



診療と新薬 Web

# 高中性脂肪血症患者における ペマフィプラート XR錠の 有効性と安全性の検討（第2報）： 脂肪肝合併例におけるサブグループ解析

みやもと内科クリニック

宮本康弘

## ● 要旨

**目的**：脂肪肝合併高TG血症患者におけるペマフィプラート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解析を行った。

**対象**：当院に通院中でペマフィプラート錠からペマフィプラートXR錠へ処方変更を行った高TG血症患者201例のうち、脂肪肝合併高TG血症患者163例、さらに2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症患者92例を対象にペマフィプラートXR錠への切り替え前後の血清脂質、肝機能検査値、血清クレアチニン、HbA1cの変化を随時採血にて検討した。

**結果**：脂肪肝合併高TG血症患者163例の患者背景は、平均年齢： $55.5 \pm 11.8$ 歳、性別（男性：107例、女性：56例）、糖尿病合併92例（56.4%）、スタチン併用102例（62.6%）、0.2mg/日継続例74例（45.4%）、0.4mg/日継続例78例（47.9%）、0.4mg/日增量例11例（6.7%）であった。ペマフィプラート錠からペマフィプラートXR錠への切り替え後平均投与日数は $120.4 \pm 36.5$ 日であった。ペマフィプラートXR錠への切り替えによりTGの有意な低下が認められた（ $114.8 \pm 44.5$ mg/dLから $104.6 \pm 31.9$ mg/dL、変化量： $-10.2 \pm 38.3$ mg/dL、 $p < 0.001$ ）。HDL-CやTC、non-HDL-C、LDL-Cに対する影響は認められなかったが、AST（ $p < 0.001$ ）、ALT（ $p < 0.001$ ）、 $\gamma$ -GTP（ $p < 0.05$ ）の有意な低下および血清クレアチニン（ $p < 0.001$ ）、HbA1c（ $p < 0.01$ ）の有意な低下が認められた。用量別の解析では0.4mg継続例で有意なTG低下が認められた（ $129.5 \pm 40.5$ mg/dLから $117.4 \pm 30.2$ mg/dL、変化量： $-12.2 \pm 38.9$ mg/dL、 $p < 0.01$ ）。さらに、2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症患者においてもペマフィプラートXR錠への切り替えによりTG（ $p < 0.001$ ）、AST（ $p < 0.001$ ）、ALT（ $p < 0.001$ ）、血清クレアチニン（ $p < 0.001$ ）、HbA1c（ $p < 0.001$ ）の有意な低下が認められた。

**結論**：脂肪肝合併高TG血症においてペマフィプラート錠からペマフィプラートXR錠への切り替えによる有効性と安全性が確認された。また、よりリスクの高い2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症においても同様に有効性と安全性を確認することができた。特に、0.4mg/日継続例ではより強力なTG低下が認められたことから、動脈硬化の発症や進展リスクの高い脂肪肝や2型糖尿病を伴う高TG血症において、ペマフィプラートXR錠0.4mg投与は厳格なTG管理における治療選択肢の一つとなると考えられた。

**キーワード**：中性脂肪、ペマフィプラート、XR錠、肝機能検査値、随時採血、0.4mg/日、脂肪肝

## はじめに

中性脂肪 (TG) はスタチン治療後の残余リスクの一つとして注目されており、日本の疫学研究でも空腹時、非空腹時間わず TG 高値は虚血性心血管疾患発症リスクとなることが報告されている<sup>1)</sup>。特に、日常診療下では非空腹時での採血が多いことからも、非空腹時 TG 高値のリスクを意識した治療介入が必要であると思われる。

糖尿病は動脈硬化の重要なリスク因子である。インスリン抵抗性により LPL 活性が低下することで TG の異化障害を招くことから、糖尿病患者の脂質異常症では高 TG 血症を伴うことが多く、2 型糖尿病患者における冠動脈疾患危険因子として TG があげられている<sup>2)</sup>。

近年では、脂肪肝も動脈硬化惹起性因子の一つとして注目されている。脂肪肝は肝臓内に脂肪酸が増えることで、肝臓における貯蔵脂肪滴の増加を招く病態である。脂肪肝では  $\beta$  酸化や MTP 活性が低下し、肝臓から TG リッチな大型の VLDL が分泌されるため、高 TG 血症を伴うだけでなく、small dense LDL を増加させ、動脈硬化を促進し、心血管イベント発症リスクを高めると考えられている<sup>3)4)</sup>。2013 年から 2019 年の診療データベース (JMDC) から、肝および肝内胆管の悪性新生物、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、原発性胆汁性

肝硬変、自己免疫性肝炎を除外した 1,595,260 例の解析では、NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) に高 TG 血症を合併することで心血管イベントリスクは 1.46 倍、糖尿病を合併することで 2.12 倍となることが報告されており、特に、NAFLD に高 TG 血症かつ糖尿病を合併することで心血管イベントリスクは 2.89 倍に増加することが報告されている<sup>5)</sup>。このことからも、脂肪肝合併高 TG 血症ではより厳格な TG 管理が必要であると考えられる。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では、NAFLD/NASH (non-alcoholic steatohepatitis) が脂質異常症と関連すること、NAFLD/NASH が動脈硬化性疾患の高リスク病態であることが追記されたことからも<sup>6)</sup>、その注目度を伺うことができる。

ペマフィブラーートはベネフィットとリスクバランスに優れた薬剤を目指し創薬された選択的 PPAR  $\alpha$  モジュレーター (SPPARM  $\alpha$ ) である。ペマフィブラーートは 2023 年 11 月に 1 日 1 回タイプのペマフィブラーート XR 錠が発売され、服薬アドヒアランスの改善にも期待ができる薬剤である。我々も、ペマフィブラーート錠からペマフィブラーート XR 錠へ切り替えることで TG が低下することを報告している<sup>7)</sup>。服薬アドヒアランスの評価は行っていないが、1 日 1 回になることで飲み忘れが減るなど、ペマフィブラーート本来の有効性が確認できたものと考えられる。

