HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	高中性脂肪血症合併2型糖尿病におけるペマフィブラートの効果に関する検討 ： 前向き観察研究
Author(s)	鬼頭, 健一
Description	配架番号：2740
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15241号
Issue Date	2022-12-26
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15241
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88258
Type	doctoral thesis
File Information	KITO_Kenichi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病における ペマフィブラートの効果に関する検討 -前向き観察研究- （Effect of pemafibrate on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a multicenter prospective observational study）

2022 年 12 月

北　海　道　大　学

鬼　頭　健　一

学　位　論　文

高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病における ペマフィブラートの効果に関する検討 -前向き観察研究- （Effect of pemafibrate on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a multicenter prospective observational study）

2022 年 12 月

北　海　道　大　学

鬼　頭　健　一

目次

発表論文目録および学会発表目録……1
1. 要旨……3
2. 略語表……6
3. 緒言……8
4. 方法……11
4.1. 試験薬……11
4.2. 対象……12
4.3. 研究プロトコール……13
4.4. 目標症例数の設定……15
4.5. 評価項目……16
4.6. 血液生化学分析……17
4.7. 統計学的解析……18
5. 結果……19
5.1.1. 患者背景……19
5.1.2. TG、HDL-C の変化……25
5.1.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化……29
5.2.1. 患者背景（サブグループ解析：ペマ新規群 対 無治療群）…40
5.2.2. TG、HDL-C の変化（ペマ新規群 対 無治療群）……46
5.2.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化
（ペマ新規群 対 無治療群）……49
5.3.1. 患者背景（サブグループ解析：ペマ切替群 対 継続群）……60
5.3.2. TG、HDL-C の変化（ペマ切替群 対 継続群）……66
5.3.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化
（ペマ切替群 対 継続群）……69
5.4. TG、HDL-C の変化量に影響を与える因子の検討……80
5.4.1. TG の変化量に影響を与える因子（ペマ新規群）……81
5.4.2. TG の変化量に影響を与える因子（ペマ切替群）……83
5.4.3. HDL-C の変化量に影響を与える因子（ペマ新規群）……85
5.4.4. HDL-C の変化量に影響を与える因子（ペマ切替群）……86
5.5.1. 患者背景(併存疾患、内服薬による調整後）……89
5.5.2. TG、HDL-C の変化(併存疾患、内服薬による調整後）……92
5.5.3. 患者背景
（併存疾患、内服薬による調整後：ペマ新規群 対 無治療群）･95

5.5.4. TG、HDL-C の変化
(併存疾患、内服薬による調整後：ペマ新規群 対 無治療群)・ 98
5.6. 有害事象・・ 101
6. 考察・・ 102
7. 結論・・ 105
8. 謝辞・・ 106
9. 利益相反・・・ 107
10. 引用文献・・ 108

発表論文目録および学会発表目録

本研究は下記の論文として投稿した。

1. Kito K, Nomoto H, Sakuma I, Nakamura A, Cho KY, Kameda H, Miya A, Omori K, Yanagiya S, Handa T, Taneda S, Takeuchi J, Nagai S, Yamashita K, Kurihara Y, Atsumi T, Miyoshi H.
   Effects of pemafibrate on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a multicenter prospective observational study. Submitted.

本研究は下記の学会で発表した。

1. 鬼頭健一、野本博司、佐久間一郎、山下久美子、栁谷真吾、曺圭龍、亀田啓、中村昭伸、渥美達也、三好秀明「高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病におけるペマフィブラートの肝機能改善効果」第54回日本糖尿病学会北海道地方会、オンライン開催、2020 年 11 月 8 日

2. 鬼頭健一、野本博司、佐久間一郎、山下久美子、栁谷真吾、曺圭龍、半田喬久、中村昭伸、渥美達也、三好秀明「高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病におけるペマフィブラートの効果-前向きコホート研究-」第 55 回日本糖尿病学会北海道地方会、オンライン開催、2021 年 10 月 31 日

3. Kito K, Nomoto H, Sakuma I, Nakamura A, Cho KY, Yanagiya S, Handa T, Manda N, Takeuchi J, Nagai S, Atsumi T, Miyoshi H. Effects of pemafibrate on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia. International Diabetes Federation virtual congress, online, December 6 - 11, 2021

