

## 審査報告書

令和5年5月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] パルモディア XR 錠 0.2 mg、同 XR 錠 0.4 mg  
[一般名] ペマフィブラート  
[申請者] 興和株式会社  
[申請年月日] 令和4年9月12日  
[剤形・含量] 1錠中にペマフィブラート 0.2 又は 0.4 mg を含有する徐放錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高脂血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

高脂血症（家族性を含む）

#### [用法及び用量]

通常、成人にはペマフィブラートとして1回 0.2 mg を1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1回 0.4 mg を1日1回まで増量できる。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 5 年 3 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] パルモディア ER 錠 0.2 mg、同 ER 錠 0.4 mg  
[一 般 名] ペマフィブラート  
[申 請 者] 興和株式会社  
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 12 日  
[剤形・含量] 1 錠中にペマフィブラート 0.2 又は 0.4 mg を含有する徐放錠

[申請時の効能・効果]  
高脂血症（家族性を含む）

[申請時の用法・用量]  
通常、成人にはペマフィブラートとして 0.2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は 0.4 mg を 1 日 1 回までとする。

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...4	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	21

[略語等一覧]  
別記のとおり。



表 1：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
██████████	製造方法
██████████	製造方法
完成錠の溶出性	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性（HPLC）]、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25°C	60%RH	PTP <sup>a</sup> +アルミ袋包装	12 カ月
加速試験	0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠それぞれ、各包装 3 ロットずつ	40°C	75%RH	ボトル <sup>b</sup> 包装	6 カ月

a：PVC/PVDC/PE から構成される多層フィルム及びアルミニウム箔、b：HDPE 製ボトル+PP 製キャップ

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PVC/PVDC/PE から構成される多層フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装後、アルミ袋及び紙箱に入れて、又は HDPE 製ボトルに充てん後、PP 製キャップで施栓して、室温で保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されているものと考え、2.R.1 項に記載したとおり、██████████である██████████の██████████に係る規格及び試験方法については、審査報告 (2) において、更なる検討が必要と判断した。

### 2.R.1 ██████████の██████████に係る規格及び試験方法について

申請者は、██████████の██████████の██████████について、以下のように説明した。製剤は██████████型徐放製剤であり、溶出制御の機構は██████████型であることから、██████████の溶出性は██████████の██████████状態により影響を受ける。製剤化工程で██████████が██████████することを防ぐため、██████████として██████████グレードの██████████を選択した製剤では、██████████ことを確認したが、██████████の██████████の違いが██████████の██████████防止に影響するか否かの検証は行っていない。以上のことから、██████████の規格及び試験方法に██████████を追加で規定する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、██████████の規格及び試験方法に██████████を追加で規定する方針は妥当であるが、██████████の██████████に係る規格及び試験方法の妥

当性は、今後提出されるロット分析結果等を踏まえて判断する必要があるため、審査報告（2）に記載する。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるため、新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、本剤の有効成分は既存品と同一であり、本薬の分布、代謝、排泄については既存品の承認時に評価済みであると判断できること、並びに本薬の吸収についてはヒトでの評価が実施されていることから、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるため、新たな試験成績は提出されていない。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値（変動係数%）で示す。

#### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第Ⅱ相試験（CR-01 試験）で用いられた製剤（本剤 0.4 mg 錠）と検証試験（ER-02 試験）で用いられた製剤（本剤 0.4 mg 錠）については、処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験により、生物学的に同等であることが示されている。また、ER-02 試験で用いられた製剤（本剤 0.2 mg 錠と 0.4 mg 錠）については、含量違い BE ガイドラインに則った溶出試験により、生物学的に同等であることが示されている。

また、審査の過程で市販予定製剤が割線を付した錠剤から割線のない錠剤に変更されたが、市販予定製剤（本剤 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠）と ER-02 試験で用いられた製剤（本剤 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠）が含量間毎に生物学的に同等であるのかは、実施中の処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験の結果から判断する必要があることから、当該試験の結果を審査報告（2）に記載した上で検討する。

#### 6.2 臨床薬理試験

##### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（CR-01 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 2019 年 9～12 月）

TG 高値の脂質異常症患者 60 例を対象に、本剤 0.4 若しくは 0.8 mg/日、又は既存品 0.2 mg/日を 4 週間反復経口投与する 12 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間なし）（表 3）。各投与における投与開始後 4 週目時点の本薬の PK パラメータは表 4 のとおりであった。また、空腹時投与時に対する食後投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均比 [90%CI] は、本剤 0.4 mg/日投与ではそれぞれ 1.124 [0.840, 1.503] 及び 1.097 [0.879, 1.370] であった。

表 3 : CR-01 試験における投与群の構成

投与群	治療期第 1 期		治療期第 2 期	
	用法・用量	服用タイミング	用法・用量	服用タイミング
A 群	既存品を 1 回あたり 0.1 mg、 1 日 2 回投与	空腹時	本剤 0.4 mg を 1 日 1 回投与	空腹時
B 群		食後		食後
C 群		空腹時	本剤 0.8 mg を 1 日 1 回投与	空腹時
D 群		食後		食後
E 群	本剤 0.4 mg を 1 日 1 回投与	空腹時	既存品を 1 回あたり 0.1 mg、 1 日 2 回投与	空腹時
F 群		食後		食後
G 群		空腹時	本剤 0.8 mg を 1 日 1 回投与	空腹時
H 群		食後		食後
I 群	本剤 0.8 mg を 1 日 1 回投与	空腹時	既存品を 1 回あたり 0.1 mg、 1 日 2 回投与	空腹時
J 群		食後		食後
K 群		空腹時	本剤 0.4 mg を 1 日 1 回投与	空腹時
L 群		食後		食後

各 5 例

表 4 : 本剤又は既存品を反復経口投与したときの投与開始後 4 週目時点の本薬の PK パラメータ

	投与量 (mg/日)	服用タイミング	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sup>b</sup> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
本剤	0.4	空腹時	20	3.1283 (70.6)	3.00	22.7233 (61.8)	5.549 (43.6) <sup>c</sup>
		食後	19	3.5149 (59.3)	8.00	24.9334 (37.7)	4.185 (23.6) <sup>c</sup>
	0.8	空腹時	20	6.6871 (31.7)	3.00	47.9576 (32.4)	5.154 (50.0) <sup>d</sup>
		食後	19	8.3458 (39.1)	10.00	61.0355 (45.1)	3.775 (21.3) <sup>e</sup>
既存品	0.2	空腹時	20	2.0585 (37.9)	1.00	6.4507 (63.5)	2.001 (30.1)
		食後	18	1.4603 (32.1)	3.00	7.7144 (38.2)	2.118 (25.7)

a : 中央値、b : 本剤は AUC<sub>0-24h</sub>、既存品は AUC<sub>0-12h</sub>、c : 17 例、d : 19 例、e : 16 例

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明した。第 II 相試験 (CR-01 試験) で得られた PK データに基づき、1 日あたりの投与回数及び 1 回用量の違いを考慮して補正した<sup>2)</sup> 既存品 0.2 mg/日投与時の本薬の AUC<sub>0-12h</sub> に対する本剤 0.4 mg/日投与時及び 0.8 mg/日投与時の本薬の AUC<sub>0-24h</sub> の幾何平均比 [95%CI] を算出した。その結果は、既存品 0.2 mg/日と本剤 0.4 mg/日との比較では、空腹時及び食後投与でそれぞれ 0.863 [0.797, 0.934] 及び 0.870 [0.788, 0.960]、既存品 0.2 mg/日と本剤 0.8 mg/日との比較では、空腹時及び食後投与でそれぞれ 0.879 [0.812, 0.952] 及び 1.035 [0.940, 1.139] であり、いずれの用量でも本剤投与時と既存品投与時で本薬の曝露量に大きな違いはなかった。

以上より、本剤 0.2 及び 0.4 mg/日を投与したとき、同一の 1 日用量の既存品を投与したときと同程度の曝露量が得られると期待できる。

機構は、以下のように考える。CR-01 試験において、本剤投与時の本薬の PK は、既存品投与時と比較して t<sub>max</sub> が遅延し、且つ t<sub>1/2</sub> が延長することが示された (表 4)。臨床試験で本剤 0.2 mg を 1 日 1 回投与したときの PK データは得られていないものの、申請者が提示した既存品と本剤の投与時の曝露量の違いに関する検討の結果、TG 高値の脂質異常症患者に本剤 0.4 及び 0.8 mg/日を 4 週間反復投与したと

