

対面助言記録

令和4年8月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」といい、相談申込者である興和株式会社の担当者を「相談者」という。本相談においては専門協議が実施され、機構の判断は専門委員に支持された。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。

記

受付日・受付番号	令和4年3月23日・#RPI117
一般名	ペマフィブラート
相談区分	医薬品添付文書改訂相談
相談申込者	興和株式会社
担当部（担当分野）	新薬審査第二部（第2分野）

相談事項 パルモディア錠 0.1 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書にて追加の医薬品安全性監視活動として計画した「腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験」（PALT02試験、以下、「本試験」）が終了したので、その結果を添付文書に反映させることの可否について相談するとともに、反映させることが可能な場合、改訂案の妥当性について相談したい。

(1) 相談事項の概略

ペマフィブラート（販売名：パルモディア錠 0.1 mg）の概要、相談に至った経緯等は、別添1のとおりである。

(2) 相談事項に対する機構の意見

本試験において、高度腎機能障害患者でのペマフィブラートの曝露量が腎機能障害の程度がより軽い患者と比較して高くはないことが確認されたこと（別添1の「2.1 薬物動態の成績」）、並びに本試験及び本剤の製造販売後における横紋筋融解症に関連する有害事象の発現状況（別添1の「2.2 安全性の成績」及び「3 製造販売後の安全性情報」）から、高度腎機能障害患者への投与を禁忌のままとしないことが妥当と考える。したがって、「血清クレアチニン値が

2.5 mg/dL 以上又はクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満の腎機能障害のある患者」を禁忌から削除することを含め、別添 2 のとおり本剤の添付文書を改訂することは受入れ可能である。ただし、高度腎機能障害患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、添付文書改訂後も高度腎機能障害と横紋筋融解症に関連する副作用の関係について情報収集し、安全性定期報告において、当該内容を報告する必要があると考える。

(3) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見を了解した。高度腎機能障害と横紋筋融解症に関連する副作用の関係について通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、横紋筋融解症が発現した症例に対しては詳細な調査を実施する。また、実施中の特定使用成績調査（長期使用）において情報が得られた場合には、併せて考察する。上記の内容は安全性定期報告において報告する。

以上

令和 4 年 9 月 12 日

パルモディア錠 0.1mg の添付文書改訂相談について

興和株式会社

1. 相談に至った経緯

2019 年 9 月、一般社団法人 日本動脈硬化学会（以下、日本動脈硬化学会）は厚生労働省へペマフィブラートの添付文書の記載内容の見直しを要望した。その要望の中で、日本動脈硬化学会は、高トリグリセライド（TG）血症患者に対し、TG の低下を目的として使用されているフィブラート系薬・選択的 PPAR α モジュレーターの中には、主として胆汁中に排泄されるにも関わらず、添付文書には腎機能に問題がある場合に使用を制限する旨の記載がなされているものがあり、これらの記載により本来使用されるべき患者に薬剤が投与できず、脂質異常症改善の恩恵を受けられないという不利益が生じていることの問題に触れ、主に胆汁中に排泄され腎機能低下者に対して投与可能な薬物動態プロファイルを有するペマフィブラートの添付文書の記載内容の見直しを要望した。

その後、日本動脈硬化学会は厚生労働省と検討を重ねた結果、新たな知見を得る手段として、高度腎機能障害患者を対象とした臨床試験の実施を厚生労働省に提案し、その実施を興和株式会社に要請した。興和株式会社は、日本動脈硬化学会の要請に応じて腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験を計画・実施した。

今般、当該製造販売後臨床試験が終了したことから、添付文書の改訂について本相談を実施するに至った。

1.1 医薬品製造販売後臨床試験等計画相談（相談番号：PR-53）の概略

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言は、書面により 2020 年 3 月 3 日までに実施し、2020 年 2 月 5 日付け照会事項に対する回答及び当該回答で示された方針を踏まえると、以下の点を含めて本試験のデザインは受け入れ可能であるとの助言を得た。

(1) 高度腎機能障害患者における組入れ基準について

高度腎機能障害群における組入れ基準を「eGFR が 30mL/分/1.73m² 未満」又は「血液透析で治療中の者」と設定することについて機構と相談者で合意した。

(2) 対照群について

本試験の対照群として軽度から中等度の腎機能障害を有する患者を選択することについて機構と相談者で合意した。

(3) 主要評価項目の評価について

主要評価項目における判断基準を「AUC_tについて、対照群（C グループ）に対する高度腎機能障害群（A 及び B グループ）の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限が 2.0 を超えない場合」とすることについて機構と相談者で合意した。

1.2 ペマフィブラートの概要

パルモディア錠 0.1mg は高脂血症治療剤として 2017 年 7 月に承認され、2018 年 6 月に販売を開始した。ペマフィブラートは、選択的 PPAR α モジュレーターであり、核内受容体の PPAR α に結合後、リガンド特異的な PPAR α 立体構造変化をもたらし、主に肝臓の脂質代謝に関わる遺伝子群の発現を選択的に調節することで脂質代謝を改善する薬剤であり、主として TG 低下を目的として脂質異常症患者に使用される。ペマフィブラートは、主に胆汁中に排泄される薬物動態学的特徴を有し、主に腎臓から排泄されるフィブラート系薬剤（フェノフィブラートやベザフィブラート）とは薬物動態プロファイルが異なる。これまでに実施された臨床試験の成績から、腎機能障害患者にペマフィブラート 0.2 mg を単回投与したときのペマフィブラート未変化体の曝露（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は、腎機能正常者と比較し 1.1~1.6 倍の増加が見られたが、腎機能障害の程度に依存した増加は認められなかった。また、承認審査までに実施した長期投与試験（K-877-14 試験、投与期間 1 年）には、透析患者を含む高度腎機能障害（eGFR が 30 mL/分/1.73m² 未満）の患者が 11 例組み入れられ、安全性に大きな問題はなかった。

なお、承認審査においては、承認審査までに実施した臨床試験において、ペマフィブラート投与時の横紋筋融解症に関する有害事象の発現割合はフェノフィブラート投与時と比較して高くはないと考えられるが、ペマフィブラート投与時においても「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」の有害事象の発現割合は、腎機能障害患者の患者集団において、全体集団と比較して高値であったことを踏まえ、既存のフィブラート系薬剤と同様の注意喚起を行うことが妥当と判断され、高度腎機能障害患者に対して禁忌が設定された。

2. 製造販売後臨床試験（PALT02）の成績

本試験は、腎機能障害を有する TG 高値の脂質異常症患者を対象として、ペマフィブラート 0.2 mg/日を 12 週間投与したときの薬物動態及び安全性を検討する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として実施した。本試験デザイン及び成績の概要を以下に示した（図 2-1）。