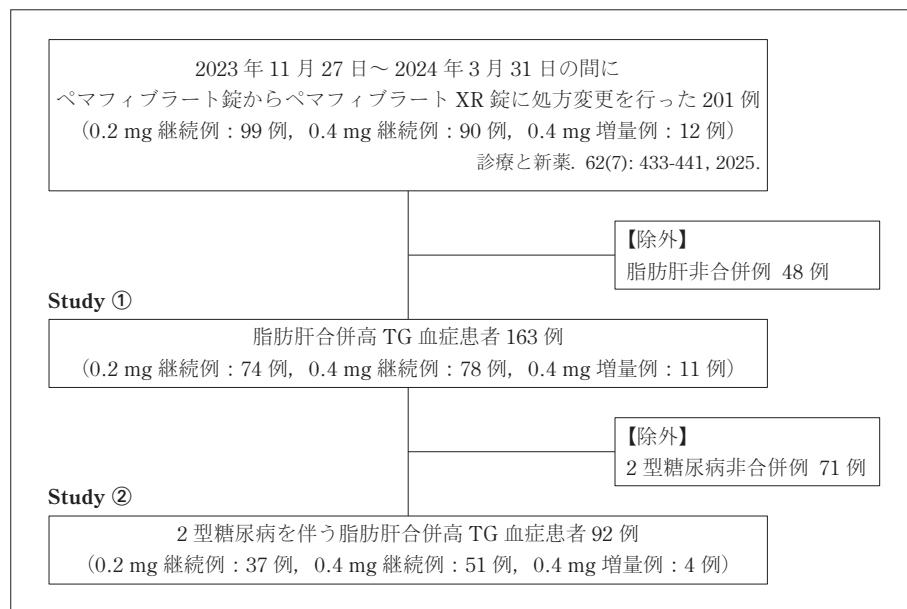


Fig. 1 試験デザイン

Table 1 患者背景 (Study ①)

		全例 (163例)	0.2 mg 継続例 (74例)	0.4 mg 継続例 (78例)	p 値
年齢 (歳)		55.5 ± 11.8	57.8 ± 11.9	53.4 ± 11.1	< 0.05
性別 (M/F)		107/56	47/27	52/26	0.683
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		27.5 ± 4.4	27.7 ± 4.0	27.5 ± 4.9	0.742
喫煙, 例数 (%)		49 (30.1)	16 (21.6)	32 (41.0)	< 0.05
合併症, 例数 (%)	糖尿病	92 (56.4)	37 (50.0)	51 (65.4)	0.055
	高血圧	101 (62.0)	45 (60.8)	49 (62.8)	0.799
併用薬, 例数 (%)	スタチン	102 (62.6)	55 (74.3)	43 (55.1)	< 0.05
	n-3系多価不飽和脂肪酸	19 (11.7)	2 (2.7)	16 (20.5)	< 0.001
	SGLT2阻害薬	74 (45.4)	29 (39.2)	44 (56.4)	< 0.05
	DPP-4阻害薬	40 (24.5)	18 (24.3)	21 (26.9)	0.714
ペマフィブラーート	0.2 mg/日継続例	74 (45.4)			
XR錠投与量,	0.4 mg/日継続例	78 (47.9)			
例数 (%)	0.4 mg/日增量例	11 (6.7)			
TG (mg/dL)		114.8 ± 44.5	94.5 ± 34.8	129.5 ± 40.5	< 0.001
HDL-C (mg/dL)		60.6 ± 16.9	66.1 ± 18.5	55.3 ± 13.6	< 0.001
TC (mg/dL)		176.5 ± 23.9 <sup>*1</sup>	176.2 ± 25.6	177.0 ± 23.5 <sup>*4</sup>	0.827
Non-HDL-C (mg/dL)		115.9 ± 26.6 <sup>*1</sup>	110.1 ± 26.1	121.7 ± 26.3 <sup>*4</sup>	< 0.01
LDL-C (mg/dL)		93.0 ± 23.8 <sup>*1</sup>	91.2 ± 23.6	95.9 ± 23.6 <sup>*4</sup>	0.227
AST (IU/L)		25.2 ± 8.3	23.9 ± 6.0	26.4 ± 8.1	< 0.05
ALT (IU/L)		24.5 ± 11.5	23.3 ± 10.4	26.0 ± 12.5	0.152
γ-GTP (IU/L)		44.0 ± 47.6	39.7 ± 39.6	50.0 ± 55.9	0.192
FIB-4 index		1.28 ± 0.81	1.33 ± 0.91	1.23 ± 0.66	0.468
血清クレアチニン (mg/dL)		0.76 ± 0.20 <sup>*2</sup>	0.75 ± 0.20 <sup>*3</sup>	0.76 ± 0.19 <sup>*4</sup>	0.876
HbA1c (%)		5.82 ± 0.56	5.83 ± 0.57	5.86 ± 0.56	0.696

<sup>\*1</sup> : n = 162   <sup>\*2</sup> : n = 161   <sup>\*3</sup> : n = 73   <sup>\*4</sup> : n = 77

mean ± S.D.

0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 ( $\chi^2$  test, two sample t test)

また、ペマフィブラーートはTG低下、HDL-C上昇に加え、ALTやγ-GTPなど肝機能検査値への影響も注目されている。我々の報告でもASTやALT、γ-GTPの低下が確認されているほか、最近ではMASLD (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease) やMetALD (MASLD and increased alcohol intake)/ALD (alcohol-associated liver disease)に対するペマフィブラーートの有用性が相次いで報告されている<sup>8,9)</sup>。

今回我々は、ペマフィブラーートXR錠の有効性を報告した既報<sup>7)</sup>のうち、脂肪肝合併高TG血症患者および2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症患者におけるペマフィブラーートXR錠の有効性と安全性を検討したので報告する。

## 目的

当院にてペマフィブラーート投与中の脂肪肝合併高TG血症患者および2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症患者を対象に、ペマフィブラーートXR錠への切り替え後の血清脂質や肝機能に与える影響および安全性について検討することを目的に、後ろ向き観察研究を行った。

## 方 法

### 1. 対象および調査期間

対象は2023年11月27日～2024年3月31日の期間中に当院を受診し、ペマフィブラーート錠からペマフィブラーートXR錠に切り替えられた高TG血症患者201例のうち、脂肪肝合併高TG血症患者163例をStudy ①の対象とした(Fig. 1)。さらに、2型