<sup>2)</sup> 本剤投与時の AUC<sub>0-24h</sub> 及び既存品投与時の AUC<sub>0-12h</sub> は、いずれも 1 回投与あたりの本薬の血中からの消失までを反映した AUC であり、CR-01 試験において本剤は 1 日 1 回投与であるのに対して既存品は 1 日 2 回投与であること、並びに本剤の 1 日用量は既存品 (2 mg/日) と比較して 2 倍 (4 mg/日) 又は 4 倍 (8 mg/日) であることを考慮して、既存品 0.2 mg/日投与時の本薬の AUC<sub>0-12h</sub> をそれぞれ 4 又は 8 倍した。

きの本薬の曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) に用量比例性が認められること (表 4)、並びに既存品投与時には 0.1 mg/日以上の用量範囲 (0.1~1.6 mg/日) で得られる曝露量に線形性が認められること (「パルモディア錠 0.1 mg」初回申請時添付資料) を踏まえると、本剤 0.2 又は 0.4 mg/日を投与した場合には、それぞれ既存品 0.2 又は 0.4 mg/日を投与した場合と同程度の曝露量 (AUC) が得られると推定できる。

以上より、本剤の申請用法・用量について、本薬の徐放性を考慮して本剤の 1 日あたりの投与回数を既存品より少ない 1 回とすること、及び本剤の通常 1 日用量と最大 1 日用量をそれぞれ既存品の通常 1 日用量及び最大 1 日用量と同じとすることは、いずれも PK の観点から妥当と判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す 3 試験の成績が提出された (PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)。

表 5：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CR-01 試験	II	TG が高値の患者 <sup>a</sup>	63 例	本剤 0.4 若しくは 0.8 mg を 1 日 1 回、又は既存品を 1 回あたり 0.1 mg、1 日 2 回、それぞれ空腹時又は食後に 4 週間経口投与	有効性 安全性 PK
		ER-02 試験	III	TG が高値の患者 <sup>b</sup>	356 例	本剤 0.2 若しくは 0.4 mg を 1 日 1 回朝食後、又は既存品を 1 回あたり 0.1 mg、1 日 2 回朝夕食後に 12 週間経口投与	有効性 安全性
		ER-03 試験		TG が高値の患者 <sup>c</sup>	121 例	本剤 0.2 又は 0.4 mg を 1 日 1 回 <sup>d</sup> 、朝又夕に 52 週間経口投与	

a：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 以下で、生活習慣の改善指導を受けている患者

b：空腹時の血清 TG 値が 200 mg/dL 以上 1000 mg/dL 以下で、生活習慣の改善指導を受けている患者

c：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 1000 mg/dL 以下で、生活習慣の改善指導を受けている患者

d：治療期 8~40 週における空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上であった場合、次の規定来院時の検査終了後から本剤 0.4 mg を 1 日 1 回に増量

### 7.1 国内第 II 相試験 (CR-01 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 2019 年 9~12 月)

TG が高値の脂質異常症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性並びに PK を既存品と比較検討することを目的として、無作為化単盲検<sup>3)</sup> クロスオーバー比較試験が国内 3 施設で実施された (目標症例数：60 例 (各群 5 例)<sup>4)</sup>)。

被験者は、施設、性別及びスタチン併用の有無を因子としていずれかの群に動的割付された。8 週間以内のスクリーニング期の後、4 週間の 2 つの治療期に、本剤 0.4 若しくは 0.8 mg を 1 日 1 回、又は既存品を 1 回あたり 0.1 mg、1 日 2 回、それぞれ空腹時又は食後に 4 週間経口投与することとされた (表 3)。フィブラート系薬剤の投与はスクリーニング 4 週間前から試験終了まで、陰イオン交換樹脂の投与は治験薬投与前日から試験終了までそれぞれ禁止されたが、他の脂質異常症に対する治療薬はスクリーニング 4 週間前から試験終了まで用法・用量に変更がない場合、投与が許容された。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の脂質異常症患者とされた。

<sup>3)</sup> 治験責任医師等の評価者に対しては投与群の割付情報を開示せずに盲検性を維持し、被験者は割り付けられた投与群並びに服用中の治験薬の種類及びその内容を治験責任医師等に伝達しないこととされた。

<sup>4)</sup> 血清 TG のベースラインからの変化率について、本剤 0.4 mg/日併合群と既存品 0.2 mg/日併合群は同程度、それぞれの分散を 400、繰返し時点間の相関係数を 0.55 と仮定し、非劣性限界値を 10%、有意水準を 0.05 (両側) とすると、本剤 0.4 mg/日併合群の既存品 0.2 mg/日併合群に対する非劣性を達成する確率を 80%以上とするために必要な症例数は 60 例 (各群 5 例) であった。

- 同意取得前 6 カ月以内に空腹時血清 TG が 150 mg/dL（空腹時でない場合は 200 mg/dL 以上）の臨床検査記録を有する
- スクリーニング時の空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 以下

無作為化された 63 例のうち、有害事象、被験者からの中止の申し入れ又は治験責任医師の判断で中止となった 3 例を除く 60 例（各群 5 例）に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬投与後（治療期第 1 期完了後）にも被験者からの中止の申し入れで 1 例が中止となった。

有効性の主要評価項目は各治療期の投与 4 週時の空腹時血清 TG のベースライン<sup>5)</sup> からの変化率とされた。主要評価項目について、初めに本剤 0.4 mg/日併合群の既存品 0.2 mg/日併合群に対する非劣性を評価し、非劣性が認められた場合に本剤 0.8 mg/日併合群の既存品 0.2 mg/日併合群に対する非劣性を評価することとされた。

各治療期の投与 4 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は表 6 のとおりであった。本剤 0.4 mg/日併合群と既存品 0.2 mg/日併合群の比較、及び本剤 0.8 mg/日併合群と既存品 0.2 mg/日併合群の比較のいずれにおいても、最小二乗平均値の群間差の 95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値（10%<sup>6)</sup>）を下回り、本剤 0.4 mg/日併合群の既存品 0.2 mg/日併合群に対する非劣性、及び本剤 0.8 mg/日併合群の既存品 0.2 mg/日併合群に対する非劣性が示された。

表 6：各治療期の投与 4 週時の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）

	本剤 0.4 mg/日併合群 (40 例)	本剤 0.8 mg/日併合群 (40 例)	既存品 0.2 mg/日併合群 (40 例)
ベースライン (mg/dL) <sup>a</sup>	229.0±68.3	214.0±58.6	220.9±76.3
投与 4 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	127.7±40.2	124.8±39.6	123.3±39.3
変化率 (%) <sup>b</sup>	-41.08±2.046	-39.71±2.046	-43.59±2.046
既存品 0.2 mg 併合群との差 (%) [95%CI]	2.51 [-1.46, 6.48]	3.88 [-0.09, 7.84]	—

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差（服用タイミング（空腹時投与、食後投与）をプールした割付群、時期（治療期第 1 期、治療期第 2 期）、治療（本剤 0.4 mg/日、本剤 0.8 mg/日、既存品 0.2 mg/日）、ベースライン値、施設、性別及びスタチン併用の有無を固定効果とし、被験者単位の誤差分散共分散行列に CS を仮定した周辺モデルを用いた解析）

また、各治療期の投与 4 週時の空腹時投与及び食後投与の空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は、表 7 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 治療期第 1 期の治験薬投与前日（Day -1）と治療期 0 週時（Day 1）の値がある場合はそれらの平均値をベースライン値とし、治験薬投与前の測定値が 1 時点のみの場合は治療期第 1 期の治験薬投与前日の値をベースライン値とした。

<sup>6)</sup> 非劣性の限界値は、既存品の検証試験デザインを参考に、10%と設定された。



表 7：各治療期の投与 4 週時の空腹時投与及び食後投与の空腹時血清 TG の  
ベースラインからの変化率（FAS）

	本剤 0.4 mg/日投与		本剤 0.8 mg/日投与		既存品 0.2 mg/日投与	
	空腹時 (20 例)	食後 (20 例)	空腹時 (20 例)	食後 (20 例)	空腹時 (20 例)	食後 (20 例)
ベースライン (mg/dL) <sup>a</sup>	234.5±75.7	223.5±61.5	232.8±63.4	195.3±47.7	237.6±89.9	204.2±57.2
投与 4 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	135.9±45.7	119.5±32.9	135.4±35.5	114.2±41.6	132.7±47.6	113.9±26.8
変化率 (%) <sup>b</sup>	-37.40±2.858	-44.75±2.858	-36.70±2.875	-42.72±2.875	-38.70±2.876	-48.47±2.876

