



1 クリニックにおける ペマフィブラート投与患者の 特性・効果・安全性に関する後ろ向き観察研究

すずひろクリニック

鈴木王洋

● 抄録

目的：当院（すずひろクリニック）におけるペマフィブラート投与患者の特性，治療効果，安全性を実臨床下で検討することを目的とした。

方法：2018年6月～2025年6月に当院でペマフィブラートを投与した123例を後ろ向きに調査した。

結果：投与した症例は男性70名，女性53名であった。ペマフィブラートとして0.2 mg/日を投与した症例の随時TG値は， 366.9 ± 161.9 mg/dL から 232.2 ± 132.2 mg/dL にまで有意に低下した（ $p < 0.001$ ， $n = 74$ ）。175 mg/dL未満に到達したのは43.2%だった。ペマフィブラートとして0.4 mg/日を投与した症例の随時TGは， 376.5 ± 187 mg/dL から 190.7 ± 147.1 mg/dL にまで有意に低下した（ $p < 0.001$ ， $n = 75$ ）。175 mg/dL未満に到達したのは64%だった。副作用による中止は0例だった。

結論：ペマフィブラートは実臨床において有効かつ安全に使用できる薬剤である。

緒 言

血清中性脂肪（TG）値の高値が持続すると，動脈硬化の進行，小型高密度LDL（small dense LDL：sdLDL）の増加，HDL-C値の低下を招くほか，急性膵炎の発症リスクを高める要因となる¹⁾。

血清TG値が高値を示す場合，食事療法として高糖質食やアルコールの摂取を制限し， ω -3系多価不飽和脂肪酸を含む青背魚や食物繊維を豊富に取り入れる「地中海食」に準じた食習慣の確立が推奨される²⁾。特に留意すべきは，果糖ブドウ糖液糖など加工食品に広く含有される「異性化糖」の摂取抑制である。異性化糖の製造技術は1960年代に日本で開発され，1970年代に米国で商業化が進展した。異性化糖の消費拡大は，過体重，2型糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症，およびメタボリック症候群の発症リスクを急激に上昇させており，現代の重要な公衆衛生上の課題となっている³⁾。したがって，治療

および予防の観点からは，異性化糖を含む糖質およびアルコールの総摂取量を低減させることが極めて重要である。加えて，有酸素運動は血清TG値を低下させる効果が認められており，日常のかつ継続的な身体活動の実施が求められる。これらの対策を行っても，十分な血清TG値の低下がみられない場合や，すでに他の動脈硬化リスク，急性膵炎リスクが高いなどの場合は，薬物治療が必要となる。

選択的PPAR α モジュレーター（Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulator α ：SPPARM α ）であるペマフィブラート（製品名：パルモディア[®]）は，肝細胞等の核内に存在する受容体PPAR α へ選択的に結合する。結合に伴いリガンド特異的な受容体の立体構造変化（コンフォメーション変化）が誘発され，コリプレッサーの解離とコアクチベーターの結合を制御することにより，脂質代謝に関わる標的遺伝子の発現を調節する⁴⁾。具体的には，① ApoC-III濃度を低下

させ、リポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性が上昇することにより、TG の分解が促進し、血清 TG 値が低下する；② ApoA- I および A- II の濃度を高め、HDL-C 値を増加させる；③ 脂肪酸の β 酸化にかかわる遺伝子群の発現を促進させ、脂肪酸代謝を亢進させる；などの機序により、脂質代謝を総合的に改善する薬理作用を発揮する⁵⁾。

ペマフィブラートは、脂質代謝改善に加え、その他の好ましい作用を有することが報告されている。具体的には、高感度 CRP[®] およびフィブリノーゲンの低下⁷⁾、ならびに血糖・TG の低下およびインスリン感受性改善に寄与する因子である線維芽細胞増殖因子 21 (Fibroblast Growth Factor 21 ; FGF21) の上昇⁸⁾ が認められている。

また、従来のフィブラート系薬剤に比較し、肝機能検査値の上昇や血清クレアチニン値上昇といった有害事象が少なく、特に各種スタチンと併用する際、相互作用が少ないため高い忍容性を示すといった特性を有している⁹⁾。