項目	内容
試験の目的	腎機能障害を有する TG 高値の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) を 12 週間投与した時の薬物動態及び安全性を検討し、腎機能障害の程度がペマフィブラートの薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えないことを検証することにより、使用上の注意の見直しの根拠となる情報を得る。
試験の方法 試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
用法・用量 投与期間 (観察期間)	1 回 1 錠、1 日 2 回、朝夕に経口投与 12 週間 (スクリーニング期：8 週間以内、治療期：12 週間、後観察期：4 週間)
被験者数	計 20 名 (試験薬投与被験者数) 高度腎機能障害患者 (非透析患者) (A グループ)：8 名 (実薬 6 名、プラセボ 2 名) 高度腎機能障害患者 (透析患者) (B グループ)：4 名 (実薬 3 名、プラセボ 1 名) 軽度から中等度腎機能障害患者 (非透析患者) (C グループ)：8 名 (実薬 6 名、プラセボ 2 名)
薬物動態評価項目 主要評価項目	治療期 12 週時におけるペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータ：AUC _τ
副次評価項目	ペマフィブラート未変化体及び代謝物の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ (t _{max} 、C _{max} 、AUC _τ 、MRT _{ss} 、K _{el} 、t _{1/2} 、CL _{ss} /F*、V _{dss} /F*、C _{trough}) *：未変化体のみ
安全性評価項目	(1) 試験終了時における試験薬投与後の有害事象及び副作用発現の有無 (2) 試験期間中に発現した横紋筋融解症に関する有害事象及び副作用発現の有無 (3) 生理学的検査及び臨床検査のベースライン値 (治療期 0 週時の値) からの変化 (変化量又は変化率)
有効性評価項目	各測定時点における脂質検査項目のベースライン値 (治療期 0 週時の値) からの変化 (変化率又は変化量)

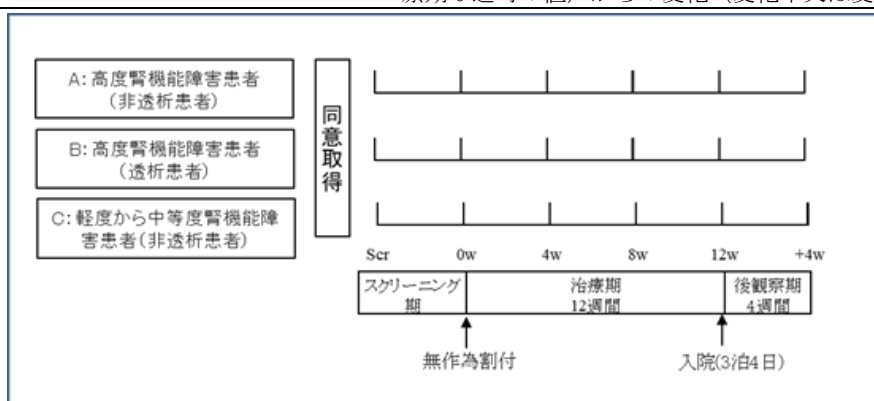


図 2-1 試験デザインの概略

2.1 薬物動態の成績

治療期 12 週時の各グループにおけるペマフィブラート未変化体の平均血漿中濃度は、投与 1～1.5 時間後に最高値に達し、以後速やかに消失した。平均血漿中未変化体濃度の推移は、いずれのグループでも同様であった。

各グループにおけるペマフィブラート未変化体の t_{max} の中央値は 1.00～1.25 時間、 C_{max} の幾何平均値は 1.8～2.3 ng/mL、 AUC_{τ} の幾何平均値は 6.8～8.0 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 2.9～3.6 時間、 CL_{ss}/F の幾何平均値は 12.5～14.7 L/h、 C_{trough} の算術平均値は 0.10～0.12 ng/mL と、グループ間で同程度であった（表 2-1）。

表 2-1 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

Parameter (Unit)	Control Group		Severe Renal Dysfunction Group	
	Group C (N=7)	Group A (N=4)	Group B (N=4)	Group A+B (N=8)
C_{max} (ng/mL)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	2.4483 (0.9535)	2.0508 (0.6588)	1.8798 (0.5728)	1.9653 (0.5788)
Geometric Mean	2.2764	1.9741	1.7991	1.8846
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	0.8672 [0.5518, 1.3629]	0.7903 [0.4957, 1.2601]	0.8279 [0.5884, 1.1647]
Median	2.0260	1.9515	2.0360	2.0360
AUC_{τ} (ng·h/mL)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	8.6994 (4.0397)	7.4130 (3.9548)	8.4470 (3.3054)	7.9300 (3.4192)
Geometric Mean	7.9910	6.7914	7.9185	7.3333
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	0.8499 [0.5094, 1.4179]	0.9909 [0.6006, 1.6348]	0.9177 [0.6198, 1.3587]
Median	7.1860	5.7880	8.5220	6.5260
t_{max} (h)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	1.14 (0.48)	1.25 (0.29)	1.15 (0.24)	1.20 (0.25)
Geometric Mean	1.06	1.22	1.13	1.18
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	1.16 [0.75, 1.78]	1.07 [0.70, 1.63]	1.11 [0.82, 1.50]
Median	1.00	1.25	1.05	1.05
$t_{1/2}$ (h)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	3.90 (1.68)	3.50 (1.60)	3.08 (1.12)	3.29 (1.30)
Geometric Mean	3.61	3.23	2.94	3.08
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	0.89 [0.54, 1.48]	0.81 [0.52, 1.28]	0.85 [0.59, 1.23]
Median	3.70	3.25	2.70	2.80
Kel (1/h)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	0.20640 (0.08609)	0.23333 (0.10448)	0.24733 (0.07407)	0.24033 (0.08418)
Geometric Mean	0.19150	0.21573	0.23765	0.22643
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	1.12654 [0.68268, 1.85898]	1.24098 [0.78682, 1.95729]	1.18238 [0.81968, 1.70556]

Parameter (Unit)	Control Group		Severe Renal Dysfunction Group	
	Group C (N=7)	Group A (N=4)	Group B (N=4)	Group A+B (N=8)
Median	0.18560	0.22115	0.26130	0.25140
MRTss (h)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	4.33 (1.74)	3.93 (1.41)	4.60 (2.02)	4.26 (1.65)
Geometric Mean	4.08	3.76	4.33	4.04
Ratio of Geometric Mean	-	0.92	1.06	0.99
[90%CI]		[0.62, 1.37]	[0.70, 1.61]	[0.72, 1.36]
Median	3.50	3.35	3.70	3.50
CLss/F (L/h)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	13.56 (5.73)	15.73 (5.75)	13.55 (6.11)	14.64 (5.62)
Geometric Mean	12.52	14.70	12.62	13.62
Ratio of Geometric Mean	-	1.17	1.01	1.09
[90%CI]		[0.70, 1.96]	[0.61, 1.66]	[0.73, 1.61]
Median	13.90	17.25	12.00	15.45
Vdss/F (L)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	70.01 (30.21)	69.58 (16.39)	54.53 (13.41)	62.05 (16.03)
Geometric Mean	65.35	68.27	53.14	60.23
Ratio of Geometric Mean	-	1.04	0.81	0.92
[90%CI]		[0.71, 1.55]	[0.54, 1.22]	[0.68, 1.24]
Median	63.80	63.90	56.60	58.80
Ctrough (ng/mL)				
n	7	4	4	8
Arithmetic Mean (SD)	0.1206 (0.1457)	0.1005 (0.1231)	0.1035 (0.1236)	0.1020 (0.1142)
Geometric Mean	-	-	-	-
Ratio of Geometric Mean	-	-	-	-
[90%CI]		[-, -]	[-, -]	[-, -]
Median	0.0670	0.0610	0.0655	0.0640

CI: 信頼区間、SD: 標準偏差

Group A : 高度腎機能障害患者 (非透析患者)

Group B : 高度腎機能障害患者 (透析患者)

Group C : 軽度から中等度腎機能障害患者 (非透析患者)

2.1.1 主要評価項目 (薬物動態パラメータの統計解析)

治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体について、対照群 (C グループ) に対する高度腎機能障害群 (A グループ : 非透析患者及び B グループ : 透析患者) の AUC_{τ} の幾何平均値の比の点推定値は 0.9177、90%信頼区間は 0.6198~1.3587 であり、90%信頼区間の上限は 1.3587 と、機構と相談者で事前に合意した判断基準である 2.0 を超えなかった (表 2-2)。

