

2017 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 4、5 回 勉強会要旨

開始日時：第 4 回:2018 年 8 月 19 日(日) 13:10~16:20、

第 5 回:2018 年 9 月 30 日(日)は台風のため現地開催はせず、メールでの意見交換により要旨をまとめた。

場所：タワーホール船堀(2018 年 8 月 19 日)

対象：パルモディア錠(ペマフィブラート)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2018 年 6 月改訂(第 3 版)、審査報告書(平成 29 年 5 月 17 日)、申請資料概要

論文名:Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial.

Journal of Clinical Lipidology 2018 ;12:173-184

PK 特徴づけシート

医薬品名：パルモディア錠 0.1mg(ペマフィブラート)

参照資料:①IF:2018 年 6 月改訂(第 3 版) ②審査報告書:平成 29 年 5 月 17 日 ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.615	①P69 健康成人男性 8 例に、本剤 0.2mg を単回経口投与した後、その 1.5 時間後に投与が終了するように、 ¹⁴ C-ペマフィブラート 0.002mg を 15 分間かけて単回静脈内投与し、絶対バイオアベイラビリティを検討した。 経口投与後のペマフィブラートの AUC _{0-inf} を静脈内投与後の ¹⁴ C-ペマフィブラートの AUC _{0-inf} と比較した結果、ペマフィブラートの絶対バイオアベイラビリティ(幾何平均値)は 61.534%と推定された。
Ae(%)	不明 (経口投与時のデータ: ≤0.764%)	静脈内投与データなし (参考)マスバランス試験 ①P75 健康成人男性(7 例)に ¹⁴ C-ペマフィブラート 0.8mg を単回経口投与したとき、投与 216 時間後までの総放射能回収率(平均値)は投与量の 87.81%であり、 <u>尿中へ 14.53%、糞中へ 73.29%</u> の放射能が排泄された。 尿中に認められたペマフィブラートは、投与放射能の <u>0.47%以下</u> であった。 投与放射能の 5%を超える成分が 1 種類認められ、ジカルボン酸体のグルクロン酸抱合体及び N-脱アルキル体の混合物と同定された。 ●Ae(%) ≤0.47%/(F × 100%) × 100=0.47/0.615=0.764% ⇒肝代謝型と想定

CLtot(mL/min)	300	①P69 健康成人男性 8 例に ^{14}C -ペマフィブラート 0.002mg を静脈内単回投与したときの血漿クリアランス(幾何平均値)は、 <u>18.00L/h</u> であった。 $\Rightarrow 18.00(\text{L/h}) \times 1000(\text{mL/L}) / \{60(\text{min/h})\} = 300(\text{mL/min})$
Vd(L)	29(Vdss)	①P69 健康成人男性 8 例に ^{14}C -ペマフィブラート 0.002mg を静注内単回投与したとき、消失速度に基づく分布容積($Vd\beta$ 、幾何平均値)は 64.00L、定常状態における分布容積(Vd_{ss} 、幾何平均値)は 29.00L であった。
fuB	<0.01	①P70 ヒト血漿に ^{14}C -ペマフィブラート(500~10,000ng/mL)を添加したときの血漿蛋白非結合率は <u>1%未満</u> であり、濃度依存性は認められなかった。ヒト血清アルブミンに対する蛋白非結合率は 1%未満であった。 ②P30 ヒト血漿、ヒト血清アルブミン又は α 1-酸性糖タンパクに本薬の ^{14}C -標識体 0.5~10 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度、以下同様)を添加したとき、タンパク非結合分率はそれぞれ <u>0.15~0.17</u> 、 <u>0.17~0.20</u> 、 <u>25.0~45.8%</u> であった。
B/P	0.542	②P30 ヒト血液に本薬の ^{14}C -標識体 0.5~10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、血球移行率は 1.7~13.1%であった。 $B/P = 1 / (1 - \text{血球移行率}/100) \times (1 - \text{Ht})$ $\text{Ht} = 0.5$ とすると $B/P = 0.5086$ (血球移行率=1.7%の場合)~ 0.5753 (血球移行率=13.1%の場合) 中間値 = $(0.5086 + 0.5753) / 2 = 0.5419$

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	不明であるが、上記マスバランス試験の結果を考慮すると、肝代謝型と考えられる。	<30%	肝代謝型
Vd'	$29/0.542 = 53\text{L}$	>50L	細胞内分布型
EH'	$\text{EH}' = 300/0.542/1600 = 0.346$	<0.3	ほぼ消失能依存性の特性
fuB	<0.01	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは $B/P=0.5$ で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p36

2.7.6 個々の試験のまとめ (K-877-07)

表 2.7.6.1-6 ¹⁴C-ペマフィブラートを静脈内単回投与したときの
薬物動態パラメータ (幾何平均値)

Treatment Analyte Matrix Dose n	A ¹⁴ C-Pemafibrate Plasma 0.002 mg [n = 8]	A Total Radioactivity Plasma 0.002 mg [n = 8]
Cmax (pg/mL) ^a	153.557	195.073
tmax (h) ^b	0.250 (0.17–0.25)	0.250 (0.25–0.25)
AUC _{0-t} (pg·h/mL) ^c	103.554	363.033
AUC _{0-inf} (pg·h/mL) ^c	106.232	431.818
t _{1/2} (h)	2.500	9.988
MRT _{0-inf} (h)	1.658	10.876
CL (L/h)	18.00	NC
Vd (L)	64.00	NC
V _{ss} (L)	29.00	NC

n: number of subjects with an observation, NC: not calculated

a: Units are pg equiv/mL for total radioactivity in plasma

b: Median (range) for tmax only

c: Units are pg equiv·h/mL for total radioactivity in plasma

K-877-07(資料 5.3.1.1-1)Table 6 から引用

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	遊離形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	(fuB/fuT)VT	Vdf	VT/fuT
CLtot	fuB*CLintH	CLtotf	CLintH
CLpo	fuB*CLintH/Fa	CLpof	CLintH/Fa
AUCpo	D/(fuB*CLintH/Fa)	AUCpof	D/(CLintH/Fa)
Cpssavepo	(D/τ)/(fuB*CLintH/Fa)	Cpssavepof	(D/τ)/(CLintH/Fa)
t1/2	0.693*{(fuB/fuT)VT}/(fuB*CLintH) = 0.693*VT/(fuT*CLintH)		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	↔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCpo	↓	↑	↑	↓
Cpssavepo	↓	↑	↑	↓
T1/2	↔	↑	↑	↑
パラメータ	遊離形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCpof	↔	↑	↑	↑
Cpssavepof	↔	↑	↑	↑
t1/2	↔	↑	↑	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

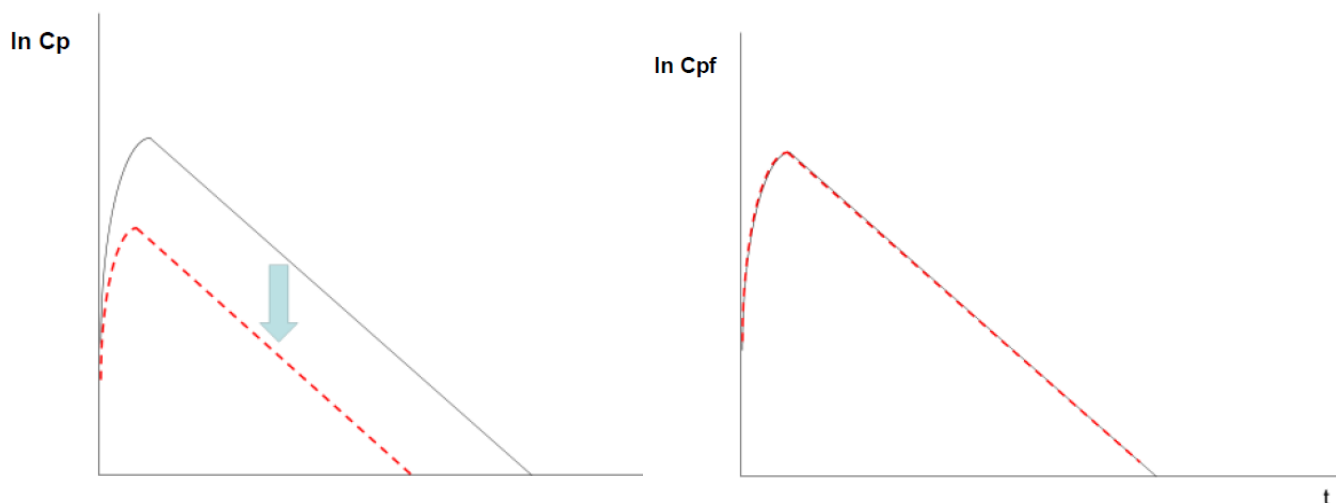
【薬物動態のグラフ】

蓄積しないので単回投与のグラフ

$$kel = CL_{tot} / V_d = f_u T * CL_{intH} / V_T$$

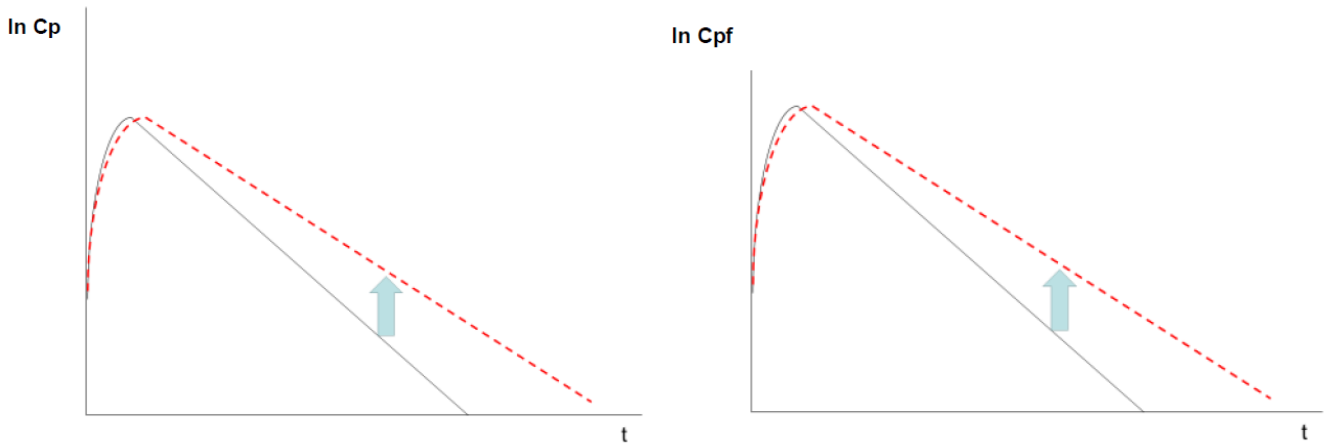
① fuB の上昇

kel: 変化しない、AUCpo: ↓、AUCpof: 変化しない



②CLinH の低下

kel: ↓、AUCpo: ↑、AUCpof: ↑



【蓄積率】

<算出値> 投与間隔 $\tau = 12h$

kel= CL/Vd or T1/2 の値を使用して算出

測定された T1/2 を用いた場合

①P58 0.1mg 1 日 1 回群の値を使用

$$T1/2 = 1.494h$$

$$n = 12h / 1.494h = 8.032$$

$$\text{蓄積係数} = 1 / [1 - (1/2)^n] = 1.003$$

健康成人男性における本剤反復投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

1 日投与量		Day	1 日 1 回群			1 日 2 回群		
			0.1mg	0.2mg	0.4mg	0.2mg	0.4mg	0.8mg
C _{max} (ng/mL)	1	1.175 ±0.284	2.328 ±0.457	6.374 ±2.843	1.401 ±0.249	2.968 ±0.905	6.334 ±1.597	
	7	1.172 ±0.312	2.524 ±0.544	6.775 ±2.669	1.593 ±0.366	3.572 ±1.021	7.229 ±1.956	
t _{max} (h)	1	2.000 (1.50,4.00)	2.500 (1.50,3.00)	2.000 (1.50,4.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.50,4.00)	
	7	1.750 (1.50,4.00)	1.750 (1.00,3.00)	2.000 (1.50,4.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.00,3.00)	2.000 (1.50,4.00)	
AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	1	4.468 ±1.300	9.239 ±2.017	25.608 ±8.015	4.884 ±1.201	10.975 ±2.335	25.858 ±6.562	
	7	4.040 ±1.174	9.024 ±1.956	23.305 ±8.207	5.404 ±1.515	12.207 ±2.900	29.768 ±8.759	
	Rob _S AUC	0.9046 ±0.0521	0.9844 ±0.1356	0.9122 ±0.1535	1.0997 ±0.0688	1.1169 ±0.1814	1.1473 ±0.1241	
t _{1/2} (h)	7	1.494 ±0.181	1.562 ±0.368	1.806 ±0.265	1.528 ±0.402	1.708 ±0.158	2.088 ±0.206	
Kel (1/h)	7	0.4697 ±0.0559	0.4670 ±0.1147	0.3908 ±0.0547	0.4820 ±0.1288	0.4090 ±0.0378	0.3351 ±0.0356	
CL _{ss} /F (L/h)	7	26.89 ±8.85	23.08 ±5.02	18.94 ±5.84	19.67 ±4.93	17.48 ±5.41	14.47 ±4.13	
Vd _{ss} /F (L)	7	57.92 ±19.34	50.29 ±8.37	47.61 ±10.17	42.06 ±11.28	42.46 ±10.45	43.14 ±11.32	

