



# 脂質異常症合併 2 型糖尿病患者に対する ペマフィブラートの有効性と 肝・腎機能に与える影響についての検討

秋田厚生医療センター 糖尿病・代謝内科

高嶋 悟／佐藤優洋／奈良藍子／下斗米孝之

## Efficacy and Safety on Liver and Renal Function of Pemafibrate in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Dyslipidemia

Satoru TAKASHIMA/Masahiro SATO/Aiko NARA/Takashi SHIMOTOMAI

Akita Public Welfare & Medical Center

### はじめに

2 型糖尿病やメタボリックシンドロームの患者は中性脂肪 (TG) が高くなりやすい傾向にある。その原因としては、カロリー摂取過多や運動不足、アルコール多飲などがあるが、その結果としておこるインスリン抵抗性の増大、インスリン作用不足が高 TG 血症をきたす大きな要因となる。2 型糖尿病では、インスリン抵抗性が増大し、それによってインスリン作用不足を基盤としたリポタンパク代謝異常を生じる<sup>1)</sup>。その結果、TG が上昇し、空腹時のみならず食後の高 TG 血症がみられる。また、HDL-コレステロール (HDL-C) が低下し、動脈硬化惹起性の高いレムナントや small dense LDL が増加する。レムナントや small dense LDL が増加すると、冠動脈疾患発症のリスクが増加することがさまざまな疫学研究から示されている<sup>2)</sup>。

現在、高 TG 血症の治療薬としては、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、多価不飽和脂肪酸製剤などがあるが、その中でもフィブラート系薬は TG 低下作用が一番強く、多くの医療機関で使用されている。フィブラート系薬の心血管イベント抑制効果はいまだに確立されていないところがあるが、フィ

ブラート系薬が有効である可能性を示した臨床試験はいくつか報告されている。心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者を対象に平均 4.7 年間シンバスタチン単独投与群とシンバスタチンにフェノフィブラートを加えた群で心血管リスク抑制効果を比較した ACCORD Lipid 試験では、サブ解析において高 TG 血症、低 HDL-C 血症 (TG  $\geq$  204 mg/dL, HDL-C  $\leq$  34 mg/dL) を呈する糖尿病患者にスタチンとフィブラートを併用すると、心血管イベントの発症をスタチン単独群よりも抑制させたことが示されている<sup>3)</sup>。このようにフィブラート系薬は心血管イベントを抑制する可能性がある薬剤ではあるものの、内服開始後の副作用がしばしば問題となっていた。これまでのフィブラートは peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  を活性化し高 TG 血症および低 HDL-C 血症を改善するものの PPAR  $\alpha$  への選択性が低く、肝機能や腎機能の検査値異常などがしばしば認められていた。

ペマフィブラートは 2018 年に上市された新規の選択的 PPAR  $\alpha$  モジュレーター (Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  Modulator: SPPARM  $\alpha$ ) である。ペマフィブラートは PPAR  $\alpha$  に対して高選択性、高活性に作用する

表1 患者背景

例数 (男性 / 女性)		31 (20/11)
年齢 (歳)		59.8 ± 12.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		29.2 ± 5.0
ペマフィブラートを新規に投与した群		19例 (61.3%)
既存のフィブラートから切り替えた群		12例 (38.7%)
ベザフィブラートから切り替え		7例
フェノフィブラートから切り替え		5例
スタチン併用		14例 (45.2%)
投与中の 血糖降下薬の 内訳	SGLT2 阻害薬	21例 (67.7%)
	DPP-4 阻害薬	20例 (64.5%)
	ビッグアナイド薬	18例 (58.1%)
	チアゾリジン薬	4例 (12.9%)
	GLP-1 受容体作動薬	2例 (6.5%)
	インスリン注射	2例 (6.5%)
	SU薬	1例 (3.2%)

