



## 2 型糖尿病合併高脂血症患者における 新規高脂血症治療薬ペマフィブラートの 実臨床プロファイルについて

医療法人 健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／遅野井雄介／仲田真依子／大淵健介／加藤 誠

### The Real-World Profile of a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$ Modulator, Pemafibrate, in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia

#### ● 要旨

ペマフィブラートは 2018 年 6 月に発売された新規フィブラート系薬剤であるが、選択的ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体  $\alpha$  モデュレーター (SPPARM $\alpha$ ) であり、血中の中性脂肪 (トリグリセライド: TG) 低下作用および High density lipoprotein (HDL)-コレステロール増加作用等、様々な作用を有することが国内 Phase 3 試験結果で確認されている。そこで、2 型糖尿病を合併した高脂血症患者における、日常診療下でのペマフィブラートの有効性・安全性プロファイルを検討した。

当院でペマフィブラートを処方し、投与 4 週間以上経過した 2 型糖尿病合併高脂血症患者 (TG > 150 mg/dL) 26 例について投与 24 週目まで解析した。その結果、ペマフィブラートは投与 4 週目の血清 TG 値が有意に低下し、血清 HDL-コレステロール値が有意に増加した。ペマフィブラートはベースラインの血清 TG 値が高いほど、血清 TG 値が低下する負の相関が認められた。また、ペマフィブラートは血清肝機能パラメータ、特に Alanine aminotransferase および gamma-glutamyl transferase を有意に低下させた。一方、ペマフィブラートはクレアチンキナーゼには影響しなかった。

以上より、2 型糖尿病を合併した脂質異常症患者において、ペマフィブラートは日常診療下でも有効性・安全性が期待されると考えられた。

**Key words** : ペマフィブラート, SPPARM $\alpha$ , トリグリセライド, 2 型糖尿病

#### はじめに

ペマフィブラートは選択的ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体  $\alpha$  モデュレーター (SPPARM $\alpha$ ) という新しい作用機序を有するフィブラート系薬剤である<sup>1)</sup>。ペマフィブラートは核内受容体の PPAR $\alpha$  に結合後、リガンド特異的な PPAR $\alpha$  の立体構造変化をもたらす<sup>2)</sup>、主に肝臓の脂質・糖代謝に関わる

標的遺伝子群の発現を調節する<sup>3)~5)</sup> ことで、脂質代謝改善作用やインスリン抵抗性改善作用を示す<sup>6)</sup> と考えられている。

本邦では、フィブラート系薬剤としてフェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラートが市販されているが、これら既存薬は、安全性の懸念から、腎機能障害や肝機能障害を合併している患者、スタチンで治療中の患者

表1 患者背景

項目	全患者	エゼチミブ 未投与	エゼチミブ 投与	P値
例数	26	12	14	—
男/女	20/6	9/3	11/3	—
年齢, 歳	60.5 ± 12.5	60.7 ± 14.6	60.4 ± 11.0	0.95
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.0 ± 9.3	26.3 ± 10.2	31.3 ± 8.1	0.17
トリグリセリド, mg/dL	488.0 ± 317.2	532.3 ± 351.3	450.1 ± 292.9	0.52
総コレステロール, mg/dL	198.1 ± 31.6	187.2 ± 30.7	207.4 ± 30.2	0.10
HDL-コレステロール, mg/dL	47.7 ± 16.2	46.1 ± 18.3	49.0 ± 14.7	0.66
HbA1c, %	7.0 ± 0.9	7.2 ± 0.9	6.9 ± 1.0	0.34
GA, %	16.8 ± 3.6	16.2 ± 4.5	17.6 ± 2.1	0.36
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	67.0 ± 19.5	63.6 ± 17.2	71.0 ± 22.0	0.34