C_{max}、AUC_{0-τ}、Rob_SAUC、t_{1/2}、Kel、CL_{ss}/F、Vd_{ss}/F：平均値±標準偏差

t_{max}：中央値（最小値、最大値）

Rob_SAUC=Day7 AUC_{0-τ} / Day1 AUC_{0-τ}

各群 n=8

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

＜実データ＞

①P58

Day1 及び Day7 の AUC_{0-τ} の比から算出した累積係数(Rob_SAUC、平均値)は投与方法にかかわらず 0.9046~1.1473 の範囲にあったことから、反復投与による蓄積や曝露の減少はないものと判断された。

【定常状態到達時間】

測定された T1/2 を用いた場合 (0.1mg 1 日 1 回群の値: T1/2=1.494h)

定常状態到達時間=(4~5) × T1/2=5.976~7.47h

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

＜実データ＞ 実データと一致する

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

＜肝機能低下患者での薬物動態＞

① P62

肝機能正常者、脂肪肝患者及び肝硬変患者における本剤投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

投与群	肝機能正常者群 n=8	脂肪肝患者群 n=10	軽度の 肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A n=8	中等度の 肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B n=6
C _{max} (ng/mL)	2.833 (38.6)	3.393 (51.9)	6.599 (24.1)	10.998 (31.6)
幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]	—	1.198 [0.819,1.750]	2.329 [1.561,3.475]	3.882 [2.520,5.980]
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	8.750 (29.5)	10.451 (47.8)	18.169 (34.5)	36.672 (45.7)
幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]	—	1.194 [0.836,1.707]	2.076 [1.425,3.026]	4.191 [2.790,6.294]
t _{max} (h)	1.500 (1.00,1.50)	1.500 (1.00,2.00)	1.000 (1.00,1.50)	1.000 (1.00,1.50)
t _{1/2} (h)	1.610 (18.7)	1.884 (44.9)	2.006 (17.2) ^{b)}	3.237 (47.5)
Kel (1/h)	0.4305 (21.7)	0.3679 (33.0)	0.3456 (20.9) ^{b)}	0.2141 (41.1)
CL/F (L/h)	22.43 (36.2)	18.72 (63.4)	10.30 (33.8) ^{b)}	5.38 (43.1)
Vd/F (L)	52.10 (36.7)	50.88 (47.0)	29.80 (19.6) ^{b)}	25.12 (22.7)

C_{max}、AUC_{0-t}、t_{1/2}、Kel、CL/F、Vd/F : 幾何平均値 (変動係数 (%))

t_{max} : 中央値 (最小値, 最大値)

a) 肝機能正常者群に対する各肝機能障害者群の比

b) n=7

表 2.7.6.5-11 ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率 (%) :
薬物動態解析対象集団 (薬物動態パラメータ)

群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
肝機能正常者群	8	99.9641(0.0519)	99.9641	0.1
肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 A	8	99.9356(0.0234)	99.9356	0.0
肝硬変患者群 Child-Pugh 分類 B	8	99.8894(0.0753)	99.8894	0.1
脂肪肝患者群	10	99.9650(0.0398)	99.9650	0.0

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)
K-877-10(資料 5.3.3.3-1)表 11.4-9 から引用

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
AUC	2.1	4.2		↑
fuB	1.79	3.08		↑
AUCf(=AUC・fuB)	3.76	12.94		↑↑

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
Vd or Vd/F	(fuB/fuT)VT	0.57	0.48		↓、⇔
CLtot or CLtot/F	fuB*CLintH/Fa	0.46	0.24		↓
CLH or CLH/F	fuB*CLintH/Fa				
AUCpo	D/(fuB*CLintH/Fa)	2.1	4.2		↑
T1/2	0.693*VT/(fuT*CLintH)	1.24	2.01		↑
fuB		1.79	3.08		↑

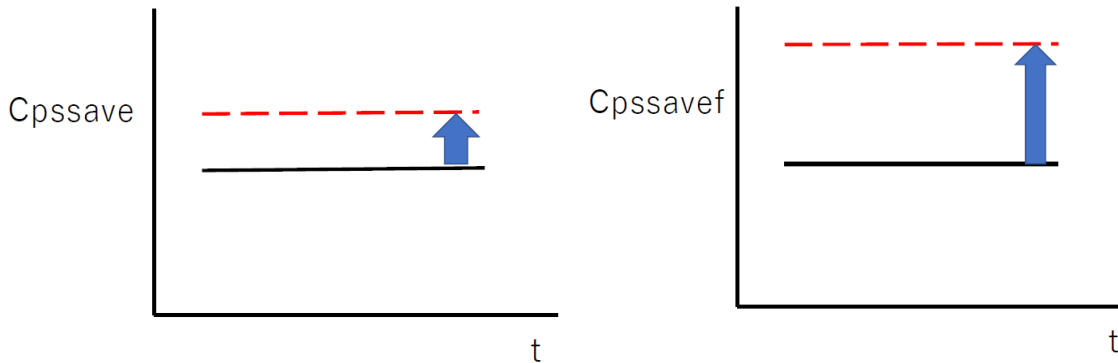
③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	↑	↑↑	
CLintH	↓↓	↓↓↓	
fuB/CLintH	fuB ↑ / CLintH ↓↓	fuB ↑↑ / CLintH ↓↓↓	

* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

fuB 上昇と CLintH 低下を伴う場合 (fuB の変化率 << CLintH の変化率)



<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

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)

IF による解説 (p8)

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果、肝硬変 Child-Pugh 分類 A 群において、本剤の血漿中濃度が上昇 (Cmax で約 2.3 倍、AUC で約 2.1 倍) したため設定した。なお、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への投与は、「禁忌」となっている。

<考察>

本薬はタンパク結合率が 99.9% と非常に高い。肝機能障害時のタンパク結合率が測定されており、fuB の変化率は軽度で約 1.8 倍 (=0.064/0.036)、中等度で約 3 倍 (=0.111/0.036) と重症度に伴い fuB の上昇が認められる。従って、総濃度 (AUC) は臓器障害に伴い 2 倍、4 倍の上昇と報告されているが、遊離形濃度 (AUCf) では 3.8 倍、13 倍の上昇が推測される (CLintH の低下に起因する)。審査報告において、タンパク結合率の変動についての検討の記載はなく、「正常肝機能被験者と比較して曝露量が大きく上昇」することから、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝硬変患者は禁忌、軽度肝機能障害患者は慎重投与、必要に応じて減量を考慮の注意喚起がなされている。(②p39)

しかし、軽度肝機能障害時においても、遊離形濃度は正常時の約 4 倍となる可能性があることから、別の薬剤を選択、または使用する場合は減量し、副作用発現に注意する必要があると考えられる。

<腎機能低下患者における薬物動態>

① P63

腎機能正常者及び腎機能障害者（軽度、中等度、高度、末期腎不全）における
本剤投与時のペマフィブラートの薬物動態パラメータ

投与群	腎機能 正常者群 n=8	腎機能障害者群			
		軽度 n=8	中等度 n=8	高度 n=7	末期腎不全 n=7
C_{max} (ng/mL)	2.900 (23.9)	4.769 (30.7)	3.169 (46.2)	4.482 (71.7)	3.648 (41.6)
幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]	—	1.644 [1.155,2.342]	1.093 [0.767,1.556]	1.545 [1.072,2.228]	1.258 [0.872,1.813]
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	9.293 (29.1)	15.143 (32.1)	10.728 (49.6)	12.046 (63.8)	14.931 (45.2)
幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]	—	1.629 [1.161,2.287]	1.154 [0.822,1.620]	1.296 [0.913,1.841]	1.607 [1.131,2.282]
t_{max} (h)	1.500 (1.00,2.00)	1.250 (1.00,2.00)	1.500 (0.50,4.00)	1.000 (0.50,4.00)	1.500 (1.00,2.00)
$t_{1/2}$ (h)	2.229 (40.7)	2.835 (17.3) ^{b)}	2.369 (36.8)	2.679 (53.3) ^{c)}	2.864 (28.2)
Ke1 (1/h)	0.3109 (33.5)	0.2445 (18.4) ^{b)}	0.2926 (30.6)	0.2588 (39.9) ^{c)}	0.2420 (33.8)
CL/F (L/h)	20.89 (31.0)	12.65 (29.2) ^{b)}	18.04 (35.8)	18.73 (29.3) ^{c)}	13.00 (45.1)
Vd/F (L)	67.19 (31.8)	51.75 (38.4) ^{b)}	61.65 (41.5)	72.39 (51.2) ^{c)}	53.70 (24.1)

C_{max} 、 AUC_{0-t} 、Ke1、 $t_{1/2}$ 、CL/F、Vd/F：幾何平均値（変動係数（%））

t_{max} ：中央値（最小値，最大値）

a) 腎機能正常者群に対する各腎機能障害者群の比

b) n=7、c) n=6

③ 2.7.6 P159

表 2.7.6.6-11 ペマフィブラート未変化体の血漿蛋白結合率（%）：
薬物動態解析対象集団（薬物動態パラメータ）

群	n	Mean(SD)	GeoMean	CV
腎機能正常者群	8	99.8934(0.0694)	99.8934	0.1
軽度腎機能障害者群	8	99.9150(0.0225)	99.9150	0.0
中等度腎機能障害者群	8	99.8934(0.0691)	99.8934	0.1
高度腎機能障害者群	7	99.9337(0.0336)	99.9337	0.0
末期腎不全者群	7	99.8260(0.0809)	99.8260	0.1

SD: 標準偏差、GeoMean: 幾何平均値、CV: 変動係数(%)

K-877-12(資料 5.3.3.3-2)表 11.4-8 から引用

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	1.629	1.154	1.296	↑、↔
fuB	0.794	1	0.617	↔↓
AUCf(=AUC・fuB)	1.29	1.15	0.78	↔↓

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F	(fuB/fuT)VT	0.77	0.92	1.08	
CLtot or CLtot/F	fuB*CLintH/Fa	0.61	0.86	0.90	↓、⇔
CLR or CLR/F					
AUC	D/(fuB*CLintH/Fa)	1.629	1.154	1.296	↑、⇔
T1/2	0.693*VT/(fuT*CLintH)	1.27	1.06	1.20	⇔
fuB		0.794	1	0.617	↓、⇔

