、血液系、筋骨格系、免疫系若しくは心理/精神系、又は治療を要するその他の疾病を有する者、又はそれらの再発を繰り返している者
	6) スクリーニング検査時に、洞不全症候群、又は 2 若しくは 3 度の房室ブロックを有する者、又はそれらの既往歴がある者
	7) がん（黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍を除く）の既往歴がある者
	8) スクリーニング検査時に、HIV 抗体（1 型若しくは 2 型)、HBs 抗原又は HCV 抗体の検査で陽性反応が認められた者
	9) 薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼすような消化管の手術を受けたことがある者
	10) 薬剤又は治験薬に対して、治療を要するアレルギー反応の既往歴がある者
	11) 治験薬投与開始前 4 週間以内に、臨床的に問題となる疾病に罹患した者
	12) 治験薬投与開始前 30 日以内に、450 mL を超える献血を行った者
	13) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者
	14) スクリーニング検査時又は入院時にコチニン、乱用薬物又はアルコールの検査で陽性反応が認められた者
	15) 本治験に関与する専門的又は補助的な職員
	16) 治験薬投与開始前 14 日以内に、薬剤（アセトアミノフェン及びホルモン避妊薬を除く)、ダイエット食品又は栄養補助食品を摂取した者
	17) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことがある者
	18) 治験責任医師により治験参加が不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-103）

項目	内　容
被験者数	(1)　計画時: 20 例（ほぼ男女同数） (2)　登録時: 20 例（男性 7 例、女性 13 例）全 20 例が治験を完了した。 [被験者数の設定根拠] 統計学的根拠に基づく症例数の算出は行っていない。20 例の被験者数は、ペマフィブラート及びシクロスポリンの薬物相互作用を検出するために十分な被験者数と考えた。
治験薬	(1)　ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2)　シクロスポリン 100 mg カプセル
用法・用量	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 ・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 ・シクロスポリン 600 mg: シクロスポリン 100 mg カプセル 6 カプセル Day 1 及び 4 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、座位又は立位を保った。投与日の投与時間はほぼ同じ時間（基本的に朝 8 時: 実際の投与は 8 時 30 分開始）とし、240 mL の水（室温）と共に投与した。なお、Day 1 及び 4 の投与前後 1 時間は他の飲料等の摂取は禁止した。
投与期間	ペマフィブラート 0.4 mg は 2 日間（Day 1 及び 4）、シクロスポリンは 1 日間（Day 4）。 スクリーニング及び follow-up 検査時を含めて約 43 日間
評価項目	(1)　薬物動態 血漿中ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）濃度並びに薬物動態パラメータ • 採血時間: Day 1 及び 4 の投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24、36、48 及び 72 時間 • Cmax、tmax、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、MRT_{0-t}、MRT_{0-inf}、Kel、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F（CL/F 及び Vd/F はペマフィブラート未変化体のみ算出） (2)　安全性 有害事象、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、12 誘導心電図、体重、身体所見
評価スケジュール	表 2.7.6.13-2 参照
統計手法	(1)　薬物動態 1)　血漿中濃度 ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度は、治療期（ペマフィブラート単独投与及びシクロスポリンとの併用投与）ごと及び性別ごとに各測定時点の基本統計

項目	内　容
	量を算出した。また、治療期ごと及び性別で、ペマフィブラート未変化体及び代謝物ごとの平均推移図、並びに被験者ごとの推移図を作成した（ノーマルスケール、片対数スケール）。 2)　薬物動態パラメータ 治療期ごとのペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態パラメータを被験者ごとに求め、治療期ごとの基本統計量を算出した。薬物動態パラメータの算出は実採血時間に基づき行った。 3)　薬物相互作用の評価 対数変換した薬物動態パラメータについて SAS ver 9.2 による MIXED プロシジャによる分散分析（ANOVA）を行った。混合モデルは、固定効果として治療期、変動効果として被験者を含めた。 ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の対数変換後パラメータ（Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）をペマフィブラート単独投与時とシクロスポリンとの併用投与時で比較した。幾何平均（最小二乗）値の比及びその 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が 0.80～1.25 内に収まればペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態はシクロスポリンの併用投与による影響がないと判断した。 (2)　安全性 1)　有害事象 MedDRA ver17.0 を用いて有害事象をコーディングした。治療期別及び全体での発現割合を有害事象全体、投与中止に至った有害事象、副作用、程度別有害事象、その他の重篤な有害事象及び死亡別に集計し、一覧表を作成した。また SOC ごと、PT ごとに発現例数及び発現割合を集計した。 2)　臨床検査及び生理学的検査 臨床検査値[血液生化学的検査(FSH を含む)、血液学的検査、尿検査]は、基準値からの逸脱及び治験責任医師により臨床的に重要な逸脱と判断された場合、帳票に表示すると共に、一覧表を別途作成した。測定時点ごとの値について、ベースラインからの変化量及び測定値とその 95%信頼区間を含めた基本統計量を算出した。 バイタルサインも同様に、測定時点ごとの値について、ベースラインからの変化量及び測定値とその 95%信頼区間を含めた基本統計量を算出した。バイタルサイン、体重及び身体所見のデータ一覧を作成した。 3)　心電図 測定時点ごとの心電図結果、及び HR、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF、RR 間隔を含めたベースラインからの差とその 95%信頼区間と共に、基本統計量を算出した。また、全ての心電図結果及び所見のデータ一覧を作成した。
治験責任医師例	[redacted]
実施医療機関	[redacted]USA