表 2-2 ペマフィブラート未変化体の AUC_τ の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

	Control Group	Severe Renal Dysfunction Group
	Group C (N=7)	Group A+B (N=8)
AUC _τ (ng·h/mL)		
Geometric Mean	7.9910	7.3333
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	0.9177 [0.6198, 1.3587]

CI: 信頼区間

2.1.2 副次評価項目

治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体について、対照群 (C グループ) に対する高度腎機能障害群 (A 及び B グループ) の AUC_τ 及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間に関しても、90%信頼区間に 1.0 が含まれており、かつ A 又は B グループにおける 90%信頼区間の上限は 2.0 を超えなかった (表 2-3)。

また、ペマフィブラート未変化体の AUC_τ 及び C_{max} と、治療期 0 週時の腎機能検査値 (eGFR、血清クレアチニン) との間に明らかな関連は認められず、腎機能障害の程度によってペマフィブラート未変化体の曝露量に大きな違いはなかった (図 2-2~図 2-5)。

**表 2-3 ペマフィブラート未変化体の薬物動態パラメータの
幾何平均値の比及びその 90%信頼区間**

Parameter (Unit)	Control Group	Severe Renal Dysfunction Group		
	Group C (N=7)	Group A (N=4)	Group B (N=4)	Group A+B (N=8)
AUC _τ (ng·h/mL)				
Geometric Mean	7.9910	6.7914	7.9185	
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	0.8499 [0.5094, 1.4179]	0.9909 [0.6006, 1.6348]	
C _{max} (ng/mL)				
Geometric Mean	2.2764	1.9741	1.7991	1.8846
Ratio of Geometric Mean [90%CI]	-	0.8672 [0.5518, 1.3629]	0.7903 [0.4957, 1.2601]	0.8279 [0.5884, 1.1647]