平均値 ± 標準偏差, 括弧内は全症例に占める割合

ことで優れた脂質代謝の改善作用を示すとともに副作用の発現が少ないことが報告されている<sup>4)</sup>。また、脂肪肝やインスリン抵抗性の改善作用の可能性も指摘されている<sup>5)</sup>。本研究では、ペマフィブラートを12カ月内服している2型糖尿病患者について、投与前後の脂質や肝・腎機能などの検査値を比較し同剤の有効性と安全性について調査した。

### 対象および方法

対象は、当院通院中の脂質異常症を有する2型糖尿病患者のうち、2019年1月～同年12月までの間にペマフィブラートを新規に投与した患者、および既存のフィブラート系薬（ベザフィブラート400mg/日、フェノフィブラート160mg/日）からペマフィブラートへ切り替えをおこなった患者である。

ペマフィブラート0.1mgを朝食後、夕食後の1日2回投与し、投与前と投与12カ月後の脂質、肝・腎機能、HbA1c、クレアチンキナーゼ（CK）の変化を後ろ向きに解析した。なお、採血は非空腹時に行われている。各検査値の投与前後の変化はWilcoxonの符号付き順位検定を用いて検討し、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。各検査項目の値は、中央値（第1四分位点 - 第3四分位点）で表記した。

本研究は後ろ向き研究であり、秋田厚生医療センター倫理委員会の承認を得て実施し、オプトアウトを行った。実施にあたっては「ヘルシンキ宣言」、

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」およびその他関連する指針、規則を遵守した。

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を表1に示す。対象となった患者は31例（男性20例、女性11例）、平均年齢は59.8 ± 12.8歳、BMIは29.2 ± 5.0 kg/m<sup>2</sup>であった。ペマフィブラートを新規に投与した群は19例、既存のフィブラート系薬から切り替えた群は12例であり、その内訳はベザフィブラートからの切り替えが7例、フェノフィブラートからの切り替えが5例であった。また、スタチンを既に内服中の症例は14例であった。投与中の血糖降下薬の内訳は、SGLT2阻害薬が21例（67.7%）、DPP-4阻害薬が20例（64.5%）、ビッグアナイド薬が18例（58.1%）、チアゾリジン薬が4例（12.9%）、GLP-1受容体作動薬が2例（6.5%）、インスリン注射が2例（6.5%）、SU薬が1例（3.2%）であった。これらの併用薬は、試験期間中に中止、変更されることはなかった。

### 2. 解析結果

全症例についての解析結果を表2に示す。ペマフィブラート0.2mg/日を投与後、TGは投与前277（181-505）mg/dLから投与12カ月後198（116-331）mg/dLへ有意な低下が認められた（ $p = 0.0022$ ）。LDL-Cは投与前102（86.8-122.8）mg/

表2 全症例でのペマフィブラート投与前後の臨床検査値の推移

	投与前	投与12カ月後	p値
TG (mg/dL)	277 (181-505)	198 (116-331)	<b>0.0022</b>
LDL-C (mg/dL)	102 (86.8-122.8)	112 (87.0-131.5)	0.331
HDL-C (mg/dL)	47.5 (38-55)	53.5 (41.3-61.0)	<b>0.042</b>
AST (U/L)	41 (28-50)	30 (22.5-40.5)	<b>0.00033</b>
ALT (U/L)	38 (23-58)	23 (16.0-33.0)	<b>&lt;0.0001</b>
$\gamma$ -GTP (U/L)	62 (43.5-94.5)	37 (21.0-67.0)	<b>0.0012</b>
血清クレアチニン (mg/dL)	0.75 (0.65-0.98)	0.72 (0.61-0.94)	0.161
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70 (62-92)	75 (64-93)	0.093
HbA1c (%)	7.0 (6.5-7.3)	6.9 (6.6-7.2)	0.171
CK (U/L)	111 (82-179)	120 (74-199)	0.837

n = 31, 中央値 (第1四分位点 - 第3四分位点)

