

pemafibrate (JAN)
ペマフィブラート
 高脂血症治療剤

218

【基本電子添文】 パルモディア錠・XR錠2024年8月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《パルモディア錠0.1mg 2017.07.03 承認》

パルモディア *Parmodia*

錠0.1mg XR徐放錠0.2・0.4mg (興和)

【組成】 [錠剤 (普通錠)] : 1錠中0.1mg

[徐放錠] : 1錠中0.2mg, 0.4mg

【効能・効果】 高脂血症 (家族性を含む)

効能関連注意 ①LDL-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 ②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

【用法・用量】 ペマフィブラートとして

[錠剤 (普通錠)] : 1回0.1mgを1日2回朝夕に経口投与 (増減)。最大用量は1回0.2mgを1日2回までとする。**用法関連注意** : 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症が現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/1.73m²未満の場合は、低用量からの投与開始、減量又は投与間隔の延長を行う。また、最大用量は1日0.2mgまでとする (特定背景関連注意②a⑥, 重大な副作用③, 薬物動態⑥a参照)

[徐放錠] : 1回0.2mgを1日1回経口投与。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回0.4mgを1日1回まで増量できる。**用法関連注意** : 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症が現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/1.73m²未満の場合は投与の適否を慎重に判断し、投与する場合には1回0.2mgを1日1回とする (特定背景関連注意②a⑥, 重大な副作用③, 薬物動態⑥a参照)

【禁忌】 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 (重要な基本的注意③, 特定背景関連注意③a, 薬物動態⑥b参照) ③胆石のある患者 [胆石形成が報告されている] ④妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (特定背景関連注意④参照) 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①, 薬物動態⑦a参照)

【重要な基本的注意】 ①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 ②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 ③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 (禁忌②, 特定背景関連注意③a⑥, 重大な副作用④)

参照) ④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 (臨床成績①a⑦i⑥⑦i参照) **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 胆石の既往歴のある患者：胆石形成が報告されている ②腎機能障害患者 a)eGFRが30mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者：横紋筋融解症が現れることがある (用法関連注意, 重大な副作用③, 薬物動態⑥a参照) b)腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者：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。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやすい。やむを得ず併用する場合には、([普通錠] 本剤を少量から開始するとともに、)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中止する (用法関連注意, 相互作用②, 重大な副作用④参照) ③肝機能障害患者 a)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：投与しない。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 (禁忌②, 重要な基本的注意③, 薬物動態⑥b参照) b)肝障害のある患者 (Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者等) 又は肝障害の既往歴のある患者 (前記③に該当する患者を除く) ⑦ [普通錠] 必要に応じて本剤の減量を考慮する。また、本剤の増量の必要性を慎重に判断する。肝機能検査値の異常変動が現れるおそれがある。また、肝障害のある患者 (Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者等) では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある (重要な基本的注意③, 薬物動態⑥b参照) ④ [徐放錠] 本剤投与の適否及び本剤の増量の必要性を慎重に判断する。肝機能検査値の異常変動が現れるおそれがある。また、肝障害のある患者 (Child-Pugh分類Aの肝硬変のある患者等) では本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある (重要な基本的注意③, 薬物動態⑥b参照) ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない (禁忌④参照) ⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている ⑥小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：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。一般に生理機能が低下している

【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

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 (サンディムン、ネオール) (禁忌⑤, 薬物動態⑦a参照)	併用により本剤の血漿中濃度が [普通錠] 上昇したとの報告がある、[徐放錠] 上昇するおそれがある	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
リファンピシジン (リファジン) (禁忌⑤, 薬物動態⑦a参照)		左記薬剤のOATP1B1及びOATP1B3の阻害作用によると考えられる

②併用注意

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	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症が現れやす	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常

