



# 脂質異常症患者における ペマフィブラート XR 錠新規処方 の有用性

小内医院 院長  
小内 裕

## Efficacy of New Administration of Pemafibrate XR Tablet in Patients with Dyslipidemia

### 抄録

**目的:** ペマフィブラート XR 錠の有効性と安全性を検討することを目的に、後ろ向き観察研究を行った。

**対象:** 当院に通院中の高 TG 血症患者 49 例 [平均年齢 66.0 歳, 男性 32 例 (65.3%), 糖尿病合併 29 例 (59.2%), スタチン併用 23 例 (46.9%)] に対し, ペマフィブラート XR 錠 0.2mg を 1 日 1 回 3 カ月間投与し, 投与前後の血清脂質, 肝機能検査値, eGFR を随時採血にて評価した。

**結果:** ペマフィブラート XR 錠 0.2mg 投与により TG 低下 [300.7 ± 99.7mg/dL から 153.5 ± 60.9mg/dL ( $p < 0.001$ )], HDL-C 上昇 [47.9 ± 11.2mg/dL から 56.6 ± 13.6mg/dL ( $p < 0.001$ )] のほか, ALT [31.2 ± 23.8 IU/L から 22.4 ± 12.6 IU/L ( $p = 0.002$ )] および  $\gamma$ -GTP [55.3 ± 71.9 IU/L から 36.1 ± 55.7 IU/L ( $p < 0.001$ )] の有意な低下を認めた。また, 糖尿病合併 29 例においても TG 低下 [329.3 ± 107.7mg/dL から 148.1 ± 53.3mg/dL ( $p < 0.001$ )], HDL-C 上昇 [47.4 ± 9.1mg/dL から 56.1 ± 12.2mg/dL ( $p < 0.001$ )] のほか, ALT [34.0 ± 29.0 IU/L から 23.0 ± 11.8 IU/L ( $p = 0.007$ )] および  $\gamma$ -GTP [64.5 ± 88.0 IU/L から 42.6 ± 70.4 IU/L ( $p < 0.001$ )] の有意な低下を認めた。特に糖尿病合併例は糖尿病非合併例と比べて強力な TG 低下作用を示した (-181.2mg/dL vs -97.9mg/dL,  $p < 0.001$ )。

**結論:** ペマフィブラートは高 TG 血症患者において, TG 低下や HDL-C 上昇だけでなく, 肝機能検査値に対する影響が得られる可能性が示唆された。

**キーワード:** ペマフィブラート, 徐放錠, 中性脂肪高値, 脂質管理, 随時採血, 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD)

### Introduction

脂質異常症は動脈硬化性疾患のリスク因子であり, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版 (ガイドライン) において脂質管理目標値が明記されている<sup>1)</sup>。特に LDL-コレステロール (LDL-C) 高値は冠動脈プラークや冠動脈疾患発症と相関がみられ, 厳格な脂質管理目標値が設定されている。高 LDL-C 血症に対するアプローチは HMG-CoA 還元

酵素阻害剤 (スタチン) が中心であり, スタチン介入による冠動脈プラークの退縮<sup>2)</sup> や冠動脈疾患発症抑制<sup>3,4)</sup> など, 数多くのエビデンスが報告されている。しかし, スタチンを介入しても心血管イベントは発症しており<sup>5)</sup>, スタチン介入後の残余リスクの一つとして中性脂肪 (TG: Triglyceride) が挙げられている。日本人を対象とした疫学研究である CIRCIS において, TG は LDL-C 同様, 高くなることで冠動脈疾患発症リスクが高くなることが報告さ