検定方法: Wilcoxon の符号付き順位検定

表3 ペマフィブラートを新規に投与した群の臨床検査値の推移

	投与前	投与12カ月後	p値
TG (mg/dL)	362 (258-505)	198 (103-240)	<b>0.00097</b>
LDL-C (mg/dL)	100.5 (86.8-139.0)	116.5 (83.8-131.5)	0.810
HDL-C (mg/dL)	40 (37.8-51.8)	50 (38.8-61.0)	0.107
AST (U/L)	39 (25-65)	28 (21-44)	<b>0.0023</b>
ALT (U/L)	39 (26-60)	29 (16-34)	<b>0.00072</b>
$\gamma$ -GTP (U/L)	68 (44-104)	30 (21-41)	<b>0.00032</b>
血清クレアチニン (mg/dL)	0.74 (0.59-0.99)	0.72 (0.56-0.99)	0.643
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	75 (66-97)	72 (63-103)	0.861
HbA1c (%)	7.1 (6.5-7.3)	7.0 (6.7-7.2)	0.164
CK (U/L)	105 (59-142)	120 (54-199)	0.398

n = 19, 中央値 (第1四分位点 - 第3四分位点)

検定方法: Wilcoxon の符号付き順位検定

dL, 投与後 112 (87.0-131.5) mg/dL で有意な変化は認められなかった ( $p = 0.331$ )。HDL-C は 47.5 (38-55) mg/dL から 53.5 (41.3-61.0) mg/dL へ有意な上昇が認められた ( $p = 0.042$ )。肝機能については, AST は投与前 41 (28-50) U/L から投与後 30 (22.5-40.5) U/L へ ( $p = 0.00033$ ), ALT は投与前 38 (23-58) U/L から 23 (16.0-33.0) U/L へ ( $p < 0.0001$ ),  $\gamma$ -GTP は 62 (43.5-94.5) U/L から 37 (21.0-67.0) U/L へ ( $p = 0.0012$ ) それぞれ有意な低下が認められた。腎機能については, 血清クレアチニンは投与前 0.75 (0.65-0.98) mg/dL, 投与後 0.72 (0.61-0.94) mg/dL ( $p = 0.161$ ), eGFR は投与前 70 (62-92) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 投与後 75 (64-93) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.093$ ) でそれぞれ有意な変化は認められなかった。糖代謝については, HbA1c は投与前 7.0 (6.5-7.3) %, 投与後 6.9 (6.6-

7.2) % と有意な変化は認められなかった ( $p = 0.171$ )。CK は投与前 111 (82-179) U/L, 投与後 120 (74-199) U/L と有意な変化は認められなかった ( $p = 0.837$ )。

次に, ペマフィブラートを新規に投与した群と, 既存のフィブラート系薬からペマフィブラートへ切り替えた群に分けて評価した。

ペマフィブラートを新規に投与した群についての解析結果を表3に示す。TG は投与前 362 (258-505) mg/dL から投与後 198 (103-240) mg/dL へ有意な低下が認められた ( $p = 0.00097$ )。LDL-C は投与前 100.5 (86.8-139.0) mg/dL, 投与後 116.5 (83.8-131.5) mg/dL ( $p = 0.810$ ), HDL-C は投与前 40 (37.8-51.8) mg/dL, 投与後 50 (38.8-61.0) mg/dL ( $p = 0.107$ ) とそれぞれ有意な変化は認められなかった。肝機能については, AST は投与前 39

表4 既存のフィブラートからペマフィブラートに切り替えた群の臨床検査値の推移

	切り替え前	切り替え 12 カ月後	p 値
TG (mg/dL)	199 (139.0-494.5)	213 (123.3-339.3)	0.583
LDL-C (mg/dL)	102 (81.0-127.3)	98 (89.3-151.8)	0.328
HDL-C (mg/dL)	53.5 (43.8-56.0)	54 (46.0-67.5)	0.262
AST (U/L)	39.5 (28.0-51.8)	28 (20.0-35.3)	<b>0.034</b>
ALT (U/L)	27 (19.0-43.8)	22 (16.3-26.0)	<b>0.026</b>
$\gamma$ -GTP (U/L)	55.5 (39.3-147.3)	60 (33.8-90.0)	0.657
血清クレアチニン (mg/dL)	0.83 (0.68-0.98)	0.72 (0.61-0.94)	<b>0.0076</b>
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67 (62-82)	79 (66-90)	<b>0.0086</b>
HbA1c (%)	6.75 (6.35-7.33)	6.65 (6.25-7.15)	0.754
CK (U/L)	151.5 (87.5-191.0)	102.5 (76.5-207.0)	0.158

n = 12, 中央値 (第1四分位点 - 第3四分位点)