数値は平均値 ± SD

エゼチミブ投与有無の2群の比較は Student's t-test を行った。

—: 検定なし

への使用が制限されている。一方、ペマフィブラートは2018年6月より発売され、PPAR $\alpha$ 活性化作用が強力で、その受容体選択性と胆汁酸排泄経路での代謝により、腎機能障害や肝機能障害への懸念が低く、スタチンとの併用での安全性を確認しているという特長を有する薬剤である。

実際、ペマフィブラートは、国内で実施した脂質異常症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験<sup>7,8)</sup>において、強いトリグリセリド(TG)低下作用とHigh density lipoprotein (HDL)-コレステロール増加作用、ならびに肝機能パラメータ低下作用も確認されている。

そこで、本研究は2型糖尿病を合併した高脂血症患者における、日常診療下でのペマフィブラートの有効性・安全性プロファイルを検討した。

## 対象および方法

### 1. 対象および調査期間

2018年6月～2019年3月までに当クリニックを受診し、2型糖尿病ならびに高脂血症と診断され、ペマフィブラート(パルモディア<sup>®</sup>錠0.1mg)0.2mg/日を処方した患者で、4週間以上投与した患者を後ろ向きに解析した。対象患者数は26例であった。

### 2. パラメータ測定時期

ペマフィブラート投与開始前、投与4週、12週、および24週後に各パラメータを測定した。

### 3. 調査項目

性別、年齢、身長、体重、TG、総コレステロール、HDL-コレステロール、aspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)、gamma-glutamyl transferase ( $\gamma$ -GTP)、クレアチンキナーゼ、Hemoglobin A1c (HbA1c)、Glycoalbumin (GA)、Body mass index (BMI)、Estimated glomerular filtration rate (eGFR)、脂質異常症治療薬および糖尿病治療薬の処方状況

### 4. 評価項目

#### 1) 有効性評価

ペマフィブラート投与後の血清パラメータ変化(TG、総コレステロール、HDL-コレステロール、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP)、層別解析(エゼチミブとの併用の有無)、相関関係(TGのベースライン値と投与後の変化量)

#### 2) 安全性評価

ペマフィブラート24週間投与した患者での血清パラメータ(HbA1c、GA、クレアチンキナーゼ)の経時変化

### 5. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差(SD)で示した。有効性および安全性評価は投与前値に対するpaired Student's t-testを、エゼチミブとの併用の有無での2群間比較ではStudent's t-testを用い、いずれも有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

