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）

（参考資料: 5.3.3.4-8）

2.7.6.14.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	クラリスロマイシンがK-877の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験
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	主目的 健康成人被験者にクラリスロマイシンを反復投与した後にペマフィブラート 0.4 mg を単回投与したときのペマフィブラートの薬物動態への影響を検討する。
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 4～11 にクラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回反復投与した。Day 9 の朝、ペマフィブラート 0.4 mg 及びクラリスロマイシン 500 mg を併用投与した。
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)　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)　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

項目	内　容
	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 8) 治験薬投与開始前少なくとも6ヶ月間はタバコ含有製品を摂取しなかった者及び治験期間中摂取しないことに同意できる者 (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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-104）

項目	内　容
	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
被験者数	(1) 計画時: 20 例（ほぼ男女同数） (2) 登録時: 20 例（男性、女性各 10 例）のうち 18 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クラリスロマイシ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) クラリスロマイシン 500 mg 錠
用法・用量	Day 1 及び Day 9: ペマフィブラート 0.4 mg（0.2 mg 錠 2 錠）単回投与 Day 4～11: クラリスロマイシン 500 mg、1 日 2 回反復投与（1000 mg/日） Day 1 及び 9 の薬剤投与は少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持し、座位又は立位を保った。Day 4 のクラリスロマイシンはペマフィブラートの薬物動態測定用採血後（投与 72 時間後）に投与した。その他のクラリスロマイシン投与は、朝食前 30 分及び夕食前 30 分に行った。投与日の投与時間はほぼ同じ時間（基本的に朝 8 時）とし、240 mL の水（室温）と共に投与した。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	11 日間（ペマフィブラート 0.4 mg は 2 日間、クラリスロマイシンは 8 日間） スクリーニング及び follow-up 検査時を含めて約 48 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 9 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、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}t}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、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 2.7.6.14-2 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クラリスロマイシンとの併用投与）ごと並びに性別ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。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

項目	内　容
	（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、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算出した。薬物動態パラメータは治療期ごと、測定対象物ごと、性別ごとに基本統計量を表に示した。 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クラリスロマイシ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クラリスロマイシ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、バイタルサイン、体重測定値、12 誘導心電図、身体所見については一覧表で示した。臨床検査値、バイタルサイン測定値及び 12 誘導心電図は測定時点ごとの基本統計量（95%信頼区間を含む）及びベースラインからの変化量を表で示した。 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: 2014 年 6 月 30 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 8 月 18 日

表 2.7.6.14-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED	Screening	Check-in	Treatment Period												Follow-up
Day	−30 to −1	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12[a]	15 to 18
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	X
Adverse events	X	X	X	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	X	X	X
Vital sign measurements [e, f]	X	X	X			X [g]					X			X	X
12-lead electrocardiogram [h]	X		X			X					X			X	X
Clinical laboratory tests [e, i]	X	X				X [g]					X			X	X
Administer clarithromycin [j]						X	X	X	X	X	X	X	X		
Administer Pemafibrate [j]			X								X				
Pemafibrate PK plasma [k]			X	X	X	X					X	X	X	X	
Pharmacogenetic sampling [l]	X[l]	X[l]	X[l]												
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 12 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 12 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: Vital sign measurements and clinical laboratory tests on Day 4 were measured before the morning dose only.
h: The electrocardiograms were recorded after the subject had rested for at least 5 minutes in the supine position. Electrocardiograms on Days 1, 4, and 9 were measured 2 hours after dosing.
i: Clinical laboratory tests included hematology, serum chemistry, and urinalysis.
j: On Days 1 and 9, subjects received Pemafibrate 0.4 mg once daily in the morning. 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 Days 4 to 11, subjects received clarithromycin 500 mg twice-daily (1000 mg/day). The subjects fasted for at least 8 hours before the Day 9 morning dose and for 4 hours after the Day 9 morning dose; however, all other twice daily doses of clarithromycin were administered at 30 minutes before breakfast and dinner. On Day 9, subjects fasted for at least 8 hours before the morning dose of clarithromycin 500 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. Subjects did not receive any oral fluids other than those used to administer the dose for 1 hour before and 1 hour after dosing, with the exception of fluids served with the scheduled meals. With the exception of Days 1 and 9, subjects received breakfast at approximately 08:30, lunch at 12:30, dinner at 18:30, and a snack at 00:30. The clarithromycin dose on Day 4 was given after the 72-hour PK sample was collected. The drug dose was administered at 0 hour (starting at approximately 08:00) 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.
k: Serial blood samples for PK assessment of 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 9. 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.
l: A single sample was collected at any time after informed consent was provided and before dosing on Day 1. The sample could be 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−877-104(資料 5.3.3.4-8)Table 3 から引用

2.7.6.14.2 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 2.7.6.14-3 に示した。

登録された 20 例のうち 18 例（90.0%）が治験を完了し、2 例（10.0%）が治験を中止した。治験を中止した 2 例のうち、1 例はペマフィブラート投与 30 分後に嘔吐を発現したため､信頼性の高い血漿中濃度が得られないことから解析に含めないこととし、治験責任医師の判断により治験を中止した。もう 1 例は同意撤回であった。

表 2.7.6.14-3 被験者の内訳

Disposition	Number (%) of Subjects
Number Enrolled	20
Number Treated	20 (100.0)
Number Completed	18 (90.0)
Number Discontinued	2 (10.0)
Reason for Discontinuation	
Investigator Judgment	1 (5.0)
Withdrew Consent	1 (5.0)
Populations	
Safety	20 (100.0)
Pharmacokinetic	19 (95.0)

Note: The safety population consisted of all subjects who received at least 1 dose of study drug. The pharmacokinetic population consisted of 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-877-104(資料 5.3.3.4-8)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に､ペマフィブラート投与 30 分後に嘔吐を発現した 1 例を除いた 19 例（95.0%）を薬物動態解析対象集団とした。ただし、ペマフィブラートとクラリスロマイシンの併用投与を受けなかった被験者 1 例は、統計学的解析から除外したが、血漿中濃度データ及び薬物動態パラメータの基本統計量には含めた。

2.7.6.14.3 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 2.7.6.14-4 に示した。

被験者の大半が白人（65.0%）であった。年齢の範囲は 19～34 歳、平均 BMI は 25.00 kg/m^2 であった。男女同数（各 10 例)、ヒスパニック系又はラテン系と非ヒスパニック系又は非ラテン系も同数（各 10 例）であった。

表 2.7.6.14-4 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)	27.2 (4.84)
Minimum, Maximum	19, 34
Height (cm)	
Mean (SD)	165.27 (9.798)
Minimum, Maximum	144.4, 182.7
Weight (kg)	
Mean (SD)	68.37 (9.947)
Minimum, Maximum	52.4, 91.2
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.00 (2.674)
Minimum, Maximum	19.3, 28.3
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	10 (50.0)
Not Hispanic or Latino	10 (50.0)
Race (n [%])	
White	13 (65.0)
Black or African American	5 (25.0)
American Indian or Alaska Native	1 (5.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (5.0)
Gender, (n [%])	
Male	10 (50.0)
Female	10 (50.0)

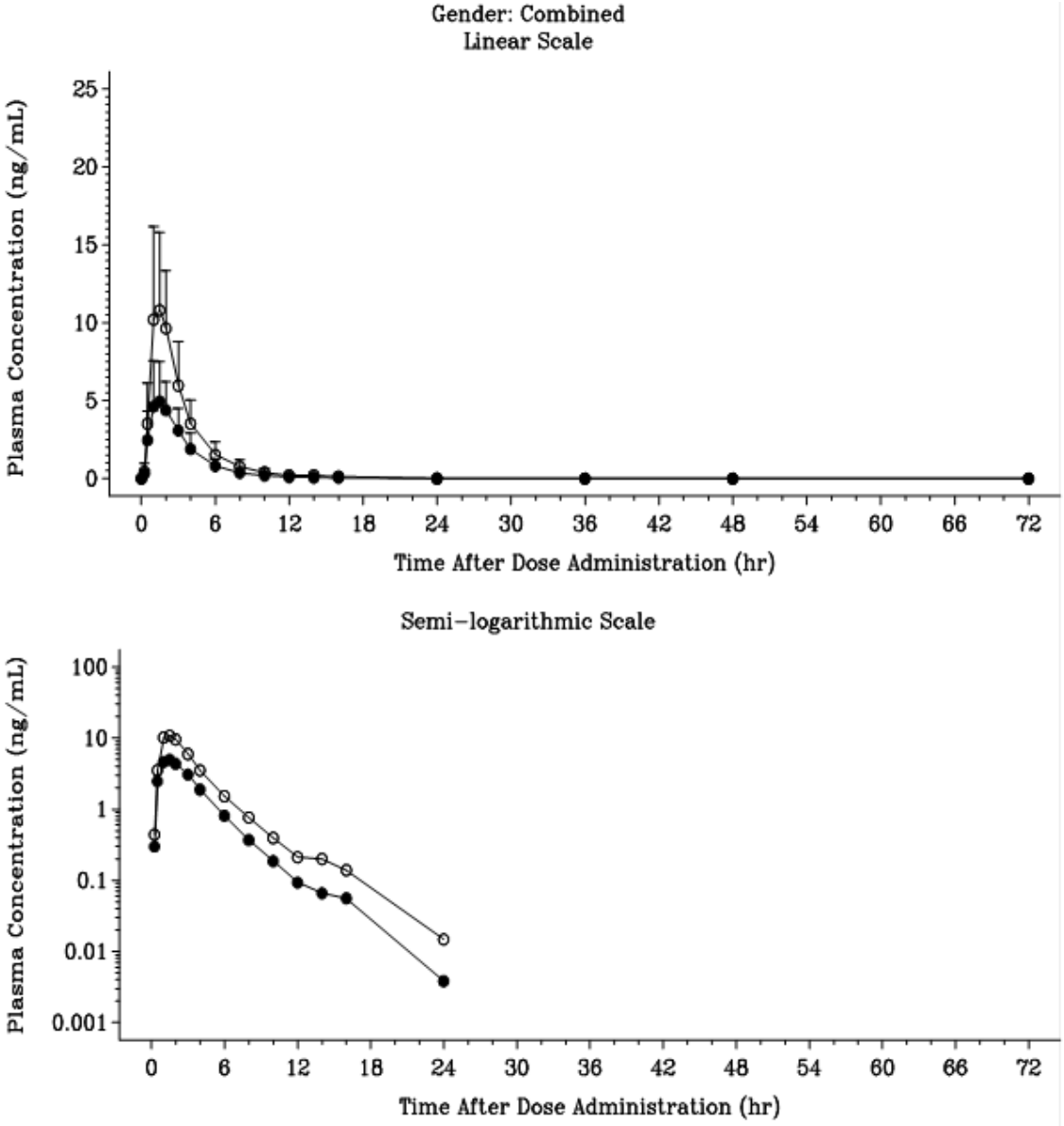
K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Table 5 から引用

2.7.6.14.4 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

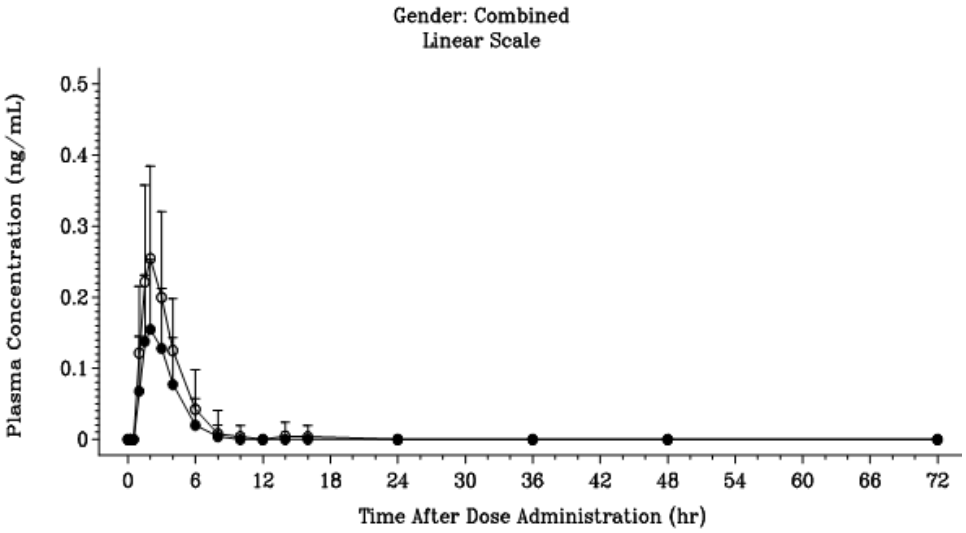
ペマフィブラートを単独投与又はクラリスロマイシンと併用投与したときの、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）をそれぞれ図 2.7.6.14-1～図 2.7.6.14-6 に示した。

ペマフィブラートの単独投与と比較し、クラリスロマイシン併用投与によりペマフィブラート未変化体、代謝物 K-15828 及び K-15834 の平均血漿中濃度は上昇し、代謝物 K-23469 の平均血漿中濃度は低下した。代謝物 K-23467 及び K-23605 の平均血漿中濃度は投与条件（単独投与、併用投与）にかかわらず同様に推移した。



Note: 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. Subject 118 was excluded from summary statistics in the Pemafibrate Alone arm due to emesis at 0.5 hours after dosing.
K-877-104 (資料 5.3.3.4-8) Figure 1 から引用

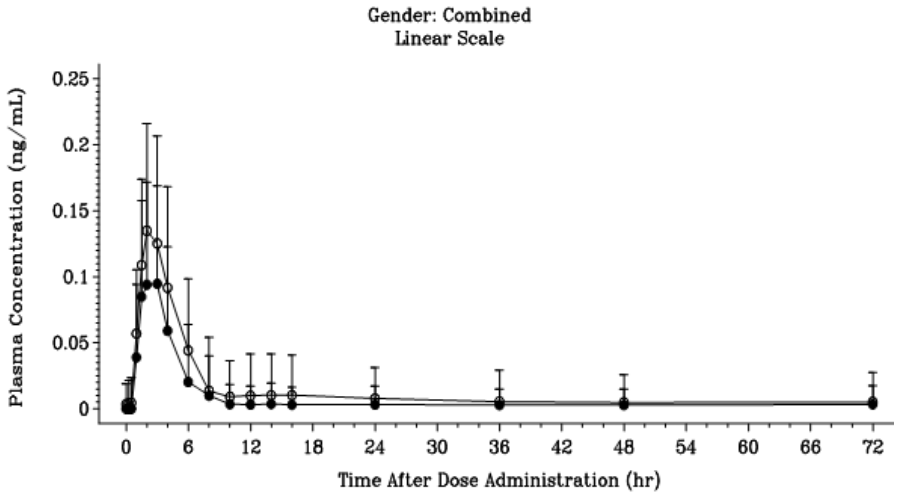
図 2.7.6.14-1 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移
（平均値 ＋ 標準偏差、上図：ノーマルスケール、下図：片対数スケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：クラリスロマイシン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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. Subject 118 was excluded from summary statistics in the Pemafibrate Alone arm due to emesis at 0.5 hours after dosing.

K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Figure 2 から引用改変

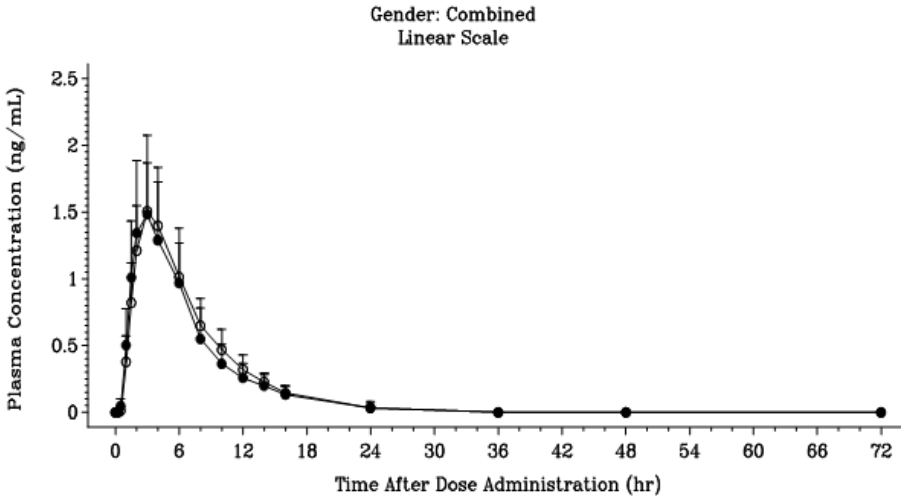
図 2.7.6.14-2 K-15828 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：クラリスロマイシン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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. Subject 118 was excluded from summary statistics in the Pemafibrate Alone arm due to emesis at 0.5 hours after dosing.

K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Figure 3 から引用改変

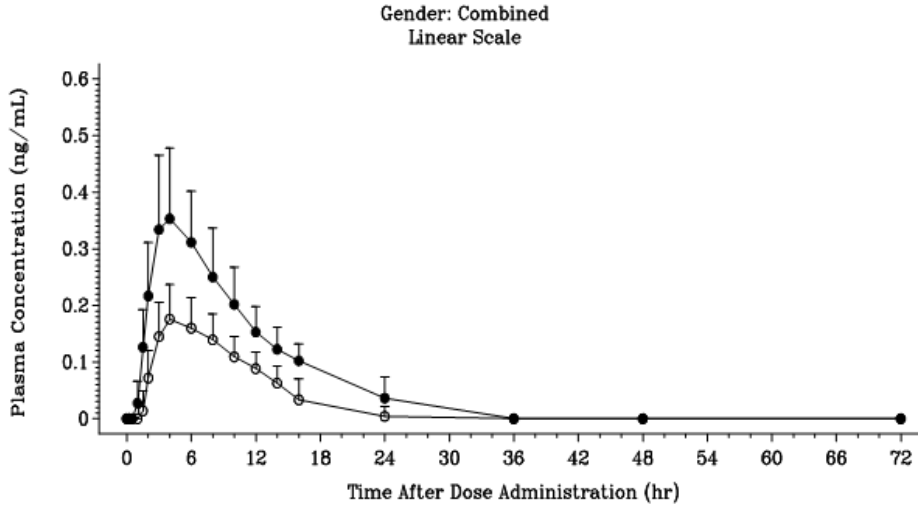
図 2.7.6.14-3 K-15834 の血漿中濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：クラリスロマイシン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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. Subject 118 was excluded from summary statistics in the Pemafibrate Alone arm due to emesis at 0.5 hours after dosing.

K-877-104 (資料 5.3.3.4-8) Figure 4 から引用改変

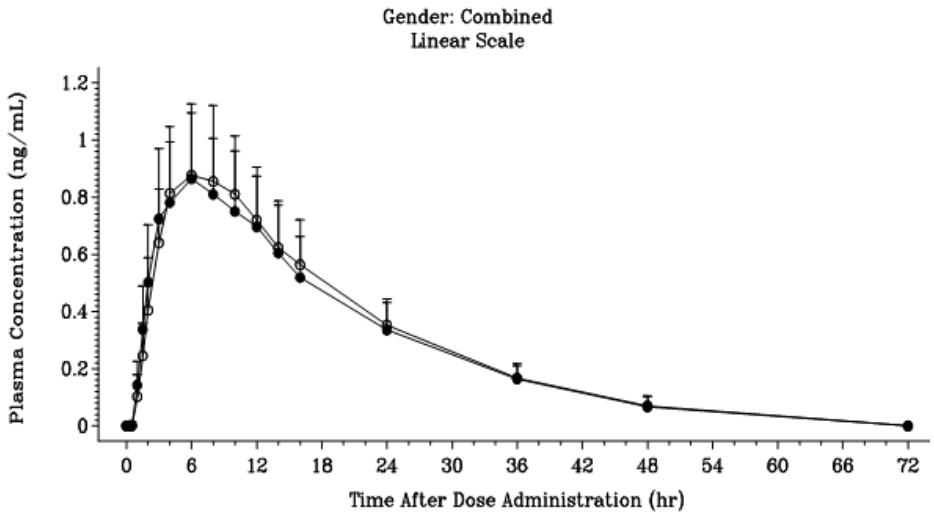
図 2.7.6.14-4 K-23467 の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：クラリスロマイシン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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. Subject 118 was excluded from summary statistics in the Pemafibrate Alone arm due to emesis at 0.5 hours after dosing.

K-877-104 (資料 5.3.3.4-8) Figure 5 から引用改変

図 2.7.6.14-5 K-23469 の血漿中濃度の推移（平均 + 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：クラリスロマイシン併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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. Subject 118 was excluded from summary statistics in the Pemafibrate Alone arm due to emesis at 0.5 hours after dosing.

K-877-104 (資料 5.3.3.4-8) Figure 6 から引用改変

図 2.7.6.14-6 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、○: クラリスロマイシン併用投与）
（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 2.7.6.14-5 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クラリスロマイシン併用投与時で増加した。また、$AUC_{0\text{-}inf}$ はペマフィブラート単独投与時と比較しクラリスロマイシン併用投与時で約 2 倍であった。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いずれも約 1.5 時間であり、$t_{1/2}$ は両投与時で同様であった。Vd/F はペマフィブラート単独投与時と比較しクラリスロマイシン併用投与時で約 50%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。

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 $AUC_{0\text{-}t}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しクラリスロマイシン併用投与時で増加した（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が多かったため $AUC_{0\text{-}t}$ にて評価した）。K-23469 の Cmax 及び

$AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しクラリスロマイシン併用投与時で減少した。K-23467 及び K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はペマフィブラート単独投与時とクラリスロマイシ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クラリスロマイシン併用投与時とで同じであった。

表 2.7.6.14-5 ペマフィブラート単独投与時及びクラリスロマイシン併用投与時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 Clarithromycin
Pemafibrate				
Cmax (ng/mL)	19	4.782 (50.5)	18	11.331 (42.5)
tmax(h)	19	1.500 (1.00 – 3.05)	18	1.350 (1.00 – 2.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	19	16.615 (49.8)	18	34.440 (44.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	18	17.305 (48.8)	18	34.831 (44.5)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	19	3.136 (14.8)	18	3.206 (15.5)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	18	3.384 (16.0)	18	3.399 (15.7)
$t_{1/2}$ (h)	18	2.293 (41.6)	18	2.526 (41.9)
CL/F (L/h)	18	23.115 (40.3)	18	11.484 (30.0)
Vd/F (L)	18	76.463 (36.1)	18	41.850 (39.0)
K-15828				
Cmax (ng/mL)	19	0.145 (56.1)	18	0.240 (49.7)
tmax(h)	19	2.000 (1.50 – 4.00)	18	2.000 (1.50 – 3.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	19	0.311 (87.9)	18	0.656 (82.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	5	0.869 (61.8)	9	0.925 (30.6)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	19	2.440 (21.3)	18	2.634 (23.9)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	5	3.624 (14.8)	9	3.559 (13.1)
$t_{1/2}$ (h)	5	1.745 (20.0)	9	1.615 (17.0)
K-15834				
Cmax (ng/mL)	19	0.101[a] (67.4)	18	0.129 (55.1)
tmax(h)	16	2.000 (1.50 – 4.00)	18	2.000 (1.50 – 3.00)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	19	0.209[a] (220.5)	18	0.361 (204.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	2	1.074 (56.9)	6	0.704 (3.6)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	16	2.966 (157.6)	18	3.318 (143.6)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	2	5.606 (14.2)	6	5.254 (10.0)
$t_{1/2}$ (h)	2	3.019 (23.4)	6	2.777 (15.4)

表 2.7.6.14-5 ペマフィブラート単独投与時及びクラリスロマイシン併用投与時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 Clarithromycin
K-23467				
Cmax (ng/mL)	19	1.463 (36.8)	18	1.495 (23.2)
tmax(h)	19	3.000 (2.00 – 6.00)	18	3.000 (2.00 – 4.02)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	9.899 (38.5)	18	10.694 (24.7)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	10.487 (37.1)	18	11.275 (24.3)
MRT_{0-t} (h)	19	6.062 (14.0)	18	6.340 (12.8)
MRT_{0-inf} (h)	19	7.113 (16.9)	18	7.254 (14.7)
$t_{1/2}$ (h)	19	4.216 (29.7)	18	3.825 (24.8)
K-23469				
Cmax (ng/mL)	19	0.351 (33.1)	18	0.172 (33.6)
tmax (h)	19	4.000 (3.00 – 6.00)	18	4.000 (4.00 – 6.00)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	3.476 (36.3)	18	1.518 (45.5)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	4.301 (33.6)	16	2.170 (42.0)
MRT_{0-t} (h)	19	8.343 (13.7)	18	7.520 (8.9)
MRT_{0-inf} (h)	19	12.617 (20.1)	16	11.858 (15.8)
$t_{1/2}$ (h)	19	7.519 (31.4)	16	6.202 (31.9)
K-23605				
Cmax (ng/mL)	19	0.865 (25.3)	18	0.865 (28.4)
tmax(h)	19	6.000 (3.00 – 8.07)	18	6.000 (4.00 – 9.92)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	17.411 (27.0)	18	18.116 (26.4)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	18.917 (26.0)	18	19.424 (25.7)
MRT_{0-t} (h)	19	15.493 (10.2)	18	16.012 (6.9)
MRT_{0-inf} (h)	19	19.035 (10.0)	18	19.094 (8.0)
$t_{1/2}$ (h)	19	11.293 (11.6)	18	11.055 (11.0)

Note: The pharmacokinetic parameters Kel, $t_{1/2}$, AUC_{0-inf}, Vd/F, R, MRT_{0-inf}, and CL/F were not reported and were set to missing for $R^2 < 0.900$. The pharmacokinetic parameters Vd/F and CL/F were estimated only for the parent compound (Pemafibrate). Subject 118 was excluded from the pharmacokinetic population due to unreliable estimation of pharmacokinetic parameters.
a: Value reported as median; geometric means were not reported if value of 0 was 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-877-104(資料 5.3.3.4-8)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クラリスロマイシ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 2.7.6.14-6 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、クラリスロマイシンの併用投与により有意に増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するクラリスロマイシン併

用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 2.4246（2.1632～2.7174）及び 2.0975（1.9158～2.2964）であった。

K-15828 及び K-15834 の Cmax 及び AUC_{0-t} は、クラリスロマイシ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クラリスロマイシン併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax がそれぞれ 1.7258（1.5104～1.9718）及び 1.2736（1.1509～1.4094）、AUC_{0-t} がそれぞれ 2.2108（1.7081～2.8615）及び 2.0052（1.6923～2.3760）であった（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-23469 の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、クラリスロマイシンの併用投与によりいずれも約 50%と統計学的に有意に減少した。

K-23467 及び K-23605 の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、クラリスロマイシンの併用投与によりわずかに変動、又は変動しなかった。

表 2.7.6.14-6 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クラリスロマイシン併用投与時の 幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	K-877 + Clarithromycin		K-877 Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
K-877	Cmax (ng/mL)	18	11.331	18	4.673	2.4246	2.1632 − 2.7174
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	34.440	18	16.314	2.1111	1.9361 − 2.3020
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	35.670	17	17.006	2.0975	1.9158 − 2.2964
K-15828	Cmax (ng/mL)	18	0.240	18	0.139	1.7258	1.5104 − 1.9718
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	0.656	18	0.297	2.2108	1.7081 − 2.8615
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	4	0.991	4	0.703	1.4086	1.0887 − 1.8223
K-15834	Cmax (ng/mL)	15	0.148	15	0.116	1.2736	1.1509 − 1.4094
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	15	0.560	15	0.279	2.0052	1.6923 − 2.3760
K-23467	Cmax (ng/mL)	18	1.495	18	1.392	1.0735	1.0106 − 1.1403
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	10.694	18	9.429	1.1342	1.0705 − 1.2017
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	18	11.275	18	10.009	1.1265	1.0619 − 1.1951
K-23469	Cmax (ng/mL)	18	0.172	18	0.352	0.4869	0.4455 − 0.5322
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	1.518	18	3.452	0.4399	0.3975 − 0.4868
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	16	2.170	16	4.459	0.4866	0.4411 − 0.5367
K-23605	Cmax (ng/mL)	18	0.865	18	0.851	1.0156	0.9804 − 1.0522
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	18	18.116	18	17.185	1.0542	1.0228 − 1.0865
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	18	19.424	18	18.597	1.0445	1.0163 − 1.0734

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
Note: 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. Subject 120 was excluded from the statistical analysis since this subject did not receive Pemafibrate with Clarithromycin treatment. Analysis of AUC_{0-inf} of K-15834 was not performed due to insufficient number of profiles with meaningful estimates of the terminal elimination rate constant (Kel) ($n < 3$) in both treatment arms.
a: Ratio of Geometric LS means (K-877 + Clarithromycin/K-877 Alone)
K-877: Pemafibrate
K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Table 14.2.3.1～14.2.3.6 から作成

2.7.6.14.5 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を表 2.7.6.14-7 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 12 例（60.0%）に発現した。ペマフィブラート単独投与時に 20 例中 6 例（30.0%）、クラリスロマイシン単独投与時に 18 例中 8 例（44.4%）、クラリスロマイシン併用投与時に 18 例中 1 例（5.6%）発現した。

発現割合が高かった有害事象は、悪心（20 例中 5 例、25.0%）、次いで上腹部痛、味覚異常及び頭痛（いずれも 20 例中 2 例、各 10.0%）であった。悪心の発現は 1 例のみがペマフィブラート単独投与時であり、残り 4 例はクラリスロマイシン単独投与時であった。味覚異常を発現した 2 例はいずれもクラリスロマイシン単独投与時であり、上腹部痛及び頭痛は、ペマフィブラート単独投与時及びクラリスロマイシン単独投与時にそれぞれ 1 例発現した。

副作用は全被験者 20 例中 10 例（50.0%）に発現した。ペマフィブラート単独投与時に 20 例中 2 例（10.0%）、クラリスロマイシン単独投与時に 18 例中 8 例（44.4%）であった。クラリスロマイシン併用投与時では副作用は見られなかった。

発現割合が高かった副作用は、悪心（20 例中 4 例、20.0%）、次いで上腹部痛、味覚異常及び頭痛（いずれも 20 例中 2 例、各 10.0%）であった。悪心は全てクラリスロマイシン単独投与時に発現し、味覚異常を発現した 2 例もクラリスロマイシン単独投与時であった。上腹部痛及び頭痛は、ペマフィブラート単独投与時及びクラリスロマイシン単独投与時にそれぞれ 1 例発現した。

ペマフィブラート単独投与時に発現した中等度の悪心 1 件を除き、他の有害事象の程度は全て軽度で、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 2.7.6.14-7 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)	クラリスロマイシン単独投与 (n = 18)	クラリスロマイシン併用投与 (n = 18)	全体 (n = 20)
有害事象発現例数	6 (30.0)	8 (44.4)	1 (5.6)	12 (60.0)
【胃腸障害】	2 (10.0)	6 (33.3)	0	8 (40.0)
悪心	1 (5.0)	4 (22.2)	0	5 (25.0)
上腹部痛	1 (5.0)	1 (5.6)	0	2 (10.0)
便秘	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)
下痢	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)
放屁	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
【神経系障害】	2 (10.0)	3 (16.7)	0	5 (25.0)
味覚異常	0	2 (11.1)	0	2 (10.0)
頭痛	1 (5.0)	1 (5.6)	0	2 (10.0)
失神寸前の状態	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
【皮膚及び皮下組織障害】	1 (5.0)	0	1 (5.6)	2 (10.0)
ざ瘡	0	0	1 (5.6)	1 (5.0)
そう痒症	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
【眼障害】	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)
霧視	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
異常感	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
【生殖系および乳房障害】	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
膣分泌物	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)

Notes: If a subject had more than 1 report of the same AE with different assessments of relationship to study drug (or severity), the AE with the highest rating of relationship (or severity) was included in the analysis. Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0 was used for coding.
K-877-104(資料 5.3.3.4-8)Table 9 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。

クラリスロマイシン併用投与時、被験者 1 例の上唇左上部に幾つかの小さな丘疹が見られ、軽度な有害事象（ざ瘡）として報告された。

2.7.6.14.6 結論

(1) 薬物動態の結論

- CYP3A4 と P 糖蛋白の強い阻害作用を有するクラリスロマイシンは、ペマフィブラートの代謝に対して、統計学的に有意なものの中程度の阻害作用（2 倍以上 5 倍未満）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 の単回投与及びクラリスロマイシンの併用投与は安全であり、忍容性は良好であった。
- 有害事象は全被験者 20 例中 12 例（60.0%）に発現し、副作用は全被験者 20 例中 10 例（50.0%）に発現した。クラリスロマイシン単独投与時の有害事象及び副作用の発現割合（44.4%）が最も高かった。
- ペマフィブラート単独投与時に発現した中等度の悪心 1 件を除き、他の有害事象の程度は全て軽度であった。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。全ての有害事象は治験終了時までに回復した。
- 臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の変動はなかった。クラリスロマイシン併用投与時に、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。

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）

（参考資料: 5.3.3.4-9）

2.7.6.15.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
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	主目的 健康成人被験者にフルコナゾールを反復投与した後にペマフィブラート 0.4 mg を単回投与したときのペマフィブラートの薬物動態への影響を検討する。
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 4～11、13 及び 14 にフルコナゾール 400 mg を反復投与、Day 12 にペマフィブラート 0.4 mg 及びフルコナゾール 400 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)　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)　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

項目	内　容
	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) 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に、タバコ又はニコチン含有物を摂取した者 15) 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 16) 本治験に関与する専門的又は補助的な職員 17) 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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-105）

項目	内　容
	18) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことがある者 19) 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: 20 例（ほぼ男女同数） (2) 登録時: 20 例（男性、女性各 10 例）うち 19 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フルコナゾール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) フルコナゾール 200 mg 錠
用法・用量	Day 1: ペマフィブラート 0.4 mg 単回投与 Day 4～11: フルコナゾール 400 mg、1 日 1 回反復投与 Day 12: ペマフィブラート 0.4 mg 及びフルコナゾール 400 mg の併用単回投与 Day 13 及び 14: フルコナゾール 400 mg、1 日 1 回反復投与 ・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 ・フルコナゾール 400 mg: フルコナゾール 200 mg 錠 2 錠 Day 1 及び 12 の薬剤投与は少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持し、座位又は立位を保った。その他のフルコナゾール投与は、朝食前 30 分に行った。投与日の投与時間はほぼ同じ時間（基本的に朝 8 時）とし、240 mL の水（室温）と共に投与した。なお、Day 1 及び 12 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	14 日間（ペマフィブラート 0.4 mg は 2 日間、フルコナゾールは 11 日間） スクリーニング及び follow-up 検査時を含めて約 51 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 12 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、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}t}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、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 2.7.6.15-2 参照

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-105）

項目	内　容
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フルコナゾールとの併用投与）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フルコナゾール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フルコナゾール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、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、

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-105）

項目	内　容
	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: 2014 年 7 月 22 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 8 月 26 日

表 2.7.6.15-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED	Screening	Check-in	Treatment Period								Follow-up
Day	-30 to -1	-1	1	2 to 3	4	5 to 11	12	13	14	15[a]	18 to 21
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	X
Adverse events	X	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	X
12-lead electrocardiogram[g]	X		X		X		X			X	X
Clinical laboratory tests[e,h]	X	X			X		X			X	X
Predose breakfast administration[i]			X		X	X	X	X	X		
Administer Pemafibrate[i]			X				X				
Administer fluconazole[i]					X	X	X	X	X		
Pemafibrate PK plasma[j]			X	X	X		X	X	X	X	
Pharmacogenetic sampling[k]	X	X	X								
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 15 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 15 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, 4, and 12 were measured 2 hours after dosing.
h: Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology, and urinalysis.
i: On Day 1, subjects received a single dose of Pemafibrate 0.4 mg in the morning. Subjects fasted for at least 8 hours before the dose of Pemafibrate 0.4 mg and remained fasted for 4 hours after dosing. On Days 4 through 11 and Days 13 and 14, subjects received fluconazole 400 mg once daily. On Day 12, subjects fasted for at least 8 hours before the dose of fluconazole 400 mg and Pemafibrate 0.4 mg (received at the same time) and remained fasted for 4 hours after dosing; however, all other doses of fluconazole were administered at 30 minutes before breakfast. Study drug was administered at the same time each dosing day starting at approximately 08:00. Subjects did not receive any oral fluids other than those used to administer the dose for 1 hour before and 1 hour after dosing, with the exception of fluids served with the scheduled meals. With the exception of Days 1 and 12, subjects received breakfast at approximately 8:30, lunch at 12:30, dinner at 18:30, and a snack at 00:30. The fluconazole dose on Day 4 was given after the 72-hour PK sample was collected. The drug dose was administered at 0 hour (starting at approximately 08:00) 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 of 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 12. There was a collection window of ±5 minutes for samples collected from predose and through the 2-hour time points, and a window of ±10 minutes for samples collected for the 3-hour to 72-hour time points.
k: A single blood 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-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 3 から引用

2.7.6.15.2 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 2.7.6.15-3 に示した。

登録された 20 例のうち 19 例（95.0%）が治験を完了した。被験者 1 例が、その他（他治験への参加報告がないまま本治験に参加）の理由から、治験責任医師の判断により被験者としての適格性に欠けると判断され治験を中止した。

表 2.7.6.15-3 被験者の内訳

Disposition	Number (%) of Subjects
Number Enrolled	20
Number Treated	20 (100.0)
Number Completed	19 (95.0)
Number Discontinued	1 (5.0)
Reason for Discontinuation	
Other	1 (5.0)
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-877-105(資料 5.3.3.4-9)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。

2.7.6.15.3 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 2.7.6.15-4 に示した。

被験者はヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又は非ラテン系が各 50.0%であり、白人が 65.0%、アフリカ系アメリカ人が 30.0%を占めた。平均年齢は 30.5 歳（19～43 歳）、平均 BMI は 25.65 kg/m^2 で、男女の割合は各 50.0%であった。

表 2.7.6.15-4 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)	30.5 (7.02)
Minimum, Maximum	19, 43
Height (cm)	
Mean (SD)	168.70 (9.231)
Minimum, Maximum	146.8, 185.5
Weight (kg)	
Mean (SD)	73.10 (10.035)
Minimum, Maximum	57.9, 92.7
Body Mass Index (kg/m²)	
Mean (SD)	25.65 (2.443)
Minimum, Maximum	20.9, 29.4
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	10 (50.0)
Not Hispanic or Latino	10 (50.0)
Race (n [%])	
White	13 (65.0)
Black/African American	6 (30.0)
Asian	1 (5.0)
Gender (n [%])	
Male	10 (50.0)
Female	10 (50.0)

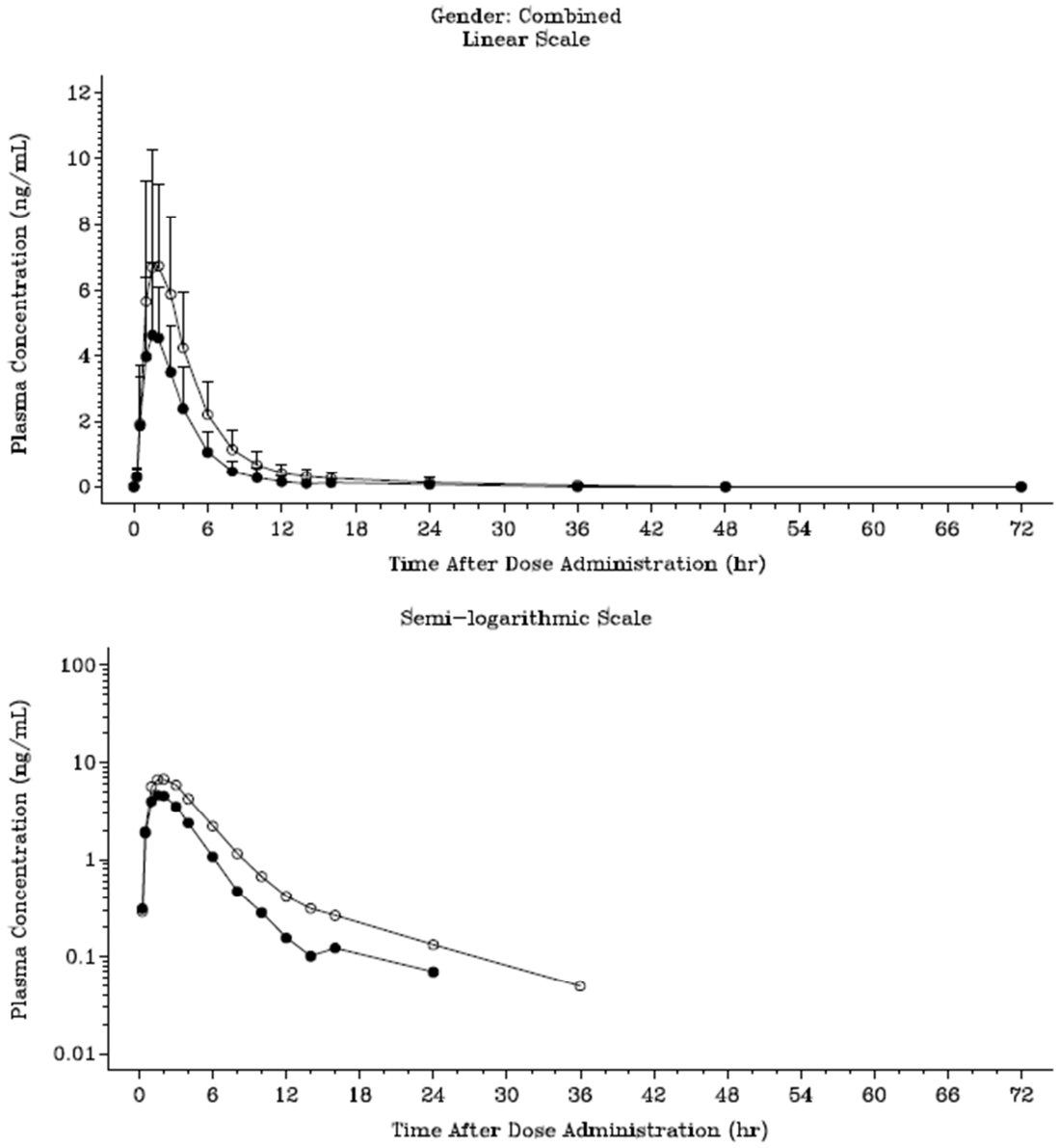
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 5 から引用

2.7.6.15.4 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

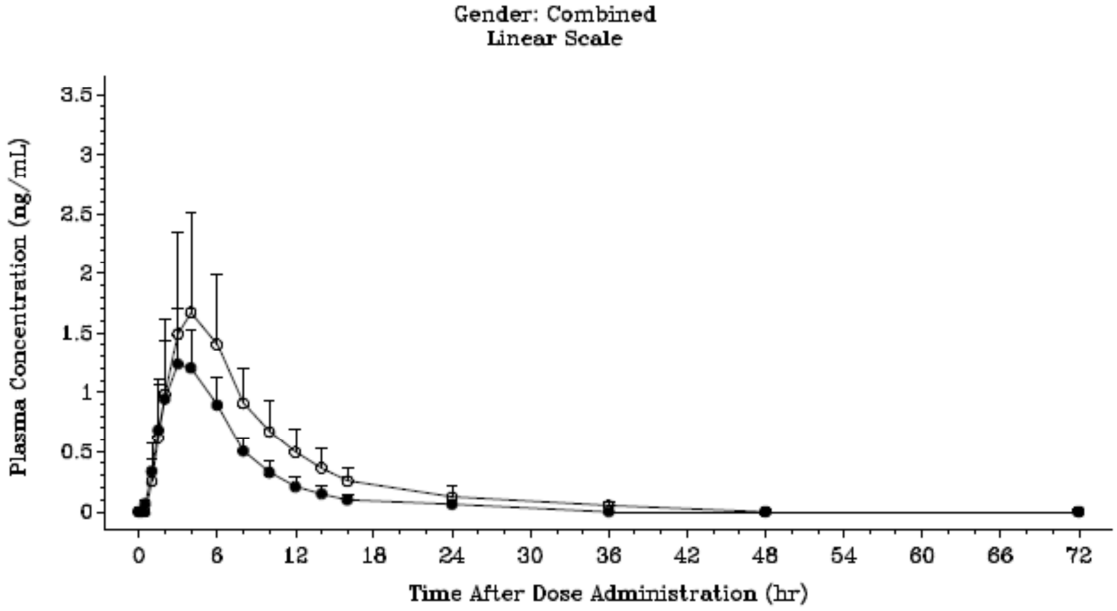
ペマフィブラートを単独投与又はフルコナゾールと併用投与したときの、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）をそれぞれ図 2.7.6.15-1～図 2.7.6.15-4 に示した。

ペマフィブラート未変化体の平均血漿中濃度は、フルコナゾール併用投与により投与後 1 時間から 36 時間の時点でペマフィブラート単独投与時より高値を示した。代謝物 K-15828 及び K-15834 の平均血漿中濃度は、定量下限付近で推移した。代謝物 K-23469 及び K-23605 の平均血漿中濃度は、フルコナゾール併用投与によりそれぞれ投与後 36 時間及び 14 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。代謝物 K-23467 の平均血漿中濃度は、フルコナゾール併用投与により高値を示した。



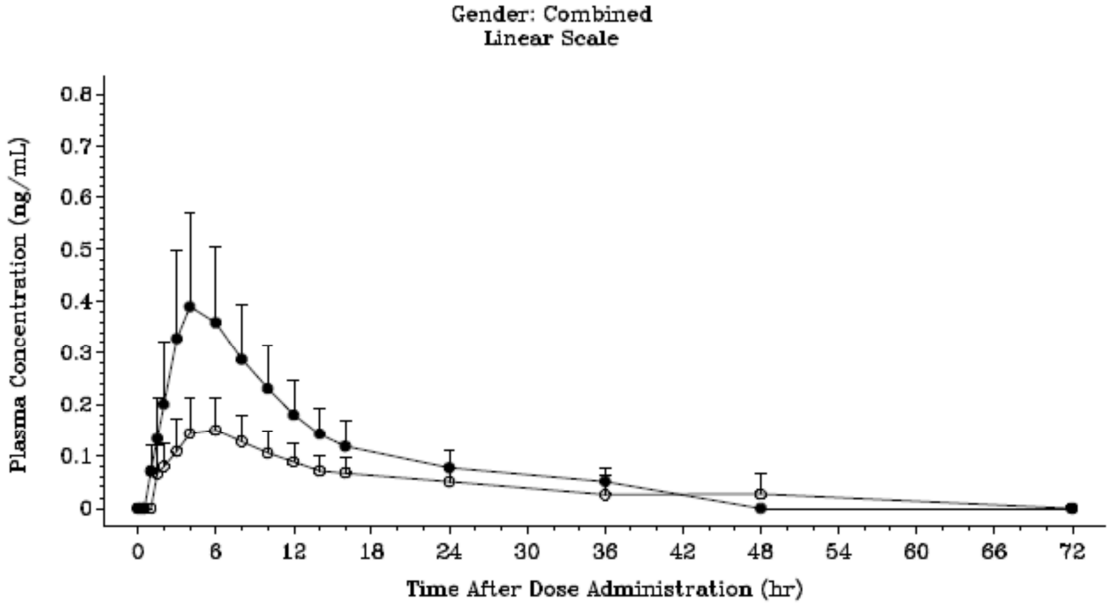
Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Figure 1 から引用

図 2.7.6.15-1 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：ノーマルスケール、下：片対数スケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：フルコナゾール併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



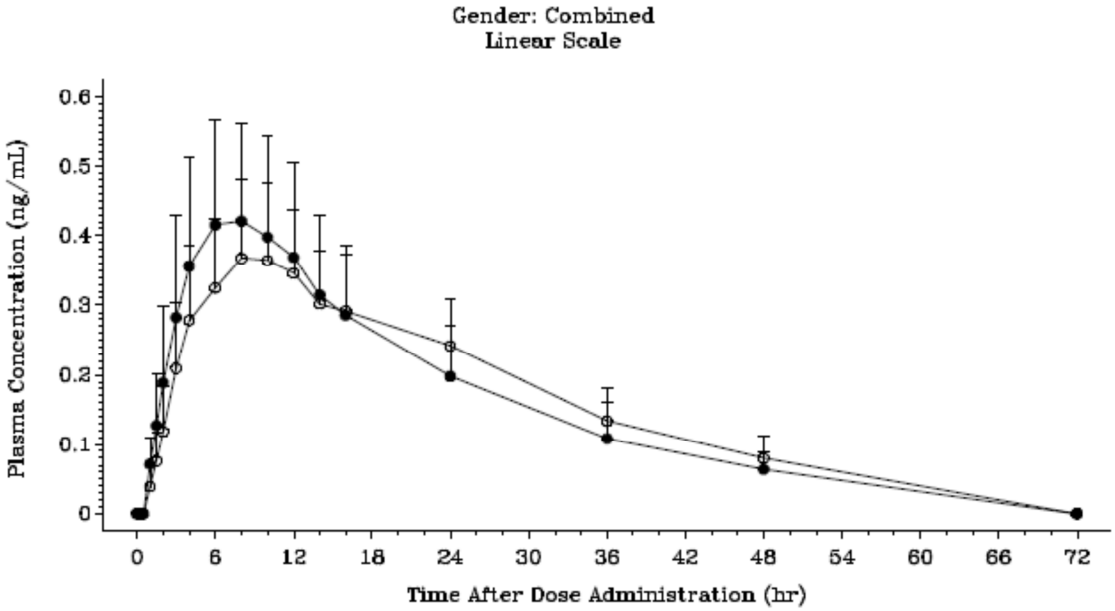
Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Figure 4 から引用改変

図 2.7.6.15-2 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、○：フルコナゾール併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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.
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Figure 5 から引用改変

図 2.7.6.15-3 K-23469 の血漿中濃度の推移（平均 + 標準偏差、ノーマルスケール）
（●：ペマフィブラート単独投与、○：フルコナゾール併用投与）
（薬物動態解析対象集団）



Note: 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.
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Figure 6 から引用改変

図 2.7.6.15-4 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、○：フルコナゾール併用投与）
（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 2.7.6.15-5 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 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しフルコナゾール併用投与時でそれぞれ増加した。tmax はペマフィブラート単独投与時及びフルコナゾール併用投与時でそれぞれ 1.8 及び 2.0 時間であった。$t_{1/2}$ はペマフィブラート単独投与時と比較しフルコナゾール併用投与時で約 1.7 時間延長した。Vd/F はペマフィブラート単独投与時とフルコナゾール併用投与時とでほぼ同等であった。

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。

2) ペマフィブラート代謝物の薬物動態パラメータ

K-15828 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しフルコナゾール併用投与時でほぼ同様であった（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が多かったため $AUC_{0\text{-}t}$ にて評価した）。K-15834 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、Cmax 及び AUC_{0-t} は算出できなかった。K-23467 の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、ペマフィブラート単独投与時と比較しフルコナゾール併用投与時で増加したが、K-23469 では、フルコナゾール併用投与時で減少した。K-23605 の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、ペマフィブラート単独投与時とフルコナゾール併用投与時とでほぼ同様であった。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フルコナゾール併用投与時で遅延した。

表 2.7.6.15-5 ペマフィブラート単独投与時及びフルコナゾール併用投与時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 Fluconazole
Pemafibrate				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	18.918 (32.2)	19	32.894 (36.9)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	18.659 (31.0)	17	34.128 (35.2)
Cmax (ng/mL)	20	5.076 (37.1)	19	7.272 (40.1)
tmax (h)	20	1.783 (1.00, 3.05)	19	2.000 (1.00, 4.00)
MRT_{0-t} (h)	20	3.457 (30.3)	19	4.498 (22.2)
MRT_{0-inf} (h)	19	3.578 (29.6)	17	4.733 (22.2)
$t_{1/2}$ (h)	19	2.107 (21.8)	17	3.824 (40.3)
CL/F (L/h)	19	21.438 (32.5)	17	11.720 (40.1)
Vd/F (L)	19	65.175 (32.1)	17	64.668 (27.4)
K-15828				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	0.283 (45.5)	19	0.297 (58.9)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	3	0.627 (27.0)	3	0.908 (26.7)
Cmax (ng/mL)	20	0.115 (40.4)	19	0.108 (43.2)
tmax (h)	20	2.000 (1.50, 4.00)	19	3.000 (2.00, 6.00)
MRT_{0-t} (h)	20	2.617 (23.9)	19	3.107 (24.9)
MRT_{0-inf} (h)	3	3.742 (43.8)	3	5.247 (36.4)
$t_{1/2}$ (h)	3	1.802 (61.6)	3	2.786 (50.6)
K-15834				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	NC[a] (87.6)	19	NC[a] (327.9)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	0	NC	0	NC
Cmax (ng/mL)	20	NC[a] (61.9)	19	NC[a] (299.7)
tmax (h)	16	3.000 (1.50, 6.00)	2	3.542 (3.00, 4.08)
MRT_{0-t} (h)	16	3.031 (29.3)	2	3.131 (36.7)
MRT_{0-inf} (h)	0	NC	0	NC
$t_{1/2}$ (h)	0	NC	0	NC

表 2.7.6.15-5 ペマフィブラート単独投与時及びフルコナゾール併用投与時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 Fluconazole
K-23467				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	8.480 (25.6)	19	14.018 (44.3)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	8.912 (25.6)	17	14.587 (44.5)
Cmax (ng/mL)	20	1.277 (30.3)	19	1.615 (47.9)
tmax (h)	20	3.000 (3.00, 6.00)	19	4.000 (3.00, 6.02)
MRT_{0-t} (h)	20	5.944 (18.8)	19	8.070 (13.4)
MRT_{0-inf} (h)	20	6.740 (21.9)	17	9.171 (17.2)
$t_{1/2}$ (h)	20	3.572 (35.8)	17	5.316 (30.8)
K-23469				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	4.098 (48.7)	19	1.426 (63.7)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	4.918 (44.8)	15	2.047 (39.5)
Cmax (ng/mL)	20	0.383 (42.3)	19	0.146 (41.6)
tmax (h)	20	4.000 (3.00, 8.03)	19	6.000 (4.00, 8.00)
MRT_{0-t} (h)	20	9.444 (20.4)	19	8.631 (23.7)
MRT_{0-inf} (h)	20	13.627 (24.2)	15	15.907 (33.9)
$t_{1/2}$ (h)	20	8.152 (33.0)	15	8.856 (44.5)
K-23605				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	8.974 (39.7)	19	9.384 (30.1)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	10.421 (35.7)	19	11.205 (28.7)
Cmax (ng/mL)	20	0.422 (32.7)	19	0.372 (29.3)
tmax (h)	20	8.000 (4.00, 14.00)	19	10.000 (4.12, 12.00)
MRT_{0-t} (h)	20	16.374 (15.7)	19	18.669 (10.7)
MRT_{0-inf} (h)	20	22.514 (14.4)	19	26.195 (12.6)
$t_{1/2}$ (h)	20	13.431 (16.0)	19	14.690 (14.5)

Abbreviations: NC, not calculated.
Notes: The PK parameters Kel, $t_{1/2}$, AUC_{0-inf}, Vd/F, R, MRT_{0-inf}, 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: 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-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 6 から引用改変

(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フルコナゾール併用投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.15-6 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フルコナゾール併用投与時の両投与時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 $AUC_{0\text{-}inf}$ は、フルコナゾール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フルコナゾール併用投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.4409（1.2899～1.6096）及び 1.7891（1.6638～1.9239）であった。

フルコナゾールの併用投与により、ペマフィブラートの代謝物の薬物動態パラメータの幾つかは有意に変動した。K-15828 では多くの被験者で $AUC_{0\text{-}inf}$ の算出ができなかったため、全身曝露は $AUC_{0\text{-}t}$ にて評価した。

K-15834 の血漿中濃度は多くの測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であり、解析は 2 例のデータで実施したため、統計解析学的な評価はできなかった。

K-15828 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、ペマフィブラート単独投与時とフルコナゾール併用投与時で有意な差は見られなかった。幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲に含まれていた。

K-23467 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、フルコナゾール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）はそれぞれ 1.2604（1.1653～1.3631）及び 1.6981（1.5497～1.8608）であった。

K-23469 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、フルコナゾール併用投与により統計学的に有意に減少（50%以上）し、幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.3860（0.3659～0.4072）及び 0.4750（0.4344～0.5194）であった。

K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時とフルコナゾール併用投与時で有意な差は見られなかった。幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲に含まれていた。

表 2.7.6.15-6 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フルコナゾール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 + Fluconazole		K-877 Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
K-877	Cmax (ng/mL)	19	7.272	19	5.047	1.4409	1.2899 − 1.6096
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	32.894	19	18.808	1.7490	1.6352 − 1.8707
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	34.128	17	19.076	1.7891	1.6638 − 1.9239
K-15828	Cmax (ng/mL)	19	0.108	19	0.115	0.9369	0.8409 − 1.0440
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	0.297	19	0.282	1.0518	0.9281 − 1.1920
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2	0.787	2	0.702	1.1206	0.5541 − 2.2662
K-15834	Cmax (ng/mL)	2	0.053	2	0.137	0.3874	0.3512 − 0.4273
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2	0.043	2	0.403	0.1079	0.0257 − 0.4525
K-23467	Cmax (ng/mL)	19	1.615	19	1.281	1.2604	1.1653 − 1.3631
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	14.018	19	8.474	1.6543	1.5174 − 1.8035
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	14.587	17	8.590	1.6981	1.5497 − 1.8608
K-23469	Cmax (ng/mL)	19	0.146	19	0.378	0.3860	0.3659 − 0.4072
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	1.426	19	3.975	0.3586	0.3302 − 0.3895
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	15	2.047	15	4.310	0.4750	0.4344 − 0.5194
K-23605	Cmax (ng/mL)	19	0.372	19	0.423	0.8786	0.8138 − 0.9485
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	19	9.384	19	8.925	1.0514	0.9764 − 1.1322
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	11.205	19	10.387	1.0787	1.0155 − 1.1459

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
Notes: A linear mixed effect model on the natural-log (ln)-transformed PK 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-15834 was not performed due to insufficient number of profiles with meaningful estimates of Kel ($n < 3$) in the Pemafibrate alone arm.
a: Ratio of Geometric LS means (K-877 + Fluconazole/K-877 Alone)
K-877: Pemafibrate
K-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 7 から引用改変

2.7.6.15.5 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を表 2.7.6.15-7 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 6 例（30.0%）に発現した。ペマフィブラート単独投与時に 20 例中 3 例（15.0%）、フルコナゾール単独投与時に 20 例中 5 例（25.0%）に認められた。フルコナゾール併用投与時に有害事象の発現はなかった。

発現割合が高かった有害事象は、頭痛（20 例中 3 例、15.0%）及び膣感染（20 例中 2 例、10.0%）であった。各治療期で 2 例以上に認められた有害事象は頭痛のみで、フルコナゾール単独投与時に 2 例（10.0%）発現した。他の有害事象の発現は全て 1 例であった。

副作用は全被験者 20 例中 4 例（20.0%）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%）、フルコナゾール単独投与時に 20 例中 3 例（15.0%）であった。フルコナゾール併用投与時に副作用の発現はなかった。

発現割合が高かった副作用は、頭痛（20 例中 3 例、15.0%）であり、フルコナゾール単独投与時に 2 例（10.0%）発現した。

全ての有害事象（副作用を含む）の程度は軽度で、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。

表 2.7.6.15-7 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)	フルコナゾール単独投与 (n = 20)	フルコナゾール併用投与 (n = 19)	全体 (n = 20)
有害事象発現例数	3 (15.0)	5 (25.0)	0	6 (30.0)
【感染症および寄生虫症】	1 (5.0)	2 (10.0)	0	3 (15.0)
膣感染	1 (5.0)	1 (5.0)	0	2 (10.0)
麦粒腫	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【神経系障害】	1 (5.0)	2 (10.0)	0	3 (15.0)
頭痛	1 (5.0)	2 (10.0)	0	3 (15.0)
失神寸前の状態	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【胃腸障害】	1 (5.0)	2 (10.0)	0	2 (10.0)
アフタ性口内炎	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
口唇乾燥	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
悪心	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【腎および尿路障害】	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
頻尿	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
口腔咽頭痛	0	1 (5.0)	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-877-105(資料 5.3.3.4-9)Table 9 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有害事象はなかった。

治験開始以後に新たに発現し有害事象と判断された身体所見として、ペマフィブラート単独投与時に下唇のアフタ性潰瘍（PT: アフタ性口内炎）が 1 例、及びフルコナゾール単独投与時に右上部まぶたのものもらい（PT: 麦粒腫）が 1 例に認められた。いずれも軽度で治験終了までに回復し、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.15.6 結論

(1) 薬物動態の結論

- CYP2C9 及び CYP3A4 に対して中程度の阻害作用を有するフルコナゾールはペマフィブラートの曝露量の増加をもたらし、ペマフィブラートの代謝に対して、統計学的に有意なものの弱い阻害作用（1.25 倍以上 2.0 倍未満の阻害）を示した。

(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 の単回投与及びフルコナゾール 400 mg

の反復投与の併用投与後の安全性及び忍容性は、いずれも良好であった。

- 有害事象は全被験者 20 例中 6 例（30.0%）に発現し、副作用は全被験者 20 例中 4 例（20.0%）に発現した。治療期別で最も高い有害事象の発現割合（25.0%）、副作用の発現割合（15.0%）はいずれもフルコナゾールの単独投与時に認められた。
- 全ての有害事象の重症度は軽度であった。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認めなかった。全ての有害事象は治験終了時までに回復した。
- 臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の異常は見られなかった。被験者 2 例に有害事象と判断された身体所見が認められた。

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）

（参考資料: 5.3.3.4-10）

2.7.6.16.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
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	主目的 健康成人被験者にペマフィブラート 0.4 mg を 1 日 2 回（0.8 mg/日）反復投与したときのジゴキシンの反復投与の薬物動態への影響を検討する。
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 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回投与し、Day 2～10 まではジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回反復投与した。Day 11～16 まではペマフィブラート 0.4 mg を 1 日 2 回（0.8 mg/日）及びジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回併用反復投与した。
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 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 Cockcroft-Gault 式を用いた血清クレアチニンクリアランス値が正常（男女: 80 ≥ mL/分）と判断された者 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

項目	内　容
	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: 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) 繰り返し 12 誘導心電図検査により以下のいずれかに該当する者 ・PR 間隔の延長（> 200 ms） ・QRS 間隔の延長（> 120 ms） ・部分的な左脚ブロック又は断続的な心ブロックを含む房室ブロックのいずれか ・Fridericia 補正法による QT 間隔の延長（男性: > 450 ms、女性: > 470 ms） ・Wolff-Parkinson-White 症候群若しくは Lown-Ganong-Levine 症候群のような心室早期興奮若しくは副房室伝導、又は PR 間隔が ＜120 ms ・心室性二段脈、三段脈若しくは心室カプレットのある者、又は心電図異常
	7) 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
	8) スクリーニング時の血清カリウム濃度が< 3.5 mmoL/L の者
	9) 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
	10) 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
	11) 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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-106）

項目	内　容
	受けたことがある者 12) 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 13) 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 14) 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 15) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者 16) 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に、タバコ又はニコチン含有物を摂取した者 17) 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 18) 本治験に関与する専門的又は補助的な職員 19) 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 20) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことがある者 21) 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: 20 例（ほぼ男女同数） (2) 登録時: 20 例（男性 11 例、女性 9 例）うち 19 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、ジゴキシンとペマフィブラート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) ジゴキシン 0.25 mg 錠
用法・用量	Day 1: ジゴキシン 0.25 mg、1 日 2 回投与（0.5 mg/日） Day 2～10: ジゴキシン 0.25 mg、1 日 1 回反復投与 Day 11～16: ペマフィブラート 0.4 mg（0.2 mg 錠を 2 錠）、1 日 2 回反復投与（0.8 mg/日）及びジゴキシン 0.25 mg、1 日 1 回反復投与 Day 10 及び 16 の薬剤投与は少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持し、朝食は提供しなかった。Day 10 及び 16 以外の日は、朝食前 30 分に投与し、投与後 4 時間は絶食とした。1 日 2 回投与するときの 2 回目の投与は夕食前 30 分に行った。Day 10 及び 16 以外の日は、朝食を 8 時 30 分、昼食を 12 時 30 分、夕食を 20 時 30 分、夜食を 0 時 30 分に提供した。投与日の投与時間はほぼ同じ時間（基本的に朝 8 時）とし、240 mL の水（室温）と共に投与した。投与前後 1 時間は他の飲料等の摂取は禁止した。投与後 4 時間は、必要な検査時を除き、座位又は立位を保った。
投与期間	ジゴキシンを 10 日間、ペマフィブラートとジゴキシンの併用投与を 6 日間行った。スクリーニング及び follow-up 検査時を含めて約 53 日間

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-106）

項目	内　容
評価項目	(1)　薬物動態 ジゴキシン単独反復投与時又はペマフィブラートと併用反復投与時の血漿中及び尿中のジゴキシン濃度並びに薬物動態パラメータ 血漿 • 採血時間: Day 8、9、14 及び 15 の朝の投与前。Day 10 及び 16 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間 • Ctrough、Cmax、tmax、$AUC_{0-\tau}$、$MRT_{0-\tau}$、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F 尿 • 採尿時間: Day 10 及び 16 の投与 0～12 時間及び 12～24 時間蓄尿した。尿中ジゴキシン濃度測定は血漿中の薬物動態解析の結果、必要であれば実施することとした。なお、血漿中の薬物動態解析の結果、尿中ジゴキシン測定は必要ないと判断した。 (2)　安全性 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、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、体重及び身体所見
評価スケジュール	表 2.7.6.16-2 参照
統計手法	(1)　薬物動態 1)　血漿中濃度及び尿中濃度 ジゴキシンの血漿中濃度について、治療期（Day 10 及び Day 16）ごと、性別ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。また、治療期ごと及び性別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）。血漿中薬物動態解析の結果、尿中ジゴキシン測定は必要ないと判断したため、尿中濃度の解析は実施しなかった。 2)　薬物動態パラメータ 治療期（Day 10 及び Day 16）ごと及び性別ごとのジゴキシンの薬物動態パラメータをに求め、基本統計量を算出した。 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（ジゴキシン単独反復投与及びペマフィブラートとの併用反復投与）、変動効果として被験者を含めた。 ジゴキシンの対数変換後パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）をジゴキシン単独反復投与時とペマフィブラートとの併用反復投与時で比較した。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 内に収まればジゴキシンの薬物動態はペマフィブラートの併用投与による影響がないと判断した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-106）

項目	内　容
	(2)　安全性 1)　有害事象 MedDRA ver 17.0 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、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。 3)　心電図 測定時点ごとの心電図結果及び HR、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcF、RR 間隔の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表を作成した。
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: 2014 年 8 月 13 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 9 月 25 日

表 2.7.6.16-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED	Screening	Check-in	Treatment Period													Follow-up
Day	–30 to –1	–1	1	2 to 3	4	5 to 6	7	8 to 9	10	11	12 to 13	14	15	16	17[a]	20 to 23
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
Adverse events	X	X	X	X	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	X	X	X	X
Vital sign measurements[e,f]	X	X	X		X		X		X	X		X			X	X
12-lead electrocardiogram[g]	X		X						X	X					X	X
Clinical laboratory tests[e,h]	X	X								X					X	X
Administer digoxin[i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Administer Pemafibrate[i]										X	X	X	X	X		
Digoxin PK plasma[j]								X	X	X		X	X	X	X	
Digoxin PK urine[k]									X	X				X	X	
Discharge from clinical unit															X	

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

a: Day 17 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 17 PK assessments 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 morning dosing on days when study drug was administered. Day 11 laboratory results were not available prior to dosing.
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: The electrocardiograms were recorded after the subject had rested for at least 5 minutes in the supine position. Electrocardiograms on Days 1, 10, and 11 were measured 2 hours after dosing.
h: Clinical laboratory tests included hematology, serum chemistry, and urinalysis.
i: Each subject received digoxin 0.25 mg BID (0.5 mg/day) on Day 1 and digoxin 0.25 mg QD on Days 2 through 10. On Days 11 through 16, each subject received Pemafibrate 0.4 mg BID (0.8 mg/day) coadministered with digoxin 0.25 mg QD. On Days 10 and 16, subjects fasted for at least 8 hours before dosing and remained fasted for 4 hours after dosing. Breakfast was not provided on these days. On all other residential days, subjects were dosed at 30 minutes before breakfast after having fasted for 4 hours. On BID dosing days, subjects also received study drug at approximately 30 minutes before dinner. With the exception of Days 10 and 16, subjects received breakfast at approximately 08:30, lunch at 12:30, dinner at 20:30, and a snack at 00:30. Study drug was administered at the same time each dosing day starting at approximately 08:00. Subjects did not receive any oral fluids other than those used to administer the dose for 1 hour before and 1 hour after dosing, with the exception of fluids served with the scheduled meals. The drug dose was administered at 0 hour (starting at approximately 08:00) 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: Blood samples for PK assessment of digoxin were collected before the morning dose on Days 8, 9, 14, and 15; serial blood samples were also collected before dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours after dosing on Days 10 and 16. There was a collection window of ±5 minutes for samples collected for before dosing and through the 2.5-hour time point, and a window of ±10 minutes for samples collected for the 3-hour to 24-hour time points.
k: Interval urine samples for PK assessment of digoxin were collected in 12-hour increments over 24 hours after dosing on Days 10 and 16, and stored for analysis if necessary.
K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 3 から引用

2.7.6.16.2 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 2.7.6.16-3 に示した。

登録された 20 例のうち 19 例（95.0%）が治験を完了した。有害事象のため 1 例が治験を中止した。

表 2.7.6.16-3 被験者の内訳

Disposition	Number (%) of Subjects
Number Enrolled	20
Number Treated	20 (100)
Number Completed	19 (95.0)
Number Discontinued	1 (5.0)
Reason for Discontinuation	
Adverse event	1 (5.0)
Populations	
Safety	20 (100)
Pharmacokinetic	19 (95.0)

Note: The safety population consisted of all subjects who received at least one dose of study drug.
The pharmacokinetic population consisted of all subjects who received digoxin 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-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 4 から引用

(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に、19 例（95.0%）を薬物動態解析対象集団とした。

2.7.6.16.3 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 2.7.6.16-4 に示した。

被験者は大半が白人（75.0%）であった。また、大半が非ヒスパニック又は非ラテン系（60.0%）であった。年齢の範囲は 23～44 歳、平均 BMI は 26.16 kg/m^2 であった。男性（11 例、55.0%）が女性（9 例、45.0%）より多く登録された。

表 2.7.6.16-4 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)	31.2 (6.42)
Min, Max	23, 44
Height (cm)	
Mean (SD)	172.81 (10.754)
Min, Max	153.1, 192.8
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.49 (13.11)
Min, Max	63.6, 110.2
BMI (kg/m²)	
Mean (SD)	26.16 (2.353)
Min, Max	21.9, 29.9
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	8 (40.0)
Not Hispanic or Latino	12 (60.0)
Race (n [%])	
White	15 (75.0)
Black or African American	5 (25.0)
Gender (n [%])	
Male	11 (55.0)
Female	9 (45.0)

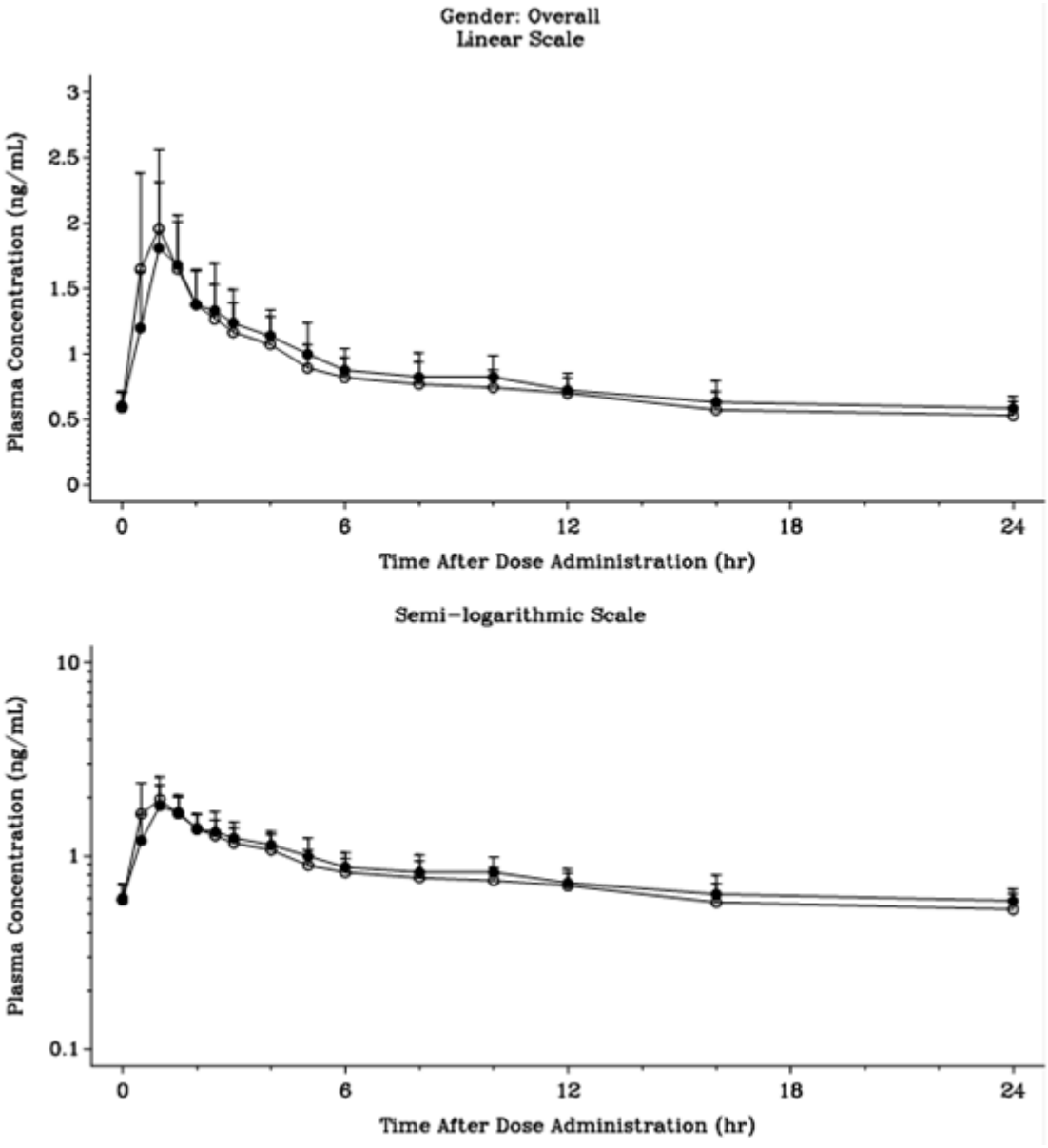
Abbreviations: BMI, body mass index; Max, maximum; Min, minimum.
K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 5 から引用

2.7.6.16.4 薬物動態の結果

(1) ジゴキシンの血漿中濃度推移

ジゴキシンを単独反復投与したときとペマフィブラートと併用反復投与したときの、ジゴキシンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.6.16-1 に示した。

ジゴキシンの血漿中濃度の推移は、ジゴキシン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与投与時とで差は見られなかった。



Note: 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.
K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Figure 1 から引用

図 2.7.6.16-1 ジゴキシン単独反復投与時（Day 10）及びペマフィブラート併用反復投与時（Day 16）の血漿中ジゴキシン濃度の推移（平均値 + 標準偏差)
（上：ノーマルスケール、下：片対数スケール）
（●：ジゴキシン単独反復投与、○：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬物動態解析対象集団）

(2) ジゴキシンの薬物動態パラメータ

ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-5 に示した。

ジゴキシンの薬物動態パラメータは、ジゴキシン単独反復投与時とペマフィブラー

ト併用反復投与時とで明らかな違いは見られなかった。女性と男性被験者の間でも同様の傾向が見られた。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

表 2.7.6.16-5 ジゴキシン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

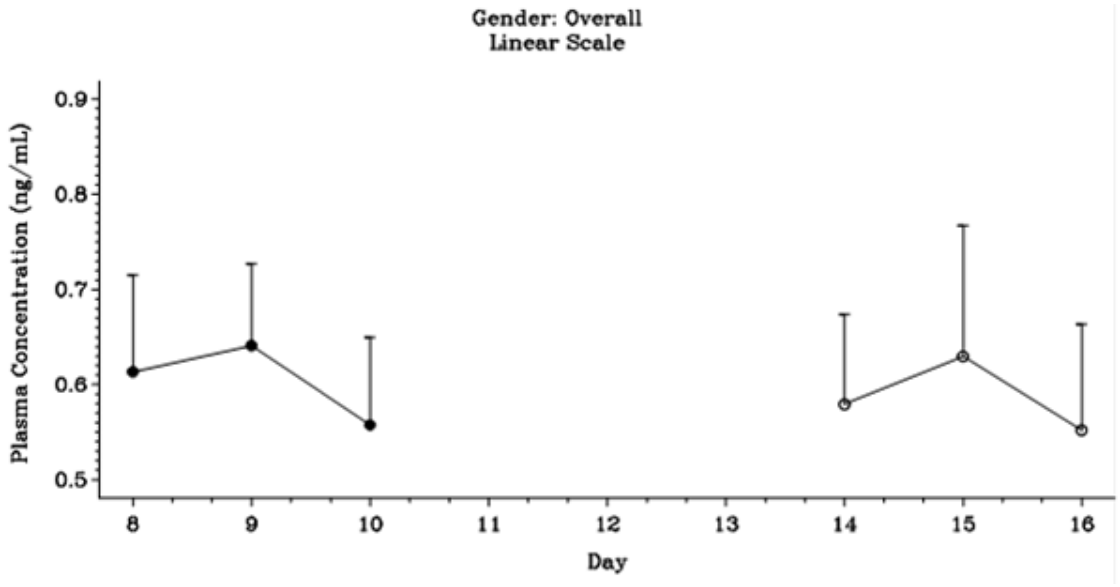
Pharmacokinetic Parameter (Unit)	Treatment			
	n	Digoxin Alone	n	Digoxin with Pemafibrate
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	19.502(17.1)	19	18.454 (18.2)
Cmax (ng/mL)	19	1.887 (21.5)	19	1.949 (28.8)
tmax (h)	19	1.000 (1.00 - 5.00)	19	1.000 (0.50 - 2.03)
$MRT_{0-\tau}$ (h)	7	9.792 (3.5)	19	9.676 (4.1)
CL_{ss}/F (L/h)	19	12.819 (19.0)	19	13.547 (20.9)
Vd_{ss}/F (L)	7	0.312 (32.0)	6	0.378 (45.3)

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

(3) 定常状態でのジゴキシンの最低血漿中濃度（トラフ値）

ジゴキシン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の、定常状態でのジゴキシンの最低血漿中濃度（トラフ値）の推移を図 2.7.6.16-2 に示した。また、定常状態でのジゴキシンの最低血漿中濃度（トラフ値）を表 2.7.6.16-6 に示した。

定常状態でのジゴキシンの最低血漿中濃度（トラフ値）の推移は、ジゴキシン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで類似していた。



K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Figure 2 から引用

図 2.7.6.16-2 ジゴキシン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の定常状態での最低血漿中ジゴキシン濃度（トラフ値）の推移（平均値 + 標準偏差）（●：ジゴキシン単独反復投与、○：ペマフィブラート併用反復投与）（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.16-6ジゴキシン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の定常状態での最低血漿中ジゴキシン濃度（トラフ値）（ng/mL、薬物動態解析対象集団）

	Treatment					
	Digoxin Alone			Digoxin with Pemafibrate		
Statistic	Day 8	Day 9	Day 10	Day 14	Day 15	Day 16
n	19	19	19	19	19	19
Mean	0.614	0.633	0.558	0.585	0.630	0.554
CV%	16.5	14.3	16.5	16.2	21.9	19.6
SD	0.102	0.091	0.092	0.095	0.138	0.109
Min.	0.42	0.49	0.41	0.40	0.46	0.37
Q1	0.554	0.576	0.509	0.531	0.498	0.483
Median	0.597	0.636	0.554	0.579	0.614	0.551
Q3	0.677	0.709	0.625	0.640	0.700	0.660
Max.	0.88	0.78	0.75	0.80	1.00	0.76
Geometric Mean	0.606	0.627	0.550	0.577	0.617	0.544

Abbreviations: CV, coefficient of variation; Max., maximum; Min., minimum; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation.

K-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 7 から引用

(4) ジゴキシンの統計解析結果

ジゴキシンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ジゴキシン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.16-7 に示した。

反復投与後のジゴキシンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ジゴキシン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.0325（0.9511～1.1210）及び 0.9463（0.9090～0.9850）であった。ペマフィブラートの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に含まれおり、ジゴキシンの薬物動態はペマフィブラートの併用投与による影響はないと判断した。

表 2.7.6.16-7 ジゴキシン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値及びその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter	Digoxin + K-877		Digoxin Alone		Ratio[a]	90% CI of Ratio
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means		
Digoxin	Cmax (ng/mL)	19	1.949	19	1.887	1.0325	0.9511 − 1.1210
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	18.454	19	19.502	0.9463	0.9090 − 0.9850

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

2.7.6.16.5 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を表 2.7.6.16-8 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 9 例（45.0%）に発現し、ジゴキシン単独投与期に 20 例中 7 例（35.0%）、ペマフィブラートとの併用投与期に 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。発現割合が高かった有害事象は、頭痛（20 例中 4 例、20.0%）及び悪心（20 例中 2 例、10.0%）であった。

副作用は全被験者 20 例中 4 例（20.0%）に発現し、ジゴキシン単独投与期に 20 例中 1 例（5.0%）、ペマフィブラートとの併用投与期に 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。発現割合が高かった副作用は、頭痛（20 例中 2 例、10.0%）であった。その他、腹痛、悪心及びびくびく感がそれぞれ 1 例（5.0%）に発現した。副作用のうち腹痛がジゴキシン単独投与期に発現したが、他は全てペマフィブラートとの併用投与期に発現した。

ペマフィブラートとジゴキシンとの併用投与期に、中等度の有害事象が 1 例（5.0%、

ウイルス感染）に認められた。その他の有害事象は全て軽度であり、有害事象は全て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なかった。

投与中止に至った有害事象として、被験者 1 例に感覚鈍麻（ジゴキシン投与 9 日後）及び錯感覚（ジゴキシン投与 10 日後）が認められた。いずれも軽度で、処置なしで回復し、治験薬との因果関係は「関連あるとはいえない」と判断された。

表 2.7.6.16-8 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(%)] ジゴキシン単独 (n = 20)	ジゴキシンとペマフィブラート併用 (n = 19)	全体 (n = 20)
有害事象発現例数	7 (35.0)	3 (15.8)	9 (45.0)
【胃腸障害】	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (20.0)
悪心	0	2 (10.5)	2 (10.0)
腹痛	1 (5.0)	0	1 (5.0)
歯痛	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【神経系障害】	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (20.0)
頭痛	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (20.0)
感覚鈍麻	1 (5.0)	0	1 (5.0)
錯感覚	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2 (10.0)	0	2 (10.0)
咳嗽	1 (5.0)	0	1 (5.0)
鼻出血	1 (5.0)	0	1 (5.0)
咽喉刺激感	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【皮膚および皮下組織障害】	2 (10.0)	0	2 (10.0)
丘疹	1 (5.0)	0	1 (5.0)
皮膚刺激	1 (5.0)	0	1 (5.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	1 (5.3)	1 (5.0)
びくびく感	0	1 (5.3)	1 (5.0)
異物感	0	1 (5.3)	1 (5.0)
【感染症および寄生虫症】	0	1 (5.3)	1 (5.0)
ウイルス感染	0	1 (5.3)	1 (5.0)
【血管障害】	1 (5.0)	0	1 (5.0)
潮紅	1 (5.0)	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-877-106(資料 5.3.3.4-10)Table 10 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（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.16.6 結論

(1) 薬物動態の結論

- ペマフィブラートの 0.4 mg 1 日 2 回（0.8 mg/日）反復投与は、P-糖タンパク輸送系の基質であるジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

(2) 安全性の結論

- 有害事象は全被験者 20 例中 9 例（45.0%）に発現した。ジゴキシン単独投与期に 20 例中 7 例（35.0%）、ペマフィブラートとの併用投与期に 19 例中 3 例（15.8%）に発現した。発現割合が高かった有害事象は、頭痛及び悪心であった。
- 副作用は全被験者 20 例中 4 例（20.0%）に発現した。ジゴキシン単独投与期に 20 例中 1 例（5.0%）、ペマフィブラートとの併用投与期に 19 例中 3 例（15.8%）に発現した。
- 発現した有害事象の程度は中等度の有害事象が 20 例中 1 例（5.0%、ウイルス感染、ペマフィブラートとジゴキシンとの併用投与期）、その他の有害事象は全て軽度であった。高度の有害事象、重篤な有害事象、又は死亡は認められなかった。有害事象（感覚鈍麻及び錯感覚、いずれもジゴキシン単独投与期）のため 1 例が治験を中止した。全ての有害事象は治験終了時までに回復した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる変動はなかった。
- 健康成人に対するペマフィブラートの 0.4 mg 1 日 2 回（0.8 mg/日）とジゴキシンの併用反復投与は安全であり、忍容性は良好であった。

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）

（参考資料: 5.3.3.4-11）

2.7.6.17.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	リファンピシンがK-877の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験
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	主目的 健康成人被験者を対象にリファンピシンがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
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 を単独投与し、Day 4 にリファンピシン 600 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用投与した。Day 5～14 にリファンピシン 600 mg を単独投与した後、Day 15 にペマフィブラート 0.4 mg を単独投与した。
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)　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及び最終治験薬投与後 30 日間を通して、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)　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

項目	内　容
	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) 妊娠中若しくは授乳中の者、又は最終治験薬投与後 30 日以内に妊娠を希望する者 3) 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 4) 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 5) 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 6) 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 7) 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 8) 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 9) 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 10) 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 11) 薬剤又は治験薬（フィブラート系薬剤又はリファンピシンも含む）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 12) 治験薬投与開始前 4 週間以内に治験責任医師の判断で、臨床的に問題となる疾病に罹患した者 13) 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 14) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者 15) 治験薬投与開始前 6 ヶ月以内に、タバコ又はニコチン含有物を摂取した者 16) 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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-107）

項目	内　容
	17) 本治験に関与する専門的又は補助的な職員 18) 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 19) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことがある者 20) 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 20 例（ほぼ男女同数） (2) 登録時 20 例（男性、女性各 10 例）、全員が治験を終了した。 【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リファンピシ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) リファンピシン 300 mg カプセル
用法・用量	Day 1: ペマフィブラート 0.4 mg 単独投与 Day 4: リファンピシン 600 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用投与 Day 5～14: リファンピシン 600 mg 1 日 1 回単独投与 Day 15: ペマフィブラート 0.4 mg 単独投与 ・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 ・リファンピシン 600 mg: リファンピシン 300 mg カプセル 2 カプセル 治験薬は毎朝おおよそ 8 時に投与した。Day 4 の投与は薬物動態用の採血（投与後 72 時間）が終了した後に投与した。Day 1、4 及び 15 の治験薬投与は少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。治験薬は 240 mL の水（室温）と共に投与し、投与前後 1 時間は他の飲料等の摂取は禁止した。投与後 4 時間は、必要な検査時を除き、座位又は立位を保った。
投与期間	15 日間（ペマフィブラートは 3 日間、リファンピシンは 11 日間） スクリーニング及び follow-up 検査時を含めて約 54 日間
評価項目	(1) 薬物動態 Day 1、4 及び 15 の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、4 及び 15 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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-107）

項目	内　容
	心電図、体重、身体所見
評価スケジュール	表 2.7.6.17-2 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時(Day 1～3)及びリファンピシンとの併用投与時(Day 4～6）及びリファンピシン単独投与（反復）後にペマフィブラート単独投与時(Day 15 及びそれ以降)]ごと及び性別ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。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 ノンコーパトメント解析により、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算出した。薬物動態パラメータは治療期ごと、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物ごと、性別ごとに基本統計量を示した。 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（Day 1）とリファンピシンとの併用投与時（Day 4）及びリファンピシン 10 日間（Day 5～14）単独投与（反復）後ペマフィブラート単独投与時（Day 15）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リファンピシ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、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象別に集計し、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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-107）

項目	内　容
	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: 2014 年 9 月 15 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 10 月 22 日

表 2.7.6.17-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED	Screening	Check-in	Treatment Period									Follow-up
Day	–30 to –1	–1	1	2 to 3	4	5 to 8	9	10 to 14	15	16 to 17	18[a]	21 to 24
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	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[e,f]	X	X	X		X				X		X	X
12-Lead electrocardiogram[g]	X		X		X				X		X	X
Clinical laboratory tests[e,h]	X	X			X		X		X		X	X
Administer Pemafibrate[i]			X		X				X			
Administer rifampin[i]					X	X	X	X				
Pemafibrate PK plasma[j]			X	X	X	X			X	X	X	
Pharmacogenetic sampling[k]	X	X	X									
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 18 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 18 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. The results of laboratory testing were not available before dosing.

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, 4, and 15 were measured 2 hours after dosing.
h: Clinical laboratory tests included serum chemistry, hematology, and urinalysis.
i: On Days 1, 4, and 15, subjects fasted for at least 8 hours before dosing and remained fasted for 4 hours after dosing. Breakfast was not served on Days 1, 4, and 15. On all other days, subjects received breakfast at 09:00, lunch at 12:00, dinner at 20:00, and a snack at 23:00. With the exception of Day 4, all doses of rifampin were administered 1 hour before breakfast. Pemafibrate and rifampin were administered at the same time each dosing day starting at approximately 08:00. Subjects did not receive any oral fluids other than those used to administer the dose for 1 hour before and 1 hour after dosing on Days 1, 4, and 15. The drug dose was administered at 0 hour (starting at approximately 08:00), 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, 4, and 15. There was a collection window of ±5 minutes for samples collected from predose and through the 2-hour time points and a window of ±10 minutes for samples collected for the 3-hour through 72-hour time points.
k: A single blood sample was collected 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 (but only at one of these time points). Subject participation in the pharmacogenetic sampling was optional.
K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 3 から引用

2.7.6.17.2 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 2.7.6.17-3 に示した。

登録された 20 例全員が治験を完了した。

表 2.7.6.17-3 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-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 4 から引用

(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。

2.7.6.17.3 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 2.7.6.17-4 に示した。

白人が大半（20 例中 14 例、70%）を占め、年齢の範囲は 21～45 歳、平均 BMI は 24.48 kg/m^2 であった。ヒスパニック系又はラテン系、非ヒスパニック系又は非ラテン系が同数、男女も同数であった。

表 2.7.6.17-4 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)	31.5 (8.15)
Minimum, Maximum	21, 45
Height (cm)	
Mean (SD)	168.91 (10.229)
Minimum, Maximum	147.0, 185.6
Weight (kg)	
Mean (SD)	70.01 (11.246)
Minimum, Maximum	56.1, 92.4
Body Mass Index (kg/m²)	
Mean (SD)	24.48 (2.685)
Minimum, Maximum	19.4, 28.5
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	10 (50.0)
Not Hispanic or Latino	10 (50.0)
Race (n [%])	
White	14 (70.0)
Black or African American	5 (25.0)
Multiracial	1 (5.0)
Gender (n [%])	
Male	10 (50.0)
Female	10 (50.0)

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 5 から引用

2.7.6.17.4 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

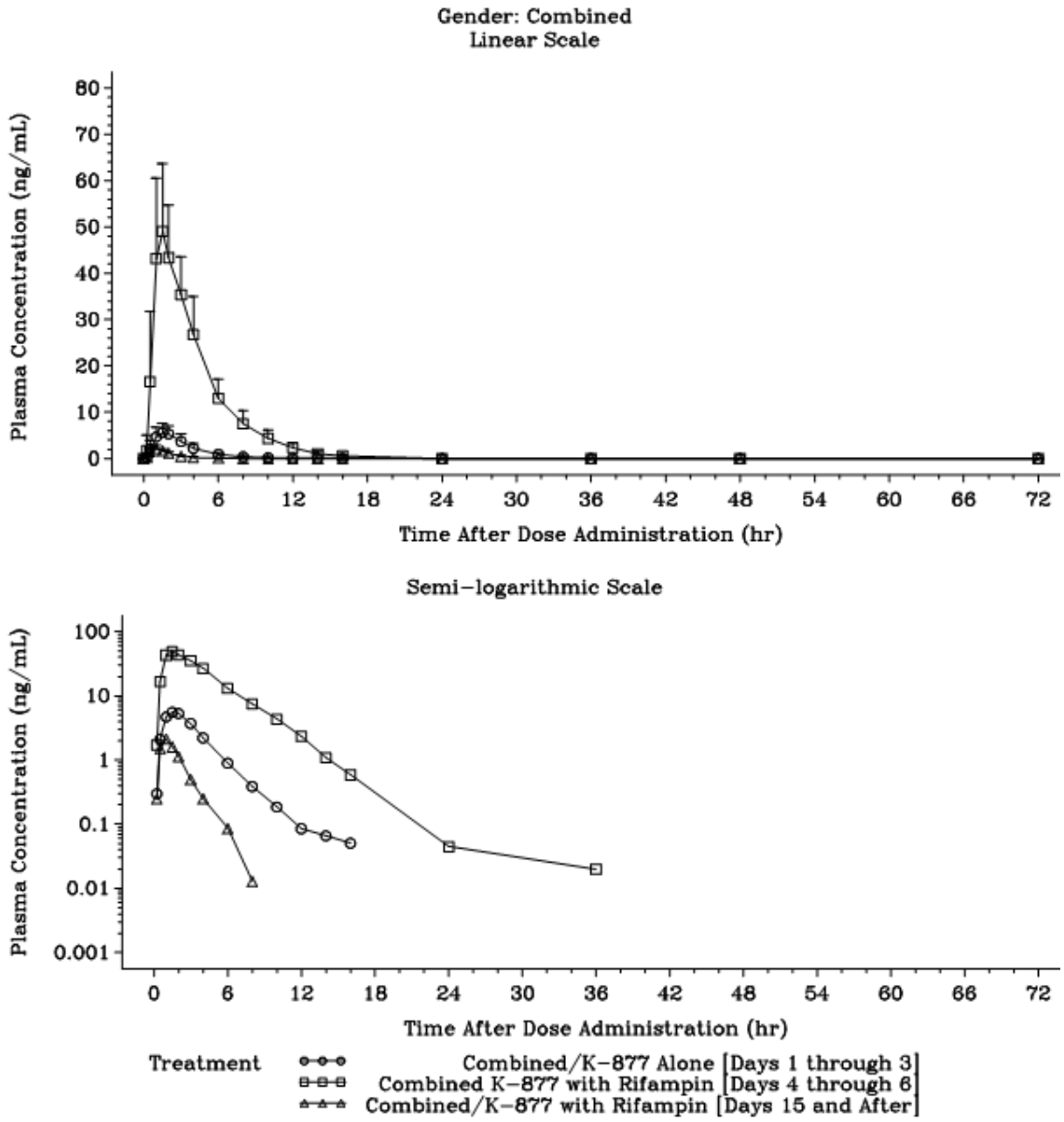
ペマフィブラート単独投与（Day 1）、ペマフィブラートとリファンピシンの併用投与（Day 4）、再度リファンピシン単独投与（反復）後ペマフィブラートを単独投与（Day 15）したときの、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物（K-15828、K-15834、K-23467、K-23469、K-23605）の血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.6.17-1～図 2.7.6.17-6 に示した。

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

ペマフィブラート未変化体、代謝物 K-15828 及び K-15834 の平均血漿中濃度は、リファンピシン併用投与によりペマフィブラート単独投与時より高値を示した。一方、代謝物 K-23467 及び K-23605 の平均血漿中濃度は、リファンピシン併用投与により低値を示した（K-23467 は投与後 10 時間の時点まで、K-23605 は投与後 24 時間の時点まで）。代謝物 K-23469 の平均血漿中濃度は、K-877 単独投与時とリファンピシン併用投与時とで同様であった。

2) ペマフィブラートを単独投与（Day 1）したときと、1 日 1 回 10 日間リファンピシン単独投与（反復）後ペマフィブラートを単独投与（Day 15）したときの比較

ペマフィブラート未変化体、代謝物 K-15828、K-15834 及び K-23467 の平均血漿中濃度は、ペマフィブラート単独投与（Day 15）の方が低値を示した（K-23467 は投与後 3 時間の時点以降）。一方、代謝物 K-23469 及び K-23605 の平均血漿中濃度は、ペマフィブラート単独投与（Day 15）の方が高値を示した（K-23469 は投与後 8 時間の時点まで）。

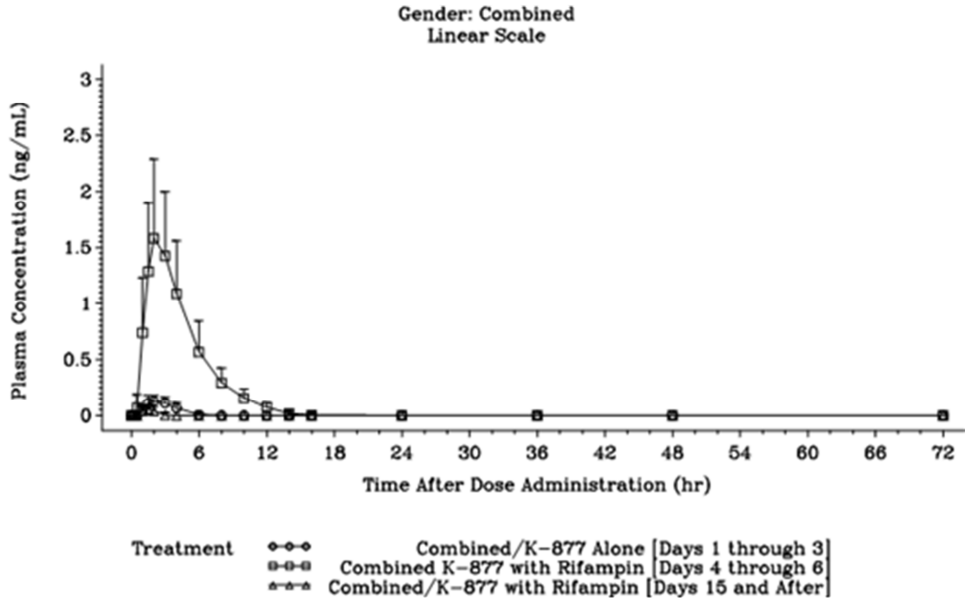


Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.

K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 1 から引用

図 2.7.6.17-1 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: ノーマルスケール、下: 片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）

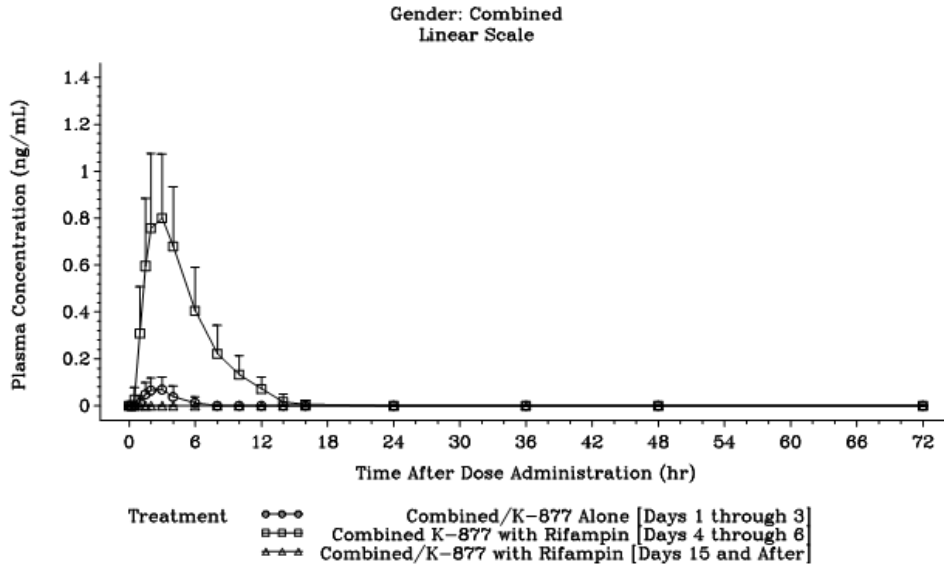


Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.

K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 2 から引用改変

図 2.7.6.17-2 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）（薬物動態解析対象集団）

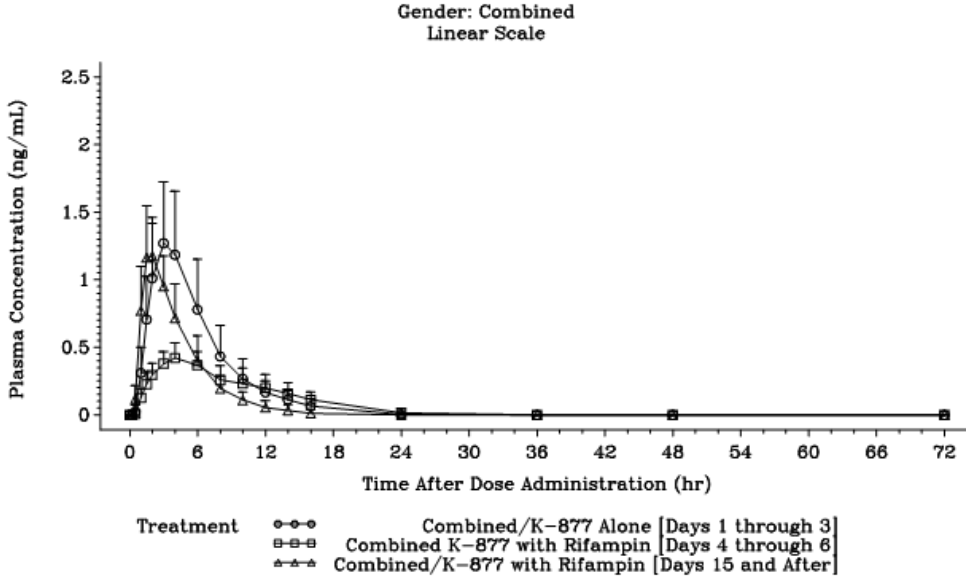


Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.

K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 3 から引用改変

図 2.7.6.17-3 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）（薬物動態解析対象集団）

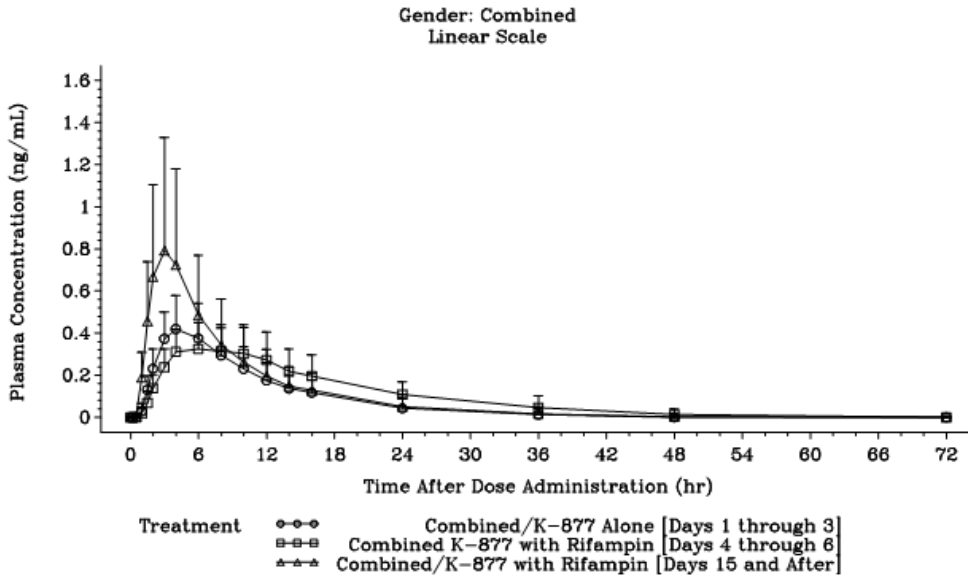


Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.

K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 4 から引用改変

図 2.7.6.17-4 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）（薬物動態解析対象集団）

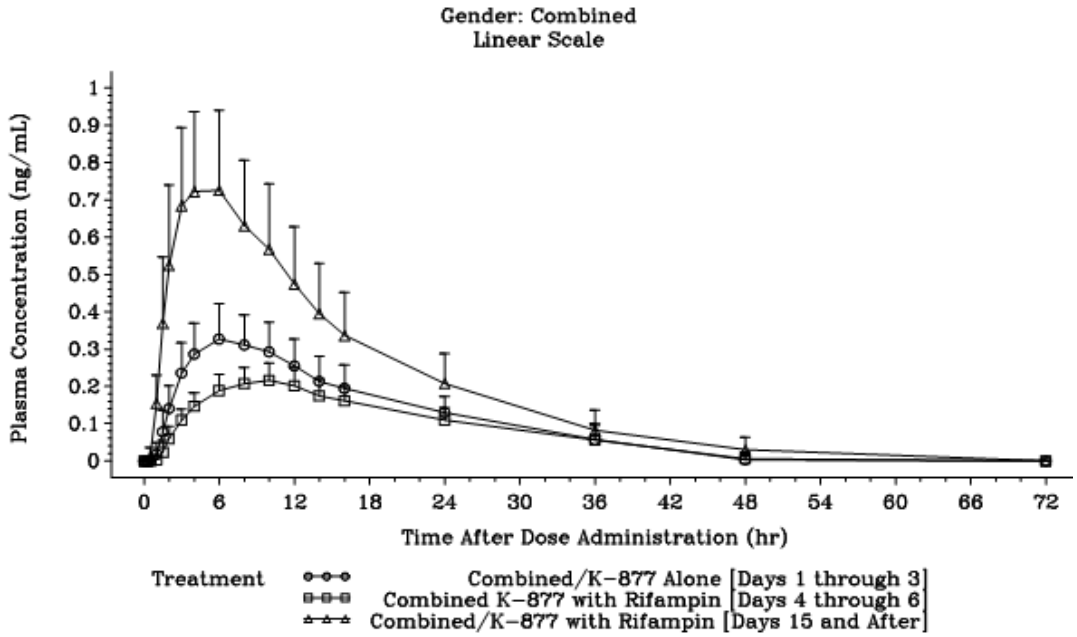


Note: Concentration values from plasma samples drawn outside the collection window specified in the protocol were treated as the nominal sampling times in the concentration summary statistics.

K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 5 から引用改変

図 2.7.6.17-5 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）（薬物動態解析対象集団）



Note: 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.
K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Figure 6 から引用改変

図 2.7.6.17-6 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）（薬物動態解析対象集団）

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

1) ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態パラメータ

ペマフィブラート単独投与及びペマフィブラートとリファンピシンの併用投与後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）の薬物動態パラメータ（幾何平均値、tmax は中央値）を表 2.7.6.17-5 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時でそれぞれ増加した。tmax は、ペマフィブラート単独投与時とリファンピシン併用投与時とで同等であった。$t_{1/2}$ も同等であった。CL/F 及び Vd/F はペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時で低下した。

代謝物 K-15828 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時でそれぞれ増加した（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が多かったため $AUC_{0\text{-}t}$ にて評価した）。代謝物 K-15834 の血漿中濃度は多くの測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であり Cmax 及び AUC は算出

できなかったため、ペマフィブラート単独投与時とリファンピシン併用投与時との比較はできなかった。代謝物 K-23467 及び K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時で減少した。代謝物 K-23469 の Cmax は、ペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時で減少したが、$AUC_{0\text{-}inf}$ は増加した。

代謝物の tmax は、代謝物 K-15828 のみペマフィブラート単独投与時とリファンピシン併用投与時とで同等であったが、他の代謝物ではペマフィブラート単独投与時と比較しリファンピシン併用投与時で遅延した。

表 2.7.6.17-5 ペマフィブラート単独投与時及びリファンピシン併用投与（単回）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）

	Treatment			
Pharmacokinetic Parameter (Unit)	n	Pemafibrate Alone	n	Pemafibrate With Rifampin (Single Dose)
Pemafibrate				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	19.213 (32.7)	20	213.122 (25.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	18	20.027 (32.0)	19	214.369 (25.6)
Cmax (ng/mL)	20	5.672 (32.7)	20	53.512 (18.5)
tmax (h)	20	1.500 (1.50, 3.00)	20	1.500 (0.57, 3.08)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	20	3.115 (14.6)	20	4.001 (10.8)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	18	3.225 (15.2)	19	4.068 (11.2)
$t_{1/2}$ (h)	18	2.057 (25.6)	19	2.416 (19.2)
CL/F (L/h)	18	19.973 (35.6)	19	1.866 (27.7)
Vd/F (L)	18	59.285 (32.1)	19	6.503 (25.5)
K-15828				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	0.269 (54.9)	20	6.804 (41.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	4	0.699 (25.8)	20	7.049 (40.5)
Cmax (ng/mL)	20	0.131 (40.9)	20	1.535 (40.3)
tmax (h)	20	2.000 (1.50, 3.02)	20	2.000 (1.50, 3.08)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	20	2.388 (18.8)	20	4.087 (8.8)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	4	3.861 (18.5)	20	4.443 (9.0)
$t_{1/2}$ (h)	4	1.959 (25.4)	20	2.059 (13.7)
K-15834				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	NC[a] (99.6)	20	4.054 (43.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1	0.770 (NC)	20	4.357 (41.2)
Cmax (ng/mL)	20	NC[a] (67.9)	20	0.779 (35.0)
tmax (h)	16	2.008 (1.50, 4.00)	20	3.000 (1.50, 4.00)
$MRT_{0\text{-}t}$ (h)	16	2.592 (23.8)	20	4.466 (12.9)
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	1	4.522 (NC)	20	5.169 (9.8)
$t_{1/2}$ (h)	1	2.387 (NC)	20	2.526 (13.4)

表 2.7.6.17-5 ペマフィブラート単独投与時及びリファンピシン併用投与（単回）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 Rifampin (Single Dose)
K-23467				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	7.517 (41.4)	20	3.939 (38.1)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	7.907 (40.9)	18	4.772 (33.6)
Cmax (ng/mL)	20	1.249 (34.4)	20	0.417 (26.1)
tmax (h)	20	3.000 (2.00, 4.00)	20	4.000 (3.00, 6.00)
MRT_{0-t} (h)	20	5.365 (12.1)	20	7.414 (14.8)
MRT_{0-inf} (h)	20	6.090 (15.1)	18	10.310 (24.5)
$t_{1/2}$ (h)	20	3.245 (26.0)	18	5.303 (38.1)
K-23469				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	4.007 (55.4)	20	5.355 (57.4)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	4.850 (50.8)	20	6.525 (49.7)
Cmax (ng/mL)	20	0.405 (38.8)	20	0.320 (38.9)
tmax (h)	20	4.000 (3.00, 6.02)	20	6.000 (4.00, 10.00)
MRT_{0-t} (h)	20	8.517 (22.0)	20	12.719 (20.4)
MRT_{0-inf} (h)	19	12.336 (21.8)	20	18.671 (15.5)
$t_{1/2}$ (h)	19	7.452 (32.9)	20	10.938 (18.5)
K-23605				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	5.730 (35.9)	20	4.297 (33.3)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	7.316 (30.5)	20	5.937 (28.8)
Cmax (ng/mL)	20	0.320 (27.9)	20	0.214 (19.9)
tmax (h)	20	6.000 (4.00, 10.00)	20	10.000 (6.00, 10.15)
MRT_{0-t} (h)	20	13.469 (15.3)	20	15.053 (16.7)
MRT_{0-inf} (h)	20	21.373 (17.7)	20	25.822 (17.7)
$t_{1/2}$ (h)	20	13.048 (19.9)	20	15.044 (22.6)

Abbreviations: NC, not calculated.

Notes: The PK parameters Kel, $t_{1/2}$, AUC_{0-inf}, Vd/F, MRT_{0-inf}, 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: 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-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 6 から引用改変

2)　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、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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リファンピシ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 2.7.6.17-6 に示した。

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

ペマフィブラートの代謝物に対しても、リファンピシンの併用投与により薬物相互作用が認められた。なお、代謝物 K-15828 及び K-15834 は多くの被験者で $AUC_{0\text{-}inf}$ の算出ができなかったため、これらの代謝物の全身曝露は $AUC_{0\text{-}t}$ で評価した。

代謝物 K-15828 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、リファンピシ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）はそれぞれ 11.7275 （10.3952～13.2305）及び 25.3351（21.1859～30.2969）であった。

代謝物 K-15834 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、リファンピシ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）はそれぞれ 9.3402（8.2596～10.5621）及び 27.7032（19.5090～39.3392）であった。

代謝物 K-23467 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、リファンピシンの併用投与により統計学的に有意に減少し、幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.3340（0.3067～0.3636）及び 0.5974（0.5550～0.6431）であった。

代謝物 K-23469 の Cmax は、リファンピシンの併用投与により統計学的に有意に減少し、幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.7888（0.7443～0.8360）であった。一方、$AUC_{0\text{-}inf}$ は、リファンピシ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 1.3857（1.3324～1.4412）であった。

代謝物 K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、リファンピシンの併用投与により統計学的に有意に減少し、幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.6677（0.6335～0.7037）及び 0.8115（0.7678～0.8577）であった。

表 2.7.6.17-6 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リファンピシ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 (Unit)	K-877 + Rifampin (Single dose) n	K-877 + Rifampin (Single dose) Geometric LS Means	K-877 Alone n	K-877 Alone Geometric LS Means	Ratio[a]	90% CI of Ratio
K-877	Cmax (ng/mL)	20	53.512	20	5.672	9.4336	8.3626 – 10.6419
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	213.122	20	19.213	11.0928	10.2267 – 12.0323
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	17	218.774	17	20.069	10.9009	9.9154 – 11.9844
K-15828	Cmax (ng/mL)	20	1.535	20	0.131	11.7275	10.3952 – 13.2305
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	6.804	20	0.269	25.3351	21.1859 – 30.2969
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	4	9.610	4	0.699	13.752	10.0118 – 18.8871
K-15834	Cmax (ng/mL)	16	0.861	16	0.092	9.3402	8.2596 – 10.5621
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	16	4.688	16	0.169	27.7032	19.5090 – 39.3392
K-23467	Cmax (ng/mL)	20	0.417	20	1.249	0.3340	0.3067 – 0.3636
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	3.939	20	7.517	0.5240	0.4939 – 0.5559
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	18	4.772	18	7.987	0.5974	0.5550 – 0.6431
K-23469	Cmax (ng/mL)	20	0.320	20	0.405	0.7888	0.7443 – 0.8360
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	5.355	20	4.007	1.3364	1.2785 – 1.3969
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	6.720	19	4.850	1.3857	1.3324 – 1.4412
K-23605	Cmax (ng/mL)	20	0.214	20	0.320	0.6677	0.6335 – 0.7037
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	4.297	20	5.730	0.7500	0.7131 – 0.7888
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	5.937	20	7.316	0.8115	0.7678 – 0.8577

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.

Notes: A linear mixed effect model on the natural-log (ln)-transformed PK 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} for K-15828 (multiple dose rifampin), Cmax and AUC_{0-t} for K-15834 (multiple dose rifampin), and AUC_{0-inf} for K-15834 (single and multiple dose rifampin) was not performed due to insufficient number of profiles with meaningful estimates of Kel.

a: Ratio of Geometric LS means [K-877 + Rifampin (Single dose)/K-877 Alone]

K-877: Pemafibrate

K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 7 から引用改変

(3) ペマフィブラートを単独投与（Day 1）したときと、リファンピシン単独投与（反復）後ペマフィブラートを単独投与（Day 15）したときの比較

1) ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態パラメータ

ペマフィブラート単独投与及びリファンピシン単独投与（反復）後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）の薬物動態パラメータ（幾何平均値、tmax は中央値）を表 2.7.6.17-7 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時（Day 15）の方が低値を示した。tmax 及び $t_{1/2}$ はペマフィブラート単独投与（Day 15）の方がそれぞれ 0.5 時間及び約 1 時間短縮した。CL/F 及び Vd/F はペマフィブラート単独投与時（Day 15）の方が増加した。

代謝物 K-15828 及び K-15834 の血漿中濃度は多くの測定時点で定量下限（0.05 ng/mL）未満であり Cmax 及び $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ は算出できなかったため、ペマフィブラート単独投与時（Day 1 と Day 15）の比較はできなかった。代謝物 K-23467 の Cmax は、ペマフィブラート単独投与時（Day 1 と Day 15）で変動は見られなかったが、$AUC_{0\text{-}inf}$ はペマフィブラート単独投与時（Day 15）で減少した。代謝物 K-23469 及び K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時（Day 15）の方が増加した。

tmax は算出できた全ての代謝物において、ペマフィブラート単独投与時（Day 15）の方が短縮した。

表 2.7.6.17-7 ペマフィブラート単独投与時及びリファンピシン単独投与（反復）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）

	Treatment			
Pharmacokinetic Parameter (Unit)	n	Pemafibrate Alone (Day 1)	n	Pemafibrate With Rifampin (Multiple Dose)(Day 15)
Pemafibrate				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	19.213 (32.7)	20	4.186 (25.5)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	18	20.027 (32.0)	17	4.349 (26.4)
Cmax (ng/mL)	20	5.672 (32.7)	20	2.151 (30.1)
tmax (h)	20	1.500 (1.50, 3.00)	20	1.000 (0.50, 2.02)
MRT_{0-t} (h)	20	3.115 (14.6)	20	1.791 (20.3)
MRT_{0-inf} (h)	18	3.225 (15.2)	17	2.028 (25.2)
$t_{1/2}$ (h)	18	2.057 (25.6)	17	1.046 (41.0)
CL/F (L/h)	18	19.973 (35.6)	17	91.983 (27.3)
Vd/F (L)	18	59.285 (32.1)	17	138.869 (43.0)
K-15828				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	0.269 (54.9)	20	NC[a] (103.4)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	4	0.699 (25.8)	0	NC (NC)
Cmax (ng/mL)	20	0.131 (40.9)	20	NC[a] (75.8)
tmax (h)	20	2.000 (1.50, 3.02)	14	1.500 (1.00, 1.53)
MRT_{0-t} (h)	20	2.388 (18.8)	14	1.447(15.5)
MRT_{0-inf} (h)	4	3.861 (18.5)	0	NC (NC)
$t_{1/2}$ (h)	4	1.959 (25.4)	0	NC (NC)
K-15834				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	NC[a] (99.6)	20	NC[a] (NC)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1	0.770 (NC)	0	NC (NC)
Cmax (ng/mL)	20	NC[a] (67.9)	20	NC[a] (NC)
tmax (h)	16	2.008 (1.50, 4.00)	0	NC (NC)
MRT_{0-t} (h)	16	2.592 (23.8)	0	NC (NC)
MRT_{0-inf} (h)	1	4.522 (NC)	0	NC (NC)
$t_{1/2}$ (h)	1	2.387 (NC)	0	NC (NC)
K-23467				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	7.517 (41.4)	20	5.253 (29.6)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	7.907 (40.9)	20	5.498 (29.2)
Cmax (ng/mL)	20	1.249 (34.4)	20	1.237 (24.2)
tmax (h)	20	3.000 (2.00, 4.00)	20	2.000 (1.50, 4.00)
MRT_{0-t} (h)	20	5.365 (12.1)	20	3.892 (15.1)
MRT_{0-inf} (h)	20	6.090 (15.1)	20	4.426 (17.3)
$t_{1/2}$ (h)	20	3.245 (26.0)	20	2.504 (31.5)

表 2.7.6.17-7 ペマフィブラート単独投与時及びリファンピシン単独投与（反復）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 (Day 1)	n	Pemafibrate With Rifampin (Multiple Dose) (Day 15)
K-23469				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	4.007 (55.4)	20	5.570 (72.7)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	19	4.850 (50.8)	20	6.288 (69.1)
Cmax (ng/mL)	20	0.405 (38.8)	20	0.710 (65.1)
tmax (h)	20	4.000 (3.00, 6.02)	20	3.000 (2.03, 4.00)
MRT_{0-t} (h)	20	8.517 (22.0)	20	7.418 (23.1)
MRT_{0-inf} (h)	19	12.336 (21.8)	20	10.211 (25.1)
$t_{1/2}$ (h)	19	7.452 (32.9)	20	7.077 (42.7)
K-23605				
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	5.730 (35.9)	20	11.779 (35.8)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	7.316 (30.5)	20	13.109 (32.1)
Cmax (ng/mL)	20	0.320 (27.9)	20	0.745 (26.4)
tmax (h)	20	6.000 (4.00, 10.00)	20	4.008 (3.00, 6.10)
MRT_{0-t} (h)	20	13.469 (15.3)	20	12.703 (19.5)
MRT_{0-inf} (h)	20	21.373 (17.7)	20	16.520 (15.1)
$t_{1/2}$ (h)	20	13.048 (19.9)	20	10.469 (16.1)

Abbreviations: NC, not calculated.
Notes: The PK parameters Kel, $t_{1/2}$, AUC_{0-inf}, Vd/F, MRT_{0-inf}, 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: 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-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 6 から引用改変

2) 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-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リファンピシン単独投与（反復）後の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.17-8 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-inf} は、ペマフィブラート単独投与時（Day15）の方が統計学的に有意に減少し、薬物相互作用が認められた。ペマフィブラート単独投与（Day1）に対するペマフィブラート単独投与時（Day15）の Cmax 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.3792（0.3378～0.4257）及び 0.2221（0.2065～0.2389）であった。

代謝物 K-15828 は多くの被験者で AUC_{0-inf} が算出できなかったため、全身曝露は AUC_{0-t} で評価した。代謝物 K-15828 の Cmax 及び AUC_{0-t} は、ペマフィブラート単独投

与時（Day15）の方が統計学的に有意に減少し、幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.5135（0.4643～0.5679）及び 0.1915（0.1410～0.2600）であった。

代謝物 K-23467 の Cmax は、Day1 と Day15 で変動は見られなかった。一方、$AUC_{0\text{-}inf}$ はペマフィブラート単独投与時（Day15）の方が統計学的に有意に減少し、幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.6954（0.6416～0.7537）であった。

代謝物 K-23469 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時（Day15）の方が統計学的に有意に増加し、幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.7511（1.5487～1.9800）及び 1.3265（1.1783～1.4935）であった。

代謝物 K-23605 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時（Day15）の方が統計学的に有意に増加し、幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 2.3239（2.1914～2.4645）及び 1.7918（1.6698～1.9228）であった。

表 2.7.6.17-8 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リファンピシン単独投与（反復）後の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

		K-877 + Rifampin (Multiple dose) (Day15)		K-877 Alone (Day1)			
Analyte	Parameter	n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means	Ratio[a]	90% CI of Ratio
K-877	Cmax (ng/mL)	20	2.151	20	5.672	0.3792	0.3378 – 0.4257
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	4.186	20	19.213	0.2179	0.2044 – 0.2322
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	16	4.355	16	19.610	0.2221	0.2065 – 0.2389
K-15828	Cmax (ng/mL)	14	0.082	14	0.160	0.5135	0.4643 – 0.5679
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	14	0.070	14	0.366	0.1915	0.1410 – 0.2600
K-23467	Cmax (ng/mL)	20	1.237	20	1.249	0.9897	0.8872 – 1.1041
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	5.253	20	7.517	0.6988	0.6415 – 0.7613
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	20	5.498	20	7.907	0.6954	0.6416 – 0.7537
K-23469	Cmax (ng/mL)	20	0.710	20	0.405	1.7511	1.5487 – 1.9800
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	5.570	20	4.007	1.3899	1.2336 – 1.5661
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	19	6.433	19	4.850	1.3265	1.1783 – 1.4935
K-23605	Cmax (ng/mL)	20	0.745	20	0.320	2.3239	2.1914 – 2.4645
	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	20	11.779	20	5.730	2.0558	1.9155 – 2.2064
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	20	13.109	20	7.316	1.7918	1.6698 – 1.9228

Abbreviations: CI, confidence interval; LS, least squares.
Notes: A linear mixed effect model on the natural-log (ln)-transformed PK parameters was performed with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Statistical analysis of Cmax, $AUC_{0\text{-}t}$, and $AUC_{0\text{-}inf}$ was performed only in subjects with evaluable parameters from both treatment arms. Analysis of $AUC_{0\text{-}inf}$ for K-15828 (multiple dose rifampin), Cmax and $AUC_{0\text{-}t}$ for K-15834 (multiple dose rifampin), and $AUC_{0\text{-}inf}$ for K-15834 (single and multiple dose rifampin) was not performed due to insufficient number of profiles with meaningful estimates of Kel.
a: Ratio of Geometric LS means [K-877 + Rifampin (Multiple dose)/K-877 Alone]
K-877: Pemafibrate　　K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 7 から引用改変

2.7.6.17.5 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を表 2.7.6.17-9 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 10 例（50.0%）に発現した。ペマフィブラート単独投与時（Day 1～3）に 20 例中 1 例（5.0%）、ペマフィブラートとリファンピシンの併用投与時に 20 例中 5 例(25.0%)、リファンピシン単独投与(反復)時に 20 例中 2 例(10.0%)及びペマフィブラート単独投与時（Day 15 以降）に 20 例中 5 例（25.0%）に有害事象が発現した。発現割合が高かった有害事象は頭痛及び着色尿でいずれも 20 例中 3 例（15.0%）に、そう痒症が 2 例（10.0%）に発現した。その他の有害事象の発現は全て 1 例であった。

副作用は全被験者 20 例中 4 例（20.0%）に発現した。ペマフィブラートとリファンピシン併用投与時に 20 例中 3 例（15.0%）、ペマフィブラート単独投与時（Day 15）に 20 例中 1 例（5.0%）に副作用が発現した。ペマフィブラート又はリファンピシンの単独投与時に副作用の発現はなかった。発現割合が高かった副作用は着色尿で、リファンピシン併用投与時に 20 例中 3 例（15.0%）に発現した。

ペマフィブラート単独投与時（Day 15 以降）に、被験者 1 例に中等度の嘔吐、浮動性めまい、疲労及び月経困難症が見られたが、それ以外の有害事象は全て軽度であり、有害事象は全て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。

表 2.7.6.17-9 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(%)]				
	K-877 単独投与 (Day 1～3) (n = 20)	K-877 と リファン ピシン 併用投与 (Day 4～6) (n = 20)	リファン ピシン 単独投与 (Day 7～14) (n = 20)	K-877 単独投与 (Day 15 及び それ以降) (n = 20)	全体 (n = 20)
有害事象発現例数	1 (5.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	10 (50.0)
【神経系障害】	0	0	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (20.0)
頭痛	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【腎および尿路障害】	0	3 (15.0)	0	0	3 (15.0)
着色尿	0	3 (15.0)	0	0	3 (15.0)
【胃腸障害】	0	0	0	2 (10.0)	2 (10.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
嘔吐	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)	2 (10.0)
疲労	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
血管穿刺部位内出血	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
【皮膚および皮下組織障害】	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	2 (10.0)
そう痒症	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	2 (10.0)
丘疹	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
【精神障害】	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
不安	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
【生殖系および乳房障害】	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
月経困難症	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
鼻出血	0	0	1 (5.0)	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: ペマフィブラート
K-877-107(資料 5.3.3.4-11)Table 9 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・12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に問題となる異常はなかった。

2.7.6.17.6 結論

(1) 薬物動態の結論

・ ペマフィブラートとリファンピシンの併用投与により、ペマフィブラートの曝露量はペマフィブラート単独投与と比較して増加し、強い薬物阻害作用（5 倍超の増加）が認められた。これはリファンピシンの OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用により、ペマフィブラートの OATP に依存する輸送が阻害された結果と推察された。
・ 1 日 1 回リファンピシン単独投与（反復）後のペマフィブラート単独投与により、ペマフィブラートの曝露量はペマフィブラート単独投与と比較して減少し、中程度の誘導作用（50%～80%に減少）を示した。これはリファンピシンの CYP 誘導作用により、ペマフィブラートの代謝が亢進した結果と推察された。

(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 の単独投与及びリファンピシン 600 mg との併用投与又はリファンピシン 600 mg 単独投与（反復）後の投与は安全であり、忍容性も良好であった。
・ 有害事象は全被験者 20 例中 10 例（50.0%）に発現し、副作用は全被験者 20 例中 4 例（20.0%）に発現した。
・ リファンピシン単独投与（反復）後にペマフィブラートを単独投与したときに発現した中等度の嘔吐、浮動性めまい、疲労及び月経困難症を除き、その他の有害事象の程度は全て軽度であった。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。全ての有害事象は治験終了時までに回復した。
・ 臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常はなかった。また、身体所見にも異常はなかった。

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）

（評価資料: 5.3.4.1-1）

2.7.6.18.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	健康成人男性及び女性被験者に K-877 の 2 用量（臨床用量及び臨床用量を超える用量）を経口単回投与したときの心電図への影響を検討するために陽性対照としてモキシフロキサシンを用いたプラセボ対照、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験: Thorough QT/QTc 評価試験
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)　主目的 • 健康成人を対象として、ペマフィブラート（2 用量: 臨床用量として 0.4 mg 及び臨床用量を超える用量として 1.6 mg）投与後の心室再分極 [個体内変動を用いて QT 間隔を補正する個体別補正（QTcI）時間] を中心に心電図パラメータへの影響をプラセボと比較検討する。 (2)　副次目的 • ペマフィブラート投与後の QTcF（Fridericia 法による補正 QT 間隔）の影響を検討する。 • 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 及び K-23605）の血漿中濃度と QTcI の関係を検討する。 • ペマフィブラート投与後の QTcI の性別による影響を検討し、追加の検討（解析）の必要性を判断する。 • 陽性対照薬（モキシフロキサシン 400 mg）を用いて、本治験の分析感度を評価する。 • ペマフィブラート投与後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、プラセボ対照、陽性対照（モキシフロキサシン）、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、クロスオーバー試験 (2)　治験方法 本治験は下表の 4 コホート（A～D）からなる各群が 4 期のクロスオーバーによる薬剤投与期で構成され、実施された。各被験者を A～D のいずれかの

項目	内　容
	コホートに割付け、Day 1（第 1 期）、6（第 2 期），11（第 3 期）及び 16（第 4 期）の朝に割付けられた薬剤を盲検下で経口単回投与した。

表　コホートの内訳

	第 1 期（Day 1）	第 2 期（Day 6）	第 3 期（Day 11）	第 4 期（Day 16）
コホート A	プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	K-877 0.4 mg	K-877 1.6 mg
コホート B	モキシフロキサシン 400 mg	K-877 1.6 mg	プラセボ	K-877 0.4 mg
コホート C	K-877 0.4 mg	プラセボ	K-877 1.6 mg	モキシフロキサシン 400 mg
コホート D	K-877 1.6 mg	K-877 0.4 mg	モキシフロキサシン 400 mg	プラセボ

K-877: ペマフィブラート

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 18～45 歳の健康な成人男性又は女性志願者、人種は問わない 3)　BMI が 18～30 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 -2）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 9)　以下の臨床的に重要な病歴が無い者: 説明できない失神、先天性 QT 延長症候群又は先天性 QT 延長症候群の家族歴

項目	内　容
	10) スクリーニング検査時に以下の臨床的に重要な異常所見が認められない者: 病歴、身体所見、心電図、バイタルサイン（血圧及び HR）及び血清学的検査（HBV、HCV、HIV）を含む臨床検査。特に、心電図については以下の事項について確認すること • QTcF は男性であれば< 450 ms、女性であれば ＜470 ms であること（この確認のため、スクリーニング検査時の心電図測定機器は QTcF 算出アルゴリズムが組み込まれているもので行うことを許容する） • HR は 40～90 bpm であること • リズム障害（洞性不整脈以外）、心房伝導障害 [I 度の心房ブロック（PR 間隔 ＞208 ms）を含む]、早期興奮（PR 間隔 ＜120 ms）、急性若しくは慢性の虚血の兆候、心室内伝導異常（QRS 間隔 ＞110 ms）、又は異常 T 波のないこと。早い再分極及びわずかな ST 減少（＜0.5 mm）は、正常な変動と判断する (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 ＜60 mmHg の者 3) 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 HR 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、洞不全症候群若しくは 1～3 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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-102）

項目	内　容
	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 18) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことのある者 19) トルサード・ド・ポアンツ（Torsade de Pointes）のリスク因子となる病歴（説明できない失神、先天性 QT 延長症候群、心不全又は低カリウム血症）を有する者 20) 過去に PPARα 作動薬又はキノロン系抗生物質の治療でアレルギー反応若しくは不耐応の既往歴がある者
被験者数	(1) 計画時: 56 例（4 コホート、コホートあたり各 14 例、おおよそ男性、女性各 7 例、合計で男性、女性各 28 例とする） (2) 登録時: 56 例（4 コホート、コホート A～D でそれぞれ 14、13、15、14 例、合計で男性 25 例、女性 31 例であった）、うち 55 例が治験を完了した。 [被験者数の設定根拠] 心電図解析 CRO（Cardiocore Labs, Inc）の情報に基づき症例数の算出を行った。既に実施済みのクロスオーバー試験で薬剤投与前のベースラインからの差の個体内標準偏差は 8 ms 未満であることが明示されたことから、検出力 90%で帰無仮説（H_0: ΔΔQTcImax = 10 ms）を否定することができる被験者数は、44 例と算出された。このとき、薬剤投与後 14 点の全心電図測定ポイントで、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の被験者平均の最大値は 3 ms を超えないと仮定した。4 期クロスオーバー試験中のドロップアウトを考慮して、56 例の被験者を登録し、4 コホートに割付けた。
治験薬	(1) ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2) モキシフロキサシン 400 mg 錠を封入したカプセル (3) プラセボ錠 (4) プラセボカプセル プラセボ錠とペマフィブラート錠、プラセボカプセルとモキシフロキサシン 400 mg 錠を封入したカプセルは互いに識別不能であった。
用法・用量	Day 1（第 1 期）、6（第 2 期），11（第 3 期）及び 16（第 4 期）の朝、各被験者に割付けられた薬剤 [ペマフィブラート 0.4 mg、ペマフィブラート 1.6 mg、モキシフロキサシン 400 mg、プラセボ（ダブルダミー方式で錠剤 8 錠と 1 カプセル）] を各期盲検下で経口単回投与後、それぞれ 4 日間の休薬期間をおき、クロスオーバー試験で実施した。 ・ペマフィブラート 0.4 mg: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 2 錠 + プラセボ

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-102）

項目	内　容
	錠 6 錠 + プラセボカプセル 1 カプセル ・ペマフィブラート 1.6 mg: ペマフィブラート 0.2 mg 錠 8 錠 + プラセボカプセル 1 カプセル ・モキシフロキサシン 400 mg: プラセボ錠 8 錠 + モキシフロキサシン 400 mg 錠を封入したカプセル 1 カプセル ・プラセボ: プラセボ錠 8 錠 + プラセボカプセル 1 カプセル 投与日の投与時間はおおよそ同じ時間（基本的に朝 8 時）とし、少なくとも 8 時間の絶食下に 240 mL の水（室温）と共に投与した。投与後 4 時間は絶食とし、座位又は立位を保った。投与前後 1 時間は他の飲料等の摂取は禁止した。
投与期間	各被験者のスクリーニング後約 25 日間
評価項目	(1)　薬力学 1)　主要評価項目 被験者ごとにペマフィブラート（2 用量: 臨床用量として 0.4 mg 及び臨床用量を超える用量として 1.6 mg）投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の全被験者の平均値の最大値（全時点） 2)　副次的評価項目 • ペマフィブラート投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcF のベースラインからの差（ΔΔQTcF）の平均値の最大値 • 心電図パラメータ: PR 間隔、QRS 間隔、HR、及び T 波又は U 波の異常波形 • カテゴリカル解析: QTcI 及び QTcF の絶対値（> 450、> 480 及び> 500 ms）の頻度及び時間を一致させ、プラセボ調整したベースラインからの差（> 30 及び> 60 ms）の頻度 • ペマフィブラート投与後の QTcI の性別による影響 • 主要評価項目と同様の解析手法によるモキシフロキサシン投与後の ΔΔQTcI に基づく分析感度の評価 • 血漿中ペマフィブラート未変化体及びその代謝物濃度に対する時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI（ΔΔQTcI）のベースラインからの差との関係 (2)　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）の薬物動態パラメータ • Cmax、tmax、$AUC_{0\text{-inf}}$、$AUC_{0\text{-t}}$、$AUC_{0\text{-}\tau}$、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） (3)　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、

項目	内　容
	尿検査)、バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧、HR、呼吸数、体温)、12 誘導心電図、身体的所見
評価スケジュール	表 2.7.6.18-2 参照
統計手法	(1)　薬力学 1)　主要評価項目 • 被験者ごとに主要評価項目であるペマフィブラート（2 用量: 臨床用量として 0.4 mg 及び臨床用量を超える用量として 1.6 mg）投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）について、コホート、コホート別被験者、投与薬剤、投与期、心電図測定時点、投与薬剤－心電図測定時点相互作用、並びに被験者別及び投与期別ベースラインを効果とした繰り返し測定型線形混合効果モデルを用いて、各測定時点におけるペマフィブラート各用量とプラセボとの差を求め、差の片側 95%信頼区間の上限値を算出した。その結果に基づき、ΔΔQTcI の最大値（ΔΔQTcImax）が帰無仮説（H_0: ΔΔQTcImax = 10 ms）を棄却できるか否かを検討した。 2)　副次的評価項目 • QTcI に加え、QTcF、PR 間隔、QRS 間隔、HR についても同様に評価した（T 波又は U 波の異常波形の評価を含む)。 • ペマフィブラート投与後の性別による QTcI への影響として、それぞれの心電図測定点における、性別、投与期、投与薬剤、性別－投与薬剤相互作用、投与期別ベースラインの影響を検討した。性別－投与薬剤間の相互作用で性差が見られた場合（$p \leq 0.05$)、主要評価項目に対して更に検討することとした。 • 陽性対照薬としてのモキシフロキサシン 400 mg 投与後の QTcI 間隔の変化を用いて、本治験の分析感度を検証した。モキシフロキサシン 400 mg 投与 2、3 及び 4 時間後のプラセボ調整した QTcI のベースラインからの差について、片側 98.33%信頼区間の下限値が 5 ms を超えるか否かで評価した。 • 血漿中ペマフィブラート未変化体及びその代謝物濃度（常用対数濃度表示）に対する時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）との関係について線形混合効果モデルを用いて検討した。 (2)　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）の血漿中濃度について、用量ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。また、用量ごとに、ペマフィブラート未変化体及びその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)。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-102）

項目	内　容
	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求め、用量別、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物別、性別の基本統計量を算出した。 (3)　安全性 1)　有害事象 MedDRA ver16.1 を用いて有害事象をコーディングした。投与薬剤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。また、副作用の発現例数及び発現割合も同様に集計した。有害事象のうち投与薬剤との因果関係が「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」を副作用とした。 2)　臨床検査及び生理学的検査 臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図パラメータは、各検査時期の測定値及びベースライン（Day 1 投与前）からの差の基本統計量を投与薬剤群ごとに算出した。また、臨床検査項目では、投与薬剤ごと、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。
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: 2014 年 1 月 23 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 4 月 7 日

表 2.7.6.18-2 治験のスケジュール

	Screen	Check-in	BL	TREATMENT PERIOD																							FU
				Day of Dosing															Postdose Assessment Days						D/C	
	Day –30 to Day –2	Day –2	Day –1	1 6 11 16															2 7 12 17		3 8 13 18	4 9 14	5 10 15	Day 19	Days 22-24
Hours Relative to Dosing				-1	-0.5	-0.25	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14	16	22.5	24	48	72	96		
Informed consent	X																									
Admission to clinical unit		X																								
Demographics/medical history[a]	X	X																								
Height/weight and BMI	X																									
Physical examination	X	X																			X			X	X	X
Vital sign measurements[b]	X	X	X	X																	X	X	X	X	X	X
Serum pregnancy test[c]	X	X																								
Serum FSH test[c]	X																									
Urine drug screen[d]	X	X																								
HBsAg, HCV, HIV	X																									
Clinical laboratory tests[e]	X	X																			X				X	X
12-Lead safety ECG[f]	X	X	X	X								X									X			X	X	X
PD 12-lead ECG[g]			X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Randomized to treatment sequence[h]			X																							
Administer study drug[i]							X																			
PK blood sample[j]							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discharge from clinical unit[k]																									X		

Abbreviations: BL, baseline; BMI, body mass index; D/C, discharge; ECG, electrocardiogram; FSH, follicle-stimulating hormone; FU, follow-up; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic.

a : Demographics and medical history included demographic information, medication history, and a brief and relevant medical and social history (including tobacco use and alcohol consumption).

b: Vital sign measurements included blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature. Blood pressure and heart rate were measured with subjects in

the supine position after the subject had been resting in the supine position for at least 5 minutes.

c: All female subjects must have had a negative serum pregnancy test. Postmenopausal female subjects (with amenorrhea for at least 1 year) had a serum FSH test at Screening.

d: The urine drug screen included alcohol, amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine metabolites, cotinine, opiates, and oxycodone.

e: Clinical laboratory tests included hematology, coagulation, serum chemistry, and urinalysis.

f: The 12-lead safety ECGs were collected using a conventional machine after the subject had been resting supine for at least 10 minutes. Predose safety ECGs were performed on Days 1, 6, 11, and 16 prior to dosing. The postdose safety ECGs performed on Days 1, 6, 11, and 16 were performed at 2 hours after dosing and were completed prior to the start of the 2-hour PD ECG time window. On Days 5, 10, and 15, the safety ECGs were performed after vital sign measurements had been completed.

g: The Holter recordings started about 75 minutes before dosing on Days 1, 6, 11, and 16 and continued for 24 hours. The PD 12-lead ECGs were extracted from Holter recordings during a 10-minute window that began at the following nominal time points on Days –1, 1, 6, 11, and 16: –1, –0.5, and –0.25 hours before dosing and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, and 22.5 hours after dosing. There was a 10-minute rest period before each extraction window.

h: Randomization was performed on Day 1 before dosing.

i: Study drug was to be administered at the same time each dosing day starting at approximately 8:00 AM. Subjects fasted for at least 8 hours before receiving the dose and remained fasted for 4 hours after dosing. The drug dose was administered at 0 hour (starting at approximately 8:00 AM) 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: All postdose PK blood collections occurred after the conclusion of the 10-minute ECG extraction windows whenever a PK collection sample coincided with an ECG time point. The 72-hour PK sample following Day 16 was collected before discharge on Day 19.

k: Subjects could be discharged at any time after all study procedures had been completed on Day 19.

K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 3 から引用

2.7.6.18.2 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を表 2.7.6.18-3 に示した。

コホート A～D でそれぞれ 14、13、15、14 例、計 56 例を無作為に割付け、そのうち 55 例（98.2%）が治験を完了した。治験を中止した 1 例（1.8%）の中止理由は、有害事象（腹部不快感）の発現であった。

56 例全ての症例を安全性解析対象集団、薬力学解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.18-3 被験者の内訳

Disposition	Number (%) of Subjects				
	Sequence A	Sequence B	Sequence C	Sequence D	All Subjects
Number Randomized	14	13	15	14	56
Number Treated	14 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)
Number Completed	14 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	13 (92.9)	55 (98.2)
Number Discontinued	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.8)
Reason for Discontinuation					
Adverse Event	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.8)
Populations					
Safety	14 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)
Pharmacokinetic	14 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)

Note: Sequence: A = placebo/moxifloxacin 400 mg/Pemafibrate 0.4 mg/Pemafibrate 1.6 mg;
B = moxifloxacin 400 mg/Pemafibrate 1.6 mg/placebo/Pemafibrate 0.4 mg;
C = Pemafibrate 0.4 mg/placebo/Pemafibrate 1.6 mg/moxifloxacin 400 mg;
D = Pemafibrate 1.6 mg/Pemafibrate 0.4 mg/moxifloxacin 400 mg/placebo.
The safety population consisted of all subjects who received at least 1 dose of study drug. The pharmacokinetic population included all subjects who received active Pemafibrate and had sufficient concentration data to obtain reliable estimates of at least 1 of the key pharmacokinetic parameters. Percentages were calculated using the number randomized as the denominator.

K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 5 から引用

2.7.6.18.3 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 2.7.6.18-4 に示した。

平均年齢は 30.6 歳（18～45 歳）、平均 BMI は 25.70 kg/m^2 であった。被験者の 75%は非ヒスパニック又は非ラテン系であり、白人が 58.9%、アフリカ系アメリカ人が 35.7%を占めていた。人口統計学的及び他の基準値のデータは、コホート間で同様であった。

表 2.7.6.18-4 人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

Demographics	Sequence A	Sequence B	Sequence C	Sequence D	All Subjects
	(n = 14)	(n = 13)	(n = 15)	(n = 14)	(n = 56)
Age (years)					
Mean (SD)	30.0 (7.77)	31.3 (6.40)	28.0 (7.56)	33.2 (7.97)	30.6 (7.52)
Minimum, Maximum	21, 45	20, 41	18, 44	18, 45	18, 45
Gender, (n [%])					
Male	6 (42.9)	6 (46.2)	7 (46.7)	6 (42.9)	25 (44.6)
Female	8 (57.1)	7 (53.8)	8 (53.3)	8 (57.1)	31 (55.4)
Height (cm)					
Mean (SD)	166.06 (9.742)	167.82 (11.649)	167.73 (8.866)	168.39 (9.339)	167.50 (9.666)
Minimum, Maximum	148.1, 185.5	151.5, 187.5	150.2, 183.8	154.0, 184.5	148.1, 187.5
Weight (kg)					
Mean (SD)	69.54 (11.802)	74.32 (9.020)	70.67 (11.881)	74.89 (11.783)	72.29 (11.170)
Minimum, Maximum	52.9, 85.7	62.5, 91.3	52.7, 91.7	55.9, 97.3	52.7, 97.3
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	25.14 (3.166)	26.48 (2.760)	25.01 (2.924)	26.28 (2.076)	25.70 (2.768)
Minimum, Maximum	20.0, 29.1	20.1, 29.7	21.3, 29.9	22.2, 29.9	20.0, 29.9
Ethnicity (n [%])					
Hispanic or Latino	5 (35.7)	4 (30.8)	3 (20.0)	2 (14.3)	14 (25.0)
Not Hispanic or Latino	9 (64.3)	9 (69.2)	12 (80.0)	12 (85.7)	42 (75.0)
Race (n [%])					
White	8 (57.1)	6 (46.2)	10 (66.7)	9 (64.3)	33 (58.9)
Black or African-American	6 (42.9)	6 (46.2)	4 (26.7)	4 (28.6)	20 (35.7)
Asian	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.8)
Multiracial	0	1 (7.7)	1 (6.7)	0	2 (3.6)

Note: Sequence: A = placebo/moxifloxacin 400 mg/Pemafibrate 0.4 mg/Pemafibrate 1.6 mg;
B = moxifloxacin 400 mg/Pemafibrate 1.6 mg/placebo/Pemafibrate 0.4 mg;
C = Pemafibrate 0.4 mg/placebo/Pemafibrate 1.6 mg/moxifloxacin 400 mg;
D = Pemafibrate 1.6 mg/Pemafibrate 0.4 mg/moxifloxacin 400 mg/placebo.

