



ペマフィブラート徐放錠 0.2 mg 錠から 0.4 mg 錠への薬剤増量による治療効果の検討

二村駿行¹⁾²⁾／城下 智²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾

● 要約

LDL-C 低下療法により心血管イベントリスクは低下するが、LDL-C 以外の残余リスクとして高 TG 血症が注目されている。ペマフィブラートは従来のフィブラート系薬剤と比較して安全性に優れた高 TG 血症治療薬として承認され、2023 年には 1 日 1 回投与の徐放性 (XR) 製剤が使用可能となった。本研究では、高 TG 血症を有する脂質異常症患者 59 例を対象に、ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg から 0.4 mg への増量前後の臨床検査値を比較した。増量後、血清 TG 値は 273 mg/dL から 162 mg/dL へ有意に低下した ($P < 0.001$)。また、ALT は 28 U/L から 25 U/L へ ($P = 0.002$)、ALP は 74 U/L から 62 U/L へ ($P < 0.001$) 有意に低下し、肝胆道系指標への好影響も示唆された。一方、TC、HDL-C、LDL-C、AST および Cre には有意な変化を認めなかった。さらに、増量に伴う重篤な有害事象や投与中止例は認めなかった。以上より、ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg への増量は、高 TG 血症に対する有効かつ安全な治療戦略であり、実臨床における XR 錠 0.4 mg 増量の有効性および安全性を支持する結果と考えられた。

キーワード：脂質異常症、ペマフィブラート、徐放性製剤

1. はじめに

動脈硬化性心血管疾患の予防において、LDL-コレステロール (LDL-C) 低下療法の重要性は確立されており、スタチンを中心とした脂質低下療法により心血管イベントリスクは大きく低下することが示されている¹⁾。一方で、十分な LDL-C 管理が達成されているにもかかわらず心血管イベントを発症する症例も存在し、近年では LDL-C 以外の残余リスクへの関心が高まっている²⁾。その中でも高トリグリセリド (TG) 血症は、糖尿病、肥満、慢性腎臓病、メタボリックシンドロームなどに関連し、動脈硬化進展に関与する重要な因子として注目されている³⁾。

高 TG 血症に対する治療としてフィブラート系薬剤が広く使用されてきたが、従来薬では肝機能障害、腎機能障害、横紋筋融解症などの有害事象が問題となることがあり、特にスタチン併用例や高齢者では慎重な使用が求められていた。ペマフィブラートは選択的 PPAR α モジュレーター (SPPARM α) として開発された新規フィブラート系薬剤であり、従来薬と比較して高い TG 低下作用と良好な安全性を有することが報告されている⁴⁾⁵⁾。また、近年では脂質代謝改善作用に加えて、脂肪肝や代謝関連脂肪性肝疾患 (MASLD) への有効性も期待されている⁶⁾⁷⁾。さらに、2023 年には 1 日 1 回投与が可能なペマフィブラート徐放性 (XR) 製剤が使用可能となり、服薬アドヒアランス向上の観点からも臨床的

1) 長野市民病院 腎臓内科 2) 国民健康保険依田窪病院 内科 3) 依田窪老人保健施設 いこい

4) 信州大学医学部 健康推進学講座 5) 松本歯科大学 歯学部内科学 6) 新潟大学大学院医歯保健学研究科

【連絡先】国民健康保険依田窪病院 内科 城下 智 (〒386-0603 長野県小県郡長和町古町 2857)