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差（服用タイミング（空腹時投与、食後投与）をプールした割付群、時期（治療期第 1 期、治療期第 2 期）、治療（本剤 0.4 mg/日、本剤 0.8 mg/日、既存品 0.2 mg/日）、ベースライン値、施設、性別及びスタチン併用の有無を固定効果とし、被験者単位の誤差分散共分散行列に CS を仮定した周辺モデルを用いた解析）

安全性について、治療期開始後に発現した有害事象の発現割合は、本剤 0.4 mg/日併合群 17.5%（7/40 例）、本剤 0.8 mg/日併合群 20.0%（8/40 例）及び既存品 0.2 mg/日併合群 12.5%（5/40 例）（以下、同順）であり、複数例に発現した有害事象は、上咽頭炎（1 例、2 例、2 例）及び上気道の炎症（0 例、1 例、1 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 国内第Ⅲ相試験

### 7.2.1 検証試験（ER-02 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2021 年 3～9 月）

TG が高値の脂質異常症患者を対象に、本剤 0.2 mg/日及び 0.4 mg/日の既存品 0.2 mg/日に対する非劣性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された（目標症例数：345 例（各群 115 例）<sup>7)</sup>）。

被験者は、施設、性別、治験薬の服用タイミング（空腹時又は食後）及びスタチン併用の有無を因子として本剤 0.2 mg/日群、本剤 0.4 mg/日群又は既存品 0.2 mg/日群のいずれかの群に動的割付された。8 週間以内のスクリーニング期の後、12 週間の治療期に、本剤 0.2 若しくは 0.4 mg を 1 日 1 回朝食後、又は既存品を 1 回あたり 0.1 mg、1 日 2 回朝夕食後に経口投与することとされ、治験薬は治験責任（分担）医師の指示に従い、試験期間を通じて一定の服用タイミング（空腹時又は食後）に投与された。併用薬の規定は、CR-01 試験と同様とされた（「7.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の空腹時血清 TG が 2 回連続 200 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時血清 TG が 1000 mg/dL 以下

無作為化された 356 例（本剤 0.2 mg/日群 119 例、本剤 0.4 mg/日群 119 例、既存品 0.2 mg/日群 118 例、以下、同順）のうち、同意撤回・中止の申し入れのあった本剤 0.2 mg/日群の 1 例を除く 355 例（118 例、119 例、118 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、治療期 4、8 又は 12 週のうち、少なくとも 1 つの評価可能なデータを有する 353 例（117 例、119 例、117 例）が FAS とされ、

<sup>7)</sup> 以下①及び②を同時に達成する確率を 80%以上とするために必要な症例数は各群 115 例であった。なお、各群の血清 TG のベースラインからの変化率、個体間分散及び個体内分散の見積もり値は、既存品とフェノフィブラートの比較検証試験（K-877-17 試験）及び CR-01 試験を参考に設定し、中止率は 6%と仮定した。

①血清 TG のベースラインからの変化率について、本剤 0.4 mg/日群-45%、本剤 0.2 mg/日群-44%、既存品 0.2 mg/日群-45%、個体間分散及び個体内分散を 250 と仮定した上で、非劣性限界値 10%、有意水準 0.05（両側）のもと、本剤 0.4 mg/日群及び本剤 0.2 mg/日群の既存品 0.2 mg/日群に対する非劣性が示されること。

②血清 TG のベースラインからの変化率について、本剤 0.4 mg/日群-46%、本剤 0.2 mg/日群-44%、個体間分散及び個体内分散を 234 と仮定した場合に、本剤 0.4 mg/日群の点推定値が本剤 0.2 mg/日群の点推定値を下回ること。

FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 6 例（3 例、1 例、2 例）であり、中止理由は、同意撤回・中止の申し入れ（3 例、1 例、0 例）及び有害事象（0 例、0 例、2 例）であった。

有効性の主要評価項目は、投与 4、8、12 週時の TG のベースライン<sup>8)</sup> からの変化率とされた。主要評価項目について、初めに本剤 0.4 mg/日群の既存品 0.2 mg/日群に対する非劣性を評価し、非劣性が認められた場合に本剤 0.2 mg/日群の既存品 0.2 mg/日群に対する非劣性を評価し、非劣性が認められた場合に本剤 0.4 mg/日群の点推定値が本剤 0.2 mg/日群の点推定値が下回っていることを順に確認することとされた。

投与 4、8 及び 12 週時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率は、表 8 のとおりであった。主要評価項目の本剤 0.4 mg/日群と既存品 0.2 mg/日群の差（最小二乗平均値の差 [95%CI]）は、0.00 [-4.79, 4.79] %で、95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値（10%<sup>9)</sup>）を下回っており、本剤 0.4 mg/日群の既存品 0.2 mg/日群に対する非劣性が示された。

また、主要評価項目の本剤 0.2 mg/日群と既存品 0.2 mg/日群の差 [95%CI] は、4.20 [-0.62, 9.02] %で、95%CI の上限は事前に設定された非劣性限界値（10%<sup>9)</sup>）を下回っており、本剤 0.2 mg/日群の既存品 0.2 mg/日群に対する非劣性が示された。

さらに、主要評価項目の本剤 0.4 mg/日群及び本剤 0.2 mg/日群の点推定値は、それぞれ -48.00%及び -43.80%であり、本剤 0.4 mg/日群の点推定値が本剤 0.2 mg/日群の点推定値を下回った。

表 8：投与 4、8 及び 12 週時における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）

	本剤 0.2 mg/日群	本剤 0.4 mg/日群	既存品 0.2 mg/日群
ベースライン (mg/dL) <sup>a</sup>	338.6±117.0 (117)	355.0±157.5 (119)	354.2±142.3 (117)
投与 4 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	186.6±97.4 (116)	177.1±103.4 (119)	168.3±70.4 (116)
投与 8 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	180.2±76.0 (116)	170.6±75.9 (119)	179.2±102.5 (117)
投与 12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	192.1±90.6 (115)	166.5±81.6 (118)	173.5±80.7 (116)
変化率 (%) <sup>b</sup>	-43.80±1.731	-48.00±1.713	-48.00±1.728
既存品 0.2 mg 群との差 (%) [95%CI]	4.20 [-0.62, 9.02]	0.00 [-4.79, 4.79]	-

a：平均値±標準偏差（例数）

b：最小二乗平均値±標準誤差（投与群を因子、ベースラインの TG、性別、治験薬の服用タイミング（空腹時又は食後）、スタチン併用の有無及び施設を共変量とし、治療期 4、8、12 週を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析）

副次評価項目とされた、治療期 4、8 及び 12 週時における空腹時血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び non HDL-C のベースラインからの変化率の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9：治療期 4、8 及び 12 週時における空腹時血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び non HDL-C のベースラインからの変化率 (%) <sup>a</sup> (FAS)

	本剤 0.2 mg/日群 (117 例)	本剤 0.4 mg/日群 (119 例)	既存品 0.2 mg/日群 (117 例)
TC	-4.14±1.039	-2.63±1.031	-4.98±1.039
LDL-C (直接法)	6.71±2.235	10.45±2.217	7.11±2.234
HDL-C (直接法)	14.75±1.151	16.15±1.140	16.59±1.151
non HDL-C	-8.48±1.333	-6.77±1.324	-10.09±1.334

a：最小二乗平均値±標準誤差（投与群を因子、ベースラインの各脂質パラメータ、性別、治験薬の服用タイミング（空腹時又は食後）、スタチン併用の有無及び施設を共変量とし、4、8、12 週を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析）

<sup>8)</sup> 2 回のスクリーニング検査及び治療期 0 週時の値がある場合はそれらの平均値をベースライン値とし、治療期 0 週時の値のみの場合はその値をベースライン値とした。

<sup>9)</sup> 非劣性の限界値は、既存品の検証試験デザインを参考に、10%と設定された。

安全性について、有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。

表 10：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 0.2 mg/日群 (118 例)	本剤 0.4 mg/日群 (119 例)	既存品 0.2 mg/日群 (118 例)
全事象	17.8 (21)	26.9 (32)	25.4 (30)
主な事象 <sup>a</sup>			
発熱	1.7 (2)	6.7 (8)	5.1 (6)
倦怠感	0.8 (1)	4.2 (5)	2.5 (3)
注射部位疼痛	1.7 (2)	3.4 (4)	2.5 (3)
頭痛	0 (0)	2.5 (3)	0.8 (1)
ワクチン接種部位疼痛	0.8 (1)	1.7 (2)	0.8 (1)
ALT 増加	1.7 (2)	0 (0)	0.8 (1)
背部痛	1.7 (2)	0 (0)	0.8 (1)
血中ケトン体増加	0 (0)	1.7 (2)	1.7 (2)
発疹	0 (0)	0.8 (1)	1.7 (2)
蕁麻疹	0 (0)	0.8 (1)	1.7 (2)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1.7 (2)