・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 (特定背景関連注意 ②⑤、重大な副作用④参照)	い。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK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中止する	が認められる患者
クロピドグレル硫酸塩(薬物動態⑦④参照)	(普通錠)併用する場合には必要に応じて本剤の減量を考慮する。また、本剤の増量の必要性を慎重に判断する。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	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 (薬物動態⑦④参照)	(徐放錠)併用する場合には本剤投与の適否及び本剤の増量の必要性を慎重に判断する。併用により本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある	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 (薬物動態⑦④参照)	併用により本剤の血漿中濃度が〔普通錠〕上昇したとの報告がある、〔徐放錠〕上昇するおそれがある	左記薬剤のCYP2C9及びCYP3Aの阻害による
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

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**横紋筋融解症**(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK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現れ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害が現れることがあるので、このような場合には直ちに中止し、適切な処置を行う(用法関連注意、特定背景関連注意
②④⑤、相互作用②参照) ⑥**肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明):(重要な基本的注意③参照)

②**その他の副作用** ①〔普通錠〕

	1%以上	0.1~1%未満
肝臓	胆石症	肝機能異常、AST上昇、ALT上昇
筋肉		CK上昇、血中ミオグロビン増加、筋肉痛
皮膚		発疹、痒痒
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

②〔徐放錠〕

	0.5%以上	0.1~0.5%未満	頻度不明
肝臓	ALT上昇		胆石症、肝機能異常、AST上昇
筋肉	CK上昇、筋肉痛		血中ミオグロビン増加
皮膚	発疹		痒痒

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
-----	--	------------	------------------------------

【適用上の注意】〔徐放錠〕薬剤交付時の注意:本剤は徐放性製剤であるため、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用するよう指導する。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報: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上皮下皮細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた 【取扱い上の注意】〔普通錠〕①開封後は湿気を避けて保存する ②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 【保存等】室温保存。有効期間:3年 【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

【薬物動態】(#1:〔普通錠〕承認用法・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。#2:〔徐放錠〕承認用法・用量は、1回0.2mgを1日1回経口投与。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1回0.4mgを1日1回まで増量できる)

①**血中濃度** ④〔普通錠〕単回投与:健康成人男性16例に0.1mgを空腹時単回経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔平均値±標準偏差、 t_{max} :中央値(最小値、最大値)〕は、 C_{max} 1.82±0.54ng/mL、 AUC_{0-12} 5.75±1.50ng・h/mL、 t_{max} 1.50(1.00, 2.00)時間、 $t_{1/2}$ 1.88±0.31時間 ⑥**反復投与** ⑦〔普通錠〕健康成人男性8例に0.2mg/日又は0.4mg/日を1日2回に分けて朝夕食後7日間反復経口投与時の投与1及び7日目の薬物動態パラメータ〔平均値±標準偏差、 t_{max} :中央値(最小値、最大値)〕は次表のとおり。血漿中濃度は2日目で定常状態に達した。 AUC_{0-7} 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

本剤投与量 測定時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-7} (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.2mg/日				
1日目	1.401±0.249	4.884±1.201	2.000 (1.00, 3.00)	算出せず
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日目	2.968±0.905	10.975±2.335	2.000 (1.00, 3.00)	算出せず
7日目	3.572±1.021	12.207±2.900	2.000 (1.00, 3.00)	1.708±0.158

④〔徐放錠〕トリグリセリド(TG)高値の脂質異常症患者に本剤0.4mg/日を1日1回又はペマフィブラート即放性製剤(普通錠)0.2mg/日を1日2回に分けて食前又は食後に4週間反復経口投与(2期クロスオーバー)。本剤投与4週時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。投与4週時の食前投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-7} の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、1.124〔0.840, 1.503〕及び1.097〔0.879, 1.370〕。ペマフィブラートの1日用量を同等に補

正した普通錠0.2mg/日投与4週時に対する本剤0.4mg/日投与4週時のAUC_{0-τ}の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、食前投与時と食後投与時でそれぞれ0.863 [0.797, 0.934], 0.870 [0.788, 0.960]