Table 1 患者背景

			全例 (49)	糖尿病合併例 (29)	糖尿病非合併例 (20)	p 値	
年齢 (歳)		66.0 ± 10.9					
男性 / 女性		32 例 / 17 例					
身長 (cm)		162.8 ± 11.0					
体重 (kg)		71.4 ± 16.0					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		26.8 ± 4.4					
合併症	糖尿病	29 例 (59.2%)	中性脂肪 (mg/dL)	300.7 ± 100.7	329.3 ± 107.7	259.2 ± 67.9	< 0.01
	高血圧症	31 例 (63.3%)	HDL-C (mg/dL)	47.9 ± 11.3	47.4 ± 9.1	48.6 ± 13.6	0.363
	高尿酸血症	9 例 (18.4%)	LDL-C (mg/dL)	103.4 ± 25.9	103.7 ± 26.4	103.1 ± 24.3	0.471
使用薬剤	スタチン	23 例 (46.9%)	AST (IU/L)	26.5 ± 12.9	28.5 ± 15.6	23.7 ± 5.7	0.099
	エゼチミブ	6 例 (12.2%)	ALT (IU/L)	31.2 ± 24.0	34.0 ± 29.0	27.2 ± 11.6	0.164
	DPP4 阻害薬	22 例 (44.9%)	γ-GTP (IU/L)	55.3 ± 72.6	64.5 ± 88.0	42.1 ± 33.6	0.146
	GLP-1 受容体作動薬	5 例 (10.2%)	FIB-4index	1.44 ± 0.73	1.37 ± 0.64	1.53 ± 0.79	0.222
	ピオグリダゾン	2 例 (4.1%)	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	79.5 ± 15.6	82.6 ± 16.7	75.7 ± 12.2	0.064
	SGLT2 阻害薬	17 例 (34.7%)	( ) : 症例数				
			平均値 ± 標準偏差				
糖尿病合併例 vs 糖尿病非合併例 (unpaired <i>t</i> test)							

れており<sup>6)</sup>、特に糖尿病患者では高 LDL-C 血症に高 TG 血症が伴うことにより冠動脈疾患発症リスクが増加することが報告されている<sup>7)</sup>。現在、TG を低下させる薬剤としてフィブラート系薬や選択的 PPAR  $\alpha$  モジュレーター、ニコチン酸誘導体、n-3 系多価不飽和脂肪酸が市販されている。TG 低下作用の強いフィブラート系薬を用いた FIELD Study<sup>8)</sup> や ACCORD-LIPID Study<sup>9)</sup> ではフィブラート投与による心血管イベント発症抑制を認めることができなかったが、高 TG 血症や高 TG 血症かつ低 HDL-C 血症におけるサブグループ解析において、フィブラート投与による有意なイベント抑制が確認された<sup>10)</sup>。

選択的 PPAR  $\alpha$  モジュレーター (SPPARM  $\alpha$ ) とは、PPAR  $\alpha$  を介した脂質代謝への効果を選択的に高め、その他の影響を少なくするといった概念であり<sup>11)</sup>、SPPARM  $\alpha$  の概念を元に創薬されたのがペマフィブラートである。ペマフィブラート投与により TG 低下や HDL-C 上昇だけでなく、ALT や  $\gamma$ -GTP など肝機能検査値への影響やクレアチニンや eGFR など腎機能検査値への影響が国内から数多く報告されている<sup>12)13)</sup>。ペマフィブラート錠は 1 日 2 回服用製剤であり、服薬アドヒアランスの低下が懸念されていたが、2023 年 11 月に 1 日 1 回製剤であるペマフィブラート XR 錠が発売されたことで、服薬アドヒアランスの問題が解消された。そこで今回、当院に通院中で新規にペマフィブラート XR 錠 0.2 mg を投与した患者を対象に、有効性と安全性を評価することを目的に検討を行った。

## 方 法

当院に通院中の高 TG 血症患者 49 例に対し、新規にペマフィブラート XR 錠 0.2 mg を 1 日 1 回 3 カ月間投与し、投与前後の血液検査を随時採血にて評価した。評価項目は血清脂質 (TG, HDL-C, LDL-C)、肝機能検査値 (AST, ALT,  $\gamma$ -GTP) のほか、eGFR および FIB-4 index とした。結果は平均値 ± 標準偏差で示した。統計解析は SPSS ver.25 を用いて実施し、投与前後の各検査値は paired *t* test、糖尿病有無別の投与前値は unpaired *t* test、各検査値の変化量は Mann-Whitney U test を行った。有効水準は両側 5% とし、信頼区間は両側 95% とした。なお、本研究は公益社団法人 JADEC の倫理委員会に諮問し (240902-2-2)、個々の同意はオプトアウト方式にて行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 66.0 ± 10.9 歳、男性 32 例 (65.3%)、BMI は 26.8 ± 4.4 kg/m<sup>2</sup> であった。合併症は糖尿病 29 例 (59.2%)、高血圧 31 例 (63.3%)、高尿酸血症 9 例 (18.4%) であった。併用薬剤はスタチン 23 例 (46.9%)、エゼチミブ 6 例 (12.2%) のほか、DPP-4 阻害薬 22 例 (44.9%)、SGLT2 阻害薬 17 例 (34.7%) であった。