% (例数)

a：いずれかの群で複数例に認められた事象

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 0.2 mg/日群 2 例（COVID-19、COVID-19 肺炎）、既存品 0.2 mg/日群 1 例（COVID-19）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、既存品 0.2 mg/日群 2 例（浮動性めまい、筋肉痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復（浮動性めまい）又は軽快（筋肉痛）であった。

## 7.2.2 長期投与試験（ER-03 試験、CTD 5.3.5.2-1、2、実施期間 2021 年 2 月～2022 年 6 月）

TG が高値の脂質異常症患者を対象に、本剤を朝又は夕に長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された（目標症例数：110 例（各群 55 例））。

被験者は、施設、性別、治験薬の服用タイミング（空腹時又は食後）及びスタチン併用の有無を因子として本剤朝投与群又は本剤夕投与群のいずれかの群に動的割付された。8 週間以内のスクリーニング期の後、52 週間の治療期に、本剤は 1 日 1 回、朝又は夕に経口投与された。開始用量は 0.2 mg/日とされ、投与 8～40 週の期間中のいずれかの時点で空腹時血清 TG が 150 mg/dL の場合、次の規定来院時（投与 12～44 週、4 週毎）の検査終了後から 0.4 mg/日へ増量された。治験薬の服用タイミング（空腹時又は食後）は、治験責任（分担）医師より被験者毎に試験期間を通じて一定となるよう指示された。併用薬の規定は、CR-01 試験と同様とされた（「7.1 国内第 II 相試験」の項参照）。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング時の空腹時血清 TG が 2 回連続 150 mg/dL 以上
- スクリーニング時の空腹時血清 TG が 1000 mg/dL 以下

無作為化された 121 例（本剤朝投与群 61 例、本剤夕投与群 60 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬投与後の中止例は 7 例（2 例、5 例）であり、中止理由は有害事象（2 例、5 例）であった。試験を完了又

は中止した 121 例の本剤の最終用量は、0.2 mg/日：39 例（17 例、22 例）、0.4 mg/日：82 例（44 例、38 例）であった。

有効性の主要評価項目とされた最終評価時<sup>10)</sup>及びその直前の時点における空腹時血清 TG のベースライン<sup>11)</sup>からの変化率の平均値は、表 11 のとおりであった。

表 11：最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率（FAS）

	本剤群全体 (121 例)	本剤朝投与群 (61 例)	本剤夕投与群 (60 例)
ベースライン (mg/dL)	264.0±109.2	273.5±107.0	254.5±111.5
最終評価時及びその直前の時点 (mg/dL)	136.3±58.9	145.7±68.5	126.7±45.8
最終評価時及びその直前の時点の変化率の平均値 (%)	-45.71±18.64	-44.82±19.07	-46.61±18.31

平均値±標準偏差

また、最終評価時及びその直前の時点におけるその他の脂質パラメータのベースライン<sup>12)</sup>からの変化率は、表 12 のとおりであった。

表 12：最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清 TC、LDL-C、HDL-C 及び non HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）

		本剤群全体 (121 例)	本剤朝投与群 (61 例)	本剤夕投与群 (60 例)
TC	ベースライン (mg/dL)	219.8±37.9	214.3±28.5	225.4±45.1
	最終評価時及びその直前の時点 (mg/dL)	207.9±33.9	208.5±28.7	207.3±38.7
	最終評価時及びその直前の時点の変化率の平均値 (%)	-4.28±13.49	-1.87±12.91	-6.73±13.73
LDL-C (直接法)	ベースライン (mg/dL)	125.2±36.3	120.4±30.7	130.1±40.9
	最終評価時及びその直前の時点 (mg/dL)	122.1±30.8	122.3±26.1	121.8±35.2
	最終評価時及びその直前の時点の変化率の平均値 (%)	2.43±29.92	6.49±30.19	-1.70±29.32
HDL-C (直接法)	ベースライン (mg/dL)	48.5±10.0	47.3±8.9	49.7±10.9
	最終評価時及びその直前の時点 (mg/dL)	53.4±11.9	52.7±12.7	54.1±11.0
	最終評価時及びその直前の時点の変化率の平均値 (%)	10.82±15.75	11.47±16.90	10.15±14.59
non HDL-C	ベースライン (mg/dL)	171.4±37.3	167.0±27.6	175.8±44.8
	最終評価時及びその直前の時点 (mg/dL)	154.6±34.2	155.9±29.9	153.2±38.4
	最終評価時及びその直前の時点の変化率の平均値 (%)	-8.17±17.15	-5.47±16.72	-10.91±17.28

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

<sup>10)</sup> 投与 52 週又は中止時。

<sup>11)</sup> 2 回のスクリーニング検査及び治療期 0 週の平均値をベースライン値とした。

<sup>12)</sup> 2 回のスクリーニング検査時と治療期 0 週の値がある場合はそれらの平均値をベースライン値とし、治療期 0 週の値のみの場合はその値をベースライン値とした。

表 13：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群全体 (121 例)	本剤朝投与群 (61 例)	本剤夕投与群 (60 例)
全事象	83.5 (101)	86.9 (53)	80.0 (48)
主な事象 <sup>a</sup>			
発熱	21.5 (26)	19.7 (12)	23.3 (14)
関節痛	9.9 (12)	9.8 (6)	10.0 (6)
ワクチン接種部位疼痛	5.8 (7)	8.2 (5)	3.3 (2)
倦怠感	5.8 (7)	4.9 (3)	6.7 (4)
背部痛	5.8 (7)	4.9 (3)	6.7 (4)
上咽頭炎	5.0 (6)	6.6 (4)	3.3 (2)
COVID-19	5.0 (6)	4.9 (3)	5.0 (3)
高血圧	5.0 (6)	4.9 (3)	5.0 (3)
頭痛	4.1 (5)	8.2 (5)	0 (0)
閉経期症状	3.3 (4)	6.6 (4)	0 (0)
腱鞘炎	3.3 (4)	4.9 (3)	1.7 (1)
注射部位疼痛	3.3 (4)	3.3 (2)	3.3 (2)
四肢痛	3.3 (4)	3.3 (2)	3.3 (2)
口内炎	3.3 (4)	1.6 (1)	5.0 (3)
糖尿病	3.3 (4)	1.6 (1)	5.0 (3)
筋肉痛	3.3 (4)	1.6 (1)	5.0 (3)
胃腸炎	2.5 (3)	4.9 (3)	0 (0)
痛風	2.5 (3)	4.9 (3)	0 (0)
下痢	2.5 (3)	3.3 (2)	1.7 (1)
膀胱炎	2.5 (3)	3.3 (2)	1.7 (1)
グリコヘモグロビン増加	2.5 (3)	3.3 (2)	1.7 (1)
2 型糖尿病	2.5 (3)	3.3 (2)	1.7 (1)
慢性胃炎	2.5 (3)	1.6 (1)	3.3 (2)
節足動物刺傷	2.5 (3)	1.6 (1)	3.3 (2)
血中 CK 増加	2.5 (3)	1.6 (1)	3.3 (2)
発疹	2.5 (3)	1.6 (1)	3.3 (2)
胃食道逆流性疾患	2.5 (3)	0 (0)	5.0 (3)
歯周病	2.5 (3)	0 (0)	5.0 (3)
湿疹	2.5 (3)	0 (0)	5.0 (3)

% (例数)

a：本剤群全体で2%以上に認められた事象

死亡に至った有害事象は、本剤夕投与群 1 例（心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤朝投与群 5 例（頸動脈狭窄、網膜出血、結腸癌、不整脈、膀胱癌）、夕投与群 2 例（COVID-19、挫傷）に認められ、不整脈を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤夕投与群 4 例（筋肉痛、大動脈弁狭窄・無力症・筋肉痛・異常感、湿疹、血中 CK 増加）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、転帰は、大動脈弁狭窄は未回復、他は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。既存品では 1 日 2 回の投与が必要であり、それが服薬アドヒアランスの低下に関与する可能性があること、及び本剤の対象患者では高血圧症や 2 型糖尿病等の生活習慣病の合併頻度が高く、併用される生活習慣病治療薬の多くは 1 日 1 回投与であることから、1 日 1 回投与が可能な本剤を開発する意義があると考えた。本剤は、既存品と比