	C _{max} ※ (ng/mL)	AUC _{0-τ} ※ (ng·h/mL)	t _{max} ★ (h)	t _{1/2} ※ (h)
食前投与	3.1283 [70.6] (20例)	22.7233 [61.8] (20例)	3.00 [1.5, 14.0] (20例)	5.549 [43.6] (17例)
食後投与	3.5149 [59.3] (19例)	24.9334 [37.7] (19例)	8.00 [3.0, 11.9] (19例)	4.185 [23.6] (17例)

※：幾何平均値 [変動係数 (%)]。★：中央値 [最小値, 最大値]

②吸収 ①〔普通錠〕 食事の影響：健康成人男性16例に0.1mgを単回経口投与時、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]

②バイオアベイラビリティ：健康成人男性8例に普通錠0.2mgを単回経口投与時、普通錠の絶対バイオアベイラビリティは61.5% (外国人データ) ③分布 蛋白結合率：ヒト血漿蛋白結合率は99%以上 (in vitro) ④代謝 ①血漿中代謝物：健康成人男性8例に¹⁴C-標識体0.8mg^{#1, 2}を単回経口投与時、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代謝酵素：CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A7, UGT1A1, UGT1A3及びUGT1A8の基質である (in vitro) ⑤排泄 ①尿中及び糞中排泄率：健康成人男性7例に¹⁴C-標識体0.8mg^{#1, 2}を単回経口投与時、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 (外国人データ) ②トランスポーター：P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2及びNTCPの基質である (in vitro) ③特定の背景を有する患者 ①腎機能障害患者 ②腎機能障害患者 (軽度, 中等度, 高度又は末期腎不全) 30例に、普通錠0.2mgを単回経口投与時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 (用法関連注意, 特定背景関連注意②③参照)

《腎機能正常者群 (8例) 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 (8例) [50≦Ccr<80mL/min]	1.644 [1.155, 2.342]	1.629 [1.161, 2.287]
中等度腎機能障害者群 (8例) [30≦Ccr<50mL/min]	1.093 [0.767, 1.556]	1.154 [0.822, 1.620]
高度腎機能障害者群 (7例) [Ccr<30mL/min]	1.545 [1.072, 2.228]	1.296 [0.913, 1.841]
末期腎不全者群 (7例) [血液透析で治療中]	1.258 [0.872, 1.813]	1.607 [1.131, 2.282]

①腎機能障害〔高度腎機能障害 (eGFR<30mL/min/1.73m²又は透析) 及び軽度～中等度腎機能障害 (30≦eGFR<60mL/min/1.73m²)〕を有するTG高値の脂質異常症患者に、普通錠0.2mg/日を1日2回に分けて朝夕12週間反復経口投与。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, 7例) に対する高度腎機能障害群 (8例) の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は0.9177 [0.6198, 1.3587] 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。なお、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり (用法関連注意, 特定背景関連注意②③参照)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)
軽～中等度腎機能障害者 (7例)	2.4483 ± 0.9535	8.6994 ± 4.0397
高度腎機能障害者 (4例)	2.0508 ± 0.6588	7.4130 ± 3.9548
高度腎機能障害者 [透析] (4例)	1.8798 ± 0.5728	8.4470 ± 3.3054

③脂肪肝患者及び肝硬変患者：脂肪肝患者及び肝硬変患者24例に、普通錠0.2mgを単回経口投与時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 (禁忌②, 特定背景関連注意③④⑤参照)

《肝機能正常者群 (8例) 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 (10例)	1.198 [0.819, 1.750]	1.194 [0.836, 1.707]
軽度の肝硬変患者群 (8例) Child-Pugh分類A	2.329 [1.561, 3.475]	2.076 [1.425, 3.026]
中等度の肝硬変患者群 (6例) Child-Pugh分類B	3.882 [2.520, 5.980]	4.191 [2.790, 6.294]