CI: 信頼区間

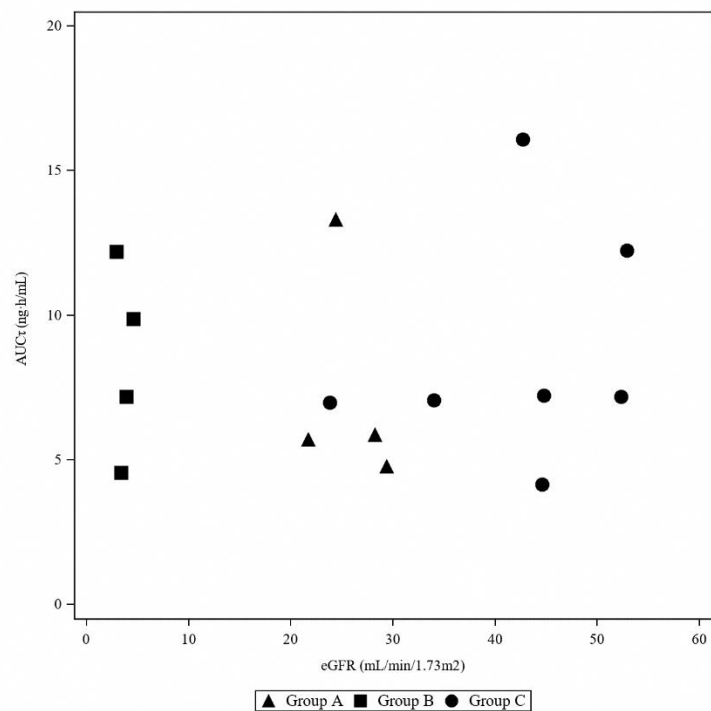


図 2-2 ペマフィブラート未変化体の AUC τ と eGFR の散布図

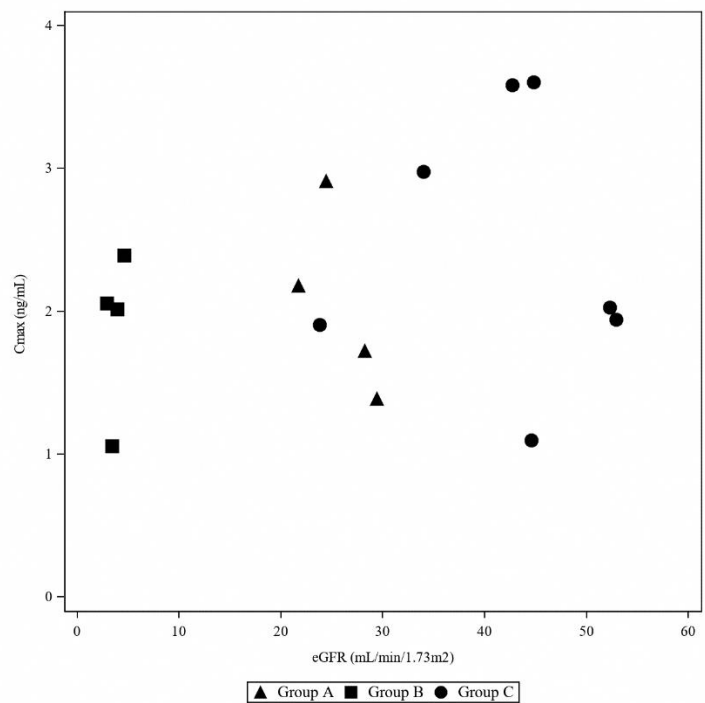


図 2-3 ペマフィブラート未変化体の Cmax と eGFR の散布図

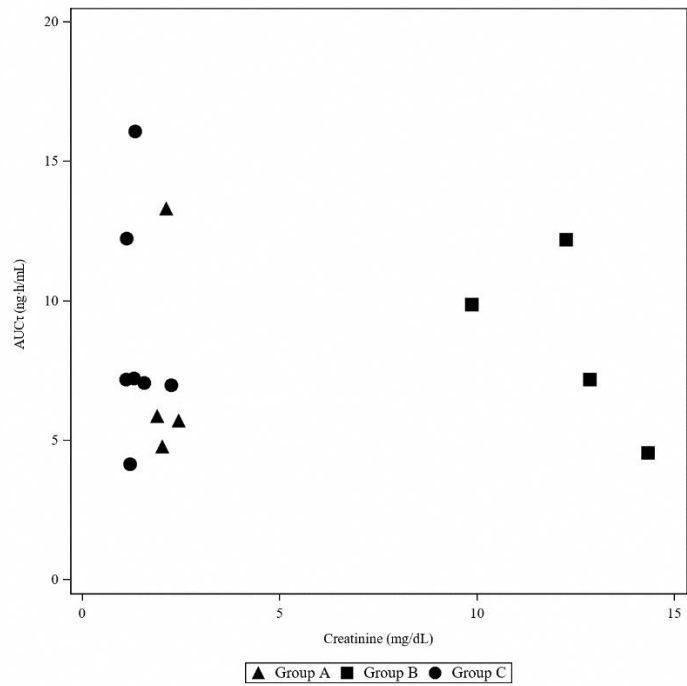


図 2-4 ペマフィブラート未変化体の AUC τ と血清クレアチニン値の散布図

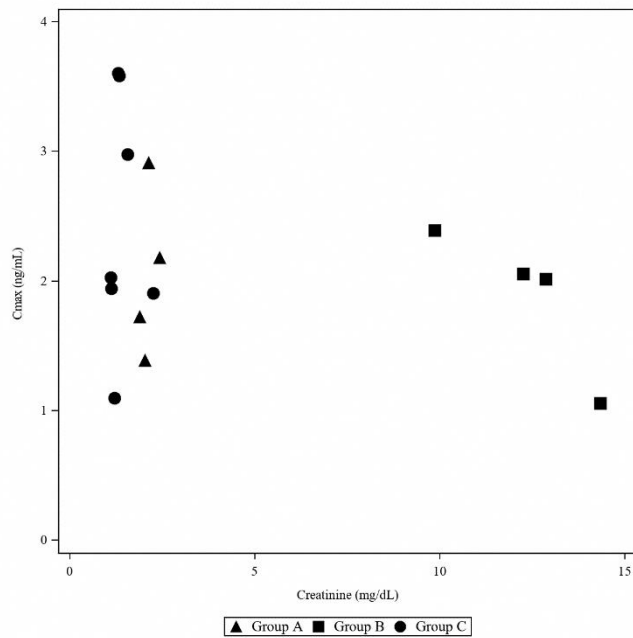


図 2-5 ペマフィブラート未変化体の Cmax と血清クレアチニン値の散布図

2.2 安全性の成績

試験全体の有害事象の発現例数は 11/21 例であり、ペマフィブラート実薬群での有害事象の発現例数は A、B 及び C グループでそれぞれ 2/4 例、2/4 例及び 3/8 例であり、腎機能障害の程度と有害事象発現との間に特記すべき関係は認められなかった（表 2-4）。

有害事象の程度はいずれも軽度であり、季節性アレルギー及び高尿酸血症を除いて回復又は軽快した。C グループのペマフィブラート実薬群 1 例で認められた尿中ミオグロビン陽性のみが副作用と判断された（表 2-5）。注目すべき有害事象として設定した横紋筋融解症に関連する有害事象は、A グループ、C グループでそれぞれ血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中ミオグロビン陽性が 1 例ずつ認められた。

本試験では、死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象は 2 例に認められた。A グループのプラセボ群で 1 例が四肢不快感により投与を中止し、C グループのペマフィブラート投与群で 1 例が関節痛、胸痛及び尿中ミオグロビン陽性により投与を中止したが、尿中ミオグロビン陽性のみが試験薬と関連があるかもしれない（副作用）と試験責任医師により判断された。

投与中止に至った 2 例を除き、ペマフィブラート実薬群の被験者で、有害事象発現による投与量の変更・休薬はなく、有害事象発現後も試験薬の投与は継続された。

臨床検査、糖関連検査、生理学的検査及び心電図では、臨床的に問題となる重要な変動及び特記すべき所見は認められなかった。尿中ミオグロビン陽性の症例は投与開始 6 日後に軽度の胸痛、投与開始 14 日後に軽度の関節痛を併発したため、投与を一旦中断し、尿中ミオグロビンの陽性結果（120ng/mL）を踏まえて同日に投与中止となった。なお、投与中止時の CK 増加もなく（投与前 244→中止時 339 U/L）、腎機能検査値の変動もなかった（血清クレアチニン値：投与前 1.38→中止時 1.45 mg/dL、eGFR：投与前 44.4→中止時 42.0mL/min/1.73m²）。約 1 ヶ月後の追跡調査で尿中ミオグロビンの回復が確認された。有害事象名は当初「横紋筋融解症の疑い」として報告されたが、横紋筋融解症の定義には当てはまらないとして、担当医により事象名が再考され、「胸部痛」、「関節痛」及び「尿中ミオグロビン陽性」の 3 つの事象として報告された。「尿中ミオグロビン陽性」は、併用薬の影響や被験者の状態など試験薬以外の原因の可能性のあるものの、試験計画に規定されていない検査であるため投与前値がなく、試験薬による影響も否定できないため、「関連あるかもしれない」（副作用）と試験責任医師により判断された（表 2-6）。

表 2-4 有害事象の集計

	A グループ (N=6)		B グループ (N=5)		C グループ (N=10)	
	0.2 mg/日 (N=4)	プラセボ (N=2)	0.2 mg/日 (N=4)	プラセボ (N=1)	0.2 mg/日 (N=8)	プラセボ (N=2)
	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]
全ての有害事象	2 (50.0) [2]	2 (100.0) [3]	2 (50.0) [3]	1 (100.0) [3]	3 (37.5) [5]	1 (50.0) [1]

	A グループ (N=6)		B グループ (N=5)		C グループ (N=10)	
	0.2 mg/日 (N=4)	プラセボ (N=2)	0.2 mg/日 (N=4)	プラセボ (N=1)	0.2 mg/日 (N=8)	プラセボ (N=2)
	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]
胃腸障害	0	0	1 (25.0) [1]	0	2 (25.0) [2]	0
便秘	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
悪心	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
歯周病	0	0	1 (25.0) [1]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
胸痛	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
免疫系障害	0	0	0	1 (100.0) [1]	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (100.0) [1]	0	0
感染症および寄生虫症	1 (25.0) [1]	1 (50.0) [1]	0	1 (100.0) [2]	0	0
せつ	1 (25.0) [1]	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	1 (100.0) [2]	0	0
尿路感染	0	1 (50.0) [1]	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0) [1]	0	0	0
シャント狭窄	0	0	1 (25.0) [1]	0	0	0
臨床検査	1 (25.0) [1]	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (25.0) [1]	0	0	0	0	0
尿中ミオグロビン陽性	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (50.0) [1]
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (50.0) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (50.0) [1]	0	0	1 (12.5) [1]	0
関節痛	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
四肢不快感	0	1 (50.0) [1]	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (50.0) [1]	0	0	0	0
顔面麻痺	0	1 (50.0) [1]	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0) [1]	0	0	0
湿疹	0	0	1 (25.0) [1]	0	0	0

同一被験者において、同一 SOC 又は PT の有害事象が複数回発現した場合、SOC 又は PT で 1 例として集計する

n: 例数

n1: 件数

表 2-5 副作用の集計

	A グループ (N=6)		B グループ (N=5)		C グループ (N=10)	
	0.2 mg/日 (N=4)	プラセボ (N=2)	0.2 mg/日 (N=4)	プラセボ (N=1)	0.2 mg/日 (N=8)	プラセボ (N=2)
	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]
全ての副作用	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0
尿中ミオグロビン陽性	0	0	0	0	1 (12.5) [1]	0

同一被験者において、同一 SOC 又は PT の副作用が複数回発現した場合、SOC 又は PT で 1 例として集計する

n: 例数

n1: 件数

表 2-6 尿中ミオグロビン陽性症例の関連検査値

検査項目	単位	基準値	0 週	中止日	追跡
			投与開始日	投与開始から 14 日	投与開始から 34 日
BUN	mg/dL	8.0 - 20.0	27.6	28.6	23.3
尿酸	mg/dL	3.8 - 7.0	9.2	9.1	6.9
クレアチニン	mg/dL	0.61 - 1.04	1.38	1.45	1.45
eGFR	mL/min/1.73m ²		44.4	42.0	42.0
CK	U/L	60 - 270	244	339	184

2.3 結論

ペマフィブラート 0.1 mg を 1 日 2 回 (0.2 mg/日) 12 週間反復経口投与後のペマフィブラート未変化体の AUC_t について、対照群 (C グループ) に対する高度腎機能障害群 (A 及び B グループ) の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は事前に設定した判断基準である 2.0 以下であり、本剤は高度腎機能障害患者においても臨床的に問題がなく投与可能であると判断された。また、本試験において、ペマフィブラートに関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