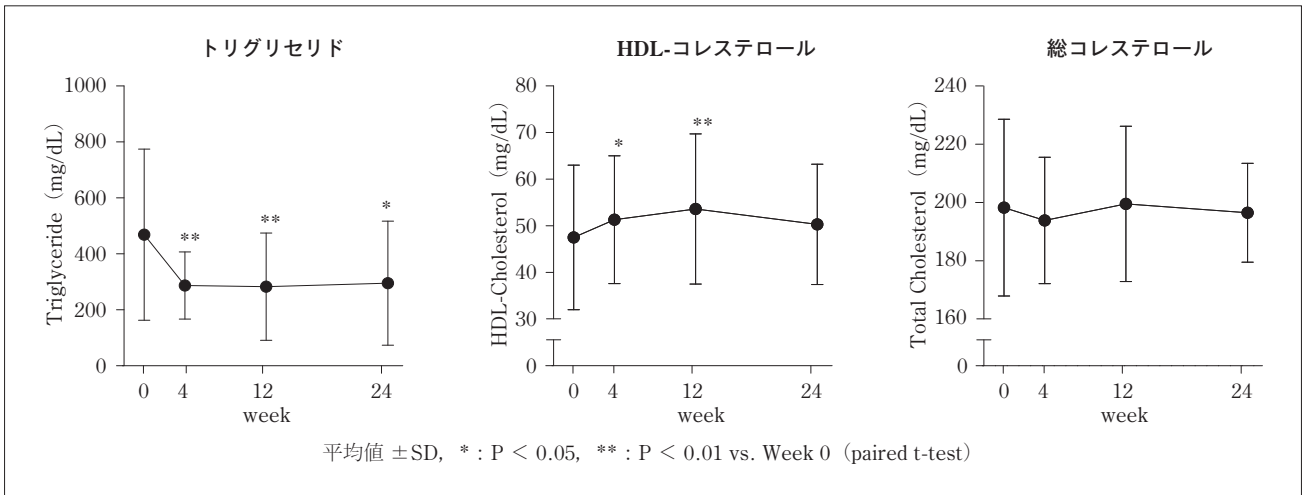


図1 ペマフィブラートの各脂質パラメータ（トリグリセリド，HDL-コレステロール，総コレステロール）に対する作用

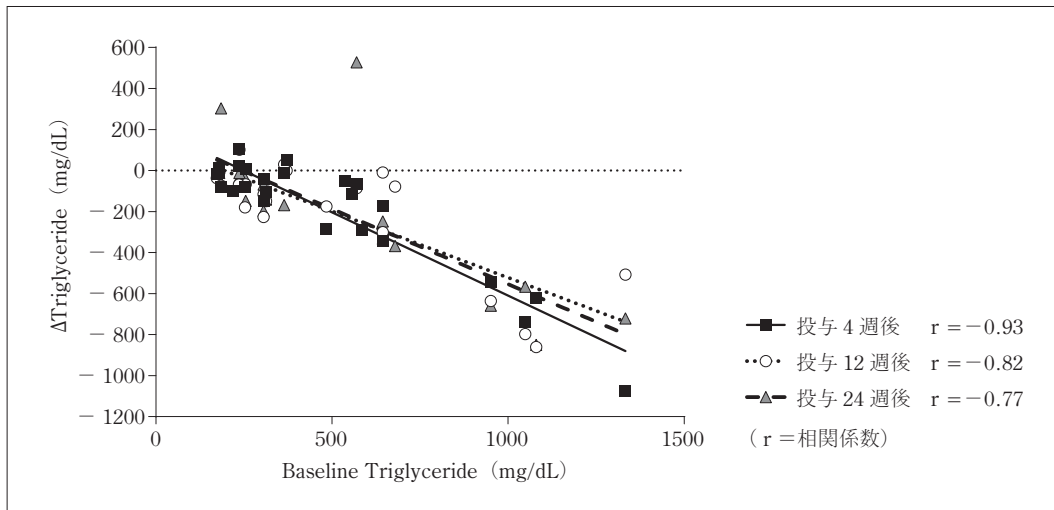


図2 ペマフィブラート投与4週，12週および24週後のトリグリセリド値の変化量とベースライン時のトリグリセリド値との相関性

## 結 果

### 1. 患者背景

評価を実施した患者のSGLT2阻害薬投与前の患者背景の内訳を表1に示した。性別では男性が76.9% (20/26例) と多く，平均年齢は60.5 ± 12.5歳であった。また，小腸コレステロールトランスポーター阻害剤エゼチミブの投与有無での患者背景も表1に示したが，2群間に有意な差はみられなかった。

高脂血症治療薬処方率はエゼチミブ53.8% (14例)，ベザフィブラート30.8% (8例)，スタチン系薬剤26.9% (7例) であり，ペマフィブラート処方

時にベザフィブラートは処方中止とした。また，糖尿病治療薬処方率はメトホルミン76.9% (20例)，α-グルコシダーゼ阻害薬73.1% (19例)，SGLT2阻害薬34.6% (9例)，DPP-4阻害薬19.2% (5例)，インスリン製剤阻害薬19.2% (5例)，GLP-1受容体作動薬11.5% (3例) であった。

### 2. 有効性評価

1) ペマフィブラート投与症例での脂質パラメータに対する作用

ペマフィブラートを投与した患者の各脂質パラメータの推移図を図1に示した。ペマフィブラートは投与4週後よりTGを有意に低下させ，その効果は24週後も持続していた。ペマフィブラート