### 2. ペマフィブラート XR 錠投与による血清脂質および肝機能検査値等への影響

ペマフィブラート XR 錠投与により TG は 300.7 ± 99.7 mg/dL から 153.5 ± 60.9 mg/dL (*p* < 0.001)

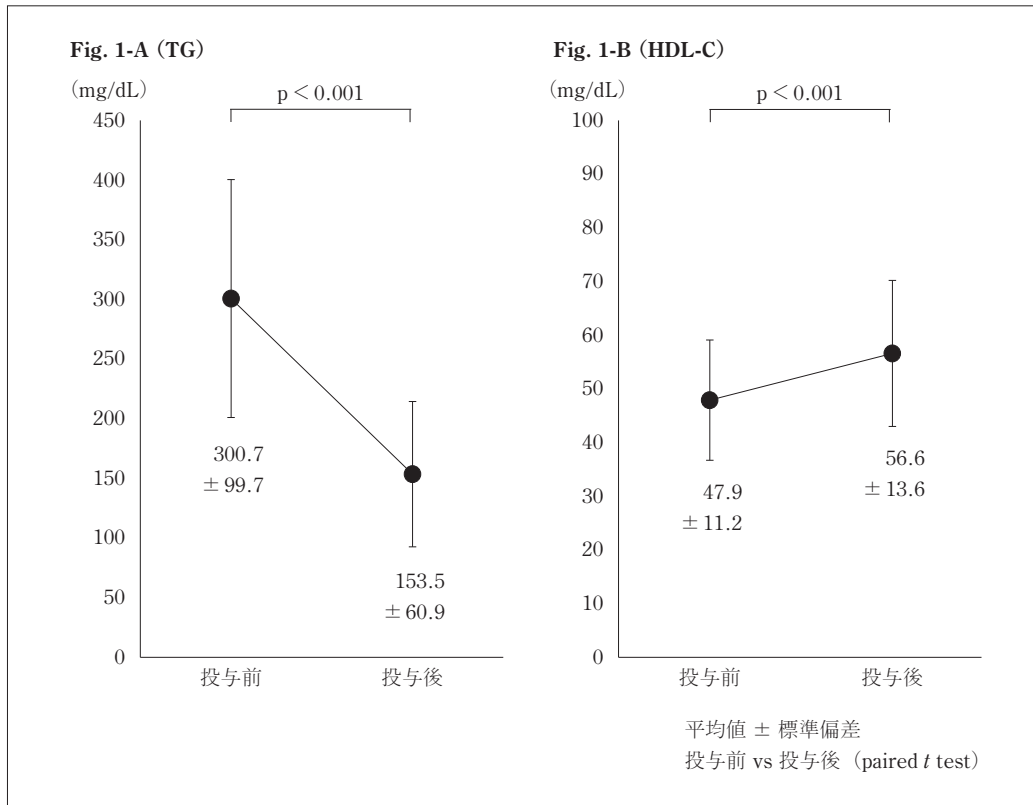


Fig. 1 TG および HDL-C への影響 (全例\_49 例)

Table 2 血清脂質および肝機能検査値, 腎機能検査値への影響 (全例\_49 例)