4. 鬼頭健一、野本博司、佐久間一郎、曺圭龍、山下久美子、家坂光、大江悠希、山内

裕貴、半田喬久、川田晋一郎、土田和久、柴山唯、大森一乃、大場知穂、宮愛香、亀田啓、竹内淳、永井聡、種田紳二、沖一郎、栗原義夫、青木伸、中村昭伸、渥美達也、三好秀明「高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病におけるペマフィブラートの効果-前向きコホート研究-」第 65 回日本糖尿病学会学術集会、神戸、2022 年 5 月 12-14 日

1. 要旨

【背景と目的】

脂質異常症は 2 型糖尿病患者に高頻度に合併し、心血管イベント（cardio vascular disease（CVD））のリスクを上昇させる。CVD は糖尿病患者の主要な死亡原因の一つであり、スタチンによる LDL コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol（LDL-C））低下療法は CVD リスクを 25-35%減少させる。中性脂肪（triglyceride（TG））は CVD の独立したリスク因子として知られ、近年残余リスクの治療対象として注目されている。高 TG 血症治療の第一選択はフィブラート系薬（PPARα（peroxisome proliferator activated receptor alpha）作動薬）である。フィブラート系薬はメタ解析により CVD に対する有効性が示されているが、筋症状、肝機能障害や腎機能障害の副作用が知られている。また、フィブラート系薬とスタチンの併用による横紋筋融解症の副作用が特に腎機能低下者で上昇することはよく知られており、フィブラート系薬は使用しやすい薬剤とは言えない背景がある。

ペマフィブラートは従来のフィブラート系薬よりも PPARα への選択性を高めた新規高 TG 血症治療薬であり、選択的 PPARα モジュレーター（SPPARMα）として、本邦の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版においても PPARα 作動薬とは別にクラス分けされている。約 150 人の脂質異常症患者に対して、低用量フェノフィブラート（錠剤 80mg/日相当）を対照においた、24 週間の本剤の第Ⅲ相臨床試験においては、フェノフィブラートよりも大きな TG 低下作用と HDL コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol（HDL-C））増加作用を示し、期待通りの高い安全性が示された。しかし、実臨床で 2 型糖尿病患者への有効性、安全性を示したデータは少なく、本研究は高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者における有効性、安全性を評価することを目的として立案・実行された。

【対象と方法】

対象は北海道大学病院もしくは北海道内の協力施設に通院中で 20 歳以上の高 TG 血症を合併した 2 型糖尿病患者で、研究デザインは多施設共同前向き観察研究である。

高 TG 血症に対しペマフィブラートを新規開始、または従来のフィブラート系薬からペマフィブラートに変更した患者をペマフィブラート群（以下、ペマ群）とし、従来のフィブラート系薬をそのまま継続した患者、もしくは高 TG 血症を無治療で経過観察した患者を対照群とした。

登録後 0、12、24、52 週に空腹条件下で観察および検査を実施し、臨床検査値の変

化や安全性について、ペマ群と対照群に分けて比較をした。傾向スコアマッチング法を用いて背景因子の調整を行い、主要評価項目は TG ならびに HDL-C の変化量とした。

サブグループ解析として、フィブラート系薬使用歴のない患者に対しペマフィブラート新規投与開始した群（ペマ新規群）と高中性脂肪血症を無治療で経過観察した群（無治療群）の比較、従来のフィブラート系薬（フェノフィブラートもしくはベザフィブラート）からペマフィブラートへ切替えを行なった群（ペマ切替群）と従来のフィブラート系薬を継続した群（継続群）の比較について、同様の解析を行なった。

【結果】

685 名がエントリーし、基準を満たした 650 名が研究に組み入れられた。脱落症例を除き 548 名（ペマ群 275 名、切替群 273 名）で検討した。0 週での年齢、性別、BMI（body mass index）、HbA1c、空腹時血糖値、TG、HDL-C、LDL-C を共変量として傾向スコアマッチングを行い、ペマ群 252 名、対照群 252 名を解析した。研究開始前の患者背景として、年齢、BMI、TG などの臨床検査値について両群で差はなかった。