当院では 2018 年 6 月 1 日の発売以降、高 TG 血症症例に対し、食事・運動療法の指導を行った上で、ペマフィブラートを積極的に導入してきた。発売当初、本剤の剤型は 0.1 mg 錠、用法は 1 日 2 回投与に限定されていたが、2023 年 11 月 27 日に徐放性製剤である「パルモディア[®]XR 錠」(0.2 mg および 0.4 mg) が発売されたことで、0.2 mg または 0.4 mg 1 日 1 回投与が可能となり、服薬アドヒアランスの向上が図られている。

本研究では当院におけるペマフィブラートの使用実態と効果・安全性についてレトロスペクティブに解析した。

方 法

2018 年 6 月～2025 年 6 月までに当院でペマフィブラートを投与したすべての患者 123 例 (男性 70 名、女性 53 名) を登録・固定し、2025 年 12 月末まで追跡調査を行った。

当院電子カルテに保存されている診療情報を匿名化したうえで抽出し、研究実施期間 (2025 年 4 月 1 日～2026 年 6 月 30 日) に集計・解析を行った。具体的には電子カルテ内の情報〔年齢、性別、基礎疾患、既往歴、投与量の推移、血液検査値 (TG・HDL-C・LDL-C・肝機能等)、副作用の有無、治療

継続状況等〕を用いた。

スタチン・エゼチミブ・EPA の併用者、フィブラート系薬剤から本薬への変更者は解析から除いた。

ペマフィブラートは、2018 年 6 月 1 日パルモディア[®]錠 0.1 mg (以下、0.1 mg 普通錠) として発売され (1 回 1 錠または 2 錠を 1 日 2 回)、その 5 年 6 カ月後の 2023 年 11 月 27 日、徐放錠であるパルモディア[®]XR 錠 (以下、XR 錠) 0.2 mg と 0.4 mg が発売されている。

対象者に対する新たな介入や追加検査は一切行わず、すべて後ろ向きのデータ利用により実施した。得られたデータは逆識別不可能な形に加工し、統計学的手法を用いて治療効果、副作用発現率、投与量変遷などを評価した。

脂質系の解析は、ペマフィブラートを 3 カ月以上連続して投与した者のみを対象とした。なお、TG 値は、随時採血の場合は、175 mg/dL 以上を高値と判定した。また、血清中の TG 値が同時に測定した血糖値が 109 mg/dL 以下の場合、空腹時 TG 値と見做すことにした。

統計解析は統計ソフト EZR ver 1.70¹⁰⁾ を用いて、t 検定、paired t 検定、Fisher の正確確率検定、Pearson の積率相関係数、反復測定分散分析を行った。有意水準は両側 5% とし、信頼区間は 95% とした。測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

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 (2026 年 3 月 16 日、承認番号：251208-1-1)。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。

結 果

1. 患者背景

対象は 123 例で、男性 70 例、女性 53 例であった。全体の平均年齢は 57.2 ± 12.6 歳で、女性 (60.3 ± 11.0 歳) は、男性 (54.9 ± 13.4 歳) より有意に高値であった ($p < 0.05$)。全体の平均 BMI は 25.2 ± 3.7 kg/m² で、男性 (25.9 ± 2.0 kg/m²) は、女