	投与前	投与後	p 値
中性脂肪 (mg/dL)	300.7 ± 99.7	153.5 ± 60.9	< 0.001
変化量	- 147.2 ± 95.8		
HDL-C (mg/dL)	47.9 ± 11.2	56.6 ± 13.6	< 0.001
変化量	8.7 ± 7.5		
LDL-C (mg/dL)	103.4 ± 25.6	99.8 ± 28.4	0.286
変化量	- 3.7 ± 23.5		
AST (IU/L)	26.5 ± 12.8	24.6 ± 8.2	0.210
変化量	- 2.0 ± 10.7		
ALT (IU/L)	31.2 ± 23.8	22.4 ± 12.6	0.002
変化量	- 8.8 ± 18.3		
γ-GTP (IU/L)	55.3 ± 71.9	36.1 ± 55.7	< 0.001
変化量	- 19.2 ± 25.0		
FIB-4 index*	1.44 ± 0.72	1.43 ± 0.60	0.857
変化量	- 0.01 ± 0.32		
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	79.7 ± 15.4	77.6 ± 14.8	0.095
変化量	- 2.2 ± 14.8		

※ : n = 46

平均値 ± 標準偏差

投与前 vs 投与後 (paired *t* test)

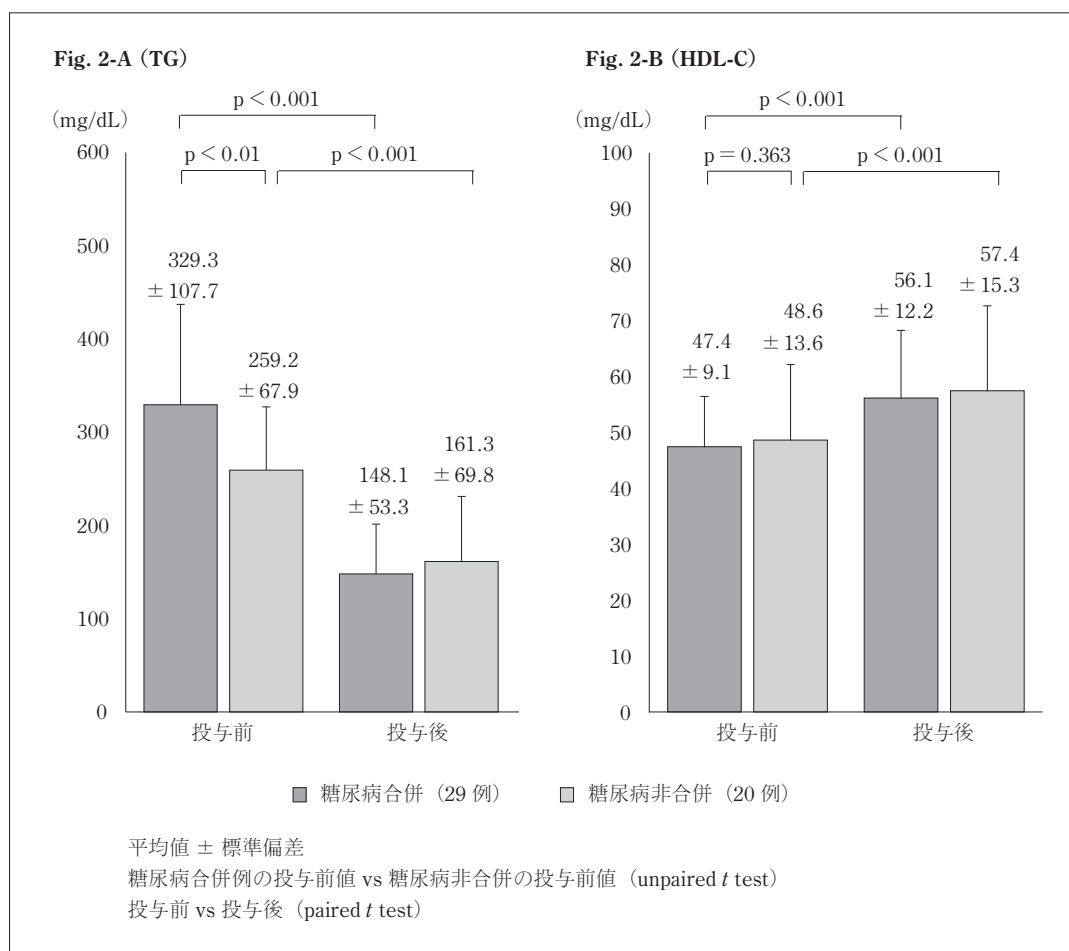


Fig. 2 糖尿病合併有無別のTGおよびHDL-Cへの影響

と有意な低下 (Fig. 1-A), HDL-Cは  $47.9 \pm 11.2$  mg/dL から  $56.6 \pm 13.6$  mg/dL ( $p < 0.001$ ) と有意な増加を示した (Fig. 1-B)。その他の血清脂質および肝機能検査値, FIB-4 index, eGFRの結果を Table 2 に示す。LDL-Cは  $103.4 \pm 25.6$  mg/dL から  $99.8 \pm 28.4$  mg/dL ( $p = 0.286$ ) と有意な低下は認められなかった。