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用 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。

IF での解説(p8)

腎機能障害者に対する使用経験は限られていることから、他のフィブラート系薬剤を参考に設定した。なお、中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上)への投与は、「禁忌」となっている。

●血清クレアチニン値別の本剤の投与に関する注意事項

血清クレアチニン値の目安	投与に関する注意事項
2.5mg/dL 以上	投与を中止すること。
1.5mg/dL 以上 2.5mg/dL 未満	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。
1.5mg/dL 未満	用法・用量に従い、投与すること。

<考察>

本薬は $A_e \cong 0\%$ 、 $CL_{intR} \cong 0$ と想定され、総濃度 AUC の変動因子として fuB と CLintH が考えられるが、腎機能障害時のタンパク結合率は臓器障害に伴う変動が認められず、総濃度 AUC の上昇も 1.2~1.6 倍と軽度であり、CLintH の変動は変化なし、または軽度低下が推測される。PK の観点からは用量調節は不要と考えられるが、審査報告書においては、「腎機能障害患者では、正常腎機能被験者と比較して曝露量の上昇が認められていること、腎機能障害患者において本薬投与による横紋筋融解症のリスクがあることは否定できないこと等(②p40)、また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(②p68)と判断され、副作用のリスク増大の観点から血清クレアチニン値別の投与に関する注意事項が設定されている。

文献評価シート

論文名 : Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial.
Journal of Clinical Lipidology 2018 ;12:173–184

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。 In the present phase 3 study～</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p> <p>aimed to confirm the above findings in longer term and larger scale with pemafibrate at doses of 0.2 and 0.4 mg/d compared to fenofibrate solid-dispersion tablet at a dose of 106.6 mg/d (equivalent to fenofibrate micronized capsule at a dose of 134 mg/d).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P174 introduction 最終段落</p> <p>・Pemafibrage の Fenofibrate に対する TG 低下の有効性と、ALT、γGT 低下、SCr 上昇に対する安全性を評価する。</p>
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フェノフィブラートと比較して TG の減少、ALT・γGTP などの肝酵素を低下させることの検証。 ・腎機能低下に対するリスクは高齢者に対して認められているとされているが、今回は高齢者を対象とした試験ではない。 ・文脈から、本剤はフェノフィブラートと比較した優越性試験かと捉えてしまう。Statistical analysis の被験者数の決定根拠の記載から、非劣性の証明であることがわかる。 		
Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 P175 procedure This study is a randomized, double-blind, active- controlled phase 3 trial.</p> <p>割り付け比: 1:1:1 (本剤 0.2mg : 本剤 0.4mg : フェノフィブラート) (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Procedures</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 組み入れ基準 : Men and ~were eligible. Men and postmenopausal women aged .20 years with dyslipidemia, fasting serum TG \geq 150 mg/dL(1.7 mmol/L) as well as HDL-C ,50 mg/dL (1.3 mmol/L) in men or ,55 mg/dL (1.4 mmol/L) in women in 2 consecutive screening evaluations, who were involved in 12</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P174 Patients and sites 最初の段落</p>

<p>weeks of exercise and diet education before the treatment period</p> <p>除外基準：The major exclusion criteria were ~ and progesterone. patients who needed additional drug treatment for dyslipidemia during the study period, fasting serum TG level over 500 mg/dL (5.7 mmol/L), type I diabetes or poorly controlled type II diabetes mellitus (HbA1c \geq 8.0%), poorly controlled hypertension (systolic blood pressure \geq160 mm Hg or diastolic blood pressure \geq100 mm Hg), poorly controlled thyroid disorder, habitual excessive alcohol consumption, serum creatinine \geq1.5 mg/dL, current gallbladder disease or history of cholelithiasis, aspartate aminotransferase (AST) or ALT levels 2 times higher than the upper limit of normal or current hepatic impairment, or creatine kinase levels 5 times higher than the upper limit of normal. During the study period, therapeutic agents affecting lipid metabolism were prohibited, which include fibrates, thiazolidinedione, insulin, corticosteroid (systemic use), protease inhibitor, anabolic steroids, and progesterone.</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p>		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか、期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か、データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>P175 Procedure pemafibrate tablet (0.1 mg, 0.2 mg, or matching placebo) and 2 fenofibrate tablets (53.3 mg or matching placebo) after morning meal, and 1 pemafibrate tablet after evening meal. Blood and urine samples were collected in fasting state over 10 hours after the last meal for clinical laboratory tests.</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Procedures ・コンプライアンスの確認、併用薬についての情報が不足</p> <p>(スタチンの有無、脂質に影響のある薬剤は除くと記載あり)</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>目的に血清 TG の減少、有害事象の減少を検証すると述べているので合致している。</p> <p>Endpoints Primary 有効性 The primary efficacy endpoint was percent change in fasting serum TG level at Week 8, 12, 16, 20, and 24 from baseline. 安全性 The primary safety endpoint was the incidence rates of AEs</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Endpoints</p> <p>主要評価項目 空腹時血清 TG のベースラインからの低下 安全性主要評価項目 AE、ADR の発生率</p> <p>観察ポイントが 5 点。週数を分けている理由が不明。</p>

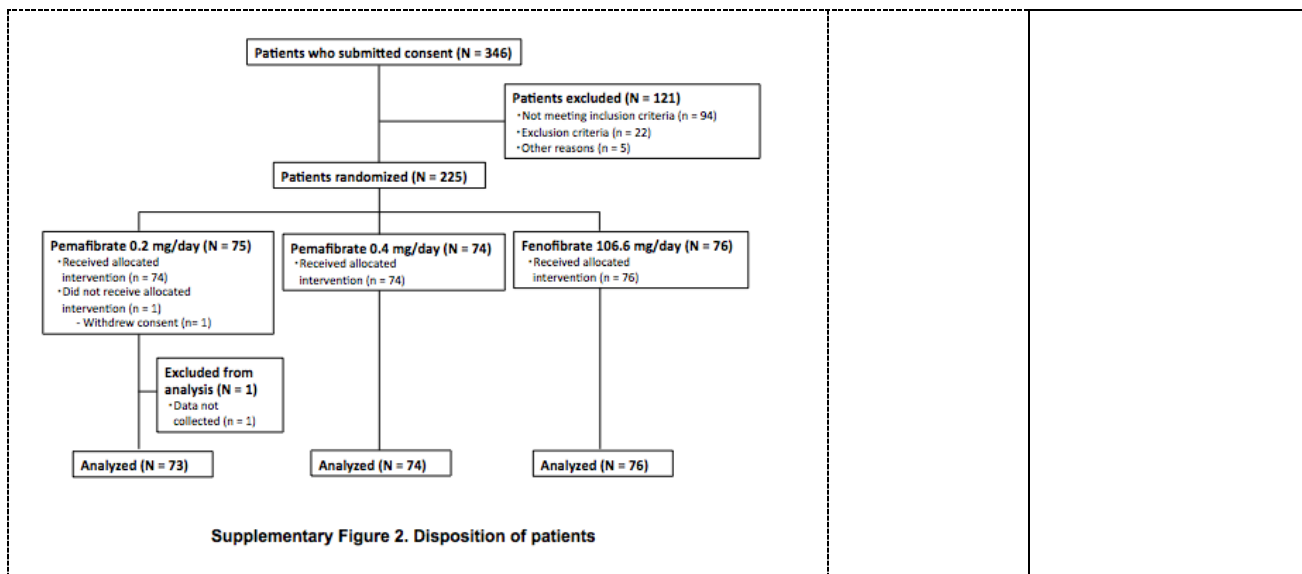
<p>and ADRs. Major ADRs were defined as ADRs with incidence rate over 3.0% in any group.</p> <p>Secondary</p> <p>The secondary efficacy endpoints include changes or percent changes at the end of the treatment (at Week 24 or at the time of discontinuation) from baseline in parameters such as TC, HDL-C, non-HDL-C (subtracting HDL-C from TC), apolipoprotein (Apo) B, LDL-C, free fatty acids, ApoAI, ApoAII, and FGF21</p>		
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 TG、HDL など客観的な数字なので yes とした。 ・死亡や CV イベントなどのハードエンドポイントではない、副次エンドポイントであることに注意。
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>具体的な変更箇所がないため、NA</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <p>P175 Statistical analysis 検出力 80%、 脱落率 10% を考慮</p> <p>先行試験で得られた空腹時 TG 変化 (%) の患者間、患者内変動を使用。 非劣性マージン 10%を検出力 80%越えて検出。 見込み脱落者を 10%として、各群 75 名を設定している。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Statistical analysis 最初の段落 1 群あたり 66 人（ドロップアウト 10%のことを考慮して 75 人）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予想される差について記載が見られない（非劣性の 10%にしている？）。 ・目標症例数決定根拠の記載で、はじめに非劣性試験であることが判明する。 ・実対象薬とプラセボとの差の 0.5 として設定しているなどの記載がない。
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上的の意味のある差と一致するようにプロトコルが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Statistical analysis 最初の段落</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非劣性マージン 10%を設定 ・設定根拠は記載しているが内容が不透明。 ・10%程度の違いであれば許容できるとは考えられる。
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・中間解析の実施は行われていない
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p> <p>An independent third party generated the random allocation sequence, confirmed the indistinguishability of study drugs and conducted the numbering and concealment of study drugs. Site investigators were not provided with any information related to the randomization throughout the study period</p> <p>Site investigators were~</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Procedures 12 行目から 評価者、患者ともにブラインドがされている。</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P175 Statistical analysis 2 段落目から</p>

<p>Primary endpoint analysis of covariance (ANCOVA) model The noninferiority of pemafibrate to fenofibrate was defined as the case that the upper limit of the 95% confidence interval (CI) for the treatment difference (pemafibrate 0.2 mg/d–fenofibrate and pemafibrate 0.4 mg/d–fenofibrate) of the least square means was ,10%. The superiority of pemafibrate to fenofibrate was to be evaluated only if the noninferiority was confirmed.</p> <p>副次評価項目： 1-sample t-test ANCOVA（ベースラインで調整）</p> <p>安全性評価： Fisher’s exact test 事後検定（post-hoc analysis） 1-sample t-test ANCOVA</p>		
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 This work was supported by Kowa Company, Ltd, who contributed in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, and writing of the report.</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P173 最下段欄外に記載</p> <p>P182 Financial Disclosure</p>

Method の限界点

- ・ 組み入れ基準の脂質異常症は動脈硬化性疾患予防ガイドラインに概ね従っており問題ないか。（HDLは40未満としているのでそれ以上に設定している）
- ・ 除外基準に、横紋筋融解のリスクを有するスタチンの併用可否について明記されていない。（discussionの限界点に併用していない旨記述あり）
- ・ 目的の項目で心血管イベントの減少について触れているが、本試験の目的はTGの減少。TGの減少がCVリスクの減少につながることから設定されている。
- ・ 資金提供者は販売元の興和であるが、第3相臨床試験であるから致し方ない。結果解釈に注意必要。
- ・ 非劣性と優越性両方を検証しており、臨床的意義と統計学意義の別が考慮されていない。

Results		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Supplementary data</p>