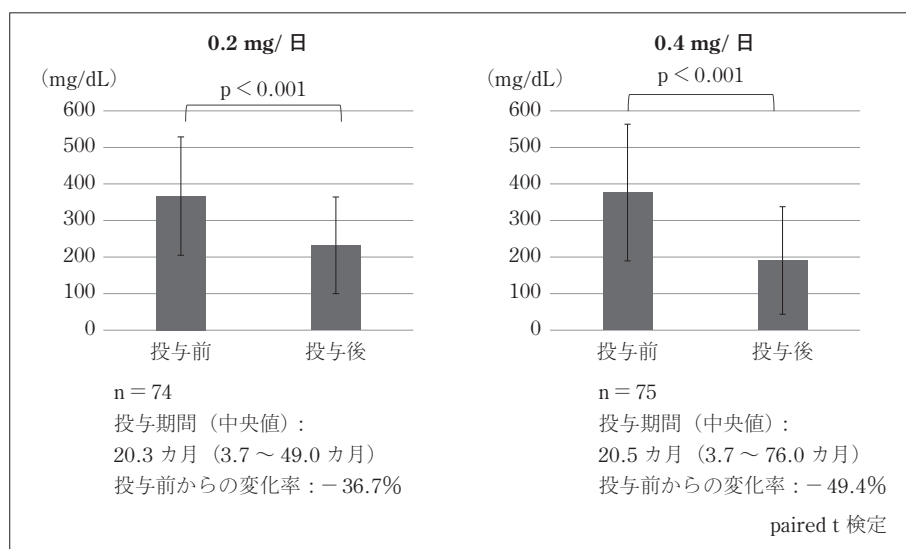


図2 ペマフィブラートとして 0.2 mg/日を投与した群 (左) と 0.4 mg/日を投与した群の随時 TG 値の変化

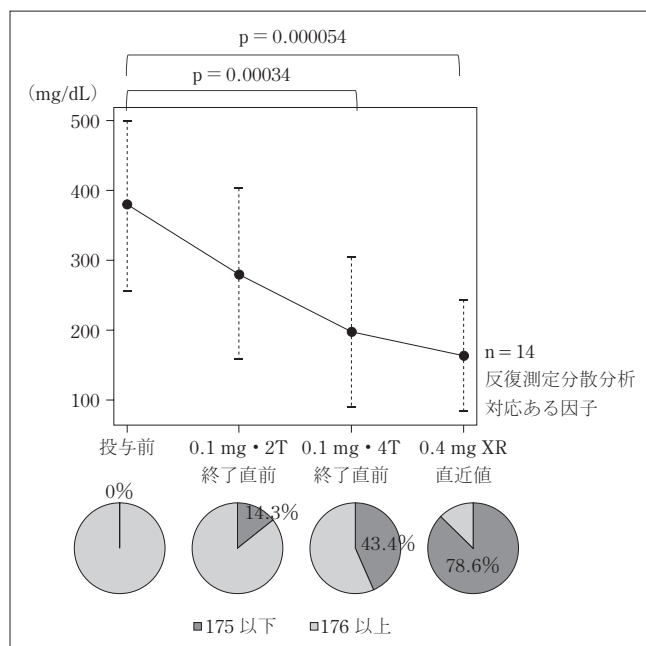


図3 0.1 mg 普通錠・1錠1日2回投与では効果不十分であったため、2錠1日2回投与とし、さらに 0.4 mg XR錠1日1回に変更した症例の血清 TG 値の推移

3. 血清 TG 値 (空腹時) と他のパラメータとの関連

投与前 TG 値 (空腹時) と他のパラメータ (BMI, LDL-C, HDL-C, 尿酸値) との相関を検討した結果, HDL-C 値と有意に負に相関し ($r = -0.386$, $p < 0.001$), 尿酸値とは正の相関を示した ($r = 0.338$, $p < 0.001$). BMI や LDL-C 値とは、有

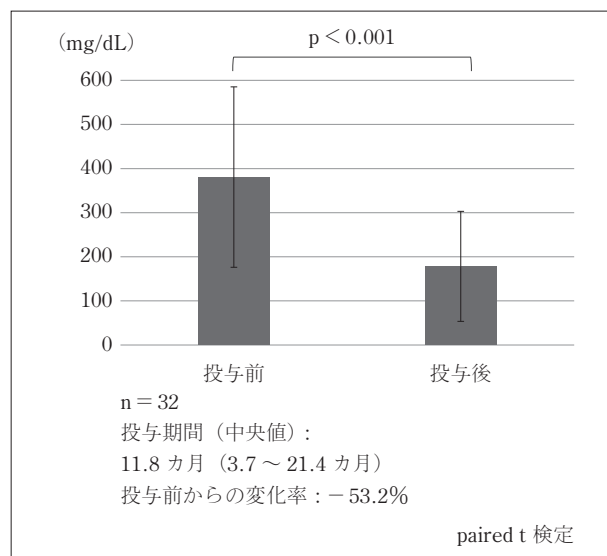


図4 0.4 mg XR錠新規開始後の TG 値の推移

意な相関はなかった (それぞれ $p = 0.375$, $p = 0.685$)。

4. 血清 TG 値に対する効果

ペマフィブラートとして 0.2 mg/日を投与した群 [すなわち, 0.1 mg 普通錠・1日2回, または 0.2 mg XR錠・1日1回で開始した症例 (増量を行った症例は, その直前まで)] の随時 TG 値は, 投与前の 366.9 ± 161.9 mg/dL から投与後 232.2 ± 132.2 mg/dL にまで有意に低下した ($p < 0.001$, $n = 74$, 図2左)。

