



診療と新薬 Web

フェノフィブラーート錠 80 mg/ 日から ペマフィブラーート XR錠 0.2 mg/ 日への 切り替えによる安全性と有効性の検討

小内医院

小内 裕

Study on the Safety and Efficacy of Switching from Fenofibrate Tablets 80 mg/Day to Pemafibrate XR Tablets 0.2 mg/Day

Yu KOUCHI

Kouchi Clinic

● 要約

目的：フェノフィブラーート錠 80 mg/ 日からペマフィブラーート XR錠 0.2 mg/ 日への切り替えによる安全性と有効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：当院通院中でフェノフィブラーート錠 80 mg/ 日からペマフィブラーート XR錠 0.2 mg/ 日への切り替えを行った 55 例 [平均年齢 65.3 ± 11.8 歳, BMI 26.4 ± 3.7 kg/m², 2 型糖尿病合併 17 例 (30.9%)] を対象に、切り替え前後の血清脂質、肝機能検査値、腎機能検査値への影響を隨時採血にて評価した。

結果：ペマフィブラーート XR錠の平均投与期間は約 4 カ月であった。ペマフィブラーート XR錠 0.2 mg/ 日への切り替えにより、eGFR の有意な上昇 (69.7 ± 14.6 mL/min/1.73 m² から 79.0 ± 17.8 mL/min/1.73 m², 变化量: 9.3 ± 8.6 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$), ALT の有意な低下 (30.1 ± 27.2 IU/L から 25.3 ± 18.3 IU/L, 变化量: -4.8 ± 12.9 IU/L, $p < 0.01$), FIB-4 index の有意な増加 (1.40 ± 0.75 から 1.49 ± 0.72 , 变化量: 0.08 ± 0.26 , $p = 0.022$), HDL-C の有意な上昇 (51.8 ± 12.4 mg/dL から 55.7 ± 13.8 mg/dL, 变化量: 3.9 ± 6.6 mg/dL, $p < 0.001$) が認められた。

結論：フェノフィブラーート錠 80 mg/ 日からペマフィブラーート XR錠 0.2 mg/ 日への切り替えにより TG への影響は認められなかったが、HDL-C の増加や肝機能検査値、腎機能検査値への影響が認められた。ペマフィブラーートは肝機能や腎機能に対し大きな影響を与えることなく、TG や HDL-C をはじめとする脂質管理に有用な薬剤であることが示唆された。

キーワード：ペマフィブラーート XR錠、切り替え、肝機能検査値、eGFR

はじめに

血清脂質の中で、動脈硬化や心血管イベントの主要な危険因子は LDL-C であり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の使用で冠動脈plaquesの退縮¹⁾ や冠動脈疾患への影響^{2,3)} が数多く報告されて

いる。中性脂肪 (TG) も冠動脈plaquesの進展⁴⁾ や冠動脈疾患の発症に影響している⁵⁾ ことは知られている。しかし、TG 低下作用に優れているフィブラーート系薬を用いた大規模臨床研究では一貫した結果は得られておらず、比較的新しい大規模臨床研究である FIELD Study⁶⁾ や ACCORD-Lipid Study⁷⁾ で

もフィブラー系薬による心血管イベントへの影響は認められなかった。しかし、その後行われた事後解析において、高TG血症 and/or 低HDL-C血症ではフィブラー系薬投与による心血管イベントへの影響が確認されている⁸⁾。このことからも高TG血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)でもTG低下療法は推奨されている⁹⁾。

現在、ガイドラインにおいてTG低下作用が強い薬剤としてフィブラー系薬や選択的PPAR α モジュレーター(SPPARM α)、ニコチン酸誘導体などが挙げられている。その中で最もTG低下作用が強いのがフィブラー系薬やSPPARM α である。これらは核内受容体であるPPARのリガンドとなることでPPAR α を活性化し、様々な薬理作用を示す薬剤である。その主要な薬理作用としてTG低下やHDL-C上昇が認められている。一方、フィブラー系薬はスタチンとの相互作用や肝機能検査値、腎機能検査値への影響など、安全性が懸念されている。SPPARM α とは、PPAR α 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、その概念を基に創薬されたのがペマフィブラーである。ペマフィブラーはPPAR α への選択性が高く、肝機能検査値や腎機能検査値への影響が少ない薬剤として期待されている¹⁰⁾。