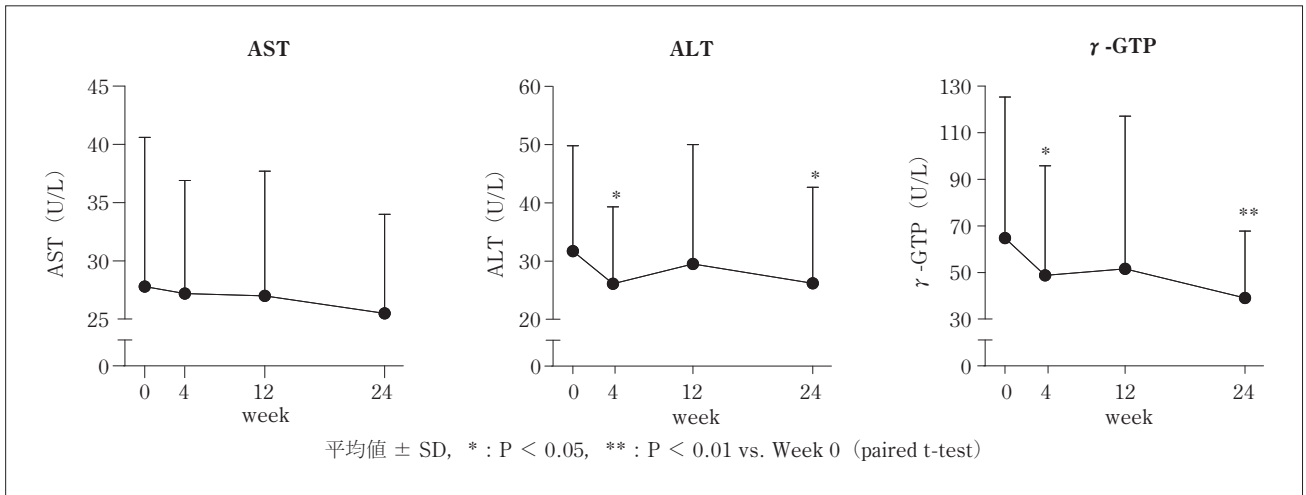


図3 ペマフィブラートの各肝機能パラメータ (AST, ALT, γ-GTP) に対する作用

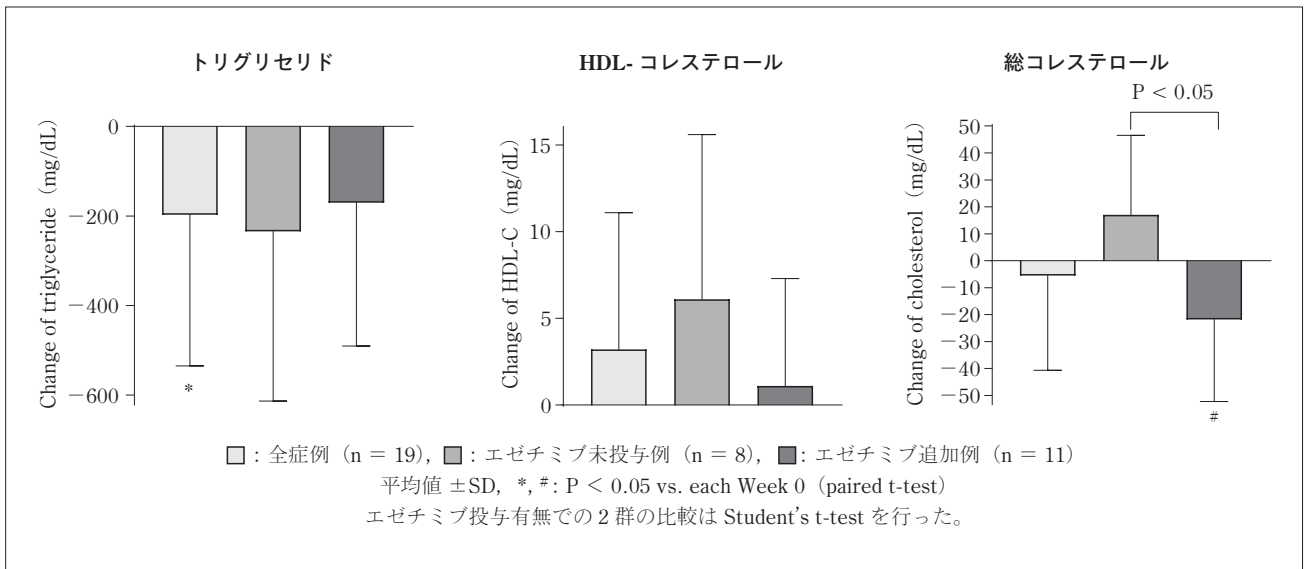


図4 エゼチミブ投与有無におけるペマフィブラート投与24週後の各脂質パラメータ (トリグリセリド, HDL-コレステロール, 総コレステロール) に対する変化量

は投与4週および12週後にHDL-コレステロールを有意に増加させ、その効果は24週後では有意ではなかった。ペマフィブラートは総コレステロールに影響を及ぼさなかった。

ペマフィブラート投与4週、12週および24週後のTG値の変化量とベースライン時のTG値との相関性を検討したところ、いずれの投与後でもベースライン時のTGが高いほど、ペマフィブラート投与によるTGの低下が大きく、これらには良好な相関関係が認められた(図2)。

2) ペマフィブラート投与症例での肝機能パラメータに対する作用