ASTも  $26.5 \pm 12.8$  IU/L から  $24.6 \pm 8.2$  IU/L ( $p = 0.210$ ) と有意な低下を認めなかったが, ALTは  $31.2 \pm 23.8$  IU/L から  $22.4 \pm 12.6$  IU/L ( $p = 0.002$ ),  $\gamma$ -GTPは  $55.3 \pm 71.9$  IU/L から  $36.1 \pm 55.7$  IU/L ( $p < 0.001$ ) と有意な低下が認められた。また, FIB-4 indexは  $1.44 \pm 0.72$  から  $1.43 \pm 0.60$  ( $p = 0.857$ ), eGFRは  $79.5 \pm 15.4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> から  $77.6 \pm 14.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.095$ ) と有意な変化は認められなかった。

### 3. 糖尿病合併有無別のペマフィブラートXR錠による血清脂質および肝機能検査値への影響

糖尿病合併有無別の投与前値を Table 1 に示し

た。糖尿病合併例では糖尿病非合併例に比べて有意にペマフィブラート投与前のTG値が高値であった ( $p < 0.001$ )。ペマフィブラート投与によりTGは糖尿病合併例で  $329.3 \pm 107.7$  mg/dL から  $148.1 \pm 53.3$  mg/dL ( $p < 0.001$ ), 糖尿病非合併例で  $259.2 \pm 67.9$  mg/dL から  $161.3 \pm 69.8$  mg/dL ( $p < 0.001$ ) と両群ともに有意に低下した (Fig. 2-A)。また, 糖尿病合併例と糖尿病非合併例におけるTG変化量を比較したところ, 糖尿病合併例では  $-181.2 \pm 93.3$  mg/dL に対し, 糖尿病非合併例では  $-97.9 \pm 75.9$  mg/dL と糖尿病合併例の方が有意であった ( $p = 0.006$ )。TG以外の各検査値については Fig. 2-B および Table 3 に示す通りであった。ペマフィブラート投与によりHDL-C, ALT,  $\gamma$ -GTPは両群で, eGFRは糖尿病合併例でのみ有意な差が認められた。また, TGを除く各検査値において糖尿病合併例と糖尿病非合併例の変化量に有意な差は認められなかった。