我々は、ペマフィブラーXR錠の有用性を検証するため、ペマフィブラーXR錠を新規に処方した脂質異常症患者に対する有効性と安全性を報告している¹¹⁾。今回、フィブラー系薬とSPPARM α で安全性や有効性に違いがあるか評価することを目的に、フェノフィブラー錠80mg/日からペマフィブラーXR錠0.2mg/日へ切り替えられた症例を対象として後ろ向きに検討を行った。

方 法

当院に通院中でフェノフィブラー錠80mg/日を投与中の高TG血症患者55例に対し、ペマフィブラーXR錠0.2mg/日を1日1回、約4カ月間投与し、フェノフィブラー錠80mg/日からペマフィブラーXR錠0.2mg/日へと切り替えた前後の血液検査を隨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

Table1 患者背景

		n = 55
平均年齢(歳)		65.3 ± 11.8
BMI (kg/m ²)		26.4 ± 3.7
合併症 n (%)	2型糖尿病	17例 (30.9)
	高血圧	41例 (74.5)
	高尿酸血症	13例 (23.6)
併用薬 n (%)	スタチン	10例 (18.2)
	エゼチミブ	7例 (12.7)
	SGLT2阻害薬	8例 (14.5)
	GLP-1受容体作動薬	4例 (7.3)
	DPP-4阻害薬	10例 (18.2)
	ピオグリタゾン	1例 (1.8)

mean ± S.D.

(AST, ALT, γ -GTP, FIB-4 index)、腎機能検査値(eGFR)とした。なお、FIB-4 indexは【(年齢(歳) × AST (IU/L) / (血小板 (10⁹/L) × \sqrt{ALT} (IU/L))】にて算出した。結果は平均値 ± 標準偏差で示した。統計解析はSPSS ver.25を用いて行い、投与前後の各検査値はpaired t testを行った。有意水準は両側5%とし、信頼区間は95%とした。なお、本研究はJADECの倫理審査に諮問し(通知番号:230915-1-2)、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65.3 ± 11.8歳、BMIは26.4 ± 3.7 kg/m²であった。合併症は2型糖尿病:17例(30.9%)、高血圧:41例(74.5%)、高尿酸血症:13例(23.6%)であった。併用薬はスタチン:10例(18.2%)、エゼチミブ:7例(12.7%)、SGLT2阻害薬:8例(14.5%)であった。

2. ペマフィブラーXR錠への切り替えによる各検査値への影響

フェノフィブラー錠80mg/日からペマフィブラーXR錠0.2mg/日への切り替え前後の各検査値の結果をFig.1に示す。TGは207.3 ± 108.8 mg/dLから206.5 ± 177.6 mg/dL(変化量: -0.8 ± 153.6 mg/dL, p = 0.969)と有意な変化は認められなかった。一方、HDL-Cは51.8 ± 12.4 mg/dLから55.7 ± 13.8 mg/dL(変化量: 3.9 ± 6.6 mg/dL,

