



高中性脂肪血症患者における ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日への 増量による有効性と安全性

たかしま内科クリニック

高島浩明

Efficacy and Safety of Increasing the Dose to Pemafibrate XR Tablets 0.4 mg/Day in Patients with Hypertriglyceridemia

Hiroaki TAKASHIMA

Takashima Clinic

● 要旨

目的: ペマフィブラート 0.2 mg/ 日投与中で中性脂肪 (TG) 低下が不十分な高 TG 血症患者に対して、ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日へ増量した際の有効性と安全性を検討した。

対象と方法: 当院通院中でペマフィブラート 0.2 mg/ 日から、TG 低下が不十分のためペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日へ増量を行った高 TG 血症患者 32 例を対象に、XR 錠 0.4 mg/ 日への増量前と増量後 3 カ月時点での随時採血による血清脂質、肝機能検査値、腎機能検査値等を後ろ向きに検討した。

結果: ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日への増量により有意な TG 低下 (265 ± 61 mg/dL から 193 ± 92 mg/dL, $p < 0.01$) に加え、有意な γ -GTP の低下 (50.8 ± 47 U/L から 35.5 ± 26 U/L, $p < 0.05$) が認められた。随時 TG < 175 mg/dL への到達率は、投与開始時 0% (0 例/32 例) に対し、0.4 mg/ 日へ増量後 3 カ月では 50% (16 例/32 例) であった。腎機能検査値の有意な変化は確認されず、投与期間中に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。

結論: ペマフィブラート 0.2 mg/ 日からペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/ 日へ増量が行われた際の有用性が確認された。

キーワード: 中性脂肪, ペマフィブラート, XR 錠 0.4 mg/ 日, 随時採血

はじめに

脂質異常症は高血圧・耐糖能異常・喫煙とともに、動脈硬化の進展や冠動脈疾患の発症に関与する重要なリスク因子である。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版¹⁾では動脈硬化性疾患を予防するために LDL コレステロール (LDL-C) の管理が推奨され、スタチンによる数多くのエビデンスが報

告されている。一方で、スタチンによる厳格な LDL-C 管理を行っても心血管イベントリスクは 25 ~ 30% 程度低下するのみであり、LDL-C 管理後の残余リスクが問題視されている。残余リスクの一つとして中性脂肪 (TG) とその管理の重要性が挙げられる。本邦の疫学研究である CIRCUS²⁾では、空腹時・非空腹時ともに TG 高値となると虚血性心血管疾患の発症リスクが高まることが示されている。

このような背景もあり、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 版¹⁾では空腹時で 150 mg/dL 以上、随時で 175 mg/dL 以上を高 TG 血症と定義しており、また一次予防・二次予防ともに管理目標値としている。

ペマフィブラートは選択的 PPAR α モジュレーター (SPPARM α) の概念³⁾を基に創薬され、TG 低下や HDL-C 上昇を主作用とする薬剤である。治験時にはスタチン併用試験も行われ、スタチン併用下における有効性、安全性が確認されている⁴⁾。ペマフィブラートの開始投与量は 0.2 mg/日だが、用量依存的な薬理作用を考慮すると増量がさらなる治療効果をもたらす可能性がある。従来ペマフィブラートで最大投与量の 0.4 mg/日を服用するために

は 0.1 mg 製剤を 4 錠/日服用する必要があるためアドヒアランスの低下により十分な効果が得られないことが懸念されていたが、2023 年 11 月に 1 日 1 回服用製剤 (ペマフィブラート XR 錠) が発売され 0.4 mg 製剤 1 錠で服用可能になったことから、0.4 mg/日への増量におけるアドヒアランスの維持と十分な効果が期待される。

ペマフィブラート 0.2 mg/日投与中で TG 低下が不十分な高 TG 血症患者に対してペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日へ増量した際の有効性と安全性を後ろ向きに検討したので報告する。

方 法

2023 年 11 月 27 日から 2025 年 7 月 31 日までに当院通院中でペマフィブラート 0.2 mg/日を投与中の高 TG 血症患者のうち TG 低下が不十分のためペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日へ増量を行い、その後 3 カ月までの随時採血データがある 32 例を後ろ向きに評価した。

調査項目は、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙習慣のほか、併存疾患 (高血圧、高 LDL-C 血症、2 型糖尿病、冠動脈疾患、陳旧性心筋梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病)の有無、スタチン、エゼチミブ、n-3 系多価不飽和脂肪酸、ペマフィブラートの剤型・投与量とした。

