

ペマフィブラートの「禁忌」等の改訂について

| 一般名 販売名 | 一般名 | 販売名（承認取得者） |
|--------------|---|------------------------|
| | ペマフィブラート | パルモディア錠 0.1 mg（興和株式会社） |
| 効能・効果 | 高脂血症（家族性を含む） | |
| 改訂の概要 | <ol style="list-style-type: none">「血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上又はクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満の腎機能障害のある患者」に対する禁忌を削除し、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与及び重要な基本的注意の関連する記載を変更する。「薬物動態」の項に、高度腎機能障害患者を対象とした試験（PALT02 試験）の成績を追記する。 | |
| 改訂の理由及び調査の結果 | PALT02 試験の成績及び製造販売後における横紋筋融解症に関連する有害事象の発現状況より、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。 | |

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

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

| | |
|---|---|
| <p>(3)、(4) (略)</p> | <p>(3)、(4) (略)</p> |
| <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p>(5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用(1) 重大な副作用」の項参照）があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、<u>血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満</u>の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)、(7) (略)</p> | <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)～(4) (略)</p> <p>(5) 腎機能障害を有する患者において急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症（「副作用(1) 重大な副作用」の項参照）があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、<u>eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満</u>の場合は減量又は投与間隔の延長等を行うこと。</p> <p>(6)、(7) (略)</p> |
| <p>薬物動態</p> <p>8.腎機能障害者での薬物動態</p> <p>腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤 0.2 mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。 (略)</p> <p>(新設)</p> | <p>薬物動態</p> <p>8.腎機能障害者での薬物動態</p> <p><u>(1) 腎機能障害者（軽度、中等度、高度又は末期腎不全）に、本剤 0.2 mg を単回経口投与したときの腎機能正常者に対する薬物動態パラメータの比は次表のとおりであり、腎機能正常者群と比較して、腎機能障害者群では曝露の増加が認められたが、腎機能障害の程度に依存した曝露の増加は認められなかった。</u> (略)</p> <p><u>(2) 腎機能障害（高度腎機能障害（eGFR<30 mL/min/1.73m²又は透析）及び軽度～中等度腎機能障害（30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²）を有するトリグリセライド(TG)高値の脂質異常症患者に、本剤 0.2 mg/日を1日2回に分けて朝夕12週間投与した。12週時における AUC_{0-τ}について、軽度～中等度腎機能障害群(対照群)に対する高度腎機能障害群の幾何平均値の比及びその90%信頼区間は次表のとおりであり、高度腎機能障害者においても曝露の増加は認められなかった。</u></p> |

表 軽度～中等度腎機能障害群 (n=7) に対する高度腎機能障害群 (n=8) の AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

| | AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] |
|---|-----------------------------------|
| 高度腎機能障害群 [eGFR<30 mL/min/1.73 m ² 又は透析] | 0.9177 [0.6198, 1.3587] |

なお、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

表 腎機能障害を有する TG 高値の脂質異常症患者における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| | C_{max} (ng/mL) | AUC_{0-t} (ng·h/mL) |
|---|----------------------|--------------------------|
| 軽度から中等度腎機能障害患者 [30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m ²] (n=7) | 2.4483± 0.9535 | 8.6994±4.0397 |
| 高度腎機能障害患者 [eGFR<30 mL/min/1.73 m ²] (n=4) | 2.0508± 0.6588 | 7.4130±3.9548 |
| 高度腎機能障害患者 [透析] (n=4) | 1.8798± 0.5728 | 8.4470±3.3054 |

平均値±標準偏差

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

トリグリセライド (TG) 高値かつHDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者にプラセボ、本剤0.2 mg/日又は0.4 mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル100 mg/日又は200 mg/日 (錠剤80 mg/日又は160 mg/日に相当) を1日1回朝食後12週間投与したとき、空腹時血清TG変化率は次表のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性、本剤0.2 mg/日及び0.4 mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル200 mg/日群に対する非劣性が認められた。

(略)

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

TG高値かつHDL-コレステロール低値を示す脂質異常症患者にプラセボ、本剤0.2 mg/日又は0.4 mg/日を1日2回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル100 mg/日又は200 mg/日 (錠剤80 mg/日又は160 mg/日に相当) を1日1回朝食後12週間投与したとき、空腹時血清TG変化率は次表のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性、本剤0.2 mg/日及び0.4 mg/日群の微粉化フェノフィブラートカプセル200 mg/日群に対する非劣性が認められた。

(略)