検定方法: Wilcoxon の符号付き順位検定

(25-65) U/L から投与後 28 (21-44) U/L へ ( $p = 0.0023$ ), ALT は 39 (26-60) U/L から 29 (16-34) U/L へ ( $p = 0.00072$ ),  $\gamma$ -GTP は 68 (44-104) U/L から 30 (21-41) U/L へ ( $p = 0.00032$ ) それぞれ有意な低下が認められた。腎機能については、血清クレアチニンは投与前 0.74 (0.59-0.99) mg/dL, 投与後 0.72 (0.56-0.99) mg/dL ( $p = 0.643$ ), eGFR は投与前 75 (66-97) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 投与後 72 (63-103) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.861$ ) でありそれぞれ有意な変化は認められなかった。

既存のフィブラート系薬 (ベザフィブラート, フェノフィブラート) からペマフィブラートへ切り替えた群についての解析結果を表4に示す。TG は切り替え前 199 (139.0-494.5) mg/dL, 切り替え後 213 (123.3-339.3) mg/dL と有意な変化は認められなかった ( $p = 0.583$ )。LDL-C, HDL-C についても切り替え前後で有意な変化は認められなかった。肝機能については, AST は切り替え前 39.5 (28.0-51.8) U/L から切り替え後 28 (20.0-35.3) U/L へ ( $p = 0.034$ ), ALT は切り替え前 27 (19.0-43.8) U/L から切り替え後 22 (16.3-26.0) U/L へ ( $p = 0.026$ ), それぞれ有意な低下が認められた。 $\gamma$ -GTP については有意な変化は認められなかった。腎機能については, 血清クレアチニンは切り替え前 0.83 (0.68-0.98) mg/dL, 切り替え後 0.72 (0.61-0.94) mg/dL へ有意に低下し ( $p = 0.0076$ ), eGFR は切り替え前 67 (62-82) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> から切り替え後 79 (66-90) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> へ有意に上昇した ( $p = 0.0086$ )。

新規投与群, 切り替え群のいずれにおいても HbA1c は有意な変化は認められなかった。また, CK についても有意な変化は認められず, 筋肉痛などの症状や横紋筋融解症の出現などの副作用は認められなかった。

## 考 察

本研究の結果, ペマフィブラートは非空腹時の TG を低下させ, さらに AST, ALT などの肝機能検査値を改善させることが明らかとなった。また, 既存のフィブラート系薬からペマフィブラートへ切り替えることによって腎機能検査値 (血清クレアチニン, eGFR) が改善することも明らかとなった。

日本動脈硬化学会より脂質の管理目標が示されており, LDL-C については, 冠動脈疾患の既往や糖尿病, 慢性腎臓病, 非心原性脳梗塞, 末梢動脈疾患の合併, 絶対リスクにより数値目標が設定されている。一方, TG についてはわが国の疫学研究で空腹時 TG が 150 mg/dL 以上で冠動脈疾患の発症が増加することが指摘されており, 150 mg/dL 未満が目標とされている<sup>6)</sup>。その一方, 近年, 空腹時だけでなく非空腹時の TG が高値を示す場合も冠動脈疾患のリスクとなることが様々な研究で報告されている。わが国の疫学研究では, 非空腹時の TG が 165 mg/dL 以上で心筋梗塞, 労作性狭心症, 突然死<sup>7)</sup>, もしくは虚血性心疾患リスクが増加する<sup>8)</sup>ことが示されている。