評価項目はペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日増量前と増量 3 カ月後の血清脂質 (TG, HDL-C, LDL-C, TG 値 175 mg/dL 未満への到達率)、肝機能検査値 (AST, ALT, γ -GTP)、腎機能検査値 (血清 Cr, eGFR)、クレアチンキナーゼ (CK) とした。なお、TG に関しては増量後 6 カ月、12 カ月

表 1 ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日増量前の患者背景

| | |
|------------------------------|-------------|
| 症例数 | 32 |
| 年齢 (歳) | 53.3 ± 15.6 |
| 男性 | 28 (88%) |
| BMI (kg/m ²) | 26.7 ± 3.2 |
| 喫煙 | 7 (22%) |
| 高血圧 | 17 (53%) |
| 高 LDL-C 血症 | 22 (69%) |
| 2 型糖尿病 | 14 (44%) |
| 冠動脈疾患 | 10 (31%) |
| 陳旧性心筋梗塞 | 5 (16%) |
| 末梢動脈疾患 | 3 (9%) |
| 慢性腎臓病 | 6 (19%) |
| スタチン併用 | 20 (63%) |
| エゼチミブ併用 | 4 (13%) |
| n-3 系多価不飽和脂肪酸併用 | 1 (3%) |
| ペマフィブラート錠 0.1 mg 1 日 2 回 | 5 (16%) |
| ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg 1 日 1 回 | 27 (84%) |

平均値 ± 標準偏差

表 2 ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg/日増量前、増量 3 カ月後の臨床検査値の推移

| | 増量前 | 3 カ月後 | p 値 |
|------------------------------------|-------------|-------------|----------|
| TG (mg/dL) | 265 ± 61 | 193 ± 92 | p < 0.01 |
| HDL-C (mg/dL) | 46.6 ± 10.7 | 45.9 ± 9.0 | 0.60 |
| LDL-C (mg/dL) | 109 ± 33 | 103 ± 27 | 0.22 |
| AST (U/L) | 26.7 ± 12 | 26.6 ± 15 | 0.97 |
| ALT (U/L) | 35.6 ± 31 | 30.8 ± 31 | 0.06 |
| γ -GTP (U/L) | 50.8 ± 47 | 35.5 ± 26 | p < 0.05 |
| 血清 Cr (mg/dL) | 0.89 ± 0.27 | 0.92 ± 0.30 | 0.19 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 75.6 ± 25 | 74.3 ± 25 | 0.45 |
| CK (U/L) | 108 ± 62 | 113 ± 79 | 0.72 |

平均値 ± 標準偏差 対応のある t 検定 (増量前 vs 3 カ月後)

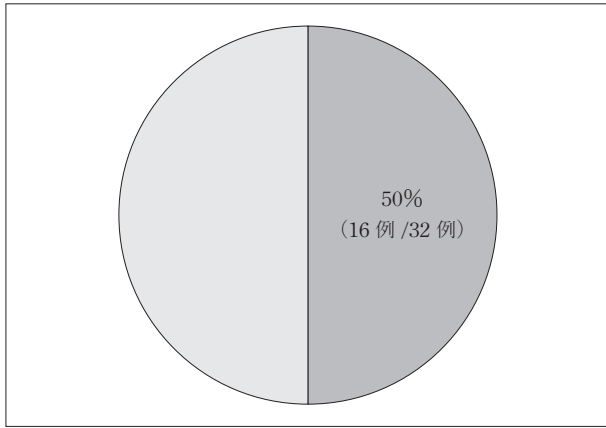


図1 増量3カ月後の随時TG値175 mg/dL未満への到達率

の検査結果を確認し得た症例も評価した。

結果は平均値±標準偏差で示した。統計解析はEZR ver.1.68を用いて行い、増量前後の各検査値はpaired t testで有意差検定を行った。増量3カ月後以降のTG値の経時的変化(増量前, 3, 6, 12カ月)については、各時点での症例数が不均衡であることおよび欠損値を考慮し、患者をランダム効果、測定時点(増量前, 3, 6, 12カ月)を固定効果とした線形混合モデルを用い、増量前を基準とした比較で有意性を評価した。有意水準は両側5%とし、信頼区間は95%とした。