ペマフィブラートとして 0.4 mg/日を投与した群

〔すなわち、0.1 mg 普通錠・1日2回で開始、または0.2 mg XR錠・1日1回で開始し、効果不十分のためいずれも0.4 mg XR錠に増量した症例と、最初から0.4 mg XR錠にて開始した症例〕の随時TG値は、投与前 376.5 ± 187 mg/dLから投与後 190.7 ± 147.1 mg/dLにまで有意に低下した ($p < 0.001$, $n = 75$, 図2右)。

また、0.1 mg 普通錠・2錠で開始し、効果不十分であったため0.1 mg 普通錠・4錠に変更、さらに途中から0.4 mg XR錠に変更した症例の随時TG値は、投与前 384.0 ± 108.5 mg/dL → 0.1 mg 普通錠・2錠終了直前 279.9 ± 120 mg/dL → 0.1 mg 普通錠・4錠終了直前 197.2 ± 104.4 mg/dL → 0.4 mg XR錠直近値 163.0 ± 77.6 mg/dLへと有意に低下した ($p < 0.001$, 反復測定分散分析, 図3)。175 mg/dL未満であった患者の割合は、0% → 14.3% → 43.4% → 78.6%であった ($n = 14$)。

新規に0.4 mg XR錠を開始した症例の随時TG値は、投与前 $380.7 \pm 20.4.5$ mg/dLから投与後 178.3 ± 124.7 mg/dLまで有意に低下した ($p < 0.001$, $n = 32$, 図4)。

5. HDL-C値に対する効果

0.1 mg 普通錠・1日2回投与 (0.2 mg XR錠に変更する直前まで; 投与期間3.7 ~ 54.3 カ月, 中央値25.8 カ月) により, HDL-C値は, 投与前 48.2 ± 11.4 mg/dLから投与後 52.6 ± 13.1 mg/dLと有意に上昇した (9.1%の増加, $p = 0.0124$, $n = 37$)。

新規に0.4 mg XR錠を開始した例 (投与期間3.7 ~ 19.1 カ月, 中央値11.3 カ月) では, 投与前 48.8 ± 14.4 mg/dLから投与後 54.3 ± 12.7 mg/dLと有意に上昇した (11.2%の増加, $p < 0.01$, $n = 26$)。

6. LDL-C値に対する効果

0.1 mg 普通錠・1日2回投与 (0.2 mg XR錠に変更する直前まで; 投与期間3.7 ~ 54.3 カ月, 中央値24.8 カ月) により, LDL-C値は投与前 105.0 ± 21.1 mg/dLから投与後 104.7 ± 20.3 mg/dLと有意差を認めなかった ($p = 0.93$, $n = 22$)。

新規に0.4 mg XR錠を開始した例 (投与期間4.1 ~ 15.9 カ月, 中央値8.8 カ月) では, 投与前 108.2 ± 23.9 mg/dLから 117.9 ± 24.5 mg/dLと有意差を認めなかった ($p = 0.142$, $n = 19$)

7. 安全性

副作用による中止は0例であった。3例が中止と

なったが、その内訳は、関節リウマチに対し使用したブシラミンで蛋白尿が出現し、それに対するシクロスポリンとの併用が禁忌のため中止 (76歳男性), 慢性腎臓病 stage G3bがあり、腎臓内科専門医による中止指示に従い中止 (69歳男性), 全身性エリテマトーデス患者で、本人から中止の希望があったため中止 (62歳女性); というものであった。

考 察

従来、随時TG値は食事の影響を強く受け、変動幅が大きいことから、食事による一時的な上昇を避け、肝臓由来の脂質代謝の状態を一定の条件下で比較するためには、空腹時TGが指標とされ、随時TG値は参考値に過ぎないという扱いとなっていた。しかし、Nordestgaardらは、デンマークのコペンハーゲン総合人口調査の結果、非空腹時 (随時) のTG値が高いほど、心筋梗塞、虚血性心疾患、および死亡のリスクが段階的に上昇することを示し、空腹時よりも食後のTGの方が、血管壁に蓄積しやすいレムナントリポ蛋白の状況をより反映していると結論づけている¹¹⁾。当院は一般の開業クリニックであり、午前・午後とも診療を行っているが、患者が採血検査を予測し、午前中に、空腹状態を準備して来院するケースは少数に過ぎない。しかしながら、2022年に日本動脈硬化学会が示したりスク区分別脂質管理目標値¹²⁾において、初めて随時TG値を管理目標値として用いてよいとされたことから、これに基づいた食事や運動の指導を行うことや薬剤の調節が可能となった。