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-103）

項目	内　容
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 2014 年 6 月 13 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 8 月 12 日

表 2.7.6.13-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED / Day	Screening	Check-in	Treatment Period							Follow-up
	–30 to –1	–1	1	2	3	4	5	6	7[a]	10 to 13
Informed consent	X									
Serology (HBsAg, HCV, HIV)	X									
Height/weight and BMI[b]	X									X
Demographics/medical history	X	X								
Urine drug screen[c]	X	X								
Serum FSH[d]	X									
Serum pregnancy test (all females)	X	X								
Admission to clinical unit		X								
Physical examination	X	X	X			X			X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital sign measurements[e,f]	X	X	X			X			X	X
12-Lead electrocardiogram[g]	X		X			X			X	X
Clinical laboratory tests[e,h]	X	X				X			X	X
Administer Pemafibrate[i]			X			X				
Administer cyclosporine[i]						X				
Pemafibrate PK plasma[j]			X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacogenetic sampling[k]	X[k]	X[k]	X[k]							
Discharge from clinical unit									X	

Abbreviations: BMI, body mass index; FSH, follicle-stimulating hormone; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; PK, pharmacokinetic.

a: Day 7 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 7 PK samples were not collected.

b: Only body weight was measured at the follow-up visit.

c: Urine drug screen included testing for cotinine, alcohol, and drugs of abuse.

d: Postmenopausal females (with amenorrhea for at least 1 year) had a serum FSH test at Screening to confirm their nonchildbearing potential status (i.e., FSH ≥ 40 mIU/mL).

e: Assessments were performed before dosing on days when study drug was administered.
f: Vital signs included blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature. Blood pressure and pulse rate were measured after the subject had been resting in a supine position for at least 5 minutes.
g: Electrocardiograms were recorded after the subject had rested for at least 5 minutes in the supine position. Electrocardiograms on Days 1 and 4 were measured 2 hours after dosing.
h: Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology, and urinalysis.
i: On Day 1, subjects fasted for at least 8 hours before the morning dose of Pemafibrate 0.4 mg and remained fasted for 4 hours after dosing. On Day 4, subjects fasted for at least 8 hours before the morning dose of cyclosporine 600 mg and Pemafibrate 0.4 mg (received at the same time) and remained fasted for 4 hours after dosing. Study drug was administered at the same time each dosing day starting at approximately 08:00 (actual dosing start time 08:30). Subjects did not receive any oral fluids other than those used to administer the dose for 1 hour before and 1 hour after dosing. The Pemafibrate and cyclosporine doses on Day 4 were given after the 72-hour PK sample was collected. The drug dose was administered at 0 hour (starting at approximately 08:00 [actual dosing start time 08:30]) with 240 mL of room temperature tap water. Subjects remained standing or sitting upright for 4 hours after dosing, except as required by any study procedure.
j: Serial blood samples for PK assessment for Pemafibrate and its metabolites (K-15828, K-15834, K-23467, K-23469, and K-23605) were collected before dosing and at 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24, 36, 48, and 72 hours after dosing on Days 1 and 4. There was a collection window of ±5 minutes for samples collected before dosing and through the 2-hour time point and a window of ±10 minutes for samples collected for the 3-hour to 72-hour time points.
k: A single sample was collected at any time after informed consent was provided and before dosing on Day 1. The sample could have been collected at Screening, Check-in, or on Day 1 before dosing (but only at one of these time points). Subject participation in the pharmacogenetic sampling was optional.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 3 から引用

2.7.6.13.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を表 2.7.6.13-3 に示した。

登録された 20 例全員（100.0%）が治験を完了した。

表 2.7.6.13-3 被験者の内訳

Disposition	Number (%) of Subjects
Number Enrolled	20
Number Treated	20 (100.0)
Number Completed	20 (100.0)
Number Discontinued	0
Populations	
Safety	20 (100.0)
Pharmacokinetic	20 (100.0)

Note: The safety population consisted of all subjects who received at least 1 dose of study drug. The pharmacokinetic population included all subjects who received Pemafibrate and had sufficient concentration data to obtain reliable estimates of the key pharmacokinetic parameters. Percentages were calculated using the number enrolled as the denominator.

K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 4 から引用改変

(2) 解析したデータセット

本治験に登録された 20 例全ての被験者を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。ただし、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（表 2.7.6.13-4）。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。

表 2.7.6.13-4 嘔吐発現のため血漿中濃度の基本統計量から一部除外された被験者

Subject Number	Treatment	Time of Emesis (Time After Dosing)	Last Time Point Included (Nominal Time)
101	Pemafibrate with Cyclosporine	52 minutes	0.5 h
102	Pemafibrate with Cyclosporine	57 minutes	0.5 h
109	Pemafibrate with Cyclosporine	75 minutes	1 h
113	Pemafibrate with Cyclosporine	66 minutes	1 h
115	Pemafibrate with Cyclosporine	93 minutes	1.5 h
117	Pemafibrate with Cyclosporine	62 minutes	0.5 h

K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 5 から引用

2.7.6.13.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的データを表 2.7.6.13-5 に示した。