3. 製造販売後の安全性情報

医薬品製造販売後臨床試験等計画相談 (相談番号: PR-53) において、パルモディア錠 0.1 mg (以下、「本剤」) の禁忌のうち、「血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上又はクレアチニンクリアランスが 40mL/min 未満の腎機能障害のある患者」を解除することの可否は、本試験の主要評価項目である薬物動態の評価結果はもとより、本試験での安全性評価結果及び当該解除に係る調査の依頼を相談者が申し込む時点で得られている本剤の安全性情報 (特定使用成績調査、自発報告及び PROMINENT 試験での横紋筋融解症の発現状況等) も踏まえ判断される旨の当局見解を得ていることから、2022 年 2 月 28 日時点での本剤の安全性情報を下記に記した。

3.1 特定使用成績調査 (長期使用)

2019 年 6 月より登録開始となった長期使用に関する特定使用成績調査は、3,672 例を登録し、2022 年 2 月 28 日時点で、1 年経過時までの情報が 3,000 例以上、2 年経過時までの情報が 1,700 例以上収集されているが、横紋筋融解症 (PT: 基本語) の報告はない。なお、2022 年 2 月 28 日時点で、登録時の血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の症例が 2 例登録されて

いるが、これら2例の症例では、横紋筋融解症に関連する事象以外も含め有害事象は報告されていない。

表 3-1 特定使用成績調査（長期使用）の概要

目的	本剤で治療を受ける高脂血症（家族性を含む）患者を対象に、使用実態下での長期使用における安全性及び有効性を検討する。
実施期間	45 ヶ月間
調査方法	中央登録方式
登録期間	15 ヶ月間
観察期間	登録患者ごとに投与開始日から2年間（24 ヶ月間）
目標症例数	安全性評価対象として3,000例

本剤の長期使用に関する特定使用成績調査（最新の安全性定期報告のデータロックポイントである2021年7月2日までの固定データ）を用いて、腎機能障害の程度別の安全性を評価するため、本剤投与前のeGFR別の有害事象、副作用、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する事象を表3-2に示した。有害事象の発現割合は、eGFR（mL/min/1.73m²、以降単位省略）別に、90以上、60以上90未満、30以上60未満、30未満でそれぞれ7.8%（40/515名）、8.4%（154/1828名）、9.6%（87/905名）、10.8%（4/37名）であった。同様に、副作用の発現割合は、eGFR別にそれぞれ2.1%（11/515名）、2.4%（44/1828名）、3.0%（27/905名）、5.4%（2/37名）であった。「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する事象について、有害事象の発現割合は、それぞれ0.4%（2/515名）、0.9%（17/1828名）、1.7%（15/905名）、5.4%（2/37名）、副作用の発現割合は、それぞれ0.0%（0/515名）、0.5%（10/1828名）、0.6%（5/905名）、2.7%（1/37名）であった。「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する有害事象、副作用のうち発現割合が0.2%以上のPTの一覧を表3-3、表3-4に示した。

以上の成績より、いずれの集団においても事象の発現割合に大きな違いはなく、腎機能障害患者での安全性に特段の懸念は認められなかった。

表 3-2 eGFR 別の有害事象、副作用発現割合

（全事象、「横紋筋融解症/ミオパチー（SMQ）」に該当する事象）

本剤投与前の eGFR [mL/min/1.73m ²]		90<=	60<=<90	30<=<60	0<=<30	欠測
		(N=515)	(N=1828)	(N=905)	(N=37)	(N=321)
全有害事象		40 (7.8)	154 (8.4)	87 (9.6)	4 (10.8)	18 (5.6)
全副作用		11 (2.1)	44 (2.4)	27 (3.0)	2 (5.4)	5 (1.6)
横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ) に該当する事象	有害事象	2 (0.4)	17 (0.9)	15 (1.7)	2 (5.4)	3 (0.9)
	副作用	0	10 (0.5)	5 (0.6)	1 (2.7)	3 (0.9)

例数 (%)

表 3-3 有害事象（横紋筋融解症／ミオパチーSMQ）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	90<= (N=515) n (%) [n1]	60<=<90 (N=1828) n (%) [n1]	30<=<60 (N=905) n (%) [n1]	0 <=<30 (N=37) n (%) [n1]	欠測 (N=321) n (%) [n1]
【臨床検査】					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.4) [2]	8(0.4) [8]	3(0.3) [3]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	3(0.2) [3]	0(0.0) [0]	2(5.4) [2]	1(0.3) [1]
血中尿素増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(0.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
糸球体濾過率減少	0(0.0) [0]	1(0.1) [1]	2(0.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】					
低カリウム血症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】					
筋肉痛	0(0.0) [0]	3(0.2) [3]	1(0.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【腎および尿路障害】					
腎機能障害	0(0.0) [0]	1(0.1) [1]	7(0.8) [7]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
慢性腎臓病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(0.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

n: 例数

n1: 件数

表 3-4 副作用（横紋筋融解症／ミオパチーSMQ）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	90<= (N=515) n (%) [n1]	60<=<90 (N=1828) n (%) [n1]	30<=<60 (N=905) n (%) [n1]	0 <=<30 (N=37) n (%) [n1]	欠測 (N=321) n (%) [n1]
【臨床検査】					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0) [0]	4(0.2) [4]	2(0.2) [2]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
血中クレアチニン増加	0(0.0) [0]	1(0.1) [1]	0(0.0) [0]	1(2.7) [1]	1(0.3) [1]
【代謝および栄養障害】					
低カリウム血症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】					
筋肉痛	0(0.0) [0]	3(0.2) [3]	1(0.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.3) [1]
【腎および尿路障害】					

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	90<=	60<=<90	30<=<60	0 <=<30	欠測
	(N=515)	(N=1828)	(N=905)	(N=37)	(N=321)
	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]	n (%) [n1]
腎機能障害	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(0.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

n: 例数

n1: 件数

3.2 自発報告

2018年6月の本剤の発売から2022年2月28日までに横紋筋融解症（PT：基本語）として報告された症例（疑いを含む）は12例（重篤11例、非重篤1例）集積している。

12例中、発現時のCKが高値（2,000 IU/L以上）であり、筋症状及び腎機能障害（又は、ミオグロビン高値）が確認されている症例は5例であり、その内、本剤投与前（開始時）に腎機能異常が確認された症例は1例（No.1-3）であった。No.1-3について、臨床症状、臨床検査値等から横紋筋融解症の発現が疑われたが、患者は本剤開始21日前より肝内胆管癌に対し化学療法（ゲムシタビン、シスプラチン）を受けており、本剤投与開始時の血中クレアチニンは高値（1.94 mg/dL）であり、事象発現時に発熱（37.2℃）、CRP高値（28.01 mg/dL）が確認されていることから、本事象は肝内胆管癌治療後の特殊な状況下での発現であり、化学療法、感染等、本剤以外の要因が疑われた。その他4症例（No.1-1、1-2、1-4、1-5）についても、横紋筋融解症の発現が疑われたがその他の要因も考えられる状況での報告であった。

その他の7症例（No.1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12）は、発現時の臨床検査値等の詳細が確認されていない。各症例の概要を以下に示す（表 3-5）。

表 3-5 自発報告で横紋筋融解症として報告された症例（疑いを含む）の概要

No	症例概要
1-1	80代女性、合併症として2型糖尿病、高血圧、認知症、頻尿、変形性膝関節症、骨粗鬆症が報告されている。併用薬は6剤でスタチンは含まれない。本剤開始から28日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、発現時のクレアチニン値は1.0mg/dLと腎障害には至っておらず、軽度なものであったと考えられる。
1-2	60代男性、合併症として糖尿病、非アルコール性脂肪肝が報告されている。併用薬は1剤でスタチンは含まれない。ベザフィブラートから本剤に変更後63日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、事象発現2日前に発熱、水溶性下痢があり、事象発現時に腸炎と診断されており、報告者は本剤以外に事象発現に関与した要因として脱水をあげていることから、脱水等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。
1-3	60代男性、合併症として急性胆管炎、肝内胆管癌が報告されている。併用薬は7剤でスタチンは含まれない。本剤開始から10日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、患者は本剤開始21日前より肝内胆管癌に対し化学療法（ゲムシタビン、シスプラチン）を受けており、本剤投与開始時の血中クレアチニンは高値であり、事象発現時に発熱、