較して吸収部位における本薬の溶出速度が遅く、1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が得られる徐放錠として開発し、臨床試験成績より、意図した有効性及び安全性が確認された。したがって、臨床的位置付けは基本的に既存品と同等であるが、服薬アドヒアランスの悪い患者では本剤が選択される可能性があると考える。また、併用薬との服用タイミングを統一するため、併用薬の用法（1日の投与回数）に応じて、既存品（1日2回投与）又は本剤（1日1回投与）のうち適切な製剤が選択されることが考えられる。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験の成績を踏まえると、本剤は1日1回の投与で1日2回投与の既存品と同等の有効性及び安全性が期待できる薬剤であると判断でき（「7.R.2 本剤の有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、既存品の投与対象となるようなTGが高値を示す脂質異常症患者における治療の選択肢の一つとして本剤を臨床現場に提供する意義はあると判断する。なお、既存品は0.2 mg/日より減量した投与も可能であるのに対し、本剤で有用と判断できる最低用量は0.2 mg/日であることから、本薬0.2 mg/日よりも低用量での投与が適切と判断される患者集団に対しては、本剤ではなく既存品の投与を考慮する必要がある。本薬の通常用量より低用量での投与については、「7.R.5 用法・用量について」の項で検討する。

## 7.R.2 本剤の有効性について

### ①TG低下作用

申請者は、本剤のTG低下作用について、以下のように説明した。検証試験（ER-02試験）では、TGが高値の脂質異常症患者において、主要評価項目である治療期4週、8週、12週時の空腹時血清中TGのベースラインからの変化率について、本剤0.2 mg/日群及び0.4 mg/日群の既存品0.2 mg/日に対する非劣性が示され、本剤0.4 mg/日群では本剤0.2 mg/日群と比較して大きなTGの低下が認められた（表8）。また、ER-02試験での投与12週時の空腹時血清TGの150 mg/dL未満への到達率[95%CI]（FAS）は、本剤0.2 mg/日群37.4 [28.5, 46.9] %、本剤0.4 mg/日群51.7 [42.3, 61.0] %、既存品0.2 mg/日群45.7 [36.4, 55.2] %であった。長期投与試験（ER-03試験）では、本剤投与によるTG低下作用は減弱することなく持続することが確認され、最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清TGの平均値の150 mg/dL未満への到達率[95%CI]（FAS）は、本剤群全体で70.2 [61.3, 78.2] %であった。ER-03試験で本剤0.2 mg/日から0.4 mg/日へ増量した被験者（82例）について、増量後の最終評価時及びその直前の時点における空腹時血清TGの変化率の平均値と、増量前の当該変化率の平均値の差[95%CI]（FAS）は、-11.4 [-15.7, -7.1] %であった。以上より、本剤は既存品と同等のTG低下作用を有し、増量することでより大きなTG低下作用が期待できることが示されたと考えた。

### ②TG以外の脂質パラメータへの影響

申請者は、本剤のTG以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。ER-02試験では、non HDL-C及びHDL-Cについて、本剤0.2 mg/日群及び0.4 mg/日群並びに既存品0.2 mg/日群で同様の変化が認められた（表9）。LDL-Cについて、本剤のいずれの用量群でも増加傾向が認められたものの、その程度は既存品と比べて大きく異ならなかった（表9）。ER-03試験では、本剤の長期投与でTG以外の各脂質パラメータが悪化する傾向は認められなかった（表12）。以上より、本剤投与によるTG以外の脂質パラメータへの影響は、既存品と同等と考えた。

機構は、以下のように考える。ER-02 試験において、主要評価項目とされた空腹時血清 TG のベースラインからの変化率について、本剤 0.4 mg/日群及び 0.2 mg/日群の既存品 0.2 mg/日群に対する非劣性がそれぞれ示されたことから、本剤 0.2 及び 0.4 mg/日はいずれも既存品の通常用量に劣らない TG 低下作用が期待できる。本剤 0.4 mg/日と 0.2 mg/日の関係について、ER-02 試験における空腹時血清 TG のベースラインからの変化率の点推定値は本剤 0.4 mg/日群と 0.2 mg/日群で同程度であったものの、ER-02 試験及び ER-03 試験での空腹時血清 TG の 150 mg/dL 未満への到達率や ER-03 試験での増量前後の空腹時血清 TG の変化率の結果も踏まえると、本剤 0.2 mg/日から 0.4 mg/日へ増量することでさらなる TG 低下が期待できる。また、ER-02 試験及び ER-03 試験において本剤投与による LDL-C の増加が認められている。LDL-C の増加は予後を悪化させる懸念があるが、本剤投与による LDL-C の増加の程度は既存品と比べて大きく異ならなかったことや本剤の投与期間が長期になるほど LDL-C の増加の程度が大きくなるような傾向は認められていないことを踏まえると、現時点では、本剤投与中は LDL-C 等の血清脂質値を定期的に検査する旨注意喚起することも含め、既存品と同様に臨床使用することは可能と判断する。

ただし、現時点では、本薬による心血管イベントの抑制効果は臨床試験で示されていないこと (N Engl J Med 2022; 387: 1923-34) から、既存品と同様、本剤により TG を低下させることにより、本邦でフィブラート系薬剤の対象とされている患者全体で心血管イベントが抑制されるかは不明である。したがって、上述した TG 低下作用及び LDL-C 増加作用を含めた本薬による心血管イベントのリスクへの影響については、本剤及び既存品で実施予定の製造販売後データベース調査（「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項参照）の結果も踏まえて今後検討する必要がある。

### 7.R.3 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び既存品の製造販売後に得られた安全性情報より、本剤の臨床使用における有用性を損なうほどの問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.2 本剤の有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、TG が高値の脂質異常症患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、臨床試験で認められた本剤の有害事象について、以下のように説明した。提出したいずれの試験においても、本剤 0.2 mg/日群及び 0.4 mg/日群と既存品群の安全性プロファイルは大きく異ならなかった。また、既存品の製造販売後に、本薬について新たな安全性の懸念は認められていない。本薬の投与時に想定されるリスクについて、それぞれ下記の検討を行った。

##### ① 横紋筋融解症について

本薬の重要な特定されたリスクである横紋筋融解症について評価したところ、ER-02 試験及び ER-03 試験における横紋筋融解症に関連する事象<sup>13)</sup> の発現状況は、表 14 のとおりであり、本剤と既存品との間で明らかな違いは認められなかった。

<sup>13)</sup> MedDRA SMQ 「横紋筋融解症/ミオパチー」

表 14：横紋筋融解症に関連する事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	ER-02 試験 (投与期間：12 週)		ER-03 試験 (投与期間：52 週)	
	本剤群		既存品群	本剤群
	0.2 mg/日 (118 例)	0.4 mg/日 (119 例)	0.2 mg/日 (118 例)	0.2~0.4 mg/日 (121 例)
横紋筋融解症に関連する事象	1.7 (2)	1.7 (2)	0.8 (1)	6.6 (8)
血中 CK 増加	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)	2.5 (3)
血中 Cr 増加	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	3.3 (4)
腎機能障害	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	1.7 (2)

% (例数)

治験薬の投与中止に至った横紋筋融解症に関連する事象は、ER-02 試験の既存品 0.2 mg/日群で 1 例（筋肉痛）、ER-03 試験の本剤群で 3 例（筋肉痛 2 例、血中 CK 増加）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、無処置又は外来治療により軽快又は回復した。

いずれの臨床試験でも、横紋筋融解症及び腎機能障害に関する臨床検査値（血中 CK、血中 Cr 及び eGFR）に、临床上問題となる変動は認められなかった。

また、ER-02 試験及び ER-03 試験において横紋筋融解症に関連する事象を発現した被験者の腎機能障害の有無及びスタチン併用状況は表 15 のとおりであった。スタチンを併用している腎機能障害患者 4 例で横紋筋融解症に関連する事象が認められたものの、軽度（3 例）又は中等度（1 例）であり、いずれも転帰は回復であった。スタチンを併用している腎機能障害患者で横紋筋融解症の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。