K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 7 から引用

2.7.6.18.4 薬力学の結果

薬力学解析対象集団のデータ特性を表 2.7.6.18-5 に示した。

表 2.7.6.18-5 薬力学解析対象集団のデータ特性

Treatment	Number of Subjects with ECG Data	Number of Subjects with ECG Data for Change from Baseline
Placebo	55	55
Pemafibrate 0.4 mg	56	56
Pemafibrate 1.6 mg	56	55
Moxifloxacin 400 mg	55	55

Abbreviations: ECG, electrocardiogram.
Note: The pharmacodynamic population comprised all available electrocardiograms extracted from the Holter monitor from all subjects who were dosed. All available posttreatment corrected QT interval data were used.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 6 から引用

薬力学解析対象集団の被験者数は 56 例（男性 25 例、女性 31 例）であった。当初計画されていた薬剤投与 22.5 時間後の心電図 222 点のうち 23 点は、ホルター心電図モニターの技術的エラーにより、取得できなかった。1 例（被験者番号 116）は、プラセボ及びモキシフロキサシン投与期の心電図が取得できなかった。また、他の 1 例（被験者番号 122）では、ペマフィブラート 1.6 mg 投与期のベースライン時の心電図データが解釈不能と判断され、その期のベースラインからの差が算出できなかった。

心電図測定実施が計画された 19040 枚（56 例 × 5 期 × 17 点 × 4 枚）の心電図のうち、18643 枚（97.9%）を解析した。1 時点で 4 回の心電図は、4696 測定点のうち 4647 点（99.0%）で取得した。主要評価項目の QTcI の変動を示す個体内標準偏差は 5.8 ms と非常に小さく、心電図の取得及び解析作業が良好に行われたことを示していた。

(1) 本治験の分析感度の検証結果

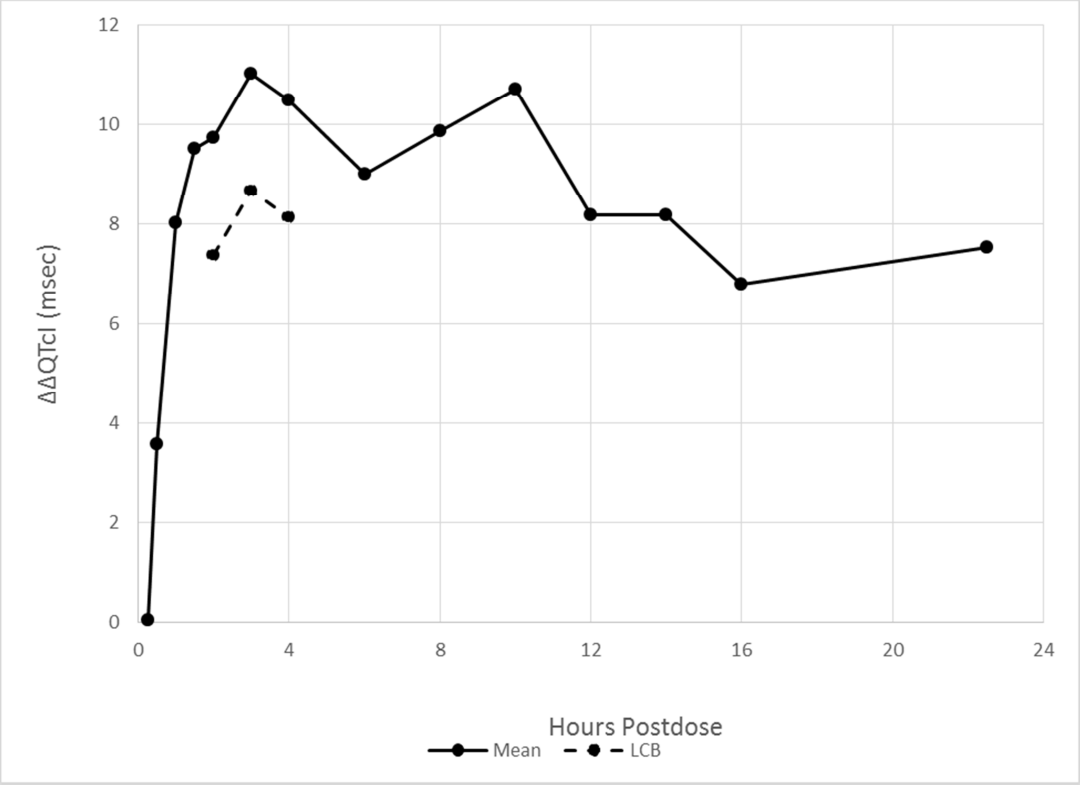
本治験の心電図の分析感度を検証するために、計画された時間（モキシフロキサシン 400 mg 投与後 2、3 及び 4 時間）における ΔΔQTcI の片側 98.33%の信頼区間下限値を用いて評価した結果を表 2.7.6.18-6 に示した。

モキシフロキサシン投与 2､3 及び 4 時間後のベースラインからのプラセボ調整後の QTcI（ΔΔQTcI）は全て 5 ms を超えた。ΔΔQTcI の最大値は投与 3 時間後の 11.03 ms で、片側 98.33%の信頼区間下限値は 8.67 ms であった。また、モキシフロキサシン投与 22.5 時間後の ΔΔQTcI の推移は、これまでに報告されているモキシフロキサシン投与後の推移と同様であった（図 2.7.6.18-1）。以上の結果から、本治験の心電図の分析感度は検証された。

表 2.7.6.18-6 モキシフロキサシンとプラセボ投与後の QTcI のベースラインからの平均値の差及びベースラインからのプラセボ調整後のモキシフロキサシンの QTcI（ΔΔQTcI）の最小二乗平均とその片側 98.33%信頼区間の下限値（ms）（薬力学解析対象集団）

Hours After Dosing	Placebo		Moxifloxacin 400 mg		Moxifloxacin Less Placebo	
	n	Mean	n	Mean	LS Means	98.33% LCB
2	54	1.21	54	10.95	9.74	7.38
3	54	–0.01	54	11.02	11.03	8.67
4	54	2.00	55	12.50	10.50	8.15

Abbreviations: LCB, lower confidence bound; LS, least square; QTcI, individually corrected QT interval.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 8 から引用



Abbreviations: ΔΔQTcI, time-matched placebo-corrected and baseline-corrected change of QTcI; LCB, lower confidence bound; QTcI, individually corrected QT interval.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Figure 1 から引用

図 2.7.6.18-1 モキシフロキサシン投与後のベースラインからのプラセボ調整後の QTcI（ΔΔQTcI）の推移と 3 点の片側 98.33%信頼区間の下限値（薬力学解析対象集団）

(2) 主要評価項目: 被験者ごとにペマフィブラート投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の全被験者の平均値の最大値

ペマフィブラート（0.4 mg 及び 1.6 mg）投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の最小二乗平均及び片側 95%信頼区間の上限値を表 2.7.6.18-7 に示した。

ΔΔQTcI の最小二乗平均の最大値はペマフィブラート 1.6 mg 投与 22.5 時間後の 1.43 ms で、片側 95%信頼区間の上限値は 3.38 ms（最大値）であった。片側 95%の信頼区間上限値の最大値が 10 ms 未満であり、主要評価項目の帰無仮説が棄却されたことから、健康成人における K877 投与による ΔΔQTcI への影響は認められなった。

ペマフィブラート 0.4 mg 投与後の ΔΔQTcI の範囲は-1.33～1.16 ms であり、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後は-3.01～1.43 ms であった。ペマフィブラート 1.6 mg 投与 4 時間後から 16 時間後の ΔΔQTcI はベースラインより下回る傾向が見られたが、ペマフィブラート 0.4 mg 投与後ではほとんど変動は見られなかった。両投与量間の ΔΔQTcI の最大差は投与 14 時間後の 3.25 ms（ペマフィブラート 0.4 mg: 0.66 ms、ペマフィブラート 1.6 mg: -2.59 ms）であった。

表 2.7.6.18-7 ペマフィブラートの 2 用量を投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の最小二乗平均及び片側 95%信頼区間の上限値（ms）（薬力学解析対象集団）

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

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

(3) 副次的評価項目

1) QTcF

ΔΔQTcF について ΔΔQTcI と同様に解析した結果、最小二乗平均の最大値はペマフィブラート 1.6 mg 投与 22.5 時間後の 1.07 ms、片側 95%信頼区間の上限値は 2.98 ms（最大値）であり、QTcI と同様ペマフィブラート投与による QTcF への影響は認めら

れなった。

ペマフィブラート 0.4 mg 投与後の ΔΔQTcF の範囲は-1.5～0.53 ms、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後は-4.19～1.07 ms であった。また、ΔΔQTcI と同様、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後に ΔΔQTcF がベースラインより下回る傾向が見られたものの、ペマフィブラート 0.4 mg 投与後はほとんど変動が見られなかった。

2) HR

ペマフィブラート 1.6 mg 投与後とプラセボ投与後との HR の差は小さく、最大値はペマフィブラート 1.6 mg 投与 8 時間後の 1.8 bpm（片側 95%信頼区間の上限値: 最大値 3.17 bpm）であった。経過時間又は投与薬剤による変動に一定の傾向は認められなかった。

3) PR 間隔及び QRS 間隔

PR 間隔のベースラインからの差の平均値は全ての投与薬剤で小さく、最小値はペマフィブラート 0.4 mg 投与 8 時間後で-5.7 ms、最大値はプラセボ投与 0.5 時間後で 0.9 ms であった。経過時間又は投与薬剤による変動に一定の傾向は認められなかった。

QRS 間隔のベースラインからの差の平均値は、全ての投与薬剤でわずかであった（-1.6 ms: モキシフロキサシン 400 mg 投与 10 時間後～0.7 ms: プラセボ投与 6 時間後）。経過時間又は投与薬剤による変動に一定の傾向は認められなかった。

4) 性別

ペマフィブラート投与後の性別による ΔΔQTcI への影響を検討した結果、ペマフィブラート 0.4 mg 投与 22.5 時間後のみで有意差が認められ、男性が-0.48 ms に対し、女性は 3.79 ms（$p = 0.043$）であった。ペマフィブラート 1.6 mg 投与 22.5 時間後の ΔΔQTcI は男性が 3.46 ms に対し、女性は 1.74 ms であった。主要評価項目に対して有意差が認められたのは 1 点のみであったこと、問題となる所見がなかったことから、ペマフィブラート投与後の ΔΔQTcI に性別による影響はないと判断し、以後の性別による解析は実施しなかった。

5) カテゴリカル解析

(a) QTc 絶対値

QTcI が 450 ms 超の被験者は 4 例（プラセボ 1 例、ペマフィブラート 0.4 mg 2 例、ペマフィブラート 1.6 mg 1 例）のみで、頻度は極めて低かった。これら被験者の心電図測定において、QTcI が 450 ms 超は 17 回で、そのうち 15 回は 1 例の被験者がペマフィブラート 0.4 mg 及びペマフィブラート 1.6 mg 投与時に記録し、最大 QTcI 値は 460 ms（ペマフィブラート 0.4 mg 投与 22.5 時間後、ベースライン値 453 ms）であった。また、QTcF が 450 ms 超の被験者は 1 例で 3 回記録し、最大 QTcF 値は 454 ms（ペマフィブラート 0.4 mg 投与後、ベースライン値 447 ms）であった。

(b) QTc 変化量

QTc の変動が 30 ms 超の被験者は 1 例で、ペマフィブラート 1.6 mg 投与 6 時間後に

記録し、QTcI 変化量は 39 ms、QTcF 変化量は 33 ms であった。

(c) HR

HR 100 bpm 以上の被験者はペマフィブラート 1.6 mg 投与時に 3 例で、そのうち 1 例は投与 12 時間後の HR が 109 bpm であった。一方、HR 40 bpm 超 50 bpm 以下の被験者はペマフィブラート 1.6 mg 投与時にほぼ全ての測定時点で認められ、特に投与 0.25 時間後で最大 6 例（11%）に観察された。HR 42 bpm 未満の被験者はいなかった。

HR のベースラインからの変動を増加又は減少で見た場合、HR の増加はほとんど認められなかった。ペマフィブラート 1.6 mg 投与 12 時間後に 5 例（9%）が 20 bpm 以上 30 bpm 未満の増加を認めた。ペマフィブラート 1.6 mg 投与 6 及び 12 時間後に 2 例が 40 bpm の増加を認めた。40 bpm 超の増加を認めた被験者はいなかった。

前述したように、HR が絶対値で低値を示した被験者は多く認められたが、薬剤投与後に HR の減少を認めた被験者は少なく、プラセボ投与 16 時間後に 4 例（7%）が 10 bpm 以上 20 bpm 未満の減少を認めた。16 bpm 超の減少を認めた被験者はいなかった。

(d) PR 間隔

PR 間隔が 200 ms 超を示し、ベースラインから 25%超の延長を示した被験者はいなかった。ペマフィブラート 0.4 mg 投与 2 時間後に被験者 1 例が 222 ms を記録したものの、ベースラインからの差はわずか 10 ms であった。

(e) QRS 間隔

QRS 間隔が 110 ms 超を示し、ベースラインから 25%超の延長を示した被験者はいなかった。モキシフロキサシン投与時を除き、最大の QRS 間隔を示した被験者は、ペマフィブラート 0.4 mg 投与 22.5 時間後に 115 ms であったものの、ベースラインは 106 ms と正常範囲上限値に近い値であった。

6) 心電図波形

心電図波形については、被験者 1 例において、いずれの投与薬剤時でも非特異的な T 波の小さな変化が認められた。なお、一般的に認められる変動であり、臨床的な重要性はないと判断した。

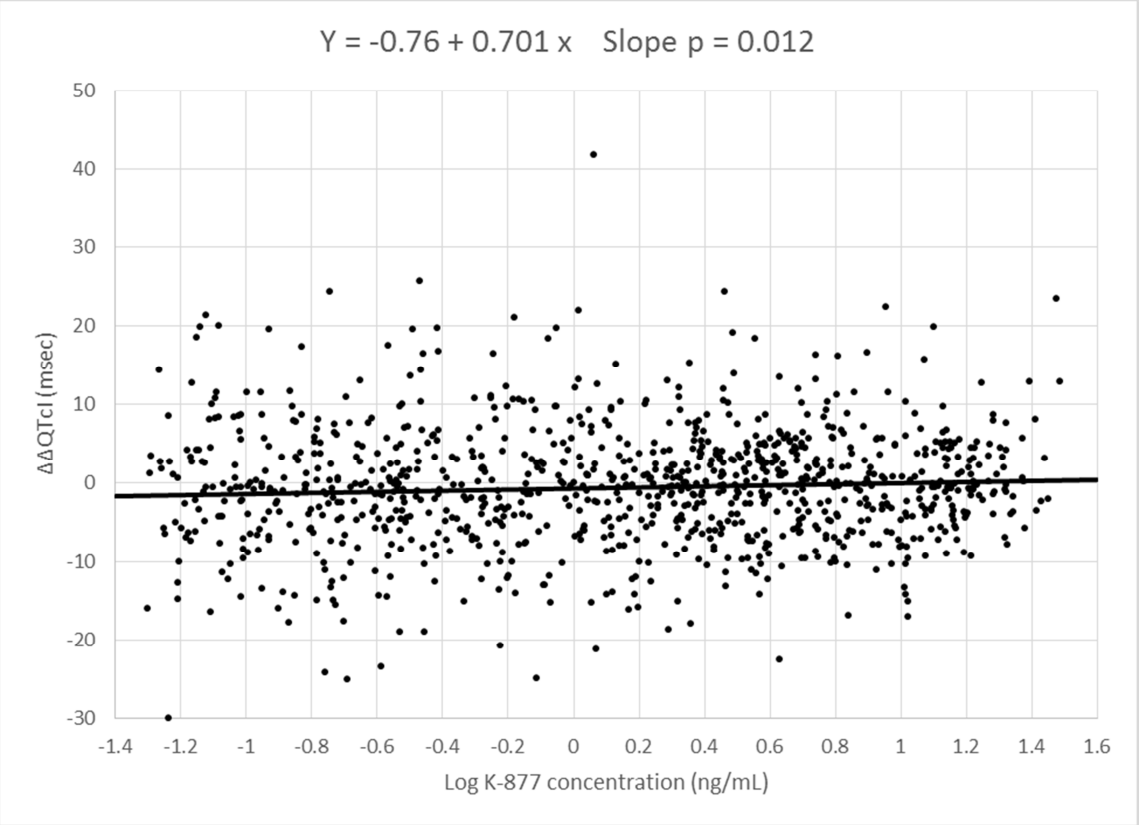
7) ΔΔQTcI と血漿中濃度との関係

ΔΔQTcI 間隔と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）との関係を検討した。

ΔΔQTcI と血漿中ペマフィブラート濃度（常用対数）との回帰モデルより、下式で示される線形モデルが当てはまった（図 2.7.6.18-2）。

$$\Delta\Delta QTcI = -0.76 + 0.701 \cdot \log_{10} \text{ペマフィブラート}$$

回帰直線の傾きは、傾き 0 と比較して統計学的に有意な差が認められたが（$p = 0.012$）、基本的には傾きは平坦であった。



Abbreviations: ΔΔQTcI, time-matched placebo-corrected and baseline-corrected change of QTcI; QTcI, individually corrected QT interval.

K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Figure 3 から引用

図 2.7.6.18-2 時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）（ms）と血漿中ペマフィブラート濃度（ng/mL、常用対数）との関係（薬力学解析対象集団）

血漿中ペマフィブラート濃度に対する時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の平均値及び片側 95%信頼区間の上限値の推定値を表 2.7.6.18-8 に示した。

推定最高濃度（30.60 ng/mL）に対する片側 95%信頼区間の上限値は 1.4 ms、ΔΔQTcI の平均値は 0.3 ms であった。これらの結果は、主要評価項目の解析結果を支持するものであった。

5 つの代謝物に対する解析結果も未変化体の結果と同様であり、血漿中代謝物濃度と ΔΔQTcI との間に関連性は認められなかった。

表 2.7.6.18-8 血漿中ペマフィブラート濃度に対する時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差（ΔΔQTcI）の平均値及び片側 95%信頼区間の上限値の予測値（薬力学解析対象集団）

Quintile of Concentration	Concentration (ng/mL)	Mean Difference (ms)	1-sided 95% UCB (ms)
Minimum	0.05	–1.7	–0.5
20%	0.25	–1.2	–0.1
40%	0.97	–0.8	0.2
60%	2.81	–0.4	0.6
80%	6.77	–0.2	0.9
Maximum	30.60	0.3	1.4
Cmax 0.4 mg	5.16	–0.3	0.8
Cmax 1.6 mg	16.50	0.1	1.2

Abbreviations: QTcI, individually corrected QT interval; UCB, upper confidence bound.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 11 から引用

2.7.6.18.5 薬物動態の結果

ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-9 に示した。

表 2.7.6.18-9 ペマフィブラート投与後の未変化体の薬物動態パラメータ [幾何平均値(変動係数)、薬物動態解析対象集団]

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Treatment			
	n	Pemafibrate 0.4 mg	n	Pemafibrate 1.6 mg
Cmax (ng/mL)	56	4.511 [58.0]	56	16.276 [37.7]
tmax (h)[a]	56	1.208 [0.67, 2.17]	56	1.425 [0.67, 2.17]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	53	14.967 [64.8]	52	58.602 [42.0]
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	56	14.854 [63.1]	56	56.043 [43.6]
$t_{1/2}$ (h)	53	2.243 [46.6]	52	2.805 [36.7]
CL/F (L/h)	53	26.725 [41.4]	52	27.303 [40.4]
V_d/F (L)	53	86.498 [49.9]	52	110.504 [37.9]

Note: The pharmacokinetic parameters $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$, V_d/F, MRT, and CL/F were not reported and were set to missing for $R^2 < 0.900$. The pharmacokinetic parameters V_d/F and CL/F were estimated only for the parent compound.
a: Median [minimum, maximum] values are presented.
K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 17 から引用改変

ペマフィブラートはいずれの投与量でも単回投与約 1～1.5 時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に達した後、一相性の消失推移を示し、投与後 22.5 時間以降の採血ポイントでは検出できなかった。5 つの代謝物の Cmax はいずれも未変化体ペマフィブラートより低く、tmax は 1.5～6 時間の間であった。また、いずれの代謝物も血漿中濃度は一相性の消失推移を示した。

ペマフィブラート単回投与後の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート 0.4 mg と 1.6 mg 間でほぼ投与量比に従い増加し、$t_{1/2}$ の幾何平均値はいずれの投与量でも 2～3 時間であった。CL/F はいずれの投与量も約 27 L/h であったが、Vd/F はペマフィブラ

ート 0.4 mg で 86.5 L 及び 1.6 mg で 110.5 L であった。

2.7.6.18.6 安全性の結果

(1) 有害事象及び副作用の要約

有害事象は全被験者 56 例中 19 例（33.9%）に発現した。ペマフィブラート 0.4 mg 投与後に 56 例中 8 例（14.3%）、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後に 56 例中 4 例（7.1%）、モキシフロキサシン 400 mg 投与後に 55 例中 4 例（7.3%）、プラセボ投与後に 55 例中 10 例（18.2%）に発現した。発現割合が高かった有害事象は、頭痛（56 例中 4 例、7.1%）及び便秘（56 例中 3 例、5.4%）であり、投与薬剤間での発現割合はほぼ同様であった。

発現割合が高かった有害事象のうち、頭痛はプラセボ投与後に 2 例（3.6%）、ペマフィブラート 0.4 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後に各 1 例（1.8%）に発現した。また、便秘はペマフィブラート 0.4 mg、ペマフィブラート 1.6 mg 及びプラセボ投与後に各 1 例（1.8%）に発現した。他の有害事象の発現は全て 2 例以下であった。

副作用は全被験者 56 例中 6 例（10.7%）に発現した。ペマフィブラート 0.4 mg 投与後に 56 例中 2 例（3.6%）、モキシフロキサシン 400 mg 投与後に 55 例中 1 例（1.8%）、プラセボ投与後に 55 例中 3 例（5.5%）に発現し、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後は発現しなかった。発現割合が高かった副作用は腹部不快感、悪心及び浮動性めまいであり、56 例中各 2 例（3.6%）に認められた。

腹部不快感はペマフィブラート 0.4 mg 及びプラセボ投与後に各 1 例（1.8%）、悪心はモキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ投与後に各 1 例（1.8%）、浮動性めまいはペマフィブラート 0.4 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後に各 1 例（1.8%）に発現した。

第 2 期のペマフィブラート 0.4 mg 投与後に 1 例（被験者番号 126）で認められた中等度の腹痛及び嘔吐（投与薬剤との因果関係: 関連あるかもしれない、処置: なし）を除いて、いずれの有害事象も軽度であった。投与中止に至った有害事象は、ペマフィブラート 0.4 mg 投与後の 1 例（被験者番号 116）に発現した軽度の腹部不快感であった。高度の有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められず、全ての有害事象は治験終了時までに回復した。

(2) 有害事象の分析

本治験で認められた有害事象を表 2.7.6.18-10 に示した。

表 2.7.6.18-10 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 0.4 mg (n = 56)	ペマフィブラート 1.6 mg (n = 56)	モキシフロキサシン 400 mg (n = 55)	プラセボ (n = 55)	All Subjects (n = 56)
有害事象発現例数	8 (14.3)	4 (7.1)	4 (7.3)	10 (18.2)	19 (33.9)
【胃腸障害】	3 (5.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (9.1)	9 (16.1)
便秘	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	3 (5.4)
腹部不快感	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
腹痛	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)
下痢	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.6)
悪心	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)
口唇乾燥	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
歯痛	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
嘔吐	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)
【神経系障害】	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	7 (12.5)
頭痛	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (7.1)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	2 (3.6)
不随意性筋収縮	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2 (3.6)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (7.1)
発声障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
鼻漏	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)
【筋骨格および結合組織障害】	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)
背部痛	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
筋痙縮	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
【皮膚および皮下組織障害】	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	3 (5.4)
接触性皮膚炎	0	2 (3.6)	0	0	2 (3.6)
皮膚反応	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)
【一般全身障害および投与部位の状態】	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.6)
疲労	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)
【感染症および寄生虫症】	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)
ウイルス感染	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)
【傷害、中毒および処置合併症】	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
裂傷	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)
肉離れ	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

NOTE: 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. Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1 was used for coding.

K-877-102(資料 5.3.4.1-1)Table 19 から引用改変

(3) 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。投与中止又は休薬に至った有害事象を重要な有害事象とし、投与中止に至った有害事象（腹部不快感）が 1 例（被験者番号 116）に認められた。

被験者番号 116（45 歳、白人、女性）は、Day 1 にペマフィブラート 1.6 mg を投与され、Day 6 にペマフィブラート 0.4 mg を投与された約 22 時間後（Day 7）に腹部不快感を訴えた。Vicodin 5/325 mg 1 錠を Day 9～11 の間 6 時間ごと、またイブプロフェン 800 mg を Day 9～14 の間 8 時間ごとに投与したところ、Day 15 に回復した。本被験者は、既往歴として扁桃摘出（16 歳）及び帝王切開（36 歳）を有し、治験期間を通して臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン、心電図の異常は認められなかった。唯一見られた身体所見の異常は、右腹部不快感又は圧痛のみであった。治験責任医師により有害事象である腹部不快感は一時的なもので、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断されたため、当該被験者は Day 12 で治験薬の投与が中止された。

(4) 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）について、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

(5) 生理学的検査・12 誘導心電図・身体所見

生理学的検査（血圧、HR、呼吸数、体温）及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。被験者 5 例に治験開始以後に新たに発現し有害事象と判断された身体所見（接触性皮膚炎 2 例、裂傷、腹部不快感及び皮膚刺激各 1 例）が認められた。全て軽度で、腹部不快感を発現した被験者のみ投与中止に至った（上述）。

2.7.6.18.7 結論

健康成人 56 例（男性 25 例及び女性 31 例）を対象に、ペマフィブラート（0.4 mg 及び 1.6 mg）、モキシフロキサシン 400 mg、プラセボをクロスオーバーにて単回投与し以下の結論を得た。心電図は、投与薬剤に応じてあらかじめ決められた時点で 4 回測定後、1 施設の心臓専門医 1 例が個々の被験者の心電図を評価した。QT 間隔は各期の薬剤投与前ベースラインによる個体別補正法（QTcI）を用いて解析した。

(1) 薬力学の結論

- 主要評価項目[被験者ごとにペマフィブラート投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI のベースラインからの差(ΔΔQTcI)の全被験者の平均値の最大値]を検討した結果、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後 22.5 時間で最大平均値は 1.43 ms、片側 95%の信頼区間の上限値は 3.38 ms であった。この結果は、QTcF でも同様に確認された。ペマフィブラート投与後の時間を一致させ、プラセボ調整した QTcI 及び QTcF のベースラインからの差及び絶対値の外れ値（異常値）は少数であった。また、HR、PR、QRS の異常所見は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与による

分析感度も検証された。血漿中ペマフィブラート濃度の対数と ΔΔQTcI との関係は基本的に平坦な直線関係であり、最高濃度に対する片側 95%信頼区間の上限値は 1.4 ms、ΔΔQTcI の平均値は 0.3 ms であった。
- 以上より、ペマフィブラート 1.6 mg までの単回投与では心室再分極時間に影響を与えないことが明らかにされた。

(2) 薬物動態の結論
- ペマフィブラート単回投与後の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート 0.4 mg と 1.6 mg 間でほぼ投与量比に従い増加した。

(3) 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、ペマフィブラート 1.6 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 単回投与後の安全性及び忍容性は、いずれも良好であった。
- 有害事象は全被験者 56 例中 19 例（33.9%）に発現した。ペマフィブラート 0.4 mg 投与後に 56 例中 8 例（14.3%）、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後に 56 例中 4 例（7.1%）、モキシフロキサシン 400 mg 投与後に 55 例中 4 例（7.3%）、プラセボ投与後に 55 例中 10 例（18.2%）に発現した。
- 副作用は全被験者 56 例中 6 例（10.7%）に発現した。ペマフィブラート 0.4 mg 投与後に 56 例中 2 例（3.6%）、モキシフロキサシン 400 mg 投与後に 55 例中 1 例（1.8%）、プラセボ投与後に 55 例中 3 例（5.5%）に発現し、ペマフィブラート 1.6 mg 投与後は発現しなかった。
- ペマフィブラート 0.4 mg 投与後の 1 例（1.8%）に認められた中等度の腹痛及び嘔吐を除いて、いずれの有害事象も軽度であった。ペマフィブラート 0.4 mg を投与された 1 例（1.8%）は軽度の腹部不快感により投与中止に至った。高度の有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められず、全ての有害事象は治験終了時までに回復した。
- 個々の被験者において臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の異常は見られなかった。被験者 5 例に有害事象と判断された身体所見が認められた（うち、1 例は投与中止例）。

2.7.6.19 K-877 HDL 機能評価試験（K-877-11）

（評価資料: 5.3.4.2-1）

2.7.6.19.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 HDL 機能評価試験
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	TG 高値かつ HDL-C 低値の脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 4 週間投与したときの HDL 機能に対する影響について、プラセボを対照にマクロファージからのコレステロール引き抜き能を主要評価指標として検討する。また、食後脂質に対する影響を検討する。
治験デザイン	(1) 治験デザイン 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 治験デザインの概要を図 2.7.6.19-1 に示した。 (2) 治験方法 スクリーニング検査の結果、適格となった被験者を二重盲検下でプラセボ先行群、ペマフィブラート先行群の 2 群に 1:1 の比率で無作為に割付け、治療期（第 1 期及び第 2 期、各期 4 週間）の間、それぞれペマフィブラートプラセボ錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 日 2 回（朝夕）、食後に 1 回 1 錠、経口投与した。また、計 3 回（治療期 0、4、8 週）の来院時にそれぞれ 2 泊 3 日の入院管理下で、食事負荷試験も行った。 なお、ペマフィブラートの薬効評価に影響する可能性のある薬剤を使用していた場合、同意取得後に当該薬剤を中止し、使用していた薬剤が糖尿病治療薬の場合は 12 週間以上、その他の該当薬剤の場合は 4 週間以上の Washout 期間をスクリーニング検査前に設けることとした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の脂質異常症患者 2) 男性及び閉経後女性 3) 食事指導又は運動指導を受けている者 4) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の者 5) スクリーニング検査の空腹時血清 HDL-C が 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査の血清 TG が 400 mg/dL を上回る者 2) スクリーニング期間を含む治験参加中に併用禁止薬の投与が必要な者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-11）

項目	内　容
	3) 1型糖尿病又は2型糖尿病を合併する者[糖尿病治療薬の使用の有無にかかわらずスクリーニング検査の HbA1c(NGSP 値) ≥ 7.0%の者、又はグリニド系薬剤及び SU 剤以外の糖尿病治療薬を使用している者] 4) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 5) コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg） 6) スクリーニング検査の AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者又は重篤な肝障害を有する者 7) 胆石を有する者又は重篤な胆道疾患を有する者 8) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞又は脳卒中を発症した者 9) 冠動脈疾患を合併する者又は NYHA Class3 以上の心不全を合併する者 10) 悪性腫瘍を合併する者又は再発の可能性が高いと判断される者 11) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 12) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 13) 喫煙習慣がある者 14) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 15) スクリーニング検査において中止基準に該当した者 16) その他、治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 32 例 (2) 登録時: 33 例、全 33 例が治験を完了した。 [被験者数の設定根拠] 実施可能性を考慮し設定した。なお、本治験はクロスオーバー試験であるが、ピオグリタゾンの情報[注)]を参考に、実薬群とプラセボ群との群間差を 11.3%、標準偏差を 16.7%と想定し各群の解析対象被験者数を 30 例と仮定した場合、検出力は 73.1%となる。これらに中止率 10%未満を想定し、目標被験者数を 32 例と設定した。 注) Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364(2):127-35.
治験薬	(1) ペマフィブラート 0.2 mg 錠 (2) ペマフィブラートプラセボ錠
用法・用量	ペマフィブラートプラセボ錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 日 2 回朝夕食後（1 回 1 錠）経口投与 [プラセボ先行群] 第 1 期にペマフィブラートプラセボ錠、第 2 期にペマフィブラート 0.2 mg 錠を、それぞれ 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。

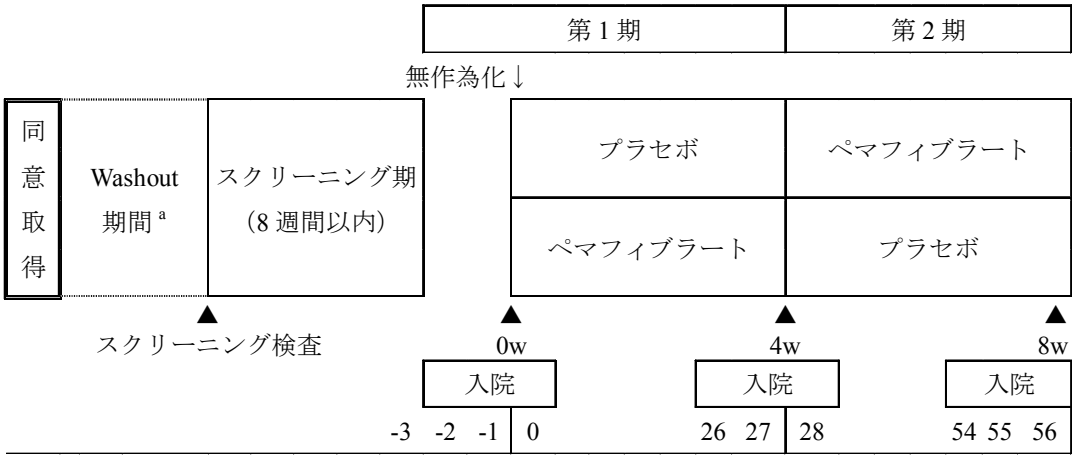
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-11）

項目	内　容
	[ペマフィブラート先行群] 第 1 期にペマフィブラート 0.2 mg 錠、第 2 期にペマフィブラートプラセボ錠を、それぞれ 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与した。 なお、第 1 期の投与は治療期 0 週の入院 3 日目の夕食後より、第 2 期の投与は治療期 4 週の入院 3 日目の夕食後より開始した。
投与期間	第 1 期: 4 週間、第 2 期: 4 週間（計 8 週間）
評価項目	(1) 有効性 主要評価指標: マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)] 副次的評価指標: [脂質関連評価指標] マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]、TG、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、HDL-C（直接法: メタボリード）、non HDL-C、LDL-C（超遠心法）、HDL-C（超遠心法）、HDL_2-C（超遠心法）、HDL_3-C（超遠心法）、リポ蛋白分画（HPLC 法）、FFA、RLP-C、Apo（AI、AII、AV、B、B48、B100、CII、CIII、E）、HDL-Apo AI、Apo B/AI、Apo CIII/CII、LDL-C（直接法）/HDL-C、non HDL-C/HDL-C、マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]/Apo AI、マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]/HDL-Apo AI、マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]/Apo AI、マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]/HDL-Apo AI [糖関連評価指標] グルコース、インスリン、HOMA-R、HOMA-β [他の評価指標] FGF21、Preβ1 HDL、PON1 活性、SAA、PAF-AH、PLTP 活性、CETP 活性、LCAT 活性、hsCRP 1) 主要評価項目 ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時におけるマクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]のベースラインからの変化率 2) 副次的評価項目 •ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における食後 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 の AUC のベースラインからの変化率及び変化量 •ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における食後 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 の Incremental AUC のベースラインからの変化率及び変化量 •ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における副次的評価指標の

項目	内　容
	変化 (2) 安全性 主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: [生理学的検査] 体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、12 誘導心電図（正異判定、QT 間隔、QTc 間隔） [臨床検査] [血液学的検査] 白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT（秒、INR） [血液生化学的検査] 総蛋白、アルブミン、ミオグロビン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Ca、P [尿検査] 定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH）、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮細胞、移行上皮細胞等）、尿中ミオグロビン、尿中アルブミン、尿中クレアチニン、尿中アルブミン（クレアチニン補正） 1) 主要評価項目 治験薬投与後に発現した有害事象発現割合及び副作用発現割合 2) 副次的評価項目 ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における生理学的検査値、臨床検査値のベースラインからの変化量
評価スケジュール	表 2.7.6.19-2、表 2.7.6.19-3 及び表 2.7.6.19-4 参照
統計手法	有意水準は両側 0.05、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時におけるマクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]のベースラインからの変化率について、処置群内変化の解析として、ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時のベースラインからの変化率の基本統計量を算出し 1 標本 t 検定を行った。また、処置群間比較の解析として、ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時のベースラインからの変化率について、割付群、処置、時期を固定効果、被験者を変量効果としたクロスオーバーデザインに基づく分散分析モデルを用いて最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区

項目	内　容
	間を算出した。 2)　副次的評価項目 •ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における食後 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 の AUC 及び Incremental AUC のベースラインからの変化率及び変化量について、処置群ごとに治験薬投与前及び治験薬投与後の基本統計量を算出し、変化率（FGF21 以外）は 1 標本 t 検定、変化量（FGF21）は Wilcoxon 符号付順位検定を行った。また、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 について、処置群ごとに空腹時の値をベースライン値とした食後の各時点（1、2、3、4.5、6.5 及び 8.5 時間）の基本統計量を算出し、変化率（FGF21 以外）は 1 標本 t 検定、変化量（FGF21）は Wilcoxon 符号付順位検定を行った。 •ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における副次的評価指標の変化について、処置群ごとに治験薬投与前及び治験薬投与後の基本統計量を算出した。変化率又は変化量について基本統計量を算出し、1 標本 t 検定（[他の評価指標]は Wilcoxon 符号付順位検定）を行った。マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]について、主要評価項目と同様の解析を行った。 (2)　安全性 1)　主要評価項目 治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用について、処置群ごとの発現割合を比較した。 2)　副次的評価項目 ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における生理学的検査値及び臨床検査値のベースラインからの変化量について、処置群ごとに治験薬投与前及び治験薬投与後の基本統計量（連続量）及びカテゴリー頻度（カテゴリー）を算出し、変化量について Wilcoxon 符号付順位検定を行った。
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: 2014 年 6 月 7 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 10 月 13 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-11）



a: ペマフィブラートの薬効評価に影響する可能性のある薬剤を使用していた場合に Washout 期間を設けることとした。期間は糖尿病治療薬の場合 12 週間以上、その他の該当薬剤の場合 4 週間以上

K-877-11(資料 5.3.4.2-1)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.19-1 治験デザイン

表 2.7.6.19-2 観察・検査スケジュール

	同意	スクリーニング期 [a]	治療期 [b]								
			第 1 期						第 2 期		
来院時点		Scr	0 週			4 週			8 週/中止 [c]		
来院日（Day）		-56 ～ -3	-2	-1	0	26	27	28	54	55	56
同意取得	O										
被験者背景	O										
服薬					O[d]	O	O	O[e]	O	O	O[f]
診察･問診		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査		O			O			O			O
臨床検査		O		O	O			O			O
食事負荷試験					O			O			O
服薬状況の確認					O	O	O	O	O	O	O
有害事象の確認		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査
a: 必要に応じて追加の検査を実施できることとした。参考値等による再検査を除き、各スクリーニング検査日の間隔及びスクリーニング検査日から治験薬の投与開始日（Day 0）までは 3 日間以上空けることとした
b: Day 28 は第 1 期の最終日かつ第 2 期の初日とした
c: 可能な限り 8 週時（Day 56）と同一の観察検査を実施することとした
d: 夕食後投与より開始した
e: 朝食後は第 1 期の治験薬を、夕食後は第 2 期の治験薬を投与した
f: 朝食後投与のみとした
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.19-3 臨床検査の実施時期

	スクリーニング期	治療期								
		第 1 期						第 2 期		
来院時点	Scr	0 週			4 週			8 週/中止		
来院日（Day）	-56 ～ -3	-2	-1	0	26	27	28	54	55	56
血液検査										
血液学的検査	O			O[b]			O[b]			O[b]
血液生化学的検査	O			O[b]			O[b]			O[b]
脂質関連検査										
TG、TC、HDL-C（直接法）、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）[a]、non HDL-C [a]	O			O			O			O
LDL-C（超遠心法）、HDL-C（超遠心法）、HDL_2-C（超遠心法）、HDL_3-C（超遠心法）、リポ蛋白分画（HPLC 法）、FFA、RLP-C、Apo（AI、AII、AV、B、B48、B100 [a]、CII、CIII、E）、HDL-Apo AI				O			O			O
リポ蛋白分画（PAGE）			O							
糖関連検査										
グルコース、インスリン、HOMA-R[a]、HOMA-β[a]				O			O			O
HbA1c（NGSP 値）	O			O						
血液特殊検査										
hsCRP	O			O			O			O
hsCRP 以外				O			O			O
食後に実施する検査				O			O			O
尿検査										
定性、沈渣、ミオグロビン	O			O			O			O
尿中アルブミン、尿中クレアチニン、尿中アルブミン（クレアチニン補正）				O			O			O

Scr: スクリーニング検査
a: 計算式により算出する項目
b: 夕食前（朝食終了後 10 時間以降）に実施
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 9.5-3 から引用

表 2.7.6.19-4 食事負荷試験の服用時間及び採血時間

	食事開始（空腹時）	食	食後						
投与後経過時間（時間）	-0.5	事	0	0.5	1.5	2.5	4	6	8
食事開始後経過時間（時間）	0	15	0.5	1	2	3	4.5	6.5	8.5
許容範囲（分）	-	分	-	±5	±5	±5	±5	±5	±5
治験薬服用	-	以	O[a]						
採血（mL）	-	内	-	6	6	6	6	6	6

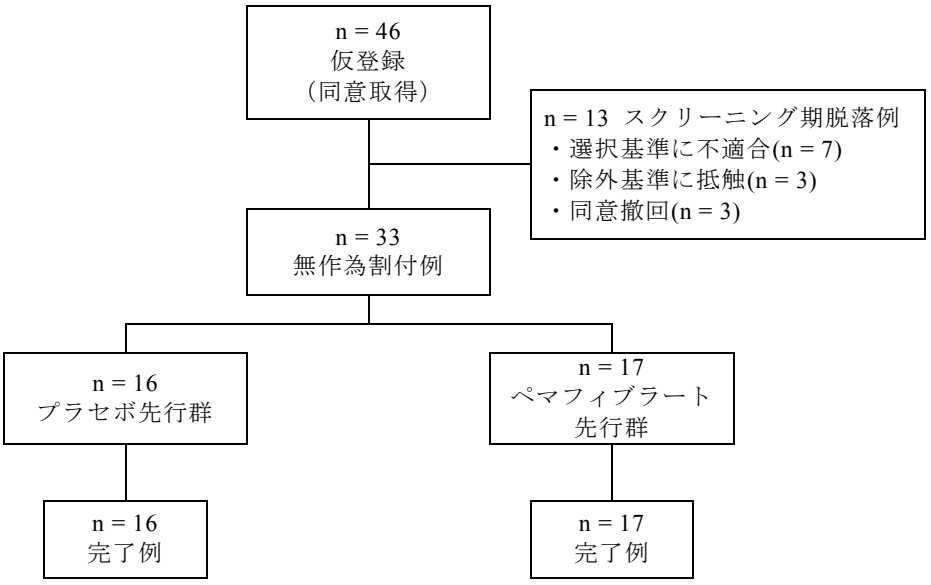
a: 0 週では朝食後の投与を行わなかった
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 9.5-4 から引用

2.7.6.19.2 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 2.7.6.19-2 に示した。

被験者数の内訳は、仮登録（同意取得）時が 46 例、スクリーニング期に 13 例が脱落し、無作為割付けされた被験者数は 33 例であり、内訳はプラセボ先行群 16 例及びペマフィブラート先行群 17 例であった。全被験者 33 例が割付けされたとおり治験薬の投与を受け、中止例はなかった。



K-877-11(資料 5.3.4.2-1)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.19-2 治験対象被験者の内訳

(2) 解析したデータセット

安全性解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回は服用した被験者とした。有効性の解析対象集団は PPS 及び FAS とし、PPS を主な解析対象集団とした。

無作為割付けされた被験者 33 例のうち、FAS 不採用例及び安全性解析不採用例は認めなかった。PPS 不採用例はプラセボ先行群の 1 例が併用禁止薬の使用により 4 週目の全データが不採用となったことで PPS 症例として不採用となった。したがって、FAS 及び安全性解析対象集団は 33 例（プラセボ先行群 16 例、ペマフィブラート先行群 17 例）、PPS は 32 例（プラセボ先行群 15 例、ペマフィブラート先行群 17 例）となった。

2.7.6.19.3 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連続量について表 2.7.6.19-5 に、カテゴリーについて表 2.7.6.19-6 に示した。

人口統計学的データ及び他の基準値に関して、いずれもプラセボ先行群とペマフィブラート先行群間で特記すべき違いは認めなかった。

表 2.7.6.19-5 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）

Demographics		プラセボ先行群	ペマフィブラート先行群	計
	n	16	17	33
Age(yr)	Mean(SD)	50.4(7.5)	53.8(9.1)	52.2(8.4)
	Med.	50.0	56.0	52.0
	Min.-Max.	37-62	38-64	37-64
Height(cm)	Mean(SD)	170.54(9.16)	162.99(7.48)	166.65(9.05)
	Med.	170.25	163.90	167.30
	Min.-Max.	151.5-185.2	149.2-177.0	149.2-185.2
Abdominal circumference(cm)	Mean(SD)	93.88(9.91)	87.42(6.74)	90.55(8.91)
	Med.	95.25	87.30	89.10
	Min.-Max.	77.0-109.5	78.5-100.5	77.0-109.5
Body weight(kg)	Mean(SD)	75.44(12.51)	65.12(9.35)	70.13(12.02)
	Med.	75.55	64.60	69.70
	Min.-Max.	56.0-101.6	50.8-87.7	50.8-101.6
BMI(kg/m^2)	Mean(SD)	25.83(2.91)	24.51(3.25)	25.15(3.11)
	Med.	26.20	24.38	24.94
	Min.-Max.	20.9-29.6	20.5-35.0	20.5-35.0
TG(mg/dL)	Mean(SD)	254.4(76.5)	251.7(91.4)	253.0(83.2)
	Med.	243.8	213.5	230.0
	Min.-Max.	160-472	150-435	150-472
HDL-C(Direct method: MetaboLead)(mg/dL)	Mean(SD)	39.7(4.6)	39.1(5.1)	39.4(4.8)
	Med.	40.0	39.0	40.0
	Min.-Max.	34-47	25-47	25-47
TC(mg/dL)	Mean(SD)	208.7(31.9)	224.2(34.4)	216.7(33.6)
	Med.	215.5	231.5	219.0
	Min.-Max.	147-264	162-278	147-278
LDL-C(direct method) (mg/dL)	Mean(SD)	130.9(33.9)	142.8(33.4)	137.0(33.6)
	Med.	136.3	136.5	136.5
	Min.-Max.	71-193	92-198	71-198
non HDL-C(mg/dL)	Mean(SD)	168.9(31.7)	185.0(33.9)	177.2(33.3)
	Med.	173.8	194.5	177.5
	Min.-Max.	100-231	120-236	100-236
Glucose(mg/dL)	Mean(SD)	103.6(10.8)	103.5(12.9)	103.5(11.7)
	Med.	101.0	99.0	101.0
	Min.-Max.	87-130	87-134	87-134
Insulin(uU/mL)	Mean(SD)	13.919(5.888)	10.918(4.804)	12.373(5.487)
	Med.	12.410	10.300	11.670
	Min.-Max.	4.01-24.56	4.74-24.98	4.01-24.98
HbA1c(%)	Mean(SD)	5.66(0.54)	5.83(0.39)	5.75(0.47)
	Med.	5.50	5.70	5.60
	Min.-Max.	5.0-6.8	5.2-6.6	5.0-6.8
Cholesterol Efflux Capacity from Macrophage[HDL (Ultracentrifugation method)]	Mean(SD)	12.7(1.2)	12.2(1.1)	12.5(1.2)
	Med.	12.7	12.2	12.5
	Min.-Max.	10-15	10-14	10-15
Cholesterol Efflux Capacity from Macrophage[HDL(PEG precipitation method)]	Mean(SD)	10.7(1.1)	10.9(1.1)	10.8(1.1)
	Med.	10.9	10.9	10.9
	Min.-Max.	9-14	9-13	9-14

Mean(SD): 平均値（標準偏差）、Med.: 中央値、Min.-Max.: 最小値-最大値
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.2-1 から引用改変

表 2.7.6.19-6 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリー）
[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）

Demographics		プラセボ先行群	ペマフィブラート先行群	計
	n	16	17	33
Age category(yr)	< 65	16(100.0)	17(100.0)	33(100.0)
	65 ≤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Sex	Male	14(87.5)	10(58.8)	24(72.7)
	Female	2(12.5)	7(41.2)	9(27.3)
BMI category(kg/m^2)	< 25	6(37.5)	12(70.6)	18(54.5)
	25 ≤	10(62.5)	5(29.4)	15(45.5)
Smoking habit	Current	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Former	8(50.0)	5(29.4)	13(39.4)
	Never	8(50.0)	12(70.6)	20(60.6)
Drinking habit	No	4(25.0)	13(76.5)	17(51.5)
	Yes	12(75.0)	4(23.5)	16(48.5)
Medical history	Absent	12(75.0)	14(82.4)	26(78.8)
	Present	4(25.0)	3(17.6)	7(21.2)
Complication	Absent	0(0.0)	1(5.9)	1(3.0)
	Present	16(100.0)	16(94.1)	32(97.0)
Type 2 diabetes mellitus	Absent	14(87.5)	11(64.7)	25(75.8)
	Impaired glucose tolerance	1(6.3)	3(17.6)	4(12.1)
	Present	1(6.3)	3(17.6)	4(12.1)
Hypertension	Absent	10(62.5)	12(70.6)	22(66.7)
	Present	6(37.5)	5(29.4)	11(33.3)
Fatty liver	Absent	11(68.8)	8(47.1)	19(57.6)
	Present	5(31.3)	9(52.9)	14(42.4)
Metabolic syndrome	Absent	8(50.0)	12(70.6)	20(60.6)
	Present	8(50.0)	5(29.4)	13(39.4)
phenotype of hyperlipoproteinemia (WHO)	I	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IIa	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IIb	5(31.3)	6(35.3)	11(33.3)
	III	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IV	11(68.8)	11(64.7)	22(66.7)
	V	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Primary hyperlipidemia	Absent	16(100.0)	17(100.0)	33(100.0)
HDL-C(Direct method: MetaboLead)category(mg/dL)	< 40	7(43.8)	9(52.9)	16(48.5)
	40 ≤	9(56.3)	8(47.1)	17(51.5)

被験者数(%)
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.2-2 から引用

2.7.6.19.4 有効性の結果

2.7.6.19.4.1 主要評価項目

(1) マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]のベースラインからの変化率

有効性の主な解析対象集団である PPS を対象とした、マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]のペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時におけるベースラインからの変化率の分散分析結果を表 2.7.6.19-7 に示した。

投与後 4 週時のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は、プラセボ投与後及びペマフィブラート投与後のいずれにおいても統計学的に有意な増加を認めた（それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$）。また、ペマフィブラート投与後はプラセボ投与後と比較して統計学的に有意な増加を認めた（$p < 0.05$）。

表 2.7.6.19-7 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]のベースラインからの変化率（%）の分散分析結果（投与後 4 週時）（PPS）

投与期	Estimate	SE	DF	95%CI	t 値	p 値
Placebo	4.848	2.286	36.6	0.216, 9.481	2.121	0.041*
Pemafibrate	7.821	2.286	36.6	3.189, 12.454	3.422	0.002**
Pemafibrate – Placebo	2.973	1.449	30.0	0.014, 5.932	2.052	0.049*

Test: cross-over ANOVA
*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-1 から引用

同様に、副次的評価項目であるマクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]のペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時におけるベースラインからの変化率の分散分析結果を表 2.7.6.19-8 に示した。

投与後 4 週時のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は、プラセボ投与後において統計学的に有意な減少を認め（$p < 0.05$）、ペマフィブラート投与後では変化は認めなかった。

表 2.7.6.19-8 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]のベースラインからの変化率（%）の分散分析結果（投与後 4 週時）（PPS）

投与期	Estimate	SE	DF	95%CI	t 値	p 値
Placebo	-3.479	1.721	52.0	-6.933, -0.026	-2.022	0.048*
Pemafibrate	-0.837	1.721	52.0	-4.291, 2.616	-0.487	0.629
Pemafibrate – Placebo	2.642	1.896	30.0	-1.230, 6.514	1.394	0.174

Test: cross-over ANOVA、*: $p \leq 0.05$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-2 から引用

更に、副次的評価項目である超遠心法によるマクロファージからのコレステロール引き抜き能/Apo AI、/HDL-Apo AI 及び PEG 沈殿法によるマクロファージからのコレステロール引き抜き能/Apo AI、/HDL-Apo AI のペマフィブラート及びプラセボ投与後

4 週時におけるベースラインからの変化率の分散分析結果を表 2.7.6.19-9～表 2.7.6.19-12 に示した。

表 2.7.6.19-9 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)] /Apo AI のベースラインからの変化率（%）の分散分析結果（投与後 4 週時）（PPS）

投与期	Estimate	SE	DF	95%CI	t 値	p 値
Placebo	4.398	2.155	38.3	0.037, 8.760	2.041	0.048*
Pemafibrate	-0.338	2.155	38.3	-4.699, 4.023	-0.157	0.876
Pemafibrate – Placebo	-4.737	1.515	30.0	-7.831, -1.642	-3.126	0.004**

Test: cross-over ANOVA、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-3 から引用

表 2.7.6.19-10 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)] /HDL-Apo AI のベースラインからの変化率(%)の分散分析結果(投与後 4 週時)(PPS)

投与期	Estimate	SE	DF	95%CI	t 値	p 値
Placebo	7.620	4.488	53.0	-1.381, 16.622	1.698	0.095
Pemafibrate	17.557	4.488	53.0	8.556, 26.559	3.912	0.000**
Pemafibrate – Placebo	9.937	5.061	30.0	-0.399, 20.273	1.963	0.059

Test: cross-over ANOVA、**: $p \leq 0.01$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-4 から引用

表 2.7.6.19-11 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)] /Apo AI のベースラインからの変化率（%）の分散分析結果（投与後 4 週時）（PPS）

投与期	Estimate	SE	DF	95%CI	t 値	p 値
Placebo	-4.027	2.021	49.8	-8.087, 0.033	-1.992	0.052
Pemafibrate	-7.901	2.021	49.8	-11.962, -3.841	-3.909	0.000**
Pemafibrate – Placebo	-3.875	2.113	30.0	-8.190, 0.441	-1.834	0.077

Test: cross-over ANOVA、**: $p \leq 0.01$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-5 から引用

表 2.7.6.19-12 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(PEG 沈殿法)]/HDL-Apo AI のベースラインからの変化率（%）の分散分析結果（投与後 4 週時）（PPS）

投与期	Estimate	SE	DF	95%CI	t 値	p 値
Placebo	3.553	6.240	42.9	-9.033, 16.138	0.569	0.572
Pemafibrate	8.524	6.240	42.9	-4.062, 21.109	1.366	0.179
Pemafibrate – Placebo	4.971	5.358	30.0	-5.971, 15.913	0.928	0.361

Test: cross-over ANOVA
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-6 から引用

(2) 主要評価指標と脂質関連評価指標の相関

主要評価指標であるマクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]と脂質関連評価指標のベースラインからの変化率又は変化量との相関関係（Pearson の積率相関係数及び Spearman の順位相関係数）から統計学的に有意な関係を認めた脂質関連評価指標を表 2.7.6.19-13 に示した。

表 2.7.6.19-13 マクロファージからのコレステロール引き抜き能[HDL(超遠心法)]と脂質関連評価指標のベースラインからの変化率又は変化量との相関関係（Pearson の積率相関係数及び Spearman の順位相関係数）（PPS）

Variable	Pearson	p	Spearman	p
%Change from Baseline				
HDL-C(mg/dL)	0.483	0.005**	0.470	0.007**
HDL-C(Ultracentrifugation)(mg/dL)	0.418	0.017*	0.297	0.099
HDL_2-C(Ultracentrifugation)(mg/dL)	0.518	0.002**	0.298	0.098
Apo AI(mg/dL)	0.527	0.002**	0.522	0.002**
Apo AII(mg/dL)	0.358	0.044*	0.282	0.118
Apo CII(mg/dL)	-0.230	0.206	-0.390	0.027*
Change from Baseline				
FGF21(pg/mL)	0.464	0.007**	0.344	0.054
Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase (μg/mL)	-0.485	0.005**	-0.202	0.266

Pearson: Pearson product-moment correlation
Spearman: Spearman rank-order correlation
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 11.4-7 から引用

2.7.6.19.4.2 副次的評価項目

(1) 食後 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 の AUC のベースラインからの変化率及び変化量

ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時の食後関連評価指標（TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21）の AUC のベースラインからの変化率及び変化量を比較した結果、ペマフィブラート投与後、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 は統計学的に有意な低下を認め（$p < 0.01$）、FGF21 は統計学的に有意な増加を認めた（$p < 0.001$）。

(2) 食後 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 の incremental AUC のベースラインからの変化率及び変化量

ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時の食後関連評価指標の Incremental AUC のベースラインからの変化率及び変化量を比較した結果、ペマフィブラート投与後の TG にのみ統計学的に有意な低下を認めた（$p < 0.01$）。

(3) 食後 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 及び FGF21 の推移

ペマフィブラート投与後 4 週時のベースラインからの変化率及び変化量における食後関連評価指標の推移を検討した結果、TG、TC、RLP-C、Apo B48 は、食前値からの増加抑制を認め、食後 8.5 時間まで維持された。FFA は投与後 4.5 時間から 8.5 時間にかけて軽度の増加抑制を認めた。FGF21 は投与後 2 時間から 8.5 時間にかけて増加を認めた。

(4) 副次的評価指標の変化

ペマフィブラート及びプラセボ投与後 4 週時における副次的評価指標のベースラインからの変化率（脂質関連評価指標）及び変化量（糖関連評価指標）を比較した結果、ペマフィブラート投与後に統計学的に有意な増加を認めた主な項目は、HDL-C（超遠心法）、HDL_3-C（超遠心法）、Preβ1 HDL、Apo AI、FGF21 等であった（$p < 0.01$）。

また、ペマフィブラート投与後に統計学的に有意な低下を認めた主な項目は、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo CIII、SAA、hsCRP 等であった（$p < 0.05$）。

(5) リポ蛋白分画（HPLC）

1) TG

ペマフィブラートの投与により、CM、VLDL、LDL 及び HDL 分画で TG の減少が認められた。

2) コレステロール

ペマフィブラートの投与により CM 及び VLDL 分画のコレステロールの減少、LDL 及び HDL 分画のコレステロールの増加が認められた。LDL 分画における粒子サイズ別の評価では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、粒子サイズが小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した。また、HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、粒子サイズが大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加した。

2.7.6.19.5 安全性の結果

(1) 有害事象及び副作用の要約

治験薬投与期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.19-14、副作用を表 2.7.6.19-15 に示した。

治験薬投与後の有害事象発現割合はプラセボ投与後で 7/33 例（21.2%）、ペマフィブラート投与後では 5/33 例（15.2%）であった。また、副作用発現割合は、プラセボ投与後で 2/33 例（6.1%）、ペマフィブラート投与後では副作用はなかった。

ペマフィブラート投与後に認められた有害事象は、結膜出血、鼻咽頭炎、咽頭炎、顔面骨骨折及び皮膚炎が各 1 例（3.0%）であり、いずれも治験薬との関連性は否定された。このうち、顔面骨骨折は高度であり、入院治療を必要としたことから重篤な有害事象として報告された。その他の有害事象は全て軽度であった。治験薬を中止した有害事象は認めなかった。

表 2.7.6.19-14 有害事象の SOC・PT 別集計（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.17.1 【SOC】 PT	Placebo (n = 33)	Pemafibrate (n = 33)
有害事象発現例数	7(21.2) [7]	5(15.2) [5]
【眼障害】	0(0.0) [0]	1(3.0) [1]
結膜出血	0(0.0) [0]	1(3.0) [1]
【胃腸障害】	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
裂肛	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	2(6.1) [2]	2(6.1) [2]
鼻咽頭炎	1(3.0) [1]	1(3.0) [1]
咽頭炎	1(3.0) [1]	1(3.0) [1]
【傷害、中毒および処置合併症】	0(0.0) [0]	1(3.0) [1]
顔面骨骨折	0(0.0) [0]	1(3.0) [1]
【臨床検査】	2(6.1) [2]	0(0.0) [0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
尿中白血球陽性	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
四肢痛	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
鼻出血	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	1(3.0) [1]
皮膚炎	0(0.0) [0]	1(3.0) [1]

NOTE: number of subjects(%)[number of occurrences]
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.19-15 副作用の SOC・PT 別集計（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver.17.1 【SOC】 PT	Placebo (n = 33)	Pemafibrate (n = 33)
副作用発現例数	2(6.1) [2]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
尿中白血球陽性	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]
鼻出血	1(3.0) [1]	0(0.0) [0]

NOTE: number of subjects(%)[number of occurrences]
K-877-11(資料 5.3.4.2-1)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

死亡及び他の重要な有害事象（治験薬を中止した有害事象）はなかった。

重篤な有害事象としてペマフィブラート投与後に顔面骨骨折を 1 例認めた。スクリーニング期にその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

治療期以降に発現した重篤な有害事象 1 例の概要を以下に叙述した。

1) 「顔面骨骨折」K87711-OC044

薬剤群: ペマフィブラート先行群
被験者識別コード: K87711-OC044
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 38、腹囲（cm）: 79.0、身長（cm）: 169.6
体重（kg）: 64.9、BMI（kg/m^2）: 22.6
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし、合併症: 高尿酸血症

有害事象名: 右眼窩骨折
MedDRA 基本語: 顔面骨骨折
MedDRA 器官別大分類: 傷害、中毒および処置合併症
発現時用量: 0.4 mg/日、発現時期（日）: 11、持続期間（日）: 47
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 偶発的な外傷による事象
前治療薬: なし、併用薬: 重篤な有害事象発現時に使用されていた薬剤はなし
その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: なし

経緯:
2014/07/08　同意取得の上、スクリーニング期開始。
2014/07/20　治験薬投与開始（ペマフィブラート 0.2 mg 錠又はプラセボ錠）。

2014/07/30　勤務中に口論となり右眼を殴打され、疼痛及び眼充血発現。
2014/08/05　手術施行目的にて A 病院に入院。
2014/08/06　右眼窩骨折整復術を施行。
2014/08/12　軽度の疼痛及び右眼充血は持続するも、術後経過良好のため退院。
2014/08/15　治療期 4 週時にて当院に入院。疼痛は消失しており、右眼充血のみ持続。
2014/08/17　規定検査を全て実施し、当院退院。右眼充血は著変なし。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
偶発的な事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断する。

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。

年齢、体重、BMI : ペマフィブラート治験薬投与開始時
MedDRA 基本語、MedDRA 器官別大分類: MedDRA/J Ver. 17.1
発現時期（日）: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
持続期間（日）: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
ペマフィブラートとの関連性: 「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱った

(4) 臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図・身体所見
ペマフィブラート投与前後の差異に関する群間比較では、特記すべき所見又は変動は認めなかった。

2.7.6.19.6 結論

TG 高値かつ HDL-C 低値の脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 4 週間投与し、HDL 機能に対する影響を検討した結果、ペマフィブラートはプラセボと比較して主要評価項目であるマクロファージからのコレステロール引き抜き能を統計学的に有意に増加させた（$p < 0.05$）。HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラートの投与により、粒子サイズが大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加することが確認された。ペマフィブラートにより、HDL のコレステロール引き抜き能を増加させる Apo AI、Preβ1 HDL が増加し、HDL_3-C にも増加が認められた。

ペマフィブラートにより、食後の TG、TC、RLP-C、FFA 及び Apo B48 が低下し、FGF21 には増加が認められた。

ペマフィブラート投与後の有害事象発現割合は、プラセボ投与後と同程度以下であった。ペマフィブラート投与後に認められた有害事象は、いずれも治験薬との関連性は否定された事象であり、高度と判定された 1 件（顔面骨骨折）以外は全て軽度であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-11）

以上より、ペマフィブラート 0.4 mg/日は、機能的な小粒子 HDL を増加させる等によりマクロファージからのコレステロール引き抜き能を向上させ、脂質代謝の改善を示した。また、食後高脂血症の改善にも寄与する可能性が示された。

2.7.6.20 K-877 インスリン感受性評価試験（K-877-19）

（評価資料: 5.3.4.2-2）

2.7.6.20.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.20-1 に示した。

表 2.7.6.20-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 インスリン感受性評価試験
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	TG 高値の脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与したときの肝臓及び末梢のインスリン感受性に対する影響について、プラセボを対照とし、グルコースクランプ法を用いて検討する。
治験デザイン	(1)　治験デザイン 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 (2)　治験方法 治験デザインの概要を図 2.7.6.20-1 に示した。 スクリーニング検査の結果、適格となった被験者を二重盲検下でプラセボ群、ペマフィブラート投与群の 2 群に 1: 2 の比率で無作為に割付け、治療期（12 週間）の間、それぞれペマフィブラートプラセボ錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 日 2 回（朝夕食後）、1 回 1 錠、経口投与した。治療期 0 週及び 12 週（中止時）にグルコースクランプ検査を行い、肝臓及び末梢のインスリン感受性を評価した。 なお、ペマフィブラートの薬効評価に影響する可能性のある薬剤を使用していた場合、同意取得後に当該薬剤を中止し、使用していた薬剤が糖尿病治療薬の場合は 12 週間以上、その他の該当薬剤の場合は 4 週間以上の Washout 期間をスクリーニング検査前に設けた。
対象被験者	(1)　選択基準 1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 2)　男性及び閉経後女性 3)　食事指導又は運動指導を受けている者 4)　スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 200 mg/dL 以上の者 5)　インスリン感受性が低下している者（HOMA-R > 1.6 を目安とする） (2)　除外基準 1)　スクリーニング検査の血清 TG が 500 mg/dL を上回る者 2)　スクリーニング期間を含む治験参加中に併用禁止薬の投与が必要な者 3)　1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病[スクリーニング検査の HbA1c (NGSP 値) ≥ 8.0%]を合併する者

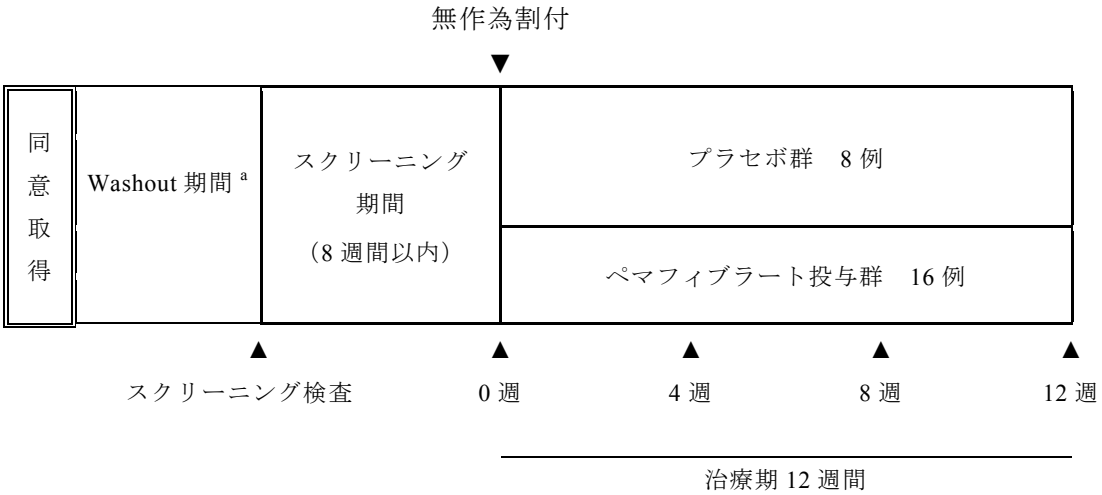
項目	内　容
	4） スクリーニング検査の HOMA-R が 4.0 を上回る者 5） コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 6） コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧 ≥160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥100 mmHg） 7） スクリーニング検査の AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者又は重篤な肝障害を有する者 8） 胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患を有する者 9） 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞又は脳卒中を発症した者 10） NYHA Class3 以上の心不全を合併する者 11） 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 12） 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 13） 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 14） 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 15） ペマフィブラートを投与された経験のある者 16） HBs 抗原、HCV 抗体又は梅毒血清検査で陽性反応が認められた者 17） スクリーニング検査において、中止基準に該当した者 18） 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 24 例（プラセボ群: 8 例、ペマフィブラート投与群: 16 例） (2) 無作為化された被験者数: 27 例（プラセボ群: 8 例、ペマフィブラート投与群: 19 例） [被験者数の設定根拠] 本治験の目標被験者数は、実施可能性を考慮し設定した。なお、主要評価項目である最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量の平均値及び標準偏差をピオグリタゾンの臨床試験[臨床薬理試験(グルコースクランプ法を用いたインスリン感受性に及ぼす効果の検討)]の成績注)を参考に仮定し、プラセボ群 8 例、ペマフィブラート投与群 16 例、有意水準両側 5%とした場合の検出力を下表に示した。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内　容</td></tr>
<tr><td></td><td>表 仮定に基づいた検出力
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">最終評価時における肝臓糖取り込み率の
ベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">プラセボ群: 0
実薬群: 15</td><td colspan="2">プラセボ群: 0
実薬群: 30</td></tr>
<tr><td>標準偏差</td><td>プラセボ差
（2 標本
t 検定）</td><td>実薬群内
変化
（1 標本
t 検定）</td><td>プラセボ差
（2 標本
t 検定）</td><td>実薬群内
変化
（1 標本
t 検定）</td></tr>
<tr><td>30</td><td>0.197</td><td>0.465</td><td>0.598</td><td>0.962</td></tr>
<tr><td>20</td><td>0.381</td><td>0.801</td><td>0.911</td><td>1.000</td></tr>
</table>
注) アクトス申請資料概要. p. 483-507.</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>(1)　ペマフィブラートプラセボ錠
(2)　ペマフィブラート 0.2 mg 錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>ペマフィブラートプラセボ錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 日 2 回朝夕食後（1 回 1 錠）経口投与</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>12 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)　有効性
主要評価指標: 肝臓糖取り込み率[注 1)]
注 1) 肝臓糖取り込み率 = [グルコース経口負荷量 - グルコース経口負荷後の GIR 減少量の総和(ΣΔGIR)] × 100/グルコース経口負荷量
副次的評価指標:
末梢糖取り込み率（M 値[注 1)]、M/I 値[注 2)]）
注 1) グルコースクランプ下での定常状態における 30 分間の平均グルコース注入率（GIR）
注 2) 定常状態でのインスリン濃度（SSPI 値）で補正した M 値（以下の式より算出した）
M/I 値 = M 値 × 100/SSPI 値
1）　主要評価項目
最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量
2）副次的評価項目
最終評価時における末梢糖取り込み率のベースラインからの変化量
(2)　安全性
主要評価指標: 有害事象及び副作用
副次的評価指標:
[生理学的検査]
体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、12 誘導心電図（正異判定）、QT 間隔、QTc 間隔[注 1)]</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-19）

項目	内　容
	[臨床検査] • 血液学的検査 白血球数、白血球分画（好中球比、リンパ球比、単球比、好酸球比、好塩基球比）、赤血球数、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球比、Hb、Ht、血小板数、フィブリノゲン、APTT、PT（秒、INR） • 血液生化学的検査 総蛋白、アルブミン、ミオグロビン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、eGFR（日本人推算式）注 2)、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Ca、P • 尿検査 定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質、pH）、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮細胞、移行上皮細胞等）、尿中ミオグロビン 注 1) QTc 間隔: QTcF = QT / $\sqrt[3]{\ }$RR（Fridericia） 注 2) eGFR（日本人推算式）: 194 ×（血清クレアチニン）$^{-1.094}$ ×（年齢）$^{-0.287}$（女性はこれに × 0.739） 1）　主要評価項目 治験薬投与後に発現した有害事象発現割合及び副作用発現割合 2）　副次的評価項目 各評価時における生理学的検査値及び臨床検査値のベースラインからの変化量
評価スケジュール	表 2.7.6.20-2 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。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量について、各投与群で基本統計量を算出し、各投与群間の差について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、各投与群における変化量に対して 1 標本 t 検定を実施した。更に、本治験は探索的な試験であることを鑑み、ベイズ流の手法を用いて目的とする差の存在する確率を求めると共に、必要に応じて肝臓糖取り込み率に対して Box-Cox 変換を施すことによって感度の向上を図った。 2)　副次的評価項目 最終評価時における末梢糖取り込み率のベースラインからの変化量について、主要評価項目と同様の方法で検討した。

項目	内　容
	(2)　安全性 1)　主要評価項目 治験薬投与後に発現した有害事象発現割合及び副作用発現割合について、Fisher の直接確率検定に基づき、プラセボ群とペマフィブラート投与群の発現割合を比較した。また、発現割合の差の 95%信頼区間を求めた。 2)　副次的評価項目 各評価時における生理学的検査値及び臨床検査値のベースラインからの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。また、ベースライン値と各時点の臨床検査値について、投与群ごとに散布図を作成し、群ごとの推移をプロットした。安全性評価の全ての評価指標において、ベースライン値は治療期 0 週時の値と定義した。
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: 2013 年 12 月 4 日 最終の被験者の検査･観察終了日: 2015 年 3 月 4 日



a: ペマフィブラートの薬効評価に影響する可能性のある薬剤を使用していた場合に Washout 期間を設けることとした。期間は糖尿病治療薬の場合 12 週間以上、その他の該当薬剤の場合 4 週間以上

K-877-19(資料 5.3.4.2-2)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.20-1 治験デザイン

表 2.7.6.20-2 観察・検査スケジュール

来院時点	同意取得	スクリーニング検査[a]	治療期（治験薬投与）			
			0 週	4 週	8 週	12 週/中止[b]
許容範囲（日）	－	-56～-3	－	14～41	42～69	70～98
同意取得	O					
被験者背景	O					
診察・問診		O	O	O	O	O
［生理学的検査］						
身長			O			
腹囲			O			O
体重、BMI			O	O	O	O
血圧、脈拍数		O	O	O	O	O
12 誘導心電図		O	O			O
［臨床検査］		O	O	O	O	O
［グルコースクランプ検査］			O			O
服薬状況の確認				O	O	O
有害事象の確認		O	O	O	O	O

a: 必要に応じて追加の検査を実施できることとした。参考値等による再検査を除き、各スクリーニング検査日の間隔及びスクリーニング検査日から治験薬の投与開始日までは 3 日間以上空けることとした

b: 可能な限り 12 週時と同一の観察検査を実施することとした

K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 9.5-1 から引用

2.7.6.20.2 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 2.7.6.20-3 に、スクリーニング期脱落例の内訳を表 2.7.6.20-4 に示した。

同意を取得した被験者は 44 例で、このうち 27 例が無作為割付けされた。治験薬を投与された被験者は 27 例で、内訳はプラセボ群 8 例及びペマフィブラート投与群 19 例であった。治験薬投与後、3 例が中止し、24 例が治験を完了した。中止した被験者は全てペマフィブラート投与群であり、内訳は有害事象の発現により治験継続が困難と判断されて中止した被験者が 2 例、被験者から同意の撤回又は中止の申し入れがあった被験者が 1 例であった。

表 2.7.6.20-3 被験者の内訳（例）

	プラセボ群	ペマフィブラート投与群	合計
同意取得	-	-	44
スクリーニング期脱落	-	-	17
無作為割付	8	19	27
治験薬投与	8	19	27
完了	8	16	24
中止	0	3	3
有害事象 [a]	0	2	2
同意撤回	0	1	1

a: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常 1 例、蕁麻疹 1 例
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.20-4 スクリーニング期脱落例の内訳

選択基準に不適合（9）	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 200 mg/dL 以上の者（8）[a,b,c] インスリン感受性が低下している者（HOMA-R > 1.6 を目安とする）（2）[a]
除外基準に抵触（10）	スクリーニング検査の血清 TG が 500 mg/dL を上回る者（3）[d] スクリーニング検査の HOMA-R が 4.0 を上回る者（5）[b,c,d] コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg）（2） 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者（1）[e]
その他（1）	治療薬効評価に影響する薬剤を使用（1）[e]

(　): 被験者数
a～e: 複数理由により脱落した被験者を示す
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 10.1-1 から引用

(2) 解析したデータセット

有効性の解析対象集団は PPS 及び FAS とし、PPS を主な解析対象集団とした。安全性の解析対象集団は、無作為割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回は服用した被験者

とした。解析対象被験者の内訳を表 2.7.6.20-5 に示した。

無作為割付けされた 27 例はいずれも治験薬が投与され、全 27 例（プラセボ群 8 例、ペマフィブラート投与群 19 例）を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。また、FAS から 9 例を除外した 18 例（プラセボ群 7 例、ペマフィブラート投与群 11 例）を PPS に採用した。PPS からの除外理由は、肝臓糖取り込み率欠測、評価不能な中止及び 0 週 TG が極端に低いためであった。

表 2.7.6.20-5 解析対象被験者の内訳（例）

解析対象集団		プラセボ群	ペマフィブラート投与群	合計
安全性解析対象集団	採用	8	19	27
	不採用	0	0	0
FAS	採用	8	19	27
	不採用	0	0	0
PPS	採用	7	11	18
	不採用	1	8	9
	肝臓糖取り込み率欠測又はデータ不採用	1	4	5
	評価不能な中止例	0	3	3
	その他（0 週 TG が極端に低いため、本治験の対象外）	0	1	1

K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.1-1 から引用

2.7.6.20.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6.20-6（連続量）及び表 2.7.6.20-7（カテゴリー）に示した。

PPS の年齢の平均値 ± SD（以下同様）は 49.6 ± 9.6 歳、体重は 76.29 ± 9.05 kg、BMI は 25.41 ± 2.46 kg/m^2 であった。TG は 292.1 ± 82.9 mg/dL、HDL-C（直接法）は 41.6 ± 7.2 mg/dL、インスリンは 11.737 ± 4.913 μU/mL、HOMA-R は 3.014 ± 1.548、肝臓糖取り込み率は 35.01 ± 29.52%、M 値は 5.88 ± 1.56 mg/kg/min、M/I 値は 2.50 ± 0.92 mg/kg/min/(μU/mL)*100 であった。65 歳以上の被験者の割合は 11.1%、2 型糖尿病患者、脂肪肝合併例はおらず、メタボリックシンドローム合併の割合は 44.4%、全被験者が男性であった。

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性に、投与群間で特記すべき差は認めなかった。

表 2.7.6.20-6 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続量）（PPS）

Demographics	_	Placebo (n = 7)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 11)	Total (n = 18)
Age (yr)	Mean(SD)	46.4(7.7)	51.6(10.4)	49.6(9.6)
abdominal circumference (cm)	Mean(SD)	90.79(6.50)	88.96(6.78)	89.67(6.54)
Body weight (kg)	Mean(SD)	79.93(9.25)	73.98(8.53)	76.29(9.05)
BMI (kg/m^2)	Mean(SD)	25.81(2.86)	25.16(2.28)	25.41(2.46)
TG (mg/dL)	Mean(SD)	271.3(53.4)	305.3(97.4)	292.1(82.9)
HDL-C (Direct method) (mg/dL)	Mean(SD)	41.6(4.8)	41.7(8.7)	41.6(7.2)
TC (mg/dL)	Mean(SD)	229.1(27.7)	212.9(47.9)	219.2(41.1)
non HDL-C (mg/dL)	Mean(SD)	187.6(25.1)	171.2(41.9)	177.6(36.3)
Glucose (mg/dL)	Mean(SD)	100.5(2.2)	102.3(8.9)	101.6(7.0)
Insulin (μU/mL)	Mean(SD)	12.242(4.089)	11.416(5.542)	11.737(4.913)
HbA1c (%)	Mean(SD)	5.59(0.21)	5.58(0.21)	5.58(0.20)
HOMA-R	Mean(SD)	3.050(1.067)	2.991(1.841)	3.014(1.548)
Hepatic Glucose Uptake Rates (%)	Mean(SD)	37.87(30.90)	33.19(29.98)	35.01(29.52)
Mean Glucose Infusion Rates (mg/kg/min)	Mean(SD)	5.16(1.60)	6.35(1.42)	5.88(1.56)
Mean GIR/SSPI [mg/kg/min/(μU/mL)*100]	Mean(SD)	2.33(1.15)	2.61(0.77)	2.50(0.92)

K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.2-3 から引用改変

表 2.7.6.20-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリー）（PPS）

Demographics	_	Placebo (n = 7)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 11)	Total (n = 18)
Age category(yr)	< 65	7(100.0)	9(81.8)	16(88.9)
	65 ≤	0(0.0)	2(18.2)	2(11.1)
Sex	Male	7(100.0)	11(100.0)	18(100.0)
	Female	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
BMI category(kg/m^2)	< 25	3(42.9)	4(36.4)	7(38.9)
	25 ≤	4(57.1)	7(63.6)	11(61.1)
Smoking habit	Current	3(42.9)	3(27.3)	6(33.3)
	Former	3(42.9)	2(18.2)	5(27.8)
	Never	1(14.3)	6(54.5)	7(38.9)
Drinking habit	No	2(28.6)	4(36.4)	6(33.3)
	Yes	5(71.4)	7(63.6)	12(66.7)
Medical history	Absent	6(85.7)	10(90.9)	16(88.9)
	Present	1(14.3)	1(9.1)	2(11.1)
Type 2 diabetes mellitus	Absent	7(100.0)	11(100.0)	18(100.0)
	Present	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	Absent	7(100.0)	9(81.8)	16(88.9)
	Present	0(0.0)	2(18.2)	2(11.1)
Fatty liver	Absent	7(100.0)	11(100.0)	18(100.0)
	Present	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Metabolic syndrome	Absent	3(42.9)	7(63.6)	10(55.6)
	Present	4(57.1)	4(36.4)	8(44.4)
HDL-C (Direct method) category (mg/dL)	< 40	3(42.9)	3(27.3)	6(33.3)
	40 ≤	4(57.1)	8(72.7)	12(66.7)
eGFRcategory (mL/min/1.73 m^2)	90 ≤	2(28.6)	4(36.4)	6(33.3)
	60 ≤ < 90	5(71.4)	7(63.6)	12(66.7)
	< 60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

被験者数(%)
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.2-4 から引用

2.7.6.20.4 有効性の結果

2.7.6.20.4.1 主要評価項目

(1) 最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量

1) 共分散分析

有効性の主な解析対象集団である PPS を対象とした、最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量の共分散分析結果を表 2.7.6.20-8 に示した。

最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群 2.090（-13.689、17.868）%、ペマフィブラート投与群 19.613（7.035、32.191）%であり、ペマフィブラート投与群で統計学的に有意な増加を認めた（p = 0.005）。また、変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は 17.524（-2.685、37.732）%であった。

表 2.7.6.20-8 最終評価時の肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	2.090	7.403	15.0	-13.689,17.868	0.282	0.782
Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily)	19.613	5.901	15.0	7.035,32.191	3.324	0.005**
Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) - Placebo	17.524	9.481	15.0	-2.685,37.732	1.848	0.084

**: $p \leq 0.01$
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 11.4-1 から引用

2) ベイズ流共分散分析に基づく検討

PPS を対象とした最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量をベイズ流共分散分析で解析した結果、群効果パラメータが 0 以上である確率は 0.973、群効果パラメータの 95%信頼区間は（-0.064、36.190）であった。

3) Box-Cox モデルに基づく検討

PPS を対象とした最終評価時における肝臓糖取り込み率のベースラインからの変化量を Box-Cox モデルに基づいて検討した結果、統計学的に有意な差は認めなかった（p = 0.090）。

2.7.6.20.4.2 副次的評価項目

(1) 最終評価時における末梢糖取り込み率（M 値）のベースラインからの変化量

最終評価時における末梢糖取り込み率（M 値）のベースラインからの変化量を共分散分析で解析した結果、最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群-0.217（-1.493、1.058）、ペマフィブラート投与群 0.357（-0.644、1.357）であった。

最終評価時における末梢糖取り込み率（M 値）のベースラインからの変化量をベイズ流共分散分析で解析した結果、群効果パラメータが 0 以上である確率は 0.777、群

効果パラメータの 95%信頼区間は（-1.005、2.098）であった。

(2) 最終評価時における末梢糖取り込み率（M/I 値）のベースラインからの変化量

最終評価時における末梢糖取り込み率（M/I 値）のベースラインからの変化量を共分散分析で解析した結果、最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群-0.347（-1.101、0.407）、ペマフィブラート投与群 0.229（-0.371、0.829）であった。

最終評価時における末梢糖取り込み率（M/I 値）のベースラインからの変化量をベイズ流共分散分析で解析した結果、群効果パラメータが 0 以上である確率は 0.883、群効果パラメータの 95%信頼区間は（-0.386、1.500）であった。

2.7.6.20.4.3 その他の評価項目: 有効性評価指標の推移

PPS を対象に、投与後 4 週、8 週、12 週時における有効性評価指標の測定値、変化率及び変化量を 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定により比較した結果、ペマフィブラートの投与により、TG、FFA、RLP-C、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI、Apo CIII/CII、non HDL-C/HDL-C、1,5-AG について統計学的に有意な低下が認められた（$p < 0.05$）。また、HDL-C、Apo AI、Apo AII、HbA1c、FGF21 について統計学的に有意な増加が認められた（$p < 0.05$）。グリコアルブミン及び C-ペプチドは投与後 4 及び 8 週、プロインスリンは投与後 8 週にのみ統計学的に有意な低下が認められた（$p < 0.05$）。

2.7.6.20.5 安全性の結果

(1) 有害事象及び副作用の要約

治験薬投与期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.20-9 に示した。

治療期における有害事象発現割合は、プラセボ群 25.0%（2/8 例、2 件）及びペマフィブラート投与群 10.5%（2/19 例、4 件）であり、プラセボ群とペマフィブラート投与群との間に統計学的に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率検定: $p > 0.05$）。また、副作用発現割合は、プラセボ群 0.0%（0/8 例、0 件）及びペマフィブラート投与群 5.3%（1/19 例、2 件）であり、プラセボ群とペマフィブラート投与群との間に統計学的に有意な差を認めなかった（Fisher の直接確率検定: $p > 0.05$）。

ペマフィブラート投与後に認められた有害事象は、2 例 4 件（節足動物刺傷、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能検査異常及び蕁麻疹）であり、このうち、副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常であった。

ペマフィブラート投与群 1 例に中等度の有害事象（蕁麻疹）を認めたが、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。その他の有害事象は全て軽度又は検査値異常であった。

治験薬を中止した有害事象はペマフィブラート投与群の 1 例 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常）であり、いずれも治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」であった。

表 2.7.6.20-9 有害事象の SOC・PT 別集計（安全性解析対象集団）

MedDRA/J Ver. 17.1 【SOC】 PT	Placebo (n = 8)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 19)
Total Events	2(25.0) [2]	2(10.5) [4]
【傷害、中毒および処置合併症】	0(0.0) [0]	1(5.3) [1]
節足動物刺傷	0(0.0) [0]	1(5.3) [1]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	1(5.3) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	1(5.3) [1]
肝機能検査異常	0(0.0) [0]	1(5.3) [1]
【代謝および栄養障害】	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]
低血糖症	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	1(12.5) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	1(5.3) [1]
蕁麻疹	0(0.0) [0]	1(5.3) [1]

NOTE: number of subjects(%)[number of occurrences]
K-877-19(資料 5.3.4.2-2)表 12.2-1 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

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認めなかった。

治験薬を中止した有害事象は、ペマフィブラート投与群の 1 例（52 歳男性）に 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常）であった。

本被験者に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加は､投与開始 56 日目に発現し、翌日に治験薬を中止した。発現 7 日後に中止時検査を実施し、無処置にて発現 14 日後に回復と判断された（0 週: 56 IU/L/37℃、発現時: 6430 IU/L/37℃、中止時検査時: 86 IU/L/37℃）。治験責任医師は、筋肉痛・脱力感は認めず、尿の色に変化はなく、打撲及び過度の運動も採血数日前までしていないため、CK 上昇と判断した。また、同一の被験者に投与開始 56 日目に同時に発現した肝機能検査異常も、無処置にて発現 14 日後に回復した。いずれの有害事象も、治験責任医師は治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

また、治験薬投与終了後に、治験で規定された検査（クランプ検査）を中止した有害事象（蕁麻疹）がペマフィブラート投与群の 1 例に認められた。

(3) 臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図・身体所見

重篤な有害事象と判断された臨床検査値の異常は認めなかった。臨床検査値の異常変動による中止例として、ペマフィブラート投与群に 1 例を認めた（上述）。

ペマフィブラート投与後のベースラインからの臨床検査値の変化量について、統計学的に有意な変化を示す項目が散見されたが、いずれも変化の大きさは小さかった。

ペマフィブラート投与後のベースラインからの生理学的検査値の変化量について、体重及び BMI に統計学的に有意な増加が認められたが、変化の大きさは小さかった。

2.7.6.20.6 結論

TG 高値の脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与したときの肝臓及び末梢のインスリン感受性に対する影響について、グルコースクランプ法を用いて検討した結果、ペマフィブラートの投与により、肝臓糖取り込み率は、ベースラインに比べて統計学的に有意に増加することが示された（$p = 0.005$）。

以上より、ペマフィブラート 0.4 mg/日は、肝臓のインスリン抵抗性を改善させると考えられた。

2.7.6.21 K-877 第 II 相用量探索的試験（K-877-04）

（評価資料: 5.3.5.1-1）

2.7.6.21.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 第 II 相用量探索的試験－TG 高値及び HDL コレステロール低値を示す脂質異常症患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ/実薬対照、並行群間比較試験－
治験の種類	探索的試験
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者に対するペマフィブラートの有効性及び安全性､並びにそれぞれの用量-反応関係をプラセボを対照として探索し、フェノフィブラートを陽性対照とすることで臨床用量範囲の推定を行う。 また、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子を探索する。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.21-1 に示した。 治験参加への文書同意を取得後、Screening 期（8 週間以内）に 2 回の検査を実施し､適格性を判断した｡適格であった被験者を二重盲検下でプラセボ群、ペマフィブラート 0.05 mg/日（1 日 2 回）群､0.1 mg/日（1 日 2 回）群､0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群又はフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群の 6 群に、HDL-C の初期値を因子とした最小化法により、割付比 1:1:1:1:1:1 で割付けた。投与期間は 12 週間とし、治験薬投与終了 4 週間後に事後検査を実施した。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 男性又は閉経後女性 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満 3) スクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上の脂質異常症患者 4) スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 500 mg/dL を超える者 2) スクリーニング期間を含む治験参加中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者（脂質異常症治療薬を使用していた場合は 4 週間以上間隔を空けてスクリーニング検査 1 回目を実施する。プロブコールを使用して

項目	内　容
	いた場合は 8 週間以上間隔を空ける。） 3) 1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病（HbA1c ≥ 8.0%）を合併する者 4) コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg） 5) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 6) 軽度以上の腎機能障害のある者（血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL） 7) スクリーニング検査の AST 若しくは ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併若しくは既往歴のある者 8) 胆嚢疾患のある者又は胆石の既往歴のある者 9) スクリーニング検査のフィブリノゲンが基準値下限を下回る者 10) スクリーニング検査のヘモグロビンが 11 g/dL を下回る貧血を有する者 11) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞の既往がある者 12) NYHA Class 3 以上の心不全を合併する者 13) 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 14) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 15) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血若しくは献血等をしていた者 16) アルコール依存症の者、薬物依存症の者 17) 常習的に過量のアルコールを摂取している者（γ-GTP > 基準値上限の 2.5 倍） 18) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 19) ペマフィブラートを投与された経験のある者 20) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 192 例（32 例 × 6 群） (2) 無作為割付時: 224 例 プラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日（1 日 2 回）群 37 例、0.1 mg/日（1 日 2 回）群 37 例、0.2 mg/日（1 日 2 回）群 38 例、0.4 mg/日（1 日 2 回）群 39 例、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群 37 例 [被験者数の設定根拠] 主要評価項目の主解析より多くの被験者数が必要と考えられる副次的解析の Dunnett 検定を基に、必要被験者数を設定した。血清 TG 変化率の分散を 30 と仮定し（第 I 相反復投与試験の結果から推定）、α = 0.05、1 - β = 0.9 の条件で、上述の Dunnett 検定で 30%の差を検出するための被験者数を算出したところ、1 群あたりの必要被験者数は 29 例であった。中止脱落 10%を想定し、目標被験者数を 1 群 32 例と設定した。なお、血清 TG 変化率の 30%は、

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-04）

項目	内　容
	臨床的に意味のある血清 TG の変化率として、フェノフィブラートで実施された FIELD 試験の結果を参考に推定した。
治験薬	(1) ペマフィブラート: プラセボ錠、0.025 mg 錠、0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠 5 種類の錠剤は識別不能であった。 (2) 微粉化フェノフィブラート: プラセボカプセル、100 mg カプセル 2 種類のカプセル剤は識別不能であった。
用法・用量	ダブルダミー法を採用し、いずれの群でも朝食後に 1 錠 1 カプセル、夕食後に 1 錠を投与した。 (1) ペマフィブラート: ペマフィブラート 0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群ではそれぞれ 0.025 mg 錠、0.05 mg 錠、0.1 mg 錠及び 0.2 mg 錠 1 錠を、その他の群ではプラセボ錠 1 錠を、1 日 2 回、朝夕食後に経口投与 (2) フェノフィブラート: フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群では 100 mg カプセル 1 カプセルを、その他の群ではプラセボカプセル 1 カプセルを、1 日 1 回、朝食後に経口投与
投与期間	12 週間（Screening 期: 8 週間以内、治療期: 12 週間、Follow-up 期: 4 週間）
評価項目	(1) 有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG 副次的評価指標: FFA、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、HDL-C（直接法）、non HDL-C、RLP-C、Apo（AI、AII、B、B48、CII、CIII、E）、リポ蛋白分析（HPLC）、VLDL-C（超遠心）、LDL-C（超遠心）、HDL-C（超遠心）、リポ蛋白分析（NMR）、pre heparin LPL、グルコース、インスリン、HOMA-R、HOMA-β、HbA1c、食後 TG、食後 TC、食後 RLP-C、食後 FFA、食後 Apo B48、食後グルコース、食後インスリン 1) 主要評価項目 • 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率 2) 副次的評価項目 • 治療期終了時の血清 HDL-C（直接法）の治療期 0 週からの変化率 • 治療期終了時の血清 HDL-C（直接法）以外の副次的評価指標の治療期 0 週に対する変化 • 治療期 2、4、8、12 週時の血清 TG、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、HDL-C（直接法）、non HDL-C、グルコース、インスリンの治療期 0 週に対する変化 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の血清 TG、TC、RLP-C、FFA 及び Apo B48 の AUC（台形法）

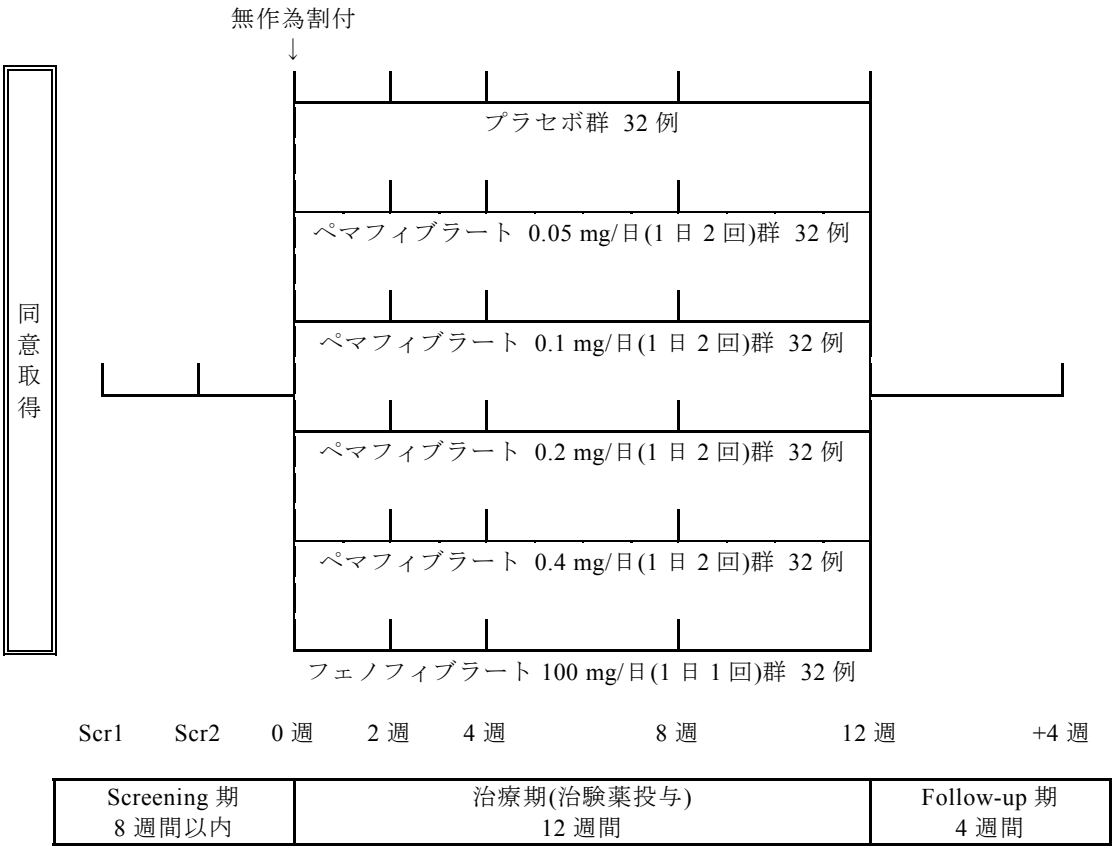
項目	内　容
	• 治療期 12 週時の血清 TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、グルコース及びインスリンの食後の推移 (2)　安全性 主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査） 1)　主要評価項目 • 有害事象発現率及び副作用発現率 2)　副次的評価項目 • 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量 • 治療期中に AST、ALT、CK、血清クレアチニンがカットオフ値を上回った､又はフィブリノゲンがカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での比率 (3)　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推移 評価項目（副次的評価項目）: ペマフィブラート未変化体の血漿中薬物動態パラメータ [12 週時（最終投与日）の Cmax、AUC]
評価スケジュール	表 2.7.6.21-2 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。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 主要評価項目である治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率について、主解析として初期値を共変量とした共分散分析を行い、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を最大対比法で検討した。主解析が有意であった場合のみ、副次的解析として、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した。また、探索的解析として、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群の差とその 95%信頼区間をそれぞれ算出し、有効性を比較した。 2)　副次的評価項目 (a)　治療期終了時の血清 HDL-C（直接法）の治療期 0 週からの変化率について、初期値を共変量とした共分散分析を行い、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を対比を用いて検討した。また、主要評価項目の副次的解析及び探索的解析と同様の解析を行った。 (b)　治療期終了時の血清 HDL-C（直接法）以外の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化について、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群を 2 標本 t 検定で比較した。また、探索的解析として、治療期終了時の

項目	内　容
	血清 non HDL-C の治療期 0 週からの変化率について、血清 HDL-C（直接法）と同様に、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係の検討並びにペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性の検討を行った。 (c) 治療期 2、4、8、12 週時の血清 TG、TC、LDL-C（直接法、Friedewald 式）、HDL-C（直接法）、non HDL-C、グルコース、インスリンの治療期 0 週からの変化について、繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群を各時点で比較した。 (d) 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率及び空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率と、それらの 95%信頼区間をそれぞれ算出した。追加解析として、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率（95%信頼区間）も求めた。 (e) 食後に測定した脂質及び糖関連検査項目について、各時点の基本統計量を群ごとに算出した。また、台形法を用いて、食事開始後 4.5 及び 6.5 時間（治験薬投与後 4 及び 6 時間）までの AUC 並びに Incremental AUC（空腹時からの増加分の AUC）を被験者ごとに求め、各群の基本統計量を算出した。 (f) 治療期終了時の探索的評価指標の治療期 0 週からの変化量について、Wilcoxon 順位和検定によりペマフィブラート各用量群とプラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群をそれぞれ比較した。 (2) 安全性 1) 主要評価項目 主要評価項目である有害事象発現率及び副作用発現率について、95%信頼区間を算出し、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の発現率の用量反応性を Cochran-Armitage 検定で検討した。 2) 副次的評価項目 (a) 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定により、治療期 12 週時の変化の用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定（連続データ）又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定（カテゴリカルデータ）により、それぞれ検討した。 (b) 治療期中に AST、ALT、CK、血清クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲンがカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での比率及びその 95%信頼区間を群ごとにそれぞれ算出した。 (3) 薬物動態 1) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度について、被験者ごとの推移を経時的にグラフに示した。また、血漿中薬物濃度の用量群ごとの平均値の推移を経時的にグラフに示した。更に、各測定時点における血漿中薬

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-04）

項目	内　容
	物濃度の基本統計量を用量群ごとに算出した。 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 [12 週時（最終投与日）の Cmax、AUC] を被験者ごとに算出した。また、各血漿中薬物動態パラメータの基本統計量を用量群ごとに算出し、比較した。その際、各用量群における被験者ごとの変動範囲も評価した。
治験責任医師名	[redacted] ほか計 19 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 19 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: 2010 年 11 月 22 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2011 年 7 月 20 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-04）



Scr: スクリーニング検査
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)図 9-1 から引用

図 2.7.6.21-1 治験デザイン

表 2.7.6.21-2 治験のスケジュール

	Screening 期		治療期												Follow-up 期
来院時点	Scr1	Scr2	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週 [a]/中止 [b]								事後検査
投与後経過時間(時間)								0	0.5	1	1.5	2	4	6	
食事開始後経過時間(時間)							0	0.5	1	1.5	2	2.5	4.5	6.5	
許容範囲(日)	-56～-3		-	7～21	21～35	49～63	77～91								98～126
同意取得	O														
被験者背景	O														
診察・問診		O	O	O	O	O	O								O
生理学的検査		O	O	O	O	O	O								O
臨床検査	O	O	O	O	O	O	O	O	O		O	O	O	O	O
服薬状況の確認				O	O	O	O								
薬物動態								O	O	O	O	O	O	O	
有害事象の確認				O	O	O	O								O

Scr: スクリーニング検査、-: 該当なし
a: 12 週時の食後の臨床検査及び薬物動態の確認は可能な被験者のみ実施
b: 中止時は可能な限り 12 週時と同一の観察検査を実施
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 9-6 から引用

2.7.6.21.2 被験者の内訳

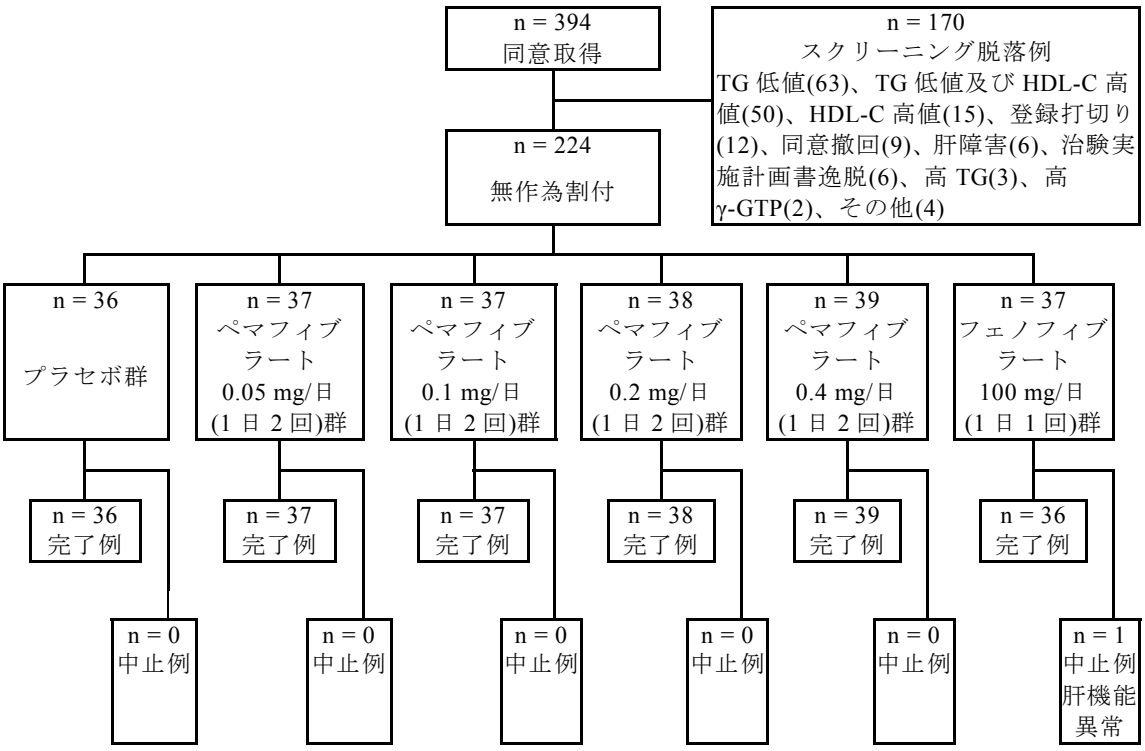
以下、本文中では、ペマフィブラート 0.05 mg/日（1 日 2 回）群、0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群をそれぞれペマフィブラート 0.05 mg/日群、0.1 mg/日群、0.2 mg/日群、0.4 mg/日群と表記した。また、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群をフェノフィブラート群と表記した。

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.21-2 に示した。

394 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 224 例を無作為割付した。各群の被験者数はプラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 37 例、0.1 mg/日群 37 例、0.2 mg/日群 38 例、0.4 mg/日群 39 例、フェノフィブラート群 37 例であった。

224 例中 223 例（プラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 37 例、0.1 mg/日群 37 例、0.2 mg/日群 38 例、0.4 mg/日群 39 例、フェノフィブラート群 36 例）が治験を完了した。治験薬の投与を中止した被験者はフェノフィブラート群の 1 例のみであり、中止理由は中止基準への抵触（肝機能の悪化）であった。



K-877-04(資料 5.3.5.1-1)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.21-2 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 2.7.6.21-3 に示した。

安全性対象集団は、無作為割付され、少なくとも治験薬を 1 回は服薬した被験者とした。無作為割付された 224 例はいずれも治験薬の投与を受けており、全 224 例（プラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 37 例、0.1 mg/日群 37 例、0.2 mg/日群 38 例、0.4 mg/日群 39 例、フェノフィブラート群 37 例）を安全性対象集団に採用した。

有効性解析対象集団は PPS 及び FAS とし、PPS を主要な解析対象集団とした。FAS には全 224 例中 223 例を採用した。除外した 1 例（ペマフィブラート 0.4 mg/日群）は、有効性評価指標（空腹時血清 TG）の評価可能な初期値を有していなかった。また、FAS から 9 例を除外した 214 例（プラセボ群 35 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 34 例、0.1 mg/日群 37 例、0.2 mg/日群 36 例、0.4 mg/日群 36 例、フェノフィブラート群 36 例）を PPS に採用した。PPS からの除外理由は、「有効性評価指標（空腹時血清 TG）の治療期終了時データがない」、「併用禁止薬の使用」等であった。

薬物動態解析対象集団は、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とし、薬物動態解析対象集団 1（PKG1: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 6 時間までの血漿中薬物濃度データがある被験者）及び薬物動態解析対象集団 2（PKG2: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 4 時間までの血漿中薬物濃度データがある被験者）を定義した。計 116 例の被験者から血漿中薬物濃度データが得られ、PKG1 に 96 例、PKG2 に 113 例を採用した。

表 2.7.6.21-3 解析対象集団の内訳（例）

		プラセボ	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回)	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回)	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)	計
安全性対象集団								
	採用	36	37	37	38	39	37	224
	不採用	0	0	0	0	0	0	0
有効性解析対象集団								
FAS	採用	36	37	37	38	38	37	223
	不採用	0	0	0	0	1	0	1
	治療期 0 週のデータ欠測					1		1
PPS	採用	35	34	37	36	36	36	214
	不採用	1	3	0	2	2	1	9
	治療期 12 週のデータ欠測		1[a]		1	1		3
	併用禁止薬の使用		1		1[c]	1		3
	生活指導遵守状況の変化	1	2[a,b]					3
	併用制限薬の変更		1[b]		1[c]			2
	評価不能な中止例						1	1
薬物動態解析対象集団								
PKG1	採用	-	26	24	21	25	-	96
	不採用	-	11	12	17	14	-	54
	投与後 6 時間までのデータが無い		11	11	16[d]	14[e]		52
	併用禁止薬の使用				1[d]	1[e]		2
	12 週直前の服薬と採血の間隔が離れている			1	1			2
PKG2	採用	-	29	29	27	28	-	113
	不採用	-	8	7	11	11	-	37
	投与後 4 時間までのデータが無い		8	6	10[d]	11[e]		35
	併用禁止薬の使用				1[d]	1[e]		2
	12 週直前の服薬と採血の間隔が離れている			1	1			2

-: 解析対象外
a~e: 複数理由
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-1、16.2.3 症例取扱い一覧 1 及び 5 から引用作成

2.7.6.21.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性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 2.7.6.21-4 に示した。

表 2.7.6.21-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（安全性対象集団）

		プラセボ群 n = 36	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 38	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 39	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)群 n = 37	計 n = 224
年齢	平均値	48.6	51.2	50.0	48.9	48.4	51.1	49.7
(歳)	標準偏差	8.9	9.6	12.4	10.4	12.7	11.3	10.9
性別	男性	35(97.2)	31(83.8)	36(97.3)	35(92.1)	37(94.9)	34(91.9)	208(92.9)
被験者数(%)	女性	1(2.8)	6(16.2)	1(2.7)	3(7.9)	2(5.1)	3(8.1)	16(7.1)
身長	平均値	169.20	169.10	168.09	169.56	167.74	168.41	168.68
(cm)	標準偏差	5.02	7.21	6.09	5.88	7.08	8.31	6.65
体重	平均値	77.40	75.65	76.01	79.89	74.25	75.46	76.44
(kg)	標準偏差	9.52	11.60	13.53	14.19	11.58	10.81	12.00
BMI	平均値	26.99	26.38	26.80	27.64	26.34	26.56	26.78
(kg/m^2)	標準偏差	2.74	3.13	3.82	3.72	3.47	3.00	3.33
2 型糖尿病の合併	2 型糖尿病	4(11.1)	6(16.2)	5(13.5)	5(13.2)	6(15.4)	4(10.8)	30(13.4)
被験者数(%)	耐糖能異常	3(8.3)	6(16.2)	0(0.0)	2(5.3)	1(2.6)	3(8.1)	15(6.7)
	無	29(80.6)	25(67.6)	32(86.5)	31(81.6)	32(82.1)	30(81.1)	179(79.9)
高血圧の合併	有	9(25.0)	10(27.0)	11(29.7)	10(26.3)	9(23.1)	8(21.6)	57(25.4)
被験者数(%)	無	27(75.0)	27(73.0)	26(70.3)	28(73.7)	30(76.9)	29(78.4)	167(74.6)
脂肪肝の合併	有	8(22.2)	8(21.6)	4(10.8)	6(15.8)	9(23.1)	11(29.7)	46(20.5)
被験者数(%)	無	28(77.8)	29(78.4)	33(89.2)	32(84.2)	30(76.9)	26(70.3)	178(79.5)
TG	平均値	309.1	328.9	294.6	294.4	300.3	322.7	308.2
(mg/dL)	標準偏差	127.9	214.2	110.9	117.2	203.2	202.1	167.5
HDL-C(直接法)	平均値	40.3	40.9	40.8	40.5	41.5	39.9	40.7
(mg/dL)	標準偏差	6.2	8.2	6.9	7.3	7.0	7.2	7.1
LDL-C(直接法)	平均値	141.4	139.4	133.6	145.2	155.7	145.5	143.6
(mg/dL)	標準偏差	30.7	39.2	37.7	42.3	37.9	38.0	38.0
non HDL-C	平均値	186.0	183.7	175.9	187.6	196.4	190.9	186.9
(mg/dL)	標準偏差	30.4	38.8	36.8	40.9	37.1	38.7	37.4
HbA1c	平均値	5.37	5.38	5.14	5.40	5.39	5.20	5.31
(%)	標準偏差	0.70	0.69	0.52	0.80	0.76	0.61	0.69

K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-3 から引用

2.7.6.21.4 有効性の結果

有効性の主要な解析対象集団である PPS の結果を以下に示した。FAS の結果は PPS と同様であった。

2.7.6.21.4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率とした。

(1) 主解析

主要評価項目について、初期値を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.6.21-5 に示した。

治療期終了時の空腹時血清 TG は、0 週と比較してペマフィブラート全用量群で統計学的に有意に低下していた。TG 低下率は用量依存的に大きくなる傾向が認められた。

最大対比法を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を検討した結果、全ての対比が統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.001$）。選択された対比は（-4 1 1 1 1）であり、用量反応関係が認められた（調整 $p < 0.001$）。また、追加解析として、プラセボ群を除いたペマフィブラート各用量群での用量反応関係を検討したところ、最も当てはまりの良かった対比は（-5 -1 3 3）であった（$p = 0.028$）。

表 2.7.6.21-5 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（%）：共分散分析（共変量: 初期値）（PPS）

	n	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ群	35	28.687	7.155	14.564,42.810	<0.001**
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群	34	-30.783	7.279	-45.151,-16.414	<0.001**
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	37	-36.147	6.962	-49.889,-22.405	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	36	-42.365	7.061	-56.301,-28.428	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	36	-42.468	7.055	-56.393,-28.543	<0.001**

対比	F 値	p 値	調整 p 値 [b]
(-2 -1 0 1 2)	46.671	<0.001**	
(-9 -4 1 6 6)	53.508	<0.001**	
(-7 -2 3 3 3)	62.098	<0.001**	
(-4 1 1 1 1)	69.654	<0.001**	<0.001**
(-6 -6 -1 4 9)	29.273	<0.001**	
(-3 -3 -3 2 7)	17.802	<0.001**	
(-1 -1 0 1 1)	33.502	<0.001**	

**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、1 標本 t 検定
b: 共分散分析の調整 p 値、最大対比法
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-4 から引用

(2) 副次的解析

主解析が統計学的に有意であったため、主要評価項目について、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した。結果を表 2.7.6.21-6 に示した。

治療期終了時の空腹時血清 TG の低下率は、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.21-6 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の比較（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]	調整 p 値 [b]
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-59.470	10.203	-79.610,-39.330	<0.001**	<0.001**
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-64.834	9.984	-84.542,-45.126	<0.001**	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-71.052	10.054	-90.897,-51.207	<0.001**	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-71.155	10.048	-90.989,-51.322	<0.001**	<0.001**

**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、プラセボ群との Dunnett 検定
b: Multiplicity adjusted (difference of LS means: Dunnett)
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-5 から引用

(3) 探索的解析

主要評価項目について、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート群の差を表 2.7.6.21-7 に示した。

空腹時血清 TG の低下は、点推定値ではペマフィブラート全用量群でフェノフィブラート群よりも大きかったが、その差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.21-7 治療期終了時の空腹時血清 TG の治療期 0 週からの変化率（%）：プラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート群の差（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	58.151	9.557	39.309,76.992	<0.001**
ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-1.250	9.626	-20.226,17.727	0.897
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-6.725	9.435	-25.326,11.876	0.477
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-12.953	9.502	-31.687,5.781	0.174
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-13.023	9.493	-31.738,5.693	0.172

**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群との 2 標本 t 検定
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-6 から引用

(4) 経時推移

空腹時血清 TG 変化率の平均値の推移より、ペマフィブラート及びフェノフィブラートの TG 低下作用は、投与開始 4 週後にはおおむね最大効果に到達していると判断された。

2.7.6.21.4.2 副次的評価項目

(1) 血清 HDL-C（直接法）

治療期終了時の血清 HDL-C（直接法）の治療期 0 週からの変化率について、初期値を共変量とした共分散分析を行った。対比を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を検討したところ、対比（-7 -2 3 3 3）への当てはまりが最も良く、用量反応関係が認められた（表 2.7.6.21-8）。

ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した結果、血清 HDL-C の増加率は、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.21-9）。また、フェノフィブラート群との比較では、統計学的に有意ではないものの、点推定値ではペマフィブラート 0.1～0.4 mg/日群で HDL-C の増加がフェノフィブラート群を上回る傾向が見られた（表 2.7.6.21-10）。

血清 HDL-C 変化率の平均値の推移より、ペマフィブラート及びフェノフィブラートの HDL-C 増加作用は、投与開始 4 週後にはおおむね最大効果に到達していると判断された。

表 2.7.6.21-8 治療期終了時の血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：共分散分析（共変量: 初期値）（PPS）

	n	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ群	35	-2.328	2.822	-7.898,3.241	0.410
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群	34	11.800	2.862	6.151,17.450	<0.001**
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	37	16.474	2.743	11.059,21.888	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	36	16.198	2.781	10.709,21.687	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	36	20.877	2.783	15.383,26.370	<0.001**

対比	F 値	p 値 [b]
(-2 -1 0 1 2)	32.715	<0.001**
(-9 -4 1 6 6)	33.677	<0.001**
(-7 -2 3 3 3)	37.277	<0.001**
(-4 1 1 1 1)	35.141	<0.001**
(-6 -6 -1 4 9)	23.963	<0.001**
(-3 -3 -3 2 7)	16.239	<0.001**
(-1 -1 0 1 1)	24.043	<0.001**

**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、1 標本 t 検定
b: 共分散分析の p 値
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-8 から引用

表 2.7.6.21-9 治療期終了時の血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の比較（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]	調整 p 値 [b]
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	14.129	4.018	6.198,22.059	0.001**	0.002**
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	18.802	3.935	11.034,26.570	<0.001**	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	18.526	3.962	10.705,26.347	<0.001**	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	23.205	3.966	15.377,31.033	<0.001**	<0.001**

**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、プラセボ群との Dunnett 検定
b: Multiplicity adjusted (difference of LS means: Dunnett)
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-9 から引用

表 2.7.6.21-10 治療期終了時の血清 HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：プラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート群の差（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-16.572	3.916	-24.293,-8.852	<0.001**
ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-2.440	3.945	-10.218,5.338	0.537
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	2.243	3.864	-5.374,9.860	0.562
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	1.969	3.890	-5.701,9.639	0.613
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	6.659	3.894	-1.017,14.336	0.089

**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群との 2 標本 t 検定
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-10 から引用

(2) 血清 HDL-C（直接法）以外の副次的評価指標

1) 血清 non HDL-C

治療期終了時の血清 non HDL-C の治療期 0 週からの変化率について、探索的解析として、初期値を共変量とした共分散分析を行った。対比を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を検討したところ、対比（-7 -2 3 3 3）への当てはまりが最も良かった（表 2.7.6.21-11）。

ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した結果、血清 non HDL-C の低下率は、0.1 mg/日以上の用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.21-12）。また、ペマフィブラート 0.1～0.4 mg/日群の non HDL-C 低下作用は、フェノフィブラート群と同程度であった。

表 2.7.6.21-11 治療期終了時の血清 non HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：共分散分析（共変量: 初期値）（PPS）

	n	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]
プラセボ群	35	0.656	2.114	-3.516,4.829	0.757
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群	34	-6.247	2.146	-10.484,-2.010	0.004**
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	37	-13.044	2.069	-17.128,-8.960	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	36	-12.437	2.085	-16.552,-8.323	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	36	-8.607	2.115	-12.781,-4.433	<0.001**

対比	F 値	p 値 [b]
(-2 -1 0 1 2)	13.645	<0.001**
(-9 -4 1 6 6)	19.104	<0.001**
(-7 -2 3 3 3)	25.172	<0.001**
(-4 1 1 1 1)	20.736	<0.001**
(-6 -6 -1 4 9)	8.480	0.004**
(-3 -3 -3 2 7)	2.363	0.126
(-1 -1 0 1 1)	13.326	<0.001**

**: $p \leq 0.01$　a: 共分散分析の p 値、1 標本 t 検定、b: 共分散分析の p 値
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-12 から引用

表 2.7.6.21-12 治療期終了時の血清 non HDL-C の治療期 0 週からの変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の比較（PPS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値 [a]	調整 p 値 [b]
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-6.903	3.013	-12.849,-0.957	0.023*	0.076
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-13.700	2.958	-19.539,-7.862	<0.001**	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-13.093	2.969	-18.953,-7.234	<0.001**	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-9.264	2.990	-15.165,-3.362	0.002**	0.008**

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: 共分散分析の p 値、プラセボ群との Dunnett 検定
b: Multiplicity adjusted (difference of LS means: Dunnett)
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-13 から引用

2)　その他の副次的評価指標

血清 HDL-C（直接法）及び non HDL-C 以外の副次的評価指標 [リポ蛋白分画（HPLC）を除く] について、治療期 0 週の値、治療期終了時の 0 週からの変化（糖関連検査は

変化量、それ以外は変化率)、プラセボ群との変化率/変化量の差を表 2.7.6.21-13 に示した。

表 2.7.6.21-13 治療期終了時のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）

		プラセボ群 n = 35	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 34	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 36	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 36	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)群 n = 36
TC (mg/dL)	0 週	224.9(30.5)	221.8(36.7)	216.8(38.8)	224.1(39.6)	239.4(38.6)	231.6(41.9)
	% Change	0.1(9.8)	-2.7(11.4)	-6.5(11.9)**	-7.0(11.3)**	-5.3(12.9)*	-6.0(11.8)**
	vs プラセボ群	-	-2.782(2.783)	-6.533(2.725)*	-7.087(2.743)*	-5.314(2.743)	-6.086(2.743)*
LDL-C (直接法) (mg/dL)	0 週	140.1(30.1)	136.6(33.0)	133.6(37.7)	141.7(39.5)	156.7(39.3)	145.7(38.5)
	% Change	-5.2(16.4)	5.9(19.8)	-1.1(22.6)	-0.8(24.8)	0.2(29.7)	1.4(26.3)
	vs プラセボ群	-	11.078(5.710)	4.125(5.592)	4.449(5.629)	5.415(5.629)	6.644(5.629)
VLDL-C (超遠心法) (mg/dL)	0 週	37.8(11.5)	35.5(8.4)	37.6(12.6)	37.2(13.2)	38.5(13.2)	37.1(8.2)
	% Change	13.3(38.9)	-24.3(24.0)**	-37.3(26.7)**	-43.8(24.0)**	-48.4(27.5)**	-25.8(29.7)**
	vs プラセボ群	-	-37.654(6.955)**	-50.588(6.811)**	-57.165(6.857)**	-61.756(6.857)**	-39.104(6.857)**
RLP-C (mg/dL)	0 週	21.77(11.65)	21.03(12.36)	20.36(9.15)	19.48(9.26)	20.96(13.38)	21.10(10.42)
	% Change	38.7(75.7)**	-32.3(33.8)**	-42.8(29.4)**	-48.3(28.1)**	-50.1(31.8)**	-31.8(35.0)**
	vs プラセボ群	-	-71.055(10.149)**	-81.585(9.938)**	-87.050(10.004)**	-88.884(10.004)**	-70.536(10.004)**
FFA (mEq/L)	0 週	0.518(0.198)	0.600(0.459)	0.510(0.140)	0.531(0.163)	0.490(0.149)	0.486(0.216)
	% Change	21.9(59.4)*	-0.7(33.8)	10.4(74.9)	-3.3(40.2)	0.9(37.4)	3.6(51.6)
	vs プラセボ群	-	-22.630(12.473)	-11.448(12.214)	-25.160(12.296)*	-20.999(12.296)	-18.274(12.296)

-: 該当せず
0 週: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ群: 推定値(標準誤差)
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$(% Change: 1 標本 t 検定、vs プラセボ群: 2 標本 t 検定)
フェノフィブラート 100 mg /日(1 日 1 回)群 - プラセボ群: 14.2.3.6 を改変
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-14 から引用改変

表 2.7.6.21-13 治療期終了時のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）（続き）

		プラセボ群 n = 35	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 34	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 36	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 36	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)群 n = 36
Apo AI (mg/dL)	0 週	127.3(13.9)	128.6(13.5)	127.5(11.1)	127.9(13.4)	126.7(12.4)	125.4(11.6)
	% Change	-1.0(8.0)	2.5(9.9)	4.6(9.9)**	6.0(9.7)**	8.6(13.9)**	5.6(8.0)**
	vs プラセボ群	-	3.534(2.433)	5.619(2.382)*	7.012(2.398)**	9.575(2.398)**	6.640(2.398)**
Apo AII (mg/dL)	0 週	29.75(3.18)	29.24(3.01)	29.65(3.41)	30.07(3.43)	29.94(3.05)	28.79(3.15)
	% Change	-1.5(6.5)	9.9(10.5)**	14.4(11.5)**	21.0(16.2)**	30.0(22.1)**	20.1(13.0)**
	vs プラセボ群	-	11.308(3.424)**	15.845(3.353)**	22.434(3.375)**	31.467(3.375)**	21.586(3.375)**
Apo B (mg/dL)	0 週	114.7(19.8)	114.8(21.1)	110.0(20.9)	115.9(22.5)	123.8(20.0)	118.9(22.5)
	% Change	-2.0(9.9)	-1.4(13.6)	-8.9(13.6)**	-7.8(15.0)**	-8.1(11.6)**	-5.7(14.4)*
	vs プラセボ群	-	0.590(3.165)	-6.850(3.099)*	-5.780(3.120)	-6.056(3.120)	-3.649(3.120)
Apo B48 (μg/mL)	0 週	11.54(7.77)	11.31(7.18)	10.67(5.85)	11.73(6.83)	10.40(7.80)	12.26(7.61)
	% Change	54.6(171.1)	-28.4(43.1)**	-43.1(47.1)**	-55.9(25.6)**	-51.2(29.3)**	-37.9(42.9)**
	vs プラセボ群	-	-82.925(18.697)**	-97.614(18.308)**	-110.471(18.431)**	-105.712(18.431)**	-92.485(18.431)**
Apo CII (mg/dL)	0 週	7.56(2.54)	7.48(1.72)	7.16(1.85)	7.14(2.10)	7.84(1.94)	7.69(2.05)
	% Change	2.4(28.5)	-15.5(19.8)**	-20.8(18.8)**	-23.6(20.3)**	-27.7(13.7)**	-16.4(20.9)**
	vs プラセボ群	-	-17.879(4.998)**	-23.171(4.894)**	-25.940(4.927)**	-30.043(4.927)**	-18.802(4.927)**
Apo CIII (mg/dL)	0 週	14.93(4.59)	14.88(3.46)	15.18(4.72)	15.22(5.63)	14.32(4.37)	15.94(4.86)
	% Change	7.9(27.4)	-22.2(14.4)**	-29.0(18.9)**	-34.6(17.7)**	-33.4(19.2)**	-27.2(18.9)**
	vs プラセボ群	-	-30.148(4.770)**	-36.898(4.671)**	-42.582(4.702)**	-41.355(4.702)**	-35.120(4.702)**
Apo E (mg/dL)	0 週	5.13(1.26)	5.23(1.43)	5.22(1.36)	5.18(1.58)	5.49(1.51)	5.21(1.43)
	% Change	9.8(23.4)*	-17.1(15.7)**	-20.9(16.0)**	-18.2(18.0)**	-22.6(16.6)**	-20.0(21.7)**
	vs プラセボ群	-	-26.868(4.525)**	-30.652(4.431)**	-27.994(4.461)**	-32.424(4.461)**	-29.754(4.461)**

-: 該当せず

0 週: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ群: 推定値(標準誤差)

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$(% Change: 1 標本 t 検定、vs プラセボ群: 2 標本 t 検定)

フェノフィブラート 100 mg /日(1 日 1 回)群 - プラセボ群: 14.2.3.6 を改変

K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-14 から引用改変

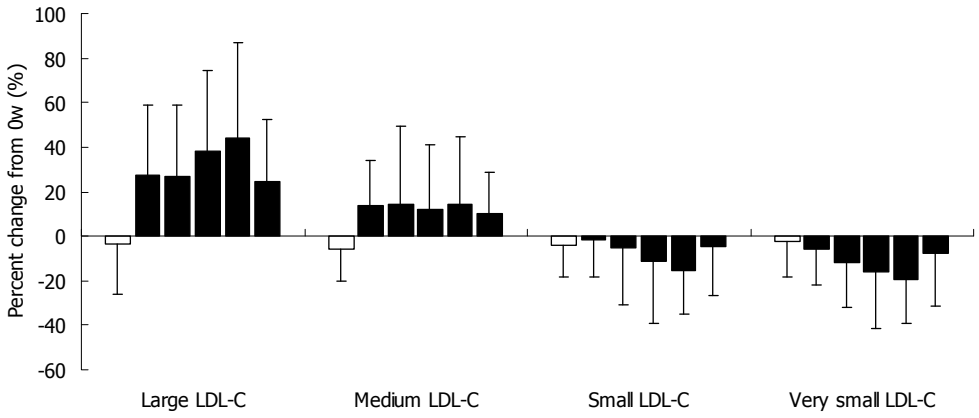
表 2.7.6.21-13 治療期終了時のその他の副次的評価指標の治療期 0 週からの変化（PPS）（続き）

		プラセボ群 n = 35	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 34	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 36	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 36	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)群 n = 36
ApoB/AI	0 週	0.91(0.18)	0.90(0.18)	0.87(0.19)	0.92(0.20)	0.98(0.17)	0.95(0.20)
	% Change	-0.8(9.6)	-3.2(15.0)	-12.4(14.1)**	-12.2(17.2)**	-14.0(16.0)**	-10.3(14.3)**
	vs プラセボ群	-	-2.434(3.512)	-11.576(3.439)**	-11.389(3.462)**	-13.204(3.462)**	-9.549(3.462)**
ApoCIII/CII	0 週	2.03(0.33)	2.02(0.32)	2.16(0.55)	2.17(0.55)	1.86(0.41)	2.08(0.37)
	% Change	8.0(22.7)*	-5.8(16.2)*	-9.3(17.8)**	-12.9(18.6)**	-8.0(19.1)*	-11.6(17.4)**
	vs プラセボ群	-	-13.783(4.519)**	-17.265(4.425)**	-20.884(4.455)**	-15.973(4.455)**	-19.524(4.455)**
Pre heparin LPL (ng/mL)	0 週	37.45(13.43)	39.85(16.40)	35.04(9.99)	42.23(13.88)	40.21(15.69)	40.26(12.34)
	% Change	3.9(24.3)	7.4(22.9)	12.9(25.3)**	-1.3(23.1)	-1.8(22.9)	-1.3(25.1)
	vs プラセボ群	-	3.478(5.776)	9.012(5.656)	-5.215(5.694)	-5.737(5.694)	-5.232(5.694)
グルコース (mg/dL)	0 週	111.6(20.7)	110.3(19.0)	105.9(15.7)	113.3(21.5)	109.4(22.8)	110.9(26.7)
	Change	3.6(14.0)	3.5(8.2)*	-0.7(8.9)	-5.0(11.5)*	-1.0(10.9)	-5.8(19.4)
	vs プラセボ群	-	-0.158(3.064)	-4.358(3.000)	-8.629(3.021)**	-4.656(3.021)	-9.434(3.021)**
インスリン (μU/mL)	0 週	11.45(6.58)	11.08(5.86)	10.52(5.09)	17.69(21.87)	11.27(10.41)	11.36(6.59)
	Change	0.79(3.57)	0.66(5.11)	-1.24(3.63)*	-7.99(20.91)*	-2.09(6.88)	-0.50(8.57)
	vs プラセボ群	-	-0.127(2.539)	-2.020(2.429)	-8.777(2.445)**	-2.877(2.462)	-1.282(2.479)
HOMA-R	0 週	3.258(2.268)	3.041(2.006)	2.756(1.417)	5.248(7.582)	2.996(2.855)	3.187(2.297)
	Change	0.456(1.489)	0.237(1.725)	-0.331(0.931)*	-2.654(7.355)*	-0.504(2.020)	-0.379(2.756)
	vs プラセボ群	-	-0.219(0.872)	-0.788(0.834)	-3.111(0.839)**	-0.961(0.845)	-0.835(0.851)
HOMA-β	0 週	90.889(43.903)	92.732(41.191)	96.433(51.199)	125.993(106.343)	125.864(199.223)	97.621(68.198)
	Change	-2.660(29.678)	-1.465(27.840)	-8.085(40.276)	-40.427(92.474)*	-42.238(184.831)	3.365(76.895)
	vs プラセボ群	-	1.195(23.282)	-5.425(22.272)	-37.767(22.420)	-39.578(22.575)	6.025(22.738)

-: 該当せず
0 週: 平均値(標準偏差)、% Change/Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ群: 推定値(標準誤差)
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$(% Change/Change: 1 標本 t 検定、vs プラセボ群: 2 標本 t 検定)
フェノフィブラート 100 mg /日(1 日 1 回)群 - プラセボ群: 14.2.3.6 を改変
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-14 から引用改変

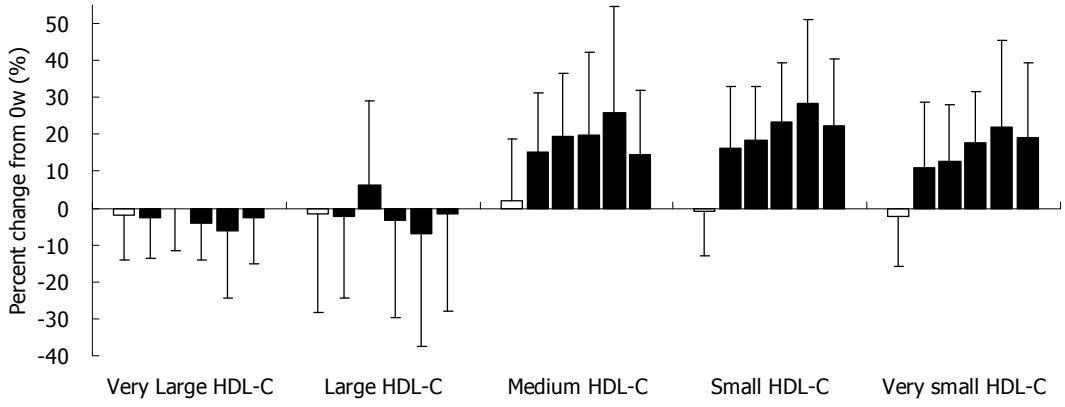
3) リポ蛋白分画（HPLC）

治療期終了時のリポ蛋白分画コレステロール（HPLC）について、治療期 0 週からの変化率を粒子サイズ別に図 2.7.6.21-3（LDL 分画）及び図 2.7.6.21-4（HDL 分画）に示した。



平均値 +/- 標準偏差
図中のラベルは左からプラセボ群、ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群、0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)図 11-2 から引用

図 2.7.6.21-3 治療期終了時の LDL 分画コレステロール（HPLC）の治療期 0 週からの変化率（PPS）



平均値 +/- 標準偏差
図中のラベルは左からプラセボ群、ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群、0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)図 11-3 から引用

図 2.7.6.21-4 治療期終了時の HDL 分画コレステロール（HPLC）の治療期 0 週からの変化率（PPS）

(3) 治療期 12 週時の到達率

治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率、空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率、及び追加解析で求めた空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率を表 2.7.6.21-14 に示した。

表 2.7.6.21-14 治療期 12 週時の到達率（PPS）

		プラセボ群 n = 35	ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群 n = 34	ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 n = 36	ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 n = 36	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 n = 36
TG < 150 (mg/dL)	被験者数 (%)	3(8.6)	8(23.5)	19(51.4)	22(61.1)	25(69.4)	9(25.0)
	95% 信頼区間 [a]	1.8,23.1	10.7,41.2	34.4,68.1	43.5,76.9	51.9,83.7	12.1,42.2
HDL-C ≥ 60 (mg/dL)	被験者数 (%)	1(2.9)	2(5.9)	4(10.8)	3(8.3)	6(16.7)	2(5.6)
	95% 信頼区間 [a]	0.1,14.9	0.7,19.7	3.0,25.4	1.8,22.5	6.4,32.8	0.7,18.7
TG < 150 かつ HDL-C ≥ 60 (mg/dL)	被験者数 (%)	1(2.9)	2(5.9)	3(8.1)	3(8.3)	6(16.7)	0(0.0)
	95% 信頼区間 [a]	0.1,14.9	0.7,19.7	1.7,21.9	1.8,22.5	6.4,32.8	0.0,9.7

a: 割合(%)の信頼区間
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-19 から引用

(4) 食後の脂質及び糖関連検査項目

TGについて、食事開始後6.5時間（治験薬投与後6時間）までのAUC及びIncremental AUC（空腹時からの増加分のAUC）を表 2.7.6.21-15に示した。

TGの Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$は、ペマフィブラートの各用量群で用量依存的に減少しており、ペマフィブラートが食後 TGの増加を用量依存的に抑制する傾向が認められた。

表 2.7.6.21-15 治療期 12 週時の食後 TG の AUC 及び Incremental AUC（PPS）

		$AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)		Incremental $AUC_{0\text{-}6.5}$ (mg·h/dL)	
	n	平均値(標準偏差)	95%信頼区間	平均値(標準偏差)	95%信頼区間
プラセボ群	24	2474.781(1024.105)	2042.339,2907.223	474.677(212.941)	384.760,564.594
K-877 0.05 mg/日(1日2回)群	23	1711.304(547.506)	1474.545,1948.064	372.304(292.348)	245.883,498.725
K-877 0.1 mg/日(1日2回)群	26	1503.212(599.641)	1261.011,1745.412	317.962(247.231)	218.103,417.820
K-877 0.2 mg/日(1日2回)群	22	1239.148(406.938)	1058.722,1419.574	273.602(128.791)	216.500,330.705
K-877 0.4 mg/日(1日2回)群	24	1319.458(501.341)	1107.761,1531.156	265.375(351.737)	116.849,413.901
フェノフィブラート100 mg/日(1日1回)群	24	1573.083(397.439)	1405.260,1740.907	283.375(417.106)	107.247,459.503

K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-15 から引用

(5) 探索的評価指標の治療期0週に対する変化

FGF21 の治療期終了時の治療期 0 週からの変化量（対数変換後の値）について、Wilcoxon 順位和検定によりペマフィブラート各用量群とプラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート群を比較した。

FGF21は、プラセボ群と比較しペマフィブラート0.1 mg、0.2 mg及び0.4 mg/日群で、フェノフィブラート群と比較しペマフィブラート 0.1 mg 及び 0.4 mg/日群で統計学的に有意に増加した。

2.7.6.21.5 安全性の結果

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬の投与を受けた 224 例を安全性対象集団とした。内訳はプラセボ群 36 例、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 37 例、0.1 mg/日群 37 例、0.2 mg/日群 38 例、0.4 mg/日群 39 例、フェノフィブラート群 37 例であった。

治験薬の投与を中止したフェノフィブラート群の 1 例では、投与期間が 5 週間であった。その他の被験者の投与期間は、いずれも 12 週間であった。

(2) 有害事象の分析

治療期開始後の有害事象発現割合を表 2.7.6.21-16 に、副作用発現割合を表 2.7.6.21-17 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.21-18（有害事象）及び表 2.7.6.21-19（副作用）に示した。

1) 有害事象

有害事象発現割合はプラセボ群 47.2%（17/36 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 56.8%（21/37 例）、0.1 mg/日群 32.4%（12/37 例）、0.2 mg/日群 47.4%（18/38 例）、0.4 mg/日群 41.0%（16/39 例）、フェノフィブラート群 56.8%（21/37 例）であった。プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の発現割合に、用量依存的な有害事象の増加傾向はなかった（Cochran-Armitage 検定）。

ペマフィブラートのいずれかの用量群で発現割合が 10%以上であった有害事象（SOC）は、胃腸障害、免疫系障害、感染症および寄生虫症、臨床検査、呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。また、ペマフィブラートのいずれかの用量群で発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、季節性アレルギー、鼻咽頭炎、上気道の炎症、胃腸炎、動悸、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、変形性関節症、アレルギー性鼻炎であった。

高度の有害事象は、ペマフィブラート 0.05 mg/日群の 1 例（2.7%）で発現した虫垂炎 1 件のみであり、治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.8%（1/36 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 5.4%（2/37 例）、0.1 mg/日群 5.4%（2/37 例）、0.2 mg/日群 7.9%（3/38 例）、0.4 mg/日群 2.6%（1/39 例）、フェノフィブラート群 2.7%（1/37 例）であった。これら以外の有害事象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、有害事象の程度を評価しなかった。

2) 副作用

副作用発現割合はプラセボ群 8.3%（3/36 例）、ペマフィブラート 0.05 mg/日群 5.4%（2/37 例）、0.1 mg/日群 2.7%（1/37 例）、0.2 mg/日群 5.3%（2/38 例）、0.4 mg/日群 5.1%（2/39 例）、フェノフィブラート群 10.8%（4/37 例）であった。プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の発現割合に、用量依存的な副作用の増加傾向はなかった（Cochran-Armitage 検定）。

ペマフィブラートのいずれの用量群でも、SOC 別の発現割合が 5%以上であった副

作用及び PT 別の発現割合が 3%以上であった副作用はなかった。ペマフィブラート投与後に認められた副作用は、尿管結石（0.1 mg 及び 0.4 mg/日群で各 1 例）、肝障害及び糖尿病（0.05 mg/日群で各 1 例）、鼓腸、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.2 mg/日群で各 1 例）、動悸（0.4 mg/日群で 1 例）であった。

高度の副作用は認められなかった。中等度の副作用は、ペマフィブラート 0.05 mg/日群の肝障害及び 0.4 mg/日群の尿管結石（各 1 例 1 件）のみであり、これら以外の副作用はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.21-16 治療期開始後の有害事象発現割合（安全性対象集団）

	有害事象発現状況		発現割合の	
	発現割合(%)	発現例数/全体の例数	95%信頼区間	p 値 [a]
Total	46.9	105/224	-	
プラセボ群	47.2	17/36	30.4,64.5	0.398
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群	56.8	21/37	39.5,72.9	
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	32.4	12/37	18.0,49.8	
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	47.4	18/38	31.0,64.2	
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	41.0	16/39	25.6,57.9	
フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	56.8	21/37	39.5,72.9	

a: Cochran-Armitage 検定(フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群を除く)
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-1 から引用

表 2.7.6.21-17 治療期開始後の副作用発現割合（安全性対象集団）

	副作用発現状況		発現割合の	
	発現割合(%)	発現例数/全体の例数	95%信頼区間	p 値 [a]
Total	6.3	14/224	-	
プラセボ群	8.3	3/36	1.8,22.5	0.586
K-877 0.05 mg/日(1 日 2 回)群	5.4	2/37	0.7,18.2	
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	2.7	1/37	0.1,14.2	
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	5.3	2/38	0.6,17.7	
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	5.1	2/39	0.6,17.3	
フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	10.8	4/37	3.0,25.4	

a: Cochran-Armitage 検定(フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群を除く)
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-2 から引用

表 2.7.6.21-18 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 36)	K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 38)	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 (n = 37)
Total Events	17(47.2) [20]	21(56.8) [25]	12(32.4) [23]	18(47.4) [31]	16(41.0) [23]	21(56.8) [35]
【心臓障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	2(5.1) [2]	0(0.0) [0]
動悸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(5.1) [2]	0(0.0) [0]
心室性期外収縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [2]
結膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
アレルギー性結膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
【胃腸障害】	2(5.6) [2]	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]	5(13.2) [6]	1(2.6) [1]	5(13.5) [5]
腹部不快感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
腹痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上腹部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [2]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
便秘	2(5.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
齲歯	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
下痢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
消化不良	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]
鼓腸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【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(2.7) [1]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
倦怠感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発熱	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-3 から引用

表 2.7.6.21-18 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 36)	K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 38)	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 (n = 37)
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
肝障害	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【免疫系障害】	2(5.6) [2]	2(5.4) [2]	4(10.8) [4]	3(7.9) [3]	3(7.7) [3]	2(5.4) [2]
季節性アレルギー	2(5.6) [2]	2(5.4) [2]	4(10.8) [4]	3(7.9) [3]	3(7.7) [3]	2(5.4) [2]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	4(10.8) [4]	5(13.5) [7]	6(15.8) [7]	4(10.3) [4]	5(13.5) [6]
虫垂炎	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
毛包炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	2(5.3) [2]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
インフルエンザ	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
鼻咽頭炎	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]	3(8.1) [4]	4(10.5) [4]	2(5.1) [2]	5(13.5) [5]
皮膚感染	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
レンサ球菌感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口腔ヘルペス	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
裂傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
挫滅	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	3(8.3) [4]	4(10.8) [4]	0(0.0) [0]	2(5.3) [4]	2(5.1) [2]	7(18.9) [10]
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-3 から引用

表 2.7.6.21-18 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 36)	K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 38)	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 (n = 37)
【臨床検査】(続き)						
血中アミラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
血中ビリルビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.8) [1]	2(5.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中カリウム増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
血圧低下	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中トリグリセリド増加	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
ヘマトクリット減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
尿中血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(5.4) [3]
ヘモグロビン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
肝機能検査異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	1(2.7) [1]
好中球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
血中尿酸異常	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
糖尿病	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
痛風	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-3 から引用

表 2.7.6.21-18 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 36)	K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 38)	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 (n = 37)
【筋骨格系および結合組織障害】	4(11.1) [4]	3(8.1) [5]	2(5.4) [3]	0(0.0) [0]	3(7.7) [3]	3(8.1) [3]
関節痛	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
背部痛	2(5.6) [2]	0(0.0) [0]	1(2.7) [2]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	1(2.7) [1]
筋骨格痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
変形性関節症	0(0.0) [0]	2(5.4) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節周囲炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
椎間板突出	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋骨格硬直	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
腱痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(2.8) [1]	1(2.7) [1]	1(2.7) [1]	2(5.3) [3]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
味覚異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	1(2.8) [1]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
嗅覚錯誤	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
緊張性頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
うつ病	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
尿管結石	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
腎結石症	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	5(13.9) [5]	3(8.1) [3]	2(5.4) [2]	3(7.9) [3]	4(10.3) [5]	6(16.2) [6]
慢性気管支炎	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(5.1) [3]	1(2.7) [1]
季節性鼻炎	1(2.8) [1]	1(2.7) [1]	1(2.7) [1]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	3(8.1) [3]
上気道の炎症	3(8.3) [3]	2(5.4) [2]	1(2.7) [1]	2(5.3) [2]	2(5.1) [2]	2(5.4) [2]

被験者数(%) [件数]
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-3 から引用

表 2.7.6.21-18 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 36)	K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 38)	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 (n = 37)
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
接触性皮膚炎	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
【血管障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ほてり	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-3 から引用

表 2.7.6.21-19 治療期開始後に発現した副作用（安全性対象集団）

MedDRA/J Ver. 14.0 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 36)	K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 37)	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 38)	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 39)	フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群 (n = 37)
Total Events	3(8.3) [3]	2(5.4) [2]	1(2.7) [1]	2(5.3) [3]	2(5.1) [2]	4(10.8) [5]
【心臓障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
動悸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	2(5.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	2(5.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼓腸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
肝障害	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [2]	0(0.0) [0]	3(8.1) [4]
アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中アミラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
ヘマトクリット減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
尿中血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
ヘモグロビン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]
血中尿酸異常	1(2.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
糖尿病	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]
尿管結石	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	0(0.0) [0]	1(2.6) [1]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-4 から引用

(3) 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 2.7.6.21-20 に要約した。

重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.05 mg/日群で虫垂炎が 1 例 1 件、0.4 mg/日群で尿管結石が 1 例 1 件認められた。虫垂炎の程度は高度で、休薬を要したものの、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。尿管結石の程度は中等度で、転帰は回復であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

表 2.7.6.21-20 その他の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT [a]	程度	発現日 [b]	持続期間 [c]	処置 本剤	処置 必要とした処置	転帰	因果関係
ペマフィブラート 0.05 mg/日(1 日 2 回)群										
K877-OC001	男 52 歳	虫垂炎	虫垂炎	高度	72 日	42 日	休薬	入院治療	回復	関連なし
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群										
K877-NK014	男 63 歳	尿管結石症	尿管結石	中等度	69 日	27 日	継続	入院治療	回復	関連あるかもしれない

a: MedDRA/J Ver. 14.0
b: 投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)14.3.2 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は、フェノフィブラート群の 1 例に認められた肝機能異常 1 件のみであった。本事象の程度は軽度であり、治験薬中止後に軽快した。治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であった。

重篤な有害事象とされた虫垂炎以外に、休薬を要した有害事象はなかった。

また、肝障害がペマフィブラート 0.05 mg/日群で 1 例 1 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がペマフィブラート 0.2 mg/日群で 1 例 1 件、血中ビリルビン増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加がペマフィブラート 0.2 mg/日群で 1 例 1 件、肝機能検査異常がペマフィブラート 0.4 mg/日群で 1 例 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がプラセボ群に 1 例 1 件及びペマフィブラート 0.05 mg/日群で 2 例 2 件認められた。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

1) 「虫垂炎」 [K877-OC001、ペマフィブラート 0.05 mg/日（1 日 2 回）、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.05 mg/日（1 日 2 回）

被験者識別コード: K877-OC001

人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）[注 1)]: 52、身長（cm）: 177.6、体重（kg）[注 1)]:

81.5、BMI（kg/m^2）[注1)]: 25.84
飲酒習慣: 無、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 逆流性食道炎、食道裂孔ヘルニア、尋常性乾癬、アレルギー性鼻炎、空腹時耐糖能異常

有害事象名: 虫垂炎
MedDRA PT[注2)]: 虫垂炎
MedDRA SOC[注2)]: 感染症および寄生虫症
発現時期（日）[注3)]: 72、持続期間（日）[注4)]: 42
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
治験薬関連性[注5)]: 関連なし
有害事象コメント: 偶発的な感染による事象と考えられることから、治験薬との関連性は「関連なし」と判断

前治療薬: ベザトール SR 錠
併用薬: 新ルル点鼻薬[注6)]、ブスコパン錠 10 mg[注6)]、セルベックス細粒 10%[注6)]、ロゼオール錠 60 mg、セルプカプセル 50 mg、ラニタック錠 150、クラビット錠 500 mg、パセトクール静注用 1 g[注6)]、ナイロジン注[注6)]、セフェピム塩酸塩静注用 1 g「サンド」、イソジン液 10%

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:
2010/12/25: 同意取得。
2011/2/12: 治験薬投与開始。
2011/4/23: 18:00 頃　腹部膨満感及び腹部鈍痛を自覚し、近医受診。内服薬（ブスコパン錠 10 mg: 10 mg/回 3 回/日、セルベックス細粒 10%: 50 mg/回 3 回/日）を処方され服用開始。
2011/4/24: 起床時（6:00 頃）に嘔吐 1 回あるも 8:00 頃朝食（軽食）を摂取し、治験薬及び内服薬を服用。
9:00 頃から悪感、震えを自覚し、腹部膨満感及び腹部鈍痛も持続していたため、近医（他院）を受診。検査（腹部レントゲン撮影、腹部エコー検査、CT 検査）の結果、「虫垂炎」と診断され、当日中に入院となり 18:00 頃～虫垂切除術(腰椎麻酔: ネオペルカミン S 注脊麻用 2.4 mL/回）を実施。
点滴治療（下記）開始。
- パセトクール静注用: 1 g/回、2 回/日
- ポタコール R（輸液）: 500 mL/回、2 回/日

• ナイロジン注: 10 mL/回、1 回/日

消化管術後のため、担当医より術後治験薬中断の指示を受ける。

2011/4/27: 夕より流動食開始。

自覚症状（腹部膨満感、腹部鈍痛、悪寒及び震え）は消失。

2011/4/28: 夕より粥食開始。

点滴治療内容を変更（下記）

• パセトクール静注用: 1 g/回、2 回/日=>セフェピム塩酸塩静注用 1 g「サンド」1 g/回、2 回/日

併用禁止薬使用の有無について､確認が終了するまで治験薬を休薬するよう指示。

2011/4/30: ポタコール R（輸液）及びナイロジン注終了。

2011/5/1: 内服薬（下記）開始。

ロゼオール錠 60 mg: 60 mg/回、3 回/日

セループカプセル 50 mg: 50 mg/回、3 回/日

ラニタック錠 150: 150 mg/回、2 回/日

2011/5/6: 担当医より併用禁止薬の使用及び使用予定がない旨､被験者本人を通じて電話にて聴取したため、5/6 朝より治験薬服用再開を指示。

2011/5/7: 点滴治療（セフェピム塩酸塩静注用 1 g「サンド」）終了し退院。

通院加療（手術創消毒: イソジン液 10%）開始。

2011/5/11: 内服薬（ロゼオール錠 60 mg、セループカプセル 50 mg、ラニタック錠 150）終了。

2011/5/12: 手術創に炎症が確認されたため､内服薬（クラビット錠 500 mg: 500 mg/回、1 回/日）開始。

2011/5/14: 当院来院（治療期 12 週検査実施）。

治験薬服用終了。

2011/5/15: 内服薬（クラビット錠 500 mg）終了。

2011/5/16: 手術創の再縫合を実施し、内服薬（ロゼオール錠 60 mg: 60 mg/回 3 回/日、セループカプセル 50 mg: 50 mg/回 3 回/日）開始。

2011/5/19: 治療期 12 週時の臨床検査結果確認。

白血球数､白血球分画（好中球、リンパ球）について､異常変動を確認。虫垂炎によるものと考えられる。

2011/5/30: 抜糸実施。

内服薬（ロゼオール錠 60 mg: 60 mg/回 3 回/日､セループカプセル 50 mg: 50 mg/回 3 回/日）終了。

2011/6/3: 手術創消毒（イソジン液 10%）終了。

2011/6/4: 当院来院（事後検査実施）。

2011/6/8: 事後検査時の臨床検査結果確認。

白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球）について、基準範囲外ではあるが、臨床的に問題ない程度にまで回復していると判断。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
偶発的な感染による事象と考えられることから、治験薬との関連性は「関連なし」と判断。

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。

2) 「尿管結石」 [K877-NK014、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K877-NK014
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）注 1): 63、身長（cm）: 156.5、体重（kg）注 1): 56.3、BMI（kg/m^2）注 1): 22.99
飲酒習慣: 3～4 回/週、飲酒内容: 焼酎水割り 1 合/回、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症、痛風、脂肪肝、結節性甲状腺腫、脳梗塞後遺症、腰痛症、三尖弁閉鎖不全症、腎結石症、糖尿病網膜症、勃起不全、糖尿病性腎症

有害事象名: 尿管結石症
MedDRA PT 注 2): 尿管結石
MedDRA SOC 注 2): 腎および尿路障害
発現時期（日）注 3): 69、持続期間（日）注 4): 27
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
治験薬関連性注 5): 関連あるかもしれない
有害事象コメント: 血清クレアチニンの上昇は尿管結石により生じた一連の事象である。治験薬服薬中のため治験薬との関連性を否定できない。

前治療薬: メバロチン錠 10 mg
併用薬: コニール錠 4 mg 注 6)、アロシトール錠 100 mg 注 6)、バイアスピリン錠 100 mg 注 6)、テノーミン錠 50 mg 注 6)、オルメテック錠 20 mg 注 6)、セイブル錠 75 mg 注 6)、グリコラン錠 250 mg 注 6)、タケプロン OD 錠 15 mg、ウロカルン錠 225 mg、チアトンカプセル 10 mg、クラシエ猪苓湯エキス細粒、ボルタレンサポ 50 mg、クラビット錠 500 mg、ミヤ BM 細粒、リンゲリーズ錠 60 mg、チアトンカプセル 10 mg、タムスロン OD 錠 0.2 mg、アルタットカプセル 75 mg、クラビット錠 250 mg、クリニザルツ（輸液）

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)）]: 腹部不快感（73、11）、胃腸炎（92、10）

経緯:

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-04）

2011/1/17:　K-877 試験　同意説明及び同意取得。
2011/2/14:　K-877 試験　スクリーニング開始。
2011/3/14:　K-877 試験　0 週来院。治験薬ペマフィブラート投与開始。
2011/5/21:　右側腹部痛あり。
2011/5/23:　当院受診。
腹部レントゲン、腎エコー実施。
尿管結石症と診断。
疼痛のため入院。
2011/5/24:　他院受診のため退院。
当院より処方の下記薬剤は 5/23～5/24 まで使用した。
ウロカルン錠 225 mg　3T 3 ×
チアトンカプセル 10 mg　3T 3 ×
クラシエ猪苓湯エキス細粒　18 g 3 ×
ボルタレンサポ 50 mg　頓用
2011/6/7:　他院入院、体外衝撃波実施。
2011/6/8:　退院。
2011/6/16:　規定外にて来院。
尿管結石症による右側腹部痛は 6/13 にて回復したことを確認した。
2011/6/24:　他院より調査用紙受領。
H23.6.7　右尿管結石（7 × 6 mm）に対し体外衝撃波結石破砕術を施行。
本人より下記内容聴取。
他院より薬剤処方あり。
尿管結石症のため下記薬剤を使用した。
5/24～26 までリンゲリース錠 60 mg　3T 3 ×、5/27～6/12 までは頓用にて使用。
5/24～6/12 までチアトンカプセル 10 mg　2 cap 2 ×
5/24～6/12 までボルタレンサポ 50 mg　頓用にて使用。
5/24～6/12 までタムスロン OD 錠 0.2 mg　1T 1 ×
胃炎予防のため 5/24～26 までアルタットカプセル 75 mg　2 cap 2 × 使用した。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬服薬中のため否定できない。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解:
本症例は腎結石を合併しており、尿管結石が発現するリスクが高いと考えられ、本事象が治験薬の投与により発現した可能性は低いと考える。しかし、本治験薬投与後に発現しており、担当医師が関連性を否定できないとしていることから、治験薬との関連性は完全には否定できないと考える。