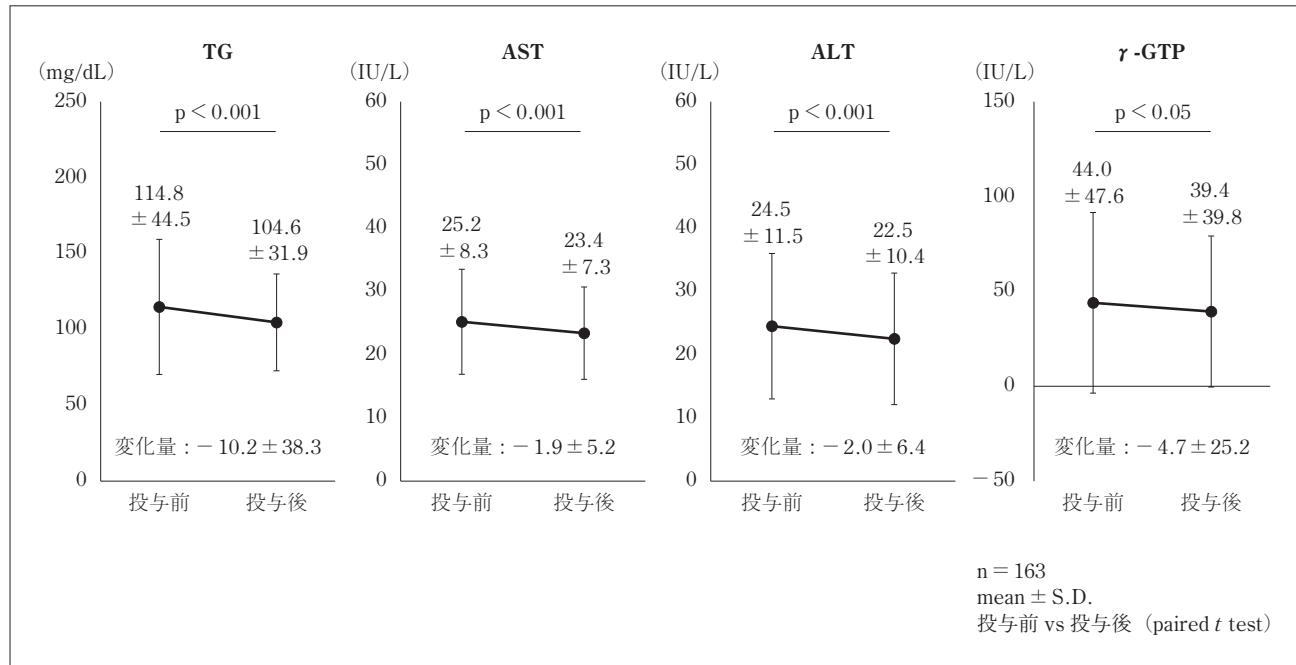


Fig. 2 ペマフィブラーート XR錠投与によるTG, AST, ALT,  $\gamma$ -GTPへの影響 (Study ①)

糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症患者92例をStudy ②の対象とした (Fig. 1)。脂肪肝の有無はエコーおよびCTにて評価した。調査期間はペマフィブラーートXR錠への切り替えから最初の採血日までとし、日常診療下における診療記録を後ろ向きに解析した。

なお、本研究実施に先立ち、研究実施計画書はJADECの倫理審査にて科学的、倫理的に審査され、承認された (2025年3月24日\_承認番号: 241125-1-1)。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)を遵守して実施した。患者同意はオプトアウトにて行い、研究参加の辞退を申し出た症例は対象から除外した。

## 2. 調査項目

調査項目は年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙のほか、合併症 (糖尿病、高血圧) の有無、スタチンおよびn-3系多価不飽和脂肪酸、SGLT2阻害薬、DPP-4阻害薬の投与有無、ペマフィブラーート投与量、血清脂質 (TC, TG, HDL-C)、肝機能検査値 (AST, ALT,  $\gamma$ -GTP)、血清クレアチニン、HbA1cとした。なお、採血は随時採血にて行い、LDL-Cは【TC (mg/dL) - HDL-C (mg/dL) - TG (mg/dL) / 5】、FIB-4 index

は【(年齢 (歳) × AST (IU/L) / (血小板 ( $10^9/L$ ) ×  $\sqrt{ALT (IU/L)}$ )】にて算出した。

## 3. 評価項目

評価項目はペマフィブラーート錠からペマフィブラーートXR錠への切り替え前後の各検査値の変化とし、サブグループとしてペマフィブラーートXR錠の投与量別の解析を行った。

## 4. 統計解析

測定値は平均値±標準偏差で示した。統計解析はEZR ver1.68を用いた<sup>10)</sup>。投与量別の患者背景は $\chi^2$  testおよびtwo sample t testを行った。ペマフィブラーートXR錠投与前後の各検査値の変化はpaired t test、0.2 mg/日群と0.4 mg/日群の変化量の差はtwo sample t testを行った。両側検定で危険率5%未満 ( $p < 0.05$ ) を有意差ありと判定した。

## 結果

### 1. 脂肪肝合併高TG血症に対するペマフィブラーートの影響 (Study ①)

#### 1-1. 患者背景

本試験における患者背景をTable 1に示す。

平均年齢は55.5 ± 11.8歳、性別は男性107例(65.6%)、平均BMIは27.5 ± 4.4 kg/m<sup>2</sup>であった。合併症は糖尿病92例(56.4%)、高血圧101例(62.0%)であった。脂質異常症治療薬の併用は、

Table 2 ペマフィブラーートXR錠投与による各種検査値への影響 (Study ①)