電話：0268-68-2036 Email：joshita@yodakubo-hp.jp

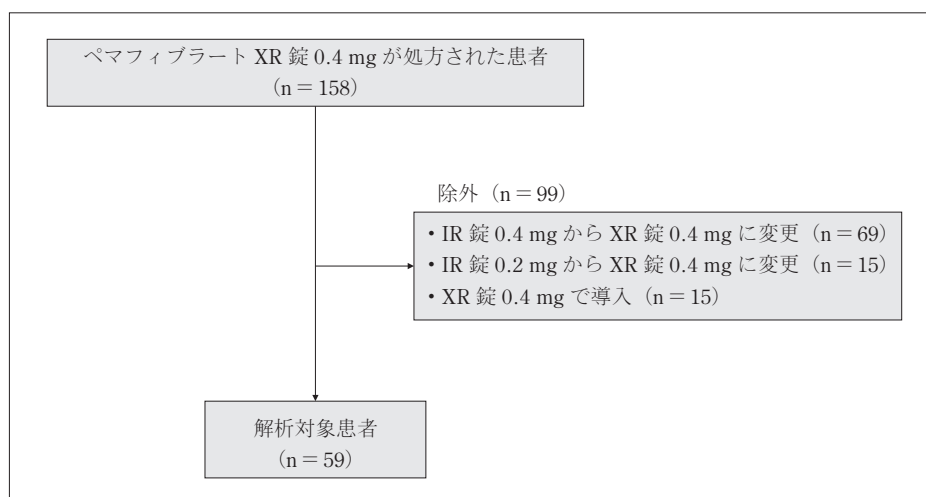


図1 研究のフローチャート

有用性が期待されている。これまでに我々は、ペマフィブラート即放性（IR）製剤からXR製剤へ切り替えた症例における有効性および安全性について報告している⁸⁾。しかし、XR錠0.4mgへの増量効果や安全性に関する実臨床データは十分ではない。

そこで本研究では、ペマフィブラートXR錠0.2mgから0.4mgへ増量した症例を対象に、増量前後における脂質関連指標および肝胆道系酵素などの臨床検査値の変化、安全性について後ろ向きに検討した。

2. 対象と方法

1) 対 象

2023年11月27日から2026年3月31日までに、国民健康保険依田窪病院および長野市民病院において、高TG血症を伴う脂質異常症に対しペマフィブラートXR錠0.4mgを処方された158例を対象に、後ろ向きコホート研究を実施した（図1）。対象は18歳以上で、XR錠0.2mgから0.4mgへ増量された症例とし、IR錠からの切り替え例やXR錠0.4mgで治療導入とされた症例は除外した。最終的に59例を解析対象とした（図1）。

2) 方 法

ペマフィブラートXR錠0.2mgから0.4mgへの増量前後における臨床検査値の変化を検討した。主要評価項目は増量前後の血清TG値とし、副次評価項目は増量前後のTC、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、ALP、Creを評価した。また、有害事象による中止例の有無についても検討した。なお、増量後

の評価には増量後3カ月以内のデータを用いた。

3) 倫理指針

本研究は、国民健康保険依田窪病院および長野市民病院の倫理委員会で承認を得て実施した。

4) 統 計

ペマフィブラート増量前後の検査値の変動比較は、ウィルコクソンの符号付き順位検定を用いて比較し（R version 4.20）、有意水準を $P < 0.05$ とした。

3. 結 果

ペマフィブラートXR錠0.2mgから0.4mgへ増量した59例の患者背景を表に示す。スタチン、高血圧症治療薬、糖尿病治療薬は、それぞれ19例（32%）、31例（52%）、29例（49%）で併用されていた（表1）。増量前後の主要評価項目であるTGは、増量前中央値273mg/dLから増量後中央値162mg/dLへ有意に低下した（ $P < 0.001$ ）（図2）。副次評価項目のうち、他の脂質マーカーのTC、HDL-C、LDL-Cについては有意な変化はなかった（図2）。ALTは増量前中央値：28U/Lから増量後の中央値25U/Lへ有意に低下し（ $P = 0.002$ ）、ALPについても増量前中央値74U/Lから増量後中央値62U/Lへ有意な低下を認めた（ $P < 0.001$ ）（図2）。一方、AST、Creについては有意な変化を認めなかった（図2）。また、皮膚掻痒症や横紋筋誘拐症などの有害事象は認めず、有害事象による投与中止例もいなかった。