注 1) ペマフィブラート治験薬投与開始時
注 2) MedDRA/J Ver. 14.0
注 3) 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
注 6) 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

(5) 臨床検査値の評価

ペマフィブラート投与開始後に変動が認められた臨床検査項目もあったが、いずれも特筆すべきものではなかった。また、治療期 12 週時の変化量に用量反応性が認められた臨床検査項目もあったが、いずれも臨床的に意味のある変化ではなかった。

ペマフィブラート各用量群で治療期中に AST、ALT、CK、血清クレアチニンがカットオフ値を上回った､又はフィブリノゲンがカットオフ値を下回った被験者の割合は、プラセボ群及びフェノフィブラート群と比較して同程度か、それ以下であった（表 2.7.6.21-21）。

表 2.7.6.21-21 臨床検査値がカットオフ値を逸脱した被験者数（安全性対象集団）

	プラセボ群 n = 36	ペマフィブラート 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 37	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 38	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 39	フェノフィブラート 100 mg/日 (1 日 1 回)群 n = 37
フィブリノゲン ＜LLN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
フィブリノゲン ＜LLN × 0.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST > ULN	3 (8.3)	0(0.0)	2 (5.4)	3 (7.9)	0 (0.0)	9 (24.3)
AST > ULN × 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT > ULN	5 (13.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	4 (10.5)	1 (2.6)	5 (13.5)
ALT > ULN × 2	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	1 (2.6)	2 (5.4)
CK > ULN × 2	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK > ULN × 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 Cr > 1.5 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)

被験者数(%)
LLN: 基準値下限(フィブリノゲン: 155 mg/dL)
ULN: 基準値上限(AST: 40 IU/L、ALT: 45 IU/L、CK: 男性 270 IU/L、女性 150 IU/L)
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 12-9 から引用

(6) 生理学的検査

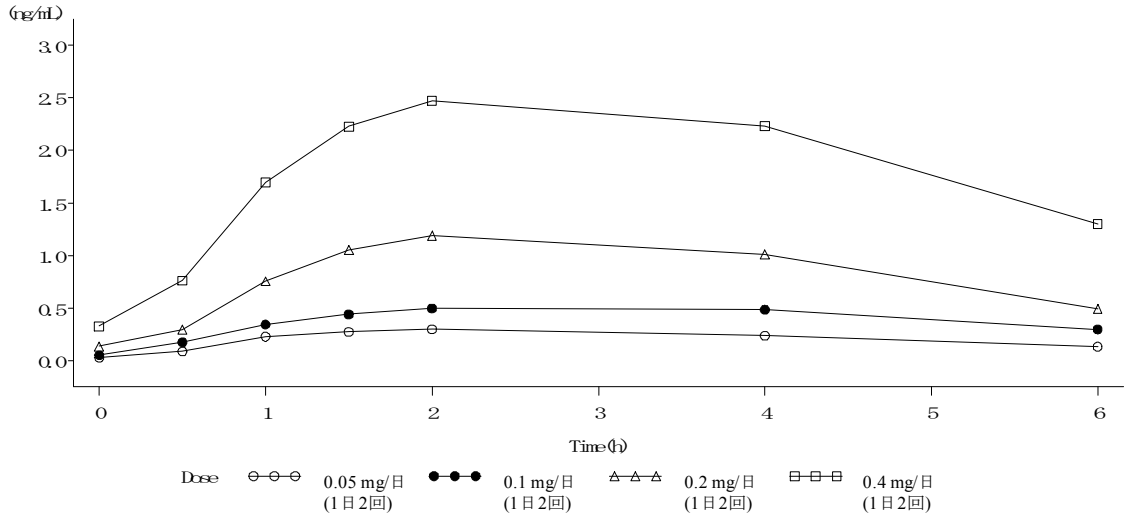
血圧、脈拍数、体重、BMI は、いずれの用量群でも変動が見られなかった。また、QT 間隔､QTcF 間隔及び QTcB 間隔の平均値並びに 12 誘導心電図の異常判定の割合も、全ての用量群で変動が見られなかった。

2.7.6.21.6 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

PKG2 を対象として、治療期 12 週時（最終投与日）のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.21-5 に示した。

ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値は、いずれの用量群でも投与後 2 時間まで上昇し、0.05 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群では投与後 4 時間から低下した。0.1 mg/日群では投与後 4 時間まで投与後 2 時間と同様の濃度であり、その後低下した。



K-877-04(資料 5.3.5.1-1)図 11-5 から引用

図 2.7.6.21-5 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移（平均値、ノーマルスケール）（PKG2）

(2) ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ

治療期 12 週時（最終投与日）のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC（朝投与後 4 又は 6 時間まで）を、ペマフィブラートの用量群別に表 2.7.6.21-22 に示した。

Cmax、AUC_{0-6}、AUC_{0-4} は、いずれもペマフィブラートの用量の増加に伴って増加した。

表 2.7.6.21-22 治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC（PKG1 及び PKG2）

		K-877 0.05 mg/日 (1 日 2 回)群	K-877 0.1 mg/日 (1 日 2 回)群	K-877 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群	K-877 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群
PKG1	n	26	24	21	25
Cmax (ng/mL)	Mean(SD)	0.352(0.129)	0.640(0.214)	1.295(0.354)	3.059(1.332)
	GeoMean(CV)	0.333(36.6)	0.608(33.4)	1.250(27.3)	2.834(43.6)
AUC_{0-6} (ng·h/mL)	Mean(SD)	1.297(0.394)	2.286(0.867)	4.861(1.520)	11.496(4.978)
	GeoMean(CV)	1.245(30.4)	2.147(37.9)	4.652(31.3)	10.696(43.3)
PKG2	n	29	29	27	28
Cmax (ng/mL)	Mean(SD)	0.353(0.124)	0.658(0.211)	1.344(0.351)	2.956(1.300)
	GeoMean(CV)	0.336(35.2)	0.627(32.0)	1.298(26.1)	2.737(44.0)
AUC_{0-4} (ng·h/mL)	Mean(SD)	0.923(0.342)	1.611(0.674)	3.588(1.212)	7.750(3.933)
	GeoMean(CV)	0.869(37.1)	1.424(41.8)	3.377(33.8)	7.027(50.7)

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
PKG1: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 6 時間までの血漿中薬物濃度データがある被験者
PKG2: 12 週時に治験薬を投与され、投与後 4 時間までの血漿中薬物濃度データがある被験者
K-877: ペマフィブラート
K-877-04(資料 5.3.5.1-1)表 11-20 から引用

2.7.6.21.7 結論

TG 高値及び HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間経口投与し、有効性及び安全性をプラセボ及びフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）と比較した。

有効性では、主要評価指標である空腹時血清 TG の低下作用について、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群に対して統計学的に有意かつ用量依存的な低下作用が認められ、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群でより強く TG の低下が認められた。また、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）との比較では、ペマフィブラート全用量群でフェノフィブラート群より強い低下傾向が認められた。

以上のことから、ペマフィブラート 0.05～0.4 mg/日（1 日 2 回）はプラセボと比較して優れた有効性を有し、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群でより優れた有効性が認められた。

安全性に関して、ペマフィブラート各用量群の有害事象及び副作用発現割合は、プラセボ群及びフェノフィブラート群と同程度であり、用量依存的な増加傾向はなかった。また、高用量で特定の有害事象が増加する傾向も見られなかった。有害事象の多くは軽度であり、高度の副作用は認められなかった。以上より、ペマフィブラート 0.05～0.4 mg/日（1 日 2 回）の忍容性は良好であることが確認された。

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）

（評価資料: 5.3.5.1-2）

2.7.6.22.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.22-1 に示した。

表 2.7.6.22-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 フェノフィブラートとの比較検証試験－TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象とした多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験－
治験の種類	検証的試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与したときの空腹時血清 TG 低下率のプラセボに対する優越性を検証すると共に、ペマフィブラート 0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）の空腹時血清 TG 低下率のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）に対する非劣性を検証する。また、ペマフィブラート各用量群の空腹時血清 TG の変化率の用量反応関係を検証し、安全性についても検討する。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ/実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.22-1 に示した。 治験参加への文書同意を取得後、Screening 期（8 週間以内）に 2 回の検査を実施し、適格性を判断した。適格であった被験者をプラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群又はフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群の 6 群に、割付比 1:1:3:2:2:3 で無作為に割付けた。投与期間は 12 週間とし、治験薬投与終了 4 週間後に事後検査を実施した。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 治療期開始の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導を実施している者 2) 男性又は閉経後女性 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者 4) スクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上の者 5) スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査の血清 TG が 1000 mg/dL を超える者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-09）

項目	内　容
	2) スクリーニング期間を含む治験参加中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者（脂質異常症治療薬を使用していた場合は 4 週間以上間隔を空けてスクリーニング検査 1 回目を実施する。プロブコールを使用していた場合は 8 週間以上間隔を空ける。） 3) 1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病 [スクリーニング検査時の HbA1c（NGSP） ≥ 8.4%] を合併する者 4) コントロール不良の高血圧症を合併する者（スクリーニング検査時の収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg） 5) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 6) 軽度以上の腎機能障害のある者（スクリーニング検査時の血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL） 7) スクリーニング検査の AST 若しくは ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者 8) 胆嚢疾患のある者又は胆石の既往歴のある者 9) スクリーニング検査のフィブリノゲンが基準値下限（155 mg/dL）を下回る者 10) スクリーニング検査のヘモグロビンが 12 g/dL を下回る男性又は 11 g/dL を下回る女性 11) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞の既往がある者 12) NYHA Class 3 以上の心不全を合併する者 13) 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 14) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 15) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血若しくは献血等をしていた者 16) アルコール依存症の者、薬物依存症の者 17) 常習的に過量のアルコールを摂取している者 18) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 19) ペマフィブラートを投与された経験のある者 20) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 480 例 プラセボ群 40 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 40 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 120 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 80 例、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群 80 例、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群 120 例 (2) 無作為割付時: 526 例 プラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 45 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 128 例、ペマフィブラート 0.4 mg/

項目	内　容
	日（1 日 2 回）群 85 例、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群 85 例、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群 140 例 [被験者数の設定根拠] 本剤の第 II 相用量探索的試験のデータについて、群 [プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群及びフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群] 、ベースライン（2 回のスクリーニング検査及び治療期 0 週の平均値）、週（4、8、12 週）をモデルに含めた繰り返し測定型共分散分析を行い、被験者数算出に用いる値を求めた。 各用量群の最小二乗平均から、TG 変化率をプラセボ群-2、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 -42、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 -49、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 -52、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群 -40 とした。フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群については、TG 変化率をペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群と同程度の-49 と仮定した。 プラセボ群の個体内分散は 1232、個体間分散は 141、実薬群の個体内分散は 463、個体間分散は 167 が得られたが、実薬群は保守的に見積もり、個体内分散を 600、個体間分散を 200 とした。 第 II 相用量探索的試験で得られた結果の再現性を確認するため、1 群あたりの目標被験者数を少なくとも第 II 相用量探索的試験の目標被験者数と同数の 29 例とした上で、各手順での有意水準を両側 5%としたとき、主解析である閉手順の下での用量反応関係の検証、非劣性の検証で検出力が 90%以上となるためには、プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群はそれぞれ 29 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群及びフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群はそれぞれ 97 例、68 例及び 97 例が必要と算出され、このときの検出力は 90.0%であった。フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群は、本剤の位置づけを明確にするためにペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群と同数とし、これらに中止・脱落及び割付比（1:1:3:2:2:3）を考慮して、プラセボ群 40 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 40 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 120 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 80 例、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群 80 例、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群 120 例とした。
治験薬	(1) ペマフィブラート: プラセボ錠、0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠 4 種類の錠剤は識別不能であった。 (2) 微粉化フェノフィブラート: プラセボカプセル、100 mg カプセル 2 種類のカプセル剤は識別不能であった。
用法・用量	ダブルダミー法を採用し、いずれの群でも朝食後に 1 錠 2 カプセル、夕食後

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-09）

項目	内　容
	に 1 錠を投与した。 (1) ペマフィブラート: ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群ではそれぞれ 0.05 mg 錠、0.1 mg 錠及び 0.2 mg 錠 1 錠を、その他の群ではプラセボ錠 1 錠を、1 日 2 回、朝夕食後に経口投与 (2) フェノフィブラート: フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群では 100 mg カプセル及びプラセボカプセル各 1 カプセルを、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群では 100 mg カプセル 2 カプセルを、その他の群ではプラセボカプセル 2 カプセルを、1 日 1 回、朝食後に経口投与
投与期間	12 週間（Screening 期: 8 週間以内、治療期: 12 週間、Follow-up 期: 4 週間）
評価項目	(1) 有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG 副次的評価指標: FFA、TC、LDL-C（直接法）、HDL-C（直接法）、non HDL-C、RLP-C、Apo（AI、AII、B、B48、CII、CIII、E）、リポ蛋白分画（HPLC）、VLDL-C（超遠心）、LDL-C（超遠心）、HDL-C（超遠心）、HDL_2-C（超遠心）、HDL_3-C（超遠心）、グルコース、インスリン、HOMA-R、HOMA-β、HbA1c（NGSP）、尿中アルブミン（クレアチニン補正）、hsCRP 1) 主要評価項目 • 治療期 8、10、12 週時の空腹時血清 TG のベースライン[注 1)]からの変化率 2) 副次的評価項目（主な項目を抜粋） • 治療期 8、10、12 週時の血清 HDL-C（直接法）のベースライン[注 1)]からの変化率 • 治療期 8、10、12 週時の血清 TC、LDL-C（直接法）、non HDL-C のベースライン[注 1)]からの変化率 • 治療期終了時の血清 HDL-C（直接法）、TC、LDL-C（直接法）、non HDL-C 以外の副次的評価指標のベースライン[注 1)]に対する変化 • 治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、空腹時血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率 注 1) 空腹時血清 TG、HDL-C、TC、LDL-C（直接法）、non HDL-C 及び hsCRP では、2 回のスクリーニング検査及び治療期 0 週時の平均値をベースライン値とした。その他の副次的評価指標では、治療期 0 週時の値をベースライン値とした。 (2) 安全性 主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査、その他検査）

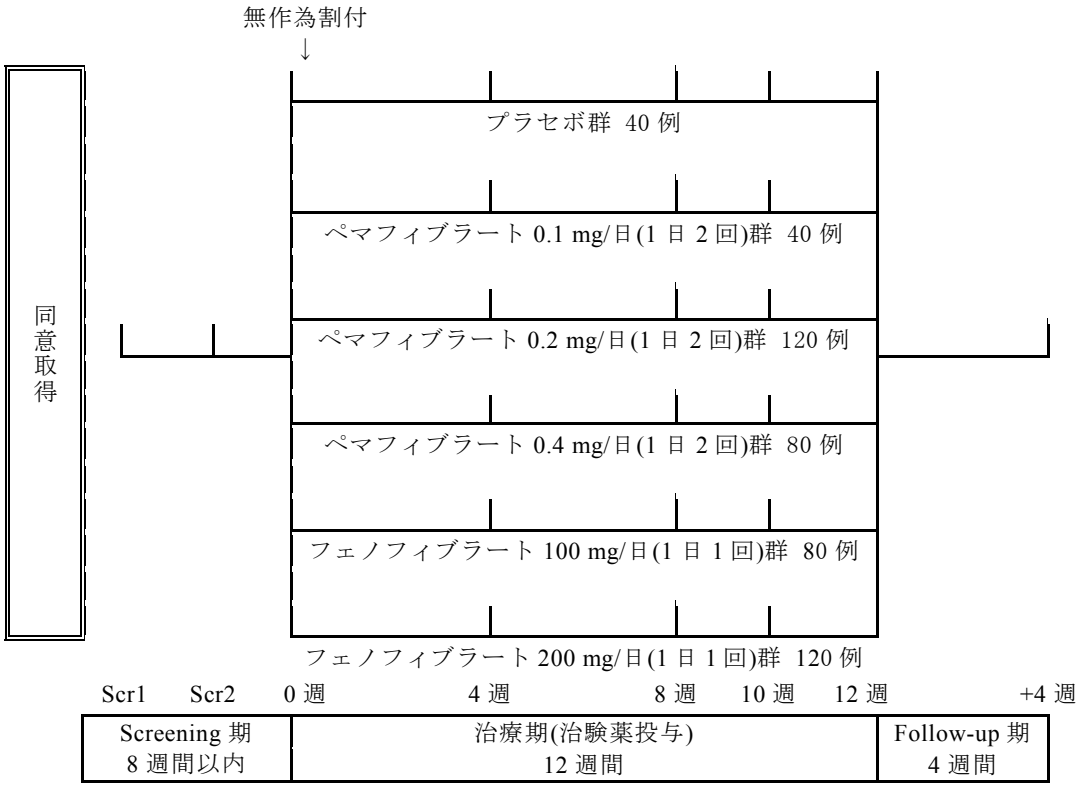
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-09）

項目	内　容
	1)　主要評価項目 • 有害事象発現率及び副作用発現率 2)　副次的評価項目 • 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量 • 治療期中に AST、ALT、CK、血清 Cr がカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン､ヘモグロビンがカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での比率
評価スケジュール	表 2.7.6.22-2 参照
統計手法	特に断らない限り、統計的仮説検定の有意水準は 0.05、両側検定とし、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 (a)　主解析 用量反応性の検証と非劣性の検討を以下の閉手順に従って実施した。用量反応性の検討及びプラセボ群に対する優越性の検討では、対比による検討を行うため、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群のみを用いた。各検討に際し、プラセボ群と実薬群間では等分散を仮定しなかった。なお、非劣性マージンは 10%とした。 • 手順 1: 空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、最大対比法を用いて用量反応性を検討する。対比係数は（-3 -1 1 3)、(-5 -1 3 3)、(-3 1 1 1）を用いる。有意であれば手順 2 に進む。 • 手順 2: ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群のプラセボ群に対する Dunnett 検定を行う。有意であれば手順 3 に進む。 • 手順 3: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討する。非劣性が主張できた場合は手順 4 に進む。 • 手順 4: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討する。 (b)　副次的解析 ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討した。また、ペマフィブラート各用量群のフェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討した。非劣性が主張できた場合は、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討した。 2)　副次的評価項目

項目	内　容
	• 血清 HDL-C（直接法）のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、主要評価項目の解析と同様の対比を用いて用量反応関係を検討した。また、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した。更にペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差及びその 95%信頼区間を算出し、有効性を比較した。 • 血清 TC、LDL-C（直接法）、non HDL-C のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群を比較した。 • 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインに対する変化について、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群を 2 標本 t 検定で比較した。 • 治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率、空腹時血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率と、それらの 95%信頼区間をそれぞれ算出した。 (2) 安全性 1) 主要評価項目 (a) 主解析 • プラセボ群とペマフィブラート各用量群の有害事象発現率及び副作用発現率を Fisher の直接確率検定で比較した。また、発現率の差の 95%信頼区間を求めた。 (b) 副次的解析 • プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の有害事象発現率及び副作用発現率の用量反応性を Cochran-Armitage 検定で検討した。 • ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の発現率を Fisher の直接確率検定で比較した。また、発現率の差の 95%信頼区間を求めた。 2) 副次的評価項目 • 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定により、治療期 12 週時の変化の用量反応性を Jonckheere-Terpstra 検定（連続データ）又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定（カテゴリカルデータ）により検討した。 • 治療期中に AST、ALT、CK、血清 Cr がカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、ヘモグロビンがカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での比率及びその 95%信頼区間を群ごとに算出した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-09）

項目	内　容
治験責任医師名	[redacted] ほか計 32 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 32 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: 2012 年 5 月 14 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2012 年 12 月 27 日



Scr: スクリーニング検査
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)図 9-1 から引用

図 2.7.6.22-1 治験デザイン

表 2.7.6.22-2 治験のスケジュール

	同意取得	Screening 期		治療期(治験薬投与)					Follow-up 期
来院時点		Scr1	Scr2	0 週	4 週	8 週	10 週	12 週/中止 [a]	事後検査
許容範囲(日)	-	-56～-3		-	21～35	49～63	64～77	78～91	98～126
同意取得	O								
被験者背景		O							
診察・問診			O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査			O	O	O	O	O	O	O
臨床検査		O	O	O	O	O	O	O	O
服薬状況の確認					O	O	O	O	
有害事象の確認					O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査、-: 該当せず
a: 中止時は可能な限り 12 週時と同一の観察検査を実施する
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 9-9 から引用

2.7.6.22.2 被験者の内訳

以下、本文中では、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群をそれぞれペマフィブラート 0.1 mg/日群、0.2 mg/

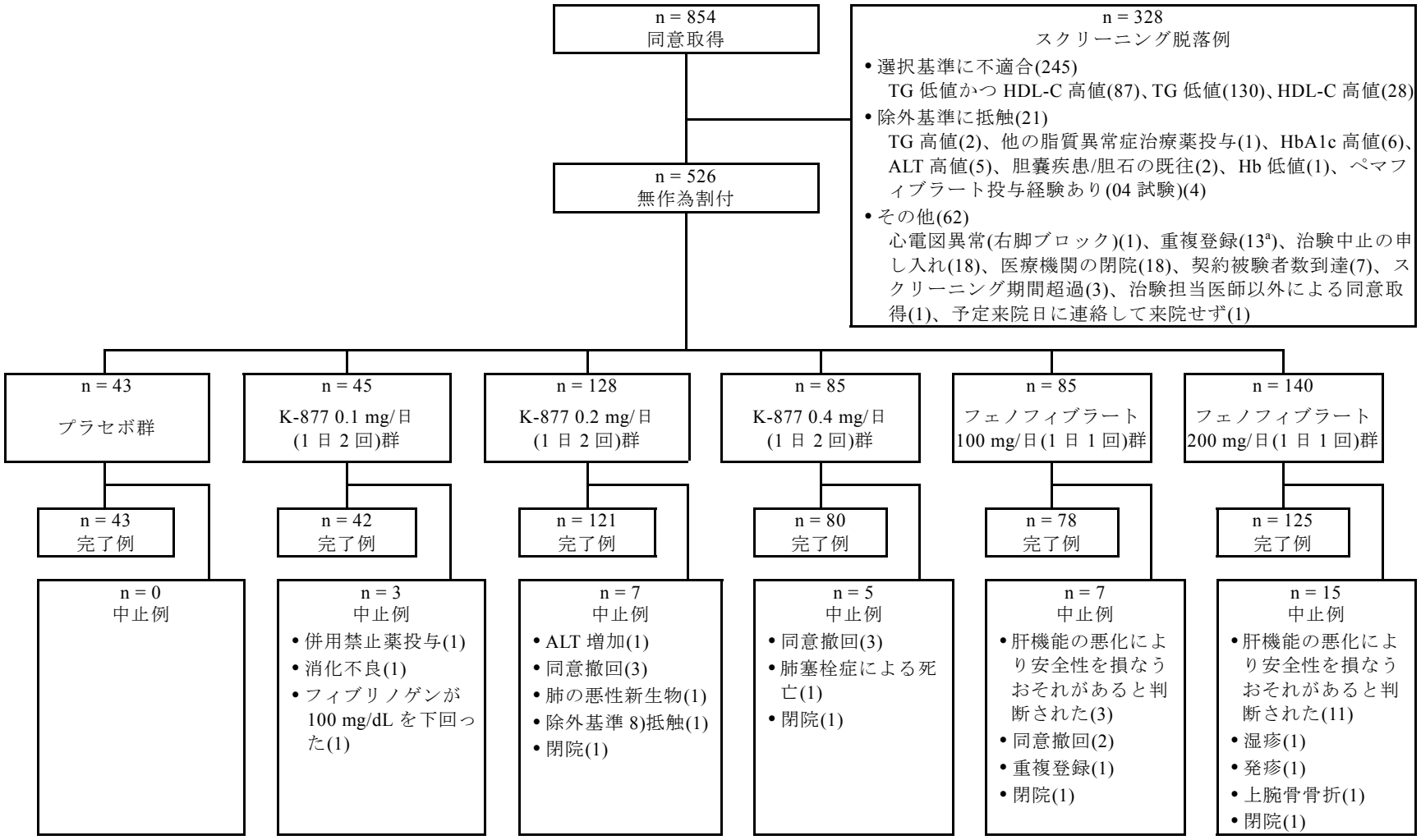
日群、0.4 mg/日群と表記した。また、フェノフィブラート 100 mg/日（1 日 1 回）群、200 mg/日（1 日 1 回）群をそれぞれフェノフィブラート 100 mg/日群、200 mg/日群と表記した。

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.22-2 に示した。

854 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 526 例を無作為割付した。各群の被験者数はプラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 128 例、0.4 mg/日群 85 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 85 例、200 mg/日群 140 例であった。526 例中 489 例（プラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 42 例、0.2 mg/日群 121 例、0.4 mg/日群 80 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 78 例、200 mg/日群 125 例）が治験を完了した。

治療期開始後に治験が未完了であった被験者は 37 例（ペマフィブラート 0.1 mg/日群 3 例、0.2 mg/日群 7 例、0.4 mg/日群 5 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 7 例、200 mg/日群 15 例）であった。フェノフィブラート 200 mg/日群で有害事象による中止が多く認められた。



a: 同一試験内での重複登録は 1 例を 2 例とカウント、K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)図 10-1 から引用改変

図 2.7.6.22-2 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 2.7.6.22-3 に示した。

安全性対象集団は、無作為割付され、少なくとも治験薬を 1 回は服薬した被験者とした。有効性の解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主要な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付され、少なくとも治験薬を 1 回は服薬し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団と定義した。

無作為割付された 526 例はいずれも治験薬の投与を受けており、全 526 例（プラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 128 例、0.4 mg/日群 85 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 85 例、200 mg/日群 140 例）を安全性対象集団とした。FAS には全 526 例中 525 例を採用した。除外した 1 例（ペマフィブラート 0.4 mg/日群）は死亡例で、治験薬投与後の有効性評価データがなかった。また、FAS から 26 例を除いた 499 例を PPS とした。PPS からの除外理由は、「除外基準抵触」、「有効性評価指標（主要評価項目である血清 TG）のベースラインと評価可能な治療期 8 週以降のデータがない」、「累積服薬率 80%未満」などであった。

表 2.7.6.22-3 解析対象集団の内訳（例）

		プラセボ群	ペマフィブラート群			フェノフィブラート群		計
			0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)	
安全性対象集団	採用	43	45	128	85	85	140	526
	不採用	0	0	0	0	0	0	0
FAS	採用	43	45	128	84	85	140	525
	不採用	0	0	0	1	0	0	1
	治験薬投与後のデータがない				1			
PPS	採用	43	41	121	82	81	131	499
	不採用	0	4	7	2	4	9	26
	不適合例		1					1
	評価不能な中止例		3	1	1	4	5	14
	不適合かつ評価不能な中止例			1				1
	併用制限薬の変更			1				1
	併用禁止薬の使用			1				1
	服薬不良(ペマフィブラート)			2	1		3	6
	入院後のデータ			1			1	2

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-1 から引用

2.7.6.22.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性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 2.7.6.22-4 に示した。

表 2.7.6.22-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（安全性対象集団）

		プラセボ群	ペマフィブラート群			フェノフィブラート群		
			0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)	計
		n = 43	n = 45	n = 128	n = 85	n = 85	n = 140	n = 526
年齢	Mean	49.6	50.1	50.7	50.8	48.9	50.8	50.3
(歳)	SD	10.2	10.5	10.6	10.1	10.1	9.8	10.1
性別	男性	38(88.4)	44(97.8)	114(89.1)	82(96.5)	76(89.4)	125(89.3)	479(91.1)
被験者数(%)	女性	5(11.6)	1(2.2)	14(10.9)	3(3.5)	9(10.6)	15(10.7)	47(8.9)
身長	Mean	170.26	170.37	168.39	170.01	168.95	168.81	169.18
(cm)	SD	8.34	7.62	7.48	6.04	7.91	8.08	7.59
腹囲	Mean	93.81	93.97	93.09	93.38	93.00	92.47	93.09
(cm)	SD	9.02	7.59	9.11	8.94	9.30	9.64	9.10
体重	Mean	78.38	78.09	76.40	77.23	76.23	76.22	76.76
(kg)	SD	13.94	10.10	12.96	11.90	13.27	14.80	13.19
BMI	Mean	26.91	26.94	26.85	26.68	26.61	26.63	26.74
(kg/m^2)	SD	3.65	3.39	3.57	3.62	3.55	4.05	3.69
BMI カテゴリ	< 25	15(34.9)	15(33.3)	48(37.5)	33(38.8)	33(38.8)	53(37.9)	197(37.5)
(kg/m^2)	25 ≤	28(65.1)	30(66.7)	80(62.5)	52(61.2)	52(61.2)	87(62.1)	329(62.5)
被験者数(%)								
2 型糖尿病の	有	7(16.3)	4(8.9)	24(18.8)	15(17.6)	11(12.9)	19(13.6)	80(15.2)
合併	耐糖能異常	2(4.7)	4(8.9)	5(3.9)	5(5.9)	7(8.2)	8(5.7)	31(5.9)
被験者数(%)	無	34(79.1)	37(82.2)	99(77.3)	65(76.5)	67(78.8)	113(80.7)	415(78.9)
高血圧の合併	有	15(34.9)	12(26.7)	44(34.4)	17(20.0)	23(27.1)	43(30.7)	154(29.3)
被験者数(%)	無	28(65.1)	33(73.3)	84(65.6)	68(80.0)	62(72.9)	97(69.3)	372(70.7)
脂肪肝の合併	有	13(30.2)	11(24.4)	35(27.3)	20(23.5)	21(24.7)	29(20.7)	129(24.5)
被験者数(%)	無	30(69.8)	34(75.6)	93(72.7)	65(76.5)	64(75.3)	111(79.3)	397(75.5)
TG	Mean	346.1	332.4	367.2	364.2	362.0	347.3	355.9
(mg/dL)	SD	130.9	106.1	153.6	158.2	135.1	123.8	138.3
HDL-C(直接法:	Mean	39.2	38.4	39.4	37.8	39.7	39.7	39.2
デタミナー)	SD	4.9	5.4	5.8	5.5	5.6	5.3	5.5
(mg/dL)								
TC	Mean	222.4	214.9	224.6	216.1	225.3	224.2	222.2
(mg/dL)	SD	33.1	36.8	36.2	36.4	34.4	35.4	35.6
LDL-C(直接法)	Mean	133.8	128.5	131.4	125.5	133.8	133.8	131.4
(mg/dL)	SD	33.9	36.9	35.5	33.5	35.9	36.1	35.4
non HDL-C	Mean	183.2	176.5	185.2	178.3	185.6	184.6	183.1
[HDL-C(直接法:	SD	32.0	34.9	34.7	34.6	31.7	33.9	33.8
デタミナー)]								
(mg/dL)								
HbA1c	Mean	5.97	5.86	5.96	6.03	5.84	5.96	5.95
(%)	SD	0.55	0.57	0.59	0.67	0.59	0.63	0.61

SD: 標準偏差

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.1.1.1 から引用改変

2.7.6.22.4 有効性の結果

有効性の主要な解析対象集団である FAS の結果を以下に示した。

2.7.6.22.4.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、治療期 8、10、12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率とした。

(1) 主解析

主要評価項目に関し、手順 1 として、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、最大対比法を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群の用量反応関係を検討した。結果を表 2.7.6.22-5 に示した。

空腹時血清 TG はペマフィブラート全用量群でベースラインと比較して低下しており、全ての対比が統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.001$）。選択された対比は（-5 -1 3 3）であり、用量反応関係が認められた（調整 $p < 0.001$）。TG 低下作用はペマフィブラート 0.4 mg/日群で最も大きかった。

表 2.7.6.22-5 空腹時血清 TG 変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析（用量反応関係の解析）（FAS）

	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	-2.775	4.463	-11.783,6.233	0.538
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	-46.342	2.763	-51.785,-40.899	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	-46.766	1.634	-49.985,-43.547	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	-51.902	2.000	-55.841,-47.963	<0.001**

対比	F 値	p 値	調整 p 値 [a]
(-3 -1 1 3)	96.710	<0.001**	
(-5 -1 3 3)	98.165	<0.001**	<0.001**
(-3 1 1 1)	96.550	<0.001**	

**: $p \leq 0.01$
a: Multiplicity adjusted (contrast: maximum contrast method)
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-4 から引用

手順 1 で用量反応関係が認められたため、手順 2 として、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した。結果を表 2.7.6.22-6 に示した。

ペマフィブラート全用量群でプラセボ群との差（-43.567%～-49.127%）は統計学的に有意であり（いずれも $p < 0.001$）、空腹時血清 TG 低下作用に関して、プラセボ群に対する優越性が認められた。

表 2.7.6.22-6 空腹時血清 TG 変化率（%）：
ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	調整 95%信頼区間	p 値	調整 p 値 [a]
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-43.567	5.246	-54.011,-33.124	-56.216,-30.919	<0.001**	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-43.991	4.754	-53.524,-34.458	-55.455,-32.528	<0.001**	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-49.127	4.892	-58.912,-39.343	-60.922,-37.333	<0.001**	<0.001**

**: $p \leq 0.01$
a: Multiplicity adjusted (difference of LS means: Dunnett)
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-5 から引用

手順 2 でペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性が認められたため、手順 3 として、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート 0.4 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する非劣性を検討した。結果を表 2.7.6.22-7 に示した。

空腹時血清 TG 変化率に関し、ペマフィブラート 0.4 mg/日群とフェノフィブラート 200 mg/日群の差（95%信頼区間）は-0.302%（-5.300%、4.696%）であった。95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、ペマフィブラート 0.4 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 2.7.6.22-7 空腹時血清 TG 変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析及び
ペマフィブラート 0.4 mg/日群とフェノフィブラート 200 mg/日群の差(非劣性の検討)
（FAS）

	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	-2.680	4.460	-11.681,6.320	0.551
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	-46.265	2.762	-51.693,-40.838	<0.001**
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	-46.690	1.635	-49.904,-43.477	<0.001**
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	-51.836	2.001	-55.768,-47.903	<0.001**
フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-38.261	2.020	-42.230,-34.291	<0.001**
フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	-51.534	1.568	-54.616,-48.452	<0.001**

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	-0.302	2.543	-5.300,4.696	0.906

**: $p \leq 0.01$
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-6 から引用

手順 3 でペマフィブラート 0.4 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する非劣性が認められたため、手順 4 として、手順 3 と同様の方法でペマフィブラート 0.2 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する非劣性を検討した。結果を表

2.7.6.22-8 に示した。

空腹時血清 TG 変化率に関し、ペマフィブラート 0.2 mg/日群とフェノフィブラート 200 mg/日群の差（95%信頼区間）は 4.844%（0.388%、9.299%）であった。95%信頼区間上限は非劣性マージンである 10%未満であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 2.7.6.22-8 空腹時血清 TG 変化率（%）：ペマフィブラート 0.2 mg/日群とフェノフィブラート 200 mg/日群の差（非劣性の検討）（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	4.844	2.267	0.388,9.299	0.033*

*: $p \leq 0.05$
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-7 から引用

(2) 副次的解析

主要評価項目について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート 0.2 mg 及び 0.4 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する優越性並びにペマフィブラート各用量群のフェノフィブラート 100 mg/日群に対する非劣性及び優越性を検討した。ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差を表 2.7.6.22-9 に示した。

空腹時血清 TG 変化率に関し、ペマフィブラート 0.2 mg 及び 0.4 mg/日群とフェノフィブラート 200 mg/日群の差（95%信頼区間）は、それぞれ 4.844%（0.388%、9.299%）及び-0.302%（-5.300%、4.696%）であり、ペマフィブラート 0.2 mg 及び 0.4 mg/日群共に、フェノフィブラート 200 mg/日群に対する優越性は認められなかった。

一方、ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群とフェノフィブラート 100 mg/日群の差（95%信頼区間）は、それぞれ-8.005%（-14.733%、-1.277%）、-8.430%（-13.534%、-3.325%）及び-13.575%（-19.161%、-7.989%）であり、ペマフィブラート全用量群でフェノフィブラート 100 mg/日群に対する非劣性及び優越性が認められた。

表 2.7.6.22-9 空腹時血清 TG 変化率（%）：ペマフィブラート各用量群と フェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-8.005	3.423	-14.733,-1.277	0.020*
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-8.430	2.597	-13.534,-3.325	0.001**
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-13.575	2.842	-19.161,-7.989	<0.001**
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	5.269	3.173	-0.968,11.505	0.098
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	4.844	2.267	0.388,9.299	0.033*
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	-0.302	2.543	-5.300,4.696	0.906

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-8 から引用

2.7.6.22.4.2 副次的評価項目

(1) 治療期 8、10、12 週時の血清 HDL-C（直接法: デタミナー）

血清 HDL-C（直接法: デタミナー）のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、対比を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群の用量反応関係を検討した結果を表 2.7.6.22-10 に示した。

血清 HDL-C はペマフィブラート全用量群でベースライン値と比較して増加しており、全ての対比が統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.001$）。最も当てはまりが良かった対比は（-3 1 1 1）であり、用量反応関係が認められた。

表 2.7.6.22-10 血清 HDL-C（直接法: デタミナー）変化率（%）： 繰り返し測定型共分散分析（用量反応関係の解析）（FAS）

	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	p 値
プラセボ群	2.004	2.427	-2.773,6.781	0.410
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群	22.701	2.409	17.961,27.442	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群	24.714	1.434	21.892,27.536	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群	23.999	1.758	20.539,27.458	<0.001**

対比	F 値	p 値
(-3 -1 1 3)	52.172	<0.001**
(-5 -1 3 3)	64.616	<0.001**
(-3 1 1 1)	66.859	<0.001**

**: $p \leq 0.01$
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-9 から引用

血清 HDL-C（直接法: デタミナー）のベースラインからの変化率について、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定で検討した結果を表 2.7.6.22-11 に示した。ペマフィブラート全用量群でプラセボ群との差は統計学的に有意であり（いずれも $p < 0.001$）、血清 HDL-C 増加作用に関して、プラセボ群に対する優越性が認められた。

表 2.7.6.22-11 血清 HDL-C（直接法: デタミナー）変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	調整 95%信頼区間	p 値	調整 p 値 [a]
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	20.697	3.420	13.965,27.429	12.725,28.670	<0.001**	<0.001**
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	22.710	2.817	17.166,28.254	16.145,29.275	<0.001**	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	21.994	3.000	16.090,27.899	15.002,28.986	<0.001**	<0.001**

**: $p \leq 0.01$
a: Multiplicity adjusted (difference of LS means: Dunnett)
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-10 から引用

血清 HDL-C（直接法: デタミナー）のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差を求めた結果を表 2.7.6.22-12 に示した。

表 2.7.6.22-12 血清 HDL-C（直接法: デタミナー）変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	4.859	3.237	-1.500,11.219	0.134
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	6.746	2.461	1.911,11.580	0.006**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	6.221	2.704	0.909,11.534	0.022*
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	-6.784	3.002	-12.681,-0.887	0.024*
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	-4.898	2.142	-9.105,-0.690	0.023*
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	-5.422	2.418	-10.172,-0.672	0.025*

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-11 から引用

(2) 治療期 8、10、12 週時の血清 TC、LDL-C（直接法）、non HDL-C

1) 血清 TC

血清 TC のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差を求めた結果を表 2.7.6.22-13 に示した。

表 2.7.6.22-13 血清 TC 変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-1.078	2.178	-5.357,3.201	0.621
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	0.058	1.791	-3.462,3.578	0.974
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-0.755	1.904	-4.496,2.986	0.692
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-1.325	1.909	-5.075,2.425	0.488
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-0.189	1.447	-3.032,2.653	0.896
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-1.003	1.588	-4.122,2.117	0.528
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	3.339	1.768	-0.135,6.812	0.060
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	4.475	1.259	2.000,6.949	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	3.661	1.416	0.878,6.444	0.010*

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-15 から引用

2) 血清 LDL-C（直接法）

血清 LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差を求めた結果を表 2.7.6.22-14 に示した。

表 2.7.6.22-14 血清 LDL-C（直接法）変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	9.287	4.757	-0.060,18.634	0.051
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	15.306	3.918	7.608,23.005	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	12.556	4.167	4.370,20.743	0.003**
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-3.357	4.160	-11.530,4.816	0.420
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	2.662	3.165	-3.556,8.881	0.401
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-0.088	3.469	-6.904,6.728	0.980
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	4.129	3.854	-3.443,11.702	0.284
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	10.149	2.753	4.740,15.558	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	7.399	3.096	1.317,13.481	0.017*

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-16 から引用

3) 血清 non HDL-C [血清 HDL-C（直接法: デタミナー）]

血清 non HDL-C のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、10、12 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群及びペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差を求めた結果を表 2.7.6.22-15 に示した。

表 2.7.6.22-15 血清 non HDL-C 変化率（%）：ペマフィブラート各用量群とプラセボ群、ペマフィブラート各用量群とフェノフィブラート各用量群の差（FAS）

	群間差	標準誤差	95%信頼区間	p 値
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-5.693	2.799	-11.193,-0.193	0.043*
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-4.854	2.304	-9.380,-0.328	0.036*
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-5.380	2.448	-10.190,-0.571	0.028*
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-2.524	2.452	-7.341,2.294	0.304
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-1.684	1.860	-5.339,1.971	0.366
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群	-2.211	2.040	-6.218,1.797	0.279
K-877 0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	5.683	2.271	1.222,10.145	0.013*
K-877 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	6.523	1.619	3.342,9.704	<0.001**
K-877 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群	5.996	1.819	2.422,9.570	0.001**

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877: ペマフィブラート
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-19 から引用

(3) 治療期終了時のその他の副次的評価指標

その他の副次的評価指標 [リポ蛋白分画（HPLC）を除く] について、ベースライン値、治療期終了時のベースラインからの変化（グルコース、インスリン、HOMA-R、HOMA-β、HbA1c、尿中アルブミン、hsCRP は変化量、それ以外は変化率）、プラセボ群との変化率/変化量の差を表 2.7.6.22-16 に示した。

表 2.7.6.22-16 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）

			ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
		プラセボ群	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
RLP-C	n	42	45	122	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	23.84(12.46)	24.20(13.17)	27.10(18.03)	27.40(19.13)	27.07(13.54)	26.09(14.48)
	% Change	18.44(75.96)	-46.83(31.26)**	-47.59(30.89)**	-50.25(32.70)**	-34.52(29.79)**	-49.29(31.62)**
	vs プラセボ群	-	-65.271(7.931)**	-66.032(6.613)**	-68.691(7.014)**	-52.956(7.000)**	-67.726(6.514)**
FFA	n	43	45	126	83	84	139
(mEq/L)	ベースライン値	0.679(0.285)	0.579(0.237)	0.608(0.232)	0.567(0.219)	0.601(0.227)	0.599(0.204)
	% Change	5.883(71.179)	-1.670(44.254)	-2.791(41.678)	-2.628(39.130)	-4.154(46.079)	-7.357(38.346)*
	vs プラセボ群	-	-7.553(9.504)	-8.674(7.871)	-8.511(8.373)	-10.037(8.356)	-13.240(7.776)
VLDL-C(超遠心)	n	43	45	125	83	84	139
(mg/dL)	ベースライン値	43.5(17.5)	40.8(11.7)	45.4(19.2)	45.0(17.8)	45.9(15.4)	44.6(16.5)
	% Change	8.55(44.97)	-40.37(24.63)**	-44.12(24.36)**	-47.11(28.07)**	-29.55(23.54)**	-47.82(25.98)**
	vs プラセボ群	-	-48.916(5.872)**	-52.666(4.868)**	-55.659(5.173)**	-38.098(5.163)**	-56.370(4.805)**
Apo AI	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	124.9(11.0)	124.9(10.3)	127.7(13.4)	124.4(11.7)	127.6(14.0)	127.8(11.8)
	% Change	0.82(7.30)	7.26(7.79)**	7.93(9.51)**	6.71(10.27)**	4.87(10.88)**	9.23(10.92)**
	vs プラセボ群	-	6.441(2.141)**	7.111(1.783)**	5.892(1.893)**	4.048(1.889)*	8.409(1.758)**
Apo AII	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	29.85(2.80)	29.15(3.90)	30.49(3.84)	29.33(3.63)	30.13(3.61)	29.89(3.39)
	% Change	-0.76(9.20)	16.49(11.57)**	21.49(15.78)**	28.66(17.30)**	15.79(14.54)**	30.36(19.73)**
	vs プラセボ群	-	17.250(3.497)**	22.253(2.913)**	29.419(3.092)**	16.553(3.086)**	31.116(2.872)**
Apo B	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	112.4(19.2)	105.9(19.4)	111.2(21.2)	105.6(21.5)	111.6(18.8)	110.8(21.4)
	% Change	-0.27(10.66)	0.25(15.45)	-0.38(16.34)	3.22(18.83)	1.22(14.24)	-7.34(17.18)**
	vs プラセボ群	-	0.524(3.482)	-0.105(2.900)	3.488(3.079)	1.495(3.073)	-7.063(2.860)*
Apo B48	n	43	45	126	83	84	139
(μg/mL)	ベースライン値	9.29(5.24)	10.40(6.29)	11.65(9.26)	12.11(9.07)	11.86(8.38)	11.25(7.83)
	% Change	21.33(94.13)	-46.63(48.90)**	-51.49(32.55)**	-58.97(25.54)**	-40.14(33.06)**	-51.40(46.60)**
	vs プラセボ群	-	-67.955(9.656)**	-72.814(7.997)**	-80.296(8.507)**	-61.466(8.490)**	-72.730(7.901)**

N: 被験者数、n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン値: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ群: 推定値(標準誤差)
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$(% Change: 1 標本 t 検定、vs プラセボ群: 2 標本 t 検定)
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用改変

表 2.7.6.22-16 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

			ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
		プラセボ群	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
Apo CII	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	7.74(2.36)	7.29(1.69)	8.60(3.36)	8.33(3.85)	8.61(2.76)	7.79(2.40)
	% Change	9.62(24.94)*	-10.90(20.23)**	-17.34(23.14)**	-16.69(28.08)**	-7.96(22.85)**	-17.67(19.90)**
	vs プラセボ群	-	-20.524(4.949)**	-26.965(4.122)**	-26.307(4.377)**	-17.579(4.368)**	-27.294(4.065)**
Apo CIII	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	15.65(4.99)	15.13(4.24)	17.31(6.40)	16.51(6.88)	17.29(5.84)	16.48(4.77)
	% Change	12.06(42.98)	-22.89(26.76)**	-31.90(22.60)**	-36.32(19.61)**	-19.98(22.86)**	-33.55(17.93)**
	vs プラセボ群	-	-34.950(5.110)**	-43.957(4.256)**	-48.377(4.519)**	-32.040(4.510)**	-45.605(4.197)**
Apo E	n	42	45	123	82	83	138
(mg/dL)	ベースライン値	5.40(1.89)	5.32(1.42)	5.68(1.98)	5.83(2.52)	5.65(1.62)	5.68(2.04)
	% Change	5.81(31.01)	-24.76(16.61)**	-23.88(19.98)**	-24.40(19.76)**	-20.45(18.13)**	-29.25(19.31)**
	vs プラセボ群	-	-30.568(4.366)**	-29.691(3.637)**	-30.217(3.861)**	-26.265(3.853)**	-35.059(3.586)**
ApoB/AI	n	42	45	123	82	83	138
	ベースライン値	0.91(0.18)	0.85(0.17)	0.88(0.18)	0.85(0.17)	0.88(0.16)	0.87(0.19)
	% Change	-0.77(11.06)	-6.01(15.97)*	-6.73(18.82)**	-2.38(20.56)	-2.27(17.72)	-14.12(18.96)**
	vs プラセボ群	-	-5.240(3.913)	-5.958(3.260)	-1.612(3.461)	-1.504(3.454)	-13.353 (3.214)**
ApoCIII/CII	n	42	45	123	82	83	138
	ベースライン値	2.06(0.37)	2.10(0.42)	2.08(0.58)	2.04(0.46)	2.05(0.49)	2.18(0.53)
	% Change	0.96(23.53)	-13.15(21.03)**	-16.65(17.71)**	-21.41(16.38)**	-12.24(16.40)**	-18.36(16.22)**
	vs プラセボ群	-	-14.113(3.815)**	-17.614(3.177)**	-22.373(3.374)**	-13.200(3.367)**	-19.323(3.133)**
グルコース	n	43	45	125	83	84	139
(mg/dL)	ベースライン値	107.9(15.9)	102.3(14.7)	109.2(20.8)	109.2(23.1)	106.4(17.8)	108.0(17.8)
	Change	1.7(10.9)	0.9(7.0)	-2.0(11.7)	-5.7(16.4)**	-1.2(11.0)	-3.3(11.2)**
	vs プラセボ群	-	-0.808(2.551)	-3.658(2.115)	-7.361(2.247)**	-2.841(2.243)	-4.969(2.087)*
インスリン	n	42	44	122	81	82	135
(μU/mL)	ベースライン値	10.792(5.599)	10.691(6.874)	13.028(11.775)	13.376(17.826)	12.661(11.084)	13.884(20.041)
	Change	0.736(7.467)	-0.961(5.775)	-1.791(8.946)*	-4.103(16.532)*	-2.147(10.485)	-2.206(15.567)
	vs プラセボ群	-	-1.697(2.671)	-2.526(2.215)	-4.839(2.354)*	-2.883(2.349)	-2.941(2.188)

N: 被験者数、n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン値: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ群: 推定値(標準誤差)
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$(% Change: 1 標本 t 検定、vs プラセボ群: 2 標本 t 検定)
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用改変

表 2.7.6.22-16 治療期終了時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

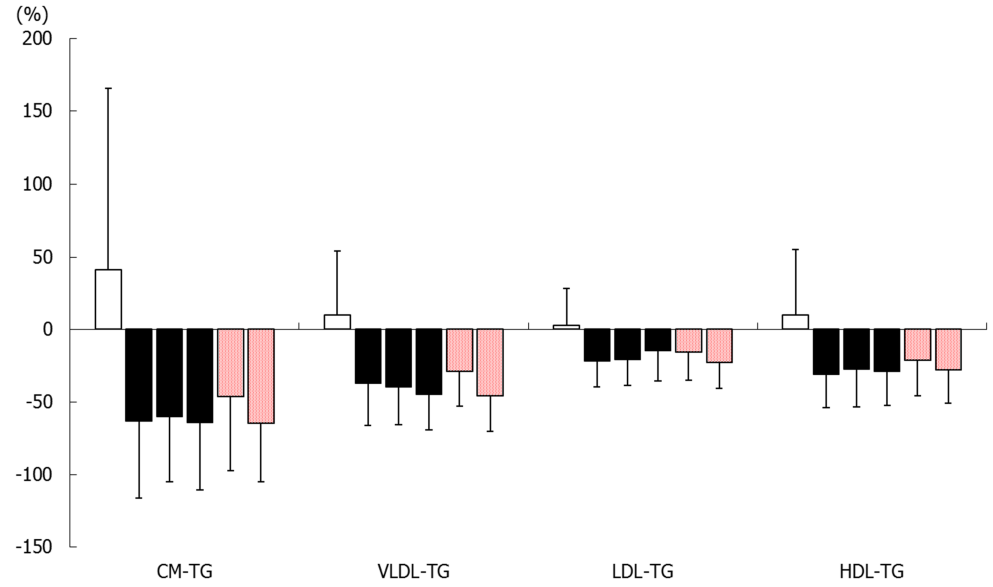
			ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
		プラセボ群	0.1 mg/日(1 日 2 回)	0.2 mg/日(1 日 2 回)	0.4 mg/日(1 日 2 回)	100 mg/日(1 日 1 回)	200 mg/日(1 日 1 回)
		N = 43	N = 45	N = 128	N = 84	N = 85	N = 140
HOMA-R	n	42	44	122	81	82	135
	ベースライン値	2.924(1.737)	2.845(2.284)	3.827(4.955)	4.244(8.835)	3.566(4.063)	4.073(7.864)
	Change	0.380(3.150)	-0.293(1.744)	-0.583(2.919)*	-1.777(8.543)	-0.735(3.813)	-0.922(6.249)
	vs プラセボ群	-	-0.672(1.134)	-0.963(0.940)	-2.157(1.000)*	-1.115(0.997)	-1.302(0.929)
HOMA-β	n	42	44	122	81	82	135
	ベースライン値	91.722(45.808)	101.257(57.453)	101.417(65.457)	99.767(64.475)	105.211(67.308)	106.794(92.781)
	Change	-0.538(30.583)	-10.206(49.022)	-6.688(55.491)	-11.316(39.281)*	-12.153(61.425)	-1.780(74.665)
	vs プラセボ群	-	-9.668(12.543)	-6.149(10.402)	-10.778(11.056)	-11.615(11.033)	-1.242(10.273)
HbA1c	n	43	45	126	83	84	139
(%)	ベースライン値	5.97(0.55)	5.86(0.57)	5.96(0.59)	6.04(0.68)	5.83(0.59)	5.96(0.63)
	Change	0.01(0.26)	0.07(0.19)*	0.06(0.22)**	0.04(0.30)	0.12(0.23)**	0.14(0.30)**
	vs プラセボ群	-	0.064(0.055)	0.054(0.046)	0.034(0.049)	0.108(0.049)*	0.130(0.045)**
尿中アルブミン	n	43	45	127	84	85	140
(クレアチニン補正)	ベースライン値	12.38(15.98)	10.94(12.03)	24.50(55.14)	15.88(29.93)	14.86(23.55)	24.18(81.47)
(mg/g·Cr)	Change	4.36(15.03)	2.04(7.08)	9.38(33.18)**	2.55(16.10)	-2.90(9.92)**	-6.93(46.35)
	vs プラセボ群	-	-2.318(6.483)	5.013(5.364)	-1.813(5.701)	-7.258(5.689)	-11.289(5.301)*
hsCRP	n	43	45	128	84	85	140
(mg/dL)	ベースライン値	0.1588(0.1772)	0.1530(0.2182)	0.1360(0.1862)	0.1642(0.2089)	0.1672(0.2074)	0.1645(0.2345)
	Change	-0.0324(0.1577)	-0.0568(0.1371)**	0.0664(0.8979)	-0.0417(0.1348)**	-0.0239(0.2947)	-0.0021(0.6222)
	vs プラセボ群	-	-0.024(0.121)	0.099(0.100)	-0.009(0.106)	0.009(0.106)	0.030(0.099)

N: 被験者数、n: ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者数、-: 該当せず
ベースライン値: 平均値(標準偏差)、% Change: 平均値(標準偏差)、vs プラセボ群: 推定値(標準誤差)
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$(% Change: 1 標本 t 検定、vs プラセボ群: 2 標本 t 検定)
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用改変

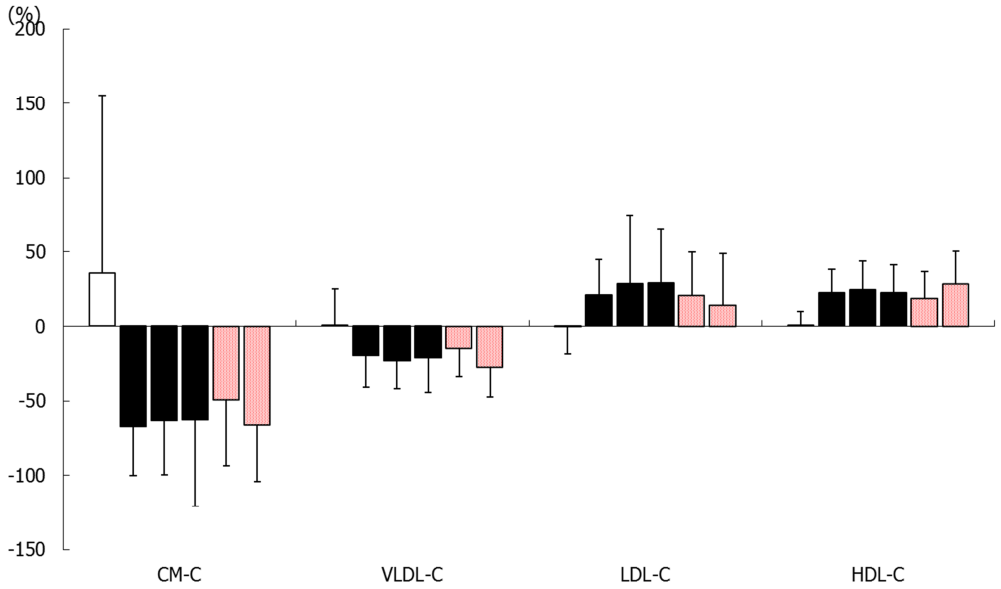
(4) リポ蛋白分画（HPLC）

12 週時のリポ蛋白分画 TG 及びコレステロール（HPLC）について、ベースラインからの変化率を図 2.7.6.22-3 に示した。また、各分画の粒子サイズ別の結果を図 2.7.6.22-4（HDL 分画）、図 2.7.6.22-5（LDL 分画）及び図 2.7.6.22-6（VLDL 分画）に示した。

TG 変化率



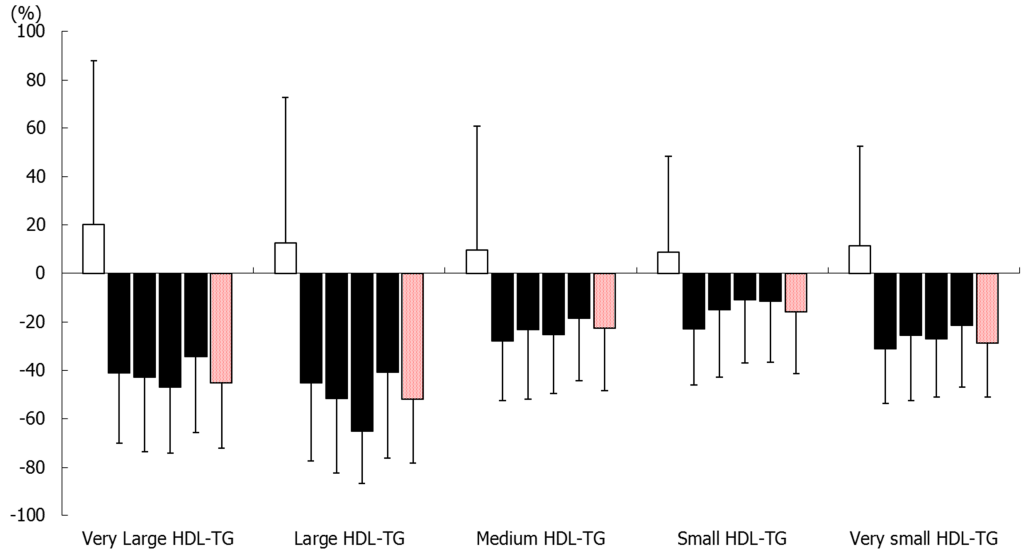
コレステロール変化率



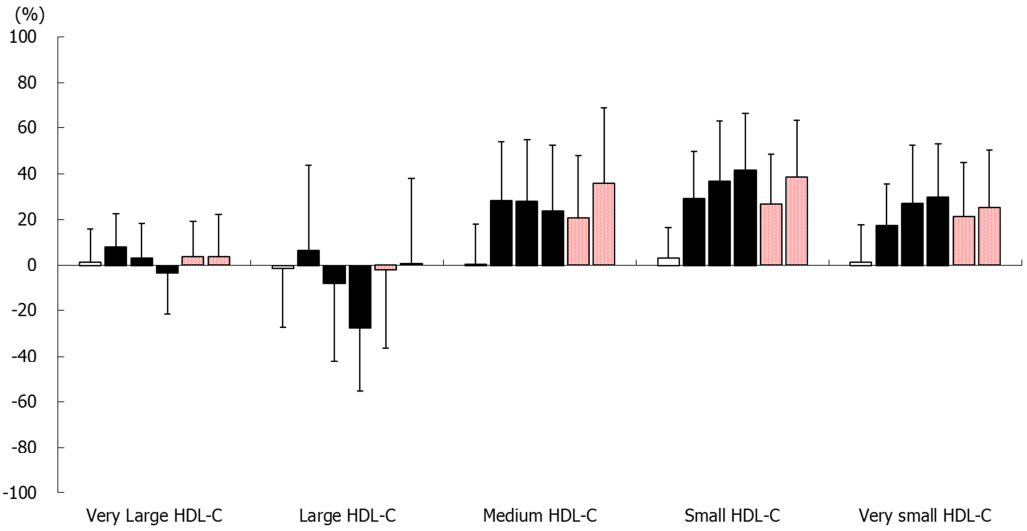
平均値 +/- 標準偏差
図中のラベルは左からプラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群、200 mg/日(1 日 1 回)群
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)図 11-1 から引用改変

図 2.7.6.22-3 治療期終了時のリポ蛋白分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（FAS）

TG 変化率



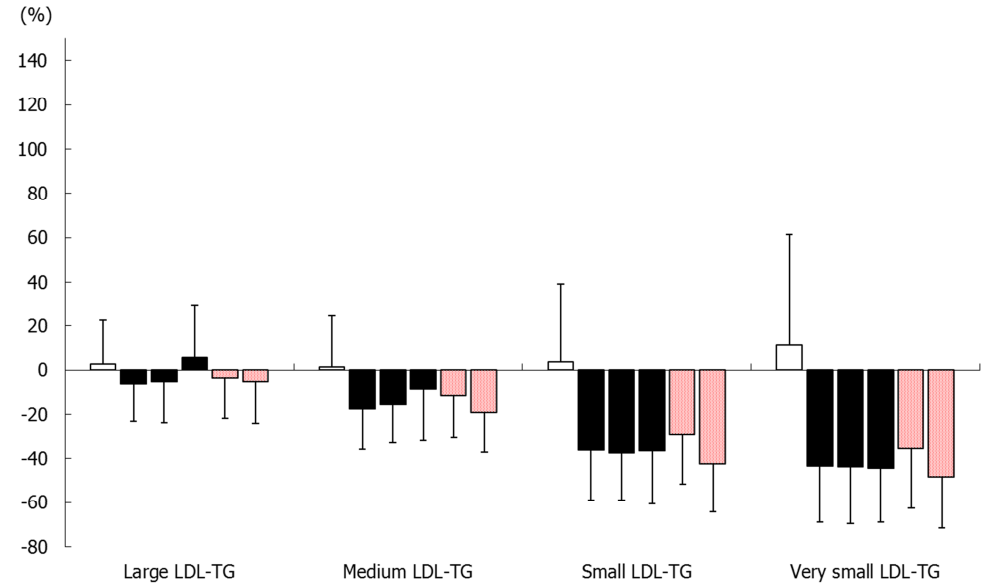
コレステロール変化率



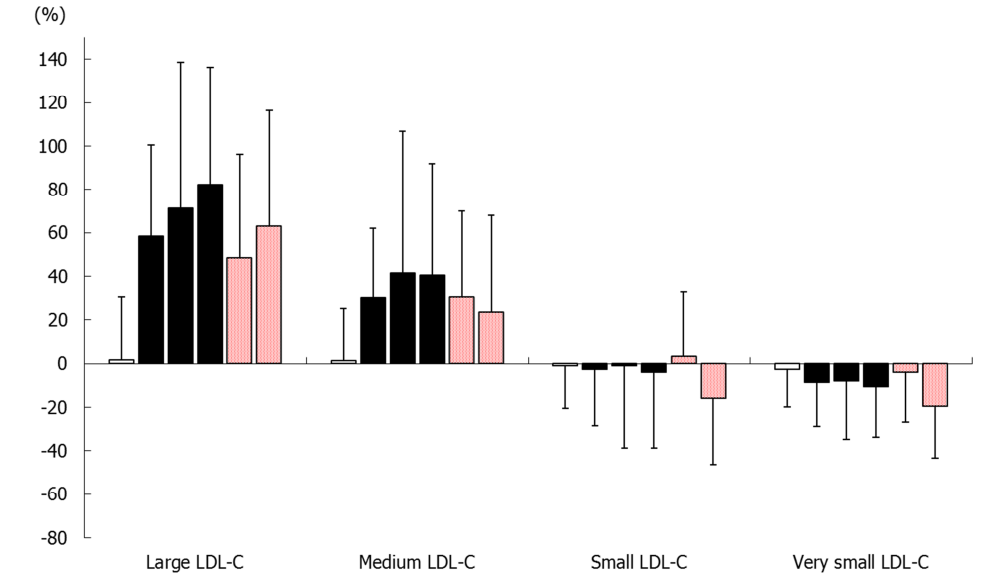
平均値 +/- 標準偏差
図中のラベルは左からプラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群、200 mg/日(1 日 1 回)群
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)図 11-2 から引用改変

図 2.7.6.22-4 治療期終了時の HDL 分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（FAS）

TG 変化率

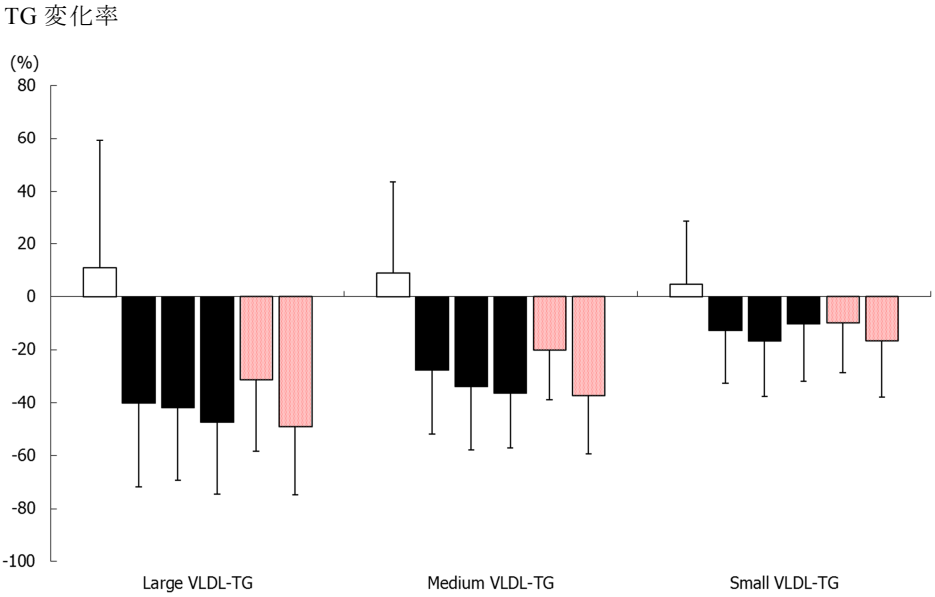


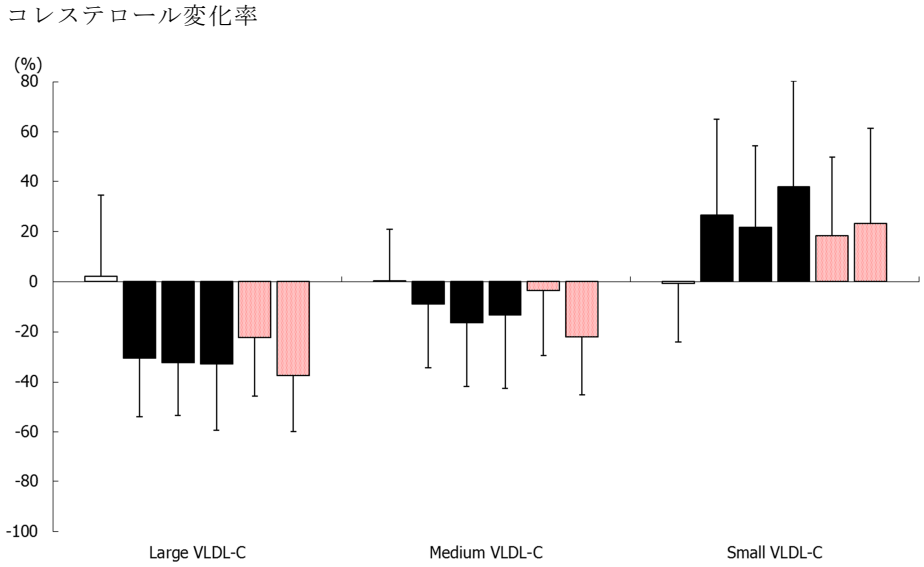
コレステロール変化率



平均値 +/- 標準偏差
図中のラベルは左からプラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群、200 mg/日(1 日 1 回)群
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)図 11-3 から引用改変

図 2.7.6.22-5 治療期終了時の LDL 分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（FAS）





平均値 +/- 標準偏差
図中のラベルは左からプラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群、200 mg/日(1 日 1 回)群
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)図 11-4 から引用改変

図 2.7.6.22-6 治療期終了時の VLDL 分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（FAS）

(5) 治療期終了時の到達率

治療期終了時の空腹時血清 TG ＜ 150 mg/dL への到達率、空腹時血清 HDL-C（直接法: デタミナー）≥ 60 mg/dL への到達率、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清

HDL-C（直接法: デタミナー）≥ 60 mg/dL への到達率を表 2.7.6.22-17 に示した。

表 2.7.6.22-17 治療期終了時の到達率（FAS）

		プラセボ群	ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
			0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
		n = 43	n = 45	n = 128	n = 84	n = 85	n = 140
TG < 150 (mg/dL)	被験者数 (%)	0(0.0)	24(53.3)	56(43.8)	44(52.4)	23(27.1)	72(51.4)
	95% 信頼区間 [a]	0.0,8.2	37.9,68.3	35.0,52.8	41.2,63.4	18.0,37.8	42.8,60.0
HDL-C(直接法: デタミナー) ≥ 60 (mg/dL)	被験者数 (%)	0(0.0)	3(6.7)	16(12.5)	9(10.7)	7(8.2)	32(22.9)
	95% 信頼区間 [a]	0.0,8.2	1.4,18.3	7.3,19.5	5.0,19.4	3.4,16.2	16.2,30.7
TG < 150 かつ HDL-C(直接法: デタミナー) ≥ 60 (mg/dL)	被験者数 (%)	0(0.0)	3(6.7)	15(11.7)	9(10.7)	3(3.5)	27(19.3)
	95% 信頼区間 [a]	0.0,8.2	1.4,18.3	6.7,18.6	5.0,19.4	0.7,10.0	13.1,26.8

a: 割合(%)の信頼区間
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 11-22 から引用改変

2.7.6.22.5 安全性の結果

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬の投与を受けた 526 例を安全性対象集団とした。内訳はプラセボ群 43 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 128 例、0.4 mg/日群 85 例、フェノフィブラート 100 mg/日群 85 例、200 mg/日群 140 例であった。

治験薬投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 83.1 ± 12.1 日であり、各群で大きな差はなかった（ペマフィブラート 0.1 mg/日群の 81.8 日～プラセボ群の 85.3 日）。

(2) 有害事象の分析

治療期開始後の有害事象発現割合を表 2.7.6.22-18 に、副作用発現割合を表 2.7.6.22-19 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.22-20（有害事象）及び表 2.7.6.22-21（副作用）に示した。

1) 有害事象

有害事象発現割合はプラセボ群 41.9%（18/43 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 33.3%（15/45 例）、0.2 mg/日群 38.3%（49/128 例）、0.4 mg/日群 40.0%（34/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 42.4%（36/85 例）、200 mg/日群 56.4%（79/140 例）であった。プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の有害事象発現割合に、用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定）。また、プラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群と比較して、ペマフィブラート各用量群の有害事象発現割合に大きな差はなかった。一方、フェノフィブラート 200 mg/日群との比較では、ペマフィブラート各用量群の発現割合が統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定）。

ペマフィブラートのいずれかの用量群で発現割合が 10%以上であった有害事象

（SOC）は、感染症および寄生虫症、臨床検査であった。また、ペマフィブラートのいずれかの用量群で発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は鼻咽頭炎であったが、プラセボ群と比較して発現割合に大きな差はなかった。

高度の有害事象は、ペマフィブラート 0.4 mg/日群の 1 例（1.2%）で発現した肺塞栓症 1 件のみであった。本事象は死亡に至った有害事象であり、詳細を「(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」及び「(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述」に示した。中等度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/43 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 2.2%（1/45 例）、0.2 mg/日群 6.3%（8/128 例）、0.4 mg/日群 2.4%（2/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 2.4%（2/85 例）、200 mg/日群 5.7%（8/140 例）であった。これら以外の有害事象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、有害事象の程度を評価しなかった。

2) 副作用

副作用発現割合はプラセボ群 7.0%（3/43 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 4.4%（2/45 例）、0.2 mg/日群 7.8%（10/128 例）、0.4 mg/日群 11.8%（10/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群 14.1%（12/85 例）、200 mg/日群 26.4%（37/140 例）であった。プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の副作用発現割合に、用量反応性は認められなかった（Cochran-Armitage 検定）。また、プラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群と比較して、ペマフィブラート各用量群の副作用発現割合に大きな差はなかった。一方、フェノフィブラート 200 mg/日群との比較では、ペマフィブラート各用量群の発現割合が統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定）。

ペマフィブラートのいずれかの用量群で発現割合が 5%以上であった副作用（SOC）は、臨床検査であった。また、ペマフィブラートのいずれかの用量群で発現割合が 3%以上であった副作用（PT）は肝機能検査異常であったが、発現割合はプラセボ群と同程度であり、フェノフィブラート各用量群よりも低かった。

高度の副作用は認められなかった。中等度の副作用は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群のメレナ（1 例 1 件）並びにフェノフィブラート 200 mg/日群の肝機能異常、憩室炎、湿疹及びそう痒症（各 1 例 1 件）であり、これら以外の副作用はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.22-18 治療期開始後の有害事象発現割合（安全性対象集団）

		ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
	プラセボ群	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	(n = 43)	(n = 45)	(n = 128)	(n = 85)	(n = 85)	(n = 140)
発現割合(%)	41.9	33.3	38.3	40.0	42.4	56.4
発現例数	18	15	49	34	36	79
発現割合の 95%信頼区間	27.0,57.9	20.0,49.0	29.8,47.3	29.5,51.2	31.7,53.6	47.8,64.8
p 値 [a]	0.931					
vs プラセボ群						
発現割合の群間差(%)		-8.5	-3.6	-1.9	0.5	14.6
95%信頼区間		-28.7,11.7	-20.6,13.4	-19.9,16.2	-17.6,18.6	-2.3,31.4
p 値 [b]		0.510	0.720	0.851	1.000	0.116
vs フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群						
発現割合の群間差(%)		-9.0	-4.1	-2.4		14.1
95%信頼区間		-26.3,8.3	-17.5,9.4	-17.1,12.4		0.7,27.4
p 値 [b]		0.350	0.570	0.876		0.054
vs フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群						
発現割合の群間差(%)		-23.1	-18.1	-16.4		
95%信頼区間		-39.1,-7.1	-29.9,-6.4	-29.7,-3.2		
p 値 [b]		0.010**	0.003**	0.020*		

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$

a: Cochran-Armitage 検定(プラセボ、ペマフィブラート)

b: Fisher の直接確率検定

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-4 から引用

表 2.7.6.22-19 治療期開始後の副作用発現割合（安全性対象集団）

		ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
	プラセボ群 (n = 43)	0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
発現割合(%)	7.0	4.4	7.8	11.8	14.1	26.4
発現例数	3	2	10	10	12	37
発現割合の 95%信頼区間	1.5,19.1	0.5,15.1	3.8,13.9	5.8,20.6	7.5,23.4	19.3,34.5
p 値 [a]	0.219					
vs プラセボ群						
発現割合の群間差(%)		-2.5	0.8	4.8	7.1	19.5
95%信頼区間		-12.2,7.2	-8.1,9.8	-5.5,15.0	-3.5,17.8	8.9,30.0
p 値 [b]		0.673	1.000	0.541	0.383	0.006**
vs フェノフィブラート 100 mg/日(1 日 1 回)群						
発現割合の群間差(%)		-9.7	-6.3	-2.4		12.3
95%信頼区間		-19.2,-0.1	-15.0,2.4	-12.4,7.7		1.9,22.7
p 値 [b]		0.136	0.169	0.820		0.031*
vs フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群						
発現割合の群間差(%)		-22.0	-18.6	-14.7		
95%信頼区間		-31.5,-12.5	-27.3,-10.0	-24.7,-4.7		
p 値 [b]		0.001**	<0.001**	0.011*		

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$

a: Cochran-Armitage 検定(プラセボ、ペマフィブラート)

b: Fisher の直接確率検定

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-5 から引用

表 2.7.6.22-20 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
Total Events	18(41.9) [35]	15(33.3) [18]	49(38.3) [86]	34(40.0) [50]	36(42.4) [49]	79(56.4) [117]
【心臓障害】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(1.6) [2]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
急性心筋梗塞	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心房細動	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
洞性不整脈	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
頭位性回転性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
外耳道びらん	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼瞼痙攣	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	4(9.3) [5]	4(8.9) [5]	9(7.0) [11]	8(9.4) [9]	6(7.1) [7]	13(9.3) [14]
腹部不快感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
腹部膨満	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
腹痛	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	2(2.4) [2]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
下腹部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上腹部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(2.1) [3]
齲歯	1(2.3) [1]	1(2.2) [1]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	2(2.4) [2]	0(0.0) [0]
下痢	1(2.3) [1]	1(2.2) [1]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	3(2.1) [3]
消化不良	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.8) [3]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
びらん性胃炎	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	2(2.4) [2]	1(1.2) [1]	1(0.7) [1]
口唇腫脹	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
メレナ	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.22-20 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【胃腸障害】(続き)						
口内炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(3.5) [3]	0(0.0) [0]
歯痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
嘔吐	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
食道障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	1(1.2) [1]	3(2.1) [3]
無力症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
胸痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
倦怠感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	1(0.7) [1]
小結節	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	3(2.1) [3]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	3(2.1) [3]
【感染症および寄生虫症】	6(14.0) [8]	3(6.7) [3]	16(12.5) [20]	11(12.9) [11]	8(9.4) [9]	20(14.3) [21]
気管支炎	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
蜂巣炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
膀胱炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
憩室炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
麦粒腫	1(2.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻咽頭炎	4(9.3) [4]	1(2.2) [1]	12(9.4) [12]	5(5.9) [5]	7(8.2) [7]	15(10.7) [16]
歯冠周囲炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯周炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
咽頭炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
副鼻腔炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
扁桃炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.22-20 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【感染症および寄生虫症】(続き)						
尿路感染	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘリコバクター感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白癬感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
感染性滑液包炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
マイコプラズマ感染	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ウイルス性腸炎	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口腔ヘルペス	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	2(4.7) [2]	1(2.2) [1]	2(1.6) [2]	2(2.4) [2]	1(1.2) [1]	3(2.1) [3]
節足動物刺傷	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上腕骨骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
靱帯捻挫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
脊椎圧迫骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
外傷性脊椎症	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
挫傷	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
熱傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
歯牙破折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
熱中症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	6(14.0) [7]	3(6.7) [3]	18(14.1) [22]	11(12.9) [13]	18(21.2) [18]	44(31.4) [49]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
尿中アルブミン陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(2.3) [3]	1(1.2) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ビリルビン増加	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(7.0) [3]	1(2.2) [1]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	2(2.4) [2]	3(2.1) [3]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	4(2.9) [4]
血中フィブリノゲン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.22-20 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【臨床検査】(続き)						
血圧上昇	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
血中トリグリセリド増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿素増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
血中尿酸増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(2.3) [3]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	4(2.9) [4]
尿中ブドウ糖陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
グリコヘモグロビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘマトクリット減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿中血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	1(0.7) [2]
ヘモグロビン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肝機能検査異常	1(2.3) [1]	2(4.4) [2]	2(1.6) [2]	4(4.7) [4]	11(12.9) [11]	22(15.7) [23]
血小板数減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血清フェリチン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	2(1.4) [2]
トランスフェリン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
体重減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
白血球数減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白血球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
尿中白血球陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
尿中ケトン体陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便潜血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	2(4.7) [3]	0(0.0) [0]	4(3.1) [5]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	3(2.1) [3]
痛風	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高トリグリセリド血症	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高尿酸血症	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	3(2.3) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
代謝障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
２型糖尿病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.22-20 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【筋骨格系および結合組織障害】	1(2.3) [2]	0(0.0) [0]	2(1.6) [2]	3(3.5) [3]	4(4.7) [4]	3(2.1) [4]
背部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.6) [2]	1(1.2) [1]	2(2.4) [2]	2(1.4) [2]
筋肉痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
四肢痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
足底筋膜炎	1(2.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腱鞘炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋骨格硬直	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [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)】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肺の悪性新生物	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	2(4.7) [3]	0(0.0) [0]	2(1.6) [2]	5(5.9) [5]	1(1.2) [1]	4(2.9) [4]
浮動性めまい	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
味覚異常	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.4) [2]	1(1.2) [1]	1(0.7) [1]
感覚鈍麻	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
緊張性頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肋間神経痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
後頭神経痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	1(2.3) [1]	2(4.4) [2]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
不眠症	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
不安障害	1(2.3) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
適応障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
血尿	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
緊張性膀胱	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
蛋白尿	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.22-20 治療期開始後に発現した有害事象（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【生殖系および乳房障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [2]	0(0.0) [0]
良性前立腺肥大症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
前立腺炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	9(7.0) [11]	3(3.5) [3]	1(1.2) [1]	2(1.4) [2]
咳嗽	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻出血	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
気胸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
肺塞栓症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	1(1.2) [1]	1(0.7) [1]
鼻漏	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	5(3.9) [6]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口腔咽頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	3(7.0) [3]	3(6.7) [3]	3(2.3) [3]	0(0.0) [0]	3(3.5) [3]	7(5.0) [7]
皮膚嚢腫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
紅色汗疹	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
多汗症	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒症	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
膿疱性乾癬	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
発疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	2(2.4) [2]	2(1.4) [2]
蕁麻疹	2(4.7) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
皮脂欠乏症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
高血圧	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]

K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

表 2.7.6.22-21 治療期開始後に発現した副作用（安全性対象集団）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
Total Events	3(7.0) [3]	2(4.4) [2]	10(7.8) [13]	10(11.8) [11]	12(14.1) [16]	37(26.4) [48]
【胃腸障害】	1(2.3) [1]	1(2.2) [1]	2(1.6) [3]	2(2.4) [2]	3(3.5) [4]	6(4.3) [6]
腹部不快感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
腹痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上腹部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(2.1) [3]
下痢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
消化不良	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
胃炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
胃食道逆流性疾患	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
口唇腫脹	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
メレナ	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口内炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.4) [2]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
倦怠感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	3(2.1) [3]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	3(2.1) [3]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
憩室炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
【臨床検査】	1(2.3) [1]	1(2.2) [1]	7(5.5) [8]	8(9.4) [9]	8(9.4) [8]	28(20.0) [32]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
尿中アルブミン陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
血中ビリルビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	4(2.9) [4]
血中フィブリノゲン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
血中トリグリセリド増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-3 から引用

表 2.7.6.22-21 治療期開始後に発現した副作用（安全性対象集団）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.1 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 43)	ペマフィブラート群 0.1 mg/日 (1 日 2 回) (n = 45)	ペマフィブラート群 0.2 mg/日 (1 日 2 回) (n = 128)	ペマフィブラート群 0.4 mg/日 (1 日 2 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 100 mg/日 (1 日 1 回) (n = 85)	フェノフィブラート群 200 mg/日 (1 日 1 回) (n = 140)
【臨床検査】(続き)						
血中尿素増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
血中尿酸増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
グリコヘモグロビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘマトクリット減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘモグロビン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肝機能検査異常	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	2(1.6) [2]	3(3.5) [3]	7(8.2) [7]	18(12.9) [19]
血清フェリチン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
トランスフェリン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高尿酸血症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
背部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	1(0.7) [1]
味覚異常	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	0(0.0) [0]
感覚鈍麻	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	4(2.9) [4]
湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]
そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.4) [2]
発疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.2) [1]	1(0.7) [1]

被験者数(%) [件数]
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-3 から引用

(3) 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

死亡に至った有害事象を表 2.7.6.22-22 に要約した。

ペマフィブラート 0.4 mg/日群の 1 例が肺塞栓症により死亡した。本事象の程度は高度、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。治験薬の投与は中止された。

表 2.7.6.22-22 死亡に至った有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT [a]	程度	発現日 [b]	持続期間 [c]	処置 本剤	処置 その他	転帰	因果関係
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群										
K87709-ND012	女 55 歳	肺動脈血栓塞栓症	肺塞栓症	高度	22 日	1 日	中止	外来治療	死亡	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 15.1
b: 投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.3.2 から引用改変

2) その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.6.22-23 に要約した。

重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で急性心筋梗塞が 1 例、0.2 mg/日群で肺の悪性新生物及び腸炎が各 1 例、フェノフィブラート 200 mg/日群で胃食道逆流性疾患、適応障害及び上腕骨骨折が各 1 例認められた。いずれの事象も程度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。これらのうち治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、急性心筋梗塞、肺の悪性新生物及び上腕骨骨折であった。

表 2.7.6.22-23 その他の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT [a]	程度	発現日 [b]	持続期間 [c]	処置 本剤	処置 その他	転帰	因果関係
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群										
K87709-FN009	男 57 歳	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	中等度	52 日	19 日	中止	入院治療	回復	関連なし
ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群										
K87709-ND002	男 64 歳	肺癌	肺の悪性新生物	中等度	4 日	138 日	中止	入院治療	未回復	関連なし
K87709-NS003	男 47 歳	急性腸炎	腸炎	中等度	51 日	51 日	休薬	入院治療	回復	関連なし
フェノフィブラート 200 mg/日(1 日 1 回)群										
K87709-FR005	男 59 歳	逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	中等度	108 日	20 日	-	入院治療	軽快	関連あるとはいえない
K87709-ST008	男 48 歳	適応障害	適応障害	中等度	42 日	75 日	継続	入院治療	軽快	関連なし
K87709-TC034	男 37 歳	左上腕骨骨折	上腕骨骨折	中等度	90 日	20 日	中止	入院治療	軽快	関連なし

-: 治験薬投与終了後に発現
a: MedDRA/J Ver. 15.1
b: 投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)14.3.2 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を含む）は、プラセボ群では認められず、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で 4.4%（2/45 例）、0.2 mg/日群で 1.6%（2/128 例）、0.4 mg/日群で 1.2%（1/85 例）、フェノフィブラート 100 mg/日群で 3.5%（3/85 例）、200 mg/日群で 10.0%（14/140 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象以外でペマフィブラートの投与中止に至った有害事象は、消化不良（0.1 mg/日群で 1 例 1 件）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.2 mg/日群で 1 例 1 件）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定できなかったが、軽快又は回復した。フェノフィブラート群では、肝機能異常及び肝機能検査異常による中止が多く（100 mg/日群で 3 例 3 件、200 mg/日群で 11 例 11 件）、治験薬との因果関係は 1 例を除いて否定できなかった。

休薬を要した有害事象（重篤な有害事象を含む）は、プラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群では認められず、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で 2.2%（1/45 例）、0.2 mg/日群で 2.3%（3/128 例）、0.4 mg/日群で 1.2%（1/85 例）、フェノフィブラート 200 mg/日群で 0.7%（1/140 例）に認められた。これらのうちペマフィブラートとの因果関係が否定できなかった事象は、メレナ（0.2 mg/日群で 1 例 1 件）のみであり、当該事象は回復した。

また、肝機能に関する有害事象として、肝機能異常がフェノフィブラート 100 mg/日群で 1 例 1 件及び 200 mg/日群で 3 例 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がペマフィブラート 0.4 mg/日群で 1 例 1 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg 及び 0.4 mg/日群で各 1 例 1 件、フ

ェノフィブラート 200 mg/日群で 2 例 2 件、血中フィブリノゲン減少がペマフィブラート 0.4 mg/日群で 1 例 1 件、フェノフィブラート 200 mg/日群で 2 例 2 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がプラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群で各 1 例 1 件、フェノフィブラート 200 mg/日群で 4 例 4 件、肝機能検査異常がプラセボ群で 1 例 1 件、ペマフィブラート 0.1 mg 及び 0.2 mg/日群で各 2 例 2 件、ペマフィブラート 0.4 mg/日群で 4 例 4 件、フェノフィブラート 100 mg/日群で 11 例 11 件及び 200 mg/日群で 22 例 23 件に認められた。その他、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がプラセボ群で 3 例 3 件、ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群で各 1 例 1 件、フェノフィブラート 100 mg/日群で 2 例 2 件、200 mg/日群で 3 例 3 件認められた。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

1) 死亡

(a) 「肺塞栓症」 [K87709-ND012、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87709-ND012
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）[注 1)]: 55、腹囲（cm）: 103、身長（cm）: 155.9、体重（kg）[注 1)]: 76、BMI（kg/m^2）[注 1)]: 31.27
飲酒習慣: 無、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 肩こり、不眠症、便秘症、手湿疹

有害事象名: 肺動脈血栓塞栓症
MedDRA PT [注 2)]: 肺塞栓症
MedDRA SOC [注 2)]: 呼吸器、胸郭および縦隔障害
発現時期（日）[注 3)]: 22、持続期間（日）[注 4)]: 1
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 外来治療、転帰: 死亡
治験薬関連性[注 5)]: 関連なし
有害事象コメント: 行政解剖の結果、直接死因は肺動脈血栓塞栓症。これまでに得られた本治験薬に関連する知見等から総合的に判断し、治験薬との関連性はなしと判断する。

前治療薬: なし
併用薬: インドメタシン[注 6)]、センノシド[注 6)]、ソルデム 3A 輸液[注 6)]、ネオラミン・スリービー液[注 6)]、ハロペリドール[注 6)]、ブドウ糖注射液 5%[注 6)]、ブロチゾラム[注 6)]、生理食塩水[注 6)]

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)]）]: 熱中症（18、5）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-09）

経緯:

2012/5/24: 仮登録・同意取得・スクリーニング期開始。

2012/7/19: 本登録・治療期開始、夕方より治験薬服薬開始。

2012/8/6: 被験者来院時、担当医師が下記事項を被験者より聴取。

- 2012/8/3～8/5 に修行（詳細については不明）に行き、熱中症のような症状があった。
- 2012/8/5、胸が苦しくなり意識消失、下肢痙攣もあった。
- その後も熱っぽく、動悸も感じる。

同日の心電図測定結果は臨床上異常所見なし。血圧値 134/74 mmHg。

ソルデム 3A 輸液、ネオラミン・スリービー液（静注用）を点滴注射。

2012/8/7: 再度来院。症状は 2012/8/6 より軽減したが、歩行時に動悸が続き、息苦しさもあり。

胸部 X-P 測定結果は異常なし。

BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）精密測定の結果、261.8 pg/mL（基準値: 0.0～18.4 pg/mL）を示した。

ブドウ糖注射液 5%、ネオラミン・スリービー液（静注用）を点滴注射。

2012/8/9: 朝、心肺停止状態に陥り、他院へ緊急搬送されたが、死亡が確認された。

同日夕方、緊急搬送先の担当医師より連絡があり、下記情報を入手。

- 緊急搬送時には既に心肺停止状態であり、蘇生処置（気管挿管、静脈路確保、エピネフリン投与）を行った。
- 一旦心拍再開を認めるものの数分で心静止といった状態を繰り返していた。
- 1 時間ほど経過した時点で、死亡を確認した（9:41）。
- 死因については、失神や痙攣の症状があったこと、労作時呼吸苦が出現していたこと、2012/8/6 の心電図測定結果の一部波形に陰性 T 波が新規に出現していること、心拍再開時の心エコー所見で右室負荷が見られたことから、「肺塞栓」の可能性が高いと考える。

2012/8/22: 行政解剖の結果を入手。

解剖の主要所見は、両側肺動脈に暗赤色一部淡紫赤色連珠状血栓が充満。血栓の一部は血管内膜に癒着、下肢深部静脈内に血栓が認められた。

直接死因は、肺動脈血栓塞栓症。発症から死亡までの期間は不詳との結果であった。

死因: 肺動脈血栓塞栓症

因果関係判定の治験担当医師の見解:

猛暑の中、修行に出たことによる熱中症症状の可能性が否定できないこと、また、本治験薬の性質から、現時点では因果関係があるとは判断し難いが、死因特定後、再度判断することとする。緊急搬送先の担当医師より、死因は肺塞栓の可能性が高いが、後日行政解剖が実施される予定である旨、連絡があった。治験薬との因果関

係については解剖実施後、最終的に判断することとする。
行政解剖の結果、直接死因は肺動脈血栓塞栓症。解剖の主要所見としては、両側肺動脈に暗赤色一部淡紫赤色連珠状血栓が充満。血栓の一部は血管内膜に癒着、下肢深部静脈内に血栓が認められた。これまでに得られた本治験薬に関する知見等から総合的に判断し、治験薬との関連性はなしと判断する。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解:
行政解剖では、両側肺動脈に血栓の充満が確認された。血栓の一部は血管内膜に癒着、下肢深部静脈内に血栓が認められ、死因は肺動脈血栓塞栓症であることが確認された。肺塞栓を示唆する症状の発現直前に、「修行に行き、熱中症のような症状があった」ことから、例えば座禅（長時間座位）や脱水症状が血栓形成に関与したことが疑われる。
また、本剤が有する選択的 PPARα 活性化作用は、直接血液凝固系亢進を促すものではないこと、薬理作用上の類薬であるフィブラート系薬剤の副作用に血栓症が挙げられていないことから、治験責任医師の判断は妥当であると判断した。

2) その他の重篤な有害事象

(a) 「急性心筋梗塞」 [K87709-FN009、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87709-FN009
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）注 1): 57、腹囲（cm）: 85.5、身長（cm）: 172、体重（kg）注 1): 66.4、BMI（kg/m^2）注 1): 22.44
飲酒習慣: 無、喫煙習慣: 吸う（20 本/日）
既往歴: なし
合併症: 湿疹

有害事象名: 急性心筋梗塞
MedDRA PT 注 2): 急性心筋梗塞
MedDRA SOC 注 2): 心臓障害
発現時期（日）注 3): 52、持続期間（日）注 4): 19
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
治験薬関連性注 5): 関連なし
有害事象コメント: 基礎疾患と喫煙による

前治療薬: なし
併用薬: アルメタ軟膏 0.1%注 6)、クレストール錠 5 mg、タケプロン OD 錠 15、バイアスピリン錠 100 mg、プラビックス錠 75 mg

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)]）]: 外傷性脊椎症（46、97）

経緯:
2012/5/25: 同意取得。
2012/7/4: 治験薬投薬、夕方より服薬開始。
2012/8/24: 昼過ぎより胸痛を自覚し､深夜に意識が朦朧としてきたため他院の救急外来を受診。
2012/8/25: 早朝、カテーテル手術にてステントを留置した。
2012/8/28: 家族より被験者が急性心筋梗塞のため手術し､現在も入院中であると報告を受けた。
他院主治医よりFAXにて被験者が急性心筋梗塞のため2012/8/25に入院･手術し、現在も入院中であると報告があった。
2012/9/3: 他院より入院時の検査結果・手術内容・入院後の経過についての情報を入手した。
経皮的冠動脈形成術後の経過は良好、心臓リハビリも問題なく進み、心臓エコー上も心機能改善を認められており､他院主治医による判断では転帰は軽快とされ、退院予定日は2012/9/6である旨を確認した。
2012/8/25よりバイアスピリン錠100 mg 1錠/日、プラビックス錠75 mg 1錠/日、クレストール錠5 mg 1錠/日、タケプロンOD錠15 2錠/日が処方されている旨を確認した。
2012/9/7: 被験者より2012/9/6に退院したと連絡を受けた。
2012/9/11: 被験者が来院し、中止時検査を実施した。
診察にて退院後の経過は良好である旨を確認し､本事象は回復したと判断した。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
基礎疾患及び喫煙（20 本/日）の危険因子が原因であると考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。（2012/8/29）

本事象は予測不可能であったこと、また、基礎疾患及び喫煙（20 本/日）の危険因子が原因であると考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。
被験者が退院し、術後の経過が良好であることから、転帰を回復と判断した。（2012/9/11）

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。

(b) 「肺の悪性新生物」 [K87709-ND002、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87709-ND002
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）[注 1)]: 64、腹囲（cm）: 88、身長（cm）: 164.3、体重（kg）[注 1)]: 63.3、BMI（kg/m^2）[注 1)]: 23.45
飲酒習慣: 焼酎水割り 1 合/日、喫煙習慣: 吸う（15 本/日）
既往歴: 脳梗塞
合併症: 狭心症、肺気腫、腰痛症、脳梗塞後後遺症、高血圧症、皮膚そう痒症、2 型糖尿病

有害事象名: 肺癌
MedDRA PT [注 2)]: 肺の悪性新生物
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)]: 4、持続期間（日）[注 4)]: 138
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、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: 本事象は癌の進行状態と治験薬投与の時間的関係から、治験薬投与前から発現していたものと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断する。治験薬との関係性がなく回復が見込めないため、今後通常診療のみで、追跡は終了とする。

前治療薬: ピタバスタチンカルシウム
併用薬: アムロジピンベシル酸塩[注 6)]、アモキシシリン水和物[注 6)]、アロチノロール塩酸塩[注 6)]、アンブロキソール塩酸塩[注 6)]、インドメタシン、エトドラク、クラリスロマイシン[注 6)]、ケトプロフェン[注 6)]、ニコランジル[注 6)]、バファリン配合錠 A81 [注 6)]、ヒルドイドローション 0.3%[注 6)]、ラベプラゾールナトリウム[注 6)]、レバミピド

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:
2012/5/16: 仮登録・同意取得。
2012/6/13: スクリーニング期開始。
2012/7/11: 本登録・治療期開始、夕方より治験薬服薬開始。
2012/7/14: 右腰～背部にかけて痛くなり接骨院を受診､肋骨にヒビが入っているのではと言われた。
2012/7/17: 当院を受診し骨盤 X-P、腰椎 X-P、肋骨 X-P を撮影、腰部脊柱管狭窄症と診断､ハイペン錠 200 mg、レバミピド錠 100 mg 各 2T/日 ×10 日分、ハップスターID 70 mg 28 日分を処方。
2012/8/8: 治験来院（治療期 4 週）、腰部脊柱管狭窄症に伴う腰痛継続。
2012/8/22: 規定外来院（腰部脊柱管狭窄症に伴う腰痛継続のため）整形外科（他院

1）紹介。
2012/8/23: 他院 1 受診、腰部脊柱管狭窄症のため、物理療法開始。
2012/8/27: 他院 2 にて MRI 撮影（他院 1 で MRI 実施ができないため）。
2012/8/29: 治験来院（治療期 8 週）、腰部脊柱管狭窄症に伴う腰痛継続。
他院 1 受診、MRI の結果第 3 腰椎圧迫骨折と診断された。
2012/8/31: 他院 1 にて腫瘍マーカー検査実施。
2012/9/3: 腫瘍マーカーの結果を当院が入手、NSE（神経特異エノラーゼ）: 17.8 ng/mL（基準値: ≤ 16.3 ng/mL）、CA19-9: 42.3 U/mL（基準値: ≤ 37.0 U/mL）。
2012/9/4: 他院 3 にて胸部 CT 撮影（更に詳細な検査目的のため）。
2012/9/7: CT の結果を待ち、当院受診。肝臓 SOL（占拠性病変）++、肺にも異常あり。
CT 所見: 肝、脾臓に多発する腫瘤を認めます。転移性腫瘤を強く疑います。腹部精査をご検討ください。右肺下葉 S6 に空洞形成を伴う腫瘤あり。肺癌や肺転移の可能性が疑われます。
他院 3 消化器内科へ紹介。
2012/9/9: 治験薬休薬を指示、治験薬服薬終了。
2012/9/11: 他院 3 消化器内科受診。9 月 13 日より精査のため入院予定。
2012/9/12: 治験来院（中止）、肺癌による全身症状の悪化に伴い、治験中止の判断。
2012/9/13: 他院 3 消化器内科精査目的入院。
2012/9/21: 他院 3 にて肝臓の生検実施。
2012/10/11: 確定診断情報入手（病名: 肺癌）。
詳細: 2012/9/21 肝臓の生検を行い、病理診断から肺癌の肝転移と診断。PET により、右肺に集積があり、当部位が原発巣とされた。
2012/11/28: 他院 3 担当医師より、診療情報提供書（平成 24 年 11 月 22 日付）を入手した。内容は以下のとおり。
内容: 肺癌に対して抗癌剤加療、腰椎転移に対して放射線療法等を実施中。現在、放射線療法による副作用と考えられる放射性腸炎が発症し、著明な低栄養の進行や PS（performance status）不良を認めているため、一旦抗癌剤は中止する予定。
なお、2012/7/17 に診断した腰部脊柱管狭窄症は、肺癌の腰椎転移であったと考え、有害事象から取り下げる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本事象は、癌の進行状態と治験薬投与の時間的関係から、治験薬投与前から発現していたものと考えられるため、治験薬との因果関係なしと考える。

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。

(c) 「腸炎」 [K87709-NS003、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87709-NS003
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）注 1): 47、腹囲（cm）: 116.8、身長（cm）: 169.9、
体重（kg）注 1): 97.8、BMI（kg/m^2）注 1): 33.88
飲酒習慣: 無、喫煙習慣: 吸う（10 本/日）
既往歴: なし
合併症: 高尿酸血症

有害事象名: 急性腸炎
MedDRA PT 注 2): 腸炎
MedDRA SOC 注 2): 胃腸障害
発現時期（日）注 3): 51、持続期間（日）注 4): 51
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（51～67 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
治験薬関連性注 5): 関連なし
有害事象コメント: 診療情報提供書また被験者の聴取より炎症反応の一時的な上昇、抗菌薬使用により症状が消失していることから細菌感染によるものと考え、因果関係はないと判断する。

前治療薬: なし
併用薬: アロシトール錠 100 mg 注 6)、ガスター注射液 20 mg、セフメタゾン静注用 1 g、センナリド錠 12 mg、ソセゴン注射液 15 mg、ソリタ T3 号輸液、プリンペラン注射液 10 mg、ラックビー微粒 N、レンドルミン D 錠 0.25 mg、ロヒプノール錠 1、ロピオン静注 50 mg

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)）]: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（71、7）、不眠症（54、3）

経緯:
2012/5/21: 同意取得・仮登録。Screening 期開始。
2012/7/10: 本登録・治療期開始。同日夕より治験薬服薬開始。
2012/8/6: 治療期 4 週時来院。アロシトール、治験薬処方。
2012/8/30: 被験者より TEL にて、下記内容を聴取。
- 2012/8/29 に腹痛発現。8/29 朝分まで治験薬を服用。
- 他院受診にて急性腸炎と診断され、緊急入院。
  入院先の担当医の判断により、アロシトール、治験薬を中断。
- セフメタゾン静注用 1 g、ソリタ T3 号輸液、ガスター注射液 20 mg を投与。

2012/8/31: 被験者より TEL にて、症状不変、入院を継続する旨の連絡あり。

入院先の病院へ診療情報提供依頼のレターを FAX。

2012/9/3: 被験者より TEL にて、改善傾向にあるも退院時期は未定との連絡あり。

2012/9/5: 被験者より TEL にて、下記内容を聴取。

- 症状軽快より 9/6 に退院が決定。
- 9/3 よりラックビー微粒 N を服薬開始。

2012/9/6: 被験者より TEL にて、下記内容を聴取。

- 予定通り退院した。
- 経過観察のため、入院先であった病院の外来を 9/14 受診予定。
- 本治験の 8 週時来院として、当院を 9/10 受診予定となる。

2012/9/7: TEL にて、入院先であった病院へ診療情報提供依頼レターの返信を再度依頼。

2012/9/10: 治療期 8 週時来院。情報提供依頼レターの返信を FAX にて入手。

2012/9/14: 郵送にて、情報提供レターの返信原本及び入院中の検査データを入手。
電話にて、被験者より下記内容を聴取。

- 当日（9/14）、入院先であった病院の外来を受診。
  回復傾向にあり、実施検査はなく当日で通院は終了となった。
- 急性腸炎の影響による便秘解消のためセンナリド 12 mg が処方され、当日服薬した。

2012/9/15: 入院中の検査データ及び本治験の 8 週時来院の検査データより、治験薬及びアロシトールの服薬再開を指示。

2012/9/18: 治療期 10 週時来院。今後もセンナリドを服用する可能性があるという被験者の主訴より便秘の症状が急性腸炎に付随する症状であると考えていることから、急性腸炎は軽快と判断した。

2012/9/20: 治療期 10 週の検査データにて、ALT 高値のため（急性腸炎とは別の有害事象）、治験中止と判断し、治験薬及びアロシトールの服薬中止を指示した。

2012/9/24: 中止時来院。今後もセンナリドを服用する可能性があるという被験者の主訴より便秘の症状が急性腸炎に付随する症状であると考えていることから、急性腸炎は軽快と判断した。
被験者から聴取していた使用薬剤の内容と情報提供レターの返信に相違があったため、被験者に使用薬剤を再度確認。

- ソリタ T3 号輸液は 500 mL を使用。使用した日は 2012/8/29 のみである。

入院中使用した薬剤は下記参照。

- セフメタゾン静注用 1 g（2 g/日）、ロピオン静注 50 mg、ソセゴン注射液 15 mg、ガスター注射液 20 mg　8/29～9/4 使用
- レンドルミン錠 0.25 mg　9/1 使用
- プリンペラン注射液 10 mg　9/2 使用
- ロヒプノール錠 1　9/3 使用

2012/10/18: 経過観察のため、当院を来院し、臨床所見及び下記薬剤の服薬状況より、

「回復」と判断した。
- ラックビー微粒 N　9/3～9/12
- センナリド 12 mg　9/14 のみ服用し、以降服薬なし。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
現時点では詳細不明のため、治験薬との因果関係は不明。
診療情報提供依頼のレターを発行した。詳細情報を後日入手予定。
また、責任医師不在のため分担医師が作成した「重篤な有害事象に関する報告書（第 1 報）」は、2012/9/3 責任医師が内容を確認した。

診療情報提供依頼レターの返信の情報及び治療期 8 週来院時の被験者からの聴取より、炎症反応の一時的な上昇、抗菌薬使用にて症状が消失している経緯より総合的に判断し、細菌感染によるものと考え因果関係なしと判断する。

2012/9/14 のみセンナリドを服用したがその後服用に至っておらず、便秘の症状も消失していることから回復と判断する。

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。

(d) 「胃食道逆流性疾患」[K87709-FR005、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）、日本人]
薬剤群: フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）
被験者識別コード: K87709-FR005
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）[注 1)]: 59、腹囲（cm）: 101、身長（cm）: 168.2、体重（kg）[注 1)]: 84.2、BMI（kg/m^2）[注 1)]: 29.76
飲酒習慣: ビール 350 mL 1 缶/日、喫煙習慣: 吸う（20 本/日）
既往歴: なし
合併症: 高血圧症、高尿酸血症、不眠症、慢性胃炎、腰痛症、シェーグレン症候群

有害事象名: 逆流性食道炎
MedDRA PT [注 2)]: 胃食道逆流性疾患
MedDRA SOC [注 2)]: 胃腸障害
発現時期（日）[注 3)]: 108、持続期間（日）[注 4)]: 20
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 治験薬投与終了後発現、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
治験薬関連性[注 5)]: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 治験薬投与終了後 3 週間経過して胸痛が出現している。また、採血、心電図上、特に異常所見は認めていないため。11/8 に上部内視鏡検査を施行し、軽度の逆流性食道炎の所見が見られた。症状も服薬にて軽快したため、追跡終

了とする。

前治療薬: リバロ
併用薬: アタラックス P 注射液、ザイロリック[注 6)]、セルベックスカプセル[注 6)]、ソセゴン注射液、タケプロン静注用、デパス錠[注 6)]、ノルバスク OD[注 6)]、パリエット、モーラステープ 20 mg[注 6)]、モーラステープ L40[注 6)]

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:
2012/5/17: ペマフィブラート治験の同意取得。
2012/7/5: 治験薬投与開始。
2012/9/27: 治験薬最終投与日。
2012/10/20: 午前 1 時 30 分頃に胸痛出現し、他院受診。採血、心電図検査を実施し、特に異常は見られなかった。
処置として疼痛コントロール（ソセゴン 15 mg、アタラックス P 25 mg）、補液（ビーフリード、ソルラクト）、タケプロン 30 mg 静注した。
症状持続のため入院し、経過観察をすることとなった。
2012/10/21: 症状軽快。逆流性食道炎が疑われるとし、パリエット 10 mg 処方され退院となった。
2012/10/25: 事後検査のため、当院受診した。11 月 8 日胃カメラ予定とし、次回までのパリエット 10 mg 処方した。
2012/11/8: 胃カメラ検査のため当院受診。逆流性食道炎と診断された。
パリエットを内服し、症状は軽快にて安定しており、安全性に問題ないため、今後は当院の通常診療内でフォローするため、本日で治験としての追跡を終了とした。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
10 月 25 日の受診時に聞き取りを行った。他院受診時の採血、心電図、MRI 検査結果で異常は見られず心筋梗塞は除外されたが、胃カメラ検査を勧められ、当院での検査希望している。
本事象の発現は治験薬最終投与日から 3 週間経過しており、入院時の採血結果に異常も見られないため、治験薬との因果関係なし。

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。

(e) 「適応障害」 [K87709-ST008、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）、日本人]
薬剤群: フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-09）

被験者識別コード: K87709-ST008
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）[注1)]: 48、腹囲（cm）: 83.5、身長（cm）: 162.5、体重（kg）[注1)]: 71、BMI（kg/m^2）[注1)]: 26.89
飲酒習慣: ビール 500 mL/日、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: 大腸ポリープ切除
合併症: 高血圧症、高尿酸血症、逆流性食道炎、腎結石、頭痛、パニック障害、膝関節痛、肝機能値異常、神経症、抑うつ、不眠症

有害事象名: 適応障害
MedDRA PT [注2)]: 適応障害
MedDRA SOC [注2)]: 精神障害
発現時期（日）[注3)]: 42、持続期間（日）[注4)]: 75
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
治験薬関連性[注5)]: 関連なし
有害事象コメント: ストレスにより変動しやすい疾患であり、被験者の症状も変動が見られること。また、治験薬の作用機序から治験薬との関連なしと判断する。「入院」症状は軽快しており、回復までは長期間を要するため、これ以上の追跡は不要とする。今後は通常診療でフォローする。

前治療薬: ベザトール SR 錠 200 mg
併用薬: エンピナース P 錠 18000、ジェイゾロフト錠[注6)]、ジェニナック錠 200 mg、タリオン錠 10 mg、テノーミン錠 50 [注6)]、デパケン R 錠 200、トレドミン錠 50 mg [注6)]、ハルシオン 0.25 mg 錠[注6)]、パキシル錠 10 mg [注6)]、パリエット錠 10 mg [注6)]、ヒルナミン錠 5 mg、フェブリク錠 10 mg [注6)]、ボルタレン錠 25 mg、マイスリー錠 10 mg、マルファ配合内服液[注6)]、ムコサール錠 15 mg、ムコスタ錠 100 mg、リカバリンカプセル 250 mg、リボトリール錠 1 mg、レキソタン錠 2、レキソタン錠 5 [注6)]、ロキソニンテープ 100 mg [注6)]、ロキソニン錠 60 mg [注6)]

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)]）]: 食道障害（31、23）、気胸（71、11）、副鼻腔炎（90、27）、肋間神経痛（87、17）

経緯:
2012/5/25: K-877-09 試験にて同意取得・仮登録。
2012/6/1: 他院レターを送付。
2012/7/14: K-877-09 試験においてスクリーニング開始。
2012/7/23: 他院にて、併用薬を変更。
- パキシル錠 10 mg（1 日量 20 mg）=>ジェイゾロフト錠 25 及び 50 mg（1 日量 75 mg）

2012/8/4: 他院にて、併用薬を変更。

- ジェイゾロフト錠 25 及び 50 mg（1 日量 75 mg）=>パキシル錠 10 mg（1 日量 10 mg）

2012/8/11: K-877-09 試験において本登録・治療期開始。
同日夕分より治験薬服薬開始。

2012/9/10: K-877-09 試験において治療期 4 週時来院。

2012/9/18: 被験者が有害事象「食道粘膜障害」にて当該施設を受診し、他院レターの返信を持参。
他院レターの返信より下記事項を確認し再考の上、原資料に追記した。
- 併用薬の変更（2012/7/23、2012/8/4）
- 合併症（抑うつ・神経症・不眠症）

2012/9/21: 合併症の治療のため他院へ定期受診し、合併症「抑うつ」の症状悪化が確認されたため、別の他院へ入院。併用薬及び治験薬は継続。

2012/9/26: 被験者の配偶者が当該施設に来院し、被験者が入院した旨を聴取。
被験者と電話にて連絡をとり、入院状況、経緯及び治験継続の意思を確認し、総合的に判断した結果、治験継続に問題ないと判断した。また、1～2 ヶ月間程度は入院予定である旨聴取した。

2012/9/28: 入院中の他院へ診療情報提供依頼書を送付。

2012/10/12: 入院中の他院より診療情報提供書を入手。「適応障害」と診断されたこと及び入院中の併用薬を確認。
- トレドミン錠 50 mg　継続投与
- パキシル錠 10 mg　継続投与
- ハルシオン 0.25 mg　継続投与
- マイスリー錠 10 mg　9 月 21 日～10 月 5 日　服薬（1 日 1 錠）
- ヒルナミン錠 5 mg　9 月 27 日～9 月 28 日　服薬（1 日 1 錠）
- デパケン R 錠 200　10 月 5 日～10 月 10 日　服薬（1 日 2 錠）
- デパケン R 錠 200　10 月 11 日～　1 錠へ減量
- リボトリール錠 1 mg　10 月 5 日～服薬開始（1 日 1 錠）

2012/11/2: K-877-09 試験において治療期 12 週時来院。今後は薬剤を減量していき、徐々に日常生活へ戻していく予定である旨を聴取し、軽快へ向かっていることを確認。

2012/11/20: K-877-09 試験において事後検査時来院。
入院中の他院より診療情報提供書を入手。入院中の併用薬を確認。
- トレドミン錠 50 mg　継続投与
- ハルシオン 0.25 mg　継続投与
- デパケン R 錠 200　継続投与
- リボトリール錠 1 mg　継続投与
- レキソタン錠 2　治験開始前～11 月 1 日　服用（頓用 1 回 1 錠）
- レキソタン錠 5　11 月 2 日～服薬開始（1 日 1 錠）
- パキシル錠 10 mg　8 月 4 日～11 月 1 日　服薬（1 日 1 錠）

2012/12/4: 通常診療にて、当院受診。

「適応障害」について、入院継続しているものの、症状は軽快しており、回復までは時間を要する事象である。また、専門病院にて治療を続けるため、被験者の安全性には問題ないと判断し治験の追跡は終了する。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
季節の変わり目やストレスにより変動しやすい疾患であり、2003 年より当該施設に通院しており被験者の症状も変動が見られることから、偶発的に治験参加中に起きた事象であると考える。
また、治験薬の作用機序から本事象が起こるとは考えにくい。
以上の理由により、治験薬とは関連なしと判断する。

これまで合併症の「抑うつ」の症状の悪化であると聴取していたため事象名を「抑うつの悪化」としていたが、入院時に「適応障害」と診断されていることが判明したため、事象名を「適応障害」へ変更する。
事象名は変更となったが、治験薬との因果関係の判断に変わりはない。

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。

(f) 「上腕骨骨折」 [K87709-TC034、フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）、日本人]
薬剤群: フェノフィブラート 200 mg/日（1 日 1 回）
被験者識別コード: K87709-TC034
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）注 1): 37、腹囲（cm）: 95、身長（cm）: 185、体重（kg）注 1): 90.35、BMI（kg/m^2）注 1): 26.4
飲酒習慣: 無、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群、ドライアイ、乗り物よい、歯肉炎

有害事象名: 左上腕骨骨折
MedDRA PT 注 2): 上腕骨骨折
MedDRA SOC 注 2): 傷害、中毒および処置合併症
発現時期（日）注 3): 90、持続期間（日）注 4): 20
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
治験薬関連性注 5): 関連なし
有害事象コメント: 偶発的事象のため因果関係なし。他院通院治療にて今後もフォローするため追跡終了と判断。

前治療薬: なし

併用薬: ジクアス点眼液 3%[注 6)]、トラベルミン配合錠[注 6)]、ヒアレイン点眼液 0.1%[注 6)]、フロモックス錠 100 mg [注 6)]、ボルタレンサポ

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:

2012/5/25: K-877-09　治験参加に同意し、治験開始。同日にスクリーニング 1 回目実施。
2012/6/15: K-877-09　スクリーニング 2 回目実施。
2012/7/13: K-877-09　治療期 0 週実施。同日夕食後から治験薬の服薬開始。
2012/8/8: K-877-09　治療期 4 週評価実施。
2012/9/3: K-877-09　治療期 8 週評価実施。
2012/9/27: K-877-09　治療期 10 週評価実施。
2012/10/10: 被験者が自転車運転中に前方不注意により転倒。他院に入院。
2012/10/11: 他院にて CT 画像診断検査、レントゲン検査実施。検査の結果、左上腕骨骨折。2012/10/18（木）に骨折治療のため手術を予定。ボルタレンサポを疼痛時のみ使用。
2012/10/12: K-877-09　骨折により入院したこと及び入院中のため 12 週評価の来院できない。治験薬は 10/12 朝分まで服薬した旨、被験者から連絡を受けた。
治験責任医師が治験中止と判断。退院後、中止時検査のため当該クリニックへ来院するよう被験者へ伝えた。
2012/10/18: 他院にて骨折治療のための手術を実施。
2012/10/20: 他院を退院。自宅療養に入る。
2012/10/29: K-877-09　中止時評価実施。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
現在、被験者から聴取した内容では偶発的事象のため因果関係なしと考える。診療情報提供書をもって最終判断とする。
偶発的事象のため因果関係なしと考える。他院通院治療にて今後もフォローするため追跡終了。

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) 治験薬投与開始時
注 2) MedDRA/J Ver. 15.1
注 3) 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

注 6) 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

(5) 臨床検査値の評価

ペマフィブラート各用量群の投与後の時点で、治療期 0 週と比べて統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれの項目でも変化は小さく、フェノフィブラート各用量群に比べて悪化が示唆されるものはなかった。

治療期中に AST、ALT、CK、血清 Cr がカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者数及びその割合を表 2.7.6.22-24 に示した。

AST 又は ALT がペマフィブラート投与後に基準値上限の 3 倍を超えた被験者はなかった。一方、フェノフィブラート各用量群では、ALT が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合で高い傾向が認められた。

CK がペマフィブラート投与後に基準値上限の 2.5 倍又は 5 倍を超えた被験者が認められたが、その割合はプラセボ群とほぼ同じであった。

血清 Cr がペマフィブラート投与後に 2.0 mg/dL を超えた被験者（治療期 12 週に 2.58 mg/dL に増加）が 0.2 mg/日群で 1 例認められ、有害事象（MedDRA PT: 血中クレアチニン増加）とされたが、無処置で回復した。

表 2.7.6.22-24 臨床検査値がカットオフ値を逸脱した被験者数（安全性対象集団）

		ペマフィブラート群			フェノフィブラート群	
	プラセボ群	0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	100 mg/日 (1 日 1 回)	200 mg/日 (1 日 1 回)
	n = 43	n = 45	n = 128	n = 84	n = 85	n = 140
AST ULN × 3 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.1)
AST ULN × 5 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
ALT ULN × 3 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.7)	7 (5.0)
ALT ULN × 5 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
CK ULN × 2.5 <	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.7)
CK ULN × 5 <	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
血清 Cr 1.5 mg/dL <	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清 Cr 2.0 mg/dL <	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリノゲン LLN × 1 >	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (2.3)	4 (4.8)	2 (2.4)	7 (5.0)
フィブリノゲン LLN × 0.75 >	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
フィブリノゲン LLN × 0.5 >	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hb 10.0 g/dL >	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hb 8.0 g/dL >	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hb 6.5 g/dL >	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者数(%)
ULN: 基準値上限 (AST: 40 IU/L/37℃、ALT: 45 IU/L/37℃、CK: 男性 270 IU/L/37℃、女性 150 IU/L/37℃)
LLN: 基準値下限(フィブリノゲン: 155 mg/dL)
K-877-09(資料 5.3.5.1-2)表 12-14 から引用

(6) 生理学的検査

血圧、脈拍数、体重、BMI 及び心電図に関し、ペマフィブラート各用量群の投与後の時点で、治療期 0 週と比べて統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれの項目でも変化は小さく、フェノフィブラート各用量群に比べて同程度であった。

2.7.6.22.6 結論

TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間経口投与し、有効性及び安全性をプラセボ及びフェノフィブラート 100 mg 及び 200 mg/日（1 日 1 回）と比較した。有効性では、主要評価指標である空腹時血清 TG の低下作用について、用量反応関係が認められ、ペマフィブラート全用量群のプラセボ群に対する優越性が確認された。0.4 mg/日群の低下作用が最も大きかった。また、ペマフィブラート 0.2 mg 及び 0.4 mg/日群のフェノフィブラート 200 mg/日群に対する非劣性が検証され、ペマフィブラート全用量群のフェノフィブラート 100 mg/日群に対する優越性も確認された。

安全性では、ペマフィブラート各用量群の有害事象及び副作用発現割合に用量反応性は認められず、プラセボ群及びフェノフィブラート 100 mg/日群と比較して大きな差はなかった。フェノフィブラート 200 mg/日群との比較では、有害事象、副作用共にペマフィブラート各用量群の発現割合が有意に低く、特に肝機能に関連した有害事象の発現リスクが低いことが示された。

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）

（評価資料: 5.3.5.1-3）

2.7.6.23.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.23-1 に示した。

表 2.7.6.23-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 ピタバスタチン併用時の用量反応試験－ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者を対象とした多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験－
治験の種類	探索的試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者に、ペマフィブラートの 0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間併用投与し、空腹時血清 TG 変化率の用量反応関係及び空腹時血清 TG 変化率のプラセボに対する優越性を検討する。また、ピタバスタチン併用時の安全性を確認し、ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子を探索する。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.23-1 に示した。 [Pre-dose 期] 患者から文書による治験参加への同意を取得した後、プレスクリーニング検査によりピタバスタチンの投与対象となった被験者に、ピタバスタチン 2 mg（1 日 1 回）の投与を開始した。 [Screening 期] ピタバスタチンの投与開始後 4 週間以上経過した被験者に、スクリーニング検査を計 2 回 [2 回目は、1 回目のスクリーニング検査後 12 週間以内（ピタバスタチンの投与開始から 16 週間以内）] 実施し、適格性を判断した。 [治療期] 適格となった被験者を 4 群に分け、ペマフィブラートプラセボ、0.1 mg、0.2 mg 又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間投与した。 [Follow-up 期] ピタバスタチン 2 mg（1 日 1 回）をペマフィブラート投与終了 4 週間後まで投与し、ペマフィブラート投与終了 4 週間後に事後検査を実施した。
対象被験者	(1)　選択基準 1)　治療期開始の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導をされている者 2)　スタチンによる治療対象となる者 3)　男性又は閉経後女性

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-13）

項目	内　容
	4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の者 5) ピタバスタチン投与下で実施するスクリーニング検査の血清 TG が 2 回連続 200～1000 mg/dL の者 6) ピタバスタチン投与下で実施するスクリーニング検査の血清 non HDL-C が 150 mg/dL 以上の者 (2) 除外基準 1) ピタバスタチンの投与が禁忌の者 2) Pre-dose 期間中のピタバスタチン服薬率が 80%を下回る者 3) 治験薬投与期間中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者 4) 1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病 [スクリーニング検査の HbA1c（NGSP）≥ 8.4%] を合併する者 5) コントロール不良の高血圧症を合併する者（スクリーニング検査の収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg） 6) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 7) 腎機能障害のある者（スクリーニング検査の血清クレアチニン ≥ 1.5 mg/dL） 8) スクリーニング検査の CK が基準値上限（男性 270 IU/L、女性 150 IU/L）の 5 倍を上回る者 9) スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限（AST 40 IU/L、ALT 45 IU/L）の 2.5 倍を上回る者又は肝障害の合併のある者 10) 胆嚢疾患や胆道閉塞のある者又は胆石の既往歴のある者 11) スクリーニング検査のフィブリノゲンが基準値下限（155 mg/dL）を下回る者 12) スクリーニング検査の Hb が 12 g/dL を下回る男性又は 11 g/dL を下回る女性 13) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞の既往がある者 14) NYHA 心機能分類 Class 3 以上の心不全を合併する者 15) 悪性腫瘍を合併する者又は再発の可能性が高いと判断される者 16) 同意取得時に他治験に参加している者又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 17) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 18) アルコール依存症の者、薬物依存症の者 19) 常習的に過量のアルコールを摂取している者 20) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 21) ペマフィブラートを投与された経験のある者 22) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-13）

項目	内　容
被験者数	(1) 計画時: 168 例（42 例 × 4 群） (2) 無作為割付時: 188 例 プラセボ群 46 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群 45 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 49 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 48 例 [被験者数の設定根拠] 本剤の第 II 相用量探索的試験のデータについて、群 [プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群]、ベースライン（2 回のスクリーニング検査及び 0 週の平均値）をモデルに含めた共分散分析を行い、被験者数算出に用いる値を求めた。ピタバスタチン併用下での TG 変化率が単独投与の変化率のおよそ半分となる想定で、各群の TG 変化率をプラセボ群 0、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群-22、0.2 mg/日（1 日 2 回）群-24、0.4 mg/日（1 日 2 回）群-26 とし、各群共通の標準偏差を 30 と仮定した。以上から、ペマフィブラート各群の用量反応及び 0.1 mg/日（1 日 2 回）群のプラセボ群に対する優越性の検討に必要な被験者数を算出した。有意水準を両側 5%としたとき、閉手順の下で最大対比法、優越性の検討を行い、検出力が 80%以上となるためには、1 群あたりの必要被験者数は 38 例と算出された。これらに中止率 10%を想定し、目標被験者数を 1 群 42 例と設定した。
治験薬	(1) ペマフィブラート: プラセボ錠、0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 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。 (2) ピタバスタチン: 2 mg 錠（リバロ錠 2 mg）
用法・用量	(1) Pre-dose 期及び Screening 期 • ピタバスタチン 2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（夕食後）経口投与 (2) 治療期 • プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群で、それぞれペマフィブラートプラセボ錠、0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠の 1 錠を 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）経口投与 • ピタバスタチン 2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（夕食後）経口投与 (3) Follow-up 期 • ピタバスタチン 2 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（夕食後）経口投与
投与期間	(1) ペマフィブラート: 12 週間（治療期） (2) ピタバスタチン: 最長 32 週間 Pre-dose 期: 4 週間以上、Screening 期: 12 週間以内（Pre-dose 期 + Screening 期: 16 週間以内）、治療期: 12 週間、Follow-up 期: 4 週間
評価項目	(1) 有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG

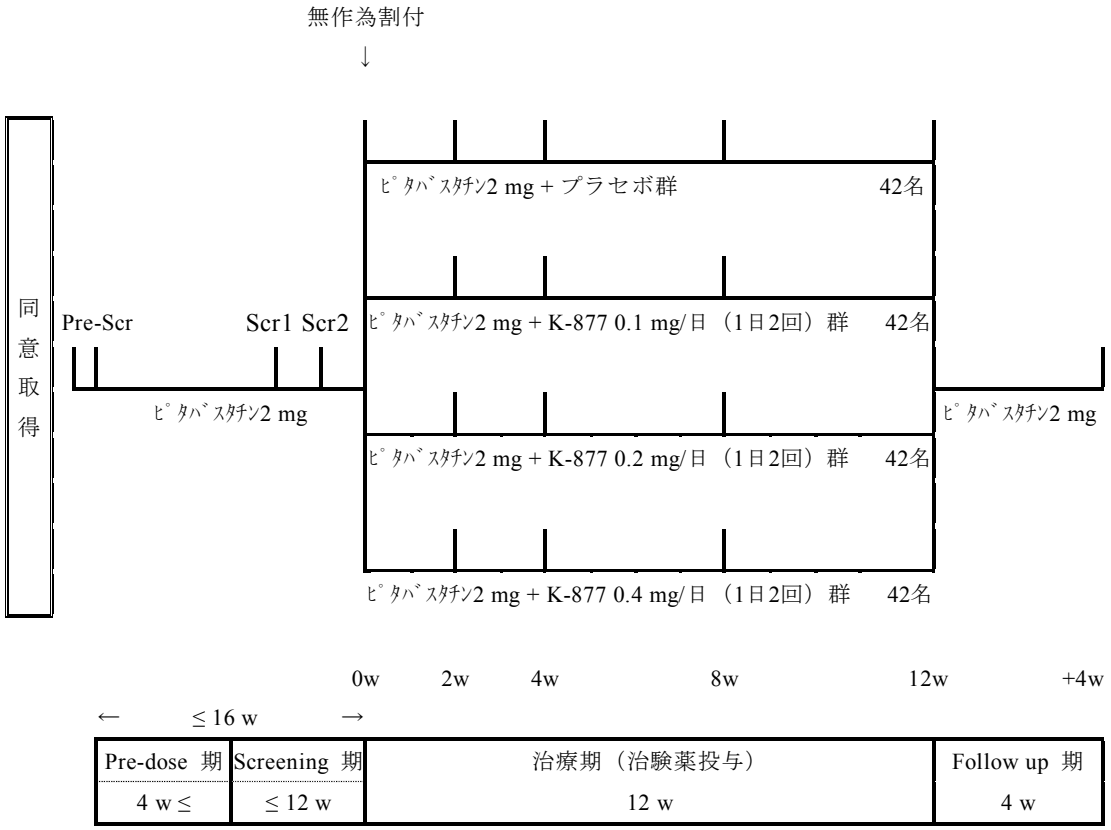
項目	内　容
	副次的評価指標: TC、VLDL-C、LDL-C、HDL-C、non HDL-C、RLP-C、FFA、Apo（AI、AII、B、B48、CII、CIII、E）、リポ蛋白分画（HPLC）、グルコース、インスリン、HOMA-R、HOMA-β、HbA1c（NGSP）、尿中アルブミン（クレアチニン補正） 1)　主要評価項目 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースライン[注 1)]からの変化率 注 1) スクリーニング 1、2 及び治療期 0 週の平均値 2)　副次的評価項目 • 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C、TC、HDL-C、LDL-C のベースラインからの変化率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C、TC、HDL-C、LDL-C 以外の副次的評価指標のベースラインからの変化 • 治療期 2、4、8、12 週時の空腹時血清 TG、non HDL-C、TC、HDL-C、LDL-C、グルコース、インスリンのベースラインからの変化 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、空腹時血清 non HDL-C < 150 mg/dL、空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 non HDL-C < 150 mg/dL への到達率、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率 (2)　安全性 主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査） 1)　主要評価項目 • 治療期 0 週から事後検査までの有害事象発現率及び副作用発現率 2)　副次的評価項目 • 生理学的検査値及び臨床検査値の治療期 0 週からの変化量 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、CK 若しくは血清クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での割合 (3)　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 評価項目: • ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）
評価スケジュール	表 2.7.6.23-2 参照
統計手法	特に断らない限り、統計的仮説検定の有意水準は 0.05、両側検定とし、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。

項目	内　容
	(1) 有効性 1) 主要評価項目 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を以下の閉手順に従って検討した。各検討においてプラセボ群と実薬群間で等分散を仮定した。 [手順 1] 空腹時血清 TG 変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、最大対比法を用いて用量反応関係を検討した。対比係数は（-3 -1 1 3）、（-5 -1 3 3）、（-3 1 1 1）、（-1 -1 1 1）、（-3 -3 1 5）を用いた。有意であれば手順 2 へ進むこととした。 [手順 2] ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群のプラセボ群に対する Dunnett 検定を行った。 2) 副次的評価項目 (a) 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C 及び HDL-C のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、主要評価項目の解析と同様の対比を用いて、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群での用量反応関係を検討した。また、ペマフィブラート各用量群のプラセボ群に対する優越性を Dunnett 検定にて検討した。 (b) 治療期 2、4、8、12 週時の空腹時血清 TG、non HDL-C、HDL-C、TC、LDL-C のベースラインからの変化率について、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群で、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った（TG、non HDL-C、HDL-C については 12 週以外を実施した）。 (c) 治療期 12 週時の副次的評価指標（空腹時血清 non HDL-C、HDL-C、TC、LDL-C を除く）のベースラインからの変化量又は変化率について、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群を 2 標本 t 検定にて比較した。 (d) 治療期 2、4、8、12 週時の空腹時血清 TG、non HDL-C、HDL-C、TC、LDL-C、グルコース、インスリンのベースラインからの変化（脂質関連検査は変化率、糖関連検査は変化量）について、ベースライン値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析（交互作用項を含むモデル及び含まないモデル）を行った。 (e) 以下の到達率及びその 95%信頼区間を群別にそれぞれ算出した。 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C < 150 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 non HDL-C < 150 mg/dL への到達率 • 治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-13）

項目	内　容
	(2) 安全性 1) 主要評価項目 治療期 0 週から事後検査までの有害事象発現率及び副作用発現率について、Fisher の直接確率検定に基づき、プラセボ群とペマフィブラート各用量群を比較した。また、発現率の差の 95%信頼区間を求めた。更に、プラセボ群及びペマフィブラート各用量群の発現率の用量反応性を Cochran-Armitage 検定にて検討した。 2) 副次的評価項目 (a) 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。また、治療期 12 週時の変化の用量反応関係を Jonckheere-Terpstra 検定（連続データ）又は Cochran-Mantel-Haenszel 検定（カテゴリカルデータ）にて検討した。 (b) 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、CK 若しくは血清クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での割合及びその 95%信頼区間を群別にそれぞれ算出した。 (3) 薬物動態 1) ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度について、被験者ごとの推移を経時的にグラフに示した。また、血漿中薬物濃度の用量群ごとの平均値の推移を経時的にグラフに示した。更に、各測定時点での血漿中薬物濃度の基本統計量を用量群ごとに算出した。 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 [12 週時（最終投与日）の Cmax、AUC_{0-6}] を被験者ごとに算出した。また、用量群ごとに各血漿中薬物動態パラメータの基本統計量を算出した。用量群ごとの各血漿中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、各用量群での被験者ごとの変動範囲も評価した。
治験責任医師名	[redacted] ほか計 26 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 26 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: 2012 年 5 月 24 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2013 年 10 月 29 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-13）



Scr: スクリーニング検査、K-877: ペマフィブラート、K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.23-1 治験デザイン

表 2.7.6.23-2 治験のスケジュール

	同意取得	Pre-Screening	Pre-dose 期	Screening 期		治療期					Follow-up 期
来院時点		Pre-Scr	-	Scr1	Scr2	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週/中止 [a]	事後検査
許容範囲(日)		-	-	-		-	7～21	22～35	49～63	77～91	98～126
同意取得	O										
被験者背景		O				O	O	O	O	O	O
診察・問診				O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査					O	O	O	O	O	O	O
臨床検査		O		O	O	O	O	O	O	O	O
薬物動態										O	
ピタバスタチンの服薬			O	O	O	O	O	O	O	O	O
K-877 の服薬						O	O	O	O	O	
服薬状況の確認			O	O	O	O	O	O	O	O	O
有害事象の確認			O	O	O	O	O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査、-: 該当せず、K-877: ペマフィブラート
a: 中止時は可能な限り 12 週時と同一の観察検査を実施
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 9.5-1 から引用

2.7.6.23.2 被験者の内訳

以下、本文中では、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 2 回）群、0.4 mg/日（1 日 2 回）群をそれぞれペマフィブラート 0.1 mg/日群、0.2 mg/日群、0.4 mg/日群と表記した。

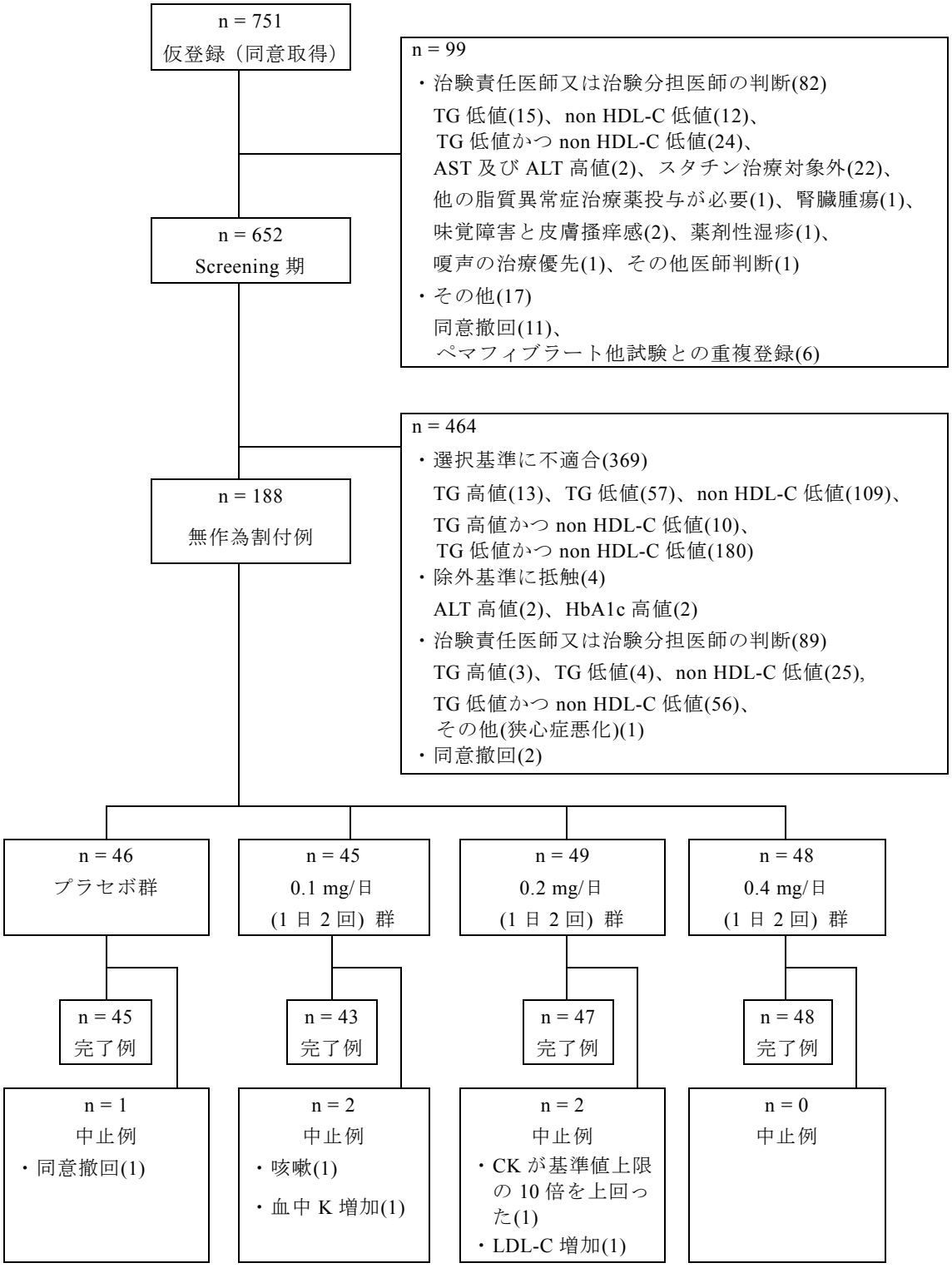
(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.23-2 に示した。

被験者数は仮登録（同意取得）時が 751 例、Screening 期が 652 例であった。無作為割付された被験者数は 188 例であり、内訳はプラセボ群 46 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 49 例、0.4 mg/日群 48 例であった。

治験を完了した被験者は 188 例中 183 例であり、内訳はプラセボ群 45 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 43 例、0.2 mg/日群 47 例、0.4 mg/日群 48 例であった。一方、中止した被験者は 5 例であり、内訳はプラセボ群で 1 例、ペマフィブラート 0.1 mg 及び 0.2 mg/日群で各 2 例であった。中止理由の内訳は、プラセボ群では同意撤回が 1 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群では治験責任医師又は治験分担医師の判断が 2 例（咳嗽、血中 K 増加）、0.2 mg/日群では中止基準に該当（CK が基準値上限の 10 倍を上回った）及び治験責任医師又は治験分担医師の判断（LDL-C 増加）が各 1 例であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-13）



K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.23-2 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 2.7.6.23-3 に示した。

無作為割付された被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性の解析対象集団は PPS 及び FAS とし、PPS を主要な解析対象集団とした。PPS は、無作為割付され、少なくともペマフィブラートを 1 回は服用し、評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく、有効性評価指標について、ベースラインと評価可能なベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。また、ペマフィブラートを投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者を薬物動態解析対象集団とした。

無作為割付された 188 例（プラセボ群 46 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 49 例、0.4 mg/日群 48 例）を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。PPS 不採用の被験者は不適合例、評価不能な中止例など 18 例（プラセボ群 5 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 3 例、0.2 mg/日群 4 例、0.4 mg/日群 6 例）であり、PPS は 170 例（プラセボ群 41 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 42 例、0.2 mg/日群 45 例、0.4 mg/日群 42 例）となった。また、薬物動態解析対象集団は 62 例（ペマフィブラート 0.1 mg/日群 20 例、0.2 mg/日群 25 例、0.4 mg/日群 17 例）であった。

表 2.7.6.23-3 解析対象集団の内訳（例）

		プラセボ	ペマフィブラート			計
			0.1 mg/日 (1 日 2 回)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)	
安全性解析対象集団	採用	46	45	49	48	188
	不採用	0	0	0	0	0
FAS	採用	46	45	49	48	188
	不採用	0	0	0	0	0
PPS	採用	41	42	45	42	170
	不採用	5	3	4	6	18
	不適合例	2	1	1	1	5
	評価不能な中止例		1	2		3
	併用制限薬の変更		1	1	1	3
	併用禁止薬の使用	1			1	2
	服薬不良(K-877)				1	1
	12 週の TG データ欠測				2	2
	食事運動指導遵守状況の変化	2				2
薬物動態解析対象集団	採用	-	20	25	17	62
	不採用	-	0	0	2	2
	来院直前 2 又は 3 日間ピタバスタチン未服用				2	2

-: 解析対象外、K-877: ペマフィブラート
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.1-1 から引用

2.7.6.23.3 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 2.7.6.23-4

（連続データ）及び表 2.7.6.23-5（カテゴリカルデータ）に示した。

表 2.7.6.23-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 n = 46	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 45	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 49	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 48	計 n = 188
年齢	Mean(SD)	55.5(9.5)	55.0(10.3)	51.6(10.6)	51.6(9.5)	53.4(10.1)
(歳)	Min.	38	34	32	31	31
	Med.	56.0	53.0	51.0	51.0	52.5
	Max.	75	75	74	68	75
身長	Mean(SD)	165.78(8.23)	166.15(7.59)	167.16(9.29)	167.88(8.08)	166.76(8.31)
(cm)	Min.	147.4	146.0	142.7	148.0	142.7
	Med.	166.35	167.60	168.00	168.10	167.60
	Max.	180.6	182.8	182.5	185.9	185.9
腹囲	Mean(SD)	91.82(7.12)	96.00(9.51)	95.57(10.32)	93.07(6.62)	94.12(8.65)
(cm)	Min.	74.5	81.0	72.0	77.0	72.0
	Med.	91.60	93.80	97.00	93.00	93.15
	Max.	110.5	124.0	119.5	114.3	124.0
体重	Mean(SD)	72.57(9.91)	75.76(12.58)	78.47(16.37)	76.55(12.21)	75.89(13.11)
(kg)	Min.	45.6	52.4	47.5	53.6	45.6
	Med.	72.75	73.80	77.40	76.10	74.95
	Max.	89.6	114.4	123.2	108.4	123.2
BMI	Mean(SD)	26.36(2.78)	27.38(3.70)	27.95(4.68)	27.09(3.31)	27.20(3.71)
(kg/m^2)	Min.	19.9	18.5	21.3	22.0	18.5
	Med.	25.76	27.41	26.92	26.91	26.78
	Max.	33.2	36.0	40.4	36.7	40.4
TG	Mean(SD)	398.7(191.9)	343.1(126.4)	346.6(150.0)	365.2(116.1)	363.3(149.2)
(mg/dL)	Min.	200	194	190	213	190
	Med.	315.5	297.3	313.3	336.0	315.5
	Max.	1011	737	931	640	1011
HDL-C(直接法:	Mean(SD)	46.6(11.6)	48.9(9.1)	45.3(10.8)	44.5(8.4)	46.3(10.1)
デタミナー)	Min.	24	34	30	28	24
(mg/dL)	Med.	45.8	48.0	42.7	44.7	45.3
	Max.	72	67	84	60	84
TC	Mean(SD)	215.8(27.6)	219.2(23.2)	214.2(25.2)	215.1(25.7)	216.0(25.3)
(mg/dL)	Min.	179	169	175	171	169
	Med.	209.8	217.3	210.3	208.8	210.8
	Max.	334	297	290	289	334
LDL-C(直接法)	Mean(SD)	116.1(33.0)	125.3(19.8)	122.4(30.7)	121.3(23.8)	121.3(27.4)
(mg/dL)	Min.	34	84	49	70	34
	Med.	119.3	125.0	122.3	120.0	122.3
	Max.	234	173	193	197	234
non HDL-C	Mean(SD)	169.2(23.2)	170.3(21.6)	168.9(21.1)	170.6(24.0)	169.8(22.3)
[HDL-C(直接法:	Min.	130	134	139	137	130
デタミナー)]	Med.	163.8	170.0	162.7	164.8	164.2
(mg/dL)	Max.	266	241	238	238	266
HbA1c	Mean(SD)	6.34(0.74)	6.31(0.61)	6.38(0.80)	6.39(0.64)	6.36(0.70)
(%)	Min.	5.3	5.4	5.3	5.4	5.3
	Med.	6.20	6.20	6.00	6.25	6.20
	Max.	8.4	7.5	8.3	8.5	8.5
Ccr(Cockcroft	Mean(SD)	108.1(31.3)	114.4(37.0)	124.8(41.2)	120.8(36.4)	117.2(37.0)
-Gault 式)	Min.	58	55	49	55	49
(mL/min)	Med.	105.6	109.5	121.4	116.3	111.5
	Max.	178	239	226	222	239

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.5 から引用改変

表 2.7.6.23-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）（安全性解析対象集団）（続き）

		プラセボ群 n = 46	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 45	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 49	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 n = 48	計 n = 188
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	Mean(SD)	77.8(17.8)	78.2(17.6)	80.8(16.3)	80.8(17.1)	79.4(17.1)
	Min.	50	48	47	46	46
	Med.	75.0	77.0	78.0	78.9	77.3
	Max.	136	121	135	118	136

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.5 から引用改変

表 2.7.6.23-5 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（安全性解析対象集団）

		プラセボ群	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	計
年齢(歳)	< 65	38(82.6)	38(84.4)	42(85.7)	44(91.7)	162(86.2)
	65 ≤	8(17.4)	7(15.6)	7(14.3)	4(8.3)	26(13.8)
	計	46	45	49	48	188
性別	男	38(82.6)	36(80.0)	40(81.6)	41(85.4)	155(82.4)
	女	8(17.4)	9(20.0)	9(18.4)	7(14.6)	33(17.6)
	計	46	45	49	48	188
BMI カテゴリー（kg/m^2）	< 25	17(37.0)	11(24.4)	16(32.7)	15(31.3)	59(31.4)
	25 ≤	29(63.0)	34(75.6)	33(67.3)	33(68.8)	129(68.6)
	計	46	45	49	48	188
2 型糖尿病の有無	無	31(67.4)	29(64.4)	30(61.2)	28(58.3)	118(62.8)
	耐糖能障害	3(6.5)	1(2.2)	2(4.1)	5(10.4)	11(5.9)
	有	12(26.1)	15(33.3)	17(34.7)	15(31.3)	59(31.4)
	計	46	45	49	48	188
高血圧症の有無	無	21(45.7)	25(55.6)	23(46.9)	22(45.8)	91(48.4)
	有	25(54.3)	20(44.4)	26(53.1)	26(54.2)	97(51.6)
	計	46	45	49	48	188
脂肪肝の有無	無	31(67.4)	32(71.1)	27(55.1)	35(72.9)	125(66.5)
	有	15(32.6)	13(28.9)	22(44.9)	13(27.1)	63(33.5)
	計	46	45	49	48	188

被験者数(%)
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.1.1.1.6 から引用改変

2.7.6.23.4 有効性の結果

2.7.6.23.4.1 主要評価項目

(1) 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

主要評価項目である治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、PPS を対象とした解析結果を表 2.7.6.23-6（共分散分析）、表 2.7.6.23-7（最大対比法）及び表 2.7.6.23-8（プラセボ群との比較）に示した。

治療期 12 週時のベースラインからの変化率（95%信頼区間）は、プラセボ群の-6.898%（-14.725%、0.928%）に対して、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で-46.062%（-53.789%、-38.336%）、0.2 mg/日群で-53.353%（-60.811%、-45.895%）、0.4 mg/日群で-52.003%（-59.720%、-44.286%）であった。手順 1 として、ベースラインからの変化率に関し、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、空腹時血清 TG はペマフィ

ブラート全用量群で統計学的に有意に低下していた。また、最大対比法を用いてプラセボ群及びペマフィブラート各用量群の用量反応関係を検討した結果、全ての対比が統計学的に有意であった。選択された対比は（-3 1 1 1）であり、用量反応関係が認められた。

手順 1 で有意性を認めたため、手順 2 として、ペマフィブラート群とプラセボ群を Dunnett 検定で比較した。その結果、ペマフィブラート全用量群でプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた。

以上より、TG 低下作用に関する用量反応関係及びペマフィブラート全用量群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

表 2.7.6.23-6 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ群	-6.898	3.964	165	-14.725,0.928	-1.740	0.084
0.1 mg/日(1 日 2 回)群	-46.062	3.913	165	-53.789,-38.336	-11.771	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)群	-53.353	3.777	165	-60.811,-45.895	-14.125	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)群	-52.003	3.909	165	-59.720,-44.286	-13.305	0.000**

**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-1 から引用

表 2.7.6.23-7 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：最大対比法（PPS）

対比係数	F	p	調整後 p
(-3 -1 1 3)	66.037	0.000**	
(-5 -1 3 3)	82.349	0.000**	
(-3 1 1 1)	91.553	0.000**	0.000**
(-1 -1 1 1)	45.418	0.000**	
(-3 -3 1 5)	35.397	0.000**	

対比係数: (プラセボ群、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)
**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-2 から引用

表 2.7.6.23-8 治療期 12 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：プラセボ群との比較（Dunnett 検定）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	調整後 95%信頼区間	t	p	調整後 p
0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-39.164	5.580	165	-50.181,-28.147	-52.379,-25.950	-7.019	0.000**	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-46.455	5.481	165	-57.277,-35.632	-59.436,-33.473	-8.475	0.000**	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-45.105	5.563	165	-56.088,-34.121	-58.279,-31.930	-8.108	0.000**	0.000**

**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-3 から引用

2.7.6.23.4.2 副次的評価項目

(1) 空腹時血清 non HDL-C

空腹時血清 non HDL-C について、PPS を対象とした解析結果を表 2.7.6.23-9（共分散分析）、表 2.7.6.23-10（最大対比法）及び表 2.7.6.23-11（プラセボ群との比較）に示した。

治療期 12 週時のベースラインからの変化率に関して、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、空腹時血清 non HDL-C はプラセボ群及びペマフィブラート全用量群で統計学的に有意に低下していた。また、最大対比法を用いて用量反応関係を検討した結果、（-3 -1 1 3）、（-5 -1 3 3）及び（-3 1 1 1）の対比が統計学的に有意であった。最も当てはまりが良かった対比は（-5 -1 3 3）であり、用量反応関係が認められた。Dunnett 検定では、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認めなかった。