被験者は白人が 60.0%を占めた。非ヒスパニック又は非ラテン系が 60.0%であった。

年齢の範囲は 21～44 歳、平均 BMI は 24.76 kg/m^2 であった。また、男性（7 例、35.0%）に比べて女性（13 例、65.0%）が多かった。

表 2.7.6.13-5 人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

Demographics	All Subjects (n = 20)
Age (years)	
Mean (SD)	30.0 (7.05)
Minimum, Maximum	21, 44
Height (cm)	
Mean (SD)	167.71 (10.120)
Minimum, Maximum	155.0, 188.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	70.05 (12.106)
Minimum, Maximum	52.0, 99.5
Body Mass Index (kg/m²)	
Mean (SD)	24.76 (2.487)
Minimum, Maximum	20.6, 28.2
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	8 (40.0)
Not Hispanic or Latino	12 (60.0)
Race (n [%])	
White	12 (60.0)
Black/African American	6 (30.0)
Asian	1 (5.0)
Multiracial	1 (5.0)
Gender (n [%])	
Male	7 (35.0)
Female	13 (65.0)

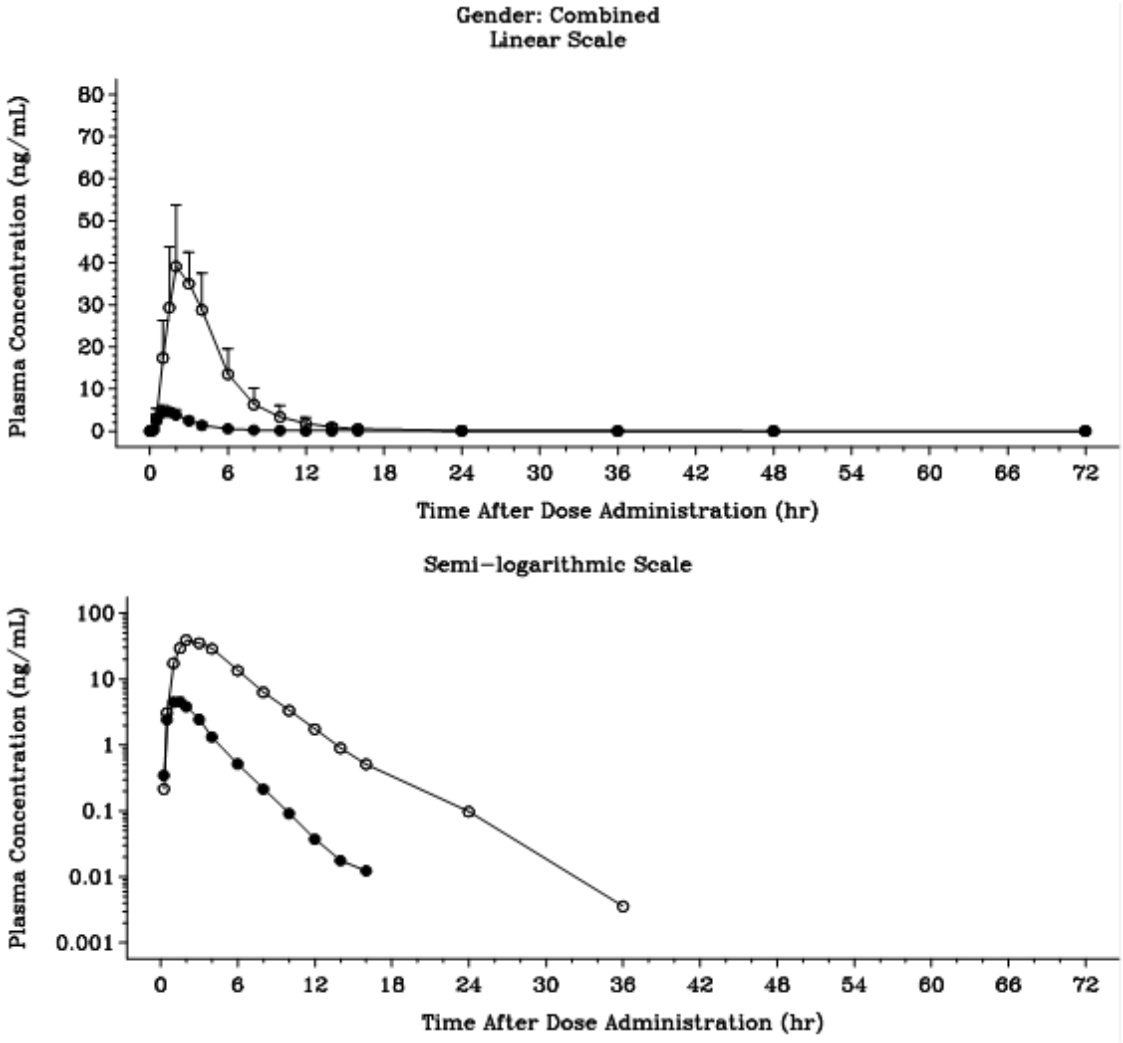
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 6 から引用

2.7.6.13.4 薬物動態の結果

(1) ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の血漿中濃度推移

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及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）をそれぞれ図 2.7.6.13-1～図 2.7.6.13-6 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、K-15828 及び K-15834 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。一方、K-23467、K-23469 及び K-23605 の平均血漿中濃度は、シクロスポリン併用投与により投与後少なくとも 6 時間の時点までペマフィブラート単独投与時より低値を示した。



Notes: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics. Concentrations from Subjects 101, 102, 109, 113, 115, and 117 were excluded from summary statistics in the Pemafibrate with cyclosporine arm after emesis occurred.

