

高脂血症治療剤

パルモディア錠0.1mg

PARMODIA® TAB. 0.1mg

(ペマフィブラート錠)

承認番号	22900AMX00581
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年6月
国際誕生	2017年7月

規制区分：処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋
により使用すること

貯法：気密容器、室温保存
「取扱上の注意」の項参照

使用期限：外箱等に表示

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)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〔肝障害を悪化させるおそれがある。また、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕
〔「薬物動態」の項参照〕
- * (3)血清クレアチニン値が2.5mg/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〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕
- (4)胆石のある患者〔胆石形成が報告されている。〕
- (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〕
- (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〕

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)肝障害のある患者又は肝障害の既往歴のある患者〔肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある。また、肝障害のある患者(Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者など)では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- * (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)胆石の既往歴のある患者〔胆石形成が報告されている。〕
- (4)HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

2.重要な基本的注意

- (1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
- (2)あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減も十分考慮すること。
- (3)投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
- (4)本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすことがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。
- (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)腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (7)本剤投与中にLDL-コレステロール値上昇の可能性があるので、投与中はLDL-コレステロール値を定期的に検査すること。〔「臨床成績」の項参照〕

3.相互作用

本剤は、主としてCYP2C8、CYP2C9、CYP3Aにより代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3の基質となる。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン (サンディミュン) (ネオオーラル)	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕	左記薬剤のOATP1B1、OATP1B3、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aの阻害作用によると考えられる。
リファンピシ (リファジン)		左記薬剤のOATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。

組成・性状

成分・含量	1錠中 ペマフィブラート 0.10mg
添加物	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、カルナウバロウ
色調・剤形	白色、円形の割線入りフィルムコーティング錠
外形	直径7.1mm、厚さ2.9mm、重量125mg
識別表示	パルモディア 0.1

効能・効果

高脂血症(家族性を含む)

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

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。

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)肝障害のある患者(Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者など)又は肝障害の既往歴のある患者に投与する場合には、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (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。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害薬 ブラバスタチン ナトリウム シンバスタチン フルバスタチン ナトリウム等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
クロピドグレル硫酸塩	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるので、併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤のCYP2C8及びOATP1B1の阻害作用によると考えられる。
クラリスロマイシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤のCYP3A、OATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる。
フルコナゾール	併用により本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項参照)	左記薬剤のCYP2C9及びCYP3Aの阻害作用によると考えられる。
陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド	本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用する場合には、可能な限り間隔をあけて投与することが望ましい。	同時投与により本剤が左記薬剤に吸着され吸収が低下する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	左記薬剤の強いCYP3Aの誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

4.副作用

承認時までに実施された臨床試験において、1,418例中206例(14.5%)に副作用が認められた。主な副作用は胆石症20例(1.4%)、糖尿病20例(1.4%)、CK(CPK)上昇12例(0.8%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

**		1%以上	0.1~1%未満
**	肝臓	胆石症	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
*	筋肉		CK(CPK)上昇、血中ミオグロビン増加、筋肉痛
**	皮膚		発疹、そう痒
**	その他	糖尿病(悪化を含む)	グリコヘモグロビン増加、低比重リポ蛋白増加、血中尿酸増加

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9.その他の注意

マウスのがん原性試験(0.075mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのがん原性試験(雄0.3mg/kg/日以上、雌1mg/kg/日以上)で肝細胞癌及び肝細胞腺腫、膵臓腺房細胞癌、膵臓腺房細胞腺腫、精巣ライディッヒ細胞腺腫並びに甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

薬物動態

1.血漿中濃度

(1)単回投与¹⁾

健康成人男性(16例)に本剤0.1mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

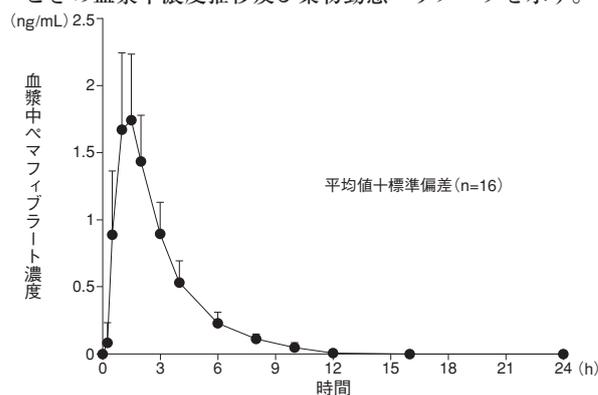


図 健康成人男性における空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移

表 健康成人男性における空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1.82 ± 0.54	5.75 ± 1.50	1.50(1.00,2.00)	1.88 ± 0.31