<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplementary Figure 2.																																													
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 The present study was conducted at 10 sites in Japan between August 2014 and May 2015.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P174 Patients and sites 最終段落																																													
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	上記と同じ																																													
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <table border="1" data-bbox="212 1339 951 1547"> <caption>Table 1 Demographic and clinical characteristics at baseline</caption> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>Pemafibrate 0.2 mg/d, N = 73</th> <th>Pemafibrate 0.4 mg/d, N = 74</th> <th>Fenofibrate 106.6 mg/d, N = 76</th> <th>Total, N = 223</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, y</td> <td>53.1 (10.8)</td> <td>53.4 (10.3)</td> <td>52.9 (11.6)</td> <td>53.2 (10.9)</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>58 (79.5)</td> <td>61 (82.4)</td> <td>62 (81.6)</td> <td>181 (81.2)</td> </tr> <tr> <td>Weight, kg</td> <td>74.2 (14.7)</td> <td>76.7 (15.1)</td> <td>73.8 (15.2)</td> <td>74.9 (15.0)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m²</td> <td>26.1 (3.5)</td> <td>26.9 (4.2)</td> <td>26.0 (3.7)</td> <td>26.3 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>Drinking habit</td> <td>33 (45.2)</td> <td>48 (64.9)</td> <td>38 (50.0)</td> <td>119 (53.4)</td> </tr> <tr> <td>Type II diabetes mellitus</td> <td>5 (6.8)</td> <td>5 (6.8)</td> <td>1 (1.3)</td> <td>11 (4.9)</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>18 (24.7)</td> <td>24 (32.4)</td> <td>19 (25.0)</td> <td>61 (27.4)</td> </tr> <tr> <td>Metabolic syndrome*</td> <td>37 (50.7)</td> <td>37 (50.0)</td> <td>36 (47.4)</td> <td>110 (49.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMI, body mass index; SD, standard deviation. Data are presented as mean (SD) for continuous parameters and the number of patients (percentage) for categorical parameters. *Japanese criteria.</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	Characteristics	Pemafibrate 0.2 mg/d, N = 73	Pemafibrate 0.4 mg/d, N = 74	Fenofibrate 106.6 mg/d, N = 76	Total, N = 223	Age, y	53.1 (10.8)	53.4 (10.3)	52.9 (11.6)	53.2 (10.9)	Men	58 (79.5)	61 (82.4)	62 (81.6)	181 (81.2)	Weight, kg	74.2 (14.7)	76.7 (15.1)	73.8 (15.2)	74.9 (15.0)	BMI, kg/m ²	26.1 (3.5)	26.9 (4.2)	26.0 (3.7)	26.3 (3.8)	Drinking habit	33 (45.2)	48 (64.9)	38 (50.0)	119 (53.4)	Type II diabetes mellitus	5 (6.8)	5 (6.8)	1 (1.3)	11 (4.9)	Hypertension	18 (24.7)	24 (32.4)	19 (25.0)	61 (27.4)	Metabolic syndrome*	37 (50.7)	37 (50.0)	36 (47.4)	110 (49.3)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1に記載 ・併用薬に関する情報がない。 ・群間で飲酒習慣、T2DM、高血圧に比較的大きな差がみられている。 ・体が大きい。男性の占める割合が高い。中年層。 ・T2DM の患者は少ない。
Characteristics	Pemafibrate 0.2 mg/d, N = 73	Pemafibrate 0.4 mg/d, N = 74	Fenofibrate 106.6 mg/d, N = 76	Total, N = 223																																											
Age, y	53.1 (10.8)	53.4 (10.3)	52.9 (11.6)	53.2 (10.9)																																											
Men	58 (79.5)	61 (82.4)	62 (81.6)	181 (81.2)																																											
Weight, kg	74.2 (14.7)	76.7 (15.1)	73.8 (15.2)	74.9 (15.0)																																											
BMI, kg/m ²	26.1 (3.5)	26.9 (4.2)	26.0 (3.7)	26.3 (3.8)																																											
Drinking habit	33 (45.2)	48 (64.9)	38 (50.0)	119 (53.4)																																											
Type II diabetes mellitus	5 (6.8)	5 (6.8)	1 (1.3)	11 (4.9)																																											
Hypertension	18 (24.7)	24 (32.4)	19 (25.0)	61 (27.4)																																											
Metabolic syndrome*	37 (50.7)	37 (50.0)	36 (47.4)	110 (49.3)																																											
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	有効性 ・mITTと思われる。 （P175 statistical analysis の9行目にFASの表現で記載） ・ただし、primary efficacy analyses のtable2に分母となる数の記載はない。																																													

		・安全性 Supplementary Table 1、2に記載あり。
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	信頼区間は記載あり 標準偏差も記載あり 評価点が 8.12.16.20.24 週と分かれているが継続的变化は不明。 ベースラインからの変化を割合のみで表しており、絶対値の記載がされていない。 ベースラインの TG の単位が mmol/L であるので、日本の臨床現場で使用する単位に変換する必要がある。
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。 有意差あり、有意差なしが判定された P 値がどの程度であるか評価するため重要な情報。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Supplementary Table 1~4 にそれぞれ記載あり。 副作用の定義は、standardized MedDRA queries.を使用。
Result の限界点 <ul style="list-style-type: none"> 併用薬に関する患者背景が記載されていない。除外基準では直接 TG に影響する薬剤には含まれるが、SE に影響のあると思われるスタチンに関する記載がここにはない。EPA 製剤なども使用しているか不明。 有効性の評価では割合の変化で記載しており、絶対値での記載がない。TG の単位も臨床とは異なるためわかりにくい。 評価する週数を分けているが、継続的变化などの記載がされておらず細分化した理由が不明確。 24 週までの評価であり、その後の有効性について十分に検証出来ていない。24 週時点での TG の差はそれより早期の時期と比較すると小さくなる傾向も見られている。 有効性において死亡や CV イベントなどハードエンドポイントにおける有効性の差については不明。 副次評価項目の記載が多い。 		

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか In this 24-week phase 3 trial, we showed that pemafibrate 0.2 and 0.4 mg/d significantly reduced fasting serum TG levels by approximately 46% in dyslipidemic patients with high TG and low HDL-C levels, corroborating the results in phase 2 trial. ¹⁸ The efficacy of pemafibrate was superior to that of fenofibrate 106.6 mg/d. 統計的有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・非劣性試験であるが、優れているとの表現をしており、事前に設定した目的に関して述べていない。 ・統計的に有意な差について述べているが、臨床的な意義としての検討が不十分と考えられる。

<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>However, this adverse effect is not clinically negligible because it substantially increased the risk of hospitalization and nephrologist consultation in an elderly cohort¹³ and might lead to withdrawal of medication for diabetes such as metformin. From this point of view, the almost negligible effects of pemafibrate on serum creatinine and cystatin C compared with fenofibrate appear advantageous.</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>血清クレアチニンの上昇による腎障害の影響が少ないことから高齢者での使用を示唆している。</p> <p>・本試験は高齢者の組み入れが少ないことから、高齢者に対する安全性については推測でしかないと考えられる。</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>This study has a few potential limitations.~</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. フェノフィブラートが最大用量ではなく、海外と比較して低用量。 2. スタチン併用例が除外。 3. 試験が 24 週間。慢性疾患であるため長期の観察が必要。 4. 日本人のみの検討。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など。 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P181 最後のパラグラフ 実臨床と異なる患者層である可能性に触れている。</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・ Conclusion に記載 非劣性試験であるが、優れているとの表現。</p> <p>・ 統計的には優れているが、臨床的に優れているとは言えない</p> <p>・ 肝・腎機能の変化については臨床試験のみではフェノフィブラートよりも安全性が高いかどうかはわからず、他の PPARαs の欠点を補えるかどうかは不明。</p> <p>・ 研究の目的が不明瞭。 結果から結論が導かれたとは言えない。非劣性について触れられていれば、よかったのではないか。</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非劣性であることに関して触れていない？随所に優れているとの表現があり、過大評価の可能性。 ・ 試験の限界点にもあるように実臨床ではスタチンなどの併用例がいるため、そこに関する安全性は不明。 ・ TG が CV イベントのリスク因子とはされていないのではないか。 ・ フェノフィブラートは 100mg で最高投与量ではない。本試験の有効性・安全性の結果を臨床に適応できるかどうかはわからない。 ・ 本試験で測定していない APOCIII の低下について言及し本剤の有用性の可能性を主張している。比較ができないような記述は適切でない。 		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

医薬品名：パルモディア錠 0.1mg

参考資料：

審査報告書(パルモディア錠 0.1mg 2017年7月3日)

添付文書(パルモディア錠 0.1mg 2018年8月改訂(第3版))

医薬品リスク管理計画書(パルモディア錠 0.1mgに係る医薬品リスク管理計画書 平成29年8月9日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者(P60~63)

対照薬および主要評価項目の妥当性について

- 本邦で使用可能なフィブラート系薬剤の一つであるFFは、国内外で広く処方されており、*FIELD Study*や *ACCORD Lipid Trial* 等の心血管イベントに対する作用を検討した臨床試験成績があることから、本剤の臨床的位置付けを評価する上で対照薬として適切である
- 既存のフィブラート系薬剤は国内外のガイドラインにおいて血清中TGの低下を目的として使用される薬剤と位置付けられていることから、主要評価項目を治療期終了時の空腹時血清中TGの変化率と設定することが妥当と考えた。

TG低下作用について

- 空腹時血清中TGの低下率について、K-877-09試験では本薬0.2及び0.4mgのFF200mg(微粉化カプセル製剤)に対する非劣性が、K-877-17試験では本薬0.2及び0.4mgのFF106.6mg(錠剤)に対する非劣性が示された。以上より、本剤は既存のフィブラート系薬剤と同等のTG低下作用を有することが示されたと判断した

LDL-Cへの影響について

- K-877-09試験において、12週時(LOCF)のLDL-Cのベースラインからの変化率が、本薬0.2mg群で18.6±34.1%、本薬0.4mg群で19.3±30.9%、FF100mg(微粉化カプセル製剤)群で14.0±24.1%、FF200mg(微粉化カプセル製剤)群で6.6±28.2%と上昇が認められ、その上昇の程度は本薬0.2mg群及び0.4mg群のいずれにおいても、FF群を上回っていた(表21参照)。

表 21：ベースライン並びに治療期 4、8 及び 12 週時の各脂質パラメータ値 (FAS)

		プラセボ群	本薬			FF	
			0.1 mg 群	0.2 mg 群	0.4 mg 群	100 mg 群	200 mg 群
LDL-C (直接法)	ベース ライン	133.8±33.9 (43)	128.5±36.9 (45)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)
	治療期 4 週時	130.2±32.0 (43)	138.9±32.0 (44)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)
	治療期 8 週時	137.8±32.3 (43)	139.8±32.2 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)
	治療期 12 週時	131.8±33.3 (43)	139.1±30.7 (42)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)
TC	ベース ライン	222.4±33.1 (43)	214.9±36.8 (45)	224.6±36.2 (128)	216.2±36.6 (84)	225.3±34.4 (85)	224.2±35.4 (140)
	治療期 4 週時	218.4±32.3 (43)	210.7±34.9 (44)	218.8±37.4 (127)	210.3±31.8 (83)	220.9±35.5 (83)	209.2±33.7 (139)
	治療期 8 週時	223.2±35.4 (43)	212.6±34.0 (43)	221.9±40.3 (124)	212.6±32.6 (83)	224.1±35.1 (81)	211.1±34.0 (136)
	治療期 12 週時	220.9±30.1 (43)	210.9±33.3 (42)	224.4±37.4 (122)	216.5±35.6 (80)	226.6±35.7 (79)	211.9±35.2 (128)
HDL-C (直接法)	ベース ライン	39.2±4.9 (43)	38.4±5.4 (45)	39.4±5.8 (128)	37.8±5.5 (84)	39.7±5.6 (85)	39.7±5.3 (140)
	治療期 4 週時	39.1±6.0 (43)	46.3±7.7 (44)	46.4±9.3 (127)	46.1±8.9 (83)	45.4±8.3 (83)	48.6±9.2 (139)
	治療期 8 週時	39.9±5.7 (43)	46.3±7.9 (43)	48.2±8.9 (124)	46.9±9.5 (83)	47.0±9.8 (81)	50.5±10.4 (136)
	治療期 12 週時	39.9±5.7 (43)	48.6±9.0 (42)	49.6±9.4 (122)	47.0±9.7 (80)	47.0±9.4 (79)	52.0±10.2 (128)
non HDL-C	ベース ライン	183.2±32.0 (43)	176.5±34.9 (45)	185.2±34.7 (128)	178.4±34.8 (84)	185.6±31.7 (85)	184.6±33.9 (140)
	治療期 4 週時	179.3±32.0 (43)	164.5±33.7 (44)	172.4±37.6 (127)	164.2±31.7 (83)	175.5±33.6 (83)	160.6±33.3 (139)
	治療期 8 週時	183.3±35.3 (43)	166.3±33.0 (43)	173.7±39.7 (124)	165.7±32.5 (83)	177.1±32.6 (81)	160.6±34.2 (136)
	治療期 12 週時	181.0±29.8 (43)	162.3±33.3 (42)	174.8±38.1 (122)	169.4±35.7 (80)	179.6±33.8 (79)	159.9±35.2 (128)

mg/dL

平均値±標準偏差 (例数)