52 週の結果ではペマ群は対照群と比較し、有意に TG の低下および HDL-C の増加を認めた（TG 変化量 ; ペマ群 −59.6 ± 83.0 mg/dL、対照群 2.1 ± 78.3 mg/dl、P<0.01 : HDL-C 変化量 ; ペマ群 2.0 ± 8.9 mg/dL、対照群 −0.4 ± 6.4 mg/dL、P<0.01）。また、対照群と比較して、ペマ群で RLP-C（remnant-like particle cholesterol）の低下、small dense-LDL（sd-LDL）の指標である LDL/ApoB（apolipoprotein B）、LDL-MI（LDL migration index）の改善を認めたが、空腹時血糖値ならびに HbA1c（glycated hemoglobin）には差がなかった。さらに、ペマ群において肝胆道系酵素の低下、eGFR（estimated glomerular filtration rate）の上昇、尿酸値の上昇を認めた。

サブグループ解析において、無治療群と比較して、ペマ新規群で TG の低下、HDL-C の増加、RLP-C および sd-LDL の低下を認めた。ペマ新規群で肝胆道系酵素の低下を認めたが、eGFR、尿酸値については有意な変化を認めなかった。

また、もう一つのサブグループ解析では、継続群と比較して、ペマ切替群で TG および RLP-C の低下を認めたが HDL-C は差を認めなかった。ペマ切替群では肝胆道系酵素の低下だけではなく eGFR の上昇を認めたが、逆に尿酸値の上昇を認めた。

【考察】

高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者へのペマフィブラート開始により治療変更のない対照と比較し、有意な TG の低下、HDL-C の増加を認めた。さらにレムナント、sd-LDL 指標の改善に加え、肝機能、腎機能の改善、尿酸値の上昇を認めた。サブグルー

プ解析の結果、腎機能の改善と尿酸値の増加は従来のフィブラート系薬からの切り替えにおいて特徴的であった。

ペマフィブラートはこれまでに第Ⅲ相試験で 2 型糖尿病患者を含め高中性脂肪血症に対する効果を示してきたが、本研究は実臨床下で高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者への効果を示した初めての報告であり、ペマフィブラートを用いた大規模な前向き観察研究としても初めての報告である。また、従来のフィブラート系薬からの切替えによる、更なる脂質低下、肝機能改善、腎機能改善効果を前向きに示した初めての報告である。

PPARα の活性化は、脂肪酸β酸化関連酵素やリポ蛋白リパーゼ（LPL）の産生増加と活性亢進により、TG リッチリポ蛋白（triglyceride-rich lipoproteins（TRL））の肝臓での産生低下と血中クリアランス増加により、高 TG 血症および高 RLP-C 血症の改善、さらには動脈効果惹起性が極めて高いとされる sd-LDL を減少させる。ペマフィブラートは、PPARα の選択性が従来のフィブラート系薬より高いことで、その作用が増強する可能性が示唆されており、本研究においても、より大きな脂質や肝機能の改善作用を認めたと考えられる。

フェノフィブラートは血清クレアチニン（Cr）産生の増加、尿細管からの Cr 分泌の阻害により血清 Cr の増加をきたすが、この変化は可逆的であるとされる。また、フェノフィブラートは尿酸トランスポーター1 の阻害により尿中への尿酸排泄を増加させ、血清尿酸値を低下させることが知られている。ペマ新規群で腎機能、尿酸の変化を認めず、ペマ切替群でのみ腎機能の改善と尿酸値の上昇が見られたことから、切替えによるその変化は、ペマフィブラートの作用というよりもフェノフィブラートの中止による変化をみていると考えられた。

本研究の限界としては、オープンラベルの観察研究であったこと、並存疾患治療薬変更については規定がなく、糖尿病治療薬などの変更が脂質代謝に影響した可能性を除外できないこと、また COVID-19 の流行が重なり受診控えなどによる中断が当初の予想より多かったことが挙げられる。

【結論】

本研究は高中性脂肪血症を合併した 2 型糖尿病患者に対し、ペマフィブラートを使用することで、脂質代謝ならびに肝機能が改善することを明らかにした。従来のフィブラート薬からの切替えによっても、さらなる脂質代謝改善や肝機能改善のほか、腎機能改善も期待できるが、尿酸値が増加する可能性がある。ペマフィブラートによる動脈効果惹起性リポ蛋白の強力な低下作用は、動脈硬化性疾患の発症や進展抑制に寄与することが期待され、強力な肝機能改善作用は、将来において脂肪肝改善を期待した使用の可能性も示唆された。