C_{max}、AUC_{0-inf}、t_{1/2}: 平均値 ± 標準偏差

t_{max}: 中央値(最小値,最大値)

n=16

(2)反復投与²⁾

健康成人男性(8例)に本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後7日間反復経口投与したときの投与1及び7日目の薬物動態パラメータを示す。血漿中濃度は2日目で定常状態に達した。AUC_{0-τ}に関する累積係数(反復投与時/初回投与時、平均値 ± 標準偏差)は、それぞれ1.0997 ± 0.0688及び1.1169 ± 0.1814であった。

表 健康成人男性における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

本剤投与量	測定時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.2mg/日 1日2回	1日目	1.401 ± 0.249	4.884 ± 1.201	2.000 (1.00,3.00)	-
	7日目	1.593 ± 0.366	5.404 ± 1.515	2.000 (1.00,3.00)	1.528 ± 0.402
0.4mg/日 1日2回	1日目	2.968 ± 0.905	10.975 ± 2.335	2.000 (1.00,3.00)	-
	7日目	3.572 ± 1.021	12.207 ± 2.900	2.000 (1.00,3.00)	1.708 ± 0.158

C_{max}、AUC_{0-τ}、t_{1/2}: 平均値±標準偏差、-: 算出せず

t_{max}: 中央値(最小値,最大値)

n=8

(3) 食事の影響¹⁾

健康成人男性(16例)に本剤0.1mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、0.873[0.803,0.950]及び0.911[0.863,0.961]であった。

2. 吸収³⁾

本剤の絶対バイオアベイラビリティは61.5%であった。(外国人データ)

3. 血漿蛋白結合率⁴⁾

本剤のヒト血漿蛋白結合率は99%以上であった。

4. 代謝³⁾⁴⁾

(1) 健康成人に¹⁴C-ペマフィブラートを単回経口投与したとき、主な血漿中代謝物はベンジル位酸化体及びジカルボン酸体のグルクロン酸抱合体とN-脱アルキル体の混合物であった。(外国人データ)

(2) ペマフィブラートは、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3及びUGT1A8の基質である(*in vitro*)。

5. 排泄³⁾⁴⁾

(1) 健康成人に¹⁴C-ペマフィブラートを単回経口投与したとき、投与216時間後までの尿及び糞中へ投与放射能の14.53%及び73.29%が排泄された。(外国人データ)

(2) ペマフィブラートは、P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びNTCPの基質である(*in vitro*)。

6. 薬物相互作用

(1) シクロスポリン、リファンピシン、クロピドグレル、クラリスロマイシン、フルコナゾール、ジゴキシン、ワルファリンとの併用⁵⁾

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用投与したとき、薬物動態パラメータ等への影響は次表のとおりであった。

表 本剤と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータ等への影響(外国人データ)

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{0-inf}
シクロスポリン	600mg 単回	0.4mg 単回	本剤	8.9644 [7.5151,10.6931] n=14	13.9947 [12.6175,15.5223] n=12
リファンピシン	600mg 単回	0.4mg 単回	本剤	9.4336 [8.3626,10.6419] n=20	10.9009 [9.9154,11.9844] n=17
	600mg/日 1日1回 10日間 単独投与	0.4mg 単回 単独投与	本剤	0.3792 ^{a)} [0.3378,0.4257] n=20	0.2221 ^{a)} [0.2065,0.2389] n=16
クロピドグレル	300mg 単回 4日目	0.4mg 単回 4日目	本剤	1.4855 [1.3915,1.5858] n=20	2.3728 [2.2473,2.5052] n=20
	75mg/日 1日1回 5日間 5~9日目	0.4mg 単回 7日目	本剤	1.3415 [1.2583,1.4302] n=20	2.0876 [1.9811,2.1998] n=20
クラリスロマイシン	1,000mg/日 1日2回 8日間	0.4mg 単回	本剤	2.4246 [2.1632,2.7174] n=18	2.0975 [1.9158,2.2964] n=17
フルコナゾール	400mg/日 1日1回 11日間	0.4mg 単回	本剤	1.4409 [1.2899,1.6096] n=19	1.7891 [1.6638,1.9239] n=17
ジゴキシン	0.5mg/日 1日2回 (1日目)、 0.25mg/日 1日1回 16日間	0.8mg/日 1日2回 1日2回 6日間 11~16日目	ジゴキシン	1.0325 [0.9511,1.1210] n=19	0.9463 ^{b)} [0.9090,0.9850] n=19
ワルファリン [※]	5mg/日 1日1回 (1,2日目)、 維持用量 ^{c)} 1日1回 21日間	0.4mg/日 1日2回 8日間	R-ワルファリン	1.004 [0.972,1.037] n=19	1.029 ^{b)} [1.004,1.055] n=19
		14~21日目	S-ワルファリン	0.929 [0.889,0.970] n=19	0.951 ^{b)} [0.926,0.976] n=19