表 15：ER-02 試験及び ER-03 試験の横紋筋融解症に関連する事象の発現例の腎機能障害の有無及びスタチン併用状況（安全性解析対象集団）

	ER-02 試験 (投与期間：12 週)		ER-03 試験 (投与期間：52 週)			
	本剤群		既存品群	本剤群		
	0.2 mg/日	0.4 mg/日	0.2 mg/日	0.2~0.4 mg/日		
横紋筋融解症に関連する事象発現例	2 例	2 例	1 例	8 例		
内訳	腎機能障害あり <sup>a</sup>	スタチン併用	0 例	1 例	0 例	3 例
		スタチン非併用	0 例	0 例	0 例	1 例
	腎機能障害なし <sup>b</sup>		2 例	1 例	1 例	4 例

a：eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満、b：eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上

以上より、本剤による横紋筋融解症のリスクは、既存品でのリスクを超えるものではなく、既存品と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。

## ② 肝臓への影響について

本薬は肝機能に影響を及ぼすことがあることから、肝臓への影響について評価したところ、肝障害<sup>14)</sup>は、ER-02 試験の本剤 0.2 mg/日群で 1.7% (2/118 例、ALT 増加 2 例)、既存品 0.2 mg/日群で 0.8% (1/118 例、ALT 増加) に認められ、ER-03 試験では認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害は認められなかった。

<sup>14)</sup> MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」



AST が ULN の 3 倍以上となった被験者は、ER-02 試験の本剤 0.4 mg/日群で 0.8% (1/119 例)、ER-03 試験の本剤群で 0.8% (1/121 例) に認められ、ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者は、ER-03 試験の本剤群で 0.8% (1/121 例) に認められた。

既存品では胆石形成が報告されているが、本剤の臨床試験では、「胆石が関連する障害 (SMQ)」に該当する有害事象は認められなかった。

以上より、本剤の肝機能への影響は、既存品でのリスクを超えるものではなく、「重篤な肝障害」、「Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者あるいは胆道閉塞のある患者」及び「胆石のある患者」への投与を禁忌とすることを含め、既存品と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。

### ③ 腎機能障害患者への投与について

腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して本薬の曝露量の上昇が認められることから、本剤の腎機能障害患者への投与について検討したところ、ER-02 試験及び ER-03 試験における腎機能別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、腎機能障害 (eGFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) を有する患者の部分集団においても、本剤群と既存品群の有害事象の発現状況は同程度であった。なお、ER-02 試験及び ER-03 試験において、腎機能に関する臨床検査値 (eGFR 値、血清 Cr 値) に関する選択・除外基準は設定されていなかったが、これらの試験に組み入れられた eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は ER-03 試験の 2 例のみであった。当該 2 例において死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかったが、eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者における安全性のデータは限定的である。

表 16：腎機能別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

ベースラインの eGFR 値	ER-02 試験 (投与期間：12 週)		ER-03 試験 (投与期間：52 週)	
	本剤		既存品	本剤
	0.2 mg/日	0.4 mg/日	0.2 mg/日	0.2~0.4 mg/日
60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満	15 例	19 例	20 例	22 例
有害事象	20.0 (3)	31.6 (6)	15.0 (3)	81.8 (18)
重篤な有害事象	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)
60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上	103 例	100 例	98 例	99 例
有害事象	17.5 (18)	26.0 (26)	27.6 (27)	83.8 (83)
重篤な有害事象	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	7.1 (7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	4.0 (4)

% (例数)

また、腎機能障害患者を対象に、既存品 1 回あたり 0.1 mg を 1 日 2 回 12 週間投与した際の PK 及び安全性を検討することを目的として実施された製造販売後臨床試験 (PALT02 試験) の成績等に基づいて、既存品の添付文書の改訂が 2022 年 10 月に行われ、血清 Cr 値が 2.5 mg/dL 以上又は CCr が 40 mL/min 未満の腎機能障害のある患者に対する禁忌の削除や関連する注意喚起の変更等が行われた。

本剤と既存品を同一の 1 日用量で反復投与したときの本薬の曝露量 (AUC) が類似していると考えられること (「6.R.1 用法・用量の妥当性について」の項参照) や既存品では腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響の程度は大きくないこと等を踏まえると、本剤を投与した際であっても、腎機能障害の増悪によって、既存品の結果から想定される程度を著しく超えた本薬の曝露量の増加が認められる可能性は低いと考える。臨床試験における腎機能別の有害事象の発現状況が同程度であったこと (表 15 及び 16)

も踏まえると、既存品と同様の注意喚起を行うことで、本剤を腎機能障害患者に投与することは可能と考える。

機構は、上記①～③の申請者による説明を踏まえ、以下のように考える。提出された臨床試験成績において、既存品で注意喚起されている横紋筋融解症のリスク、肝障害のリスク及び腎機能障害患者への投与を含め、既存品と比較して本剤に特有の安全性の懸念は認められていない。したがって、それらについて、既存品と同様に注意喚起するという申請者の方針は妥当であると判断する。なお、腎機能障害患者を含め、既存品の添付文書において低用量や減量を考慮する旨が注意喚起されている集団への注意喚起の内容については、「7.R.5 用法・用量について」の項で検討する。

#### 7.R.3.2 本剤と既存品の取り違え、誤投与に対する防止策について

申請者は、本剤と既存品との取り違えリスクに対する防止策について、以下のように説明した。本剤と既存品との間で取り違えが起きる可能性があり、取り違えが生じうる状況として、①医師による過誤（本剤と既存品とを相互に取り違えて処方する）、②薬剤師による過誤（調剤時に取り違える、又は患者への交付時に誤った用法・用量を服薬指導する）、③患者による過誤（過去に既存品又は本剤を服用したことがある患者が、本剤又は既存品に切り替えた後に誤った用法・用量で服用する）が想定される。既存品を誤って本剤の用法（1日1回投与）で服用した場合は、意図された用量よりも少ない用量を服用することとなり、安全性の懸念は生じないが、本薬のTG低下効果が減弱する可能性がある。また、本剤を誤って既存品の用法（1日2回投与）で服用した場合は、意図された用量の倍量を服用する過量投与が発生する可能性があるが、臨床試験では本剤0.8 mg/日を反復投与した際の忍容性が確認されていること（「7.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）から、本剤0.4 mgを1日2回服用した場合でも、重大な安全性の懸念が生じる可能性は大きくないと考える。さらに、①～③に記載したような本剤と既存品の取り違えを防止するため、本剤と既存品の製剤及び包装（PTPシート、ボトルのキャップ及びラベル）の色調及びデザインを異なるものとするとともに、本剤の包装には「1日1回」、「徐放錠」又は「徐放性製剤」のいずれかの文字を表示し、誤投与の防止を図る。併せて、本剤と既存品の取り違えを起こさないよう、医療従事者への情報提供も行う予定である。

機構は、本剤が上市された際には、医療現場に用法・用量が異なる既存品と本剤が共に存在することになるため、取り違えに対する防止策として、既存品と本剤の製剤及び包装の色調、デザイン及び表示により識別性を高めるとともに、医療従事者への情報提供も行うとした申請者の方針は妥当と考える。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤が1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が得られる製剤として開発され（「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）、ER-02試験及びER-03試験の結果から、申請者が意図した有効性及び安全性に沿った結果が得られたと判断できることから（「7.R.2 本剤の有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）、本剤の効能・効果は、既存品と同じ「高脂血症（家族性を含む）」とすることが妥当と考える。

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤は1日1回の投与で既存品と同等の有効性及び安全性が得られる製剤として開発された（「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）。CR-01試験において、1日投与量を0.2又は0.4 mg/日と設定すれば、本剤1日1回投与と既存品1日2回投与で本薬の曝露量（AUC）に明らかな違いはないことが示された（「6.R.1 用法・用量の妥当性について」の項参照）。ER-02試験では、本剤の空腹時血清中TGの低下率について既存品を対照とした比較を行い、本剤0.2及び0.4 mgの1日1回投与が、既存品0.1 mgの1日2回投与に劣らないことが示され、また、本剤0.4 mg/日投与によって、本剤0.2 mg/日投与よりも大きなTG低下作用が期待できることが示された（「7.R.2 本剤の有効性について」の項参照）。さらに、ER-03試験では、本剤朝投与群と本剤夕投与群との間で本薬のTGの低下作用に明らかな違いがないことが示された（表11）。安全性に関しては、本剤0.2及び0.4 mg/日について既存品を上回るリスクは示されなかった（「7.R.3 安全性について」の項参照）。