- 一方で、当該結果を受けて追加で実施されたK-877-17試験においては、本薬0.2mg群、0.4mg群及びFF 106.6mg (錠剤)群のいずれにおいても、LDL-Cはベースラインより減少した。
- K-877-09試験では、本薬及びFF投与後にLDL-Cが上昇した症例が多く認められたが、有害事象と判断されたLDL-Cの上昇は認められず、LDL-Cの上昇により試験薬の投与を中止した症例は認められなかった。本試験においてLDL-Cの上昇の程度が特に大きかった症例の患者背景について、性別、年齢、BMI、喫煙習慣、ベースラインのTG、non HDL-C、TC、LDL-C、HDL-C、VLDL-C、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCIII、ApoEの各項目を検討したところ、これらの症例では、他の症例と比較してベースラインのTG、VLDL-C、ApoB48、ApoCIII及びApoEが高く、LDL-C及びHDL-Cが低い傾向が認められた。本試験のTG及びLDL-Cのベースライン値について、全体の四分位点で区切った部分集団解析を実施したところ、FF群では本薬群と比較して、LDL-Cが第1四分位点(107.3mg/dL)以下の症例の割合が少なく(本薬0.2mg群 27.3%(35/128例)、本薬0.4mg群31.0%(26/84例)、FF100mg群20.0%(17/85例)、FF200mg群22.9%(32/140例))、FF200mg群では本薬0.2及び0.4mg群よりもTGが第3四分位点(411.5mg/dL)を超える症例の割合が少なかった(本薬0.2mg群25.8%(33/128例)、本薬0.4mg群26.2%(22/84例)、FF200mg群22.1%(31/140例))。この解

析のカットオフ値を参考に、K-877-09試験及びK-877-17試験における「ベースラインの空腹時血清中TGが400mg/dL以上又はLDL-Cが100mg/dL未満」の患者の割合を確認したところ、K-877-09試験では34.3%(180/525例)、K-877-17試験では2.2%(5/223例)であり、これらのベースラインのTG及びLDL-Cの偏りが、LDL-Cへの影響に群間又は試験間で差異が生じた一因である可能性が考えられる。

- 長期投与試験(K-877-14試験)において、LDL-Cのベースライン時からの変化率(%)は、4週時で 3.4 ± 28.9 、8週時で 4.0 ± 28.4 、12週時で 7.5 ± 31.3 でありK-877-09試験における推移と類似していたが、24週時では 5.7 ± 32.8 、52週時では 2.5 ± 31.2 であった。また、K-877-14試験において、本薬投与後のLDL-Cの上昇によりスタチン等の脂質異常症治療薬による新規治療介入又は増量が行われた症例は2.1%(4/189例)のみであり、本剤の長期投与によるLDL-Cの上昇は臨床上問題となる懸念はないと考える。

その他の脂質パラメータへの影響について

- 記述なし

効能・効果について

- 本薬は選択的PPAR α アゴニストであり、脂質・糖代謝等に関わる遺伝子群の発現を調節することにより、空腹時血清中TGの低下、HDL-Cの増加等の作用を示す。高TG血症患者を対象とした臨床試験の成績から、本薬は、単独療法(K-877-04、K-877-09及びK-877-17試験)及びスタチンとの併用療法(K-877-13、K-877-15及びK-877-201試験)のいずれにおいても、空腹時血清中TGの低下作用が認められ、本薬0.2~0.4mg(1日量、以下同様)で最大効果を発揮することが示された。空腹時血清中TGの低下率について、K-877-09試験では本薬0.2及び0.4mgのFF200mg(微粉化カプセル製剤)に対する非劣性が示され、K-877-17試験では本薬0.2及び0.4mgのFF106.6mg(錠剤)に対する非劣性が示された。また、TG以外の脂質パラメータ(non HDL-C、HDL-C等)についても、本薬投与により改善が認められた。以上より、本剤の効能・効果を、FFと同様に「高脂血症(家族性を含む)」と設定することが適切と判断した。

用法・用量について

- まず、第II相試験(K-877-04試験)では、高TG血症患者を対象とした第I相反復投与試験(K-877-03試験)でTG低下作用が確認された本薬0.2mg/日(1回0.1mg、1日2回投与)を中心用量とした。また、投与回数については、本薬の消失半減期は約2時間と短いこと、TG低下作用は1日1回よりも1日2回の方が良好であったことから、1日2回とした。以上のように、本薬の用法・用量を0.05、0.1、0.2及び0.4mgの4用量(1日量、以下同様)の1日2回食後投与と設定して実施したK-877-04試験において、有意な用量反応関係が認められ、0.05mg群及び0.1mg群と比較して、0.2mg群及び0.4mg群でより大きな空腹時血清中TGの低下が認められた。さらに、高TG血症患者を対象とした本薬の単独療法(K-877-04、K-877-09及びK-877-17試験)及びスタチンとの併用療法(K-877-13、K-877-15及びK-877-201試験)を検討したいずれの試験でも、本薬による空腹時血清中TGの低下作用は本薬0.2~0.4mgで最大となることが示された。また、K-877-09試験において、本薬0.2及び0.4mgの空腹時血清中TGの低下率は、FFの最大用量である200mg(微粉化カプセル製剤)に対して非劣性であることが示され、K-877-17試験では、本薬0.2及び0.4mgの空腹時血清中TGの低下率はFF106.6mg(錠剤)に対して非劣性であることが示された。さらに、K-877-15試験においては、本薬の開始用量を0.2mgとし、効果不十分(投与後8週時のTGが150mg/dL以上)の場合に0.4mgへ増量した群(0.2mg(増量)

群)では、0.2mgで維持した群(0.2mg群)よりも空腹時血清中TGの低下作用が強く、治療期終了時の空腹時血清中TGが150mg/dL未満への到達割合も高い傾向が認められた。また、K-877-14試験では、本薬の開始用量を0.2mgとし、効果不十分の場合に0.4mgへ増量を可能としたが、増量された29例中16例で空腹時血清中TGのさらなる低下が認められた。以上から、本薬の用法・用量は、通常用量を0.2mgとし、患者の状態に応じて、1日0.4mgを投与可能とすることが適切と考えた。

機構 (P60~63)

対照薬および主要評価項目の妥当性について

- 本剤は、既承認のフィブラート系薬剤と同等の臨床的位置付けの薬剤であることを示すという方針により開発されていることから、第Ⅲ相試験においてフィブラート系薬剤を対照薬とし、使用実態などを踏まえてFFを選択したことは妥当である。また、フィブラート系薬剤は「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2012年版)」においてTG低下を目的として使用される薬剤と位置付けられていることを踏まえると、主要評価項目を空腹時血清中TGの変化率とした第Ⅲ相試験成績をもとに本薬の有効性を評価することは可能である。

TG低下作用について

- 提示された臨床試験成績から、本薬群において、FF群に劣らないTG低下作用が示されたものと判断する。一方で、「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べたように、TG低下作用のみを示すことでは、脂質異常症の治療薬の評価として不十分であり、本薬によるTG以外の脂質パラメータへの影響についてもFFと比較して評価を行い、本薬と既存のフィブラート系薬剤の脂質パラメータへ与える影響が同等であることを説明する必要がある。TG以外の脂質パラメータへの影響については、次項以降で議論する。

LDL-C への影響について

- K-877-09試験においては、本薬群のLDL-Cが経時的に上昇する傾向にある(「7.3.1 FFとの比較検証試験」の項、表21参照)ことから、本剤を長期投与した際にLDL-Cが上昇し続ける可能性について説明するように求めた。
- K-877-09試験では、本薬群、FF群ともにLDL-Cがベースライン時と比較して12週時で上昇し、その程度は本薬群においてFF群より大きかったが、追加実施されたK-877-17試験では本薬群及びFF群のいずれにおいても LDL-Cはベースライン時と比較して24週時で低下していた。このような差異が生じた理由について、申請者が説明したような、LDL-C低値及びTG高値の患者は少数しか組み入れられていないこと、また他の要因の関与もあり得ること等から、原因が明確になっていないとまではいえない。
- 脂質異常症治療における真の目的が心血管イベントのリスク低減であることを考慮すると、LDL-Cの変動には十分に注意すべきであり、今後、心血管イベントのリスク低減に関する本薬の効果について検討を行い、その結果を踏まえて、本薬のリスク・ベネフィットバランスについて臨床現場に情報提供することが必要である。また、患者毎の脂質パラメータが変動した際に必要に応じて適切に対応をとることができるよう、他のフィブラート系薬剤と同様に、本薬投与中は、LDL-Cを含めた血清脂質値を定期的に検査することが重要である。以上のLDL-Cに対する本薬の影響に関する評価及び製造販売後の具体的な対応策については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

その他の脂質パラメータへの影響について

- K-877-04、K-877-09及びK-877-17試験のいずれにおいても、non HDL-C及びHDL-Cのベースラインから治療期終了時までの変化率は本薬群とFF群で大きく異ならなかったことから(「7.2.1 用量探索的試験」、「7.3.1 FFとの比較検証試験」及び「7.3.3 FF との比較検証試験」の項参照)、これらの脂質パラメータの変動に関して、本薬の投与により新たな懸念が生じる可能性は低いと判断する。また、K-877-14及びK-877-16試験の52週投与時においても、non HDL-C及びHDL-Cについて、本薬の投与により明らかに悪化する結果はなく、本薬がTG及びLDL-C以外の他の脂質パラメータに及ぼす影響について、現時点においてFFと比較して大きな問題は示唆されていないと判断する

効能・効果について

- 国内臨床試験の成績から、LDL-Cへの本薬の影響については慎重な検討が必要ではあるものの(「7.R.3.1 LDL-Cへの影響について」の項参照)、その他の脂質パラメータの推移に対する本薬の影響は、既存のフィブラート系薬剤とほぼ同等であり、安全性についてもFFと比較して大きく異ならないと判断できる。したがって、本剤をFFと同様の位置付けの薬剤として臨床現場に提供することが許容されると考えられることから、本剤の効能・効果を、FFの効能・効果と同じ「高脂血症(家族性を含む)」とすることは妥当である。

用法・用量について

- 実施された各臨床試験の結果より、本薬0.2及び0.4mg投与によるTG低下作用はFFの通常用量と同程度であることが示されている。各試験成績からは、本薬0.4mg群が0.2mg群を上回るTG低下作用を有するとの一貫した結果は得られていないものの、申請者の説明を踏まえると、重度の高TG血症患者では、本薬0.2mgと比較して0.4mgの使用によりさらなるTG低下が期待できる場合もあると考えられることから、通常用量を0.2mgとし、患者の状態に応じて最大用量を0.4mgとすることは妥当である

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【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。