a) リファンピシン反復投与前の本剤単独投与時に対するリファンピシン反復投与後の本剤単独投与時のC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比[90%信頼区間]

b) AUC_{0-τ}

c) 3~9日目はPT-INR(プロトロンビン時間の国際標準比)が1.2~2.2になるよう投与量を調整し、10日目以降はPT-INRが1.2~2.2になる維持用量を投与した。

※PT-INR及びPTのワルファリン単独反復投与時に対する本剤併用反復投与時の最小二乗平均値の比[90%信頼区間]は、1.0196[0.9878,1.0514] (n=19)及び1.0191[0.9869,1.0512] (n=19)であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、1回0.1mgを1日2回経口投与、最大1回0.2mgを1日2回である。〔用法・用量〕の項参照)

(2) HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用⁶⁾

健康成人男性(外国人を含む)に本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用投与したとき、薬物動態パラメータへの影響は次表のとおりであった。

表 本剤と各薬剤を併用投与したときの薬物動態パラメータへの影響(外国人データを含む)

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比[90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{0-τ}
アトルバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.166 [1.069,1.272]	1.098 [1.016,1.187]
			アトルバスタチン (n=18)	1.032 [0.960,1.109]	0.934 [0.851,1.024]
			o-ヒドロキシアトルバスタチン (n=18)	0.875 [0.826,0.927]	0.784 [0.736,0.836]
シンバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.230 [1.090,1.388]	1.125 [0.997,1.270]
			シンバスタチン (n=19)	0.858 [0.660,1.114]	0.846 [0.722,0.992]
			シンバスタチンオーブンアシド体 (n=19)	0.626 [0.541,0.725]	0.405 [0.345,0.475]
ピタバスタチン	4mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.061 [0.970,1.160]	1.122 [1.041,1.209]
			ピタバスタチン (n=18)	1.011 [0.973,1.050]	1.036 [1.007,1.066]
プラバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.058 [0.964,1.162]	1.057 [1.013,1.102]
			プラバスタチン (n=18)	1.107 [0.908,1.351]	1.065 [0.922,1.231]
フルバスタチン	60mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (n=18)	1.181 [1.080,1.290]	1.207 [1.144,1.274]
			フルバスタチン (n=18)	0.989 [0.790,1.239]	1.151 [1.057,1.253]
ロスバスタチン	20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本剤 (外国人、 n=24)	1.106 [1.048,1.167]	1.110 [1.046,1.177]
			ロスバスタチン (外国人、 n=24)	1.092 [1.016,1.174]	1.025 [0.964,1.091]

7. 脂肪肝患者及び肝硬変患者での薬物動態⁷⁾

脂肪肝患者及び肝硬変患者に、本剤0.2mgを単回経口投与したときの肝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、肝機能正常者群と比較して、脂肪肝患者群及び肝硬変患者群では曝露の増加が認められた。

表 肝機能正常者群(n=8)に対する脂肪肝患者及び肝硬変患者群のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比[90%信頼区間]

	C _{max}	AUC _{0-t}
脂肪肝患者群 (n=10)	1.198 [0.819,1.750]	1.194 [0.836,1.707]
軽度の肝硬変患者群 Child-Pugh分類A(n=8)	2.329 [1.561,3.475]	2.076 [1.425,3.026]
中等度の肝硬変患者群 Child-Pugh分類B(n=6)	3.882 [2.520,5.980]	4.191 [2.790,6.294]

