

審査報告書

令和8年1月6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7年2月28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 (6) 新用量医薬品
[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 LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチンによる治療が適さない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、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)

(変更なし)

[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、トリグリセライド又は LDL-コレステロール 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。

(下線部追加)

審査報告（1）

令和7年11月10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 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7年2月28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）

（変更なし）

[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、トリグリセライド又は LDL-コレステロール 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。

（下線部追加）

[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	1
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
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	9
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	10

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本薬は、フィブラート系薬剤として開発された PPAR α アゴニストであり、本邦では、本薬を有効成分とする即放錠である「パルモディア錠 0.1 mg」、及び徐放錠である本剤が「高脂血症（家族性を含む）」の効能・効果で承認されている。なお、本剤は本邦を除くいずれの国又は地域でも承認されていない。

本剤は、既承認時に TG 低下を主な作用として評価されたが、今般、国内臨床試験の成績に基づき、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症に対する、LDL-C 低下を目的とした投与に係る用法・用量を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」はパルモディア錠及び本剤の承認時に評価済みであることから、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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はパルモディア錠及び本剤の承認時に評価済みであることから、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

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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

本申請は新用量に係るものであるが、「臨床薬理試験に関する資料」はパルモディア錠及び本剤の承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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 1 に示す 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する主な評価資料

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	K-877-ER-04	Ⅲ	LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者	71 例	プラセボ、本剤 0.2 又は 0.4 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（K-877-ER-04 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間：2023年8月～2024年8月）

LDL-C 高値かつTG 正常値でスタチン不耐¹⁾の脂質異常症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された〔目標症例数²⁾：60 例（各群 20 例）〕。

組み入れられた患者は、LDL-C（Friedewald 式³⁾、特記がない限り以下同様）のベースライン値（140 mg/dL 未満又は以上）及びエゼチミブ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。

用法・用量は、投与開始前 8 週間以内のスクリーニングの後、12 週間の治療期に、プラセボ、本剤 0.2 mg 又は 0.4 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与タイミング（朝又は夕、食前又は食後）は試験期間を通じて統一された。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上のスタチン不耐の脂質異常症患者とされた。

- スクリーニング検査時の空腹時 TG が 150 mg/dL 未満。
- スクリーニング検査時の LDL-C が、JAS ガイドライン 2022 年版に基づく各リスク区分において、以下の基準を満たす。
 - 一次予防の低リスクに該当する場合、160 mg/dL 以上
 - 一次予防の中リスクに該当する場合、140 mg/dL 以上
 - 一次予防の高リスクに該当する場合、120 mg/dL 以上
 - 二次予防に該当する場合、120 mg/dL 以上

なお、試験期間中、他の脂質異常症治療薬について、スタチン、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、PCSK9 阻害剤及び持続型 LDL-C 低下 siRNA 製剤の併用は禁止された。

無作為化された 71 例（プラセボ群 24 例、本剤 0.2 mg 群 23 例、本剤 0.4 mg 群 24 例、以下同順）に試験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、主要評価項目について、治療期 4 週、8 週又は 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 68 例（24 例、21 例、23 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 9 例（0 例、5 例、4 例）であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性について、主要評価項目である投与 4、8 及び 12 週時の LDL-C のベースライン⁴⁾からの変化率は、表 2 のとおりであり、本剤 0.2 mg 群及び本剤 0.4 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

¹⁾ スタチンによる治療を受けたことがあり、いずれのスタチンでも有害事象により投与中止又は減量に至っている患者が組み入れられた。

²⁾ 本薬及びフェノフィブラートの臨床試験成績を参考に、主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率について、本剤 0.2 mg 群とプラセボ群の差を 20%、本剤 0.4 mg 群とプラセボ群の差を 25%、各群の個体間分散を 300、個体内分散を 100 と仮定した。有意水準 5%（両側）、中止割合を 5%とすると、本剤 0.2 mg 群のプラセボ群に対する優越性、及び本剤 0.4 mg 群のプラセボ群に対する優越性をいずれも示す確率を 90%以上とするために必要な症例数は 60 例（各群 20 例）であった。

³⁾ TG が 400 mg/dL を超えた場合は、直接法の値を代入することとされた。

⁴⁾ スクリーニング検査時及び治療期 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 週時の値のみ場合は治療期 0 週時の値をベースライン値とした。