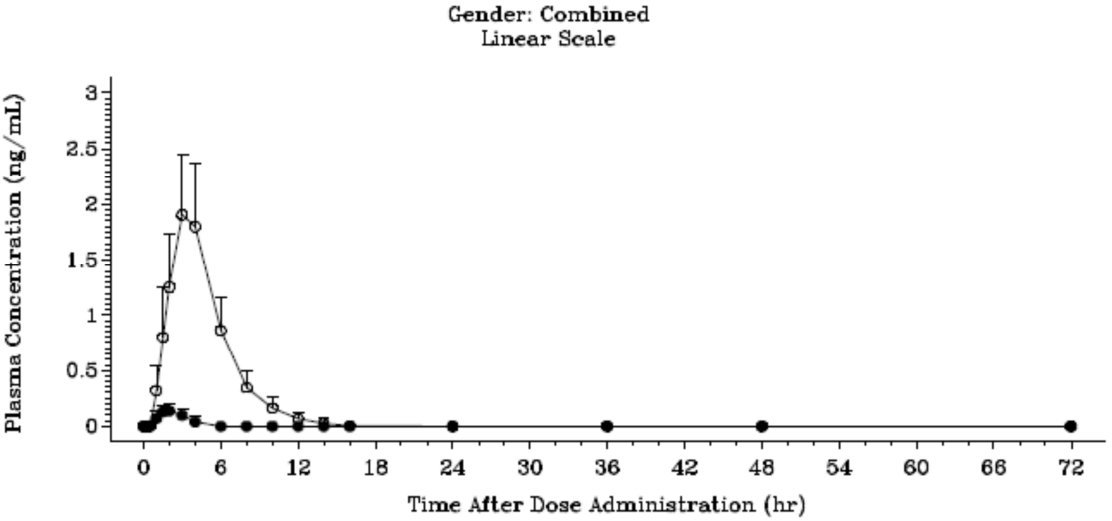
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 1 から引用

図 2.7.6.13-1 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、上段: ノーマルスケール、下段: 片対数スケール）