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。

表 腎機能正常者群(n=8)に対する各腎機能障害者群のC_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比[90%信頼区間]

	C _{max}	AUC _{0-t}
軽度腎機能障害者群 [50≤Ccr<80mL/min](n=8)	1.644 [1.155,2.342]	1.629 [1.161,2.287]
中等度腎機能障害者群 [30≤Ccr<50mL/min](n=8)	1.093 [0.767,1.556]	1.154 [0.822,1.620]
高度腎機能障害者群 [Ccr<30mL/min](n=7)	1.545 [1.072,2.228]	1.296 [0.913,1.841]
末期腎不全者群 [血液透析で治療中](n=7)	1.258 [0.872,1.813]	1.607 [1.131,2.282]

臨床成績

1. 第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験⁹⁾

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0.2mg/日又は0.4mg/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100mg/日又は200mg/日(錠剤80mg/日又は160mg/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0.2mg/日及び0.4mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル200mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 プラセボ群と本剤各群の空腹時血清TG変化率

投与群 及び空腹時血清TG ベースライン ^{a)} (mg/dL)	空腹時血清TG変化率 ^{b)}	
	ベースラインからの 変化率 ^{c)} (%)	プラセボとの 変化率の差 ^{d)} (%)
プラセボ 346.1±130.9,n=43	-2.775 [-11.783,6.233]	-
本剤0.2mg/日 367.2±153.6,n=128	-46.766 [-49.985,-43.547]	-43.991** [-55.455,-32.528]
本剤0.4mg/日 362.6±158.5,n=84	-51.902 [-55.841,-47.963]	-49.127** [-60.922,-37.333]

a) 平均値±標準偏差

b) 全投与群についてベースライン値を共変量とし、投与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(本剤0.1mg/日群の結果は省略した。)

c) 最小二乗平均値[95%信頼区間]

d) 最小二乗平均値[調整95%信頼区間] **;p<0.01(Dunnnett検定)

表 本剤各群と微粉化フェノフィブラートカプセル各群の空腹時血清TG変化率

投与群 及び空腹時血清TG ベースライン ^{a)} (mg/dL)	空腹時血清TG変化率 ^{b)}	
	ベースラインからの 変化率(%)	微粉化フェノフィ ブラートカプセル 200mg/日群 ^{c)} との 変化率の差(%)
本剤0.2mg/日 367.2±153.6,n=128	-46.690 [-49.904,-43.477]	4.844 [0.388,9.299]
本剤0.4mg/日 362.6±158.5,n=84	-51.836 [-55.768,-47.903]	-0.302 [-5.300,4.696]

投与群 及び空腹時血清TG ベースライン ^{a)} (mg/dL)	空腹時血清TG変化率 ^{b)}	
	ベースラインからの 変化率(%)	微粉化フェノフィ ブラートカプセル 200mg/日群 ^{c)} との 変化率の差(%)
微粉化フェノフィブラート カプセル100mg/日 ^{c)} 362.0±135.1,n=85	-38.261 [-42.230,-34.291]	-
微粉化フェノフィブラート カプセル200mg/日 ^{c)} 347.3±123.8,n=140	-51.534 [-54.616,-48.452]	-

a) 平均値±標準偏差

b) 全投与群についてベースライン値を共変量とし、投与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(本剤0.1mg/日群の結果は省略した。)

最小二乗平均値[95%信頼区間] 非劣性マージン:10%

c) 微粉化フェノフィブラートカプセル剤100mg、200mgは、錠剤80mg、160mgに相当

また、LDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群のLDL-コレステロールの推移

	プラセボ群	本剤群		微粉化フェノフィ ブラートカプセル群	
		0.2mg/日	0.4mg/日	100mg/日	200mg/日
ベース ライン	133.8±33.9 (43)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)
4週時	130.2±32.0 (43)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)
8週時	137.8±32.3 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)
12週時	131.8±33.3 (43)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)

平均値±標準偏差(mg/dL)(例数)

2. 第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験¹⁰⁾

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本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、フェノフィブラート錠106.6mg/日を1日1回朝食後24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、本剤各群のフェノフィブラート錠106.6mg/日群に対する非劣性が認められた。