表 1 ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg から 0.4 mg へ増量した 59 症例の患者背景と変更時の臨床検査値

		中央値 (n = 59)	最小値～最大値
年齢 (歳)		64	28 ~ 89
性別 男 : 女		29 : 30	
スタチン併用 有		19 (32%)	
高血圧症治療薬 有		31 (52%)	
糖尿病治療薬 有		29 (49%)	
臨床検査値	TG (mg/dL)	273	54 ~ 811
	TC (mg/dL)	194	128 ~ 302
	HDL-C (mg/dL)	47	30 ~ 94
	LDL-C (mg/dL)	106	65 ~ 208
	AST (U/L)	28	9 ~ 238
	ALP (U/L)	74	34 ~ 154
	Cre (mg/dL)	0.75	0.40 ~ 1.55

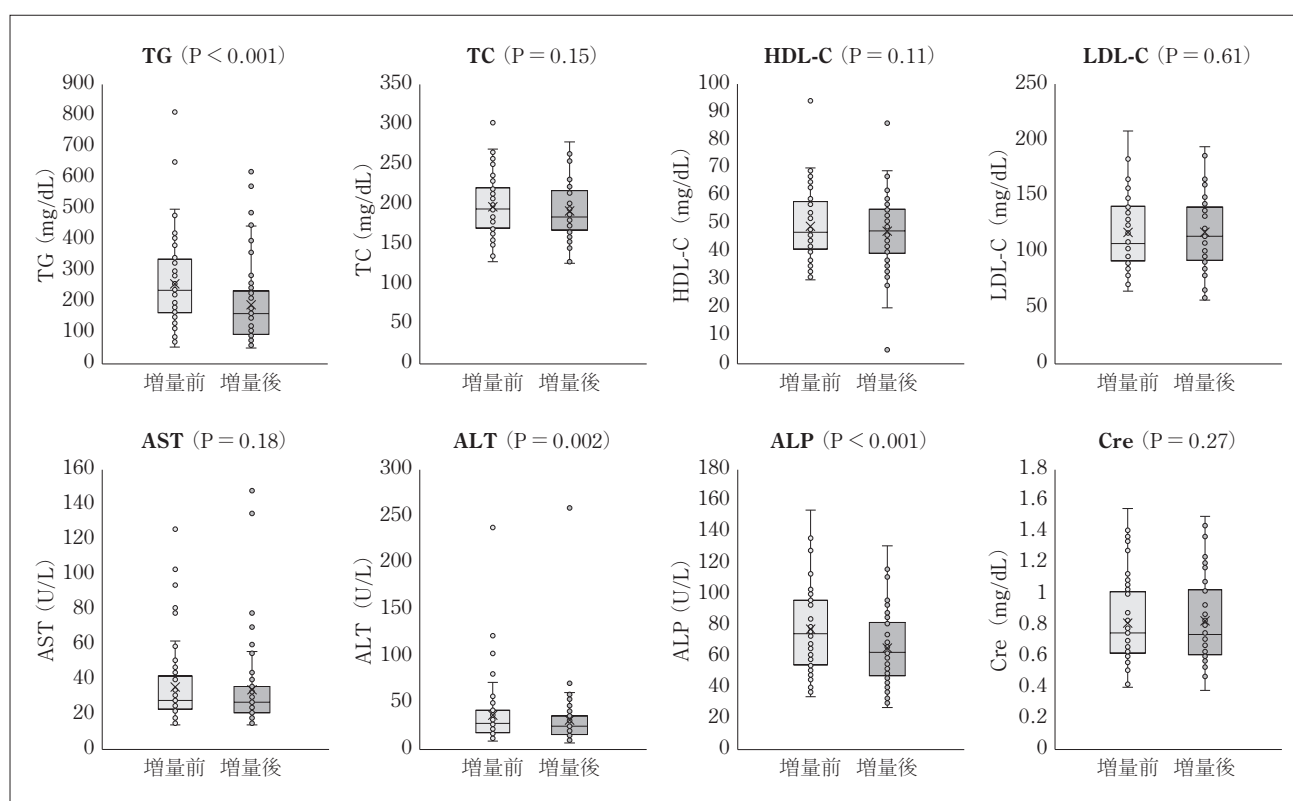


図 2 ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg から 0.4 mg への増量前後における臨床検査値の変化