		全例 (163例)		0.2 mg/日継続例 (74例)		0.4 mg/日継続例 (78例)		0.2 mg vs 0.4 mg
		Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	
中性脂肪 (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	114.8 ± 44.5 104.6 ± 31.9 - 10.2 ± 38.3 - 1.7 ± 31.2	p < 0.001	94.5 ± 34.8 89.3 ± 27.5 - 5.2 ± 31.4 1.0 ± 32.3	p = 0.156	129.5 ± 40.5 117.4 ± 30.2 - 12.2 ± 38.9 - 3.9 ± 27.8	p < 0.01	p = 0.226
HDL-C (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	60.6 ± 16.9 61.5 ± 16.6 0.9 ± 8.1 2.8 ± 15.6	p = 0.156	66.1 ± 18.5 66.4 ± 18.1 0.4 ± 7.2 1.3 ± 11.6	p = 0.664	55.3 ± 13.6 56.8 ± 13.8 1.5 ± 9.0 4.4 ± 18.2	p = 0.145	p = 0.393
TC (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	176.5 ± 23.9 <sup>*1</sup> 175.3 ± 20.2 <sup>*1</sup> - 1.2 ± 21.1 <sup>*1</sup> 0.3 ± 11.9 <sup>*1</sup>	p = 0.481	176.2 ± 25.6 175.5 ± 20.2 - 0.6 ± 21.6 0.7 ± 11.8	p = 0.797	177.0 ± 23.5 <sup>*4</sup> 175.4 ± 20.1 <sup>*4</sup> - 1.6 ± 20.7 <sup>*4</sup> 0.0 ± 11.9 <sup>*4</sup>	p = 0.497	p = 0.780
Non-HDL-C (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	115.9 ± 26.6 <sup>*1</sup> 114.0 ± 23.3 <sup>*1</sup> - 1.9 ± 20.7 <sup>*1</sup> 0.3 ± 17.7 <sup>*1</sup>	p = 0.240	110.1 ± 26.1 109.1 ± 21.6 - 1.0 ± 21.7 1.3 ± 18.2	p = 0.691	121.7 ± 26.3 <sup>*4</sup> 118.9 ± 22.9 <sup>*4</sup> - 2.8 ± 19.4 <sup>*4</sup> - 0.4 ± 16.6 <sup>*4</sup>	p = 0.219	p = 0.600
LDL-C (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	93.0 ± 23.8 <sup>*1</sup> 93.1 ± 21.8 <sup>*1</sup> 0.1 ± 19.7 <sup>*1</sup> 2.9 ± 23.9 <sup>*1</sup>	p = 0.948	91.2 ± 23.6 91.2 ± 20.1 0.0 ± 21.6 3.2 ± 22.9	p = 0.990	95.9 ± 23.6 <sup>*4</sup> 95.5 ± 21.9 <sup>*4</sup> - 0.4 ± 17.9 <sup>*4</sup> 2.6 ± 23.3 <sup>*4</sup>	p = 0.860	p = 0.903
AST (IU/L)	投与前 投与後 変化量 変化率	25.2 ± 8.3 23.4 ± 7.3 - 1.9 ± 5.2 - 5.2 ± 17.4	p < 0.001	23.9 ± 6.0 22.4 ± 5.9 - 1.5 ± 4.9 - 5.0 ± 17.1	p < 0.01	26.4 ± 8.1 24.2 ± 7.3 - 2.2 ± 5.4 - 6.4 ± 17.0	p < 0.001	p = 0.414
ALT (IU/L)	投与前 投与後 変化量 変化率	24.5 ± 11.5 22.5 ± 10.4 - 2.0 ± 6.4 - 4.9 ± 22.2	p < 0.001	23.3 ± 10.4 21.7 ± 9.1 - 1.6 ± 6.3 - 3.6 ± 20.7	p < 0.05	26.0 ± 12.5 23.3 ± 11.7 - 2.6 ± 6.6 - 7.5 ± 22.7	p < 0.001	p = 0.306
γ-GTP (IU/L)	投与前 投与後 変化量 変化率	44.0 ± 47.6 39.4 ± 39.8 - 4.7 ± 25.2 - 4.1 ± 29.0	p < 0.05	39.7 ± 39.6 37.2 ± 41.5 - 2.5 ± 21.9 - 4.0 ± 25.5	p = 0.331	50.0 ± 55.9 42.8 ± 40.1 - 7.2 ± 29.5 - 5.7 ± 30.4	p < 0.05	p = 0.268
FIB-4 index	投与前 投与後 変化量 変化率	1.28 ± 0.81 1.28 ± 0.80 - 0.00 ± 0.30 1.9 ± 20.8	p = 0.876	1.33 ± 0.91 1.33 ± 0.92 0.01 ± 0.27 1.8 ± 19.7	p = 0.765	1.23 ± 0.66 1.24 ± 0.66 0.00 ± 0.32 2.6 ± 21.7	p = 0.903	p = 0.919
血清クレアチニン (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	0.76 ± 0.20 <sup>*2</sup> 0.71 ± 0.18 <sup>*2</sup> - 0.04 ± 0.11 <sup>*2</sup> - 4.4 ± 13.4 <sup>*2</sup>	p < 0.001	0.75 ± 0.20 <sup>*3</sup> 0.71 ± 0.19 <sup>*3</sup> - 0.04 ± 0.10 <sup>*3</sup> - 4.9 ± 13.8 <sup>*3</sup>	p < 0.001	0.76 ± 0.19 <sup>*4</sup> 0.72 ± 0.17 <sup>*4</sup> - 0.04 ± 0.11 <sup>*4</sup> - 4.5 ± 13.4 <sup>*4</sup>	p < 0.01	p = 0.956
HbA1c (%)	投与前 投与後 変化量 変化率	5.82 ± 0.56 5.76 ± 0.49 - 0.06 ± 0.25 - 0.8 ± 4.2	p < 0.01	5.83 ± 0.57 5.80 ± 0.50 - 0.03 ± 0.26 - 0.3 ± 4.3	p = 0.409	5.86 ± 0.56 5.78 ± 0.46 - 0.08 ± 0.24 - 1.2 ± 4.0	p < 0.01	p = 0.163

<sup>\*1</sup> : n = 162   <sup>\*2</sup> : n = 161   <sup>\*3</sup> : n = 73   <sup>\*4</sup> : n = 77

mean ± S.D.