表 本剤各群とフェノフィブラート錠群の空腹時血清TG変化率

投与群 及び空腹時血清TG ベースライン ^{a)} (mg/dL)	空腹時血清TG変化率 ^{b)}	
	ベースラインからの 変化率(%)	フェノフィブラート 錠106.6mg/日群と の変化率の差(%)
本剤0.2mg/日 242.4±53.3,n=73	-46.226 [-50.122,-42.329]	-6.541 [-12.004,-1.078]
本剤0.4mg/日 233.3±60.8,n=74	-45.850 [-49.678,-42.023]	-6.166 [-11.576,-0.755]
フェノフィブラート錠 106.6mg/日 235.6±71.7,n=76	-39.685 [-43.511,-35.858]	-

a) 平均値±標準偏差

b) ベースライン値を共変量とし、投与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

最小二乗平均値[95%信頼区間] 非劣性マージン:10%

また、LDL-コレステロールの推移は次表のとおりであった。

表 各群のLDL-コレステロールの推移

	本剤群		フェノフィ ブラート錠 106.6mg/日群
	0.2mg/日	0.4mg/日	
ベースライン	157.8±29.2(73)	154.0±27.4(74)	152.6±26.1(76)
4週時	145.4±23.0(73)	144.2±30.6(74)	142.8±27.2(76)
8週時	145.4±24.6(72)	145.7±32.3(74)	139.7±28.8(76)
12週時	146.3±23.9(71)	144.0±33.4(74)	143.6±27.9(72)

	本剤群		フェノフィ ブラート錠 106.6mg/日群
	0.2mg/日	0.4mg/日	
16週時	144.4±25.0(71)	142.0±33.0(74)	138.8±30.0(71)
20週時	145.1±21.5(70)	143.1±31.5(74)	139.0±29.4(70)
24週時	144.6±26.5(69)	147.0±32.2(73)	141.4±31.7(68)
24週時(LOCF)	144.7±25.8(73)	146.7±32.0(74)	142.2±31.5(76)

平均値±標準偏差(mg/dL)(例数)

LOCF:Last observation carried forward

3.第Ⅲ相TG高値を示す脂質異常症患者を対象とした長期投与試験¹¹⁾

TG高値を示す脂質異常症患者に本剤0.2mg/日(効果不十分の場合、12週以降に0.4mg/日に適宜増量可)を1日2回に分けて朝夕食前又は食後52週間投与したとき、24週時及び52週時[LOCF(Last observation carried forward)法を適用]における空腹時血清TGのベースライン(249.7±77.5mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)、n=189)からの変化率は、それぞれ-48.77±20.47%及び-45.93±21.84%であった。また、LDL-コレステロール値はベースラインで119.3±31.7mg/dLであり、52週時で116.6±29.1mg/dLであった(n=189)。

4.第Ⅲ相2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験¹²⁾

2型糖尿病を合併した脂質異常症患者にプラセボ・本剤0.2mg/日(24週時よりプラセボから本剤0.2mg/日に切り替え)、本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食前又は食後52週間投与した。24週時及び52週時(LOCF)における空腹時血清TG変化率は次表のとおりであった。

表 プラセボ・本剤0.2mg/日群と本剤各群の空腹時血清TG変化率(24週時及び52週時)

投与群 及び空腹時血清TG ベースライン ^{a)} (mg/dL)	時期	空腹時血清TG変化率 ^{b)}	
		ベースラインからの 変化率 ^{c)} (%)	プラセボとの 変化率の差 ^{d)} (%)
プラセボ(~24週) 本剤0.2mg/日(24週~) 284.3±117.6,n=57	24 週時	-10.814 [-17.933,-3.694]	—
	52 週時	-46.835 [-52.967,-40.704]	—
本剤0.2mg/日 240.3±93.5,n=54	24 週時	-44.347 [-51.656,-37.038]	-33.534 [-45.154,-21.914]
	52 週時	-43.629 [-49.924,-37.334]	—
本剤0.4mg/日 260.4±95.9,n=55	24 週時	-45.093 [-52.283,-37.904]	-34.280 [-45.723,-22.836]
	52 週時	-46.552 [-52.744,-40.360]	—

a) 平均値±標準偏差

b) ベースライン値を共変量とした共分散分析

LOCF(Last observation carried forward)法を適用した。

c) 最小二乗平均値[95%信頼区間]

d) 最小二乗平均値[調整95%信頼区間]