以上より、本剤の推奨用量は既存品と同様に0.2 mg/日を通常用量とし、動脈硬化症疾患の発症・進展の危険因子を考慮して、より高い治療目標を設定する必要がある場合には0.4 mg/日を使用可能とすることが適切であり、また1日のどの時間帯でも投与可能と考える。なお、0.4 mg/日投与の目安をより明確にするため、申請時の用法・用量（案）は以下のように修正する。

#### <用法・用量（案）>

通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度によりなお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.4 mgを1日1回まで増量できとする。

（下線部：申請時から変更、取り消し線部：申請時から削除）

機構は、提出された各臨床試験の結果より、本剤0.2 mgの1日1回投与を既存品の通常用量である0.1 mgの1日2回投与と、本剤0.4 mgの1日1回投与を既存品の最大用量である0.2 mgの1日2回投与とそれぞれ同じ位置付けで使用することは妥当であり、修正後の用法・用量（案）は妥当と考える。

### 7.R.5.2 腎機能障害患者及びスタチン併用患者への投与について

申請者は、eGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の腎機能障害患者及び腎機能検査に関する臨床検査値に異常が認められ且つスタチン併用となる患者への投与について、以下のように説明した。腎機能障害患者において本剤と既存品でPKが異なる可能性は低いと考えられること、及び本剤の臨床試験に組み入れられた腎機能障害患者において既存品と比較して本剤で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったこと（「7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて」の項参照）を踏まえ、これらの患者への本剤投与に際しての注意喚起は既存品と同様にすることが妥当と考える。

また、申請者は、既存品の添付文書において、「eGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。また、最大用量は1日0.2 mgまでとする。」との注意喚起、及び腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者にやむを得ず本剤とスタチンを併用投与する場合は「少量」から投与を開始する旨の注意喚起を設定していることについて、以下のように説明した。既存品の製造販売後臨床試験（PALT02試験、「7.R.3 安全性について」の項参照）におい

て、既存品 0.2 mg/日を高度腎機能障害患者に投与した際に、軽度腎機能障害患者と比べて曝露量の増加は認められず、安全性についても特記すべき問題点は認められなかった。既存品の製造販売後に得られたその他の臨床成績からも、腎機能障害患者で横紋筋融解症の発現リスクが増加する懸念は示されていない。上記の既存品の添付文書での腎障害患者に対しては低用量投与又は投与間隔の延長を行う旨の注意喚起<sup>15)</sup>はフェノフィブラートの添付文書を参考に設定したものであり、既存品の製造販売後に、腎機能障害患者に既存品を通常用量より低い用量から投与開始、又は投与間隔を延長して投与した事例、並びに腎機能検査に関する臨床検査値に異常が認められ且つスタチン併用の患者に通常用量より低い用量から投与開始した事例は確認できず、そのような使い方の適切性を示す追加のデータも得られていない。したがって、eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者については、既存品の通常用量である 0.2 mg/日は投与可能であるが、投与経験は限られていることを踏まえると、通常用量より増量しないことが適切と考える。また、腎機能検査に関する臨床検査値に異常が認められる患者にやむを得ず本薬とスタチンを併用する場合は、定期的に腎機能検査等を実施すれば、通常用量で投与開始することは可能と考える。

以上より、本剤の添付文書では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者については、横紋筋融解症があらわれることがある旨注意喚起した上で、当該患者に投与する場合には通常用量より増量しないよう注意喚起を行う。また、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者にやむを得ず本剤とスタチンを併用する場合は、定期的に腎機能検査等を実施し、腎機能の悪化を認めた場合は直ちに本剤の投与を中止する旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績からは、腎機能障害患者において、既存品と比較して本剤で明らかに有害事象の発現割合が高くなるような傾向は認められていない。したがって、腎機能障害患者への投与について、既存品での注意喚起に追加すべき点はないと判断する。既存品の製造販売後の情報も踏まえると、eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者に本剤の通常用量を投与することは可能と考えるが、増量を行わないことが適切であり、申請者の方針は、現時点では妥当と判断する。また、腎機能検査に関する臨床検査値に異常が認められ且つスタチン併用となる患者について、既存品と同様に定期的に腎機能検査を実施すること等の注意喚起を順守すれば、本剤の通常用量で投与開始することは可能と判断する。

### 7.R.5.3 肝機能障害患者及び併用注意に設定されている薬剤で治療中の患者への投与について

申請者は、既存品の添付文書において投与用量の減量を考慮する旨の注意喚起を設定している「肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者等）又は肝障害の既往歴のある患者」及び「併用注意に設定されている薬剤（クロピドグレル、クラリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害剤）で治療中の患者」への投与について、以下のように説明した。

#### ① 肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者等）又は肝障害の既往歴のある患者

既存品の複数の臨床試験の投与期間 12 週及び 52 週の併合解析の結果から、本薬による肝機能障害の発現リスクはフェノフィブラートを上回るものではないと考えた。しかしながら、肝機能障害患者及び

<sup>15)</sup> 既存品の初回承認時（2017 年）は「急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は低用量から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること」とされていた。

正常肝機能被験者を対象に、既存品 0.2 mg 単回投与時の PK を評価することを目的として実施された臨床試験（K-877-10 試験）において、Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者及び脂肪肝を有する患者では正常肝機能被験者と比較して本薬の曝露量の上昇が認められたことや、肝機能障害患者での安全性の検討データは限定的であったことを踏まえ、既存品は初回承認時に、フェノフィブラートと同様の、必要に応じて減量を考慮する旨の注意喚起を設定した。

肝機能障害患者（肝脂肪高値、ALT 高値又は肝硬度高値の NAFLD 患者）を対象に、プラセボ又は既存品 0.4 mg/日を 72 週間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、既存品の製造販売後に実施された臨床試験（K-877-FL-01 試験）において、プラセボ群と比較して既存品 0.4 mg/日群で有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。また、既存品 0.4 mg/日群ではプラセボ群と比較して肝機能検査値や肝硬度が悪化する所見は示されず、本薬の曝露量の増加が懸念される肝障害患者においても、既存品 0.4 mg/日の安全性の懸念は認められず、肝障害のリスクは増加しないと考えた。

以上より、既存品の製造販売後の情報並びに本剤の PK プロファイル及び肝臓への検討結果（「7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて」の項参照）を踏まえると、本剤を肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者等）又は肝障害の既往歴のある患者に投与する際には、患者の状態を慎重に観察した上であれば通常用量である 0.2 mg/日より低用量での投与を考慮する必要はないと考える。

## ② 併用注意に設定されている薬剤（クロピドグレル、クラリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害剤）で治療中の患者

本薬との臨床薬物相互作用試験において、併用投与により本薬単独投与と比較して本薬の曝露量が約 2 倍に増加することが示唆されたこと等から、上記の薬剤と本薬を併用する場合は、必要に応じて本薬の減量を考慮する旨の注意喚起を既存品の初回承認時に設定した。

TG 高値且つ HDL-C 低値で心血管リスクが高い 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ又は既存品 0.4 mg/日を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として実施された製造販売後臨床試験（PROMINENT 試験）において、クロピドグレル併用例と非併用例の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。したがって、既存品とクロピドグレル等との併用により本薬の曝露量が約 2 倍に増加するが、クロピドグレル併用時における既存品 0.4 mg/日の安全性の懸念は認められないと考えた。

以上より、既存品の製造販売後の情報及び本剤の PK プロファイルを踏まえると、本剤とクロピドグレル等の併用注意に設定されている薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察した上であれば通常用量である本剤 0.2 mg/日より低用量での投与を考慮する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。既存品の製造販売後の情報を踏まえると、既存品 0.2 mg/日を投与可能な「肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変のある患者等）又は肝障害の既往歴のある患者」及び「併用注意に設定されている薬剤（クロピドグレル、クラリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害剤）で治療中の患者」については、既存品と同様に患者の状態を慎重に観察しながら、本剤 0.2 mg/日を投与することは可能と判断する。ただし、既存品を 0.2 mg/日より減量して投与することが適切と判断される患者には本剤は投与せず、本剤以外の選択肢を考慮する必要がある。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。下記の理由から、現時点で本剤の製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考える。したがって、通常の医薬品

安全性監視活動の実施に加え、既存品で実施予定の有効性に関する調査・試験として製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）に本剤処方例も組み入れて継続することにより、本剤の製造販売後における各安全性検討事項のリスク評価は可能である。