表 2.7.6.23-9 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ群	-5.882	2.637	165	-11.088,-0.677	-2.231	0.027*
0.1 mg/日(1 日 2 回)群	-11.329	2.603	165	-16.468,-6.190	-4.353	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)群	-14.095	2.513	165	-19.056,-9.133	-5.609	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)群	-13.295	2.602	165	-18.433,-8.157	-5.109	0.000**

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-4 から引用

表 2.7.6.23-10 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（%）：最大対比法（PPS）

対比係数	F	p
(-3 -1 1 3)	4.576	0.034*
(-5 -1 3 3)	5.753	0.018*
(-3 1 1 1)	5.378	0.022*
(-1 -1 1 1)	3.868	0.051
(-3 -3 1 5)	2.801	0.096

対比係数: (プラセボ群、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)
*: $p \leq 0.05$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-5 から引用

表 2.7.6.23-11 治療期 12 週時の空腹時血清 non HDL-C のベースラインからの変化率（%）：プラセボ群との比較（Dunnett 検定）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	調整後 95%信頼区間	t	p	調整後 p
0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-5.446	3.709	165	-12.769,1.876	-14.230,3.337	-1.469	0.144	0.323
0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-8.212	3.641	165	-15.401,-1.023	-16.836,0.411	-2.255	0.025*	0.066
0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-7.413	3.707	165	-14.732,-0.093	-16.193,1.368	-1.999	0.047*	0.118

*: $p \leq 0.05$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-6 から引用

(2) 空腹時血清 TC

空腹時血清 TC について、PPS を対象とした解析結果を表 2.7.6.23-12（共分散分析）及び表 2.7.6.23-13（プラセボ群との比較）に示した。

表 2.7.6.23-12 治療期 12 週時の空腹時血清 TC のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ群	-4.184	1.896	165	-7.928,-0.439	-2.206	0.029*
0.1 mg/日(1 日 2 回)群	-4.608	1.877	165	-8.315,-0.901	-2.455	0.015*
0.2 mg/日(1 日 2 回)群	-6.372	1.810	165	-9.945,-2.800	-3.521	0.001**
0.4 mg/日(1 日 2 回)群	-7.973	1.873	165	-11.671,-4.276	-4.258	0.000**

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-10 から引用

表 2.7.6.23-13 治療期 12 週時の空腹時血清 TC のベースラインからの変化率（%）：プラセボ群との比較：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-0.425	2.672	165	-5.700,4.851	-0.159	0.874
0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-2.189	2.620	165	-7.362,2.985	-0.835	0.405
0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	-3.790	2.665	165	-9.051,1.472	-1.422	0.157

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-11 から引用

(3) 空腹時血清 HDL-C（直接法: デタミナー）

空腹時血清 HDL-C（直接法: デタミナー）について、PPS を対象とした解析結果を表 2.7.6.23-14（共分散分析）及び表 2.7.6.23-15（プラセボ群との比較）に示した。

表 2.7.6.23-14 治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ群	2.211	2.964	165	-3.642,8.064	0.746	0.457
0.1 mg/日(1 日 2 回)群	16.818	2.942	165	11.008,22.627	5.716	0.000**
0.2 mg/日(1 日 2 回)群	22.556	2.830	165	16.969,28.143	7.971	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)群	14.707	2.941	165	8.900,20.515	5.000	0.000**

**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-12 から引用

表 2.7.6.23-15 治療期 12 週時の空腹時血清 HDL-C のベースラインからの変化率（%）：プラセボ群との比較（Dunnett 検定）（PPS）

	推定値	SE	自由度	調整後 95%信頼区間	t	p	調整後 p
0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	14.606	4.170	165	4.728,24.485	3.503	0.001**	0.002**
0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	20.345	4.100	165	10.630,30.059	4.962	0.000**	0.000**
0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	12.496	4.183	165	2.587,22.405	2.988	0.003**	0.009**

**: $p \leq 0.01$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-14 から引用

(4) 空腹時血清 LDL-C（直接法）

空腹時血清 LDL-C（直接法）について、PPS を対象とした解析結果を表 2.7.6.23-16（共分散分析）及び表 2.7.6.23-17（プラセボ群との比較）に示した。

表 2.7.6.23-16 治療期 12 週時の空腹時血清 LDL-C のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
プラセボ群	-4.473	3.419	165	-11.223,2.278	-1.308	0.193
0.1 mg/日(1 日 2 回)群	2.993	3.377	165	-3.674,9.660	0.886	0.377
0.2 mg/日(1 日 2 回)群	6.844	3.252	165	0.424,13.264	2.105	0.037*
0.4 mg/日(1 日 2 回)群	2.781	3.366	165	-3.865,9.426	0.826	0.410

*: $p \leq 0.05$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-18 から引用

表 2.7.6.23-17 治療期 12 週時の空腹時血清 LDL-C のベースラインからの変化率（%）：プラセボ群との比較: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（PPS）

	推定値	SE	自由度	95%信頼区間	t	p
0.1 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	7.465	4.822	165	-2.055,16.986	1.548	0.123
0.2 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	11.317	4.720	165	1.997,20.637	2.397	0.018*
0.4 mg/日(1 日 2 回)群 - プラセボ群	7.253	4.796	165	-2.217,16.723	1.512	0.132

*: $p \leq 0.05$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-19 から引用

(5) その他の副次的評価指標

治療期 12 週時の副次的評価指標（既に示したもの以外）のベースラインからの変化（脂質関連検査項目は変化率、糖関連検査項目は変化量）について、PPS を対象とし、ペマフィブラート各用量群とプラセボ群を 2 標本 t 検定により比較した結果を表 2.7.6.23-18 に示した。

表 2.7.6.23-18 治療期 12 週時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化: 2 標本 t 検定（PPS）

			プラセボ群	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
		N	41	42	45	42
VLDL-C		n	41	42	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	45.9(24.7)	42.1(20.6)	41.0(19.4)	43.0(17.6)
	% Change	Mean(SD)	2.62(57.22)	-41.95(32.00)**	-51.65(29.17)**	-48.21(44.70)**
RLP-C		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	25.26(15.19)	24.03(14.39)	25.34(17.88)	26.15(17.49)
	% Change	Mean(SD)	15.39(74.82)	-40.52(38.95)**	-51.91(32.44)**	-49.44(38.30)**
FFA		n	41	42	45	42
(mEq/L)	B.L.	Mean(SD)	0.636(0.295)	0.553(0.217)	0.561(0.211)	0.556(0.165)
	% Change	Mean(SD)	8.284(43.114)	8.802(49.101)	3.412(46.014)	1.523(36.902)
Apo AI		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	142.4(18.2)	141.7(17.1)	137.4(19.4)	135.5(17.1)
	% Change	Mean(SD)	0.59(6.78)	2.59(7.76)*	6.61(9.53)**	1.52(12.05)
Apo AII		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	32.97(4.91)	33.45(4.64)	32.37(4.39)	32.68(4.30)
	% Change	Mean(SD)	-0.11(7.86)	18.54(14.78)**	25.92(14.72)**	27.61(17.65)**
Apo B		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	103.0(17.6)	106.3(13.2)	104.7(17.7)	103.5(13.3)
	% Change	Mean(SD)	-3.29(11.60)	-8.11(15.10)**	-8.64(18.30)**	-7.88(18.63)**
Apo B48		n	41	42	45	42
(μg/mL)	B.L.	Mean(SD)	13.46(10.43)	11.25(7.11)	12.78(14.31)	11.96(7.75)
	% Change	Mean(SD)	24.55(104.70)	-42.98(31.87)**	-57.87(26.32)**	-57.35(24.15)**
Apo CII		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	8.73(2.79)	8.29(3.11)	8.40(2.76)	8.69(2.15)
	% Change	Mean(SD)	-0.27(21.61)	-15.70(24.73)**	-25.71(22.29)**	-25.32(21.94)**
Apo CIII		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	19.18(5.86)	17.67(6.90)	17.43(6.24)	17.97(4.94)
	% Change	Mean(SD)	0.60(33.19)	-25.33(20.14)**	-35.72(19.20)**	-38.22(22.31)**
Apo E		n	40	41	45	42
(mg/dL)	B.L.	Mean(SD)	5.57(2.34)	5.34(2.26)	5.33(1.62)	5.40(2.18)
	% Change	Mean(SD)	2.37(28.95)	-13.65(26.91)**	-22.04(21.35)**	-19.90(21.93)**
Apo CIII/CII		n	40	41	45	42
	B.L.	Mean(SD)	2.23(0.44)	2.17(0.53)	2.10(0.47)	2.10(0.44)
	% Change	Mean(SD)	0.52(21.09)	-9.27(17.13)**	-11.64(19.02)**	-16.92(17.50)**
グルコース		n	41	42	45	42
	B.L.	Mean(SD)	117.7(25.0)	116.2(23.9)	116.9(24.2)	118.5(28.5)
(mg/dL)	Change	Mean(SD)	2.5(13.9)	0.2(16.3)	-0.9(18.1)	-9.0(20.7)**
インスリン		n	40	42	44	41
	B.L.	Mean(SD)	11.609(4.726)	16.857(17.083)	15.165(10.715)	15.680(18.413)
(μU/mL)	Change	Mean(SD)	1.684(11.382)	-2.540(12.112)	-1.039(7.334)	-3.819(15.999)
HOMA-R		n	40	42	44	41
	B.L.	Mean(SD)	3.392(1.503)	5.190(6.008)	4.437(3.331)	4.711(5.369)
	Change	Mean(SD)	0.681(4.098)	-0.908(4.399)	-0.195(2.799)	-1.430(4.616)
HOMA-β		n	40	42	44	41
	B.L.	Mean(SD)	85.998(42.698)	116.844(97.294)	112.165(78.693)	116.249(149.187)
	Change	Mean(SD)	3.734(50.645)	-15.026(54.791)	-8.597(45.142)	-17.104(124.334)
HbA1c		n	41	42	45	42
(NGSP)	B.L.	Mean(SD)	6.37(0.76)	6.27(0.59)	6.42(0.82)	6.40(0.66)
(%)	Change	Mean(SD)	0.02(0.23)	0.05(0.23)	0.13(0.36)*	0.01(0.34)

N: 被験者数、B.L.: ベースライン、

n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$ (vs プラセボ群)

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-24 から引用改変

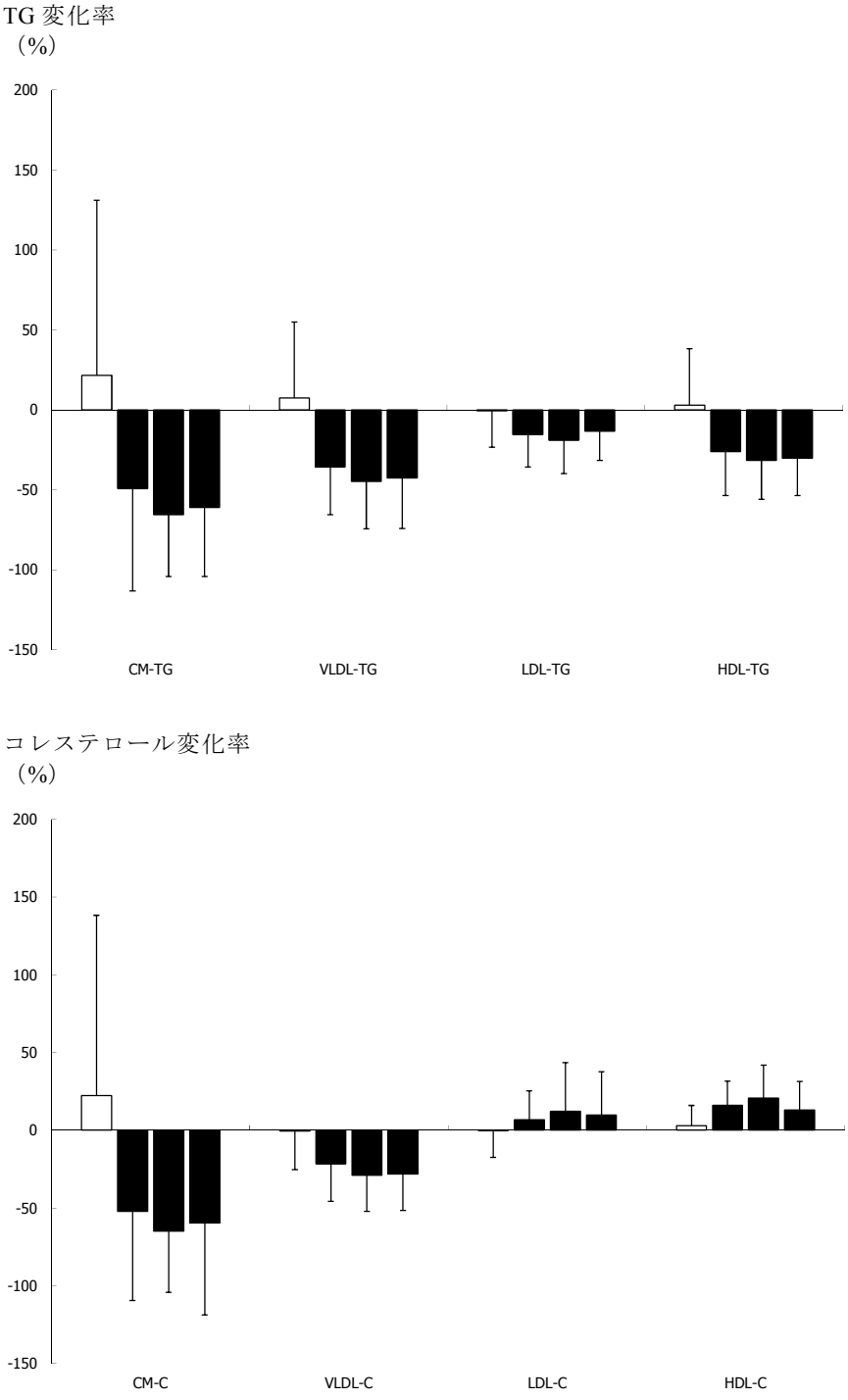
表 2.7.6.23-18 治療期 12 週時のその他の副次的評価指標のベースラインからの変化: 2 標本 t 検定（PPS）（続き）

			プラセボ群	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
		N	41	42	45	42
尿中アルブミン (Cr 補正) (mg/g·Cr)	B.L.	n	41	42	45	42
		Mean(SD)	119.03(402.77)	37.52(65.02)	45.50(66.85)	53.32(193.15)
	Change	Mean(SD)	9.50(113.40)	7.26(57.42)	6.30(36.16)	-5.51(122.25)
尿中アルブミン (Cr 補正) (mg/g·Cr) (対数変換)	B.L. (対数変換)	n	41	42	45	42
		Mean(SD)	3.29(1.46)	2.87(1.10)	3.05(1.23)	2.68(1.21)
	Change	Mean(SD)	0.08(0.70)	0.25(0.72)*	0.02(0.56)	0.03(0.60)

N: 被験者数、B.L.: ベースライン
n: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
*: $p \leq 0.05$
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-24 から引用改変

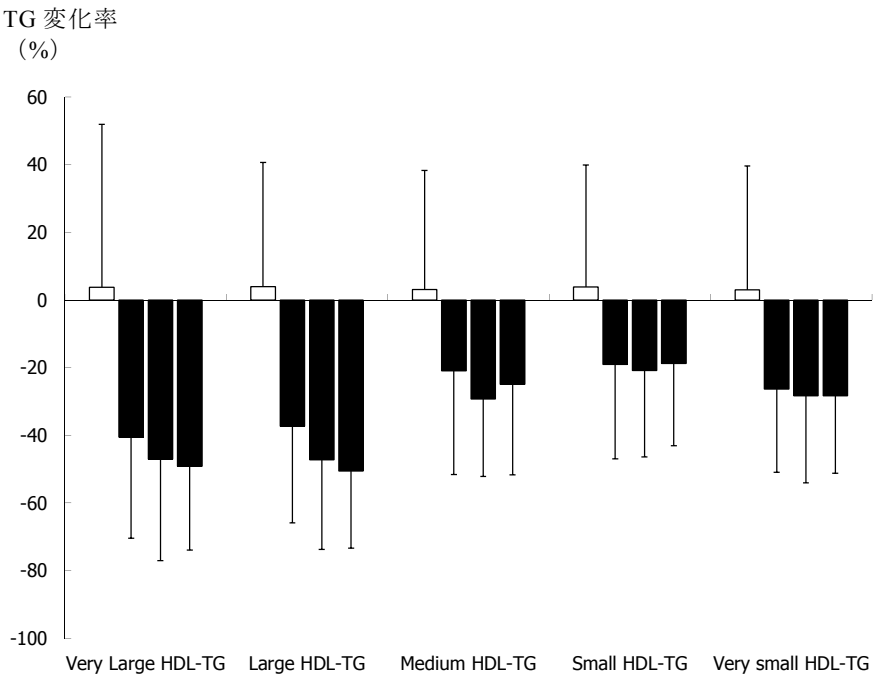
(6) リポ蛋白分画（HPLC）

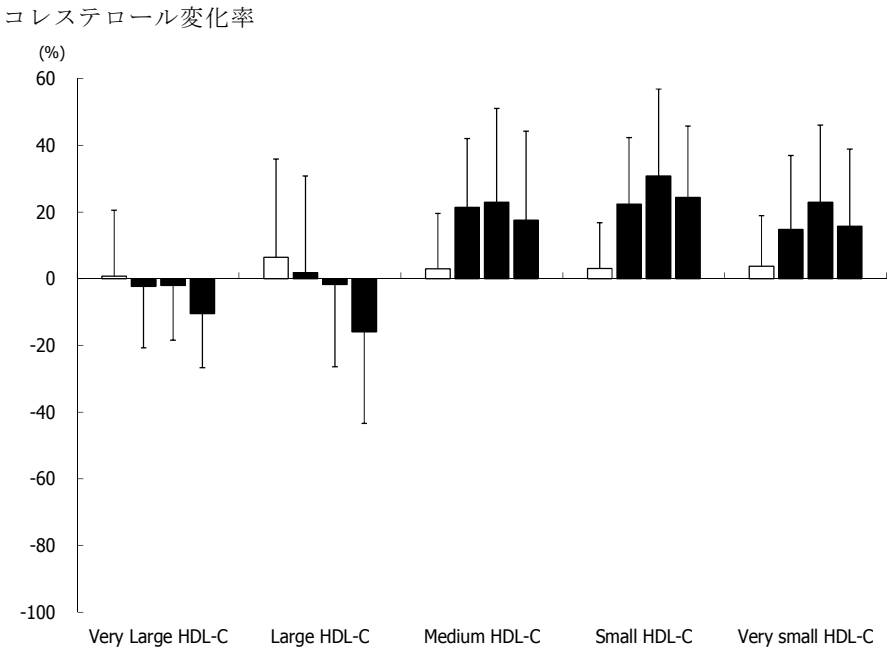
PPS を対象とし、治療期 12 週時のリポ蛋白分画 TG 及びコレステロールのベースラインからの変化率を図 2.7.6.23-3 に示した。また、各分画の粒子サイズ別の結果を図 2.7.6.23-4（HDL 分画）、図 2.7.6.23-5（LDL 分画）及び図 2.7.6.23-6（VLDL 分画）に示した。



平均値 +/- SD
図中のラベルは、左からプラセボ群、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
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-1 から引用改変

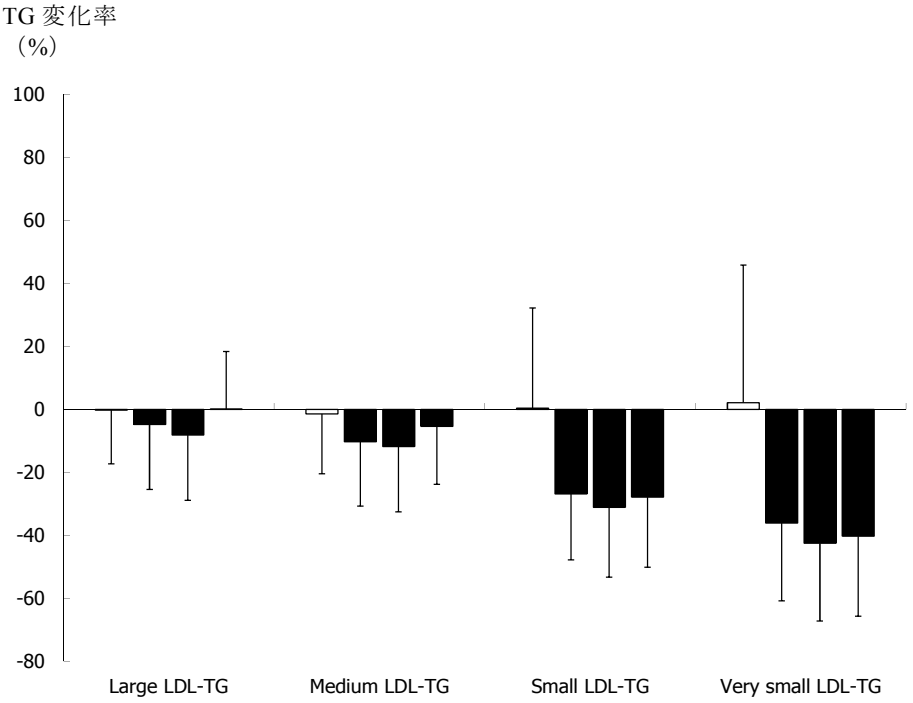
図 2.7.6.23-3 治療期 12 週時のリポ蛋白分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（PPS）

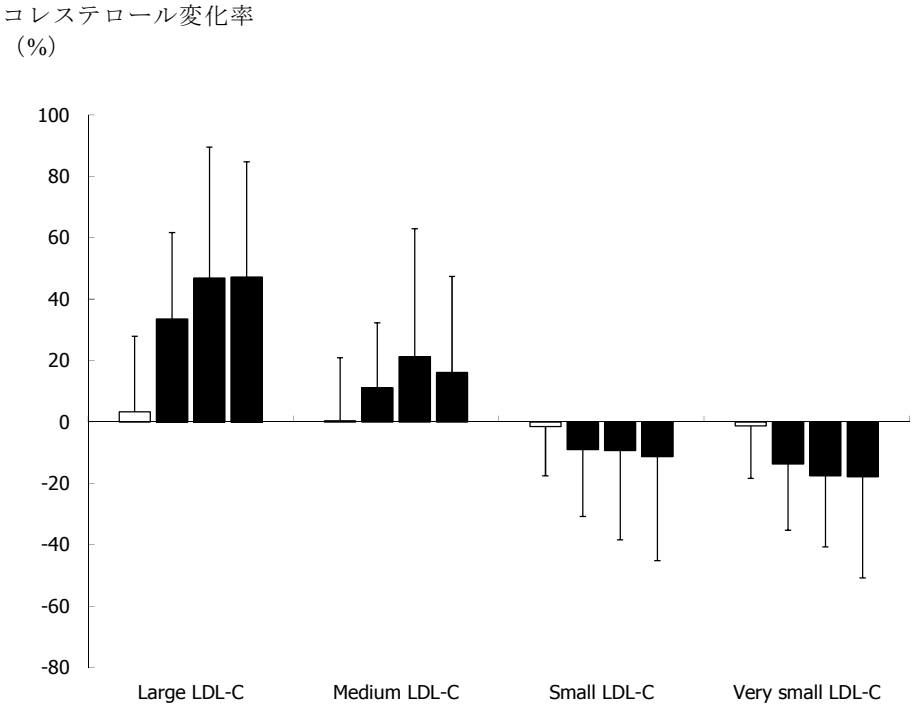




平均値 +/- SD
図中のラベルは、左からプラセボ群、0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-2 から引用改変

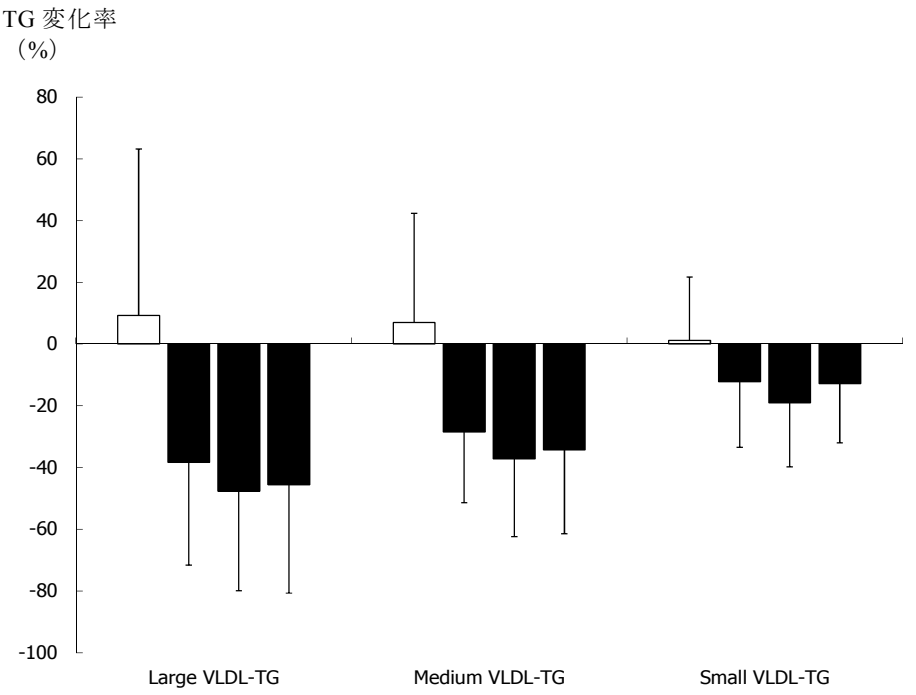
図 2.7.6.23-4 治療期 12 週時の HDL 分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（PPS）

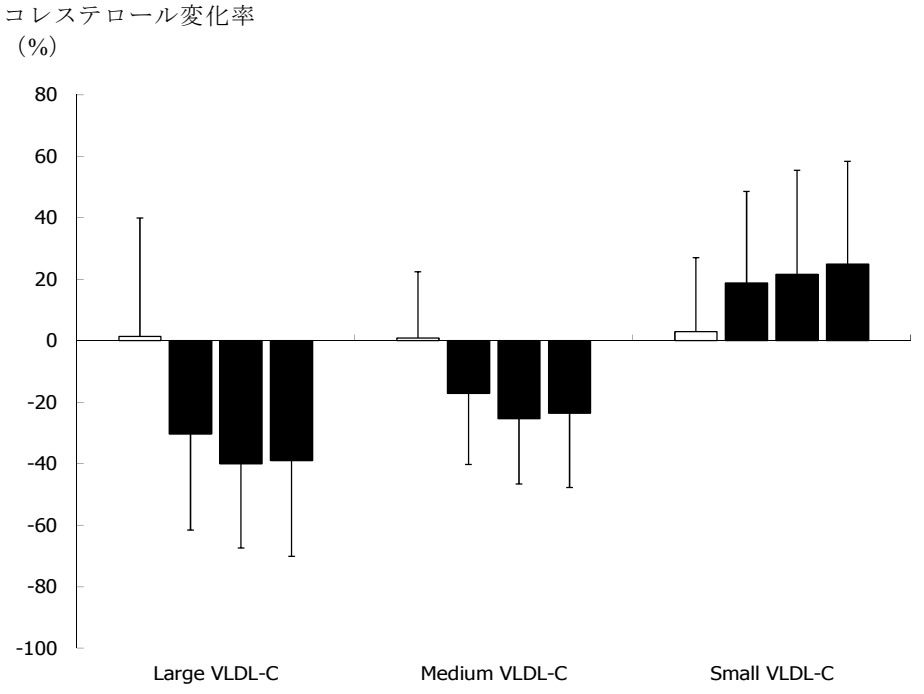




平均値 +/- SD
図中のラベルは、左からプラセボ群、0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-3 から引用改変

図 2.7.6.23-5 治療期 12 週時の LDL 分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（PPS）





平均値 +/- SD
図中のラベルは、左からプラセボ群、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
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-4 から引用改変

図 2.7.6.23-6 治療期 12 週時の VLDL 分画 TG 及びコレステロール（HPLC）のベースラインからの変化率（PPS）

(7) 治療期 12 週時の到達率

PPS を対象とし、治療期 12 週時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率、non HDL-C < 150 mg/dL への到達率、HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率、TG < 150 mg/dL かつ non HDL-C < 150 mg/dL への到達率、TG < 150 mg/dL かつ HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率を表 2.7.6.23-19 に示した。

表 2.7.6.23-19 治療期 12 週時の到達率（PPS）

		到達 (例)	計 (例)	到達率 (%)	到達率(%)の 95%信頼区間
空腹時血清 TG < 150 mg/dL	プラセボ群	2	41	4.9	0.6,16.5
	0.1 mg/日(1 日 2 回)群	20	42	47.6	32.0,63.6
	0.2 mg/日(1 日 2 回)群	26	45	57.8	42.2,72.3
	0.4 mg/日(1 日 2 回)群	21	42	50.0	34.2,65.8
空腹時血清 non HDL-C [HDL-C(直接法: デタミナー)] < 150 mg/dL	プラセボ群	18	41	43.9	28.5,60.3
	0.1 mg/日(1 日 2 回)群	24	42	57.1	41.0,72.3
	0.2 mg/日(1 日 2 回)群	28	45	62.2	46.5,76.2
	0.4 mg/日(1 日 2 回)群	24	42	57.1	41.0,72.3
空腹時血清 HDL-C(直接法: デタミナー) ≥ 60 mg/dL	プラセボ群	6	41	14.6	5.6,29.2
	0.1 mg/日(1 日 2 回)群	16	42	38.1	23.6,54.4
	0.2 mg/日(1 日 2 回)群	13	45	28.9	16.4,44.3
	0.4 mg/日(1 日 2 回)群	10	42	23.8	12.1,39.5
空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 non HDL-C [HDL-C(直接法: デタミナー)] < 150 mg/dL	プラセボ群	1	41	2.4	0.1,12.9
	0.1 mg/日(1 日 2 回)群	14	42	33.3	19.6,49.5
	0.2 mg/日(1 日 2 回)群	20	45	44.4	29.6,60.0
	0.4 mg/日(1 日 2 回)群	17	42	40.5	25.6,56.7
空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C(直接法: デタミナー) ≥ 60 mg/dL	プラセボ群	0	41	0.0	0.0,8.6
	0.1 mg/日(1 日 2 回)群	11	42	26.2	13.9,42.0
	0.2 mg/日(1 日 2 回)群	11	45	24.4	12.9,39.5
	0.4 mg/日(1 日 2 回)群	8	42	19.0	8.6,34.1

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-26 から引用改変

2.7.6.23.5 安全性の結果

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与を受けた 188 例を安全性解析対象集団とした。内訳はプラセボ群 46 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 45 例、0.2 mg/日群 49 例、0.4 mg/日群 48 例であった。ペマフィブラート投与期間の平均値(標準偏差)は、プラセボ群 84.4(3.8)日、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 83.4（9.5）日、0.2 mg/日群 83.1（13.1）日、0.4 mg/日群 85.1（3.5）日であった。

安全性解析対象集団の 188 例は、いずれも治療期にピタバスタチンの投与を受けて

いた。治療期中のピタバスタチン投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群 83.6（3.6）日、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 82.4（9.4）日、0.2 mg/日群 82.1（13.0）日、0.4 mg/日群 84.1（3.5）日であった。

(2) 有害事象の分析

治療期 0 週から事後検査までの有害事象発現割合を表 2.7.6.23-20 に、副作用発現割合を表 2.7.6.23-21 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.23-22（有害事象）及び表 2.7.6.23-23（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期 0 週から事後検査までの有害事象発現割合は、プラセボ群 52.2%（24/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 64.4%（29/45 例）、0.2 mg/日群 55.1%（27/49 例）、0.4 mg/日群 58.3%（28/48 例）であった。ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなく（Fisher の直接確率検定）、プラセボ群を含む群間に用量反応性は認めなかった（Cochran-Armitage 検定）。

SOC 別の発現割合がいずれかの群で 10.0%以上であった有害事象の内訳は、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であり、ペマフィブラート群では「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」であった。また、PT 別の発現割合がいずれかの群で 5.0%以上であった有害事象の内訳は、プラセボ群では季節性アレルギー、鼻咽頭炎であり、ペマフィブラート群では季節性アレルギー、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、肝機能検査異常、2 型糖尿病であった。

有害事象を程度別に集計した結果、高度の有害事象は認めなかった。中等度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.5%（3/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 8.9%（4/45 例）、0.2 mg/日群 0.0%（0/49 例）、0.4 mg/日群 2.1%（1/48 例）であった。軽度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 41.3%（19/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 51.1%（23/45 例）、0.2 mg/日群 38.8%（19/49 例）、0.4 mg/日群 45.8%（22/48 例）であった。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。

2) 副作用

治療期 0 週から事後検査までの副作用発現割合は、プラセボ群 8.7%（4/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 6.7%（3/45 例）、0.2 mg/日群 10.2%（5/49 例）、0.4 mg/日群 4.2%（2/48 例）であった。ペマフィブラート各用量群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなく（Fisher の直接確率検定）、プラセボ群を含む群間に用量反応性は認めなかった（Cochran-Armitage 検定）。

SOC 別の発現割合が 5.0%以上であった副作用及び PT 別の発現割合が 3.0%以上であった副作用は、プラセボ群、ペマフィブラート各用量群共に認めなかった。

副作用を程度別に集計した結果、高度の副作用は認めなかった。中等度の副作用はプラセボ群の 2.2%（1/46 例、リビドー減退）のみであり、ペマフィブラート群では認

めなかった。軽度の副作用の発現割合は、プラセボ群 4.3%（2/46 例）、ペマフィブラート 0.1 mg/日群 2.2%（1/45 例）、0.2 mg/日群 6.1%（3/49 例）、0.4 mg/日群 0.0%（0/48 例）であった。

表 2.7.6.23-20 治療期 0 週から事後検査までの有害事象発現割合
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 48)
有害事象 [a]	24(52.2) [45]	29(64.4) [56]	27(55.1) [38]	28(58.3) [41]
発現割合(%)の 95%信頼区間	36.9,67.1	48.8,78.1	40.2,69.3	43.2,72.4
p [b]	0.779			
発現割合(%)のプラセボ群との差		12.3	2.9	6.2
95%信頼区間		-7.8,32.4	-17.1,23.0	-13.9,26.2
p [c]		0.290	0.838	0.678

a: 被験者数(%) [件数]
b: Cochran-Armitage 検定
c: Fisher の直接確率検定
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.2-3 から引用

表 2.7.6.23-21 治療期 0 週から事後検査までの副作用発現割合
（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 48)
副作用 [a]	4(8.7) [4]	3(6.7) [4]	5(10.2) [5]	2(4.2) [2]
発現割合(%)の 95%信頼区間	2.4,20.8	1.4,18.3	3.4,22.2	0.5,14.3
p [b]	0.555			
発現割合(%)のプラセボ群との差		-2.0	1.5	-4.5
95%信頼区間		-13.0,8.9	-10.2,13.3	-14.4,5.4
p [c]		1.000	1.000	0.430

a: 被験者数(%) [件数]
b: Cochran-Armitage 検定
c: Fisher の直接確率検定
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.2-4 から引用

表 2.7.6.23-22 治療期 0 週から事後検査までに発現した有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA【SOC】PT	プラセボ群 (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 48)
Total Events	24(52.2) [45]	29(64.4) [56]	27(55.1) [38]	28(58.3) [41]
【耳および迷路障害】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
後嚢部混濁	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
硝子体浮遊物	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	2(4.3) [2]	1(2.2) [1]	2(4.1) [2]	6(12.5) [7]
上腹部痛	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
便秘	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
齲歯	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
下痢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
消化不良	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
硬便	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
胃ポリープ	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
胃炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
痔核	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼠径ヘルニア	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
口内炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1(2.2) [1]	2(4.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胸痛	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
疲労	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発熱	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
アルコール性肝疾患	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【免疫系障害】	3(6.5) [3]	3(6.7) [3]	1(2.0) [1]	3(6.3) [3]
季節性アレルギー	3(6.5) [3]	3(6.7) [3]	1(2.0) [1]	3(6.3) [3]
【感染症および寄生虫症】	7(15.2) [13]	10(22.2) [13]	8(16.3) [11]	8(16.7) [8]
アニサキス症	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
気管支炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
膀胱炎	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸炎	0(0.0) [0]	1(2.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ウイルス性胃腸炎	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯肉炎	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻咽頭炎	5(10.9) [8]	7(15.6) [8]	8(16.3) [10]	7(14.6) [7]
尿路感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
細菌性胃腸炎	0(0.0) [0]	2(4.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ノロウイルス性胃腸炎	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	0(0.0) [0]	3(6.7) [3]	0(0.0) [0]	2(4.2) [2]
靭帯捻挫	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
膝蓋骨骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
擦過傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
挫傷	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上肢骨折	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 16.1
被験者数(%) [件数]
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.23-22 治療期 0 週から事後検査までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 48)
【臨床検査】	9(19.6) [11]	8(17.8) [12]	10(20.4) [10]	8(16.7) [9]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
尿中アルブミン陽性	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ビリルビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	3(6.3) [4]
血中フィブリノゲン増加	0(0.0) [0]	2(4.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中カリウム増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血圧上昇	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中トリグリセリド増加	1(2.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿酸増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	3(6.1) [3]	2(4.2) [2]
心電図ＱＴ延長	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
肝機能検査異常	2(4.3) [2]	3(6.7) [4]	1(2.0) [1]	1(2.1) [1]
白血球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
血小板数増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
血中アルカリホスファターゼ減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【代謝および栄養障害】	3(6.5) [3]	2(4.4) [2]	5(10.2) [5]	1(2.1) [1]
高尿酸血症	2(4.3) [2]	1(2.2) [1]	1(2.0) [1]	1(2.1) [1]
２型糖尿病	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	4(8.2) [4]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	3(6.5) [3]	2(4.4) [2]	1(2.0) [1]	4(8.3) [4]
関節痛	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	2(4.2) [2]
頚部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
四肢痛	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
関節周囲炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
変形性脊椎症	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
子宮頚部癌	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
糖尿病性ニューロパチー	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
浮動性めまい	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【精神障害】	1(2.2) [1]	2(4.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
うつ病	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
不眠症	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
リビドー減退	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 16.1
被験者数(%) [件数]
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.23-22 治療期 0 週から事後検査までに発現した有害事象
（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 48)
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	2(4.4) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿管結石	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血尿	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
緊張性膀胱	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【生殖系および乳房障害】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
前立腺炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
性器出血	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	3(6.5) [4]	4(8.9) [4]	2(4.1) [2]	3(6.3) [3]
喘息	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
咳嗽	1(2.2) [1]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻閉	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
アレルギー性鼻炎	2(4.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	1(2.2) [1]	2(4.4) [2]	2(4.1) [2]	1(2.1) [1]
口腔咽頭不快感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	1(2.2) [1]	2(4.4) [3]	2(4.1) [2]	2(4.2) [2]
皮膚炎	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
皮脂欠乏性湿疹	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
多汗症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
そう痒症	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.2) [2]
蕁麻疹	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(4.1) [3]	0(0.0) [0]
高血圧	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(4.1) [3]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 16.1
被験者数(%) [件数]
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.23-23 治療期 0 週から事後検査までに発現した副作用
（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	プラセボ群 (n = 46)	0.1 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 45)	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 49)	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 48)
Total Events	4(8.7) [4]	3(6.7) [4]	5(10.2) [5]	2(4.2) [2]
【胃腸障害】	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
上腹部痛	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯肉炎	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	1(2.2) [1]	2(4.4) [3]	2(4.1) [2]	2(4.2) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿中アルブミン陽性	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
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(2.0) [1]	1(2.1) [1]
血中カリウム増加	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心電図ＱＴ延長	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
血中アルカリホスファターゼ減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
２型糖尿病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
【精神障害】	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
リビドー減退	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]
皮膚炎	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
多汗症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.0) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 16.1
被験者数(%) [件数]
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 12.2-2 から引用

(3) 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

死亡は認めなかった。

2) その他の重篤な有害事象

治療期0週から事後検査までに発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.23-24に要約した。

治療期 0 週から事後検査までに、ペマフィブラート 0.1 mg/日群で 2 例 2 件の重篤な有害事象を認めた。内訳は子宮頚部癌及び上肢骨折であり、治験薬（ペマフィブラート及びピタバスタチン）との因果関係はいずれも否定された。

なお、上記に加え、Screening 期 [ピタバスタチン 2 mg（1 日 1 回）投与時] に 1 例 1 件の重篤な有害事象（不全片麻痺）を認めたが、当該被験者は無作為割付前に治験を中止しており、安全性解析対象集団に含まれなかった。

表 2.7.6.23-24 その他の重篤な有害事象の一覧（治療期 0 週から事後検査まで）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT[a]	程度	発現日[b]	持続期間[c]	処置	転帰	因果関係 ペマフィブラート	因果関係 ピタバスタチン
ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群										
K87713-HS006	女 56 歳	子宮頸がん	子宮頚部癌	軽度	84 日	93 日	継続	軽快	関連なし	関連なし
K87713-ON028	男 37 歳	骨折(左腕)	上肢骨折	中等度	26 日	89 日	継続	軽快	関連なし	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 16.1
b: ペマフィブラートの投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)14.3.2 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

投与中止又は休薬に至った有害事象を重要な有害事象とした。

投与中止に至った有害事象は、治療期開始前にペマフィブラート 0.2 mg/日群で 1 例 1 件（低比重リポ蛋白増加）、治療期開始後にペマフィブラート 0.1 mg/日群で 2 例 2 件（咳嗽、血中カリウム増加）、0.2 mg/日群で 1 例 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、計 4 例 4 件であった。また、休薬に至った有害事象は、治療期開始前にプラセボ群で 1 例 1 件（虚血性大腸炎）、治療期開始後にペマフィブラート 0.4 mg/日群で 1 例 1 件（発疹）、計 2 例 2 件であった。これら 6 例 6 件の有害事象のうち、血中カリウム増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、ペマフィブラートとの因果関係が否定できなかった。程度を評価しなかった臨床検査値の異常変動を除いて、いずれの事象も軽度であり、転帰は全て回復であった。

また、ペマフィブラートを投与した群で、肝機能に関する有害事象として、肝機能異常（0.4 mg/日群で 1 例 1 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.1 mg/日群で 1 例 1 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.1 mg 及び 0.2 mg/日群で各 1 例 1 件）、血中ビリルビン増加（0.2 mg/日群で 1 例 1 件）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0.2 mg/日群で 1 例 1 件）、肝機能検査異常（0.1 mg/日群で 3 例 4 件、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群で各 1 例 1 件）認められた。その他、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.2 mg/日群で 1 例 1 件、0.4 mg/日群で 3 例 4 件）、心電図 QT 延長（0.2 mg/日群で 1 例 1 件）を認め、重要な有害事象として取り上げた。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

1) 「子宮頚部癌」 [K87713-HS006、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 日）
被験者識別コード: K87713-HS006
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）[注 1)]: 56、腹囲（cm）: 97.5、身長（cm）: 157.3、体重（kg）[注 1)]: 70.45、BMI（kg/m^2）[注 1)]: 28.47
飲酒習慣: 無、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: 虫垂切除術
合併症: 高血圧症、2 型糖尿病、花粉症、頚椎症、表層性胃炎、脂肪肝

有害事象名: 子宮頸がん
MedDRA PT [注2)]: 子宮頚部癌
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)]: 84、持続期間（日）[注4)]: 93
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: その他、転帰: 軽快
ペマフィブラートとの関連性[注5)]: 関連なし
ピタバスタチンとの関連性[注5)]: 関連なし
有害事象コメント: 癌病変のサイズから治験開始前から発現していたと考えられるため治験薬との因果関係はないと考える。他院にて入院及び摘出術等を実施し化学療法を予定している。他院専門医が今後もフォローを継続するため、治験としての追跡調査は終了と判断する。

前治療薬: イコサペント酸エチル粒状カプセル 900 mg「日医工」[注6)]、リバロ錠 2 mg [注6)]

併用薬: アレロック OD 錠 5 [注6)]、エリーテン注 10 mg/2 mL [注6)]、ガモファー注射 20 mg [注6)]、グリメピリド錠 0.5 mg「日医工」[注6)]、ディオバン錠 80 mg [注6)]、ファモチジン D 錠 10 mg「サワイ」[注6)]、プリンペラン錠[注6)]、モーラステープ 20 mg [注6)]、ユエキンキープ輸液 200 mL [注6)]、ロキソニン錠 60 mg [注6)]

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)]）]
: 性器出血（54、3）

経緯:
2013/2/28: 同意取得。
2013/3/7: 治験薬ピタバスタチン内服開始。
2013/4/18: 治験薬ペマフィブラート内服開始。
2013/6/10 頃:不正出血様の帯下あり、2～3 日継続。
2013/6/24: 当院婦人科受診。
経膣エコー実施し、子宮膣部後唇に易出血性の腺腫様腫大あり。細胞診実施。
2013/7/4: 治療期 12 週の規定 VISIT にて来院。治験薬ペマフィブラート当日朝分内服にて服薬終了。
細胞診の結果説明のため婦人科受診。
細胞診結果クラス IV、子宮頸がん疑いにて 7/10 コルポスコピー予約。
2013/7/10: コルポスコピー実施し、子宮頸がん診断される。病変組織バイオプシー実施。
2013/7/18: PET-CT 実施。
2013/7/26: 子宮卵巣 MRI 実施。
2013/7/29: 手術目的にて紹介先の病院を受診。

2013/8/26: 手術目的にて紹介先の病院に入院。
2013/8/29: 腹式広汎子宮全摘 + 両側付属器摘出術施行。
術中出血量 560 mL、自己血輸血 400 mL 実施。
病理所見: Cervical cancer. mucinous adenocarcinoma. endocervical type, pT1b1
No metastasis to the lymph nodes
2013/9/15: 術後経過良好にて、紹介先の病院を退院される。
排尿障害があり自己導尿を指導されていた。退院前 Cr 値は 0.7 mg/dL。
10/4 再診時、今後の治療方針決定予定。
2013/9/28: 退院時より左腰部痛、食欲不振が持続。4、5 日前からほとんど食事摂取できない状態であり、腰部痛・胃部不快感著明なため本日当院外来受診。採血検査にて Cr 5.12 mg/dL、BUN 57.6 mg/dL、K 5.3 mEq/L。CT にて腹水貯留と右水腎症を確認。急性腎不全の診断で入院となる。
輸液負荷、サムスカ錠投与。ディオバン、アマリール、リバロ、エパデール中止。
急性腎不全は子宮頸がんとの直接的な因果関係はなく、術後の経過及び食事摂取ができない状況によるものと考えるため、これまで報告をしていた子宮頸がんの重篤な有害事象に関する報告書の続報として当該事象を報告する。
2013/9/29: 手術を実施した病院で今後の経過をフォローするため転院となる。
子宮頸がんに関しては今後化学療法の方針。
2013/10/10: 手術を実施した病院より、病理診断等の情報を入手。
子宮頸がんと当該治験の因果関係は否定されており、今後は手術を実施した病院でフォローするため、治験としての追跡調査は終了と判断する。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
癌病変のサイズから治験開始前から発現していたと考えられるため、治験薬（ピタバスタチン及びペマフィブラート）との因果関係はないと判断する。

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。

2) 「上肢骨折」 [K87713-ON028、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87713-ON028
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）[注 1)]: 37、腹囲（cm）: 104.5、身長（cm）: 173.9、体重（kg）[注 1)]: 80.5、BMI（kg/m^2）[注 1)]: 26.62
飲酒習慣: つき合い程度　ビール 500 mL、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 片頭痛、高尿酸血症、外傷性頸部症候群、高血圧症

有害事象名: 骨折（左腕）
MedDRA PT 注 2): 上肢骨折
MedDRA SOC 注 2): 傷害、中毒および処置合併症
発現時期（日）注 3): 26、持続期間（日）注 4): 89
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
ペマフィブラートとの関連性注 5): 関連なし
ピタバスタチンとの関連性注 5): 関連なし
有害事象コメント: 転倒による事象発現にて因果関係は否定できる。治験薬との因果関係は否定でき、かつ症状軽快していることから追跡は不要と考えられる。

前治療薬: リピディルカプセル 100
併用薬: アトミフェン錠 200 注 6)、アレロック OD 錠 5 mg 注 6)、アントブロン錠 15 mg 注 6)、イミグラン錠 50 注 6)、イミグラン点鼻液 20 注 6)、クラビット錠 250 mg 注 6)、コニール錠 4 mg 注 6)、コリオパン錠 10 mg 注 6)、サルタノールインヘラー100 μg 注 6)、シングレア錠 10 mg 注 6)、ソセゴン注射液 15 mg 注 6)、ソリタ T3 号輸液注 6)、ドンペリドン錠 10 mg 注 6)、ノルニチカミン注注 6)、ビオスリー配合錠注 6)、ビタダン配合錠注 6)、ブスコパン注 20 mg 注 6)、ブドウ糖注 20%注 6)、ブルフェン錠 100 注 6)、ペオン錠 80 mg 注 6)、ペラプリン注 10 mg 注 6)、ホクナリンテープ 2 mg 注 6)、ホフバン錠 10 mg 注 6)、ポピヨードガーグル液 7%注 6)、ミオナール錠 50 mg 注 6)、ミグシス錠 5 mg 注 6)、ムコスタ錠 100 mg 注 6)、メジコン錠 15 mg 注 6)、モーラスパップ 30 mg 注 6)、レバミピド錠 100 mg「杏林」注 6)、ロペラミド塩酸塩カプセル 1 mg「タイヨー」注 6)

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)）]: 鼻咽頭炎（-97、6）、高血圧（-46、160）、鼻咽頭炎（-29、30）、細菌性胃腸炎（2、11）、喘息（4、6）、鼻咽頭炎（45、7）

経緯:
2013/2/13: 同意取得及び仮登録。
2013/2/19: ピタバスタチン投与開始。
2013/5/28: 本登録。ペマフィブラート投与開始。
2013/6/24: 被験者より電話連絡あり、以下を聴取した。
6/22 に走った際、つまずいて転倒し左腕を骨折した。同日他院に入院し、6/24 午後に手術、6/25 に退院予定である。担当医へは治験参加カードを提示し、治験参加及び併用禁止薬について連絡済みである。治験薬の服用は継続中。
入院先の主治医へ連絡し、併用禁止薬使用の予定はないことを確認し、治験は継続と判断した。
2013/6/26: 治験薬処方のため、被験者は当院来院し、以下を聴取した。

6/24 に手術施行。経過観察の後、本日退院。今後もリハビリ目的にて他院へ通院予定。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
転倒による事象発現にて、治験薬との因果関係は否定できる。
つまずいたことによる転倒であり、眩暈やふらつき等の症状はなかったことを被験者より聴取した。
今後は他院にてフォロー予定であり、重篤な有害事象としての報告は今回の報告をもって終了とする。

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。

3) 「不全片麻痺」 [K87713-OW023、ピタバスタチン 2 mg/日（1 日 1 回）、日本人]
Screening 期脱落症例のため叙述なし

注 1) ペマフィブラート治験薬投与開始時
注 2) MedDRA/J Ver. 16.1
注 3) ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-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
注 6) 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

(5) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

臨床検査値について、治療期 12 週時の治療期ベースラインからの変化量で、治療群間に統計学的に有意な用量反応性を示す臨床検査値が散見（血液学的検査値: 白血球数、白血球分画好中球比、白血球分画リンパ球比、白血球分画好中球数、血小板数、フィブリノゲン、PT（INR）、血液生化学的検査値: 総蛋白、アルブミン、A/G 比、尿素窒素、クレアチニン、ALT、γ-GPT、LDH、ALP、ChE、Ca、）されたものの、各検査項目とも臨床的に問題となるような特記すべき変化・傾向は認めなかった。

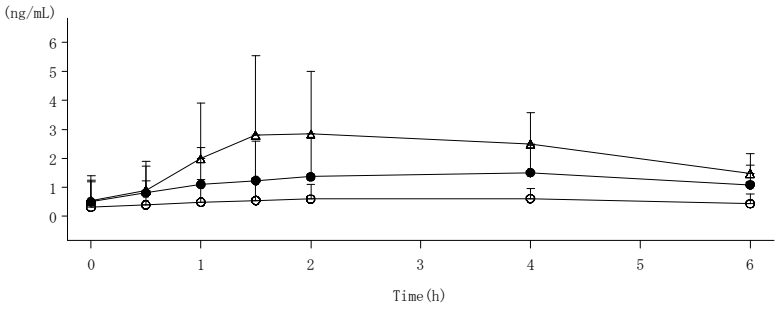
生理学的検査値について、治療群間に統計学的に有意な用量反応性を認めた項目はなかった。

2.7.6.23.6 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

薬物動態解析対象集団を対象として、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 2.7.6.23-7（ノーマルスケール）及び図 2.7.6.23-8（片対数スケール）に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-13）

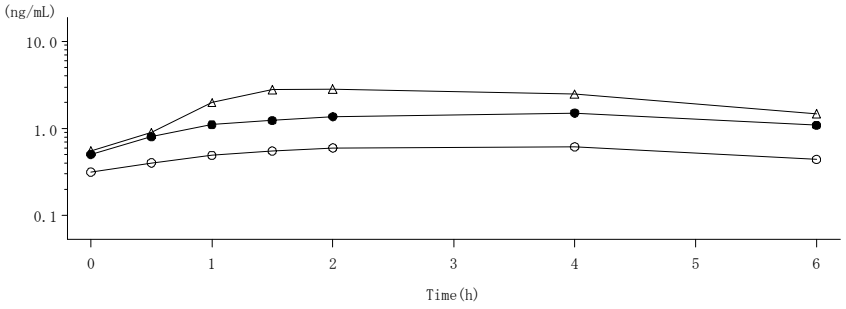


K-877 0.1 mg/day (twice daily)(N)	20	19	20	20	20	20	19
K-877 0.2 mg/day (twice daily)(N)	25	25	25	25	25	24	22
K-877 0.4 mg/day (twice daily)(N)	17	17	17	17	17	17	17

Dose ○ ○ ○ K-877 0.1 mg/day (twice daily) ● ● ● K-877 0.2 mg/day (twice daily) △ △ △ K-877 0.4 mg/day (twice daily)

K-877: Pemafibrate
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-5 から引用

図 2.7.6.23-7 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）



K-877 0.1 mg/day (twice daily)(N)	20	19	20	20	20	20	19
K-877 0.2 mg/day (twice daily)(N)	25	25	25	25	25	24	22
K-877 0.4 mg/day (twice daily)(N)	17	17	17	17	17	17	17

Dose ⊖⊖⊖ K-877 0.1 mg/day (twice daily) ●●● K-877 0.2 mg/day (twice daily) △△△ K-877 0.4 mg/day (twice daily)

K-877: Pemafibrate
K-877-13(資料 5.3.5.1-3)図 11.4-6 から引用

図 2.7.6.23-8 ペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の推移
（平均値、片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

(2) 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を対象として、12 週時（最終投与日）のペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6}$（朝投与後 6 時間までの AUC）をペマフィブラートの用量群別に表 2.7.6.23-25 に示した。

Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6}$ は、ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日群の順で高値を示した。

表 2.7.6.23-25 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び AUC_{0-6}（薬物動態解析対象集団）

		0.1 mg/日 (1 日 2 回)群	0.2 mg/日 (1 日 2 回)群	0.4 mg/日 (1 日 2 回)群
Cmax (ng/mL)	n	20	24	17
	Mean(SD)	0.898(0.794)	2.026(1.276)	3.857(2.217)
	GeoMean(CV)	0.740(88.4)	1.798(63.0)	3.432(57.5)
AUC_{0-6} (ng·h/mL)	n	20	24	17
	Mean(SD)	3.170(2.525)	7.129(5.302)	13.018(6.191)
	GeoMean(CV)	2.670(79.6)	6.045(74.4)	11.663(47.6)

K-877-13(資料 5.3.5.1-3)表 11.4-31 から引用改変

2.7.6.23.7 結論

ピタバスタチン投与下で TG 高値かつ non HDL-C 高値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.1 mg、0.2 mg 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 12 週間併用投与したとき、有効性では、主要評価項目である空腹時血清 TG の低下作用について、用量反応関係及びペマフィブラート全用量群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、点推定値では 0.1 mg/日群と比較し 0.2 mg/日群及び 0.4 mg/日群でより強く TG の低下が認められた。その他の副次的評価項目に対する本剤の臨床的な改善効果が、プラセボ群に比して、統計学的有意性をもって確認された。

安全性では、有害事象及び副作用の発現割合に用量反応性を認めず、有害事象の多くは軽度で、高度の事象は認めなかった。以上から、ペマフィブラートはピタバスタチンとの併用下でも安全に使用できることが示された。

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）

（評価資料: 5.3.5.1-4）

2.7.6.24.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 第 III 相フェノフィブラートとの比較検証試験
治験の種類	検証的試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間投与したときの空腹時血清 TG 低下率について、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）に対する非劣性を検証する。
治験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.24-1 に示した。 治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期（8 週間以内）に 2 回（リトライを含め最大 4 回）の検査を実施し、適格性を判断した。適格となった被験者を 3 群[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群]に 1:1:1 の比率で割付けた。 治療期（24 週間）の間、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群又はペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群では、それぞれペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）及びフェノフィブラートプラセボ（1 日 1 回）を投与し、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群では、ペマフィブラートプラセボ（1 日 2 回）及びフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）を投与した。 なお、併用禁止薬又は脂質異常症治療薬を使用していた場合、同意取得後に当該薬剤を中止し、スクリーニング検査前に Washout 期間を設けることとした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 治療期開始の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導を実施している者 2) 男性又は閉経後女性 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 4) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者 5) スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性

項目	内　容
	(2) 除外基準 1) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 500 mg/dL を超える者 2) スクリーニング期間を含む治験期間中に他の脂質異常症治療薬の投与が必要な者（脂質異常症治療薬を使用していた場合は 4 週間以上間隔を空けてスクリーニング検査 1 回目を実施する。プロブコールを使用していた場合は 8 週間以上間隔を空ける） 3) 1 型糖尿病患者又はコントロール不良の 2 型糖尿病[スクリーニング検査時の HbA1c(NGSP 値) ≥ 8.0%]を合併する者 4) コントロール不良の高血圧症を合併する者（スクリーニング検査時の収縮期血圧 ≥ 160 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 100 mmHg） 5) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 6) スクリーニング検査の血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の者 7) 胆嚢疾患のある者又は胆石の既往歴のある者 8) スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者 9) スクリーニング検査の CK が基準値上限の 5 倍を超える者 10) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞の既往がある者 11) NYHA Class 3 以上の心不全を合併する者 12) 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 13) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 14) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 15) アルコール依存症の者、薬物依存症の者 16) 常習的に過量のアルコールを摂取している者 17) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 18) ペマフィブラートを投与された経験のある者 19) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 225 例 ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 75 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 75 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 75 例 (2) 無作為割付時: 225 例 ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 75 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 74 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 76 例 [被験者数の設定根拠] 第 II/III 相比較検証試験の空腹時血清 TG 初期値 500 mg/dL 未満の被験者の 8

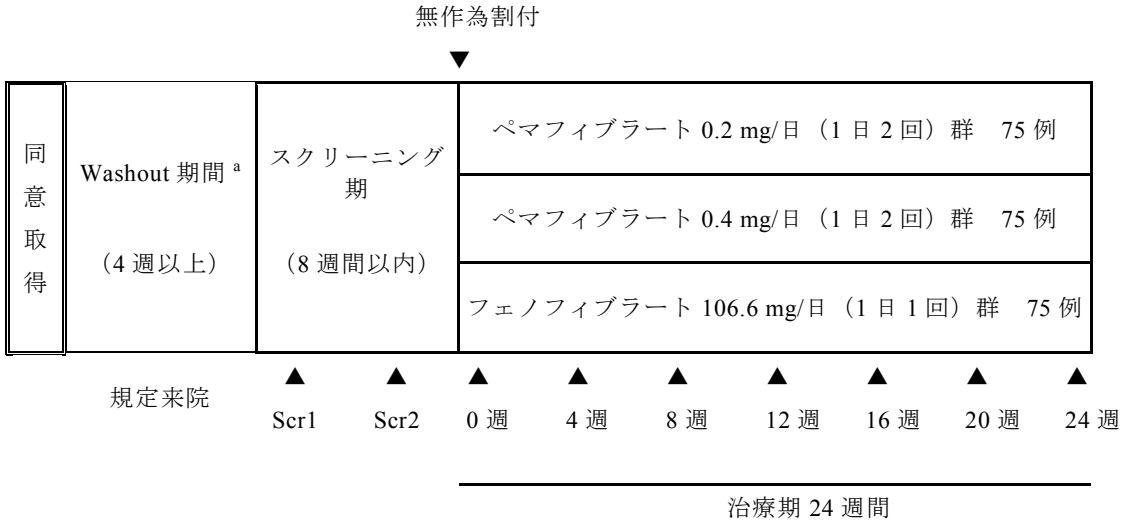
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-17）

項目	内　容
	週以降の TG 変化率のデータを用いて、個体間分散及び個体内分散を検討した結果、個体間分散は 260、個体内分散は 210 と算出された。本治験の分散を同様であると仮定し、ペマフィブラートとフェノフィブラート 106.6 mg/日の TG 低下率を同程度と仮定した場合、繰り返し測定型共分散分析にて、非劣性マージン 10%で非劣性が検証できる確率を検出力とし、必要となる被験者数を求めた。その結果、主解析である非劣性の検討において、検出力が 80%以上となるためには、1 群あたり 66 例が必要と算出され、中止・脱落も考慮し各群 75 例とした。 なお、第 II/III 相比較検証試験の結果から、ペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日の TG 低下率を-42%及び-50%、フェノフィブラート 106.6 mg/日の TG 低下率を-39%[注 1)]と仮定した場合、非劣性の検証を行った後に閉手順のもとで優越性の検討を行う際の検出力は、1 群 66 例では、0.4 mg/日との比較で 94.4%、0.2 mg/日との比較で 17.9%となった。 注 1) 微粉化フェノフィブラートカプセル 100 mg/日（フェノフィブラート錠 80 mg/日）と 200 mg/日（フェノフィブラート錠 160 mg/日）の結果から、TG 低下率に対して直線関係を仮定して推定
治験薬	(1) ペマフィブラート: プラセボ錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠 3 種類の錠剤は識別不能であった。 (2) フェノフィブラート: プラセボ錠、53.3 mg 錠 2 種類の錠剤は識別不能であった。
用法・用量	• ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群: ペマフィブラート 0.1 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与 フェノフィブラートプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後に経口投与 • ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群: ペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与 フェノフィブラートプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後に経口投与 • フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群: ペマフィブラートプラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に経口投与 フェノフィブラート 53.3 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後に経口投与
投与期間	治療期 24 週間
評価項目	(1) 有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG 副次的評価指標: TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、HDL-C（直接法）、FFA、non HDL-C、Apo（AI、AII、AV、B）、リポ蛋白分画（HPLC）、VLDL-C（超遠心）、LDL-C（超遠心）、HDL-C（超遠心）、HDL_2-C（超遠心）、HDL_3-C（超遠心）、Apo B/AI、LDL-C/HDL-C、non HDL-C/HDL-C、グルコース、インスリン、グリコアルブミン、HOMA-R、HOMA-β、HbA1c（NGSP 値）、尿中アルブミン（クレアチニン補正）、hsCRP、FGF21、アディポネク

項目	内　容
	チン、レプチン、TNF-α、IL-1β、IL-6、ICAM-1、VCAM-1 1)　主要評価項目 • 治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースライン[注 1)]からの変化率 2)　副次的評価項目 • 治療期終了時[注 2)]の血清 TG、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、non HDL-C、HDL-C（直接法）のベースライン[注 1)]からの変化率 • 治療期終了時[注 2)]の血清 TG、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、non HDL-C、HDL-C（直接法）以外の副次的評価指標のベースライン[注 1)]からの変化 • 治療期終了時[注 2)]の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率 • 治療期終了時[注 2)]の各評価指標の測定値及びベースライン[注 1)]からの変化 注 1) 空腹時血清 TG、TC、HDL-C、non HDL-C、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、及びこれらから導出される変数: スクリーニング検査 1 回目及び 2 回目（適格性の判定に採用されたデータ）並びに治療期 0 週時の値の平均値 hsCRP、FGF21: スクリーニング検査 2 回目（適格性の判定に採用されたデータ）及び治療期 0 週時の値の平均値 その他の副次的評価指標: 治療期 0 週時の値 注 2) 治療期 24 週時又は中止時 (2)　安全性 主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿一般検査、内分泌検査） 1)　主要評価項目 • 治験薬投与後の有害事象発現割合及び副作用発現割合 2)　副次的評価項目 • 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週時からの変化量 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK、クレアチニンがカットオフ値[注 1)]を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値[注 1)]を下回った被験者の治療期全体での比率 注 1) カットオフ値 AST、ALT、γ-GTP: 基準値上限 × 3、× 5 ALP: 基準値上限 × 2.5、× 5 CK: 基準値上限 × 2.5、× 5、× 10 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL、2.0 mg/dL

項目	内　容
	フィブリノゲン: 基準値下限 × 1、× 0.75、× 0.5 Hb: 10.0 g/dL、8.0 g/dL、6.5 g/dL • 臨床検査値のマトリクス
評価スケジュール	表 2.7.6.24-2 参照
統計手法	特に断らない限り、統計的仮説検定の有意水準は 0.05、両側検定とし、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、12、16、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を行い、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性及び優越性の検討を以下の閉手順に従って実施した。なお、非劣性マージンは 10%とした。 [手順 1] ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討し、非劣性が主張できた場合は手順 2 に進むこととした。 [手順 2] ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する非劣性を検討し、非劣性が主張できた場合は手順 3 に進むこととした。 [手順 3] ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討し、優越性が主張できた場合は手順 4 に進むこととした。 [手順 4] ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討することとした。 2)　副次的評価項目 • 治療期終了時の血清 TG、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、non HDL-C、HDL-C（直接法）のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群とを比較した。 • 治療期終了時の血清 TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、non HDL-C、HDL-C（直接法）以外の副次的評価指標のベースラインからの変化（変化量又は変化率）について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群とを比較した。 • 治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、血清 HDL-C（直接法）≥

項目	内　容
	60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率及びその 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。 • 治療期終了時の各評価指標の測定値及びベースラインからの変化（変化量又は変化率）について、基本統計量を算出した。また、ベースラインからの変化について、値の性質に応じて 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を行った。 (2) 安全性 1) 主要評価項目 治験薬投与後の有害事象発現割合及び副作用発現割合について、Fisher の直接確率検定に基づき、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群とを比較した。また、発現割合の差の 95%信頼区間を求めた。 2) 副次的評価項目 • 生理学的検査値及び臨床検査値の治療期 0 週時からの変化量について、各投与群の基本統計量を時点ごとに算出し、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。カテゴリカルデータについては、各カテゴリー頻度を算出した。 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK、クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での比率及びその 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。 • 基準域をもとに「基準域下限未満（Lower）」、「基準域内（Normal）」、「基準域上限より大（Upper）」の 3 水準を用いて、臨床検査値のマトリクスを表示した。また、AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK、血清クレアチニン、フィブリノゲン及び Hb について、カットオフ値での判定を用いてマトリクスによる検討を行った。
治験責任医師名	[redacted] ほか計 10 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 10 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: 2014 年 8 月 11 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2015 年 5 月 11 日



Scr: スクリーニング検査
a: 併用禁止薬又は脂質異常症治療薬を使用していた場合は Washout 期間を設けた
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)図 9.1-1 から引用改変

図 2.7.6.24-1 治験デザイン

表 2.7.6.24-2 治験のスケジュール

	同意取得	スクリーニング期		治療期						
来院時点		Scr1	Scr2	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週/中止 [a]
許容範囲（日）	-	-56～-3[b]		-	21～35	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175
同意取得	O									
被験者背景の調査	O	O	O							
診察・問診		O	O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査		O	O	O	O	O	O	O	O	O
血液学的検査			O	O	O	O	O	O	O	O
血液生化学的検査			O	O	O	O	O	O	O	O
ホモシステイン、シスタチン C 以外			O	O	O	O	O	O	O	O
ホモシステイン			O	O						O
シスタチン C				O						O
脂質関連検査										
TG、TC、LDL-C（直接法、Friedewald 式[c]）、HDL-C（直接法）、non HDL-C[c]		O	O	O	O	O	O	O	O	O
FFA、VLDL-C（超遠心）、LDL-C（超遠心）、HDL-C（超遠心）、HDL_2-C（超遠心）、HDL_3-C（超遠心）、Apo AI、Apo AII、Apo AV、Apo B				O			O			O
リポ蛋白分画（HPLC）				O						O
リポ蛋白分画（PAGE）				O						
糖関連検査										
HbA1c（NGSP 値）			O	O			O			O
グルコース、インスリン、グリコアルブミン、HOMA-R[c]、HOMA-β[c]				O			O			O
血液特殊検査										
FGF21、hsCRP			O	O						O
アディポネクチン、レプチン、IL-1β、IL-6、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1				O						O
内分泌検査				O						O
尿検査										
尿中アルブミン（Cr 補正）			O	O			O			O
定性、沈渣			O	O	O	O	O	O	O	O
有害事象の確認		O	O	O	O	O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査、-: 該当せず

a: 中止時は可能な限り 24 週時と同一の観察検査を実施することとした

b: リトライした場合は直近 2 回のスクリーニング検査を本許容範囲の対象とすることとした。参考値等による再検査を除き、スクリーニング検査日の間隔は 13 日間以上とした。追加の検査及び最終スクリーニング検査実施日から治験薬の投与開始までの間隔は 3 日以上とした

c: 計算式により算出する項目

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 9.5-1 から引用

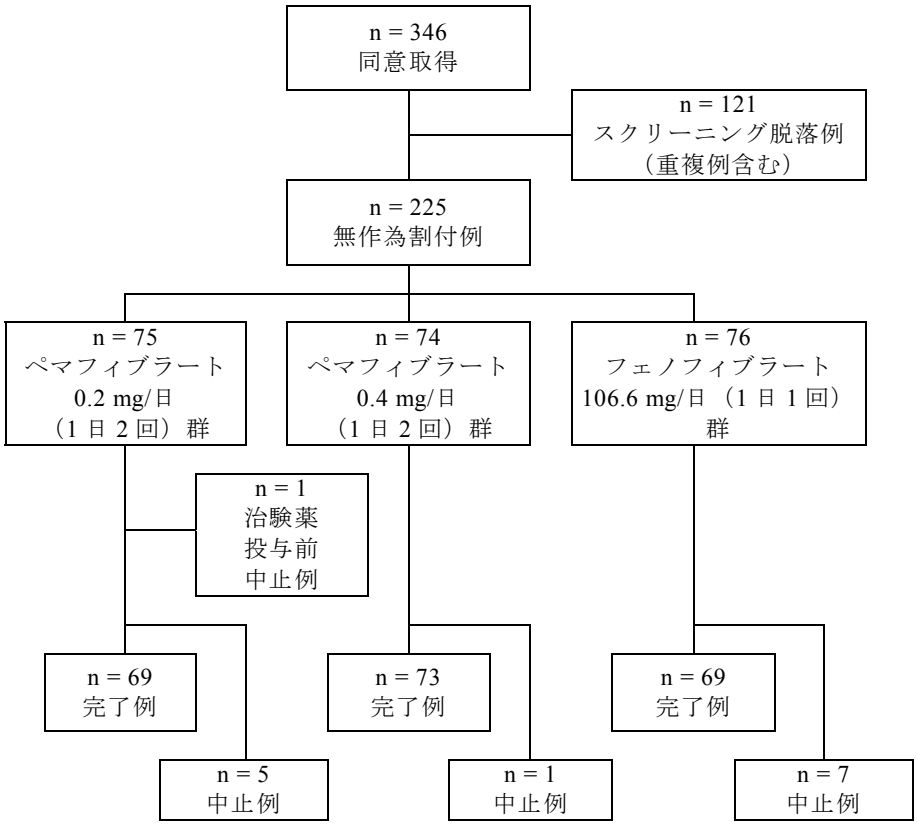
2.7.6.24.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.24-2 及び表 2.7.6.24-3 に、スクリーニング期脱落例の内訳を表 2.7.6.24-4 に示した。

同意を取得した被験者は 346 例で、スクリーニング期に 121 例が脱落し、225 例が無作為割付けされた。これらの被験者のうちペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の 1 例が、被験者からの中止の申し入れにより治験薬投与前に中止した。したがって、治験薬を投与された被験者は 224 例で、内訳はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 74 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 74 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 76 例であった。

治験薬投与後、13 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 5 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 1 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群 7 例]が中止し、211 例が治験を完了した。フェノフィブラート群では、肝機能の悪化による中止がペマフィブラート各用量群よりも多く認められた。



K-877-17(資料 5.3.5.1-4)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.24-2 被験者の内訳

表 2.7.6.24-3 被験者の内訳（例）

	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)群	合計
同意取得				346
スクリーニング期脱落				121
無作為割付	75	74	76	225
投与前中止	1	0	0	1
同意の撤回又は中止の申し入れ	1	0	0	1
治験薬投与	74	74	76	224
完了	69	73	69	211
中止	5	1	7	13
同意の撤回又は中止の申し入れ	2	0	0	2
有害事象の発現により治験継続が困難[a]	2	1	2	5
肝機能の悪化(AST、ALT が 2 回連続で基準値上限の 2.5 倍以上)	1	0	4	5
その他[b]	0	0	1	1

a: ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群: 関節炎(1)、胆石症(1)、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群: 下咽頭癌(1)、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群: 腹部不快感、浮動性めまい、ほてり及び下痢(1)(同一被験者)、肝機能異常(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)(1) (同一被験者)

b: 腎機能の悪化が継続し、治験薬再開が遅れ休薬期間が長くなり服薬率が低くなるため、治験責任医師又は治験分担医師が中止を判断

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 10.1-1 から引用改変

表 2.7.6.24-4 スクリーニング期脱落例の内訳

選択基準に不適合(94)	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上でない(55)[a]、スクリーニング検査の血清 HDL-C が 2 回連続 50 mg/dL 未満の男性又は 55 mg/dL 未満の女性でない(51)[a]
除外基準に抵触(22)	治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者(9)、スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 500 mg/dL を超える者(7)、スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える者又は肝障害の合併のある者(3)、ペマフィブラートを投与された経験のある者(2)、同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者(1)
その他(5)	同意撤回(2)、許容範囲内の 0 週来院ができなかった(1)、中止申し入れ(1)、被験者から同意の撤回又は中止の申し入れがあった(1)

( ): 被験者数

a: 12 例が同一被験者

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 10.1-2 から引用改変

(2) 解析したデータセット

解析対象被験者の内訳を表 2.7.6.24-5 に示した。

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性の解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

無作為割付けされた 225 例のうち、治験薬を投与されなかった 1 例及び投与後のデータがない 1 例[いずれもペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群]を除外し､223 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 73 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 74 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群 76 例]を安全性解析対象集団に採用した。FAS には、安全性解析対象集団 223 例全てを採用した。また、FAS から 12 例を除外した 211 例を PPS に採用した。PPS からの除外理由は、服薬不良、不適合例[除外基準 16(常習的に過量のアルコールを摂取している者)抵触]であった。

表 2.7.6.24-5 解析対象被験者の内訳（例）（無作為割付けされた被験者）

解析対象集団		ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 75)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 74)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)群 (n = 76)	合計 (n = 225)
安全性解析対象集団	採用	73	74	76	223
	不採用	2	0	0	2
	投与前中止	1	0	0	1
	投与後データなし	1	0	0	1
FAS	採用	73	74	76	223
	不採用	0	0	0	0
PPS	採用	69	71	71	211
	不採用	4	3	5	12
	服薬不良	2	0	3	5
	不適合例(除外基準 16 抵触)	2	3	2	7

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.1-1 から引用改変

2.7.6.24.3 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 2.7.6.24-6（連続データ）及び表 2.7.6.24-7（カテゴリカルデータ）に示した。

表 2.7.6.24-6 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）
（安全性解析対象集団）

Demographics	_	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)	Total (n = 223)
Age (yr)	Mean(SD)	53.1(10.8)	53.4(10.3)	52.9(11.6)	53.2(10.9)
	Min.	25	31	25	25
	Med.	51.0	52.5	51.0	52.0
	Max.	78	80	76	80
Height (cm)	Mean(SD)	167.95(8.47)	168.51(8.16)	167.80(9.35)	168.08(8.65)
	Min.	148.0	150.4	145.0	145.0
	Med.	169.70	168.10	168.85	168.80
	Max.	183.0	189.2	186.1	189.2
Abdominal circumference (cm)	Mean(SD)	92.47(9.23)	94.34(10.90)	92.86(9.81)	93.22(9.99)
	Min.	74.2	76.0	71.0	71.0
	Med.	91.40	93.65	91.50	91.50
	Max.	117.9	138.7	122.0	138.7
Body weight (kg)	Mean(SD)	74.16(14.72)	76.68(15.05)	73.81(15.21)	74.88(14.98)
	Min.	45.3	45.0	47.1	45.0
	Med.	74.50	73.65	72.40	73.50
	Max.	112.6	137.3	116.6	137.3
BMI (kg/m^2)	Mean(SD)	26.08(3.51)	26.89(4.15)	26.01(3.66)	26.33(3.79)
	Min.	18.8	19.4	19.0	18.8
	Med.	25.77	25.86	25.43	25.66
	Max.	34.7	44.6	37.9	44.6
TG (mg/dL)	Mean(SD)	242.4(53.3)	233.3(60.8)	235.6(71.7)	237.1(62.4)
	Min.	162	137	149	137
	Med.	233.3	217.8	218.2	225.7
	Max.	431	454	551	551
HDL-C(Direct method) (mg/dL)	Mean(SD)	41.4(5.2)	42.2(4.5)	41.7(5.2)	41.7(5.0)
	Min.	28	32	30	28
	Med.	42.3	42.3	42.0	42.0
	Max.	52	52	52	52
TC (mg/dL)	Mean(SD)	232.7(30.1)	228.8(29.2)	226.3(28.9)	229.2(29.4)
	Min.	173	168	169	168
	Med.	225.0	230.7	221.2	223.3
	Max.	299	309	341	341

表 2.7.6.24-6 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)	Total (n = 223)
LDL-C(Direct method) (mg/dL)	Mean(SD)	157.8(29.2)	154.0(27.4)	152.6(26.1)	154.8(27.5)
	Min.	93	102	98	93
	Med.	153.0	154.3	150.3	152.7
	Max.	221	224	267	267
non HDL-C (mg/dL)	Mean(SD)	191.3(27.1)	186.6(29.0)	184.7(27.6)	187.5(27.9)
	Min.	140	129	132	129
	Med.	184.3	186.3	179.3	183.7
	Max.	247	273	297	297
HbA1c(NGSP 値) (%)	Mean(SD)	5.93(0.45)	5.82(0.45)	5.80(0.34)	5.85(0.42)
	Min.	4.6	4.9	4.6	4.6
	Med.	5.80	5.80	5.80	5.80
	Max.	8.1	7.9	6.8	8.1
eGFRcreat (mL/min/1.73m^2)	Mean(SD)	80.0(16.2)	80.4(14.9)	77.3(16.3)	79.2(15.8)
	Min.	39	48	52	39
	Med.	79.9	79.1	74.6	78.8
	Max.	119	122	139	139
eGFRcys (mL/min/1.73m^2)	Mean(SD)	99.4(20.0)	99.4(16.1)	96.0(18.6)	98.3(18.3)
	Min.	53	63	56	53
	Med.	99.3	99.1	95.3	98.0
	Max.	160	134	136	160

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.1.3.1 から引用改変

表 2.7.6.24-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）

Demographics	_	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)	Total (n = 223)
Age category (yr)	< 65	59(80.8)	65(87.8)	60(78.9)	184(82.5)
	65 ≤	14(19.2)	9(12.2)	16(21.1)	39(17.5)
	Total	73	74	76	223
Sex	Male	58(79.5)	61(82.4)	62(81.6)	181(81.2)
	Female	15(20.5)	13(17.6)	14(18.4)	42(18.8)
	Total	73	74	76	223

表 2.7.6.24-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)	Total (n = 223)
BMI category (kg/m^2)	< 25	30(41.1)	27(36.5)	34(44.7)	91(40.8)
	25 ≤	43(58.9)	47(63.5)	42(55.3)	132(59.2)
	Total	73	74	76	223
Smoking habit	Current	35(47.9)	29(39.2)	31(40.8)	95(42.6)
	Former	13(17.8)	24(32.4)	22(28.9)	59(26.5)
	Never	25(34.2)	21(28.4)	23(30.3)	69(30.9)
	Total	73	74	76	223
Drinking habit	No	40(54.8)	26(35.1)	38(50.0)	104(46.6)
	Yes	33(45.2)	48(64.9)	38(50.0)	119(53.4)
	Total	73	74	76	223
Type 2 diabetes mellitus	Absent	62(84.9)	66(89.2)	72(94.7)	200(89.7)
	Impaired glucose tolerance	6(8.2)	3(4.1)	3(3.9)	12(5.4)
	Present	5(6.8)	5(6.8)	1(1.3)	11(4.9)
	Total	73	74	76	223
Hypertension	Absent	55(75.3)	50(67.6)	57(75.0)	162(72.6)
	Present	18(24.7)	24(32.4)	19(25.0)	61(27.4)
	Total	73	74	76	223
Metabolic syndrome	Absent	36(49.3)	37(50.0)	40(52.6)	113(50.7)
	Present	37(50.7)	37(50.0)	36(47.4)	110(49.3)
	Total	73	74	76	223
Myocardial infarction	Absent	73(100.0)	74(100.0)	76(100.0)	223(100.0)
	Present	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	73	74	76	223
Stroke	Absent	73(100.0)	74(100.0)	74(97.4)	221(99.1)
	Present	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)	2(0.9)
	Total	73	74	76	223
Phenotype of hyperlipoproteinemia (WHO)	I	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IIa	5(6.8)	5(6.8)	5(6.6)	15(6.7)
	IIb	43(58.9)	54(73.0)	52(68.4)	149(66.8)
	III	2(2.7)	0(0.0)	1(1.3)	3(1.3)
	IV	23(31.5)	15(20.3)	18(23.7)	56(25.1)
	V	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Collection not	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	73	74	76	223

表 2.7.6.24-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)	Total (n = 223)
Primary hyperlipidemia	Absent	73(100.0)	73(98.6)	75(98.7)	221(99.1)
	Familial hypercholesterolemia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Familial combined hyperlipidemia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Familial type IV hyperlipoproteinemia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Other	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Unknown	0(0.0)	1(1.4)	1(1.3)	2(0.9)
	Collection not	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	73	74	76	223
Risk category	Primary prevention (category I)	16(21.9)	25(33.8)	20(26.3)	61(27.4)
	Primary prevention (category II)	41(56.2)	35(47.3)	42(55.3)	118(52.9)
	Primary prevention (category III)	16(21.9)	14(18.9)	14(18.4)	44(19.7)
	Secondary prevention	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Collection not	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	73	74	76	223
HDL-C(Direct method) category (mg/dL)	< 40	26(35.6)	21(28.4)	30(39.5)	77(34.5)
	40 ≤	47(64.4)	53(71.6)	46(60.5)	146(65.5)
	Total	73	74	76	223
eGFRcreat category (mL/min/1.73m^2)	90 ≤	15(20.5)	18(24.3)	12(15.8)	45(20.2)
	60 ≤ < 90	50(68.5)	52(70.3)	55(72.4)	157(70.4)
	30 ≤ < 60	8(11.0)	4(5.4)	9(11.8)	21(9.4)
	< 30	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	73	74	76	223
eGFRcys category (mL/min/1.73m^2)	90 ≤	54(74.0)	59(79.7)	45(59.2)	158(70.9)
	60 ≤ < 90	18(24.7)	15(20.3)	29(38.2)	62(27.8)
	30 ≤ < 60	1(1.4)	0(0.0)	2(2.6)	3(1.3)
	< 30	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	73	74	76	223

K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.1.1.3.2 から引用改変

2.7.6.24.4 有効性の結果

有効性の主な解析対象集団である FAS の結果を以下に示した。

2.7.6.24.4.1 主要評価項目

主要評価項目である治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とし、治療期 8、12、16、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析（交互作用項を含まない）を行った結果を表 2.7.6.24-8 に示した。

ベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%信頼区間）は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で-46.226%（-50.122%、-42.329%）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で-45.850%（-49.678%、-42.023%）、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群で-39.685%（-43.511%、-35.858%）であり、全ての投与群で統計学的に有意な低下を認めた（いずれも $p < 0.001$）。

また、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で-6.541%（-12.004%、-1.078%）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で-6.166%（-11.576%、-0.755%）であった。手順 1 としてペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する非劣性を検討した結果、最小二乗平均の差の 95%信頼区間上限が非劣性マージン 10%を下回っており、非劣性が検証された。手順 1 で非劣性が検証されたため、手順 2 としてペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する非劣性を検討した。その結果、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でも最小二乗平均の差の 95%信頼区間上限が非劣性マージン 10%を下回っており、非劣性が検証された。

非劣性が主張できたことから、手順 3 としてペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート群に対する優越性を検討した。その結果、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群の差は統計学的に有意であり（$p = 0.026$）、優越性が認められた。手順 3 で優越性が認められたため、手順 4 としてペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群に対する優越性を検討した。その結果、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群と同様、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でもフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群との差は統計学的に有意であり（$p = 0.019$）、優越性が認められた。

表 2.7.6.24-8 治療期 8、12、16、20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	n[a]	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily)	72	-46.226	1.977	216.3	-50.122,-42.329	-23.383	0.000**
Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily)	74	-45.850	1.942	214.4	-49.678,-42.023	-23.612	0.000**
Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily)	76	-39.685	1.942	221.9	-43.511,-35.858	-20.439	0.000**
Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) - Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily)	-	-6.541	2.772	219.1	-12.004,-1.078	-2.360	0.019*
Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) - Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily)	-	-6.166	2.745	218.1	-11.576,-0.755	-2.246	0.026*

Estimate: Least Squares Means
Test: Repeated ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$、-: 該当せず
a: The number of subjects who had the Week 8 measurement
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-1 及び表 11.4-2 から作成

2.7.6.24.4.2 副次的評価項目

(1) 治療期終了時の空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標のベースラインからの変化

1) 空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]

空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]のベースラインからの変化について、治療期終了時（LOCF）の解析結果を表 2.7.6.24-9 に示した（主な評価指標を抜粋）。なお、脂質関連検査では変化率を、糖関連検査、尿検査及び血液特殊検査では変化量を用いて解析した。

ペマフィブラートの投与によってベースラインに対して統計学的に有意な減少を認めた項目は TG、TC、LDL-C（直接法）、non HDL-C、FFA、Apo B、VLDL-C（超遠心）及びグルコースであり、増加を認めた項目は HDL-C（直接法）、Apo AI、Apo AII、HbA1c（NGSP 値）及び FGF21（実測値及び対数変換値）であった。

フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群と比較して、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意な増加を認めた項目は Apo AI 及び Apo AII であり、減少を認めた項目はグリコアルブミンであった。また、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群と比較して、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意な増加を認めた項目は Apo AII、HbA1c（NGSP 値）及び FGF21（対数変換値）であり、減少を認めた項目は VLDL-C（超遠心）であった。

表 2.7.6.24-9 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）

項目	-	Statistic	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (N = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (N = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (N = 76)
TG		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	242.4(53.3)	233.3(60.8)	235.6(71.7)
	% Change	Mean(SD)	-42.79(31.98)	-42.82(24.09)	-41.09(19.96)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-1.801(4.231)	-1.697(4.213)	-
		p[c]	0.671	0.687	-
TC		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	232.7(30.1)	228.8(29.2)	226.3(28.9)
	% Change	Mean(SD)	-5.20(12.98)	-3.41(13.54)	-5.95(11.68)
		p[b]	0.001**	0.034*	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	1.815(1.937)	2.963(1.924)	-
		p[c]	0.350	0.125	-
LDL-C (直接法)		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	157.8(29.2)	154.0(27.4)	152.6(26.1)
	% Change	Mean(SD)	-6.29(19.22)	-3.51(19.98)	-6.30(16.91)
		p[b]	0.007**	0.135	0.002**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	1.373(2.850)	3.168(2.833)	-
		p[c]	0.630	0.265	-
LDL-C (Friedewald 式)		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	143.30(29.95)	141.12(28.40)	138.93(27.66)
	% Change	Mean(SD)	1.64(21.85)	3.95(21.18)	-1.03(19.47)
		p[b]	0.522	0.113	0.645
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	4.233(2.988)	5.765(2.973)	-
		p[c]	0.158	0.054	-
non HDL-C		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	191.3(27.1)	186.6(29.0)	184.7(27.6)
	% Change	Mean(SD)	-11.13(16.56)	-8.10(17.01)	-11.39(14.18)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	1.386(2.513)	3.612(2.493)	-
		p[c]	0.582	0.149	-
HDL-C (直接法)		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	41.4(5.2)	42.2(4.5)	41.7(5.2)
	% Change	Mean(SD)	22.33(15.36)	17.36(17.68)	17.60(14.98)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	4.645(2.624)	-0.068(2.617)	-
		p[c]	0.078	0.979	-

表 2.7.6.24-9 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

項目	-	Statistic	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (N = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (N = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (N = 76)
FFA		n[a]	73	74	76
	B.L.(mEq/L)	Mean(SD)	0.547(0.161)	0.556(0.180)	0.551(0.190)
	% Change	Mean(SD)	-5.067(37.262)	-13.456(38.478)	-10.918(40.447)
		p[b]	0.249	0.004**	0.021*
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	5.455(5.386)	-1.936(5.367)	-
		p[c]	0.312	0.719	-
Apo AI		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	122.1(12.4)	123.7(10.9)	122.2(12.5)
	% Change	Mean(SD)	18.85(11.27)	16.48(13.06)	15.02(10.30)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	3.805(1.845)	1.825(1.841)	-
		p[c]	0.040*	0.323	-
Apo AII		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	29.60(3.07)	29.71(3.34)	29.65(3.22)
	% Change	Mean(SD)	28.57(18.32)	31.73(21.62)	22.03(16.70)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	6.429(2.950)	9.810(2.940)	-
		p[c]	0.030*	0.001**	-
Apo AV		n[a]	73	74	76
	B.L.(ng/mL)	Mean(SD)	182.53(62.80)	169.81(67.44)	184.48(102.63)
	% Change	Mean(SD)	2.13(37.00)	12.08(108.74)	-1.58(38.62)
		p[b]	0.625	0.342	0.722
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	3.197(10.942)	9.810(10.935)	-
		p[c]	0.770	0.371	-
Apo B		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	113.3(14.4)	111.4(16.7)	110.9(15.0)
	% Change	Mean(SD)	-8.65(15.21)	-5.57(16.19)	-9.86(12.88)
		p[b]	0.000**	0.004**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	1.935(2.312)	4.435(2.300)	-
		p[c]	0.404	0.055	-
VLDL-C (超遠心)		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	36.5(13.1)	35.3(14.2)	34.7(16.0)
	% Change	Mean(SD)	-49.62(31.23)	-53.27(26.57)	-43.48(29.47)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-5.135(4.585)	-9.448(4.564)	-
		p[c]	0.264	0.040*	-

表 2.7.6.24-9 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

項目	-	Statistic	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (N = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (N = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (N = 76)
グルコース		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/dL)	Mean(SD)	109.2(13.3)	105.7(12.3)	102.3(7.8)
	Change	Mean(SD)	-2.8(8.3)	-0.9(8.6)	-1.4(8.5)
		p[b]	0.006**	0.347	0.162
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-0.445(1.412)	0.891(1.376)	-
		p[c]	0.753	0.518	-
インスリン		n[a]	73	74	76
	B.L.(μU/mL)	Mean(SD)	11.037(5.609)	12.496(9.068)	11.393(7.617)
	Change	Mean(SD)	-0.644(4.284)	-1.134(7.214)	-0.173(8.961)
		p[b]	0.203	0.180	0.867
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-0.595(1.086)	-0.579(1.084)	-
		p[c]	0.584	0.594	-
グリコアルブミン		n[a]	73	74	76
	B.L.(%)	Mean(SD)	13.61(1.67)	13.20(1.16)	12.99(1.08)
	Change	Mean(SD)	-0.08(0.62)	0.10(0.86)	0.32(0.59)
		p[b]	0.264	0.308	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-0.403(0.117)	-0.218(0.115)	-
		p[c]	0.001**	0.059	-
HOMA-R		n[a]	73	74	76
	B.L.	Mean(SD)	3.027(1.740)	3.365(2.858)	2.936(2.168)
	Change	Mean(SD)	-0.234(1.351)	-0.331(1.954)	-0.028(2.660)
		p[b]	0.143	0.149	0.928
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-0.175(0.314)	-0.155(0.313)	-
		p[c]	0.578	0.621	-
HOMA-β		n[a]	73	74	76
	B.L.	Mean(SD)	87.634(37.997)	106.674(67.083)	103.290(59.068)
	Change	Mean(SD)	-1.079(28.637)	-4.876(60.059)	0.816(71.707)
		p[b]	0.748	0.487	0.921
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-6.956(8.886)	-4.598(8.800)	-
		p[c]	0.435	0.602	-
HbA1c (NGSP 値)		n[a]	73	74	76
	B.L.(%)	Mean(SD)	5.93(0.45)	5.82(0.45)	5.80(0.34)
	Change	Mean(SD)	0.12(0.20)	0.18(0.26)	0.08(0.17)
		p[b]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	0.033(0.035)	0.101(0.035)	-
		p[c]	0.358	0.004**	-

表 2.7.6.24-9 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG 及び各副次的評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

項目	-	Statistic	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (N = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (N = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (N = 76)
尿中アルブミン (Cr 補正)		n[a]	73	74	76
	B.L.(mg/g · Cr)	Mean(SD)	45.85(196.11)	23.80(73.52)	16.03(20.21)
	Change	Mean(SD)	2.25(79.36)	-2.56(58.29)	-4.77(11.11)
		p[d]	0.073	0.403	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	13.386(8.368)	3.870(8.299)	-
		p[c]	0.111	0.641	-
FGF21		n[a]	73	74	75
	B.L.(pg/mL)	Mean(SD)	365.20(174.29)	368.46(215.46)	358.94(185.27)
	Change	Mean(SD)	178.13(280.31)	398.67(470.16)	294.83(1142.86)
		p[d]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	-119.374(120.447)	99.779(120.048)	-
		p[c]	0.323	0.407	-
FGF21 (対数変換値)		n[a]	73	74	75
	B.L.	Mean(SD)	5.80(0.44)	5.76(0.56)	5.74(0.58)
	Change	Mean(SD)	0.37(0.46)	0.67(0.53)	0.35(0.61)
		p[d]	0.000**	0.000**	0.000**
	vs. Fenofibrate	Estimate(SE)	0.040(0.085)	0.328(0.084)	-
		p[c]	0.641	0.000**	-

B.L.: ベースライン、Estimate: Least Squares Means、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$、-: 該当せず
a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
b: one sample t-test
c: ANCOVA(Multiplicity not adjusted)
d: Wilcoxon signed rank test
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-3 から引用改変

2) リポ蛋白分画（HPLC）

(a) TG

ペマフィブラートの投与により、CM、VLDL、LDL 及び HDL のいずれの分画でも TG の減少を認めた。フェノフィブラート投与でも同様の結果であった。

(b) コレステロール

LDL 分画における粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラートの投与により、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した。HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加した。

(2) 治療期終了時の空腹時血清 TG の到達率

治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率（95%信頼区間）

を表 2.7.6.24-10 に示した。

空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率は、フェノフィブラート群に比べてペマフィブラート各用量群で高く、ペマフィブラート群では 0.2 mg/日（1 日 2 回）群よりも 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で高かった。

表 2.7.6.24-10 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率（%）（FAS）

	Group	n	Total	%	95%CI
TG < 150 mg/dL	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily)	54	73	74.0	62.4,83.5
	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily)	57	74	77.0	65.8,86.0
	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily)	52	76	68.4	56.7,78.6

n: 到達した被験者数
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 11.4-4 から引用改変

2.7.6.24.5 安全性の結果

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬の投与を受け、治験薬投与後のデータがある被験者 223 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 73 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 74 例、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 76 例であった。

治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 163.5 ± 22.6 日、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 166.9 ± 5.9 日、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 158.8 ± 31.0 日であった。

(2) 有害事象の分析

治療期の有害事象発現割合を表 2.7.6.24-11 に、副作用発現割合を表 2.7.6.24-12 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.24-13（有害事象）及び表 2.7.6.24-14（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期の有害事象発現割合（95%信頼区間）は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 38.4%（27.2%、50.5%）（28/73 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 50.0%（38.1%、61.9%）（37/74 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 59.2%（47.3%、70.4%）（45/76 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の発現割合は、フェノフィブラート群と比較して統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定、p = 0.014）。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とフェノフィブラート群の間には、統計学的に有意な差を認めなかった。

SOC 別の発現割合がペマフィブラートのいずれかの用量群で 10.0%以上であった有害事象は、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」であった。また、PT 別の発現割合がペマフィブラートのいずれかの用量群で 5.0%以上であった有害事象は、鼻咽頭

炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、糖尿病であった。

高度の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。中等度の有害事象の発現割合は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 4.1%（3/73 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 9.5%（7/74 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 6.6%（5/76 例）であった。これら以外の有害事象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、有害事象の程度を評価しなかった。

2) 副作用

治療期の副作用発現割合（95%信頼区間）は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 2.7%（0.3%、9.5%）（2/73 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 6.8%（2.2%、15.1%）（5/74 例）、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群 23.7%（14.7%、34.8%）（18/76 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の発現割合は、フェノフィブラート群と比較して統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定、それぞれ $p < 0.001$ 及び $p = 0.006$）。

SOC 別の発現割合がペマフィブラートのいずれかの用量群で 5.0%以上であった副作用は、「臨床検査」であった。PT 別の発現割合が 3.0%以上であった副作用は、ペマフィブラートのいずれの用量群でも認められなかった。

いずれの投与群でも、副作用（臨床検査値の異常変動のみの場合を除く）の程度は全て軽度であった。

表 2.7.6.24-11 治療期の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)
Events	28(38.4) [51]	37(50.0) [53]	45(59.2) [106]
95%CI	27.2,50.5	38.1,61.9	47.3,70.4
vs. Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily)			
Dif. of %	-20.9	-9.2	
95%CI	-36.6,-5.2	-25.1,6.7	
p	0.014*	0.325	

被験者数(%) [件数]
Fisher の直接確率検定、*: $p \leq 0.05$
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 12.2-3 から引用改変

表 2.7.6.24-12 治療期の副作用発現割合（安全性解析対象集団）

	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)
Events	2(2.7) [4]	5(6.8) [5]	18(23.7) [36]
95%CI	0.3,9.5	2.2,15.1	14.7,34.8
vs. Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily)			
Dif. of %	-20.9	-16.9	
95%CI	-31.2,-10.7	-28.1,-5.8	
p	0.000**	0.006**	

被験者数(%) [件数]
Fisher の直接確率検定、**: $p \leq 0.01$
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 12.2-4 から引用改変

表 2.7.6.24-13 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)
Total Events	28(38.4) [51]	37(50.0) [53]	45(59.2) [106]
【心臓障害】	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上室性期外収縮	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【内分泌障害】	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	1(1.3) [1]
甲状腺機能亢進症	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
自己免疫性甲状腺炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【胃腸障害】	2(2.7) [4]	1(1.4) [1]	4(5.3) [5]
腹部不快感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
便秘	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
齲歯	1(1.4) [2]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
下痢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
胃炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
過敏性腸症候群	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯周病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
口内炎	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	1(1.4) [2]	0(0.0) [0]	3(3.9) [3]
胆石症	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
脂肪肝	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【感染症および寄生虫症】	12(16.4) [13]	21(28.4) [26]	12(15.8) [17]
気管支炎	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	1(1.3) [1]
憩室炎	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
せつ	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
帯状疱疹	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
麦粒腫	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
インフルエンザ	1(1.4) [1]	3(4.1) [3]	1(1.3) [1]
鼻咽頭炎	6(8.2) [6]	16(21.6) [17]	8(10.5) [9]
歯周炎	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
咽頭炎	1(1.4) [1]	2(2.7) [2]	2(2.6) [2]
鼻炎	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
歯膿瘍	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
上気道感染	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ウイルス性腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]

表 2.7.6.24-13 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)
【傷害、中毒および処置合併症】	1(1.4) [3]	0(0.0) [0]	4(5.3) [4]
足関節部骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
節足動物刺傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
靭帯捻挫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
挫傷	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
創傷	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上肢骨折	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	8(11.0) [15]	8(10.8) [8]	31(40.8) [59]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(5.5) [4]	0(0.0) [0]	14(18.4) [14]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(5.5) [4]	0(0.0) [0]	13(17.1) [13]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	2(2.6) [2]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
血中インスリン増加	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
血圧上昇	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中トリグリセリド増加	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中尿酸減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
血中尿酸増加	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(4.1) [3]	0(0.0) [0]	17(22.4) [17]
グリコヘモグロビン増加	1(1.4) [1]	2(2.7) [2]	1(1.3) [1]
尿中血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
肝機能検査異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	6(7.9) [6]
尿中赤血球陽性	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
白血球数増加	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【代謝および栄養障害】	5(6.8) [5]	4(5.4) [4]	1(1.3) [1]
糖尿病	4(5.5) [4]	2(2.7) [2]	0(0.0) [0]
耐糖能障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
高尿酸血症	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
インスリン抵抗性	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.24-13 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)
【筋骨格系および結合組織障害】	2(2.7) [4]	2(2.7) [2]	5(6.6) [5]
関節痛	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	1(1.3) [1]
関節炎	1(1.4) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋痙縮	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
筋肉痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	4(5.3) [4]
変形性関節症	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
四肢痛	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	0(0.0) [0]	1(1.4) [2]	0(0.0) [0]
下咽頭癌	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
甲状腺新生物	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
浮動性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
頭痛	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
腎結石症	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
急性腎不全	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2(2.7) [2]	5(6.8) [6]	4(5.3) [4]
アレルギー性鼻炎	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	2(2.7) [2]	3(4.1) [3]	4(5.3) [4]
口腔咽頭痛	0(0.0) [0]	2(2.7) [2]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	0(0.0) [0]	3(4.1) [3]	4(5.3) [4]
皮膚嚢腫	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
湿疹	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	1(1.3) [1]
そう痒症	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	1(1.3) [1]
蕁麻疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【血管障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
ほてり	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]

MedDRA/J Ver. 18.0
被験者数(%) [件数]
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 12.2-1 から引用改変

表 2.7.6.24-14 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	Pemafibrate 0.2 mg/day (twice daily) (n = 73)	Pemafibrate 0.4 mg/day (twice daily) (n = 74)	Fenofibrate 106.6 mg/day (once daily) (n = 76)
Total Events	2(2.7) [4]	5(6.8) [5]	18(23.7) [36]
【内分泌障害】	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
甲状腺機能亢進症	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [2]
腹部不快感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
下痢	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
【臨床検査】	2(2.7) [4]	4(5.4) [4]	16(21.1) [31]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	8(10.5) [8]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	8(10.5) [8]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.6) [2]
血中インスリン増加	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血中尿酸減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]	10(13.2) [10]
グリコヘモグロビン増加	1(1.4) [1]	2(2.7) [2]	1(1.3) [1]
肝機能検査異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]
浮動性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.3) [1]

MedDRA/J Ver. 18.0
被験者数(%) [件数]
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 12.2-2 から引用改変

(3) 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

治験期間を通じて死亡例は認めなかった。

2) その他の重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.24-15 に要約した。

重篤な有害事象は 2 例 2 件で、内訳は下咽頭癌[ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群]及び足関節部骨折[フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群]であった。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

表 2.7.6.24-15 その他の重篤な有害事象の一覧（治療期）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	程度	発現時期[b]	持続期間[c]	処置	転帰	因果関係[d]
ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群									
K87717-NS011	男性 51 歳	下咽頭癌	下咽頭癌	中等度	124 日	50 日	中止	未回復	関連あるとはいえない
フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)群									
K87717-FW007	男性 48 歳	左足関節両果骨折	足関節部骨折	中等度	170 日	32 日	継続	軽快	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 18.0
b: 治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
d: 「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
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)14.3.2.4 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

治験薬を中止した有害事象及び注目すべき有害事象を重要な有害事象とした。なお、肝臓、腎臓、筋及び QTc への影響を示唆する事象を注目すべき有害事象とし、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」、「急性腎不全（SMQ）」、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」、「トルサード ド ポアント／Ｑ Ｔ延長（SMQ）」に該当する事象を抽出した。

治療期に治験薬を中止した有害事象は計 10 例 21 件で、内訳はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 3 例 5 件（関節炎、胆石症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で 1 例 1 件（下咽頭癌）、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）群で 6 例 15 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 3 件、肝機能検査異常、腹部不快感、浮動性めまい、ほてり、下痢、肝機能異常が各 1 件）であった。ペマフィブラート群で認められた事象のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも処置を要さず、転帰は「回復」又は「軽快」であった。

「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」及び「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象及び副作用の発現割合は、ペマフィブラート各用量群の方がフェノフィブラート群よりも低かった。また、「急性腎不全（SMQ）」に該当する有害事象及び副作用はフェノフィブラート群のみで認められ、「トルサード ド ポアント／Ｑ Ｔ延長（SMQ）」に該当する有害事象及び副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

治療期に発現した重篤な有害事象 2 例 2 件の概要を以下に叙述した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-17）

1) 「下咽頭癌」[K87717-NS011、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87717-NS011
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 51、腹囲（cm）: 94.5、身長（cm）: 169.4
体重（kg）: 69.1、BMI（kg/m^2）: 24.1
飲酒習慣: ビール 13.65 g/日 週 1 回、喫煙習慣: 吸う（3 本/日）
既往歴: なし
合併症: なし

有害事象名: 下咽頭癌
MedDRA 基本語: 下咽頭癌
MedDRA 器官別大分類: 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）: 124、持続期間（日）: 50
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 無、転帰: 未回復
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 悪性腫瘍の発生機序から時間的関連がないと考えられるため。現時点では回復の見込みが立たず、治験薬との因果関係も否定できるため、治験としての追跡は終了とし、他院で一般診療にて経過観察していく。生命を脅かす可能性のある重大な事象のため重篤と判断した。

前治療薬: なし
併用薬: なし

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 甲状腺新生物（55、85）

経緯:

2014/09/25	K-877-17 試験　同意取得。
2014/10/23	0 週来院　治験薬投薬開始。
2014/11/20	4 週来院　0 週来院時の TSH が 5.740 と基準値より高値のため TSH 再検査を実施。甲状腺エコーについては 8 週来院時に実施予定。
2014/12/16	8 週来院　甲状腺エコーを実施したところ、0.6 × 0.5 cm の腫瘍が見られたため、情報提供依頼書と紹介状を持参の上、A 病院にて精査するよう指示した。
2015/02/23	当該被験者より電話にて以下の内容を聴取。 本日、A 病院を受診。CT 検査、エコー検査を実施した。咽頭に直径 2 cm の腫瘍が見られ、下咽頭癌と診断された。甲状腺腫瘍は下咽頭癌からの転移によるものである可能性があるが、良性か

悪性かは現時点では不明。今後細胞診検査を実施し、治療方針を検討する予定。3/2　再診予定。
現在は体調に変化はなし。
被験者の安全性を考慮し本日治験中止と判断。本日夕方服用分より治験薬中止の指示。新たな情報を入手次第、追加報告を行う。

2015/03/03　当該被験者より電話にて以下の内容を聴取。
3/2　A 病院を再診。2/23 に実施した甲状腺腫瘍の細胞診の結果、良性であり治療の必要はなく経過観察となった。
下咽頭癌については A 病院の結果を持ち、B 病院での精査を指示された。受診予定日は未定。
情報提供依頼書を当該被験者へ送付し、B 病院を受診する際に持参するよう指示。

2015/03/10　中止時来院。体調に変化はなし。当該被験者より以下の内容を聴取。
3/7　B 病院を受診。情報提供依頼書を担当医に提出。
エコー検査、咽頭ファイバースコピー、細胞診（咽頭、リンパ節）検査を実施し担当医より下咽頭癌がステージ IV と診断を受けた。
細胞診の結果は 7～10 日後に判明する予定。
今後は B 病院での検査結果のもと、A 病院を再診し治療方針を検討する予定であるとのこと。新たな情報を入手次第、追加報告を行う。

2015/04/13　当該被験者より電話にて以下の内容を聴取。
3/30　A 病院を再診。血液検査、尿検査、心電図検査、呼吸機能検査を実施。異常所見はなし。
4/2　C 画像診断センターにて PET 検査実施。結果は A 病院に報告され、4/7 に A 病院に再診した。C 画像診断センターの検査結果では咽頭以外のリンパ転移はないとの診断を受けた。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
悪性腫瘍の発生機序から時間的関連がないと考えられ、本事象と治験薬との因果関係について否定できると判断した。

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。

2)　「足関節部骨折」[K87717-FW007、フェノフィブラート 106.6 mg/日(1 日 1 回)、日本人]
薬剤群: フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）
被験者識別コード: K87717-FW007
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 48、腹囲（cm）: 98.0、身長（cm）: 179.6
体重（kg）: 82.3、BMI（kg/m^2）: 25.5
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた

既往歴: 外傷性白内障「水晶体吸引」
合併症: 糖尿病、左環指疼痛、糖尿病性腎症

有害事象名: 左足関節両果骨折
MedDRA 基本語: 足関節部骨折
MedDRA 器官別大分類: 傷害、中毒および処置合併症
発現時期（日）: 170、持続期間（日）: 32
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 天候の影響による転倒のため。入院し手術を受けるため 2015 年 4 月 8 日に簡易ギプス固定。2015 年 4 月 17 日に観血的整復固定術実施。術後にサポーターのみの装着で歩行訓練を行っている。他院にてのフォロー予定なので治験としての追跡は不要である。

前治療薬: なし
併用薬: ジャヌビア錠 50 mg[a]、サインバルタカプセル 20 mg[a]、ロキソプロフェン錠 60 mg、ネキシウムカプセル 20 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: グリコヘモグロビン増加（92、114）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（117、89）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（92、114）

経緯:

2014/09/13	同意取得。治験開始。
2014/10/21	治験薬投与開始。
2015/04/08	歩行中に転倒。
2015/04/13	本日より、左足首骨折のため A 病院に入院すると本人より連絡あり。 4/17 に手術予定。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
傘をさして歩行中、マンホールで足を滑らし仰向けに転倒して左足首を骨折したとのことから、天候の影響による転倒のため、偶発性が高く、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

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。

年齢、腹囲、体重、BMI: 治験薬投与開始時

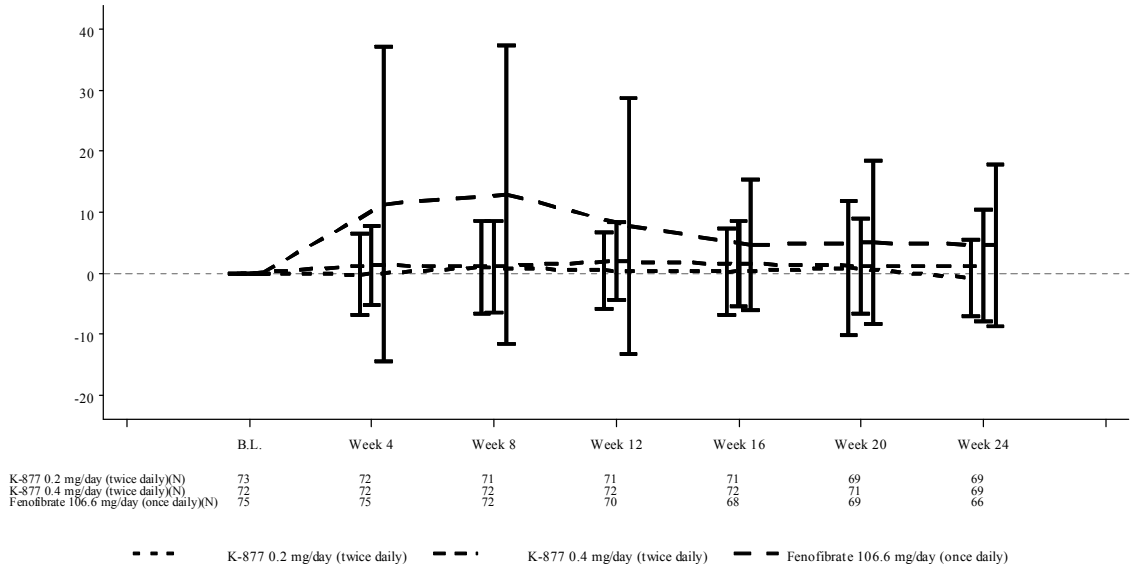
MedDRA 基本語、MedDRA 器官別大分類: MedDRA/J Ver. 18.0
発現時期（日）: 治験薬の投与開始日を 1 日目として起算
持続期間（日）: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
治験薬との関連性: 「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱った
併用薬: a 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

(5) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

臨床検査値の平均値の推移では、フィブリノゲン及び Hb が全投与群で低下した。また、フェノフィブラート群では AST、ALT 及び γ-GTP が上昇したが、ペマフィブラート各用量群では AST の上昇はほとんど認められず、ALT 及び γ-GTP の低下が見られた（図 2.7.6.24-3、図 2.7.6.24-4、図 2.7.6.24-5）。ALP は全投与群で低下し、その低下量はペマフィブラート各用量群がフェノフィブラート群よりも大きかった（図 2.7.6.24-6）。クレアチニンは全投与群で増加し、その増加量はフェノフィブラート群では大きく、ペマフィブラート各用量群ではわずかであった。また、シスタチン C でも同様の傾向が認められた。その他の検査項目では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

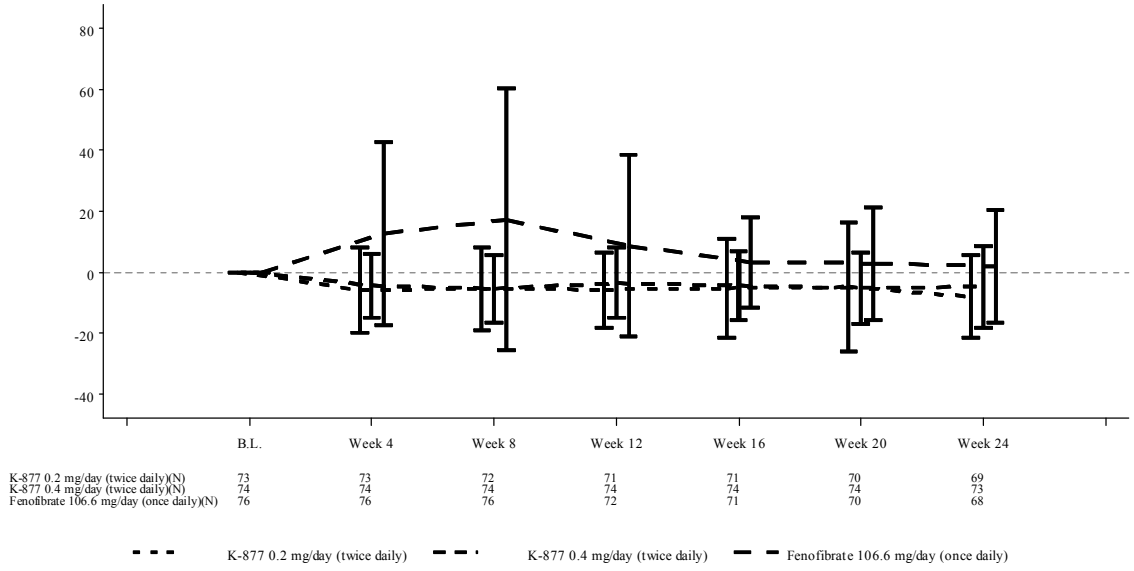
AST、ALT 及び γ-GTP がカットオフ値を超えた被験者は、ペマフィブラート各用量群よりもフェノフィブラート群で多かった。フィブリノゲンが基準値下限を下回った被験者は、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群のみで認められた（9.5%、7/74 例）が、臨床的に問題となるような特記すべき傾向ではなかった。上記以外の項目では、特記すべき傾向は認められなかった（表 2.7.6.24-16）。

体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、12 誘導心電図（QT 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔）では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。



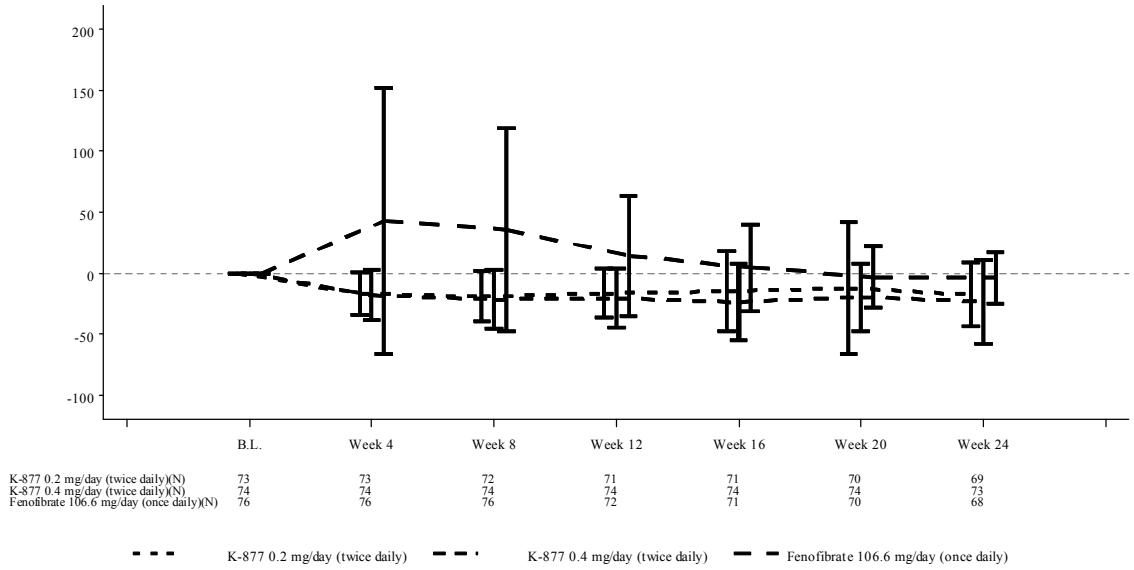
K-877: Pemafibrate
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)図 12.4-1 から引用

図 2.7.6.24-3 AST（IU/L/37˚C）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移（安全性解析対象集団）



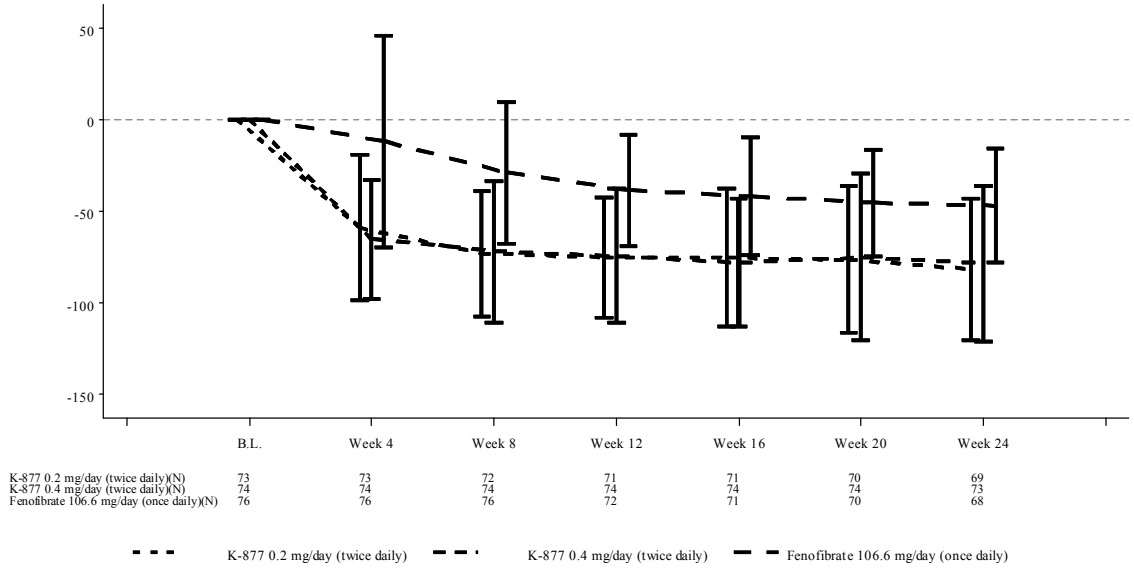
K-877: Pemafibrate
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)図 12.4-2 から引用

図 2.7.6.24-4 ALT（IU/L/37˚C）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移（安全性解析対象集団）



K-877: Pemafibrate
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)図 12.4-3 から引用

図 2.7.6.24-5 γ-GTP（IU/L/37˚C）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移（安全性解析対象集団）



K-877: Pemafibrate
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)図 12.4-4 から引用

図 2.7.6.24-6 ALP（IU/L/37˚C）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.24-16 臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数

項目	ペマフィブラート 0.2 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 73)	ペマフィブラート 0.4 mg/日 (1 日 2 回)群 (n = 74)	フェノフィブラート 106.6 mg/日 (1 日 1 回)群 (n = 76)
AST > ULN × 3	0(0.0)	0(0.0)	3(3.9)
AST > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
ALT > ULN × 3	1(1.4)	0(0.0)	7(9.2)
ALT > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)
γ-GTP > ULN × 3	2(2.7)	2(2.7)	16(21.1)
γ-GTP > ULN × 5	1(1.4)	1(1.4)	7(9.2)
ALP > ULN × 2.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALP > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CK > ULN × 2.5	2(2.7)	0(0.0)	3(3.9)
CK > ULN × 5	1(1.4)	0(0.0)	1(1.3)
CK > ULN × 10	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Serum Cr > 1.5 mg/dL	1(1.4)	0(0.0)	1(1.3)
Serum Cr > 2.0 mg/dL	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
Fibrinogen < LLN × 1	0(0.0)	7(9.5)	0(0.0)
Fibrinogen < LLN × 0.75	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Fibrinogen < LLN × 0.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 10.0 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
Hb < 8.0 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 6.5 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

被験者数(%)
ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限
ULN of AST: 40 IU/L/37℃、ALT: 45 IU/L/37℃、γ-GTP: 80(M) or 30(F) IU/L/37℃、ALP: 325 IU/L/37℃、CK: 270(M) or 150(F) IU/L/37℃、Serum Cr: 1.04(M) or 0.79(F) mg/dL
LLN of Fibrinogen: 155 mg/dL、Hb: 13.5(M) or 11.5(F) g/dL
K-877-17(資料 5.3.5.1-4)表 12.4-1 から引用改変

2.7.6.24.6 結論

TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者を対象に、ペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間経口投与し、有効性及び安全性をフェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）と比較した。有効性では、ペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）の空腹時血清 TG 低下作用について、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）に対する非劣性（非劣性マージン 10%）及び優越性が示された。TG 以外の脂質パラメータ[non HDL-C、LDL-C(直接法)、HDL-C(直接法)等]についても、ペマフィブラート投与による改善が認められ、その効果はフェノフィブラートと同程度又はそれ以上であった。また、TG を含めた脂質パラメータは、ペマフィブラート投与開始後 4 週から 24 週まで安定した推移を示し、ペマフィブラートによる血清脂質の改善効果の持続性が確認された。

安全性では、ペマフィブラート群で特徴的な有害事象及び副作用は認められなかった。一方、フェノフィブラート群では、ペマフィブラート群に比べて有害事象及び副作用の発現割合が高く、特に、薬剤に関連する肝障害－SMQ に該当する副作用の発現割合が高かった。また、フェノフィブラート群では、肝機能異常又は肝機能検査異常による中止や AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える変化を示した被験者が、ペマフィブラート群に比べて多く認められた。臨床検査値の平均値推移の評価では、フェノフィブラート群でクレアチニン及びシスタチン C の増加が認められ、フェノフィブラートは腎機能を低下させると考えられたが、ペマフィブラート群ではこれらの検査値に大きな変化は認められなかった。以上より、TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者に対して、ペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）は、フェノフィブラート 106.6 mg/日（1 日 1 回）よりも安全性に優れ、特に肝機能検査値異常や腎機能低下のリスクはフェノフィブラートよりも低いと考えられた。

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）

（評価資料: 5.3.5.1-5）

2.7.6.25.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.25-1 に示した。

表 2.7.6.25-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	長期投与試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者で TG 高値を示す患者を対象にペマフィブラートを長期間投与したときの安全性と有効性を検討する。 安全性: ペマフィブラートを想定される用法用量で 6 ヶ月間投与したときの安全性 ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）服用時とペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）服用時の安全性 有効性: ペマフィブラートを想定される用法用量で 6 ヶ月間投与したときの有効性 ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）で効果不十分な患者に対するペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）への増量効果
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.25-1 に示した。 [Screening 期] 治験薬投与開始前 8 週間以内に、治験参加への文書同意取得後、Screening 期に 2 回（リトライを含め最大 4 回）の検査を実施し、適格性を判断した。 [治療期第 1 期] 治療期 0～12 週に、適格であった被験者を二重盲検下でプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、又はペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に 2: 3: 3 の比率で無作為に割付けて 12 週間投与した。 [治療期第 2 期] 治療期 12～24 週に、プラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に割付けられた被験者は、治療期第 1 期の用量で 12 週間継続投与した。ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に割付けられた被験者は、治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満であった場合は治療期第 1 期の用量で 12 週間継続投与、治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上であっ

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）

項目	内　容
	た場合は治療期 12 週時からペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）投与へ増量し 12 週間投与した。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 2) 男性及び閉経後女性 3) スクリーニング検査 4 週間以上前より HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の者 4) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上の者 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 1000 mg/dL を超えた者 2) コントロール不良の糖尿病患者[スクリーニング検査の HbA1c(NGSP 値) ≥ 10.5%]、インスリン製剤、チアゾリジン系薬剤、又は 3 剤以上の糖尿病治療薬による治療が必要な糖尿病患者 3) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 4) スクリーニング検査の血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の者 5) スクリーニング検査の Hb が 12 g/dL を下回る男性又は 11 g/dL を下回る女性 6) スクリーニング検査の AST 又は ALT が基準値上限（AST 40 IU/L、ALT 45 IU/L）の 3 倍を超えた者又は重篤な肝疾患のある者 7) 胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患のある者 8) スクリーニング検査の CK が基準値上限（男性 270 IU/L、女性 150 IU/L）の 5 倍を上回る者 9) 同意取得前 3 ヶ月以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した者 10) NYHA Class3 以上の心不全を合併する者 11) 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 12) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 13) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 14) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 15) ペマフィブラートを投与された経験のある者 16) スクリーニング検査時に中止基準に該当する者 17) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）

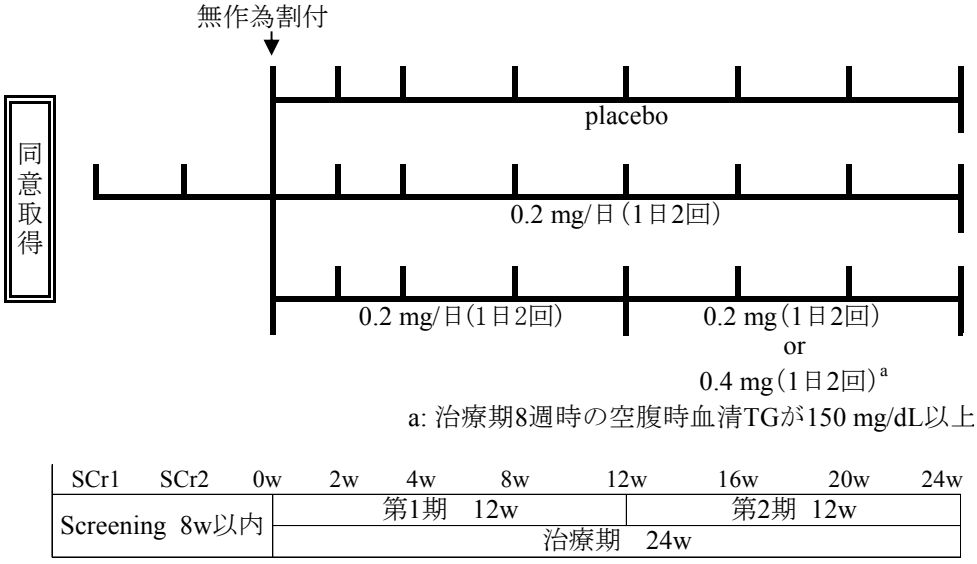
項目	内　容
被験者数	(1)　計画時: 400 例 プラセボ群 100 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 150 例 (2)　無作為割付時: 423 例 プラセボ群 108 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 165 例 [被験者数の設定根拠] ICH-E1 ガイドライン『致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間』を参考に、安全性を評価できる被験者数として設定した。
治験薬	ペマフィブラートプラセボ錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠 プラセボ錠を含む 3 種類の錠剤は互いに識別不能であった。
用法・用量	治験期間を通じて、治験薬の投与タイミング（食前又は食後）を統一した。 (1)　治療期第 1 期 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を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与 (2)　治療期第 2 期 プラセボ群: ペマフィブラートプラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与 ペマフィブラート 0.2 mg/日群: ペマフィブラート 0.1 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与 ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群[注)]: ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与 注) 治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合、第 2 期（治療期 12 週時）から増量することとした。一度増量した被験者はその後の来院時の TG 値にかかわらず、継続することとした。治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満の場合、第 2 期も増量不要とし 0.2 mg/日を継続することとした。一度、増量不要とした被験者はその後の来院時の TG 値にかかわらず、増量しないこととした。
投与期間	治療期 24 週間（第 1 期: 12 週間、第 2 期: 12 週間）
評価項目	(1)　有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG 副次的評価指標: TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）[注 1)]、HDL-C、non HDL-C [注 2)]、Apo（AI、AII、B、CII、CIII、E）、リポ蛋白分画（HPLC） 注 1) LDL-C = TC -（HDL-C + TG/5）にて算出（空腹時採血かつ TG 値が 400 mg/dL 未満の場合に適応） 注 2) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）

項目	内　容
	1)　主要評価項目 • 治療期終了時の空腹時血清 TG のベースライン[注 1)]からの変化率 注 1) スクリーニング検査 1 回目、2 回目（適格性の判定に採用されたデータ）、治療期 0 週の値の平均値 2)　副次的評価項目 • 治療期終了時の副次的評価指標のベースライン[注 2)]からの変化 • 治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率 • 治療期終了時の空腹時血清 TG のベースライン[注 2)]からの変化率と増量時点のベースラインからの変化率の差 注 2) 空腹時血清 TG、HDL-C、TC、LDL-C、non HDL-C: スクリーニング検査 1 回目、2 回目（適格性の判定に採用されたデータ）、治療期 0 週の値の平均値 その他の副次的評価指標: 治療期 0 週時の値 (2)　安全性 主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、腹囲、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、糖関連検査、内分泌検査、尿一般検査） 1)　主要評価項目 • 治験薬投与後に発現した有害事象発現割合及び副作用発現割合 2)　副次的評価項目 • 生理学的検査値及び臨床検査値の治療期 0 週からの変化量
評価スケジュール	表 2.7.6.25-2 参照
統計手法	特に断らない限り、統計的仮説検定の有意水準は 0.05、両側検定とし、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。 (1)　有効性 有効性は、割付群、投与群及び増量検討群を用いて評価した。 [割付群] • プラセボ群 • ペマフィブラート 0.2 mg/日群 • ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 [投与群] • プラセボ群 • ペマフィブラート群 [増量検討群] • プラセボ群（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満）

項目	内　容
	• プラセボ群（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上） • ペマフィブラート 0.2 mg/日増量不要群（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満） • ペマフィブラート 0.2 mg/日用量維持群（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上）：ペマフィブラート用量維持群 • ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）増量不要群（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満） • ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）増量群（治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上）：ペマフィブラート増量群 1)　主要評価項目 (a)　6 ヶ月間投与したときの有効性の検討 治療期終了時[注 1)]の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、各被験者の治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率を求め、割付群別[プラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日群、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)群]及び投与群別(プラセボ群、ペマフィブラート群）の基本統計量を算出した。また、増量検討群別（ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群のみ）の基本統計量も算出した。各投与群の TG 変化率について、投与群を独立変数、TG のベースラインを共変量とした共分散分析を実施し、各投与群の点推定値及びプラセボ群との差の両側 95%信頼区間を推定した。 注 1) 治療期 24 週又は中止時 (b)　増量効果の検討 増量効果を検討するため、ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群で治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率を求め、基本統計量を算出した。ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群の TG 変化率について、群（用量維持/増量）を独立変数、ベースライン値を共変量とし、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析を実施し、これら 2 群の点推定値及び 2 群の差の両側 95%信頼区間を推定した。 2)　副次的評価項目 (a)　治療期終了時の副次的評価指標のベースラインからの変化率について主要評価項目の解析と同様に、割付群別、投与群別及び増量検討群別（ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群のみ）の基本統計量を算出した。共分散分析を用いて群間比較を行った。 (b)　治療期終了時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率について、割付群別、投与群別及び増量検討群別（ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群のみ）の到達率並びにその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。

項目	内　容
	(c) 治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率と増量時点のベースラインからの変化率の差[(治療期終了時の TG 値 - 増量時点の TG 値) /ベースラインの TG 値 ×100]について、増量検討群別（ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群のみ）で算出した。また、空腹時血清 TG について、増量時点及び治療期終了時の測定値の基本統計量を算出した。 (2) 安全性 1) 主要評価項目 治験薬投与後に発現した有害事象発現割合及び副作用発現割合について、Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。また、発現割合の差の95%信頼区間を求めた。 2) 副次的評価項目 (a) 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。治療期 0 週と各評価時点の臨床検査値を投与群ごとに散布図を作成し、群ごとの推移をプロットした。 (b) 治療期中に AST、ALT、ALP、CK 又は血清クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者の治療期全体での比率及びその 95%信頼区間を群別にそれぞれ算出した。また、カットオフ値での判定を用いて、マトリクスによる検討を行った。マトリクスの区分は統計解析計画書で規定した。
治験責任医師名	[redacted] ほか計 53 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 53 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: 2013 年 2 月 16 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 4 月 26 日



Scr: スクリーニング検査
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.25-1 治験デザイン

表 2.7.6.25-2 治験のスケジュール

	同意取得	Screening 期		第 1 期				第 2 期			
来院時点		Scr1	Scr2	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週/中止 [a]
許容範囲（日）	-	-56～-3		-	8～21	22～35	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175
同意取得	O										
被験者背景		O									
診察・問診		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査			O	O	O	O	O	O	O	O	O
臨床検査		O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
腹部超音波検査		O								O	
服薬状況の確認					O	O	O	O	O	O	O
有害事象の確認	O[b]	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査、-: 該当せず
a: 中止時は可能な限り 24 週時と同一の観察検査を実施
b: 同意取得以降、有害事象の確認を行った
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 9.5-1 から引用

2.7.6.25.2 被験者の内訳

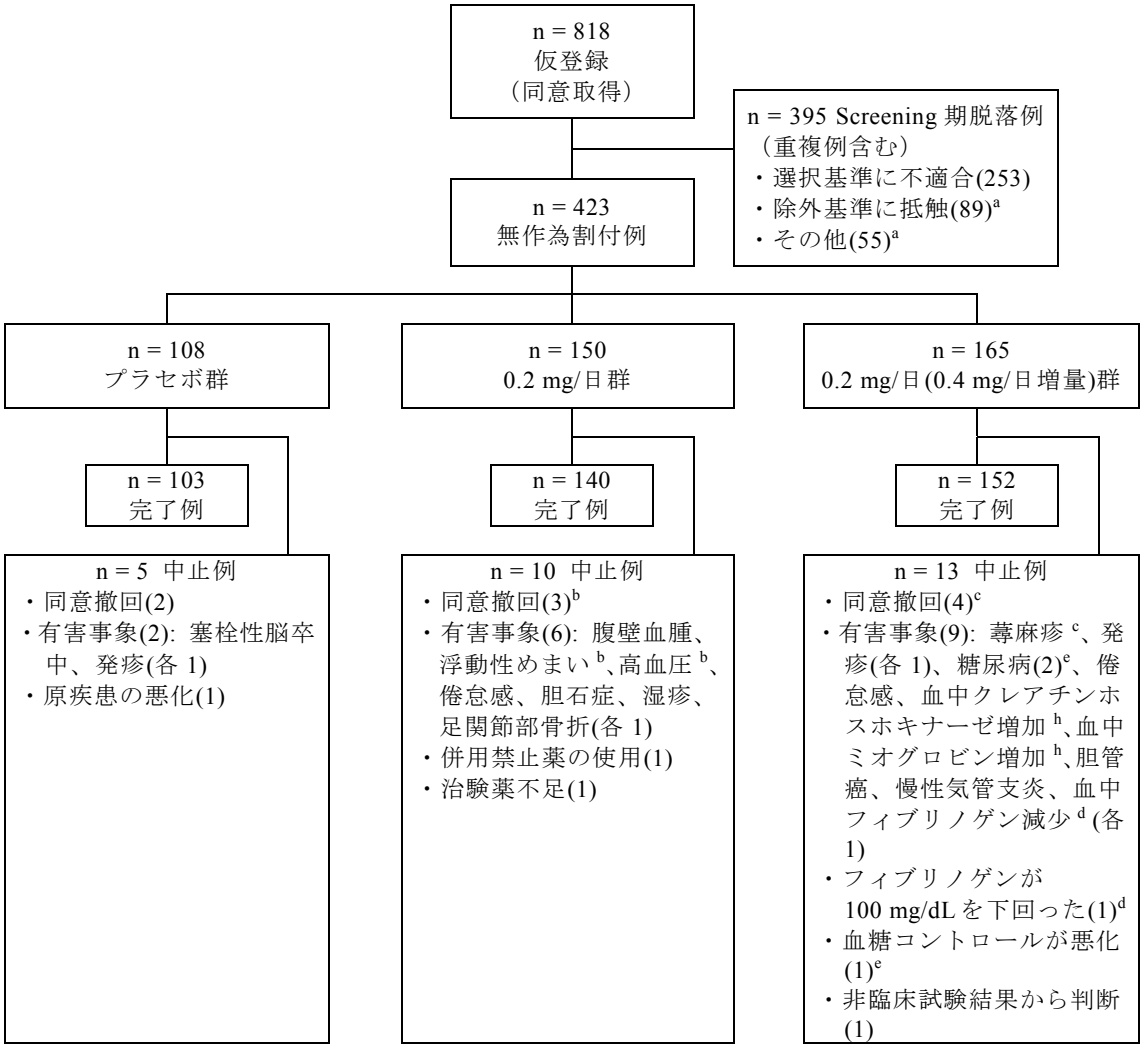
以下、本文中では、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群をそれぞれペマフィブラート 0.2 mg/日群及び 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群と表記した。

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.25-2 に示した。

同意を取得した被験者は 818 例で、このうち 395 例が Screening 期に脱落し、423 例が無作為割付けされた。治験薬を投与された被験者は 423 例で、内訳はプラセボ群 108 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 165 例であった。治験薬投与後、28 例[プラセボ群 5 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 10 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)群 13 例]が中止し、395 例が治験を完了した。いずれの群も同意撤回及び有害事象による中止がほとんどであり、これら以外では、プラセボ群で原疾患の悪化、ペマフィブラート 0.2 mg/日群で併用禁止薬の使用及び治験薬不足、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群でフィブリノゲンが 100 mg/dL を下回った、血糖コントロールが悪化及び非臨床試験結果から判断による中止が見られた。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）



【Screening 期脱落例の内訳】

選択基準に不適合(253)	男性及び閉経後女性でない(2)、スクリーニング検査 4 週間以上前より HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中でない(1)、TG 低値 (250)
除外基準に抵触(89)	TG 高値(10)[f]、AST、ALT 高値又は重篤な肝疾患(2)[f]、Hb 低値(2)、治験責任医師又は治験分担医師の判断(35)[g]、コントロール不良の糖尿病患者(2)、ペマフィブラートを投与された経験のある者(2)、スクリーニング検査時に中止基準に該当(2)、胆石又は重篤な胆道疾患を合併(29)、同意取得前 3 ヶ月以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症(3)、悪性腫瘍の再発の可能性が高いと判断された(1)、同意取得時に他治験に参加、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満(1)
その他(55)	同意撤回(25)、スタチンの用法用量が添付文書外(18)、スタチンの用量が一定でない(1)、目標症例数達成(2)、死亡(1)、手術又は入院の予定(2)、許容範囲が守れない見込み(1)、スタチン中止(1)[g]、エントリー期限内の治療期移行不可(4)

a～h: それぞれ 1 例は同一被験者

K-877-15(資料 5.3.5.1-5)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.25-2 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 2.7.6.25-3 に示した。

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性の解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主要な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

無作為割付けされた 423 例[プラセボ群 108 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)群 165 例]を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。PPS 不採用の被験者は不適合例、評価不能な中止例等 65 例[プラセボ群 9 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 30 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)群 26 例]であり、PPS は 358 例[プラセボ群 99 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 120 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)群 139 例]となった。

表 2.7.6.25-3 解析対象集団の内訳（例）

	プラセボ群		0.2 mg/日群		0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群		計
	増量不要群 [a]	用量維持群 [b]	増量不要群 [a]	用量維持群 [b]	増量不要群 [a]	増量群 [b]	
安全性解析対象集団	108		150		165		423
	8	100	76	74	107	58	
FAS	108		150		165		423
	8	100	76	74	107	58	
PPS	99		120		139		358
	4	95	59	61	91	48	
不採用（複数理由）	4	5	17	13	16	10	65
組入れ基準違反			1	1[g]	1[j]		3
服薬不良又は用法・用量違反	1[c]		2[d,e]	2[h,i]	1[k]	1[l]	7
併用禁止薬の使用			1[f]				1
24 週のデータ欠測又はデータ不採用	4[c]	5	16[d,e,f]	13[g,h,i]	16[j,k]	10[l]	64

a: 治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 未満
b: 治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上
c～l: 複数理由
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.1-1 から引用

2.7.6.25.3 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 2.7.6.25-4（連続データ）及び表 2.7.6.25-5（カテゴリカルデータ）に示した。

表 2.7.6.25-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）
（割付群別：安全性解析対象集団）

Demographics		Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Total (n = 423)
Age(yr)	Mean(SD)	56.3(11.9)	57.4(12.1)	57.7(10.0)	57.2(11.3)
	Min.	25	26	35	25
	Med.	57.5	59.0	57.0	58.0
	Max.	81	81	82	82
Height(cm)	Mean(SD)	165.92(9.53)	165.12(9.19)	164.71(8.63)	165.16(9.06)
	Min.	142.0	143.2	140.1	140.1
	Med.	167.00	166.70	165.20	166.10
	Max.	189.0	189.5	190.8	190.8
abdominal circumference(cm)	Mean(SD)	95.05(9.72)	94.02(9.60)	93.32(9.06)	94.01(9.43)
	Min.	68.0	67.4	78.0	67.4
	Med.	94.00	94.25	91.50	93.00
	Max.	120.0	123.0	122.0	123.0
Body weight(kg)	Mean(SD)	76.73(15.75)	74.23(15.02)	73.54(12.20)	74.60(14.22)
	Min.	47.8	40.4	48.3	40.4
	Med.	75.15	72.43	71.90	73.23
	Max.	128.9	127.8	113.1	128.9
BMI(kg/m^2)	Mean(SD)	27.70(4.20)	27.06(4.08)	27.07(3.71)	27.23(3.97)
	Min.	18.9	18.7	19.5	18.7
	Med.	26.93	26.73	26.51	26.71
	Max.	44.3	46.0	38.7	46.0
TG(mg/dL)	Mean(SD)	329.0(135.0)	333.3(132.2)	324.5(133.4)	328.8(133.1)
	Min.	160	193	184	160
	Med.	297.5	293.2	281.7	290.7
	Max.	932	1108	1308	1308
HDL-C(Direct method: MetaboLead) (mg/dL)	Mean(SD)	45.1(10.1)	46.6(9.7)	44.9(10.2)	45.6(10.0)
	Min.	23	25	26	23
	Med.	43.8	45.0	42.7	44.0
	Max.	88	74	84	88
TC(mg/dL)	Mean(SD)	196.9(30.3)	199.7(29.8)	195.8(32.0)	197.5(30.8)
	Min.	99	130	121	99
	Med.	192.0	197.7	194.3	195.3
	Max.	278	312	281	312
LDL-C(direct method)(mg/dL)	Mean(SD)	108.7(28.9)	108.2(29.1)	106.9(30.7)	107.8(29.6)
	Min.	28	34	34	28
	Med.	106.7	105.7	106.3	106.0
	Max.	193	222	199	222
Non HDL-C[HDL-C (Direct method: MetaboLead)] (mg/dL)	Mean(SD)	151.8(27.3)	153.1(28.9)	150.9(29.7)	151.9(28.8)
	Min.	76	85	91	76
	Med.	147.2	150.3	149.3	150.0
	Max.	228	258	248	258
HbA1c(%)	Mean(SD)	6.30(0.77)	6.34(0.80)	6.46(0.94)	6.38(0.85)
	Min.	5.2	5.0	5.2	5.0
	Med.	6.20	6.20	6.20	6.20
	Max.	9.5	9.6	10.3	10.3
Ccr(Cockcroft-gault) (mL/min)	Mean(SD)	113.5(44.6)	108.8(41.4)	108.1(34.4)	109.7(39.7)
	Min.	44	43	41	41
	Med.	105.8	101.1	100.0	101.8
	Max.	306	252	223	306

表 2.7.6.25-4 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）（割付群別：安全性解析対象集団）（続き）

Demographics		Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Total (n = 423)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	Mean(SD)	77.0(17.9)	77.0(17.2)	77.7(16.7)	77.3(17.2)
	Min.	41	39	41	39
	Med.	75.7	74.7	77.3	75.8
	Max.	133	130	135	135

Body weight、BMI、Ccr(Cockcroft-gault): ペマフィブラート 0.2（0.4） mg/日（1 日 2 回）群は被験者数 164 例で算出した

K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.2-1 から引用改変

表 2.7.6.25-5 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）
（割付群別：安全性解析対象集団）

Demographics		Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Total (n = 423)
Age category(yr)	< 65	81(75.0)	103(68.7)	123(74.5)	307(72.6)
	65 ≤	27(25.0)	47(31.3)	42(25.5)	116(27.4)
	Total	108	150	165	423
Sex	Male	88(81.5)	124(82.7)	134(81.2)	346(81.8)
	Female	20(18.5)	26(17.3)	31(18.8)	77(18.2)
	Total	108	150	165	423
BMI category(kg/m^2)	< 25	31(28.7)	50(33.3)	52(31.7)	133(31.5)
	25 ≤	77(71.3)	100(66.7)	112(68.3)	289(68.5)
	Total	108	150	164	422
Type 2 diabetes mellitus	Absent	64(59.3)	86(57.3)	100(60.6)	250(59.1)
	Impaired Glucose Tolerance	8(7.4)	5(3.3)	5(3.0)	18(4.3)
	Present	36(33.3)	59(39.3)	60(36.4)	155(36.6)
	Total	108	150	165	423
Hypertension	Absent	45(41.7)	50(33.3)	55(33.3)	150(35.5)
	Present	63(58.3)	100(66.7)	110(66.7)	273(64.5)
	Total	108	150	165	423
Fatty liver	Absent	33(30.6)	55(36.7)	60(36.4)	148(35.0)
	Present	75(69.4)	95(63.3)	105(63.6)	275(65.0)
	Total	108	150	165	423
Metabolic syndrome	Absent	26(24.1)	44(29.3)	48(29.1)	118(27.9)
	Present	82(75.9)	106(70.7)	117(70.9)	305(72.1)
	Total	108	150	165	423
phenotype of hyperlipoproteinemia (WHO)	I	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IIa	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IIb	6(5.6)	7(4.7)	6(3.6)	19(4.5)
	III	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.2)
	IV	92(85.2)	135(90.0)	149(90.3)	376(88.9)
	V	4(3.7)	2(1.3)	2(1.2)	8(1.9)
	Collectionnot	6(5.6)	6(4.0)	7(4.2)	19(4.5)
	Total	108	150	165	423
primary hyperlipidemia	Absent	63(58.3)	86(57.3)	103(62.4)	252(59.6)
	Familial Hypercholesterolemia	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.2)
	Familial Combined Hyperlipidemia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Familial typeIV hyperlipoproteinemia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	other	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Unknown	41(38.0)	59(39.3)	56(33.9)	156(36.9)
	Collectionnot	4(3.7)	4(2.7)	6(3.6)	14(3.3)
	Total	108	150	165	423
risk category	Primary prevention(categoryI)	15(13.9)	26(17.3)	28(17.0)	69(16.3)
	Primary prevention(categoryII)	28(25.9)	34(22.7)	33(20.0)	95(22.5)
	Primary prevention(categoryIII)	44(40.7)	62(41.3)	68(41.2)	174(41.1)
	Secondary prevention	17(15.7)	23(15.3)	26(15.8)	66(15.6)
	Collectionnot	4(3.7)	5(3.3)	10(6.1)	19(4.5)
	Total	108	150	165	423

被験者数(%)
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.2-2 から引用改変

2.7.6.25.4 有効性の結果

2.7.6.25.4.1 主要評価項目

(1) 治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

1) 6ヶ月間投与したときの有効性

主要評価項目である治療期終了時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした割付群別、投与群別（プラセボ群、ペマフィブラート群）及び増量検討群別（ペマフィブラート用量維持群、ペマフィブラート増量群）の解析結果を表 2.7.6.25-6～表 2.7.6.25-8 に示した。

割付群別の空腹時血清 TG 変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果（表 2.7.6.25-6）、割付群別の治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群-0.841（-6.810、5.128）%、ペマフィブラート 0.2 mg/日群-46.821（-51.888、-41.755）%、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群-50.848（-55.678、-46.018）%であり、各ペマフィブラート群で統計学的に有意な低下を認めた（各 $p < 0.01$）。また、変化率の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群が-45.981（-53.810、-38.151）%、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群が-50.007（-57.686、-42.328）%であり、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた（各 $p < 0.01$）。

投与群別、増量検討群別の解析結果を表 2.7.6.25-7、表 2.7.6.25-8 に示した。

割付群別、投与群別及び増量検討群別の治療期 24 週時の解析結果も治療期終了時と同様の結果であった。

また、割付群別の基本統計量は、治療期終了時（LOCF）において、各ペマフィブラート群でベースラインと比較して統計学的に有意な低下が認められた（表 2.7.6.25-9）。

表 2.7.6.25-6 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（割付群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	-0.841	3.037	419	-6.810,5.128	-0.277	0.782
0.2 mg/day (twice daily)	-46.821	2.577	419	-51.888,-41.755	-18.166	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	-50.848	2.457	419	-55.678,-46.018	-20.692	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	-45.981	3.983	419	-53.810,-38.151	-11.544	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)-Placebo	-50.007	3.907	419	-57.686,-42.328	-12.801	0.000**

Test: ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-1 から引用

表 2.7.6.25-7 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（投与群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	-0.841	3.038	420	-6.812,5.130	-0.277	0.782
Pemafibrate	-48.931	1.779	420	-52.427,-45.434	-27.508	0.000**
Pemafibrate-Placebo	-48.090	3.520	420	-55.009,-41.170	-13.661	0.000**

Test: ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-3 から引用

表 2.7.6.25-8 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（増量検討群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
0.2 mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.2 mg/day)	-42.201	3.058	129	-48.252,-36.150	-13.798	0.000**
0.2(0.4) mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.4 mg/day)	-41.846	3.455	129	-48.681,-35.011	-12.113	0.000**
0.2(0.4) mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.4 mg/day) -0.2 mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.2 mg/day)	0.355	4.614	129	-8.774,9.484	0.077	0.939

Test: ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、**: p ≤ 0.01
0.2 mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.2 mg/day): ペマフィブラート 用量維持群(ペマフィブラート 0.2 mg/日群のうち、治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の集団) (以下同様)
0.2(0.4) mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.4 mg/day): ペマフィブラート増量群[ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)群のうち、治療期 8 週時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の集団] (以下同様)
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-5 から引用