2. 略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
Apo	apolipoprotein
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
CETP	cholesteryl ester transfer protein
CK	creatine kinase
CPI	C-peptide immunoreactivity index
Cre	creatinine
CVD	cardiovascular diseases
DPP-4	dipeptidyl peptide-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FGF-21	fibroblast growth factor
FPG	fasting plasma glucose
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycated hemoglobin
HDL-C	high-density lipoprotein
LDL-C	low-density lipoprotein
LDL-MI	LDL-migration index
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
QOL	quality of life
RLP-C	remnant like particle cholesterol
sd-LDL	small dense-LDL
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2
SU	sulfonylurea

TC	total cholesterol
TG	triglyceride
TRL	triglyceride rich lipoproteins
UA	uric acid
VLDL	very low-density lipoprotein
γGTP	γ-glutamyl trans peptidase

3. 緒言

2 型糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性によるインスリン作用不足により糖、脂質、蛋白質を含むほぼすべての代謝系に異常を来す、全身性の疾患である。糖尿病合併症である細小血管障害・大血管合併症の発症および進展は心血管イベント（cardio vascular disease（CVD））の発症リスクであり（Sarwar N, et al. 2010）、糖尿病患者の死因の大きな部分を占め、死に至らずとも QOL（quality of life）を大きく下げる可能性がある。なかでも脂質異常症は大血管合併症の強力なリスク因子の一つであり、血糖値のみならず血圧、脂質を適切に管理することで CVD や心血管死を減少させることができる（Gaede P, et al. 2008）。

2 型糖尿病は高頻度に脂質異常症を合併するが、特にインスリン抵抗性を背景とした高中性脂肪（triglyceride（TG））血症と低 HDL コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol（HDL-C））血症を特徴とする（Subramanian S, et al. 2011）。インスリン抵抗性により脂肪組織からの脂肪酸放出が増加し（Frayn KN, et al. 1993）、肝臓への遊離脂肪酸の流入増加により、超低密度リポ蛋白（very low-density lipoprotein（VLDL））が過剰産生される。また、インスリン抵抗性は VLDL の産生抑制を阻害し、肝臓での不適切な VLDL 産生により高 TG 血症を引き起こす（Malmstrom R, et al. 1997）。

さらに、インスリン抵抗性に伴うリポ蛋白リパーゼ（lipoprotein lipase（LPL））の活性低下により、VLDL や VLDL レムナントなどの血漿中の TG リッチリポ蛋白（triglyceride-rich lipoproteins（TRL））の分解が低下し、高 TG 血症に加えて高 RLP-C（remnant-like particle cholesterol）血症を呈するようになる。TRL はコレステロールエステル転送蛋白（cholesteryl ester transfer protein（CETP））により HDL 粒子からコレステロールエステルを受け取り、肝性リパーゼによる粒子内 TG の分解亢進により、small dense LDL（small dense low-density lipoprotein（sd-LDL））と呼ばれる超小型で密度の高い LDL コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol（LDL-C））に変化していく（Golay A, et al. 1987）。sd-LDL は血管壁を通過しやすい、被酸化性が高いなどの理由から、通常サイズの LDL-C よりも動脈硬化惹起性が極めて高いとされ、インスリン抵抗性を伴う 2 型糖尿病患者で特に多いことがよく知られている（Berneis KK, et al. 2002）。

LDL-C は冠動脈疾患発症の強いリスク因子であり（Turner RC, et al. 1998）、これまで脂質異常症の治療は LDL-C の低下療法が重要視されてきた。スタチンは LDL-C を低下させることで CVD を 25-35%低下させる（Libby P, et al. 2005）が、スタチン

による介入だけでは CVD を完全に制御することはできず、近年この残余リスクに対する治療目標として、TG が注目されている。TG は冠動脈疾患発症の独立したリスク因子であり、日本人 2 型糖尿病患者を対象に大規模に行われた、糖尿病慢性合併症の大規模前向き調査 JDCS study においては、TG が LDL-C や HbA1c、喫煙や収縮期血圧を上回る冠動脈疾患最大のリスク因子として挙げられた（Sone H, et al. 2011）。