- 本剤の安全性プロファイルは既存品と同様であることが示されている。
- 現在継続中である既存品の特定使用成績調査（長期使用）に 3674 例（2022 年 7 月 2 日時点）が登録され、安全性の懸念は認められていない。
- 既存品の最新の安全性定期報告（第 7 回）では、集約された安全性情報等から「使用上の注意」等の改訂が必要となるリスクは示されていない。
- 既存品の自発報告を含む市販後安全性情報から、「筋肉痛」、「発疹」、「そう痒」について既存品の添付文書の副作用の項に追記したものの、これらの事象は本剤の添付文書にも予め記載し注意喚起を行う。
- 既存品の有効性に関する調査・試験として実施準備中の製造販売後データベース調査（心血管イベント調査、MID-NET を利用予定）に本剤使用例（700 例程度を想定）も追加することで、心血管イベントのほか、腎機能、肝機能等の臨床検査値（血清 Cr、AST、ALT、CK 等）や血清脂質値（TG、LDL-C 等）を収集できると想定される。

機構は、申請者の説明に加え、本剤（1 日 1 回投与）と既存品（1 日 2 回投与）を 4 週間反復投与した際の曝露量（AUC）に明らかな違いはなく（「6.R.1 用法・用量の妥当性について」の項参照）、PK の観点から、本剤の潜在的リスクが既存品を上回る可能性は低いと考えられること、本剤で既存品よりリスクが高まるような患者集団も想定されないことも踏まえ、製造販売後の検討事項に関する申請者の方針は妥当と考える。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、フィブラート系薬剤の投与対象となる高脂血症（家族性を含む）に対する本品目の有効性は既存品と同程度であることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、フィブラート系薬剤の投与対象となる高脂血症治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 5 月 11 日

### 申請品目

[販 売 名] パルモディア XR 錠 0.2 mg、同 XR 錠 0.4 mg  
[一 般 名] ペマフィブラート  
[申 請 者] 興和株式会社  
[申請年月日] 令和 4 年 9 月 12 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

以下の項においては、特に断りのない限り、パルモディア錠 0.1 mg を別記に示すとおり「既存品」と表記する。

#### 1.1 本剤の臨床的位置付けについて

既存品の投与対象となるような TG が高値を示す脂質異常症患者における治療の選択肢の一つとして本剤を臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 本剤の有効性について

専門委員より以下の意見が出された上で、本剤 0.2 及び 0.4 mg/日はいずれも既存品の通常用量に劣らない TG 低下作用が期待でき、本剤 0.2 mg/日から 0.4 mg/日へ増量することでさらなる TG 低下が期待できるとした機構の判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.2 本剤の有効性について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

- 既存品について、製造販売後臨床試験 (PROMINENT 試験) において心血管イベントの抑制効果は示されなかったこと (N Engl J Med 2022; 387: 1923-34) 等を踏まえると、心血管イベント抑制のための高 TG 血症改善という点では、本薬の臨床的有用性は他の既存のフィブラート系薬剤と同様に明らかではないものの、急性膵炎予防のための高 TG 血症の改善という点で本薬は有用である。

#### 1.3 安全性について

既存品と比較して本剤に特有の安全性の懸念は認められていないとした機構の判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。また、既存品の製造販売後臨床試験 (PROMINENT 試験) においてプラセボ群と比較して本薬群で



静脈血栓症（肺血栓塞栓症を含む、以下、同様）や慢性腎臓病の発現割合が高かったこと（N Engl J Med 2022; 387: 1923-34）、類薬であるフェノフィブラートの無作為化比較試験においても血清 Cr 値の上昇、肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の発現リスクが示唆されたこと（Lancet 2006; 366: 1849-61）等から、本薬投与時の血清 Cr 値の上昇や静脈血栓症を副作用として情報提供する必要性を検討すべきとの意見、及び静脈血栓症の発現状況について引き続き情報収集が必要との意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、既存品の製造販売後臨床試験（PROMINENT 試験）の総括報告書が完成次第、当該成績を精査し、本薬投与によるリスクとして血清 Cr 値の上昇及び静脈血栓症についての注意喚起の可否を判断する必要があると考える。また、機構は、本薬投与時の静脈血栓症の発現状況に関する情報が製造販売後において適切に収集されるよう方策を講じることを申請者に求め、申請者は、既存品及び本剤で実施予定の製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）（表 18 参照）により、主要評価項目である心血管イベントの他、静脈血栓症の発現状況についても探索的な情報収集が可能であると回答した。

本剤と既存品との取違いリスクに対する防止策について、既存品と本剤の製剤及び包装の色調及びデザインの工夫並びに医療従事者への情報提供を行うことは適切とした機構の判断を含め、審査報告（1）「7.R.3.2 本剤と既存品の取り違い、誤投与に対する防止策について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.4 用法・用量について

審査報告（1）「7.R.5.1 用法・用量の妥当性について」の項に示した修正後の用法・用量（案）は妥当とした機構の判断、及び eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能障害患者に本剤の通常用量を投与することは可能と考えるが、増量を行わないことが適切とした機構の判断を含め、審査報告（1）「7.R.5 用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

既存品の製造販売後に得られたデータ等を考慮すると、通常の医薬品安全性監視活動の実施に加え、既存品で実施予定の有効性に関する調査・試験として製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）に本剤処方例も組み入れて継続することにより、本剤の製造販売後における各安全性検討事項のリスク評価することが適切とした機構の判断を含め、審査報告（1）「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・横紋筋融解症	・LDL-コレステロール値の上昇	・肝機能障害患者 ・腎機能障害患者 ・75歳以上の高齢者 ・長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における長期投与時の有効性 ・心血管イベント抑制効果		

本申請に伴う変更はなし

表 18：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（長期使用）【既存品】 ・製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【既存品】	・特定使用成績調査（長期使用）【既存品】 ・製造販売後データベース調査（心血管イベント調査）【既存品、本剤】 ・製造販売後臨床試験（心血管アウトカム試験）【既存品】	該当なし

下線部：本申請での追記箇所

### 1.6 [ ] の [ ] に係る規格及び試験方法について

機構は、追加で設定された [ ] の [ ] に係る規格及び試験方法（ [ ] 法）について、提出されたロット分析結果等を踏まえると妥当であると判断した。以上及び審査報告（1）における検討を踏まえ、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 1.7 市販予定製剤（本剤 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠）と ER-02 試験で用いられた製剤（本剤 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠）の BE について

審査報告（1）の作成時点において実施中であった溶出試験の結果が提出され、機構は、当該結果に基づき、本剤 0.2 mg 錠及び 0.4 mg 錠について、市販予定製剤と ER-02 試験で用いられた製剤はいずれも生物学的に同等であると判断した。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
10	18	空腹時血清 TG が 150 mg/dL の場合	空腹時血清 TG が 150 mg/dL 以上の場合
16	表 16	ER-02 試験 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 重篤な有害事象 本剤 0.4 mg/日 <u>1.0 (1)</u> 、既存品 0.2 mg/日 <u>0 (0)</u>	ER-02 試験 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上 重篤な有害事象 本剤 0.4 mg/日 <u>0 (0)</u> 、既存品 0.2 mg/日 <u>1.0 (1)</u>
20	6	（肝脂肪高値、ALT 高値又は肝硬度高値の NAFLD 患者）	（肝脂肪高値、ALT 高値及び肝硬度高値の NAFLD 患者）

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和7年7月2日まで）と設定する。

#### [効能・効果]

高脂血症（家族性を含む）

#### [用法・用量]

通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により、1回0.4 mgを1日1回まで増量できる。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-12h</sub>	—	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC <sub>0-24h</sub>	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CCr	Creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine Kinase	クレアチンホスホキナーゼ
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cr	Creatinine	クレアチニン
CS	Compound Symmetry	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
MedDRA SMQ	MedDRA preferred term standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
MID-NET	Medical Information Database Network	—
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
non HDL-C	Non high density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール以外のリポタンパクコレステロール
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PTP	Press through pack	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
RH	Relative humidity	相対湿度
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセライド

t <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
ULN	Upper limits of normal	基準値上限
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
含量違い BE ガイドライン	—	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
既存品	—	パルモディア錠 0.1 mg
クロピドグレル	—	クロピドグレル硫酸塩
CR-01 試験	—	K-877-CR-01 試験
ER-02 試験	—	K-877-ER-02 試験
ER-03 試験	—	K-877-ER-03 試験
処方変更 BE ガイドライン	—	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)
スタチン	—	ヒドロキシメチルグルタリル-コエンザイム A 還元酵素阻害剤
本剤	—	パルモディア ER 錠、パルモディア XR 錠
本薬	—	ペマフィブラート