本論文では、患者背景となるTG値と他の4つのパラメータ (BMI, LDL-C, HDL-C, 尿酸値) との相関を検討する際には空腹時TG値 (同時採血した血糖値が109 mg/dL以下を示したTG値) を用いたが、投与開始前後のTG値を空腹時のみのデータに限定すると対象者数が限られることから、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」の改訂により、随時TG値を用いた解析も妥当とされたことを受け、ペマフィブラートの効果を検討する際には随時TG値を用いた。それにより今回の解析対象を123例に拡大することが可能となった。

ペマフィブラート (パルモディア®錠) の発売当初は慎重を期し、すべての症例において0.1 mg・2錠/日にて投与を開始していた。その後、経過中に

TG 低下作用の効果が不十分な症例に対して、0.1 mg・4錠/日または、0.4 mg XR 錠・1錠/日投与に増量した。このように検査値を参照しながら処方量の最適化を図った結果、最終的に123例のうち、ペマフィブラートとして0.2 mg/日投与は42例、0.4 mg/日は81例となり、0.2 mg/日と0.4 mg/日の投与症例数の比は、最終的におおむね1:2となっていた。

HDL-C 値に対しては、0.2 mg (0.1 mg 普通錠・1日2回) 投与により4.4 mg/dL (9.1%) 上昇、0.4 mg XR 錠投与により5.5 mg/dL (11.2%) 上昇し、それぞれ有意な増加が認められた。ペマフィブラート投与前にHDL-C 値と空腹時TG 値は負の相関を示していたことから、TG 値の低減によりHDL-C 値の増加が予測されたが、この予測の通りの動きを示す結果となった。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」においても、HDL-C 値の管理目標値が明記されていることから、HDL-C 値が40 mg/dL 未満の場合には、食事の修正や適度な運動とともに、ペマフィブラートを活用することも一助となると考えられる。

LDL-C 値に対しては、0.2 mg (0.1 mg 普通錠・1日2回) 投与、0.4 mg XR 錠投与とも薬剤の影響は認められなかった。投与前のLDL-C 値は、前者で 105.0 ± 21.1 mg/dL、後者で 108.2 ± 23.9 mg/dL と正常域であったが、ペマフィブラートについては、「TG が正常でLDL-C が高い、スタチンによる治療が適さない高脂血症患者」に対する治験が実施されており、0.2 mg 投与群で-20.2%、0.4 mg 投与群で-24.8%のLDL-C 低下作用が示されている¹³⁾。この点を踏まえて、2026年2月にペマフィブラートの電子添文が改訂されているが、実際、「TG が正常でLDL-C が高い、スタチンによる治療が適さない高脂血症患者」は一定数存在することから、今後は、このような症例に対するペマフィブラートの効果が期待される。

ペマフィブラート中止例は3例あったが、いずれも本薬による副作用発現のためではなく、副作用による中止は、観察期間の7年6カ月の間0例だった。本薬の安全性は高いと考えられることから、背景として肝機能や腎機能等に問題がなく本薬が必要と判断された患者に対しては、少量からではなく、投与開始時から最大用量の0.4 mg XR 錠を選択す

ることも十分に推奨できると思われる。

血清TG 値を低下させる意義として、動脈硬化性疾患リスクの低減、膵炎の予防、メタボリックシンドローム・糖尿病進展の抑制などが挙げられる。スタチン治療によりLDL-C を下げても、TG 高値(空腹時TG 値 ≥ 150 mg/dL)が残ると心血管イベント率が高いことが示されていることから、本薬にはスタチン治療の補完的意義もある¹⁴⁾。当院の投与症例123例における投与期間中、心血管イベント、脳血管障害、急性膵炎の発症者は0例であり(レトロスペクティブな検討)、本薬が一定の役割を果たしていることが推定される。

TG はLDL-C とは異なる経路で動脈硬化を促進し、TG が高いとsdLDL-C が増加して酸化されやすくなり、血管内皮障害を起こす。メタ解析¹⁵⁾では、TG 高値が心筋梗塞や脳卒中の独立したリスク因子であることが示されている。血清TG 値を下げると、HDL-C 上昇やLDL 粒子サイズが改善し、いわゆる残余リスク(residual risk)を軽減できる。