【2.重要な基本的注意】

(6)本剤投与中にLDL-コレステロール値上昇の可能性があるため、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)

意見

- ・実薬対照の臨床試験であるが、比較対照が(評価時の)標準治療であるか否かについての評価、考察はなされていない
- ・既承認のフィブラート系薬剤と同等の臨床的位置付けの薬剤であることを示すという方針により開発されているのであれば、FFを対照薬、主要評価項目をTGとすることを了承した機構の見解は妥当と考えられるが、臨床現場に提供される側としては、主要評価項目はTG低下のみでなく、心血管イベント改善効果の結果を待ってから承認して欲しいとの意見もあり。
- ・TG低下療法に、真のエンドポイントの改善効果(例えば不大血管障害のリスク低下)が認められているか否かについては、触れられていない。(→臨床的位置づけの項で考察されている)
- ・LDL-C上昇の懸念について、申請者が「臨床上問題となる懸念はない」と結論づけていることに対して、機構はツッコミを入れることが出来ていない(主要評価項目に関する臨床的意義の議論の強度と、副反応に対するそれとでは明らかに差異がある)。なお、専門協議でも、その強度はあまり変わらない印象
- ・LDL-C上昇に寄与した原因について、申請者はK-877-09試験及びK-877-17試験における「TG高値 or LDL-C低値」の割合を算出しているにもかかわらず、「TG高値 and LDL-C低値の偏りが～」と結論づけている点は、理論的におかしいと考えるが、機構は何も指摘していない。申請者の算出では、TG高値がLDL-C上昇に寄与したのか、LDL-C低値がLDL-C上昇に寄与したのか、「原因が明確になっているとまではいえない」どころか、分かり得ないと考える。
- ・長期投与によるLDL-C上昇の評価については長期試験(非盲検試験)での評価であり、本剤に対して忍容性がもともとある患者が対象となっていることから必ずしもLDL-Cが適切に評価されていたとは限らない可能性がある。今後、心血管イベントを踏まえた長期の解析を待つ必要があると思われる。
- ・その後の有効性評価の議論においても、それまでの議論と同様に、「FFと同等である」ことを許容する理由としており、臨床的意義については十分に審議されていないと考える
- ・用量において0.4mg/dayの高用量の評価は長期試験(K-877-14試験、非盲検試験)において効果不十分例(29例)に対して増量した場合についてTGの低下効果が認められたこと、K-877-15試験では、副次評価である24週時TGの150mg/dL未満への到達割合が高い傾向であったという限定的な結果からの評価である。短期の有効性評価試験では0.4mg/dayの0.2mg/dayに対するTGへの有意性は必ずしも認められていない。機構は0.4mgへの増量を認めてはいるものの、十分な検証はなされていないことから、効果不十分な場合の0.4mgへの増量は注意する必要があるのではないか？-

2. 安全性

申請者(P64~68)

横紋筋融解症について

- 投与期間12週及び52週の併合解析における「横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)」の有害事象の発現割合は、表41のとおりであり、本薬群とプラセボ群及びFF群との間で大きな違いは認められなかった。また、投与期間毎の有害事象の発現状況について検討したところ、投与期間が長くなるにつれてこれらの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。

表 41 : 「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ)」の有害事象発現割合 (安全性解析対象集団)

	投与 12 週						投与 52 週
	プラセボ (298 例)	本薬		FF			本薬
		0.2 mg/日 (657 例)	0.4 mg/日 (320 例)	100 mg/日 (122 例)	106.6 mg/日 (76 例)	200 mg/日 (140 例)	0.2~0.4 mg/日 (298 例)
横紋筋融解症/ ミオパチー (SMQ)	4.4 (13)	2.7 (18)	2.8 (9)	2.5 (3)	9.2 (7)	5.0 (7)	8.1 (24)
血中 CK 増加	3.0 (9)	1.5 (10)	1.9 (6)	1.6 (2)	1.3 (1)	2.1 (3)	4.0 (12)
血中 Cr 増加	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.6 (2)	2.9 (4)	0.3 (1)
筋肉痛	0.7 (2)	0.6 (4)	0.3 (1)	0.8 (1)	5.3 (4)	0 (0)	1.7 (5)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)
血中ミオグロビン増加	0 (0)	0.6 (4)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (6)
尿中ミオグロビン陽性	0.7 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)
慢性腎臓病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)

% (例数)

いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象

- 横紋筋融解症のリスクについて以下のように説明した。フィブラート系薬剤による筋障害の発生機序は明らかではないが、本邦においては、ベザフィブラート投与後の横紋筋融解症について医薬品副作用情報が出されており(1994年11月)、報告症例の多くが禁忌とされているCr2.5mg/dL以上の患者であったとされている。フィブラート系薬剤とスタチンの併用による横紋筋融解症のリスクについては、スタチンの代謝に対する併用薬の影響が考えられ、特にgemfibrozilはセリバスタチンとの併用によってセリバスタチン活性体の血中濃度が上昇し、それに伴って横紋筋融解症の発現リスクの増加が認められている(*JAMA 2003; 289: 1681-90, Am J Cardiol 2005; 96: 44K-9K; discussion 34K-5K*)。一方、FFはスタチンの血中濃度を変化させず、FFとスタチンとの併用にて実施したACCORD試験において、CK上昇や横紋筋融解症を含む筋症状のリスク増加は示されなかった(*N Engl J Med 2010; 362: 1563-74*)。ESC/EASの脂質異常症の管理に関するガイドライン(*Atherosclerosis 2016; 253: 281-344*)においても、FFとgemfibrozilのそれぞれの臨床試験の結果から、スタチンとの併用による横紋筋融解症の発現リスクの増加はフィブラート系薬剤に共通するものではなく、gemfibrozilのみの事象とされている。腎機能障害患者に関する注意喚起についても、本邦の添付文書に関して、フィブラート系薬剤で同一の記載ではなく、禁忌と設定されていない薬剤もある。これらの状況から、腎機能障害患者及びスタチン併用患者における横紋筋融解症のリスク増加は、必ずしもフィブラート系薬剤に共通するものではないと考える。さらに、臨床試験で本薬投与後にCK上昇等が認められ治験薬の投与を中止した症例は、K-877-13試験で1例(発現時0.2mg/日、投与14日目に発現)、K-877-15試験で1例(発現時0.2mg/日、血中CK増加は投与15日目に発現、血中ミオグロビン増加は投与57日目に発現)、K-877-19試験で1例(発現時0.4mg/日、投与56日目に発現)認められたが、本薬中止後に無処置で回復しており臨床的に大きな問題ではないと考える。以上に加え、本薬は胆汁排泄型であることから、既存のフィブラート系薬剤よりも腎機能障害患者やスタチン併用患者に対して横紋筋融解症のリスクが少ないと考える。

肝臓への影響について

- 投与期間12週及び52週の併合解析における「薬剤に関連する肝障害-包括的検索(SMQ)」の有害事象の発現割合並びに投与期間12週の併合解析において肝機能検査値がULNの3倍以上となった被験者の割合は表43及び表44のとおりであった。いずれも本薬群での発現割合はFF群より低く、本薬はFFと比較して肝障害が発現する可能性は低いと考えられた。また、投与期間毎の有害事象の発現状況について検討したところ、投与期間が長くなるにつれてこれらの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。

表 43：「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）」の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	投与 12 週						投与 52 週
	プラセボ (298 例)	本薬		FF			本薬
		0.2 mg/日 (657 例)	0.4 mg/日 (320 例)	100 mg/日 (122 例)	106.6 mg/日 (76 例)	200 mg/日 (140 例)	0.2~0.4 mg/日 (298 例)
薬剤に関連する肝障害（SMQ）	2.7 (8)	2.7 (18)	3.8 (12)	13.9 (17)	35.5 (27)	24.3 (34)	6.7 (20)
肝機能異常	0 (0)	0.3 (2)	0.6 (2)	1.6 (2)	2.6 (2)	2.1 (3)	0.3 (1)
ALT 増加	0.7 (2)	1.1 (7)	0.3 (1)	0 (0)	15.8 (12)	1.4 (2)	1.0 (3)
AST 増加	0 (0)	0.8 (5)	0.3 (1)	0 (0)	13.2 (10)	0 (0)	1.3 (4)
γ-GTP 増加	0.7 (2)	0.6 (4)	0 (0)	1.6 (2)	21.1 (16)	2.9 (4)	0 (0)
肝機能検査異常	1.0 (3)	0.5 (3)	2.2 (7)	9.8 (12)	6.6 (5)	15.7 (22)	0.3 (1)
脂肪肝	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	3.0 (9)

%（例数）

いずれかの群で2%以上に認められた有害事象

表 44：肝機能検査値が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合
（投与期間 12 週の併合解析、安全性解析対象集団）

	プラセボ	本薬		FF		
		0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
AST ≥ 3×ULN	0% (0/297 例)	0.2% (1/657 例)	0.6% (2/319 例)	0.8% (1/122 例)	3.9% (3/76 例)	2.1% (3/140 例)
ALT ≥ 3×ULN	0.3% (1/298 例)	0% (0/657 例)	0.3% (1/319 例)	2.5% (3/122 例)	9.2% (7/76 例)	4.3% (6/140 例)

- ▶ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索(SMQ)」に該当する有害事象のうち、投与中止に至った有害事象は6例9件に認められた(ALT増加3例3件、AST増加2例2件、血中フィブリノゲン減少、肝機能異常、γ-GTP増加、肝機能検査異常各1例1件)。いずれの事象も治験薬との関連性は否定されなかったが、いずれの事象も無処置若しくは外来処置で軽快又は回復した。
- ▶ 「胆石が関連する障害(SMQ)」に該当する有害事象について、投与期間12週の併合解析では本薬0.2mg/日群のみで0.5%(3/657例、胆石症2例及び胆管結石1例)に認められ、このうち胆管結石1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本薬0.2又は0.4mgを52週投与した症例の併合解析では、「胆石が関連する障害(SMQ)」に該当する有害事象は6.0%(18/298例、胆石症16例及び胆管結石2例)に認められ、このうち胆石症1例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、投与期間が長くなるにつれてこれらの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。
- ▶ 「胆石が関連する障害(SMQ)」に該当する有害事象のうち、高度又は重篤な有害事象は1例1件(胆管結石)に認められ、治験薬の投与を中止した。以上より、胆石又はその既往歴のある患者に対しては、本剤を慎重に投与することが必要と考える。

腎機能障害患者への投与について

- ▶ 投与期間12週の併合解析における有害事象の発現割合は表45のとおりであり、腎機能障害(eGFR60 mL/min/1.73m²未満)を有する患者の部分集団において、本薬群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、本薬群で用量の増加に伴って増加する傾向も認められなかった。したがって、腎機能障害患者に対しても本薬の投与は可能と考えるが、臨床試験においてスタチン併用で高度(重篤)の腎機能障害患者に対する投与経験が限られていることから、これら患者に対しては慎重に投与する必要があると考え、添付文書にて注意喚起を行うこととする。

表 45 : eGFR のベースライン値別の有害事象発現状況
(投与期間 12 週の併合解析、安全性解析対象集団)

	プラセボ	本薬		FF		
		0.2 mg/日	0.4 mg/日	100 mg/日	106.6 mg/日	200 mg/日
60 mL/min/1.73 m ² 未満						
例数	44 例	74 例	28 例	8 例	9 例	10 例
有害事象	43.2 (19)	45.9 (34)	46.4 (13)	50.0 (4)	77.8 (7)	40.0 (4)
重篤な有害事象	2.3 (1)	6.8 (5)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	4.5 (2)	4.1 (3)	3.6 (1)	0 (0)	22.2 (2)	10.0 (1)
60 mL/min/1.73 m ² 以上						
例数	254 例	583 例	292 例	114 例	67 例	130 例
有害事象	42.9 (109)	39.5 (230)	37.3 (109)	46.5 (53)	49.3 (33)	57.7 (75)
重篤な有害事象	0.4 (1)	0.9 (5)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)
中止に至った有害事象	0 (0)	2.4 (14)	1.7 (5)	3.5 (4)	6.0 (4)	10.0 (13)