高 TG 血症の薬物療法としては、これまではフィブラート系薬が使用されてきた。フィブラート系薬は peroxisome proliferator activated receptor alpha（PPARα）作動薬であり、脂肪酸β酸化関連酵素の増加による TRL 産生の抑制、LPL 活性の亢進による TRL クリアランスの亢進により、TG の低下作用を示す。前述したインスリン抵抗性に伴う TG 増加機序のちょうど逆向きに作用するように働くため、2 型糖尿病患者でも多用されている。フィブラート系薬においてもメタ解析による CVD 予防効果が示されている（Jun M, et al. 2010）。高 TG 血症薬物療法の第一選択がフィブラート系薬である一方で、フィブラート系薬には肝機能障害（Ginsberg HN, et al. 2010）、腎機能障害（Keech A, et al. 2005）の副作用が知られ、ゲムフィブロジルとセリバスタチンの併用により高頻度に横紋筋融解症の発生が報告された（Jacobson TA, et al. 2009）。こうした背景によりフィブラート系薬は服薬数や腎症などの合併症の多い糖尿病患者で必ずしも使用しやすい薬剤であるとは言い難い。

ペマフィブラートは 2018 年に本邦でも使用開始となった新規高 TG 血症治療薬であり、フィブラート系薬の共通構造であるフィブリン酸に 2-アミノベンゾキサゾール環とフェノキシアルキル鎖を導入することで PPARα の選択性、活性化作用を高めた薬剤である。国内第Ⅲ相試験の結果、ペマフィブラートは微粉化フェノフィブラート 100mg（低用量の錠剤 80mg/日相当）よりも強い TG 低下作用、HDL-C 増加作用を示していた（Ishibashi S, et al. 2016）。また、従来のフィブラート系薬よりも肝機能、腎機能への影響が小さく（Ishibashi S, et al. 2018）、スタチンとの併用試験でも副作用の頻度を増加させなかった（Arai H, et al. 2017）。さらにペマフィブラートは、従来のフィブラート系薬同様、脂質代謝改善のみならず肝脂肪化の改善（Honda Y, et al. 2017）や網膜症の進展抑制（Tomita Y, et al. 2019）など多面的な効果にも期待がもたれている。

ペマフィブラートの第Ⅲ相試験は脂質異常症患者を対象にしており、糖尿病患者を対象にしたものは本研究計画時にはなかったが、その後 2 型糖尿病合併の高中性脂肪血症患者を対象にした第Ⅲ相試験が発表された（Araki E, et al. 2018）。その中で、糖尿病患者においても同様にプラセボに対する有効性と安全性が明らかになったが、実臨床においてペマフィブラートの高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者への効果を大規模に前向きに示した報告は未だない。また、すでにフィブラート系薬で治療中の高中性脂肪血症に対し、ペマフィブラートへ切り替えることにより得られる治療効果の報

告は皆無である。

本研究は実臨床におけるペマフィブラートの高中性脂肪合併 2 型糖尿病への効果、安全性を検証するため、新規の治療開始患者、従来薬からの切替え患者を含めて検討を行うため、計画、実施された。

4. 方法

4.1. 試験薬

本研究の試験薬はパルモディア® 0.1 mg 錠（一般名 ペマフィブラート）である。本薬剤は 2018 年 6 月に処方箋医薬品として薬価収載された。製造および販売元は興和株式会社である。国内臨床試験において、1,418 例中 206 例（14.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、胆石症 20 例（1.4%）、糖尿病 20 例（1.4%）、クレアチンキナーゼ（creatine kinase（CK））上昇 12 例（0.8%）であった。

臨床使用成績は以下が報告されている。TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質異常症患者に本剤 0.2 mg/日（効果不十分の場合、12 週以降に 0.4 mg/日に適宜増量可）を 1 日 2 回に分けて朝夕食前又は食後 52 週間投与したとき、52 週時における空腹時血清 TG のベースライン（249.7±77.5 mg、n＝189）からの変化率は、−45.93±21.84%であった。