ペマフィブラート投与した患者の各肝機能パラメータの推移図を図3に示した。ペマフィブラートは投与4週後よりALTおよびγ-GTPを有意に低下させ、その効果は24週後でも持続していた。一方、ペマフィブラートはASTには明らかな影響を及ぼさなかったが、ASTのベースライン値は正常例(<31 U/L)が多かった(18/26例)。

3) エゼチミブ投与有無によるペマフィブラート

投与24週後の脂質パラメータに対する変化量エゼチミブ投与有無によるペマフィブラート投与

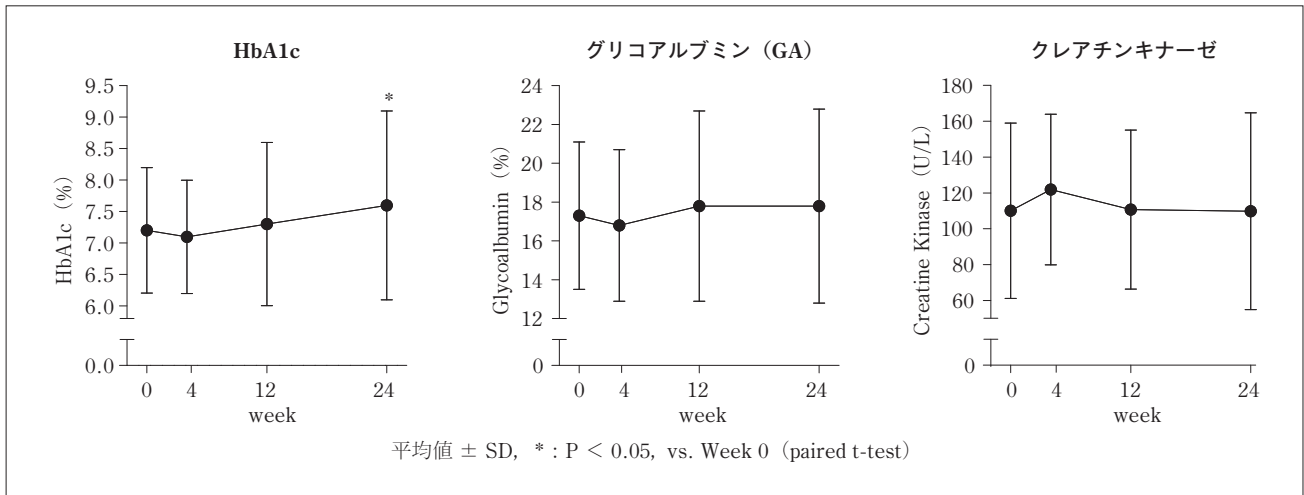


図5 ペマフィブラートの血糖〔HbA1c, グリコアルブミン (GA)〕およびクレアチンキナーゼに対する影響

24週後の各脂質パラメータを図4に示した。ペマフィブラート投与24週後において、エゼチミブ投与有無による2群間でTGおよびHDL-コレステロールには有意な差は示さなかったが、総コレステロールはエゼチミブ投与追加例の方が有意に低下した。