④薬物相互作用 ①シクロスポリン, リファンピシン, クロビドグレル, クラリスロマイシン, フルコナゾールとの併用 (外国人データ)：健康成人に本剤 (普通錠) と各種薬剤を併用投与時、薬物動態パラメータ等への影響は次表のとおり (禁忌⑤, 相互作用①②参照)

《幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用投与時/単独投与時)》

併用薬投与量	普通錠投与量 ^{#1}	測定対象	C _{max}	AUC _{0-infinity}
シクロスポリン 600mg 単回	0.4mg 単回	本薬	8.9644 [7.5151, 10.6931] 14例	13.9947 [12.6175, 15.5223] 12例
リファンピシン 600mg 単回	0.4mg 単回	本薬	9.4336 [8.3626, 10.6419] 20例	10.9009 [9.9154, 11.9844] 17例
リファンピシン 600mg/日 1日1回10日間 単独投与	0.4mg 単回 単独投与	本薬	0.3792※ [0.3378, 0.4257] 20例	0.2221※ [0.2065, 0.2389] 16例
クロビドグレル 300mg 単回 4 日目	0.4mg 単回 4日目	本薬	1.4855 [1.3915, 1.5858] 20例	2.3728 [2.2473, 2.5052] 20例
クロビドグレル 75mg/日 1日1回5日間 5～9日目	0.4mg 単回 7日目	本薬	1.3415 [1.2583, 1.4302] 20例	2.0876 [1.9811, 2.1998] 20例
クラリスロマイシン 単回	0.4mg 単回	本薬	2.4246 [2.1632,]	2.0975 [1.9158,]

1,000mg/日 1日2回8日間			2.7174 18例	2.2964 17例
フルコナゾール 400mg/日 1日1回11日間	0.4mg 単回	本薬	1.4409 [1.2899, 1.6096] 19例	1.7891 [1.6638, 1.9239] 17例

本薬：ペマフィブラート。※：リファンピシン反復投与前の本剤（普通錠）単独投与時に対するリファンピシン反復投与後の本剤（普通錠）単独投与時のC_{max}及びAUC_{0- τ} の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕

⑥HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用：健康成人男性に本剤（普通錠）とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用投与時、薬物動態パラメータへの影響は次表のとおり（外国人データを含む）
《幾何平均値の比〔90%信頼区間〕（併用投与時/単独投与時）》

併用薬 投与量	普通錠 投与量	測定対象	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	本薬（18例）	1.166 [1.069, 1.272]	1.098 [1.016, 1.187]
		アトルバスタチン（18例）	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（18例）	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	本薬（18例）	1.230 [1.090, 1.388]	1.125 [0.997, 1.270]
		シンバスタチン（19例）	0.858 [0.660, 1.114]	0.846 [0.722, 0.992]
		シンバスタチンオープンアンシド体（19例）	0.626 [0.541, 0.725]	0.405 [0.345, 0.475]
ビタバスタチン 4mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬（18例）	1.061 [0.970, 1.160]	1.122 [1.041, 1.209]
		ビタバスタチン（18例）	1.011 [0.973, 1.050]	1.036 [1.007, 1.066]
ブラバスタチン 20mg/日 1日1回 7日間	0.4mg/日 1日2回 7日間	本薬（18例）	1.058 [0.964, 1.162]	1.057 [1.013, 1.102]
		ブラバスタチン（18例）	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	本薬（18例）	1.181 [1.080, 1.290]	1.207 [1.144, 1.274]
		フルバスタチン（18例）	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	本薬（外国人24例）	1.106 [1.048, 1.167]	1.110 [1.046, 1.177]
		ロスバスタチン（外国人24例）	1.092 [1.016, 1.174]	1.025 [0.964, 1.091]

本薬：ペマフィブラート

⑦その他の薬剤：本剤（普通錠）とジゴキシン、ワルファリンをそれぞれ併用投与時、これらの薬剤の薬物動態に影響を与えなかった（外国人データ）【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ②〔普通錠〕③国内第II/III相フェノフィブラー