4.2. 対象

9 つの医療機関（北海道大学病院、青木内科クリニック、NTT 東日本札幌病院、糖友会栗原内科、さっぽろ糖尿病・甲状腺クリニック、萬田記念病院、保生会沖医院、カレスサッポロ北光記念クリニック、北海道中央労災病院）に通院中の高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者を対象とした。高 TG 血症は空腹時 TG 150 mg/dL 以上又は中性脂肪降下薬による治療を受けているものと定義した。2 型糖尿病は、日本糖尿病学会の定義する糖尿病の診断基準（空腹時血糖値≧ 126 mg/dL、随時血糖値≧ 200 mg/dL、HbA1c（glycated hemoglobin）≧ 6.5%）を満たし、1 型糖尿病、妊娠糖尿病、その他の特定の機序・疾患による糖尿病以外の糖尿病である。選択基準は同意取得時において年齢が 20 歳以上、高中性脂肪血症に対しペマフィブラートを投与予定であり、本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、自由意志による文書同意が得られた患者とした。除外基準は以下の通りである。1）ペマフィブラートの成分に対し過敏症の既往歴がある患者、2）重篤な肝疾患、腎疾患を合併した患者、3）妊婦又は妊娠している可能性のある患者、4）食事療法を遵守できない患者、5）研究責任者又は研究分担者が不適当と判断した患者とした。また対照群として、本研究の参加医療機関に通院中の高 TG 血症合併 2 型糖尿病患者のうち、20 歳以上、高 TG 血症に対し無治療で経過観察、または既存のフィブラートを継続予定の患者を設定してデータを収集し、ペマフィブラート投与予定患者との比較検討を行なった。

4.3. 研究プロトコール

本研究は多施設共同前向き観察研究である。開始日（0 週）、終了日（52 週）と設定し、終了日については 52 週から 64 週を許容範囲とした。同意取得後、適格性の確認後に登録を行い（Visit1）、0 週（Visit2）、12 週（Visit3）、24 週（Visit4）、52 週（Visit5）に空腹状態で採血採尿検査を行った（図１）。カルテの記載に基づき、基本情報（年齢、性別、身長、体重、腹囲、糖尿病の罹病期間、治療法、併存疾患、内服薬、病歴）を収集した。上記の他、安全性評価は研究以外の来院も含めた来院毎に確認し、収集した背景情報や検査結果を症例報告書に記載し、研究事務局に提出した。

また、試験薬、併用薬の中止や減量については、担当医の判断で行われた。なお診療としての治療目標値は日本糖尿病学会のガイドラインでは TG< 150 mg/dL とされる。試験薬であるペマフィブラートについては添付文書に準じて通常 0.1 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与し、症状に応じて 1 日 0.1 mg から 0.4 mg まで調整可能、必要に応じて 1 日 0.1 mg から 0.4 mg までの用量で開始することも可能であった。研究期間中に肝機能障害、腎機能障害、筋痛、CK 上昇など有害事象が発生した際は担当医師の判断で試験薬の減量・中止を行うなど適切に対応することとした。

試験薬以外の評価項目に影響を及ぼす可能性のある高中性脂肪血症以外の脂質異常症、糖尿病、高血圧症に対する治療薬については原則、中止、新規開始、用法・用量の変更について規定を設けず、研究担当医師の判断で適切に対応することとした。

本研究は自主臨床研究として北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認（研究課題番号：自 018-0440。2019 年 6 月 6 日承認）を受け、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）臨床試験登録システム（UMIN Clinical Trials Registry（UMIN-CTR））に登録（登録番号：UMIN000037385）のもと、「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2015 年 4 月 1 日施行）」ならびに関連通知を遵守して実施された。