投与前 vs 投与後 (paired t test)

0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 (two sample t test)

Table 3 患者背景 (Study ②)

		全例 (92例)	0.2 mg 継続例 (37例)	0.4 mg 継続例 (51例)	p 値
年齢 (歳)		56.9 ± 11.9	59.8 ± 12.2	54.2 ± 11.2	< 0.05
性別 (M/F)		58/34	24/13	31/20	0.696
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		28.5 ± 4.2	27.8 ± 4.0	29.1 ± 4.3	0.150
喫煙, 例数 (%)		30 (32.6)	10 (27.0)	20 (39.2)	0.234
合併症, 例数 (%)	高血圧	63 (68.5)	24 (64.9)	36 (70.6)	0.569
併用薬, 例数 (%)	スタチン	54 (58.7)	27 (73.0)	27 (52.9)	0.056
	n-3 系多価不飽和脂肪酸	12 (13.0)	2 (5.4)	9 (17.6)	0.087
	SGLT2 阻害薬	74 (80.4)	29 (78.4)	44 (86.3)	0.331
	DPP-4 阻害薬	40 (43.5)	18 (48.6)	21 (41.2)	0.486
ペマフィブラート	0.2 mg/ 日継続例	37 (40.2)			
XR 錠投与量,	0.4 mg/ 日継続例	51 (55.4)			
例数 (%)	0.4 mg/ 日増量例	4 (4.3)			
TG (mg/dL)		123.6 ± 48.1	95.5 ± 35.6	137.0 ± 40.9	< 0.001
HDL-C (mg/dL)		59.1 ± 17.6	66.9 ± 19.9	53.9 ± 13.8	< 0.001
TC (mg/dL)		178.0 ± 22.6 <sup>*1</sup>	172.4 ± 23.5	181.6 ± 22.2 <sup>*4</sup>	0.068
Non-HDL-C (mg/dL)		118.8 ± 27.4 <sup>*1</sup>	105.6 ± 26.2	127.5 ± 24.8 <sup>*4</sup>	< 0.001
LDL-C (mg/dL)		94.2 ± 23.7 <sup>*1</sup>	86.5 ± 23.8	100.2 ± 21.8 <sup>*4</sup>	< 0.01
AST (IU/L)		25.9 ± 9.3	24.4 ± 6.4	26.0 ± 8.1	0.317
ALT (IU/L)		26.1 ± 12.2	23.6 ± 11.4	27.6 ± 12.4	0.124
γ-GTP (IU/L)		41.8 ± 43.5	37.6 ± 43.5	46.0 ± 44.9	0.386
FIB-4 index		1.30 ± 0.66	1.40 ± 0.68	1.14 ± 0.48	< 0.05
血清クレアチニン (mg/dL)		0.76 ± 0.20 <sup>*2</sup>	0.76 ± 0.18 <sup>*3</sup>	0.76 ± 0.21 <sup>*4</sup>	0.884
HbA1c (%)		6.14 ± 0.50	6.19 ± 0.55	6.13 ± 0.45	0.558

<sup>\*1</sup> : n = 91   <sup>\*2</sup> : n = 90   <sup>\*3</sup> : n = 36   <sup>\*4</sup> : n = 50

mean ± S.D.

0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 ( $\chi^2$  test, two sample t test)

スタチン 102 例 (62.6%), n-3 系多価不飽和脂肪酸 19 例 (11.7%), 糖尿病治療薬の併用は SGLT2 阻害薬 74 例 (45.4%), DPP-4 阻害薬 40 例 (24.5%) であった。ペマフィブラートの投与量は、ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg/ 日継続例が 74 例 (45.4%), ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日継続例が 78 例 (47.9%), ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日への増量例が 11 例 (6.7%) であった。なお、ペマフィブラート XR 錠の平均投与期間は 120.4 ± 36.5 日であり、脂質異常症治療に関する薬剤変更是行われていなかった。

#### 1-2. 血清脂質および肝機能検査値、血清クレアチニン、HbA1c への影響

ペマフィブラート XR 錠投与前後の各検査値への影響を Fig. 2, Table 2 に示す。

ペマフィブラート XR 錠への切り替えにより、

TG は 114.8 ± 44.5 mg/dL から 104.6 ± 31.9 mg/

dL (変化量: - 10.2 ± 38.3 mg/dL, p < 0.001) へと有意な低下が認められた。HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C に変化は認められなかった。また、AST は 25.2 ± 8.3 IU/L から 23.4 ± 7.3 IU/L (変化量: - 1.9 ± 5.2 IU/L, p < 0.001), ALT は 24.5 ± 11.5 IU/L から 22.5 ± 10.4 IU/L (変化量: - 2.0 ± 6.4 IU/L, p < 0.001), γ-GTP は 44.0 ± 47.6 IU/L から 39.4 ± 39.8 IU/L (変化量: - 4.7 ± 25.2 IU/L, p < 0.05) といずれも有意な低下が認められたが、FIB-4 index への影響は確認できなかった。さらに、血清クレアチニンは 0.76 ± 0.20 mg/dL から 0.71 ± 0.18 mg/dL (変化量: - 0.04 ± 0.11 mg/dL, p < 0.001), HbA1c は 5.82 ± 0.56 % から 5.76 ± 0.49% (変化量: - 0.06 ± 0.25%, p < 0.01) と有意な低下が認められた。