薬効薬理

1.作用機序¹³⁾

ペマフィブラートはPPAR α に結合し、標的遺伝子の発現を調節することで、血漿トリグリセライド(TG)濃度の低下、HDL-コレステロールの増加等の作用を示す。^{14)~16)}

- PPAR α に対する活性は、PPAR γ 及びPPAR δ に対する活性に比べ強く、PPAR α に対する選択的な活性化作用を示した(*in vitro*)。
- 肝臓でのTGの合成を抑制した(ラット)。
- TGの分泌速度を有意に低下させた(ラット)。
- LPL活性を増加させた(ラット)。
- LPL活性を負に制御する因子であるApoC-Ⅲ及びAngiopoietin-Like Protein 3の血漿中濃度を有意に低下させ、肝臓における遺伝子(*Apoc3*、*Angptl3*)の発現を抑制した。また、LPL活性を阻害する遊離脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子(*Aco*、*Cpt1a*)の発現を亢進させた(ラット)。
- 血漿TGクリアランスを亢進させた(ラット)。

(7)TG濃度を低下させHDL-コレステロール濃度を増加させる蛋白であるFGF21の血漿中濃度を増加させた(ラット)。

2.薬理作用

(1)血漿脂質低下作用¹³⁾

フルクトース負荷高TG血症ラットへのペマフィブラートの経口投与により、用量依存的に血漿TG濃度が低下した。

(2)HDL-コレステロール増加作用¹³⁾

ヒトApoA-Iトランスジェニックマウスへのペマフィブラートの経口投与により、血漿HDL-コレステロール濃度及びヒトApoA-I濃度が増加した。

(3)抗動脈硬化作用¹³⁾

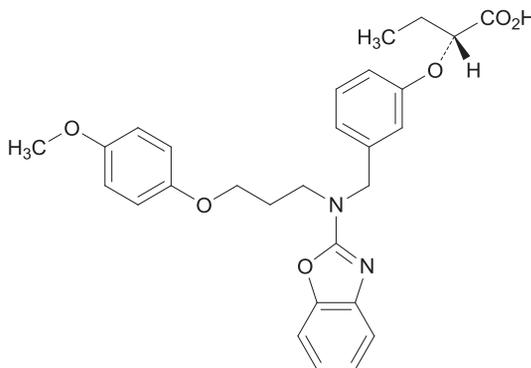
高脂肪・高コレステロール食を負荷したLDL受容体欠損マウスへのペマフィブラートの経口投与により、大動脈洞の脂質沈着面積が減少した。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペマフィブラート(Pemafibrate)

化学名：(2*R*)-2-[3-(1,3-Benzoxazol-2-yl[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino] methyl phenoxy]butanoic acid

構造式：



分子式：C₂₈H₃₀N₂O₆

分子量：490.55

性状：白色の粉末である。ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：98.7℃

分配係数(log*P*)：4.63(pH2)、4.62(pH4)、2.87(pH6)、1.78(pH8)、1.59(pH10)、1.63(pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(20±1℃)]

取扱い上の注意

本剤を分割後は、湿気を避けて室温で保管の上、4ヵ月以内に使用すること。

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。

包装

PTP：100錠、500錠、1000錠

プラスチックボトル：500錠

主要文献

- 興和(株)社内資料：第Ⅲ相食事の影響試験
- 興和(株)社内資料：第Ⅰ相反復投与試験
- 興和(株)社内資料：第Ⅰ相マスタランス試験(海外)
- 興和(株)社内資料：非臨床試験 薬物動態試験
- 興和(株)社内資料：薬物相互作用試験①(海外)
- 興和(株)社内資料：薬物相互作用試験②(海外を含む)
- 興和(株)社内資料：第Ⅲ相肝機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 興和(株)社内資料：第Ⅲ相腎機能障害者を対象とした薬物動態試験
- 興和(株)社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験
- 興和(株)社内資料：第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験

- 
- 11) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相TG高値を示す脂質異常症患者を対象とした52週長期投与試験
 - 12) 興和(株)社内資料:第Ⅲ相2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした長期投与試験
 - 13) 興和(株)社内資料:非臨床試験 薬理試験
 - 14) Fruchart JC. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:82.
 - 15) Sahebkar A, et al. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(4):493-503.
 - 16) Pawlak M, et al. J Hepatol. 2015;62(3):720-33.

文献請求先及び問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)