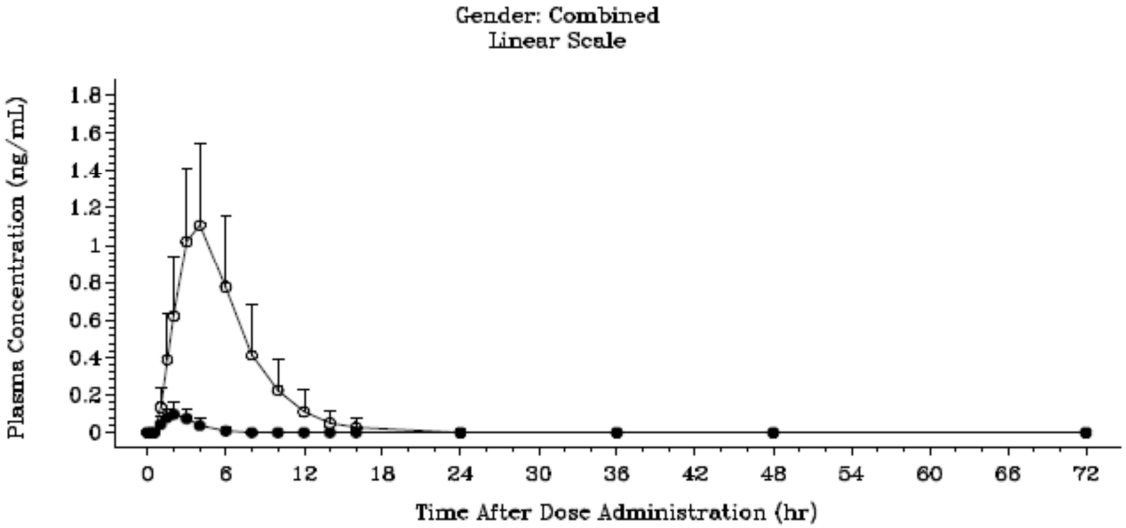
（●: ペマフィブラート単独投与、○: シクロスポリン併用投与）

（薬物動態解析対象集団）



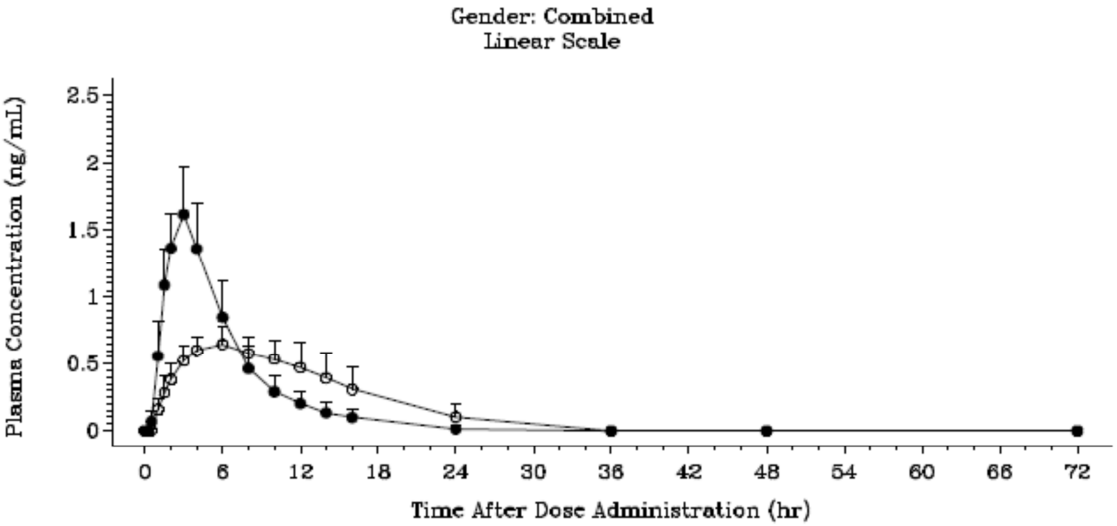
Notes: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
Concentrations from Subjects 101, 102, 109, 113, 115, and 117 were excluded from summary statistics in the Pemafibrate with cyclosporine arm after emesis occurred.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 2 から引用改変

図 2.7.6.13-2 K-15828 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：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）



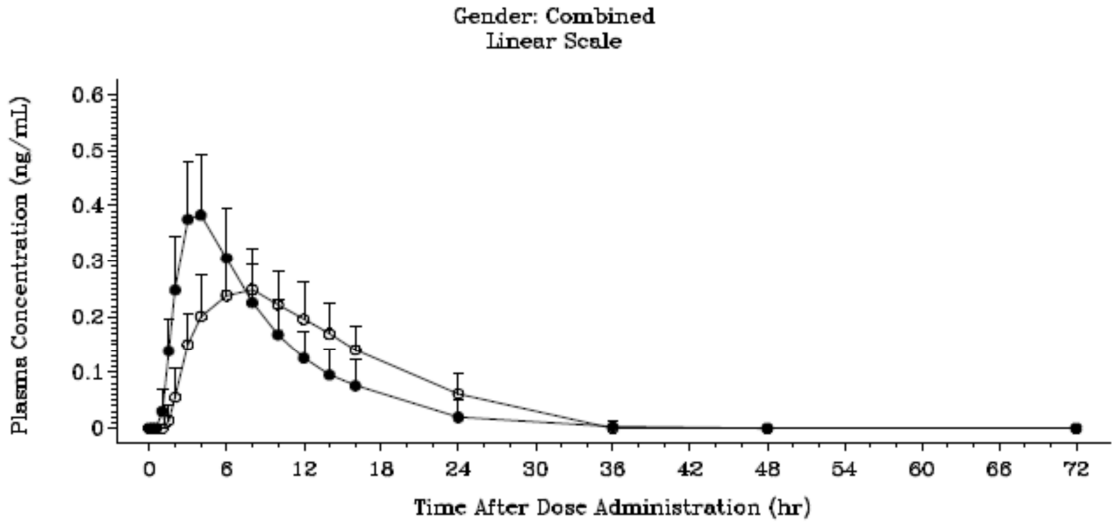
Notes: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
Concentrations from Subjects 101, 102, 109, 113, 115, and 117 were excluded from summary statistics in the Pemafibrate with cyclosporine arm after emesis occurred.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 3 から引用改変

図 2.7.6.13-3 K-15834 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：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）



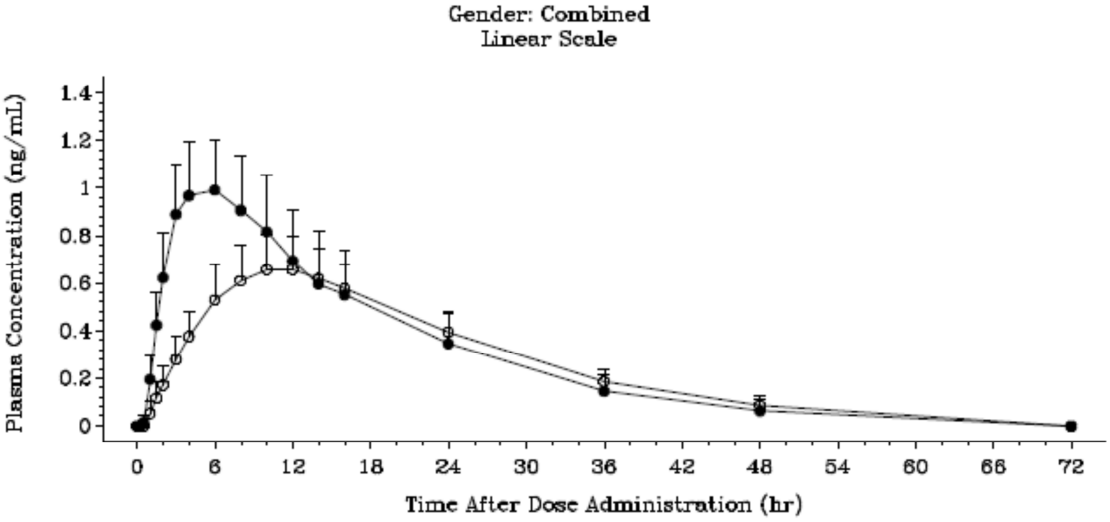
Notes: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
Concentrations from Subjects 101, 102, 109, 113, 115, and 117 were excluded from summary statistics in the Pemafibrate with cyclosporine arm after emesis occurred.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 4 から引用改変