**Table 3** 糖尿病合併有無別の血清脂質および肝機能検査値, 腎機能検査値への影響

	糖尿病合併例 (29例)			糖尿病非合併例 (20例)			p 値
	投与前	投与後	p 値	投与前	投与後	p 値	
中性脂肪 (mg/dL)	329.3 ± 107.7	148.1 ± 53.3	< 0.001	259.2 ± 67.9	161.3 ± 69.8	< 0.001	
変化量	- 181.2 ± 93.3			- 97.9 ± 75.9			0.006
HDL-C (mg/dL)	47.4 ± 9.1	56.1 ± 12.2	< 0.001	48.6 ± 13.6	57.4 ± 15.3	< 0.001	
変化量	8.7 ± 8.8			8.8 ± 5.3			0.878
LDL-C (mg/dL)	103.7 ± 26.4	103.9 ± 32.4	0.484	103.1 ± 24.3	93.9 ± 19.9	0.014	
変化量	0.2 ± 26.4			- 9.3 ± 17.0			0.218
AST (IU/L)	28.5 ± 15.6	24.8 ± 7.8	0.057	23.7 ± 5.7	24.2 ± 8.7	0.381	
変化量	- 3.7 ± 12.0			0.6 ± 7.8			0.589
ALT (IU/L)	34.0 ± 29.0	23.0 ± 11.8	0.007	27.2 ± 11.6	21.6 ± 13.6	< 0.01	
変化量	- 11.1 ± 22.4			- 5.6 ± 8.7			0.349
γ-GTP (IU/L)	64.5 ± 88.0	42.6 ± 70.4	< 0.001	42.1 ± 33.6	26.7 ± 16.5	< 0.001	
変化量	- 21.9 ± 28.4			- 15.4 ± 18.4			0.318
FIB-4 index	1.37 ± 0.64	1.31 ± 0.45	0.173	1.53 ± 0.79	1.61 ± 0.71	0.196*	
変化量	- 0.06 ± 0.31			0.08 ± 0.31			0.163
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	82.6 ± 16.7	79.4 ± 16.5	0.025	75.7 ± 12.2	74.8 ± 11.3	0.489*	
変化量	- 3.1 ± 8.0			- 0.9 ± 21.1			0.196

平均値 ± 標準偏差

投与前 vs 投与後 (paired t test)

糖尿病合併例の変化量 vs 糖尿病非合併例の変化量 (Mann-Whitney U test)

\* : n = 19

#### 4. 安全性

ペマフィブラート投与期間中、臨床上問題となるような自覚症状および他覚所見は認められなかった。

#### 考 察

高 LDL-C 血症のみならず、高 TG 血症と心血管イベントとの関係は様々な疫学調査が報告されている。CHART-2 Study ではスタチン治療中の陳旧性心筋梗塞患者において、LDL-C が 100 mg/dL 未満に管理されていても、TG が 84 mg/dL 未満に管理されている患者と比べて TG が 150 mg/dL 以上となることで急性心筋梗塞再発リスクのハザード比が 3.91 倍となることが報告されている<sup>12)</sup>。また、EMPATHY Study でも、スタチン治療中の 2 型糖尿病患者において、TG が高くなるほど主要心血管イベント (心筋梗塞, 脳卒中, 心血管死) や心血管疾患 (心筋梗塞, 不安定狭心症, 虚血性脳卒中, 大動脈疾患, 末梢動脈疾患) の発症リスクが増加することが報告されている<sup>13)</sup> ことから、スタチン治療後の残余リスクとしての TG 管理の重要性は高い

と言える。今回、我々の検討では、ペマフィブラート XR 錠の投与により TG を 300.7 ± 99.7 mg/dL から 153.5 ± 60.9 mg/dL へと有意に低下させた。中性脂肪は食事やアルコールの影響を受けやすく、変動が大きいため日常臨床上、評価が難しい指標と言える。しかし、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版において、空腹時 TG 値のみならず随時 TG 値の管理目標値が設定されていることを踏まえると、随時 TG 値も適切に評価し、介入すべき指標であると考えられる。我々の検討では、投与前の随時 TG 値が 175 mg/dL 未満であった患者の割合は 0% (0 例 / 49 例) であったが、ペマフィブラートを介入することで 73.5% (36 例 / 49 例) と多くの症例で TG の脂質管理目標値を達成させることができた。

2 型糖尿病は心血管疾患の重要な危険因子である。2 型糖尿病はインスリン作用不足により LPL 活性が低下し、TG リッチリポ蛋白の異化障害を起こすことで TG や RLP-C など、動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白が増加することが報告されている<sup>14)</sup>。ペマフィブラートは治験時に 2 型糖尿病を伴う脂質

異常症患者を対象とした長期投与試験が行われており<sup>15)</sup>、2型糖尿病合併高TG血症患者における有用性が確認されている。今回、我々の検討でも29例の2型糖尿病合併例において、ペマフィブラートXR錠の投与によりTGの有意な低下だけでなく、HDL-Cの有意な上昇が認められた。さらに、TGの投与前値は糖尿病合併例では糖尿病非合併例と比べて高値であったにも関わらず、ペマフィブラート投与時の変化量は有意差をもって低下しており、糖尿病患者の特徴的な脂質異常症に対する有用性を確認することができた。