なお、本研究は公益社団法人日本糖尿病協会の倫理委員会の承認を得て実施し(承認番号:260107-1)、患者の同意はオプトアウト方式にて取得した。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。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。平均年齢は53.3 ± 15.6歳、性別は男性28例(88%)、平均BMIは26.7 ± 3.2 kg/m²であった。合併症は、高血圧17例(53%)、高LDL-C血症22例(69%)、2型糖尿病14例(44%)、冠動脈疾患10例(31%)、陳旧性心筋梗塞5例(16%)、末梢動脈疾患3例(9%)、慢性腎臓病6例(19%)であった。併用薬はスタチン20例(63%)、エゼチミブ4例(13%)、n-3系多価不飽和脂肪酸1例(3%)であり、投与期間中にこれらの薬剤の追加・変更はみられなかった。ペマ

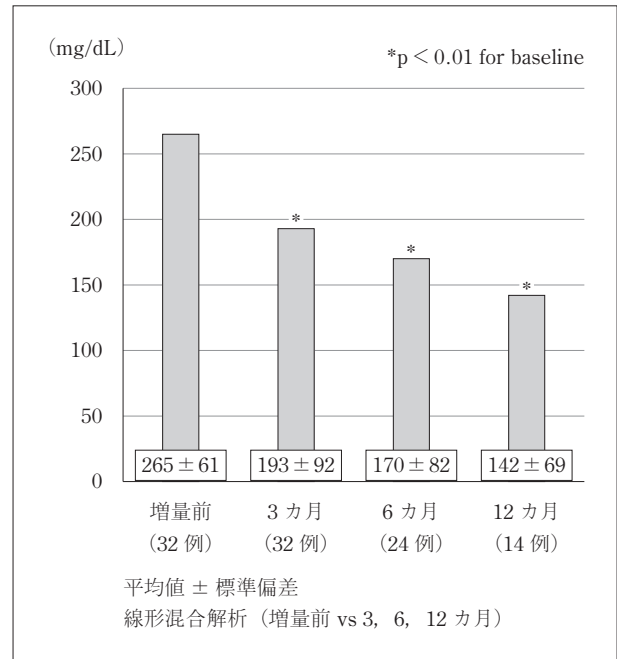


図2 増量前, 増量後3, 6, 12カ月時点の随時TG値の推移

フィブラートのXR錠0.4 mg/日増量前の剤型に関しては、ペマフィブラート錠0.1 mg 1日2回が5例(16%)、ペマフィブラートXR錠0.2 mg 1日1回が27例(84%)であった。

2. ペマフィブラートXR錠0.4 mg/日への増量による各検査値への影響

ペマフィブラート0.4 mg/日へ増量前と増量3カ月後の各検査値の結果を表2に示す。

TGは265 ± 61 mg/dLから193 ± 92 mg/dLと有意に低下した(p < 0.01)。HDL-Cは46.6 ± 10.7 mg/dLから45.9 ± 9.0 mg/dL、LDL-Cは109 ± 33 mg/dLから103 ± 27 mg/dLとともに有意な変化はなかった。ASTは26.7 ± 12 U/Lから26.6 ± 15 U/L、ALTは35.6 ± 31 U/Lから30.8 ± 31 U/Lとともに有意な変化はなかったが、γ-GTPは50.8 ± 47 U/Lから35.5 ± 26 U/Lと有意に低下した(p < 0.05)。血清Crは0.89 ± 0.27 mg/dLから0.92 ± 0.30 mg/dL、eGFRは75.6 ± 25 mL/min/1.73 m²から74.3 ± 25 mL/min/1.73 m²、CKは108 ± 62 U/Lから113 ± 79 U/Lとそれぞれ有意な変化は認められなかった。

TG < 175 mg/dLへの到達率は、投与開始時は0% (0例/32例)であったが、増量後3カ月では50% (16例/32例)であった(図1)。XR錠0.4 mg/日へ増量後6カ月(24例)、増量後12カ月(14

例)までの随時採血データのある症例に関してTG変化の推移を図2に示す。6カ月時点のTGは 170 ± 82 mg/dL ($p < 0.01$), 12カ月時点のTGは 142 ± 69 mg/dL ($p < 0.01$)であり、それぞれ0.4 mg/日増量前に比べ有意に低下していた。

なお、本検討においてペマフィブラートXR錠0.4 mg増量3カ月以降の転院や自己中断、副作用による脱落は認められなかった。

3. 安全性

本検討では、ペマフィブラート0.2 mg/日からペマフィブラートXR錠0.4 mg/日への増量が行われたが、投与期間中に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