% (例数)

機構 (P64~68)

横紋筋融解症について

- 申請者が、薬物相互作用の有無や本薬の排泄経路等から、腎機能障害患者及びスタチン併用患者での本薬による横紋筋融解症の発現リスクが他のフィブレート系薬剤と比較して低いと推測していることについて、臨床試験成績から、本薬投与時の横紋筋融解症に関する有害事象の発現割合はFF投与時と比較して高くはないと考えられるが、他のフィブレート系薬剤と比較して本薬でリスクが低いことを示す具体的な根拠は乏しい。実施された国内臨床試験においても、腎機能障害や筋肉痛などの有害事象が報告されていることに留意すべきであり、本薬投与時においても「横紋筋融解症/ミオパチー(SMQ)」の有害事象の発現割合は、腎機能障害患者やスタチン使用中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ると、腎機能障害患者及びスタチン併用患者に関して、既存のフィブレート系薬剤と同様の注意喚起を行うことが妥当である。

肝臓への影響について

- 臨床試験成績からは、本薬による肝機能障害の発現リスクはFFを上回るものではないと考えられるが、限られた期間及び症例数での比較検討であり、そのリスクが本薬でFFよりも低いとまでは判断できない。したがって、肝機能障害に関する注意喚起については、FFと同様に行うことが妥当である。また、胆石のリスクについては、FF群では胆石に関連する有害事象は発現していない一方で、本薬群では発現していること、また投与中止に至った事象も認められていることに留意が必要であるが、これらの有害事象の発現例数が少なく、FFと比較した際のリスクについて評価することは困難であり、フィブレート系薬剤に共通するリスクであることを考慮すると、現時点では、FFと同程度の注意喚起を行うことが妥当である。

腎機能障害患者への投与について

- 臨床試験成績からは、腎機能障害患者において、FFと比較して本薬で明らかにリスクが高くなるような傾向は認められていない。しかしながら、腎機能障害患者で特に安全性上懸念される横紋筋融解症については、既承認のフィブレート系薬剤における発現頻度を考慮すると、今回提出された臨床試験の規模で薬剤間の比較を十分に実施することは困難である。また、「7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて」の項で述べ

たとおり、本薬の開発は、作用機序等を考慮し、TG低下作用を含めた脂質パラメータへの影響及び安全性プロファイルが既承認のフィブラート系薬剤と同等であることを臨床試験において示すことにより、既存のフィブラート系薬剤と同様の臨床的位置付けの薬剤として医療現場に提供することを可能とするという方針で進められてきたことや、実施された臨床試験成績においては、腎機能障害患者ではそれ以外の患者よりも横紋筋融解症に関連する有害事象の発現割合が高いこと(「7.R.6.1 横紋筋融解症について」の項、表42参照)も踏まえると、腎機能障害患者に対する本剤の投与に関しては、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である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【禁忌】、【使用上の注意】

- (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)中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上)〔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。〕

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】
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。〔横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)〕

【(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。

意見

- ・横紋筋融解症について、「これらの状況から、～フィブラート系薬剤に共通するものではないと考える」は流石に言い過ぎだと思ったが、機構からツッコミが入っていて安心した
- ・肝機能検査値異常について、元来安全性評価のための臨床試験実施は困難であり、既存の臨床データのみでその優劣については言及できないとした機構の意見は妥当
- ・腎障害患者への注意喚起については、両者で意見がほぼ一致している点は意外である(なぜ腎障害には慎重なのか?)
- ・横紋筋融解症の発生機序としてFF併用によるスタチンの血中濃度上昇、腎機能低下に伴うFFの血中濃度上昇が疑われている。このことを踏まえると肝機能の影響を受ける本剤は肝機能低下者に対して横紋筋融解症のリスク上昇を懸念する必要はないのか? 本剤でChild pughBで遊離形血中濃度は10倍以上上昇することが予想され、スタチンの血中濃度も肝機能低下により上昇するリスクも抱えている。以上のことを踏まえると肝機能低下者に対する横紋筋融解症のリスクを考慮する必要があると思われるがそのことについて議論は行われていない。

3. その他(薬物相互作用に関して)

申請者(p38、p40、p72～)

(p38)シクロスポリン(K-877-103 試験):本薬単独投与時に対するシクロスポリン併用投与時の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、8.964[7.515, 10.693]及び13.995[12.618, 15.522]

クラリスロマイシン(K-877-104 試験):本薬単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、2.425[2.163, 2.717]及び2.098[1.916, 2.296]

フルコナゾール(K-877-105 試験):本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、1.441[1.290, 1.610]及び1.789[1.664, 1.924]

リファンピシン(K-877-107 試験):

本薬単独投与時に対するリファンピシン単回併用投与時(4日目)の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、9.434[8.363, 10.642]及び10.901[9.915, 11.984]

本薬単独投与時に対するリファンピシン反復投与後に本薬を単独投与した時(15日目)の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、0.379[0.338, 0.426]及び0.222[0.207, 0.239]

(p72)クロピドグレル(K-877-109 試験):本薬単独投与時に対するクロピドグレル300 mg 併用投与時の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比[90%CI]は、1.486[1.392, 1.586]及び2.373[2.247, 2.505]

本薬単独投与時に対するクロピドグレル75 mg 併用投与時の本薬のC_{max} 及びAUC_{0-inf}の幾何平均値の比[90%CI]は1.342[1.258, 1.430]及び2.088[1.981, 2.200]

クロピドグレルとの併用時に認められた本薬の曝露量の上昇は、CYP2C8 及びOATP1B1 の阻害によるものであると考えられる。K-877-109 試験で認められた本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえ、クロピドグレルは「併用注意」、併用する場合には本薬の用量の減量を考慮

(p40)シクロスポリン(CYP2C8、CYP2C9 及びCYP3Aを阻害)との相互作用試験及びクラリスロマイシン(CYP3Aを阻害)との相互作用試験における本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえ、シクロスポリンは「併用禁忌」とし、クラリスロマイシンは「併用注意」とした上で本薬の用量を減量する旨の注意喚起が必要と判断した。一方、フルコナゾール(CYP2C9 及びCYP3A を阻害)については、相互作用試験において認められた本薬の曝露量の上昇は、安全性に影響を及ぼす程度ではないことから、併用に関する注意喚起の必要はないと判断した。

(p41) *In vitro* 試験の結果、本薬はP-gp、BCRP、OATP1B1 及びOATP1B3を介して輸送されと考えられ、リファンピシン(単回投与時にOATP1B1 及びOATP1B3 を阻害)との相互作用試験(K-877-107 試験)、シクロスポリン(P-gp、OATP1B1 及びOATP1B3 を阻害)との相互作用試験(K-877-103 試験)、並びにクラリスロマイシン(P-gp、OATP1B1 及びOATP1B3 を阻害)との相互作用試験(K-877-104 試験)における本薬の曝露量の上昇の程度を踏まえ、リファンピシン及びシクロスポリンについては併用禁忌とし、クラリスロマイシンは併用注意と設定した。

機構

<申請者の見解と異なる箇所>

・フルコナゾールについては、本薬と併用投与した場合の本薬の曝露量の上昇の程度が臨床上問題とならない程度かは不明であることから、併用注意とすることが適切である。

・リファンピシンとの相互作用試験の結果から、本薬の薬物動態にOATP1B1 及びOATP1B3 は大きく寄与す

ると考えられることを踏まえると、リファンピシン、シクロスポリン及びクラリスロマイシン以外のOATP1B1及びOATP1B3の阻害作用を有する薬剤との併用についても、添付文書において併用に関する注意喚起を行うことが適切

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

本剤は、主としてCYP2C8、CYP2C9、CYP3A1により代謝される。また、本剤は、OATP1B1、OATP1B3の基質となる。

併用禁忌:シクロスポリン、リファンピシン

原則併用禁忌:(省略)

併用注意:クロピドグレル、クラリスロマイシン、フルコナゾール

表3 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

意見

薬物相互作用ガイドラインによると「相互作用が併用による薬物動態の変動に起因する場合は、薬物動態(AUC、Cmax等)の変動の程度に基づき、活性本体の用量反応や曝露—応答関係等を踏まえて注意喚起の要否を検討する」とあり、具体的な何倍という記載はないが、該当薬剤の多くはAUCで2-10倍の上昇が認められることから、併用禁忌、併用注意は妥当と考える。既存のフィブレート系薬剤は腎排泄が多いことから、本薬特有の薬物相互作用があることに注意する。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者(p58~59)

多くの臨床試験において、空腹時の血清中TG高値が心血管疾患の独立した危険因子であることが示されており、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2012年版)」にて、TGの管理目標値が定められている。また、高TG血症の治療は、生活習慣の改善が第一であるが、コントロールが困難な患者に対しては、冠動脈疾患のリスクに応じて、フィブレート系薬剤、ニコチン酸誘導体及びエICOSAPENTAエン酸製剤による治療が推奨されている。

TG高値かつLDL-Cが正常値の脂質異常症(WHO分類におけるIV型高脂血症等)では、TG低下作用の強いフィブレート系薬剤が第一選択薬として使用される。フィブレート系薬剤の単独療法における心血管イベントの予防効果は、gemfibrozilを用いたランダム化比較試験である *Helsinki Heart Study(HHS)* 及び *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial(VA-HIT)* にて示されている (*N Engl J Med 1987; 317: 1237-45, N Engl J Med 1999; 341: 410-8*)。また、ベザフィブレートを用いた *Bezafibrate Infarction Prevention(BIP)Study(Circulation 2000; 102: 21-7)*、FFを用いた *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes(FIELD)Study(Lancet 2005; 366: 1849-61)* の部分集団解析 (*N Engl J Med 2011; 365: 481-4*) からも、フィブレート系薬剤の単独療法は心血管イベント抑制効果を有することが示唆される。

TG高値かつLDL-C高値の脂質異常症(WHO分類におけるIIIb型高脂血症等)では、LDL-Cの低下が第一であり、スタチンでの治療が推奨される。しかし、心血管イベントのリスク低減のためにはスタチンを用いてLDL-Cを是正することに加えて、TG等、他の脂質異常の是正も重要とされている (*Diav Vasc Dis Res 2008; 5: 319-35*)。したがって、TG、non HDL-C、small dense LDL-C、HDL-Cの改善作用を有するフィブレート系薬剤は、スタチンで治療中の患者における心血管イベントの残存リスクの是正という治療ニーズを満たすと考えられ、FFの *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes(ACCORD)Lipid Trial (N Engl J Med 2010; 362: 1563-74)* の部分集団解析では、TG高値かつHDL-C低値の患者に対して、シンバスタチンとFFの併用療法で

は、シンバスタチン単独療法と比較して心血管イベントの抑制作用が示唆されている(*N Engl J Med* 2011; 365: 481-4)。以上より本剤は、単独療法及びスタチンとの併用療法のいずれにおいても有用と考えられる。

また、腎機能障害患者には横紋筋融解症があらわれやすいとの懸念から、本邦ではスタチンとフィブラート系薬剤は原則併用禁忌とされているが、本剤は、既存のフィブラート系薬剤と比較して、スタチンと安全に併用できると考えられる(「7.R.6.1 横紋筋融解症について」の項参照)。さらに、既存のフィブラート系薬剤は、肝機能障害を有する患者に対して、安全性の懸念により使用が制限されているが、本剤はこれらの患者に対しても安全に使用できると考えられる(「7.R.6.2 肝臓への影響について」の項参照)ことも踏まえると、本剤は高TG血症患者における新たな治療の選択肢となる。