No	症例概要
	CRP 高値が確認されていることから、本事象は肝内胆管癌治療後の特殊な状況下での発現であり、化学療法、感染等、本剤以外の要因が疑われる。
1-4	60代男性、合併症として糖尿病が報告されている。併用被疑薬はロスバスタチンであり、その他に併用薬8剤が報告された。本剤の開始日は不明で、ロスバスタチンの開始から89日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、患者は事象発現2日前に前立腺の生検を施行され、事象発現日には急性前立腺炎と診断されている。併用被疑薬としてロスバスタチンが報告されており、急性前立腺炎が併発していることから、スタチンや感染症等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。
1-5	80代男性、合併症として尿路感染、前立腺肥大、下肢静止不能症候群、足の震えが報告されている。併用被疑薬は2剤（プラミペキソール、スルピリド）であり、その他に併用薬は報告されていない。本剤開始から28日目に発現。臨床検査値より横紋筋融解症の発現が疑われるが、報告者は本剤以外に事象発現に関与した要因として尿路感染症、併用被疑薬（プラミペキソール、スルピリド）をあげていることから、尿路感染症、併用被疑薬等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。
1-6	50代男性、合併症として高血圧が報告されている。併用薬は2剤でピタバスタチンが含まれる。本剤開始から約1ヶ月目に発現。事象発現時のCK値は1000台程度と比較的低値であり、その他の臨床検査値の情報は得られておらず、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。スタチン等、本剤以外の要因が関与した可能性も考えられる。
1-7	年齢不明の男性、合併症として急性前立腺炎が報告されている。併用薬は1剤（ロスバスタチン）が報告された。本剤開始日、ロスバスタチン開始日、事象発現日の情報は得られていない。臨床検査値、自覚症状の情報が得られておらず、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。スタチン等、本剤以外の要因が関与した可能性も考えられる。
1-8	70代男性、合併症として2型糖尿病、高血圧、高尿酸血症が報告されている。併用薬は5剤でスタチンは含まれない。本剤開始から29日目に発現。事象発現時のCK値は比較的低値であり、その他の臨床検査値の情報は得られておらず、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。患者は歩いて通院していることや症状に対して特段の治療をおこなっていないことから報告者は本事象の重篤性を非重篤と判断されていることから、軽度なものであったと考えられる。
1-9	60代男性、合併症、併用薬の情報は得られていない。本剤開始から約1ヶ月目に発現。臨床検査値の情報が得られておらず、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。
1-10	50代男性、合併症として膀胱癌が報告されている。併用被疑薬は2剤（ペムブロリズマブ、ロスバスタチン）であり、その他に併用薬は報告されていない。本剤開始から22日目に発現。自覚症状なしと報告されており、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。報告者は本剤以外に事象発現に関与した要因として併用被疑薬（ペムブロリズマブ、ロスバスタチン）をあげており、併用被疑薬等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。
1-11	40代男性、合併症として急性膵炎、高LDLコレステロール血症が報告されている。併用被疑薬は1剤（エゼチミブ）であり、その他に併用薬は報告されていない。本剤開始から484日目に発現。事象発現時のCK値は比較的低値であり、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。報告者は本剤以外に事象発現に関与した要因として併

No	症例概要
	用被疑薬（エゼチミブ）をあげており、併用被疑薬等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。
1-12	70代男性。合併症の情報は得られていない。併用被疑薬は1剤（アトルバスタチン）であり、その他に併用薬は報告されていない。本剤開始から約2週後に発現。事象発現時のCK値は報告されているが、その他の臨床検査値の情報は得られておらず、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。報告者は本剤以外に事象発現に関与した要因として併用被疑薬（アトルバスタチン）をあげており、併用被疑薬等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。

3.3 PROMINENT 試験

ペマフィブラートの国際共同臨床試験である PROMINENT (PEMAFIBRATE TO REDUCE CARDIOVASCULAR OUTCOMES BY REDUCING TRIGLYCERIDES IN PATIENTS WITH DIABETES) 試験の概要を表 3-6 に示した。有効性の主要評価項目とした複合エンドポイントの集積数が計画の 75%に達した時点で PROMINENT 試験のデータ安全性モニタリング委員会が行った中間解析（75%中間解析）における無効中止の勧告を受け、2022 年 4 月 8 日に PROMINENT 試験の中止が決定された（2022 年 4 月 22 日付で外国措置報告を機構に報告済み）。現在は、盲検性を維持した状態で被験者の試験終了時来院とそのデータのクリーニング作業を進めている。PROMINENT 試験については、75%中間解析以降のデータを含めた最終解析結果がまとまり次第、その内容を評価・検討し、適切に対応する予定である。

75%中間解析のデータでは、安全性解析対象は 10,538 名、観察期間の中央値は 1,136 日であった。被験者の選択基準には、適格な中強度または高強度のスタチンの継続服用が含まれていたことから、ベースラインにおいてスタチンを服用していない、あるいはスタチン不耐性の被験者の割合は 4.2%であった。

2017 年の試験開始以来、2022 年 2 月 28 日までに横紋筋融解症として報告された症例は 5 例（重篤 5 例）集積している。5 例中、本剤との因果関係が否定されていない症例は 1 例（No.2-1）であり、その他の 4 例（No.2-2、2-3、2-4、2-5）は、投与開始後の経過日数や臨床経過より、薬剤投与以外の要因が考えられる事象として担当医により本剤との因果関係が否定されている。なお、これらは、盲検下での報告であり、投与群情報（ペマフィブラート投与又はプラセボ投与）は現時点では不明である。各症例の概要を以下に示した（表 3-7）。

表 3-6 PROMINENT 試験の概要

目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を伴う心血管イベント発症リスクの高い高脂血症患者を対象に、ペマフィブラート 0.4mg/日（1日2回）投与時の心血管イベント抑制効果について、プラセボを対照として検証する。
対象患者	糖尿病を合併し、心血管イベント発現リスクの高い高脂血症患者 TG 値が 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満、かつ HDL-C 値が 40 mg/dL 以下
実施期間	2017 年～2022 年
試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
登録期間	3 年間
観察期間	最長 5 年間
目標症例数	10,000 例（本剤群：5,000 例、プラセボ群：5,000 例）

目的	TG 高値かつ HDL-C 低値を伴う心血管イベント発症リスクの高い高脂血症患者を対象に、ペマフィブラート 0.4mg/日 (1 日 2 回) 投与時の心血管イベント抑制効果について、プラセボを対照として検証する。
	そのうち日本人は約 300 例