本研究で脂質については, 非空腹時 TG はペマフィブラートを新規に投与した群で有意な低下がみ

られた。既存のフィブラート系薬から切り替えた群では有意差は認められなかったが、本研究はペマフィブラート 0.2 mg/日を投与としており、0.4 mg/日へ増量することによって有意な低下が確認できるかは今後の検討課題である。HDL-Cは、全症例で検討すると有意な上昇が認められ、ペマフィブラート新規投与群では有意差はつかなかったものの上昇傾向であった。これらの結果から、ペマフィブラートは食後高TG血症と低HDL-C血症の改善に寄与する可能性がある。前述のように非空腹時のTG高値による心血管イベントのリスク増加が指摘されているが、フィブラートの心血管イベント抑制効果はいまだに十分確立されていない。一方、高TG血症(TG > 200 mg/dL)および高TG・低HDL-C血症(HDL-C < 40 mg/dL)の集団でのメタ解析ではフィブラートによる有意な心血管イベントの抑制が報告されている<sup>9)</sup>。現在、ペマフィブラートの心血管イベント抑制作用を検証する大規模臨床試験(PROMINENT)が進行中であり、その結果が待たれるところである<sup>10)</sup>。

次に肝機能に与える影響についてであるが、これまでにフィブラート系薬の投与によってASTやALTなどの肝機能検査値が上昇する症例が存在することが報告されていた<sup>3)</sup>。フェノフィブラート投与による肝機能検査値上昇の機序として、PPAR $\alpha$ の活性化を介するトランスアミナーゼの増加<sup>11)</sup>、TGから産生され肝臓内に取り込まれた遊離脂肪酸による間接作用が報告されているが<sup>12)</sup>、そのメカニズムは明らかにはされていない。一方、ペマフィブラートは臨床治験において、フェノフィブラートと比較して肝機能検査値の上昇が有意に少ないことが示されている<sup>13)</sup>。ペマフィブラートは、PPAR $\alpha$ が作用する遺伝子の中で脂質代謝に関わる標的遺伝子の転写を選択的に調節することで、より強力な脂質改善効果が期待される一方、非標的遺伝子の転写調節には大きな影響を与えないため、従来のフィブラートよりも肝機能検査値異常などの副作用が少ないことが報告されている。

さらに別の臨床治験では、NAFLD合併患者においてALT、 $\gamma$ -GTPを低下させ、さらに肝硬度も低下させており<sup>14)</sup>、NAFLDに対する臨床効果が期待されている。基礎研究ではNASHの動物モデルにおいて、ペマフィブラートは脂肪酸代謝を促進する

ことにより肝の脂肪化、線維化を抑制・改善させたことが報告されている<sup>15)</sup>。本研究では、ペマフィブラートを新規投与した群、既存のフィブラート系薬から切り替えた群ともにAST、ALTの有意な低下が認められ、 $\gamma$ -GTPも新規投与群で有意な低下が認められた。ペマフィブラートが脂肪肝による肝機能障害を改善する可能性が考えられ、その効果は既存のフィブラート系薬に比べて強い可能性がある。今回、肝生検や画像検査による評価は行っておらず、今後は実際に脂肪肝が改善しているかどうか血液検査以外の測定方法でも評価を行う必要がある。

次に腎機能に与える影響についてであるが、これまでにフィブラート系薬の使用によって、一定の割合で血清クレアチニン上昇、eGFR低下がみられることが報告されている。2型糖尿病患者を対象にフェノフィブラートによる心血管疾患イベントに対する有効性を5年間検討したFIELD試験では、フェノフィブラート投与で血清クレアチニンが0.88 mg/dLから0.99 mg/dLへ有意な上昇が認められた<sup>16)</sup>。また、ACCORD Lipid試験においても、試験開始1年でフェノフィブラート群ではクレアチニンは0.93 mg/dLから1.10 mg/dLへ上昇している<sup>3)</sup>。血清クレアチニンの上昇は可逆的であるものがほとんどであるが、すでに腎機能が低下している症例では横紋筋融解症の発現リスクがあり、フィブラート投与後の腎機能の推移に注意が必要とされていた。一方、ペマフィブラートは第III相臨床試験において、わずかに血清クレアチニンの上昇とeGFRの低下がみられたものの、フェノフィブラートと比較して血清クレアチニンの上昇量は有意に小さく、eGFRの低下率は有意に低いことが示されている<sup>13)</sup>。