機構(p59~60)

本剤の開発にあたって申請者は、既存のフィブラート系薬剤において心血管イベント抑制効果を示唆する結果が示されていると判断し、本剤もTG低下を主な作用として、既承認のフィブラート系薬剤の投与対象となる患者に対して投与される薬剤として位置付けられ、開発が行われた。申請者は、類薬の臨床試験成績からTG低下作用と心血管イベント抑制効果との間に関連性があるとして、本剤についても心血管イベント抑制効果が期待できることを説明しているが、gemfibrozil以外のフィブラート系薬剤については、それぞれの薬剤による心血管イベントの抑制効果が主たる結果として示された臨床試験はなく、薬剤による治療介入によりTGを低下させることで心血管イベントが抑制されるかは現時点では明確になっていない。そのため、高TG血症に対する新規の治療薬である本剤の開発においては、本来であれば、本剤を用いて真のエンドポイントである心血管イベントの抑制効果を検証すべきである。しかしながら、本邦の医療現場では高TG血症患者を投与対象として、既にフィブラート系薬剤がTG低下作用及びTG低下による心血管イベントの抑制を期待して長期間使用されており、本剤もフィブラート系薬剤であることを踏まえると、本剤のTG低下作用を含めた脂質パラメータへの影響及び安全性プロファイルが既承認のフィブラート系薬剤と同等であることが臨床試験において示されれば、フィブラート系薬剤の一つとして本剤を医療現場に提供することは可能と判断する(既存のフィブラート系薬剤と本剤の脂質パラメータへの影響の比較については「7.R.3 TG以外の脂質パラメータへの影響について」の項参照)。なお、既存のフィブラート系薬剤と比較した場合の、スタチン併用時の安全性、肝臓への影響及び腎機能障害患者における安全性については、「7.R.6 安全性について」の項で議論する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

該当なし

意見

- ・対照薬にFFを選択したことについて、対照薬の選択は試験時における標準治療薬が原則であることから、対照薬としてFFはおろか、フィブラート系薬剤という選択が果たして妥当であったのか？
- ・一方で機構が、「しかしながら、本邦の医療現場では～フィブラート系薬剤が～長期間使用されており、～」と
言及しているが、その論拠は不明確である
- ・申請者の「本剤は高TG血症患者における新たな治療の選択肢となる」との臨床的位置づけに対して、「フィブラート系薬剤の一つ」とする機構の見解は妥当と考える。しかし、「既承認のフィブラート系薬剤と同等である」
ことのみでは医療現場へ提供される側は、何がベネフィットで何がリスク軽減されているかが得られた臨床試験結果からは不明確であり、この時期に承認される理由がわかりづらく、機構の当初の主張である「真のエンドポイントである心血管イベントの抑制効果を検証すべき」という試験結果を以っての承認でも良かったのではないのか？

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目
横紋筋融解症
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) ・FFが横紋筋融解症のリスクがあることから、リスクとして評価する必要があると考えるが、選択理由として腎機能に対する影響が記載されていることが本剤に与える影響とずれているように考えられる。 ・肝機能低下に対する血中濃度上昇についても横紋筋融解症のリスクとして評価してもよいのではないかと。 背景発現率が低いことが述べられている点は、適切と考える。

2. 重要な潜在的リスク

項目
LDL-C値の上昇
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) ・LDL-C上昇が一部の試験で認められていること、その影響は未知であることを考慮すると適切な分類と考えられる。 LDL-C上昇による冠動脈疾患発現リスクの上昇について述べられており、適切と考える。

3. 重要な不足情報

項目
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
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討) ・前向き評価された試験はなく、今後調査が必要な項目として考えられる。 ・0.2mgと0.4mgでの効果、副作用発現状況を見ても良いのではないかと。 適切に評価されていると考える。

4. その他(製造販売後臨床試験、特定使用成績調査に関して)

項目
心血管イベント抑制効果 <製造販売後臨床試験> 試験デザイン:無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 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-コレステロール値が40 mg/dL以下 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)

そのうち日本人は 300～500 例

<特定使用成績調査>

[目的] 実臨床における TG 高値(150 mg/dL 以上)の高脂血症(家族性を含む)患者を対象に、本剤による治療を受けている患者と既存の TG 低下薬による治療を受けていない患者の心血管イベント発現状況を比較検討する。

調査デザイン:無治療同時対照非ランダム化コホート研究

観察期間:最後の患者登録から 4 年間(48 ヶ月間) 目標症例数:30,000 例(本剤治療群:15,000 例、非治療群:15,000 例)

意見

特定使用成績調査について、調査を理由に販売促進にならないのだろうか？

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

製剤名	薬価	1ヶ月分の治療費 (小数点以下切り捨て)
ベザトール SR200mg	25 円	1,500 円
ベザフィブラート徐放錠 200mg	9.9 円	594 円
クロフィブラートカプセル 250mg	8.5 円	765～1,530 円
リポクリン錠 200mg	12.9 円	1,161 円
リピディル錠 53.3mg・80mg	26.1・33.9 円	1,566～2,034 円
フェノフィブラート錠 53.3mg・80mg	14.7・19.5 円	1,062～1,170 円
パルモディア錠 0.1mg	33.9 円	2,034～4,068 円

1ヶ月の治療費で考えると、やはり後発品の方が安価である。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

- フィブラート系薬剤の現状として、心血管疾患の発症リスク抑制効果は明らかにされておらず脂質異常症治療薬の Key drug とまでは言えないため、新規作用機序であったとしても本薬が新たに臨床現場に提供可能となることの意義は大きくないと考える。
- 有効性および安全性評価のいずれにおいても既存のフィブラート系薬剤と同様との評価を下しているが、有効性については LDL-C 上昇の懸念についての評価に不十分な点があり、安全性については肝機能低

下者および腎機能低下者の両条件下におけるデータは共に不足しているにもかかわらず横紋筋融解症リスクに対するリスクヘッジの強度にギャップがある点に疑問が残る。

- ▶ 効能効果は高脂血症であるが、薬物治療による TG の是正が必要な患者を見極める必要があること、0.4mg/日への増量の有効性は明確でないこと、肝代謝ではあるものの腎機能障害時、スタチン併用時の横紋筋融解症のリスクについては既存のフィブラート薬剤と比較して本薬でリスクが低いことを示す明確な根拠は得られていないこと、既存のフィブラート薬剤と異なり薬物相互作用が多いことなど、本薬を使用すべき患者は限られていると考えられる。

(パルモディア錠) パンフレット評価

引用：2017年7月作成(5.0)PMT-2 (No.11102) II

企業パンフレットの記述においてPMDAが作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PCに逸脱する内容があるときにはPCの逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1)効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2)有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3)有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4)他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5)他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6)例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7)誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8)品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9)プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PCから検討)
表紙	「高脂血症の新しいアプローチ」 →パンフレット内容について検討後、意見、評価を記載する
P2-3	Therapeutic Research Volume 34, Issue 4, 455 - 483 (2013) アトルバスタチン特定使用成績調査（ALWAYS）最終報告－「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012年版）」の指針に則した検討－からの引用であり、特定のスタチン製剤の市販後調査から結論付けてよ

	いかは注意する必要がある（情報も少し古いような？）
P4	<p>開発経緯を述べているようであり、選択的PPARαモジュレーターという記載で新規作用機序を言いたいようであるが、従来のフィブラート製剤との臨床効果の違いは記載がない。</p> <p>審査報告書（p11）には「機構は、<i>in vitro</i> 試験において本薬はPPARα に選択的に結合し、活性化作用を示すことが確認されているが、その選択性が臨床において本薬の有効性及び安全性にどのような影響を及ぼすかについては、臨床試験における既存のフィブラート系薬剤との比較も踏まえて検討する必要がある」としており、有効性、TG 以外の脂質パラメータへの影響、安全性については、LDL-Cに対する本薬の影響は明確になっていない、TG低下、安全性については既存薬のFFと大きく異ならないと結論づけている。また心血管イベント抑制効果の臨床試験はこれから行われる状況下であり、従来のフィブラート製剤と異なるような表現になっていることはPC2に抵触するのではないか？</p>
P5	LDL-C に対する本薬の影響は明確になっていないことの情報提供はない
P8	<p>第2相試験</p> <p>追加解析としてプラセボ群を除いたパルモディア各用量群での用量反応関係の結果を記載しているが審査報告では記載のない結果である</p> <p>0.2mg/日, 0.4mg/日群で効果は頭打ち</p> <p>併用禁止薬、ベースライン時のTG値など情報があっても良かったか。</p>
P9	<p>第2相試験の副次評価である。（探索的試験の探索的評価項目）</p> <p>P2の円グラフと比較しているようにも読み取れるが試験デザインや症例数が全く異なることに注意する。</p>
P10	<p>主要評価項目と副次評価項目の結果を並列に記載</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目は0.4mgとFFとの差の非劣性について、0.2mgとFFとの差の非劣性についてであるが、非劣性試験の記載が全くない。 ・棒グラフのバーは標準偏差でなく、標準誤差を記載している。FFとの差、信頼区間の記載なし。PC2に抵触 ・TG低下、HDL-C増加のFFとの差の臨床的意味について述べていない ・複数ある第3相試験のうち K-877-09 試験（TG\leq1000を組入れ）の結果は載せていない。審査において、12W時のLDL-C上昇が認められ、対照薬のFFより上昇しており、機構から指摘されている情報であるが、情報提供されていない。PC3に抵触するのではないか？
P11	<p>長期投与試験（52W）</p> <p>比較対照を置いていない非盲検試験である。12週以降、効果不十分症例は0.4mgへ増量可能であり、グラフは増量していない0.2mgのサブグル</p>

	<p>ープである。時間経過とともに症例数が減少していることに注意する。 また、約1年間投与の結果である。(実臨床での投与期間と異なる) 各評価時点で検定を行っているが (***)が14回)、多重性は考慮されているのか？(審査報告 p58 では52W時のBSからの変化率の記載のみ、検定結果記載なし)</p>
P12-13	<p>スタチンとの併用での長期投与試験(二重盲検試験) 0.4mg増量群の結果の記載がない 主要評価と副次評価の結果を並列に記載している。 添付文書にはスタチンとは原則併用禁忌の記載(赤枠)あり、その経緯は記載なし。⇒後日、添付文書改訂により重要な基本的注意へ変更</p>
P14-15	<p>2型DM合併時の長期投与試験(二重盲検試験) 有効性評価は24W時、主要評価と副次評価を並列して記載している。 0.4mg群の結果がない。 TGのプラセボとの差が40%切っている(34%)ことに何も触れていない。 「食後の脂質異常を改善しました」 審査報告書では特に検討されていない有効性について記載されている。 副次評価項目であり、あくまで探索的な情報としてとらえるべき。 表紙の「高脂血症の新しいアプローチ」を企業は言いたいのか？</p>
P18	<p>薬物動態について 胆汁排泄の円グラフは経口投与の結果である。(どちらも経口投与ではあるが、尿中未変化体排泄率を記載したほうがより明確だったのではないか?) 腎機能障害時のタンパク結合率の結果の記載はない 肝機能障害時の結果がない。 安全性確保のための情報として、肝機能障害時の結果を載せてほしかった。</p>
その他	<p>有効性について併合解析の記載があったが、安全性について併合解析したほうが有意義ではなかったか? 審査報告書 p64 等の横紋筋融解症の併合解析、腎機能障害、スタチン併用時での比較など、承認時の副作用情報の羅列より有意義と思われる。 本薬による心血管イベント改善効果は不明であり、今後国際共同試験を行う予定であるという情報提供も必要ではないか? 以上の内容等から表紙の「高脂血症の新しいアプローチ」とまでは言えず、既存のフィブラートと同様の薬剤と考えられる。</p>