表 3-7 PROMINENT 試験で横紋筋融解症として報告された症例の概要

No	症例概要
2-1	50 代男性、合併症として糖尿病性腎症、甲状腺機能低下症等が報告されている。併用薬は 14 剤でシンバスタチンが含まれる。本剤開始から 365 日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、被験者は基礎疾患に甲状腺機能低下症があり、事象発現時の TSH は高値であることから、本事象の発現には甲状腺機能低下症等の本剤以外の要因が関与した可能性が考えられる。
2-2	70 代男性、合併症として坐骨神経痛、甲状腺機能低下症等が報告されている。併用薬は 16 剤でアトルバスタチンが含まれる。本剤開始から 267 日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、被験者は自動車事故を起こし病院に搬送され入院時に硬膜下血腫、胸部損傷、脊椎骨折等とともに横紋筋融解症が確認されていることから、本事象は自動車事故に起因するものと考えられ、本剤との関連性は否定できる。
2-3	70 代男性、合併症として慢性腎臓病 (第 3 期) 等が報告されている。併用薬は 21 剤でシンバスタチンが含まれる。本剤開始から 89 日目に発現。事象発現時の CK 値は比較的低値であり、筋障害は軽度なものであったと考えられる。被験者は野外で野球の試合を行い、脱水症状を有し病院に搬送され、入院時の検査で軽度の横紋筋融解症が確認されていることから、本事象は野外での運動による脱水等、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられ、本剤との関連性は否定できる。
2-4	60 代女性、合併症として坐骨神経痛、甲状腺機能低下症等が報告されている。併用薬は 12 剤でアトルバスタチンが含まれる。本剤開始から 879 日目に発現。臨床検査値、自覚症状より横紋筋融解症の発現が疑われるが、被験者は坐骨神経痛の悪化によりベッドから転倒し病院に搬送され入院時に背部痛と右膝の擦過傷等とともに横紋筋融解症が確認されていることから、本事象は転倒に起因する事象と考えられ、本剤との関連性は否定できる。
2-5	80 代女性、合併症として 2 型糖尿病、高血圧等が報告されている。併用薬は 18 剤でシンバスタチンが含まれる。本剤開始から 1462 日目に発現。臨床検査値、自覚症状の情報が得られておらず、本事象が横紋筋融解症であったかどうかを判断するには情報が乏しいと考えられる。被験者は失神と転倒により、股関節と大腿骨を骨折し病院に搬送され、骨折による外傷性の横紋筋融解症と診断されていることから本剤との関連性は否定できる。

<以降の情報は添付文書改訂相談申込後に得られたものであり、相談内容には含まれない>

相談者は PROMINENT 試験の運営、実施に関与しないメンバーにより、75%中間解析のデータを用い、腎機能障害を有する患者における安全性を非盲検下で検討した。腎障害の程度の指標としてベースラインの eGFR を用いてペマフィブラート投与群の被験者を層別したところ、腎機能障害なし (eGFR \geq 60)、軽度腎機能障害 (60 > eGFR \geq 45)、中等度腎機能障害 (45 > eGFR \geq 30) あるいは高度腎機能障害 (30 > eGFR) に該当した患者の割合は、それぞれ 77.9%、15.4%、6.3%並びに 0.5%であった。有害事象及び重篤有害事象の発現割合は、腎機能障害の程度が重くなるのに伴い増加する傾向が認められたが、ペマフィブラート投与群

とプラセボ投与群の発現割合は同程度であった。一方、横紋筋融解症 SMQ（狭域）に属する有害事象及び重篤有害事象の発現割合は、腎機能障害の程度が重くなるのに伴い増加する傾向は認められず、横紋筋融解症が発現したのは腎機能障害なし、あるいは軽度腎機能障害を有する患者であった。

以上から、現行の禁忌(3)の対象患者群への本剤の投与時の懸念はないと考える。

4. 添付文書改訂案及び相談者の見解

4.1 禁忌(3)：血清クレアチニン値の設定の削除について

現行の添付文書では、高度腎機能障害患者への注意喚起として、禁忌(3)に「血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上又はクレアチンクリアランスが 40mL/min 未満の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕」と記載している。

PALT02 試験成績より、治療期 12 週時のペマフィブラート未変化体について、対照群（C グループ）に対する高度腎機能障害群（A 及び B グループ）の AUC_τ の幾何平均値の比の点推定値は 0.9177（90%信頼区間：0.6198～1.3587）であり、90%信頼区間の上限が 2.0 を超えず、主要評価項目を達成した。さらに、本試験の被験者の血清クレアチニン値、eGFR 値、薬物動態及び有害事象の発現状況等を考慮しても、本剤に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

また、現時点で得られている本剤の安全性情報の集積状況より、本剤による横紋筋融解症の発現について、臨床上の特段の懸念に係る情報は確認されなかった。

以上から、現行の禁忌(3)の対象患者群への本剤の投与時の懸念はないと考える。

4.2 用法・用量に関連する使用上の注意(2)、慎重投与(2)、重要な基本的注意(5)について

現行の添付文書では、腎機能障害患者（高度を除く）に対して以下を記載している。

- ・用法・用量に関連する使用上の注意(2)

急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/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。

- ・慎重投与(2)

血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満又はクレアチンクリアランスが 40mL/min 以上 60mL/min 未満の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕

- ・重要な基本的注意(5)

腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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 2.5mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。

PALT02 試験の成績より、透析患者を含む高度腎機能障害患者での本剤投与時の安全性への懸念は認められなかったが、現時点では使用経験が限られていることから、高度腎機能障害者に対しては慎重投与の規定を設定し、最大用量を 1 日 0.2 mg とすることが適切と判断した。

なお、腎機能低下の目安の指標については、2019 年 9 月日本動脈硬化学会からの要望においても「eGFR に変更すること」が要望されているが、日本腎臓学会が発行している「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」では eGFR が採用されている。PALT02 試験では腎機能低下の指標として eGFR を用いて試験を実施したこと、クレアチニークリアランスの測定には蓄尿が必要であり、外来診療の中では現実的ではなく医療現場の実態としても eGFR を用いることが適切と判断した。

4.3 添付文書改訂案について

PALT02 試験成績より得られた知見に基づき、以下に添付文書改訂案を提示する。

【使用上の注意】

現行(2021年5月改訂)	改訂案
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)～(2) 省略 (3)血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上又はクレアチニークリアランスが40mL/min未満の腎機能障害のある患者 〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕 (4)～(6) 省略	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)～(2) 省略（現行のとおり） (3)～(5) 省略（現行から1ずつ繰り上げ）
用法・用量 通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。	用法・用量 通常、成人にはペマフィブラートとして1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。
【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1) 省略 (2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL以上2.5mg/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。	【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1) 省略（現行のとおり） (2)急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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、eGFRが30mL/min/1.73m ² 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。ただし、最大用量は1日0.2mgまでとする。

現行(2021年5月改訂)	改訂案
使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 省略 (2) 血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満又はクレアチニンクリアランスが40mL/min以上60mL/min未満の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕 (3)～(4) 省略	使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 省略（現行のとおり） (2) eGFRが30mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕 (3)～(4) 省略（現行のとおり）
2. 重要な基本的注意 (1)～(4) 省略 (5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。 (6)～(7) 省略	2. 重要な基本的注意 (1)～(4) 省略（現行のとおり） (5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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、eGFRが30mL/min/1.73m ² 未満の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。 (6)～(7) 省略（現行のとおり）