近年、ペマフィブラートによる肝機能検査値への影響が注目されており、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)を伴う高TG血症患者において、ペマフィブラート投与による肝機能検査値の低下が報告されている。我々の検討ではMASLDの診断は行っていないが、ペマフィブラートXR錠の投与によりALTや $\gamma$ -GTPの低下が確認されており、これまでの報告と同等の結果が得られた。一方で、フィブラート系薬はクレアチニン上昇やeGFR低下など、腎機能に与える影響が問題となっている。明確なメカニズムはわかっていないが、フィブラート投与によるクレアチニンの産生増加<sup>16)</sup>や腎臓でのプロスタグランジンの合成抑制に伴う輸入細動脈の拡張抑制<sup>17)</sup>などが報告されている。本検討でも糖尿病合併群でのみeGFRの低下が認められた。ペマフィブラートを用いたPROMINENT試験では、介入後にeGFRの低下が認められており、その後、長期にわたり悪化することなく維持し、投与中止後には投与前の値付近まで戻ることが報告されている<sup>18)</sup>。PROMINENT試験以外にも糖尿病合併例を対象としたペマフィブラートの報告は複数報告されているが、eGFRへの影響について一貫した成績は得られていない。本検討は投与3カ月と短期間の成績であり、今後、より長期的に腎機能へ与える影響について検討する必要がある。

ペマフィブラートはSPPARM $\alpha$ の概念を元に創薬したことで、脂質異常症に対するベネフィットが高く、肝機能や腎機能などへのリスクが低い薬剤であると考えられている。今回の我々の検討もこれらを反映した結果であったことから、ペマフィブラートは高TG血症治療の主要な選択肢になる薬剤であると考えられる。

## 結 論

ペマフィブラートは高TG血症患者において、TG低下やHDL-C上昇だけでなく、肝機能検査値に対する影響が得られる可能性が示唆された。

## Limitation

本検討は当院単施設における後ろ向き観察研究であるため、すべての患者において本検討と同様の結果が得られるとは限らない。特に肝機能検査値に与える影響は対照群との比較ではないため、さらなる検討が必要である。

## 利 益 相 反

著者は興和株式会社主催の講演会でパルモディア<sup>®</sup>に関する講演を行い、講演料を受領している。また、本研究は著者が独自に行った研究であるが、本論文掲載にあたり、興和株式会社より論文投稿にかかる費用の支援を受けた。

## Reference

- 1) 日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版。
- 2) Tsujita K, et al: J Am Coll Cardiol **66**(5): 495-507, 2015.
- 3) Nakamura H, et al: Lancet **368**: 1155-1163, 2006.
- 4) Taguchi I, et al: Circulation **137**(9): 1997-2009, 2018.
- 5) Lim S, et al: Int J Cardiol **166**(1): 8-14, 2013.
- 6) Iso H, et al: Am J Epidemiol **153**(5): 490-499, 2001.
- 7) Sone H, et al: J Clin Endocrinol Metab **96**(11): 3448-3456, 2011.
- 8) Keech A, et al: Lancet **366** (9500) : 1849-1861, 2005.
- 9) ACCORD Study Group: N Engl J Med **362**(17): 1563-1574, 2010.
- 10) Sampson UK, et al: Curr Atheroscler Rep **14**(1): 1-10, 2012.
- 11) Fruchart JC: Cardiovasc Diabetol **12**: 82, 2013.
- 12) Suzuki K, et al: Arterioscler Thromb Vasc Biol **39**(5): 934-944, 2019.
- 13) Tada H, et al: Eur J Prev Cardiol **25**(17): 1852-1860, 2018.
- 14) Shirakawa T, et al: Clin Chim Acta **440**: 123-132, 2015.
- 15) Araki E, et al: Diabetes Care **41**(3): 538-546, 2018.
- 16) Jiao HL, et al: Toxicol Appl Pharmacol **185**(3): 172-179, 2002.
- 17) Chen YJ, et al: J Pharmacol Exp Ther **324**(2): 658-663, 2008.
- 18) Das Pradham A, et al: N Engl J Med **387** (21) ; 1923-1934, 2022.