図 2.7.6.13-4 K-23467 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：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）



Notes: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
Concentrations from Subjects 101, 102, 109, 113, 115, and 117 were excluded from summary statistics in the Pemafibrate with cyclosporine arm after emesis occurred.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 5 から引用改変

図 2.7.6.13-5 K-23469 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：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）



Notes: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
Concentrations from Subjects 101, 102, 109, 113, 115, and 117 were excluded from summary statistics in the Pemafibrate with cyclosporine arm after emesis occurred.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Figure 6 から引用改変

図 2.7.6.13-6 K-23605 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：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) ペマフィブラート及びその代謝物の薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の薬物動態パラメータ（幾何平均値、tmax は中央値）を表 2.7.6.13-6 に示した。

1) ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ

ペマフィブラート未変化体の Cmax 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著しく増加した。また、$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 10 倍以上増加した。tmax 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。$t_{1/2}$ 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 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。

なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の $AUC_{0\text{-}inf}$ の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

シクロスポリン併用投与時、被験者 6 例（被験者番号 101、102、109、113、115 及び 117）は嘔吐を認めたため、シクロスポリン併用投与時の薬物動態パラメータの信頼性が低いことから、ペマフィブラート及びその代謝物の記述統計、並びにシクロスポリン併用投与時の薬物相互作用評価のための統計解析から除外した。ペマフィブラートの曝露を示すパラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び Cmax）は、1 例（被験者番号 115）

のみ嘔吐を認めなかった被験者より低い曝露を示したものの、残り 5 例は嘔吐を認めなかった被験者の最小値と最大値の範囲内に含まれていた。

2)　ペマフィブラート代謝物の薬物動態パラメータ

K-15828 及び K-15834 の Cmax 及び AUC_{0-t} 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増加した（血漿中濃度推移の AUC_{0-inf} の算出が正確に行えなかった被験者が多かったため AUC_{0-t} にて評価した）。K-23467、K-23469 及び K-23605 の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、ペマフィブラート単独投与時とシクロスポリン併用投与時とで明らかな変動は見られなかった。全ての代謝物の tmax 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遅延した。

表 2.7.6.13-6 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のペマフィブラート未変化体及びその代謝物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				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	13.890 (25.6)	14	181.225 (27.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	17	14.414 (25.7)	14	181.657 (27.8)
Cmax (ng/mL)	20	4.854 (25.2)	14	41.175 (30.7)
tmax (h)	20	1.500 (0.50, 2.07)	14	2.000 (1.50, 4.00)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	20	2.678 (13.1)	14	4.210 (16.5)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (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)
Vd/F (L)	17	71.779 (48.1)	14	9.722 (25.3)
K-15828				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	0.255 (48.9)	14	8.672 (27.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1	0.698 (NC[a])	14	8.868 (26.8)
Cmax (ng/mL)	20	0.141 (38.1)	14	1.939 (25.5)
tmax (h)	20	1.500 (1.50, 3.00)	14	3.017 (2.00, 6.00)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	20	2.068 (15.9)	14	4.371 (14.2)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	1	2.884 (NC[a])	14	4.586 (14.5)
$t_{1/2}$ (h)	1	1.276 (NC[a])	14	1.727 (23.2)
K-15834				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	0.223[b] (71.6)	14	5.905 (44.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	3	0.754 (22.4)	14	6.164 (44.0)
Cmax (ng/mL)	20	0.106[b] (46.8)	14	1.096 (36.9)
tmax (h)	19	2.000 (1.00, 3.00)	14	4.000 (3.00, 6.05)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	19	2.156 (26.2)	14	5.098 (17.4)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	3	5.803 (32.0)	14	5.522 (17.1)
$t_{1/2}$ (h)	3	3.412 (40.6)	14	2.076 (21.2)
K-23467				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	9.388 (26.0)	14	8.653 (28.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	20	9.869 (25.4)	14	9.809 (33.4)
Cmax (ng/mL)	20	1.603 (20.8)	14	0.662 (20.3)
tmax (h)	20	3.000 (2.00, 3.05)	14	6.000 (3.00, 12.00)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	20	5.294 (14.2)	14	9.355 (16.7)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	20	6.137 (17.4)	14	11.644 (29.4)
$t_{1/2}$ (h)	20	3.723 (50.1)	14	5.383 (42.8)

表 2.7.6.13-6 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のペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate Alone	n	Pemafibrate With Cyclosporine
K-23469				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	3.157 (40.9)	14	3.324 (33.4)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	3.661 (39.4)	14	4.300 (27.7)
Cmax (ng/mL)	20	0.377 (28.1)	14	0.247 (28.4)
tmax (h)	20	4.000 (3.00, 4.02)	14	8.000 (6.00, 12.00)
MRT_{0-t} (h)	20	7.284 (20.5)	14	10.611 (12.4)
MRT_{0-inf} (h)	19	10.109 (22.0)	14	15.706 (12.6)
$t_{1/2}$ (h)	19	5.827 (35.2)	14	7.998 (17.2)
K-23605				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	18.428 (31.1)	14	16.258 (22.2)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	19.790 (30.7)	14	17.984 (21.0)
Cmax (ng/mL)	20	0.997 (22.9)	14	0.676 (20.8)
tmax (h)	20	6.000 (3.00, 10.00)	14	10.000 (6.00, 14.00)
MRT_{0-t} (h)	20	14.494 (11.9)	14	18.299 (7.8)
MRT_{0-inf} (h)	20	17.472 (12.1)	14	22.496 (10.0)
$t_{1/2}$ (h)	20	10.486 (14.7)	14	11.492 (14.4)