## 2. 安全性評価

### 1) ペマフィブラートの血糖およびクレアチンキナーゼに対する影響

ペマフィブラートを投与した患者の各脂質パラメータの推移図を図5に示した。ペマフィブラートは投与24週後にHbA1cが有意に増加したが、GAには明らかな影響を及ぼさなかった。また、ペマフィブラートはクレアチンキナーゼには明らかな影響を及ぼさなかった。

### 2) 有害事象

ペマフィブラート投与後に重篤な有害事象はなかった。また、因果関係が否定できない副作用は胃部不快感1例であり、12週後に投与中止した。

## 考 察

本研究はペマフィブラートを日常診療下で使用した実績をまとめた初めての報告である。ペマフィブラートは興和が創製し、2018年6月に発売された。新医薬品においては、発売後1年間は最大でも2週間分の処方しかできないという限られた条件となっているが、今回、ペマフィブラート発売当初より10カ月間にわたる当クリニックでの使用実績を、後ろ向き試験としてデータ解析した。その結

果、2型糖尿病合併脂質異常症患者において、ペマフィブラートは強力にTG低下作用を示すだけでなく、HDL-コレステロールの増加や肝機能パラメータを低下させるなど、国内Phase 3試験結果<sup>7,8)</sup>と同様のプロファイルが確認された。さらに、エゼチミブの併用の有無でもペマフィブラートのTGおよびHDL-コレステロールに対する効果は同程度であった。

フィブラート系薬剤は、高TG血症、低HDL-コレステロール血症の改善に効果があり、現在、その効果と安全性の面から脂質異常症の治療で広く使用されている。ペマフィブラートにおいては、有効性および安全性に関する実臨床の情報が他社先行品に比べて非常に少なく、信頼性向上のためにも有効性に関するエビデンスが重要であり、本試験成績が医療関係者への有用な情報提供になるものと考えている。

ペマフィブラートは投与4週後よりTGを有意に低下させ、その効果は24週後も持続していた。この結果は、国内Phase 3試験における糖尿病合併高TG血症患者のTG低下効果の報告<sup>7)</sup>と同様であったが、今回のTGのベースライン値(488.0 ± 317.2 mg/dL)は既報告(240.3 ± 93.5 mg/dL)<sup>7)</sup>と比較し、約2倍高値であった。本研究では、国内Phase 3試験での除外基準<sup>7)</sup>であったTG > 1000 mg/dLの患者が3例含まれ、いずれもペマフィブラート投与によりTGは著明に低下した。実臨床では1000 mg/dLを超える高TG血症患者も少なからず存在することを鑑みると、ペマフィブラートの

TG低下効果がTGのベースライン値と良好な負の相関を示すことから、このような高TG血症患者にもペマフィブラートの効果は十分期待できる。

ペマフィブラートは投与4週後よりALTおよび $\gamma$ -GTPを有意に低下させたが、ASTには影響を及ぼさなかった。この結果は国内Phase 3試験における糖尿病合併高TG血症患者の報告<sup>7)</sup>と同様であり、フェノフィブラートではみられないペマフィブラートのSPPARM $\alpha$ としての特長の1つが確認された。ペマフィブラートがASTに影響を及ぼさなかったのは、患者背景(ASTのベースライン値が正常域)に起因する可能性が考えられたが、現在ペマフィブラートは非アルコール性脂肪性肝疾患患者でPhase 2試験を実施中であり(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03350165)、その結果でASTに対するペマフィブラートの効果は明らかになるであろう。