トとの比較検証試験：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（FEN）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（1）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FEN 200mg/日群に対する非劣性が認められた

《プラセボ群と本剤各群の空腹時血清TG変化率※2》

投与群及び空腹時血清TGベースライン※1 (mg/dL)	ベースラインからの変化率※3 (%)	プラセボとの変化率の差※4 (%)
プラセボ 346.1 ± 130.9 (43例)	-2.775 [-11.783, 6.233]	-
本剤0.2mg/日 367.2 ± 153.6 (128例)	-46.766 [-49.985, -43.547]	-43.991※5 [-55.455, -32.528]
本剤0.4mg/日 362.6 ± 158.5 (84例)	-51.902 [-55.841, -47.963]	-49.127※5 [-60.922, -37.333]

※1：平均値 ± 標準偏差。※2：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）。

※3：最小二乗平均値〔95%信頼区間〕。※4：最小二乗平均値〔調整95%信頼区間〕。※5：p ≤ 0.01（Dunnnett検定）

《本剤各群とFEN各群の空腹時血清TG変化率※2》

投与群及び空腹時血清TGベースライン※1 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)	FEN 200mg/日群※3との変化率の差 (%)
本剤0.2mg/日 367.2 ± 153.6 (128例)	-46.690 [-49.904, -43.477]	4.844 [0.388, 9.299]
本剤0.4mg/日 362.6 ± 158.5 (84例)	-51.836 [-55.768, -47.903]	-0.302 [-5.300, 4.696]
FEN 100mg/日※3 362.0 ± 135.1 (85例)	-38.261 [-42.230, -34.291]	-
FEN 200mg/日※3 347.3 ± 123.8 (140例)	-51.534 [-54.616, -48.452]	-

※1：平均値 ± 標準偏差。※2：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%。

※3：FEN 100mg, 200mgは、錠剤80mg, 160mgに相当

(2)LDL-コレステロールの推移 (mg/dL) は次表のとおり

	ベースライン	4週時	8週時	12週時
プラセボ群	133.8 ± 33.9 (43例)	130.2 ± 32.0 (43例)	137.8 ± 32.3 (43例)	131.8 ± 33.3 (43例)
本剤0.2mg/日	131.4 ± 35.5 (128例)	143.2 ± 33.0 (127例)	147.8 ± 35.7 (124例)	149.1 ± 33.3 (122例)
本剤0.4mg/日	125.9 ± 33.5 (84例)	139.5 ± 29.6 (83例)	141.7 ± 30.6 (83例)	144.8 ± 32.2 (80例)
FEN 100mg/日	133.8 ± 35.9 (85例)	142.2 ± 34.1 (83例)	148.2 ± 32.6 (81例)	148.8 ± 32.5 (79例)
FEN 200mg/日	133.8 ± 36.1 (140例)	136.5 ± 30.5 (139例)	135.8 ± 30.9 (136例)	137.0 ± 32.3 (128例)

(3)本剤による副作用発現割合は、0.2mg/日群7.8% (10/128例)、0.4mg/日群11.8% (10/85例)。主な副作用は肝機能検査

異常で、0.2mg/日群1.6% (2/128例)、0.4mg/日群3.5% (3/85例) (重要な基本的注意④参照) ④国内第Ⅲ相フェノフィブラートとの比較検証試験：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 (1)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

《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※2》

投与群及び空腹時血清TGベースライン※1 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)	フェノフィブラート錠群との変化率の差 (%)
本剤0.2mg/日 242.4 ± 53.3 (73例)	-46.226 [-50.122, -42.329]	-6.541 [-12.004, -1.078]
本剤0.4mg/日 233.3 ± 60.8 (74例)	-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 (76例)	-39.685 [-43.511, -35.858]	-