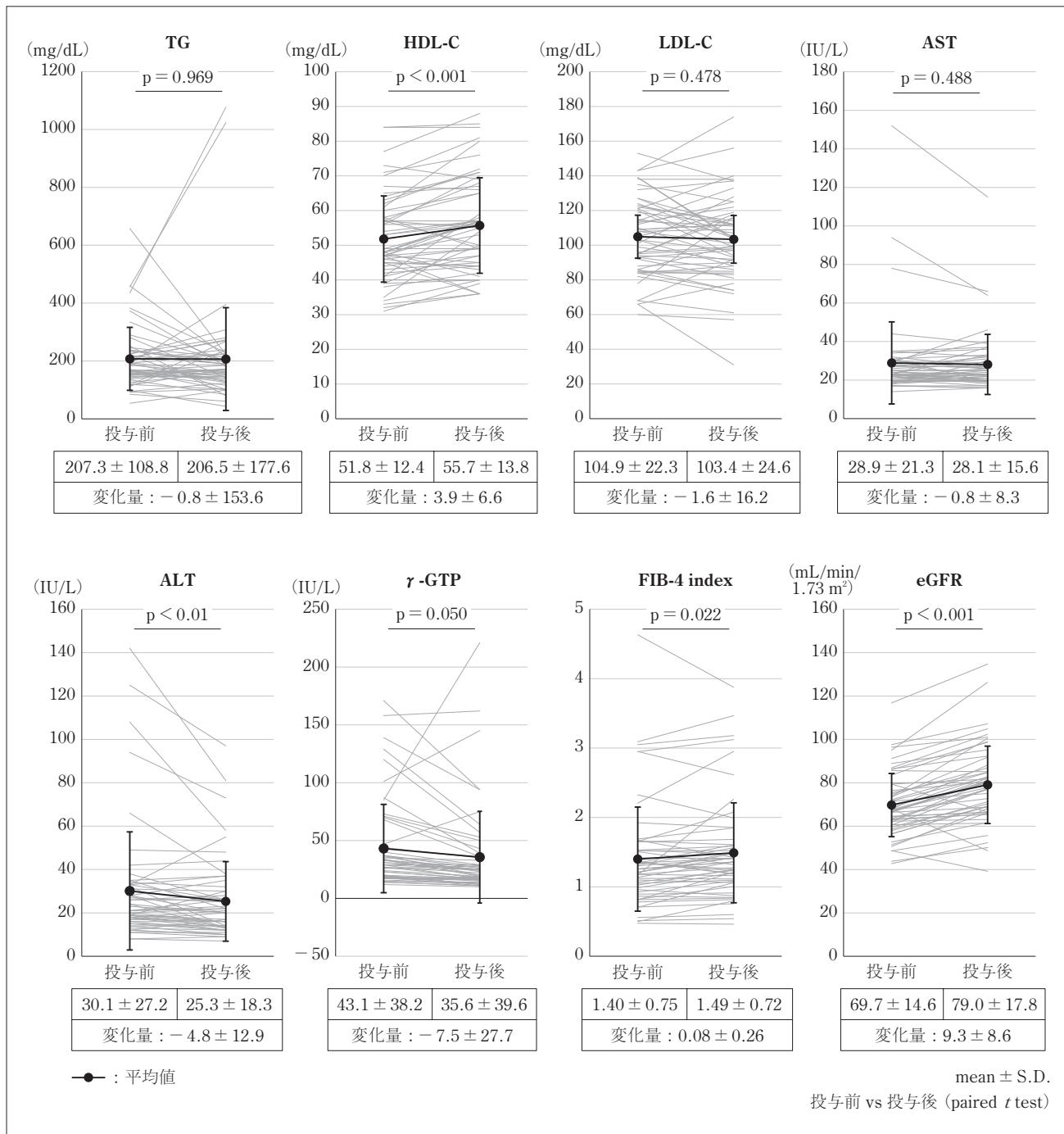


Fig.1 ペマフィブラーート XR錠投与前後の各検査値の変化

$p < 0.001$) と有意な増加が認められた。LDL-C は大きな変化が認められなかった。AST は 28.9 ± 21.3 IU/L から 28.1 ± 15.6 IU/L (変化量: -0.8 ± 8.3 IU/L, $p = 0.488$) と有意な差は認められなかったが、ALT は 30.1 ± 27.2 IU/L から 25.3 ± 18.3 IU/L (変化量: -4.8 ± 12.9 IU/L, $p < 0.01$) と有意な低下が認められた。 γ -GTP は 43.1 ± 38.2 IU/L から 35.6 ± 39.6 IU/L (変化量: -7.5 ± 27.7 IU/L, $p = 0.050$) と低下傾向を示したものの有意