表 2.7.6.25-9 空腹時血清 TG の基本統計量及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	108	329.0	135.0	108	307.7	154.1	-0.85(48.60)	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	150	333.3	132.2	150	176.6	124.9	-46.98(23.97)**	-45.981(3.983)	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	165	324.5	133.4	165	156.8	108.5	-50.70(23.12)**	-50.007(3.907)	0.000**

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数、**: p ≤ 0.01
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-7、14.2.1.1.1.1 及び 14.2.2.1.1.1 から作成

2) 増量効果の検討

FAS を対象とした増量検討群別のベースライン値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析の解析結果を表 2.7.6.25-10 に示した。

群（用量維持/増量）を独立変数、ベースライン値を共変量とし、20、24 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析（交互作用なし）の結果、ペマフィブラート用量維持群及びペマフィブラート増量群の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は 3.362（-4.579、11.303）%であった。

表 2.7.6.25-10 治療期 20、24 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：繰り返し測定型共分散分析（共変量: ベースライン値）（増量検討群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
0.2 mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.2 mg/day)	-43.244	2.656	125.48405839	-48.501,-37.987	-16.280	0.000**
0.2(0.4) mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.4 mg/day)	-39.883	3.007	124.84536646	-45.834,-33.931	-13.263	0.000**
0.2(0.4) mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.4 mg/day) -0.2 mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.2 mg/day)	3.362	4.012	125.12619288	-4.579,11.303	0.838	0.404

Test: Repeated ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、**: p ≤ 0.01
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-8 から引用

2.7.6.25.4.2 副次的評価項目

(1) 治療期終了時の副次的評価指標のベースラインからの変化率

1) HDL-C（直接法: メタボリード）

HDL-C（直接法: メタボリード）について、FAS を対象とした割付群別の解析結果を表 2.7.6.25-11 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群及び各ペマフィブラート群で統計学的に有意な増加を認めた（各 $p < 0.01$）。また、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群との間に統計学的に有意な差を認めた（各 $p < 0.01$）。

割付群別の基本統計量は、治療期終了時（LOCF）において、いずれの群もベースラインと比較して統計学的に有意な増加が認められた（表 2.7.6.25-12）。

表 2.7.6.25-11 治療期終了時（LOCF）の HDL-C（直接法: メタボリード）のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（割付群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	4.323	1.451	419	1.471,7.175	2.979	0.003**
0.2 mg/day (twice daily)	17.764	1.233	419	15.340,20.188	14.405	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	16.180	1.175	419	13.871,18.489	13.775	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	13.441	1.905	419	9.695,17.186	7.054	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)-Placebo	11.857	1.866	419	8.189,15.525	6.354	0.000**

Test: ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、**: p ≤ 0.01
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-9 から引用

表 2.7.6.25-12 HDL-C（直接法: メタボリード）の基本統計量及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	108	45.1	10.1	108	46.8	10.2	4.39(12.65)**	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	150	46.6	9.7	150	54.8	14.2	17.61(17.24)**	13.441(1.905)	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	165	44.9	10.2	165	52.0	12.4	16.28(14.59)**	11.857(1.866)	0.000**

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数、**: p ≤ 0.01
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 14.2.1.1.1.2 及び 14.2.4.1.1.1 から作成

2) TC

TC について、FAS を対象とした割付群別の解析結果[ベースライン値を共変量とした共分散分析、並びに治療期終了時(LOCF）の基本統計量及びベースラインからの変化]を表 2.7.6.25-13 及び表 2.7.6.25-14 に示した。

表 2.7.6.25-13 治療期終了時（LOCF）の TC のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（割付群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	0.760	1.220	419	-1.637,3.157	0.623	0.534
0.2 mg/day (twice daily)	-1.839	1.036	419	-3.875,0.197	-1.775	0.077
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	-2.648	0.987	419	-4.588,-0.707	-2.682	0.008**
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	-2.599	1.600	419	-5.745,0.547	-1.624	0.105
0.2(0.4) mg/day (twice daily)-Placebo	-3.408	1.569	419	-6.492,-0.324	-2.172	0.030*

Test: ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-15 から引用

表 2.7.6.25-14 TC の基本統計量及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	108	196.9	30.3	108	197.3	34.2	0.84(13.44)	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	150	199.7	29.8	150	194.1	32.0	-2.15(13.03)*	-2.599(1.600)	0.105
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	165	195.8	32.0	165	189.7	34.2	-2.42(13.61)*	-3.408(1.569)	0.030*

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数、*: $p \leq 0.05$
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 14.2.1.1.1.4 及び 14.2.4.1.1.3 から作成

3) LDL-C（直接法）

LDL-C（直接法）について、FAS を対象とした割付群別の解析結果[ベースライン値を共変量とした共分散分析、並びに治療期終了時(LOCF）の基本統計量及びベースラインからの変化]を表 2.7.6.25-15 及び表 2.7.6.25-16 に示した。

表 2.7.6.25-15 治療期終了時（LOCF）の LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（割付群別: FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	4.148	2.662	419	-1.084,9.381	1.558	0.120
0.2 mg/day (twice daily)	8.369	2.259	419	3.930,12.808	3.706	0.000**
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	12.182	2.154	419	7.949,16.416	5.656	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	4.221	3.491	419	-2.641,11.082	1.209	0.227
0.2(0.4) mg/day (twice daily)-Placebo	8.034	3.425	419	1.302,14.765	2.346	0.019*

Test: ANCOVA、Estimate: Least Squares Means、p: Multiplicity not adjusted、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-18 から引用

表 2.7.6.25-16 LDL-C（直接法）の基本統計量及び治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	108	108.7	28.9	108	111.2	30.8	3.74(20.05)	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	150	108.2	29.1	150	113.6	30.6	8.18(28.27)**	4.221(3.491)	0.227
0.2(0.4) mg/day (twice daily)	165	106.9	30.7	165	114.0	31.1	12.62(38.35)**	8.034(3.425)	0.019*

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 14.2.1.1.1.5 及び 14.2.4.1.1.4 から作成

(2) その他の副次的評価指標の治療期終了時のベースラインからの変化

1) その他の副次的評価指標

その他の副次的評価指標について、FAS を対象とした割付群別のその他の副次的評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]の解析結果を表 2.7.6.25-17 に示した。

ペマフィブラートの投与により、non HDL-C、non HDL-C（直接法）/HDL-C（直接法）、Apo B、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/ AI 及び Apo CIII/ CII が減少し、Apo AI 及び Apo AII が増加することが確認された。

表 2.7.6.25-17 その他の副次的評価項目の治療期終了時（LOCF）のベースラインからの変化（割付群別: FAS）

		Placebo	0.2 mg/day (twice daily)	0.2(0.4) mg/day (twice daily)
	N	108	150	165
non HDL-C[HDL-C(直接法: メタボリード)]	n[a]	108	150	165
	B.L. (mg/dL)	151.8(27.3)	153.1(28.9)	150.9(29.7)
	% Change	-0.05(17.21)	-8.33(17.90)	-8.03(18.42)
		0.976	0.000**	0.000**
	vs placebo		-8.105(2.215)	-8.103(2.172)
			0.000**	0.000**
non HDL-C（直接法）/HDL-C（直接法: メタボリード）	n[a]	108	150	165
	B.L.	3.52(0.89)	3.46(1.06)	3.52(1.01)
	% Change	-3.26(22.14)	-20.19(21.86)	-19.66(21.37)
		0.129	0.000**	0.000**
	vs placebo		-16.941(2.747)	-16.394(2.694)
			0.000**	0.000**
Apo AI	n[a]	105	148	164
	B.L. (mg/dL)	137.0(23.3)	137.8(19.9)	135.5(22.6)
	% Change	1.14(9.15)	6.92(11.46)	5.50(10.45)
		0.204	0.000**	0.000**
	vs placebo		5.907(1.251)	4.097(1.225)
			0.000**	0.001**
Apo AII	n[a]	105	148	164
	B.L. (mg/dL)	31.61(4.72)	31.96(4.67)	31.44(5.28)
	% Change	0.56(10.23)	27.73(18.19)	28.54(17.21)
		0.576	0.000**	0.000**
	vs placebo		27.381(2.028)	27.881(1.986)
			0.000**	0.000**

表 2.7.6.25-17 その他の副次的評価項目の治療期終了時（LOCF）の ベースラインからの変化（割付群別: FAS）（続き）

		Placebo	0.2 mg/day (twice daily)	0.2(0.4) mg/day (twice daily)
	N	108	150	165
Apo B	n[a]	105	148	164
	B.L. (mg/dL)	96.5(17.6)	94.8(19.1)	94.5(18.3)
	% Change	-3.57(14.87)	-7.34(17.56)	-7.51(19.24)
		0.016*	0.000**	0.000**
	vs placebo		-4.329(2.124)	-4.594(2.081)
			0.042*	0.028*
Apo CII	n[a]	105	148	164
	B.L. (mg/dL)	7.84(2.50)	8.27(2.34)	8.11(2.49)
	% Change	5.00(23.00)	-19.91(23.79)	-23.92(20.00)
		0.028*	0.000**	0.000**
	vs placebo		-23.953(2.750)	-28.304(2.691)
			0.000**	0.000**
Apo CIII	n[a]	105	148	164
	B.L. (mg/dL)	16.94(6.55)	17.61(5.35)	16.74(5.60)
	% Change	2.51(25.18)	-31.69(20.16)	-35.54(20.01)
		0.310	0.000**	0.000**
	vs placebo		-33.330(2.572)	-38.316(2.517)
			0.000**	0.000**
Apo E	n[a]	105	148	164
	B.L. (mg/dL)	5.26(1.87)	5.31(1.87)	5.15(1.46)
	% Change	0.00(29.50)	-20.56(20.28)	-20.62(20.61)
		0.999	0.000**	0.000**
	vs placebo		-20.226(2.545)	-21.391(2.493)
			0.000**	0.000**
Apo CIII/CII	n[a]	105	148	164
	B.L.	2.17(0.46)	2.16(0.49)	2.10(0.45)
	% Change	-1.59(17.31)	-12.98(16.36)	-14.76(15.88)
		0.349	0.000**	0.000**
	vs placebo		-11.517(1.892)	-14.291(1.857)
			0.000**	0.000**

N: 被験者数、B.L.: ベースライン、% Change: Mean(SD)、vs placebo: Estimate(SE)
Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
LDL-C、HDL-C の測定法: 直接法（メタボリード）
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-21 から引用改変

2) リポ蛋白分画（HPLC）

(a) TG

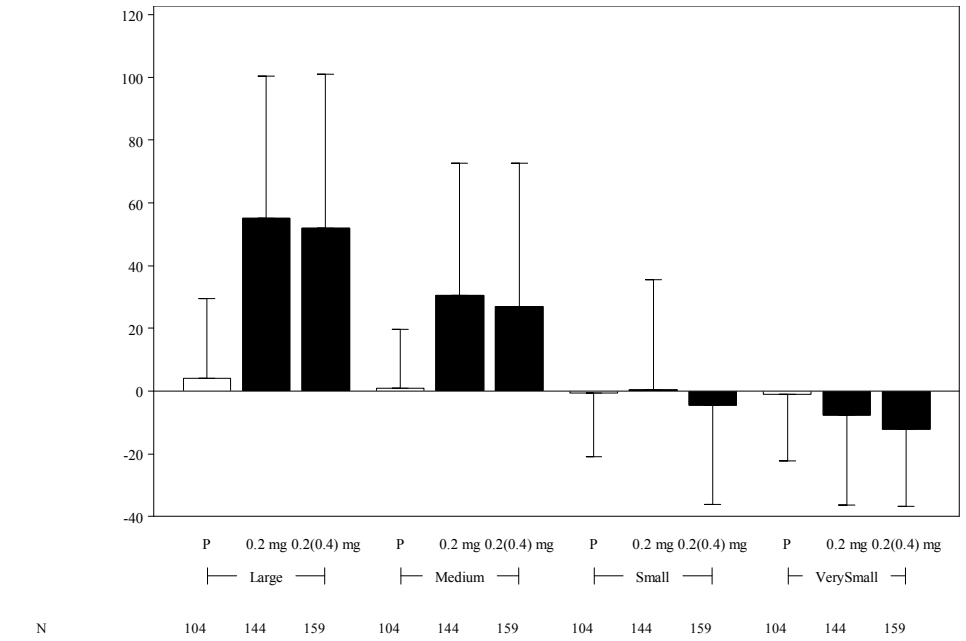
ペマフィブラートの投与により、CM、VLDL、LDL 及び HDL のいずれの分画でも TG の減少が認められた。

(b) コレステロール

FAS を対象とし、割付群別の治療期 12 週時の LDL 分画及び HDL 分画におけるコレステロールのベースラインからの変化率を図 2.7.6.25-3 及び図 2.7.6.25-4 に示した。

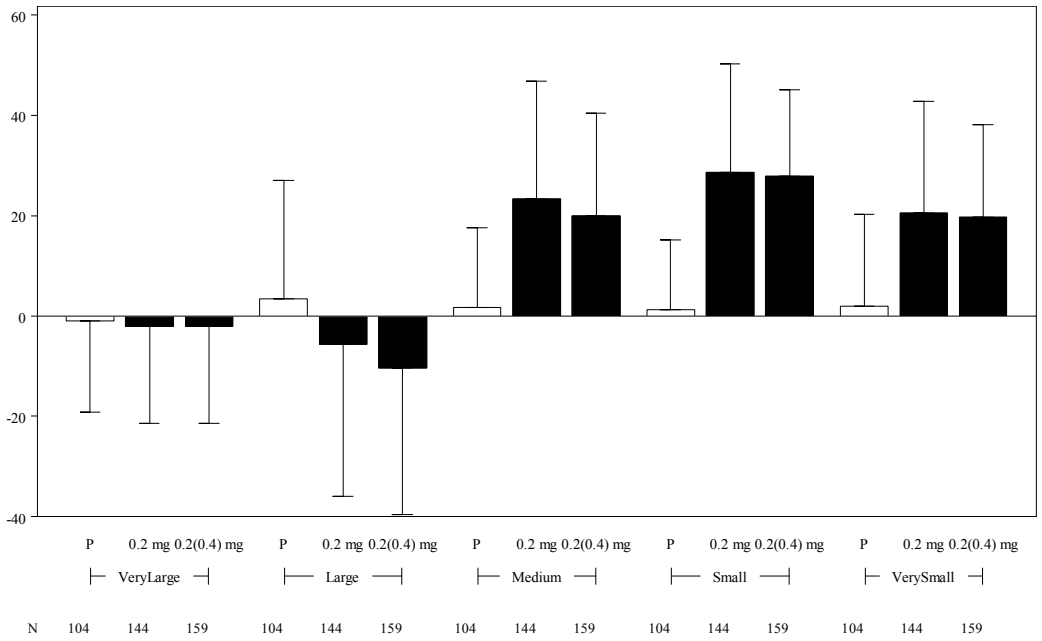
ペマフィブラートの投与により粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した。また、粒子サイズの大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれ

るコレステロールが増加した。



Mean ± SD
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)図 11.4-1 から引用

図 2.7.6.25-3 治療期 12 週時（LOCF）のコレステロール変化率（%）（LDL 分画）（FAS）



Mean ± SD
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)図 11.4-2 から引用

図 2.7.6.25-4 治療期 12 週時（LOCF）のコレステロール変化率（%）（HDL 分画）（FAS）

(3) 治療期終了時（LOCF）の空腹時血清 TG、non HDL-C、HDL-C の到達率

FAS を対象とし、割付群別の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率、non HDL-C < 150 mg/dL への到達率、HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率、TG < 150 mg/dL かつ non HDL-C < 150 mg/dL への到達率、TG < 150 mg/dL かつ HDL-C ≥ 60 mg/dL への到達率を表 2.7.6.25-18 に示した。

表 2.7.6.25-18 治療期終了時（LOCF）の到達率（割付群別: FAS）

	Group	N	Y	Total	%	95%CI
Achieving fasting serum TG of < 150 mg/dL	Placebo	101	7	108	6.5	2.6,12.9
	0.2 mg/day (twice daily)	71	79	150	52.7	44.4,60.9
	0.2(0.4) mg/day (twice daily)	62	103	165	62.4	54.6,69.8
Achieving fasting serum non HDL-C[HDL-C(Direct method: MetaboLead)] of < 150 mg/dL	Placebo	50	58	108	53.7	43.8,63.3
	0.2 mg/day (twice daily)	50	100	150	66.7	58.5,74.1
	0.2(0.4) mg/day (twice daily)	53	112	165	67.9	60.2,74.9
Achieving fasting serum HDL-C(Direct method: MetaboLead) of ≥ 60 mg/dL	Placebo	97	11	108	10.2	5.2,17.5
	0.2 mg/day (twice daily)	98	52	150	34.7	27.1,42.9
	0.2(0.4) mg/day (twice daily)	121	44	165	26.7	20.1,34.1
Achieving fasting serum TG of < 150 mg/dL and fasting serum non HDL-C[HDL-C(Direct method: MetaboLead)] of < 150 mg/dL	Placebo	101	7	108	6.5	2.6,12.9
	0.2 mg/day (twice daily)	87	63	150	42.0	34.0,50.3
	0.2(0.4) mg/day (twice daily)	85	80	165	48.5	40.6,56.4
Achieving fasting serum TG of < 150 mg/dL and fasting serum HDL-C(Direct method: MetaboLead) of ≥ 60 mg/dL	Placebo	106	2	108	1.9	0.2,6.5
	0.2 mg/day (twice daily)	107	43	150	28.7	21.6,36.6
	0.2(0.4) mg/day (twice daily)	136	29	165	17.6	12.1,24.3

K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-22 から引用改変

(4) 治療期終了時点と増量時点との変化率の差

FAS を対象とし、増量検討群別の治療期終了時と増量時点との空腹時血清 TG のベースラインからの変化率の差の解析結果を表 2.7.6.25-19 に示した。

ペマフィブラート用量維持群とペマフィブラート増量群の変化率の差（点推定値）は-3.345 であった。

表 2.7.6.25-19 治療期終了時と増量時点との変化率の差（増量検討群別: FAS）

		0.2 mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.2 mg/day)	0.2(0.4) mg/day (TG ≥ 150 at Week8 then 0.4 mg/day)
dif.	n	74	58
	Mean(SD)	0.2(26.3)	-3.2(32.3)
	Min.	-78	-114
	Med.	0.9	-2.4
	Max.	78	123
	p[a]	0.959	0.455
	Estimate	SE	p[b]
0.4 mg - 0.2 mg	-3.345	5.098	0.513

a: one sample t-test, b: two sample t-test
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 11.4-25 から引用

2.7.6.25.5 安全性の結果

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与を受けた 423 例を安全性解析対象集団とした。割付群別の内訳は、プラセボ群 108 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 150 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 165 例であった。

割付群別のペマフィブラート投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群 163.0（26.8）日、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 162.5（27.4）日、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 162.7（26.6）日であった。

(2) 有害事象の分析

治療期の有害事象発現割合を表 2.7.6.25-20 に、副作用発現割合を表 2.7.6.25-21 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.25-22（有害事象）及び表 2.7.6.25-23（副作用）に示した。

1) 有害事象

割付群別の治療期の有害事象発現割合（95%信頼区間）は、プラセボ群 57.4%（47.5、66.9）（62/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 56.0%（47.7、64.1）（84/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 63.6%（55.8、71.0）（105/165 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率検定: 各 $p > 0.05$）。

増量検討群別の治療期の有害事象発現割合のうち、ペマフィブラート用量維持群の発現割合は 48.6%（36/74 例）、ペマフィブラート増量群の発現割合は 55.2%（32/58 例）であった。

SOC 別の発現割合がいずれかの群で 10.0%以上であった有害事象の内訳は、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。また、PT 別の発現割合がいずれかの群で 5.0%以上であった有害事象の内訳は、鼻咽頭炎、糖尿病であった。

有害事象を程度別に集計した結果、高度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.9%

（1/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 1.3%（2/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 1.2%（2/165 例）であった。中等度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.6%（5/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 4.0%（6/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 5.5%（9/165 例）であった。軽度の有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0%（54/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 48.0%（72/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 53.9%（89/165 例）であった。

2) 副作用

割付群別の治療期の副作用発現割合（95%信頼区間）は、プラセボ群 15.7%（9.4、24.0）（17/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 19.3%（13.3、26.6）（29/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 19.4%（13.7、26.3）（32/165 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率検定: 各 $p > 0.05$）。

SOC 別の発現割合がいずれかの群で 5.0%以上であった副作用は、「臨床検査」であった。また、PT 別の発現割合がいずれかの群で 3.0%以上であった副作用は、糖尿病であった。

副作用を程度別に集計した結果、高度の副作用の発現割合は、プラセボ群 0.9%（1/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 0.7%（1/150 例）であった。中等度の副作用の発現割合は、プラセボ群 0.9%（1/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 1.3%（2/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 3.0%（5/165 例）であった。軽度の副作用の発現割合は、プラセボ群 9.3%（10/108 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群 12.7%（19/150 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群 10.9%（18/165 例）であった。

表 2.7.6.25-20 治療期の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
Events [a]	62(57.4) [107]	84(56.0) [169]	105(63.6) [222]	189(60.0) [391]
95%CI	47.5,66.9	47.7,64.1	55.8,71.0	54.4,65.5
vs Placebo				
Dif. of %		-1.4	6.2	2.6
95%CI		-13.7,10.8	-5.6,18.1	-8.2,13.4
p [b]		0.899	0.312	0.651

a: 被験者数(%) [件数]
b: Fisher の直接確率検定
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 12.2-3 から引用

表 2.7.6.25-21 治療期の副作用発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
Events [a]	17(15.7) [21]	29(19.3) [37]	32(19.4) [47]	61(19.4) [84]
95%CI	9.4,24.0	13.3,26.6	13.7,26.3	15.1,24.2
vs Placebo				
Dif. of %		3.6	3.7	3.6
95%CI		-5.7,12.9	-5.5,12.8	-4.5,11.8
p [b]		0.512	0.520	0.473

a: 被験者数(%) [件数]
b: Fisher の直接確率検定
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 12.2-4 から引用

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
Total Event	62(57.4) [107]	84(56.0) [169]	105(63.6) [222]	189(60.0) [391]
【心臓障害】	0(0.0) [0]	3(2.0) [3]	1(0.6) [1]	4(1.3) [4]
狭心症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
動悸	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
上室性期外収縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【耳および迷路障害】	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	3(1.8) [3]	4(1.3) [4]
回転性めまい	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
耳そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
突発難聴	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【内分泌障害】	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
甲状腺機能低下症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
【眼障害】	4(3.7) [4]	1(0.7) [1]	3(1.8) [4]	4(1.3) [5]
白内障	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
霰粒腫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
眼乾燥	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼脂	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
硝子体浮遊物	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜充血	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
眼そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [2]	1(0.3) [2]
【胃腸障害】	8(7.4) [8]	14(9.3) [15]	16(9.7) [17]	30(9.5) [32]
腹部不快感	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腹部膨満	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
上腹部痛	0(0.0) [0]	3(2.0) [3]	1(0.6) [1]	4(1.3) [4]
便秘	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
齲歯	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
下痢	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
腸炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
胃炎	0(0.0) [0]	3(2.0) [3]	1(0.6) [1]	4(1.3) [4]
胃食道逆流性疾患	2(1.9) [2]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
歯肉出血	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
痔核	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
過敏性腸症候群	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
悪心	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
歯周病	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
口内炎	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	2(1.2) [2]	4(1.3) [4]
臍ヘルニア	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA【System Organ Class】Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
大腸ポリープ	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
肛門脱	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
腹壁血腫	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
軟便	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	2(1.9) [2]	7(4.7) [8]	6(3.6) [6]	13(4.1) [14]
胸部不快感	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
胸痛	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
医療機器破損	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
疲労	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
異常感	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
熱感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
局所腫脹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
倦怠感	2(1.9) [2]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
浮腫	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
口渇	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【肝胆道系障害】	2(1.9) [2]	10(6.7) [10]	9(5.5) [9]	19(6.0) [19]
胆石症	1(0.9) [1]	7(4.7) [7]	2(1.2) [2]	9(2.9) [9]
肝嚢胞	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
肝機能異常	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
脂肪肝	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	3(1.8) [3]	4(1.3) [4]
胆嚢ポリープ	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
【感染症および寄生虫症】	28(25.9) [32]	31(20.7) [35]	44(26.7) [62]	75(23.8) [97]
急性扁桃炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
気管支炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
蜂巣炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
慢性副鼻腔炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
膀胱炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	4(2.4) [4]	4(1.3) [4]
憩室炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(1.8) [4]	3(1.0) [4]
歯肉炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
インフルエンザ	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	2(1.2) [2]	3(1.0) [3]
鼻咽頭炎	24(22.2) [27]	19(12.7) [21]	28(17.0) [38]	47(14.9) [59]
慢性中耳炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
耳下腺炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
歯冠周囲炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
歯周炎	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
咽頭炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
歯髄炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
足部白癬	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	2(1.2) [2]	4(1.3) [4]
扁桃炎	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
上気道感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
尿道炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
ヘリコバクター感染	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
癜風	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
口腔ヘルペス	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
手白癬	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【傷害、中毒および処置合併症】	4(3.7) [4]	5(3.3) [7]	11(6.7) [13]	16(5.1) [20]
動物咬傷	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
足関節部骨折	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
節足動物刺傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
外傷性難聴	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
上顆炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
転倒	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
擦過傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
肉離れ	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
挫傷	1(0.9) [1]	3(2.0) [4]	3(1.8) [4]	6(1.9) [8]
創傷	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
熱中症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
半月板損傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
【臨床検査】	8(7.4) [11]	14(9.3) [19]	21(12.7) [29]	35(11.1) [48]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(2.8) [5]	3(2.0) [3]	6(3.6) [6]	9(2.9) [9]
血中クレアチニン増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中フィブリノゲン減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
血中インスリン増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
血中鉄増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	2(1.2) [2]	3(1.0) [3]
血中トリグリセリド増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿酸増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
凝固時間延長	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心電図Ｔ波逆転	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
ヘモグロビン減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
肝機能検査異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
低比重リポ蛋白増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
血中ミオグロビン増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	3(1.8) [3]	4(1.3) [4]
尿中ミオグロビン陽性	2(1.9) [2]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
前立腺特異性抗原増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
プロトロンビン時間延長	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
プロトロンビン時間短縮	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
赤血球数減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
血清フェリチン減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
血清フェリチン増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	4(2.4) [4]	5(1.6) [5]
白血球数増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
尿中蛋白陽性	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
遊離トリヨードチロニン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
遊離サイロキシン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
腎機能検査異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【代謝および栄養障害】	6(5.6) [6]	10(6.7) [12]	16(9.7) [17]	26(8.3) [29]
脱水	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
糖尿病	4(3.7) [4]	5(3.3) [5]	13(7.9) [13]	18(5.7) [18]
耐糖能障害	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
痛風	0(0.0) [0]	4(2.7) [5]	1(0.6) [1]	5(1.6) [6]
高血糖	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高尿酸血症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
低血糖症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
【筋骨格系および結合組織障害】	9(8.3) [9]	17(11.3) [18]	16(9.7) [20]	33(10.5) [38]
関節痛	1(0.9) [1]	3(2.0) [3]	2(1.2) [2]	5(1.6) [5]
背部痛	1(0.9) [1]	4(2.7) [4]	4(2.4) [4]	8(2.5) [8]
滑液包炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
側腹部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
関節腫脹	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
腰部脊柱管狭窄症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
筋痙縮	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
筋骨格痛	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
筋肉痛	1(0.9) [1]	2(1.3) [2]	2(1.2) [2]	4(1.3) [4]
頚部痛	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
変形性関節症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
骨粗鬆症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
四肢痛	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	3(1.8) [3]	4(1.3) [4]
関節周囲炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
変形性脊椎症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
顎関節症候群	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
筋骨格系胸痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
脊椎すべり症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
リウマチ性障害	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	2(1.9) [2]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
副腎腺腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胆管癌	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
結腸癌	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
胆嚢癌	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
皮膚乳頭腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	6(5.6) [6]	3(2.0) [3]	9(5.5) [9]	12(3.8) [12]
脳梗塞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
浮動性めまい	1(0.9) [1]	3(2.0) [3]	2(1.2) [2]	5(1.6) [5]
体位性めまい	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
塞栓性脳卒中	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(1.8) [3]	3(1.0) [3]
感覚鈍麻	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
神経痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
緊張性頭痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
肘部管症候群	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
双極１型障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
不眠症	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【腎および尿路障害】	2(1.9) [2]	2(1.3) [2]	2(1.2) [2]	4(1.3) [4]
尿管結石	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
腎石灰沈着症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
腎嚢胞	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
膀胱腫瘤	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【生殖系および乳房障害】	2(1.9) [4]	2(1.3) [3]	3(1.8) [3]	5(1.6) [6]
良性前立腺肥大症	2(1.9) [2]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
ペイロニー病	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
前立腺腫大	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
前立腺石灰化	1(0.9) [1]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	4(3.7) [4]	8(5.3) [10]	5(3.0) [5]	13(4.1) [15]
喘息	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	3(1.8) [3]	3(1.0) [3]
慢性気管支炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
咳嗽	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
呼吸困難	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
喀血	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
湿性咳嗽	0(0.0) [0]	1(0.7) [2]	0(0.0) [0]	1(0.3) [2]
上気道の炎症	1(0.9) [1]	4(2.7) [5]	1(0.6) [1]	5(1.6) [6]
逆流性喉頭炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
口腔咽頭痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	6(5.6) [7]	10(6.7) [13]	13(7.9) [17]	23(7.3) [30]
ざ瘡	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
接触性皮膚炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
異汗性湿疹	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
湿疹	1(0.9) [1]	5(3.3) [5]	3(1.8) [4]	8(2.5) [9]
皮下出血	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
間擦疹	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
汗疹	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
光線過敏性反応	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
そう痒症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	5(3.0) [5]	6(1.9) [6]
発疹	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	2(0.6) [2]
脂漏性皮膚炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
日光皮膚炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
蕁麻疹	2(1.9) [3]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
手皮膚炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【血管障害】	2(1.9) [2]	5(3.3) [5]	2(1.2) [2]	7(2.2) [7]
高血圧	2(1.9) [2]	4(2.7) [4]	1(0.6) [1]	5(1.6) [5]

表 2.7.6.25-22 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA【System Organ Class】Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
大動脈石灰化	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
大動脈硬化症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]

MedDRA/J Ver.17.0、被験者数 (%) [件数]
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.25-23 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA【System Organ Class】Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
Total Events	17(15.7) [21]	29(19.3) [37]	32(19.4) [47]	61(19.4) [84]
【心臓障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
上室性期外収縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【耳および迷路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
回転性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【内分泌障害】	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
甲状腺機能低下症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
【眼障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
硝子体浮遊物	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	3(2.8) [3]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
便秘	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
下痢	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
腹壁血腫	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1(0.9) [1]	2(1.3) [2]	3(1.8) [3]	5(1.6) [5]
胸痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
倦怠感	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
浮腫	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
口渇	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【肝胆道系障害】	1(0.9) [1]	5(3.3) [5]	3(1.8) [3]	8(2.5) [8]
胆石症	0(0.0) [0]	3(2.0) [3]	1(0.6) [1]	4(1.3) [4]
肝機能異常	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
脂肪肝	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
胆嚢ポリープ	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	2(1.2) [3]	3(1.0) [4]
蜂巣炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]

表 2.7.6.25-23 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
帯状疱疹	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
歯冠周囲炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
歯髄炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【臨床検査】	5(4.6) [5]	7(4.7) [10]	11(6.7) [16]	18(5.7) [26]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	2(1.2) [2]	3(1.0) [3]
血中クレアチニン増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中フィブリノゲン減少	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
血中インスリン増加	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中鉄増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	2(1.2) [2]	3(1.0) [3]
凝固時間延長	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心電図Ｔ波逆転	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
ヘモグロビン減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
低比重リポ蛋白増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
血中ミオグロビン増加	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
尿中ミオグロビン陽性	1(0.9) [1]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
赤血球数減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
血清フェリチン減少	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
血清フェリチン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(1.8) [3]	3(1.0) [3]
尿中蛋白陽性	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
遊離サイロキシン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【代謝および栄養障害】	2(1.9) [2]	5(3.3) [5]	8(4.8) [8]	13(4.1) [13]
糖尿病	1(0.9) [1]	3(2.0) [3]	8(4.8) [8]	11(3.5) [11]
痛風	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
高血糖	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
低血糖症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	2(1.9) [2]	1(0.7) [2]	3(1.8) [4]	4(1.3) [6]
関節痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
滑液包炎	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]

表 2.7.6.25-23 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Placebo (n = 108)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 150)	0.2(0.4) mg/day (twice daily) (n = 165)	Pemafibrate (n = 315)
筋痙縮	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋肉痛	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
頚部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
四肢痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
筋骨格系胸痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【神経系障害】	3(2.8) [3]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
浮動性めまい	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
体位性めまい	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
塞栓性脳卒中	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
感覚鈍麻	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.6) [1]	2(0.6) [2]
双極 1 型障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
不眠症	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【生殖系および乳房障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
良性前立腺肥大症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0(0.0) [0]	1(0.7) [2]	1(0.6) [1]	2(0.6) [3]
慢性気管支炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
湿性咳嗽	0(0.0) [0]	1(0.7) [2]	0(0.0) [0]	1(0.3) [2]
【皮膚および皮下組織障害】	2(1.9) [2]	2(1.3) [2]	2(1.2) [2]	4(1.3) [4]
湿疹	0(0.0) [0]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]	2(0.6) [2]
発疹	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
蕁麻疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.3) [1]
【血管障害】	1(0.9) [1]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]
高血圧	1(0.9) [1]	2(1.3) [2]	1(0.6) [1]	3(1.0) [3]

MedDRA/J Ver.17.0、被験者数 (%) [件数]
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 12.2-2 から引用

(3) 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

治療期に死亡例は認めなかった。なお、Screening 期脱落例に 1 例 1 件「死亡」が認められた。

2) その他の重篤な有害事象

治療期に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.25-24 に要約した。

治療期にプラセボ群に 2 例 2 件（塞栓性脳卒中、白内障）、ペマフィブラート 0.2 mg/

日群に 6 例 6 件（狭心症、腹壁血腫、結腸癌、足関節部骨折、胆嚢癌、腰部脊柱管狭窄症）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に 5 例 5 件（大腸ポリープ、糖尿病、胆管癌、脳梗塞、腸炎）の計 13 例 13 件を認めた。治療期にペマフィブラート群で認められた事象のうち、腹壁血腫、糖尿病は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、上記に加え、同意取得時から Screening 期のペマフィブラート 0.2 mg/日群に 1 例 1 件（大腸ポリープ）を認めた。また、Screening 期脱落例に発現したその他の重篤な有害事象として、1 例 1 件「鼻咽頭炎」が認められた。

表 2.7.6.25-24 その他の重篤な有害事象の一覧（治療期）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		発現時用量	程度	発現時期 [b]	持続期間 [c]	処置	転帰	因果関係 [d]
		報告用語	PT[a]							
プラセボ群										
K87715-SE001	男 63 歳	心原性脳塞栓症	塞栓性脳卒中	Placebo	高度	30 日	25 日	中止	軽快	関連あるかもしれない
K87715-MS002	男 72 歳	白内障	白内障	Placebo	中等度	91 日	49 日	継続	軽快	関連なし
0.2 mg/日群										
K87715-HG006	男 74 歳	狭心症増悪	狭心症	0.2 mg/日	中等度	102 日	14 日	継続	軽快	関連なし
K87715-KM004	女 69 歳	右腹直筋内血腫	腹壁血腫	0.2 mg/日	高度	20 日	23 日	中止	回復	関連あるかもしれない
K87715-MC020	男 76 歳	大腸がん	結腸癌	0.2 mg/日	軽度	10 日	105 日	継続	回復	関連なし
K87715-NS020	女 63 歳	左足関節果部骨折	足関節部骨折	0.2 mg/日	中等度	127 日	102 日	中止	回復	関連なし
K87715-SP003	男 61 歳	胆嚢癌	胆嚢癌	0.2 mg/日	軽度	169 日	65 日	投与終了後発現	回復	関連なし
K87715-SU010	女 72 歳	腰部脊柱管狭窄症の悪化	腰部脊柱管狭窄症	0.2 mg/日	高度	41 日	52 日	継続	回復	関連なし
0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群										
K87715-KC007	男 53 歳	大腸ポリープ	大腸ポリープ	0.2 mg/日	軽度	149 日	10 日	継続	回復	関連なし
K87715-SG016	女 59 歳	糖尿病の悪化	糖尿病	0.2 mg/日	中等度	57 日	102 日	中止	軽快	関連あるかもしれない
K87715-TC050	男 70 歳	胆管がん	胆管癌	0.2 mg/日	高度	132 日	50 日	中止	軽快	関連なし
K87715-NA008	男 62 歳	脳梗塞	脳梗塞	0.4 mg/日	高度	136 日	19 日	休薬 (136～154 日目)	回復	関連なし
K87715-SG028	女 72 歳	急性腸炎	腸炎	0.2 mg/日	中等度	17 日	10 日	継続	回復	関連なし

a: MedDRA/J version 17.0
b: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を起算
d:「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
K-877-15(資料 5.3.5.1-5)表 14.3.2.4 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 2 例 2 件（塞栓性脳卒中、発疹）、ペマフィブラート 0.2 mg/日群に 6 例 7 件（腹壁血腫、浮動性めまい、高血圧、倦怠感、胆石症、湿疹、足関節部骨折）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群に 9 例 10 件（糖尿病が 2 件、発疹、蕁麻疹、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ミオグロビン増加、胆管癌、慢性気管支炎、血中フィブリノゲン減少が各 1 件）の計 17 例 19 件を認めた。治療期にペマフィブラート群で認められた事象のうち、高血圧、足関節部骨折、糖尿病（2 件のうち 1 件）、胆管癌は治験薬との因果関係は否定され、その他は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

1) 治療期以降に発現した重篤な有害事象 13 例 13 件の概要を以下に叙述した。

「塞栓性脳卒中」[K87715-SE001、プラセボ、日本人]

薬剤群: プラセボ群

被験者識別コード: K87715-SE001

人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 63、腹囲（cm）: 82.0、身長（cm）: 169.2

体重（kg）: 59.2、BMI（kg/m^2）: 20.7

飲酒習慣: 飲む（34 g/日　週 3 回）、喫煙習慣: 吸う（10 本/日）

既往歴: 左腎摘出術

合併症: 高血圧症、高尿酸血症

有害事象名: 心原性脳塞栓症

MedDRA PT: 塞栓性脳卒中

MedDRA SOC: 神経系障害

発現時用量: プラセボ

発現時期（日）: 30、持続期間（日）: 25

程度: 高度、重篤度: 重篤

本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快

関連性: 関連あるかもしれない

有害事象コメント: 時間的経過から関連性は否定できないと判断した。※緊急薬剤コード開鍵後、関連性を「関連なし」とし、治験薬との関連性判断理由を「治験薬がプラセボ群であったため。」に変更した。

前治療薬: なし

併用薬: リダック M 錠 10 [注 1)]、ザイロリック錠 100 [注 1)]、テノーミン錠 50 [注 1)]、バイアスピリン錠 100 mg、アルガトロバン注射液 10 mg、ワーファリン錠 1 mg、ラクテック注（500 mg/袋）

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 高血圧（1、29）

経緯:

2013/04/08: 治験 K-877-15 の同意取得。スクリーニング 1 実施。

2013/05/13: 治療期 0 週。夕食後より治験薬投与開始。

2013/06/10: 治療期 4 週で来院。自他覚所見に異常はなかった。

2013/06/11: 他院より、てんかん発作にて入院したとの電話連絡あり。

2013/06/12～06/14: 入院先担当医より、以下の診療情報を入手した。

・6/11 運転中に交通事故を起こし、救急搬送され入院となる。事故現場に救急隊到着時、右不全麻痺と失語症状あり。脳卒中疑いで搬送された。

・搬送時、7 分ほどの両側強直性痙攣発作と収縮期血圧 190 mmHg であったため､頭部 CT 検査実施するが頭蓋内出血なし｡MRI では DWI で左前頭葉と頭頂葉に高信号の所見が見られた。経過からは脳梗塞を疑うも、搬送後に麻痺が消失したことからてんかん発作も否定できないが、脳波検査では、突破波の混入はなかった。アテローム血栓性脳梗塞に準じて加療の方針となった。

【治療薬】

バイアスピリン 100 mg/日（6/11～）

アルガトロバン注射液 120 mg/日（6/11～6/14）

現在は全身状態に特に異常なし。

2013/06/25: 治験責任医師の判断により､治験薬の開鍵を実施する｡被験者に投与していた治験薬はプラセボ群であった。

2013/06/26: 入院先担当医より、新たな追加情報を FAX にて入手する。

・6/11 入院直後、MRI 画像では中前頭回に高信号を認め、自発語はほとんど認められなかった。言語理解も軽度に障害されており、運動性失語症状と考えられた。

・6/12 からは、自分の名前をなんとか言えるなど、緩やかではあるが失語症状は改善傾向にあった。粗大麻痺は認めず、慎重に安静度を上げながら失語に対するリハビリを開始した。失語症状は徐々に改善し、発声は可能となり、聴覚理解はほぼ可能、発語は努力性、発語失行が主体となった。字の乱れはあるものの書字は可能なレベルとなった。

・入院当初は、てんかん発作も考えられたが、神経所見の軽度増悪を認めたため、MRA 再検。左中心前回にも拡散高信号を認め、高信号域が明確化しており脳梗塞と診断した。また、MRA では左内頚動脈狭窄があり、安静時の脳血流検査でも、左内頚動脈支配領域の血流低下が認められた。ホルター心電図では、発作性心房細動を認め、アルガトロバン終了後はヘパリンによる抗凝固療法を開始した。

・6/17 の頭部 MRA では、左内頚動脈の狭窄は改善傾向。

・6/19 の脳血管造影検査では、左内頚動脈狭窄はごく軽度のみであっ

た。
【治療薬】
バイアスピリン 100 mg/日（6/11～6/24）
ワーファリン 3 mg/日（6/19～）
失語症状は今後もリハビリテーション継続の適応と考えられ、7/4 にリハビリ目的で転院予定である。
2013/07/05: 上記入院先より、7/4 リハビリ目的で転院したことを電話確認する。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬との因果関係については､時間的経過から関連性は否定できないと判断した。追加入手した情報により、本事象の発生原因は、合併症である高血圧症や脂質異常症に伴う動脈硬化と発作性の心房細動が関連していると考えられる。治験薬との因果関係については、被験者に投与されていた治験薬はプラセボ群であったため、判断不要と考える。

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。

2) 「白内障」[K87715-MS002、プラセボ、日本人]
薬剤群: プラセボ群
被験者識別コード: K87715-MS002
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 72、腹囲（cm）: 88.1、身長（cm）: 157.0
体重（kg）: 66.1、BMI（kg/m^2）: 26.8
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 高血圧症、体質性黄疸、多発性肝嚢胞、両側腎嚢胞、脂肪肝

有害事象名: 白内障
MedDRA PT: 白内障
MedDRA SOC: 眼障害
発現時用量: プラセボ
発現時期（日）: 91、持続期間（日）: 49
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: その他、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 本事象は加齢によるものと考えられるため。入院　加齢に伴う発症であり、症状も安定しているため、治験としてのフォローはしない。白内障手術名:「左水晶体再建術」、「右水晶体再建術」。

前治療薬: なし

併用薬: クレストール錠 2.5 mg 注 1)、ブロプレス錠 4 mg 注 1)、カルブロック錠 8 mg 注 1)、ベガモックス点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5%、リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%、ブロナック点眼液 0.1%

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: なし

経緯:

2013/03/28: K-877-15 試験　同意取得。

2013/04/25: 治療期 0 週時の来院。治療薬投与開始。

2013/08/08: 治療期 16 週時の来院。当該被験者より以下を聴取。
最近、視界の霞みが気になるため、7/24 他院を受診。両目とも白内障の診断を受けた。担当医師の方針により、8/20～8/28 にかけて入院及び手術を実施する運びとなった。

2013/08/20: 当該被験者の家族と連絡をとり、当該被験者の入院を確認した。

2013/08/28: 被験者本人より電話にて連絡があり、同日退院した旨を聴取。

2013/09/02: 安全性の確認のため来院。
施術は 8/22（右眼）、8/26（左眼）に実施された旨を被験者より聴取。
また、情報提供書を持参し、下記情報を入手。
・ベガモックス点眼液 0.5%　両目に 1 日 4 回点眼
8/20 より開始、8/26 終了。
・クラビット点眼液 1.5%　両目に 1 日 4 回点眼
8/22 より開始、継続中。
・リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%　両目に 1 日 4 回点眼
8/22 より開始、継続中。
・ブロナック点眼液 0.1%　両目に 1 日 4 回点眼
8/22 より開始、継続中。

2013/09/10: 治療期 20 週時の来院。当該被験者より下記情報、診療明細書を入手。
・9/4 に術後の経過観察のため他院受診。
・術後は経過良好、前回来院時より継続中の薬剤にて引き続き加療となった。

手術中に使用した薬剤は以下のとおり。
【左水晶体再建術における使用薬剤】
ネオシネジンコーワ 5%点眼液　10 mL
ジクロード点眼液 0.1%　5 mL
タリビッド眼軟膏 0.3%　3.5 g
ミドリン P 点眼液　5 mL
オペガンハイ 0.85 眼粘弾剤 1%　0.85 mL　1 筒
キシロカイン点眼液 4%　5 mL
ビーエスエスプラス 500 眼灌流 0.0184%　0.46% 20 mL

ビスコート 0.5 眼粘弾剤　0.5 mL　1 筒
ボスミン注 1 mg　0.1%　1 mL
大塚生食注　20 mL
【右水晶体再建術における使用薬剤】
ネオシネジンコーワ 5%点眼液　10 mL
ジクロード点眼液 0.1%　5 mL
タリビッド眼軟膏 0.3%　3.5 g
ミドリン P 点眼液　5 mL
キシロカイン点眼液 4%　5 mL
ビーエスエスプラス 500 眼灌流 0.0184%　0.46% 20 mL
ヒーロン 0.85 眼粘弾剤 1%　0.85 mL
ビスコート 0.5 眼粘弾剤　0.5 mL　1 筒
ボスミン注 1 mg　0.1%　1 mL
大塚生食注　20 mL

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本事象は加齢によるものと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。

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。

3)　「狭心症」[K87715-HG006、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日群
被験者識別コード: K87715-HG006
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 74、腹囲（cm）: 88.8、身長（cm）: 159.2
体重（kg）: 65.8、BMI（kg/m^2）: 26.0
飲酒習慣: 飲む（13.65 g/週 2～3 回）、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 経皮的冠動脈形成術、虫垂摘出
合併症: 高血圧症、狭心症、高尿酸血症、脂肪肝、白内障、糖尿病、慢性胃炎

有害事象名: 狭心症増悪
MedDRA PT: 狭心症
MedDRA SOC: 心臓障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 102、持続期間（日）: 14
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬投与前から心窩部の違和感を自覚しており治験薬との因果関係はないと判断する。2013/11/1 心臓カテーテル検査にて、LAD の CTO と RCA

の狭窄を認める。11/6　LAD に対し PCI 施行。11/12　RCA に対し PCI 施行。通常診療でフォローするため、治験での追跡不要。

前治療薬: なし
併用薬: アトルバスタチンカルシウム水和物[注 1)]、一硝酸イソソルビド[注 1)]、チクロピジン塩酸塩[注 1)]、ニフェジピン徐放剤[注 1)]、コディオ配合剤 EX [注 1)]、オルメサルタンメドキソミル[注 1)]、ニトログリセリン[注 1)]、アスピリン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ニコランジル、生理食塩水、ビソプロロールフマル酸塩、ヘパリンナトリウム、フェブキソスタットロキソプロフェンナトリウム水和物、クロピドグレル硫酸塩

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 痛風（105、44）

経緯:
2013/06/26: K-877-15　同意取得。
2013/07/23: 治験薬投与（0 週）開始。
2013/10/15: 12 週目対応時、被験者より以下の情報を得る。
・10/14　めまいと脱力感でしばらく動けなくなったが、安静により消失した。
・6 月中旬頃（同意取得以前）より労作時に心窩部の違和感を覚えていたが、1～2 分休むと消失していた。
循環器か消化器の症状が疑われ、消化器内科への受診と自科の検査が必要と判断する。
2013/10/17: 消化器内科にて腹部超音波検査実施。結果、異常なし。
2013/10/21: 消化器内科にて上部消化管内視鏡検査実施。結果、異常なし。
2013/10/29: 狭心症治療の既往を考慮し、規定外でマスターシングル負荷心電図検査実施。
規定外対応時、被験者より以下の情報を得る。
・今朝、心窩部に違和感あり 5 分以上続いたためニトロペン舌下錠 0.3 mg を内服、30 分後に症状消失した。
・10/15 以降、心窩部の違和感の症状は不変だが頻回に起こるように感じる。
検査結果より、運動負荷後に左脚ブロックを認め、精査のため検査入院とする。
2013/10/31: 検査入院。
2013/11/01: 心臓カテーテル検査実施。結果、左前下行枝に CTO、右冠動脈に高度狭窄を認め、治療が必要と判断する。
2013/11/06: 左前下行枝に経皮的動脈形成術を実施。
11/12 右冠動脈を治療予定。
2013/11/12: 右冠動脈に経皮的冠動脈形成術を実施。

2013/11/14: 症状軽快と判断し、退院となる。
今後は外来での経過観察とし､治験としての追跡調査は本報告をもって終了とする。
重篤な有害事象発現以降に開始した併用薬は以下のとおり。
・アスピリン　1 日 1 回 100 mg　11/1～投与中（血栓予防）
・エメソプラゾールマグネシウム水和物　1 日 1 回 20 mg　11/1～投与中（胃炎予防）
・ヘパリンナトリウム　1 日 1 回 5000 単位/5 mL　2V　11/1～11/5（血栓予防）
・ニトログリセリン　頓用　適量　11/1（狭心症）
・ニコランジル　1 日 1～2 回 48 mg/1V　11/1～11/12（狭心症）
・フェブキソスタット　1 日 1 回 10 mg　11/5～投与中（高尿酸血症: 入院中に痛風発作が発現したため）
・ロキソプロフェンナトリウム水和物　頓用 60 mg　11/5～投与中（鎮痛）
・クロピドグレル硫酸塩　1 日 1 回 75 mg　11/12～投与中（血栓予防）
・ビソプロロールフマル酸塩　1 日 1 回 1.25 mg　11/13
1 日 1 回 2.5 mg　11/14～投与中（高血圧症、狭心症）
・ニフェジピン徐放剤　1 日 1 回 20 mg　11/13～投与中（高血圧症・狭心症）

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬投与前から心窩部の違和感があり、治験薬との因果関係はないと判断する。

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。

4) 「腹壁血腫」[K87715-KM004、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日群
被験者識別コード: K87715-KM004
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 69、腹囲（cm）: 88.6、身長（cm）: 145.5
体重（kg）: 52.4、BMI（kg/m^2）: 24.8
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 発作性心房細動、高血圧、慢性腎臓病、腎性貧血、末梢神経障害

有害事象名: 右腹直筋内血腫
MedDRA PT: 腹壁血腫
MedDRA SOC: 胃腸障害
発現時用量: 0.2 mg/日

発現時期（日）: 20、持続期間（日）: 23
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるかもしれない
有害事象コメント: 治験薬投与2週間後よりPT-INR延長が認められたことより治験薬との因果関係は否定しきれず、関連あるかもしれないとした。

前治療薬: なし
併用薬: クレストール注1)、アテレック注1)、ブロプレス注1)、ラシックス注1)、カルタンOD注1)、ガスターD注1)、ワーファリン注1)、サンリズム注1)、PL配合顆粒注1)、ケイツーN、メジコン注1)、SPトローチ注1)、パセトシン注1)、ロキソニン、ラクテック、ヘパフラッシュ、アーチスト、インフルエンザHAワクチン注1)

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（9、25）、動悸（8、7）

経緯:
2013/10/22: 同意取得。
2013/11/13: 治験薬投与開始。
2013/11/28頃: 咳をすると下腹部と腰痛を認めるようになる。
2013/11/29: 咳をすると右腹部痛出現。
2013/12/02: 症状が増悪し、少しの体動や咳でも痛みが出るようになった。19:20 当院救急外来受診。腹部CTにて腹直筋膿瘍と診断し、抗生剤パセトシン750 mg/日処方うけ帰宅。また、PT-INRの延長が認められるためワーファリン3日間休薬となる。WBC 11.3 10^3/μL、CRP 1.16 mg/dL、PT-INR 3.89、Hb 10.5 g/dL、BUN 20 mg/dL、Cr 1.20 mg/dL
2013/12/03: 嘔気、痛みの増強、右下腹部の固い感じが出現。0:00に再度救急外来受診。
CT読影では膿瘍でなく、血腫の疑い。パセトシンは中止。
出血の持続の可能性あるため、ケイツー10 mg IV。ラクテック500 mL持続投与にて即入になった。
3:15 尿意ありポータブルトイレへの介助行うも痛みが強く辛いため、尿道留置カテーテル挿入となる。（キシロカインゼリー2% 5 mL、ザルコニン液0.025 0.025% 5 mL、生理溶解液キット100 mL 0.1キット使用）
6:00 血液検査にてWBC 16.8 103/μL↑、Hb 8.1 g/dL↓、PT-INR 1.9、ケイツー10 mg IV。血腫増大ICUに転棟し外科にコンサルト。血腫は腹腔内に達していないため保存的加療の見解。
赤血球濃厚液照射-LR4単位施行。輸血後Hb 10.0 g/dL。ヘパフラッシュ100 μg。
腹部痛に対してロキソニン60 mg頓服指示。（1:45、6:05、21:06に内服）

2013/12/04: 血圧 120〜160 台、痛みもあり変動あり。アーチスト 2.5 mg 追加処方。
ロキソニン 60 mg 8:39 内服。
PT-INR 1.27、ケイツー10 mg IV。禁食にてラクテック 500 mL × 4 本/日持続。
WBC 16.0 103/μL、CRP 5.88 mg/dL、PT-INR 1.27、Hb 8.3 g/dL、BUN 29.9 mg/dL、Cr 1.54 mg/dL
Hb が低下しているが、補液で希釈されていることや腹部症状の増悪を認めないことから、昨日ほどの出血は続いていないと考える。血腫の拡大なし。状態安定にて一般病棟へ。

2013/12/05: Hb 7.7 g/dL。血腫が左下腹部まで増大。バイタルは安定、意識レベル著変なし。
腹部単純 CT 施行。右腹直筋内の血腫は大きさに著変なく、内部は一部低濃度化している。
近傍の下腹腹壁及び左腹直筋内にも血腫が見られるが明らかな増大を認めなかった。
朝より食事開始。
排便時の怒責予防に酸化マグネシウム 330 mg 1T 内服。

2013/12/06: 酸化マグネシウム 330 mg 3 × /日内服。
腹部症状増悪なし。
食事は全量摂取。ラクテック 500 mL × 2 本/日へ変更。

2013/12/07: 点滴終了。抜針。尿道留置カテーテル抜去。ポータブルトイレ使用。
Hb 7.2 g/dL。症状増悪なし。
喉のいがらっぽさあり、トローチの再開を希望。頓用指示で許可。

2013/12/08: 疼痛自制内。
徐々に ADL アップしてきている。

2013/12/09: Hb 6.4 g/dL↓。腹部単純 CT 施行するが、画像診断上は明らかな血腫の増大は認めず。
GOT 112 U/L、GPT 60 U/L、LDH 276 U/L 肝機能障害が新規に出現。自覚症状なし。
トイレ・洗面可となり、トイレ歩行するもふらつきなし。

2013/12/10: 発熱なし。自覚症状なし。
明日の血液検査の結果で、輸血の必要性を考察。

2013/12/11: Hb 7.4 g/dL まで回復。輸血はせず、今週末退院予定とする。
GOT 108 U/L、GPT 92 U/L、LDH 307 U/L 肝機能障害持続。
12/2 から休薬していたワーファリンは今後行わない方針。
（心電図/症状で発作性心房細動の経過観察を行う）

2013/12/14: 薬剤性の肝機能障害の疑いあり、アーチスト 2.5 mg 中止とする。
症状安定にて、本日退院となる。
転帰を軽快とする。

2013/12/24: 退院後 10 日目。追跡調査にて来院。

感冒症状は退院後 12/15 より、症状消失。
ラシックスは 12/15 から内服再開。
酸化マグネシウムは飲みきり中止にて 12/19 で内服終了している。
WBC 7.20 103/μL、PT-INR 1.05、Hb 9.4 g/dL、BUN 28.1 mg/dL、Cr 1.14 mg/dL
GOT 20 U/L、GPT 13 U/L、LDH 359 U/L
腹部血腫縮小傾向。疼痛なく日常生活も問題なく経過。
Hb、肝機能の改善も見られ、状態安定にて転帰を回復とする。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
事象が起きた原因は不明。
治験薬内服 2 週後より、PT-INR の延長、Hb 低下などがあり、ワーファリンの影響も相互し、事象を助長させたものと考えられる。
また、事象発生 1 週間前より感冒症状があり、咳嗽による出血の関与、感冒薬の内服などの関与も否定できない。
治験薬投与前より白血球の上昇も見られていたが、自覚症状・臨床症状もなく経過されており、治験薬投与 2 週後より INR の延長が見られたことにより、治験薬との因果関係は否定しきれず、治験薬との因果関係は関連ないとはいえないとした。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解:
本事象は、発現時にプロトロンビン時間の延長が認められていることから出血しやすい状態にあり、感冒症状の咳嗽をきっかけに出現したものと考えられる。プロトロンビン時間の延長には、治験開始前から併用していたワーファリン、感冒症状に対して使用された PL 顆粒による影響が疑われる。
しかしながらプロトロンビン時間の延長は治験薬開始 2 週後に認められており、治験薬との関連性は否定できないと判断した。

5) 「結腸癌」[K87715-MC020、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日群
被験者識別コード: K87715-MC020
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 76、腹囲（cm）: 94.5、身長（cm）: 162.0
体重（kg）: 71.0、BMI（kg/m^2）: 27.1
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸う（10 本/日）
既往歴: 虫垂炎（摘出）
合併症: 高血圧症、糖尿病、白内障、肛門周囲膿瘍、足白癬症、脂肪肝、慢性結膜炎、乾性角結膜炎、爪白癬症、高尿酸血症、大腸ポリープ、頻尿、糖尿病性腎症、逆流性食道炎

有害事象名: 大腸がん
MedDRA PT: 結腸癌

MedDRA SOC: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 10、持続期間（日）: 105
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 同意取得前から合併していると考えること、治験薬投与開始 10 日目に発見されていることを考慮し、治験薬との因果関係はないと判断する。
2013/11/27 ポリペクトミー実施。

前治療薬: なし
併用薬: クレストール錠（2.5）[注 1)]、ジャヌビア錠（50）[注 1)]、ニューロタン錠（50）[注 1)]、ゼフナート外用液 2%[注 1)]、カリーユニ点眼液 0.005%[注 1)]、ティアバランス点眼液 0.1%[注 1)]、オゼックス点眼液 0.3%[注 1)]、ノルバスク錠（2.5）、カルブロック錠（16）、ウレパールローション 10%、アンテベート軟膏 0.05%、ムコダイン錠（250）

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 湿性咳嗽（23、13）、高血圧（57、59）、湿疹（87、16）、湿性咳嗽（117、81）、甲状腺機能低下症（169、29）

経緯:
2013/07/12: K-877-15 試験　同意取得。
2013/09/02: 治療期 0 週時の来院。治験薬投与開始。
区大腸がん検診（検体採取日: 7/31、8/1）の結果、便潜血が 2 日間とも（+）であったことを受け大腸内視鏡検査の実施を予定。他院へ紹介。
2013/09/13: 治療期 2 週時の来院。当該被験者より以下を聴取。
・9/11: 他院にて大腸内視鏡検査を実施。
・八つほどの大腸ポリープがあり、大きいもので 20 mm のポリープが確認された。
・11/27 から 1 週間ほど入院し、大腸ポリペクトミーを実施する運びとなった。
同意取得から 2 ヶ月で大腸ポリープが見つかっていることから判断し、本事象の発現は治験同意取得前と考えられるため有害事象ではなく合併症と判断した。また、発現日の特定は難しいため不明とした。
2013/09/30: 治療期 4 週時の来院。
2013/10/28: 治療期 8 週時の来院。
2013/11/25: 治療期 12 週時の来院。当該被験者より以下を聴取。
・大腸ポリペクトミーのため 11/27 より入院予定。
・八つのポリープのうち四つを切除する予定。残りの四つの処置については未定である。

・退院予定日は未定である。

2013/11/27: 当該被験者より電話にて入院したことを確認した。

2013/12/02: 当該被験者より電話にて以下の情報を聴取。

・12/1 に退院した。
・大腸ポリペクトミーは 11/27 に実施した。
・予定どおり八つのポリープのうち四つを切除した。
・治験薬は入院先の医師の指示により 11/27 のみ未服薬、その他の日は服薬している。
・「重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤」に記した薬剤は 11/27 のみ未使用。その他の日は使用している。ただしジャヌビア錠は 11/27～12/1 の期間未服薬であった。
・生検の結果は 12 月の 3 週目頃に出るためその頃に他院を受診する予定である。

2013/12/24: 治療期 16 週の来院日変更のため治験薬処方の来院。当該被験者より以下を聴取。

・12/17 に他院を受診し生検の結果の報告を受けた。切除した四つの大腸ポリープのうち二つががんであった。残りの二つは良性のポリープであった。
・がんは完全に切除しており再発の心配はないと主治医より聞いている。
・11/27 に切除していない残り四つのポリープについては 2014 年 2 月下旬に他院で切除の予定。

同日午後に他院からの大腸内視鏡検査報告書を受領。二つの大腸がんは粘膜内がんであったことを確認。

治験薬は 12/2 に聴取したとおり 11/27 のみ未服薬であることを回収した治験薬シートより確認した。

また被験者本人に治験継続の意思があることを確認した。

2013/12/25: 治療期 16 週時の来院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本事象は同意取得前から合併していると考えること、治験薬投与開始 10 日目に発見されていることを考慮し、治験薬との因果関係はないと判断する。
薬剤によるポリープのがん化やがんの悪化の報告はないため、治験薬が大腸がんの発現や悪化に関与していることは考えにくい。

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。

6) 「足関節部骨折」[K87715-NS020、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日群

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）

被験者識別コード: K87715-NS020
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 63、腹囲（cm）: 91.0、身長（cm）: 156.6
体重（kg）: 67.0、BMI（kg/m^2）: 27.3
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: 右乳癌、子宮全摘出術
合併症: 間質性肺炎、蕁麻疹、脂肪肝、高血圧

有害事象名: 左足関節果部骨折
MedDRA PT: 足関節部骨折
MedDRA SOC: 傷害、中毒および処置合併症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 127、持続期間（日）: 102
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 偶発的事象のため。

前治療薬: なし
併用薬: シンスタチン[注1)]、アレグラ[注1)]、アムロジピン[注1)]、ロキソプロフェン錠、レバミピド錠 100 mg、ムコダイン錠 250 mg、SP トローチ、イソジンガーグル液、ゾビラックス軟膏、スタデルム軟膏

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 高血圧（17、212）、鼻咽頭炎（156、7）、口腔ヘルペス（181、19）、脂漏性皮膚炎（199、11）

経緯:
2013/04/26: 同意取得。
2013/07/01: 治療期 0 週。治験薬第 1 期処方、夕方より服用開始。
2013/09/19: 治療期 12 週。8 週時 TG 187 mg/dL のため、治験薬治療期第 2 期 B 処方、夕方より服用開始。
2013/11/04: 孫と一緒に滑り台を滑った際に着地点に水たまりがあり、避けようとして足を踏み込んだときに足に激痛あり。
他院整形外科受診。
骨折と診断され、入院を勧められたが、準備があったため当日入院せず。
2013/11/05: 他院整形外科受診。
同日入院。
医師判断としては最低 10 日間の入院が必要と診断。
2013/11/15: 被験者より電話にて以下確認。
・11/13: 手術施行。退院日は不明。
被験者と協議の上、退院までの目途が立たないため、本日をもって治験

中止とすることとする。治験薬の最終服薬日は 11/5 朝分までであることを確認。

2013/11/16: 他院整形外科からのレターより以下確認。

・11/4: Xp、CT にて左足関節果部骨折を認め、同日は L 字シーネで固定し帰宅。

・11/5: 左足関節腫脹が著明であったため、腫脹改善してから手術施行することとし、手術予定日を 11/13 とする。

治験薬の服用は一時中断。

ロキソプロフェン 60 mg 3 錠、レバミピド 100 mg 3 錠（1 日 3 回朝昼夕食後）14 日分処方。

2014/01/27: 電話にて 1/25 に退院した旨聴取。

中止時検査は 2 月初旬予定。

2014/02/13: 中止時検査実施。

診察し、転帰を回復と判断。

2014/02/20: 他院整形外科からのレターより本事象に対する治療薬として以下確認。

【骨折術後疼痛】

2013/11/5～11/28: ロキソプロフェン錠 60 mg 内服 1 日量 180 mg

レバミピド錠 100 mg 内服 1 日量 300 mg

因果関係判定の治験担当医師の見解:
偶発的な事象であるため因果関係なし。

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。

7) 「胆嚢癌」[K87715-SP003、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日群
被験者識別コード: K87715-SP003
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 61、腹囲（cm）: 99.5、身長（cm）: 167.0
体重（kg）: 70.5、BMI（kg/m^2）: 25.3
飲酒習慣: 飲む（ビール 500 mL 1 本毎日 19.50 g/日）、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 小脳出血
合併症: 高血圧症、高尿酸血症、腰痛症

有害事象名: 胆嚢癌
MedDRA PT: 胆嚢癌
MedDRA SOC: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 169、持続期間（日）: 65

程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 治験薬投与終了後発現、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 症状発現した時期が治験薬の服用開始後から 6 ヶ月以内という短期間であることを考慮して、臨床的な推測の範囲でしか言及できないが、該当する腫瘍の発生は治験薬投与開始前からと考えるのが妥当とした。

前治療薬: なし
併用薬: アトルバスタチン錠注 1)、アテレック錠注 1)、フルイトラン錠注 1)、ディオバン錠注 1)、インテナースパップ注 1)、トラネキサム酸カプセル注 1)、アストミン錠注 1)

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 上気道の炎症（71、124）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（169、29）、血中ミオグロビン増加（169、29）

経緯:
2013/03/26: 同意取得。
2013/04/16: 本登録、治験薬投与開始。
2013/09/30: 治験薬投与終了。
2013/10/01: 投与 24 週時（治験終了時）に実施した腹部エコーと腹部 CT 検査の結果、胆嚢癌の疑いがあり、消化器内科紹介となる。
2013/10/23: 消化器内科受診。画像診断のみでは胆嚢所見が悪性か判断できず。後日胆嚢摘出術、病理検査実施し確定診断する予定となる。
2013/10/31: 上部消化管内視鏡検査実施。特記所見なし。腫瘍マーカー採血し結果正常値。
2013/11/07: 下部消化管内視鏡検査実施。ポリープ 2 個あり摘出したが病理検査異常なし。
2013/11/19: 磁気共鳴胆道膵管造影施行。総胆管拡張が指摘される。
2013/11/25: 胆摘手術目的で入院。内視鏡的逆行性胆管膵管造影施行し膵胆管合流異常が判明。
2013/12/04: 開腹胆嚢摘出術施行。病理組織迅速検査の結果は胆嚢腺筋症の所見であった。
2013/12/11: 病理組織検査結果、胆嚢頚部から体部にかけ粘膜層内の悪性腫瘍が判明した。手術で完全に切除できており今後は採血と CT 検査で経過確認する、という外科医の見解であった。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
症状発現した時期が治験薬の服用開始後から 6 ヶ月以内という短期間であることを考慮して、臨床的な推測の範囲でしか言及できないが、該当する腫瘍の発生は治験薬投与開始前からと考えるのが妥当とした。

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。

8) 「腰部脊柱管狭窄症」[K87715-SU010、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日群
被験者識別コード: K87715-SU010
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 72、腹囲（cm）: 96.0、身長（cm）: 162.9
体重（kg）: 68.3、BMI（kg/m^2）: 25.7
飲酒習慣: 飲む[ビール 100 mL (1 回/週) 4 g]、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 胆のう摘出
合併症: 線維筋痛症、高血圧、COPD、橋本病、腰部脊柱管狭窄症、骨粗鬆症、脂肪肝、便秘、胸痛、不眠症、腹部膨満感

有害事象名: 腰部脊柱管狭窄症の悪化
MedDRA PT: 腰部脊柱管狭窄症
MedDRA SOC: 筋骨格系および結合組織障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 41、持続期間（日）: 52
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬の開始前後で悪化のスピードが変わらないため。

前治療薬: なし
併用薬: フルバスタチンナトリウム錠 20 mg 注 1)、アムロジン錠 5 mg 注 1)、オルメテック錠 20 mg 注 1)、クラシエ桃核承気湯エキス錠注 1)、ロキソニンテープ 100 mg 注 1)、スピリーバ吸入用カプセル 18 μg 注 1)、リフレックス錠 15 mg 注 1)、ロキソニン錠 60 mg 注 1)、パリエット錠 10 mg 注 1)、セフマゾン点滴静注用バッグ 1 g、ラクテック注 500 mL、ソルデム 3A 輸液、ガスター注射液 20 mg、ビソルボン注 4 mg、プリンペラン注射液 10 mg、クラシエ葛根湯エキス錠、SP トローチ 0.25 mg「明治」、キシロカイン注射液「2%」エピレナミン（1: 80,000）含有、キシロカイン注ポリアンプ 2%、キシロカインゼリー2%、アナペイン注 7.5 mg/mL、セボフレン吸入麻酔液、1%プロポフォール注「マルイシ」、エフェドリン「ナガキ」注射液 40 mg、ブリディオン静注 200 mg、モルヒネ塩酸塩注射液、アルチバ静注用 2 mg、フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」、エスラックス静注 50 mg/5.0 mL、ロピオン静注 50 mg、フィジオ 140 輸液（500 mL 袋）、アドレナリン注射液

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 咽頭炎（117、32）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）

経緯:

2013/04/24: Ver.1.00 同意説明文書にて治験同意取得。
Scr 1 にて規定されている検査を実施。
適格性に問題のないことを確認し、仮登録実施。

2013/05/22: 0 週にて来院し、規定の検査を実施。
適格性に問題のないことを確認し、本登録実施。
治験薬（薬剤番号: 102）を処方し、本日から服用を開始。

2013/06/19: 2 週の検査は問題なく実施済み。
4 週にて来院し、規定の検査を実施。
6/17、治験開始以前より通院中の、他院 A 整形外科からの紹介で他院 B 総合病院を受診し、腰部脊柱管狭窄症の手術が決まった旨を聴取。
治験継続の可否について他院 B 総合病院主治医に確認するよう指示し、治験参加レターを渡した。

2013/07/17: 8 週にて来院し、規定の検査を実施。
6/24 に他院 B 総合病院を受診し、他院 B 総合病院主治医に治験継続は問題ない旨を確認したことを聴取。
腰痛がだんだん酷くなってきていたが、7 月に入ってから歩くのも辛くなってきたという旨を聴取。AE「腰部脊柱管狭窄症の悪化」と判断。

2013/07/26: CRC が電話にて被験者より下記について聴取。
・7/22 に他院 B 総合病院で術前検査を実施し、検査結果は問題なし。
・7/29 入院、8/2 手術予定・退院日未定。

2013/07/29: 電話にて被験者が他院 B 総合病院に入院したことを確認。

2013/08/19: CRC が電話にて、被験者が他院 B 総合病院を 8/12 に退院したことを確認。

2013/08/21: 12 週にて来院し、規定の検査を実施。
入院時に使用した薬剤について、下記の情報を入手。
・セフマゾン点滴静注用バッグ 1 g　200 mL/日　8/2～4　感染予防
・ラクテック注 500 mL　500 mL/日　8/2　補液として
・ソルデム 3A 輸液　500 mL/日　8/2　補液として
・ラクテック注 500 mL　2000 mL/日　8/3　補液として
・ラクテック注 500 mL　1000 mL/日　8/4　補液として
・ガスター注射液 20 mg　20 mL/日　8/2　上部消化管出血抑制
・ガスター注射液 20 mg　40 mL/日　8/3　上部消化管出血抑制
・ビソルボン注 4 mg　2 mL/日　8/2　術後去痰
・ビソルボン注 4 mg　4 mL/日　8/3　術後去痰
・プリンペラン注射液 10 mg　2 mL/日　8/2　消化器異常予防
治験薬・当院にて処方中の薬剤は、8/1 朝、8/2 夕を除いて服用を継続。
現在胸腰椎軟性コルセットにて治療中で、9/11 に外来にて受診予定の旨聴取。

2013/09/18: 16 週にて来院し、規定の検査を実施。

手術時に使用した薬剤について新たに下記の情報を入手。
・キシロカイン注射液「2%」エピレナミン（1: 80,000）含有
20 mL/日　8/2　麻酔薬
・キシロカイン注ポリアンプ 2%　10 mL/日　8/2　麻酔薬
・キシロカインゼリー2%　2 mL/日　8/2　麻酔薬
・アナペイン注 7.5 mg/mL　20 mL/日　8/2　麻酔薬
・セボフレン吸入麻酔液　35 mL/日　8/2　麻酔薬
・1%プロポフォール注「マルイシ」　20 mL/日　8/2　麻酔の導入及び維持
・エフェドリン「ナガヰ」注射液 40 mg　1 mL/日　8/2　麻酔時の血圧降下
・ブリディオン静注 200 mg　2 mL/日　8/2　筋弛緩状態からの回復
・モルヒネ塩酸塩注射液　1 mL/日　8/2　麻酔の補助
・アルチバ静注用 2 mg　1 瓶/日　8/2　麻酔の補助
・フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」　2 mL/日　8/2　麻酔の補助
・エスラックス静注 50 mg/5.0 mL　5 mL/日　8/2　麻酔時の筋弛緩
・ロピオン静注 50 mg　5 mL/日　8/2　術後の鎮痛
・フィジオ 140 輸液（500 mL 袋）3 袋/日　8/2　補液として
・アドレナリン注射液　1 mL/日　8/2　急性低血圧

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬の開始前後で腰部脊柱管狭窄症の悪化のスピードが変わらないため、治験薬との因果関係及び治験手順との因果関係は否定できる。

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。

9)　「大腸ポリープ」
[K87715-KC007、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群
被験者識別コード: K87715-KC007
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 53、腹囲（cm）: 102.0、身長（cm）: 167.4
体重（kg）: 81.8、BMI（kg/m^2）: 29.2
飲酒習慣: 飲む（1 回 23 g を週 3～4 回）、喫煙習慣: 吸う（30 本/日）
既往歴: 胆のう摘出術
合併症: 慢性肝炎、高尿酸血症、脂肪肝、高血圧症、心拡大、慢性胃炎

有害事象名: 大腸ポリープ
MedDRA PT: 大腸ポリープ
MedDRA SOC: 胃腸障害

発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 149、持続期間（日）: 10
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 会社の健康診断で便潜血があり、大腸内視鏡検査を実施後にポリープが見つかった。ポリープは 4 mm 大であり 4/18 の時点で存在しておらず 10/29 に 4 mm 大まで成長したと考えるのは医学的にはほぼ不可能である。よって治験参加前から大腸ポリープは存在していたと考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断する。

前治療薬: なし
併用薬: アトルバスタチンカルシウム[注 1)]、ウロリープ錠[注 1)]、ファモチジン D 錠[注 1)]、オルメテック錠[注 1)]、アムロジピン錠[注 1)]、テプレノンカプセル[注 1)]、EPL カプセル[注 1)]、ベーエム錠[注 1)]、レバミピド[注 1)]、ノーゼア[注 1)]、ビオスリー[注 1)]、ラクテック、リナセート、エスロン B

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 腸炎（-14、3）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1、16）

経緯:
2013/04/18: 同意取得。
2013/06/03: 治験薬投与開始。
2013/09/24: 16 週来院。
8/5 に実施した健康診断の便検査にて、2 回のうち 1 回で便潜血（+）の判定であった旨報告を受ける。
治験薬投与後の体調の異常等はなし。
2013/10/21: 20 週来院。
便潜血陽性に対し、精査目的で大腸内視鏡検査を実施することとした。
体調の異常等はなし。
2013/10/29: 当院入院にて、大腸内視鏡検査を実施。結果、大腸ポリープが 1 個発見された。
処置として、ポリープを切除し、術後に輸液（ラクテック 500 mL、リナセート 500 mL、エスロン B 500 mL）を使用。
切除後のポリープは病理検査へ提出された。
2013/10/30: 処置後、特に体調の異常もないため退院。
転帰については病理検査結果確認後に判断予定。
2013/11/07: 大腸ポリープの病理組織検査より軽度～中等度の Low grade tubular adenoma であることを確認し、転帰については回復と判断。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
会社の健康診断で便潜血があり､大腸内視鏡検査を実施後にポリープが見つかった。ポリープは 4 mm 大であり 4/18 の時点で存在しておらず 10/29 に 4 mm 大まで成長したと考えるのは医学的にほぼ不可能である。よって治験参加前から大腸ポリープは存在していたと考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断する。

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。

10) 「糖尿病」[K87715-SG016、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群
被験者識別コード: K87715-SG016
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 59、腹囲（cm）: 97、身長（cm）: 160.8
体重（kg）: 78、BMI（kg/m^2）: 30.2
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 糖尿病、乾癬性関節炎、糖尿病性神経障害、便秘症、脂肪肝

有害事象名: 糖尿病の悪化
MedDRA PT: 糖尿病
MedDRA SOC: 代謝および栄養障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 57、持続期間（日）: 102
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連あるかもしれない
有害事象コメント: 膵臓に新たな病変はなく食事との関連性も少ないため。軽快であるものの SMBG が落ちついていることから今後は通常診療でフォローする。

前治療薬: なし
併用薬: リピトール錠[注 1)]、リリカカプセル[注 1)]、アマリール錠[注 1)]、ネシーナ[注 1)]、メトグルコ錠、リウマトレックス[注 1)]、ビクトーザ皮下注 18 mg、ピコスルファーナトリウム内用液 0.75%[注 1)]、フォリアミン錠[注 1)]、アトルバスタチン錠[注 1)]

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: なし

経緯:
2010/07/13: 脂質異常症と診断され、リピトール錠 5 mg/日開始。
2013/03/04: リピトールを 5 mg/日から 10 mg/日へ変更。
2013/04/22: 糖尿病治療中（アマリール 1 mg 錠 2 錠、ネシーナ錠 25 mg 1 錠）であ

るが、症状安定しており、治験参加可能と判断。同意取得。
2013/04/23: スクリーニング 1 実施。
2013/04/30: スクリーニング 2 実施。
2013/05/13: スクリーニング 3 実施。太ってきている旨聴取。
2013/05/27: 0 週実施。「太るばかりです」との被験者の訴えあり。
2013/06/10: 2 週実施。
2013/06/24: 4 週実施。患者希望により下剤処方（ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%「PP」、センノサイド錠 12 mg）
2013/07/22: 8 週実施。HbA1c 7.7%と参加前（2013/4/1）の 7.2%から悪化傾向認められるため、有害事象「糖尿病の悪化」と判断し治療薬追加（メトグルコ錠 250 mg 3 錠）
2013/08/26: 12 週実施。HbA1c 8.2%と悪化傾向継続のため、内服変更（アトルバスタチン錠 10 mg 1 錠、ビクトーザ皮下注 18 mg 0.9 mg/日、リリカカプセル 150 mg 2cap、アマリール 3 mg 錠 1 錠）
2013/09/20: 16 週実施。HbA1c 8.7%。食事と運動を強化しても次回高値であれば入院、インスリンを検討。
2013/10/21: 20 週実施。HbA1c 9.1%。この 1 ヶ月は食事も運動も頑張ったとのことであるが、HbA1c が更に上昇したため、被験者と相談の後、入院での評価及びインスリンへ変更し治療する方針を決定。
2013/10/22: 入院、アマリール、ビクトーザ中止し、食前後等の血糖チェック施行。
2013/10/24: 頭部 MRI、腹部 MRI 等の精密検査を実施し、今後の治療方針を決定していく予定。
2013/10/25: 本日よりトレシーバ就寝前のみ 4 単位自己注射施行。
2013/10/28: トレシーバ就寝前のみ 8 単位に増量。
2013/10/30: 本日よりトレシーバ就寝前 10 単位に増量。
2013/10/31: 腹部 MRI、頭部 MRI の結果特に問題なし。本日退院となる。
2013/11/08: 外来来院、採血結果で悪化傾向は止まったものの更なる改善が必要と判断し、トレシーバ就寝前 14 単位に増量。
2013/11/22: 外来来院、SMBG が変動なく経過しているが、より基準値内にするため、トレシーバ就寝前 16 単位に増量。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
入院中の検査結果、膵臓に新たな病変はなく、食事との関連性も少ないため、治験薬との因果関係は否定できない。

因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解:
本症例は糖尿病及び糖尿病性神経障害を合併している。被験者からは、食生活習慣に大きな変化はないことを聴取されているが、治験薬投与開始前から体重増加の訴えがあり、治験薬投与開始後も体重増加が認められていることから、食事の影響が考えられる。しかしながら担当医の見解から、現時点では治験薬との因果関係は否

定できないと判断した。

11) 「胆管癌」[K87715-TC050、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群
被験者識別コード: K87715-TC050
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 70、腹囲（cm）: 97.3、身長（cm）: 155.6
体重（kg）: 68.40、BMI（kg/m^2）: 28.3
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 甲状腺 2/3 切除
合併症: 前立腺肥大症、慢性胃炎、うつ病、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、高血圧症

有害事象名: 胆管がん
MedDRA PT: 胆管癌
MedDRA SOC: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 132、持続期間（日）: 50
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬の作用機序から関連性は否定できる。他院通院治療にて今後もフォローするため追跡終了と判断。

前治療薬: なし
併用薬: ハルナール D 錠 0.2 mg 注 1)、ガスモチン錠 5 mg 注 1)、パキシル錠 10 mg 注 1)、チラーヂン S 錠 25 注 1)、チラーヂン S 錠 50 注 1)、リバロ錠 1 mg 注 1)、レボチロキシンナトリウム錠 50 注 1)

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 肝機能異常（29、32）

経緯:
2013/10/24: K-877-15 試験同意取得。スクリーニング開始。
2013/11/13: 無作為割付実施。ペマフィブラート　2 錠/日　服薬開始。
2014/03/31: 被験者より以下内容の電話連絡あり。
・3/24　腹部に違和感あり他院を受診。
・CT 検査を実施し総胆管結石症の疑いで同日入院。
・3/25　内視鏡検査を実施したところ胆管がんの疑い。
・今後、同病院にて CT 検査及び MRI 検査を実施予定。
・詳細報告については後日連絡を頂く予定。
治験薬は 3/24 夕食分から服用していないことを確認。

2014/04/15: 被験者より検査結果報告の連絡あり。
・CT 検査及び MRI 検査の結果、胆管がんの診断。
・4/18　同病院にて胆管がんの手術実施予定。
・退院日は未定。退院の際、診療情報提供書を頂く予定。
上記内容から、治験期間中の来院は困難と考え治験中止と判断。
被験者へ連絡し、治験薬回収を行う。
2014/05/02: 被験者の奥様に以下内容を確認。
・4/18　手術は終了。
・退院は未定。
同病院へ他院レター送付する旨説明しご了承頂く。
2014/05/07: 同病院へ他院レター送付。
2014/05/12: 被験者より以下内容の電話連絡あり。
・5/9　同病院を退院。
・入院前に服用中の併用薬については、変わらず現在も服用中。
・退院時に診療情報提供書の提供は得られず。
・今後、同病院に通院し抗癌剤治療を行う予定。
2014/05/14: 治験薬郵送にて回収。
2014/05/23: 同病院へ電話にて情報提供依頼。
2014/06/02: 同病院より郵送にて以下情報入手。
・3/24～　ソルデム 3A　ヴィーン D　ホリゾン　ペチロルファン
・4/9～　ワイスタール 1 g、生食
・4/11～メロペン 1 g
・イントラリポス　オメプラゾール　ソセゴン　アタラックス P　フェンタニル　エルネオパ 1 号　エルネオパ 2 号　ノボリン　ヘパリン　ヴィーン F　フィジオ 140　プロポフォール　エスラックス　アルチバ　エフェドリン　ネオシネジン　リドカイン　キシロカイン　アナペイン　タケプロン OD　ロルカム　レバミピド　パキシル CR　マグラックス　センノシド
・入院中の検査内容、検査結果などの情報は得られず。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬の作用機序から胆管がんの原因とはなり得ないため、因果関係は否定できると判断する。

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。

12) 「脳梗塞」[K87715-NA008、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群
被験者識別コード: K87715-NA008

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-15）

人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 62、腹囲（cm）: 115.0、身長（cm）: 156.7
体重（kg）: 90.60、BMI（kg/m^2）: 36.9
飲酒習慣: 飲む（月 2～3 回、ビール、泡盛 86 g/日）、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 睡眠時無呼吸症候群、脂肪肝、頚動脈硬化症

有害事象名: 脳梗塞
MedDRA PT: 脳梗塞
MedDRA SOC: 神経系障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 136、持続期間（日）: 19
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（136 日目～154 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 年齢、脂質異常症、頚動脈硬化症あり、原疾患に伴い発症したと考え治験薬との因果関係はないと判断。

前治療薬: なし
併用薬: リバロ錠[注 1)]、バッサミン配合錠 A81、エダラボン、プラビックス錠、ネキシウムカプセル

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 血清フェリチン増加（176、37）

経緯:
2013/09/27: 朝、仕事中にめまいあり、そのまま転倒。救急搬送され脳梗塞精査目的のため入院。
2013/09/28: 被験者から上記電話連絡受ける。なお、治験薬等は入院してからは服用しないよう指示あり休薬中。
2013/10/16: 昨日他院退院され、本日当院来院。情報提供書及び本人から下記情報を得る。
- 9/27　夜勤後の 8:30 に、気分不良あり、複視あり。職場同僚にて救急要請、救急搬送される。搬送時意識清明、麻痺なし、右への共同偏視あり、右上肢軽度しびれあり。頭部 MRI 撮影、DWI で明らかな病巣はなし、FLAIR で右後頭葉に Intra arterial signal 認め一過性の血管閉塞からのけいれんなどを疑い入院し経過観察となる。
- 10/3　再度複視あり頭部 MRI 施行。左小脳半球、脳幹部に散在する虚血巣あり。MRA にて脳底動脈にプラークと思われる欠損あり。バッサミン、プラビックス、ネキシウムカプセル内服、エダラボン点滴開始。

・10/10　MRI 再検査。再発なし。バッサミン内服終了。
・10/11　エダラボン点滴終了。
・10/15　退院。主治医指示にて夕から治験薬、リバロ投与再開。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
年齢、脂質異常症、頸動脈硬化症あり、原疾患に伴い発症したと考え治験薬との因果関係はない。

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。

13) 「腸炎」[K87715-SG028、ペマフィブラート 0.2 mg/日(0.4 mg/日増量)、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群
被験者識別コード: K87715-SG028
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 72、腹囲（cm）: 93.0、身長（cm）: 152.0
体重（kg）: 62.0、BMI（kg/m^2）: 26.8
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 高血圧症、慢性胃炎、狭心症、不眠症、便秘症、痛風、2 型糖尿病、両眼白内障

有害事象名: 急性腸炎
MedDRA PT: 腸炎
MedDRA SOC: 胃腸障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 17、持続期間（日）: 10
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: ウイルス性感染のため因果関係はない。

前治療薬: なし
併用薬: プラビックス錠[注1)]、カルベジロール錠[注1)]、リバロ錠[注1)]、フェブリク錠 20 mg[注1)]、ニトロダーム TTS25 mg[注1)]、ポドニン S 配合顆粒[注1)]、センノサイド錠 12 mg[注1)]、レンドルミン D 錠[注1)]、アロチノロール塩酸塩錠 10 mg[注1)]、リンデロン VG 軟膏 0.12%、リプラス 3 号、ノルニチカミン 1A、ラクテック G500、クラビット錠、ツムラ猪苓湯エキス顆粒、アレグラ錠、ツムラ補中益気湯エキス顆粒、ソルデム 1 輸液、カリーユニ点眼[注1)]、インフルエンザ HA ワクチン、生食、ミヤ BM 細粒

その他の有害事象{MedDRA PT[発現時期(日)、持続期間(日)]}: そう痒症（78、11）、

膀胱炎（148、15）、鼻咽頭炎（159、4）、皮下出血（127、11）

経緯:
2013/07/01: 同意取得。スクリーニング 1 実施。
2013/07/16: スクリーニング 2 実施。
2013/08/06: 0 週実施。治験薬服用開始。
2013/08/20: 2 週実施。特に体調の変化なし。
2013/08/21: 在宅中に嘔吐・下痢、発熱あり。
2013/08/22: 当院受診し輸液施行（ソルデム 1 輸液 500 mL × 2、リプラス 3 号 500 mL × 2）診察の結果急性腸炎と診断。そのまま入院となる。輸液による治療継続。
被験者入院により SAE と判断した。
2013/08/23: 絶食のため、輸液継続中（リプラス 3 号 500 mL × 3、ノルニチカミン 1A）
2013/08/24: 昼より流動食から開始となり点滴（リプラス 3 号 500 mL × 2、ノルニチカミン 1A）減量。
輸液による治療継続。
2013/08/27: 点滴（リプラス 3 号 500 mL × 2、ラクテック G500 mL × 1）施行。医師指示にてミヤ BM 細粒 3 g 追加となる。
2013/08/28: 点滴（リプラス 3 号 500 mL × 2）施行。血圧低下のため、ニトロダーム TTS、アロチノロール本日より中止。
2013/08/30: 点滴 off となり、症状改善し全粥へ変更。
2013/08/31: 症状回復し退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
ウイルス性感染の可能性が高いため、因果関係はない。

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。

年齢、体重、BMI：ペマフィブラート投与開始時
MedDRA PT、MedDRA SOC:　MedDRA/J Ver. 17.0
発現時期（日）：ペマフィブラートの投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
持続期間（日）：発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
ペマフィブラートとの関連性:「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱った
併用薬: 注 1) 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

(5) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値、糖関連検査値、内分泌検査値、尿一般検査値、生理学的検査値の治療期 24 週時のベースラインからの変化量について、いずれの治療群の各検査項目とも臨床的に問題となるような特記すべき変化又は傾向は認めなかった。

2.7.6.25.6 結論

HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用下で TG 高値を示す脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間[増量群では、0.2 mg/日(1 日 2 回)を 12 週間、治療期 8 週の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合は治療期 12 週から 0.4 mg/日(1 日 2 回)を 12 週間]投与したとき、有効性では、主要評価項目である空腹時血清 TG の低下作用について、ペマフィブラート群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な低下を示した。また、ペマフィブラート群の空腹時血清 TG は、治療期 2 週から 24 週の全ての時期でベースラインに比べて統計学的に有意な低下を示し、効果が持続することが確認された。ペマフィブラート群間の比較では、空腹時血清 TG 低下率は、ペマフィブラート 0.2 mg/日群よりもペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群の方が大きかった。また、空腹時血清 TG 150 mg/dL 未満への到達率もペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日増量）群が高く、本剤は、ペマフィブラート 0.2 mg/日で効果不十分な患者に対して、ペマフィブラート 0.4 mg/日に増量する用法が有効と考えられた。

安全性では、ペマフィブラート群の有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群と同程度であった。治療期に死亡例は認められなかった。また、重篤な肝障害、重篤な腎障害、横紋筋融解症は認められなかった。関連性が疑われる重篤な有害事象は、ペマフィブラート群では 2 例（ペマフィブラート 0.2 mg/日投与時の腹壁血腫、糖尿病）に認められたが、いずれも回復又は軽快が確認された。以上から、ペマフィブラートは HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用下でも安全性は良好であることが確認された。

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）

（評価資料: 5.3.5.1-6-1、5.3.5.1-6-2）

2.7.6.26.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.26-1 に示した。

表 2.7.6.26-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした K-877 の長期投与試験
治験の種類	長期投与試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者にペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間（治療期第 1 期）投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。 治療期第 1 期に引き続きペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）又は 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 28 週間（治療期第 2 期）投与したときの安全性及び有効性を検討する。 ペマフィブラートの糖尿病に対する有効性（血糖低下作用、インスリン抵抗性改善作用）を探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.26-1 に示した。 治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期（治験薬投与開始前 8 週間以内）に 2 回（リトライを含め最大 4 回）の検査を実施し、適格性を判断した。適格となった被験者をプラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 1: 1: 1 の比率で無作為に割付けた。 治療期第 1 期（治療期 0～24 週）に、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群、プラセボ群では、それぞれペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）、0.4 mg/日（1 日 2 回）、プラセボ（1 日 2 回）を 24 週間投与した。 治療期第 2 期（治療期 24～52 週）では、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に割付けられた被験者は、治療期第 1 期の用量、プラセボ群に割付けられた被験者はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）へ切り替えて 28 週間投与した。
対象被験者	(1)　選択基準 1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 2)　男性及び閉経後女性 3)　スクリーニング検査 1 回目の 12 週間以上前より一定の食事療法又は一

項目	内　容
	定の食事療法・運動療法を実施している者 4) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者 5) スクリーニング検査の HbA1c（NGSP 値）が 2 回連続 6.2%以上の 2 型糖尿病患者 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査の血清 TG が 1000 mg/dL を上回る者 2) 以下に該当する糖尿病患者 • 1 型糖尿病患者 • コントロール不良の糖尿病患者[スクリーニング検査の HbA1c(NGSP 値) ≥ 8.0%] • インスリン製剤、チアゾリジン（TZD）系薬剤、ビグアナイド薬、SU 剤の高用量[グリメピリド 4 mg(/日)以上、グリベンクラミド 7.5 mg(/日)以上、グリクラジド 120 mg(/日)以上]、SGLT2 阻害薬又は 3 剤以上の糖尿病治療薬による治療が必要な糖尿病患者 • スクリーニング検査 1 回目より前 12 週間以内に糖尿病治療薬の種類及び用法・用量を変更した者 3) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 4) コントロール不良の高血圧症を合併する者（収縮期血圧 ≥ 180 mmHg 又は拡張期血圧 ≥ 110 mmHg） 5) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上の者 6) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の CK が基準値上限の 5 倍を上回る者 7) スクリーニング検査の AST 及び ALT が基準値上限の 3 倍を上回る者又は重篤な肝障害を有する者 8) 胆石を有する者又は重篤な胆道疾患を有する者 9) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞又は脳卒中を発症した者 10) NYHA Class3 以上の心不全を合併する者 11) 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 12) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 13) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 14) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 15) ペマフィブラートを投与された経験のある者 16) スクリーニング検査において中止基準に該当した者 17) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

項目	内　容
被験者数	(1)　計画時: 165 例 プラセボ群、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群各 55 例 (2)　無作為割付時: 167 例 プラセボ群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 56 例 [被験者数の設定根拠] 有効性の主要評価項目である治療期第 1 期の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、K-877-04 試験と同程度の結果が再現されると想定し、プラセボとの差を-46%、SD41 と仮定すると主解析である共分散分析における Dunnett 検定での検出力が 90%以上となるには 1 群あたり 21 例必要となるが、安全性を十分に評価できる被験者数として ICH-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」を満たす被験者数として 1 年間ペマフィブラートを投与される被験者が 100 例となるよう、投与期間中の中止率を 10%と仮定して設定した。なお、このときの主解析における検出力は 99%以上となった。
治験薬	ペマフィブラートプラセボ錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠 プラセボ錠を含む 3 種類の錠剤は互いに識別不能であった。
用法・用量	治験期間を通じて、治験薬の投与タイミング（食前又は食後）を統一することとした。 (1)　治療期第 1 期 ペマフィブラートプラセボ錠、ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与 (2)　治療期第 2 期 ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に経口投与
投与期間	治療期 52 週間（第 1 期: 24 週間、第 2 期: 28 週間）
評価項目	(1)　有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG 副次的評価指標: [脂質関連評価指標] TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）[注 1)]、HDL-C（直接法: メタボリード）、non HDL-C [注 2)]、FFA、RLP-C、Apo（AI、AII、AV、B、B48、B100 [注 3)]、CII、CIII、E）、Apo B/AI、Apo CIII/CII、LDL-C（直接法）/HDL-C [注 4)]、non HDL-C [注 2)]/HDL-C [注 4)]、リポ蛋白分画（HPLC） [糖関連評価指標] グルコース、インスリン、HOMA-R [注 5)]、HOMA-β [注 6)]、HbA1c（NGSP 値）、

項目	内　容
	グリコアルブミン [食後の評価指標] 食後（グルコース、インスリン、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、FGF21） AUC（グルコース、インスリン、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、FGF21） Incremental AUC（グルコース、インスリン、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48、FGF21） [他の評価指標] 尿中アルブミン（クレアチニン補正）、腹囲、FGF21、アディポネクチン、尿中 L-FABP、尿中 8-OHdG、hsCRP、IL-1β、IL-6、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1 注 1) LDL-C = TC - （HDL-C + TG/5）にて算出（空腹時採血かつ TG 値が 400 mg/dL 未満の場合に適応） 注 2) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 注 3) Apo B100 = Apo B-Apo B48 にて算出 注 4) LDL-C（直接法）/HDL-C（直接法）、non HDL-C（直接法）/HDL-C（直接法） 注 5) HOMA-R = 空腹時血糖値 × 空腹時インスリン濃度 / 405 にて算出 注 6) HOMA-β = 空腹時インスリン濃度 × 360/（空腹時血糖値 - 63）にて算出 1)　主要評価項目 • 治療期第 1 期の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率 2)　副次的評価項目 (a)　治療期第 1 期における副次的評価項目 • 最終評価時における副次的評価指標及び探索的評価指標のベースラインからの変化量又は変化率 • 治療期 24 週の食後の評価指標のベースラインからの変化量又は変化率 • 最終評価時における空腹時血清 TG、空腹時血清 non HDL-C、空腹時血清 HDL-C、空腹時血清 TG かつ空腹時血清 non HDL-C、空腹時血清 TG かつ空腹時血清 HDL-C の項目の到達率 (b)　治療期第 1 期及び治療期第 2 期を併せた副次的評価項目 • 最終評価時における空腹時血清 TG、副次的評価指標及び探索的評価指標のベースラインからの変化量又は変化率 • 治療期 52 週の食後の評価指標のベースラインからの変化量又は変化率 • 最終評価時における空腹時血清 TG、空腹時血清 non HDL-C、空腹時血清 HDL-C、空腹時血清 TG かつ空腹時血清 non HDL-C、空腹時血清 TG かつ空腹時血清 HDL-C の項目の到達率 (2)　安全性

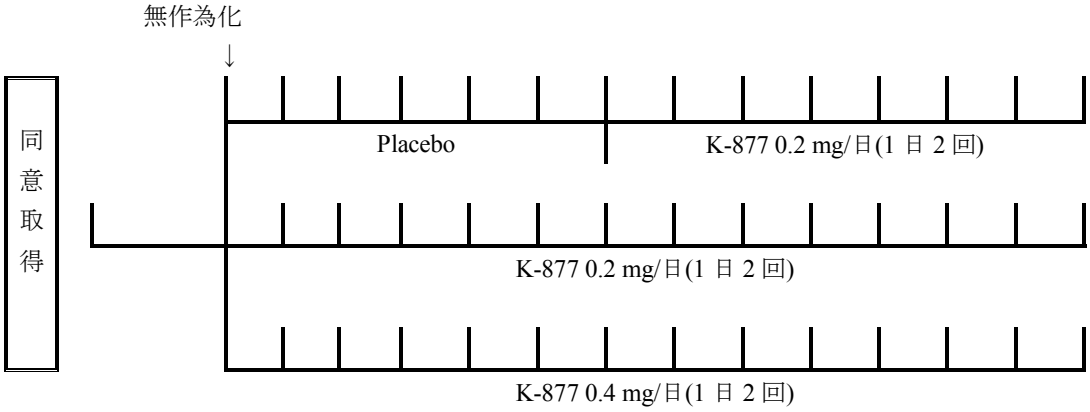
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

項目	内　容
	主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液特殊検査、内分泌検査、尿検査） 1)　主要評価項目 • 治療期第 1 期において治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合 2)　副次的評価項目 (a)　治療期第 1 期における副次的評価項目 • 生理学的検査値、臨床検査値のベースラインからの変化量 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK 又は血清クレアチニンがカットオフ値[注 1)]を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値[注 1)]を下回った被験者の治療期全体での比率 • 治験薬投与後に発現した低血糖（有害事象）発現割合 (b)　治療期第 1 期及び治療期第 2 期を併せた副次的評価項目 • 治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合 • 生理学的検査値、臨床検査値のベースラインからの変化量 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK 又は血清クレアチニンがカットオフ値[注 1)]を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値[注 1)]を下回った被験者の治療期全体での比率 注 1) カットオフ値 AST、ALT、γ-GTP: 基準値上限 × 3、× 5 ALP: 基準値上限 × 2.5、× 3、× 5 CK: 基準値上限 × 2.5、× 5、× 10 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL、2.0 mg/dL フィブリノゲン: 基準値下限 × 1、× 0.75、× 0.5 Hb: 10.0 g/dL、8.0 g/dL、6.5 g/dL (3)　薬物動態 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 薬物動態評価項目: ペマフィブラート未変化体の血漿中薬物濃度推移、薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$）
評価スケジュール	表 2.7.6.26-2、表 2.7.6.26-3 参照
統計手法	特に断らない限り、統計的仮説検定の有意水準は 0.05、両側検定とし、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 治療期第 1 期の最終評価時[注 1)]における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、プ

項目	内　容
	ラセボ群とペマフィブラート各用量群の差について Dunnett 型の多重比較を行った。 注 1) 治療期 24 週又は治療期第 1 期における中止時 2)　副次的評価項目 (a)　治療期第 1 期における副次的評価項目 治療期第 1 期の最終評価時を以下のとおり定義した。 ・リポ蛋白分画（HPLC）以外の評価指標: 治療期 24 週又は治療期第 1 期における中止時[注 1)] ・リポ蛋白分画（HPLC）: 治療期 12 週又は治療期第 1 期における中止時 注 1) 糖尿病治療薬を変更した被験者の糖関連評価指標は、糖尿病治療薬変更前の最終来院時の値を用いた。 • 最終評価時における脂質関連評価指標及び糖関連評価指標のベースラインからの変化[注 1)]について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、プラセボ群とペマフィブラート各用量群の差について群間比較を行った。 注 1) 脂質関連評価指標は変化率を、糖関連評価指標は変化量を用いた。 • 最終評価時における他の評価指標のベースラインからの変化量について、プラセボ群とペマフィブラート各用量群を Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較を行った（IHL に関しては実施しなかった）。 • 治療期 24 週[注 1)]の食後の評価指標のベースラインからの変化[注 2)]について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、プラセボ群とペマフィブラート各用量群の差について群間比較を行った。 注 1) 糖尿病治療薬を変更した被験者は変更前の最終来院時の値を用いた。 注 2) 食後グルコース、食後インスリン、食後 FGF21 は変化量、その他は変化率を用いた。 • 最終評価時における空腹時血清 TG < 150 mg/dL、空腹時血清 non HDL-C < 150 mg/dL、空腹時血清 HDL-C ≥ 60 mg/dL、空腹時血清 HDL-C ≥ 40 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 non HDL-C < 150 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ空腹時血清 HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL への到達率について、ペマフィブラート各用量群及びプラセボ群の到達率及びその 95%信頼区間を算出した。ベースライン値が上記項目の到達率を満たす被験者を除いた集団にて各群の到達率及びその 95%信頼区間を算出した。 (b)　治療期第 1 期及び治療期第 2 期を併せた副次的評価項目 治療期第 2 期の最終評価時を以下のとおり定義した。 • 治療期 52 週又は中止時[注 1)]

項目	内　容
	注 1) 糖尿病治療薬を変更した被験者は変更前の最終来院時の値を用いた。 最終評価時（食後の評価指標のベースラインからの変化については治療期 52 週）の値について、治療期第 1 期の副次的評価項目の解析と同様の解析を行った。 (2) 安全性 1) 主要評価項目 治療期第 1 期において治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用の発現割合について、Fisher の直接確率検定に基づき、プラセボ群とペマフィブラート各用量群の発現割合を比較した。また、発現割合の差の 95%信頼区間を求めた。 2) 副次的評価項目 (a) 治療期第 1 期における副次的評価項目の解析 a) 生理学的検査値、臨床検査値のベースラインからの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。ベースラインと各時点の臨床検査値を投与群ごとに散布図を作成し、群ごとの推移をプロットした。 b) 治療期第 1 期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK 又は血清クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者の治療期第 1 期全体での比率について、各群の比率及びその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。ベースライン値が上記項目の到達率を満たす被験者を除いた集団にて各群の到達率及びその 95%信頼区間を算出した。また、カットオフ値での判定を用いて、マトリクスによる検討を行った。マトリクスの区分は統計解析計画書で規定した。 c) 治験薬投与後に発現した低血糖（有害事象）発現割合について、各群の発現例数、発現件数及び発現割合を算出した。 (b) 治療期第 1 期及び治療期第 2 期を併せた副次的評価項目の解析 治療期第 1 期の主要評価項目、副次的評価項目 a)、b)と同様の解析を行った。ただし、有害事象発現割合及び副作用発現割合については、有害事象及び副作用のうち、プラセボが投与された被験者の治療期第 1 期に発現した事象を除いたものについて解析を行った。 (3) 薬物動態 • ペマフィブラート未変化体の血漿中薬物濃度について、被験者ごとの血漿中薬物濃度の推移、血漿中薬物濃度の用量群別の平均値の推移を経時的にグラフ（ノーマルスケール、対数スケール）に示した。また、各測定時点における血漿中薬物濃度の用量群別の基本統計量を算出した。 • 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

項目	内　容
	モデルに依存しない方法（Noncompartmental Analysis）により、ペマフィブラート未変化体について、被験者ごとの血漿中薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$）を算出し、用量群別の各血漿中薬物動態パラメータの基本統計量を算出した。 また、用量群別の各血漿中薬物動態パラメータを基本統計量により比較した。その際各用量群における被験者ごとの変動範囲についても評価した。
治験責任医師名	[redacted] ほか計 34 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 34 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: 2014 年 2 月 20 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2015 年 12 月 3 日



Scr1 Scr2	0w 4w 8w 12w 16w 20w	24w 28w 32w 36w 40w 44w 48w 52w
ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期 8 週間以内 [a]	治療期第 1 期 24 週間	治療期第 2 期 28 週間

Scr: スクリーニング検査、K-877: ペマフィブラート
a: リトライした場合は直近 2 回のスクリーニング検査から 0 週までを 8 週間以内とすることとした。参考値等による再検査を除き、各スクリーニング検査日の間隔及び直近のスクリーニング検査から 0 週までの間隔を 13 日以上とした
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.26-1 治験デザイン

表 2.7.6.26-2 治験のスケジュール（同意取得～治療期第 1 期）

	同意取得	スクリーニング期		治療期第 1 期						
来院時点		Scr1	Scr2	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週/中止 [a]
許容範囲（日）	－	-56～-14[b]		－	21～35	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175
同意取得	O									
被験者背景の調査	O	O	O							
診察・問診		O	O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査		O	O	O	O	O	O	O	O	O
血液学的検査		O	O	O	O	O	O	O	O	O
血液生化学的検査		O	O	O	O	O	O	O	O	O
脂質関連検査 TG、TC、LDL-C（直接法、Friedewald 式[c]）、HDL-C（直接法：メタボリード）、non HDL-C[c]		O	O	O	O	O	O	O	O	O
RLP-C、FFA、Apo AI、Apo AII、Apo AV、Apo B、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E				O						O
リポ蛋白分画（HPLC）				O			O			
リポ蛋白分画（PAGE）				O						
糖関連検査 グルコース、インスリン、グリコアルブミン、HOMA-R[c]、HOMA-β[c]、HbA1c（NGSP 値）		O	O	O	O	O	O	O	O	O
食事負荷試験 [d]				O						O
血漿中薬物濃度測定 [e]										O
血液特殊検査 FGF21、アディポネクチン n-3 系、n-6 系脂肪酸代謝産物 [h]				O						O
ホモシステイン、シスタチン C				O						O
hsCRP、IL-1β、IL-6、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1[f]				O						O
内分泌検査				O						O
尿検査 尿中アルブミン（クレアチニン補正）				O						O
尿中 L-FABP、尿中 8-OHdG				O						O
定性、沈渣、ミオグロビン		O	O	O	O	O	O	O	O	O
腹部超音波検査 [g]	←→	←→							←→	←→
眼底検査 [g]	←→	←→							←→	←→
MRS 検査 [d]		←→	←→						←→	←→
有害事象の確認		O	O	O	O	O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査

a: 中止時は可能な限り 24 週時と同一の観察検査を実施することとした

b: リトライした場合は直近 2 回のスクリーニング検査を本許容範囲の対象とすることとした
参考値等による再検査を除き、各スクリーニング検査日の間隔及び直近のスクリーニング検査日から 0 週までの間隔を 13 日以上とすることとした

c: 計算式により算出する項目

d: 実施可能な医療機関において同意が得られた被験者にて実施することとした。糖尿病治療薬を変更する被験者は可能な限り変更前の来院にて実施することとした。糖尿病治療薬変更前に実施した場合、治療期 24 週の検査は不要とすることとした

e: 実施医療機関において同意が得られた被験者にて実施することとした

f: 他の検査の残検体を用いて測定することとした

g: 実施可能な医療機関にて実施することとした

h: 1 実施医療機関でのみ測定した

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.26-3 治験のスケジュール（治療期第 2 期）

	治療期第 2 期						
来院時点	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週/中止 [a]
許容範囲（日）	189～203	217～231	245～259	273～287	301～315	329～343	357～371
同意取得							
被験者背景の調査							
診察・問診	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査	O	O	O	O	O	O	O
血液学的検査	O	O	O	O	O	O	O
血液生化学的検査	O	O	O	O	O	O	O
脂質関連検査 TG、TC、LDL-C（直接法、Friedewald 式 [b]）、HDL-C（直接法:メタボリード）、non HDL-C [b]	O	O	O	O	O	O	O
RLP-C、FFA、Apo AI、Apo AII、Apo AV、Apo B、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E							O
リポ蛋白分画（HPLC）							
リポ蛋白分画（PAGE）							
糖関連検査 グルコース、インスリン、グリコアルブミン、HOMA-R [b]、HOMA-β [b]、HbA1c（NGSP 値）	O	O	O	O	O	O	O
食事負荷試験 [c]							O
血液特殊検査 FGF21、アディポネクチン n-3 系、n-6 系脂肪酸代謝産物 [f]							O
ホモシステイン、シスタチン C							O
hsCRP、IL-1β、IL-6、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1 [d]							O
内分泌検査							O
尿検査 尿中アルブミン（クレアチニン補正）							O
尿中 L-FABP、尿中 8-OHdG							O
定性、沈渣、ミオグロビン	O	O	O	O	O	O	O
腹部超音波検査 [e]						←→	
眼底検査 [e]						←→	
MRS 検査 [c]						←→	
有害事象の確認	O	O	O	O	O	O	O

a: 中止時は可能な限り 52 週時と同一の観察検査を実施することとした
b: 計算式により算出する項目
c: 実施可能な医療機関にて同意の得られた被験者にて実施することとした
d: 他の検査の残検体を用いて測定することとした
e: 実施可能な医療機関にて実施することとした
f: 1 実施医療機関でのみ測定した
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 9.5-2 から引用

2.7.6.26.2 被験者の内訳

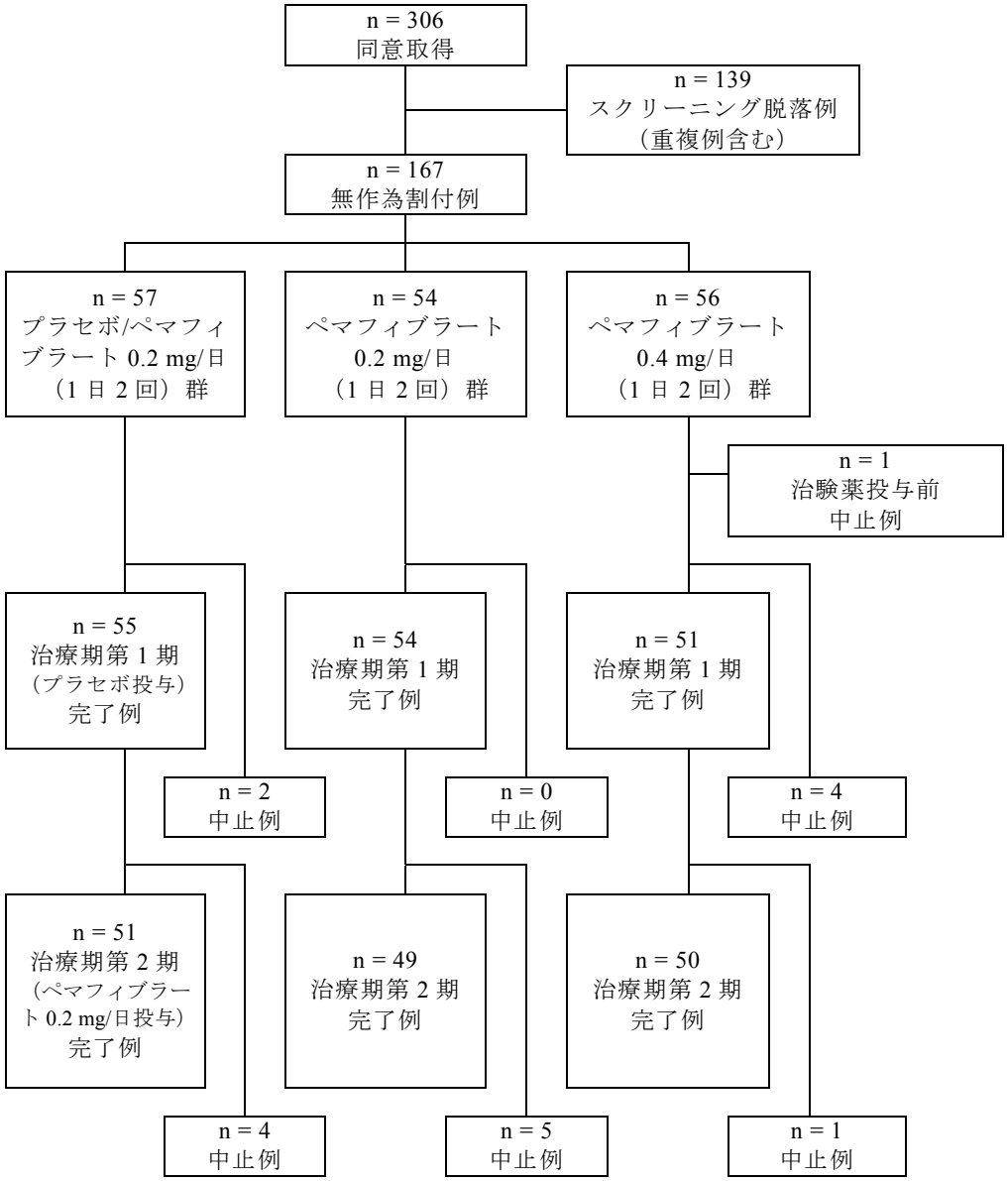
(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.26-2 及び表 2.7.6.26-4 に、スクリーニング期脱落例を表 2.7.6.26-5 に示した。なお、治療期第 1 期にプラセボを、治療期第 2 期にペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）を投与した群をプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群とした。

同意を取得した被験者は 306 例で、スクリーニング期に 139 例が脱落し、167 例を 3 群に無作為に割付けた。このうち、治験薬投与前に 1 例[ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群]が有害事象のため中止したため、治験薬を投与された被験者は 166 例であった。治験薬を投与された被験者の内訳は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 55 例であった。

治験薬投与後、治療期第 1 期に 6 例[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 2 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 4 例]が中止し、160 例が治療期第 1 期（24 週）を完了した。治療期第 1 期を完了した 160 例全例が治療期第 2 期に移行し、このうち、10 例[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 4 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 5 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 1 例]が中止し、150 例が治療期第 2 期（52 週）を完了した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）



K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.26-2 被験者の内訳

表 2.7.6.26-4 被験者の内訳（例数）

	プラセボ/0.2 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	合計
同意取得				306
スクリーニング脱落				139
無作為割付	57	54	56	167
治験薬投与前に中止（有害事象）[a]	0	0	1	1
治験薬投与	57	54	55	166
完了（治療期第 1 期）	55	54	51	160
中止	2	0	4	6
有害事象 [b]	0	0	4	4
同意撤回	2	0	0	2
完了（治療期第 2 期まで）	51	49	50	150
中止	4	5	1	10
有害事象 [c]	4	2	1	7
AST が基準値上限の 5 倍を上回った	0	1	0	1
同意撤回	0	2	0	2

a: ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群: 胆石症
b: ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群: 鼻咽頭炎、浮動性めまい、急性腎不全、肝機能異常
c: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群: 尿道狭窄、湿疹、腰筋膿瘍、狭心症、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群: 喘息発作重積､発疹､ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群: うつ病
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.26-5 スクリーニング期脱落例の内訳

選択基準に不適合(98)	男性及び閉経後女性(1)[a] 空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上(79)[b,c] HbA1c(NGSP 値)が 2 回連続 6.2%以上の 2 型糖尿病患者(18)[a,b,c]
除外基準に抵触(36)	血清 TG が 1000 mg/dL を上回る(1) 除外基準 2)に該当する糖尿病患者(11) AST 及び ALT が基準値の上限 3 倍を上回る又は重篤な肝障害(1) 胆石を有する又は重篤な胆道疾患(17) 治験責任医師又は治験分担医師の判断(6)
その他(9)	同意撤回(6)、中止の申し入れ(1)、併用制限薬変更(1)、選択基準 4 及び除外基準 2 へ抵触(1)

( ): 被験者数
a、b、c: それぞれ 1 例は同一被験者
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 10.1-2 から引用

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.26-6 に示した。

無作為割付けされた被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性の解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主要な解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされ、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

治験薬が投与され、投与後のデータのある全 166 例[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 55 例]を安全性解析対象集団及び FAS として採用した。また、FAS のうち、17 例を除外した 149 例[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 49 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 52 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 48 例]を PPS に採用した。PPS からの除外理由は、「24 週データなし」、「中止例」、「0 週 TG データなし」、「コントロール不良の甲状腺疾患」であった。

実施可能な医療機関にて、同意が得られた被験者を対象として採用した薬物動態解析対象集団はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 22 例及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 22 例の計 44 例であった。

表 2.7.6.26-6 解析対象集団の内訳（例数）

解析対象集団		プラセボ/0.2 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	合計
安全性解析対象集団	採用	57	54	55	166
	不採用	0	0	1	1
	投与後データなし	0	0	1	1
FAS	採用	57	54	55	166
	不採用	0	0	0	0
PPS	採用	49	52	48	149
	不採用	8	2	7	17
	24 週データなし	5[a]	2	3	10
	0 週 TG データなし	1	0	0	1
	中止例	2	0	4	6
	コントロール不良の甲状腺疾患	1[a]	0	0	1
薬物動態解析対象集団	採用	-	22	22	44

a: 同一被験者

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.1-1 から引用

2.7.6.26.3 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 2.7.6.26-7（連続データ）及び表 2.7.6.26-8（カテゴリカルデータ）に示した。

表 2.7.6.26-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）（安全性解析対象集団）

Demographics	_	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)	Total (n = 166)
Age(yr)	Mean(SD)	61.2(10.0)	59.8(11.6)	60.6(10.1)	60.5(10.5)
	Min.	39	42	41	39
	Med.	61.0	58.5	61.0	60.0
	Max.	83	86	86	86
Height(cm)	Mean(SD)	163.62(9.66)	166.60(9.88)	163.87(9.21)	164.67(9.62)
	Min.	137.6	144.6	145.0	137.6
	Med.	164.30	168.50	165.30	165.80
	Max.	182.3	184.7	183.9	184.7
abdominal circumference(cm)	Mean(SD)	92.14(8.43)	93.23(8.95)	90.40(8.86)	91.92(8.77)
	Min.	72.6	78.0	74.0	72.6
	Med.	91.00	93.00	90.70	91.50
	Max.	113.0	115.5	114.6	115.5
Body weight(kg)	Mean(SD)	69.83(11.68)	73.88(14.60)	68.22(13.10)	70.61(13.29)
	Min.	48.0	50.0	47.8	47.8
	Med.	67.90	72.15	66.80	68.20
	Max.	103.5	107.4	103.6	107.4
BMI(kg/m^2)	Mean(SD)	26.03(3.30)	26.46(3.76)	25.26(3.40)	25.91(3.50)
	Min.	18.6	19.7	19.6	18.6
	Med.	25.77	26.33	24.65	25.53
	Max.	36.8	34.1	35.0	36.8
T2DM Duration(yr)	Mean(SD)	5.5(4.5)	4.9(3.7)	6.8(5.9)	5.7(4.8)
	Min.	0	0	0	0
	Med.	5.0	3.6	5.0	5.0
	Max.	25	15	23	25
TG(mg/dL)	Mean(SD)	284.3(117.6)	240.3(93.5)	260.4(95.9)	262.1(104.1)
	Min.	151	137	152	137
	Med.	253.0	219.7	233.0	232.5
	Max.	684	640	566	684
HDL-C(Direct method)(mg/dL)	Mean(SD)	47.1(10.7)	46.6(10.2)	50.3(27.7)	48.0(18.0)
	Min.	27	29	32	27
	Med.	47.0	45.0	44.7	45.3
	Max.	77	76	240	240
TC(mg/dL)	Mean(SD)	218.2(34.1)	211.1(33.7)	210.6(37.4)	213.4(35.1)
	Min.	153	141	148	141
	Med.	218.0	207.7	203.0	207.8
	Max.	337	336	339	339
LDL-C(direct method)(mg/dL)	Mean(SD)	131.2(33.9)	129.9(32.4)	124.6(29.8)	128.6(32.0)
	Min.	52	73	75	52
	Med.	128.0	122.8	121.3	124.5
	Max.	233	246	196	246

表 2.7.6.26-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)	Total (n = 166)
non HDL-C(mg/dL)	Mean(SD)	171.1(33.0)	164.5(32.3)	160.3(32.7)	165.4(32.8)
	Min.	119	111	99	99
	Med.	171.7	160.8	155.3	161.8
	Max.	268	288	262	288
Glucose(mg/dL)	Mean(SD)	138.6(20.2)	138.6(18.9)	133.8(20.0)	137.0(19.7)
	Min.	103	109	98	98
	Med.	136.3	135.8	132.0	135.0
	Max.	203	197	179	203
Insulin(μU/mL)	Mean(SD)	13.347(8.150)	12.057(7.079)	11.671(5.829)	12.372(7.091)
	Min.	2.48	3.12	3.31	2.48
	Med.	12.123	10.652	9.697	10.930
	Max.	50.35	37.87	26.77	50.35
HbA1c(%)	Mean(SD)	6.99(0.46)	6.94(0.43)	6.96(0.43)	6.96(0.44)
	Min.	6.2	6.1	6.2	6.1
	Med.	6.97	6.93	6.97	6.95
	Max.	8.0	7.9	7.9	8.0
eGFRcreat(mL/min/1.73m^2)	Mean(SD)	73.6(19.2)	75.7(14.7)	73.3(14.4)	74.2(16.3)
	Min.	25	43	41	25
	Med.	70.3	76.6	74.9	74.4
	Max.	127	116	103	127

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.1.1.3.1(52W)から引用改変

表 2.7.6.26-8 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）
[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）

Demographics	_	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)	Total (n = 166)
Age category(yr)	< 65	37(64.9)	35(64.8)	36(65.5)	108(65.1)
	65 ≤	20(35.1)	19(35.2)	19(34.5)	58(34.9)
	Total	57	54	55	166
Sex	Male	38(66.7)	43(79.6)	40(72.7)	121(72.9)
	Female	19(33.3)	11(20.4)	15(27.3)	45(27.1)
	Total	57	54	55	166
BMI category(kg/m^2)	< 25	24(42.1)	20(37.0)	30(54.5)	74(44.6)
	25 ≤	33(57.9)	34(63.0)	25(45.5)	92(55.4)
	Total	57	54	55	166
Type 2 diabetes mellitus	Absent	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Impaired Glucose Tolerance	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Present	57(100.0)	54(100.0)	55(100.0)	166(100.0)
	Total	57	54	55	166
Hypertension	Absent	20(35.1)	22(40.7)	22(40.0)	64(38.6)
	Present	37(64.9)	32(59.3)	33(60.0)	102(61.4)
	Total	57	54	55	166
Fatty liver	Absent	25(43.9)	22(40.7)	29(52.7)	76(45.8)
	Present	32(56.1)	32(59.3)	26(47.3)	90(54.2)
	Total	57	54	55	166
Metabolic syndrome	Absent	15(26.3)	11(20.4)	20(36.4)	46(27.7)
	Present	42(73.7)	43(79.6)	35(63.6)	120(72.3)
	Total	57	54	55	166
Myocardial Infarction	Absent	56(98.2)	53(98.1)	54(98.2)	163(98.2)
	Present	1(1.8)	1(1.9)	1(1.8)	3(1.8)
	Total	57	54	55	166
Stroke	Absent	47(82.5)	47(87.0)	51(92.7)	145(87.3)
	Present	10(17.5)	7(13.0)	4(7.3)	21(12.7)
	Total	57	54	55	166
phenotype of hyperlipoproteinemia(WHO)	I	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	IIa	2(3.5)	3(5.6)	0(0.0)	5(3.0)
	IIb	24(42.1)	28(51.9)	20(36.4)	72(43.4)
	III	2(3.5)	3(5.6)	2(3.6)	7(4.2)
	IV	28(49.1)	20(37.0)	33(60.0)	81(48.8)
	V	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
	Not collected	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	57	54	55	166
primary hyperlipidemia	Absent	55(96.5)	52(96.3)	53(96.4)	160(96.4)
	Familial Hypercholesterolemia	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.6)
	Familial Combined Hyperlipidemia	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
	Familial typeIV hyperlipoproteinemia	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Other	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	1(0.6)
	Unknown	1(1.8)	2(3.7)	0(0.0)	3(1.8)
	Not collected	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	57	54	55	166

表 2.7.6.26-8 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)	Total (n = 166)
risk category	Primary prevention (categoryI)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Primary prevention (categoryII)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Primary prevention categoryIII)	55(96.5)	52(96.3)	51(92.7)	158(95.2)
	Secondary prevention	2(3.5)	2(3.7)	4(7.3)	8(4.8)
	Not collected	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Total	57	54	55	166
TG category (mg/dL)	< 500	53(93.0)	52(96.3)	53(96.4)	158(95.2)
	500 ≤	4(7.0)	2(3.7)	2(3.6)	8(4.8)
	Total	57	54	55	166
HDL-C(Direct method)category (mg/dL)	< 40	16(28.1)	14(25.9)	11(20.0)	41(24.7)
	40 ≤	41(71.9)	40(74.1)	44(80.0)	125(75.3)
	Total	57	54	55	166
eGFRcreat category(mL/min/ $1.73m^2$)	90 ≤	11(19.3)	8(14.8)	7(12.7)	26(15.7)
	60 ≤ < 90	34(59.6)	37(68.5)	38(69.1)	109(65.7)
	30 ≤ < 60	11(19.3)	9(16.7)	10(18.2)	30(18.1)
	< 30	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)
	Total	57	54	55	166
Dose Given	Before Meal	4(7.0)	1(1.9)	5(9.1)	10(6.0)
	After Meal	53(93.0)	53(98.1)	50(90.9)	156(94.0)
	Total	57	54	55	166
diabetes drug use	No	31(54.4)	30(55.6)	31(56.4)	92(55.4)
	One	13(22.8)	14(25.9)	13(23.6)	40(24.1)
	Two	13(22.8)	10(18.5)	11(20.0)	34(20.5)
	Total	57	54	55	166

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.1.1.3.2(52W)から引用改変

2.7.6.26.4 有効性の結果

主な解析対象集団である FAS を対象とした結果を示した。

2.7.6.26.4.1 主要評価項目

(1) 治療期第 1 期の最終評価時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

主要評価項目である治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ群-10.814（-17.933、-3.694）%、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群-44.347（-51.656、-37.038）%、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群-45.093（-52.283、-37.904）%であり、全ての群で統計学的に有意な低下を認めた（表 2.7.6.26-9）。

また、治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）の Dunnett 検定の結果、プラセボ群との調整平均の差（調整後 95%信頼区間）は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群が-33.534（-45.154、-21.914）%、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群が-34.280（-45.723、-22.836）%であり、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群と比べて統計学的に有意に低下した（表 2.7.6.26-10）。

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）の基本統計量を 1 標本 t 検定によりベースラインと比較したところ、全ての群で統計学的に有意な低下が見られた（表 2.7.6.26-11）

表 2.7.6.26-9 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	-10.814	3.605	162.0	-17.933,-3.694	-2.999	0.003**
0.2 mg/day (twice daily)	-44.347	3.701	162.0	-51.656,-37.038	-11.982	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	-45.093	3.641	162.0	-52.283,-37.904	-12.385	0.000**

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-1 から引用

表 2.7.6.26-10 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）: Dunnett 検定（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	Adj95%CI	t	p	Adjp
0.2 mg/day (twice daily) -Placebo	-33.534	5.206	162.0	-43.814,-23.253	-45.154,-21.914	-6.441	0.000**	0.000**
0.4 mg/day (twice daily) -Placebo	-34.280	5.127	162.0	-44.403,-24.156	-45.723,-22.836	-6.686	0.000**	0.000**

Adjp: Multiplicity adjusted(difference of LSmeans: Dunnett)、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-2 から引用

表 2.7.6.26-11 空腹時血清 TG の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	57	284.3	117.6	57	242.0	92.2	-12.44(24.23)**	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	54	240.3	93.5	54	129.0	71.5	-42.75(33.13)**	-33.534(5.206)	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	55	260.4	95.9	55	135.8	71.2	-44.97(25.94)**	-34.280(5.127)	0.000**

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs プラセボ群): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
**: $p \leq 0.01$、-: 該当せず a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-2 及び表 11.4-5 から作成

2.7.6.26.4.2 副次的評価項目

2.7.6.26.4.2.1 治療期第 1 期

(1) 治療期第 1 期の最終評価時における脂質関連評価指標及び糖関連評価指標のベースラインからの変化率

1) 脂質関連評価指標

(a) HDL-C（直接法: メタボリード）

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における HDL-C（直接法: メタボリード）のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-12 及び表 2.7.6.26-13 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群及び各ペマフィブラート群で統計学的に有意な増加を認めた。また、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加を認めた。

表 2.7.6.26-12 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における HDL-C（直接法: メタボリード）のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	4.451	2.061	162.0	0.381,8.521	2.160	0.032*
0.2 mg/day (twice daily)	16.689	2.119	162.0	12.505,20.873	7.877	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	10.301	2.103	162.0	6.148,14.453	4.898	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	12.238	2.954	162.0	6.405,18.071	4.143	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)-Placebo	5.850	2.948	162.0	0.029,11.670	1.985	0.049*

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-6 から引用

表 2.7.6.26-13 HDL-C（直接法: メタボリード）の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時(24 週時: LOCF)のベースラインからの変化率(%)(FAS)

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	57	47.1	10.7	57	49.1	11.7	4.68(12.55)**	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	54	46.6	10.2	54	54.5	14.8	17.04(17.27)**	12.238(2.954)	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	55	50.3	27.7	55	52.9	16.1	9.72(18.27)**	5.850(2.948)	0.049*

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$、-: 該当せず
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.5 及び 14.2.2.1.5 から作成

(b) TC

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における TC のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-14 及び表 2.7.6.26-15 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意な低下を認めた。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を認めた。

表 2.7.6.26-14 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における TC のベースラインからの変化率(%): 共分散分析(共変量: ベースライン値)(FAS)

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	-0.416	1.679	162.0	-3.731,2.899	-0.248	0.805
0.2 mg/day (twice daily)	-6.448	1.720	162.0	-9.845,-3.051	-3.748	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	-3.209	1.705	162.0	-6.576,0.158	-1.882	0.062
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	-6.032	2.407	162.0	-10.786,-1.279	-2.506	0.013*
0.4 mg/day (twice daily)-Placebo	-2.793	2.397	162.0	-7.526,1.941	-1.165	0.246

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-7 から引用

表 2.7.6.26-15 TC の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	57	218.2	34.1	57	215.4	34.3	-0.94(8.86)	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	54	211.1	33.7	54	197.5	36.4	-6.20(12.81)**	-6.032(2.407)	0.013*
0.4 mg/day (twice daily)	55	210.6	37.4	55	201.7	36.1	-2.91(16.74)	-2.793(2.397)	0.246

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$、-: 該当せず
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.2 及び 14.2.2.1.2 から作成

(c) LDL-C（直接法）

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-16 及び表 2.7.6.26-17 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で増加を認め、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で低下していたが、いずれも統計学的な有意差は認めなかった。（いずれも $p > 0.05$）。また、いずれのペマフィブラート群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な差を認めなかった（いずれも $p > 0.05$）。

表 2.7.6.26-16 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	2.710	2.742	162.0	-2.705,8.126	0.988	0.324
0.2 mg/day (twice daily)	-4.580	2.815	162.0	-10.139,0.980	-1.627	0.106
0.4 mg/day (twice daily)	0.730	2.796	162.0	-4.791,6.252	0.261	0.794
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	-7.290	3.928	162.0	-15.046,0.467	-1.856	0.065
0.4 mg/day (twice daily)-Placebo	-1.980	3.923	162.0	-9.727,5.767	-0.505	0.614

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-8 から引用

表 2.7.6.26-17 LDL-C（直接法）の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	57	131.2	33.9	57	131.9	33.5	2.09(15.51)	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	54	129.9	32.4	54	120.9	30.1	-4.90(23.07)	-7.290(3.928)	0.065
0.4 mg/day (twice daily)	55	124.6	29.8	55	124.1	34.5	1.68(26.24)	-1.980(3.923)	0.614

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
-: 該当せず、a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.3 及び 14.2.2.1.3 から作成

(d) non HDL-C

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における non HDL-C のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-18 及び表 2.7.6.26-19 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、各ペマフィブラート群で統計学的に有意な低下を認めた。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を認めた。

表 2.7.6.26-18 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における non HDL-C のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
Placebo	-1.893	2.084	162.0	-6.008,2.223	-0.908	0.365
0.2 mg/day (twice daily)	-12.547	2.130	162.0	-16.753,-8.341	-5.890	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	-6.748	2.119	162.0	-10.932,-2.564	-3.185	0.002**
0.2 mg/day (twice daily)-Placebo	-10.654	2.983	162.0	-16.544,-4.765	-3.572	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)-Placebo	-4.855	2.986	162.0	-10.751,1.040	-1.626	0.106

Test: ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-9 から引用

表 2.7.6.26-19 non HDL-C の基本統計量（mg/dL）及び治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 24(LOCF)			% Change	vs プラセボ群	
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)	Estimate(SE)	p
Placebo	57	171.1	33.0	57	166.3	34.8	-2.45(10.94)	-	-
0.2 mg/day (twice daily)	54	164.5	32.3	54	143.0	31.5	-12.46(15.38)**	-10.654(2.983)	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	55	160.3	32.7	55	148.8	37.5	-6.26(20.22)*	-4.855(2.986)	0.106

Test(% Change): one sample t-test、Test(vs. placebo): ANCOVA、p: Multiplicity not adjusted
*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$、-: 該当せず
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.2.1.1.6 及び 14.2.2.1.6 から作成

(e) その他の脂質関連評価指標

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）におけるその他の脂質関連評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]の FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-20 に示した。

ベースライン時と比較して、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E 及び Apo CIII/CII は統計学的に有意な低下を認め、Apo AI 及び Apo AII は統計学的に有意な増加を認めた。また、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群では RLP-C、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E 及び Apo CIII/CII は統計学的に有意な低下を認め、Apo AI 及び Apo AII は統計学的に有意な増加を認めた。プラセボ群では Apo AI が統計学的に有意な増加を認めた。

表 2.7.6.26-20 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における その他の脂質関連指標のベースラインからの変化（FAS）

項目	-	Statistic	Placebo	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
		N	57	54	55
FFA(mEq/L)		n[a]	57	54	55
	B.L. (mEq/L)	Mean	0.642	0.588	0.609
		SD	0.220	0.216	0.200
	% Change	Mean	0.947	-2.417	-2.267
		SD	32.508	31.514	44.312
		p	0.827	0.575	0.706
RLP-C (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	20.64	19.14	17.43
		SD	12.95	10.13	9.08
	% Change	Mean	-1.36	-49.23	-45.70
		SD	42.70	36.87	35.31
		p	0.813	0.000**	0.000**
Apo AI (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	136.0	132.7	137.0
		SD	19.9	18.1	26.2
	% Change	Mean	4.46	12.79	11.50
		SD	10.40	13.32	11.53
		p	0.002**	0.000**	0.000**
Apo AII (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	31.17	30.47	30.49
		SD	4.24	4.11	4.43
	% Change	Mean	0.02	29.99	39.55
		SD	10.00	18.44	18.31
		p	0.988	0.000**	0.000**
Apo AV (ng/mL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (ng/mL)	Mean	197.58	182.21	190.06
		SD	109.03	99.48	147.15
	% Change	Mean	-0.07	3.75	2.72
		SD	32.55	40.68	40.73
		p	0.988	0.502	0.622
Apo B (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	102.4	98.6	96.3
		SD	18.9	17.0	17.3
	% Change	Mean	1.64	-9.11	-1.84
		SD	11.53	15.67	18.32
		p	0.292	0.000**	0.460
Apo B48 (μg/mL)		n[a]	57	54	55
	B.L. (μg/mL)	Mean	9.75	9.16	9.79
		SD	7.56	5.61	6.84
	% Change	Mean	-1.47	-50.58	-43.72
		SD	49.30	37.84	63.28
		p	0.823	0.000**	0.000**
Apo B100 (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	101.42	97.68	95.31
		SD	18.78	16.94	17.34
	% Change	Mean	1.80	-8.61	-1.25
		SD	11.50	15.84	18.42
		p	0.246	0.000**	0.615

表 2.7.6.26-20 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における その他の脂質関連指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

項目	-	Statistic	Placebo	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
		N	57	54	55
Apo CII (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	8.60	8.01	7.79
		SD	3.37	2.95	3.08
	% Change	Mean	-4.12	-20.49	-21.13
		SD	23.61	19.90	25.13
		p	0.197	0.000**	0.000**
Apo CIII (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	16.23	15.01	15.00
		SD	5.30	5.01	5.25
	% Change	Mean	-1.38	-32.50	-34.05
		SD	22.99	21.91	19.72
		p	0.655	0.000**	0.000**
Apo E (mg/dL)		n[a]	56	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	4.88	4.64	4.38
		SD	1.89	1.38	1.38
	% Change	Mean	1.46	-16.05	-10.54
		SD	20.16	20.07	24.14
		p	0.590	0.000**	0.002**
Apo CIII/CII		n[a]	56	54	55
	B.L.	Mean	1.98	1.95	2.00
		SD	0.47	0.47	0.39
	% Change	Mean	4.63	-14.65	-14.23
		SD	18.44	17.45	16.14
		p	0.065	0.000**	0.000**

Test: one sample t-test、**: $p \leq 0.01$
a: The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-10 から引用

2) リポ蛋白分画（HPLC）

(a) TG

ペマフィブラートの投与により、CM、VLDL、LDL 及び HDL のいずれの分画でも TG の減少が認められた。

(b) コレステロール

LDL 分画における粒子サイズ別の評価では、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、小さな LDL に含まれるコレステロールが減少した。また、HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、粒子サイズの大きな HDL に含まれるコレステロールが減少し、粒子サイズが小さな HDL に含まれるコレステロールが増加することが確認された。

3) 糖関連評価指標

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における糖関連評価指標の FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-21 に示した。

ベースライン時と比較して、HOMA-R がペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下し、HbA1c がペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に増加した。プラセボ群では統計学的に有意な変動を認めた項目はなかった。

表 2.7.6.26-21 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における糖関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

項目	-	Statistic	Placebo	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
		N	57	54	55
Glucose (mg/dL)		n[a]	57	54	55
	B.L. (mg/dL)	Mean	138.6	138.6	133.8
		SD	20.2	18.9	20.0
	Change	Mean	2.8	-3.9	-0.8
		SD	20.6	16.1	19.4
		p	0.302	0.084	0.747
Insulin (μU/mL)		n[a]	57	54	55
	B.L. (μU/mL)	Mean	13.347	12.057	11.671
		SD	8.150	7.079	5.829
	Change	Mean	0.569	-1.389	-0.575
		SD	5.518	5.393	7.111
		p	0.440	0.064	0.551
HOMA-R		n[a]	57	54	55
	B.L.	Mean	4.616	4.176	3.820
		SD	3.010	2.509	1.849
	Change	Mean	0.275	-0.657	-0.092
		SD	2.396	1.703	2.771
		p	0.391	0.007**	0.806
HOMA-β		n[a]	57	54	55
	B.L.	Mean	68.087	60.675	65.828
		SD	44.848	43.157	41.172
	Change	Mean	1.296	1.491	-2.767
		SD	24.827	64.107	30.831
		p	0.695	0.865	0.508
HbA1c(%)		n[a]	57	54	55
	B.L. (%)	Mean	6.99	6.94	6.96
		SD	0.46	0.43	0.43
	Change	Mean	0.06	0.17	0.16
		SD	0.44	0.53	0.50
		p	0.305	0.019*	0.024*
グリコアルブミン(%)		n[a]	57	54	55
	B.L. (%)	Mean	16.90	17.13	17.12
		SD	2.45	2.00	2.20
	Change	Mean	0.22	-0.04	-0.32
		SD	1.63	1.53	1.30
		p	0.317	0.839	0.077

Test:one sample t-test、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$

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

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-11 から引用

(2) 治療期第 1 期の最終評価時における他の評価指標のベースラインからの変化率

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）のベースラインからの変化率について、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群ではプラセボ群と比べて、FGF21 及び尿中 L-FABP が統計学的に有意に増加し、アディポネクチンが統計学的に有意に低下した。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群ではプラセボ群と比べて FGF21 及び尿中 L-FABP が統計学的に有意に増加した。

(3) 治療期 24 週時（LOCF）の食後の評価指標のベースラインからの変化量

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）において、ペマフィブラートの投与によりベースライン時と比較して、TG、TC、RLP-C、FFA、Apo B48 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ が統計学的に有意に低下し、FGF21 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ が統計学的に有意に増加することが確認された。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の TG、RLP-C、FFA、ApoB48 はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低下し、FGF21 はプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した。

ペマフィブラートの投与は、食後のグルコース及びインスリンに影響を与えなかった。

(4) 治療期第 1 期の最終評価時における空腹時血清 TG の到達率

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率を表 2.7.6.26-22 に示した。

治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率は、プラセボ群と比較しペマフィブラート群で高かった。

表 2.7.6.26-22 治療期第 1 期の最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率（FAS）

Group	n	Total	%	95%CI
Placebo	9	57	15.8	7.5,27.9
0.2 mg/day (twice daily)	44	54	81.5	68.6,90.7
0.4 mg/day (twice daily)	39	55	70.9	57.1,82.4

n: 到達した被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-12 から引用

2.7.6.26.4.2.2 治療期第 1 期及び第 2 期

(1) 治療期の最終評価時における空腹時血清 TG 及び副次評価項目指標[脂質関連評価指標]、[糖関連評価指標]のベースライン値からの変化

1) 脂質関連評価指標

(a) 空腹時血清 TG

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%信頼区間）はプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群-46.835（-52.967、-40.704）%、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群-43.629（-49.924、-37.334）%、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群-46.552（-52.744、-40.360）%であり、全ての群で統計学的に有意な

低下を認めた（表 2.7.6.26-23）。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群において、治療期 4 週から 52 週までの各時点でベースラインからの統計学的に有意な低下を認めた（表 2.7.6.26-24）。

表 2.7.6.26-23 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
P/0.2 mg/day (twice daily)	-46.835	3.105	162.0	-52.967,-40.704	-15.084	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)	-43.629	3.188	162.0	-49.924,-37.334	-13.687	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	-46.552	3.136	162.0	-52.744,-40.360	-14.846	0.000**

*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$ (以下同様)
Test: ANCOVA, p: Multiplicity not adjusted
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-1 から引用

表 2.7.6.26-24 治療期の空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）

Visit Variable	Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily) (N = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (N = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (N = 55)
B.L.	n	57	54	55
Value	Mean	284.3	240.3	260.4
	Standard deviation	117.6	93.5	95.9
Week 4	n[a]	56	54	54
Value	Mean	269.0	122.9	132.6
	Standard deviation	201.5	44.6	64.7
% Change	Mean	-5.98	-45.96	-46.96
	Standard deviation	38.85	18.44	20.63
	95%CI	-16.39,4.42	-51.00,-40.93	-52.59,-41.33
	p	0.254	0.000**	0.000**
Week 8	n[a]	56	54	53
Value	Mean	257.4	129.0	142.8
	Standard deviation	112.5	53.5	73.9
% Change	Mean	-4.93	-43.75	-43.33
	Standard deviation	37.69	21.94	25.66
	95%CI	-15.02,5.16	-49.74,-37.76	-50.41,-36.26
	p	0.332	0.000**	0.000**

表 2.7.6.26-24 治療期の空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）（続き）

Visit Variable	Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily) (N = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (N = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (N = 55)
Week 12	n[a]	55	54	53
Value	Mean	240.2	119.7	131.3
	Standard deviation	94.6	36.3	55.8
% Change	Mean	-9.62	-47.32	-48.34
	Standard deviation	33.81	16.02	14.48
	95%CI	-18.76,-0.48	-51.69,-42.95	-52.33,-44.35
	p	0.040*	0.000**	0.000**
Week 16	n[a]	55	54	52
Value	Mean	227.8	119.5	128.8
	Standard deviation	91.6	39.8	52.8
% Change	Mean	-16.07	-47.31	-48.44
	Standard deviation	26.92	18.12	15.88
	95%CI	-23.35,-8.80	-52.26,-42.36	-52.86,-44.02
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 20	n[a]	55	54	51
Value	Mean	252.6	132.2	125.0
	Standard deviation	150.8	62.4	44.0
% Change	Mean	-10.04	-41.11	-49.51
	Standard deviation	32.55	30.21	16.38
	95%CI	-18.84,-1.24	-49.35,-32.86	-54.12,-44.90
	p	0.026*	0.000**	0.000**
Week 24	n[a]	55	54	51
Value	Mean	240.7	129.0	131.1
	Standard deviation	91.8	71.5	71.2
% Change	Mean	-12.57	-42.75	-47.25
	Standard deviation	24.66	33.13	24.05
	95%CI	-19.24,-5.91	-51.80,-33.71	-54.01,-40.48
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 28	n[a]	55	54	51
Value	Mean	138.3	123.8	129.6
	Standard deviation	69.0	63.5	58.8
% Change	Mean	-48.52	-46.08	-48.20
	Standard deviation	24.17	25.33	18.23
	95%CI	-55.05,-41.98	-52.99,-39.17	-53.33,-43.07
	p	0.000**	0.000**	0.000**

表 2.7.6.26-24 治療期の空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）（続き）

Visit Variable	Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily) (N = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (N = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (N = 55)
Week 32	n[a]	54	54	50
Value	Mean	133.6	122.5	130.1
	Standard deviation	58.8	50.3	61.4
% Change	Mean	-50.67	-45.89	-48.19
	Standard deviation	18.23	22.39	18.80
	95%CI	-55.65,-45.70	-52.00,-39.78	-53.53,-42.84
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 36	n[a]	52	54	50
Value	Mean	135.4	121.9	132.0
	Standard deviation	65.0	42.7	64.6
% Change	Mean	-49.81	-46.06	-48.43
	Standard deviation	21.08	20.47	16.31
	95%CI	-55.68,-43.94	-51.64,-40.47	-53.07,-43.80
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 40	n[a]	52	52	50
Value	Mean	146.1	127.6	131.1
	Standard deviation	87.7	49.4	62.0
% Change	Mean	-48.25	-43.39	-47.76
	Standard deviation	19.63	23.46	20.94
	95%CI	-53.71,-42.78	-49.92,-36.85	-53.71,-41.82
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 44	n[a]	52	52	51
Value	Mean	134.1	119.7	127.9
	Standard deviation	58.9	43.1	61.7
% Change	Mean	-50.63	-47.41	-47.43
	Standard deviation	19.24	21.02	27.91
	95%CI	-55.99,-45.27	-53.27,-41.56	-55.28,-39.58
	p	0.000**	0.000**	0.000**

表 2.7.6.26-24 治療期の空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）（続き）

Visit Variable	Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily) (N = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (N = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (N = 55)
Week 48	n[a]	51	51	50
Value	Mean	135.9	123.9	130.4
	Standard deviation	64.6	46.0	58.2
% Change	Mean	-50.60	-45.89	-48.01
	Standard deviation	18.56	20.38	19.03
	95%CI	-55.82,-45.38	-51.62,-40.16	-53.42,-42.61
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 52	n[a]	51	49	50
Value	Mean	136.1	130.8	128.7
	Standard deviation	69.6	65.8	63.1
% Change	Mean	-50.71	-43.55	-49.37
	Standard deviation	21.37	27.76	17.43
	95%CI	-56.73,-44.70	-51.52,-35.58	-54.32,-44.41
	p	0.000**	0.000**	0.000**
Week 52（LOCF）	n[a]	57	54	55
Value	Mean	141.7	130.1	133.8
	Standard deviation	74.5	64.8	63.3
% Change	Mean	-48.23	-42.26	-46.45
	Standard deviation	22.90	28.03	20.82
	95%CI	-54.30,-42.15	-49.92,-34.61	-52.08,-40.82
	p	0.000**	0.000**	0.000**

Test: one sample t-test、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-2 から引用

(b) HDL-C（直接法: メタボリード）

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における HDL-C（直接法: メタボリード）のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-25 及び表 2.7.6.26-26 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意な増加を認めた。また、ベースラインと比較して全ての群で増加が認められ、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では統計学的に有意な増加を認めた。

表 2.7.6.26-25 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における HDL-C（直接法: メタボリード）のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
P/0.2 mg/day (twice daily)	10.693	2.268	162.0	6.214,15.172	4.715	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)	10.245	2.331	162.0	5.641,14.849	4.394	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	3.391	2.314	162.0	-1.179,7.960	1.465	0.145

Test: ANCOVA, p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-3 から引用

表 2.7.6.26-26 HDL-C（直接法: メタボリード）の基本統計量（mg/dL）及び治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 52(LOCF)			% Change
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)
P/0.2 mg/day (twice daily)	57	47.1	10.7	57	51.7	12.3	10.93(19.13)**
0.2 mg/day (twice daily)	54	46.6	10.2	54	51.2	12.0	10.62(17.06)**
0.4 mg/day (twice daily)	55	50.3	27.7	55	49.9	17.7	2.77(16.91)

Test(% Change): one sample t-test、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.2.1.1.5 から作成

(c) TC

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における TC のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-27 及び表 2.7.6.26-28 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、全ての群で統計学的に有意な低下を認めた。また、ベースラインと比較して全ての群で統計学的に有意な低下を認めた。

表 2.7.6.26-27 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における TC のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
P/0.2 mg/day (twice daily)	-7.738	1.743	162.0	-11.181,-4.295	-4.438	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)	-7.403	1.787	162.0	-10.931,-3.875	-4.144	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	-6.043	1.771	162.0	-9.540,-2.546	-3.413	0.001**

Test: ANCOVA, p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-4 から引用

表 2.7.6.26-28 TC の基本統計量（mg/dL）及び治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 52(LOCF)			% Change
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)
P/0.2 mg/day (twice daily)	57	218.2	34.1	57	199.1	37.3	-8.19(13.09)**
0.2 mg/day (twice daily)	54	211.1	33.7	54	195.4	37.6	-7.19(13.10)**
0.4 mg/day (twice daily)	55	210.6	37.4	55	196.7	38.2	-5.78(14.25)**