本研究では、既存のフィブラート系薬からペマフィブラートへ切り替えた群で血清クレアチニンの有意な低下とeGFRの有意な上昇が認められた。フェノフィブラートやベザフィブラート投与を継続することで生じていた血清クレアチニン上昇、eGFR低下の状態を、ペマフィブラートに切り替えることによって解除した可能性がある。この原因としては既存のフィブラートが腎排泄であるのに対して、ペマフィブラートが主として胆汁排泄であることから、腎機能に与える影響が少ない可能性が考えられるが、詳細なメカニズムは明らかではない。糖尿病患者では、糖尿病腎症による腎機能障害を合併

した患者も多く認められることから、腎機能に大きな影響を与えないペマフィブラートのメリットは大きいと考えられる。また基礎研究では、2型糖尿病モデルマウスにおいて、ペマフィブラートは腎実質細胞でのPPAR $\alpha$ 活性化を介して細胞内脂肪蓄積を改善し酸化ストレスを抑制することによって、腎保護効果をもたらす可能性が報告されている<sup>17)</sup>。今後、臨床においてもペマフィブラートの腎機能低下例での安全性、さらには腎保護作用が明らかとなることが期待される。

本研究では、約半数例がスタチンを内服していたが、ペマフィブラート内服後にCKの有意な上昇は認められず、横紋筋融解症を発症した症例はみられなかった。

本研究の限界としては、後ろ向き研究であるため、症例の選択にバイアスがかかっている可能性がある。また、単施設での研究であり症例数が少ないため、さらに症例を集積し検討していく必要がある。

## 結 語

ペマフィブラートは非空腹時のTGを改善させるとともに、脂肪肝を主とする肝機能障害についても改善効果をもたらす可能性がある。また、腎機能障害を起こしづらく安全性が高い薬剤であると考えられる。

## 利 益 相 反

著者は興和株式会社主催の講演会でペマフィブラートに関する講演を行い、講演料を受領した。本研究はわれわれが独自に行った研究であるが、興和株式会社より論文投稿の費用の支援を受けた。

## 文 献

- 1) Vergès, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015; **58**: 886-899.
- 2) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; **34**: 1069-1077.
- 3) ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1563-1574.
- 4) Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Clinical Applications of a Novel Selective PPAR $\alpha$  Modulator,

- Pemafibrate, in *Dyslipidemia and Metabolic Diseases. J Atheroscler Thromb* 2019; **26**: 389-402.
- 5) Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 96.
- 6) Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; **25**: 846-984.
- 7) Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; **153**: 490-499.
- 8) Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014; **237**: 361-368.
- 9) Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; **217**: 492-498.
- 10) Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018; **206**: 80-93.
- 11) Edgar AD, Tomkiewicz C, Costet P, et al. Fenofibrate modifies transaminase gene expression via a peroxisome proliferator activated receptor alpha-dependent pathway. *Toxicol Lett* 1998; **98**: 13-23.
- 12) Yu K, Bayona W, Kallen CB, et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem* 1995; **270**: 23975-23983.
- 13) Ishibashi S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2018; **12**: 173-184.
- 14) Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  modulator (SPPARM  $\alpha$ ), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; **54**: 1263-1277.
- 15) Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, et al. Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator, improves the pathogenesis in

- a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Rep* 2017; **7**: 42477.
- 16) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1849-1861.
- 17) Maki T, Maeda Y, Sonoda N, et al. Renoprotective effect of a novel selective PPAR $\alpha$  modulator K-877 in db/db mice: A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD (P) H oxidase pathway. *Metabolism* 2017; **71**: 33-45.
-