Hirano は、2型糖尿病患者においてLDL-C が中程度(100 ~ 140 mg/dL)の群では、本薬によるTG 低下に伴い明確にsdLDL-C が減少し、一方、LDL-C が80 mg/dL 未満の患者群では、TG 低下に伴うsdLDL-C 減少がほとんどみられないことを報告している¹⁶⁾。すなわち「ほどほどのLDL-C が存在している環境」では、TG 操作(薬剤・食事療法・運動)がsdLDL-C の抑制につながるが、LDL-C が極端に低い環境では、その経路自体が働かないと考えられる。

sdLDL-C を減少させる戦略には、①高強度スタチンの使用；②低～中等度スタチン+ペマフィブラート併用；のいずれかを取ることができる。高強度スタチンを使用すればLDL-C が80 mg/dL 未満に到達させることは比較的容易であるが、高強度スタチンは、筋障害、肝障害、糖尿病発症リスクがあり、とくに高齢者では副作用が生じやすくなる。Diamond らは、総説にて、低～中強度スタチンの新規糖尿病発症のrate ratio は1.10 (95% CI: 1.04-1.16)であるのに比し、高強度スタチンでは1.36 (95% CI: 1.25-1.48)と、後者のリスクが高いことを示している¹⁷⁾。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」において、一次予防におけるLDL-C の管理目標値の上限は示されているが、

「LDL-Cの目標値が低ければ低いほど良い」といった内容は示されていない。一般開業医の診察対象症例は、大部分が中リスク以下の一次予防の群に該当する。当院では、これまで高強度スタチンは約90%の症例に使用してきたが、2025年からはこれらの点を考慮して積極的に処方変更を行っており、現在では高強度スタチンは約60%、低～中等度スタチンは約40%の症例に処方するようになっている（未発表データ）。

【利益相反】 本稿の掲載にあたり、興和株式会社の支援を受けた。

【謝 辞】 データ集計に協力した当院スタッフに感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Brahm A, Hegele RA: Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. **5**: 981-1001, 2013.
- 2) Luna-Castillo KP, Olivares-Ochoa XC, Hernández-Ruiz RG, et al: The Effect of Dietary Interventions on Hypertriglyceridemia: From Public Health to Molecular Nutrition Evidence. *Nutrients*. **14**: 1104, 2022.
- 3) Tappy L, Lê KA: Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. **90**: 23-46, 2010.
- 4) Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y: Pemafibrate, a New Selective PPAR α Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr Atheroscler Rep*. **22**: 5, 2020.
- 5) Yamashita S, Manfredi R, Ta-Chen S, et al: Novel Selective PPAR α Modulator Pemafibrate for Dyslipidemia, Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), and Atherosclerosis. *Metabolites*. **13**: 626, 2023.
- 6) Hoshino T, Ishizuka K, Seki M, et al: Effect of Pemafibrate on Cerebrovascular Atherosclerosis in Patients with Stroke and Hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb*. **32**: 676-87, 2025.
- 7) Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al; K-877-04 Study Group: Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis*. **249**: 36-43, 2016.
- 8) Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, et al: Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator, pemafibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance. *J Diabetes Investig*. **9**: 1323-32, 2018.
- 9) Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y: Clinical Applications of a Novel Selective PPAR α Modulator, Pemafibrate, in Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *J Atheroscler Thromb*. **26**: 389-402, 2019.
- 10) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. **48**: 452-8, 2013.
- 11) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. **298**: 299-308, 2007.
- 12) 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, 2022.
- 13) Yamashita S, Araki E, Arai H, et al: Efficacy for LDL-C-lowering and safety of pemafibrate extended-release formulation in patients with statin-intolerant hypercholesterolemia: A phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Clin Lipidol*. **20**: 750-61, 2026.
- 14) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. **380**: 11-22, 2019.
- 15) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease: Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. **123**: 2292-333, 2011.
- 16) Hirano T, Ito Y: The influence of triglycerides on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels is attenuated in low low-density lipoprotein-cholesterol range: Implications for the negative results of the PROMINENT trial. *J Diabetes Investig*. **14**: 902-6, 2023.
- 17) Diamond DM, Kip KE: Risk of new-onset diabetes with high-intensity statin use. *Lancet Diabetes Endocrinol*. **12**: 612-3, 2024.