訂正線一部：削除箇所、下線部：追記、変更箇所

【薬物動態】

現行(2021年5月改訂)	改訂案				
8. 腎機能障害者での薬物動態⁸⁾ 腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤0.2mgを単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。 以降省略	8. 腎機能障害者での薬物動態 (1) 腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤0.2mgを単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった ⁸⁾ 。 以降省略（現行のとおり） (2) 腎機能障害（高度腎機能障害（eGFR<30mL/min/1.73m ² 又は透析）及び軽度～中等度腎機能障害（30<eGFR<60mL/min/1.73m ² ）を有するTG高値の脂質異常症患者に、本剤0.2mg/日を1日2回に分けて朝夕12週間投与した。12週時におけるペマフィブラート未変化体のAUC _{0-τ} について、軽度～中等度腎機能障害群（対照群）に対する高度腎機能障害群の幾何平均値の比及びその90%信頼区間は次表のとおりであり、高度腎機能障害者においても曝露の増加は認められなかった。 表 軽度～中等度腎機能障害群(n=7)に対する高度腎機能障害群(n=8)のAUC _{0-τ} の幾何平均値の比[90%信頼区間] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;"></th> <th style="width: 30%;">AUC_{0-τ}の幾何平均値の比 [90%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">高度腎機能障害群 [eGFR<30mL/min/1.73m²又は透析]</td> <td style="text-align: center;">0.9177 [0.6198, 1.3587]</td> </tr> </tbody> </table> なお、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は次表のとおりであった ⁹⁾ 。 表 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		AUC _{0-τ} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]	高度腎機能障害群 [eGFR<30mL/min/1.73m ² 又は透析]	0.9177 [0.6198, 1.3587]
	AUC _{0-τ} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]				
高度腎機能障害群 [eGFR<30mL/min/1.73m ² 又は透析]	0.9177 [0.6198, 1.3587]				

現行 (2021年5月改訂)	改訂案		
	タ		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)
	軽度から中等度腎機能障害患者 [30<eGFR<60mL/min/1.73m ²] (n=7)	2.4483 ± 0.9535	8.6994 ± 4.0397
	高度腎機能障害患者 [eGFR<30mL/min/1.73m ²] (n=4)	2.0508 ± 0.6588	7.4130 ± 3.9548
	高度腎機能障害患者 [透析] (n=4)	1.8798 ± 0.5728	8.4470 ± 3.3054
	平均値 ± 標準偏差		

下線部：追記、変更箇所

【主要文献】

現行 (2021年5月改訂)	改訂案
主要文献 1)～8) (省略) 9)～16) (省略)	主要文献 1)～8) 省略(現行のとおり) 9) 興和(株)社内資料：腎機能障害患者を対象とした製 造販売後臨床試験 10)～17) 省略(現行から1ずつ繰り下げ)

下線部：追記、変更箇所

4.4 結語

PALT02 試験成績より、機構と合意した主要評価項目を達成し、透析患者を含む高度腎機能障害者に本剤 0.2 mg/日を投与した際の安全性に大きな問題は認められなかった。また、現時点で得られている本剤の安全性情報の集積状況より、本剤による横紋筋融解症の発現について、臨床上の特段の懸念に係る情報は確認されなかった。

以上から、上述のとおり添付文書を改訂することが妥当と判断した。

以上

備考：本資料は医薬品添付文書改訂相談における相談資料を一部改変したものである。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)、(2)（略）</p> <p><u>(3) 血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上又はクレアチンクリアランスが 40 mL/min 未満の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</u></p> <p>(4) 胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(6) シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)、(2)（略）</p> <p>(削除)</p> <p>(3) 胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕</p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(5) シクロスポリン、リファンピシンを投与中の患者（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）</p>
<p>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕</p> <p>(1)（略）</p> <p>(2) 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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、<u>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</u>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。</p>	<p>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕</p> <p>(1)（略）</p> <p>(2) 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）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、<u>eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満</u>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。<u>また、最大用量は 1 日 0.2 mg までとする。</u></p>
<p>使用上の注意</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)（略）</p> <p>(2) <u>血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満又はクレアチンクリアランスが 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満</u>の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p>	<p>使用上の注意</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)（略）</p> <p>(2) <u>eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満</u>の腎機能障害のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕</p>

<p>(3)、(4) (略)</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p>(5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）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、<u>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</u> の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)、(7) (略)</p>	<p>(3)、(4) (略)</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p>(5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）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、<u>eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満</u> の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)、(7) (略)</p>
<p>薬物動態</p> <p>8.腎機能障害者での薬物動態</p> <p>腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤 0.2 mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。 (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>薬物動態</p> <p>8.腎機能障害者での薬物動態</p> <p><u>(1) 腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤 0.2 mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。</u> (略)</p> <p><u>(2) 腎機能障害（高度腎機能障害（eGFR<30 mL/min/1.73m²又は透析）及び軽度～中等度腎機能障害（30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²））を有するトリグリセライド(TG)高値の脂質異常症患者に、本剤 0.2 mg/日を1日2回に分けて朝夕12週間投与した。12週時における AUC_{0-τ}について、軽度～中等度腎機能障害群(対照群)に対する高度腎機能障害群の幾何平均値の比及びその90%信頼区間は次表のとおりであり、高度腎機能障害者においても曝露の増加は認められなかった。</u></p>

	<p>表 軽度～中等度腎機能障害群 (n=7) に対する高度腎機能障害群 (n=8) の AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>高度腎機能障害群 [eGFR<30 mL/min/1.73 m²又は透析]</td> <td>0.9177 [0.6198, 1.3587]</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおりであった。</p> <p>表 腎機能障害を有する TG 高値の脂質異常症患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>AUC_{0-t} (ng·h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度から中等度腎機能障害患者 [30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²] (n=7)</td> <td>2.4483± 0.9535</td> <td>8.6994±4.0397</td> </tr> <tr> <td>高度腎機能障害患者 [eGFR<30 mL/min/1.73 m²] (n=4)</td> <td>2.0508± 0.6588</td> <td>7.4130±3.9548</td> </tr> <tr> <td>高度腎機能障害患者 [透析] (n=4)</td> <td>1.8798± 0.5728</td> <td>8.4470±3.3054</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>		AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]	高度腎機能障害群 [eGFR<30 mL/min/1.73 m ² 又は透析]	0.9177 [0.6198, 1.3587]		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	軽度から中等度腎機能障害患者 [30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m ²] (n=7)	2.4483± 0.9535	8.6994±4.0397	高度腎機能障害患者 [eGFR<30 mL/min/1.73 m ²] (n=4)	2.0508± 0.6588	7.4130±3.9548	高度腎機能障害患者 [透析] (n=4)	1.8798± 0.5728	8.4470±3.3054
	AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]																
高度腎機能障害群 [eGFR<30 mL/min/1.73 m ² 又は透析]	0.9177 [0.6198, 1.3587]																
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)															
軽度から中等度腎機能障害患者 [30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m ²] (n=7)	2.4483± 0.9535	8.6994±4.0397															
高度腎機能障害患者 [eGFR<30 mL/min/1.73 m ²] (n=4)	2.0508± 0.6588	7.4130±3.9548															
高度腎機能障害患者 [透析] (n=4)	1.8798± 0.5728	8.4470±3.3054															
<p>臨床成績</p> <p>1.第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験</p> <p>トリグリセライド (TG) 高値かつHDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者にプラセボ、本剤0.2 mg/日又は0.4 mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル100 mg/日又は200 mg/日 (錠剤80 mg/日又は160 mg/日に相当) を1日1回朝食後12週間投与したとき、空腹時血清TG変化率は次表のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性、本剤0.2 mg/日及び0.4 mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル200 mg/日群に対する非劣性が認められた。 (略)</p>	<p>臨床成績</p> <p>1.第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験</p> <p>TG高値かつHDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者にプラセボ、本剤0.2 mg/日又は0.4 mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル100 mg/日又は200 mg/日 (錠剤80 mg/日又は160 mg/日に相当) を1日1回朝食後12週間投与したとき、空腹時血清TG変化率は次表のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性、本剤0.2 mg/日及び0.4 mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル200 mg/日群に対する非劣性が認められた。 (略)</p>																