差は認められなかった。一方、FIB-4 index は 1.40 ± 0.75 から 1.49 ± 0.72 (変化量: 0.08 ± 0.26 , $p = 0.022$) と有意に増加した。さらに eGFR については 69.7 ± 14.6 mL/min/1.73 m² から 79.0 ± 17.8 mL/min/1.73 m² (変化量: 9.3 ± 8.6 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$) と有意な上昇が認められた。

3. 安全性

本検討では、フェノフィブラーート 80 mg/日からペマフィブラーート XR錠 0.2 mg/日への切り替えが

行われたが、ペマフィブラーート XR錠への切り替え後に臨床上問題となるような自覚症状や他覚所見は認めなかった。

考 察

TGが動脈硬化や心血管疾患発症のリスク因子となることは多々報告されている。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版では、高TG血症かつ低HDL-C血症を示す脂質異常症では、スタチン内服の有無に関わらず、脳心血管イベントの予防目的としてTG低下療法が推奨されている（エビデンスレベル：1+、推奨レベル：A）⁹⁾。脂質異常症治療薬の中でTG低下を目的に使用される薬剤としては小腸コレステロールトランスポーター阻害薬やフィブラーート系薬、SPPARM α 、ニコチン酸誘導体、n-3系多価不飽和脂肪酸が挙げられている。特にフィブラーート系薬は核内受容体であるPPAR α のリガンドとなることでPPAR α を活性化し、強力なTG低下作用を示す薬剤として知られている。しかし、フィブラーート系薬はスタチンとの併用がしにくい（特に腎機能障害患者）ことや、副作用として筋障害だけでなく、肝機能や腎機能への影響が懸念されている。選択的PPAR α モジュレータ（SPPARM α ）は、PPAR α 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る¹⁰⁾。その概念を基に創薬されたのがペマフィブラーートであり、2018年に日本で上市された。ペマフィブラーートは約40%～50%のTG低下作用、約20%のHDL-C上昇作用が認められているだけでなく¹²⁾、スタチン併用時の有効性と安全性などの評価が行われている¹³⁾。また、ペマフィブラーートの肝機能への影響については、ASTやALT、 γ -GTPへのポジティブな影響が確認されており、近年ではMASLD合併高TG血症患者におけるペマフィブラーートの可能性が注目されている。一方、腎機能への影響については、治験時に血清クレアチニンの増加やeGFRの低下が認められているものの、その変化はフィブラーート系薬よりも小さいことが確認されている¹²⁾。フィブラーート系薬の腎機能に与える影響に関して詳細なメカニズムは不明であるが、フィブラーート系薬によるクレアチニンの産生増加¹⁴⁾や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¹⁵⁾が報告されている。しかし、フィブラー

ト系薬によるeGFR低下は投与を中止することで改善することが確認されていることから、フィブラーート系薬による腎機能低下は糸球体の傷害によるものではないとの見解も示されている。

今回我々は、フィブラーート系薬であるフェノフィブラーート錠80mg/日からSPPARM α であるペマフィブラーートXR錠0.2mg/日への切り替えによる安全性と有効性の検討を行った。血清脂質については統計学的に有意なTG低下は認められなかったものの、HDL-Cの有意な上昇が認められた。本検討は日常診療下における検討であり、隨時採血にて評価を行ったため、TG値のバラつきによる影響も考えられる。ペマフィブラーートXR錠への切り替え後、TG値が1,000mg/dLを超える症例も確認されており、薬剤の切り替えによる影響以外の因子が関与しているものと思われる。