表2 投与4、8及び12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ群	本剤0.2 mg 群	本剤0.4 mg 群
ベースライン (mg/dL) ^a	184.82±36.51 (24)	174.27±35.78 (21)	171.10±27.55 (23)
投与4週時 (mg/dL) ^a	182.57±34.34 (24)	138.51±39.43 (21)	124.07±17.98 (23)
投与8週時 (mg/dL) ^a	181.33±31.27 (24)	141.49±47.15 (20)	126.82±23.14 (21)
投与12週時 (mg/dL) ^a	181.70±30.72 (24)	142.60±47.93 (18)	134.18±25.96 (20)
変化率 (%) ^b	-0.35 [-4.17, 3.46]	-20.00 [-24.09, -15.92]	-24.82 [-28.76, -20.88]
プラセボ群との差 (%) ^b	-	-19.65 [-25.26, -14.04]	-24.47 [-30.00, -18.94]
p 値 ^c	-	<0.001	<0.001

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値 [95%CI] (投与群を因子、ベースライン値及びエゼチミブ併用の有無を共変量、治療期4、8及び12週時を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析より求めた投与4、8及び12週時の平均的な変化率)

c : 有意水準5% (両側)、検定の多重性は固定順序法 (本剤0.4 mg 群、本剤0.2 mg 群の順にプラセボ群と比較) により調整された。

副次評価項目であるTC、TG、HDL-C及びnon HDL-Cのベースラインからの変化率は、表3のとおりであった。

表3 投与4、8及び12週時のTC、TG、HDL-C及びnon HDL-Cのベースラインからの変化率（FAS）

		プラセボ群 (24例)	本剤0.2 mg 群 (21例)	本剤0.4 mg 群 (23例)
TC	ベースライン (mg/dL) ^a	274.9±35.6	261.4±36.9	260.2±33.9
	変化率 (%) ^b	-0.9 [-3.6, 1.8]	-15.4 [-18.3, -12.5]	-18.3 [-21.1, -15.5]
TG	ベースライン (mg/dL) ^a	99.4±23.8	108.8±35.2	99.5±29.8
	変化率 (%) ^b	0.3 [-5.6, 6.2]	-36.4 [-42.9, -30.0]	-37.4 [-43.5, -31.2]
HDL-C	ベースライン (mg/dL) ^a	70.2±13.4	65.4±16.4	69.2±19.2
	変化率 (%) ^b	-1.3 [-5.3, 2.8]	4.6 [0.2, 8.9]	6.3 [2.1, 10.4]
non HDL-C	ベースライン (mg/dL) ^a	204.7±36.7	196.0±39.9	191.0±28.1
	変化率 (%) ^b	-0.6 [-4.3, 3.1]	-22.0 [-26.0, -18.0]	-26.2 [-30.1, -22.4]

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値 [95%CI] (投与群を因子、ベースライン値及びエゼチミブ併用の有無を共変量、治療期4、8及び12週時を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析より求めた投与4、8及び12週時の平均的な変化率)

安全性について、有害事象の発現状況は表4のとおりであった。

表4 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (24例)	本剤0.2 mg 群 (23例)	本剤0.4 mg 群 (24例)
すべての有害事象	37.5 (9)	47.8 (11)	54.2 (13)
主な有害事象 ^a			
上咽頭炎	12.5 (3)	8.7 (2)	4.2 (1)
挫傷	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)
尿潜血陽性	0 (0)	0 (0)	8.3 (2)

% (例数)

a : いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 0.2 mg 群で 1 例（プロトロンビン時間延長）に認められたが、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 0.2 mg 群で 5 例（冠動脈狭窄、血中 CK 増加、腱痛、頭痛、色素沈着障害が各 1 例）、本剤 0.4 mg 群で 4 例（動悸・無力症・血圧上昇、潰瘍性大腸炎、悪心、胃腸炎が各 1 例）に認められたが、いずれも重篤な事象ではなかった。なお、冠動脈狭窄、動悸・無力症・血圧上昇、悪心、潰瘍性大腸炎は治験薬との因果関係が否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発の経緯について

申請者は、以下のように説明した。脂質異常症患者では動脈硬化性疾患の予防のために LDL-C を管理目標値よりも低値に維持することが重要であり、スタチンが国内外の診療ガイドラインで第一選択薬として推奨されている。しかしながら、副作用等の理由から、スタチンの投与継続が困難なスタチン不耐の患者が一定割合で存在する。これらの患者では PCSK9 阻害剤、エゼチミブ等が治療選択肢になるが、PCSK9 阻害剤は注射剤であることによる患者負担等の課題があり、エゼチミブは単独治療では LDL-C を管理目標値以下に維持することが難しい等の課題がある。