Notes: The pharmacokinetic parameters AUC_{0-inf}, $t_{1/2}$, Vd/F, MRT, and CL/F were not reported and were set to missing for $R^2 < 0.900$. The PK parameters Vd/F and CL/F were estimated only for the parent compound (Pemafibrate).

a: NC = not calculated due to n of 1.

b: Value reported as median, geometric means are not reported if value of 0 is present in group.

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 から作成

(3) ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の統計解析結果

ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} について、幾何平均値、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及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.13-7 に示した。

なお、Cmax、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の統計解析は、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の両投与期に評価可能なパラメータを算出できた被験者について行った。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、シクロスポリンの併用投与により統計学的に有意に増加し、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。

K-15828 及び K-15834 の Cmax 及び AUC_{0-t} は、シクロスポリンの併用投与により統計学的に有意に増加し、幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax がそれぞれ 14.0543

（11.7836～16.7626）及び 10.8030（9.4174～12.3926）、AUC_{0-t}がそれぞれ 36.2893（27.2033～48.4101）及び 47.5234（28.2558～79.9295）であった。

K-23467、K-23469 及び K-23605 の Cmax は、シクロスポリン併用投与により統計学的に有意に減少した。また、これら代謝物の AUC_{0-inf} は、シクロスポリン併用投与によりわずかに変動、又は変動しなかった。

表 2.7.6.13-7 ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の Cmax 及び AUC: 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（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	K-877 + Cyclosporine		K-877 Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
K-877	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
K-15828	Cmax (ng/mL)	14	1.939	14	0.138	14.0543	11.7836 − 16.7626
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	14	8.672	14	0.239	36.2893	27.2033 − 48.4101
K-15834	Cmax (ng/mL)	13	1.142	13	0.106	10.8030	9.4174 − 12.3926
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	13	6.199	13	0.130	47.5234	28.2558 − 79.9295
K-23467	Cmax (ng/mL)	14	0.662	14	1.574	0.4209	0.3816 − 0.4642
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	14	8.653	14	9.224	0.9381	0.8720 − 1.0092
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	14	9.809	14	9.702	1.0110	0.9432 − 1.0838
K-23469	Cmax (ng/mL)	14	0.247	14	0.349	0.7085	0.6424 − 0.7814
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	14	3.324	14	2.812	1.1821	1.0666 − 1.3101
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	13	4.217	13	3.221	1.3090	1.1997 − 1.4283
K-23605	Cmax (ng/mL)	14	0.676	14	0.985	0.6862	0.6408 − 0.7347
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	14	16.258	14	18.846	0.8627	0.8134 − 0.9149
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	14	17.984	14	20.200	0.8903	0.8474 − 0.9354

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
Notes: A linear mixed effect model on the natural-log (ln)-transformed pharmacokinetic parameters was performed with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Statistical analysis of Cmax, AUC_{0-t}, and AUC_{0-inf} was performed only in subjects with evaluable parameters from both treatment arms. Analysis of AUC_{0-inf} of K-15828 and K-15834 was not performed due to insufficient number of profiles (n < 3) with meaningful estimates of the terminal phase in the Pemafibrate alone arm.
a: Ratio of Geometric LS means (Pemafibrate + cyclosporine/Pemafibrate Alone)
K-877: Pemafibrate
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 14.2.3.1～14.2.3.6 から作成

2.7.6.13.5 安全性の結果

(1) 有害事象及び副作用の要約

本治験で認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.13-8 及び表 2.7.6.13-9 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 18 例（90.0%）に発現し、ペマフィブラート単独投与時に 20 例中 2 例（10.0%）、シクロスポリン併用投与時に 20 例中 18 例（90.0%）に認められた。

発現割合が高かった有害事象は、ほてり（20 例中 11 例、55.0%）、悪心（20 例中 8 例、40.0%）及び嘔吐（20 例中 7 例、35.0%）であった。このうち、ペマフィブラート単独投与時に認められた有害事象は悪心 1 例のみであった。ほてり及び嘔吐、並びに 8 例で認められた悪心は、いずれもシクロスポリン併用投与時に発現した。

副作用は全被験者 20 例中 18 例（90.0%）に発現した。ペマフィブラート単独投与時に 20 例中 1 例（5.0%）、シクロスポリン併用投与時に 20 例中 18 例（90.0%）発現した。

発現割合が高かった副作用は、ほてり（20 例中 11 例、55.0%）、悪心（20 例中 8 例、40.0%）及び嘔吐（20 例中 7 例、35.0%）であった。このうち、ペマフィブラート単独投与時に認められた副作用は計 3 件（悪心、頭痛及び体位性めまい各 1 件）であり、1 例の被験者で発現したものであった。他の副作用は全てシクロスポリン併用投与時に発現した。