※1：平均値 ± 標準偏差。 ※2：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%

(2)LDL-コレステロールの推移 (mg/dL) は次表のとおり

	本剤 0.2mg/日群	本剤 0.4mg/日群	フェノフィブラ ート錠106.6mg/日 群
ベースライン	157.8 ± 29.2 (73例)	154.0 ± 27.4 (74例)	152.6 ± 26.1 (76例)
4週時	145.4 ± 23.0 (73例)	144.2 ± 30.6 (74例)	142.8 ± 27.2 (76例)
8週時	145.4 ± 24.6 (72例)	145.7 ± 32.3 (74例)	139.7 ± 28.8 (76例)
12週時	146.3 ± 23.9 (71例)	144.0 ± 33.4 (74例)	143.6 ± 27.9 (72例)
16週時	144.4 ± 25.0 (71例)	142.0 ± 33.0 (74例)	138.8 ± 30.0 (71例)
20週時	145.1 ± 21.5 (70例)	143.1 ± 31.5 (74例)	139.0 ± 29.4 (70例)
24週時	144.6 ± 26.5 (69例)	147.0 ± 32.2 (73例)	141.4 ± 31.7 (68例)
24週時 (LOCF)	144.7 ± 25.8 (73例)	146.7 ± 32.0 (74例)	142.2 ± 31.5 (76例)

LOCF：Last observation carried forward

(3)本剤による副作用発現割合は、0.2mg/日群2.7% (2/73例)、0.4mg/日群6.8% (5/74例)。主な副作用はグリコヘモグロビン増加で、0.2mg/日群1.4% (1/73例)、0.4mg/日群2.7% (2/74例) (重要な基本的注意④参照) ⑤国内第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 (1)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週間投与時、24週時及び52週時 (LOCF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, 189例) からの変化率は、それぞれ-48.77 ± 20.47%及び-45.93 ± 21.84%。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 (189例) (平均値 ± 標準偏差) (2)副作用発現割合は31.7% (60/189例)。主な副作用は胆石症で、

5.3% (10/189例) ⑥国内第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：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 (1)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 《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※2》

投与群及び空腹時血清TGベースライン※1 (mg/dL)	ベースラインからの変化率※3 (%)	プラセボとの変化率の差※4 (%)
プラセボ (～24週) 本剤0.2mg/日 (24週～) 284.3 ± 117.6 (57例)	《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 (54例)	《24週時》 -44.347 [-51.656, -37.038] 《52週時》 -43.629 [-49.924, -37.334]	-33.534 [-45.154, -21.914]
本剤0.4mg/日 260.4 ± 95.9 (55例)	《24週時》 -45.093 [-52.283, -37.904] 《52週時》 -46.552 [-52.744, -40.360]	-34.280 [-45.723, -22.836]

※1：平均値 ± 標準偏差。 ※2：ベースライン値を共変量とした共分散分析。LOCF法を適用。 ※3：最小二乗平均値 [95%信頼区間]。 ※4：最小二乗平均値 [調整95%信頼区間]

(2)本剤による副作用発現割合は、プラセボ→本剤0.2mg/日群21.8% (12/55例)、0.2mg/日群20.4% (11/54例)、0.4mg/日群27.3% (15/55例)。主な副作用は糖尿病 (糖尿病の悪化) (プラセボ→本剤0.2mg/日群3.6% (2/55例)、0.2mg/日群3.7% (2/54例)、0.4mg/日群5.5% (3/55例))、胆石症 (プラセボ→本剤0.2mg/日群1.8% (1/55例)、0.2mg/日群3.7% (2/54例)、0.4mg/日群5.5% (3/55例))、高ホモシステイン血症 (プラセボ→本剤0.2mg/日群1.8% (1/55例)、0.4mg/日群3.6% (2/55例))、血中ミオグロビン増加 (0.4mg/日群3.6% (2/55例)) ⑦ [徐放錠] ⑧国内第Ⅲ相検証試験 (1)TG高値の脂質異常症患者に本剤0.2mg/日又は0.4mg/日を1日1回、普通錠0.2mg/日を1日2回に分けて12週間投与時、空腹時血清TGのベースラインからの変化率は次表のとおりであり、本剤0.2mg/日群及び0.4mg/日群の普通錠0.2mg/日群に対する非劣性が認められた