ペマフィブラートの安全性評価として、HbA1c、GAおよびクレアチニンキナーゼに対する影響を検討した。ペマフィブラートは投与24週後にHbA1cが有意に増加したが、GAには明らかな影響を及ぼさなかった。この結果は国内Phase 3試験の報告<sup>7,8)</sup>と同様であり、フィブラートは赤血球変形能改善作用を有し<sup>9)</sup>、それが赤血球の寿命延長を起し、糖化亢進している可能性が考えられている。ペマフィブラートはGAには影響しなかったことから、糖尿病を悪化させているわけではないと考えられるが、HbA1c増加の詳細は不明である。承認時までに実施された臨床試験において、主な副作用の1つとして、1,418例中20例(1.4%)に糖尿病の発症が報告されている。一方、本研究では糖尿病治療としてスルホニル尿素(SU)薬を処方した患者はいなかったが、一般にペマフィブラートを含むフィブラート系薬剤は蛋白結合率が高く、SU薬の蛋白結合率低下による薬効増強を誘導し、低血糖を起し易くするといわれているので<sup>10)</sup>、注意する必要がある。また、医薬品リスク管理計画書(RMP)において横紋筋融解症が重要な特定されたリスクとされている。本研究ではクレアチニンキナーゼに対する影響は認められなかったが、2018年10月からスタチン製剤とフィブラート系薬剤の併用が原則禁忌から解除され、横紋筋融解症の懸念は上昇しているので、この点についても留意していく必要がある。

る。

## ま と め

2型糖尿病を合併した脂質異常症患者において、ペマフィブラートは日常診療下でも強力なTG低下作用を含む有効性と安全性が期待されると考えられたが、長期治療時には2型糖尿病患者のHbA1cの解釈に留意が必要と考えられた。

## 利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、興和株式会社より研究費提供を受けた。

## 文 献

- 1) Yamazaki Y, Abe K, Toma T, et al. Design and synthesis of highly potent and selective human peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007; **17**: 4689-4693.
- 2) Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, et al. Molecular association model of PPAR $\alpha$  and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARM $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; **499**: 239-245.
- 3) Yamashita S, Arai H, Yokote K, et al. Effects of pemafibrate (K-877) on cholesterol efflux capacity and postprandial hyperlipidemia in patients with atherogenic dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2018; **12**: 1267-1279.
- 4) Sairyō M, Kobayashi T, Masuda D, et al. A novel selective PPAR $\alpha$  modulator (SPPARM $\alpha$ ), K-877 (Pemafibrate), attenuates postprandial hypertriglyceridemia in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2018; **25**: 142-152.
- 5) Takei K, Nakagawa Y, Wang Y, et al. Effects of K-877, a novel selective PPAR $\alpha$  modulator, on small intestine contribute to the amelioration of hyperlipidemia in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *J Pharmacol Sci*. 2017; **133**: 214-222.
- 6) Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, et al. Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  modulator, pemafibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance. *J Diabetes Invest*. 2018; **9**: 1323-1332.
- 7) Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Efficacy and safety of pemafibrate in people with type 2 diabetes and elevated triglyceride levels: 52-week data from the PROVIDE study. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar 4. doi: 10.1111/dom.13686.
- 8) Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and

- Safety of Pemafibrate Versus Fenofibrate in Patients with High Triglyceride and Low HDL Cholesterol Levels: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Atheroscler Thromb.* 2018; **25**: 521-538.
- 9) Labios M, Martinez M, Vaya A, et al. Effect of a modified fibrate (Biniwas retard) on hemorheological alterations in hyperlipemic patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999; **21**: 79-85.
- 10) Daubresse JC, Luyckx AS, Lefebvre PJ. Letter: Potentiation of hypoglycemic effect of sulfonylureas by clofibrate. *N Engl J Med.* 1976; **294**: 613.
-