本剤は、TG 低下効果に基づき高脂血症を適応として承認されているが、TG 高値の脂質異常症患者を対象とした臨床試験では、本剤投与による LDL-C の上昇が認められていた（「パルモディア XR 錠 0.2 mg、同 XR 錠 0.4 mg」審査報告書（令和 5 年 5 月 12 日）参照）。一方で、本剤は LDL-C の前駆物質である VLDL の産生を低下させる等の作用機序を有すること、及び本薬の複数の臨床試験の事後的な解析から、LDL-C 高値かつ TG 正常値の集団では LDL-C 低下効果が示唆されたことから、当該集団であれば本剤による LDL-C 低下効果が期待できると考えた。

以上より、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者に対する治療選択肢の 1 つとして、本剤の開発を行った。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（K-877-ER-04 試験）において、主要評価項目である投与 4、8 及び 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率は表 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤各用量群の優越性が示され、本剤 0.4 mg 群では本剤 0.2 mg 群と比較して大きな LDL-C の低下が認められた。投与 4 週、8 週及び 12 週時の LDL-C（平均値）が管理目標値を達成した患者の割合は、プラセボ群で 4.2%（1/24 例）、本剤 0.2 mg 群で 57.1%（12/21 例）、本剤 0.4 mg 群で 43.5%（10/23 例）であり、プラセボ群と比較して本剤各用量群が高かった。他の脂質パラメータ（TC、TG、HDL-C 及び non-HDL-C）の結果は表 3 のとおりであり、本剤により各脂質パラメータが悪化する傾向は示されなかった。

エゼチミブ併用の有無別の部分集団別解析の結果は表 5 のとおりであり、エゼチミブ併用の有無によらず、全体集団と同様の LDL-C の低下傾向が認められた。

表 5 K-877-ER-04 試験におけるエゼチミブ併用の有無別の投与 4、8 及び 12 週時の
LDL-C のベースラインからの変化率 (%) (FAS)

		プラセボ群 (24 例)	本剤 0.2 mg 群 (21 例)	本剤 0.4 mg 群 (23 例)
エゼチミブ 非併用	ベースライン (mg/dL) ^a	181.36±27.73 (18)	181.53±37.59 (16)	177.95±25.03 (18)
	変化率 (%) ^b	-0.46 [-4.86, 3.93]	-18.55 [-23.26, -13.84]	-25.29 [-29.73, -20.84]
	プラセボ群との差 (%) ^b	-	-18.08 [-24.51, -11.66]	-24.82 [-31.07, -18.57]
エゼチミブ 併用	ベースライン (mg/dL) ^a	195.20±57.84 (6)	151.04±14.64 (5)	146.46±23.27 (5)
	変化率 (%) ^b	0.05 [-7.65, 7.75]	-24.70 [-33.31, -16.09]	-23.23 [-31.92, -14.54]
	プラセボ群との差 (%) ^b	-	-24.75 [-36.52, -12.99]	-23.28 [-35.14, -11.42]

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値 [95%CI] (投与群を因子、ベースライン値を共変量、治療期 4、8 及び 12 週時を繰返し時点とした繰返し測定型共分散分析より求めた投与 4、8 及び 12 週時の平均的な変化率)

また、TG 高値の脂質異常症患者を対象とした既承認時の臨床試験において、本剤投与による LDL-C の上昇が認められていたことから、LDL-C 高値の脂質異常症患者における LDL-C 上昇のリスクについて検討した。K-877-ER-04 試験において、投与 4、8 又は 12 週時のいずれかの時点で LDL-C がベースラインより 5%以上上昇した患者は、プラセボ群、本剤 0.2 mg 群及び本剤 0.4 mg 群でそれぞれ 11/24 例 (45.8%)、1/23 例 (4.3%) 及び 2/24 例 (8.3%) であった。本剤群の 3 例のいずれにおいても、LDL-C がベースラインより 5%以上上昇したのは 1 時点のみであり、LDL-C の変化率は最大で 12.59%であった。また、これらの患者に LDL-C 上昇に関連する共通の患者背景は認められず、治験薬の中止及び LDL-C 低下のための追加の措置は実施されなかった。