Test(% Change): one sample t-test、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.2.1.1.2 から作成

(d) LDL-C（直接法）

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-29 及び表 2.7.6.26-30 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、全ての群で低下したが、いずれも統計学的な有意差は認めなかった。また、ベースラインと比較して全ての群で低下したが、統計学的な有意差は認めなかった。

表 2.7.6.26-29 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率（%）：共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
P/0.2 mg/day (twice daily)	-3.486	3.005	162.0	-9.420,2.447	-1.160	0.248
0.2 mg/day (twice daily)	-5.234	3.084	162.0	-11.324,0.857	-1.697	0.092
0.4 mg/day (twice daily)	-1.804	3.063	162.0	-7.854,4.245	-0.589	0.557

Test: ANCOVA, p: Multiplicity not adjusted
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-5 から引用

表 2.7.6.26-30 LDL-C（直接法）の基本統計量（mg/dL）及び治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 52(LOCF)			% Change
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)
P/0.2 mg/day (twice daily)	57	131.2	33.9	57	122.9	37.4	-4.04(24.08)
0.2 mg/day (twice daily)	54	129.9	32.4	54	120.8	32.3	-5.52(22.27)
0.4 mg/day (twice daily)	55	124.6	29.8	55	121.8	35.5	-0.94(24.42)

Test(% Change): one sample t-test
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.2.1.1.3 から作成

(e) non HDL-C

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における non HDL-C のベースラインからの変化率について、FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-31 及び表 2.7.6.26-32 に示した。

ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った結果、全ての群で統計学的に有意な低下を認めた。また、ベースラインと比較して全ての群で統計学的に有意な低下を認めた。

表 2.7.6.26-31 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における non HDL-C のベースラインからの変化率（%）: 共分散分析（共変量: ベースライン値）（FAS）

	Estimate	SE	DF	95%CI	t	p
P/0.2 mg/day (twice daily)	-13.212	2.263	162.0	-17.681,-8.744	-5.839	0.000**
0.2 mg/day (twice daily)	-11.760	2.313	162.0	-16.327,-7.193	-5.085	0.000**
0.4 mg/day (twice daily)	-8.567	2.300	162.0	-13.110,-4.024	-3.724	0.000**

Test: ANCOVA, p: Multiplicity not adjusted、**: $p \leq 0.01$
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-6 から引用

表 2.7.6.26-32 non HDL-C の基本統計量（mg/dL）及び治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率（%）（FAS）

	B.L.			Week 52(LOCF)			% Change
	n	Mean	SD	n[a]	Mean	SD	Mean(SD)
P/0.2 mg/day (twice daily)	57	171.1	33.0	57	147.4	39.7	-13.54(16.38)**
0.2 mg/day (twice daily)	54	164.5	32.3	54	144.2	33.7	-11.71(16.62)**
0.4 mg/day (twice daily)	55	160.3	32.7	55	146.7	40.2	-8.28(18.10)**

Test(% Change): one sample t-test、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)14.2.1.1.6 から作成

(f) その他の脂質関連評価指標

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）におけるその他の脂質関連評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]の FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-33 に示した。

ベースライン時と比較して、全ての群の RLP-C、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E 及び Apo CIII/CII は統計学的に有意な低下を認め、Apo AII は統計学的に有意な増加を認めた。また、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の Apo B 及び Apo B100 は統計学的に有意な低下を認め、Apo AI は統計学的に有意な増加を認めた。

表 2.7.6.26-33 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
その他の脂質関連指標のベースラインからの変化（FAS）

項目	-	Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily)	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
		N	57	54	55
FFA(mEq/L)		n[a]	57	54	55
	B.L. (mEq/L)	Mean	0.642	0.588	0.609
		SD	0.220	0.216	0.200
	% Change	Mean	-1.446	5.208	-7.770
		SD	37.963	48.431	36.729
		p	0.775	0.433	0.123
RLP-C		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	20.64	19.14	17.43
		SD	12.95	10.13	9.08
	% Change	Mean	-59.21	-54.25	-54.25
		SD	26.84	38.78	37.36
		p	0.000**	0.000**	0.000**
Apo AI		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	136.0	132.7	137.0
		SD	19.9	18.1	26.2
	% Change	Mean	3.69	5.95	1.54
		SD	12.41	11.00	8.81
		p	0.030*	0.000**	0.200
Apo AII		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	31.17	30.47	30.49
		SD	4.24	4.11	4.43
	% Change	Mean	22.55	25.63	32.06
		SD	18.95	15.43	17.53
		p	0.000**	0.000**	0.000**
Apo AV		n[a]	56	54	55
(ng/mL)	B.L. (ng/mL)	Mean	197.58	182.21	190.06
		SD	109.03	99.48	147.15
	% Change	Mean	0.63	7.44	-6.12
		SD	38.94	46.59	36.58
		p	0.904	0.246	0.220

表 2.7.6.26-33 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
その他の脂質関連指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

		Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily)	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
項目	-	N	57	54	55
Apo B		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	102.4	98.6	96.3
		SD	18.9	17.0	17.3
	% Change	Mean	-8.37	-8.79	-2.94
		SD	15.84	16.07	18.02
		p	0.000**	0.000**	0.232
Apo B48		n[a]	57	54	55
(μg/mL)	B.L. (μg/mL)	Mean	9.75	9.16	9.79
		SD	7.56	5.61	6.84
	% Change	Mean	-53.93	-50.05	-52.79
		SD	28.58	40.94	32.70
		p	0.000**	0.000**	0.000**
Apo B100		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	101.42	97.68	95.31
		SD	18.78	16.94	17.34
	% Change	Mean	-7.85	-8.33	-2.33
		SD	16.01	16.17	18.02
		p	0.000**	0.000**	0.342
Apo CII		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	8.60	8.01	7.79
		SD	3.37	2.95	3.08
	% Change	Mean	-25.32	-26.83	-24.48
		SD	23.73	22.09	28.55
		p	0.000**	0.000**	0.000**
Apo CIII		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	16.23	15.01	15.00
		SD	5.30	5.01	5.25
	% Change	Mean	-34.05	-34.85	-36.04
		SD	19.86	20.31	22.98
		p	0.000**	0.000**	0.000**

表 2.7.6.26-33 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
その他の脂質関連指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

		Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily)	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
項目	-	N	57	54	55
Apo E		n[a]	56	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	4.88	4.64	4.38
		SD	1.89	1.38	1.38
	% Change	Mean	-17.13	-16.41	-11.38
		SD	19.89	20.70	27.26
		p	0.000**	0.000**	0.004**
Apo CIII/CII		n[a]	56	54	55
	B.L.	Mean	1.98	1.95	2.00
		SD	0.47	0.47	0.39
	% Change	Mean	-10.10	-10.03	-12.79
		SD	14.85	16.56	20.81
		p	0.000**	0.000**	0.000**

Test: one sample t-test、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-7 から引用

2) 糖関連評価指標

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における糖関連評価指標の FAS を対象とした解析結果を表 2.7.6.26-34 に示した。

治療期 4 週から 52 週までの基本統計量より、ベースライン時と比較して、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-R が、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で低下する傾向が認められた。HbA1c はベースラインから増加する傾向が認められたが、24 週時の評価ではプラセボと大きな差はなく、臨床的に問題とならない程度であった。

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）において、ベースライン時と比較して、HbA1c が全ての群で統計学的に有意に増加した。また、グリコアルブミンがペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に増加し、HOMA-β がペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下した。

表 2.7.6.26-34 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
糖関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）

		Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily)	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
項目	-	N	57	54	55
Glucose		n[a]	57	54	55
(mg/dL)	B.L. (mg/dL)	Mean	138.6	138.6	133.8
		SD	20.2	18.9	20.0
	Change	Mean	-3.1	0.1	-2.9
		SD	29.9	19.7	25.4
		p	0.434	0.974	0.395
Insulin		n[a]	57	54	55
(μU/mL)	B.L. (μU/mL)	Mean	13.347	12.057	11.671
		SD	8.150	7.079	5.829
	Change	Mean	-1.054	-1.065	-1.442
		SD	5.647	5.356	5.578
		p	0.164	0.150	0.061
HOMA-R		n[a]	57	54	55
	B.L.	Mean	4.616	4.176	3.820
		SD	3.010	2.509	1.849
	Change	Mean	-0.196	-0.347	-0.433
		SD	3.561	2.033	2.434
		p	0.679	0.216	0.192
HOMA-β		n[a]	57	54	55
	B.L.	Mean	68.087	60.675	65.828
		SD	44.848	43.157	41.172
	Change	Mean	-3.439	-4.250	-6.098
		SD	32.637	29.040	22.031
		p	0.430	0.287	0.045*
HbA1c(%)		n[a]	57	54	55
	B.L. (%)	Mean	6.99	6.94	6.96
		SD	0.46	0.43	0.43
	Change	Mean	0.23	0.40	0.29
		SD	0.76	0.78	0.79
		p	0.027*	0.000**	0.009**

表 2.7.6.26-34 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における糖関連評価指標のベースラインからの変化（FAS）（続き）

項目	-	Statistic	P/0.2 mg/day (twice daily)	0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
		N	57	54	55
グリコアルブミン(%)		n[a]	57	54	55
	B.L. (%)	Mean	16.90	17.13	17.12
		SD	2.45	2.00	2.20
	Change	Mean	0.17	0.99	0.21
		SD	2.27	2.40	2.64
		p	0.584	0.004**	0.560

Test: one sample t-test、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-8 から引用

(2) 治療期最終評価時における他の評価指標のベースラインからの変化率

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）のベースラインからの変化率について、全ての群の FGF21、尿中 L-FABP、IL-6、TNF-α 及び VCAM-1 が統計学的に有意に増加し、ICAM-1 が統計学的に有意に低下した。ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の腹囲及び IL-1β、並びにペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の尿中 8-OHdG はいずれも統計学的に有意に低下した。

(3) 治療期の最終評価時の食後の評価指標のベースラインからの変化量

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）において、ペマフィブラートの投与によりベースライン時と比較して、TG、RLP-C 及び Apo B48 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ が全ての群で統計学的に有意に低下、TC の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ はプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下、FFA の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下した。また、FGF21 の $AUC_{0\text{-}6.5h}$ は全ての群で統計学的に有意に増加した。

食後 2 時間後のインスリンは、ペマフィブラートの投与によりペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で統計学的に有意に低下したが、グルコースには影響を与えなかった。

(4) 治療期の最終評価時における空腹時血清 TG の到達率

治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率の解析結果を表 2.7.6.26-35 に示した。

空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率は、全ての群で 70%前後とほぼ同様であった。

表 2.7.6.26-35 治療期の最終評価時（52 週時: LOCF）における
空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率（FAS）

Group	n	Total	%	95%CI
P/0.2 mg/day (twice daily)	39	57	68.4	54.8,80.1
0.2 mg/day (twice daily)	41	54	75.9	62.4,86.5
0.4 mg/day (twice daily)	41	55	74.5	61.0,85.3

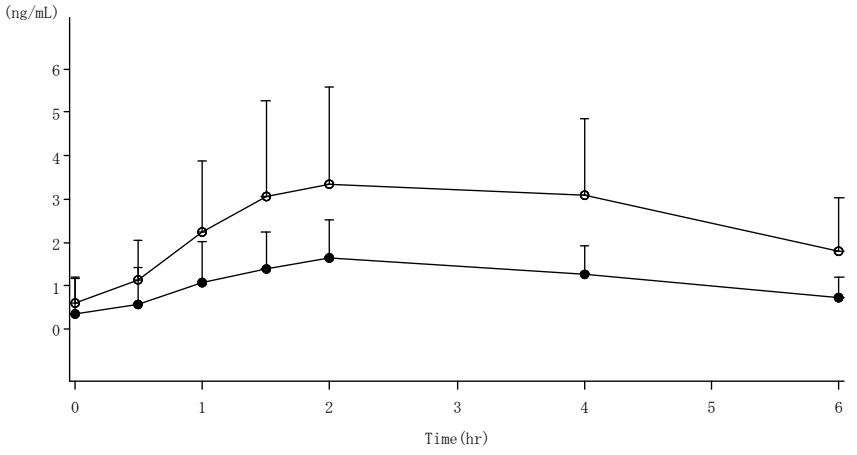
n: 到達した被験者数
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 11.4-9 から引用

2.7.6.26.5 薬物動態の結果

治療期 24 週時にペマフィブラート未変化体の血漿中濃度を測定し､薬物動態パラメータを算出した。薬物動態解析対象集団は、ペマフィブラートを投与され、その後の評価可能な血漿中薬物濃度データを有する被験者 44 例[ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群 22 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日(1 日 2 回)群 22 例]とした。

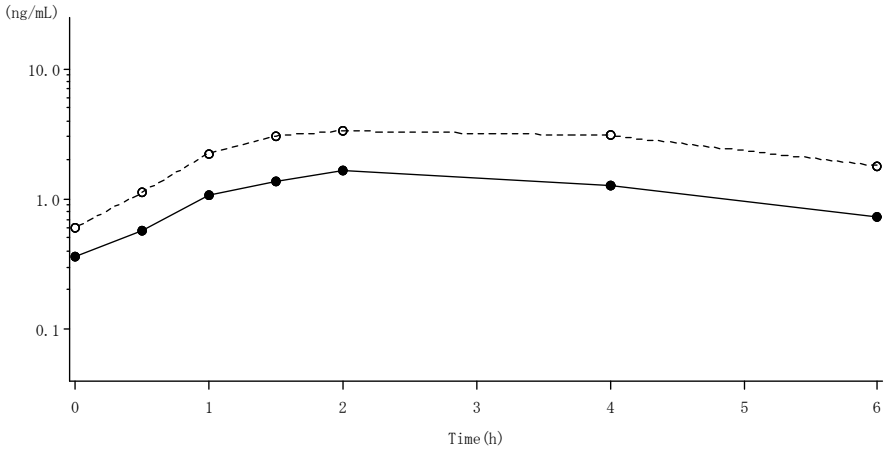
(1) 血漿中濃度推移

薬物動態解析対象集団を対象とした治療期 24 週時における投与群別のペマフィブラート未変化体の血漿中濃度の平均値（ノーマルスケール、片対数スケール）の推移図を図 2.7.6.26-3 及び図 2.7.6.26-4 に示した。



K-877: ペマフィブラート
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)図 11.4-1 から引用

図 2.7.6.26-3 治療期 24 週時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）



K-877 0.2 mg/day (twice daily)(N)	22	22	22	22	22	22	20
K-877 0.4 mg/day (twice daily)(N)	22	22	22	22	21	22	21

Dose ●—●—● K-877 0.2 mg/day (twice daily) ⊖-⊖-⊖ K-877 0.4 mg/day (twice daily)

K-877: ペマフィブラート
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)図 11.4-2 から引用

図 2.7.6.26-4 治療期 24 週時の血漿中濃度の推移（平均値、片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

(2) 血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団を対象とした、治療期 24 週時における投与群別のペマフィブラート未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0\text{-}6h}$）を表 2.7.6.26-36 に示した。

Cmax の幾何平均値は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 1.767 ng/mL、4.026 ng/mL であり、$AUC_{0\text{-}6h}$ の幾何平均値は、それぞれ 6.282 ng·h/mL 及び 13.810 ng·h/mL であった。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のほぼ 2 倍であった。

表 2.7.6.26-36 治療期 24 週時の血漿中薬物動態パラメータ: Cmax 及び AUC_{0-6h}（薬物動態解析対象集団）

		0.2 mg/day (twice daily)	0.4 mg/day (twice daily)
Cmax	n	22	22
	Mean	1.906	4.418
	SD	0.824	1.956
	GeoMean	1.767	4.026
	CV	43.2	44.3
	Min.	0.73	1.49
	Med.	1.729	4.334
	Max.	4.50	8.95
AUC_{0-6h}	n	22	22
	Mean	6.871	15.248
	SD	3.554	7.212
	GeoMean	6.282	13.810
	CV	51.7	47.3
	Min.	2.64	6.62
	Med.	5.854	14.004
	Max.	20.33	35.33

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 11.4-13 から引用

2.7.6.26.6 安全性の結果

2.7.6.26.6.1 治療期第 1 期

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与を受けた被験者 166 例を安全性解析対象集団とした。その内訳は、プラセボ群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 55 例であった。

治療期第 1 期まで（24 週）の治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群 164.6（25.1）日、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 168.6（3.7）日、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 160.7（33.5）日であった。

(2) 有害事象の分析

治療期第1期の有害事象発現割合を表2.7.6.26-37に、副作用発現割合を表2.7.6.26-38に示した。また、SOC及びPT別の発現割合を表2.7.6.26-39（有害事象）及び表2.7.6.26-40（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期第 1 期の有害事象発現割合（95%信頼区間）は、プラセボ群 71.9%（58.5、83.0）（41/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 66.7%（52.5、78.9）（36/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 60.0%（45.9、73.0）（33/55 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認めなかった。

治療期第 1 期に発現割合が 10.0%以上であった有害事象の SOC 別の内訳は、プラセボ群で「感染症および寄生虫症」42.1%（24/57 例）、「胃腸障害」15.8%（9/57 例）、「皮膚および皮下組織障害」14.0%（8/57 例）、「臨床検査」10.5%（6/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で「感染症および寄生虫症」29.6%（16/54 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」13.0%（7/54 例）、「筋骨格系および結合組織障害」11.1%（6/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で「感染症および寄生虫症」23.6%（13/55 例）、「眼障害」10.9%（6/55 例）であった。

治療期第 1 期に発現割合が 5.0%以上であった有害事象の PT 別の内訳は、プラセボ群で鼻咽頭炎 22.8%（13/57 例）、糖尿病（医師記載名: 糖尿病の悪化）7.0%（4/57 例）、膀胱炎 5.3%（3/57 例）、関節痛 5.3%（3/57 例）、上気道の炎症 5.3%（3/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で鼻咽頭炎 20.4%（11/54 例）、上気道の炎症 9.3%（5/54 例）、糖尿病（医師記載名: 糖尿病の悪化）5.6%（3/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で糖尿病網膜症 9.1%（5/55 例）、鼻咽頭炎 9.1%（5/55 例）であった。

有害事象を程度別に集計した結果、高度の有害事象発現割合は、プラセボ群では認めず、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 1.9%（1/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 1.8%（1/55 例）であった。中等度の有害事象発現割合は、プラセボ群 12.3%（7/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 1.9%（1/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 7.3%（4/55 例）であった。軽度の有害事象

発現割合は、プラセボ群 57.9%（33/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 61.1%（33/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 49.1%（27/55 例）であった。

2) 副作用

治療期第 1 期の副作用発現割合（95%信頼区間）は、プラセボ群 12.3%（5.1、23.7）（7/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 11.1%（4.2、22.6）（6/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 16.4%（7.8、28.8）（9/55 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認めなかった。

治療期第 1 期に発現割合が 5.0%以上であった副作用の SOC 別の内訳は、プラセボ群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では認めず、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で「代謝および栄養障害」5.5%（3/55 例）であった。

治療期第 1 期に発現割合が 3.0%以上であった副作用の PT 別の内訳は、プラセボ群では倦怠感 3.5%（2/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で糖尿病 3.7%（2/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で高ホモシステイン血症 3.6%（2/55 例）であった。

副作用を程度別に集計した結果、高度の副作用は、いずれの投与群でも認めなかった。中等度の副作用発現割合は、プラセボ群 3.5%（2/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では認めず、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 1.8%（1/55 例）であった。軽度の副作用発現割合は、プラセボ群 8.8%（5/57 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 7.4%（4/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 14.5%（8/55 例）であった。

表 2.7.6.26-37 治療期第 1 期の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Events [a]	41(71.9) [104]	36(66.7) [67]	33(60.0) [60]
95%CI	58.5,83.0	52.5,78.9	45.9,73.0
vs Placebo			
Dif. of %		-5.3	-11.9
95%CI		-22.4,11.9	-29.4,5.5
p [b]		0.681	0.232

a: 被験者数(%) [件数]
b: Fisher の直接確率検定
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 12.2-3 から引用

表 2.7.6.26-38 治療期第 1 期の副作用発現割合（安全性解析対象集団）

	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Events [a]	7(12.3) [14]	6(11.1) [7]	9(16.4) [12]
95%CI	5.1,23.7	4.2,22.6	7.8,28.8
vs Placebo			
Dif. of %		-1.2	4.1
95%CI		-13.1,10.8	-8.9,17.1
p [b]		1.000	0.597

a: 被験者数(%) [件数]
b: Fisher の直接確率検定
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 12.2-4 から引用

表 2.7.6.26-39 治療期第 1 期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Total Events	41(71.9) [104]	36(66.7) [67]	33(60.0) [60]
【心臓障害】	3(5.3) [3]	1(1.9) [1]	5(9.1) [6]
狭心症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
冠動脈硬化症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
心筋梗塞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
動悸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
上室性期外収縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
心室性期外収縮	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [2]
【内分泌障害】	2(3.5) [2]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
バセドウ病	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
甲状腺機能亢進症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
甲状腺機能低下症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	5(8.8) [6]	5(9.3) [5]	6(10.9) [7]
眼精疲労	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜出血	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜びらん	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
糖尿病網膜症	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	5(9.1) [5]
緑内障	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
黄斑浮腫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
視力低下	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
硝子体浮遊物	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-39 治療期第 1 期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
眼運動障害	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
正常眼圧緑内障	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	9(15.8) [12]	4(7.4) [4]	3(5.5) [3]
腹部不快感	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
腹部膨満	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
上腹部痛	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
下痢	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
腸憩室	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腸炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
びらん性胃炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	2(3.5) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃腸障害	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
過敏性腸症候群	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
機能性胃腸障害	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口腔粘膜血腫	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
軟便	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	3(5.3) [3]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
顔面浮腫	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
倦怠感	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
浮腫	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	5(9.1) [6]
胆石症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
肝嚢胞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
脂肪肝	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
胆嚢ポリープ	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【感染症および寄生虫症】	24(42.1) [32]	16(29.6) [21]	13(23.6) [14]
虫垂炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
気管支炎	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
結膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
膀胱炎	3(5.3) [4]	1(1.9) [2]	0(0.0) [0]
胃腸炎	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
ヘルペスウイルス感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]

表 2.7.6.26-39 治療期第 1 期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
インフルエンザ	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻咽頭炎	13(22.8) [14]	11(20.4) [13]	5(9.1) [5]
外耳炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
急性中耳炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯周炎	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [2]
咽頭炎	2(3.5) [2]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
副鼻腔炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
皮膚感染	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肛門膿瘍	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
顎膿瘍	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘリコバクター感染	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
ノロウイルス性胃腸炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	2(3.6) [3]
挫傷	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [2]
四肢外傷性切断	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【臨床検査】	6(10.5) [7]	4(7.4) [7]	3(5.5) [4]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
血中ブドウ糖増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中トリグリセリド増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中尿酸増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ミオグロビン増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	2(3.6) [2]
尿中ミオグロビン陽性	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
体重減少	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白血球数増加	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	5(8.8) [5]	4(7.4) [4]	4(7.3) [4]
糖尿病	4(7.0) [4]	3(5.6) [3]	2(3.6) [2]
高尿酸血症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高ホモシステイン血症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
食欲減退	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-39 治療期第 1 期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
【筋骨格系および結合組織障害】	5(8.8) [5]	6(11.1) [7]	4(7.3) [4]
関節痛	3(5.3) [3]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
関節炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
背部痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
筋肉痛	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
変形性関節症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
変形性脊椎症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
弾発指	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
椎間板突出	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
筋骨格硬直	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
椎間板障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
腱痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
皮膚の新生物	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
脂漏性角化症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	4(7.0) [5]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
浮動性めまい	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
体位性めまい	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
味覚異常	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頭痛	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
意識消失	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
頚動脈硬化症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
適応障害	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
尿管結石	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
頻尿	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
糖尿病性腎症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
急性腎不全	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【生殖系および乳房障害】	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
萎縮性外陰腟炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
前立腺炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	4(7.0) [7]	7(13.0) [7]	3(5.5) [3]
喘息	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-39 治療期第 1 期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
労作性呼吸困難	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻潰瘍	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胸膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
睡眠時無呼吸症候群	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	3(5.3) [4]	5(9.3) [5]	2(3.6) [2]
【皮膚および皮下組織障害】	8(14.0) [9]	3(5.6) [3]	2(3.6) [2]
接触性皮膚炎	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
異汗性湿疹	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
汗疹	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
そう痒症	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	1(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
老人性そう痒症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
乾皮症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【外科および内科処置】	1(1.8) [2]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
抜歯	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
静脈瘤手術	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
白内障手術	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
高血圧	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 18.0、被験者数(%) [件数]
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.26-40 治療期第 1 期に発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Total Events	7(12.3) [14]	6(11.1) [7]	9(16.4) [12]
【心臓障害】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
動悸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
心室性期外収縮	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【内分泌障害】	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
バセドウ病	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
甲状腺機能低下症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
視力低下	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
眼運動障害	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	2(3.5) [2]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
腹部不快感	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
びらん性胃炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
過敏性腸症候群	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
倦怠感	2(3.5) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
胆石症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【臨床検査】	2(3.5) [3]	2(3.7) [3]	2(3.6) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
血中ブドウ糖増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ミオグロビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
尿中ミオグロビン陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
体重減少	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
白血球数増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-40 治療期第 1 期に発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	3(5.5) [3]
糖尿病	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
高ホモシステイン血症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [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）】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
脂漏性角化症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
体位性めまい	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
味覚異常	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
急性腎不全	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
胸膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
異汗性湿疹	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 18.0、被験者数(%) [件数]
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 12.2-2 から引用

(3) 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

同意取得時からスクリーニング期及び治療期第 1 期に死亡例は認めなかった。

2) その他の重篤な有害事象

治療期第 1 期に発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.26-41 に要約した。

同意取得時からスクリーニング期に発現したその他の重篤な有害事象として、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 1 例 1 件（胆石症）を認めた。当該被験者は本事象により投与前に中止した。治療期第 1 期に発現したその他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 3 例 3 件（労作性呼吸困難、狭心症、前立腺炎）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 3 例 3 件（虫垂炎、尿管結石、静脈瘤手術）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 2 例 2 件（椎間板障害、心筋梗塞）の計 8 例 8 件を認めた。治療期第 1 期にペマフィブラート群で認められた事象は全て治験薬との因果関係を否定された。

表 2.7.6.26-41 治療期第 1 期に発現したその他の重篤な有害事象

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [a]		発現時用量	発現時期 (日) [b]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性 [c]
			報告用語	PT[a]						
プラセボ	K87716-OG010	男 83 歳	労作時息切れ	労作性呼吸困難	プラセボ	148	軽度	重篤	回復	関連あるとはいえない
	K87716-SK005	男 65 歳	労作性狭心症	狭心症	プラセボ	36	中等度	重篤	軽快	関連なし
	K87716-SM004	男 58 歳	急性前立腺炎	前立腺炎	プラセボ	144	中等度	重篤	回復	関連なし
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-GS002	男 69 歳	急性虫垂炎	虫垂炎	0.2 mg/日	145	高度	重篤	回復	関連なし
	K87716-NK001	男 72 歳	尿管結石	尿管結石	0.2 mg/日	57	軽度	重篤	回復	関連なし
	K87716-SK001	女 72 歳	左大伏在静脈高位結紮術、瘤切除術	静脈瘤手術	0.2 mg/日	57	中等度	重篤	回復	関連なし
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-NK011	男 66 歳	腰椎椎間板症の悪化	椎間板障害	0.4 mg/日	90	中等度	重篤	回復	関連なし
	K87716-NK016	女 74 歳	心筋梗塞	心筋梗塞	0.4 mg/日	16	高度	重篤	回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 18.0
b: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c:「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
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)14.3.2.4 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象を重要な有害事象とした。

治療期第 1 期に投与中止に至った有害事象として、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 4 例 4 件（心筋梗塞、浮動性めまい、急性腎不全、肝機能異常）を認めた。そのうち、急性腎不全及び肝機能異常は治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では治験薬を中止した有害事象を認めなかった。

(4) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液特殊検査値、内分泌検査値、尿一般検査値、生理学的検査値の治療期第 1 期のベースラインからの変化量について、いずれの治療群の各検査項目とも臨床的に問題となるような特記すべき変化又は傾向は認めなかった。

治療期第 1 期の臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数を表 2.7.6.26-42 に示した。

AST が基準値上限の 3 倍を上回った被験者はなく、ALT が基準値上限の 3 倍を上回った被験者は、プラセボ群で 1 例のみに認められた。

γ-GTP が基準値上限の 3 倍を上回った被験者は、プラセボ群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で認められた。なお、γ-GTP が基準値上限の 3 倍を上回ってはいないが、プラセボ群で 1 例が有害事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）と判断され、処置なく回復し、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。ALP が基準値上限の 2.5 倍を上回った被験者は、いずれの投与群でも認めなかった。

CK が基準値上限の 2.5 倍を上回った被験者は、プラセボ群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群、5 倍を上回った被験者は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のみに認められた。なお、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 2 例が有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）と判断された。1 例は、CK が基準値上限の 5 倍を上回っていたが、処置なく回復し、治験薬との因果関係は「関連あるとはいえない」と判断された。他の 1 例は、CK が基準値上限の 2.5 倍を上回ってはいないものの、治療期第 1 期において未回復であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超えた被験者は、各群の発現割合に大きな違いは見られなかった。なお、血清クレアチニンがカットオフ値（1.5 mg/dL）を超えてはいないが、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の 1 例が有害事象（血中クレアチニン増加）と判断された。治療期第 1 期において未回復であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

フィブリノゲンが基準値下限を下回った被験者は、ペマフィブラート投与群のみに認められた。Hb が 10.0 g/dL 未満となった被験者はいずれの群でも認めなかった。

ベースラインがカットオフ値での判定に該当しなかった被験者でも、上記と同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.26-42 治療期第 1 期の臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数

項目	Placebo (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
AST > ULN × 3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
AST > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALT > ULN × 3	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
ALT > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
γ-GTP > ULN × 3	4(7.0)	2(3.7)	0(0.0)
γ-GTP > ULN × 5	4(7.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALP > ULN × 2.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALP > ULN × 3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALP > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CK > ULN × 2.5	1(1.8)	2(3.7)	0(0.0)
CK > ULN × 5	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
CK > ULN × 10	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Serum Cr > 1.5 mg/dL	2(3.5)	1(1.9)	2(3.6)
Serum Cr > 2.0 mg/dL	0(0.0)	1(1.9)	1(1.8)
Fibrinogen < LLN × 1	0(0.0)	1(1.9)	2(3.6)
Fibrinogen < LLN × 0.75	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Fibrinogen < LLN × 0.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 10.0 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 8.0 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 6.5 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

被験者数(%)
ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限
ULN of AST: 40 IU/L/37℃、ALT: 45 IU/L/37℃、γ-GTP: 80(M) or 30(F) IU/L/37℃、ALP: 325 IU/L/37℃、CK: 270(M) or 150(F) IU/L/37℃、Serum Cr: 1.04(M) or 0.79(F) mg/dL
LLN of Fibrinogen: 155 mg/dL、Hb: 13.5(M) or 11.5(F) g/dL
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-1)表 12.4-1 から引用

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）

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与を受けた被験者 166 例を安全性解析対象集団とした。その内訳は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 57 例、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 54 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 55 例であった。

治験終了時までの治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 344.6（69.1）日、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 358.8（23.1）日、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 339.9（84.6）日

であった。

(2) 有害事象の分析

プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群における治療期第 1 期に発現した事象を除いた、治療期全体の有害事象発現割合を表 2.7.6.26-43 に、副作用発現割合を表 2.7.6.26-44 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.26-45（有害事象）及び表 2.7.6.26-46（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期全体の有害事象発現割合[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期に発現した事象を除く]（95%信頼区間）は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 81.8%（69.1、90.9）（45/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 77.8%（64.4、88.0）（42/54 例）ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 78.2%（65.0、88.2）（43/55 例）であった。有害事象発現割合は全ての群で同程度であった。

治療期全体で発現割合が 10.0%以上であった有害事象[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期に発現した事象を除く]の SOC 別の内訳は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で「感染症および寄生虫症」27.3%（15/55 例）、「代謝および栄養障害」16.4%（9/55 例）、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 14.5%（8/55 例）、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 12.7%（7/55 例）であった。ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群は「感染症および寄生虫症」42.6%（23/54 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」18.5%（10/54 例）、「胃腸障害」16.7%（9/54 例）、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 13.0%（7/54 例）、「眼障害」、「肝胆道系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」各 11.1%（6/54 例）であった。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群は「感染症および寄生虫症」34.5%（19/55 例）、「代謝および栄養障害」18.2%（10/55 例）、「臨床検査」14.5%（8/55 例）、「心臓障害」12.7%（7/55 例）、「眼障害」、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 10.9%（6/55 例）であった。

治療期全体で発現割合が 5.0%以上であった有害事象の PT 別の内訳は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で鼻咽頭炎 16.4%（9/55 例）、糖尿病（医師記載名: 糖尿病の悪化）及び上気道の炎症各 10.9%（6/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で鼻咽頭炎 24.1%（13/54 例）、上気道の炎症 11.1%（6/54 例）、糖尿病（医師記載名: 糖尿病の悪化）及び気管支炎各 7.4%（4/54 例）、糖尿病網膜症 5.6%（3/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で鼻咽頭炎 12.7%（7/55 例）、糖尿病（医師記載名: 糖尿病の悪化）10.9%（6/55 例）、糖尿病網膜症 9.1%（5/55 例）、上室性期外収縮、胆石症及び血中ミオグロビン増加各 5.5%（3/55 例）であった。

有害事象を程度別に集計した結果、高度の有害事象発現割合は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では認めず、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 5.6%（3/54 例）及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 1.8%（1/55 例）で

あった。中等度の有害事象発現割合は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 18.2%（10/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 9.3%（5/54 例）及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 12.7%（7/55 例）であった。軽度の有害事象発現割合は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 61.8%（34/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 63.0%（34/54 例）及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 60.0%（33/55 例）であった。

有害事象を時期別に集計した結果、治療期 0～12 週、12 週超～24 週、24 週超～36 週の有害事象発現割合は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 56.4%（31/55 例）、46.2%（32/52 例）、27.5%（14/51 例）であった。

ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では、それぞれ 40.7%（22/54 例）、44.4%（24/54 例）、25.9%（14/54 例）、並びに治療期 36 週超～48 週 35.2%（19/54 例）及び治療期 48 週超 13.7%（7/51 例）であった。

ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群では、それぞれ 23.6%（13/55 例）、48.1%（25/52 例）、25.5%（13/51 例）、並びに治療期 36 週超～48 週 31.4%（16/51 例）及び治療期 48 週超 12.0%（6/50 例）であった。

2) 副作用

治療期全体の副作用発現割合[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期に発現した事象を除く]（95%信頼区間）は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 21.8%（11.8、35.0）（12/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 20.4%（10.6、33.5）（11/54 例）ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 27.3%（16.1、41.0）（15/55 例）であった。副作用発現割合は全ての群で同程度であった。

治療期全体で発現割合が 5.0%以上であった副作用[プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期に発現した事象を除く]の SOC 別の内訳は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で「臨床検査」9.1%（5/55 例）、「代謝および栄養障害」7.3%（4/55 例）及び「皮膚および皮下組織障害」5.5%（3/55 例）であった。ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で「肝胆道系障害」5.6%（3/54 例）、並びにペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で「代謝および栄養障害」9.1%（5/55 例）、「肝胆道系障害」及び「臨床検査」各 7.3%（4/55 例）であった。

治療期全体で発現割合が 3.0%以上であった副作用の PT 別の内訳は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で糖尿病 3.6%（2/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で胆石症及び糖尿病各 3.7%（2/54 例）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で胆石症及び糖尿病各 5.5%（3/55 例）、血中ミオグロビン増加及び高ホモシステイン血症各 3.6%（2/55 例）であった。

副作用を程度別に集計した結果、高度の副作用はペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群のみに発現し、1.9%（1/54 例）であった。中等度の副作用発現割合はプラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 3.6%（2/55 例）及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 1.8%（1/55 例）であり、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では認めなかった。軽度の副作用発現割合は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/

日（1 日 2 回）群 14.5%（8/55 例）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群 18.5%（10/54 例）及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群 23.6%（13/55 例）であった。

副作用を時期別に集計した結果、治療期 0～12 週、治療期 12 週超～24 週、治療期 24 週超～36 週の副作用発現割合は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 12.7%（7/55 例）、5.8%（3/52 例）、7.8%（4/51 例）であった。

ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では、それぞれ 7.4%（4/54 例）、3.7%（2/54 例）、1.9%（1/54 例）、並びに治療期 36 週超～48 週 3.7%（2/54 例）及び治療期 48 週超 5.9%（3/51 例）であった。

ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群では、それぞれ 5.5%（3/55 例）、13.5%（7/52 例）、3.98%（2/51 例）、並びに治療期 36 週超～48 週 7.8%（4/51 例）及び治療期 48 週超 4.0%（2/50 例）であった。

表 2.7.6.26-43 治療期全体の有害事象 [a] の発現割合（安全性解析対象集団）

	P/0.2 mg/day (twice daily) (n =55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Events	45(81.8) [99]	42(77.8) [130]	43(78.2) [104]
95%CI	69.1,90.9	64.4,88.0	65.0,88.2

被験者数(%)[件数]
a: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期(プラセボ投与)に発現した事象を除く
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 12.2-3 から引用

表 2.7.6.26-44 治療期全体の副作用 [a] の発現割合（安全性解析対象集団）

	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Events	12(21.8) [17]	11(20.4) [14]	15(27.3) [20]
95%CI	11.8,35.0	10.6,33.5	16.1,41.0

被験者数(%)[件数]
a: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期(プラセボ投与)に発現した事象を除く
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 12.2-4 から引用

表 2.7.6.26-45 治療期全体で発現した有害事象 [a]（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Total Events	45(81.8) [99]	42(77.8) [130]	43(78.2) [104]
【血液およびリンパ系障害】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
鉄欠乏性貧血	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
脾腫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【心臓障害】	5(9.1) [5]	1(1.9) [1]	7(12.7) [12]
狭心症	2(3.6) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
大動脈弁狭窄	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
冠動脈硬化症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
心房粗動	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
徐脈	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
急性心不全	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
冠動脈狭窄	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
心筋梗塞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
動悸	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
上室性期外収縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(5.5) [3]
頻脈	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心室性期外収縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [2]
【耳および迷路障害】	2(3.6) [2]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
耳鳴	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
回転性めまい	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
外耳の炎症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【内分泌障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
甲状腺機能亢進症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【眼障害】	1(1.8) [1]	6(11.1) [8]	6(10.9) [7]
白内障	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
糖尿病網膜症	0(0.0) [0]	3(5.6) [3]	5(9.1) [5]
眼乾燥	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
緑内障	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
黄斑浮腫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
ぶどう膜炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
視力低下	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
眼運動障害	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
正常眼圧緑内障	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-45 治療期全体で発現した有害事象 a（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
【胃腸障害】	8(14.5) [11]	9(16.7) [12]	4(7.3) [4]
腹部不快感	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
腹部膨満	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
上腹部痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
裂肛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
痔瘻	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
慢性胃炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
便秘	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
下痢	0(0.0) [0]	1(1.9) [2]	1(1.8) [1]
腸炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
胃炎	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
びらん性胃炎	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
胃腸障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
裂孔ヘルニア	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
悪心	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯周病	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
大腸ポリープ	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
機能性胃腸障害	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
歯嚢胞	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0(0.0) [0]	3(5.6) [3]	0(0.0) [0]
胸痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
顔面浮腫	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
腫瘤	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	2(3.6) [2]	6(11.1) [7]	6(10.9) [7]
アルコール性肝疾患	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
胆管結石	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
胆石症	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	3(5.5) [3]
肝嚢障害	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
肝嚢胞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
脂肪肝	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
胆嚢ポリープ	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]

表 2.7.6.26-45 治療期全体で発現した有害事象 a（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
【免疫系障害】	2(3.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
季節性アレルギー	2(3.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	15(27.3) [19]	23(42.6) [32]	19(34.5) [22]
急性副鼻腔炎	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
虫垂炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
気管支炎	1(1.8) [1]	4(7.4) [5]	2(3.6) [2]
結膜炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
膀胱炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [2]	1(1.8) [1]
胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
単純ヘルペス	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ヘルペスウイルス感染	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
インフルエンザ	2(3.6) [2]	2(3.7) [2]	2(3.6) [2]
鼻咽頭炎	9(16.4) [10]	13(24.1) [15]	7(12.7) [8]
歯周炎	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	1(1.8) [2]
咽頭炎	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
歯髄炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腎盂腎炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
ヘリコバクター感染	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
腰筋膿瘍	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口腔ヘルペス	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	3(5.5) [3]	3(5.6) [3]	6(10.9) [8]
節足動物刺傷	2(3.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
骨折	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
損傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
裂傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
靭帯捻挫	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
挫傷	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	2(3.6) [4]
四肢外傷性切断	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
熱中症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
外傷後頚部症候群	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-45 治療期全体で発現した有害事象 a（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
【臨床検査】	8(14.5) [8]	7(13.0) [11]	8(14.5) [12]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
尿中アルブミン陽性	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
血中クレアチニン増加	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
血中ブドウ糖増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
血中尿酸増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [3]
Ｃ－反応性蛋白増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
グリコヘモグロビン増加	2(3.6) [2]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
眼圧上昇	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
血中ミオグロビン増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	3(5.5) [3]
尿中ミオグロビン陽性	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	2(3.6) [2]
白血球数増加	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
血中ホモシステイン増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
インターロイキン濃度増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	9(16.4) [9]	7(13.0) [7]	10(18.2) [10]
糖尿病	6(10.9) [6]	4(7.4) [4]	6(10.9) [6]
コントロール不良の糖尿病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
痛風	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
高尿酸血症	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	1(1.8) [1]
高ホモシステイン血症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
食欲減退	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
２型糖尿病	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	7(12.7) [7]	7(13.0) [8]	6(10.9) [6]
関節痛	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
関節炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
背部痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
側腹部痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
腰部脊柱管狭窄症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋骨格痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
筋肉痛	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-45 治療期全体で発現した有害事象 a（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
変形性関節症	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
関節周囲炎	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
変形性脊椎症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
腱鞘炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
椎間板突出	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
筋骨格硬直	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
椎間板障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
腱痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	2(3.6) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
胃癌	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
肝臓血管腫	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
皮膚の新生物	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【神経系障害】	3(5.5) [3]	5(9.3) [5]	3(5.5) [3]
糖尿病性ニューロパチー	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
浮動性めまい	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	2(3.6) [2]
体位性めまい	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
味覚異常	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
頭痛	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
緊張性頭痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
肘部管症候群	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【精神障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
うつ病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
不眠症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	1(1.8) [2]	2(3.7) [2]	2(3.6) [2]
尿管結石	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
頻尿	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
腎嚢胞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
尿閉	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿道狭窄	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
急性腎不全	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	7(12.7) [10]	10(18.5) [15]	3(5.5) [4]
喘息	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-45 治療期全体で発現した有害事象 a（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
胸膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
アレルギー性鼻炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
鼻漏	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
睡眠時無呼吸症候群	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
喘息発作重積	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	6(10.9) [9]	6(11.1) [9]	2(3.6) [2]
声帯の炎症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	8(14.5) [10]	6(11.1) [8]	3(5.5) [3]
接触性皮膚炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
異汗性湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
湿疹	2(3.6) [2]	1(1.9) [2]	1(1.8) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
嵌入爪	1(1.8) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
汗疹	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
そう痒症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
蕁麻疹	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
中毒性皮疹	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
皮脂欠乏症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
手皮膚炎	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【外科および内科処置】	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
前立腺手術	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
静脈瘤手術	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【血管障害】	1(1.8) [1]	3(5.6) [3]	1(1.8) [1]
高血圧	1(1.8) [1]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
内出血	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 18.0
被験者数(%)[件数]
a: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期(プラセボ投与)に発現した事象を除く
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.26-46 治療期全体で発現した副作用[a]（安全性解析対象集団）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
Total Events	12(21.8) [17]	11(20.4) [14]	15(27.3) [20]
【血液およびリンパ系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
脾腫	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【心臓障害】	2(3.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
狭心症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
心房粗動	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
耳鳴	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	1(1.8) [1]
視力低下	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
眼運動障害	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
上腹部痛	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
びらん性胃炎	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
悪心	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【肝胆道系障害】	1(1.8) [1]	3(5.6) [3]	4(7.3) [4]
胆管結石	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
胆石症	1(1.8) [1]	2(3.7) [2]	3(5.5) [3]
肝機能異常	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【臨床検査】	5(9.1) [5]	1(1.9) [2]	4(7.3) [5]
尿中アルブミン陽性	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
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(1.8) [1]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
Ｃ－反応性蛋白増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
グリコヘモグロビン増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中ミオグロビン増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
尿中ミオグロビン陽性	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
白血球数増加	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
血中ホモシステイン増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
インターロイキン濃度増加	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

表 2.7.6.26-46 治療期全体で発現した副作用 a（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 55)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
【代謝および栄養障害】	4(7.3) [4]	2(3.7) [2]	5(9.1) [5]
糖尿病	2(3.6) [2]	2(3.7) [2]	3(5.5) [3]
高ホモシステイン血症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
２型糖尿病	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	2(3.7) [2]	0(0.0) [0]
糖尿病性ニューロパチー	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
味覚異常	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【精神障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
不眠症	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(3.6) [2]
腎嚢胞	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
急性腎不全	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
胸膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	3(5.5) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒症	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
蕁麻疹	1(1.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]
高血圧	0(0.0) [0]	1(1.9) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 18.0
被験者数(%)[件数]
a: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日(1 日 2 回)群における治療期第 1 期(プラセボ投与)に発現した事象を除く
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 12.2-2 から引用

(3) 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

同意取得時から治療期終了までに死亡例は認めなかった。

2) その他の重篤な有害事象

治療期第 1 期完了後、新たな情報の追加により治療期第 1 期に重篤な有害事象として「胆管結石」が追加された。また、情報収集時に誤った情報を収集したことにより、中止に至った有害事象「心筋梗塞」が「鼻咽頭炎」に変更となった。

治療期全体で発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.26-47 に要約した。

治療期第 1 期に発現したその他の重篤な有害事象は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 3 例 3 件（労作性呼吸困難、狭心症、前立腺炎）、ペマフィ

ブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 4 例 4 件（虫垂炎、尿管結石、静脈瘤手術、胆管結石）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 2 例 2 件（椎間板障害、心筋梗塞）の計 9 例 9 件を認めた。重篤な有害事象のうち、胆管結石は治験薬の因果関係は否定されなかった。

治療期第 2 期に発現したその他の重篤な有害事象として、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 6 例 8 件（前立腺手術、尿閉、尿道狭窄、痔瘻、冠動脈狭窄、腰筋膿瘍、胃癌、狭心症）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 2 例 2 件（回転性めまい、喘息発作重積）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 2 例 5 件（大動脈弁狭窄、徐脈、冠動脈狭窄、急性心不全、腎盂腎炎）の計 10 例 15 件を認め、これらの事象は全て治験薬との因果関係は否定された。

なお、プラセボ群/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）の 1 例（被験者識別コード: K87716-OG010）は、治療期第 1 期に労作性呼吸困難、並びに治療期第 2 期に前立腺手術、尿閉及び尿道狭窄を発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.26-47 治療期全体で発現したその他の重篤な有害事象

群	被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 [a]		発現時用量	発現時期 (日) [b]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性 [c]
			報告用語	PT[a]						
治療期第 1 期										
プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-OG010	男 83 歳	労作時息切れ	労作性呼吸困難	プラセボ	148	軽度	重篤	回復	関連あるとはいえない
	K87716-SK005	男 65 歳	労作性狭心症	狭心症	プラセボ	36	中等度	重篤	回復	関連なし
	K87716-SM004	男 58 歳	急性前立腺炎	前立腺炎	プラセボ	144	中等度	重篤	回復	関連なし
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-GS002	男 69 歳	急性虫垂炎	虫垂炎	0.2 mg/日	145	高度	重篤	回復	関連なし
	K87716-NK001	男 72 歳	尿管結石	尿管結石	0.2 mg/日	57	軽度	重篤	回復	関連なし
	K87716-SK001	女 72 歳	左大伏在静脈高位結紮術、瘤切除術	静脈瘤手術	0.2 mg/日	57	中等度	重篤	回復	関連なし
	K87716-SU021	男 86 歳	胆管結石	胆管結石	0.2 mg/日	85	高度	重篤	回復	関連あるかもしれない
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-NK011	男 66 歳	腰椎椎間板症の悪化	椎間板障害	0.4 mg/日	90	中等度	重篤	回復	関連なし
	K87716-NK016	女 74 歳	心筋梗塞	心筋梗塞	0.4 mg/日	16	高度	重篤	回復	関連なし
治療期第 2 期										
プラセボ /0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-OG010	男 83 歳	前立腺肥大の手術	前立腺手術	0.2 mg/日	225	中等度	重篤	回復	関連なし
			尿閉	尿閉	0.2 mg/日	262	中等度	重篤	回復	関連なし
			尿道狭窄	尿道狭窄	0.2 mg/日	304	中等度	重篤	回復	関連なし
	K87716-AM007	男 48 歳	痔瘻	痔瘻	0.2 mg/日	289	中等度	重篤	軽快	関連なし
	K87716-MD003	男 63 歳	左右冠動脈狭窄	冠動脈狭窄	0.2 mg/日	197	軽度	重篤	回復	関連なし
	K87716-TC018	男 64 歳	腸腰筋膿瘍	腰筋膿瘍	0.2 mg/日	192	中等度	重篤	軽快	関連なし
	K87716-TM003	女 73 歳	胃癌（前庭部癌）	胃癌	0.2 mg/日	351	中等度	重篤	軽快	関連なし
	K87716-TN011	男 59 歳	狭心症	狭心症	0.2 mg/日	234	中等度	重篤	未回復	関連なし
0.2 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-AM008	男 67 歳	めまい発作	回転性めまい	0.2 mg/日	266	中等度	重篤	回復	関連なし
	K87716-NT003	女 79 歳	気管支喘息重積発作	喘息発作重積	0.2 mg/日	328	高度	重篤	回復	関連なし
0.4 mg/日 (1 日 2 回)	K87716-MS001	男 83 歳	大動脈弁狭窄症の悪化	大動脈弁狭窄	0.4 mg/日	350	中等度	重篤	回復	関連あるとはいえない
			徐脈	徐脈	0.4 mg/日	350	軽度	重篤	回復	関連あるとはいえない
			冠動脈狭窄	冠動脈狭窄	0.4 mg/日	350	軽度	重篤	回復	関連あるとはいえない
			急性非対償性心不全	急性心不全	0.4 mg/日	350	中等度	重篤	軽快	関連あるとはいえない
	K87716-OG008	女 79 歳	腎盂腎炎	腎盂腎炎	0.4 mg/日	297	中等度	重篤	回復	関連あるとはいえない

a: MedDRA/J Ver. 18.0

b: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算

c: 「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

K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2) 14.3.2.4、表 12.2-5 及び表 12.2-6 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

治験薬を中止した有害事象、低血糖症、注目すべき有害事象を重要な有害事象とした。

治療期第 1 期に治験薬を中止した有害事象として、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 4 例 4 件（鼻咽頭炎、浮動性めまい、急性腎不全、肝機能異常）を認めた。そのうち、急性腎不全及び肝機能異常は治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群では治験薬を中止した有害事象を認めなかった。

治療期第 2 期に治験薬を中止した有害事象として、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 4 例 4 件（尿道狭窄、湿疹、腰筋膿瘍、狭心症）、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群に 3 例 3 件（喘息発作重積、発疹、胆管結石）及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群に 1 例 1 件（うつ病）を認めた。そのうち、湿疹及び胆管結石は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液特殊検査値、内分泌検査値、尿一般検査値、生理学的検査値の治療期全体のベースラインからの変化量について、いずれの治療群の各検査項目とも臨床的に問題となるような特記すべき変化又は傾向は認めなかった。

治療期全体の臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数を表 2.7.6.26-48 に示した。

AST が基準値上限の 3 倍を上回った被験者は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 2 例に認められ、1 例は基準値上限の 5 倍を上回り、有害事象による変動と判断された。基準値上限の 5 倍を上回った被験者の増加は重篤な有害事象（胆管結石）による変動と判断され、治験薬との関連性は「関係あるかもしれない」と判断された。他の 1 例は有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）と判断され、下部消化管内視鏡検査の際に使用した薬剤によるものと考えられることから、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

ALT が基準値上限の 3 倍を上回った被験者は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 1 例に認められた。

γ-GTP が基準値上限の 3 倍を上回った被験者は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 4 例及び 3 例に認められた。

ALP が基準値上限の 2.5 倍を上回った被験者は、いずれの投与群でも認めなかった。

CK が基準値上限の 2.5 倍を上回った被験者は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 2 例及び 4 例に認められ、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の各 1 例は基準値上限の 5 倍を上回り、有害事象による変動と判断された。プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の被験者は有害事象（筋肉痛）による増加であり、肉体作業によるものであるため、治験薬との

関連性は「関連なし」と判断された。ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の被験者は有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）と判断され、治験薬継続後に回復したため、関連性は「関連あるとはいえない」と判断された。

血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を上回った被験者は、各群で 2 例に認められ、そのうち各群 1 例で血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を上回り、いずれも有害事象による変動と判断された。プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の被験者は有害事象（尿閉）及び（尿道狭窄）によるものと判断されており、いずれも PVP による影響のため、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群の被験者は有害事象（尿管結石）によるものと判断され、尿管結石の既往を有したことから治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の被験者は有害事象（急性腎不全）によるものと判断され、治験薬との関連が疑われる血清ミオグロビン上昇が影響していることから、治験薬との関連性は「おそらく関連あり」と判断された。

フィブリノゲンが基準値下限を下回った被験者は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 1 例、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で 3 例に認められた。

Hb が 10.0 g/dL 未満となった被験者は、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 2 例に認められた。1 例は有害事象（胃癌）に伴う出血による変動と判断され、胃癌の進行状況より治験薬との関連は考えにくいことから、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。他の 1 例は有害事象（鉄欠乏性貧血）による変動と判断され、治験薬の投与開始前後で症状の変化がないため、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.26-48 治療期全体の臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数

	P/0.2 mg/day (twice daily) (n = 57)	0.2 mg/day (twice daily) (n = 54)	0.4 mg/day (twice daily) (n = 55)
AST > ULN × 3	0(0.0)	2(3.7)	0(0.0)
AST > ULN × 5	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
ALT > ULN × 3	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)
ALT > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
γ-GTP > ULN × 3	4(7.0)	3(5.6)	0(0.0)
γ-GTP > ULN × 5	4(7.0)	1(1.9)	0(0.0)
ALP > ULN × 2.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALP > ULN × 3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ALP > ULN × 5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CK > ULN × 2.5	2(3.5)	4(7.4)	0(0.0)
CK > ULN × 5	1(1.8)	1(1.9)	0(0.0)
CK > ULN × 10	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Serum Cr > 1.5 mg/dL	2(3.5)	2(3.7)	2(3.6)
Serum Cr > 2.0 mg/dL	1(1.8)	1(1.9)	1(1.8)
Fibrinogen < LLN × 1	0(0.0)	1(1.9)	3(5.5)
Fibrinogen < LLN × 0.75	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Fibrinogen < LLN × 0.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 10.0 g/dL	2(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 8.0 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hb < 6.5 g/dL	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

被験者数(%)
ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限
ULN of AST: 40 IU/L/37℃、ALT: 45 IU/L/37℃、γ-GTP: 80(M) or 30(F) IU/L/37℃、ALP: 325 IU/L/37℃、CK: 270(M) or 150(F) IU/L/37℃、Serum Cr: 1.04(M) or 0.79(F) mg/dL
LLN of Fibrinogen: 155 mg/dL、Hb: 13.5(M) or 11.5(F) g/dL
K-877-16(資料 5.3.5.1-6-2)表 12.2-25 から引用

2.7.6.26.6.3 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

治療期以降に発現した重篤な有害事象 18 例 24 件の概要を以下に叙述した。

（1）「虫垂炎」[K87716-GS002、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）

被験者識別コード: K87716-GS002

人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 69、腹囲（cm）: 93.0、身長（cm）: 151.5

体重（kg）: 62.2、BMI（kg/m^2）: 27.1

飲酒習慣: 25 g/日 毎日、喫煙習慣: 吸わない

既往歴: なし

合併症: 高血圧症、不眠症、2 型糖尿病、糖尿病性腎症 3 期

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

有害事象名: 急性虫垂炎
MedDRA 基本語: 虫垂炎
MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 145、持続期間（日）: 15
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（145 日目～152 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬の作用機序からは急性虫垂炎が発生することは考えにくい。

前治療薬: なし
併用薬: カデュエット配合錠 4 番[a]、ディオバン錠 40 mg[a]、グラクティブ錠 50 mg[a]、マイスリー錠 10 mg[a]、プルゼニド錠 12 mg[a]、ニカルジピン塩酸塩注射液 2 mg「FY」、ビカネイト輸液 500 mL、ボルタレンサポ、フィジオ 140 輸液 500 mL、ビタミン B1 注「日医工」10 mg、リン酸リボフラビンナトリウム注射液 10 mg、ビタミン B6 注「日医工」10 mg、ビタミン B12 注「日医工」1 mg、ビーシー注 500 500 mg、チエナム点滴静注用 0.5 g、ビーフリード輸液 500 mL、ソルデム 3A 輸液 500 mL、セフメタゾールナトリウム点滴静注用バック 1 g、インフルエンザ HA ワクチン「フルービック HA シリンジ」、ロキソニン錠 60 mg、レバミピド OD 錠 100 mg「明治」、リバロ OD 錠 2 mg、ミカムロ配合錠 AP、フルマリン静注用 1 g、クラビット錠、ニューモバックス NP 0.5 mL

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 腱痛（40、3）、関節痛（43、3）、便秘（136、31）、胆石症（371、44）

経緯:

2014/11/22　軽度の腹痛、便秘を自覚。

2014/11/25　内科受診。右下腹部圧痛あり。腹部 X-P にて便、ガスの貯留認めプルゼニド錠 12 mg（頓用）2 錠/回で処方される。

2014/12/01　規定来院日。便秘、腹満持続。発熱なし。CT 検査実施後外科受診。急性虫垂炎と診断。手術のため入院。昨夜からの絶食継続。12/1 より絶食に伴い服薬中止。
セフメタゾールナトリウム点滴用静注用バッグ 1 g、フィジオ 140 輸液 500 mL 輸液実施。夕方緊急手術。腹腔鏡下虫垂切除術実施。手術時に、回盲部から右骨盤底にかけて大網の強固な癒着を認めた。虫垂は一見したところ、どこにあるのか不明であった。摘出した虫垂から、虫垂腫瘍が疑われたので念のため病理検査へ提出した。

2014/12/02　術後 1 日目。創部痛あり。腹部膨隆、鼓腸あり。腸蠕動聴取不可。絶食持続。フルマリン静注用 1 g、抗生剤を夕方よりチエナム点滴静

	注用 0.5 g に変更。ロキソニン錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg 使用。
2014/12/03	12/3 の朝より食事開始と共に服薬再開。腹部膨隆、鼓腸軽度。 12/3 より、ペマフィブラート、リバロ錠 2 mg、ミカムロ配合錠 AP の内服開始。
2014/12/04	発熱なくバイタル安定も、チエナム投与にもかかわらず WBC、CRP の上昇あり。腹部 CT で遺残膿瘍を疑わせる所見あり。留置ドレーンは膿瘍部を介していないため、保存的治療では改善が見込めないと判断。緊急再ドレナージ手術施行。右下腹部壁側腹膜、骨盤底に大網や盲腸の癒着を認め剥離。穿孔はなく虫垂断端周囲の遺残膿瘍洗浄後再度ドレーン留置。手術に伴い 12/4 の夕より再度絶食開始し服薬中止。
2014/12/05	発熱なし。WBC、CRP 高値も軽快傾向。胸部 X-P では鬱血所見、腹部は腸管麻痺軽度あり。絶食継続も NG チューブ抜去し氷片摂取許可あり。
2014/12/06	発熱なし、腹痛なし、ドレーン排液は漿液性で感染所見なし。水分 500 mL まで許可。排ガス、排便あり経過順調。セフメタゾールナトリウム点滴用静注用バッグ 1 g 実施。
2014/12/07	セフメタゾールナトリウム点滴用静注用バッグ 1 g 実施。
2014/12/08	発熱なく、バイタル安定。右下腹部の圧痛も増悪なし。胸部 X-P、採血結果良好。セフメタゾールナトリウム点滴用静注用バッグ 1 g 実施。
2014/12/09	バイタル安定。虫垂の病理検査の結果、炎症のみで悪性所見はなし。本日昼より流動食を開始、内服を再開。治験薬は夕方分より再開。
2014/12/10	腹部創痛なし、右下腹部も改善。ドレーンを抜去し、培養検査に提出した。クラビット錠 4 日分処方。一般食を再開。
2014/12/13	臍部、ドレーン抜去部を閉創。
2014/12/15	術後の経過、経口摂取も良好。12/13 の採血結果に問題なかったため退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬の作用機序からは急性虫垂炎が発症することは考えにくく、現時点で治験薬との因果関係は否定する。

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。

(2)「尿管結石」[K87716-NK001、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-NK001
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 72、腹囲（cm）: 98.0、身長（cm）: 180.8

体重（kg）: 82.2、BMI（kg/m^2）: 25.1
飲酒習慣: 20 g/日 週 7 回、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 糖尿病網膜症、2 型糖尿病、高血圧症、高尿酸血症、胃潰瘍、慢性胃炎、逆流性食道炎、白癬

有害事象名: 尿管結石
MedDRA 基本語: 尿管結石
MedDRA 器官別大分類: 腎および尿路障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 57、持続期間（日）: 61
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 尿管結石の既往があるため。

前治療薬: なし
併用薬: アダラート CR 錠 40 mg[a]、エカード配合錠 HD[a]、アロシトール錠 100 mg[a]、ガスコン錠 80 mg[a]、ゼチーア錠 10 mg[a]、スイニー錠 100 mg[a]、セイブル錠 50 mg[a]、ボルタレンサポ 50 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: なし

経緯:

2002	尿管結石のため入院。処置内容等不明。
2014/05/01	治験薬投与開始。
2014/06/26	腹痛のため他院受診。尿管結石と診断され、7/9 に ESWL 施行予定となった。
2014/07/09	ESWL 施行。
2014/08/上旬	1 ヶ月後検査にて尿管結石が確認されたため、入院し経尿道的結石破砕術を予定。
2014/08/21	入院、経尿道的結石破砕術施行。
2014/08/25	退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
尿管結石の既往があるため、今回の事象はそれに由来するものと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。

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。

（3）「椎間板障害」[K87716-NK011、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-NK011
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 66、腹囲（cm）: 95.5、身長（cm）: 165.3
体重（kg）: 77.0、BMI（kg/m^2）: 28.2
飲酒習慣: 17.5 g/日　週 3 日、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 経皮的冠動脈形成術
合併症: 糖尿病性腎症、2 型糖尿病、高血圧症、狭心症、胆のうポリープ、腎結石症、難治性逆流性食道炎、アレルギー性鼻炎、腰椎椎間板症、睡眠時無呼吸症候群

有害事象名: 腰椎椎間板症の悪化
MedDRA 基本語: 椎間板障害
MedDRA 器官別大分類: 筋骨格系および結合組織障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 90、持続期間（日）: 29
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（106 日目～117 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験参加前より腰痛を患っており、日常生活内で起きた悪化と判断する。

前治療薬: なし
併用薬: ゼチーア錠 10 mg[a]、グルコバイ錠 100 mg[a]、エカード配合錠 HD[a]、アムロジン錠 5 mg[a]、タケプロン OD 錠 15 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、プラビックス錠 75 mg[a]

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: なし

経緯:

2013/01	腰痛発現。
2014/08/08	ペマフィブラート（治療期第 1 期）服薬開始。
2014/11/05	腰痛悪化のため、A 医療センター受診。MRI 検査の結果、腰椎椎間板症と診断され、11/20 入院、11/21 手術予定となる。
2014/11/20	入院。
2014/11/21	手術実施。本日朝から治験薬休薬。
2014/12/03	退院。本日朝より治験薬再開。
2014/12/05	来院。経過良好であることを確認。

因果関係判定の治験担当医師の見解:

治験参加前より腰痛を患っており、日常生活内で起きた悪化と判断する。

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。

（4）「心筋梗塞」[K87716-NK016、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-NK016
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 74、腹囲（cm）: 96.0、身長（cm）: 159.1
体重（kg）: 62.3、BMI（kg/m^2）: 24.6
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、2 型糖尿病、高血圧症、アレルギー性鼻炎、不眠症

有害事象名: 心筋梗塞
MedDRA 基本語: 心筋梗塞
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 16、持続期間（日）: 44
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 治験薬投与終了後発現、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 嘔吐や水様便による脱水が誘引となった事象と考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。

前治療薬: なし
併用薬: ゼチーア錠 10 mg[a]、セイブル錠 50 mg[a]、プロラノン点眼液 [a]、インフルエンザ HA ワクチン化血研 [a]

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（3、10）

経緯:
2014/11/11　ペマフィブラート（治療期第 1 期）服薬開始。
2014/11/14　感冒による嘔吐や水様便の症状にて来院。
2014/11/21　水様便は断続的に継続。本人の希望により同意撤回、本日夕より治験薬中止となる。
2014/11/26　中止時検査実施。体調不良等はなかったが、心電図検査にて T 波異常を確認。精査目的で A センターへ紹介。
2014/12/01　A センター受診し、心筋梗塞と診断、入院加療となる。冠動脈造影

実施し、右冠動脈閉塞を確認。発作性心房細動も認めたため、心原性塞栓による心筋梗塞と判断し、血栓溶解のため、ワーファリン及びアスピリンを開始。
2014/12/03　筋肉内血腫が形成されたため、ワーファリンを休薬。
2014/12/19　筋肉内血腫が軽快したため、ワーファリン再開。冠動脈造影を実施し、血栓の消失を確認。
2014/12/24　被験者より電話にて退院した旨聴取。
2015/01/08　当院を受診し、回復を確認。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
嘔吐や水様便による脱水が誘引となった事象と考えられ、治験薬との因果関係はないと判断する。

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。

（5）「労作性呼吸困難」[K87716-OG010、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群:プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-OG010
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 83、腹囲（cm）: 79.0、身長（cm）: 164.6
体重（kg）: 50.5、BMI（kg/m^2）: 18.6
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 心筋梗塞、胆のう摘出術、経皮的冠動脈形成術、盲腸摘出
合併症: 2 型糖尿病、不眠症、前立腺肥大症、腰痛症、慢性膵炎、便秘症、甲状腺機能低下症、高血圧、慢性腎不全、喘息、白内障、緑内障、慢性腸炎

有害事象名: 労作時息切れ
MedDRA 基本語: 労作性呼吸困難
MedDRA 器官別大分類: 呼吸器、胸郭および縦隔障害
発現時用量: プラセボ
発現時期（日）: 148、持続期間（日）: 22
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 重篤な有害事象に関する報告書第 1 報では基礎疾患として高血圧があり、加えて治験薬を内服しているため治験薬との因果関係あるかもしれないと判定していた。しかしその後再考の末、治験薬服用との時間的関連性はない可能性が高いと判断した。

前治療薬: なし
併用薬: パナルジン錠 100 mg[a]、アダラート CR 錠 20 mg[a]、アジルバ錠 20 20 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ウェルビー錠 5 mg[a]、ラシックス錠 20 mg[a]、硝酸イソソルビドテープ 40 mg[a]、モーラステープ L40 mg[a]、スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入 [a]、アドエア 250 ディスカス [a]、含嗽用ハチアズレ顆粒 0.1%[a]、カモスタットメシル酸塩錠 [a]、コスパノン錠 40 mg[a]、ブロチゾラム錠 0.25 mg[a]、キプレス錠 10 mg[a]、マグミット錠 250 mg[a]、ボルタレンサポ 25 mg[a]、ロキソニンテープ 50 mg[a]、ガスター錠 20 mg[a]、リーゼ錠 5 mg[a]、レボチロキシン Na 錠 [a]、セルベックスカプセル 50 mg[a]、アリーゼ S 配合錠 [a]、ガスモチン錠 5 mg[a]、アボルブカプセル 0.5 mg[a]、ハルナール D 錠 0.2 mg[a]、ナボールテープ 15 mg[a]、ユリーフ錠 4 mg[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、サクシゾン静注用 500 mg、アミノフィリン静注、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg、レスタミンコーワクリーム 1%、ダイアート錠 30 mg、フロセミド注射液 20 mg、メプチンエアー10 μg、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na125 mg、センノシド錠 12 mg、グリセリン浣腸「ムネ」60、ロヒプノール錠 1 mg、セフォチアム塩酸塩点滴 1 g バッグ NP、ソルデム 3A 輸液 500 mL、カルバゾクロムスルホン酸 Na 静注 100 mg、トラネキサム酸注射液 1000 mg 10%、レプチラーゼ注 2 単位 2 mL、ポタコール R 輸液、クラビット錠 250 mg、パリエット錠、アルサルミン細粒 90%、カロナール錠 300、セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バッグ、クエン酸第一鉄 Na 錠、セフジトレンピボキシル錠 100 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 老人性そう痒症（149、7）、喘息（151、47）、浮腫（153、3）、鼻咽頭炎（151、5）、前立腺手術（225、33）、尿閉（262、7）、尿道狭窄（304、17）、鉄欠乏性貧血（305、16）

経緯:

2014/08/26	K877-16 試験の治験の同意を取得し、治験開始。
2014/09/30	無作為化割付けされ、治験薬（0.2 mg/日、0.4 mg/日）又はプラセボの服薬開始となる。
2015/02/17	規定来院実施（服薬開始後 20 週経過）。特に変化なし。
2015/02/23	労作時息切れを自覚。（2～3 分歩くと息切れが起こる程度）
2015/02/24	労作時息切れの継続により来院し、精査目的のために入院となる。胸部レントゲン、心臓エコーは、有意所見なし。心電図も変化なし（I° 房室ブロックのみ）。
2015/02/25	労作時息切れ継続。
2015/02/26	心臓カテーテル検査を実施。1993 年の経皮的冠動脈形成術施行部位、ステント内再狭窄認めず。
2015/02/27	喘息発作発現（SPO2 87%～89%）。主治医の指示で、サクシゾン静注用 250 mg、アミノフィリン注射用 250 mg 投与、酸素カニューラ 3 L 使用にて喘鳴消失。なお喘息発作の程度については軽度であり入院処置を要するような事象ではなかった。また喘息発作の発症は、定

期使用のアドエア及びスピリーバを 2/26 朝より使用していなかったことが原因である可能性が高いと判断。

2015/03/01　顔面・手背軽度浮腫発現。明らかな体重の増加なし。ダイアート錠 30 mg、フロセミド注射 20 mg 投与。呼吸苦消失のため、酸素終了。

2015/03/03　浮腫消失。労作時息切れ軽減にて退院となる。

2015/03/17　規定来院実施。喘息発作が 2 回再発したが、近医にて投薬を受け改善。
労作時息切れも消失のため、追跡終了となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
労作時息切れと浮腫との関連性については不明であり、2 事象との間の関連性は完全には否定しきれないと判断した。そのため、2015 年 3 月 1 日に実施した浮腫に対して実施した薬剤治療が、治療のための入院に該当するため、2015 年 3 月 2 日に労作時息切れを重篤な有害事象の報告対象と判断した。治験薬との因果関係については、治験薬服薬後からの時間的関連性がほとんどないと考えられるため、否定的である。

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。

(6)「静脈瘤手術」[K87716-SK001、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-SK001
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 72、腹囲（cm）: 96.5、身長（cm）: 146.7
体重（kg）: 56.0、BMI（kg/m^2）: 26.0
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 高血圧症、頸動脈硬化症、高尿酸血症、糖尿病性末梢神経障害、脂肪肝、腰痛症、変形性膝関節症、便秘症、2 型糖尿病、両側下肢静脈瘤、カタル性結膜炎、白内障、狭心症、第 4 腰椎すべり症、分泌性流涙症

有害事象名: 左大伏在静脈高位結紮術、瘤切除術
MedDRA 基本語: 静脈瘤手術
MedDRA 器官別大分類: 外科および内科処置
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 57、持続期間（日）: 2
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 同意取得前からの合併症として存在しており、手術治療も検討

されていた。今回、特に症状悪化はないが本人より左下肢手術を希望された。

前治療薬: なし
併用薬: レザルタス配合錠 HD（オルメサルタンメドキソミル、アゼルニジピン）[a]、トリクロルメチアジド錠 2 mg[a]、フェブリク 20 mg[a]、オルメテック錠 20 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ロキソニンテープ[a]、ツムラ［62］防風通聖散エキス顆粒[a]、セレコックス錠［100 mg］[a]、［25 mg］リリカカプセル[a]、タケプロン OD 錠 15[a]、ガチフロ点眼液 0.3%[a]、（後）オドメール点眼液 0.1%[a]、ラクリミン点眼液 0.05%[a]、クレストール［2.5 mg］[a]、グリクラジド 20 mg[a]、エクア錠 50 mg[a]、セフマゾン 1 g、ロキソニン錠 60 mg、サイトテック錠 200、オパルモン錠 5 μg、センノサイド錠 12 mg、クラビット錠 500 mg、ツムラ麦門冬湯エキス顆粒、ツムラ竹じょ温胆湯エキス顆粒、インフルエンザ HA ワクチン、ビーソフテン油性クリーム、リマプロストアルファデクス錠 5 μg、オパルモン錠 5 μg、（後）プロラノン点眼液 0.1%

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（56、29）、変形性脊椎症（62、304）、上気道の炎症（211、15）

経緯:

2012/01/26	他院心臓血管外科初診、両側下肢静脈瘤の診断。 保存的治療と手術治療の説明を受け、被験者希望にて保存的に経過観察。
2013/09/25	被験者希望により右下肢高位結紮術・瘤切除術施行。
2014/03/14	当該治験文書による同意取得。
2014/03/20	観察期開始。
2014/04/25	ペマフィブラート（治療期第 1 期）投与開始。
2014/06/20	被験者より左下肢静脈瘤についても手術の希望あり、他院心臓血管外科へ入院し、左大伏在静脈高位結紮術・瘤切除術施行。
2014/06/21	術後合併症なく、退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
両側下肢静脈瘤は同意取得前からの合併症であり、手術も治療の選択肢の 1 つであった。
今回は特に症状悪化はないが、被験者より左下肢静脈瘤の治療としても手術を希望され、入院加療に至った。よって治験薬との因果関係は否定できる。

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。

（7）「狭心症」[K87716-SK005、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

被験者識別コード: K87716-SK005
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 65、腹囲（cm）: 98.5、身長（cm）: 165.7
体重（kg）: 74.0、BMI（kg/m^2）: 27.0
飲酒習慣: 14 g/日 週 6 回、喫煙習慣: 吸う（5 本/日）
既往歴: 虫垂摘出、脳梗塞
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症

有害事象名: 労作性狭心症
MedDRA 基本語: 狭心症
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: プラセボ
発現時期（日）: 36、持続期間（日）: 253
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 狭窄の状況から発症に至る時間的推移を考えると治験薬投与後に急速に出現したとは考えにくい。よって治験薬との因果関係は否定できる。2015/1/5　心電図での不整脈は PCI に伴うものであるため追跡不要。2015/8/4 残存病変に再 PCI、治療終了にて回復とした。

前治療薬: ベザフィブラート SR 錠 200 mg
併用薬: アジルバ錠 40 mg[a]、アダラート CR 錠 20 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、エクア錠 50 mg[a]、ブロプレス錠 12[a]、ニフェランタン CR 錠 40[a]、プラビックス錠 75 mg、パリエット錠 10 mg、クレストール錠 2.5 mg、ニューモバックス、エンピナース・p 錠 18000、デキストロメトルファン臭化水素酸塩錠 15 mg「NP」、カルボシスティン錠 500 mg「トーワ」、キプレス錠 10 mg、エトドラク錠 100 mg「タイヨー」、イサロン錠 100 mg、メロキシカム錠 10 mg「サワイ」

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 上気道の炎症（79、14）、腱鞘炎（304、55）、脂肪肝（337、22）

経緯:

2014/09/04	治験参加目的にてパネル会社より紹介、当院初診。 問診及び他院での臨床検査結果より適格性あり、当該文書による同意取得。（冠動脈疾患なし）
2014/09/29	観察期開始。スクリーニング検査にて心電図実施（正常）。
2014/11/05	0 週検査にて心電図実施（正常）。ペマフィブラート（治療期第 1 期）投与開始。
2014/12/08	4 週検査にて心電図実施（正常）。歩行時に胸の重い感じがあるとの訴えあり、心臓超音波検査を実施されるが特に異常なく、冠状動脈

CT 予定となる。

2014/12/10　冠状動脈 CT 実施。右冠動脈と左冠動脈に狭窄を認め（Seg 1、Seg 2、Seg 7、Seg 15: 中等度、Seg 6、Seg 13: 高度）、循環器科医による労作性狭心症診断。
冠動脈ステント留置術を踏まえて、冠動脈造影検査を薦められた。

2014/12/11　抗血小板薬の追加処方としてプラビックス錠開始。

2014/12/24　12/25 冠動脈造影検査及び状況により冠動脈ステント留置術のため、前日入院した（11:20）。

2014/12/25　冠動脈造影検査により Seg 15: 75%、Seg 6: 90%、Seg 3: 25%の狭窄を認め、Seg 6 に対し冠動脈ステント（Xience）留置術が施行された。Seg 15 に対しては 2015 年 8 月頃に冠動脈ステント留置術予定とし、経過観察となった。

2014/12/27　術後経過に問題なく、退院した。

2015/01/05　8 週検査にて心電図実施、心室期外収縮を認める。同日の循環器内科再診にて特に胸部症状もなく、不整脈についてはホルター心電図を検討されるが、被験者の都合に伴い、後日実施となる。また循環器内科担当医の判断にて、LDL コレステロール値のコントロールのため、クレストール導入となった。

2015/01/06　クレストール錠（2.5 mg/日）開始。

2015/01/14　ホルター心電図装着（～2015/1/15 まで）

2015/02/04　12 週検査にて心電図検査実施、心室期外収縮も消失しほぼ正常化。
同日の循環器内科再診にてホルター心電図の解析結果も確認されるが、大きな異常はなく、不整脈については冠動脈ステント留置術の影響による一過性のものと思われる。
今後も糖尿病内分泌センター及び循環器内科にて定期受診とする。

2015/08/19　40 週来院。冠動脈ステント留置術後、特に症状再燃なく経過。関連病院　循環器内科担当医より、フォロー状況について下記の報告あり。
・2015 年 8 月 4 日　追跡冠動脈造影により再狭窄は認めなかったが、残存狭窄に対し冠動脈ステント（Xience 2）留置術を施行され、改善した（Seg 15：75%⇒0%）
・2015 年 8 月 8 日　術後合併症もなく、退院。
40 週検査にて心電図検査実施、異常なし。
今後も糖尿病内科及び循環器内科にて定期フォローとする。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
狭窄の状況から発症に至る時間的推移を考えると、治験薬投与後に急速に出現したとは考えにくく、治験薬との因果関係は否定できると判断している。

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。

（8）「前立腺炎」[K87716-SM004、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-SM004
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 58、腹囲（cm）: 95.0、身長（cm）: 161.3
体重（kg）: 75.0、BMI（kg/m^2）: 28.8
飲酒習慣: アルコール 25 g/日　週 3～4 日、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 虫垂摘出術
合併症: 高血圧症、アルコール性脂肪肝、肥満症、高尿酸血症、肝嚢胞、右腎嚢胞、動脈硬化症、花粉症、2 型糖尿病、眼精疲労、慢性歯周炎、う蝕症第 3 度急性化膿性歯髄炎、飛蚊症、前立腺肥大症、大腸憩室、脾腫、足白癬、左足底母斑

有害事象名: 急性前立腺炎
MedDRA 基本語: 前立腺炎
MedDRA 器官別大分類: 生殖系および乳房障害
発現時用量: プラセボ
発現時期（日）: 144、持続期間（日）: 26
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（144 日目～145 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 前立腺肥大症があり、糖尿病による易感染状態から発症したと考え、治験薬との因果関係は否定する。

前治療薬: なし
併用薬: オルメテック錠 20 mg[a]、リピトール錠 10 mg[a]、ザイロリック錠 100 mg[a]、アイファガン点眼液 [a]、サンテフォーカス V[a]、ソリューゲン F 注、セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g、大塚生食注 2 ポート 100 mL、ヘパリン Na ロック用 10 単位/mL シリンジ 10 mL「オーツカ」、生食注シリンジ「オーツカ」20 mL、メチロン注射液 25% 2 mL/1A、ルリコンクリーム 1%、クラビット錠 250 mg、アボルブカプセル 0.5 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 汗疹（27、117）、血中ホモシステイン増加（365、97）

経緯:
2014/04/19　同意取得・観察期開始
2014/06/05　本登録　治験薬服薬開始
2014/10/26　倦怠感、頭痛を自覚。尿量少なく、尿道の痛みあり。体温 39.5℃。上記症状のため、当院の救急外来を受診した。上下腹部 CT にて両腎

周囲に軽度脂肪織混濁、膀胱壁肥厚、前立腺肥大及び周囲脂肪織混濁を認めた。腎盂腎炎の診断で入院加療となり、ソリューゲン F 注 1 日 2 回 1 回 500 mL、セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g　1 日 2 回 1 回 1 g を投与開始した。
治験薬及び併用薬は朝まで服薬したが、入院担当医による持参薬服薬指示を確認するまで中止となった。
入院後、体温 38.0℃　排尿時痛なし、軽度排尿困難感あり。倦怠感あり。濃縮尿。

2014/10/27　腹部エコーにて両腎共に明らかな腫大、周囲脂肪織濃度の上昇ははっきりとは認めなかった。入院担当医より持参薬服薬可能の指示あり、夕食後より治験薬・併用薬の服薬を再開した。尿混濁は軽減したが残尿感があり、1 時間ごとに排尿があった。体温 39℃ 以上に対してはクーリングとメチロン 1/2A　筋肉内注射で対応した。

2014/10/28　尿混濁軽減。残尿感あり、夜間も 1 時間ごとに排尿あり。体温は 36℃ 台まで解熱が見られた。治療期 20 週の検査実施。治験薬は継続とし、処方継続した。前立腺炎の疑いがあり、精査目的で泌尿器科へ紹介となった。

2014/10/29　泌尿器科受診。腹部エコーにて腎盂腎炎ではなく急性前立腺炎と診断された。エコー所見より前立腺体積は 105 g と通常の 5 倍であった。治療はソリューゲン F 注　1 日 2 回 1 回 500 mL、セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g　1 日 2 回 1 回 1 g を継続。下部尿路検査を実施し、前立腺肥大症の治療を検討することとした。

2014/10/30　残尿感あり。ソリューゲン F 注は 10/29 で終了とした。

2014/10/31　血液検査でデータ改善あり。セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g を終了とし、11/1 よりクラビット錠 250 mg 1 日 1 回 1 回 2 錠を 5 日間飲み切りで開始とした。

2014/11/01　体温 36℃ 台。泌尿器科受診。腹部エコー、尿流測定実施し、前立腺肥大症に対し、アボルブカプセル 0.5 mg 1 日 1 回 1 回 1 カプセルで治療開始した。急性前立腺炎は軽快のため、退院となった。

2014/11/20　クラビット錠 250 mg は 11/6 で飲み切り終了した。泌尿器科受診し、急性前立腺炎は回復していると診断されたため、本事象を回復と判断した。前立腺肥大症に対してはアボルブカプセルを継続となった。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
前立腺肥大症があり、糖尿病による易感染状態から発症したと考え、治験薬との因果関係は否定する。

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。

（9）「痔瘻」[K87716-AM007、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-AM007
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 48、腹囲（cm）: 97.5、身長（cm）: 174.1
体重（kg）: 78.1、BMI（kg/m^2）: 25.8
飲酒習慣: ビール 500 mL 程度/日（20 g/日）、5 日/週、喫煙習慣: 吸う（20 本/日）
既往歴: 腹腔鏡下 S 状結腸切除術、結腸癌
合併症: 2 型糖尿病、糖尿病性網膜症、痛風、便秘症、アレルギー性鼻炎、高尿酸血症、喘息、脊柱管狭窄症、肝機能障害、動脈硬化、肛門周囲膿瘍

有害事象名: 痔瘻
MedDRA 基本語: 痔瘻
MedDRA 器官別大分類: 胃腸障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 289、持続期間（日）: 53
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（319 日目～319 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 肛門局所に特有の疾患のため今後は通常診療にてフォローする。追跡不要。

前治療薬: なし
併用薬: グルファスト錠 10 mg[a]、テネリア錠[a]、ツムラ麻黄附子細辛湯エキス顆粒[a]、フロモックス錠 100 mg[a]、カロナール錠 200 mg[a]、エンピナース・P 錠 18000[a]、インフルエンザ HA ワクチン[a]、カルボシステイン錠[a]、サラザック配合顆粒[a]、ジェニナック錠[a]、トクレススパンスールカプセル[a]、アスベリン錠 20[a]、オノンカプセル[a]、ラキソベロン錠、新レシカルボン坐剤、JD 浣腸液、アドナ注（静注用）、フルマリン静注用、ボルタレンサポ 50 mg、フロモックス錠 100 mg、ソレトン錠、セルベックスカプセル、エンテロノン - R 散

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 筋肉痛（3、8）、糖尿病性腎症（1、364）、肛門腫瘍（89、25）、鼻咽頭炎（136、16）、頻脈（201、29）

経緯:
2014/07/25　治験同意取得。
2014/08/29　治療期第 1 期開始。
同日夕食前より、ペマフィブラート プラセボ錠、ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 g 錠 1 錠を、1 日 2 回投与開始。
2015/02/13　治療期第 2 期へ移行。
同日夕食前より、ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート

0.2 mg 錠 1 錠を、1 日 2 回投与開始。
2015/06/13　発熱あり。
2015/06/15　特に内服等の処置なく解熱。肛門科受診し、「痔瘻」、それに伴う発熱であったと診断される。また、本事象に対し手術による処置が必要であるため、後日、入院の上手術予定となる。
2015/07/07　治療期44週評価のため来院。入院日が確定した旨、被験者より聴取。ペマフィブラート治験薬・糖尿病治療薬について、絶食期間は休薬するよう指示した。
2015/07/13　痔瘻切除目的にて入院。
同日、腰椎麻酔下にて痔瘻根治術施行。終日絶食のため治験薬は朝・夕内服せず。
2015/07/14　治験薬内服再開。
2015/07/16　退院。
2015/08/04　治療期 48 週評価のため来院。
退院後著変なく経過。肛門科へ Follow Up のため継続受診予定。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
肛門局所に特有の疾患であるため、治験薬、治験との因果関係はないと判断した。

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。

（10）「冠動脈狭窄」[K87716-MD003、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-MD003
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 63、腹囲（cm）: 89.0、身長（cm）: 168.7
体重（kg）: 68.4、BMI（kg/m^2）: 24.0
飲酒習慣: 20 g、毎日、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 前立腺癌/前立腺全摘出術
合併症: 2 型糖尿病、糖尿病神経障害、高血圧症、脂肪肝、大腸ポリープ、両腎のう胞、左変形性股関節症、右肩関節周囲炎

有害事象名: 左右冠動脈狭窄
MedDRA 基本語: 冠動脈狭窄
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 197、持続期間（日）: 113
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし

有害事象コメント: 治験参加時より心電図で継続的に虚血性変化を疑う所見はあり、おそらく治験参加前より認められていたと考えられるため因果関係はないと考えられる。また治験参加後に自覚症状認められたことはなく、心電図チャート所見からも急激な悪化等は認められていないと考える。

前治療薬: なし
併用薬: グリメピリド[a]、エクア錠[a]、アトルバスタチン[a]、セレコックス錠[a]、ムコスタ錠[a]、モーラステープ[a]、スミルスチック 3%[a]、ジスロマック錠[a]、ロコイド軟膏 0.1%[a]、アズノール軟膏 0.033%[a]、ガスター10[a]、インフルエンザ HA ワクチン[a]、カロナール錠[a]、イナビル吸入粉末剤[a]、コアベータ静注用、ミオコールスプレー、クラビット錠、バイアスピリン錠、プラビックス錠、ニコランジル錠、ヘパリンナトリウム

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 副鼻腔炎（35、41）、外耳炎（35、41）、上腹部痛（78、50）、インフルエンザ（182、6）、結膜炎（349、21）

経緯:

2014/06/09　同意取得。スクリーニング 1 検査実施。12 誘導心電図チャートの機械コメント「平低 T」あり。2011 年の健康診断時も「側壁に ST 平低化」のコメントがあるが、患者に自覚症状なく心疾患の確定診断はないと判断。

2014/07/07　治療期 0 週。12 誘導心電図において虚血性変化を疑う所見あり。自覚症状なく経過観察。

2014/09/01　治療期 8 週。12 誘導心電図結果をもとに当院循環器医師より精査を勧められ、心エコー実施。左室拡張能低下疑いがあるものの、LVEF 70%で収縮能は良好であり経過観察。

2014/10/03　治療期 12 週。ホルター心電図実施。ST 低下の所見を認め、冠動脈 CT にて精査となる。

2015/01/19　治療期 28 週。12 誘導心電図において虚血性変化を認める。
同日に冠動脈 CT 実施。虚血性心疾患 : 2 枝病変を認め、有害事象「左右冠動脈狭窄症」と判断。患者に自覚症状なく経過観察にて治験継続可能と判断。

2015/02/16　治療期 32 週。12 誘導心電図において虚血性変化疑いあり。
当院循環器医師より、冠動脈造影での更なる精査を勧められ、患者から他院での冠動脈造影の希望あり。紹介状を発行。

2015/02/24　A 病院を受診した旨、患者より TEL あり。冠動脈造影のため 3/5～3/7 に入院精査となる。冠動脈造影は 3/6 実施予定。

2015/03/05　A 病院へ入院した旨、患者より TEL にて確認。

2015/03/09　患者より TEL あり、3/6 に A 病院で検査、同日ステント留置を受け、

3/7 に退院したことを確認した。

2015/03/11　A 病院から診療情報提供書を入手。
3/6 の CAG 結果では、#6 50%、#7 90%、#3 90%と二枝病変あり。潅流域、糖尿病、以前前立腺 OPE 時にアレルギー発症した背景を踏まえ、今回は造影剤減量を念頭に LAD #7 に対し PCI 施行されたことを確認。
≪診断名≫IHD PCI 後（#3 90%、#7 90%～0% xience 2.5×34 mm　#6 50%）
≪治療薬≫クラビット　500 mg/日　内服　3/6～3/7
ヘパリン　1 万単位　注射　3/6
バイアスピリン錠　100 mg、1 錠、1 日 1 回朝食後　3/7～継続中
プラビックス錠　75 mg、1 錠、1 日 1 回朝食後　3/7～継続中
シグマート錠　5 mg、3 錠、1 日 3 回ごと食後　3/7～継続中
RCA #3 は 1 ヶ月後に PCI 予定であり、転帰「未回復」とする。

2015/04/13　治療期 40 週。A 病院に 4/9～4/12 入院、4/10 に PCI 実施した旨聞き取る。今後の A 病院へは 4/27 再診予定。

2015/04/17　A 病院より診療情報提供書を入手。
4/10 に RCA #3 に STENT 植え込み
≪治療薬≫ヘパリン　6000 単位　注射　4/10
バイアスピリン錠　100 mg、1 錠、1 日 1 回朝食後　継続中
プラビックス錠　75 mg、1 錠、1 日 1 回朝食後　継続中
シグマート錠　5 mg、3 錠、1 日 3 回ごと食後　継続中

2015/05/11　治療期 44 週。A 病院からの診療情報提供書を持参。
RCA xience 2.5×33 mm 植え込み終了。今後は定期受診不要、胸痛、動悸など症状あれば受診するよう指示あり。
バイアスピリン、プラビックス、シグマートは再発予防のため継続服用指示あり。
左右冠動脈狭窄の主病変に対する治療は完了しており、胸痛、動悸はないため、転帰「回復」とする。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験参加前より心電図で継続的に虚血性変化を疑う所見はあり、おそらく治験参加前より認められていたと考えられるため因果関係はないと考えられる。

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。

（11）「前立腺手術」[K87716-OG010、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: （5）と同様。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

有害事象名: 前立腺肥大の手術
MedDRA 基本語: 前立腺手術
MedDRA 器官別大分類: 外科および内科処置
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 225、持続期間（日）: 33
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（252 日目～257 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 患者は以前より前立腺肥大を合併しており、今回の排尿困難は加齢に伴うものと考えられるため。

前治療薬: なし
併用薬: パナルジン錠 100 mg[a]、アダラート CR 錠 20 mg[a]、アジルバ錠 20 20 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ウェルビー錠 5 mg[a]、ラシックス錠 20 mg[a]、硝酸イソソルビドテープ 40 mg[a]、モーラステープ L 40 mg[a]、スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入[a]、アドエア 250 ディスカス[a]、含嗽用ハチアズレ顆粒 0.1%[a]、カモスタットメシル酸塩錠[a]、コスパノン錠 40 mg[a]、ブロチゾラム錠 0.25 mg[a]、キプレス錠 10 mg[a]、マグミット錠 250 mg[a]、ボルタレンサポ 25 mg[a]、ロキソニンテープ 50 mg[a]、ガスター錠 20 mg[a]、リーゼ錠 5 mg[a]、レボチロキシン Na 錠[a]、セルベックスカプセル 50 mg[a]、アリーゼ S 配合錠[a]、ガスモチン錠 5 mg[a]、アボルブカプセル 0.5 mg[a]、ハルナール D 錠 0.2 mg[a]、ナボールテープ 15 mg[a]、ユリーフ錠 4 mg[a]、サクシゾン静注用 500 mg[a]、アミノフィリン静注 250 mg[a]、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg[a]、レスタミンコーワクリーム 1%[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、ダイアート錠 30 mg[a]、フロセミド注射液 20 mg[a]、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 125 mg[a]、メプチンエアー10 μg[a]、センノシド錠 12 mg、グリセリン浣腸「ムネ」60、ロヒプノール錠 1 mg、セフォチアム塩酸塩点滴 1 g バッグ NP、ソルデム 3A 輸液 500 mL、カルバゾクロムスルホン酸 Na 静注 100 mg、トラネキサム酸注射液 1000 mg 10%、レプチラーゼ注 2 単位 2 mL、ポタコール R 輸液、クラビット錠 250 mg、パリエット錠、アルサルミン細粒 90%、カロナール錠 300、セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バッグ、クエン酸第一鉄 Na 錠、セフジトレンピボキシル錠 100 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 労作性呼吸困難（148、22）、老人性そう痒症（149、7）、喘息（151、47）、浮腫（153、3）、鼻咽頭炎（151、5）、尿閉（262、7）、尿道狭窄（304、7）、鉄欠乏性貧血（305、16）

経緯:
2014/08/26　K877-16 試験の治験の同意を取得し、治験開始。
2014/09/30　無作為化割付され、治験薬（0.2 mg/日、0.4 mg/日）又はプラセボの服薬開始となる。

2015/05/12　規定来院実施（服薬開始後 32 週経過）。循環器では特に変化なし。定期来院で泌尿器科受診。排尿困難あり。
2015/05/23　精査目的のために検査実施。PVP 適応と診断。
2015/06/08　PVP のため入院。主治医の判断により治験薬は休薬。
2015/06/09　規定来院実施（服薬開始 36 週経過）。PVP 実施。経過良好。
2015/06/12　尿閉あり。導尿施行し、当日中に終了。その後自排尿良好。
2015/06/13　退院。主治医の判断により、当日夕方から治験薬再開。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
患者は以前より前立腺肥大を合併しており、今回の排尿困難は加齢に伴うものと考えられるため、合併症の悪化とは考えない。したがって、治験薬との因果関係は否定的である。

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。

（12）「尿閉」[K87716-OG010、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症:（5）と同様。

有害事象名: 尿閉
MedDRA 基本語: 尿閉
MedDRA 器官別大分類: 腎および尿路障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 262、持続期間（日）: 7
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 2015/6/9 に実施した PVP の影響が強く疑われるため。

前治療薬: なし
併用薬: パナルジン錠 100 mg[a]、アダラート CR 錠 20 mg[a]、アジルバ錠 20　20 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ウェルビー錠 5 mg[a]、ラシックス錠 20 mg[a]、硝酸イソソルビドテープ 40 mg[a]、モーラステープ L 40 mg[a]、スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入 [a]、アドエア 250 ディスカス [a]、含嗽用ハチアズレ顆粒 0.1%[a]、カモスタットメシル酸塩錠 [a]、コスパノン錠 40 mg[a]、ブロチゾラム錠 0.25 mg[a]、キプレス錠 10 mg[a]、マグミット錠 250 mg[a]、ボルタレンサポ 25 mg[a]、ロキソニンテープ 50 mg[a]、ガスター錠 20 mg[a]、リーゼ錠 5 mg[a]、レボチロキシン Na 錠 [a]、セルベックスカプセル 50 mg[a]、アリーゼ S 配合錠 [a]、ガスモチン錠 5 mg[a]、アボルブカプセル 0.5 mg[a]、ハルナール D 錠 0.2 mg[a]、ナボールテープ 15 mg[a]、ユリーフ錠 4 mg[a]、サクシゾン静注用 500 mg[a]、

アミノフィリン静注 250 mg[a]、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg[a]、レスタミンコーワクリーム 1%[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、ダイアート錠 30 mg[a]、フロセミド注射液 20 mg[a]、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 125 mg[a]、メプチンエアー10 μg[a]、センノシド錠 12 mg[a]、グリセリン浣腸「ムネ」60[a]、ロヒプノール錠 1 mg[a]、セフォチアム塩酸塩点滴 1 g バッグ NP[a]、ソルデム 3A 輸液 500 mL[a]、カルバゾクロムスルホン酸 Na 静注 100 mg[a]、トラネキサム酸注射液 1000 mg 10%[a]、レプチラーゼ注 2 単位 2 mL[a]、ポタコール R 輸液 [a]、クラビット錠 250 mg[a]、パリエット錠 [a]、アルサルミン細粒 90%[a]、カロナール錠 300、セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バッグ、クエン酸第一鉄 Na 錠、セフジトレンピボキシル錠 100 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 労作性呼吸困難（148、22）、老人性そう痒症（149、7）、喘息（151、47）、浮腫（153、3）、鼻咽頭炎（151、5）、前立腺手術（225、33）、尿道狭窄（304、17）、鉄欠乏性貧血（305、16）

経緯:

2014/08/26	K877-16 試験の治験の同意を取得し、治験開始。
2014/09/30	無作為化割付され、治験薬（0.2 mg/日、0.4 mg/日）又はプラセボの服薬開始となる。
2015/06/08	PVP のため入院。主治医の判断により治験薬は休薬。
2015/06/09	規定来院実施（服薬開始 36 週経過）。PVP 実施。経過良好。
2015/06/12	尿閉あり。導尿施行し、当日中に終了。その後自排尿良好。
2015/06/13	退院。主治医の判断により、当日夕方から治験薬再開。
2015/06/18	排尿困難を自覚し、救急外来受診。尿閉により入院となる。導尿開始。
2015/06/22	導尿終了。
2015/06/24	退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
今回の尿閉は、2015/6/9 に実施した PVP の影響が強く疑われるため、治験薬との因果関係は否定的である。

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。

（13）「尿道狭窄」[K87716-OG010、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: （5）と同様。

有害事象名: 尿道狭窄

MedDRA 基本語: 尿道狭窄
MedDRA 器官別大分類: 腎および尿路障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 304、持続期間（日）: 17
程度:中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 2015/6/9 に実施した PVP の影響であると考えられるため。

前治療薬: なし
併用薬: パナルジン錠 100 mg[a]、アダラート CR 錠 20 mg[a]、アジルバ錠 20 20 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ウェルビー錠 5 mg[a]、ラシックス錠 20 mg[a]、硝酸イソソルビドテープ 40 mg[a]、モーラステープ L 40 mg[a]、スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入 [a]、アドエア 250 ディスカス [a]、含嗽用ハチアズレ顆粒 0.1%[a]、カモスタットメシル酸塩錠 [a]、コスパノン錠 40 mg[a]、ブロチゾラム錠 0.25 mg[a]、キプレス錠 10 mg[a]、マグミット錠 250 mg[a]、ボルタレンサポ 25 mg[a]、ロキソニンテープ 50 mg[a]、ガスター錠 20 mg[a]、リーゼ錠 5 mg[a]、レボチロキシン Na 錠 [a]、セルベックスカプセル 50 mg[a]、アリーゼ S 配合錠 [a]、ガスモチン錠 5 mg[a]、アボルブカプセル 0.5 mg[a]、ハルナール D 錠 0.2 mg[a]、ナボールテープ 15 mg[a]、ユリーフ錠 4 mg[a]、サクシゾン静注用 500 mg[a]、アミノフィリン静注 250 mg[a]、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg[a]、レスタミンコーワクリーム 1%[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、ダイアート錠 30 mg[a]、フロセミド注射液 20 mg[a]、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na 125 mg[a]、メプチンエアー10 μg[a]、センノシド錠 12 mg[a]、グリセリン浣腸「ムネ」60[a]、ロヒプノール錠 1 mg[a]、セフォチアム塩酸塩点滴 1 g バッグ NP[a]、ソルデム 3A 輸液 500 mL[a]、カルバゾクロムスルホン酸 Na 静注 100 mg[a]、トラネキサム酸注射液 1000 mg 10%[a]、レプチラーゼ注 2 単位 2 mL[a]、ポタコール R 輸液 [a]、クラビット錠 250 mg[a]、パリエット錠 [a]、アルサルミン細粒 90%[a]、カロナール錠 300[a]、セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バッグ [a]、クエン酸第一鉄 Na 錠、セフジトレンピボキシル錠 100 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 労作性呼吸困難（148、22）、老人性そう痒症（149、7）、喘息（151、47）、浮腫（153、3）、鼻咽頭炎（151、5）、前立腺手術（225、33）、尿閉（262、7）、鉄欠乏性貧血（305、16）

経緯:

2014/08/26	K877-16 試験の治験の同意を取得し、治験開始。
2014/09/30	無作為化割付され、治験薬（0.2 mg/日、0.4 mg/日）又はプラセボの服薬開始となる。
2015/06/08	PVP のため入院。主治医の判断により治験薬は休薬。
2015/06/09	規定来院実施（服薬開始 36 週経過）。PVP 実施。経過良好。
2015/06/13	退院。主治医の判断により、当日夕方から治験薬再開。

2015/06/18　排尿困難を自覚し、救急外来受診。尿閉により入院となる。導尿開始。
2015/06/22　導尿終了。その後自排尿良好。
2015/06/24　症状回復にて退院。
2015/07/07　規定来院実施（服薬開始 40 週経過）。特に変化なし。
2015/07/30　排尿困難自覚し、泌尿器科外来受診。膀胱鏡で前部尿道狭窄を認め、手術適応と診断。
2015/08/04　尿道切開手術のため入院。本人の希望があったため主治医の判断で治験薬投与は中止。最終服薬日は 2015/8/3。中止時検査実施。
2015/08/05　内視鏡尿道切開術施行。バルーンカテーテル留置。術後熱発あり（37.6℃）。急性前立腺炎と判断。採血では貧血が認められる。
2015/08/06　解熱傾向（38.1℃→36.8℃）。貧血のため輸血開始。
2015/08/07　解熱傾向（36.1℃～37.1℃）。輸血終了。
2015/08/08　発熱、血尿なく経過。状態安定。
2015/08/10　下痢症状あり。
2015/08/11　発熱なし。バルーンカテーテル抜去。その後自排尿良好。下痢症状継続。
2015/08/12　下痢症状改善。自排尿良好。
2015/08/15　症状回復にて退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
今回の尿道狭窄は、2015/6/9 に実施した PVP の影響であると考えられるため、治験薬との因果関係は否定的である。

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。

（14）「腰筋膿瘍」[K87716-TC018、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-TC018
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 64、腹囲（cm）: 102.0、身長（cm）: 169.8
体重（kg）: 85.5、BMI（kg/m^2）: 29.7
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症

有害事象名: 腸腰筋膿瘍
MedDRA 基本語: 腰筋膿瘍
MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症
発現時用量: 0.2 mg/日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

発現時期（日）: 192、持続期間（日）: 47
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬の作用機序から腸腰筋膿瘍の原因とはなり得ないため、因果関係は否定できる。痛みも改善しており、通院での経過観察のため追跡不要とする。入院期間中に HbA1c 高値でアマリールが増量されているが、本事象の感染症による上昇であり、別途有害事象とはしない。

前治療薬: なし
併用薬: アマリール 1 mg 錠 [a]、グラクティブ錠 100 mg[a]、ユニシア配合錠 HD[a]、PL 配合顆粒 [a]、レバミピド錠 100 mg、エペナルド錠 50 mg、ロキソニン錠、アマリール 1 mg 錠、レボフロキサシン錠 250 mg「DSEP」、ノルバスク錠 5 mg、カンデサルタン錠 8 mg「あすか」、セフメタゾールナトリウム

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（170、11）、椎間板突出（199、40）

経緯:

2014/09/22　K877-16 試験同意取得。スクリーニング開始。
2014/10/21　無作為割付実施。ペマフィブラート 2 錠/日 服薬開始。
2015/05/11　治療期 28 週実施。自他覚所見ともに異常なし。
2015/06/11　被験者より以下内容の電話連絡あり。
5/13 左腰部から左足大腿部にかけて激痛あり、A 病院に救急搬送される。
A 病院にて MRI 画像診断の結果、腸腰筋膿瘍と診断。
5/14 A 病院からの紹介で B 病院を受診し、同日入院。
同病院にて検査、治療を受け、6/2 同病院を退院。
詳細報告及び転帰については後日、中止来院時に確認予定。
治験薬は 5/13 夕食分から服用していないことを確認。
2015/06/15　中止 Visit 実施。治験薬回収。下記内容の診療情報を入手。
4/30 より腰痛、左殿部痛、左大腿部痛が見られており、5/7 近医整形外科受診。
椎間板ヘルニアの診断で鎮痛剤を処方されていたが改善なし。
5/13 A 病院へ緊急搬送される。
同日、A 病院で MRI にて腸腰筋膿瘍が疑われたため、5/14 B 病院を紹介受診したところ､左腸腰筋膿瘍の診断で同日 CT ガイド下生検目的で入院。
起炎菌は Klebsiella pneumoniae、セフメタゾール注投与で治療しており問題なく経過。

糖尿病については、入院時 HbA1c 9.2 高値で、グリメピリドを 2 mg に増量されており、血圧コントロールは良好。
6/2 B 病院を退院。

薬剤の変更、追加については下記のとおり。
レバミピド錠 100 mg（5/15～現在も使用中）
アマリール 2 mg（5/15～2 mg へ増量）
レボフロキサシン錠 250 mg（6/3～現在も使用中）
ユニシア配合錠 HD（5/14 まで服用）
ノルバスク錠 5 mg とカンデサルタン錠 8 mg（5/15～現在も服用中）

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬の作用機序から腸腰筋膿瘍の原因とはなり得ないため、因果関係は否定できると判断する。

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。

（15）「胃癌」[K87716-TM003、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-TM003
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 73、腹囲（cm）: 81.0、身長（cm）: 143.7
体重（kg）: 52.0、BMI（kg/m^2）: 25.2
飲酒習慣: 飲まない、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: 多発性脳梗塞
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症、不眠症、変形性膝関節症、正常眼圧緑内障、左肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腰痛症、2 型糖尿病性腎症、皮脂欠乏症、脳梗塞後遺症

有害事象名: 胃癌（前庭部癌）
MedDRA 基本語: 胃癌
MedDRA 器官別大分類: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 351、持続期間（日）: 52
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治療期終了後の 10/20 に胃癌の診断あり。胃癌の進行状態からみて、治験薬服用後に胃癌が発生したとは考えにくく、治験開始前より認められていたのではないかと考える。よって、治験薬との因果関係はなしと判断する。また、

胃癌の発症日の特定は困難であるため､本事象の発現日は組織診断が確定した 10/20 とした。なお、治験薬服用中にも、9/21 に黒色吐物（被験者主訴）があり、10/5 の治験における最終来院日（52 週）には Hb 8.4 g/dL と貧血所見があるが、これらは胃癌の進行に随伴する出血によるものと考え別途報告は不要とし、本事象の追跡についても、治験薬との因果関係はないと考えるため、通常診療にてフォローしていくこととする。10/5 の Hb 8.4 g/dL 検査結果を確認したのは 10/14 であった。2015 年 9 月 22 日他院で点滴をしているが、情報入手困難であり詳細は不明である。

前治療薬: なし
併用薬: ニバジール錠 4 mg[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、オルメテック錠 20 mg[a]、ファモチジン D 錠 20 mg「EMEC」[a]、エチゾラム錠 0.5 mg「EMEC」[a]、タプロス点眼液 0.0015%[a]、クレストール錠 2.5 mg[a]、ヒルドイドローション 0.3%[a]、アルシオドール 1 μg[a]、アロシトール 100 mg[a]、ウナスチン 60 mg[a]、ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg[a]、ウラリット U 配合散[a]、オイラックス H クリーム[a]、ソルアセト F[a]

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)､持続期間(日)]}: 高血圧（253､113）、手皮膚炎（334、32）

経緯:

2014/09/08	同意取得
2014/10/06	治療期第 1 期（2014/10/6～2015/3/23） ※治験薬服用開始：2014/10/6 治療期第 2 期（2015/4/21～2015/10/5） ※治験薬服用終了 2015/10/4
2015/09/21	黒色嘔吐あり、A 病院受診、点滴治療施行。
2015/09/22	同様の嘔吐（赤い血液様）、倦怠感あり、近隣の B 医院を受診。胃内視鏡検査、点滴治療施行。
2015/10/07	C 病院受診、Hb 7.8 g/dL　貧血指摘。
2015/10/13	C 病院からの紹介にて当院糖尿病内科受診。白血球：7400/μL、赤血球：291×10^4/μL、Hb：8.3 g/dL、Ht：25.9% 同日、消化器内科へ紹介、精査のため上部消化管内視鏡検査施行、進行胃癌疑いあり。 ※胃前庭部に粘膜下腫瘍様の隆起、頂部に不整潰瘍を認める。
2015/10/19	10/13 に採取した頂部からの生検にて Group 5 との結果。
2015/10/20	被験者、消化器内科受診し、腹部造影 CT、超音波検査を施行。進行胃癌を認め、周囲の明らかなリンパ節転移及び遠隔転移は認めず。（Class IIa）同日、外科紹介。
2015/11/9	幽門側胃切除術、胆嚢摘出術予定。

因果関係判定の治験担当医師の見解:

胃癌の進行状態からみて、治験薬服用後に胃癌が発生したとは考えにくく、治験開始前より認められていたのではないかと考える。

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。

（16）「狭心症」[K87716-TN011、プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: プラセボ/ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-TN011
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 59、腹囲（cm）: 86.5、身長（cm）: 162.2
体重（kg）: 66.0、BMI（kg/m^2）: 25.1
飲酒習慣: 20 g/週に 4 回程度（ビール）、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、高血圧、糖尿病性神経障害、趾間白癬、胆のうポリープ、肝のう胞、両側腎のう胞、脂肪肝、閉塞性動脈硬化症

有害事象名: 狭心症
MedDRA 基本語: 狭心症
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 234、持続期間（日）: 35
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 未回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 既存の疾患の合併症によるものであり、治験薬との因果関係は否定できる。今後入院加療が予定されているため追跡が必要だと考える。（2015/6/30）
主病変に対するステント留置は終了したが、今後も薬剤治療が必要なため、転帰「未回復」とする。今後は薬剤治療を継続し、通常診療にて定期観察していくため追跡は終了とする。（2015/7/29）

前治療薬: なし
併用薬: ディオバン [a]、ラミシールクリーム 1%[a]、胃腸薬　新キャベジンコーワ S [a]、OMEPRAZOL CAP 20 MG [a]、Mucosta Tab 100 mg [a]、ラフチジン錠 10 mg [a]、バイアスピリン錠 100 mg、プラビックス錠 75 mg、イグザレルト錠 10 mg、オメプラゾール 10、クレストール錠 2.5 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 胃食道逆流性疾患（78、162）

経緯:

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

2014/09/19　治験参加の同意取得。同日にスクリーニング検査を実施。

2014/11/04　治療期第 1 期開始。

2015/03/02　治療期 16 週。心電図チャート判定で「T 波異常」を認めるも、チャートを精査しこれまでと著変なく、異常所見「なし」と判断。

2015/04/16　治療期 24 週。治療期第 2 期へ移行。治療期 24 週までチャート判定「T 波異常」は継続するも、チャートを精査し著変はないため、異常所見「なし」と判断。

2015/05/26　治療期 28 週。人間ドックで心電図異常の指摘があり、精査のため A 病院受診予定と聴取。当院の心電図でも、「V3 Terminal T inversion」を確認。

2015/06/17　心電図異常に対して A 病院を受診したが、検査の結果異常なかった。念のため B 病院の循環器内科にセカンドオピニオン予定と聴取。

2015/06/25　B 病院の循環器内科担当医より、6/24～6/26 まで検査入院しているとの連絡を CRC が受ける。6/25 に心臓カテーテル検査を実施した結果、有意狭窄があったため、経皮的冠動脈形成術予定とのことを確認。

2015/06/26　6/25 の CRC 聴取事項を確認。被験者からも TEL あり同内容と、心臓カテーテル検査時に狭心症と診断されたと聴取。
治験中止の判断をし、治療を優先して薬剤等変更可能であることを B 病院の担当医へ伝えた。
被験者へは治験薬内服を中止するよう連絡。（最終服薬日：6/25）

2015/06/30　中止時検査のため来院。
退院時処方として、バイアスピリン錠 100 mg、プラビックス錠 75 mg、イグザレルト錠 10 mg、オメプラゾール錠 10、クレストール錠 2.5 mg が 6/26～開始されていることを確認。
また、今後は経皮的冠動脈形成術のため 7/13 に再入院予定であることを聴取。当院でも、厳格な糖尿病コントロールのためテネリア錠 20 mg を開始。

2015/07/13　経皮的冠動脈形成術のため入院。

2015/07/29　追跡調査のために来院。退院時処方は継続内服していることを確認。
B 病院からの診療情報提供書を持参。以下、診療情報提供書内容を記載。【冠動脈 CT では左前下行枝中間部に高度狭窄（完全又は亜完全閉塞）を認めた。右冠動脈は低形成であり、回旋枝が大きく、この回旋枝の中間部にも中等度の狭窄を認めた。このためリスクの高い状態と判断し 6/24 入院の上、25 日冠動脈造影を施行した。冠動脈造影では左前下行中間部は高度狭窄の後、短いが一部完全閉塞していた。回旋枝中間部の中等度狭窄は血管径自体が非常に太く、狭窄度としては 50%強はあるが径は十分に保たれており、虚血を生じるような病変ではないと判断した。労作時胸痛の原因は左前下行枝の病変と考えられ、血行再建治療の適応と判断できた。1 枝病変でありカテーテル治療にて血行再建を行う方針とした。7/15 カテーテル治

療施行、前下行枝中間部の閉塞部は軟らかなプラークであり、ガイドワイヤーの通過は容易だった。血管内超音波所見では末梢閉塞を起こすリスクが非常に高いプラークが多量に認められたため、これを回避する目的で末梢保護デバイスであるフィルトラップを併用しステント留置を行った。薬剤溶出性ステントであるザイエンスステント 3.0×38 mm を留置し径 3.5 mm のバルーンで全体を後拡張、更に近位部のみ径 4.0 mm のバルーンで後拡張を行った。幸い末梢塞栓はほぼ認めず、血管内超音波で良好な拡張を確認し終了した。】
以上より、主病変に対するステント留置は終了したが、今後も薬剤治療が必要なため、転帰「未回復」とする。今後は薬剤治療を継続し、通常診療にて定期観察していくため追跡は終了とする。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
既存の疾患の合併症によるものであり、治験薬との因果関係は否定できる。

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。

（17）「回転性めまい」[K87716-AM008、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-AM008
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 67、腹囲（cm）: 86.8、身長（cm）: 167.0
体重（kg）: 63.7、BMI（kg/m^2）: 22.8
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症、糖尿病性腎症、血小板減少症

有害事象名: めまい発作
MedDRA 基本語: 回転性めまい
MedDRA 器官別大分類: 耳および迷路障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 266、持続期間（日）: 17
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 偶発的な前庭神経炎による一過性のめまい発作であったため。

前治療薬: なし
併用薬: ディオバン錠 80 mg[a]、クレストール錠 5 mg[a]、エクア錠 50 mg[a]、インフルエンザ HA ワクチン [a]、酸化マグネシウム錠 330 mg[a]、強力ポステリザン（軟膏）[a]、

ミオピン点眼液[a]、コバラム点眼液[a]、タリオン錠 10 mg[a]、モーラステープ[a]、ベタヒスチンメシル酸塩錠 6 mg、メチコバール錠 500 μg、カリーユニ点眼液 0.005%、ソフティア点眼液 0.02%、メイロン静注 7%、アデホスーL コーワ注 40 mg、ビタメジン静注用

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)､持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（60､4）、眼運動障害（53、307）、裂肛（173、82）、蕁麻疹（254、4）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（254､106）､外傷後頚部症候群（255､105）､白内障（272､88）

経緯:

2014/08/20　治験同意取得。

2014/09/24　治療期第 1 期開始。
同日夕食後より、ペマフィブラート プラセボ錠、ペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を､1 日 2 回投与開始。

2015/03/10　治療期第 2 期へ移行。
同日夕食後よりペマフィブラート 0.1 mg 錠又はペマフィブラート 0.2 mg 錠 1 錠を、1 日 2 回投与開始。

2015/06/16　朝、めまい、嘔吐あり動けず、総合病院耳鼻咽喉科受診。同院入院。

2015/06/17　妻より、16 日の件について TEL にて連絡あり。
総合病院耳鼻咽喉科主治医より、MRI で中枢病変は否定的。前庭神経炎によるめまいとしてメイロン等にて治療中である旨、TEL にて聴取した。
17:30 TEL にて、退院した旨を被験者より聴取。
退院時､ベタヒスチンメシル酸塩錠 6 mg 3 錠 3×10 日分の処方あり、内服開始。

2015/07/02　治療期 40 週評価のため来院。下記、被験者より聴取。
「6/26 総合病院耳鼻咽喉科受診。治療終了となった。」
ベタヒスチンメシル酸塩錠 6 mg 3 錠 3×を 6/27 投与終了し、6/17 以降めまい発作なし。
めまい発作既往なし。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬投与中に発現した事象であるため、治験薬との因果関係は否定できない。

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。

（18）「喘息発作重積」[K87716-NT003、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

被験者識別コード: K87716-NT003
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 79、腹囲（cm）: 102.0、身長（cm）: 157.5
体重（kg）: 80.6、BMI（kg/m^2）: 32.5
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症、便秘症、ドライアイ、右変形性膝関節症、腰部脊柱管狭窄症、脂肪肝

有害事象名: 気管支喘息重積発作
MedDRA 基本語: 喘息発作重積
MedDRA 器官別大分類: 呼吸器、胸郭および縦隔障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 328、持続期間（日）: 45
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験参加前にも喘息の治療歴があり、喘息のコントロール不良によるものであるため。

前治療薬: なし
併用薬: エクア錠 50 mg[a]、セレコックス錠 100 mg[a]、アルタットカプセル 75 mg[a]、ノルバスク OD 錠 5 mg[a]、アローゼン顆粒 0.5 g/包 [a]、ジクアス点眼液 3%[a]、アバプロ錠 50 mg[a]、ロキタットカプセル 75 mg[a]、アムロジピン OD 錠 5 mg「明治」[a]、フロセミド錠 20 20 mg[a]、ヒアロンサン点眼液 0.1%[a]、フルービック HA シリンジ [a]、太田胃散 [a]、ヒアルロン酸ナトリウム注射液 [a]、PL 配合顆粒 1.0 g[a]、新ジキニン D[a]、モーラステープ L[a]、アレグラ錠 60 mg[a]、ヒルドイドソフト 0.3%[a]、マイザー0.05%[a]、ネリゾナユニバーサルクリーム 0.1%[a]、アストミン錠 10 mg[a]、シムビコート　タービュヘイラー60 吸入 [a]、メプチンエアー10 µg 100 吸入 [a]、フルティフォーム 125 エアゾール [a]、オノンカプセル 112.5 mg[a]、テオドール錠 100 mg[a]、ムコダイン錠 500 mg[a]、デカドロン注射液 6.6 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 甲状腺機能亢進症（1、338）、糖尿病網膜症（1、338）、鼻咽頭炎（80、10）、変形性関節症（70、269）、鼻咽頭炎（111、1）、蕁麻疹（217、122）、喘息（274、99）

経緯:
2014/09/18　同意取得。
2015/07/23　治療期 40 週で来院。約 1 週間前より咳嗽、微熱あり。1 度喀血も認められたとのことで、呼吸器科の受診を勧める。
2015/07/24　呼吸器科受診。喘息の診断にて治療開始となる。

2015/08/14　呼吸器科受診。気道可逆性検査が実施され、喘息の診断が確定する。
2015/09/11　呼吸器科受診。9/8 より調子が悪かったとのこと（最高 37.6 度の発熱あり）。咳嗽ひどく、軽度 wheeze 聴取。翌日より 2 日間のステロイド治療が予定されたため、治験薬を 2 日間休薬とした。
2015/09/12　外来受診し、点滴治療を受ける（デカドロン注射液 6.6 mg/2 mL）。
2015/09/13　外来受診し、点滴治療を受ける（デカドロン注射液 6.6 mg/2 mL）。
2015/09/14　呼吸状態が落ち着くまで、治験薬を休薬とした。
2015/09/18　治療期 48 週で来院。喘息の治療を優先するため、治験中止を決定した。2 日間の外来治療後も自覚症状の改善がないため呼吸器科受診。喘鳴聴取。採血、胸部 X-P、胸部 CT 検査にて肺炎及び喘息の診断にて入院勧められるが、本人の都合により翌日の入院予定となる。当日は外来にて点滴治療を受け帰宅される（ユナシン-S キット静注用 3 g、デカドロン注射液 6.6 mg/2 mL）。
2015/09/19　入院。点滴治療開始（ユナシン-S キット静注用 3 g、デカドロン注射液 6.6 mg/2 mL 2 回/日）。酸素療法開始（1 L）。高血糖によりインスリンスケール開始（ヒューマリン R 2-10 単位）。
2015/09/22　点滴治療が 1 回/日に変更される。
2015/09/24　インスリンスケール中止。ステロイド治療による高血糖のため、インスリン治療開始（アピドラ注ソロスター 6-7-ランタス注ソロスター5 単位）。労作時に息切れ認められるが、呼吸苦はなし。
2015/09/25　インスリン量変更（アピドラ注ソロスター 5-6-7-ランタス注ソロスター10 単位）。
2015/09/26　ユナシン中止。デカドロン注射液 1.65 mg/0.5 mL/×2 A/日に減量。
2015/09/28　デカドロン注射液 1.65 mg/0.5 mL/日に減量。インスリン量変更（アピドラ注ソロスター 5-6-11-ランタス注ソロスター10 単位）。
2015/09/29　理学療法開始。
2015/09/30　デカドロン中止。ステロイド減量で血糖安定傾向のため、インスリン量変更（アピドラ注ソロスター 5-6-11-ランタス注ソロスター5 単位）。
2015/10/01　酸素療法中止。インスリン量変更（アピドラ注ソロスター 5-6-8-ランタス注ソロスター5 単位）。38 度台の発熱、頭重感あり、解熱・鎮痛薬服用（カロナール 300 mg/回/頓用）。
2015/10/02　解熱・鎮痛薬服用（カロナール 300 mg/回）。抗菌薬開始（アベロックス 400 mg/日）。
2015/10/03　解熱・鎮痛薬服用（カロナール 300 mg/回）。
2015/10/04　両上肢内側・右下腿全面、胸腹部に発赤疹出現。アベロックス中止。
2015/10/09　テオドールを 400 mg/日に増量。
2015/10/12　胸やけのため、テオドールを中止。
2015/10/13　インスリン量変更（アピドラ注ソロスター 5-3-3-ランタス注ソロスター10 単位）。

2015/10/14　インスリン量変更（ランタス注ソロスター16 単位）。
2015/10/22　SapO2：94～95。咳嗽：(+)。喀痰：少量（白色～黄白色）。肺雑音・呼吸困難・息切れ：(-)。呼吸状態安定。糖尿病教育指導のため転室。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験参加前にも喘息の治療歴があるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

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。

（19）「胆管結石」[K87716-SU021、ペマフィブラート 0.2 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-SU021
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 86、腹囲（cm）: 82.5、身長（cm）: 162.9
体重（kg）: 54.5、BMI（kg/m^2）: 20.5
飲酒習慣: 発泡酒　14 g/日、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 胆嚢摘出、左精巣摘出
合併症: 前立腺肥大症、肝機能障害、口渇感、2 型糖尿病、糖尿病性網膜症

有害事象名: 胆管結石
MedDRA 基本語: 胆管結石
MedDRA 器官別大分類: 肝胆道系障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 85、持続期間（日）: 314
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるかもしれない
有害事象コメント: 本事象は治験開始前よりあったと考えられるが、治験薬により胆石のサイズが大きくなることへの影響を完全に否定することができない。2015/6/8 実施の MRI 検査にて、胆管内結石 3 個（2.5 cm×2、2 cm×1）確認、6/24 に入院し採石、6/29 に退院した。

前治療薬: なし
併用薬: ケントンカプセル 200 mg[a]、ウルソデオキシコール酸錠 100 mg[a]、ハルナール D 錠 0.2 mg[a]、ウリトス OD 錠 0.1 mg[a]、インフルエンザ HA ワクチン[a]、トコフェロールニコチン酸エステルカプセル 200 mg「サワイ」[a]、チエナム筋注[a]、スオード錠 100[a]、酸化マグネシウム錠 330 mg「ケンエー」

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 気管支炎（77、11）、便秘（102、10）、食欲減退（127、43）

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

経緯:

2014/08/07	治験同意取得 適格性に問題ないことを確認し、観察期開始
2014/08/21	本登録前の腹部エコー実施 胆管結石は確認できず
2014/09/03	適格性に問題ないことを確認し、本登録実施
2014/09/18	0 週で来院し、規定の検査を実施 同日夕方分より治験薬服用開始
2014/12/06	規定外で来院、感冒様症状の訴えあり AE(1)：急性気管支炎と判断し、治療開始
2014/12/11	12 週で来院し、規定の検査を実施 AE(1)は未回復であると判断、治療継続
2014/12/17	12 週の臨床検査結果を確認 肝機能値の上昇は AE(1)に伴うものと判断
2015/03/05	24 週で来院し、規定の検査と腹部エコーを実施 胆管結石は確認できず
2015/05/28	36 週で来院し、規定の検査を実施 昨日より発熱・嘔吐等がある旨を聴取、また、バイタルの低下も認められたため胃腸炎と判断し点滴（ソルデム 3A 輸液　500 mL）実施
2015/06/01	[redacted] の速報 FAX にて 36 週の検査結果を確認 肝機能値が上昇しており、胆管結石が疑われる 12 週（2014/12/11）時の肝機能値上昇も、AE(1)の付随症状ではなく胆管結石によるものと考えられる AST 値が基準値上限の 5 倍以上に上昇し中止基準に該当したため、治験中止を判断
2015/06/03	中止時検査実施 前日に実施した他院での検査結果を持参いただく 体調に問題ない旨聴取 胆管結石についての精密検査実施のため、他院へ紹介状作成
2015/06/11	他院にて検査実施の結果、胆管に結石が数個あるとのこと 7/15 に入院し、摘出予定である旨聴取
2015/06/29	被験者へ電話連絡 入院の予定を早め、6/24 に入院し本日退院した旨を聴取 入院中に内視鏡で採石したとのこと その他の情報は現時点で不明である
2015/09/24	被験者が 9/16 に再度入院した旨を、被験者の家族より聴取
2015/10/20	他院主治医より、診療情報提供書を入手

因果関係判定の治験担当医師の見解:
2015/6/8、他院にて実施の MRI 検査にて胆管内結石 3 個（2.5 cm×2、2 cm×1）確認。
よって、本事象は治験開始前よりあったと考えられるが、治験薬により胆石のサイズが大きくなることへの影響を完全に否定することができない。

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。

（20）「大動脈弁狭窄」[K87716-MS001、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-MS001
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 83、腹囲（cm）: 93.0、身長（cm）: 160.0
体重（kg）: 68.9、BMI（kg/m^2）: 26.9
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症、大動脈弁狭窄症、糖尿病性腎症 3 期、両側手根管症候群、頸部脊柱管狭窄症、糖尿病性単純網膜症

有害事象名: 大動脈弁狭窄症の悪化
MedDRA 基本語: 大動脈弁狭窄
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 350、持続期間（日）: 57
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 治験参加以前から合併しており、悪化は加齢による病状の進行であると考え治験薬との因果関係はなしと考える。大動脈弁狭窄症による血液の組織還流量低下を防止するためメトプロロールを中止。入院にて 2015/8/25 大動脈弁置換術施行。2015/8/26 より血栓形成予防のためワーファリン 1 mg/日開始。

前治療薬: なし
併用薬: セロケン錠 20 mg[a]、ビタノイリンカプセル 50[a]、オルメテック錠 10 mg[a]、フェキソフェナジン塩酸塩錠 60 mg「SANIK」[a]、ロキソニン錠 60 mg[a]、ムコダイン DS 50% 1 g[a]、メトプロロール酒石酸塩錠 20 mg「トーワ」[a]、カルブロック錠 16 mg[a]、インフルエンザ HA ワクチン[a]、ニコランジル錠 5 mg「日医工」[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ネキシウムカプセル 20 mg、リドカインテープ 18 mg「NP」、セルシン錠 5 mg、メイロン静注 7% 20 mL

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)､持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（55､6)、徐脈（350，16)、冠動脈狭窄（350、57)、急性心不全（350、57)、尿中ミオグロビン陽性（113、300）

経緯:

2014/05/07	同意取得。
2014/07/30	治療期 0 週。当日の夕食後より治験薬（ペマフィブラート第 1 期）投薬開始。治験薬の投与量はプラセボ・ペマフィブラート: 0.2 mg/日・ペマフィブラート: 0.4 mg/日のいずれかを 2014/7/30（夕食後）～2015/1/14（朝食後）まで投与。
2015/01/14	治療期 24 週。治験薬（ペマフィブラート第 2 期）投薬開始。第 1 期でプラセボ群はペマフィブラート: 0.2 mg/日へ、ペマフィブラート: 0.2 mg/日群又はペマフィブラート: 0.4 mg/日群は同量を、2015/1/14（夕食後）から継続投与。
2015/07/08	治療期 48 週来院: 20 日ほど前から労作時に息切れを自覚し始める。1 分程度休むと症状は改善する旨を聴取。循環器科紹介。心エコー検査、血液検査（BNP: 480.9 pg/mL）実施。心エコー検査で重度の大動脈弁狭窄症を認めるが、EF 値は 68%と低下はなく、壁運動の異常も認めなかった。発症が比較的はっきりした胸部症状から不安定狭心症が疑われ、精査 CAG 施行予定となる。
2015/07/13	CAG 検査精査目的のため入院。
2015/07/14	冠動脈血管造影実施。冠動脈 3 枝に狭窄病変を認めるも治療はせず経過観察。循環器科にて大動脈弁狭窄症の悪化・急性非代償性心不全・徐脈傾向の診断あり。
2015/07/15	循環器担当医より、徐脈傾向を改善し心拍出量増加を目的として、また大動脈弁狭窄症による血液の組織還流量の低下を防止するためにメトプロロールの中止指示あり。バイアスピリン服薬による潰瘍予防のため、ネキシウムカプセル追加処方。
2015/07/16	上記経緯より、有害事象「大動脈弁狭窄症の悪化」「徐脈」「冠動脈狭窄」「急性非代償性心不全」とした。入院中にメトプロロール中止指示あり、関連する「徐脈」「大動脈弁狭窄症の悪化」を重篤な有害事象と判断。
2015/07/17	退院。
2015/07/24	前日からの脈の結滞を主訴に循環器外来受診。胸痛はないが、ECG で心室性期外収縮を認め､ホルター心電図を実施｡BNP: 179.6 pg/mL、edema(-)より､「急性非代償性心不全」は転帰「軽快」とする。
2015/07/28	ペマフィブラート・第 2 期治験薬　服薬終了。
2015/07/29	治療期 52 週。規定検査の ECG にて T 波の陰性化あり。6 分安静にて元に復している。測定時に胸痛はなし。その他の治験規定の検査では異常は認めず。「徐脈」についてはメトプロロール中止後、脈拍

数が 65 回/分まで増加し、転帰「回復」と判断した。また、心臓血管外科にて、今後の治療方針として『大動脈弁置換術』と『冠動脈バイパス術』実施を決定。

2015/08/03　ホルター心電図の結果説明のため循環器科受診。心室性期外収縮の頻度は多く二連発が 2 回見られたが、二段脈・三段脈はなく、メトプロロールを中止した影響と思われる。現在、日常生活に支障はないため β 遮断薬は再開せず経過観察とし、術後の状況で再開を判断する。

2015/08/13　今回の入院時に判明した「冠動脈狭窄」「急性非代償性心不全」も再考の結果、重篤な有害事象として報告することとした。

2015/08/21　『大動脈弁置換術』と『冠動脈バイパス術』実施のため入院。

2015/08/25　『大動脈弁置換術』と『冠動脈バイパス術』実施。術後、ICU に入室。

2015/08/26　心電図検査にて T 波の陰転化を確認（I、II、aVL、V3～V6）。CK: 727 U/L、CK-MB: 56 U/L、エコー上壁運動の低下なし。明らかな梗塞ではないため、経過観察とする。ワーファリンによる抗凝固療法開始

2015/08/27　β 遮断薬（カルベジロール）の開始。

2015/08/28　CK: 392 U/L　CK-MB: 10 U/L　数値の低下あり。ICU から病棟へ移動。β 遮断薬増量。

2015/08/31　CK: 129 U/L　CK-MB: 10 U/L　基準値内までの低下あり。

2015/09/07　循環器担当医師より、心エコー、心筋シンチ、血液検査等の結果を踏まえ、退院の判断となる。

2015/09/08　退院。

「大動脈弁狭窄症の悪化」「冠動脈狭窄」については、『大動脈弁置換術』『冠動脈バイパス術』をそれぞれ実施し、術後の経過観察は外来フォローで問題ないため、転帰を「回復」とする。なお、急性非代償性心不全は転帰「軽快」であるが、外来フォローで問題ないため治験としての追跡は不要と考える。（9/7 測定 BNP：137.5 pg/mL）

因果関係判定の治験担当医師の見解:
大動脈弁狭窄症は治験参加以前から合併しており、悪化は加齢による病状の進行であると考え、治験薬との因果関係はなしと考える。徐脈はメトプロロール服薬によるものと考え、治験薬との因果関係はなしと考える。

（2015/8/14　第 2 報追記）再考の結果、冠動脈狭窄、急性非代償性心不全も重篤な有害事象として報告する。冠動脈狭窄は、被験者の年齢が高齢であり加齢による発症と推定され、急性非代償性心不全は大動脈弁狭窄症に起因する心不全と診断されている。この 4 事象と治験薬との関連性は完全には否定できないが極めて低いと考える。

第 1 報で「因果関係はなし」と報告していた「大動脈弁狭窄症の悪化」「徐脈」についても上記を踏まえて「関連あるとはいえない」へ再考する。

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。

（21）「徐脈」[K87716-MS001、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: （20）と同様。

有害事象名: 徐脈
MedDRA 基本語: 徐脈
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 350、持続期間（日）: 16
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: メトプロロール服薬によるものと考えられるため治験薬との因果関係はなしと考える。治療のためメトプロロールを中止。

前治療薬、併用薬: （20）と同様。

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（55、6）、大動脈弁狭窄（350、57）、冠動脈狭窄（350、57）、急性心不全（350、57）、尿中ミオグロビン陽性（113、300）

経緯、因果関係判定の治験担当医師の見解、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解: （20）と同様。

（22）「冠動脈狭窄」[K87716-MS001、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: （20）と同様。

有害事象名: 冠動脈狭窄
MedDRA 基本語: 冠動脈狭窄
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 350、持続期間（日）: 57

程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 85 歳という年齢によるものと推定。入院にて 2015/8/25 冠動脈バイパス術を施行。2015/8/26～血栓形成予防のためワーファリン 1 mg/日開始。

前治療薬、併用薬: （20）と同様。

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（55、6）、大動脈弁狭窄（350、57）、徐脈（350、16）、急性心不全（350、57）、尿中ミオグロビン陽性（113、300）

経緯、因果関係判定の治験担当医師の見解、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解: （20）と同様。

（23）「急性心不全」[K87716-MS001、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: （20）と同様。

有害事象名: 急性非代償性心不全
MedDRA 基本語: 急性心不全
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 350、持続期間（日）: 57
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: なし、転帰: 軽快
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 大動脈弁狭窄症に起因する心不全と診断されているため外来フォローで問題ないため治験としての追跡は不要

前治療薬、併用薬: （20）と同様。

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（55、6）、大動脈弁狭窄（350、57）、徐脈（350，16）、冠動脈狭窄（350、57）、尿中ミオグロビン陽性（113、300）

経緯、因果関係判定の治験担当医師の見解、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解: （20）と同様。

（24）「腎盂腎炎」[K87716-OG008、ペマフィブラート 0.4 mg/日、日本人]

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-16）

薬剤群: ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87716-OG008
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 79、腹囲（cm）: 94.0、身長（cm）: 146.2
体重（kg）: 59.9、BMI（kg/m^2）: 28.0
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: 脳梗塞
合併症: 2 型糖尿病、高血圧、変形性膝関節症、脂肪肝、白内障、飛蚊症、左半身麻痺、頚部脊柱管狭窄症、慢性結膜炎

有害事象名: 腎盂腎炎
MedDRA 基本語: 腎盂腎炎
MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 297、持続期間（日）: 8
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 時間的関連性がほとんどないと考えられるため。

前治療薬: なし
併用薬: エカード配合錠 HD[a]、タナトリル錠 5[a]、アムロジピン OD 錠 5 mg[a]、レバミピド錠 100 mg[a]、リバロ錠 2 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ツムラ八味地黄丸エキス顆粒 [a]、ニフラン点眼液 0.1%[a]、インフルエンザ HA ワクチン [a]、ケフレックスカプセル 250 mg[a]、肺炎球菌ワクチン [a]、ポタコール R 輸液、セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g、アデフロニックズポ 25 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)､持続期間(日)]}: 歯周炎（32､25）、歯周炎（32、81）

経緯:

2014/07/30	K877-16 試験の治験の同意を取得し、治験開始。
2014/09/10	無作為化割付され、治験薬（0.2 mg/日、0.4 mg/日）又はプラセボの服薬開始となる。
2015/06/15	規定来院実施（服薬開始後 40 週経過）。特に変化なし。
2015/07/03	発熱あり（38.8℃）。
2015/07/05	発熱（39.2℃）により救急外来受診し、腎盂腎炎で入院となる。輸液+抗菌剤（CTRX）にて加療開始。
2015/07/07	発熱なし（36.5℃）。臨床検査データ改善傾向。抗菌剤（CTRX）継続。
2015/07/09	抗菌剤（CTRX）終了。

2015/07/10　　症状回復にて退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬との因果関係については、治験薬服薬後からの時間的関連性がほとんどないと考えられるため、否定的である。

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。

年齢、腹囲、体重、BMI : 治験薬投与開始時
MedDRA 基本語、MedDRA 器官別大分類: MedDRA/J Ver. 18.0
発現時期（日）: 治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
持続期間（日）: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
ペマフィブラートとの関連性: 「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱った
併用薬: a 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

2.7.6.26.7 結論

2.7.6.26.7.1 治療期第 1 期

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 24 週間投与したとき、有効性では、主要評価項目である空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、ペマフィブラート群は約 45%の低下を示し、プラセボ群に比べて統計学的に有意な差を認めた。TG 以外の脂質パラメータ（non HDL-C、HDL-C 等）についても、ペマフィブラート投与による改善が認められた。TG を含めた脂質パラメータは、ペマフィブラート投与後 4 週から 24 週間まで安定した推移を示し、ペマフィブラートによる血清脂質の改善効果の持続性が確認された。また、ペマフィブラートの投与により、HOMA-R の統計学的に有意な低下が示されたが、血糖コントロールに対して大きな影響を及ぼさないことが確認された。以上から、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日は、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者に対して優れた血清脂質の改善作用を有することが確認された。

安全性では、ペマフィブラート投与群の有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群と同程度であった。また、ペマフィブラート投与群において、治験薬との関連が否定できない重篤な有害事象の発現はなかった。既存のフィブラート系薬剤では、スルホニル尿素系血糖降下剤（SU 剤）との併用において、低血糖症の発現が注意喚起されているが、本治験では、ペマフィブラート投与群において、SU 剤で治療中の患者（15 例）を含め、低血糖症は認められなかった。ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で急性腎不全による中止が 1 例、肝機能異常による中止が 1 例認められた。いずれも治験薬との関連が否定されなかったが、両事象とも処置はなく、治験薬中止後約 1 ヶ月で急性腎不全は発現前の状態に、肝機能異常は基準値内に回復した。

以上より、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日は、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者に対して安全性は良好であることが確認された。

2.7.6.26.7.2 治療期第 1 期及び第 2 期

2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）を 52 週間投与したとき、空腹時血清 TG 変化率は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群及びペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群において、治療期 4 週から 52 週までの各時点でベースラインからの統計学的に有意な低下が認められ、改善効果の持続性が確認された。TG 以外の脂質パラメータ（non HDL-C、TC、LDL-C 等）についても、ペマフィブラート投与による改善を認め、ペマフィブラート投与後 4 週から 52 週まで安定した推移を示し、ペマフィブラートによる血清脂質の改善効果の持続性を認めた。また、ペマフィブラートの投与により、空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-R が低下する傾向が認められた。一方、HbA1c は 52 週間の K-877 投与によって増加する傾向が認められたが、治療期 24 週において K-877 0.2 及び 0.4 mg/日（1 日 2 回）群の増加はプラセボ群と比べて約 0.1%とわずかであり、統計学的な有意差も認めなかったため、血糖コントロールに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。更に、治療期 52 週において食事負荷試験により食後の血糖に及ぼす影響を評価した結果、ペマフィブラートの投与前後で食後血糖は同様の推移を示し、ペマフィブラートは食後血糖に影響を及ぼさないと考えられた。

以上から、本剤 0.2～0.4 mg/日は、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者に対して、優れた血清脂質の改善作用を有し、動脈硬化性疾患の発症・進展リスクを軽減させる効果が期待された。

安全性では、ペマフィブラート投与群の有害事象及び副作用の発現割合は全ての群で同程度であった。また、治療期 24 週以降、長期投与による発現割合の増加は認められなかった。重篤な有害事象について、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で治療期第 1 期に発現した胆管結石を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群で治療期第 1 期において急性腎不全による中止が 1 例、肝機能異常による中止が 1 例認められた。また、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で治療期第 2 期に AST の基準値上限の 5 倍を上回ったための中止が 1 例認められたが、担当医師により胆管結石による変動と判断された。腎機能異常及び肝機能異常に関連する有害事象に関し、長期投与による発現割合の増加は認められなかった。

以上より、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日は、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者に対して安全性は良好であることが確認された。

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）

（参考資料: 5.3.5.1-7）

2.7.6.27.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.27-1 に示した。

表 2.7.6.27-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とした用量探索的試験
治験の種類	探索的試験
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中にもかかわらず脂質異常症を有する患者を対象に、ペマフィブラートを 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する。また、薬物動態についても検討する。 主目的 • 治療期 12 週時の non HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率に基づき、用量反応性を評価する。 • 治療期 12 週時の血清クレアチニン及びホモシステイン（対数変換値）のベースラインからの変化量及び変化率に基づき、安全性を評価する。
治験デザイン	(1)　治験デザイン 多国籍、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.27-1 に示した。 (2)　治験方法 適格とされた被験者を国別の層別割付により、7 群[プラセボ群、ペマフィブラート 0.1 mg/日(1 日 2 回)群、0.2 mg/日(1 日 2 回)群、0.4 mg/日(1 日 2 回)群、0.1 mg/日(1 日 1 回)群、0.2 mg/日(1 日 1 回)群、0.4 mg/日(1 日 1 回)群]に分け、治験薬を 12 週間、1 日 2 回（朝夕）、割付けられた治験薬を経口投与した。治験期間は、Screening 期を 4 週間以内、治療期を 12 週間、Follow-up 期を 2 週間とした。 本治験は、スクリーニング検査の 12 週間以上前より一定用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の患者を対象とし、治験期間を通して HMG-CoA 還元酵素阻害薬の種類及び用法・用量（投与タイミングを含む）の変更は禁止した。
対象被験者	(1)　選択基準 1)　本治験への参加に文書で同意し、本治験の手順を遵守できる者 2)　18 歳以上の男性又は女性 3)　本治験の目的又は患者の安全性に影響を与えると治験責任医師が考え

項目	内　容
	る、臨床的に問題となる既往歴、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値（血液、尿）を有しない者 4) スクリーニング検査 12 週間以上前からの一定用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬[注 1)]投与により、スクリーニング検査の LDL-C が、以下に示す NCEP ATP III ガイドラインでの LDL-C 目標値を 10 mg/dL 以上超えない者[注 2)] [NCEP ATP III ガイドラインでの LDL-C 目標値] • CHD 又は CHD と同等の疾患を有する患者: 70 mg/dL 未満又は 100 mg/dL 未満 • 複数の危険因子を有する患者: 130 mg/dL 未満 • 低リスク（0～1 つの危険因子を有する）の患者: 160 mg/dL 未満 注 1) 当該国で承認されている HMG-CoA 還元酵素阻害薬（プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチンを除く）。 注 2) LDL-C が NCEP ATP III ガイドラインでの目標値を 10 mg/dL 以上超える患者の場合は、当該国で承認されている HMG-CoA 還元酵素阻害薬の欧州製品概要記載の最大用量を投与されている又は最大用量での忍容性が認められている患者のみ、本治験に組入れ可能とした。 5) スクリーニング検査の空腹時 TG が 175 mg/dL 以上、500 mg/dL 以下の者 注) スクリーニング検査（1 回目）で空腹時 TG の値が基準を満たさなかった場合は、スクリーニング検査（2 回目）での再検査も可能とした。 6) スクリーニング検査の HDL-C が 50 mg/dL 以下の男性又は 55 mg/dL 以下の女性 7) 妊娠中でない、授乳中でない、及び本治験中に妊娠を計画していない女性 8) 妊娠の可能性のある女性の場合は、スクリーニング検査時の尿妊娠検査で陰性となった女性。以下の基準の少なくとも一つに該当する場合、治験責任医師により、当該女性は妊娠の可能性がないと判断することとした。 • 子宮摘出又は同意取得前に少なくとも 1 サイクル卵管結紮術を受けた女性 • 以下により定義される閉経後女性： 最終月経期間から 1 年以上経過した 55 歳以上の女性、又は最終月経期間から 1 年以上経過し、閉経期の卵胞刺激ホルモン濃度（> 40 mIU/mL）を示す 55 歳未満の女性 9) 妊娠の可能性がある女性の場合、スクリーニング検査時から治験期間を通して、適切な方法[パール指数が 1 未満の持続的かつ確実な避妊方法

項目	内　容
	(埋め込み型の避妊具、注射型避妊薬、経口避妊薬、経皮吸収型避妊薬、子宮内避妊器具等)]により避妊することに同意する者
	10) 男性の場合は、スクリーニング検査時から治験期間を通して、性交時に殺精子剤を含むコンドームを使用する（パートナーが妊娠中の場合も同様）ことに同意する者
	(2) 除外基準
	1) 本治験薬（ペマフィブラート）及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療に加えて、更に別の脂質低下の治療を必要とする者
	2) BMI が 40 kg/m^2 以上の者
	3) ホモ接合性家族性高コレステロール血症（HFC）（ただし、ヘテロ接合性は組入れ可能）又は家族性低 α リポ蛋白血症の者
	4) 1 型糖尿病患者
	5) コントロール不良の 2 型糖尿病患者（HbA1c > 10%）
	6) 一定用量の単剤の基礎インスリン療法以外の、インスリン製剤又はインスリンアナログ製剤が投与されている者
	7) スクリーニング検査時に中等度又は高度の腎障害を有する者（eGFR < 50 mL/min/1.73m^2）
	8) 重篤な肝障害を有する、又はスクリーニング検査の ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える者
	9) スクリーニング検査の CK が基準値上限の 3 倍を超える者
	10) 肝不全（胆汁性肝硬変及び原因不明の持続性の肝機能異常を含む）、胆嚢の疾患、膵炎を有する者
	11) 薬物乱用又はアルコール乱用の既往を有する者。なお、一週間にわたり摂取する場合、一日あたりの平均アルコール摂取量は、女性では 20 g、男性では 30 g 以内とした。
	12) PPARα 作動薬若しくは HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対する過敏症又は不耐性を有する者、又は既承認の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の欧州製品概要で HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が禁忌となっている者
	13) スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に、心筋梗塞、動脈形成術、バイパス移植術、又は重症/不安定狭心症の既往を有する者
	14) スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に、症候性の脳血管疾患（脳血管出血を含む）、虚血（一過性脳虚血発作を含む）、又は頚動脈内膜剥離術の既往を有する者
	15) 症候性の心不全を有する者（NYHA Class3 又は 4）
	16) コントロール不良の高血圧を有する者（坐位収縮期血圧 > 160 mmHg 及び/又は坐位拡張期血圧 > 100 mmHg）
	17) スクリーニング検査前 28 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬以外の脂質改善薬が投与されている者
	18) 慢性の活動性 B 型若しくは C 型肝炎の既往を有する、又は HIV（1 型若

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-201）

項目	内　容
	しくは 2 型）に感染している者 19) 筋疾患又は神経筋疾患を有する者 20) 腫瘍性疾患若しくは腫瘍性疾患を現在有するか、既往（10 年以内）を有する者（ただし基底細胞癌を除く）、又は本治験期間中に抗腫瘍薬の投与を受ける必要がある者 21) コントロール不良の甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を有する者 22) スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した者 23) スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に 400 mL 以上の失血（輸血等）があった者 24) スクリーニング検査時に、本治験の目的又は患者の安全性に影響を与えると治験責任医師が考える、臨床的に問題となる既往歴、身体所見、12 誘導心電図、臨床検査値を有する者 25) 本治験実施計画書の要求を遵守することが難しいと考えられる者 26) 本治験の性質、範囲、起こりうる結果を理解することが難しい精神状態にある者
被験者数	(1) 計画時: 350 例（50 例 × 7 群） (2) 無作為化割付時: 408 例 • プラセボ群: 60 例 • ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群: 58 例 • ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群: 58 例 • ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群: 57 例 • ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 1 回）群: 58 例 • ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 1 回）群: 58 例 • ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 1 回）群: 59 例 [被験者数の設定根拠] 本治験の主目的は、ペマフィブラート群の TG 及び non HDL-C の変化率をプラセボ群と比較し評価することである。これまでに実施された日本人患者を対象とした試験結果より、ペマフィブラート群とプラセボ群の TG 及び non HDL-C の変化率の差をそれぞれ-42%及び-12%、各群共通の標準偏差をそれぞれ 43%及び 13%と仮定した。検出力 90%として Dunnett 検定でプラセボ群との差を検出するための必要被験者数は、1 群あたり 40 例となった。中止脱落 20%を想定し、目標被験者数を各群 50 例（合計 350 例）とした。 主解析は繰り返し測定型混合モデル（MMRM）を用いて行うが、検出力は大きく変わらないものと考えた。 薬物動態解析については、正式な検出力ベースの例数計算は行っていないが、これまでの経験から少なくとも各群 15 例が必要と考えた。
治験薬	ペマフィブラート 0.05 mg 錠、0.1 mg 錠、0.2 mg 錠及びプラセボ錠

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-201）

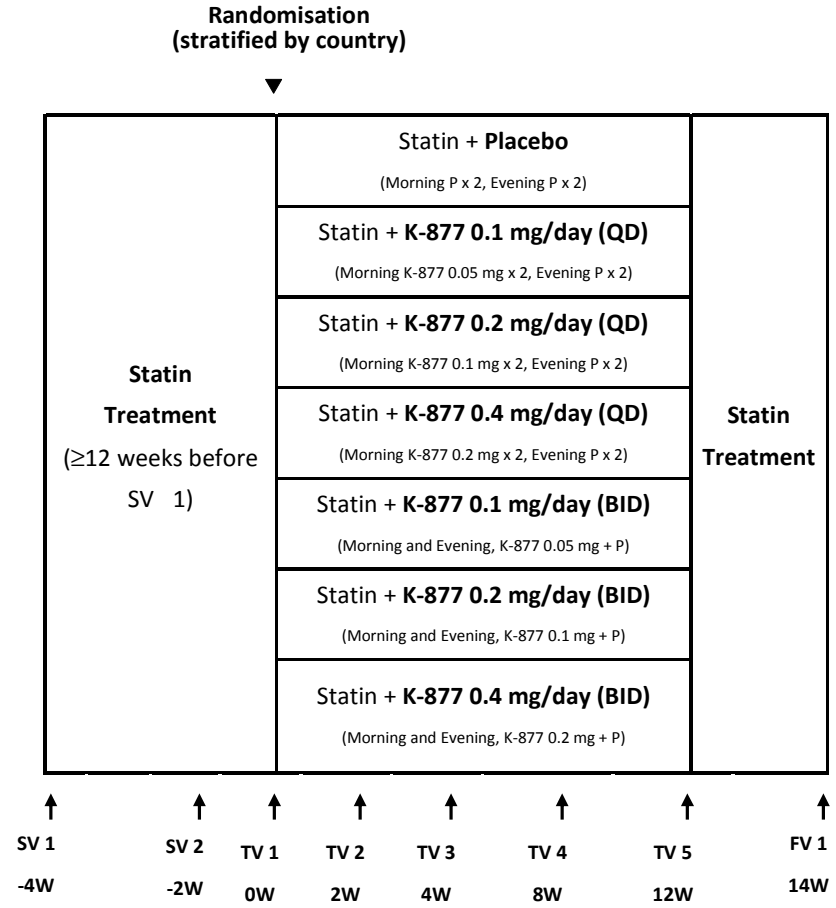
<table>
<tr><th>項目</th><th>内　容</th></tr>
<tr><td></td><td>4 種類の錠剤は識別不能であった。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>治療期（12 週間）に、下表に従い、4 種類のいずれかの錠剤を 1 日 2 回（朝夕、食後 30 分以内）経口投与した。
<table>
<tr><th>群</th><th>朝</th><th>夕</th></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ錠 ×2</td><td>プラセボ錠 ×2</td></tr>
<tr><td>ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群</td><td>ペマフィブラート 0.05 mg 錠 + プラセボ錠</td><td>ペマフィブラート 0.05 mg 錠 + プラセボ錠</td></tr>
<tr><td>ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群</td><td>ペマフィブラート 0.1 mg 錠 + プラセボ錠</td><td>ペマフィブラート 0.1 mg 錠 + プラセボ錠</td></tr>
<tr><td>ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群</td><td>ペマフィブラート 0.2 mg 錠 + プラセボ錠</td><td>ペマフィブラート 0.2 mg 錠 + プラセボ錠</td></tr>
<tr><td>ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 1 回）群</td><td>ペマフィブラート 0.05 mg 錠 ×2</td><td>プラセボ錠 ×2</td></tr>
<tr><td>ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 1 回）群</td><td>ペマフィブラート 0.1 mg 錠 ×2</td><td>プラセボ錠 ×2</td></tr>
<tr><td>ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 1 回）群</td><td>ペマフィブラート 0.2 mg 錠 ×2</td><td>プラセボ錠 ×2</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>12 週間
（Screening 期: 4 週間以内、治療期: 12 週間、Follow-up 期: 2 週間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1)　有効性
1)　主要評価項目
• 治療期 12 週時の non HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率
2)　副次的評価項目
• 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標[注 1)]のベースラインからの変化率
注 1) HDL-C、TC、Apo B、Apo（AI、AII）、LDL-C、small LDL particles（small and dense LDL）、VLDL-C（TC － LDL-C － HDL-C として算出）、Apo（B48、B100、CII、CIII）、アディポネクチン、FGF21、hsCRP、LCAT 量及び活性、CETP 量及び活性、PCSK9、HDL 機能（コレステロール引き抜き、HDL による内皮細胞の一酸化窒素産生）、イオンモビリティ、HDL sub fractions（Preβ HDL 等）、TC/HDL-C、non HDL-C/HDL-C、Apo B/AI、LDL-C/Apo B、Apo CIII/CII
(2)　安全性
1)　主要評価項目
• 治療期 12 週時の血清クレアチニン及びホモシステイン（対数変換値）のベースラインからの変化量及び変化率
2)　副次的評価項目
• 有害事象、併用薬、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査
(3)　薬物動態</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-201）

項目	内　容
	薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$）
評価スケジュール	表 2.7.6.27-2 参照
統計手法	有効性の解析対象集団は Modified Intent-to-Treat（MITT）集団及び PPS とし、MITT 集団を主な解析対象集団とした。 (1) 有効性 1) 主要評価項目 • 主要評価指標（non HDL-C 及び TG）のベースラインからの変化率について、繰り返し測定型混合モデルを仮定し、制限付き最尤法を用いて統計的推測を行った。モデルには、固定効果として群、時点、群 × 時点の交互作用、及び国（カテゴリー変数）、固定共変量として non HDL-C 又は TG のベースライン値（連続変数）を含め、共分散構造は無構造（unstructured）とした。 ペマフィブラート群のプラセボ群に対する優越性の検討は、Dunnett 型の多重比較により行い、各ペマフィブラート群とプラセボ群との対比較も実施した。 2) 副次的評価項目 • 治療期 12 週時又は中止時（LOCF）の各副次的評価指標のベースラインからの変化率について、MITT 集団を対象に、共分散分析（固定効果モデル）を行った。 (2) 安全性 • 安全性の主要評価指標[血清クレアチニン、ホモシステイン(対数変換値)]について、治療期 12 週時のベースラインからの変化率の基本統計量を算出した。更に、治療期 12 週時（LOCF）について、有効性の副次的評価項目と同様の解析を行った。 • 有害事象及び副作用の発現被験者数及び発現割合を算出した。 • 臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図について群別に基本統計量を算出した。また、ベースライン後に ALT、AST、CK、血清クレアチニン、総ビリルビン、ALP の異常変動を示した被験者数及び割合を群別に算出した。 (3) 薬物動態 • ノンコンパートメントモデルで解析を行い、血漿中ペマフィブラート未変化の薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$）を算出した。また、各時点の血漿中濃度の基本統計量を群別に算出した。
治験責任医師名	[redacted] ほか、計 68 名
実施医療機関	9 ヶ国（チェコ、デンマーク、ハンガリー、オランダ、ドイツ、ポーランド、ロシア、スウェーデン、英国）、68 施設
公表文献	なし
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日: 2013 年 10 月 11 日

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-201）

項目	内　容
最終の被験者の検査・観察終了日: 2014 年 9 月 23 日	



NOTE: SV 2 was an optional visit for patients who failed to meet inclusion criteria #5 at SV 1.
BID = twice daily; FV = Follow-up Visit; P = placebo; QD = once daily; SV = Screening Visit; TV = Treatment Visit; W = week
K-877: ペマフィブラート、Statin: HMG-CoA 還元酵素阻害薬
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Figure 1 から引用改変

図 2.7.6.27-1 治験デザイン

表 2.7.6.27-2 治験のスケジュール

	Screening Period[a]		Pemafibrate Treatment Period					Follow-up
Week	-4	-2	0	2	4	8	12	14
Visit	SV 1	SV 2[b]	TV 1	TV 2	TV 3	TV 4	TV 5/EW	FV 1
Visit allowance	NA	+1 week from SV 1	NA	2 weeks ±3 days from TV 1	4 weeks ±3 days from TV 1	8 weeks ±7 days from TV 1	12 weeks ±7 days from TV 1	2 weeks ±3 days from TV 5
Evaluation								
Informed consent	X							
Inclusion/exclusion criteria	X		X					
Medical history, including demographics[c]	X							
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X		X	X	X	X	X	X
Height/weight[d]	X		X				X	X
Vital signs (BP, HR, RR)	X		X	X	X	X	X	X
Electrocardiogram	X		X	X	X	X	X	X
Safety laboratory[e]	X[e]		X	X	X	X	X	X
Efficacy laboratory	X[f]	X[f]	X[g,h]	X	X	X	X[g,h]	
Urinalysis	X		X	X	X	X	X	X
Serum and urine pregnancy test for WOCBP	X						X	
Drug and alcohol screen[i]	X							
PK assessment (including study drug administration at study centre)				X[j]	X[j,k]			
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense study drug using CTIVRS			X		X	X		
Study drug accountability				X	X	X	X	
Dietary counselling[l]	X	X	X	X	X	X	X	X
Contact CTIVRS to register	X		X				X	

a: There was to be an interval of ≥ 1 week between the last SV and the Randomisation Visit.

b: For patients who did not meet inclusion criterion No.5 at SV 1.

c: Medical history included demographics, smoking status, and the patient’s typical daily alcohol consumption.

d: Height was measured at SV 1 only.

e: Included chemistry, haematology, and endocrinology. Estimated glomerular filtration rate was calculated centrally for screening only.

f: At SV 1, only TC, TG, HDL-C, non HDL-C, LDL-C, VLDL-C (calculated as TC – LDL-C – HDL-C), and TC/HDL-C; if SV 2 was required, only TG was measured for inclusion/exclusion evaluation.
g: The following were only measured at TV 1 and TV 5: adiponectin, FGF21, LCAT mass and activity, CETP mass and activity, PCSK9 mass, HDL function, ion mobility analysis, 2-D gel analysis for HDL sub-fractions including pre-beta HDL, and small LDL particles (small and dense LDL).
h: Serum and plasma sample storage was done to allow for potential future analysis.
i: Urinalysis for drug screening and blood sample for alcohol screening.
j: Sampling points were pre-dose and 0.5, 1, 1.5, 2, 4, and 6 hours post-dose.
k: Pharmacokinetic assessments were performed at TV 3 only if they were not performed at TV 2.
l: Dietary counselling included questions about the patient's current diet at screening and any dietary changes thereafter.
BP = blood pressure; CETP = cholesteryl ester transfer protein; CTIVRS = ClinTrak Interactive Voice Response System; EW = Early Withdrawal; FV = Follow-up Visit; LCAT = lecithin-cholesterol acyltransferase; NA = not applicable; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; RR = respiratory rate; SV = Screening Visit; TV = Treatment Visit; WOCBP = women of childbearing potential
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 3 から引用改変

2.7.6.27.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.27-3 に示した。

スクリーニング検査を受けた 903 例のうち、408 例が無作為割付けされた。その内訳は、ペマフィブラート 0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.4 mg/日（1 日 2 回）群がそれぞれ 58 例、58 例、57 例、ペマフィブラート 0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.4 mg/日（1 日 1 回）群がそれぞれ 58 例、58 例、59 例であり、プラセボ群が 60 例であった。

スクリーニング検査により不適格とされた 495 例の内訳は、「選択基準/除外基準に合致しない」が 480 例（97.0%）、「同意撤回」が 12 例（2.4%）、「治験責任医師の判断」が 1 例（0.2%）、「その他」が 2 例（0.4%）であった。

無作為割付けされた 408 例のうち、407 例（99.8%）が治験薬の投与を開始し、375 例（91.9%）が治験を完了した。

無作為割付後に中止した 33 例の内訳は、「同意撤回」が 18 例（54.5%）、「有害事象」が 8 例（24.2%）、「併用禁止薬の使用」及び「追跡不能」が各 2 例（各 6.1%）、「治験実施計画書の不遵守」、「臨床検査値（基準値上限の 5 倍超）」及び「臨床検査値（Treatment Visit 1 の治験薬投与開始前に肝機能検査値の上昇が認められたため）」（投与前中止例）が各 1 例（各 3.0%）であった。

表 2.7.6.27-3 被験者の内訳

								Total n (%)
Screened								903
Screen failure								495
	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
Disposition	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 408) n (%)
Randomised	60	58	58	57	58	58	59	408
Started study drug	60 (100.0)	57 (98.3)	58 (100.0)	57 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	59 (100.0)	407 (99.8)
Completed the study	55 (91.7)	54 (93.1)	50 (86.2)	52 (91.2)	54 (93.1)	56 (96.6)	54 (91.5)	375 (91.9)
Early withdrawal during the study	5 (8.3)	4 (6.9)	8 (13.8)	5 (8.8)	4 (6.9)	2 (3.4)	5 (8.5)	33 (8.1)
Patient withdrew consent	3 (5.0)	4 (6.9)	3 (5.2)	2 (3.5)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.1)	18 (4.4)
Adverse event	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (5.3)[a]	2 (3.4)[b,c]	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.0)
Protocol violation: prohibited concomitant medication	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (0.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Protocol violation: non-compliance	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other: CK > 5 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)[d]	0 (0.0)	1 (0.2)
Other: elevated liver function tests	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)[e]	1 (0.2)

Note: % = (n/number randomised) × 100

a: Patient 0103-014 in the 0.4 mg/day BID treatment group withdrew from the study after meeting the withdrawal criteria pre-specified in the clinical study protocol (> 5 × ULN of ALT or AST) in the blood test at TV 1 prior to the patient's first dose of study drug and was coded as withdrawing due to adverse event.

b: Patient 0902-004 in the 0.1 mg/day QD treatment group withdrew from the study after meeting the withdrawal criteria pre-specified in the clinical study protocol (> 5 × ULN of ALT or AST) and was coded as withdrawing due to adverse event. Study drug was stopped 1 week prior to the patient meeting the pre-specified withdrawal criterion.

c: One additional patient (Patient 0304-003 in the 0.1 mg/day QD treatment group) withdrew from the study after experiencing an adverse event of increased hypertension; however, this patient discontinued from the study through withdrawal of consent.

d: Patient 0707-001 in the 0.2 mg/day QD treatment group withdrew from the study after meeting the withdrawal criteria pre-specified in the clinical study protocol (CK > 5 × ULN) and was coded as such. Although this withdrawal was not captured as an adverse event, it could be considered a withdrawal due to adverse event because the increase in CK was also reported as an adverse event, but the study drug action was mistakenly recorded as “dose not changed.”

e: Patient 0406-022 in the 0.4 mg/day QD treatment group withdrew from the study after meeting the withdrawal criteria pre-specified in the clinical study protocol (> 5 × ULN of ALT or AST) but was coded as withdrawing due to elevated liver function tests, which is listed as a separate category in this analysis table. Although this withdrawal was not captured as an adverse event, it could be considered a withdrawal due to adverse event.