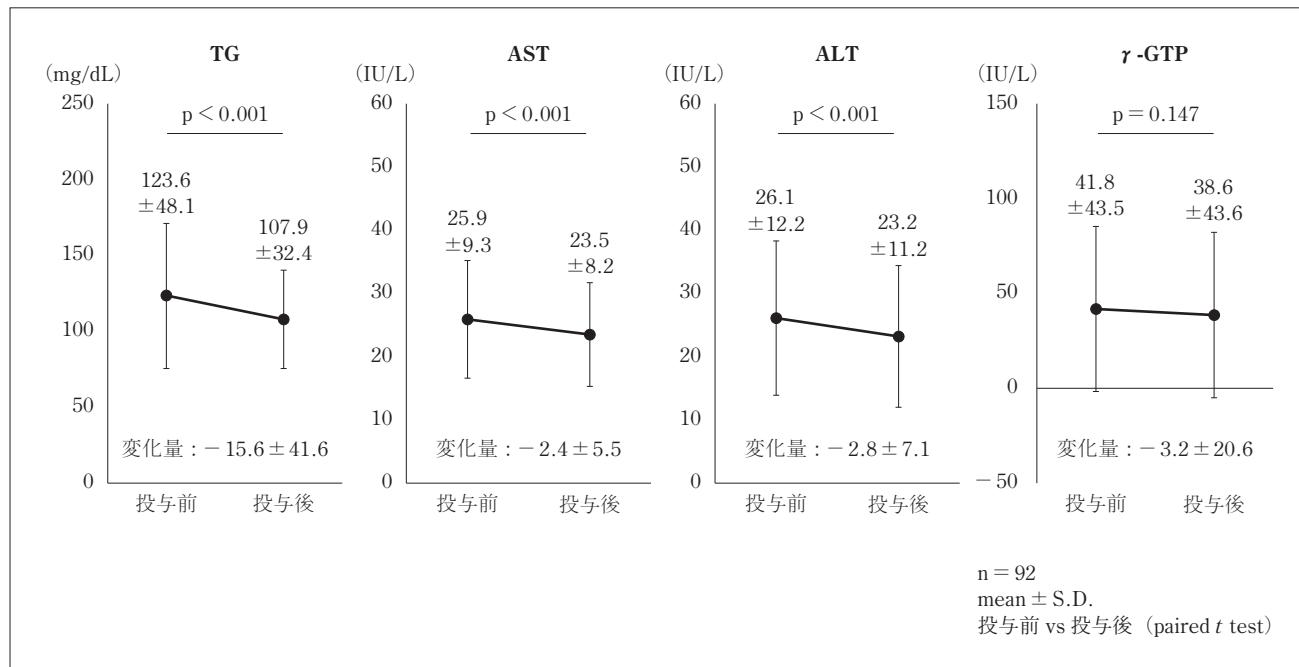


Fig. 3 ペマフィブレート XR錠投与によるTG, AST, ALT,  $\gamma$ -GTPへの影響 (Study ②)

1-3. 投与量別の血清脂質および肝機能検査値、  
血清クレアチニン、HbA1cへの影響  
投与量別の解析をTable 2に示す。

ペマフィブレート XR錠0.2 mg/日継続例では切り替え前後でTGをはじめ、各種血清脂質に差は認められなかったが、AST, ALTおよび血清クレアチニンの有意な低下が認められた。一方、ペマフィブレート XR錠0.4 mg/日継続例では、TGの有意な低下( $129.5 \pm 40.5$  mg/dLから $117.4 \pm 30.2$  mg/dL, 变化量: $-12.2 \pm 38.9$  mg/dL,  $p < 0.01$ )に加え、AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, 血清クレアチニン, HbA1cの有意な低下が認められたが、いずれの変化量も群間差は認められなかった。

## 2. 2型糖尿病を伴う脂肪肝合併高TG血症に対するペマフィブレートの影響 (Study ②)

### 2-1. 患者背景

本検討における患者背景をTable 3に示す。平均年齢は $56.9 \pm 11.9$ 歳、性別は男性58例(63.0%), 平均BMIは $28.5 \pm 4.2$ kg/m<sup>2</sup>であった。合併症は高血圧63例(68.5%)であった。脂質異常症治療薬の併用は、スタチン54例(58.7%), n-3系多価不飽和脂肪酸12例(13.0%), 糖尿病治療薬の併用はSGLT2阻害薬74例(80.4%), DPP-4阻害薬40例(43.5%)であった。ペマ

フィブレートの投与量は、ペマフィブレート XR錠0.2 mg/日継続例が37例(40.2%), ペマフィブレート XR錠0.4 mg/日継続例が51例(55.4%), ペマフィブレート XR錠0.4 mg/日への增量例が4例(4.3%)であった。ペマフィブレート XR錠の平均投与期間は $114.0 \pm 31.0$ 日であり、脂質異常症治療に関する薬剤変更は行われていなかった。

### 2-2. 血清脂質および肝機能検査値、血清クレアチニン、HbA1cへの影響

ペマフィブレート XR錠投与前後の各検査値への影響をFig. 3, Table 4に示す。

ペマフィブレート XR錠への切り替えにより、TGは $123.6 \pm 48.1$  mg/dLから $107.9 \pm 32.4$  mg/dL(変化量: $-15.6 \pm 41.6$  mg/dL,  $p < 0.001$ )へと有意な低下が認められた。HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-Cに変化は認められなかった。また、ASTは $25.9 \pm 9.3$  IU/Lから $23.5 \pm 8.2$  IU/L(変化量: $-2.4 \pm 5.5$  IU/L,  $p < 0.001$ ), ALTは $26.1 \pm 12.2$  IU/Lから $23.2 \pm 11.2$  IU/L(変化量: $-2.8 \pm 7.1$  IU/L,  $p < 0.001$ )と有意な低下が認められたが、 $\gamma$ -GTPおよびFIB-4 indexへの影響は確認されなかった。さらに、血清クレアチニンは $0.76 \pm 0.20$  mg/dLから $0.71 \pm 0.19$  mg/dL(変化量: $-0.05 \pm 0.12$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), HbA1cは $6.14 \pm 0.50\%$ から $6.01 \pm 0.44\%$ (変化量: $-0.13$

Table 4 ペマフィブラーートXR錠投与による各種検査値への影響(Study ②)