また、本検討ではペマフィブラーートXR錠へ切り替えることでALTの有意な低下、 γ -GTPの低下を認めた一方、FIB-4 indexが有意に上昇する傾向が認められた。この背景として、ペマフィブラーートXR錠による肝酵素（特にALT）や血小板数の変動〔投与前：27.6±7.1（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）、投与後：27.5±6.7（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）、変化量：0.1±2.9（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）、p=0.739〕が、FIB-4 indexに影響を与えた可能性が考えられる。また、FIB-4 indexは肝線維化の進行を示すものではなく、肝酵素や血小板など、多因子に影響される指標であることから、今回の変化は必ずしも肝線維化の進展を意味するものではないと考えられる。今後、肝線維化の正確な評価のためには、より直接的な評価法（エラストグラフィーなど）との併用が望まれる。さらに、本検討ではペマフィブラーートXR錠への切り替えによりeGFRの有意な上昇が認められたことも興味深い。パルモディアXR投与後に腎機能の変動が一部の症例で認められたが、既にSGLT2阻害薬を併用している患者が含まれているため、その影響を除外することは困難である。また、SGLT2阻害薬はパルモディアXR導入以前から投与されていたため、腎機能への影響をパルモディアXR単独で評価することは難しい。ペマフィブラーートは第三相試験においてもフェノフィブラーートと比べて血清クレアチニン値やeGFRへの影響が小さいことが確認されているだけでなく¹²⁾、ベザフィブラーートやフェノフィブラーートから

ペマフィブラーへの切り替えにより血清クレアチニンが低下し、eGFRが増加することが報告されており¹⁶⁾、今回の結果は、既報の結果を支持するものとなった。現在、ペマフィブラーを用いて高TG血症を伴うCKD患者におけるeGFR slopeを長期にわたり評価するJKAPI-CKDが行われており¹⁷⁾、その結果が待たれる。

結論

フェノフィブラー錠80mg/日からペマフィブラーXR錠0.2mg/日への切り替えにより、HDL-CやeGFRの有意な増加、ALTの有意な低下が認められ、フィブラー系薬とSPPARM α の薬理作用の違いを確認することが出来た。

Limitation

本検討は当院単施設における後ろ向き解析であるため、すべての患者に本検討と同様の結果が得られるとは限らない。また、本検討は対照群との比較ではないため、今後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の講演を行い、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。

引用文献

- 1) Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al: J Am Coll Cardiol **54** (4): 293-302, 2009.

- 2) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al: Circulation **137** (19): 1997-2009, 2018.
- 3) Itoh H, Komuro I, Takeuchi, et al: Diabetes Care **41** (6): 1275-1284, 2018.
- 4) Puri R, Nissen SE, Shao M, et al: Atheroscler Thromb Vasc Biol **36** (11): 2220-2228, 2016.
- 5) Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al: Atherosclerosis **237** (1): 361-368, 2014.
- 6) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: Lancet **366** (9500): 1849-1861, 2005.
- 7) ACCROD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al: N Engl J Med **362** (17): 1563-1574, 2010.
- 8) Sampson UK, Fazio S, Linton MF: Curr Atheroscler Rep **14** (1): 1-10, 2012.
- 9) 一般社団法人日本動脈硬化学会 編:動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版.
- 10) Fruchart JC: Cardiovasc Diabetol **12**: 82, 2013
- 11) 小内 裕:診療と新薬 **62** (1): 31-36, 2025.
- 12) Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al: J Atheroscler Thromb. **25** (6): 521-538, 2018.
- 13) Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al: Atherosclerosis **261**: 144-152, 2017.
- 14) Jiao HL, Zhao BL: Toxicol Appl Pharmacol **185** (3): 172-179, 2002.
- 15) Chen YJ, Quilley J: J Pharmacol Exp Ther **324** (2): 658-663, 2008.
- 16) Iwasaki M, Suzuki H, Umezawa Y, et al: Medicine (Baltimore) **102** (7): e32818, 2023.
- 17) 日本腎臓病協会（JKA）主導特定臨床研究：慢性腎臓病（CKD）合併高トリグリセライド（TG）血症患者を対象としたペマフィブラー投与による腎機能への影響の検証試験. <https://www.jkapi-ckd.com>