BID = twice daily; QD = once daily; TV 1 = Treatment Visit 1; ULN = upper limit of normal

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 5、6、7 から作成

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.27-4 に示した。

無作為割付けされた全ての被験者 408 例を無作為割付集団とした。

安全性解析対象集団は、無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者とした。安全性解析対象集団は 407 例となった。

MITT 集団は、無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、ベースライン時の有効性のデータを有し、かつ、ベースライン後の有効性のデータを少なくとも一つ有する被験者とした。MITT 集団は 391 例となった。

PPS は、MITT 集団のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱がなく、治療期 12 週時までの治験期間を完了し、かつ、ベースライン時及び治療期 12 週時の有効性の主要評価指標のデータを有する被験者とした。PPS は 374 例となった。

薬物動態解析対象集団は、無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、少なくとも 1 点以上の血漿中薬物濃度データを有する被験者とした。薬物動態解析対象集団は 125 例となった。

表 2.7.6.27-4 解析対象集団の内訳

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 408) n (%)
Randomised Set[a]	60	58	58	57	58	58	59	408
Safety Set[b]	60 (100.0)	57 (98.3)	58 (100.0)	57 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	59 (100.0)	407 (99.8)
Randomised patients excluded from Safety Set	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued from the study prior to the patient's first dose of study drug	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Modified Intent-to-Treat (MITT) Set[c]	56 (93.3)	56 (96.6)	54 (93.1)	54 (94.7)	57 (98.3)	58 (100.0)	56 (94.9)	391 (95.8)
Per-Protocol (PP) Analysis Set[d]	53 (88.3)	55 (94.8)	50 (86.2)	52 (91.2)	55 (94.8)	57 (98.3)	52 (88.1)	374 (91.7)
Pharmacokinetics Analysis Set[e]	0 (0.0)[f]	22 (37.9)	21 (36.2)	21 (36.8)	20 (34.5)	22 (37.9)	19 (32.2)	125 (30.6)
MITT patients excluded from PP Set	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (7.4)	2 (3.7)	2 (3.5)	1 (1.7)	4 (7.1)	17 (4.3)
Major violations of eligibility criteria	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (23.5)
Low (< 80%) or high (> 120%) study drug compliance	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (50.0)	6 (35.3)
Disallowed concomitant medication	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	5 (29.4)
Unblinded during the treatment period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)
Any other major protocol violation	1 (33.3)	1 (100.0)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	6 (35.3)

Note: In each population 1-5, % = (n/number in Randomised Set) × 100. In MITT patients excluded from PP Set, % = (n/number in MITT Set) × 100.
Note: In the categories for reasons MITT patients were excluded from the Per-Protocol Set, % = (n/number excluded from Per-Protocol Set) × 100.
a: The Randomised Set included all patients randomised into the study.
b: The Safety Set included all randomised patients who received at least 1 dose of study drug.
c: The MITT Set included all randomised patients who received at least 1 dose of study drug and had a baseline efficacy measurement and at least 1 valid post-baseline efficacy measurement, and was the primary analysis population.
d: The Per-Protocol Analysis Set included all randomised patients in the MITT Set who completed the 12-week double-blind treatment period without any major deviations from the protocol procedures and who had valid primary efficacy measurements at both baseline and the scheduled Week 12 visit, and was used to assess robustness of the primary analysis results.
e: The Pharmacokinetics Analysis Set included all randomised patients who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 valid plasma drug concentration data measurement.
f: Drug concentrations were not measured in samples from patients assigned to the placebo group.
BID = twice daily; QD = once daily
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 8 から作成

2.7.6.27.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付集団における人口統計学的データを表 2.7.6.27-5 に示した。

平均年齢は 59 歳で、男性が 69.1%であった。白人が 99.0%を占めていた。

心血管疾患（CVD）のリスクカテゴリーでは、冠動脈性心疾患（CHD）の既往を有する被験者が 31.9%と最も多かった[CHD の既往を有し、LDL-C 目標値が 70 mg/dL 未満の被験者が 84 例(20.6%)、CHD の既往を有し、LDL-C 目標値が 100 mg/dL 未満の被験者が 46 例(11.3%)]。中心性肥満が 91.7%、メタボリックシンドロームが 89.5%であった。

無作為割付集団における脂質関連評価指標のベースライン値を表 2.7.6.27-6 に示した。

表 2.7.6.27-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付集団）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 57)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 59)	Total (N = 408)
Age (years)								
Mean (SD)	61 (10.3)	59 (9.8)	58 (12.3)	61 (8.9)	57 (9.7)	59 (11.7)	59 (9.7)	59 (10.4)
Gender n (%)								
Female	17 (28.3)	18 (31.0)	18 (31.0)	17 (29.8)	24 (41.4)	18 (31.0)	14 (23.7)	126 (30.9)
Male	43 (71.7)	40 (69.0)	40 (69.0)	40 (70.2)	34 (58.6)	40 (69.0)	45 (76.3)	282 (69.1)
Race n (%)								
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
White/Caucasian	59 (98.3)	58 (100.0)	57 (98.3)	56 (98.2)	58 (100.0)	57 (98.3)	59 (100.0)	404 (99.0)
Missing	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
CVD risk category n (%)								
History of CHD (LDL-C goal < 70 mg/dL)	18 (30.0)	9 (15.5)	12 (20.7)	16 (28.1)	8 (13.8)	9 (15.5)	12 (20.3)	84 (20.6)
History of CHD (LDL-C goal < 100 mg/dL)	8 (13.3)	4 (6.9)	4 (6.9)	5 (8.8)	7 (12.1)	9 (15.5)	9 (15.3)	46 (11.3)
CHD equivalent (LDL-C goal < 70 mg/dL)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
CHD equivalent (LDL-C goal < 100 mg/dL)	16 (26.7)	17 (29.3)	17 (29.3)	15 (26.3)	13 (22.4)	13 (22.4)	10 (16.9)	101 (24.8)
Multiple risk factors (LDL-C goal < 130 mg/dL)	14 (23.3)	20 (34.5)	16 (27.6)	20 (35.1)	17 (29.3)	14 (24.1)	22 (37.3)	123 (30.1)
0-1 risk factors (LDL-C goal < 160 mg/dL)	4 (6.7)	8 (13.8)	9 (15.5)	1 (1.8)	12 (20.7)	11 (19.0)	6 (10.2)	51 (12.5)
Central obesity n (%)								
No	6 (10.0)	3 (5.2)	5 (8.6)	8 (14.0)	1 (1.7)	3 (5.2)	2 (3.4)	28 (6.9)
Yes	53 (88.3)	54 (93.1)	51 (87.9)	48 (84.2)	56 (96.6)	55 (94.8)	57 (96.6)	374 (91.7)
Missing	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
Metabolic Syndrome n (%)								
No	7 (11.7)	3 (5.2)	5 (8.6)	9 (15.8)	2 (3.4)	6 (10.3)	5 (8.5)	37 (9.1)
Yes	52 (86.7)	54 (93.1)	51 (87.9)	47 (82.5)	55 (94.8)	52 (89.7)	54 (91.5)	365 (89.5)
Missing	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.5)

BID = twice daily; QD = once daily

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 9 から引用

表 2.7.6.27-6 脂質関連評価指標のベースライン値（無作為割付集団）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 57)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 59)	Total (N = 408)
non HDL-C (mg/dL)								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean (SD)	136.1 (40.19)	139.0 (33.58)	143.1 (34.65)	131.6 (32.04)	136.7 (38.81)	138.3 (37.97)	138.2 (35.00)	137.6 (36.05)
TG (mg/dL)								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean (SD)	257.4 (71.64)	272.7 (116.37)	286.9 (96.33)	267.9 (78.91)	251.5 (82.21)	255.2 (82.58)	297.1 (109.22)	269.8 (93.01)
HDL-C (mg/dL)								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean (SD)	39.0 (8.81)	40.0 (7.39)	37.4 (7.37)	39.2 (7.81)	40.0 (8.07)	40.8 (7.35)	38.3 (6.81)	39.2 (7.70)
TC (mg/dL)								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean (SD)	175.1 (41.12)	179.0 (32.58)	180.5 (34.56)	170.7 (33.56)	176.7 (41.45)	179.1 (39.97)	176.5 (36.67)	176.8 (37.16)
Apo B (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean (SD)	90.0 (24.90)	86.5 (20.99)	89.7 (22.08)	84.3 (19.73)	88.1 (22.36)	88.1 (22.97)	86.6 (22.30)	87.7 (22.18)
Apo AI (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean (SD)	134.0 (23.32)	134.0 (19.26)	133.3 (20.44)	134.3 (23.19)	136.6 (20.78)	140.7 (18.98)	132.8 (20.10)	135.1 (20.93)
Apo AII (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean (SD)	29.9 (4.82)	30.8 (4.07)	30.4 (4.29)	29.9 (4.66)	30.6 (4.74)	31.2 (4.38)	30.3 (4.80)	30.4 (4.53)
BQ LDL-C (mg/dL)								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean (SD)	89.3 (32.61)	91.2 (25.16)	90.3 (30.14)	82.0 (29.39)	91.3 (30.79)	92.2 (33.54)	82.7 (29.78)	88.4 (30.35)
Friedewald LDL-C (mg/dL)[a]								
n	59	56	54	56	55	54	53	387
Mean (SD)	84.2 (38.72)	87.6 (29.88)	87.5 (35.48)	77.4 (32.56)	93.1 (37.81)	88.7 (38.05)	80.6 (32.51)	85.6 (35.24)

表 2.7.6.27-6 脂質関連評価指標のベースライン値（無作為割付集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 57)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 59)	Total (N = 408)
VLDL-C (mg/dL)								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean	46.117	47.310	52.190	49.263	45.517	43.828	55.525	48.539
(SD)	(21.4224)	(26.9933)	(25.6203)	(22.8922)	(21.2844)	(15.7526)	(27.4938)	(23.5185)
Apo B48 (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean	1.267	1.541	1.670	1.636	1.475	1.458	2.034	1.583
(SD)	(0.6780)	(1.1190)	(1.2254)	(1.2334)	(1.0903)	(0.9308)	(1.4813)	(1.1455)
Apo B100 (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean	88.720	84.918	88.011	82.563	86.585	86.565	84.568	86.027
(SD)	(24.9328)	(20.9228)	(22.1306)	(19.6172)	(22.3517)	(23.0690)	(22.2532)	(22.1905)
Apo CII (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean	8.448	8.026	8.298	8.548	7.775	8.195	8.622	8.274
(SD)	(1.9560)	(2.1880)	(2.1739)	(2.0943)	(2.4455)	(2.0350)	(1.8508)	(2.1151)
Apo CIII (mg/dL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean (SD)	14.89 (3.742)	14.37 (3.986)	14.66 (3.686)	14.72 (3.904)	13.41 (3.282)	14.42 (3.689)	15.78 (4.519)	14.61 (3.874)
Adiponectin (µg/mL)								
n	60	57	58	55	57	57	58	402
Mean (SD)	5.0 (3.41)	5.0 (2.29)	4.8 (2.21)	4.5 (2.70)	4.7 (2.06)	5.2 (2.91)	4.3 (2.04)	4.8 (2.56)

表 2.7.6.27-6 脂質関連評価指標のベースライン値（無作為割付集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 57)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 59)	Total (N = 408)
FGF21 (pg/mL)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean	397.9	384.7	366.0	447.2	346.5	351.0	418.5	387.2
(SD)	(402.37)	(284.15)	(247.38)	(890.82)	(238.75)	(220.59)	(281.50)	(421.05)
hsCRP (mg/L)								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean (SD)	2.17 (2.364)	4.85 (5.424)	2.50 (4.378)	3.53 (5.121)	4.71 (6.080)	3.80 (5.835)	3.59 (4.548)	3.58 (4.995)
LCAT mass (µg/mL)								
n	59	57	58	54	58	58	58	402
Mean (SD)	10.4 (2.50)	10.5 (1.81)	10.2 (2.20)	9.9 (2.44)	10.2 (2.36)	10.9 (2.35)	10.6 (2.32)	10.4 (2.29)
LCAT activity (nmol/mL/h)								
n	57	57	56	54	58	57	58	397
Mean	633.0	636.0	627.3	606.3	636.8	652.0	646.5	634.2
(SD)	(104.57)	(106.74)	(94.76)	(108.51)	(85.80)	(111.30)	(108.85)	(103.34)
CETP mass (µg/mL)								
n	59	57	58	55	58	57	59	403
Mean (SD)	1.9 (0.54)	1.9 (0.51)	1.9 (0.56)	1.8 (0.44)	2.0 (0.53)	1.9 (0.51)	1.9 (0.46)	1.9 (0.51)
CETP activity								
n	59	57	57	55	58	57	59	402
Mean (SD)	22.5 (6.88)	20.9 (5.63)	21.1 (5.73)	20.4 (5.41)	21.8 (5.71)	21.5 (6.23)	20.5 (5.24)	21.3 (5.86)
PCSK9 (ng/mL)								
n	59	57	58	55	58	57	59	403
Mean	315.1	322.2	316.7	308.1	300.8	287.5	298.0	306.9
(SD)	(111.61)	(108.65)	(110.99)	(114.42)	(94.07)	(85.71)	(84.89)	(101.94)
HDL function: HDL-driven cholesterol efflux (%efflux/4h)								
n	60	57	58	55	58	58	59	405
Mean (SD)	12.55 (2.568)	12.60 (3.031)	12.77 (3.110)	12.81 (2.863)	12.42 (2.993)	12.65 (3.158)	13.45 (3.252)	12.75 (2.997)

表 2.7.6.27-6 脂質関連評価指標のベースライン値（無作為割付集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 57)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 59)	Total (N = 408)
TC/HDL-C ratio								
n	60	58	58	57	58	58	59	408
Mean (SD)	4.63 (1.551)	4.57 (1.464)	4.98 (1.446)	4.56 (1.399)	4.47 (1.118)	4.34 (1.078)	4.73 (1.215)	4.61 (1.340)
non HDL-C/HDL-C ratio								
n	60	57	58	55	58	56	59	403
Mean (SD)	3.63 (1.551)	3.58 (1.477)	3.98 (1.446)	3.57 (1.423)	3.47 (1.118)	3.35 (1.097)	3.73 (1.215)	3.62 (1.347)
Apo B/Apo AI ratio								
n	60	57	58	55	58	57	59	404
Mean (SD)	0.69 (0.219)	0.66 (0.206)	0.69 (0.200)	0.65 (0.218)	0.65 (0.165)	0.63 (0.174)	0.66 (0.183)	0.66 (0.196)
LDL-C/Apo B ratio								
n	60	57	58	55	58	55	59	402
Mean (SD)	2.52 (0.380)	2.64 (0.456)	2.55 (0.496)	2.52 (0.447)	2.60 (0.445)	2.59 (0.413)	2.46 (0.441)	2.56 (0.441)
Apo CIII/Apo CII ratio								
n	31	36	32	25	38	35	30	227
Mean (SD)	1.93 (0.504)	1.96 (0.494)	2.09 (0.641)	1.94 (0.737)	2.09 (0.728)	1.92 (0.420)	1.85 (0.320)	1.97 (0.565)

Note: Baseline was defined as the Day 1 (TV 1/Week 0) value for each lipid. If the Day 1 assessment was missing or from a non-fasted sample, the last value from screening was used as the baseline.

a: Friedewald LDL-C values were derived only if the TG values were ≤ 400 mg/dL.

Apo = apolipoprotein; BID = twice daily; BQ = beta quantification; CETP = cholesteryl ester transfer protein; LCAT = lecithin-cholesterol acyltransferase; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; QD = once daily; TV = treatment visit

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 10 から引用改変

2.7.6.27.4 有効性の結果

2.7.6.27.4.1 主要評価項目

(1) 治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率

1) 主解析（繰り返し測定型混合モデルによる解析）

MITT 集団を対象に、治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率について、群別及び時点ごとに繰り返し測定型混合モデルにより解析した結果を表 2.7.6.27-7 に示した。

治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、プラセボ群 2.1%に対し、全てのペマフィブラート群で低下していた。

治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均のプラセボ群と各ペマフィブラート群の群間比較の結果、0.4 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 1 回）群、0.4 mg/日（1 日 1 回）群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められたものの（それぞれ $p = 0.024$、$p = 0.018$、$p = 0.044$）、多重性を調整した Dunnett 検定の結果では、いずれの用量群でも統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.27-7 治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率: 繰り返し測定型混合モデルによる解析（MITT 集団）

	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
Visit	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from baseline to Week 12							
n	55	52	50	49	50	52	52
LS mean (SE)	2.1 (2.90)	-4.8 (2.98)	-5.4 (3.04)	-6.8 (3.05)	-3.2 (2.96)	-7.1 (2.88)	-5.7 (2.99)
95% CI	-3.6, 7.8	-10.6, 1.1	-11.4, 0.6	-12.8, -0.8	-9.0, 2.7	-12.7, -1.4	-11.6, 0.1
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-6.8 (3.87)	-7.4 (3.91)	-8.9 (3.91)	-5.2 (3.88)	-9.1 (3.85)	-7.8 (3.87)
Treatment difference 95% CI	--	-14.4, 0.8	-15.1, 0.2	-16.5, -1.2	-12.9, 2.4	-16.7, -1.5	-15.4, -0.2
Treatment difference p-value	--	0.078	0.058	0.024	0.179	0.018	0.044
Adjusted difference 95% CI	--	-16.8, 3.2	-17.5, 2.7	-19.0, 1.3	-15.3, 4.8	-19.1, 0.8	-17.8, 2.2
Adjusted difference p-value	--	0.307	0.237	0.111	0.582	0.086	0.187

a: MMRM model with fixed effects of treatment, week, treatment by week interaction, country, and baseline.

BID = twice daily; CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed measures repeated analysis; QD = once daily

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14 から引用改変

(2) 治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率

1) 主解析（繰り返し測定型混合モデルによる解析）

MITT 集団を対象に、治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率について、群別及び時点ごとに繰り返し測定型混合モデルにより解析した結果を表 2.7.6.27-8 に示した。

治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率の最小二乗平均は、プラセボ群 15.0%に対し、全てのペマフィブラート群で低下していた。

治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率の最小二乗平均のプラセボ群と各ペマフィブラート群の群間比較の結果、いずれの用量群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ（いずれも $p < 0.001$）、多重性を調整した Dunnett 検定の結果でも統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p < 0.001$）。

表 2.7.6.27-8 治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率: 繰り返し測定型混合モデルによる解析（MITT 集団）

	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
Visit	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from baseline to Week 12							
n	55	52	50	49	50	52	52
LS mean (SE)	15.0 (4.85)	-21.2 (4.96)	-30.8 (5.08)	-39.5 (5.11)	-19.1 (4.98)	-22.7 (4.88)	-27.7 (4.99)
95% CI	5.4, 24.5	-30.9, -11.4	-40.8, -20.8	-49.5, -29.4	-28.9, -9.3	-32.3, -13.1	-37.5, -17.9
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-36.1 (6.72)	-45.8 (6.81)	-54.4 (6.83)	-34.0 (6.76)	-37.7 (6.72)	-42.7 (6.75)
Treatment difference 95% CI	--	-49.3, -22.9	-59.2, -32.4	-67.9, -41.0	-47.3, -20.7	-50.9, -24.4	-56.0, -29.4
Treatment difference p-value	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Adjusted difference 95% CI	--	-53.5, -18.7	-63.4, -28.2	-72.1, -36.8	-51.5, -16.6	-55.0, -20.3	-60.1, -25.3
Adjusted difference p-value	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

a: MMRM model with fixed effects of treatment, week, treatment by week interaction, country, and baseline.

BID = twice daily; CI = confidence interval; LS = least squares; MMRM = mixed model repeated measures; QD = once daily; SE = standard error

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 16 から引用改変

2.7.6.27.4.2 副次的評価項目

副次的評価項目である治療期 12 週時（LOCF）の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、MITT 集団を対象に、共分散分析した結果を表 2.7.6.27-9 に示した。

その結果、プラセボ群と比較して、いずれのペマフィブラート群でも Apo AII は増加し、VLDL-C、Apo B48、Apo CIII は低下した。

また、プラセボ群と比較して、HDL-C は 0.1 mg/日（1 日 1 回）群を除くペマフィブラート群、LDL-C（β quantification 法）は 0.1 mg/日（1 日 2 回）群を除くペマフィブラート群、FGF21 は 0.2 mg/日、0.4 mg/日（1 日 2 回）群で増加した。

一方、プラセボ群と比較して、Apo CII は 0.2 mg/日、0.4 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 1 回）群で低下した。

TC、Apo B、Apo AI、Apo B100、hsCRP については、いずれのペマフィブラート群でもプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.27-9 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）

Visit	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from Baseline to Week 12 in HDL-C							
n	56	56	54	54	57	58	56
LS mean (SE)	-0.05 (2.69)	7.59 (2.73)	12.84 (2.80)	10.89 (2.78)	3.66 (2.66)	10.32 (2.60)	7.29 (2.73)
95% CI	-5.34, 5.24	2.23, 12.96	7.34, 18.33	5.42, 16.36	-1.58, 8.89	5.21, 15.43	1.93, 12.65
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	7.65 (3.50)	12.89 (3.53)	10.95 (3.53)	3.71 (3.48)	10.37 (3.47)	7.35 (3.50)
Treatment difference 95% CI	--	0.77, 14.53	5.94, 19.84	4.01, 17.88	-3.12, 10.55	3.55, 17.20	0.47, 14.22
Treatment difference p-value	--	0.029	< 0.001	0.002	0.286	0.003	0.036
Percent change from Baseline to Week 12 in TC							
n	56	56	54	54	57	58	56
LS mean (SE)	0.65 (2.10)	-1.42 (2.12)	-1.99 (2.17)	-3.13 (2.17)	-1.67 (2.07)	-2.12 (2.02)	-1.68 (2.12)
95% CI	-3.47, 4.77	-5.60, 2.75	-6.26, 2.28	-7.41, 1.14	-5.74, 2.41	-6.09, 1.85	-5.85, 2.50
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-2.08 (2.72)	-2.64 (2.75)	-3.78 (2.75)	-2.32 (2.71)	-2.77 (2.70)	-2.33 (2.72)
Treatment difference 95% CI	--	-7.43, 3.28	-8.05, 2.77	-9.19, 1.62	-7.64, 3.00	-8.07, 2.54	-7.68, 3.02
Treatment difference p-value	--	0.446	0.338	0.169	0.392	0.306	0.393
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein B							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	0.48 (2.94)	2.20 (2.99)	-0.23 (3.05)	-2.71 (3.10)	-1.62 (2.91)	-0.57 (2.87)	-0.89 (2.98)
95% CI	-5.32, 6.27	-3.68, 8.07	-6.22, 5.77	-8.80, 3.37	-7.35, 4.11	-6.21, 5.06	-6.76, 4.98
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	1.72 (3.83)	-0.71 (3.86)	-3.19 (3.91)	-2.10 (3.80)	-1.05 (3.80)	-1.37 (3.83)
Treatment difference 95% CI	--	-5.81, 9.25	-8.30, 6.89	-10.9, 4.50	-9.57, 5.38	-8.53, 6.43	-8.90, 6.16
Treatment difference p-value	--	0.653	0.855	0.415	0.582	0.783	0.721

表 2.7.6.27-9 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

Visit	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein AI							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	1.82 (1.90)	6.25 (1.93)	4.78 (1.97)	2.23 (1.99)	1.72 (1.88)	3.71 (1.86)	4.47 (1.93)
95% CI	-1.92, 5.55	2.46, 10.04	0.91, 8.65	-1.69, 6.14	-1.97, 5.41	0.07, 7.36	0.67, 8.26
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	4.43 (2.47)	2.97 (2.49)	0.41 (2.51)	-0.10 (2.45)	1.90 (2.46)	2.65 (2.47)
Treatment difference 95% CI	--	-0.42, 9.28	-1.93, 7.86	-4.53, 5.35	-4.92, 4.73	-2.94, 6.74	-2.20, 7.50
Treatment difference p-value	--	0.073	0.234	0.871	0.969	0.441	0.284
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein AII							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	3.26 (2.52)	17.24 (2.55)	22.87 (2.60)	34.64 (2.64)	12.49 (2.49)	19.41 (2.45)	26.87 (2.55)
95% CI	-1.69, 8.20	12.22, 22.25	17.75, 27.99	29.45, 39.83	7.59, 17.38	14.58, 24.23	21.87, 31.88
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	13.98 (3.27)	19.61 (3.30)	31.38 (3.33)	9.23 (3.25)	16.15 (3.26)	23.62 (3.27)
Treatment difference 95% CI	--	7.55, 20.41	13.12, 26.10	24.84, 37.93	2.84, 15.62	9.74, 22.56	17.19, 30.04
Treatment difference p-value	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001	< 0.001
Percent change from Baseline to Week 12 in LDL-C (by beta quantification)							
n	56	56	54	54	57	58	56
LS mean (SE)	-3.01 (3.56)	5.00 (3.61)	13.06 (3.68)	17.49 (3.70)	6.18 (3.52)	8.21 (3.43)	12.65 (3.62)
95% CI	-10.0, 3.99	-2.09, 12.09	5.81, 20.30	10.22, 24.75	-0.74, 13.10	1.46, 14.95	5.53, 19.77
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	8.01 (4.62)	16.06 (4.67)	20.49 (4.67)	9.19 (4.59)	11.21 (4.58)	15.66 (4.63)
Treatment difference 95% CI	--	-1.08, 17.10	6.88, 25.24	11.30, 29.68	0.15, 18.22	2.21, 20.22	6.55, 24.77
Treatment difference p-value	--	0.084	< 0.001	< 0.001	0.046	0.015	< 0.001

表 2.7.6.27-9 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

Visit	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from Baseline to Week 12 in VLDL-C							
n	56	56	54	54	57	58	56
LS mean (SE)	22.25 (6.08)	-13.3 (6.16)	-26.6 (6.30)	-35.8 (6.29)	-17.6 (6.01)	-23.6 (5.87)	-23.2 (6.18)
95% CI	10.30, 34.21	-25.4, -1.20	-38.9, -14.2	-48.1, -23.4	-29.4, -5.78	-35.2, -12.1	-35.4, -11.1
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-35.6 (7.89)	-48.8 (7.98)	-58.0 (7.97)	-39.9 (7.84)	-45.9 (7.82)	-45.5 (7.93)
Treatment difference 95% CI	--	-51.1, -20.0	-64.5, -33.1	-73.7, -42.4	-55.3, -24.4	-61.2, -30.5	-61.1, -29.9
Treatment difference p-value	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein B48							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	26.97 (9.97)	-13.8 (10.06)	-29.1 (10.28)	-36.4 (10.41)	-6.21 (9.81)	-20.2 (9.66)	-23.6 (10.16)
95% CI	7.38, 46.57	-33.6, 5.93	-49.3, -8.87	-56.9, -15.9	-25.5, 13.09	-39.2, -1.20	-43.6, -3.65
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-40.8 (12.92)	-56.1 (13.07)	-63.4 (13.20)	-33.2 (12.83)	-47.2 (12.84)	-50.6 (13.11)
Treatment difference 95% CI	--	-66.2, -15.4	-81.7, -30.4	-89.4, -37.4	-58.4, -7.95	-72.4, -21.9	-76.4, -24.8
Treatment difference p-value	--	0.002	< 0.001	< 0.001	0.010	< 0.001	< 0.001
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein B100							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	0.21 (2.99)	2.76 (3.03)	0.42 (3.09)	-1.88 (3.14)	-1.30 (2.96)	0.07 (2.91)	-0.14 (3.03)
95% CI	-5.67, 6.08	-3.20, 8.72	-5.66, 6.50	-8.06, 4.30	-7.12, 4.51	-5.66, 5.79	-6.09, 5.82
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	2.56 (3.89)	0.21 (3.92)	-2.09 (3.97)	-1.51 (3.86)	-0.14 (3.86)	-0.35 (3.89)
Treatment difference 95% CI	--	-5.09, 10.20	-7.49, 7.92	-9.89, 5.71	-9.10, 6.08	-7.74, 7.45	-7.99, 7.30
Treatment difference p-value	--	0.511	0.957	0.599	0.695	0.971	0.929

表 2.7.6.27-9 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

Visit	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein CII							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	-0.07 (4.55)	-5.12 (4.62)	-18.2 (4.71)	-19.5 (4.77)	-2.04 (4.51)	-17.6 (4.43)	-11.5 (4.61)
95% CI	-9.01, 8.87	-14.2, 3.96	-27.4, -8.89	-28.9, -10.1	-10.9, 6.84	-26.3, -8.90	-20.5, -2.41
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-5.05 (5.92)	-18.1 (5.97)	-19.4 (6.02)	-1.97 (5.89)	-17.5 (5.88)	-11.4 (5.91)
Treatment difference 95% CI	--	-16.7, 6.59	-29.8, -6.35	-31.3, -7.59	-13.6, 9.62	-29.1, -5.98	-23.0, 0.21
Treatment difference p-value	--	0.394	0.003	0.001	0.738	0.003	0.054
Percent change from Baseline to Week 12 in Apolipoprotein CIII							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	5.13 (3.85)	-10.3 (3.90)	-23.6 (3.98)	-30.8 (4.04)	-12.0 (3.82)	-19.2 (3.75)	-18.6 (3.92)
95% CI	-2.44, 12.70	-18.0, -2.68	-31.4, -15.7	-38.8, -22.9	-19.5, -4.45	-26.6, -11.8	-26.3, -10.9
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	-15.5 (5.00)	-28.7 (5.05)	-36.0 (5.10)	-17.1 (4.99)	-24.3 (4.97)	-23.8 (5.01)
Treatment difference 95% CI	--	-25.3, -5.63	-38.6, -18.8	-46.0, -25.9	-26.9, -7.28	-34.1, -14.6	-33.6, -13.9
Treatment difference p-value	--	0.002	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Percent change from Baseline to Week 12 in FGF21							
n	56	53	51	51	51	53	53
LS mean (SE)	35.33 (38.05)	73.61 (39.51)	183.8 (40.27)	158.8 (40.36)	38.87 (39.69)	41.83 (38.15)	68.11 (39.46)
95% CI	-39.5, 110.2	-4.09, 151.3	104.6, 263.0	79.39, 238.1	-39.2, 116.9	-33.2, 116.9	-9.49, 145.7
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	38.28 (50.06)	148.5 (50.56)	123.4 (50.68)	3.54 (50.60)	6.50 (50.09)	32.78 (50.06)
Treatment difference 95% CI	--	-60.2, 136.7	49.07, 247.9	23.78, 223.1	-96.0, 103.1	-92.0, 105.0	-65.7, 131.2
Treatment difference p-value	--	0.445	0.004	0.015	0.944	0.897	0.513

表 2.7.6.27-9 治療期 12 週時（LOCF）の副次的評価指標のベースラインからの変化率：共分散分析（MITT 集団）（続き）

Visit	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	Placebo (N = 56)	0.1 mg/day (N = 56)	0.2 mg/day (N = 54)	0.4 mg/day (N = 54)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 56)
Percent change from Baseline to Week 12 in hsCRP							
n	56	56	54	52	57	57	56
LS mean (SE)	2.72 (32.54)	17.61 (32.84)	11.91 (33.59)	-2.48 (33.91)	78.46 (32.02)	78.68 (31.45)	19.08 (32.71)
95% CI	-61.3, 66.71	-47.0, 82.18	-54.1, 77.95	-69.2, 64.21	15.51, 141.4	16.83, 140.5	-45.2, 83.41
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS means (SE)	--	14.88 (42.47)	9.18 (42.36)	-5.20 (42.84)	75.74 (42.15)	75.95 (41.90)	16.36 (42.11)
Treatment difference 95% CI	--	-68.6, 98.39	-74.1, 92.47	-89.4, 79.03	-7.15, 158.6	-6.45, 158.3	-66.5, 99.17
Treatment difference p-value	--	0.726	0.829	0.903	0.073	0.071	0.698

a: ANCOVA model with fixed effects of treatment, country, and baseline.

BID = twice daily; CI = confidence interval; LS = least squares; QD = once daily

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 18～26 から作成

2.7.6.27.5 安全性の結果

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与期間は、各用量群でほぼ同様であった。ペマフィブラートの平均投与期間は、ペマフィブラート 0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.4 mg/日（1 日 2 回）群でそれぞれ 81.7 日、75.1 日、78.6 日であり、ペマフィブラート 0.1 mg/日、0.2 mg/日、0.4 mg/日（1 日 1 回）群でそれぞれ 80.5 日、82.0 日、77.8 日であった。

ほとんどの被験者（92.4%）は治験薬を 56 日（8 週間）超投与されていた[57～84 日間 252 例(61.9%)、84 日間超 124 例(30.5%)]。

(2) 有害事象の分析

治療期の有害事象発現割合及び副作用発現割合を表 2.7.6.27-10 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.27-11（有害事象）及び表 2.7.6.27-12（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期の有害事象発現割合は、表 2.7.6.27-11 に示した。

いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象（SOC）は、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、ペマフィブラート群では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「代謝および栄養障害」であった。また、いずれかの用量群で発現割合が 5%以上であった有害事象（PT）は、プラセボ群では鼻咽頭炎、糖尿病、頭痛であり、ペマフィブラート群ではインフルエンザ、鼻咽頭炎、尿路感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、関節痛、背部痛、筋痙縮、糖尿病、頭痛、高血圧であった。

程度別では、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 5 例 7 件に認められ、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 1 回）群で 2 例 3 件（遠隔転移を伴う肺癌、薬物性肝障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 1 回）群で 2 例 3 件（虫垂炎、鼻出血及び不整脈）、ペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 2 回）群で 1 例 1 件（白内障）であった。このうち薬物性肝障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が副作用と判断された。

2) 副作用

治療期の副作用発現割合は、表 2.7.6.27-12 に示した。

いずれかの群で発現割合が 5%以上であった副作用（SOC）は、プラセボ群では「臨床検査」であり、ペマフィブラート群では「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。また、いずれかの用量群で発現割合が 3%以上であった副作用（PT）は、プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、ペマフィブラート群では鼓腸、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、筋肉痛であった。

程度別では、高度の副作用（薬物性肝障害及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が 1 例[0.1 mg/日(1 日 1 回)群]に認められた。

表 2.7.6.27-10 治療期の有害事象及び副作用の要約（安全性解析対象集団）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
Patients with a TEAE	34 (56.7)	29 (50.9)	21 (36.2)	30 (52.6)	22 (37.9)	29 (50.0)	30 (50.8)	195 (47.9)
Patients with a study drug-related TEAE	11 (18.3)	2 (3.5)	5 (8.6)	7 (12.3)	7 (12.1)	9 (15.5)	4 (6.8)	45 (11.1)

Treatment-emergent adverse events were defined as those adverse events having a start date on or after the first dose of study drug, or that occurred prior to the first dose and worsened in severity during the treatment period.

BID = twice daily; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 29 から引用改変

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
Subjects with any TEAE	34 (56.7)	29 (50.9)	21 (36.2)	30 (52.6)	22 (37.9)	29 (50.0)	30 (50.8)	195 (47.9)
感染症および寄生虫症	13 (21.7)	9 (15.8)	7 (12.1)	9 (15.8)	4 (6.9)	11 (19.0)	11 (18.6)	64 (15.7)
肛門感染	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
気管支炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
蜂巣炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
膀胱炎	2 (3.3)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	4 (1.0)
感染性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胃腸炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
膿痂疹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	8 (2.0)
下気道感染	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (0.5)
鼻咽頭炎	3 (5.0)	1 (1.8)	1 (1.7)	5 (8.8)	2 (3.4)	4 (6.9)	4 (6.8)	20 (4.9)
食道カンジダ症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
肺炎	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (1.7)	3 (0.7)
歯髄炎	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
気道感染	0	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	3 (0.7)
ウイルス性気道感染	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (1.0)
脂腺感染	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
癜風	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
歯感染	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
尿路感染	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	4 (6.8)	12 (2.9)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
胃腸障害	6 (10.0)	3 (5.3)	5 (8.6)	6 (10.5)	6 (10.3)	6 (10.3)	7 (11.9)	39 (9.6)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
腹痛	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (3.4)	3 (0.7)
下腹部痛	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
上腹部痛	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (0.7)
腹部圧痛	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
便秘	2 (3.3)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.7)	0	4 (1.0)
下痢	2 (3.3)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	2 (3.4)	2 (3.4)	9 (2.2)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
消化不良	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (0.7)
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
鼓腸	0	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	0	0	4 (1.0)
排便回数増加	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
機能性胃腸障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
歯肉痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
悪心	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.5)	2 (3.4)	0	1 (1.7)	7 (1.7)
慢性膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
流涎過多	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
歯痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
臨床検査	9 (15.0)	3 (5.3)	4 (6.9)	3 (5.3)	4 (6.9)	11 (19.0)	3 (5.1)	37 (9.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	5 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	3 (0.7)
尿中アルブミン陽性	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	4 (6.9)	1 (1.7)	9 (2.2)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
血中ホモシステイン増加	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
血圧上昇	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.7)	0	3 (0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心雑音	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
心電図ＱＴ延長	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
血清フェリチン減少	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
血清フェリチン増加	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	0	1 (1.7)	2 (3.4)	0	3 (0.7)
尿量増加	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
体重増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.3)	3 (5.3)	5 (8.6)	8 (14.0)	4 (6.9)	5 (8.6)	6 (10.2)	33 (8.1)
関節痛	1 (1.7)	0	3 (5.2)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	7 (1.7)
背部痛	0	0	0	1 (1.8)	4 (6.9)	0	2 (3.4)	7 (1.7)
骨痛	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
滑液包炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)	2 (0.5)
筋痙縮	1 (1.7)	0	0	3 (5.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (1.5)
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
筋骨格痛	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
筋肉痛	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	2 (3.4)	0	4 (1.0)
変形性関節症	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
骨端症	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	5 (1.2)
腱炎	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
腱鞘炎	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
弾発指	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (6.7)	5 (8.8)	3 (5.2)	4 (7.0)	3 (5.2)	5 (8.6)	8 (13.6)	32 (7.9)
糖尿病	3 (5.0)	2 (3.5)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	3 (5.2)	3 (5.1)	13 (3.2)
耐糖能障害	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
痛風	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
高血糖	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
高ホモシステイン血症	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	3 (0.7)
高尿酸血症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (1.7)	2 (0.5)
低血糖症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
鉄代謝障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
２型糖尿病	1 (1.7)	2 (3.5)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.4)	2 (3.4)	10 (2.5)
神経系障害	6 (10.0)	3 (5.3)	3 (5.2)	4 (7.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)	21 (5.2)
浮動性めまい	0	2 (3.5)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	6 (1.5)
体位性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頭痛	5 (8.3)	1 (1.8)	0	3 (5.3)	0	0	0	9 (2.2)
感覚鈍麻	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
記憶障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
感覚障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
傾眠	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.0)	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.5)	3 (5.2)	0	4 (6.8)	18 (4.4)
慢性気管支炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
咳嗽	2 (3.3)	0	0	2 (3.5)	1 (1.7)	0	2 (3.4)	7 (1.7)
発声障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	2 (0.5)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
過換気	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.4)	4 (1.0)
胸膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
ラ音	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
鼻漏	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
血管障害	2 (3.3)	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (7.0)	2 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.7)	15 (3.7)
高血圧	2 (3.3)	0	2 (3.4)	4 (7.0)	2 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.7)	14 (3.4)
間欠性跛行	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心臓障害	4 (6.7)	2 (3.5)	0	2 (3.5)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	12 (2.9)
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
上室性不整脈	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心房細動	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
心房頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
第一度房室ブロック	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
左脚ブロック	2 (3.3)	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)
心血管不全	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
動悸	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
洞性徐脈	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	2 (0.5)
心室性頻脈	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0)	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	12 (2.9)
無力症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
胸痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
疲労	0	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	6 (1.5)
倦怠感	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)	2 (0.5)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
血管穿刺部位そう痒感	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	2 (3.5)	2 (3.4)	0	2 (3.4)	2 (3.4)	2 (3.4)	10 (2.5)
アルブミン尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
尿路結石	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
着色尿	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
糖尿病性腎症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
白血球尿	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)	2 (0.5)
ミクロアルブミン尿	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
蛋白尿	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	9 (2.2)
鎖骨骨折	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
上顎炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
足骨折	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
処置による疼痛	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (1.0)
交通事故	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
引っかき傷	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.3)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.4)	9 (2.2)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
腸管ポリープ	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
喉頭ポリープ	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
鼻茸	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
化膿性肉芽腫	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
腎嚢胞	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	0	3 (5.3)	3 (5.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	9 (2.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
湿疹	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
多形紅斑	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
多汗症	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
間擦疹	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
神経皮膚炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
そう痒症	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
眼障害	0	2 (3.5)	0	1 (1.8)	0	2 (3.4)	1 (1.7)	6 (1.5)
白内障	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
複視	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
網膜剥離	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
網膜裂孔	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	4 (1.0)
勃起不全	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
前立腺症	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
尿生殖器萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害		0	2 (3.4)	1 (1.8)	0	0	0	3 (0.7)
貧血	0	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	2 (0.5)
白血球増加症	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	3 (0.7)
耳痛	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
耳管閉塞	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
精神障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	3 (0.7)
うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
気分変化	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
悪夢	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-11 治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA/J Primary SOC PT	Randomised Treatment Group: Placebo (N = 60) n (%)	Pemafibrate BID: 0.1 mg/day (N = 57) n (%)	Pemafibrate BID: 0.2 mg/day (N = 58) n (%)	Pemafibrate BID: 0.4 mg/day (N = 57) n (%)	Pemafibrate QD: 0.1 mg/day (N = 58) n (%)	Pemafibrate QD: 0.2 mg/day (N = 58) n (%)	Pemafibrate QD: 0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (0.5)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
肝腫大	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	2 (3.5)	0	0	0	0	0	2 (0.5)
食物アレルギー	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication, or occur prior to the first dose and worsen in severity during the treatment period.
Note: Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA version 16.0
K-877-201(資料 5.3.5.1-7) 14.3.1.2 から作成

表 2.7.6.27-12 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
Subjects with any TEAE	11 (18.3)	2 (3.5)	5 (8.6)	7 (12.3)	7 (12.1)	9 (15.5)	4 (6.8)	45 (11.1)
胃腸障害	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (5.2)	2 (3.5)	4 (6.9)	3 (5.2)	1 (1.7)	16 (3.9)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
便秘	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
下痢	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
鼓腸	0	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	3 (0.7)
機能性胃腸障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
歯肉痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
悪心	0	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	5 (1.2)
流涎過多	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
臨床検査	3 (5.0)	1 (1.8)	0	0	2 (3.4)	4 (6.9)	2 (3.4)	12 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	3 (5.2)	1 (1.7)	7 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
体重増加	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-12 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0	1 (1.7)	2 (3.5)	0	3 (5.2)	1 (1.7)	8 (2.0)
関節痛	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	3 (0.7)
筋痙縮	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.2)
筋肉痛	0	0	0	0	0	2 (3.4)	0	2 (0.5)
四肢痛	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	0	2 (3.5)	2 (3.4)	0	0	5 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
多形紅斑	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
多汗症	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
そう痒症	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (0.7)
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (0.7)
神経系障害	2 (3.3)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	3 (0.7)
浮動性めまい	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
体位性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
頭痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
疲労	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0	2 (0.5)
勃起不全	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)

表 2.7.6.27-12 治療期に発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
MedDRA/J Primary SOC PT	Placebo (N = 60) n (%)	0.1 mg/day (N = 57) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 57) n (%)	0.1 mg/day (N = 58) n (%)	0.2 mg/day (N = 58) n (%)	0.4 mg/day (N = 59) n (%)	Total (N = 407) n (%)
心臓障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
左脚ブロック	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
精神障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
気分変化	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
着色尿	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)
尿臭異常	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication, or occur prior to the first dose and worsen in severity during the treatment period.
Note: Drug-Related TEAEs includes reported relationship of Definite, Probable or Possible
Note: Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA version 16.0
K-877-201(資料 5.3.5.1-7) 14.3.1.4 から作成

(3) 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

本治験で死亡は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

本治験で認められたその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.27-13 に示した。

重篤な有害事象は 9 例 9 件に認められた。そのうちペマフィブラート 0.1 mg/日（1 日 1 回）群（被験者識別コード: 0902-004）の 1 件（薬物性肝障害）が治験責任医師によりおそらく関連ありと判定され重篤な有害事象として報告されたが､治験依頼者は､当該事象は、同時期に併用していた他薬剤によるものと考え、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。肝臓専門医による更なる検討課題はなく、追加の検査は不要とされた。追跡調査の結果、当該事象の回復が確認された。

表 2.7.6.27-13 その他の重篤な有害事象の一覧

群 被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT	程度	発現日	持続期間	処置	転帰	因果関係
0.2 mg/日（1 日 2 回）群									
0304-018	男 71 歳	Worsening Of Coxarthrosis, Left Side	変形性関節症	軽度	15 日	14 日	N/A	回復	関連なし
0.4 mg/日（1 日 2 回）群									
0708-012	女 60 歳	Worsening Of Hypertension	高血圧	中等度	58 日	12 日	用量変更なし	回復	関連なし
0.1 mg/日（1 日 1 回）群									
0102-008	男 63 歳	Brain Metastasis Of Spinocelular Carcinoma Of The Lung	遠隔転移を伴う肺癌	高度	51 日	-	投与中止	未回復	関連なし
0304-014	男 48 歳	Laryngeal Polyp	喉頭ポリープ	軽度	45 日	35 日	用量変更なし	回復	関連なし
0902-004	女 55 歳	Drug Induced Liver Injury	薬物性肝障害	高度	63 日	-	N/A	回復	おそらく関連あり
0.2 mg/日（1 日 1 回）群									
0304-033	男 66 歳	Circulatory Insufficiency	心血管不全	中等度	60 日	6 日	用量変更なし	回復	関連なし
0707-013	男 44 歳	Urolithiasis	尿路結石	軽度	83 日	10 日	用量変更なし	回復	関連なし
0.4 mg/日（1 日 1 回）群									
0407-002	女 69 歳	Appendicitis	虫垂炎	高度	51 日	5 日	休薬	回復	関連あるとはいえない
0603-014	女 68 歳	Aggravation Of Recurrent Arrhythmia	不整脈	高度	90 日	6 日	N/A	回復	関連なし

Note: Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA/J version 16.0
N/A = not applicable
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 32、Table 14.3.2.1.1 及び Listing 16.2.1.2 から作成

3)　他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.27-14 に示した。

ペマフィブラート投与により投与中止に至った有害事象は 10 例 12 件に認められた。その内訳は、ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）群で 2 例 4 件（関節痛 2 件、悪心、浮動性めまい）、0.4 mg/日（1 日 2 回）群で 3 例 3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、流涎過多、アレルギー性皮膚炎）、0.1 mg/日（1 日 1 回）群で 3 例 3 件[遠隔転移を伴う肺癌(重篤)、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加]、0.2 mg/日（1 日 1 回）群で 1 例 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、0.4 mg/日（1 日 1 回）群で 1 例 1 件（肝酵素上昇）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 件のうち 1 件）、遠隔転移を伴う肺癌、高血圧、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係が否定されたものの、その他の事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.27-14 投与中止に至った有害事象の一覧

群 被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT	重篤	程度	発現日	持続期間	処置	転帰	因果関係
0.2 mg/日（1 日 2 回）群										
0203-007	男 57 歳	Nausea	悪心	No	中等度	12 日	2 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
0401-007	男 62 歳	Worsening Painful Joints Ankles Left And Right	関節痛	No	中等度	52 日	4 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		Worsening Painful Knee Joints Left And Right In Exertion	関節痛	No	中等度	52 日	4 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
		Worsening Dizziness	浮動性めまい	No	中等度	52 日	4 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない
0.4 mg/日（1 日 2 回）群										
0103-014[a]	男 67 歳	Alt > 5 × uln At Tv 1 Before Taking First Dose Of The Ip. Probably Due To Highest Allowed Statin Dose Chronically Taken	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	No	軽度	1 日	25 日	投与中止	回復	関連なし
0206-002	男 72 歳	Excessive Saliva Production	流涎過多	No	中等度	1 日	6 日	投与中止	回復	おそらく関連あり
0712-002	男 49 歳	Allergic Rash	アレルギー性皮膚炎	No	中等度	2 日	71 日	投与中止	回復したが後遺症あり	おそらく関連あり

表 2.7.6.27-14 投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

群 被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	PT	重篤	程度	発現日	持続期間	処置	転帰	因果関係
0.1 mg/日（1 日 1 回）群										
0102-008	男 63 歳	Brain Metastasis Of Spinocellular Carcinoma Of The Lung	遠隔転移を伴う肺癌	Yes	高度	51 日	-	投与中止	未回復	関連なし
0304-003	女 55 歳	Increased Hypertension	高血圧	No	軽度	16 日	10 日	投与中止	回復	関連なし
0902-004	女 55 歳	Abnormal Alt Above × 3 Uln	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	No	中等度	28 日	13 日	投与中止	回復	おそらく関連あり
0.2 mg/日（1 日 1 回）群										
0707-001	男 49 歳	Increase In Ck	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	No	軽度	29 日	31 日	用量変更なし[b]	回復	関連なし
0.4 mg/日（1 日 1 回）群										
0406-022[c]	男 72 歳	Elevated Liver Enzymes	肝酵素上昇	No	中等度	13 日	10 日	投与中止	回復	関連あるかもしれない

a: Although this event was categorised as treatment-emergent, the event occurred as a result of a laboratory test at Treatment Visit 1 and was considered not related to study drug due to the timing of the testing in relation to the first dose of study drug received.

b: Patient 0707-001 in the 0.2 mg/day QD group discontinued the study due to an elevated CK > 5 × ULN. However, this adverse event was mistakenly coded as "study drug dose not changed" when it should have been coded as a "study drug withdrawal."

c: Patient 0406-022 was not included in the overall count of patients who discontinued due to adverse events because elevated liver function test was listed as a separate category.

Note: Coding of adverse event preferred terms was prepared using MedDRA/J version 16.0

BID = twice daily; QD = once daily; ULN = upper limit of normal

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 33、Table 14.3.2.2.2 及び Listing 16.2.1.2、16.2.7.1 から作成

(4) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

安全性解析対象集団における治療期 12 週時（LOCF）の血清クレアチニン及びホモシステイン（対数変換値）のベースラインからの変化率を共分散分析により解析した結果を表 2.7.6.27-15 に示した。

治療期 12 週時の血清クレアチニンのベースラインからの変化率の最小二乗平均のプラセボ群と各ペマフィブラート群を群間比較した結果、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた（$p = 0.040$）。

治療期 12 週時のホモシステイン（対数変換値）のベースラインからの変化率の最小二乗平均のプラセボ群と各ペマフィブラート群を群間比較した結果、ペマフィブラート 0.4 mg/日（1 日 2 回）群、0.2 mg/日（1 日 1 回）群、0.4 mg/日（1 日 1 回）群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ $p < 0.001$、$p = 0.048$、$p < 0.001$）。

表 2.7.6.27-15 治療期 12 週時（LOCF）の血清クレアチニン及びホモシステイン（対数変換値）のベースラインからの変化率（安全性解析対象集団）

Visit	Randomised Treatment Group						
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
	Placebo (N = 60)	0.1 mg/day (N = 57)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 57)	0.1 mg/day (N = 58)	0.2 mg/day (N = 58)	0.4 mg/day (N = 59)
Serum creatinine (mg/dL)							
n	56	56	54	54	57	58	56
LS mean (SE)	1.13 (1.41)	1.53 (1.43)	1.82 (1.46)	4.92 (1.46)	1.15 (1.40)	3.02 (1.36)	3.56 (1.43)
95% CI	-1.64, 3.90	-1.28, 4.34	-1.05, 4.70	2.06, 7.79	-1.59, 3.89	0.35, 5.69	0.75, 6.38
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS Means (SE)	--	0.41 (1.83)	0.70 (1.85)	3.80 (1.85)	0.03 (1.82)	1.89 (1.81)	2.44 (1.84)
Treatment difference 95% CI	--	-3.19, 4.01	-2.94, 4.34	0.17, 7.43	-3.55, 3.60	-1.67, 5.46	-1.17, 6.05
Treatment difference p-value	--	0.824	0.706	0.040	0.989	0.297	0.185
Log(homocysteine) (umol/L)							
n	56	56	54	54	57	58	56
LS mean (SE)	3.00 (1.14)	2.90 (1.16)	5.89 (1.18)	8.45 (1.18)	3.93 (1.13)	5.91 (1.10)	8.37 (1.15)
95% CI	0.76, 5.24	0.63, 5.18	3.57, 8.21	6.13, 10.77	1.71, 6.14	3.76, 8.07	6.10, 10.64
Treatment comparison vs. placebo[a]							
Treatment difference LS Means (SE)	--	-0.10 (1.48)	2.89 (1.49)	5.45 (1.49)	0.93 (1.47)	2.91 (1.47)	5.37 (1.48)
Treatment difference 95% CI	--	-3.01, 2.82	-0.05, 5.82	2.51, 8.39	-1.97, 3.82	0.03, 5.80	2.46, 8.28
Treatment difference p-value	--	0.948	0.054	< 0.001	0.529	0.048	< 0.001

a: ANCOVA model with fixed effects of treatment, country, and baseline.

BID = twice daily; CI = confidence interval; LS = least squares; QD = once daily

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 34 から引用

治療期において、ベースライン後に ALT、AST、CK、血清クレアチニン、総ビリルビン、ALP の異常変動を示した被験者数を表 2.7.6.27-16 に示した。

ペマフィブラートの 1 日 2 回投与群では、0.4 mg/日（1 日 2 回）群でのみ、ALT が基準値上限の 3 倍を上回った被験者（2 例、3.6%）並びに AST が基準値上限の 3 倍及び 5 倍を上回った被験者（各 1 例、1.8%）が認められた。その他には各群で特記すべき傾向は見られなかった。

表 2.7.6.27-16 ベースライン後に ALT、AST、CK、血清クレアチニン、総ビリルビン、ALP の異常変動を示した被験者数（安全性解析対象集団）

	Randomised Treatment Group							
		Pemafibrate BID			Pemafibrate QD			
	Placebo	0.1 mg/day	0.2 mg/day	0.4 mg/day	0.1 mg/day	0.2 mg/day	0.4 mg/day	Total
	(N = 60)	(N = 57)	(N = 58)	(N = 57)	(N = 58)	(N = 58)	(N = 59)	(N = 407)
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
n'	58	56	55	56	57	58	59	399
Patients with ALT > 3 × ULN	0	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	4 (1.0)
Patients with ALT > 5 × ULN	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (0.5)
Patients with ALT > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ALT > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with AST > 3 × ULN	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	0	4 (1.0)
Patients with AST > 5 × ULN	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.5)
Patients with AST > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with AST > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with CK > 5 × ULN	2 (3.4)	0	0	0	0	1 (1.7)	0	3 (0.8)
Patients with CK > 10 × ULN	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)	0	2 (0.5)
Patients with creatinine > 1.3 mg/dL (female) > 1.5 mg/dL (male)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	6 (1.5)
Patients with Bilirubin > 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ALP > 1.5 × ULN	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	4 (1.0)
Patients with possible Hy's Law	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: n' = number of patients with post-baseline values, % = (n/n') × 100%
K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 14.3.3.12 から引用改変

臨床検査値について若干の異常値が認められたものの、特記すべき傾向は見られなかった。また、バイタルサイン、身体所見、心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.27.6 薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団における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 $AUC_{0\text{-}6h}$）の基本統計量を表 2.7.6.27-17 に示した。

表 2.7.6.27-17 ペマフィブラート未変化体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$（薬物動態解析対象集団）

	Randomised Treatment Group					
	Pemafibrate BID			Pemafibrate QD		
Parameter Statistic	0.1 mg/day (N = 22)	0.2 mg/day (N = 21)	0.4 mg/day (N = 21)	0.1 mg/day (N = 20)	0.2 mg/day (N = 22)	0.4 mg/day (N = 19)
Cmax (ng/mL)						
n	21	19	21	19	21	19
Mean (SD)	0.873 (0.5785)	1.608 (0.9284)	3.843 (2.6927)	1.126 (0.5449)	2.516 (1.6738)	5.619 (3.0842)
CV	66.29	57.73	70.06	48.41	66.51	54.89
Geometric mean	NC	NC	2.998	1.011	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·h/mL)						
n	21	19	21	19	21	19
Mean (SD)	2.200 (1.3804)	4.803 (3.2083)	10.247 (4.9538)	3.634 (1.5629)	6.920 (4.4260)	18.655 (11.8551)
CV	62.75	66.79	48.35	43.01	63.96	63.55
Geometric mean	NC	NC	8.698	3.298	NC	NC

Note: Geometric mean of NC indicates “not calculated” due to missing or 0 values.

$AUC_{0\text{-}6h}$ = area under the concentration-time curve; BID = twice daily; CV = coefficient of variation; NC = not calculated; QD = once daily

K-877-201(資料 5.3.5.1-7)Table 27 から引用

2.7.6.27.7 結論

HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中の脂質異常症患者にペマフィブラート 0.1～0.4 mg/日（1 日 1 回又は 1 日 2 回）を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。

有効性では、主要評価項目のうち、治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率は、いずれの用量群もプラセボ群と比較し統計学的に有意な低下が認められた。なお、治療期 12 週時の non HDL-C のベースラインからの変化率は、いずれの用量群もプラセボ群と比較し統計学的な有意差は認められなかった。

ペマフィブラート未変化体の Cmax（平均値）及び $AUC_{0\text{-}6h}$（平均値）は、1 日 2 回群及び 1 日 1 回群共に用量依存的に増加していた。

安全性では、問題となる傾向は認められず、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与下でペマフィブラート 0.1～0.4 mg/日（1 日 1 回又は 1 日 2 回）の忍容性が確認できた。

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）

（評価資料: 5.3.5.2-1-1、5.3.5.2-1-2）

2.7.6.28.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.28-1 に示した。

表 2.7.6.28-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	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
治験の種類	長期投与試験
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	TG 高値を示す脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日に増量可）を 1 日 2 回、52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験 治験デザインの概要を図 2.7.6.28-1 に示した。 治験参加への文書同意取得後、スクリーニング期（治験薬投与開始前 8 週間以内）に 2 回（リトライを含め最大 4 回）の検査を実施し、適格性を判断した。治療期には、適格であった被験者にペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）を 52 週間投与した。治療期 12 週以降は、必要に応じて開始用量（0.2 mg/日）から適宜増量[0.4 mg/日(1 日 2 回)]を可とした。増量基準は、効果不十分の場合（空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合を目安）とした。
対象被験者	(1) 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の脂質異常症患者 2) 男性及び閉経後女性 3) スクリーニング検査 1 回目の 12 週間以上前より食事指導又は運動指導を実施している者 4) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者 (2) 除外基準 1) スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 500 mg/dL 以上の者 2) コントロール不良の糖尿病患者[スクリーニング検査の HbA1c(NGSP 値) ≥ 10.5%の者] 3) コントロール不良の甲状腺疾患を合併する者 4) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上の男性又は 2.0 mg/dL 以上の女性 5) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の eGFR 値が 45 mL/min/1.73 m^2 未満の者 6) HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の CK が基

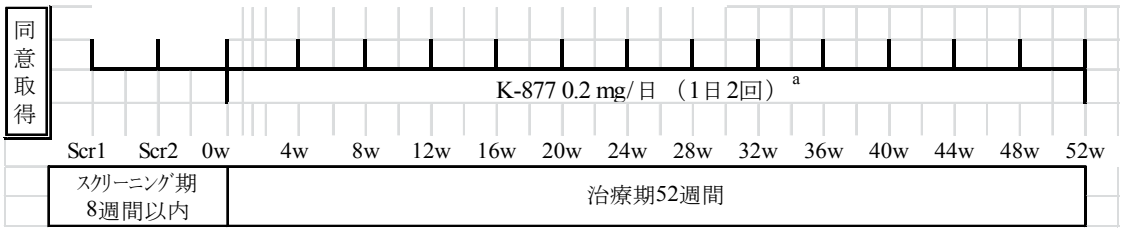
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-14）

項目	内　容
	準値上限（男性 270 IU/L、女性 150 IU/L）の 5 倍を上回る者 7) 重篤な肝疾患のある者（肝硬変は Child-Pugh 分類 B 以上） 8) 胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患を有する者 9) 同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞又は脳卒中を発症した者 10) NYHA Class 3 以上の心不全を合併する者 11) 悪性腫瘍を合併する者、又は再発の可能性が高いと判断される者 12) 同意取得時に他治験に参加している者、又はプラセボ以外の治験薬投与を受けてから 16 週間未満の者 13) 治験薬投与前 1 ヶ月以内に 200 mL 以上の採血又は治験薬投与前 4 ヶ月以内に 400 mL 以上の採血又は献血等をしていた者 14) 重篤な薬物アレルギー（アナフィラキシーショック等）の既往のある者 15) ペマフィブラートを投与された経験のある者 16) 治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者
被験者数	(1) 計画時: 170 例 (2) 解析時: 治療期 24 週まで: ペマフィブラート群（合計）189 例 治療期 52 週まで: ペマフィブラート群（合計）189 例 [被験者数の設定根拠] ICH-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」を参考に、安全性を評価できる被験者数として設定した。
治験薬	ペマフィブラート 0.1 mg 錠
用法・用量	治験期間を通じて、治験薬の投与タイミング（食前又は食後）を統一した。 [治療期] ペマフィブラート 0.2 mg/日を開始用量とし、治療期 12 週以降は、必要に応じて適宜増量（0.4 mg/日）を可とした。 [増量基準] 効果不十分の場合（空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合を目安とした） • ペマフィブラート 0.2 mg/日 ペマフィブラート 0.1 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕経口投与 • ペマフィブラート 0.4 mg/日 ペマフィブラート 0.1 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回朝夕経口投与
投与期間	治療期 52 週間
評価項目	(1) 有効性 主要評価指標: 空腹時血清 TG

項目	内　容
	副次的評価指標: [脂質関連評価指標] TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）注 1)、HDL-C（直接法）、non HDL-C 注 2)、FFA、RLP-C、Apo（AI、AII、B、B48、B100 注 3)、CII、CIII、E）、Apo B/AI、Apo CIII/CII、LDL-C（直接法）/HDL-C、non HDL-C 注 2)/HDL-C、リポ蛋白分画（HPLC） 注 1) LDL-C = TC -（HDL-C + TG/5）にて算出（空腹時採血かつ TG 値が 400 mg/dL 未満の場合に適応） 注 2) non HDL-C = TC - HDL-C にて算出 注 3) Apo B100 = Apo B - Apo B48 にて算出 [脂質以外の評価指標] アディポネクチン、レプチン、hsCRP、TNF-α、IL-1β、IL-6、ICAM-1、VCAM-1 脂肪肝と診断された被験者は以下も評価: 肝脾 CT 比（L/S 比）、内臓脂肪面積/皮下脂肪面積、サイトケラチン 18、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S 実施可能な被験者は IHL も評価 1)　主要評価項目 最終評価時注 1)における空腹時血清 TG のベースライン注 2)からの変化率 注 1) 治療期 52 週又は中止時 注 2) スクリーニング検査 1 回目、2 回目及び治療期 0 週の値の平均値 2)　副次的評価項目 各時点における各副次的評価指標の測定値及びベースラインからの変化注 3) 注 3) 脂質関連評価指標は変化率、脂質以外の評価指標（IHL 以外）は変化量（IHL: 変化率）を用いる。 最終評価時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、HDL-C（直接法）≥ 40 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ血清 HDL-C（直接法）≥ 40 mg/dL への到達率 用量変更を行った被験者の割合 増量した被験者全例での、増量開始時をベースラインとした増量後 12 週までの各時点及び治療期終了時の空腹時血清 TG の測定値並びに変化率 増量した被験者全例での、治療期終了時の空腹時血清 TG 増量後変化率 0%未満への到達率 (2)　安全性

項目	内　容
	主要評価指標: 有害事象及び副作用 副次的評価指標: 生理学的検査（体重、BMI、腹囲、血圧、脈拍数、12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、糖関連検査、内分泌検査、尿一般検査）、腹部画像検査（腹部超音波検査） 1)　主要評価項目 • 治験薬投与後に発現した有害事象発現割合及び副作用発現割合 2)　副次的評価項目 • 生理学的検査値及び臨床検査値の治療期 0 週からの変化量 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK 又は血清クレアチニンがカットオフ値[注 1)]を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値[注 1)]を下回った被験者の割合 注 1) カットオフ値 AST、ALT、γ-GTP: 基準値上限 × 3、× 5 ALP: 基準値上限 × 2.5、× 5 CK: 基準値上限 × 2.5、× 5、× 10 血清クレアチニン: 1.5 mg/dL、2.0 mg/dL フィブリノゲン: 基準値下限 × 1、× 0.75、× 0.5 Hb: 10.0 g/dL、8.0 g/dL、6.5 g/dL (3)　薬物動態 実施可能な医療機関にて実施可能な被験者のみ、治験薬投与前（治療期 4、8、12 週）及び投与後（治療期 4～24 週までの 1 来院時）に薬物濃度測定用採血を実施した。なお、薬物動態の評価は別途行うこととした。
評価スケジュール	表 2.7.6.28-2、表 2.7.6.28-3 参照
統計手法	特に断りのない場合、統計的仮説検定の有意水準は 0.05、両側検定とし、信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。 (1)　有効性 1)　主要評価項目 最終評価時[注 1)]における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、各被験者の最終評価時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率を求め、全例における基本統計量を算出し、1 標本 t 検定を実施した。空腹時血清 TG の変化率について、群を独立変数、空腹時血清 TG のベースラインを共変量とした共分散分析を実施し、点推定値を算出した。 注 1) 治療期 52 週又は中止時 2)　副次的評価項目 • 各時点における各副次的評価指標の測定値及びベースラインからの変化について、各時点の基本統計量を算出した。また、ベースラインからの比較を値の性質に応じて 1 標本 t 検定又は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて行った。

項目	内　容
	• 最終評価時の空腹時血清 TG < 150 mg/dL、HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、HDL-C（直接法）≥ 40 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ HDL-C（直接法）≥ 60 mg/dL、空腹時血清 TG < 150 mg/dL かつ血清 HDL-C（直接法）≥ 40 mg/dL への到達率について、全例での到達率及びその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。 • 用量変更を行った被験者の割合について、治療期 12 週以降、各時点において用量の変更を行った被験者の割合を算出した。また、治験薬投与後、一度でも用量の変更を行った被験者の割合も算出した。 • 増量した被験者全例を対象に、増量後 12 週までの各時点における空腹時血清 TG の測定値及びベースラインからの変化率について、基本統計量を算出し、1 標本 t 検定を実施した。また、治療期終了時の空腹時血清 TG 増量後変化率 0%未満への到達率について、増量した被験者全例での到達率及びその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。 (2) 安全性 1) 主要評価項目 治験薬投与後に発現した有害事象及び副作用について、発現例数、発現件数及び発現割合を算出した。有害事象及び副作用の初発時期について、治験薬投与開始から 12 週ごとの発現例数、発現件数及び発現割合を算出した。 2) 副次的評価項目 • 生理学的検査値、臨床検査値の治療期 0 週からの変化量について、各時点での変化を Wilcoxon 符号付順位検定にて検討した。治療期 0 週と各時点の値について散布図を作成し、推移をプロットした。 • 治療期中に AST、ALT、γ-GTP、ALP、CK 若しくは血清クレアチニンがカットオフ値を上回った、又はフィブリノゲン、Hb がカットオフ値を下回った被験者全例での比率及びその 95%信頼区間をそれぞれ算出した。また、カットオフ値での判定を用いて、マトリクスによる検討を行った。マトリクスの区分は統計解析計画書で規定した。
治験責任医師名	[redacted] ほか計 32 名
実施医療機関	[redacted] ほか計 32 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: 2014 年 5 月 23 日 最終の被験者の治療期 52 週までの検査・観察終了日: 2015 年 11 月 20 日



Scr: スクリーニング検査
a: 治療期 12 週以降は、必要に応じて適宜増量[0.4 mg/日(1 日 2 回)] を可とした
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1)図 9.1-1 から引用

図 2.7.6.28-1 治験デザイン

表 2.7.6.28-2 治験のスケジュール（同意取得～治療期 24 週）

	同意取得	スクリーニング期		治療期						
来院時点		Scr1	Scr2	0 週 [a]	4 週	8 週	12 週 [a]/中止	16 週	20 週	24 週 [a]
許容範囲（日）	－	-56～-3		－	21～35	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175
同意取得	O									
被験者背景		← O →								
診察・問診		O	O	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査										
身長 [b]、腹囲		O	O	O			O			O
体重、血圧、脈拍数		O	O	O	O	O	O	O	O	O
12 誘導心電図			O	O	O	O	O	O	O	O
腹部画像検査										
CT 検査 [c]		←－ O －→							←－ O －→	
MRS 検査 [d]		←－ O －→					O		←－ O －→	
腹部超音波検査 [c]		← O →					O[f]		←－ O －→	
臨床検査										
血液学的検査		O	O	O	O	O	O	O	O	O
血液生化学的検査										
総蛋白、アルブミン、ミオグロビン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Ca、P		O	O	O	O	O	O	O	O	O
Fe、フェリチン、トランスフェリン、UIBC、シスタチン C、ホモシステイン				O			O			O
脂質関連検査										
TG、TC、LDL-C（直接法）、HDL-C（直接法）		O	O	O	O	O	O	O	O	O
RLP-C、FFA				O			O			O
Apo AI、Apo AII、Apo B、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E				O			O			O
リポ蛋白分画（HPLC）				O			O			
リポ蛋白分画（PAGE）				O						
糖関連検査										
グルコース、インスリン、グリコアルブミン、HbA1c（NGSP 値）		O	O	O	O	O	O	O	O	O

表 2.7.6.28-2 治験のスケジュール（同意取得～治療期 24 週）（続き）

	同意取得	スクリーニング期		治療期						
来院時点		Scr1	Scr2	0 週 [a]	4 週	8 週	12 週 [a]/中止	16 週	20 週	24 週 [a]
許容範囲（日）	－	-56～-3		－	21～35	49～63	77～91	105～119	133～147	161～175
血液特殊検査 サイトケラチン 18、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S（以上、脂肪肝と診断された被験者のみ実施）、アディポネクチン、レプチン、hsCRP、TNF-α、IL-1β、IL-6、ICAM-1、VCAM-1				O			O			O
内分泌検査 TSH、FT3、FT4				O			O			O
薬物動態 [e]					←－－－－－－－－－		O	－－－－－－－－－－→		
尿検査 定性、沈渣、ミオグロビン		O	O	O	O	O	O	O	O	O
アルブミン、蛋白、L-FABP、8-OHdG				O			O			O
服薬状況の確認					O	O	O	O	O	O
有害事象の確認	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Scr: スクリーニング検査、-: 該当せず
a: 0、12、24、52 週時の全ての臨床検査項目は可能な限り集中測定にて測定することとした
b: スクリーニング検査 1 回目にのみ実施することとした
c: 実施可能な医療機関にて実施することとした（CT 検査は脂肪肝と診断された被験者のみ）
d: 実施可能な被験者のみ
e: ペマフィブラートの薬物動態に影響を及ぼす背景因子を探索するため、実施可能な医療機関、被験者のみ実施することとした（投与前: 治療期 4、8、12 週、投与後: 治療期 4～24 週のいずれか 1 回）
なお、薬物動態の評価は別途行うこととした
f: 中止時のみ実施することとした
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1)表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.28-3 治験のスケジュール（治療期 28～52 週）

	治療期						
来院時点	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週 [a]
許容範囲（日）	189～203	217～231	245～259	273～287	301～315	329～343	357～371
診察・問診	O	O	O	O	O	O	O
生理学的検査							
腹囲							O
体重、血圧、脈拍数	O	O	O	O	O	O	O
12 誘導心電図	O	O	O	O	O	O	O
腹部画像検査							
CT 検査 [b]						← O →	
MRS 検査 [c]						← O →	
腹部超音波検査 [b]						← O →	
臨床検査							
血液学的検査	O	O	O	O	O	O	O
血液生化学的検査							
総蛋白、アルブミン、ミオグロビン、A/G 比、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、CK、ChE、Na、K、Cl、Ca、P	O	O	O	O	O	O	O
Fe、フェリチン、トランスフェリン、UIBC、シスタチン C、ホモシステイン							O
脂質関連検査							
TG、TC、LDL-C（直接法）、HDL-C（直接法）	O	O	O	O	O	O	O
RLP-C、FFA							O
Apo AI、Apo AII、Apo B、Apo B48、Apo CII、Apo CIII、Apo E リポ蛋白分画（HPLC）				O			O
糖関連検査							
グルコース、インスリン、グリコアルブミン、HbA1c（NGSP 値）	O	O	O	O	O	O	O
血液特殊検査							
サイトケラチン 18、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S（以上、脂肪肝と診断された被験者のみ実施）、アディポネクチン、レプチン、hsCRP、TNF-α、IL-1β、IL-6、ICAM-1、VCAM-1							O
内分泌検査							
TSH、FT3、FT4							O
尿検査							
定性、沈渣、ミオグロビン	O	O	O	O	O	O	O
アルブミン、蛋白、L-FABP、8-OHdG							O
服薬状況の確認	O	O	O	O	O	O	O
有害事象の確認	O	O	O	O	O	O	O

a: 0、12、24、52 週時の全ての臨床検査項目は可能な限り集中測定にて測定することとした
b: 実施可能な医療機関にて実施することとした（CT 検査は脂肪肝と診断された被験者のみ）
c: 実施可能な被験者のみ
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1)表 9.5-2 から引用

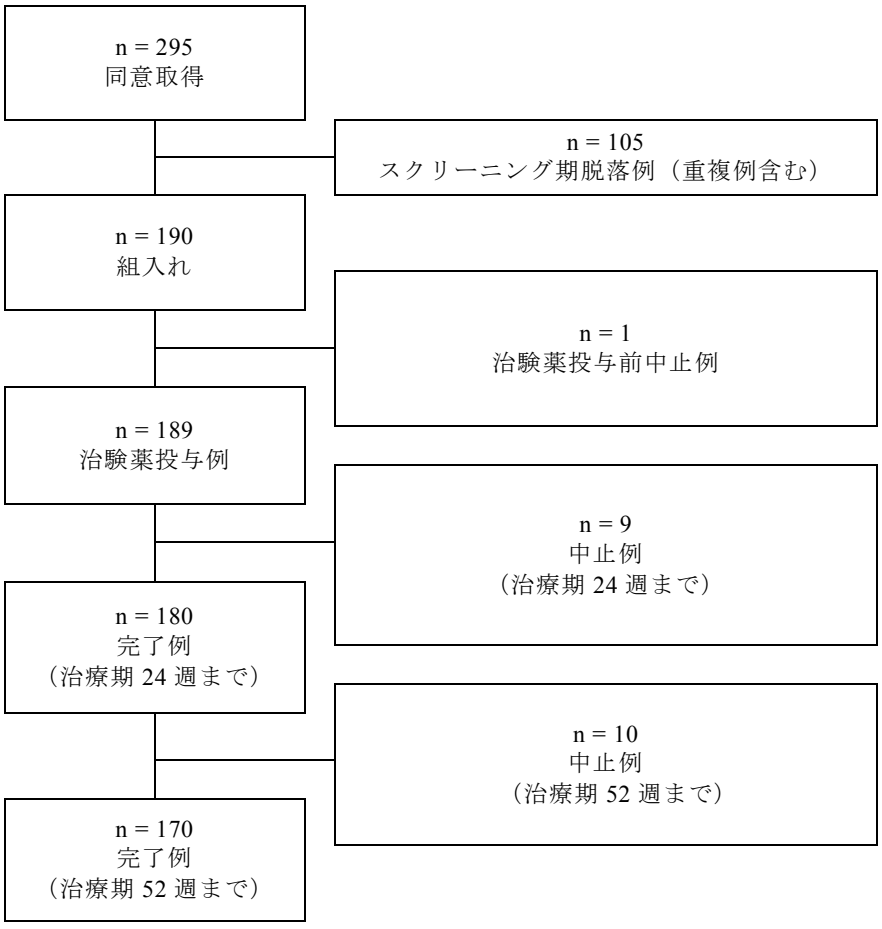
2.7.6.28.2 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.28-2 及び表 2.7.6.28-4 に、スクリーニング期脱落例の内訳を表 2.7.6.28-5 に示した。

同意を取得した被験者は 295 例で、スクリーニング期に 105 例が脱落し、190 例が本治験に組み入れられた。治験薬を投与された被験者は 189 例であり、治験薬投与前に有害事象により中止した被験者は 1 例であった。

治験薬投与後、治療期 24 週までに 9 例が中止し、180 例が治療期 24 週までの治験を完了した。治療期 24 週までの中止理由の内訳は、有害事象が 4 例、同意撤回が 3 例、治験責任医師又は治験分担医師の判断が 2 例であった。治療期 24 週以降治療期 52 週までに 10 例が中止し、170 例が治療期 52 週までの治験を完了した。治療期 24 週以降治療期 52 週までの中止理由の内訳は、有害事象が 6 例、同意撤回が 3 例、治験責任医師又は治験分担医師の判断が 1 例であった。



K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)図 10.1-1 から引用

図 2.7.6.28-2 被験者の内訳

表 2.7.6.28-4 被験者の内訳（例数）

	ペマフィブラート群（合計）
同意取得	295
スクリーニング脱落	105
組入れ	190
治験薬投与前に中止（有害事象）	1
治験薬投与	189
完了（治療期 24 週まで）	180
中止（治療期 24 週まで）	9
有害事象	4
同意撤回	3
治験責任医師又は治験分担医師の判断	2
完了（治療期 52 週まで）	170
中止（治療期 24 週以降治療期 52 週まで）	10
有害事象	6
同意撤回	3
治験責任医師又は治験分担医師の判断	1

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.28-5 スクリーニング期脱落例の内訳

選択基準に不適合(57)	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上の者(57)[a]
除外基準に抵触(36)	スクリーニング検査の空腹時血清 TG が 500 mg/dL 以上の者(3)、HMG-CoA 還元酵素阻害薬で治療中で、スクリーニング検査の eGFR 値が 45 mL/min/1.73m^2 未満の者(1)、胆石を有する者、又は重篤な胆道疾患を有する者(15)[a]、同意取得前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞又は脳卒中を発症した者(1)、ペマフィブラートを投与された経験のある者(4)、治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者(12)
その他(13)	同意撤回(4)、定員超過(4)、併用禁止薬を使用していたため(1)、スクリーニング 1 から 8 週以内に治療期に移行できないため(1)、症例数満了のため(1)、スタチンの用量不足(1)、被験者の安全性を考慮して中止と判断(1)

(　): 被験者数
a: 1 例は同一被験者
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-1)表 10.1-2 から引用

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.28-6 に示した。

少なくとも治験薬を 1 回は服用した被験者を安全性解析対象集団とした。有効性の解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主な解析対象集団とした。FAS は、少なくとも治験薬を 1 回は服用し、有効性評価指標について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者の集団とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-14）

治療期 52 週時の評価では、治験薬が投与された 189 例（ペマフィブラート 0.2 mg/日群 160 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日群 29 例）を安全性解析対象集団及び FAS に採用した。PPS 不採用の被験者は併用禁止薬の使用、52 週のデータ欠測又はデータ不採用、組入れ基準違反等 52 例（ペマフィブラート 0.2 mg/日群 45 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日群 7 例）であり、PPS は 137 例（ペマフィブラート 0.2 mg/日群 115 例、ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日群 22 例）となった。

表 2.7.6.28-6 解析対象集団の内訳（例数）：治療期 52 週時

解析対象集団		合計
安全性解析対象集団	採用	189
	不採用	1
	投与後データなし [a]	1
FAS	採用	189
	不採用	0
PPS	採用	137
	不採用（複数理由）	52
	組入れ基準違反	12 [b, c, d, e, f]
	服薬不良	3 [e, g, h]
	併用禁止薬の使用	22 [b, c, e, i, j]
	食事・運動療法の変更	6 [d, i, j]
	52 週のデータ欠測又はデータ不採用 [k]	20 [e, f, g]

a: 治験薬投与前に中止した被験者
b～j: それぞれ 1 例は同一被験者
k: 治験薬投与後に中止した被験者 19 例を含む
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.1-2 から引用改変

2.7.6.28.3 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（52 週解析時）を表 2.7.6.28-7（連続データ）及び表 2.7.6.28-8（カテゴリカルデータ）に示した。

表 2.7.6.28-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）
（安全性解析対象集団）

Demographics	_	ペマフィブラート群（Total） (n = 189)
Age(yr)	Mean(SD)	57.8(10.5)
	Min.	33
	Med.	59.0
	Max.	83
Height(cm)	Mean(SD)	165.57(9.61)
	Min.	139.8
	Med.	167.60
	Max.	187.5
abdominal circumference(cm)	Mean(SD)	92.10(8.23)
	Min.	74.0
	Med.	91.00
	Max.	125.5
Body weight(kg)	Mean(SD)	71.76(13.86)
	Min.	39.6
	Med.	70.40
	Max.	127.7
BMI(kg/m^2)	Mean(SD)	26.02(3.45)
	Min.	16.5
	Med.	25.53
	Max.	42.7
TG(mg/dL)	Mean(SD)	249.7(77.5)
	Min.	148
	Med.	228.7
	Max.	638
HDL-C(Direct method)(mg/dL)	Mean(SD)	45.7(10.6)
	Min.	21
	Med.	45.0
	Max.	78
TC(mg/dL)	Mean(SD)	201.4(33.0)
	Min.	138
	Med.	196.0
	Max.	334

表 2.7.6.28-7 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（連続データ）（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	ペマフィブラート群（Total）(n = 189)
LDL-C(direct method)(mg/dL)	Mean(SD)	119.3(31.7)
	Min.	47
	Med.	116.7
	Max.	229
non HDL-C(mg/dL)	Mean(SD)	155.8(30.3)
	Min.	97
	Med.	150.3
	Max.	271
HbA1c(%)	Mean(SD)	6.33(0.89)
	Min.	5.2
	Med.	6.10
	Max.	10.3
eGFRcreat(mL/min/1.73m^2)	Mean(SD)	68.6(20.3)
	Min.	4
	Med.	69.8
	Max.	120
eGFRcys(mL/min/1.73m^2)	Mean(SD)	89.3(26.3)
	Min.	5
	Med.	92.9
	Max.	137

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.2-1 から引用

表 2.7.6.28-8 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）

Demographics	_	ペマフィブラート群（Total） (n = 189)
Age category(yr)	< 65	132(69.8)
	65 ≤	57(30.2)
Sex	Male	147(77.8)
	Female	42(22.2)
BMI category(kg/m^2)	< 25	80(42.3)
	25 ≤	109(57.7)
Smoking habit	Current	57(30.2)
	Former	63(33.3)
	Never	69(36.5)
Drinking habit	No	83(43.9)
	Yes	106(56.1)
Type 2 diabetes mellitus	Absent	103(54.5)
	Impaired Glucose Tolerance	16(8.5)
	Present	70(37.0)
Hypertension	Absent	88(46.6)
	Present	101(53.4)
Fatty liver	Absent	49(25.9)
	Present	140(74.1)
Any Statin	Absent	81(42.9)
	Present	108(57.1)
Metabolic syndrome	Absent	67(35.4)
	Present	122(64.6)
Myocardial Infarction	Absent	181(95.8)
	Present	8(4.2)
Stroke	Absent	170(89.9)
	Present	19(10.1)
phenotype of hyperlipoproteinemia (WHO)	I	0(0.0)
	IIa	0(0.0)
	IIb	65(34.4)
	III	0(0.0)
	IV	121(64.0)
	V	3(1.6)
	Not collected	0(0.0)

表 2.7.6.28-8 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）[被験者数(%)]（安全性解析対象集団）（続き）

Demographics	_	ペマフィブラート群（Total）(n = 189)
primary hyperlipidemia	Absent	167(88.4)
	Familial Hypercholesterolemia	1(0.5)
	Familial Combined Hyperlipidemia	0(0.0)
	Familial type IV hyperlipoproteinemia	0(0.0)
	other	0(0.0)
	Unknown	21(11.1)
	Not collected	0(0.0)
risk category	Primary prevention(categoryI)	38(20.1)
	Primary prevention(categoryII)	47(24.9)
	Primary prevention(categoryIII)	86(45.5)
	Secondary prevention	18(9.5)
	Not collected	0(0.0)
HDL-C(Direct method)	< 40	57(30.2)
category(mg/dL)	40 ≤	132(69.8)
eGFRcreat category	90 ≤	21(11.1)
(mL/min/1.73m^2)	60≤ <90	123(65.1)
	30 ≤ < 60	34(18.0)
	< 30	11(5.8)
eGFRcys	90 ≤	108(57.1)
category(mL/min/1.73m^2)	60 ≤ < 90	60(31.7)
	30 ≤ < 60	12(6.3)
	< 30	9(4.8)
Dose Given	Before Meal	15(7.9)
	After Meal	174(92.1)

K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.2-2 から引用

2.7.6.28.4 有効性の結果

主な解析対象集団である FAS を対象とした結果を示した。

2.7.6.28.4.1 主要評価項目

治療期 52 週までの空腹時血清 TG の推移を表 2.7.6.28-9 に示した。

(1) 最終評価時（治療期 24 週）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

空腹時血清 TG の変化率について 1 標本 t 検定を行った結果、ペマフィブラート投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は、全体で-48.77 ± 20.47%であり、ベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。また、基本統計量の推移では、治療期 4 週から 24 週までの各時点でベースラインからの空腹時血清 TG の統計学的に有意な低下を示し、効果が持続することが確認された。

(2) 最終評価時（治療期 52 週）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率

空腹時血清 TG の変化率について 1 標本 t 検定を行った結果、ペマフィブラート投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は-45.93 ± 21.84%であり、ベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。また、基本統計量の推移では、治療期 4 週から 52 週までの各時点でベースラインからの統計学的に有意な低下を示し、効果が持続することが確認された。

表 2.7.6.28-9 空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）

Visit Variable	Statistic	ペマフィブラート群（Total） (N = 189)
B.L.	n	189
Value	Mean(SD)	249.7(77.5)
Week 4	n[a]	188
Value	Mean(SD)	137.9(87.0)
% Change	Mean(SD)	-44.29(29.65)
	95%CI	-48.55,-40.02
	p	0.000**
Week 8	n[a]	187
Value	Mean(SD)	125.9(43.8)
% Change	Mean(SD)	-48.09(16.48)
	95%CI	-50.46,-45.71
	p	0.000**
Week 12	n[a]	183
Value	Mean(SD)	123.8(48.4)
% Change	Mean(SD)	-49.21(16.68)
	95%CI	-51.64,-46.78
	p	0.000**
Week 16	n[a]	184
Value	Mean(SD)	124.7(50.2)
% Change	Mean(SD)	-48.78(18.77)
	95%CI	-51.52,-46.05
	p	0.000**
Week 20	n[a]	182
Value	Mean(SD)	123.0(48.7)
% Change	Mean(SD)	-49.10(19.43)
	95%CI	-51.94,-46.25
	p	0.000**
Week 24	n[a]	181
Value	Mean(SD)	123.0(50.1)
% Change	Mean(SD)	-49.13(20.15)
	95%CI	-52.09,-46.18
	p	0.000**

表 2.7.6.28-9 空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）（続き）

Visit Variable	Statistic	ペマフィブラート群（Total） (N = 189)
Week 28	n[a]	179
Value	Mean(SD)	125.6(54.3)
% Change	Mean(SD)	-48.53(18.90)
	95%CI	-51.32,-45.74
	p	0.000**
Week 32	n[a]	175
Value	Mean(SD)	123.0(51.8)
% Change	Mean(SD)	-49.81(18.24)
	95%CI	-52.53,-47.09
	p	0.000**
Week 36	n[a]	175
Value	Mean(SD)	120.3(47.3)
% Change	Mean(SD)	-50.24(19.38)
	95%CI	-53.13,-47.35
	p	0.000**
Week 40	n[a]	173
Value	Mean(SD)	125.6(49.4)
% Change	Mean(SD)	-48.45(19.28)
	95%CI	-51.34,-45.55
	p	0.000**
Week 44	n[a]	172
Value	Mean(SD)	127.8(53.7)
% Change	Mean(SD)	-46.96(23.35)
	95%CI	-50.47,-43.44
	p	0.000**
Week 48	n[a]	170
Value	Mean(SD)	120.3(44.7)
% Change	Mean(SD)	-50.39(17.56)
	95%CI	-53.05,-47.74
	p	0.000**
Week 52	n[a]	171
Value	Mean(SD)	129.4(59.2)
% Change	Mean(SD)	-47.04(21.15)
	95%CI	-50.23,-43.85
	p	0.000**

表 2.7.6.28-9 空腹時血清 TG（mg/dL）の推移: 基本統計量（FAS）（続き）

Visit		ペマフィブラート群（Total）
Variable	Statistic	(N = 189)
Week 24(LOCF)	n[a]	189
Value	Mean(SD)	123.6(50.2)
% Change	Mean(SD)	-48.77(20.47)
	95%CI	-51.70,-45.83
	p	0.000**
Week 52(LOCF)	n[a]	189
Value	Mean(SD)	131.3(61.2)
% Change	Mean(SD)	-45.93(21.84)
	95%CI	-49.07,-42.80
	p	0.000**

Test: one sample t-test、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-1 から引用

2.7.6.28.4.2 副次的評価項目

2.7.6.28.4.2.1 治療期 24 週

(1) 各時点における各副次的評価指標の測定値及びベースラインからの変化

1) 脂質関連評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]及び脂質以外の評価指標

最終評価時（24 週時: LOCF）の TG 以外の脂質関連評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]のベースラインからの変化率を表 2.7.6.28-10 に示した。

リポ蛋白分画（HPLC）を除いた TG 以外の脂質関連評価指標について 1 標本 t 検定を行った結果、ペマフィブラートの投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）に non HDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI、Apo CIII/CII が統計学的に有意に減少し、LDL-C（直接法）、LDL-C（Friedewald 式）、HDL-C、Apo AI、Apo AII が統計学的に有意に増加することが確認された。

表 2.7.6.28-10 最終評価時（24 週時: LOCF）のその他の脂質関連指標のベースラインからの変化率（FAS）

		Statistic	ペマフィブラート群（Total）(N = 189)
TC		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	201.4(33.0)
	% Change	Mean(SD)	-0.49(15.18)
		p	0.657
LDL-C(Direct method)		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	119.3(31.7)
	% Change	Mean(SD)	5.64(32.45)
		p	0.018*
LDL-C(Friedewald)		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	107.90(32.17)
	% Change	Mean(SD)	17.13(47.87)
		p	0.000**
HDL-C		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	45.7(10.6)
	% Change	Mean(SD)	22.28(16.40)
		p	0.000**
non HDL-C		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	155.8(30.3)
	% Change	Mean(SD)	-7.22(19.63)
		p	0.000**
FFA		n[a]	188
	B.L. (mEq/L)	Mean(SD)	0.593(0.215)
	% Change	Mean(SD)	-0.891(52.094)
		p	0.815
RLP-C		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	18.57(9.95)
	% Change	Mean(SD)	-51.65(27.53)
		p	0.000**
Apo AI		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	131.6(19.8)
	% Change	Mean(SD)	17.39(12.20)
		p	0.000**
Apo AII		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	30.29(4.51)
	% Change	Mean(SD)	32.99(18.75)
		p	0.000**

表 2.7.6.28-10 最終評価時（24 週時: LOCF）のその他の脂質関連指標のベースラインからの変化率（FAS）（続き）

			ペマフィブラート群（Total）
		Statistic	(N = 189)
Apo B		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	93.6(16.8)
	% Change	Mean(SD)	-3.48(19.79)
		p	0.017*
Apo B48		n[a]	188
	B.L. (μg/mL)	Mean(SD)	9.14(5.75)
	% Change	Mean(SD)	-52.49(30.17)
		p	0.000**
Apo B100		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	92.69(16.81)
	% Change	Mean(SD)	-2.93(20.04)
		p	0.047*
Apo CII		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	8.01(2.74)
	% Change	Mean(SD)	-20.66(24.25)
		p	0.000**
Apo CIII		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	15.06(4.47)
	% Change	Mean(SD)	-32.00(18.26)
		p	0.000**
Apo E		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	4.36(1.26)
	% Change	Mean(SD)	-14.27(19.55)
		p	0.000**
Apo B/AI		n[a]	187
	B.L.	Mean(SD)	0.73(0.17)
	% Change	Mean(SD)	-16.77(19.89)
		p	0.000**
Apo CIII/CII		n[a]	187
	B.L.	Mean(SD)	1.97(0.51)
	% Change	Mean(SD)	-11.74(19.83)
		p	0.000**

Test: one sample t-test、*: $p \leq 0.05$、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-2 から引用

脂質以外の評価指標では、ペマフィブラートの投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）に ICAM-1 が統計学的に有意に減少し、アディポネクチン、hsCRP、IL-6 及び VCAM-1 が統計学的に有意に増加することが確認された。また、脂肪肝と診断された被験者では、L/S 比が統計学的に有意に減少し、内臓脂肪面積/皮下脂肪面積及びサイトケラチン 18 が統計学的に有意に増加することが確認された。

2) リポ蛋白分画（HPLC）

(a) TG

ペマフィブラートの投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）に CM、VLDL、LDL 及び HDL のいずれの分画でも TG の有意な減少が認められた。

(b) コレステロール

ペマフィブラートの投与により、最終評価時（24 週時: LOCF）に CM、VLDL のいずれの分画でもコレステロールの有意な減少、LDL 及び HDL の分画でのコレステロールの有意な増加が認められた。

LDL 分画における粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラートの投与により、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、粒子サイズが小さな LDL に含まれるコレステロールが減少することが確認された。また、HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラートの投与により、large HDL 以外の各粒子サイズに含まれるコレステロールが増加し、large HDL に含まれるコレステロールのみが減少することが確認された。

(2) 最終評価時の空腹時血清 TG の到達率

最終評価時（24 週時: LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率を表 2.7.6.28-11 に示した。

最終評価時（24 週時: LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率は、ペマフィブラート投与例全体で 74.6%であった。

表 2.7.6.28-11 最終評価時（24 週時: LOCF）の
空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率（FAS）

Group	n	Total	%	95%CI
ペマフィブラート	141	189	74.6	67.8,80.6

n: 到達した被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-4 から引用

(3) 用量の変更を行った被験者の割合

治療期 12 週以降、各時点において用量の変更を行った被験者の割合を表 2.7.6.28-12 に示した。また、治療期 12 週以降に、一度でも用量の変更を行った被験者の割合を表 2.7.6.28-13 に示した。

治療期 24 週までにペマフィブラート 0.2 mg/日から 0.4 mg/日へと用量の変更を行っ

た被験者は、16 例であった。

表 2.7.6.28-12 治療期 24 週までに用量の変更を行った被験者の割合（FAS）

_	0.2 mg/day 継続（用量変更なし）	0.4 mg/day 増量（用量変更あり）
Week16	183(98.9)	2(1.1)
Week20	173(95.1)	9(4.9)
Week24	165(91.2)	16(8.8)

被験者数(%)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-6 から引用

表 2.7.6.28-13 治療期 24 週までに一度でも用量の変更を行った被験者の割合（FAS）

No dose change	Dose change at least once
173(91.5)	16(8.5)

被験者数(%)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-7 から引用

(4) 用量変更後に空腹時血清 TG が更に低下した被験者の割合

用量変更後に空腹時血清 TG が、増量時点から更に低下した被験者の割合を表 2.7.6.28-14 に示した。

用量変更を行った 16 例中 10 例で空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。

表 2.7.6.28-14 最終評価時（24 週時: LOCF）の空腹時血清 TG 増量後 変化率 0%未満への到達率（FAS）

Group	n	Total	%	95%CI
ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/day	10	16	62.5	35.4,84.8

n: 到達した被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-10 から引用

2.7.6.28.4.2.2 治療期 52 週

(1) 各時点における各副次的評価指標の測定値及びベースラインからの変化

1) 脂質関連評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]及び脂質以外の評価指標

最終評価時（52 週時: LOCF）の TG 以外の脂質関連評価指標[リポ蛋白分画(HPLC)を除く]のベースラインからの変化率を表 2.7.6.28-15 に示した。

リポ蛋白分画（HPLC）を除いた TG 以外の脂質関連評価指標について 1 標本 t 検定を行った結果、ペマフィブラートの投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）に TC、non HDL-C、RLP-C、Apo B、Apo B48、Apo B100、Apo CII、Apo CIII、Apo E、Apo B/AI、Apo CIII/CII が統計学的に有意に減少し、LDL-C（Friedewald 式）、HDL-C、Apo AI、Apo AII が統計学的に有意に増加することが確認された。

表 2.7.6.28-15 最終評価時（52 週時: LOCF）のその他の脂質関連指標のベースラインからの変化率（FAS）

			ペマフィブラート群（Total）
		Statistic	(N = 189)
TC		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	201.4(33.0)
	% Change	Mean(SD)	-3.75(14.44)
		p	0.001**
LDL-C (Direct method)		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	119.3(31.7)
	% Change	Mean(SD)	2.24(30.37)
		p	0.311
LDL-C (Friedewald)		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	107.90(32.17)
	% Change	Mean(SD)	12.89(43.78)
		p	0.000**
HDL-C		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	45.7(10.6)
	% Change	Mean(SD)	13.10(17.10)
		p	0.000**
non HDL-C		n[a]	189
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	155.8(30.3)
	% Change	Mean(SD)	-8.65(18.82)
		p	0.000**
FFA		n[a]	188
	B.L. (mEq/L)	Mean(SD)	0.593(0.215)
	% Change	Mean(SD)	-0.947(48.259)
		p	0.788
RLP-C		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	18.57(9.95)
	% Change	Mean(SD)	-57.22(28.72)
		p	0.000**
Apo AI		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	131.6(19.8)
	% Change	Mean(SD)	5.03(11.24)
		p	0.000**
Apo AII		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	30.29(4.51)
	% Change	Mean(SD)	26.96(19.45)
		p	0.000**

表 2.7.6.28-15 最終評価時（52 週時: LOCF）のその他の脂質関連指標のベースラインからの変化率（FAS）（続き）

			ペマフィブラート群（Total）
		Statistic	(N = 189)
Apo B		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	93.6(16.8)
	% Change	Mean(SD)	-4.48(19.89)
		p	0.002**
Apo B48		n[a]	188
	B.L. (μg/mL)	Mean(SD)	9.14(5.75)
	% Change	Mean(SD)	-53.00(30.91)
		p	0.000**
Apo B100		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	92.69(16.81)
	% Change	Mean(SD)	-3.93(20.23)
		p	0.009**
Apo CII		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	8.01(2.74)
	% Change	Mean(SD)	-24.63(21.72)
		p	0.000**
Apo CIII		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	15.06(4.47)
	% Change	Mean(SD)	-32.42(19.55)
		p	0.000**
Apo E		n[a]	187
	B.L. (mg/dL)	Mean(SD)	4.36(1.26)
	% Change	Mean(SD)	-13.51(22.50)
		p	0.000**
Apo B/AI		n[a]	187
	B.L.	Mean(SD)	0.73(0.17)
	% Change	Mean(SD)	-7.59(24.38)
		p	0.000**
Apo CIII/CII		n[a]	187
	B.L.	Mean(SD)	1.97(0.51)
	% Change	Mean(SD)	-8.40(19.27)
		p	0.000**

Test: one sample t-test、**: $p \leq 0.01$
a: ベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-3 から引用

脂質以外の評価指標では、ペマフィブラートの投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）に IL-1β 及び ICAM-1 が統計学的に有意に減少し、レプチン、TNF-α、IL-6 及び VCAM-1 が統計学的に有意に増加することが確認された。また、脂肪肝と診断された被験者では、内臓脂肪面積/皮下脂肪面積及びサイトケラチン 18 が統計学的に有意に増加することが確認された。

2) リポ蛋白分画（HPLC）

(a) TG

ペマフィブラートの投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）に CM、VLDL、LDL 及び HDL のいずれの分画でも TG の有意な減少が認められた。

(b) コレステロール

ペマフィブラートの投与により、最終評価時（52 週時: LOCF）に CM、VLDL のいずれの分画でもコレステロールの有意な減少、LDL 及び HDL の分画でのコレステロールの有意な増加が認められた。

LDL 分画における粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラートの投与により、粒子サイズが大きな LDL に含まれるコレステロールが増加し、粒子サイズが小さな LDL に含まれるコレステロールが減少することが確認された。また、HDL 分画における粒子サイズ別の評価では、ペマフィブラートの投与により、large HDL 以外の各粒子サイズに含まれるコレステロールが増加し、large HDL に含まれるコレステロールのみが減少することが確認された。

(2) 最終評価時の空腹時血清 TG の到達率

最終評価時（52 週時: LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率を表 2.7.6.28-16 に示した。

最終評価時（52 週時: LOCF）の空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率は、ペマフィブラート投与例全体で 69.3%であった。

表 2.7.6.28-16 最終評価時（52 週時: LOCF）の
空腹時血清 TG < 150 mg/dL への到達率（FAS）

Group	n	Total	%	95%CI
ペマフィブラート	131	189	69.3	62.2,75.8

n: 到達した被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-5 から引用

(3) 用量の変更を行った被験者の割合

治療期 12 週以降、各時点において用量の変更を行った被験者の割合を表 2.7.6.28-17 に示した。また、治療期 12 週以降に、一度でも用量の変更を行った被験者の割合を表 2.7.6.28-18 に示した。

治療期 52 週までにペマフィブラート 0.2 mg/日から 0.4 mg/日へと用量の変更を行っ

た被験者は、29 例であった。

表 2.7.6.28-17 治療期 52 週までに用量の変更を行った被験者の割合（FAS）

_	0.2 mg/day 継続（用量変更なし）	0.4 mg/day 増量（用量変更あり）
Week16	183(98.9)	2(1.1)
Week20	173(95.1)	9(4.9)
Week24	165(91.2)	16(8.8)
Week28	160(88.9)	20(11.1)
Week32	155(87.6)	22(12.4)
Week36	151(86.3)	24(13.7)
Week40	149(86.1)	24(13.9)
Week44	148(86.0)	24(14.0)
Week48	145(85.3)	25(14.7)
Week52	146(85.4)	25(14.6)

被験者数(%)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-8 から引用

表 2.7.6.28-18 治療期 52 週までに一度でも用量の変更を行った被験者の割合（FAS）

No dose change	Dose change at least once
160(84.7)	29(15.3)

被験者数(%)
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-9 から引用

(4) 用量変更後に空腹時血清 TG が更に低下した被験者の割合

用量変更後に空腹時血清 TG が、増量時点から更に低下した被験者の割合を表 2.7.6.28-19 に示した。

用量変更を行った 29 例中 17 例で空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。

表 2.7.6.28-19 最終評価時（52 週時: LOCF）の空腹時血清 TG 増量後 変化率 0%未満への到達率（FAS）

Group	n	Total	%	95%CI
ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/day	17	29	58.6	38.9,76.5

n: 到達した被験者数
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 11.4-11 から引用

2.7.6.28.5 安全性の結果

2.7.6.28.5.1 治療期 24 週

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与を受けた 189 例を安全性解析対象集団とした。

治療期 24 週までのペマフィブラート投与期間の平均値（標準偏差）は、164.9（21.4）日であった。

(2) 有害事象の分析

治療期 24 週までの有害事象発現割合を表 2.7.6.28-20 に、副作用発現割合を表 2.7.6.28-21 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.28-22（有害事象）及び表 2.7.6.28-23（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期 24 週以降に実施した腹部超音波検査の結果、胆石症の発現時期が治療期 24 週以前と治験担当医師の判断が変更となった症例が 1 例認められた。その結果、治療期 24 週までの有害事象発現割合は、66.1%（125/189 例）であった。

SOC 別の発現割合が 10.0%以上であった有害事象の内訳は、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「胃腸障害」であった。また、PT 別の発現割合が 5.0%以上であった有害事象は鼻咽頭炎であった。

有害事象を程度別に集計した結果、治療期 24 週までの高度の有害事象発現割合は 0.5%（1/189 例）、中等度の有害事象発現割合は 12.7%（24/189 例）、軽度の有害事象発現割合は 47.6%（90/189 例）であった。高度の有害事象はペマフィブラート 0.2 mg/日の投与中に発現した胃腺癌 1 例であった。有害事象を時期別に集計した結果、治療期 0～12 週及び治療期 12～24 週の有害事象発現割合は、40.2%（76/189 例）及び 45.9%（85/185 例）であった。

2) 副作用

治療期 24 週以降に実施した臨床検査の結果、グリコヘモグロビン増加の関連性が変更になった症例、及び治療期 24 週以降に実施した腹部超音波検査の結果、胆石症の発現時期が治療期 24 週以前に変更となった症例が各 1 例認められた。その結果、治療期 24 週までの副作用発現割合は、20.6%（39/189 例）であった。

SOC 別の発現割合が 5.0%以上であった副作用の内訳は、「臨床検査」及び「胃腸障害」であった。また、PT 別の発現割合が 3.0%以上であった副作用はなく、2.0%以上であった副作用は胆石症であった。

副作用を程度別に集計した結果、治療期 24 週までの中等度の副作用発現割合は 2.1%（4/189 例）、軽度の副作用発現割合は 12.7%（24/189 例）であり、高度の副作用は認めなかった。

表 2.7.6.28-20 治療期 24 週までの有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	ペマフィブラート群（Total） (n = 189)
Events	125(66.1) [254]
95%CI	58.9,72.8

被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-5 から引用

表 2.7.6.28-21 治療期 24 週までの副作用発現割合（安全性解析対象集団）

	ペマフィブラート群（Total） (n = 189)
Events	39(20.6) [53]
95%CI	15.1,27.1

被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-7 から引用

表 2.7.6.28-22 治療期 24 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
Total Events	125(66.1) [254]
【血液およびリンパ系障害】	3(1.6) [3]
鉄欠乏性貧血	1(0.5) [1]
脾腫	2(1.1) [2]
【心臓障害】	5(2.6) [6]
大動脈弁閉鎖不全症	1(0.5) [1]
心筋虚血	2(1.1) [2]
上室性期外収縮	1(0.5) [1]
心室性期外収縮	2(1.1) [2]
【先天性、家族性および遺伝性障害】	1(0.5) [1]
停留精巣	1(0.5) [1]
【眼障害】	4(2.1) [4]
白内障	1(0.5) [1]
アレルギー性結膜炎	1(0.5) [1]
緑内障	2(1.1) [2]
【胃腸障害】	27(14.3) [29]
腹部不快感	2(1.1) [2]
上腹部痛	1(0.5) [1]
口唇炎	2(1.1) [2]
慢性胃炎	1(0.5) [1]
便秘	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-22 治療期 24 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
齲歯	4(2.1) [4]
下痢	4(2.1) [4]
腸憩室	3(1.6) [3]
胃ポリープ	1(0.5) [1]
胃炎	1(0.5) [1]
胃食道逆流性疾患	3(1.6) [3]
痔核	2(1.1) [2]
鼠径ヘルニア	1(0.5) [1]
口内炎	1(0.5) [1]
軟便	2(1.1) [2]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	6(3.2) [6]
胸痛	1(0.5) [1]
異常感	1(0.5) [1]
倦怠感	4(2.1) [4]
【肝胆道系障害】	12(6.3) [12]
胆石症	5(2.6) [5]
肝嚢胞	1(0.5) [1]
脂肪肝	3(1.6) [3]
胆嚢ポリープ	3(1.6) [3]
【感染症および寄生虫症】	56(29.6) [76]
気管支炎	1(0.5) [1]
結膜炎	1(0.5) [1]
膀胱炎	1(0.5) [1]
毛包炎	1(0.5) [1]
胃腸炎	2(1.1) [2]
陰部ヘルペス	1(0.5) [1]
歯肉炎	4(2.1) [4]
麦粒腫	1(0.5) [1]
インフルエンザ	3(1.6) [3]
鼻咽頭炎	40(21.2) [50]
歯周炎	2(1.1) [2]
咽頭炎	3(1.6) [4]
敗血症	1(0.5) [1]
副鼻腔炎	1(0.5) [1]
足部白癬	1(0.5) [1]
尿路感染	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-22 治療期 24 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
ノロウイルス性胃腸炎	1(0.5) [1]
【傷害、中毒および処置合併症】	8(4.2) [9]
足関節部骨折	1(0.5) [1]
鎖骨骨折	1(0.5) [1]
シャント閉塞	1(0.5) [1]
脊椎圧迫骨折	1(0.5) [1]
擦過傷	1(0.5) [1]
肉離れ	1(0.5) [1]
挫傷	1(0.5) [1]
創傷	1(0.5) [1]
シャント狭窄	1(0.5) [1]
【臨床検査】	31(16.4) [37]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(1.1) [2]
尿中アルブミン陽性	2(1.1) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.1) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(3.7) [7]
血中カリウム増加	1(0.5) [1]
血圧上昇	1(0.5) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.5) [1]
血中トリグリセリド増加	1(0.5) [1]
グリコヘモグロビン増加	2(1.1) [2]
尿中血陽性	2(1.1) [2]
国際標準比増加	1(0.5) [1]
総鉄結合能増加	1(0.5) [1]
肝機能検査異常	1(0.5) [1]
低比重リポ蛋白増加	2(1.1) [2]
血中ミオグロビン増加	1(0.5) [1]
血清フェリチン増加	1(0.5) [1]
トランスフェリン増加	1(0.5) [1]
白血球数減少	1(0.5) [1]
血小板数増加	1(0.5) [1]
尿中蛋白陽性	2(1.1) [2]
不飽和鉄結合能増加	1(0.5) [1]
便潜血陽性	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-22 治療期 24 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
凝固検査異常	1(0.5) [1]
ヘリコバクター検査陽性	1(0.5) [1]
【代謝および栄養障害】	8(4.2) [8]
糖尿病	4(2.1) [4]
痛風	1(0.5) [1]
高尿酸血症	1(0.5) [1]
低血糖症	1(0.5) [1]
鉄代謝障害	1(0.5) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	13(6.9) [14]
関節痛	1(0.5) [1]
背部痛	4(2.1) [4]
腰部脊柱管狭窄症	1(0.5) [1]
筋肉痛	4(2.1) [4]
頚部痛	1(0.5) [1]
四肢痛	2(1.1) [2]
関節周囲炎	1(0.5) [1]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	2(1.1) [4]
胃腺癌	2(1.1) [3]
胃腺腫	1(0.5) [1]
【神経系障害】	9(4.8) [10]
頚動脈狭窄	1(0.5) [1]
浮動性めまい	5(2.6) [5]
頭痛	1(0.5) [1]
感覚鈍麻	2(1.1) [2]
頚動脈解離	1(0.5) [1]
【精神障害】	1(0.5) [1]
不眠症	1(0.5) [1]
【腎および尿路障害】	5(2.6) [5]
腎結石症	2(1.1) [2]
慢性腎臓病	3(1.6) [3]

表 2.7.6.28-22 治療期 24 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
【生殖系および乳房障害】	3(1.6) [3]
良性前立腺肥大症	1(0.5) [1]
前立腺結石	1(0.5) [1]
陰部そう痒症	1(0.5) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	12(6.3) [12]
喘息	3(1.6) [3]
咳嗽	2(1.1) [2]
鼻閉	1(0.5) [1]
アレルギー性鼻炎	1(0.5) [1]
上気道の炎症	3(1.6) [3]
肺腫瘤	1(0.5) [1]
口腔咽頭痛	1(0.5) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	7(3.7) [7]
皮膚嚢腫	1(0.5) [1]
薬疹	1(0.5) [1]
湿疹	5(2.6) [5]
【外科および内科処置】	1(0.5) [2]
智歯抜歯	1(0.5) [1]
歯科インプラント埋込み	1(0.5) [1]
【血管障害】	4(2.1) [5]
大動脈瘤	2(1.1) [2]
大動脈解離	1(0.5) [1]
高血圧	2(1.1) [2]

MedDRA/J Ver. 18.0、被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-1 から引用

表 2.7.6.28-23 治療期 24 週までに発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
Total Events	39(20.6) [53]
【血液およびリンパ系障害】	2(1.1) [2]
脾腫	2(1.1) [2]
【心臓障害】	1(0.5) [1]
上室性期外収縮	1(0.5) [1]
【胃腸障害】	10(5.3) [10]
下痢	2(1.1) [2]
腸憩室	2(1.1) [2]
胃食道逆流性疾患	3(1.6) [3]
痔核	1(0.5) [1]
軟便	2(1.1) [2]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1(0.5) [1]
倦怠感	1(0.5) [1]
【肝胆道系障害】	8(4.2) [8]
胆石症	5(2.6) [5]
肝嚢胞	1(0.5) [1]
胆嚢ポリープ	2(1.1) [2]
【臨床検査】	16(8.5) [20]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5) [1]
尿中アルブミン陽性	2(1.1) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.1) [2]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.5) [1]
グリコヘモグロビン増加	1(0.5) [1]
国際標準比増加	1(0.5) [1]
総鉄結合能増加	1(0.5) [1]
肝機能検査異常	1(0.5) [1]
低比重リポ蛋白増加	2(1.1) [2]
血中ミオグロビン増加	1(0.5) [1]
血清フェリチン増加	1(0.5) [1]
トランスフェリン増加	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-23 治療期 24 週までに発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
血小板数増加	1(0.5) [1]
尿中蛋白陽性	1(0.5) [1]
不飽和鉄結合能増加	1(0.5) [1]
凝固検査異常	1(0.5) [1]
【代謝および栄養障害】	3(1.6) [3]
糖尿病	1(0.5) [1]
高尿酸血症	1(0.5) [1]
鉄代謝障害	1(0.5) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(0.5) [1]
筋肉痛	1(0.5) [1]
【神経系障害】	1(0.5) [1]
浮動性めまい	1(0.5) [1]
【腎および尿路障害】	2(1.1) [2]
腎結石症	1(0.5) [1]
慢性腎臓病	1(0.5) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	2(1.1) [2]
薬疹	1(0.5) [1]
湿疹	1(0.5) [1]
【血管障害】	2(1.1) [2]
高血圧	2(1.1) [2]

MedDRA/J Ver. 18.0、被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-2 から引用

(3) 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

同意取得時からスクリーニング期並びに治療期 24 週までに死亡例は認めなかった。

2) その他の重篤な有害事象

同意取得時からスクリーニング期に、その他の重篤な有害事象は認めなかった。

治療期 24 週までに発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.28-24 に要約した。なお、治療期 24 週時のデータ固定後に、新たに K-877 0.2 mg/日の投与中に重篤な有害事象として判断された糖尿病及び胃腺癌各 1 例が追加された。

治療期 24 週までに、その他の重篤な有害事象は 12 例 18 件（胃腺癌 3 件、大動脈瘤、心筋虚血各 2 件、糖尿病、胃腺腫、脊椎圧迫骨折、大動脈解離、頚動脈解離、鼠径ヘルニア、停留精巣、敗血症、シャント閉塞、倦怠感、シャント狭窄各 1 件）認められ、全て治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.28-24 治療期 24 週までに発現したその他の重篤な有害事象

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名 報告用語	有害事象名 PT[a]	発現時用量	程度	発現時期[b]	持続期間[c]	処置[b]	転帰	因果関係[d]
K87714-CR006	男 38 歳	糖尿病の悪化	糖尿病	0.2 mg/日	軽度	57 日	338 日	継続	軽快	関連なし
K87714-JH002	男 69 歳	胃腺腫	胃腺腫	0.2 mg/日	軽度	21 日	345 日	休薬 (21 日目～22 日目)	未回復	関連なし
		胃腺癌	胃腺癌	0.2 mg/日	軽度	21 日	206 日	休薬 (217 日目～218 日目)	回復	関連なし
		胃腺癌	胃腺癌	0.2 mg/日	軽度	21 日	305 日	休薬 (321 日目～322 日目)	回復	関連なし
K87714-KT001	男 77 歳	胸腰椎圧迫骨折	脊椎圧迫骨折	0.2 mg/日	中等度	67 日	61 日	継続	未回復	関連なし
		仮性大動脈瘤	大動脈瘤	0.2 mg/日	中等度	94 日	53 日	中止	未回復	関連なし
		弓部大動脈解離	大動脈解離	0.2 mg/日	中等度	94 日	53 日	中止	未回復	関連なし
		右総頸動脈解離	頚動脈解離	0.2 mg/日	中等度	94 日	53 日	中止	未回復	関連なし
K87714-KT005	男 69 歳	弓部大動脈瘤の悪化	大動脈瘤	0.2 mg/日	中等度	113 日	98 日	休薬 (179 日目～209 日目)	回復	関連なし
K87714-MD004	男 69 歳	胃癌(印環細胞癌)	胃腺癌	0.2 mg/日	高度	133 日	37 日	中止	軽快	関連あるとはいえない
K87714-MD013	男 60 歳	左鼠径ヘルニア	鼠径ヘルニア	0.2 mg/日	軽度	79 日	77 日	継続	回復	関連なし
		左停留精巣	停留精巣	0.2 mg/日	軽度	108 日	48 日	継続	回復	関連なし
K87714-ME002	男 65 歳	敗血症	敗血症	0.2 mg/日	中等度	79 日	35 日	継続	回復	関連なし
K87714-WT004	男 67 歳	虚血性心臓病	心筋虚血	0.2 mg/日	軽度	122 日	239 日	継続	軽快	関連なし
K87714-WT011	男 62 歳	虚血性心臓病	心筋虚血	0.2 mg/日	中等度	45 日	321 日	継続	軽快	関連なし
K87714-YT001	女 59 歳	シャント閉塞	シャント閉塞	0.2 mg/日	中等度	53 日	11 日	継続	回復	関連なし
K87714-YT003	男 62 歳	全身倦怠感	倦怠感	0.2 mg/日	中等度	5 日	27 日	継続	回復	関連なし
K87714-YT005	女 82 歳	シャント狭窄	シャント狭窄	0.2 mg/日	中等度	162 日	34 日	休薬 (193 日目～194 日目)	回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 18.0
b: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を起算
d:「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
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 14.3.2.4 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

本治験では、投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象を重要な有害事象とした。

治療期 24 週までに治験薬を中止した有害事象は、6 例 10 件（大動脈瘤、大動脈解離、頚動脈解離、胃腺癌、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、慢性腎臓病、薬疹、低比重リポ蛋白増加、胆石症）であった。このうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、慢性腎臓病、薬疹、低比重リポ蛋白増加及び胆石症は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治療期 24 週までに発現した注目すべき有害事象として、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する有害事象は 8 例 10 件（脂肪肝 3 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 件、肝嚢胞、国際標準比増加、肝機能検査異常各 1 件）、「急性腎不全（SMQ）」に該当する有害事象は 2 例 2 件（尿中蛋白陽性 2 件）、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象は 14 例 15 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7 件、筋肉痛 4 件、慢性腎臓病 3 件、血中ミオグロビン増加 1 件）、「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する有害事象は 5 例 5 件（胆石症 5 件）が認められた。

このうち、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する有害事象 4 例 5 件（肝嚢胞、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、国際標準比増加、肝機能検査異常）、「急性腎不全（SMQ）」に該当する有害事象 1 例 1 件（尿中蛋白陽性）、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象 4 例 5 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件、筋肉痛、慢性腎臓病、血中ミオグロビン増加各 1 件）及び「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する有害事象 5 例 5 件（胆石症 5 件）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、重篤な肝障害、重篤な腎障害、横紋筋融解症は認めなかった。

また、治療期 24 週までに「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」に該当する有害事象の発現はなく、QTc への影響は認めなかった。

(4) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値、糖関連検査値、内分泌検査値、尿一般検査値、生理学的検査値、腹部画像検査（実施可能な医療機関で脂肪肝と診断された被験者のみ）の治療期 24 週までのベースラインからの変化量について、各検査項目とも臨床的に問題となるような特記すべき変化又は傾向は認めなかった。

AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者はなかった。ALT が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は 1 例で、有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）として報告され、ペマフィブラート投与中止後に外来治療により回復し、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、CK が基準値上限の 10 倍を超えた被験者はなく、5 倍を超えた被験者は 1 例で、有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告され、筋肉痛の有害事象は認めなかったため、ペマフィブラート投与を継続し、処置なしで回復し、治験薬との因果関係は否定された。血清クレア

チニンが 2.0 mg/dL を超えた被験者は認められたものの、腎機能障害は認めなかった（表 2.7.6.28-25）。

表 2.7.6.28-25 治療期 24 週までの臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数

項目	ペマフィブラート群(合計) (n = 189)
AST > ULN × 3	1(0.5)
AST > ULN × 5	0(0.0)
ALT > ULN × 3	2(1.1)
ALT > ULN × 5	1(0.5)
γ-GTP > ULN × 3	2(1.1)
γ-GTP > ULN × 5	0(0.0)
ALP > ULN × 2.5	0(0.0)
ALP > ULN × 5	0(0.0)
CK > ULN × 2.5	6(3.2)
CK > ULN × 5	1(0.5)
CK > ULN × 10	0(0.0)
Serum Cr > 1.5 mg/dL	14(7.4)
Serum Cr > 2.0 mg/dL	13(6.9)
Fibrinogen < LLN × 1	13(6.9)
Fibrinogen < LLN × 0.75	2(1.1)
Fibrinogen < LLN × 0.5	1(0.5)
Hb < 10.0 g/dL	4(2.1)
Hb < 8.0 g/dL	0(0.0)
Hb < 6.5 g/dL	0(0.0)

被験者数(%)
ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限
ULN of AST: 40 IU/L/37℃、ALT: 45 IU/L/37℃、γ-GTP: 80(M) or 30(F) IU/L/37℃、
ALP: 325 IU/L/37℃、CK: 270(M) or 150(F) IU/L/37℃、Serum Cr: 1.04(M) or 0.79(F) mg/dL
LLN of Fibrinogen: 155 mg/dL、Hb: 13.5(M) or 11.5(F) g/dL
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.4-1 から引用改変

2.7.6.28.5.2 治療期 52 週

(1) 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

ペマフィブラートの投与を受けた 189 例を安全性解析対象集団とした。

治療期 52 週までのペマフィブラート投与期間の平均値（標準偏差）は、344.7（66.9）日であった。

(2) 有害事象の分析

治療期 52 週までの有害事象発現割合を表 2.7.6.28-26 に、副作用発現割合を表 2.7.6.28-27 に示した。また、SOC 及び PT 別の発現割合を表 2.7.6.28-28（有害事象）

及び表 2.7.6.28-29（副作用）に示した。

1) 有害事象

治療期 52 週までの有害事象発現割合は、82.0%（155/189 例）であった。

SOC 別の発現割合が 10.0%以上であった有害事象の内訳は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「肝胆道系障害」、「代謝および栄養障害」及び「神経系障害」であった。また、PT 別の発現割合が 5.0%以上であった有害事象の内訳は、鼻咽頭炎及び胆石症であった。

有害事象を程度別に集計した結果、治療期 52 週までの高度の有害事象発現割合は 1.6%（3/189 例）、中等度の有害事象発現割合は 18.5%（35/189 例）、軽度の有害事象発現割合は 59.3%（112/189 例）であった。治療期 24 週以降治療期 52 週までに新たに見られた高度の有害事象の内訳は、ペマフィブラート 0.2 mg/日の投与中に発現した急性心筋梗塞 1 例（死亡例）、及びペマフィブラート 0.4 mg/日の投与中に発現した脳梗塞 1 例の合計 2 例であった。有害事象を時期別に集計した結果、治療期 0～12 週、治療期 12～24 週、治療期 24～36 週、治療期 36～48 週及び治療期 48 週以降の有害事象発現割合は、それぞれ 40.2%（76/189 例）、46.5%（86/185 例）、39.2%（71/181 例）34.7%（60/173 例）及び 12.9%（22/171 例）であった。

2) 副作用

治療期 52 週までの副作用発現割合は、31.7%（60/189 例）であった。

SOC 別の発現割合が 5.0%以上であった副作用の内訳は、「臨床検査」、「肝胆道系障害」及び「胃腸障害」であった。また、PT 別の発現割合が 3.0%以上であった副作用は胆石症であった。

副作用を程度別に集計した結果、治療期 52 週までの高度の副作用発現割合は 0.5%（1/189 例）、中等度の副作用発現割合は 2.6%（5/189 例）、軽度の副作用発現割合は 21.7%（41/189 例）であった。治療期 24 週以降治療期 52 週までに新たに見られた高度の副作用は、ペマフィブラート 0.4 mg/日の投与中に発現した脳梗塞 1 例であった。

表 2.7.6.28-26 治療期 52 週までの有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

	ペマフィブラート群（Total） (n = 189)
Events	155(82.0) [464]
95%CI	75.8,87.2

被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-6 から引用

表 2.7.6.28-27 治療期 52 週までの副作用発現割合（安全性解析対象集団）

	ペマフィブラート群（Total） (n = 189)
Events	60(31.7) [83]
95%CI	25.2,38.9

被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-8 から引用

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
Total Events	155(82.0) [464]
【血液およびリンパ系障害】	4(2.1) [4]
鉄欠乏性貧血	1(0.5) [1]
脾腫	2(1.1) [2]
腎性貧血	1(0.5) [1]
【心臓障害】	8(4.2) [11]
急性心筋梗塞	1(0.5) [1]
大動脈弁閉鎖不全症	1(0.5) [1]
心房細動	1(0.5) [1]
心筋虚血	2(1.1) [2]
上室性期外収縮	2(1.1) [2]
頻脈	1(0.5) [1]
心室性期外収縮	2(1.1) [2]
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1(0.5) [1]
【先天性、家族性および遺伝性障害】	1(0.5) [1]
停留精巣	1(0.5) [1]
【耳および迷路障害】	2(1.1) [2]
頭位性回転性めまい	1(0.5) [1]
耳垢栓塞	1(0.5) [1]
【眼障害】	10(5.3) [10]
白内障	5(2.6) [5]
アレルギー性結膜炎	1(0.5) [1]
眼乾燥	1(0.5) [1]
緑内障	2(1.1) [2]
硝子体出血	1(0.5) [1]
【胃腸障害】	43(22.8) [53]
腹部不快感	3(1.6) [3]
腹痛	1(0.5) [1]
上腹部痛	2(1.1) [3]

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
異常便	1(0.5) [1]
口唇炎	2(1.1) [2]
慢性胃炎	1(0.5) [1]
便秘	3(1.6) [3]
齲歯	5(2.6) [5]
下痢	8(4.2) [8]
腸憩室	3(1.6) [3]
口内乾燥	1(0.5) [1]
胃ポリープ	3(1.6) [3]
胃炎	1(0.5) [1]
胃食道逆流性疾患	4(2.1) [5]
痔核	3(1.6) [3]
鼠径ヘルニア	1(0.5) [1]
唾液腺結石	1(0.5) [1]
口内炎	1(0.5) [1]
歯痛	1(0.5) [1]
嘔吐	2(1.1) [2]
大腸ポリープ	1(0.5) [1]
軟便	3(1.6) [3]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	7(3.7) [8]
胸痛	1(0.5) [1]
異常感	1(0.5) [1]
倦怠感	4(2.1) [4]
医療機器関連の血栓症	1(0.5) [1]
血管穿刺部位血栓	1(0.5) [1]
【肝胆道系障害】	24(12.7) [25]
胆管結石	1(0.5) [1]
胆石症	11(5.8) [11]
肝嚢胞	1(0.5) [1]
脂肪肝	7(3.7) [7]
胆嚢ポリープ	5(2.6) [5]
【免疫系障害】	2(1.1) [2]
季節性アレルギー	2(1.1) [2]

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
【感染症および寄生虫症】	82(43.4) [139]
アデノウイルス結膜炎	1(0.5) [1]
気管支炎	1(0.5) [1]
結膜炎	1(0.5) [1]
膀胱炎	2(1.1) [2]
毛包炎	2(1.1) [2]
胃腸炎	6(3.2) [6]
陰部ヘルペス	1(0.5) [2]
歯肉炎	4(2.1) [4]
麦粒腫	1(0.5) [1]
インフルエンザ	5(2.6) [5]
鼻咽頭炎	53(28.0) [79]
外耳炎	1(0.5) [1]
爪囲炎	1(0.5) [1]
歯周炎	4(2.1) [4]
咽頭炎	6(3.2) [7]
肺炎	2(1.1) [2]
鼻炎	1(0.5) [1]
敗血症	1(0.5) [1]
副鼻腔炎	3(1.6) [3]
足部白癬	2(1.1) [2]
尿路感染	3(1.6) [4]
β溶血性レンサ球菌感染	1(0.5) [1]
化膿	1(0.5) [1]
口腔ヘルペス	3(1.6) [3]
ノロウイルス性胃腸炎	1(0.5) [1]
感染性皮膚嚢腫	3(1.6) [3]

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
【傷害、中毒および処置合併症】	15(7.9) [18]
動物咬傷	1(0.5) [1]
足関節部骨折	1(0.5) [1]
鎖骨骨折	1(0.5) [1]
転倒	1(0.5) [1]
靭帯捻挫	1(0.5) [1]
シャント閉塞	1(0.5) [1]
脊椎圧迫骨折	1(0.5) [1]
擦過傷	1(0.5) [1]
肉離れ	1(0.5) [1]
挫傷	4(2.1) [4]
創傷	2(1.1) [2]
シャント狭窄	2(1.1) [2]
筋挫傷	1(0.5) [1]
【臨床検査】	41(21.7) [53]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(1.1) [2]
尿中アルブミン陽性	2(1.1) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.1) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(4.8) [9]
血中フィブリノゲン減少	1(0.5) [1]
血中フィブリノゲン増加	1(0.5) [1]
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.5) [1]
血中カリウム増加	1(0.5) [1]
血圧上昇	1(0.5) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.5) [1]
血中トリグリセリド増加	1(0.5) [1]
血中尿酸増加	2(1.1) [2]
グリコヘモグロビン増加	3(1.6) [3]
尿中血陽性	2(1.1) [3]
高比重リポ蛋白減少	1(0.5) [1]
国際標準比増加	1(0.5) [1]
眼圧上昇	1(0.5) [1]
総鉄結合能増加	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
肝機能検査異常	1(0.5) [1]
低比重リポ蛋白増加	4(2.1) [4]
血中ミオグロビン増加	2(1.1) [2]
血清フェリチン増加	1(0.5) [1]
トランスフェリン増加	1(0.5) [1]
白血球数減少	1(0.5) [1]
血中リン増加	1(0.5) [1]
血小板数増加	1(0.5) [1]
尿中蛋白陽性	3(1.6) [3]
不飽和鉄結合能増加	1(0.5) [1]
便潜血陽性	1(0.5) [1]
凝固検査異常	1(0.5) [1]
ヘリコバクター検査陽性	1(0.5) [1]
【代謝および栄養障害】	19(10.1) [20]
糖尿病	9(4.8) [9]
コントロール不良の糖尿病	1(0.5) [1]
耐糖能障害	1(0.5) [1]
痛風	1(0.5) [1]
高尿酸血症	3(1.6) [3]
低血糖症	2(1.1) [3]
鉄代謝障害	1(0.5) [1]
食欲減退	1(0.5) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	27(14.3) [29]
関節痛	3(1.6) [3]
背部痛	7(3.7) [7]
側腹部痛	1(0.5) [1]
鼡径部痛	1(0.5) [1]
腰部脊柱管狭窄症	1(0.5) [1]
筋痙縮	1(0.5) [1]
筋肉痛	5(2.6) [5]
頚部痛	2(1.1) [2]
変形性関節症	2(1.1) [2]
四肢痛	2(1.1) [2]

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
関節周囲炎	1(0.5) [1]
関節リウマチ	1(0.5) [1]
変形性脊椎症	1(0.5) [1]
脊椎すべり症	1(0.5) [1]
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	4(2.1) [6]
胃腺癌	2(1.1) [3]
肝臓血管腫	1(0.5) [1]
子宮平滑筋腫	1(0.5) [1]
胃腺腫	1(0.5) [1]
【神経系障害】	19(10.1) [21]
頚動脈狭窄	2(1.1) [2]
脳梗塞	2(1.1) [2]
浮動性めまい	5(2.6) [5]
構語障害	1(0.5) [1]
頭痛	3(1.6) [3]
感覚鈍麻	4(2.1) [5]
視野欠損	1(0.5) [1]
頚動脈解離	1(0.5) [1]
臭覚減退	1(0.5) [1]
【精神障害】	1(0.5) [1]
不眠症	1(0.5) [1]
【腎および尿路障害】	11(5.8) [12]
水腎症	1(0.5) [1]
緊張性膀胱	1(0.5) [1]
腎結石症	4(2.1) [4]
夜間頻尿	1(0.5) [1]
腎嚢胞	2(1.1) [2]
慢性腎臓病	3(1.6) [3]
【生殖系および乳房障害】	4(2.1) [4]
良性前立腺肥大症	1(0.5) [1]
前立腺結石	1(0.5) [1]
陰部そう痒症	1(0.5) [1]
性器出血	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-28 治療期 52 週までに発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	17(9.0) [20]
喘息	5(2.6) [6]
咳嗽	3(1.6) [3]
鼻出血	1(0.5) [1]
鼻閉	1(0.5) [1]
アレルギー性鼻炎	1(0.5) [1]
睡眠時無呼吸症候群	1(0.5) [1]
上気道の炎症	5(2.6) [5]
肺腫瘤	1(0.5) [1]
口腔咽頭痛	1(0.5) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	15(7.9) [16]
皮膚嚢腫	1(0.5) [1]
おむつ皮膚炎	1(0.5) [1]
薬疹	1(0.5) [1]
異汗性湿疹	1(0.5) [1]
湿疹	7(3.7) [7]
嵌入爪	1(0.5) [1]
そう痒症	1(0.5) [1]
発疹	1(0.5) [1]
皮膚潰瘍	1(0.5) [1]
蕁麻疹	1(0.5) [1]
【外科および内科処置】	2(1.1) [3]
智歯抜歯	2(1.1) [2]
歯科インプラント埋込み	1(0.5) [1]
【血管障害】	5(2.6) [6]
大動脈瘤	2(1.1) [2]
大動脈解離	1(0.5) [1]
動脈硬化症	1(0.5) [1]
高血圧	2(1.1) [2]

MedDRA/J Ver. 18.0、被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-3 から引用

表 2.7.6.28-29 治療期 52 週までに発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
Total Events	60(31.7) [83]
【血液およびリンパ系障害】	2(1.1) [2]
脾腫	2(1.1) [2]
【心臓障害】	1(0.5) [1]
上室性期外収縮	1(0.5) [1]
【胃腸障害】	11(5.8) [12]
下痢	2(1.1) [2]
腸憩室	2(1.1) [2]
胃食道逆流性疾患	3(1.6) [4]
痔核	1(0.5) [1]
歯痛	1(0.5) [1]
軟便	2(1.1) [2]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1(0.5) [1]
倦怠感	1(0.5) [1]
【肝胆道系障害】	15(7.9) [15]
胆管結石	1(0.5) [1]
胆石症	10(5.3) [10]
肝嚢胞	1(0.5) [1]
胆嚢ポリープ	3(1.6) [3]
【感染症および寄生虫症】	2(1.1) [2]
胃腸炎	1(0.5) [1]
尿路感染	1(0.5) [1]
【臨床検査】	24(12.7) [29]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5) [1]
尿中アルブミン陽性	2(1.1) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5) [1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(1.6) [3]
血中フィブリノゲン減少	1(0.5) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.5) [1]
血中尿酸増加	2(1.1) [2]
グリコヘモグロビン増加	2(1.1) [2]
高比重リポ蛋白減少	1(0.5) [1]
国際標準比増加	1(0.5) [1]

表 2.7.6.28-29 治療期 52 週までに発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 【SOC】 PT	ペマフィブラート群（合計） (n = 189)
総鉄結合能増加	1(0.5) [1]
肝機能検査異常	1(0.5) [1]
低比重リポ蛋白増加	4(2.1) [4]
血中ミオグロビン増加	2(1.1) [2]
血清フェリチン増加	1(0.5) [1]
トランスフェリン増加	1(0.5) [1]
血中リン増加	1(0.5) [1]
血小板数増加	1(0.5) [1]
不飽和鉄結合能増加	1(0.5) [1]
凝固検査異常	1(0.5) [1]
【代謝および栄養障害】	5(2.6) [5]
糖尿病	2(1.1) [2]
耐糖能障害	1(0.5) [1]
高尿酸血症	1(0.5) [1]
鉄代謝障害	1(0.5) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(0.5) [1]
筋肉痛	1(0.5) [1]
【神経系障害】	4(2.1) [4]
脳梗塞	1(0.5) [1]
浮動性めまい	1(0.5) [1]
頭痛	1(0.5) [1]
視野欠損	1(0.5) [1]
【腎および尿路障害】	5(2.6) [6]
水腎症	1(0.5) [1]
腎結石症	3(1.6) [3]
腎嚢胞	1(0.5) [1]
慢性腎臓病	1(0.5) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	2(1.1) [2]
薬疹	1(0.5) [1]
湿疹	1(0.5) [1]
【血管障害】	3(1.6) [3]
動脈硬化症	1(0.5) [1]
高血圧	2(1.1) [2]

MedDRA/J Ver. 18.0、被験者数(%) [件数]
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.2-4 から引用