本検討では、当院通院中でペマフィブラート0.2 mg/日からTG低下が不十分のためペマフィブラートXR錠0.4 mg/日へ増量された高TG血症患者を後ろ向きに観察し実臨床におけるペマフィブラートXR錠0.4 mgの有効性と安全性を評価した。その結果、ペマフィブラートXR錠0.4 mg/日への増量により3カ月後にTGと γ -GTPが有意に低下した。また、TGに関しては増量後6カ月、12カ月においても増量前と比べTGが有意に低下していた。

TGは食事やアルコールの影響を受けやすく変動しやすい指標であるが、日常診療において空腹時採血は難しいことも多く随時採血を行うケースも多い。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版¹⁾では、空腹時TG < 150 mg/dLに加えて、随時TG < 175 mg/dLといった管理目標値が設定されており、随時TGは空腹時TGと同様に介入すべき指標であるとされている。本検討では、ペマフィブラートXR錠0.4 mg/日へ増量前の随時TG < 175 mg/dLの患者の割合は0% (0例/32例)であったが、0.4 mg/日へ増量することで50% (16例/32例)と全体の半数の症例で随時TGの管理目標値を達成できた。ペマフィブラートXR錠の治験である第III相検証試験⁵⁾において、空腹時血清TG < 150 mg/dLの管理目標値達成率はペマフィブラートXR錠0.2 mg/日では37.4% (43例/115例)、XR錠0.4 mg/日では51.7% (61例/118例)と本検討と同様の結果であり、TG管理におけるペマフィブラートXR錠0.4 mgの有効性が明らかとなった。

本検討では γ -GTPに有意な低下が認められたが、Shinozakiらの報告⁶⁾でも、MASLD(代謝機能障害関連脂肪性肝疾患)を合併する脂質異常症患者に対してペマフィブラート0.2 mg/日から0.4 mg/日へ増量を行ったところ、6カ月後のAST、ALT、 γ -GTPの値が有意に改善していたことから、ペマフィブラートXR錠0.4 mgへの増量は肝機能検査値に対してもさらなる効果を期待できると考えられた。また本検討では血清Cr、eGFR、CK、AST、ALTに関して、いずれの指標も臨床上問題となるような変化はなく投与中止に至る副作用は認められなかった。以上のことから、ペマフィブラートXR錠は最大用量の0.4 mg/日へ増量を行っても筋障害や腎機能障害を起こすことなく、安全にTGを管理でき、肝保護効果も期待できる薬剤と考えられた。

ペマフィブラートXR錠は0.4 mgの剤型があるため、0.4 mg/日に増量しても通常用量である0.2 mg/日と変わらない1日1回1錠で服薬可能であり、錠数が増えることによる煩わしさが減る可能性が考えられる。このような服薬アドヒアランスの観点からもTG低下が不十分な患者にはXR錠0.4 mg/日への増量が有用性の高い選択肢の一つであると考えられる。

本検討には次のような限界がある。本検討は対照群を含まない単一施設の後ろ向き観察研究であり、症例数も32例と少数である。また増量前の剤型として0.1 mg 1日2回とXR錠0.2 mg 1日1回が混在しているため、今回認められた効果が薬剤の増量によるものかアドヒアランスの改善によるものか明らかではないが、対象患者の84%がXR錠0.2 mg 1日1回で服用錠数に影響がないため、おおむね薬剤の増量効果を反映していると考えられる。またTGに関して増量後6カ月、12カ月の推移を確認したが、データが不足している症例も多いため結果の解釈には注意が必要である。

結 論

ペマフィブラート0.2 mg/日でTG低下が不十分な高TG血症患者においてペマフィブラートXR錠0.4 mg/日へ増量を行うことで腎機能やCKに影響を与えることなくTGと γ -GTPが有意に低下した。

利益相反

著者（高島浩明）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。

引用文献

- 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) 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* **237**: 361-368, 2014.
 - 3) Fruchart JC: Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARM α): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -agonists. *Cardiovasc Diabetol* **12**: 82, 2013.
 - 4) Arai H, Yamashita S, et al: Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis* **261**: 144-152, 2017.
 - 5) Arai H, Yamashita S, et al: Efficacy and Safety of Pemafibrate Extended-Release Tablet: a Phase3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group Comparison Trial. *J Atheroscler Thromb* **31**: 1517-1538, 2024.
 - 6) Shinozaki S, Miura K, Tahara T, et al. Effectiveness of pemafibrate dose escalation on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease refractory to standard dose. *Metabolites* **15**: 100, 2025.
-