機構は、K-877-ER-04 試験の結果から、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。また、一部の患者で本剤の投与後に LDL-C の上昇が認められたものの、いずれも一過性の上昇であり、上昇の程度についても問題がないことを確認した。なお、本剤の投与対象及び LDL-C 上昇に係る注意喚起の必要性に関する判断は、7.R.4 項に記載する。

7.R.3 安全性について

申請者は、臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。K-877-ER-04 試験における有害事象の発現状況は、表 4 のとおりであり、本剤 0.2 mg 群、本剤 0.4 mg 群及びプラセボ群の間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

横紋筋融解症⁵⁾に関連する事象、及び肝機能障害⁶⁾に関連する事象の発現状況は表 6 のとおりであり、発現した事象はいずれも軽度であった。したがって、横紋筋融解症及び肝機能障害について、既承認時と比較してリスクの増加は示されていないことから、引き続き添付文書の重大な副作用の項に記載し、注意喚起することが適切と考える。

また、ベースラインの腎機能別の有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。腎機能障害を有する患者数は限られており、検討に限界はあるものの、本剤 0.2 mg 群で認められた 4 例 7 件の有害事象 (下

⁵⁾ MedDRA SMQ 「横紋筋融解症/ミオパチー」

⁶⁾ MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」

痢、頭痛、末梢性ニューロパチー、血尿、皮脂欠乏性湿疹が各1例1件、色素沈着障害が1例2件)について、重篤な事象は認められず、色素沈着障害⁷⁾を除いていずれも回復したことから、腎機能障害を有する患者においても、新たな注意喚起が必要となるようなリスクは示唆されていないと考える。

既承認効能に係る本剤の製造販売後データからも、本剤の安全性について新たに懸念されるような事象は報告されていない。

表6 横紋筋融解症に関連する事象、及び肝機能障害に関連する事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (24例)	本剤 0.2 mg 群 (23例)	本剤 0.4 mg 群 (24例)
横紋筋融解症に関連する事象	0 (0)	4.3 (1)	4.2 (1)
血中CK増加	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)
着色尿	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
肝機能障害に関連する事象	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)
プロトロンビン時間延長	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)

% (例数)

表7 腎機能別のすべての有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

eGFR : 60 mL/min/1.73 m ² 未満 ^a			eGFR : 60 mL/min/1.73 m ² 以上 ^a		
プラセボ群 (2例)	本剤 0.2 mg 群 (7例)	本剤 0.4 mg 群 (3例)	プラセボ群 (22例)	本剤 0.2 mg 群 (16例)	本剤 0.4 mg 群 (21例)
0 (0)	57.1 (4)	0 (0)	40.9 (9)	43.8 (7)	61.9 (13)

% (例数)

a : ベースライン

機構は、以上の検討結果を踏まえ、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者に対する本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、TG 高値の脂質異常症患者に対する承認時に注意が必要と判断された事象であり、安全性は許容可能と判断する。

7.R.4 投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について

① 本剤の投与対象及び臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明した。LDL-C 低下効果に基づき本剤の有効性が検証されたのは、K-877-ER-04 試験で対象とされた LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の条件を満たした脂質異常症患者であることから、本剤の投与が推奨されるのは K-877-ER-04 試験と同一の患者集団であると考えられる。

本剤は、当該患者集団において、スタチン不耐の脂質異常症患者に投与可能な薬剤 (PCSK9 阻害剤、エゼチミブ等) と同様の臨床的位置付けで使用されることが考えられる。

② 家族性 HC 患者への投与について

申請者は、以下のように説明した。家族性 HC 患者のうち HeFH 患者については、K-877-ER-04 試験では本剤 0.4 mg 群に 3 例が組み入れられ、3 例の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は投与 4、8 及び 12 週時でそれぞれ、-23.52%、-25.01%及び-20.04%であり、全体集団と同様の LDL-C 低下効果が認められた。したがって、HeFH 患者を本剤の投与対象とすることは可能と考える。

⁷⁾ 観察終了時点で回復見込みであった。

HoFH 患者については、K-877-ER-04 試験に組み入れられなかったことから、本剤による LDL-C 低下効果は不明であるものの、LDL-C の前駆物質である VLDL の産生を低下させる等の本剤の作用機序を踏まえると、一定の治療効果が認められる可能性はある。スタチン不耐の HoFH 患者における治療選択肢は限られることも踏まえると、HoFH 患者を本剤の投与対象とすることは許容されると考える。