		全例 (92例)		0.2 mg/日継続例 (37例)		0.4 mg/日継続例 (51例)		0.2 mg vs 0.4 mg
		Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	Mean ± S.D.	投与前 vs 投与後	
中性脂肪 (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	123.6 ± 48.1 107.9 ± 32.4 - 15.6 ± 41.6 - 5.4 ± 29.9	p < 0.001	95.5 ± 35.6 92.3 ± 31.0 - 3.1 ± 28.3 2.1 ± 30.2	p = 0.510	137.0 ± 40.9 119.0 ± 29.3 - 18.0 ± 41.2 - 7.7 ± 27.6	p < 0.01	p = 0.065
HDL-C (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	59.1 ± 17.6 60.2 ± 17.6 1.1 ± 8.4 3.4 ± 17.2	p = 0.215	66.9 ± 19.9 67.2 ± 20.2 0.3 ± 6.8 0.9 ± 10.8	p = 0.795	53.9 ± 13.8 55.4 ± 13.7 1.5 ± 9.2 4.9 ± 20.6	p = 0.263	p = 0.518
TC (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	178.0 ± 22.6* <sup>1</sup> 177.1 ± 19.6* <sup>1</sup> - 0.9 ± 20.7* <sup>1</sup> 0.4 ± 11.9* <sup>1</sup>	p = 0.680	172.4 ± 23.5 177.2 ± 20.2 4.8 ± 18.9 3.7 ± 11.4	p = 0.140	181.6 ± 22.2* <sup>4</sup> 177.3 ± 19.6* <sup>4</sup> - 4.3 ± 20.6* <sup>4</sup> - 1.5 ± 11.6* <sup>4</sup>	P = 0.151	p < 0.05
Non-HDL-C (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	118.8 ± 27.4 117.1 ± 23.6 - 1.7 ± 19.7 0.5 ± 17.2	p = 0.409	105.6 ± 26.2 110.0 ± 23.2 4.5 ± 18.2 6.0 ± 17.6	p = 0.150	127.5 ± 24.8 122.3 ± 23.1 - 5.3 ± 19.7 - 2.8 ± 15.8	p = 0.067	p < 0.05
LDL-C (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	94.2 ± 23.7 95.6 ± 21.8 1.4 ± 18.9 4.1 ± 21.9	p = 0.485	86.5 ± 23.8 91.6 ± 21.6 5.1 ± 19.3 8.6 ± 23.1	p = 0.122	100.2 ± 21.8 98.5 ± 21.8 - 1.7 ± 18.0 0.1 ± 19.0	p = 0.515	p = 0.100
AST (IU/L)	投与前 投与後 変化量 変化率	25.9 ± 9.3 23.5 ± 8.2 - 2.4 ± 5.5 - 7.2 ± 17.8	p < 0.001	24.4 ± 6.4 22.3 ± 6.0 - 2.1 ± 5.7 - 6.6 ± 18.9	p < 0.05	26.0 ± 8.1 23.6 ± 7.7 - 2.4 ± 4.9 - 7.5 ± 16.3	p < 0.001	p = 0.778
ALT (IU/L)	投与前 投与後 変化量 変化率	26.1 ± 12.2 23.2 ± 11.2 - 2.8 ± 7.1 - 8.1 ± 23.3	p < 0.001	23.6 ± 11.4 22.0 ± 10.4 - 1.6 ± 7.8 - 3.2 ± 24.1	p = 0.214	27.6 ± 12.4 24.0 ± 11.9 - 3.7 ± 6.5 - 12.0 ± 21.2	p < 0.001	p = 0.190
γ-GTP (IU/L)	投与前 投与後 変化量 変化率	41.8 ± 43.5 38.6 ± 43.6 - 3.2 ± 20.6 - 5.1 ± 26.5	p = 0.147	37.6 ± 43.5 37.8 ± 51.2 0.2 ± 25.9 - 3.0 ± 23.8	p = 0.960	46.0 ± 44.9 40.2 ± 39.3 - 5.7 ± 16.2 - 6.8 ± 28.8	p < 0.05	p = 0.196
FIB-4 index	投与前 投与後 変化量 変化率	1.30 ± 0.66 1.29 ± 0.63 - 0.01 ± 0.34 1.9 ± 22.2	p = 0.822	1.40 ± 0.68 1.37 ± 0.72 - 0.03 ± 0.29 - 2.0 ± 18.5	p = 0.539	1.14 ± 0.48 1.18 ± 0.50 0.04 ± 0.32 6.0 ± 23.8	p = 0.374	p = 0.297
血清クレアチニン (mg/dL)	投与前 投与後 変化量 変化率	0.76 ± 0.20* <sup>2</sup> 0.71 ± 0.19* <sup>2</sup> - 0.05 ± 0.12* <sup>2</sup> - 5.1 ± 14.5* <sup>2</sup>	p < 0.001	0.76 ± 0.18* <sup>3</sup> 0.72 ± 0.19* <sup>3</sup> - 0.04 ± 0.11* <sup>3</sup> - 4.4 ± 14.5* <sup>3</sup>	p < 0.05	0.76 ± 0.21* <sup>4</sup> 0.71 ± 0.19* <sup>4</sup> - 0.05 ± 0.12* <sup>4</sup> - 5.7 ± 14.3* <sup>4</sup>	p < 0.01	p = 0.613
HbA1c (%)	投与前 投与後 変化量 変化率	6.14 ± 0.50 6.01 ± 0.44 - 0.13 ± 0.27 - 2.0 ± 4.3	p < 0.001	6.19 ± 0.55 6.07 ± 0.51 - 0.12 ± 0.30 - 1.9 ± 4.6	p < 0.05	6.13 ± 0.45 6.00 ± 0.36 - 0.14 ± 0.27 - 2.0 ± 4.2	p < 0.01	p = 0.857

\*<sup>1</sup> : n = 91 \*<sup>2</sup> : n = 90 \*<sup>3</sup> : n = 36 \*<sup>4</sup> : n = 50

mean ± S.D.

投与前 vs 投与後 (paired t test)

0.2 mg 継続例 vs 0.4 mg 継続例 (two sample t test)

± 0.27%,  $p < 0.001$ ) と有意な低下が認められた。

### 2-3. 投与量別の血清脂質および肝機能検査値,

血清クレアチニン, HbA1c への影響

投与量別の解析を Table 4 に示す。

傾向は Study ①と同じであり, ペマフィブラーート XR 錠 0.2 mg/日継続例で AST, 血清クレアチニン, HbA1c の有意な低下, ペマフィブラーート XR 錠 0.4 mg/日継続例で TG, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, 血清クレアチニン, HbA1c の有意な低下が確認されたが, いずれの変化量も群間差は認められなかった。

### 3. 安全性

本検討においてペマフィブラーート XR 錠の投与中に臨牞性問題となるような副作用は認められなかった。

## 考 察

脂質異常症は動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2022年版」<sup>6)</sup>では, LDL-C の管理目標値はリスク区分別に定められているものの, TG の管理目標値においては空腹時 150 mg/dL 未満, 隨時 175 mg/dL 未満とされており, リスクに応じた目標値とはなっておらず, 今後さらなるエビデンスの構築が必要とされている。また, 本ガイドラインでは動脈硬化性疾患のリスク因子として NAFLD/NASH が追記された。近年, 日本においても食文化の変化から NAFLD を伴う患者が増加しており, 2040 年には人口の約半数が NAFLD と予測されている<sup>11)</sup>。NAFLD は脂質代謝異常や糖代謝異常など, 様々な代謝関連疾患に関連するとされており, NAFLD では冠動脈の不安定plaque を有する患者が多く<sup>12)</sup>, 心血管イベント発症リスクが高いことも報告されている<sup>13)</sup>。さらに国内のデータベース研究では, NAFLD に高 TG 血症を伴うことで心血管イベントリスクが 1.46 倍となることが報告されており<sup>5)</sup>, NAFLD 患者における TG 管理の重要性が問われている。