4. 考 察

本研究では、ペマフィブラート XR 錠 0.2 mg から 0.4 mg への増量により、血清 TG 値が有意に低下した。これまでペマフィブラートの有効性や安全性については複数報告されているが、XR 錠 0.4 mg 増量後の実臨床データは限られており、本研究は日

常診療における増量効果を示した点で意義があると考えられる。

我々は、ペマフィブラート錠から XR 製剤へ切り替えた 27 症例を対象に検討を行い、切り替え前後で TG 値に有意な変化を認めなかったことを報告した⁸⁾。一方、宮本らは、同様にペマフィブラート錠から XR 錠へ切り替えた 201 例を対象とした検討に

において、TG 値の低下に加え、AST、ALT、 γ -GTP および血清クレアチニンの改善を報告している⁹⁾。両研究間の結果の相違は、対象症例数の違いによる統計学的検出力の差を反映している可能性が考えられる。

さらに、内本らは高 TG 血症を有する 2 型糖尿病患者 37 例を対象として、ペマフィブラート XR 投与により TG 低下、HDL-C 上昇、AST および ALT の改善を報告している¹⁰⁾。また、同報告では、ペマフィブラート IR 0.2 mg から XR 0.4 mg へ変更した 13 例において TG が 40.2% 低下したことも示されている¹⁰⁾。このように、IR 錠から XR 錠への切り替えに関する報告は蓄積されつつあるものの、XR 錠 0.2 mg から 0.4 mg への増量効果に関する報告は限られている。

宮本らの 0.2 mg から 0.4 mg への増量例は 12 例と少数であり、TG 低下傾向は認めたものの有意差には至らなかった⁹⁾。本研究では 59 例を対象として TG 値の有意な低下を確認しており、XR 錠 0.4 mg 増量に関する実臨床報告としては比較的大規模な検討である。これらの結果は、XR 錠 0.4 mg 増量の有効性を支持する実臨床データと考えられる。

本研究では、XR 錠 0.4 mg への増量により TG 値の追加低下が得られたのみならず、ALT および ALP の有意な低下を認めた点は興味深い結果である。宮本らは 201 例を対象とした検討において、ペマフィブラート XR 錠への切り替えにより TG 低下に加えて AST、ALT、 γ -GTP および血清クレアチニンの改善を報告している⁹⁾。また、内本らは高 TG 血症を有する 2 型糖尿病患者 37 例を対象として、ペマフィブラート XR 投与により TG 低下および HDL-C 上昇に加え、AST、ALT ならびに尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR) の改善を報告している¹⁰⁾。これらの報告と同様に、本研究においても ALT の改善を認めており、ペマフィブラートの効果は単なる脂質代謝改善にとどまらず、肝障害や代謝異常の改善にも寄与する可能性が示唆された。さらに、本研究では ALP の有意な低下も認めており、胆汁うっ滞や胆道系障害に対する影響を反映している可能性がある。近年、ペマフィブラートは PPAR α 活性化を介した脂肪酸 β 酸化促進作用や肝内脂肪蓄積抑制作用を有することが報告されており、MASLD 患者における肝機能改善効果も報告