機構は、以下のように考える。LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者を対象とした K-877-ER-04 試験の結果、LDL-C 低下効果に基づき本剤の有効性が検証された。また、本剤では、TG 高値の脂質異常症患者を対象とした既承認時の臨床試験において LDL-C の上昇が認められていた背景があるものの（7.R.1 項参照）、K-877-ER-04 試験において LDL-C の上昇が問題となる症例は認められなかった（7.R.2 項参照）。したがって、LDL-C 低下を目的として本剤を投与する場合の投与対象を、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者と設定することは適切と考える。しかしながら、当該試験での検討例数は限られていることから、引き続き添付文書において、投与中は定期的な LDL-C 値の検査を実施する旨を注意喚起する必要がある。

LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者において、スタチン不耐の脂質異常症患者に使用可能な既承認薬と本剤の有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本剤と上記の既承認薬との使い分けは不明であり、医療現場において、投与前の TG 値に加え、各薬剤の安全性プロファイル、投与経路等を考慮し、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものと想定される。

また、臨床試験に登録された HeFH の患者数は限られていたものの、HeFH 患者に対し一定の有効性が示唆されたことから、HeFH 患者を本剤の投与対象とすることは可能である。HoFH 患者について、本剤を投与した臨床試験成績は得られていないものの、本剤の作用機序を踏まえると HoFH 患者に対し一定の治療効果が認められる可能性はあると考えられ、LDL アフェレーシス等で治療中の HoFH 患者に対する治療選択肢を増やすことは重要と考えられることから、HoFH 患者に対し、治療上やむを得ない場合に限り補助的に使用する薬剤として本剤を投与することは許容可能と判断する。

以上より、効能・効果は既承認時と同様に「高脂血症（家族性を含む）」とした上で、効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが妥当と判断する。

[効能・効果に関連する注意]（本申請に係る関連注意の抜粋、下線部追加）

- LDL-コレステロールのみが高い高脂血症に対し、第一選択薬とはしないこと（HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用が適さない患者を除く）。
- LDL-コレステロールの低下を目的として投与する場合には、以下に注意すること。
 - LDL-コレステロールが高くトリグリセライドが正常値であり、以下に示す HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療が適さない患者に使用すること。
 - ・ 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用が困難な患者
 - ・ HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用が禁忌とされる患者
 - 臨床試験に組み入れられた患者の LDL-コレステロール値及びトリグリセライド値について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

- 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないことから、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

7.R.5 用法・用量について

機構は、K-877-ER-04 試験の結果から、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者における本剤による LDL-C 低下効果、及び本剤 0.4 mg 投与では本剤 0.2 mg 投与より大きな LDL-C 低下効果が期待でき、安全性についても用量間での特段の差異がないことを確認した。したがって、本剤の通常用量を 0.2 mg とした上で、心血管疾患の発症・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り、更なる LDL-C の低下を要する場合に 0.4 mg に増量とすることは可能と判断した。以上より、本剤の用法・用量を申請どおり設定することは妥当と判断する。また、K-877-ER-04 試験の結果、腎機能障害患者において横紋筋融解症の発現は認められなかったものの、検討した症例数が限られており、既承認時と同様のリスクは否定できないことから、引き続き eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害患者において投与する場合は、通常用量より増量しないよう注意喚起することが適切である。

[用法・用量] (下線部追加)

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、トリグリセライド又は LDL-コレステロール 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は通常の医薬品安全性監視活動以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチン不耐の脂質異常症患者に対する本剤の投与において新たな安全性上の検討課題は認められていないことから (7.R.3 項参照)、現時点で新たに製造販売後調査を実施せず、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集するとして申請者の方針は妥当と判断する。

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書面による調査を実施した。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、本品目の LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチンによる治療が適さない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考える。本品目は LDL-C 高値かつ TG 正常値でスタチンによる治療が適さない高脂血症治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤の投与対象及び添付文書における注意喚起の内容等については、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 8 年 1 月 6 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 7 年 2 月 28 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。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、投与対象、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。

[効能・効果]

高脂血症 (家族性を含む)

(変更なし)

[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、トリグリセライド又は LDL-コレステロール 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。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
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
HC	Hypercholesterolemia	高コレステロール血症
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
JAS ガイドライン	—	動脈硬化性疾患予防ガイドライン
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポタンパク
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
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	non-HDL コレステロール
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
siRNA	Small interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセライド
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害剤
本剤	—	パルモディア XR 錠
本薬	—	ペマフィブラート