今回我々は, 日常診療下における TG 管理に対するペマフィブラーートの有効性として報告した対象群<sup>7)</sup>の中から, 脂肪肝合併高 TG 血症患者において再検討を行った。既報同様, ペマフィブラーート錠からペマフィブラーート XR 錠へ切り替えることで, TG が有意に低下することが確認された。さらに特筆すべきはペマフィブラーート XR 錠への切り替えに

より AST や ALT など, 肝機能検査値がより低下することが確認されたことである。ペマフィブラーートの肝機能検査値に対する影響は, 多くの臨床報告にて確認されている。本検討において服薬コンプライアンスの検討は行っていないものの, 1 日 2 回から 1 日 1 回の服用になることで, ペマフィブラーート本来の有用性を臨床検査値として確認し得たものと考えられる。また, ペマフィブラーート 0.2 mg/日からペマフィブラーート XR 錠 0.4 mg/日への治療強化が行われた 11 例では, TG の低下は確認されたものの統計学的な有意差は認められなかった (投与前: 146.2 ± 69.6 mg/dL, 投与後: 117.5 ± 27.6 mg/dL, 変化量: - 28.7 ± 66.9 mg/dL,  $p = 0.185$ )。

糖尿病もまた動脈硬化や心血管イベント発症の重要なリスク因子である。国内で行われた横断研究では, NAFLD のうち約 47% と高頻度に糖尿病の合併が認められている<sup>14)</sup>。NAFLD 合併 2 型糖尿病では, 肝線維化の重症度が高くなることで 75 g OGTT による血糖値やインスリン分泌能が悪化し, グルコース負荷後の血糖値のピークがより高くなることが報告されている<sup>15)</sup>。さらに, 横断研究では NAFLD のうち約 45% に高 TG 血症を認めることが報告されていることから, 糖尿病および高 TG 血症を伴う NAFLD 患者は高リスク病態であることを示唆している。JMDC のデータベースからの報告でも, NAFLD に高 TG 血症かつ糖尿病が併存することで, 心血管イベントリスクが 2.89 倍に増加することが確認されている<sup>5)</sup>。

そこで, 我々のデータ<sup>7)</sup>から脂肪肝および 2 型糖尿病を伴う高 TG 血症患者を対象にペマフィブラーート XR 錠の有効性を確認したところ, TG 低下に加え, AST や ALT の有意な低下が認められた。さらに, 本検討では HbA1c の有意な低下も確認された。ペマフィブラーート投与による糖代謝改善について, 明確な機序は不明であるが, 脂質を中心としたさまざまな代謝障害をペマフィブラーートが改善したものと考えられ, 今後, より詳細なメカニズムが解明されることに期待したい。

また, 本検討において, ペマフィブラーート XR 錠投与により血清クレアチニンの有意な低下が認められたことも注目すべき点である。フィブラーート系薬はクレアチニン上昇や eGFR 低下など, 腎機能に

与える影響が問題視されている。明確なメカニズムは不明であるが、フィブラー投与による直接的な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。ペマフィブラーは発売以降、多くの使用経験が報告されているが、腎機能への影響について一貫した成績は得られていない。現在、CKD 患者を対象にペマフィブラーが eGFR に与える影響を検討する JKAPI-CKD<sup>18)</sup> が進行中であり、その結果が待たれる。

## 結論

脂肪肝合併高 TG 血症においてペマフィブラー錠からペマフィブラー XR 錠への切り替えによる有効性が確認された。また、よりリスクの高い 2 型糖尿病を伴う脂肪肝合併高 TG 血症においても同等の有効性を確認することができた。特に、0.4 mg 投与例ではより強力な TG 低下が認められたことから、動脈硬化の発症、進展リスクの高い脂肪肝や糖尿病を伴う高 TG 血症において、ペマフィブラー XR 錠 0.4 mg の投与は厳格な TG 管理における治療選択肢の一つとなると考えられる。

## Limitation

本検討は当院単施設による後ろ向きの解析であり、全ての患者で同等の結果が得られるとは限らない。また、対照群を置いた比較試験ではないため、今後、さらなる検討が必要である。

## 利益相反

著者（宮本康弘）は、本稿に関連する開示すべき COI 関係にある企業として、興和株式会社より講演料を受けている。また、本稿の掲載にあたり、興和株式会社の支援を受

けた。

## Reference

- 1) Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al: Atherosclerosis. **237**(1): 361-368, 2014.
- 2) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al: J Clin Endocrinol Metab. **96**(11): 3448-3456, 2011.
- 3) Fujita K, Nozaki Y, Wada K, et al: Hepatology. **50**(3): 772-780, 2009.
- 4) 小川祐二, 今城健人, 米田正人, 他: 日本消化器病学会雑誌. **111**(1): 14-24, 2014.
- 5) Yoneda M, Yamamoto T, Honda Y, et al: J Gastroenterol. **56**(11): 1022-1032, 2021.
- 6) 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.
- 7) 宮本康弘: 診療と新薬. **62**(7): 433-441, 2025.
- 8) Seko Y, Yamaguchi K, Umemura A, et al: Hepatol Res. **50**(12): 1328-1336, 2020.
- 9) 木村 修, 乙竹秀明, 安斎剛彦, 他: 診療と新薬. **61**(12): 765-771, 2024.
- 10) Kanda Y: Bone Marrow Transplant. **48**(3): 452-458, 2013.
- 11) Ito T, Ishigaki M, Zou B, et al: Hepatol Int. **15**(2): 366-379, 2021.
- 12) Osawa K, Miyoshi T, Yamaguchi K, et al: PLoS One. **10**(6): e0131138, 2015.
- 13) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al: Ann Med. **43**(8): 617-649, 2011.
- 14) Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, et al: J Gastroenterol. **49**(11): 1477-1484, 2014.
- 15) Hashiba M, Ono M, Hyogo H, et al: PLoS One. **8**(11): e76161, 2013.
- 16) Hong-li J, Bao-lu Z: Toxicol Appl Pharmacol. **185**(3): 172-179, 2002.
- 17) Yu-Jung C, John Q: J Pharmacol Exp Ther. **324**(2): 658-663, 2008.
- 18) 慢性腎臓病（CKD）合併脂質異常症患者に対するペマフィブラーの臨床研究. <https://www.jkapi-ckd.com/>