されている。本研究で認められた ALT および ALP の改善も、このような代謝改善作用を反映している可能性が考えられる。

本研究では有害事象による投与中止例を認めず、皮膚掻痒症や横紋筋融解症などの重篤な副作用も認めなかった。宮本らおよび内本らの報告においても安全性上の大きな問題は認められておらず、本研究結果もこれらと一致するものであった⁹⁾¹⁰⁾。特に、本研究ではスタチン併用例を 32% 含んでいたにもかかわらず有害事象を認めなかったことから、ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg への増量は、実臨床において比較的安全に施行可能な治療戦略であると考えられる。

本研究は後ろ向き観察研究であり、症例数も限定的である。また、観察期間が比較的短期間であり、心血管イベント抑制効果や長期安全性については評価できていない。加えて、食事療法や体重変化、他剤調整などの交絡因子を十分に評価できていない可能性がある。今後はより大規模かつ長期的な検討を通じて、ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg 増量の有効性および安全性に関するさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

5. おわりに

ペマフィブラート XR 錠 0.4 mg への増量により、血清 TG 値および肝胆道系酵素の改善を認め、安全性上の大きな問題は認めなかった。今後、さらなる症例集積および長期的検討が望まれる。

引用文献

- 1) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; **41**: 111-188.
- 2) Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022 387:1923-1934.
- 3) Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; **36**: 2220-2228.
- 4) Ishibashi S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin*

- Lipidol 2018; **12**: 173-184.
- 5) Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and Safety of Pemafibrate Versus Fenofibrate in Patients with High Triglyceride and Low HDL Cholesterol Levels: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Atheroscler Thromb* 2018; **25**: 521-538.
- 6) Komiyama Y, Tamaki N, Tsuji K, et al. Effect of Pemafibrate on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Nationwide Multicenter Study. *JGH Open* 2025; **9**: e70277.
- 7) Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMalpha), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; **54**: 1263-1277.
- 8) 二村駿行, 城下 智: ペマフィブラート IR から XR への切り替え症例の臨床的検討. 月刊 Precision Medicine 2024; **7**: 825-829.
- 9) 宮本康弘: 高中性脂肪血症患者におけるペマフィブラート 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. 診療と新薬 2025; **62**: 737-746.
- 10) 内本定彦, 井元 章, 福本真延, 他: 高中性脂肪血症を有する2型糖尿病患者に対するペマフィブラート XR のアルブミン尿への影響. 診療と新薬 2025; **62**: 511-517.

Clinical Efficacy and Safety of Dose Escalation from 0.2 mg to 0.4 mg of Pemafibrate XR in Patients with Hypertriglyceridemia

Takayuki NIMURA / Satoru JOSHITA

Abstract

Lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduces the risk of cardiovascular events; however, hypertriglyceridemia has recently gained attention as an important residual cardiovascular risk factor beyond LDL-C. Pemafibrate, a selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator, has been approved as a treatment for hypertriglyceridemia with a more favorable safety profile than conventional fibrates, and an extended-release (XR) formulation allowing once-daily administration became available in 2023.

In this study, we retrospectively evaluated changes in clinical laboratory parameters in 59 patients with dyslipidemia and hypertriglyceridemia who underwent dose escalation of pemafibrate XR from 0.2 mg to 0.4 mg daily. Following dose escalation, serum triglyceride (TG) levels significantly decreased from 273 mg/dL to 162 mg/dL ($P < 0.001$). In addition, alanine aminotransferase (ALT) levels significantly decreased from 28 U/L to 25 U/L ($P = 0.002$), and alkaline phosphatase (ALP) levels decreased from 74 U/L to 62 U/L ($P < 0.001$), suggesting favorable effects on hepatobiliary parameters. In contrast, no significant changes were observed in total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), aspartate aminotransferase (AST), or serum creatinine (Cre). Furthermore, no serious adverse events or treatment discontinuations associated with dose escalation were observed.

These findings suggest that dose escalation of pemafibrate XR to 0.4 mg is an effective and well-tolerated therapeutic strategy for patients with hypertriglyceridemia, providing real-world evidence for its clinical utility.

Keywords: Dyslipidemia, pemafibrate, extended-release formulation