	本剤0.2mg/日 (1日1回)	本剤0.4mg/日 (1日1回)	普通錠0.2mg/日 (1日2回)
ベースライン※1	338.6 ± 117.0 (117例)	355.0 ± 157.5 (119例)	354.2 ± 142.3 (117例)
4週時※1	186.6 ± 97.4 (116例)	177.1 ± 103.4 (119例)	168.3 ± 70.4 (116例)
8週時※1	180.2 ± 76.0 (116例)	170.6 ± 75.9 (119例)	179.2 ± 102.5 (117例)
12週時※1	192.1 ± 90.6 (115例)	166.5 ± 81.6 (118例)	173.5 ± 80.7 (116例)
変化率※2 (%)	-43.80 [-47.20, -40.39]	-48.00 [-51.37, -44.63]	-48.00 [-51.40, -44.60]

普通錠0.2mg/日群との差※2 (%)	4.20 [-0.62, 9.02]	0.00 [-4.79, 4.79]	-
----------------------	-----------------------	-----------------------	---

※1: mg/dL。 ※2: 最小二乗平均値 [95%信頼区間] 非劣性マージン: 10%。 ベースライン値, 性別, 治験薬の服用タイミング (食前又は食後), スタチン併用の有無及び施設を共変量とし, 治療期4, 8, 12週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析

(2)各評価時点におけるLDL-コレステロール (直接法) の推移は次表のとおり

	本剤0.2mg/日	本剤0.4mg/日	普通錠0.2mg/日
ベースライン	139.0 ± 43.6 (117例)	132.3 ± 35.5 (119例)	137.3 ± 42.2 (117例)
4週時	139.4 ± 34.9 (116例)	140.0 ± 36.2 (119例)	141.1 ± 39.3 (116例)
8週時	139.4 ± 39.1 (116例)	140.7 ± 37.8 (119例)	140.8 ± 40.7 (117例)
12週時	142.3 ± 33.4 (115例)	142.3 ± 34.4 (118例)	140.9 ± 38.5 (116例)

mg/dL

(3)本剤による副作用発現割合は, 0.2mg/日群, 0.4mg/日群でそれぞれ2.5% (3/118例), 5.9% (7/119例)。主な副作用はALT増加 [0.2mg/日群1.7% (2/118例)] 及び血中ケトン体増加 [0.4mg/日群1.7% (2/119例)] (重要な基本的注意④参照) ①国内第Ⅲ相長期投与試験 (1)TG高値の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/日に増量) を1日1回朝又は夕に52週間投与時, 最終評価時 (52週時又は中止時) 及びその直前の時点における空腹時血清TGのベースライン (264.0 ± 109.2mg/dL, 121例) からの変化率の平均値 [95%信頼区間] は, 朝投与群, 夕投与群でそれぞれ-44.82% [-49.70, -39.94] (61例), -46.61% [-51.34, -41.88] (60例)。朝投与群における夕投与群との最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は3.03% [-3.55, 9.62]。各評価時点におけるLDL-コレステロール (直接法) の推移は次表のとおり

	朝投与群	夕投与群
ベースライン	120.4 ± 30.7 (61例)	130.1 ± 40.9 (60例)
4週時	122.2 ± 28.2 (61例)	123.7 ± 41.0 (59例)
16週時	125.5 ± 24.3 (61例)	121.4 ± 31.3 (56例)
28週時	123.4 ± 24.4 (61例)	119.4 ± 31.9 (56例)
40週時	127.6 ± 30.6 (61例)	122.0 ± 34.0 (56例)
52週時	121.2 ± 26.4 (59例)	120.1 ± 35.9 (55例)