シクロスポリン併用投与時に、中程度の嘔吐が 7 例（35.0%）及び悪心が 5 例（25.0%）に認められ、他の有害事象の程度は全て軽度であった。治験終了時までに全ての有害事象は回復した。高度の有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められず、投与中止に至った有害事象もなかった。

表 2.7.6.13-8 有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）

MedDRA/J 【SOC】 PT	被験者数[発現割合(%)]		
	ペマフィブラート 単独投与 (n = 20)	シクロスポリン 併用投与 (n = 20)	全体 (n = 20)
有害事象発現例数	2 (10.0)	18 (90.0)	18 (90.0)
【胃腸障害】	1 (5.0)	13 (65.0)	13 (65.0)
悪心	1 (5.0)	8 (40.0)	8 (40.0)
嘔吐	0	7 (35.0)	7 (35.0)
腹痛	0	2 (10.0)	2 (10.0)
腹部不快感	0	1 (5.0)	1 (5.0)
下痢	0	1 (5.0)	1 (5.0)
消化不良	0	1 (5.0)	1 (5.0)
おくび	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【血管障害】	0	12 (60.0)	12 (60.0)
ほてり	0	11 (55.0)	11 (55.0)
起立性低血圧	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【神経系障害】	1 (5.0)	5 (25.0)	6 (30.0)
頭痛	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (20.0)
体位性めまい	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
知覚過敏	0	2 (10.0)	2 (10.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
悪寒	0	1 (5.0)	1 (5.0)
酩酊感	0	1 (5.0)	1 (5.0)
熱感	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
咽喉刺激感	0	2 (10.0)	2 (10.0)
しゃっくり	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【皮膚および皮下組織障害】	0	1 (5.0)	1 (5.0)
紅斑	0	1 (5.0)	1 (5.0)

Notes: If a subject had more than 1 AE that coded to the same preferred term, the subject was counted only once for that preferred term. Similarly, if a subject had more than 1 AE within a system organ class category, the subject was counted only once in that system organ class category. MedDRA Version 17.0 was used for coding.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 10 から引用改変

表 2.7.6.13-9 副作用の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）

MedDRA/J 【SOC】 PT	被験者数[発現割合(%)]		
	ペマフィブラート 単独投与 (n = 20)	シクロスポリン 併用投与 (n = 20)	全体 (n = 20)
副作用発現例数	1 (5.0)	18 (90.0)	18 (90.0)
【胃腸障害】	1 (5.0)	13 (65.0)	13 (65.0)
悪心	1 (5.0)	8 (40.0)	8 (40.0)
嘔吐	0	7 (35.0)	7 (35.0)
腹痛	0	2 (10.0)	2 (10.0)
腹部不快感	0	1 (5.0)	1 (5.0)
下痢	0	1 (5.0)	1 (5.0)
消化不良	0	1 (5.0)	1 (5.0)
おくび	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【血管障害】	0	12 (60.0)	12 (60.0)
ほてり	0	11 (55.0)	11 (55.0)
起立性低血圧	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【神経系障害】	1 (5.0)	5 (25.0)	6 (30.0)
頭痛	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (20.0)
体位性めまい	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
知覚過敏	0	2 (10.0)	2 (10.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	2 (10.0)	2 (10.0)
悪寒	0	1 (5.0)	1 (5.0)
熱感	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	2 (10.0)	2 (10.0)
咽喉刺激感	0	2 (10.0)	2 (10.0)

Notes: If a subject had more than 1 AE that coded to the same preferred term, the subject was counted only once for that preferred term using the most related event. Similarly, if a subject had more than 1 AE within a system organ class category, the subject was counted only once in that system organ class category using the most related event. MedDRA Version 17.0 was used for coding.
K-877-103(資料 5.3.3.4-7)Table 14.3.1.4 から引用改変

(2) 臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図・身体所見

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変動はなかった。

Day 4 のシクロスポリン併用投与時、被験者 1 例に身体所見（右上腹部圧痛）が認められ、軽度の有害事象（限局性腹痛）と判断された。本被験者は、中等度の悪心及び嘔吐並びに軽度の咽喉刺激感を併発した。血液生化学及び血液学的検査では異常は認められなかった。有害事象は全て治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断され、処置なしで消失した。Day 7 には身体所見は回復し、臨床検査値も異常は認められなかった。

2.7.6.13.6 結論

(1) 薬物動態の結論

- P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 のトランスポーター阻害薬であり、かつ CYP3A4 の弱い阻害薬であるシクロスポリンは、ペマフィブラートの代謝に対して、統計学的に有意な強い阻害作用（5 倍以上）を示し、ペマフィブラートの曝露増加をもたらした。

(2) 安全性の結論

- 健康成人に対するペマフィブラート 0.4 mg の単回投与及びシクロスポリンとの併用投与は安全であり、忍容性は良好であった。
- 有害事象及び副作用はいずれも全被験者 20 例中 18 例（90.0%）に発現し、いずれもシクロスポリン併用投与時の発現割合が最も高かった（90.0%）。
- シクロスポリンの併用投与時に、中程度の嘔吐が 7 例（35.0%）及び悪心が 5 例（25.0%）に認められた。他の有害事象は全て軽度で、全ての有害事象が治験終了時までに回復した。高度の有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められず、投与中止に至った有害事象もなかった。
- 臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の変動はなかった。シクロスポリン併用投与時に、被験者 1 例に有害事象と判断された身体所見が認められた。