(3) 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

治療期 24 週以降治療期 52 週までに見られた死亡を表 2.7.6.28-30 に要約した。

治療期 24 週以降治療期 52 週までに死亡が 1 例（急性心筋梗塞）認められ、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.28-30 治療期 24 週以降治療期 52 週までの死亡

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		発現時用量	程度	発現時期[b]	持続期間[c]	処置	転帰	因果関係[d]
		報告用語	PT[a]							
K87714-UT013	男 55 歳	急性心筋梗塞	急性心筋梗塞	0.2 mg/日	高度	212 日	5 日	中止	死亡	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 18.0
b: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を起算
d:「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
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 14.3.2.2 から引用改変

2) その他の重篤な有害事象

治療期 24 週以降治療期 52 週までに発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.6.28-31 に要約した。

治療期 24 週以降治療期 52 週までに、その他の重篤な有害事象は 5 例 6 件（肺炎 2 件、脳梗塞、シャント狭窄、白内障、上気道の炎症各 1 件）認められた。そのうち、脳梗塞は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.28-31 治療期 24 週以降治療期 52 週までに発現した その他の重篤な有害事象（死亡例以外）

被験者識別コード	性別 年齢	有害事象名		発現時用量	程度	発現時期[b]	持続期間[c]	処置[b]	転帰	因果関係[d]
		報告用語	PT[a]							
K87714-ME003	女 67 歳	肺炎	肺炎	0.2 mg/日	中等度	268 日	100 日	中止	回復	関連なし
K87714-NS007	男 65 歳	肺炎	肺炎	0.2 mg/日	軽度	278 日	11 日	継続	回復	関連なし
K87714-SM001	男 70 歳	脳梗塞	脳梗塞	0.4 mg/日	高度	210 日	114 日	休薬(211 日目～212 日目)	その他	関連あるかもしれない
K87714-YT001	女 59 歳	シャント狭窄	シャント狭窄	0.2 mg/日	中等度	204 日	6 日	休薬(207 日目～208 日目)	回復	関連なし
K87714-YT005	女 82 歳	白内障の悪化	白内障	0.2 mg/日	中等度	247 日	119 日	継続	未回復	関連なし
		急性上気道炎	上気道の炎症	0.2 mg/日	軽度	256 日	17 日	継続	回復	関連なし

a: MedDRA/J Ver. 18.0
b: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
c: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を起算
d:「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
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 14.3.2.4 から引用改変

3) 他の重要な有害事象

治療期 24 週以降治療期 52 週までに投与中止に至った有害事象は、5 例 5 件（胆石症 2 件、肺炎、糖尿病及び急性心筋梗塞各 1 件）であった。このうち、胆石症（2 例 2 件）及び糖尿病は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治療期 52 週までに発現した注目すべき有害事象として、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する有害事象は 14 例 16 件（脂肪肝 7 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 件、肝嚢胞、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、肝機能検査異常、肝臓血管腫各 1 件）、「急性腎不全（SMQ）」に該当する有害事象は 3 例 3 件（尿中蛋白陽性 3 件）、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象は 17 例 19 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 9 件、筋肉痛 5 件、慢性腎臓病 3 件、血中ミオグロビン増加 2 件）、「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する有害事象は 12 例 12 件（胆石症 11 件、胆管結石 1 件）が認められた。

このうち、「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」に該当する有害事象 5 例 6 件（肝嚢胞、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中フィブリノゲン減少、国際標準比増加、肝機能検査異常）、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象 5 例 7 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件、血中ミオグロビン増加 2 件、筋肉痛、慢性腎臓病各 1 件）及び「胆石が関連する障害（SMQ）」に該当する有害事象 11 例 11 件（胆石症 10 件、胆管結石 1 件）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、重篤な肝障害、重篤な腎障害、横紋筋融解症は認めなかった。

また、治療期 52 週までに「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」に該当する有害事象の発現はなく、QTc への影響は認めなかった。

(4) 臨床検査値及び生理学的検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値、糖関連検査値、内分泌検査値、尿一般検査値、生理学的検査値、腹部画像検査（実施可能な医療機関で脂肪肝と診断された被験者のみ）の治療期 52 週までのベースラインからの変化量について、各検査項目とも臨床的に問題となるような特記すべき変化又は傾向は認めなかった。

AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者はなかった。ALT が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は 1 例で、有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）として報告され、ペマフィブラート投与中止後に外来治療により回復し、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。また、CK が基準値上限の 10 倍を超えた被験者はなく、5 倍を超えた被験者は 1 例で、有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告され、筋肉痛の有害事象は認めなかったため、ペマフィブラート投与継続により、処置なしで回復し、治験薬との因果関係は否定された。有害事象と判断された CK が基準値上限の 4 倍を超えた 1 例（0.4 mg/日）は、ペマフィブラートを投与継続するも無処置で速やかに回復したことから、治験薬との因果関係は「関連あるとはいえない」と判断された。血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超えた被験者は認められたものの、腎機能障害は認めなかった（表 2.7. 6.28-32）。

表 2.7. 6.28-32 治療期 52 週までの臨床検査値が設定したカットオフ値を超えた被験者数

項目	ペマフィブラート群(合計) (n = 189)
AST > ULN × 3	1(0.5)
AST > ULN × 5	0(0.0)
ALT > ULN × 3	2(1.1)
ALT > ULN × 5	1(0.5)
γ-GTP > ULN × 3	2(1.1)
γ-GTP > ULN × 5	0(0.0)
ALP > ULN × 2.5	0(0.0)
ALP > ULN × 5	0(0.0)
CK > ULN × 2.5	11(5.8)
CK > ULN × 5	1(0.5)
CK > ULN × 10	0(0.0)
Serum Cr > 1.5 mg/dL	14(7.4)
Serum Cr > 2.0 mg/dL	13(6.9)
Fibrinogen < LLN × 1	23(12.2)
Fibrinogen < LLN × 0.75	4 (2.1)
Fibrinogen < LLN × 0.5	1(0.5)
Hb < 10.0 g/dL	6(3.2)
Hb < 8.0 g/dL	1(0.5)
Hb < 6.5 g/dL	0(0.0)

被験者数(%)
ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限
ULN of AST: 40 IU/L/37℃、ALT: 45 IU/L/37℃、γ-GTP: 80(M) or 30(F) IU/L/37℃、ALP: 325 IU/L/37℃、CK: 270(M) or 150(F) IU/L/37℃、Serum Cr: 1.04(M) or 0.79(F) mg/dL
LLN of Fibrinogen: 155 mg/dL、Hb: 13.5(M) or 11.5(F) g/dL
K-877-14(資料 5.3.5.2-1-2)表 12.4-2 から引用改変

2.7.6.28.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.28.5.3.1 死亡例の叙述

(1) 「急性心筋梗塞」[K87714-UT013、日本人]

薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）

被験者識別コード: K87714-UT013

人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 55、腹囲（cm）: 104.0、身長（cm）: 175.0
体重（kg）: 80.9、BMI（kg/m^2）: 26.4

飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸う（20 本/日）

既往歴: 急性下壁心筋梗塞、経皮的冠動脈インターベンション

合併症: 高血圧症、湿疹、両近視性乱視、陳旧性心筋梗塞、脂肪肝、右腎のう胞、左腎石灰化、右腎結石

有害事象名: 急性心筋梗塞

MedDRA 基本語: 急性心筋梗塞
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 212、持続期間（日）: 5
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 死亡
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 作用特性から考えると関係ないと考える。死亡のため追跡不可。

前治療薬: なし
併用薬: クレストール [a]、エパデール S[a]、スピロノラクトン [a]、バイアスピリン [a]、ザンタック [a]、ニコランマート [a]、コバシル [a]、メインテート [a]、マスキュレート静注用、ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10 mL、ピスルシン静注用、アルブミナー25%静注用、ホリゾン注射液、リドカイン静注用 2%シリンジ、イノバン注 0.3%シリンジ、アドレナリン注 0.1%シリンジ、炭酸水素ナトリウム注射液 8.4%、ニトロール注、アンカロン注、ノルアドレナリン注 0.1%、イオパーク 350 注、プラビックス

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 心室性期外収縮（57、141）、腎結石症（141、29）、肝嚢胞（141、29）

経緯:

2014/07/09	治験参加同意。
2014/08/06	治験薬服用開始。
2015/03/05	労作時の胸部圧迫感を自覚するも、直ぐに症状落ち着く。
2015/03/08	夕食時に胸部不快感を自覚。
2015/03/09	再び胸部不快感を自覚され救急要請。急性心筋梗塞の診断で入院となる。 心臓カテーテル室にて PCPS 留置、その後 CAG 施行。LAD に閉塞あり（#6 100%）、PCI 施行。ステント留置が困難なため、POBA で終了（#6 100%⇒50%）。PCI 後、IABP 留置。ICU 入室前に CT 施行。（明らかな出血はなし。肺炎を認める） その後、心臓エコー検査するが心機能悪く、カテコラミン輸液及び投与を行ったが、徐々に血圧維持できなくなり、20 時 38 分死亡確認となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本事象は治験薬との関連性は作用特性から考えると関係ないと考える。

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。

年齢、腹囲、体重、BMI : ペマフィブラート治験薬投与開始時
MedDRA 基本語、MedDRA 器官別大分類: MedDRA/J Ver. 18.0
発現時期（日）: ペマフィブラート治験薬の投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
持続期間（日）: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
ペマフィブラートとの関連性: 「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱った
併用薬: a 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

2.7.6.28.5.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述

治療期に発現した重篤な有害事象 15 例 24 件の概要を以下に叙述した。

(1) 「胃腺腫」[K87714-JH002、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-JH002
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 69、腹囲（cm）: 96.5、身長（cm）: 165.3
体重（kg）: 68.4、BMI（kg/m^2）: 25.0
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 胃亜全摘、胆のう摘出、胃癌、経皮的冠動脈形成術
合併症: 慢性腎臓病、2 型糖尿病、脳梗塞、陳旧性心筋梗塞、高血圧症、狭心症、高尿酸血症、腎性貧血、右片麻痺、膵管内乳頭粘液性腫瘍、未破裂脳動脈瘤

有害事象名: 胃腺腫
MedDRA 基本語: 胃腺腫
MedDRA 器官別大分類: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 21、持続期間（日）: 345
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（21 日目～22 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 胃腺腫と診断された胃内隆起物は治験参加前より確認されていた。

前治療薬: リピトール錠 10 mg
併用薬: バイアスピリン錠 100 mg[a]、ニコランジル錠 5 mg[a]、オルメテック錠 20 mg[a]、アテレック錠 10[a]、カルデナリン錠 2 mg[a]、ネキシウムカプセル 10 mg[a]、ゼチーア錠 10 mg[a]、フェブリク錠 20 mg[a]、ワンアルファ錠 0.25 μg[a]、アーガメイト 20%ゼリー 25 g[a]、クレメジン細粒分包 2 g[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、トラゼンタ錠 5 mg[a]、ネ

スプ注射液 60 μg プラシリンジ[a]、プレタール OD 錠 100 mg[a]、ケタスカプセル 10 mg[a]、テプレノンカプセル 50 mg[a]、サアミオン錠 5 mg[a]、アルクレイン内用液 5%、セフォチアム塩酸塩静注用 1 g、経口用トロンビン細粒 1 万単位、オメプラゾール注射用 20 mg、チチナ静注 100 mg、レプチラーゼ注 2 単位、メシル酸ドキサゾシン錠 2、炭酸水素ナトリウム末、クエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg 錠「JG」、生理食塩液 大塚生食注、生理注シリンジ[NP]10 mL、生理溶解液キット H 100 mL、KN4 号輸液 500 mL、生食溶解液 H 100 mL、生食注シリンジ［NP］10 mL

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 慢性腎臓病（169、197）、胃腺癌（21、206）、腎性貧血（274、92）、転倒（324、7）、胃腺癌（21、305）

経緯:

2014/06/13　上部消化管内視鏡施行。
※2013 年より膵体部・尾部に嚢胞あり消化器内科にて定期的にフォロー中であった。
膵嚢胞は変化なしの診断も、胃内に隆起性病変あり再検予定となる。

2014/06/17　本治験へ参加。

2014/07/04　胃内の隆起性病変に対し生検施行。悪性の診断認められず、治験継続に問題なしと判断。

2014/07/16　消化器内科受診。悪性所見を認めなくとも隆起性病変は切除する必要ありとの判断。

2014/07/29　治験薬投与開始。

2014/08/18　胃内の隆起性病変に対し内視鏡的粘膜下層剥離術施行。1～2 週間の入院予定となる。また、切除後の検体は病理検査へ提出。隆起性病変は 4 ヵ所あり、今回その中の 1 ヵ所を切除・病理検査へ提出した。
病理検査の結果、胃腺腫と診断され、悪性所見は認められなかったが、残り 3 ヵ所についても年末に切除予定である。

2014/08/27　軽快退院となる。

2014/11/30　残りの胃腺腫切除目的にて入院。

2014/12/01　内視鏡的粘膜下層剥離術施行。残 3 ヵ所中 1 ヵ所の胃腺腫を切除・病理検査へ提出。病理検査の結果、悪性所見は認められず。
残 2 ヵ所の胃腺腫切除について、消化器内科担当医の見解は「悪性でないため切除の必要はなし。本人希望があれば、切除を実施予定（実施時期も現時点では未定）」

2014/12/10　術後の経過順調、退院となる。

2015/03/02　本人希望にて、残りの胃腺腫切除目的で入院。内視鏡的粘膜下層剥離術施行。残 2 ヵ所中 1 ヵ所の胃腺腫を切除・病理検査へ提出。

2015/03/03　内視鏡にて切除部位の止血確認。

2015/03/04　病理検査の結果、胃腺癌の診断。

2015/03/10　病理検査の結果に対し、「胃腺癌は粘膜内に限局しており全切除した

ため根治した。残 1 ヵ所の胃腺腫切除については、本人希望があれば、実施予定（実施時期も現時点では未定）」との消化器内科担当医の見解を、治験担当医が確認。
2015/03/11　術後の経過順調、退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
胃腺癌及び胃腺腫と診断された胃内隆起物は治験参加前より確認されており、治験薬との因果関係はない。

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。

(2) 「胃腺癌」[K87714-JH002、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (1)と同様。

有害事象名: 胃腺癌
MedDRA 基本語: 胃腺癌
MedDRA 器官別大分類: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 21、持続期間（日）: 206
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（217 日目～218 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 胃腺癌と診断された病変は治験参加前より認められていたため。

前治療薬、併用薬: (1)と同様。

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 慢性腎臓病（169、197）、胃腺腫（21、345）、腎性貧血（274、92）、転倒（324、7）、胃腺癌（21、305）

経緯、因果関係判定の治験担当医師の見解、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解: (1)と同様。

(3) 「脊椎圧迫骨折」[K87714-KT001、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-KT001
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 77、腹囲（cm）: 98.0、身長（cm）: 157.0
体重（kg）: 72.5、BMI（kg/m^2）: 29.4

飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: AVR（大動脈弁置換術）、解離性大動脈瘤、上行ヘミアーチ置換術
合併症: 上行大動脈解離、腎機能障害、脂肪肝、陳旧性ラクナ梗塞、腰痛、貧血、便秘症、歯槽膿漏、大動脈弁閉鎖不全、白内障、皮膚乾燥

有害事象名: 胸腰椎圧迫骨折
MedDRA 基本語: 脊椎圧迫骨折
MedDRA 器官別大分類: 傷害、中毒および処置合併症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 67、持続期間（日）: 61
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 未回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬開始前より腰痛発生していた。腰痛の原因が明らかであり、治験薬との関係はないと考える。散歩。 治験薬と本事象の因果関係はない。圧迫骨折に伴う症状は安定。これにより追跡終了とする。コルセット着用。入院。リハビリ。

前治療薬: クレストール
併用薬: フロセミド錠[a]、ワーファリン錠[a]、ランソプラゾール OD 錠[a]、フェロチーム錠[a]、レバミピド錠[a]、アローゼン[a]、レボフロキサシン錠[a]、インテナース[a]、イソジンガーグル 7%[a]、フランドルテープ[a]、ネスプ注射液 60 μg[a]、液体ムヒ S[a]、メンソレータム AD ソフト[a]、セレコックス錠[a]、ガスロン N・OD 錠[a]、クエン酸第一鉄 Na 錠[a]、ブロナック点眼液 0.1%[a]、ネリゾナ軟膏[a]、ゾルピデム、イソジン液、フェロステック錠、フェルムカプセル

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 不眠症（97、19）、大動脈瘤（94、53）、大動脈解離（94、53）、頚動脈解離（94、53）、背部痛（28、100）

経緯:

2014/08/06	治験薬投与開始。
2014/09/02	犬の散歩にて過度な運動を実施。その際合併症であった腰痛が悪化。
2014/10/11	経過観察をしていたが、腰痛改善しないため他院整形外科受診。 レントゲン検査により第 10 胸腰椎圧迫骨折疑われ、本人希望により入院。 コルセット着用し、リハビリ療法にて経過観察。
2014/10/13	家人より当院へ電話連絡あり、入院した旨聴取する。
2014/10/29	治験規定来院が困難なため、本日夕方より治験薬休薬。
2014/11/07	症状安定し、リハビリ目的にて療養型病院へ転院。転院時、意識消失あるがすぐに改善。引き続きリハビリ療法、安静加療を実施。

2014/11/25　意識消失に対し精査目的で当院転院。移乗時、動作緩慢であるが見守りにて可。疼痛自制内、鎮痛剤の服用なく安静加療を引き続き実施。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬開始前より腰痛があり、また本事象の腰痛悪化の原因が明らかである。これらのことより治験薬との因果関係はないと考える。圧迫骨折に伴う症状は安定。これにより追跡終了とする。

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。

(4) 「大動脈瘤」[K87714-KT001、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (3)と同様。

有害事象名: 仮性大動脈瘤
MedDRA 基本語: 大動脈瘤
MedDRA 器官別大分類: 血管障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 94、持続期間（日）: 53
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 未回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験開始前より解離腔残存を認めていたため、治験薬と因果関係がないと考えられる。循環動態安定、意識状態改善傾向、全身状態落ち着いていることから追跡調査を終了する。2014/12/9 大動脈形成。右総頸動脈バイパス術施行。2014/11/7 SpO_2　87%まで低下し、酸素投与。2014/11/28 O_2 カヌラ 3 L 開始。2014/11/30 O_2 カヌラ 3 L 流量。2014/12/9～12/29 経口挿管下呼吸器管理中。生命を脅かす可能性があるため入院。リハビリ。

前治療薬: クレストール
併用薬: フロセミド錠[a]、ワーファリン錠[a]、ランソプラゾール OD 錠[a]、フェロチーム錠[a]、レバミピド錠[a]、アローゼン[a]、レボフロキサシン錠[a]、インテナース[a]、イソジンガーグル 7%[a]、フランドルテープ[a]、ネスプ注射液 60 μg[a]、液体ムヒ S[a]、メンソレータム AD ソフト[a]、セレコックス錠[a]、ガスロン N・OD 錠[a]、クエン酸第一鉄 Na 錠[a]、ブロナック点眼液 0.1%[a]、ネリゾナ軟膏[a]、ゾルピデム、イソジン液、フェロステック錠、フェルムカプセル

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 脊椎圧迫骨折

（67、61）、不眠症（97、19）、大動脈解離（94、53）、頚動脈解離（94、53）、背部痛（28、100）

経緯:

2008/06/04　無痛性大動脈解離に対し、大動脈弁置換術及び上行ヘミアーチ置換術を実施。その後外来フォローにて解離腔残存を認めていたが、経過観察となっていた。

2014/08/06　治験薬投与開始。

2014/10/29　転倒による胸腰椎圧迫骨折により他院入院しており、治験規定来院が困難なため、夕方より治験薬休薬。

2014/11/07　療養型病院へ転院。転院検査時、意識消失あり SpO_2 87%まで低下、酸素投与にて短時間で改善。

2014/11/18　上記同様、意識消失認められたがすぐに改善。

2014/11/25　意識消失に対し精査目的で当院転院。赤血球 233 10*4/μL、ヘモグロビン 7.9 g/dL、ヘマトクリット 23.6%貧血あり。

2014/11/26　顔面蒼白、口唇チアノーゼあり、眼瞼結膜色不良。血圧 77/47 mmHg、脈拍 60 bpm、SpO_2 96%。本人受け答えはしっかりしている。輸血 RCC 2 単位施行。

2014/11/28　体動時ふらつきあり。ルームエアにて SpO_2 89%～90%。酸素カヌラ 3 L 開始し、SpO_2 95%以上キープ。ヘモグロビン 9.4 g/dL、ヘマトクリット 27%貧血進行のため、ネスプ投与及び輸血 RCC 2 単位施行。造影 CT 検査にて右総頸動脈、左鎖骨下動脈、上腸間膜動脈に解離が見られ、上行大動脈にリークが認められ手術加療を行う方針に。

2014/12/09　大動脈形成、右総頸動脈バイパス術行う。

2014/12/11　血圧 89/71 mmHg、脈拍 66 bpm、SpO_2 98%。対光反射わかりにくいが出現。自発呼吸あり、痙攣なし。時折開眼、口を動かす動作あるも指示動作、四肢の動き見られず。

2014/12/15　血圧 120～130 mmHg 台、脈拍 80～90 bpm 台で落ち着いている。呼びかけに対し開眼するが、指示動作困難。循環動態安定。四肢自己にて動かしている。CT 検査を実施、明らかな梗塞像なし。

2014/12/17　集音器装着すると声かけに頷きや首振りで返答あり。極軽度離握手にも応じる。

2014/12/29　血圧 140 mmHg 台、脈拍 70 bpm 台、SpO_2 99%～100%。循環動態安定・意識状態改善傾向・全身状態落ち着いている。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験組入れ以前に発症していた急性大動脈解離に伴う解離腔残存、弓部分枝狭窄に対する手術を行った。本手術と治験薬との関係はない。

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。

(5) 「大動脈解離」[K87714-KT001、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (3)と同様。

有害事象名: 弓部大動脈解離
MedDRA 基本語: 大動脈解離
MedDRA 器官別大分類: 血管障害
発現時用量、発現時期（日）、持続期間（日）、程度、重篤度、本剤の処置、必要とした処置、転帰、関連性、有害事象コメント、前治療薬、併用薬: (4)と同様。

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 脊椎圧迫骨折（67、61）、不眠症（97、19）、大動脈瘤（94、53）、頚動脈解離（94、53）、背部痛（28、100）

経緯、因果関係判定の治験担当医師の見解、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解: (4)と同様。

(6) 「頚動脈解離」[K87714-KT001、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (3)と同様。

有害事象名: 右総頸動脈解離
MedDRA 基本語: 頚動脈解離
MedDRA 器官別大分類: 神経系障害
発現時用量、発現時期（日）、持続期間（日）、程度、重篤度、本剤の処置、必要とした処置、転帰、関連性、有害事象コメント、前治療薬、併用薬: (4)と同様。

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 脊椎圧迫骨折（67、61）、不眠症（97、19）、大動脈瘤（94、53）、大動脈解離（94、53）、背部痛（28、100）

経緯、因果関係判定の治験担当医師の見解、因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解: (4)と同様。

(7) 「大動脈瘤」[K87714-KT005、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-KT005
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 69、腹囲（cm）: 90.0、身長（cm）: 153.0

体重（kg）: 62.95、BMI（kg/m^2）: 26.9
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 人工血管置換術、CABG（冠動脈バイパス術）
合併症: 糖尿病、高血圧、脳動脈瘤、狭心症、高尿酸血症、弓部大動脈瘤

有害事象名: 弓部大動脈瘤の悪化
MedDRA 基本語: 大動脈瘤
MedDRA 器官別大分類: 血管障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 113、持続期間（日）: 98
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（179 日目～209 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験開始前より弓部大動脈瘤の拡張を認めており、経過観察としていた。本事象は治験薬を投与しなくとも、この大きさになると考えられ、因果関係はないと判断した。2015/3/10 ハイホ 20 L 60%開始。2015/3/10 ハイホ 10 L 40%へ変更。2015/3/11 カヌラ 5 L。2015/3/11 カヌラ 3 L。2015/3/12 カヌラ 1 L へ減量。2015/3/10 ステントグラフト内挿術及び腋窩動脈間バイパス術施行。入院。リハビリ。

前治療薬: なし
併用薬: ロプレソール錠 [a]、エクア錠 [a]、バイアスピリン錠 [a]、リバロ OD 錠 [a]、オルメテック錠 [a]、フランドルテープ [a]、ツロブテロールテープ [a]、アムロジン、イソジン液、イソジンガーグル 7% 30 mL、ネルボン錠、フォルセニッド錠、マーロックス懸濁内服用、アルロイド G 内用液 5% 600 mL、マグコロール液、ツムラ五苓散エキス顆粒、ミヤ BM 細粒、インテバン SP、レバミピド錠、メチコバール錠、ミノマイシン錠、セファゾリンナトリウム 1 g ラニチジン注射液 100 mg 4 mL、献血アルブミン 5% 250 mL、ノボ・ヘパリン注 5 千単位 5 mL、ニカルジピン塩酸塩注 10 mg 10 mL、ワゴスチグミン注 2 mg 0.05%、ハイスコ皮下注 0.5 mg 0.05%、ベリプラスト P、フェジン 40 mg、ノボリン R 注 100 単位/mL、硫酸アトロピン注 0.05%、オーツカ MV 注、タケプロン静注用、KCL 注 20 mEq キット「テルモ」、カルチコール注射液 8.5% 5 mL、グリセレブ点滴静注 200 mL、ラシックス注 20 mg、注射用プリドール、アルプロスタジル注 10 μg、エダラボン静注 30 mg バッグ「NP」100 mL、メイロン静注 8.4% 20 mL、イノバン注 0.3% シリンジ 50 mL、プリンペラン注射液 10 mg 0.5% 2 mL

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 脳梗塞（195、175）、胆石症（341、29）、腎嚢胞（341、29）

経緯:
2010/06/14　　腹部大動脈瘤破裂に対し人工血管置換術を実施。

2014/03/18　定期 CT 検査にて弓部大動脈瘤の拡張を認められていたが､経過観察であった。
2014/07/18　治験同意取得。
2014/09/05　治験薬投与開始。
2014/12/26　定期単純 CT 検査にて弓部大動脈瘤の悪化あり。
2015/02/23　精査目的とした造影 CT 検査の結果、弓部大動脈瘤は 50.58 mm であると診断。
2015/03/02　手術適応となり本日より入院。そのため夕方より治験薬休薬とする。
2015/03/06　手術日未決定。一般状態変わらず。
2015/03/10　全身麻酔下ステントグラフト内挿術及び腋窩動脈間バイパス術を実施。術後 2 時間後に覚醒。意思疎通・指示動作可能。塩酸ドパミン・ニカルジピン使用し血圧コントロール、血圧 120 台、HR 80～90 台、SpO_2 98%～99%であり安定しており術後約 8 時間で抜管。
2015/03/11　血圧 100 台、脈拍 70 台。麻痺認めず尿量も保てているため、一般病棟へ入室。
2015/03/12　血圧 110～130 台、脈拍 70 台。創部トラブルないが、創部痛強くインテバン、レバミピド投与し、創痛コントロールを行う。
2015/03/16　血圧 130～140 台､胸背部痛なし､創部痛自制内､ADL 自立している。
2015/03/18　術後 CT、エコー検査実施。ステントグラフト内挿部の漏れもなく、バイパス血流良好。MRI 検査にて脳梗塞が認められたが、症状ないため経過観察と判断する。
2015/03/25　血圧安定、創部状態改善、経過良好にて退院となる。
2015/04/02　退院後初の外来受診。体調変わりないことを確認。本日夕方より治験薬を再開とする。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験開始前より弓部大動脈瘤の拡張を認めており経過観察としていた。本事象は治験薬を投与しなくともこの大きさになると考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。

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。

(8) 「胃腺癌」[K87714-MD004、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-MD004
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 69、腹囲（cm）: 98.0、身長（cm）: 160.7
体重（kg）: 77.6、BMI（kg/m^2）: 30.0
飲酒習慣: アルコール毎日 11.7 g/日、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし

合併症: 高血圧症、高尿酸血症、胆のうポリープ、脂肪肝、前立腺腫大、耐糖能異常、腎機能障害

有害事象名: 胃癌（印環細胞癌）
MedDRA 基本語: 胃腺癌
MedDRA 器官別大分類: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 133、持続期間（日）: 37
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連あるとはいえない
有害事象コメント: 治験参加以前に発現したと考えられるため。 治験薬との因果関係は否定されており治験としてのフォローは不要である。

前治療薬: なし
併用薬: レザルタス配合錠 HD[a]、ナトリックス錠 [a]、クレストール錠 [a]、フェブリク錠 [a]

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 慢性胃炎（128、42）

経緯:

2014/09 中旬	住民健診にて胃透視実施。
2014/10/15	住民健診胃透視の結果、胃前庭部前壁に透亮像を認め再検査となる。
2014/10/21	当院、消化器内科受診、11/5 に上部内視鏡検査を実施予定。
2014/11/05	上部内視鏡検査実施。open type の委縮。迅速ウレアーゼテスト陽性。前庭部大弯に隆起性病変、中央の粘膜が消失し病変が露出。やや前壁部にびらん。生検実施。内視鏡検査所見は萎縮性胃炎、胃癌疑い。
2014/11/10	病理組織検査報告。組織診断名は Adenocarcinoma of stomach（Group 5）、PAS 染色陽性印環細胞癌。
2014/11/14	消化器内科担当医が病理検査報告書を確認。
2014/11/17	CRC が病理検査報告書を確認。
2014/11/18	A 分担医師が病理検査報告書を確認。当該事象の治療が優先するため治験中止を決定、中止時検査を実施。
2014/11/18	消化器内科より外科紹介となる。手術は 12/1 を予定。胸部 X-P、肺機能検査実施。11/21 下部内視鏡検査実施予定。11/27 CT、心エコー、血液検査予定。
2014/11/21	下部消化管内視鏡検査実施。
2014/11/27	心臓超音波検査、造影 CT、術前検査実施。

2014/11/29　入院。
2014/12/01　腹腔鏡下幽門側胃切除、リンパ節廓清術施行。
2014/12/10　病理組織検査報告。低分化腺癌。リンパ節への転移なし。
2014/12/16　退院、今後化学療法は不要、外来でのフォローアップを行う。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬投与後に確認した事象であるため、治験薬との因果関係は否定できないと考えたが、再考の結果、病変が現在の大きさになるまでに 1 年以上の期間を要し、発現は治験開始前と考えられたため、治験薬との関連はないと判断した。

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。

(9) 「鼠径ヘルニア」[K87714-MD013、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-MD013
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 60、腹囲（cm）: 86.5、身長（cm）: 169.7
体重（kg）: 67.7、BMI（kg/m^2）: 23.5
飲酒習慣: 13.65 g/日　機会飲酒、喫煙習慣: 止めた
既往歴: PCI（冠動脈インターベンション）、不安定狭心症
合併症: 安定狭心症、肝障害、耐糖能異常、脂肪肝

有害事象名: 左鼠径ヘルニア
MedDRA 基本語: 鼠径ヘルニア
MedDRA 器官別大分類: 胃腸障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 79、持続期間（日）: 77
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 偶発的なものであるため。

前治療薬: なし
併用薬: バイアスピリン錠[a]、ラベプラゾール錠[a]、リバロ OD 錠[a]、ノボ・ヘパリン注 1000 単位/mL、センノシド錠、ボルタレン坐薬、セフマゾン注射用、セフカペン錠、ロキソニン錠、バイアスピリン錠、レバミピド錠、生食注、生食キット、アプレース錠

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)､持続期間(日)]}: 停留精巣（108、48）、腹部不快感（303、36）

経緯:

2014/11/26	3 週間ほど前より立位にて出現する左鼠蹊部の膨隆を自覚。左鼠径ヘルニア疑いにて当院外科紹介となる。 当院外科受診。左鼠径ヘルニアにて手術予定。停留精巣の疑いあり、当院泌尿器科紹介となる。
2014/11/27	当院泌尿器科受診。左睾丸がないことを幼少期から自覚しており左停留精巣疑い、腹部～骨盤単純 CT 検査、腹部超音波検査実施、左鼠径管内に萎縮した精巣を認める。
2014/12/04	泌尿器科受診。腹部 CT、腹部超音波検査にて左停留精巣を確認。左鼠径ヘルニア手術時、同時に停留精巣摘出を予定。
2014/12/09	2015/1/3 入院、2015/1/9 に左鼠径ヘルニア根治術、停留精巣摘出術を行うこととなった。
2015/01/03	入院。バイアスピリン錠休薬、術前ヘパリン 17000 単位/日開始。
2015/01/04	ヘパリン 20000 単位/日に増量。
2015/01/09	左鼠径ヘルニア根治術、左停留精巣切除術実施。
2015/01/11	ヘパリン投与中止、バイアスピリン内服再開。
2015/01/13	退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
発現は偶発的なものであるため、治験薬との因果関係はないものと判断した。

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。

(10)「停留精巣」[K87714-MD013、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (9)と同様。

有害事象名: 左停留精巣
MedDRA 基本語: 停留精巣
MedDRA 器官別大分類: 先天性、家族性および遺伝性障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 108、持続期間（日）: 48
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験参加以前に発現した事象であるため。

前治療薬、併用薬: (9)と同様。

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼡径ヘルニア（79、77）、腹部不快感（303、36）

経緯: (9)と同様。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
出生時からのものであるため、治験薬との因果関係はないものと判断した。

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。

(11)「敗血症」[K87714-ME002、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-ME002
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 65、腹囲（cm）: 81.0、身長（cm）: 169.8
体重（kg）: 69.45、BMI（kg/m^2）: 24.1
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 糖尿病、両糖尿病網膜症、尋常性乾癬、睡眠時無呼吸症候群、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、脂肪肝、萎縮性胃炎、胃ポリープ、腎機能低下、腰痛、鶏眼

有害事象名: 敗血症
MedDRA 基本語: 敗血症
MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 79、持続期間（日）: 35
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: クレブシエラ感染によるもののため。

前治療薬: なし
併用薬: メデット錠 250 mg[a]、アマリール 1 mg 錠[a]、トラゼンタ錠 5 mg[a]、リドメックスコーワローション 0.3%[a]、ドボネックス軟膏 50 μg/g[a]、デルモベート軟膏 0.05%[a]、アレグラ錠 60 mg[a]、クラビット点眼液 1.5%[a]、プレドニン眼軟膏 0.25%[a]、ナゾネックス点鼻液 50 μg[a]、ロキソニン錠 60 mg[a]、ミオナール錠 50 mg[a]、テプレノンカプセル 50 mg[a]、ロキソニンテープ[a]、テルネリン錠 1 mg、ソルラクト輸液 500 mL、ゾシン静注用 4.5、生食溶解液キット H 100 mL、ボルタレンサポ 50 mg、メチロン注 25%、

ソセゴン注射液 15 mg、プリンペラン注射液 10 mg、60 mL グリセリン浣腸、ケンエーG 浣腸液 50% 40 mL、アタラックス P 注射液 25 mg、セレネース注 5 mg、ドルミカム注射液 10 mg、メロペン点滴用バイアル 0.5 g、ドボベット軟膏、グリメピリド錠 0.5 mg「サワイ」、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg「日医工」、セルベックス細粒 10%、ピーエイ配合錠、アストミン錠 10 mg、カルボシステイン錠 250 mg、ツムラ小青竜湯エキス顆粒、ムコソレート錠 15 mg、アスベリン散 10%

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)､持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（249、124）

経緯:

2014/07/04　同意取得。

2014/07/25　治験薬服用開始。

2014/10/11　発熱し、被験者判断により自宅療養していた。

2014/10/13　発熱が続くため当院救急外来を受診、入院となった。不明熱として治療開始。抗生剤を投与開始。

開始薬：

ソルラクト輸液 500 mL　13 日は 3 本､14～16 日は 1 本（16 日まで）

ゾシン静注用 4.5　13 日は 2 V､14 日は 3 V､15 日は 1 V（15 日まで）

生食溶解液キット H 100 mL　13 日は 2 本、14 日は 3 本、15～20 日は 2 本（20 日まで）

頓用使用薬：

敗血症に伴う随伴症状の対処療法目的にて、下記薬剤を頓用使用

ボルタレンサポ 50 mg　1 個（13 日のみ）

メチロン注 25%　1 A（13 日のみ）

ソセゴン注射液 15 mg　1 A、0.5 A　各 2 回（13 日のみ）

プリンペラン注射液 10 mg　1 A（13 日のみ）

60 mL グリセリン浣腸　1 個（13 日のみ）

ケンエーG 浣腸液 50% 40 mL　1 個（13 日のみ）

アタラックス P 注射液 25 mg　1 A（13 日のみ）

セレネース注 5 mg　1 A　2 回（13 日のみ）

ドルミカム注射液 10 mg　0.5 A　2 回（13 日のみ）

2014/10/15　検査の結果、敗血症として治療継続。薬剤感受性の結果から、抗生剤を変更。ゾシン静注用 4.5 を中止。メロペン点滴用バイアル 0.5 g を開始。

開始薬：

メロペン点滴用バイアル 0.5 g　15 日は 1 V、16～20 日は 2 V（20 日まで）

2014/10/20　炎症所見改善。本日で抗生剤を中止。

2014/10/22　症状軽快により退院。

2014/11/14　　症状回復。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
細菌検査結果（Klebsiella pneumonia ssp pneumoniae）から感染による事象と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

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。

(12)「心筋虚血」[K87714-WT004、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-WT004
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 67、腹囲（cm）: 87.0、身長（cm）: 176.4
体重（kg）: 71.3、BMI（kg/m^2）: 22.9
飲酒習慣: 28.08 g/日、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 腹部大動脈瘤、腹部大動脈瘤ステントグラフト、急性腎盂腎炎、PCI、脳梗塞
合併症: 2 型糖尿病、高血圧症、脂肪肝、花粉症、高尿酸血症、虚血性心臓病、う蝕

有害事象名: 虚血性心臓病
MedDRA 基本語: 心筋虚血
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 122、持続期間（日）: 239
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬投与前から虚血性心臓病があり、その増悪である。原因は高血糖などの代謝コントロールが不良であったためと考える。疾患の性質上完治はしないが、症状安定しており治験としての追跡は不要と考える。今後は通常診療にてフォローしていく。

前治療薬: なし
併用薬: グリメピリド錠 1 mg[a]、メトグルコ錠 500 mg[a]、グラクティブ錠 50 mg[a]、アトルバスタチン錠 10 mg[a]、アムロジピン錠 5 mg[a]、プラビックス錠 75 mg[a]、オルメテック錠 20 mg[a]、ランソプラゾール OD 錠 15 mg[a]、インフルエンザ HA ワクチン [a]、エクア錠 [a]、バイアスピリン錠、フェナゾックスカプセル 50 mg、フロモックス錠 100 mg、コンプラビン配合錠、ツムラ八味地黄丸エキス顆粒、ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 齲歯（155、8）、変形性脊椎症（321、40）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（192、202）、血中ミオグロビン増加（192、202）

経緯:

2014/05/28　治験同意取得。スクリーニング期開始。

2014/07/14　治験規定 Visit（0 週）で、虚血性心臓病を合併しているが、心電図を確認の上、治験実施には問題ないと判断し治験薬服用開始となった。

2014/10/06　治験規定 Visit（12 週）完了。

2014/11/04　2013/2 に A 病院にて虚血性心臓病により冠動脈ステント術施行後の定期検診を 2014/10/29 に実施。冠動脈 CT にて高度狭窄が疑われたため、翌月 11 月入院して精査を実施することを担当医師からの診療情報提供書により確認した。

2014/11/05　治験規定 Visit（16 週）完了。

2014/11/12　A 病院へ検査のため入院。心臓カテーテル検査の結果、右冠動脈 Seg2 に再狭窄を認め、PCI が施行された。経過に問題なく翌 11/13 退院した。

2014/11/25　A 病院担当医師からの診療情報提供書により、11/12 に PCI が施行され、処置同日よりバイアスピリン 100 mg/日の投与が開始されたことを確認した。

2015/01/29　フォロー目的で、A 病院を受診。

2015/01/31　3 ヶ月後フォロー検査目的で、2015/2/20 入院カテーテルを実施する情報を入手。

2015/02/20　A 病院にて検査実施。

2015/02/25　診療情報提供書より、ステント内再狭窄及び、その他治療を要する狭窄がなかったことを確認した。

2015/03/18　治験規定 Visit（36 週）。診察の結果、患者の状態は 2014/11/4 以前と同様の状態であるが、疾患の性質上回復ではなく軽快と判断した。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬服用前より、虚血性心臓病のフォローアップを受けており経過観察中であった。治験薬との因果関係及び治験との因果関係は否定できる。

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。

(13)「心筋虚血」[K87714-WT011、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-WT011
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 62、腹囲（cm）: 88.5、身長（cm）: 179.5

体重（kg）: 77.5、BMI（kg/m^2）: 24.1
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸う（30 本/日）
既往歴: 膀胱癌
合併症: 2 型糖尿病、高血圧、左副腎腫瘍、胸膜プラーク、肝血管腫、脂肪肝、歯周病、糖尿病腎症

有害事象名: 虚血性心臓病
MedDRA 基本語: 心筋虚血
MedDRA 器官別大分類: 心臓障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 45、持続期間（日）: 321
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬服用前より所見が認められたため治験薬との因果関係は否定できる。疾患の性質上完治はしないが症状安定しており、治験としての追跡は不要と考える。今後は通常診療にてフォローしていく。

前治療薬: なし
併用薬: メトグルコ錠 [a]、リバロ錠 1 mg[a]、ネシーナ錠 25 mg[a]、エパデール S900[a]、ユニシア配合錠 HD[a]、アマリール 1 mg 錠 [a]、ランソプラゾール OD 錠 15 mg[a]、コンプラビン配合錠 [a]、セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg、アデフロニック錠 25 mg、アズレン散含嗽用 0.4%、エフィエント錠 5 mg、バイアスピリン錠 100 mg、ランソプラゾール OD 錠 15 mg、コンプラビン配合錠、ニトロール注 5 mg、クロピドグレル錠 75

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 歯肉炎（83、58）、糖尿病（252、114）

経緯:

2014/07/24　同意取得　スクリーニング期開始。
2014/08/20　当院で実施した 12 誘導心電図にて、1 年前と比較したところ、T 波に陰性化が認められた。念のため A 病院循環器科での精査を進めたが、治験実施には問題ないと判断し同日に治験薬投与開始した。
2014/09/19　A 病院受診。
2014/10/03　A 病院担当医より、冠動脈 CT 検査実施にて、前下行枝中間部位: Seg（7）に石灰化を伴う高度狭窄病変が認められ、PCI（ステント植え込み）の実施が必要と判断された。
2014/10/15　治験規定 Visit（8 週）完了。
2014/10/20　PCI のため A 病院へ入院。心臓カテーテル検査にて、左前行枝に高

度狭窄を認めた。薬剤溶出性ステント留置施行。術後に 12 連の非持続性心室頻拍を認めるが自覚症状はなく、経過観察とされた。

2014/10/22　術後経過良好であり退院となる。退院時処方として、コンプラビン 1 錠/日及びランソプラゾール 15 mg 1 錠/日が処方された。今後は、8 ヶ月後の 2015/6/23 に外来受診予定。

2014/10/24　担当医師からの診療情報書を入手し上記詳細と、傷病名として、無症候性心筋虚血ステント留置術後と非持続性心室頻拍を確認した。

2014/11/12　治験規定 Visit（12 週）のため来院。A 病院退院後本日まで特に問題なく経過する。治験規定検査で実施した当院の 12 誘導心電図の結果、異常 Q 波、陰性 T 波、心室性期外収縮は認めるものの 2014/8/20 の心電図と比較し改善は認めたため軽快と判断した。

2014/12/08　2014/12/4 に発行された診療情報提供書より、入院中の薬剤について、処置時にニトロール及びヘパリンを冠動脈内注射にて使用した旨情報を入手した。規格等が不明であったことから再度調査を実施。

2015/06/28　2015/6/23 発行された診療情報提供書より、8 ヶ月後受診では問題なく経過している内容を確認した。

2015/07/25　2015/7/10 発行された診療情報提供書より、フォローアップとして 2015/7/10 に冠動脈 CT 検査を実施した旨確認した。検査の結果、処置部位である前下行枝ステント内は良好に開存。

2015/08/19　治験規定 Visit（52 週）完了、治験終了。使用薬剤の規格等の詳細情報を調査中であったが、2014 年 12 月以降返信なく、これ以上の情報入手は困難と判断。症状安定しており、また疾患の性質上、発現前の状態まで回復は見込まれないため、治験としての追跡は終了とし、今後は通常診療下で継続的なフォローを行っていく。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬服用前より所見が見られたため、治験薬との因果関係は否定できる。

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。

(14)「シャント閉塞」[K87714-YT001、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-YT001
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 59、腹囲（cm）: 74.2、身長（cm）: 154.8
体重（kg）: 39.6、BMI（kg/m^2）: 16.5
飲酒習慣: 焼酎 2 合/週 9.75 g/日、喫煙習慣: 吸う（3 本/日）
既往歴: 橋出血
合併症: 慢性腎不全、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常、腎性貧血、皮膚掻痒症、高血圧症、神経因性膀胱、過敏性腸症候群、末梢神経障害、有痛性痙攣、不

眠症、皮脂欠乏性湿疹、痔、腰痛、肩関節周囲炎、慢性湿疹、陳旧性脳梗塞

有害事象名: シャント閉塞
MedDRA 基本語: シャント閉塞
MedDRA 器官別大分類: 傷害、中毒および処置合併症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 53、持続期間（日）: 11
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 2014/8/25 の透析時より、穿刺部位に疼痛の自覚あり。穿刺による刺激にて血管炎を起こし、血栓を作ったと考えられるため、治験薬との関連性は否定できる。

前治療薬: なし
併用薬: ウラピジル（エブランチル）（カプセル）[a]、メコバラミン（錠）[a]、大黄甘草湯（顆粒）[a]、芍薬甘草湯（顆粒）[a]、トリアゾラム（錠）[a]、ブロチゾラム（錠）[a]、アムロジピンベシル酸塩（アムロジピン）（錠）[a]、リドカイン（ペンレス）（貼付剤）[a]、ケトプロフェン（タッチロンテープ）（貼付剤）[a]、インドメタシン（インテナース）（貼付剤）[a]、ヒドロコルチゾン酪酸エステル（ロコイド）（クリーム）[a]、ヘパリン類似物質（ビーソフテン）（クリーム）[a]、サリチル酸ワセリン（軟膏）[a]、ジフルプレドナート（マイザー）（軟膏）[a]、ボラザ G（軟膏）[a]、エポエチン ベータ ペゴル（ミルセラ）（注射剤）[a]、含糖酸化鉄（フェジン）（注射剤）[a]、ネオファーゲン（注射剤）[a]、フェキソフェナジン塩酸塩錠[a]、オキサロール注[a]、ヘパリン Na 透析用 500 単位/mL シリンジ[a]、ワルファリン K 錠、ワソラン静注、ノボ・ヘパリン注、ロキソプロフェンナトリウム水和物（貼付剤）、エキザルベ、葛根湯（顆粒）、エルカルチン FF 静注、カロナール錠、トプシムローション、タミフルカプセル、SP トローチ、ロカルトロール注、ロコイドクリーム、ビーソフテンクリーム、フェジン静注

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 関節痛（48、57）、鼻咽頭炎（82、16）、鼻咽頭炎（129、11）、シャント狭窄（204、6）、頭痛（188、3）

経緯:

2014/08/27	透析時、穿刺部位に血栓見られる。透析後にシャントエコー実施する。
2014/08/29	循環器受診。8/25 透析後から血管に強い痛みを感じていると聴取。 9/2 に PTA（経皮的血管形成術）血栓除去術の予定となる。 ワーファリン 3 mg/日投与開始。
2014/09/02	PTA と血栓除去術目的で入院。PTA と血栓除去術実施し、シャント血流良好となる。術後問題なく経過。シャント音・スリル良好。
2014/09/03	透析終了後、退院する。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
2014/8/25 の透析時より、穿刺部位に疼痛の自覚あり。穿刺による刺激にて血管炎を起こし、血栓を作ったと考えられるため、治験薬との関連性は否定できる。

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。

(15)「倦怠感」[K87714-YT003、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-YT003
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 62、腹囲（cm）: 108.0、身長（cm）: 181.0
体重（kg）: 101.5、BMI（kg/m^2）: 31.0
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸う（20 本/日）
既往歴: 水晶体再建術（右眼）、腹腔鏡下右腎部分切除術、胆のう摘出術、水晶体再建術（左眼）
合併症: 慢性腎不全、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常、腎性貧血、皮膚掻痒症、高血圧症、前立腺肥大症、過敏性腸症候群、2 型糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病神経障害、不眠症、陳旧性脳梗塞、レストレスレッグス症候群、腰痛、肩関節周囲炎、頸椎捻挫、変形性膝関節症、皮脂欠乏性湿疹、狭心症、白内障、透析時低血圧

有害事象名: 全身倦怠感
MedDRA 基本語: 倦怠感
MedDRA 器官別大分類: 一般・全身障害および投与部位の状態
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 5、持続期間（日）: 27
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 体重増加が多いこと、わずかな浮腫を認めることから、透析不十分による症状と考えられるため、治験薬との関連はなし。

前治療薬: なし
併用薬: 一硝酸イソソルビド錠 [a]、シルニジピン錠（アテレック）[a]、ナフトピジル錠（フリバス）[a]、カルベジロール錠（アーチスト）[a]、アロチノロール塩酸塩錠 [a]、ビルダグリプチン錠（エクア）[a]、沈降炭酸カルシウム錠（カルタン）[a]、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤（ロキソニン）[a]、ゾピクロン錠 [a]、マキサカルシトール注射剤（オキサロール）[a]、ヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム（ロコイド）[a]、ヘパリン類似物質クリーム（ビーソフテン）[a]、ダルベポエチン注射剤（ネ

スプ）[a]、ネオファーゲン注射剤[a]、エパルレスタット錠[a]、オロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠[a]、ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液[a]、シアノコバラミン点眼液[a]、ヘパリン Na 透析用 500 単位/mL シリンジ[a]、レボフロキサシン錠、センノシド A・B カルシウム塩錠、PL 配合顆粒、トラネキサム酸カプセル、プレガバリンカプセル、センノシド錠、リオナ錠、タミフルカプセル、ロキソニンテープ、クラビット錠、カリジノゲナーゼ錠、注射用ナファタット 50、パンスポリン、ミノマイシンカプセル、ロキソプロフェンナトリウム錠、アドナ注、0.1%リンデロン点眼液、1.5%クラビット点眼液、マキュエイド硝子体内注用 40 mg、リカバリンカプセル、クリバリン透析用 1000 単位/mL バイアル、リン酸コデイン散、リンデロン VG 軟膏、セルタッチパップ、ロカルトロール注、レグパラ錠、チアトンカプセル

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 尿路感染（31、8）、鼻咽頭炎（60、5）、靱帯捻挫（170、8）、尿路感染（188、5）、硝子体出血（177、52）、鼻咽頭炎（234、27）、医療機器関連の血栓症（239、15）、腹痛（305、3）、咽頭炎（363、2）

経緯:

2014/08/05　19 時頃、全身倦怠感と頭がぼーっとした感じがあると外来受診する。本人希望により入院となる。呼吸苦なし。息切れなし。全身にわずかな浮腫あり。特に処置なく経過観察する。

2014/08/06　全身倦怠感持続中。透析前体重: 100.5 kg（前回透析後体重より+3.7 kg 増加）
DW: 96.5 kg に設定し、HD 施行。

2014/08/07　全身倦怠感持続中。頭部 MRI 施行: 多発白質病変の所見あり。

2014/08/08　状態変わりなし。

2014/08/10　神経内科受診: 多発性硬化症等の潜在疾患は否定される。

2014/08/13　全身倦怠感は改善傾向。

2014/08/31　全身状態問題なし、退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
体重増加が多いこと、わずかな浮腫を認めることから、透析不十分による症状と考えられるため、治験薬との関連はなし。

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。

(16)「シャント狭窄」[K87714-YT005、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-YT005
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 82、腹囲（cm）: 85.8、身長（cm）: 151.7

体重（kg）: 52.1、BMI（kg/m^2）: 22.6
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: なし
合併症: 慢性腎不全、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常、腎性貧血、不眠症、便秘症、皮膚掻痒症、高血圧症、特発性レストレスレッグス症候群、慢性胃炎、変形性膝関節症、腰痛症、白内障

有害事象名: シャント狭窄
MedDRA 基本語: シャント狭窄
MedDRA 器官別大分類: 傷害、中毒および処置合併症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 162、持続期間（日）: 34
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（193 日目～194 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬投与以前にも PTA 施行歴があり、透析患者に起こりうる事象であるため、治験薬との関連性は否定できる。

前治療薬: なし
併用薬: メチルドパ錠[a]、カンデサルタンシレキセチル錠[a]、ニフェジピン徐放錠[a]、アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠[a]、ファモチジン錠[a]、トリアゾラム錠[a]、ロルメタゼパム錠[a]、ゾルピデム酒石酸塩錠[a]、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセル[a]、ナルフラフィン塩酸塩カプセル[a]、センノシド A・B カルシウム塩錠[a]、ピリドキサールリン酸エステル水和物錠[a]、センナ・センナジツ顆粒[a]、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤[a]、ロチゴチン経皮吸収型製剤[a]、ネオファーゲン静注[a]、オキサロール注[a]、ダルベポエチンアルファ注射剤[a]、ヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム[a]、ヘパリン類似物質クリーム[a]、エチゾラム錠[a]、PL 配合顆粒[a]、シーサール錠[a]、アンブロキソール塩酸塩錠[a]、コデインリン酸塩散[a]、カルボシステイン錠[a]、フルオシノニド製剤（ローション）[a]、ドキサゾシンメシル酸塩錠[a]、マーズレン S[a]、ガスターD[a]、ブスコパン錠[a]、ミヤ BM 細粒[a]、プラミール錠[a]、ムコスタ錠[a]、グランダキシン錠[a]、インフルエンザ HA ワクチン化血研[a]、タミフルカプセル[a]、ロキソプロフェンナトリウム錠[a]、ベタヒスチンメシル酸塩錠[a]、SG 配合顆粒[a]、アラセナ-A 軟膏[a]、ヘパリン Na 透析用 500 単位/mL シリンジ[a]、ロカルトロール注、サリベートエアゾール、ペンレス、ワソラン静注、ノボ・ヘパリン注、レボフロキサシン錠、オドメール点眼液、ネバナック懸濁性点眼液、注射用マキシピーム、ミドリン P 点眼液、ネオシネジンコーワ 5%点眼液、フロモックス錠、ソランタール錠、タリビット眼軟膏、デカドロン注射液、パニマイシン注射液、スルタムジン静注用、プリンペラン注射液、ヘパリン Na ロック用、ベガモックス点眼液、ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤、プロビスク 0.85 眼粘弾剤、テレミンソフト坐薬、デルモベートスカルプローション、シングレア錠、フェキソフェナジン塩酸塩錠、プレドニゾロン

錠、ビオフェルミン R 散、カロナール錠、アドナ錠、ワルファリン K 錠、ニュープロパッチ、モサプリドクエン酸塩錠

その他の有害事象 {MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（25、17）、血圧上昇（32、334）、上腹部痛（55、22）、頭痛（138、59）、浮動性めまい（153、44）、口唇炎（148、218）、口内乾燥（186、180）、口腔ヘルペス（204、162）、白内障（247、119）、上気道の炎症（256、17）、嵌入爪（275、91）、そう痒症（312、54）、歯周炎（285、81）、血管穿刺部位血栓（356、10）

経緯:

2014/08/01　K-877 治験に同意。
2014/08/29　治験薬服薬開始。
2015/02/06　血管エコー実施。所見: 右橈側皮静脈狭窄。
2015/02/27　穿刺部の止血が困難なためと血管エコー所見より、循環器科へ紹介。
2015/03/03　循環器科受診し、右橈側皮静脈狭窄の診断。3/10 に PTA（経皮的血管拡張術）予定となる。
2015/03/10　PTA 施行のため入院。PTA 施行し、狭窄部の開大が見られた（狭窄部最少血管径 0.5→2.2 mm へ）。
2015/03/11　シャント血流良好。透析後に退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬投与以前にも PTA 施行歴があり、透析患者に起こりうる事象であるため、治験薬との関連性は否定できる。

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。

(17)「糖尿病」[K87714-CR006、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-CR006
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 38、腹囲（cm）: 116.0、身長（cm）: 173.0
体重（kg）: 110.25、BMI（kg/m^2）: 36.8
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 止めた
既往歴: なし
合併症: 糖尿病、高血圧症、脂肪肝、肥満症、胆のうポリープ、糖尿病性腎症一期

有害事象名: 糖尿病の悪化
MedDRA 基本語: 糖尿病
MedDRA 器官別大分類: 代謝および栄養障害
発現時用量: 0.2 mg/日

発現時期（日）: 57、持続期間（日）: 338
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 軽快
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 治験薬を投与していなくても起こりうる程度の悪化であり治験薬との因果関係はないと考える。改善傾向にあり、治験薬との因果関係も否定できるため、今後は通常診察でのフォローとし、追跡終了とする。

前治療薬: なし
併用薬: リオベル配合錠 LD[a]、メトグルコ錠 250 mg[a]、ゼチーア錠 10 mg[a]、アジルバ錠 20 mg[a]、スーグラ錠 50 mg

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 白内障（334、32）

経緯:

2014/07/10	同意取得。スクリーニング検査実施。HbA1c 8.7、TG 382。
2014/08/07	被験薬ペマフィブラート 0.2 mg/日服薬開始（治療期 0 週）。HbA1c 8.9、TG 650。
2014/10/02	HbA1c 10.3、TG 221（治療期 8 週）。糖尿病（合併症）の悪化が認められ、スーグラ錠 50 mg 処方開始。
2014/11/27	HbA1c 9.5、TG 263（治療期 16 週）。
2014/12/25	被験薬ペマフィブラート 0.4 mg/日へ増量（治療期 20 週）。
2015/08/05	治験薬服薬終了。
2015/08/06	治療期 52 週検査実施。治験終了。院内検査にて HbA1c 9.7。2014/12/25 以降 HbA1c 9.0 前後で安定して推移していたが、上昇が認められ糖尿病の悪化（未回復）のため入院を判断。
2015/08/21	入院（血糖コントロール・糖尿病教育目的）。食事療法: 1800 Kcal/日から 1700 Kcal/日に変更。
2015/09/04	食事療法、運動療法にて、体重及び血糖値が改善傾向にあり、退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本被験者は、元々、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝、肥満症を有しており、被験者素因によるものと考えられることから、治験薬との因果関係はなしと判断する。

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。

(18)「胃腺癌」[K87714-JH002、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体

重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (1)と同様。

有害事象名: 胃腺癌
MedDRA 基本語: 胃腺癌
MedDRA 器官別大分類: 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）
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 21、持続期間（日）: 305
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（321 日目～322 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 胃腺癌と診断された病変は治験参加前より認められていたため。

前治療薬、併用薬: (1)と同様。

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 胃腺腫（21、345）、慢性腎臓病（169、197）、胃腺癌（21、206）、腎性貧血（274、92）、転倒（324、7）

経緯:

2014/06/13	上部消化管内視鏡施行。※2013 年より膵体部・尾部に嚢胞あり消化器内科にて定期的にフォロー中であった。膵嚢胞は変化なしの診断も、胃内に隆起性病変あり再検予定となる。
2014/06/17	本治験へ参加。
2014/07/04	胃内の隆起性病変に対し生検施行。悪性の診断認められず、治験継続に問題なしと判断。
2014/07/16	消化器内科受診。悪性所見を認めなくとも隆起性病変は切除する必要ありとの判断。
2014/07/29	治験薬投与開始。
2014/08/18	胃内の隆起性病変切除のため入院、内視鏡的粘膜下層剥離術施行。隆起性病変は 4 ヵ所あり、今回その中の 1 ヵ所を切除・病理検査へ提出した。病理検査の結果、胃腺腫と診断され、悪性所見は認められなかった。
2014/08/27	軽快退院となる。
2014/11/30	残りの胃腺腫切除目的にて入院。
2014/12/01	内視鏡的粘膜下層剥離術施行。残 3 ヵ所中 1 ヵ所の胃腺腫を切除・病理検査へ提出した。病理検査の結果、悪性所見は認められず。
2015/03/02	本人希望にて、残りの胃腺腫切除目的で入院。内視鏡的粘膜下層剥離術施行。残 2 ヵ所中 1 ヵ所の胃腺腫を切除・病理検査へ提出した。
2015/03/04	病理検査の結果、胃腺癌と診断。
2015/03/10	病理検査の結果に対し、「胃腺癌は粘膜内に限局しており全切除した

ため根治した。」との消化器内科担当医の見解を、治験担当医が確認。
2015/03/11　術後の経過順調、退院となる。
2015/06/15　本人希望にて、残りの胃腺腫切除目的で入院。内視鏡的粘膜下層剥離術施行。残 1 ヵ所の胃腺腫を切除・病理検査へ提出した。
2015/06/17　病理検査の結果、胃腺癌と診断。
2015/06/18　病理検査の結果に対し、「胃腺癌は粘膜内に限局しており全切除したため根治した。」との消化器内科担当医の見解を確認した。
2015/06/24　術後の経過順調、退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
胃腺癌と診断された胃内隆起物（胃腺腫）は治験参加前より確認されており、治験薬との因果関係はない。

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。

(19)「肺炎」[K87714-ME003、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-ME003
人種: 日本人、性別: 女性、年齢（歳）: 67、腹囲（cm）: 93.5、身長（cm）: 146.6
体重（kg）: 60.6、BMI（kg/m^2）: 28.2
飲酒習慣: なし、喫煙習慣: 吸わない
既往歴: 脳梗塞、虫垂摘出
合併症: 糖尿病、高血圧症、両白内障、両糖尿病網膜症、脂肪肝、第 4 腰椎すべり症、慢性胃炎、糖尿病性腎症

有害事象名: 肺炎
MedDRA 基本語: 肺炎
MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 268、持続期間（日）: 100
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 中止、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 通常の市中肺炎と考えられるため

前治療薬: なし
併用薬: ノボリン R 注フレックスペン [a]、ニフェジピン CR 錠 20 mg[a]、ミカルディス錠 80 mg[a]、メトグルコ錠 250 mg[a]、バイアスピリン錠 100 mg[a]、ラシックス錠 20 mg[a]、ランタス注ソロスター[a]、ノボラピッド注フレックスペン [a]、ホフバン錠 10 mg、ト

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-14）

ラネキサム酸カプセル 250 mg、クラリスロマイシン錠 200 mg、フスコデ配合錠、レボフロキサシン粒状錠 500 mg、コデインリン酸塩錠 20 mg、セフトリアキソンナトリウム静注用、生食溶解液キット H、メジコン錠 15 mg、メイアクト MS 錠 100 mg、デキストロ・メトルファン臭化水素酸塩錠 15 mg、ツロブテロールテープ 2 mg、メトホルミン塩酸塩錠 250 mg、プレドニン錠 5 mg、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用、メプチンエアー10 μg 吸入

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 低血糖症（28、1）、嘔吐（311、57）、喘息（311、57）

経緯:

2014/07/18　患者は治験へ同意された。

2014/08/13　治験薬を内服開始された。

2015/05/07　患者は、咳、感冒様症状があり、他院へ受診された。
以下を内服した。
ホフバン錠 10 mg　6 錠/日（11 日まで）、トラネキサム酸カプセル 250 mg　6 カプセル/日（22 日まで）、クラリスロマイシン錠 200 mg 2 錠/日（11 日まで）
朝より、治験薬を内服できていなかった。（13 日夕まで）

2015/05/12　他院へ受診された。
以下を内服した。
フスコデ配合錠　9 錠/日（19 日まで）、レボフロキサシン粒状錠 500 mg　1 包/日（19 日まで）

2015/05/20　他院へ受診された。
以下を内服した。
コデインリン酸塩錠 20 mg　3 錠/日（22 日まで）

2015/05/22　治験の来院（40 週）のため、当院を受診された。検体検査、細菌検査、胸部画像検査の結果、肺炎の診断、入院となった。
以下を開始された。
セフトリアキソンナトリウム静注用　2 g、生食溶解液キット H 200 mL/日（25 日まで）
朝より、治験薬は休薬。（2015 年 8 月 14 日時点　継続中）

2015/05/23　以下を内服。
メジコン錠 15 mg　6 錠/日（6 月 10 日まで）

2015/05/26　メイアクト MS 錠 100 mg　3 錠/日（28 日まで）

2015/05/29　症状軽快により退院。

2015/06/19　治験の来院（44 週）のため、当院を受診された。肺炎の転帰は軽快が確認された。

2015/08/14　治験の中止時来院（48 週）のため、当院を受診された。
肺炎の転帰は回復であることが確認された。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
肺炎は、感染による事象と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できる。

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。

(20)「肺炎」[K87714-NS007、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-NS007
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 65、腹囲（cm）: 97.0、身長（cm）: 166.3
体重（kg）: 74.4、BMI（kg/m^2）: 26.9
飲酒習慣: 40 g/2 日に 1 回、喫煙習慣: 止めた
既往歴: 前立腺癌全摘出術、自然気胸、前立腺癌
合併症: 高血圧症、高尿酸血症、脂肪肝、慢性胃炎、右肘腱鞘炎、不眠、境界型糖尿病、爪白癬（両足）

有害事象名: 肺炎
MedDRA 基本語: 肺炎
MedDRA 器官別大分類: 感染症および寄生虫症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 278、持続期間（日）: 11
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 偶発的感染症であるため。

前治療薬: なし
併用薬: ミカルディス錠 40 mg[a]、ケトブン錠 100 mg[a]、クレストール錠 2.5 mg[a]、マイスリー錠 5 mg[a]、モーラステープ 20 mg[a]、ラミシール錠 125 mg[a]、インフルエンザ HA ワクチン [a]、テルビナフィン錠 125 mg[a]、ミヤ BM 錠、ベリチーム配合顆粒、トランサミンカプセル 250 mg、ムコソレート錠 15 mg、ジェニナック錠 200 mg、ユナシン S1.5 g、ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg、生理食塩液

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 下痢（294、22）、背部痛（278、11）

経緯:
2014/06/04　K-877-14 試験同意取得、Scr1 実施。
2014/06/26　治験薬投与開始。

2015/03/30　咽頭痛、黄色痰、咳の症状あり。
2015/04/02　治験規定日（治療期 40 週）のため来院。
3 日程前より咽頭痛、黄色痰、咳の症状が見られるとの訴えがあったため院内にて検査実施。（XP、CT、インフルエンザ、マイコプラズマ、喀痰培養等）
その結果、AE「肺炎」と診断され同日当院に入院となる。
喀痰検査の結果、肺炎球菌陽性。
AE「肺炎」に対してジェニナック錠 200 mg 2T1×、ムコソレート錠 15 mg 3T3×、トランサミンカプセル 250 mg 3C3×、ユナシン S 1.5 g 2V×2 を処方、治療を開始する。
2015/04/09　胸部レントゲン撮影を実施。AE「肺炎」回復と判断され、独歩にて退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
2015 年 3 月 30 日より見られていた咳と黄色痰が悪化して起こった事象であり、また 2012 年同時期に肺炎により入院していたことから被験者の体質的な要因もあると考えられるため治験薬との因果関係は「否定できる」と判断する。

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。

(21)「脳梗塞」[K87714-SM001、日本人]
薬剤群: ペマフィブラート 0.2/0.4 mg/日（1 日 2 回）
被験者識別コード: K87714-SM001
人種: 日本人、性別: 男性、年齢（歳）: 70、腹囲（cm）: 85.1、身長（cm）: 162.8
体重（kg）: 55.7、BMI（kg/m^2）: 21.0
飲酒習慣: 25 g/日、喫煙習慣: 吸う（20 本/日）
既往歴: なし
合併症: 2 型糖尿病、緑内障、高血圧、胆嚢ポリープ、脂肪肝

有害事象名: 脳梗塞
MedDRA 基本語: 脳梗塞
MedDRA 器官別大分類: 神経系障害
発現時用量: 0.4 mg/日
発現時期（日）: 210、持続期間（日）: 114
程度: 高度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（211 日目～212 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: その他
関連性: 関連あるかもしれない
有害事象コメント: 治験薬服用中に発現しており、治験薬との因果関係は完全に否定できない。加療目的で入院となったため、重篤な有害事象に該当。6/29 にリハビ

リ病院を退院。半盲は残っているが状態は安定しており、治験としての追跡は終了とする。転帰は回復したが後遺症ありとする。

前治療薬: なし
併用薬: エクア錠 [a]、グリメピリド錠 [a]、レザルタス配合錠 HD[a]、オルメテック錠 [a]、アゼルニジピン [a]、正露丸 [a]、ルミガン点眼 0.03%[a]、コソプト配合点眼 [a]、ランソプラゾール錠、アズノール軟膏、亜鉛華 10%単軟膏、センノシド錠、ビオスリー配合錠、ワーファリン錠、ビオフェルミン配合散、ビーフリード輸液、アスコルビン酸注射液、ビタメジン、オメプラゾール注用、大塚生食注、グリセレブ点滴静注、ジアゼパム、ソルラクト TMR 輸液、ヘパリンナトリウム注 N、ノバスタン HI

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 下痢（179、8）、嘔吐（179、3）、おむつ皮膚炎（215、23）、血中フィブリノゲン増加（197、15）、血中乳酸脱水素酵素増加（197、15）

経緯:

2014/07/17　本試験参加について同意取得。喫煙 10～20 本/day。

2014/08/21　治療期 0 週実施。治験薬を「1 回 0.1 mg、1 日 2 回」にて服用開始。

2014/11/20　治療期 12 週実施。効果不十分により、治験薬を「1 回 0.2 mg、1 日 2 回」に増量。

2015/02/05　治療期 24 週実施。自他覚所見ともに異常なし。

2015/03/05　治療期 28 週実施。以下有害事象を確認するも既に回復しており、自他覚所見ともに異常なし。
・下痢[発現期間: 2/15～2/22、処置: 2/15～2/19　正露丸（8 錠/日）服用]
・嘔吐[発現期間: 2/15～2/17、処置: 無]

2015/03/18　頭痛、ものが見えにくいなどの症状が出現。

2015/03/19　症状の改善が認められないため、当院受診。Bp 158/88 mmHg、HR 59 bpm。右片麻痺及び右同名半盲あり。頭部 CT 検査で、脳梗塞を認めたため（頸動脈エコーでは動脈硬化病変は乏しい）即日入院し、ヘパリン治療（200 単位/hr）開始。嚥下評価未実施のため、絶飲食とし、夕より治験薬を休薬。NIHSS: 6 点

2015/03/20　嚥下評価良好のため、夕より飲食再開。併用薬については、エクア、オルメテックの内服を再開し、ランソプラゾールの服用を開始。ヘパリン 300 単位/hr へ増量。

2015/03/21　朝より治験薬服用再開。

2015/03/22　昼食時に右手で茶碗を持てない、左口角下垂が出現。新たに構音障害、右片麻痺進行、左顔面神経麻痺を認めたため、頭部 CT 検査施行したが新規病変は認められず。APTT の延長不十分であり、ヘパリン 500 単位/hr から 700 単位/hr へ増量。軽度脱水もあり補液 1000 mL 開

始するが、症状進行あり、ヘパリン 800 単位/hr に増量し、グリセレブ投与開始。NIHSS: 11 点

2015/03/23　経食道エコー施行するが、心腔内血栓なし。心腔～大動脈に明らかな塞栓源を認めず。ヘパリン使用での延長不十分であり、アルガトロバン（2.5 mg/hr より開始）へ変更。

2015/03/28　アルガトロバン終了。ヘパリン併用しながらワーファリン 2.5 mg 服用開始。

2015/03/31　ヘパリン投与終了。NIHSS: 8 点

2015/04/08　NIHSS: 7 点　神経症状の増悪なし。

2015/04/10　回復期リハビリ病院への転院が決定。

2015/04/13　転院先の治験患者受入れ不可により、治験継続は困難と判断し、本日で治験薬服用中止。

2015/04/14　K877-14 試験中止時検査施行。

2015/04/21　NIHSS: 8 点　mRS: 3 点

2015/04/22　退院。今後については、転院先の担当医と連絡を取り情報収集することとした。

2015/06/29　リハビリ病院を退院。

2015/07/09　当院代謝内科受診。右同名半盲は残っているが、右片麻痺は改善しADL はほぼ自立。転帰は、回復したが後遺症ありと判断する。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本事象は原疾患に加え、高血圧症及び 2 型糖尿病を合併していることや喫煙による脳梗塞の発症が考えられるが、治験薬服用中に発現したことから、治験薬との因果関係は完全に否定できない。

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。

(22)「シャント狭窄」[K87714-YT001、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (14)と同様。

有害事象名: シャント狭窄
MedDRA 基本語: シャント狭窄
MedDRA 器官別大分類: 傷害、中毒および処置合併症
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 204、持続期間（日）: 6
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 休薬（207 日目～208 日目）、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-14）

有害事象コメント: 治験薬投与以前より、狭窄、閉塞を繰り返しているため、治験薬との因果関係は否定できる。

前治療薬: なし
併用薬: ウラピジル（エブランチル）（カプセル）[a]、メコバラミン（錠）[a]、大黄甘草湯（顆粒）[a]、芍薬甘草湯（顆粒）[a]、トリアゾラム（錠）[a]、ブロチゾラム（錠）[a]、アムロジピンベシル酸塩（アムロジピン）（錠）[a]、リドカイン（ペンレス）（貼付剤）[a]、ケトプロフェン（タッチロンテープ）（貼付剤）[a]、インドメタシン（インテナース）（貼付剤）[a]、ヒドロコルチゾン酪酸エステル（ロコイド）（クリーム）[a]、ヘパリン類似物質（ビーソフテン）（クリーム）[a]、サリチル酸ワセリン（軟膏）[a]、ジフルプレドナート（マイザー）（軟膏）[a]、ボラザ G（軟膏）[a]、エポエチン ベータ ペゴル（ミルセラ）（注射剤）[a]、含糖酸化鉄（フェジン）（注射剤）[a]、ネオファーゲン（注射剤）[a]、フェキソフェナジン塩酸塩錠 [a]、ワルファリン K 錠 [a]、オキサロール注 [a]、ワソラン静注 [a]、ノボ・ヘパリン注 [a]、ロキソプロフェンナトリウム水和物（貼付剤）[a]、エキザルベ [a]、葛根湯（顆粒）[a]、エルカルチン FF 静注 [a]、カロナール錠 [a]、トプシムローション [a]、タミフルカプセル [a]、ヘパリン Na 透析用 500 単位/mL シリンジ [a]、SP トローチ、ロカルトロール注、ロコイドクリーム、ビーソフテンクリーム、フェジン静注

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 関節痛（48、57）、シャント閉塞（53、11）、鼻咽頭炎（82、16）、鼻咽頭炎（129、11）、頭痛（188、3）

経緯:

2014/09/02	PTA（経皮的血管形成術）と血栓除去術目的で入院。PTA と血栓除去術実施し、シャント血流良好となる。
2015/01/23	シャント血流の低下を認め、循環器科へコンサルト。
2015/01/26	PTA 実施の際、ワソランの使用が予定されているため、夕食後に服用予定である治験薬を休薬するよう指示する。
2015/01/27	循環器科受診後、入院。経皮的バルーン拡張術施行し、良好な拡張が得られた。
2015/01/28	術後の全身状態に問題ないことを確認し、朝食後より治験薬の服用を再開する。透析後に退院となる。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
治験薬投与以前も、PTA 実施歴が合計 3 回（2012/7/17・2013/3/19・2013/8/6）あり、狭窄・閉塞を繰り返しているため、薬剤の因果関係は否定できる。

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。

(23)「白内障」[K87714-YT005、日本人]

薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (16)と同様。

有害事象名: 白内障の悪化
MedDRA 基本語: 白内障
MedDRA 器官別大分類: 眼障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 247、持続期間（日）: 119
程度: 中等度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 未回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 本事象は自然経過の範疇であり、治験開始前から想定しうる事象であると考えられ、治験薬との関連性は否定できると考えられる。2015/5/16　白内障手術（左眼）。治験薬との関連性は否定できることから、治験でのフォローは不要と判断する。

前治療薬: なし
併用薬: メチルドパ錠[a]、カンデサルタンシレキセチル錠[a]、ニフェジピン徐放錠[a]、アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠[a]、ファモチジン錠[a]、トリアゾラム錠[a]、ロルメタゼパム錠[a]、ゾルピデム酒石酸塩錠[a]、ヒドロキシジンパモ酸塩カプセル[a]、ナルフラフィン塩酸塩カプセル[a]、センノシド A・B カルシウム塩錠[a]、ピリドキサールリン酸エステル水和物錠[a]、センナ・センナジツ顆粒[a]、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤[a]、ロチゴチン経皮吸収型製剤[a]、ネオファーゲン静注[a]、オキサロール注[a]、ダルベポエチンアルファ注射剤[a]、ヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム[a]、ヘパリン類似物質クリーム[a]、エチゾラム錠[a]、PL 配合顆粒[a]、シーサール錠[a]、アンブロキソール塩酸塩錠[a]、コデインリン酸塩散[a]、カルボシステイン錠[a]、フルオシノニド製剤（ローション）[a]、ドキサゾシンメシル酸塩錠[a]、マーズレン S[a]、ガスターD[a]、ブスコパン錠[a]、ミヤ BM 細粒[a]、プラミール錠[a]、ムコスタ錠[a]、グランダキシン錠[a]、インフルエンザ HA ワクチン化血研[a]、タミフルカプセル[a]、ロキソプロフェンナトリウム錠[a]、ベタヒスチンメシル酸塩錠[a]、SG 配合顆粒[a]、アラセナ-A 軟膏[a]、ロカルトロール注[a]、ヘパリン Na 透析用 500 単位/mL シリンジ[a]、サリベートエアゾール[a]、ペンレス[a]、ワソラン静注[a]、ノボ・ヘパリン注[a]、レボフロキサシン錠、オドメール点眼液、ネバナック懸濁性点眼液、注射用マキシピーム、ミドリン P 点眼液、ネオシネジンコーワ 5%点眼液、フロモックス錠、ソランタール錠、タリビット眼軟膏、デカドロン注射液、パニマイシン注射液、スルタムジン静注用、プリンペラン注射液、ヘパリン Na ロック用、ベガモックス点眼液、ディスコビスク 1.0 眼粘弾剤、プロビスク 0.85 眼粘弾剤、テレミンソフト坐薬、デルモベートスカルプローション、シングレア錠、フェキソフェナジン塩酸塩錠、プレドニゾロン錠、ビオフェルミン R 散、カロナール錠、アドナ錠、ワルファリン K 錠、ニ

ユープロパッチ、モサプリドクエン酸塩錠

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期(日)、持続期間(日)]}: 鼻咽頭炎（25、17）、血圧上昇（32、334）、上腹部痛（55、22）、頭痛（138、59）、浮動性めまい（153、44）、口唇炎（148、218）、口内乾燥（186、180）、シャント狭窄（162、34）、口腔ヘルペス（204、162）、上気道の炎症（256、17）、嵌入爪（275、91）、そう痒症（312、54）、歯周炎（285、81）、血管穿刺部位血栓（356、10）

経緯:

2014/08/01	K-877 治験に同意。
2014/08/29	治験薬服薬開始。
2015/05/02	眼科担当医からの診療情報提供書より、白内障手術予定であることを確認。
2015/05/15	白内障手術目的にて、他院（眼科）へ入院となる。
2015/05/16	白内障手術（左眼）実施。術後、問題なく退院。
2015/05/18	透析実施のため来院。左眼の術後経過を見ながら、右眼の手術時期を検討する予定とのこと。
2015/08/28	治療期 52 週時の検査を実施、治験終了。左眼は術後問題なく経過、右眼の白内障手術は今後行う予定。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
本事象は自然経過の範疇であり、治験開始前から想定しうる事象であると考えられ、治験薬との関連性は否定できると考える。

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。

(24)「上気道の炎症」[K87714-YT005、日本人]
薬剤群、被験者識別コード、人種、性別、年齢（歳）、腹囲（cm）、身長（cm）、体重（kg）、BMI（kg/m^2）、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴、合併症: (16)と同様。

有害事象名: 急性上気道炎
MedDRA 基本語: 上気道の炎症
MedDRA 器官別大分類: 呼吸器、胸郭および縦隔障害
発現時用量: 0.2 mg/日
発現時期（日）: 256、持続期間（日）: 17
程度: 軽度、重篤度: 重篤
本剤の処置: 継続、必要とした処置: 入院治療、転帰: 回復
関連性: 関連なし
有害事象コメント: 感染による偶発的に発現したものと考えられ、治験薬との関連

はないと考える。

前治療薬、併用薬: (23)と同様。

その他の有害事象{MedDRA 基本語[発現時期（日）、持続期間（日）]}: 鼻咽頭炎（25、17）、血圧上昇（32、334）、上腹部痛（55、22）、頭痛（138、59）、浮動性めまい（153、44）、口唇炎（148、218）、口内乾燥（186、180）、シャント狭窄（162、34）、口腔ヘルペス（204、162）、白内障（247、119）、嵌入爪（275、91）、そう痒症（312、54）、歯周炎（285、81）、血管穿刺部位血栓（356、10）

経緯:

2014/08/01　K-877 治験に同意。
2014/08/29　治験薬服薬開始。
2015/05/11　痰の切れが悪く、アンブロキソール塩酸塩錠とシーサール錠を処方される。
2015/05/14　昨日より咳と鼻水あり来院。体温 37.8 度。点滴施行（スルタムジン静注用 1 g）。
2015/05/15　白内障手術目的にて、他院（眼科）へ入院となる。
2015/05/16　白内障手術（左眼）実施。術後、問題なく退院。
2015/05/19　風邪症状あり、昨日より吐き気あり来院。入院希望され、入院となる。胸部 CT 検査施行、点滴開始（スルタムジン静注用 1 g、プリンペラン注射液 10 mg）。
2015/05/20　発熱なし。歩行時、ごく軽い呼吸苦があるとのこと。SpO_2: 96%
点滴施行（スルタムジン静注用 1 g、プリンペラン注射液 10 mg）。
2015/05/21　発熱なし。痰の切れが悪いと訴えあり。湿性咳嗽なし、酸素飽和度低下なし。点滴施行（スルタムジン静注用 1 g、プリンペラン注射液 10 mg）。
2015/05/22　吐き気あり。点滴施行（スルタムジン静注用 1 g、プリンペラン注射液 10 mg）。
2015/05/23　吐き気あり。
2015/05/24　吐き気なし。
2015/05/25　吐き気は改善されてきた。頭痛・嘔気なし。時折咳嗽あるとのこと。
2015/05/26　吐き気なし。
2015/05/27　感冒症状改善し、状態安定。退院。

因果関係判定の治験担当医師の見解:
感染による偶発的に発現したものと考えられ、治験薬との関連はないと考える。

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。

年齢、腹囲、体重、BMI : ペマフィブラート投与開始時
MedDRA 基本語、MedDRA 器官別大分類: MedDRA/J Ver. 18.0
発現時期（日）: ペマフィブラートの投与開始日を 1 日目、投与前日を-1 日目として起算
持続期間（日）: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
ペマフィブラートとの関連性: 「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」を副作用として扱った
併用薬: a 重篤な有害事象発現までに使用されていた薬剤（重篤な有害事象発現日に使用を開始した薬剤は除く）

2.7.6.28.6 薬物動態の結果

薬物動態の評価は別途行うこととした。

2.7.6.28.7 結論

2.7.6.28.7.1 治療期 24 週

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日に増量可）を 1 日 2 回、24 週まで経口投与したとき、有効性では、主要評価項目である空腹時血清 TG は、ペマフィブラート投与により約 50%低下を示した。本治験では、0.2 mg/日で効果不十分と判断された場合、治療期 12 週以降に 0.4 mg/日への増量を可能とした。その結果、16 例が増量され、10 例の被験者において増量後に空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。TG 以外の脂質パラメータについても、ペマフィブラート投与による改善が認められた。また、TG を含めた脂質パラメータは、ペマフィブラート投与後 4 週から 24 週まで安定した推移を示し、ペマフィブラートによる血清脂質の改善効果の持続性が確認された。

安全性では、ペマフィブラート投与後の治療期 24 週までの有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 66.1%及び 20.6%であった。死亡例は認めず、治療期 24 週までに発現した重篤な有害事象（12 例 18 件）はいずれも治験薬との因果関係は否定された。類薬で懸念される重篤な肝障害、重篤な腎障害、横紋筋融解症は認められず、臨床検査値に関する解析からも、これら有害事象のリスク増加は示唆されなかった。

以上より、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日は、既存のフィブラート製剤で使用が制限されている腎機能障害患者や肝機能障害患者を含む、より広い範囲の患者層に対して、長期投与時の安全性は良好であり、かつ優れた血清脂質の改善作用を有することが確認された。

2.7.6.28.7.2 治療期 52 週

TG 高値を示す脂質異常症患者を対象にペマフィブラート 0.2 mg/日（0.4 mg/日に増量可）を 1 日 2 回、52 週まで経口投与したとき、有効性では、主要評価項目である空腹時血清 TG は、ペマフィブラート投与により約 50%低下を示した。本治験では、0.2 mg/日で効果不十分と判断された場合、治療期 12 週以降に 0.4 mg/日への増量を可

能とした。その結果、29 例が増量され、17 例の被験者において増量後に空腹時血清 TG の更なる低下が認められた。TG 以外の脂質パラメータについても、ペマフィブラート投与による改善が認められた。また、TG を含めた脂質パラメータは、ペマフィブラート投与後 4 週から 52 週まで安定した推移を示し、ペマフィブラートによる血清脂質の改善効果の持続性が確認された。

安全性では、ペマフィブラート投与後の治療期 52 週までの有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 82.0%及び 31.7%であった。治療期 52 週までに死亡が 1 例（急性心筋梗塞）認められ、治験薬との因果関係は否定された。治療期 52 週までに発現した重篤な有害事象（15 例 24 件）のうち、1 例（脳梗塞）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。類薬で懸念される重篤な肝障害、重篤な腎障害、横紋筋融解症は認められず、臨床検査値に関する解析からも、これら有害事象のリスク増加は示唆されなかった。

以上より、ペマフィブラート 0.2～0.4 mg/日は、既存のフィブラート製剤で使用が制限されている腎機能障害患者や肝機能障害患者を含む、より広い範囲の患者層に対して、長期投与時の安全性は良好であり、かつ優れた血清脂質の改善作用を有することが確認された。

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）

（参考資料: 5.3.3.4-12）

2.7.6.29.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.29-1 に示した。

表 2.7.6.29-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	K-877 がワルファリンの薬力学及び薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験
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	(1)　主目的 • 健康成人被験者にペマフィブラート 0.2 mg を 1 日 2 回（0.4 mg/日）反復投与したときのワルファリンの定常状態下の薬力学への影響を PT-INR（プロトロンビン時間の国際標準比）を測定することにより検討する。 (2)　副次目的 • 健康成人被験者にペマフィブラート 0.2 mg を 1 日 2 回（0.4 mg/日）及びワルファリンを併用投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。 • 健康成人被験者にペマフィブラート 0.2 mg を 1 日 2 回（0.4 mg/日）反復投与したときのワルファリン（R 体、S 体）の反復投与の薬物動態への影響を検討する。 • 健康成人被験者にペマフィブラート 0.2 mg を 1 日 2 回（0.4 mg/日）反復投与したときのワルファリンの定常状態下の薬力学への影響を PT（プロトロンビン時間）を測定することにより検討する。
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 1～2 にワルファリン 5 mg を 1 日 1 回投与し、Day 3～9 で PT-INR が 1.2～2.2 になるよう各被験者の投与量を決定した。Day 10～13 まで維持用量を投与した。Day 14～21 はワルファリン維持用量 1 日 1 回及びペマフィブラート 0.2 mg 1 日 2 回（0.4 mg/日）を併用投与した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-108）

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) 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) 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の血清妊娠検査の結果が陰性であること。以下のような妊娠能力のない女性 ・治験薬投与開始前から少なくとも 6 ヶ月前までに外科的な不妊手術（両側の卵管結紮、子宮摘出、又は両側の卵巣摘出） ・閉経後女性（少なくとも 1 年間月経がなく血清 FSH>40 mIU/mL） 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) 治験薬投与開始 7 日前からフォローアップ（事後検査）まで、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、オレンジジュース又はクランベリージュース、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 8) 非喫煙者、又は治験薬投与開始前から少なくとも 6 ヶ月前より禁煙しており治験期間を通して禁煙できる者 (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) PT、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、プロテイン C、プロテイン S が臨床的に重要な異常値の者 3) スクリーニング検査時の皮膚出血時間で異常な延長が認められた者 4) 尿検査で臨床的に重要な肉眼的又は顕微鏡的血尿を認める者 5) 凝固又は出血に関する疾患、又は動脈瘤を含む血管奇形が疑われる者とその家族歴を有する者 6) 臨床的に重要な出血歴がある者（例：吐血、下血、高度又は再発する鼻出血、喀血、頭蓋内出血） 7) 治験薬投与前 3 ヶ月以内に痔からの出血を含め直腸出血を認めた者 8) スクリーニング検査前 6 ヶ月以内に手術を受けた者、又は重要な外傷を負った者（頭部外傷を含む） 9) スクリーニング検査時の血小板数が<125 × 10^9/L の者 10) 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

項目	内　容
	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 11) スクリーニング検査時に、臥位で 5 分間安静後の心拍数が、40～90 bpm の範囲外にある者 12) 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 13) 臨床的に問題となり治療を要する皮膚、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、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 14) 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 15) 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 16) 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 17) 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（虫垂切除と胆嚢摘出は除く） 18) ワルファリン、ペマフィブラート、又はビタミン K 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 19) 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 20) 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 21) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者 22) 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 23) 治験薬投与前 1 か月の間 1 日量としてビタミン K を大量に摂取している者（25 μg/日を超える）、又は大量（例：平均で 1 日に 4 人分以上）に緑色の葉物野菜（例: ホウレン草、ケール、コラードグリーン、ブロッコリー、芽キャベツ）を摂取している者 24) 本治験に関与する専門的又は補助的な職員 25) 治験薬投与開始前 14 日以内に、薬剤（経口又は局所）、ダイエット食品又は栄養補助食品を摂取した者 治験薬投与開始前 30 日以内又は少なくとも半減期の 5 倍より前から治験期間を通して CYP 2C9、CYP2C8、CYP3A4、CYP1A2、OATP1B1、OATP1B3、又は P 糖蛋白の阻害剤又は誘導剤と知られている薬剤の投与は禁止される。 治験薬投与開始前 14 日前から治験期間を通してアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、アルミニウム又はマグネシウム含有制酸剤、スクラルファート、鉄や亜鉛のような金属カチオン、その他、血小板凝集や内因性又は外因性の凝固に影響する、又はその他ワルファリンとの相互作用

項目	内　容
	を起こすことが予測される又は知られている処方箋医薬品、OTC 医薬品は禁止される。 アセトアミノフェンの単回投与は、依頼者と相談の上医師の裁量で痛み止めとして使用されることは可能と考えられる。 26) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことがある者 27) 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: 20 例 (2) 登録時: 20 例（男性 18 例、女性 2 例）うち 19 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被験者数の算出は行っていない。20 例の被験者数は、ワルファリンとペマフィブラート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) ワルファリン 2.5 mg 錠 ワルファリン 1 mg 錠（維持用量調整用）
用法・用量	Day 1～2: ワルファリン 5 mg、1 日 1 回投与（2.5 mg 錠を 2 錠） Day 3～9: PT-INR が 1.2～2.2 になるよう各被験者の投与量を調整し維持用量を決定 Day 10～13:各被験者で維持用量を投与 Day 14～21: ペマフィブラート 0.2 mg、1 日 2 回投与（0.4 mg/日）及びワルファリン維持用量、1 日 1 回投与
投与期間	ワルファリンを 13 日間、ペマフィブラートとワルファリンの併用投与を 8 日間行った。
評価項目	(1) 薬力学 ワルファリン単独投与時又はペマフィブラートと併用投与時の PT-INR と PT (2) 薬物動態 ワルファリン単独反復投与時又はペマフィブラートと併用反復投与時の血漿中のワルファリン濃度（R 体、S 体）並びに薬物動態パラメータ • 採血時間: Day 10～13 の朝の投与前、Day 18～21 の投与前。Day 13 及び Day 21 の投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間 (3) 安全性 有害事象、臨床検査値[血液学的検査（フィブリノゲン、APTT 含む）、血液生化学的検査、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、身体所見
評価スケジュール	表 2.7.6.29-2 参照

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-108）

項目	内　容
統計手法	(1)　薬力学 PT-INR と PT について、治療期ごと、性別ごと及び全体の各測定時点での基本統計量を算出した。また、治療期ごと、性別ごと及び全体での平均並びに個別の推移図を作成した。 ワルファリンの定常状態における薬力学にペマフィブラートの反復投与が影響するか評価するために PT-INR と PT を用い比較した。算出には SAS ver 9.2 による mixed プロシージャーを用い、最小二乗平均値とその差の平均値及び差の 90%信頼区間を算出した。 比の信頼区間は差の信頼区間に 1 を加えて算出した。 (2)　薬物動態 1)　血漿中濃度 ワルファリン（R 体、S 体）の血漿中濃度について、治療期（Day 14 及び Day 22）ごと、性別ごと及び全体の各測定時点での基本統計量を算出した。また、治療期ごと、性別ごと及び全体での平均並びに個別の推移図を作成した（ノーマルスケール、片対数スケール）。 時間濃度曲線は平均及び個別推移を治療期、性別、全体で作成した。 作図には計画時間を用いた。PK 解析には実時間を用いた。 2)　薬物動態パラメータ 治療期（Day 14 及び Day 22）ごと及び性別ごとのワルファリン（R 体、S 体）の薬物動態パラメータをモデルに依存しない（ノンコンパートメント）解析で求め、基本統計量を算出した。 3)　薬物相互作用の評価 ワルファリン（R 体、S 体）の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析を行った。 Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の対数を用いた線形混合効果モデルで解析し、このときの固定効果は治療期（ワルファリン単独反復投与及びペマフィブラートとの併用反復投与）、変量効果は被験者とした。治療期における薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC0-τ）の幾何平均の比及びその 90%信頼区間を算出した。
	(3)　安全性 1)　有害事象 MedDRA ver 18.0 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、血液学的検査、尿検査、フィブリノゲン、APTT）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

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-108）

項目	内　容
	点ごとの値について、連続量項目はベースラインからの変化量及び測定値に対する基本統計量を算出し、カテゴリ項目である尿検査はベースラインからの変化を集計した。 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 間隔のベースラインからの差について、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表を作成した。
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: 2016 年 1 月 4 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2016 年 2 月 26 日

表 2.7.6.29-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS ERFORMED	Screening	Check-in	Treatment Period																		Follow-up
Day	–30 to –1	–1	1	2 to 3	4	5	6 to 8	9	10 to 12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23[a]	26 to 29
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																			
Bleeding tim[e]	X																				
Protein C and protein S	X																				
Admission to clinical unit		X																			
Physical examination	X	X									X									X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X
Vital sign measurements[e,f]	X	X	X			X		X		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	X	X	X	X	X	X			
Administer Warfarin[i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Warfarin PK plasma[j]									X	X	X				X	X	X	X	X		
Pemafibrate PK plasma[k]																		X	X		
Blood samples for fibrinogen, APTT, PT, and PT-INR[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacogenetic sampling[m]	X[l]	X[l]	X[l]																		
Oral vitamin K[n]																				X	
Discharge from clinical unit																				X	

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; BID, twice daily; BMI, body mass index; FSH, follicle-stimulating hormone; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; INR, international normalized ratio; PK, pharmacokinetic; PT, prothrombin time; QD, once daily.

a:Day 23 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued early, Day 23 PK assessments 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 female subjects (with amenorrhea for at least 1 year) had a serum FSH test at Screening to confirm their nonchildbearing status (i.e., FSH ≥40 mIU/mL).

e:Assessments scheduled on days when study drug was administered were performed before dosing. The results of laboratory testing were not available before dosing.

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 been resting in a supine position for at least 5 minutes. Electrocardiograms were measured at 2 hours after dosing on Days 1 and 14.

h:Clinical laboratory tests included hematology (including protein C and S [Screening only]), serum chemistry, and urinalysis.

i:Each subject received Warfarin 5 mg QD on Days 1 and 2. On Days 3 through 9, each subject's Warfarin dose was individually titrated to achieve an PT-INR measurement of 1.2 to 2.2. Each subject received an individualized maintenance dose on Days 10 through 13. Coadministration of Warfarin QD at the individually established maintenance dose and Pemafibrate 0.2 mg BID (0.4 mg/day) was given on Days 14 through 21. On Days 13 and 21, subjects fasted for at least 8 hours before dosing and remained fasted for at least 4 hours after dosing; breakfast was not provided on these days. On all other days, subjects were dosed at 30 minutes before breakfast after having fasted overnight for at least 8 hours; on BID dosing days, subjects also received study drug at approximately 30 minutes before dinner.

j:Blood samples for PK assessment of Warfarin (R- and S- isomers) were collected before the morning dose on Days 10 through 13 and Days 18 through 21. Serial blood samples for PK assessment of Warfarin (R- and S- isomers) were collected at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours after dosing on Day 13 and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours after dosing on Day 21. There was a collection window of ±5 minutes for samples collected from the predose through 2.5-hour time points, and a window of ±10 minutes for samples collected from the 3-hour through 24-hour time points.

k:Serial blood samples for future PK analysis of Pemafibrate and its metabolites (K-15828, K-15834, K-23467, K-23469, and K-23605) were collected before dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours after dosing on Day 21.

l:Blood samples for fibrinogen, APTT, PT, and PT-INR assessments were obtained at Screening, Check-in, before dosing on Days 1 through 21, thirty minutes before breakfast on Day 22, and before discharge on Day 23. PPD contacted Kowa Research Institute, Inc. if a subject's PT-INR was greater than 3 at any point during the study.

m:A single blood sample was collected at any time after informed consent was provided and before dosing on Day 1. The sample was collected at Screening, Check-in, or on Day 1 (but only at 1 of these time points). Subject participation in the pharmacogenetic sampling was optional.

n:Subjects were given 2.5 mg vitamin K orally after completing all procedures on Day 23 or for early discontinuation.

K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 3 から引用

2.7.6.29.2 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 2.7.6.29-3 に示した。

登録された 20 例のうち 19 例（95.0%）が治験を完了した。治験実施計画書からの逸脱のため 1 例が治験を中止した。

表 2.7.6.29-3 被験者の内訳

Disposition	Number (%) of Subjects
Number Enrolled	20
Number Treated	20 (100)
Number Completed	19 (95.0)
Number Discontinued	1 (5.0)
Reason for Discontinuation	
Protocol violation	1 (5.0)
Populations	
Safety	20 (100)
Pharmacodynamic	19 (95.0)
Pharmacokinetic	19 (95.0)

Note: The safety population consisted of all subjects who received at least 1 dose of study drug.
The pharmacodynamic population consisted of all subjects without any major protocol violation or deviation who had at least 1 measurement of international normalized ratio or prothrombin time pharmacodynamic data after receiving the study drug. Statistical analysis on pharmacodynamic data was performed only in subjects with evaluable international normalized ratio and prothrombin time data from both Warfarin alone and Warfarin with Pemafibrate.
The pharmacokinetic population consisted of all subjects without any major protocol violation or deviation who received at least 1 dose of study drug and had sufficient concentration data above the limit of quantification to obtain reliable estimates of the key pharmacokinetic parameters. Statistical analysis on pharmacokinetic data was performed only in subjects with evaluable parameters from both Warfarin alone and Warfarin with Pemafibrate.
Percentages were calculated using the number enrolled as the denominator.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 4 から引用

(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に、19 例（95.0%）を薬力学解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

2.7.6.29.3 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 2.7.6.29-4 に示した。

被験者は大半が白人（60.0%）であった。また、大半が非ヒスパニック又は非ラテン系（70.0%）であった。年齢の範囲は 20～45 歳、平均 BMI は 25.48 kg/m^2 であった。男性（18 例、90.0%）が女性（2 例、10.0%）より多く登録された。

表 2.7.6.29-4 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)	35.3 (6.50)
Min, Max	20, 45
Height (cm)	
Mean (SD)	174.52 (6.323)
Min, Max	159.5, 185.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	77.86 (11.248)
Min, Max	60.8, 95.9
BMI (kg/m²)	
Mean (SD)	25.48 (2.620)
Min, Max	19.8, 29.3
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	6 (30.0)
Not Hispanic or Latino	14 (70.0)
Race (n [%])	
White	12 (60.0)
Black or African American	6 (30.0)
Asian	1 (5.0)
Multiracial	1 (5.0)
Gender (n [%])	
Male	18 (90.0)
Female	2 (10.0)

Abbreviations: BMI, body mass index; SD, standard deviation.
Note: Data was collected at the screening visit.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 6 から引用

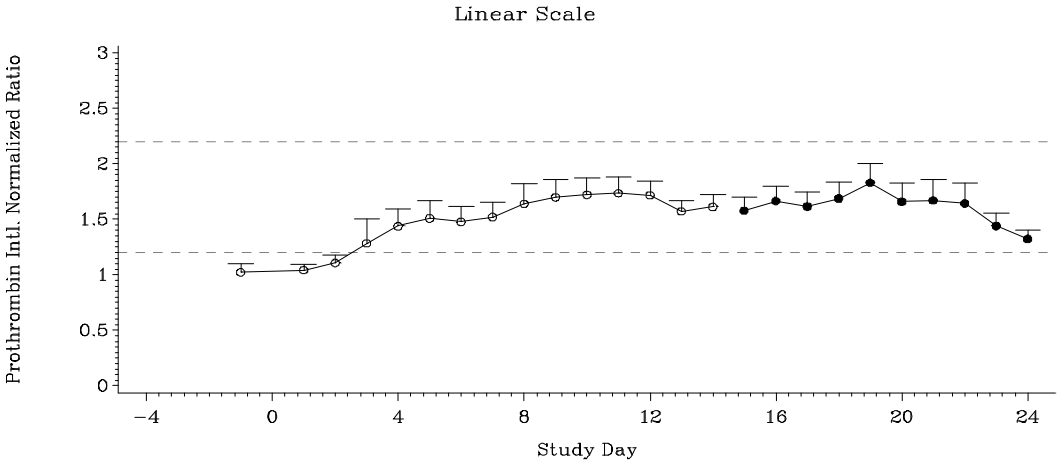
2.7.6.29.4 薬力学の結果

(1) PT-INR 及び PT の推移

薬力学解析対象集団の PT-INR 及び PT（平均値）の推移を図 2.7.6.29-1、図 2.7.6.29-2 に示した。

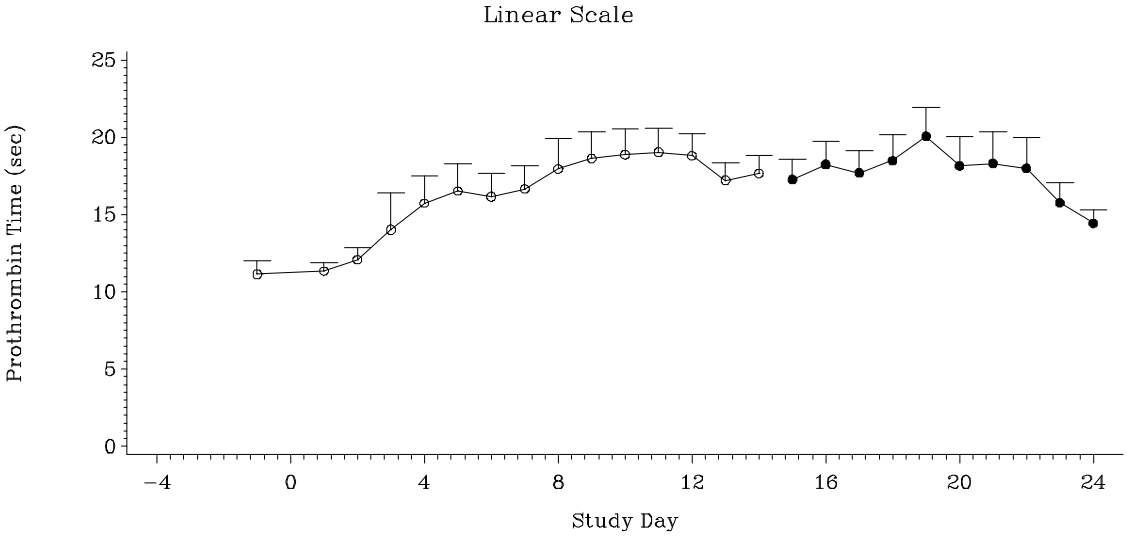
ワルファリンを Day 1 から Day 13 まで単独反復投与したとき、Day 1（投与前）の平均 PT-INR（1.04）は、Day 11（投与前）に 1.74（最大値）に上昇した。Day 14 からペマフィブラートを併用反復投与したところ、平均 PT-INR は最大 1.83 を示した[Day 19（投与前）]。ペマフィブラートの最終併用投与後（Day 23）には、平均 PT-INR は 1.42 に低下した。

PT の推移は、PT-INR の推移とほぼ同様であった。



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

図 2.7.6.29-1 ワルファリン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の PT-INR の推移（平均値 + 標準偏差)
（ノーマルスケール）
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬力学解析対象集団）



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

図 2.7.6.29-2 ワルファリン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の PT の推移（平均値 + 標準偏差)
（ノーマルスケール）
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬力学解析対象集団）

(2) PT-INR 及び PT の解析結果

PT-INR 及び PT の解析結果を表 2.7.6.29-5 に示した。

PT-INR 及び PT のワルファリン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.020（0.988, 1.051）及び 1.019（0.987, 1.051）であった。最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲内にあった。

表 2.7.6.29-5 PT-INR 及び PT のワルファリン単独反復投与時に対する ペマフィブラート併用反復投与時の最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間 （薬力学解析対象集団）

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

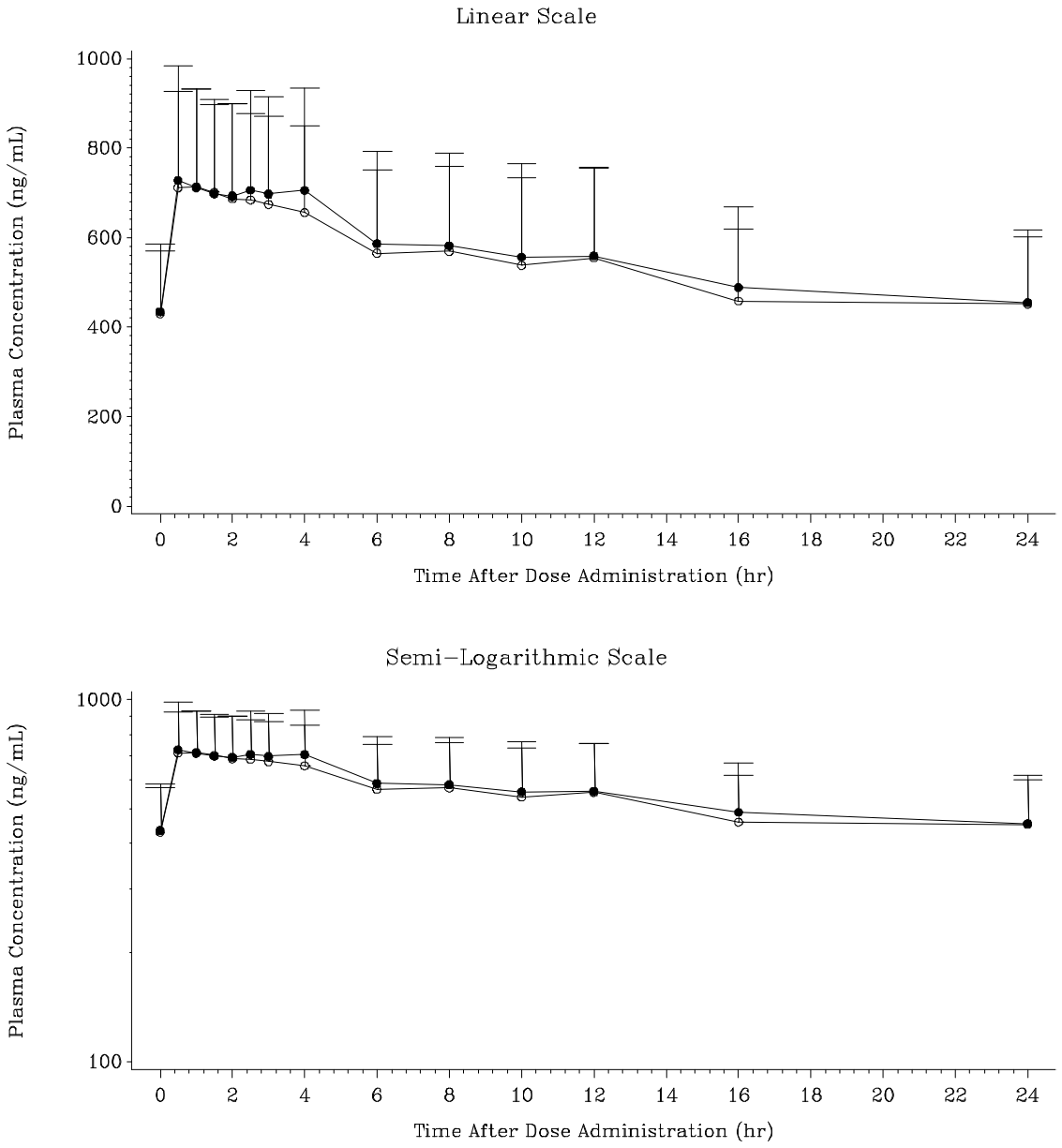
Abbreviations: CI, confidence interval; INR, international normalized ratio; LS, least squares; PT, prothrombin time.
Note: Analysis of variance with treatment as a fixed effect and subject as a random effect was performed on PT-INR and PT at Day 22 (Warfarin with Pemafibrate as test) versus Day 14 (Warfarin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

2.7.6.29.5 薬物動態の結果

(1) R 体及び S 体ワルファリンの血漿中濃度推移

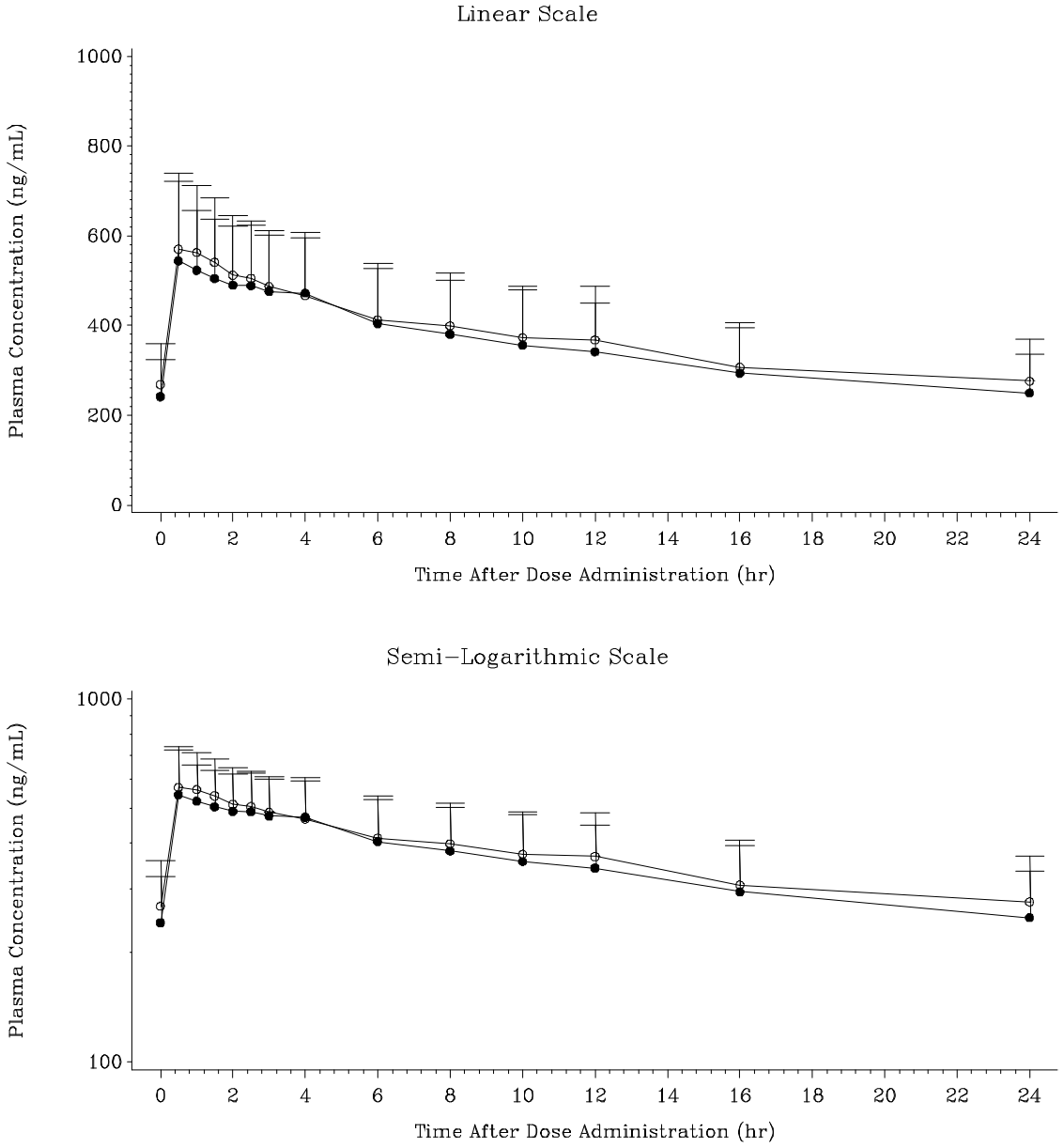
ワルファリンを単独反復投与したときとペマフィブラートと併用反復投与したときの、R 体及び S 体ワルファリンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.6.29-3、図 2.7.6.29-4 に示した。

R 体及び S 体ワルファリンの血漿中濃度の推移は、ワルファリン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで差は見られなかった。



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

図 2.7.6.29-3 ワルファリン単独反復投与時（Day 13）及びペマフィブラート併用反復投与時（Day 21）の R 体ワルファリンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差)
（上：ノーマルスケール、下：片対数スケール）
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬物動態解析対象集団）



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

図 2.7.6.29-4 ワルファリン単独反復投与時（Day 13）及びペマフィブラート併用反復投与時（Day 21）の S 体ワルファリンの血漿中濃度の推移（平均値 + 標準偏差)
（上：ノーマルスケール、下：片対数スケール）
（○：ワルファリン単独反復投与、●：ペマフィブラート併用反復投与）
（薬物動態解析対象集団）

(2) R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータ

R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.29-6 に示した。

R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータは、ワルファリン単独反復投与時とペマフィブラート併用反復投与時とで明らかな違いは見られなかった。なお、各薬物動態パラメータは、血漿中濃度推移の最終消失相の算出が正確に行えなかった被験者を除いて算出した。

表 2.7.6.29-6 ワルファリン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Treatment			
(unit)	n	Warfarin alone	n	Warfarin with Pemafibrate
R-Warfarin				
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	12249 (32.6)	19	12601 (34.3)
Cavg (ng/mL)	19	511.9 (32.7)	19	524.4 (34.4)
Cmax (ng/mL)	19	723.5 (27.8)	19	726.2 (31.6)
Ctrough (ng/mL)	19	428.6 (33.0)	19	428.0 (35.5)
Kel (1/h)	4	0.02541 (16.5)	7	0.02149 (23.6)
tmax (h)	19	1.000 (0.50, 3.00)	19	0.517 (0.50, 4.08)
$t_{1/2}$ (h)	4	27.3 (18.1)	7	32.3 (27.7)
CL_{ss}/F (L/h)	19	0.3058 (24.8)	19	0.3037 (22.6)
Vd/F (L)	4	14.5 (23.3)	7	15.7 (33.3)
S-Warfarin				
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	8524 (29.5)	19	8105 (30.6)
Cavg (ng/mL)	19	356.2 (29.5)	19	337.3 (30.7)
Cmax (ng/mL)	19	589.0 (25.0)	19	547.1 (29.8)
Ctrough (ng/mL)	19	262.6 (33.7)	19	237.3 (34.4)
Kel (1/h)	16	0.02684 (27.4)	16	0.02806 (22.5)
tmax (h)	19	1.000 (0.50, 2.03)	19	0.517 (0.50, 2.50)
$t_{1/2}$ (h)	16	25.8 (61.6)	16	24.7 (24.9)
CL_{ss}/F (L/h)	19	0.4395 (27.9)	19	0.4722 (25.8)
Vd/F (L)	16	17.8 (37.6)	16	17.3 (25.1)
$AUC_{0-\tau}(S)/AUC_{0-\tau}(R)$	19	0.6959 (29.5)	19	0.6432 (27.7)

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

(1) R 体及び S 体ワルファリンの統計解析結果

R 体及び S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ワルファリン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.29-7 に示した。

反復投与後の R 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ワルファリン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.00（0.97～1.04）及び 1.03（1.00～1.06）であった。また、反復投与後の S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ について、ワルファリン単独反復投与時に対するペマフィブラート併用反復投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.93（0.89～0.97）及び 0.95（0.93～0.98）であった。R 体及び S 体ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に含まれおり、ワルファリンの薬物動態はペマフィブラートの併用反復投与による影響はないと判断した。

表 2.7.6.29-7 ワルファリン単独反復投与時及びペマフィブラート併用反復投与時の R 体及び S 体ワルファリンの薬物動態パラメータ（Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$）の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter(unit)	n	Warfarin Alone	Warfarin with Pemafibrate	Ratio[a]	90% CI of Ratio
			Geometric LS Means			
R-Warfarin	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	12249	12601	1.029	1.004 - 1.055
	Cmax (ng/mL)	19	723.5	726.2	1.004	0.972 - 1.037
	Ctrough (ng/mL)	19	428.6	428.0	0.999	0.971 - 1.026
S-Warfarin	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	19	8524	8105	0.951	0.926 - 0.976
	Cmax (ng/mL)	19	589.0	547.1	0.929	0.889 - 0.970
	Ctrough (ng/mL)	19	262.6	237.3	0.904	0.877 - 0.932

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

2.7.6.29.6 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を表 2.7.6.29-8 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 7 例（35.0%）に発現し、ワルファリン単独投与期に 20 例中 4 例（20.0%）、ペマフィブラートとの併用投与期に 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。有害事象は全て軽度であり、有害事象は全て治験終了時までに回復した。

投与中止に至った有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。

副作用は認められなかった。

表 2.7.6.29-8 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(%)] ワルファリン単独 (n = 20)	 ワルファリンとペマフィブラート併用 (n = 19)	 全体 (n = 20)
有害事象発現例数	4 (20.0)	3 (15.8)	7 (35.0)
【眼障害】	0	2 (10.5)	2 (10.0)
眼瞼炎	0	1 (5.3)	1 (5.0)
霰粒腫	0	1 (5.3)	1 (5.0)
【神経系障害】	2 (10.0)	0	2 (10.0)
失神寸前の状態	2 (10.0)	0	2 (10.0)
【皮膚および皮下組織障害】	1 (5.0)	1 (5.3)	2 (10.0)
接触性皮膚炎	0	1 (5.3)	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)	0	1 (5.0)
丘疹	0	1 (5.3)	1 (5.0)
【筋骨格系および結合組織障害】	1 (5.0)	0	1 (5.0)
関節痛	1 (5.0)	0	1 (5.0)

Note: At each system organ class, preferred term, and treatment level of subject summarization, a subject was counted once if the subject reported 1 or more events. MedDRA Version 18.0 was used for coding.
K-877-108(資料 5.3.3.4-12)Table 11 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（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、フィブリノゲン、APTT）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.29.7 結論

(1) 薬力学の結論

・ ペマフィブラートの 0.2 mg 1 日 2 回（0.4 mg/日）反復投与は、ワルファリン併用時の PT-INR 及び PT に影響を与えなかった。

(2) 薬物動態の結論

・ ペマフィブラートの 0.2 mg 1 日 2 回（0.4 mg/日）反復投与は、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(3) 安全性の結論

・ 有害事象は全被験者 20 例中 7 例（35.0%）に発現した。ワルファリン単独投与期に 20 例中 4 例（20.0%）、ペマフィブラートとの併用投与期に 19 例中 3 例（15.8%）に認められた。
・ 副作用は認められなかった。
・ 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見について、臨床的に問題

となる変動はなかった。
・ 健康成人に対するペマフィブラートの 0.2 mg 1 日 2 回（0.4 mg/日）とワルファリンの併用反復投与は安全であり、忍容性は良好であった。

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）

（参考資料: 5.3.3.4-13）

2.7.6.30.1 治験方法

治験方法の概要を表 2.7.6.30-1 に示した。

表 2.7.6.30-1 治験方法の概要

項目	内　容
治験の標題	クロピドグレルが K-877 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験
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	主目的 健康成人被験者を対象にクロピドグレルがペマフィブラートの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
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 を単独投与し、Day 4 にクロピドグレル 300 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用単回投与した。Day 5～9 にクロピドグレル 75 mg を投与し、Day 7 にペマフィブラート 0.4 mg を併用単回投与した。
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) 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。少なくとも 1 年間無月経の女性、および閉経後の範囲で血清 FSH 値が報告されている女性は、閉経後とみなす。 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

項目	内　容
	7) 治験薬投与開始（Day 1）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、オレンジジュース、クランベリージュース、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
	8) 非喫煙者、又は治験薬投与開始前から少なくとも 6 ヶ月前より禁煙又はニコチン含有製品を摂取しておらず、治験期間を通して同様にできる者
	(2) 除外基準
	1) 妊娠中若しくは授乳中の者
	2) 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
	3) 臨床的に重要な凝固、出血又は血小板の異常を有する、又はその既往歴を有する者
	4) 凝固又は出血に関する疾患、又は動脈瘤を含む血管奇形が疑われる者とその家族歴を有する者
	5) スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に痔からの出血を含め直腸出血を認めた者、高度又は再発する鼻出血を認めた者
	6) スクリーニング検査前 6 ヶ月以内に手術を受けた者、又は重要な外傷を負った者（頭部外傷を含む）、吐血、下血、喀血、頭蓋内出血を認めた者
	7) スクリーニング検査時の血小板数が<125 × 10^9/L 又は>450 × 10^9/L の者
	8) スクリーニング検査時又は入院時に、座位で 5 分間安静後の血圧が、収縮期血圧 ＞140 mmHg、拡張期血圧 ＞90 mmHg の者、又は収縮期血圧 ＜90 mmHg、拡張期血圧＜50 mmHg の者（医師の判断により 1 回の再検査は可能）
	9) スクリーニング検査時又は入院時に、座位で 5 分間安静後の心拍数が、40～90 bpm の範囲外にある者（医師の判断により 1 回の再検査は可能）
	10) 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
	11) 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
	12) スクリーニング検査時に、洞不全症候群、トルサード・ド・ポアンツ（Torsade de Pointes）を含む QT 延長歴（QTcF>450 ms）又は心室性不整脈、2 度若しくは 3 度の房室ブロックを有する者、又はそれらの既往歴

項目	内　容
	がある者 13) 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 14) 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 15) 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 16) 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 17) 治験薬投与開始前 4 週間以内に治験責任医師の判断で、臨床的に問題となる疾病に罹患した者 18) 治験薬投与開始前 30 日以内に献血を行った者 19) 薬物又はアルコール依存の既往歴がある者 20) 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 21) 本人又は家族が本治験に関与する専門的又は補助的な職員である者 22) 治験薬投与開始前 14 日以内又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）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 23) 過去にペマフィブラートの投与を受けたことがある者 24) 治験薬投与開始前 30 日以内に、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C19、OATP1B1、OATP1B3 又は P-gp の阻害剤又は誘導剤として知られている薬物を使用した者 25) 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：20 例 (2) 登録時：20 例（男性 13 例、女性各 7 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被験者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クロピドグレル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) クロピドグレル 300 mg 錠（Day 4） クロピドグレル 75 mg 錠（Day 5～9）
用法・用量	Day 1: ペマフィブラート 0.4 mg 1 日 1 回単独投与 Day 4: クロピドグレル 300 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用単回投与 Day 5、6: クロピドグレル 75 mg 錠 1 日 1 回単独投与 Day 7: クロピドグレル 75 mg とペマフィブラート 0.4 mg を併用単回投与 Day 8、9: クロピドグレル 75 mg 錠 1 日 1 回単独投与

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-877-109）

項目	内　容
	クロピドグレルは毎朝おおよそ 8 時に投与した。ペマフィブラートは毎朝おおよそ 9 時に投与した。Day 4、7 のクロピドグレル投与は薬物動態用の採血（投与後 72 時間）が終了した後に投与した。Day 1、4 及び 7 の治験薬投与は少なくとも 8 時間の絶食下に行い、投与後 4 時間は絶食を維持した。治験薬は 240 mL の水（室温）と共に投与し、投与前後 1 時間は他の飲料等の摂取は禁止した。投与後 4 時間は、必要な検査時を除き、座位又は立位を保った。
投与期間	10 日間（ペマフィブラートは 3 日間、クロピドグレルは 6 日間） スクリーニング及び follow-up 検査時を含めて約 57 日間
評価項目	(1)　薬物動態 ペマフィブラート単独投与時及びクロピドグレル併用投与における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、4 及び 7 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、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}t}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、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 2.7.6.30-2 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時及びクロピドグレルとの併用投与時]ごと及び性別ごとに各測定時点の基本統計量を算出した。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 モデルによらない（ノンコーパトメント）解析により、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算出した。薬物動態パラメータは治療期ごと、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物ごと、性別ごとに基本統計量を示した。 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 9.3 による MIXED プロシジャによる分散分析（ANOVA）を行った。線形混合モデルは、固定効果と

項目	内　容
	して治療期、変動効果として被験者とした。 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（Day 1）とクロピドグレルとの併用投与時（Day 4 及び 7 のクロピドグレル投与量はそれぞれ 300 mg 及び 75 mg）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 の範囲内であ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クロピドグレル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 ver19.0 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、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象別に集計し、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。 バイタルサイン、体重、身長及び BMI は、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: 2016 年 9 月 8 日 最終の被験者の検査・観察終了日: 2016 年 10 月 11 日

表 2.7.6.30-2 治験のスケジュール

ASSESSMENTS PERFORMED	Screening	Check-In	Treatment Period										Follow-Up
Day	-30 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10[a]	15 to 17
Informed consents [b]	X												
Serology (HBsAg, HCV, HIV)	X												
Body weight, height, and BMI [c]	X	X [c]										X [c]	X [c]
Demographics and medical history [d]	X	X											
Urine drug screen [e]	X	X											
Serum FSH [f]	X												
Serum pregnancy test (all females)	X	X											X
Admission to clinical unit		X											
Physical examination [g]	X	X	X			X			X			X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital sign measurements [i,j]	X	X	X			X			X			X	X
12-lead ECG [k]	X		X			X			X			X	X
Serum chemistry, hematology, and urinalysis [i,l]	X	X				X			X			X	X
Coagulation [l]	X												
Administer clopidogrel [m]						X	X	X	X	X	X		
Administer K-877 [m]			X			X			X				
K-877 PK plasma sampling [n]			X	X	X	X [p]	X	X	X [p]	X	X	X	
Clopidogrel PK sampling [o]						X			X				
Pharmacogenetic sampling [q]			X										
Discharge from clinical unit												X	

Table footnotes can be found on the next page

a. Day 10 procedures were completed before discharge from the clinical unit or for early discontinuation. For subjects who discontinued the study early, Day 10 PK assessments were not collected.

b. Separate written Informed Consent Forms were required for both study participation and the optional pharmacogenetics testing.
c. Body weight, height, and BMI were measured at screening. Only body weight was measured at check-in, Day 10, and the follow-up visit. The subject's BMI was calculated at screening using the following formula: BMI = weight (kg)/height^2 (m^2).
d. Medical/social and surgical history were recorded on the appropriate eCRF.
e. Urine drug screen included testing for cotinine, alcohol, and drugs of abuse.
f. Postmenopausal females (with amenorrhea for at least 1 year) had a serum FSH test at screening to confirm their non-childbearing potential status (20.0 to 122.0 mIU/mL).
g. Complete physical examinations (including general appearance; eyes, ears, nose, and throat; head and neck; chest and lungs; cardiovascular; abdomen; musculoskeletal; lymphatic; dermatological; neurological systems; mental status; and extremities) were performed at screening, Day -1, and Day 10. Symptom-based physical examinations were performed pre-dose on Days 1, 4, and 7, and the follow-up visit.
h. Prior medications used within 30 days of screening were recorded on the appropriate eCRF.
i. Assessments were performed pre-dose on days when study drug was administered.
j. 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 seated position for at least 5 minutes within 30 minutes of each time point.
k. Electrocardiograms were recorded after the subject had rested for at least 10 minutes in the supine position. Electrocardiograms on Days 1, 4, and 7 were measured 2 hours (±30 minutes) after K-877 dosing.
l. See Appendix A of study protocol: for the complete list of clinical laboratory analyses (serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis).
m. Clopidogrel was administered at the same time each dosing day starting at approximately 08:00, and K-877 was administered at the same time each dosing day starting at approximately 09:00. On Day 1, subjects fasted for at least 8 hours before the once-daily dose of K-877 0.4 mg (2 × 0.2 mg tablets) and remained fasted for 4 hours after dosing. On Day 4, subjects fasted for at least 8 hours before the dose of clopidogrel 300 mg (at approximately 08:00), continued to fast through the K-877 dose (at approximately 09:00), and remained fasted for 4 hours after K-877 dosing. On Days 5, 6, 8, and 9, subjects received breakfast approximately 30 minutes post-dose. On Day 7, subjects fasted for at least 8 hours before the once-daily dose of clopidogrel 75 mg (at approximately 08:00), continued to fast through the K-877 dose (at approximately 09:00), and remained fasted for 4 hours after K-877 dosing. On Days 4 and 7, the clopidogrel dose was given before the 72-hour PK sample was collected (approximately 08:00). Blood sample collections for the 72-hour PK time points on Days 4 and 7 were also considered the pre-dose samples for Days 4 and 7. The clopidogrel dose was administered at hour -1 (starting at approximately 08:00) with 240 mL of room temperature tap water. The K-877 dose was administered at hour 0 (starting at approximately 09:00) with 240 mL of room temperature tap water. Subjects did not receive any oral fluids other than those used to administer the dose of study drug for 1 hour before and 1 hour after dosing, with the exception of fluids served with the scheduled meals. Water could have been consumed outside of the 1-hour pre- and post-dose restrictions. Subjects remained standing or sitting upright for 4 hours after K-877 dosing, except as required by any study procedure.
n. Serial blood samples for PK assessment of K-877 and its metabolites (K-15828, K-15834, K-23467, K-23469, and K-23605) were collected pre-dose 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, 4, and 7. The 72-hour sampling on Days 4 and 7 occurred prior to K-877 dosing. There was a collection window of ±5 minutes for samples collected pre-dose 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.

o. Additional blood samples were collected on Day 4 at 0.5, 1, 1.5, and 2 hours after the administration of clopidogrel and on Day 7 at hour -1 (pre-dose of clopidogrel) and at 0.5, 1, 1.5, and 2 hours after the administration of clopidogrel for possible future PK analyses of clopidogrel and its metabolites if deemed necessary based on K-877 results. There was a collection window of ±5 minutes.
p. Blood sample collections for the 72-hour PK time points on Days 4 and 7 were also considered the pre-dose samples for Days 4 and 7.
q. A single plasma sample was collected pre-dose on Day 1 for subjects who gave informed consent to participate in the exploratory pharmacogenetic testing. Subject participation in the pharmacogenetic sampling was optional.
BMI = body mass index; ECG = electrocardiogram; eCRF = electronic Case Report Form; FSH = follicle-stimulating hormone; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic.
Source: Study protocol, Appendix 16.1.1

K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table 2 から引用

2.7.6.30.2 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 2.7.6.30-3 に示した。

登録された 20 例全員が治験を完了した。

表 2.7.6.30-3 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)

Percentages were calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
1. Safety Population included subjects who received at least 1 dose of either study drug.
2. PK Summary Population included all subjects in the Safety Population with any measurable PK concentrations.
3. PK Evaluable Population included subjects who received at least 1 dose of K-877 and had calculable PK parameters. Statistical Analysis on PK data was performed only in subjects with evaluable parameters from both K-877 0.4 mg and K-877 0.4 mg with clopidogrel 300 mg, or both K-877 0.4 mg and K-877 0.4 mg with clopidogrel 75 mg. In the event that a subject withdrew from the study, the PK Evaluable Population size between Days 1 through 7 might have differed.
PK = pharmacokinetic.
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table 3 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。

2.7.6.30.3 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 2.7.6.30-4 に示した。

黒人（アフリカ系）又はアフリカ系アメリカ人が 70%（20 例中 14 例）、非ヒスパニック系又は非ラテン系が 85%（20 例中 17 例）と大半を占め、年齢の範囲は 20～43 歳、平均 BMI は 25.61 kg/m^2 であった。男性（13 例、65%）が女性（7 例、35%）より多く登録された。

表 2.7.6.30-4 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)	31.7(6.99)
Minimum, Maximum	20, 43
Height (cm)	
Mean (SD)	172.35(10.513)
Minimum, Maximum	150.8, 189.4
Weight (kg)	
Mean (SD)	76.34(12.087)
Minimum, Maximum	56.2, 105.7
Body Mass Index (kg/m²)	
Mean (SD)	25.61(2.441)
Minimum, Maximum	20.9, 29.6
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	3(15.0)
Not Hispanic or Latino	17(85.0)
Race (n [%])	
American Indian or Alaska Native	1(5.0)
Black/African or African American	14(70.0)
White/Caucasian	4(20.0)
Other	1(5.0)
Gender (n [%])	
Male	13(65.0)
Female	7(35.0)

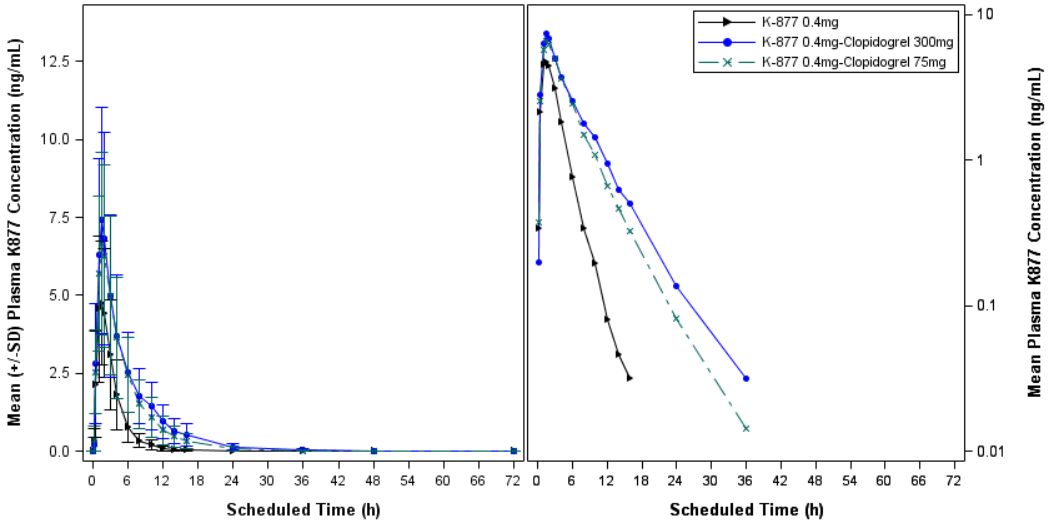
Baseline was defined as the last measurement prior to dosing of each treatment.
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading (Safety Population) as the denominator.
SD = standard deviation.
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table 4 から引用

2.7.6.30.4 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

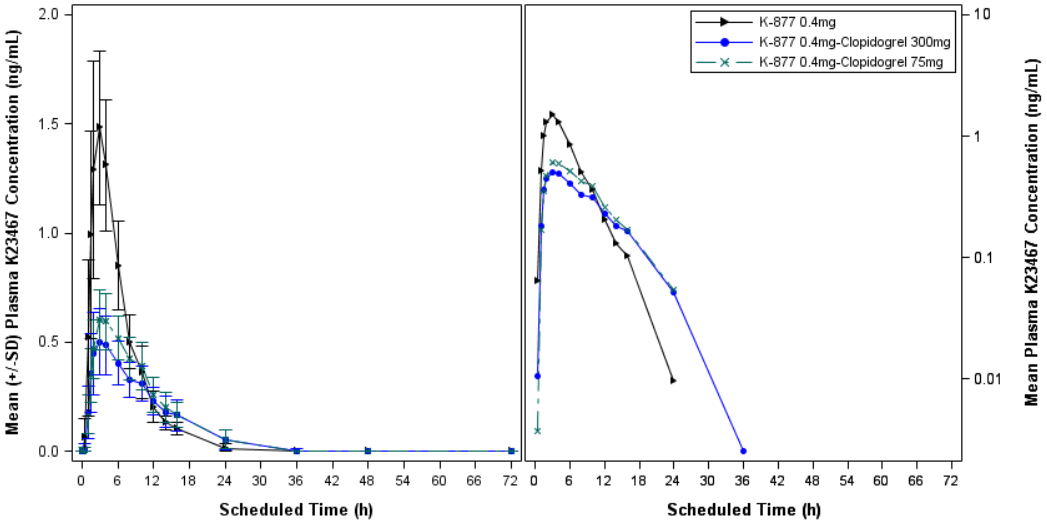
ペマフィブラート単独投与（Day 1）、ペマフィブラートとクロピドグレル併用投与時（Day 4 及び 7）の、ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の血漿中濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.6.30-1～図 2.7.6.30-3 に示した。

なお、代謝物のうち、K-15828 及び K-15834 は併用薬剤の影響により、K-23605 は ISR の結果から分析基準を満たさなかったため、参考値として取り扱い、K-23467 及び K-23469 の結果のみを示した。



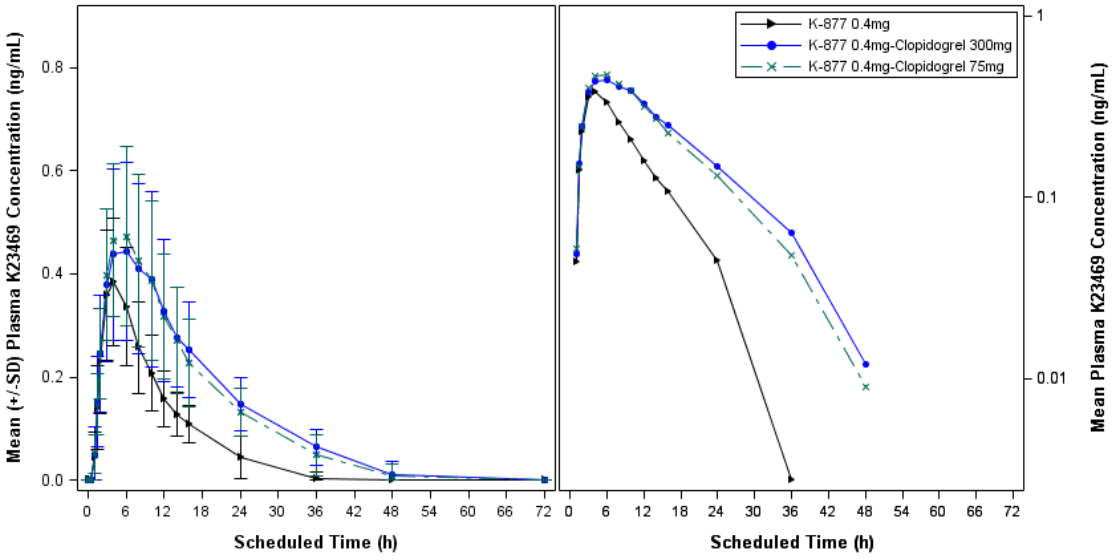
K-877: Pemafibrate, SD = standard deviation.
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Figure 1 から引用

図 2.7.6.30-1 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、左 ノーマルスケール、右 片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）



K-877: Pemafibrate, SD = standard deviation.
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Figure 2 から引用

図 2.7.6.30-2 K-23467 の血漿中濃度の推移
（平均値 ± 標準偏差、左 ノーマルスケール、右 片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）



K-877: Pemafibrate, SD = standard deviation.
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Figure 3 から引用

図 2.7.6.30-3 K-23469 の血漿中濃度の推移
（平均値 ± 標準偏差、左 ノーマルスケール、右 片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）

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

1) ペマフィブラート未変化体及びその代謝物の薬物動態パラメータ
ペマフィブラート単独投与及びペマフィブラートとクロピドグレル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（K-23467、K-23469）の薬物動態パラメータ（幾何平均値、tmax は中央値）を表 2.7.6.30-5 に示した。

ペマフィブラート未変化体の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時で増加し、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 2 倍であった。tmax はペマフィブラート単独投与時及びクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時のいずれも 1.5 時間であり、クロピドグレルの併用の影響は認められなかった。$t_{1/2}$ はペマフィブラート単独投与時に比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時に延長が認められ、CL/F 及び Vd/F は低下した。

代謝物 K-23467 の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時で低下した。tmax はペマフィブラート単独投与時及びクロピドグレル 300 mg 併用投与時で 3.0 時間、クロピドグレル 75 mg 併用投与時で 4.0 時間であった。$t_{1/2}$ はペマフィブラート単独投与時に比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時に延長が認められた。

代謝物 K-23469 の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、ペマフィブラート単独投与時と比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時で増加した。tmax は、ペマフィブラート単独投与時の 4.0 時間と比較し、クロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時でそれぞれ 5.0 時間又は 6.0 時間であった。$t_{1/2}$ はペマフィブラート単独投与時に比較しクロピドグレル 300 mg 又は 75 mg 併用投与時に延長が認められた。

表 2.7.6.30-5 ペマフィブラート単独投与時及びクロピドグレル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 Clopidogrel 300mg (Single Dose)	n	Pemafibrate With Clopidogrel 75mg (Single Dose)
Pemafibrate						
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	20	15.7775(49.5)	20	37.5370(52.7)	20	32.8058(52.5)
AUC_{0-inf} ng･h/mL)	20	16.0763(49.1)	20	38.1452(52.4)	20	33.5611(51.3)
Cmax (ng/mL)	20	4.7661(43.1)	20	7.0799(44.2)	20	6.3935(40.4)
tmax (h)	20	1.50(1.00, 3.00)	20	1.50(1.00, 3.00)	20	1.50(0.53, 2.00)
MRT_{0-t} (h)	20	2.9655(17.4)	20	5.7944(18.1)	20	5.0336(16.3)
MRT_{0-inf} (h)	20	3.2052(18.4)	20	6.2201(18.4)	20	5.5220(15.1)
$t_{1/2}$ (h)	20	2.1827(38.2)	20	4.4574(26.2)	20	4.1758(25.9)
CL/F (L/h)	20	24.9(49.1)	20	10.5(52.4)	20	11.9(51.3)
Vd/F (L)	20	78.4(41.7)	20	67.4(44.1)	20	71.8(44.7)
K-23467						
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	20	9.2497(24.6)	20	5.4228(30.4)	20	6.4307(23.6)
AUC_{0-inf} ng･h/mL)	20	9.7575(23.6)	14	6.5785(23.6)	18	7.3821(21.6)
Cmax (ng/mL)	20	1.4775(27.1)	20	0.5015(31.3)	20	0.6130(21.0)
tmax (h)	20	3.00(2.00, 4.00)	20	3.00(2.00, 6.00)	20	4.00(3.00, 8.00)
MRT_{0-t} (h)	20	5.5464(10.1)	20	8.3728(17.4)	20	8.1842(13.5)
MRT_{0-inf} (h)	20	6.4362(12.9)	14	10.9205(17.8)	18	10.3505(14.8)
$t_{1/2}$ (h)	20	3.7415(35.4)	14	6.1431(27.4)	18	5.7271(20.8)
K-23469						
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	20	3.7193(41.0)	20	7.6624(40.6)	20	7.2459(40.9)
AUC_{0-inf} ng･h/mL)	11	5.6824(28.1)	17	9.5913(29.7)	16	9.1573(33.1)
Cmax (ng/mL)	20	0.3773(32.7)	20	0.4317(36.2)	20	0.4622(33.5)
tmax (h)	20	4.00(3.00, 6.00)	20	5.00(4.00, 10.00)	20	6.00(4.00, 8.00)
MRT_{0-t} (h)	20	8.4614(14.5)	20	13.4425(12.5)	20	12.2620(14.8)
MRT_{0-inf} (h)	11	13.8590(6.3)	17	18.4250(9.4)	16	17.0807(10.5)
$t_{1/2}$ (h)	11	9.2608(11.0)	17	11.2801(9.3)	16	10.7649(15.6)

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）

Kel was not calculated when (1) tmax was or equaled one of the 3 last data points, (2) The coefficient of determination (R^2) was less than 0.9, (3) The percent of AUC_{0-inf} extrapolated exceeded 20%, (4) The estimated elimination rate indicated a positive slope, or (5) The terminal elimination phase was not linear (as appeared in a semi-logarithmic scale) based on visual inspection.

K-15828, K-15834 and K-23605 are reported as reference since these samples did not meet the acceptance criteria based on theanalytical influence of co-administration drug for K-15828 and K-15834, and the results of ISR for K-23605. K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table 5、7、9、14.2.1.4 から引用改変

2)　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-23467、K-23469）の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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クロピドグレル併用投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.30-6 に示した。

なお、Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の統計解析は、ペマフィブラート単独投与時及びクロピドグレル併用投与時の両投与時に評価可能なパラメータを算出できた被験者について実施した。

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

代謝物 K-23467 の Cmax と $AUC_{0\text{-}inf}$ は、クロピドグレルの併用投与により減少し、ペマフィブラート単独投与時に対するクロピドグレル併用投与時の Cmax と $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、クロピドグレル 300 mg 投与時及び 75 mg 投与時でそれぞれ 0.3394（0.3026～0.3807）、0.6667（0.6032～0.7369）及び 0.4149（0.3803～0.4525）、0.7388（0.6824～0.8000）であった。

代謝物 K-23469 の Cmax と $AUC_{0\text{-}inf}$ は、クロピドグレルの併用投与により増加し、ペマフィブラート単独投与時に対するクロピドグレル併用投与時の Cmax と $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、クロピドグレル 300 mg 投与時及び 75 mg 投与時でそれぞれ 1.1442（1.1000～1.1902）、1.8628（1.7329～2.0024）及び 1.2251（1.1678～1.2851）、1.7642（1.6180～1.9237）であった。

表 2.7.6.30-6 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クロピドグレル併用投与時の幾何平均値の比（薬物動態解析対象集団）

Analyte	Parameter (Unit)	Pemafibrate Alone		Pemafibrate + Clopidgrel 300mg (Single dose)				Pemafibrate + Clopidgrel 75mg (Single dose)			
		n	Geometric LS Means	n	Geometric LS Means	Ratio[a]	90% CI of Ratio	n	Geometric LS Means	Ratio[a]	90% CI of Ratio
Pemafibrate	Cmax (ng/mL)	20	4.8	20	7.1	1.4855	1.3915 - 1.5858	20	6.4	1.3415	1.2583 - 1.4302
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	15.8	20	37.5	2.3792	2.2528 - 2.5126	20	32.8	2.0793	1.9701 - 2.1945
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	20	16.1	20	38.1	2.3728	2.2473 - 2.5052	20	33.6	2.0876	1.9811 - 2.1998
K-23467	Cmax (ng/mL)	20	1.5	20	0.5	0.3394	0.3026 - 0.3807	20	0.6	0.4149	0.3803 - 0.4525
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	9.2	20	5.4	0.5863	0.5298 - 0.6487	20	6.4	0.6952	0.6466 - 0.7476
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	14	9.9	14	6.6	0.6667	0.6032 - 0.7369	18	7.4	0.7388	0.6824 - 0.8000
K-23469	Cmax (ng/mL)	20	0.4	20	0.4	1.1442	1.1000 - 1.1902	20	0.5	1.2251	1.1678 - 1.2851
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	20	3.7	20	7.7	2.0602	1.9418 - 2.1858	20	7.2	1.9482	1.8201 - 2.0853
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	11	5.7	11	10.6	1.8628	1.7329 - 2.0024	11	10.0	1.7642	1.6180 - 1.9237

An ANOVA model was performed on logarithm-transformed PK parameters. The ANOVA model included treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
GMs were the means from the ANOVA model presented after back transformation to the original scale.
The CIs were presented after back transformation to the original scale.
Intra-Subject CV (%) was calculated as 100*SQRT(EXP(SIGMA^2)-1), where SIGMA^2 is the residual variance estimate from PROC MIXED.
K-15828, K-15834 and K-23605 are reported as reference since these samples did not meet the acceptance criteria based on theanalytical influence of co-administration drug for K-15828 and K-15834, and the results of ISR for K-23605. K-15828 and K-15834 AUC(0-inf) are not displayed due to lack of calculable AUC(0-inf).
a Ratio of Geometric LS means [Pemafibrate + Clopidgrel / Pemafibrate Alone]
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table6、8、10 から引用改変

2.7.6.30.5 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を表 2.7.6.30-7 に示した。

有害事象は全被験者 20 例中 5 例（25.0%）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%）、クロピドグレル 300 mg 及び 75 mg 併用投与時にそれぞれ 0 例及び 5 例（25.0%）発現した。いずれの事象も発現は 1 例のみであった。

副作用は全被験者 20 例中 2 例（10.0%）に発現した。ペマフィブラート単独投与時及びペマフィブラートとクロピドグレル 300 mg 併用投与時には発現がなく、クロピドグレル 75 mg 併用投与時に疼痛と挫傷の 2 例（10.0%）が認められた。

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。

ペマフィブラート単独投与時及びペマフィブラートとクロピドグレル 75 mg 併用投与時に中等度の失神寸前の状態、疼痛がそれぞれ 1 例に認められたが、それ以外の有害事象は全て軽度であった。

全ての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.30-7 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(%)]			
	K-877 単独投与 (n = 20)	クロピドグレル 300 mg 併用投与 (n = 20)	クロピドグレル 75 mg 併用投与 (n = 20)	全体 (n = 20)
有害事象発現例数	1(5.0)	0	5(25.0)	5(25.0)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0	0	2(10.0)	2(10.0)
疼痛	0	0	1(5.0)	1(5.0)
血管穿刺部位内出血	0	0	1(5.0)	1(5.0)
【傷害、中毒および処置合併症】	0	0	1(5.0)	1(5.0)
挫傷	0	0	1(5.0)	1(5.0)
【筋骨格筋および結合組織障害】	0	0	1(5.0)	1(5.0)
背部痛	0	0	1(5.0)	1(5.0)
【神経系障害】	1(5.0)	0	2(10.0)	3(15.0)
頭痛	0	0	1(5.0)	1(5.0)
神経痛	0	0	1(5.0)	1(5.0)
失神寸前の状態	1(5.0)	0	0	1(5.0)

K-877: ペマフィブラート
K-877-109(資料 5.3.3.4-13)Table 12 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・12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に問題となる異常はなかった。

2.7.6.30.6 結論

(1) 薬物動態の結論

・ ペマフィブラートとクロピドグレルの併用投与により、ペマフィブラート未変化体及び代謝物 K-23469 の曝露量はペマフィブラート単独投与と比較して増加が認められた。
・ 代謝物 K-23467 の曝露量は、ペマフィブラート単独投与と比較してクロピドグレル併用投与により減少が認められた。

(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 の単独投与及びクロピドグレル 300 mg 及び 75 mg の併用投与は安全であり、忍容性も良好であった。
・ 有害事象は全被験者 20 例中 5 例（25.0%）に発現し、副作用は全被験者 20 例中 2 例（10.0%）に発現した。
・ 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。
・ ペマフィブラート単独投与時及びペマフィブラートとクロピドグレル 75 mg 併用投与時に発現した中等度の失神寸前の状態、疼痛を除き、その他の有害事象は全て軽度であった。全ての有害事象は治験終了時までに回復した。
・ 臨床的に問題となる臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常はなかった。また、身体所見にも異常はなかった。