mg/dL

(2)副作用発現割合は全例で19.0% (23/121例) で, その内訳は朝投与群, 夕投与群でそれぞれ18.0% (11/61例), 20.0% (12/60例)。主な副作用は筋肉痛 [夕投与群5.0% (3/60例)] のほか, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 筋痙攣, 関節周囲炎, 発疹, 高血圧が朝, 夕投与群で各1例ずつ認められた (重要な基本的注意④参照) ②製造販売後調査等 2型糖尿病を合併した脂質異常症患者を対象とした国際共同臨床試験: 軽度~中等度のTG高値かつHDL-コレステロール低値を示す2型糖尿病を合併した脂質異常症患者10,497例 (日本人305例を含む) に, 普通錠0.4mg/日又はプラセボを1日2回に分けて投与する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施。追跡期間は3.32年 (中央値) ③主要評価項目である心血管イベント (非致死性心筋梗塞, 非致死性虚血性脳卒中, 冠動脈血行再建術,

心血管死のいずれか) の初回発現までの期間を評価した結果, 複合エンドポイントの発現率 (100人・年当たりのイベント発症例数) は普通錠群及びプラセボ群でそれぞれ3.53及び3.40で, ハザード比は1.03 [95%信頼区間: 0.92-1.16]。副次評価項目である投与4ヵ月時における普通錠群の空腹時TGのベースライン (3.340 ± 1.0157mmol/L, 5,224例) からの変化率は-31.073% (中央値, 4,814例), プラセボ群の空腹時TGのベースライン (3.303 ± 0.9922mmol/L, 5,241例) からの変化率は-6.882% (中央値, 4,848例) であり, 普通錠群とプラセボ群との変化率の差は-24.4% [-27.1, -21.6] (最小二乗平均値 [95%信頼区間], エンドポイントの欠測を多重補完法を用いて補完した, 性別, 心血管疾患の既往歴, ベースライン時のスタチン使用及びベースラインの測定値を共変量とした共分散分析, 5,240例) ④副作用発現割合は普通錠群及びプラセボ群でそれぞれ8.2% (433/5,264例) 及び8.4% (441/5,274例), 普通錠群で発現した主な副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加0.7% (37/5,264例), 筋肉痛0.5% (25/5,264例)。本試験で認められた有害事象のうち, 肺塞栓症の発現割合は普通錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.7% (37/5,264例) 及び0.3% (16/5,274例), 深部静脈血栓症の発現割合は普通錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.7% (36/5,264例) 及び0.2% (13/5,274例) であり, 普通錠群で発現割合が高かったが, 普通錠との関連性は全症例で否定された。なお, 日本人集団における肺塞栓症の発現割合は普通錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.6% (1/160例) 及び0% (0/145例), 深部静脈血栓症の発現割合は普通錠群及びプラセボ群でそれぞれ0.6% (1/160例) 及び0.7% (1/145例) 【薬効薬理】 ①作用機序: 本剤はPPAR α に結合し, 標的遺伝子の発現を調節することで, 血漿TG濃度の低下, HDL-コレステロールの増加等の作用を示す ②PPAR 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*) ③肝臓でのTGの合成を抑制 (ラット) ④TGの肝臓から血中への分泌速度を有意に低下 (ラット) ⑤LPL活性を増加 (ラット) ⑥LPL活性を負に制御する因子であるApoC-III及びAngiotensin-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。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 (ラット) ⑦血漿TGクリアランスを亢進 (ラット) ⑧TG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 (ラット) ⑨血漿脂質低下作用: フルクトース負荷高TG血症ラットへの本剤の経口投与により, 用量依存的に血漿TG濃度が低下 ⑩HDL-コレステロール増加作用: ヒトApoA-I トランスジェニックマウスへの本剤の経口投与により, 血漿HDL-コレステロール濃度及びヒトApoA-I濃度が増加 ⑪抗動脈硬化作用: 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本剤の経口投与により, 大動脈洞の脂質沈着面積が減少

【性状】 ペマフィブラートは白色の粉末である。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: 95~101°C

【備考】 再審査期間中 (2025年7月2日まで)