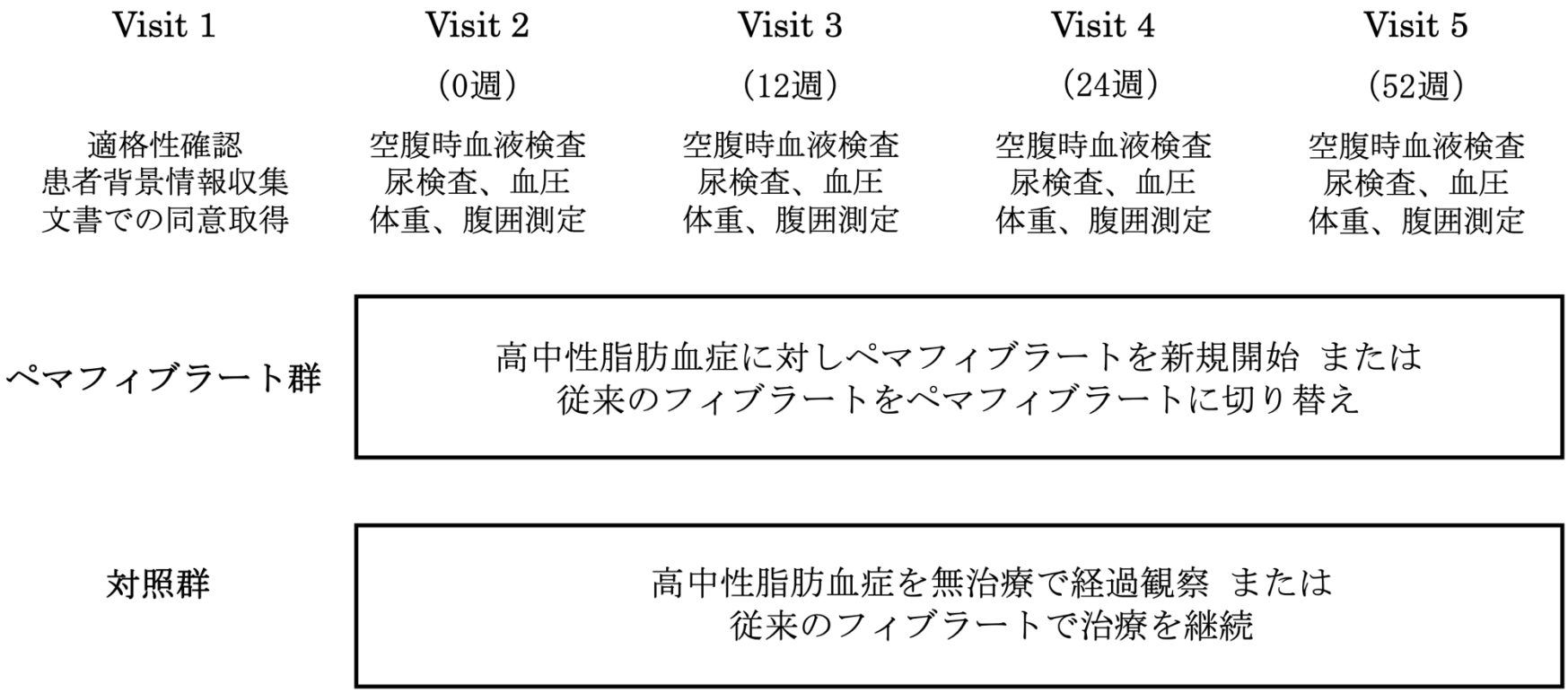

図 1.

研究プロトコール

適格性を確認して文書で同意取得ののち、高中性脂肪血症に対しペマフィブラートを新規開始、または従来のフィブラートをペマフィブラートに切替えた患者をペマフィブラート群とし、52 週間の観察を行った。高中性脂肪血症を無治療で経過観察、または従来のフィブラートで治療を継続し、52 週間の観察を行った患者を対照群とした。

4.4. 目標症例数の設定

目標症例数は各群 300 例、合計 600 例とした。設定根拠として、先行発表（Ishibashi S et al. 2016）から、フェノフィブラート 106.6 mg/日に対するペマフィブラート 0.2 mg/日の TG 低下の差を 6.5 mg/dL、標準偏差を 17.0 mg/dL と仮定し、検出力 90%、両側有意水準 5%の下では 1 群 145 例が必要と算出した。脱落例を 5 人と考慮すると 1 群 150 例、背景を揃えて比較するために傾向スコアマッチング法を用いた検討を行うため、以前の当科での観察研究を参考に倍程度の症例数が必要と考え、両群合計で 600 例を目標症例数とした。

4.5. 評価項目

本研究の主要評価項目はTGおよびHDL-Cの変化量である。副次的評価項目は、1）アポリポ蛋白、RLP-C、sd-LDL指標であるLDL-migration index（LDL-MI）、LDL/ApoB（Apolipoprotein B）を含むTGおよびHDL-C以外の脂質検査、2）肝機能検査、肝脂肪化・肝線維化マーカー、3）腎機能検査、4）体重、BMI（body mass index）、腹囲、血圧、5）空腹時血糖値（fasting plasma glucose（FPG））、HbA1c、インスリン感受性・分泌能検査、以上1）～5）についての変化量とした。主要評価項目の変化について影響した因子についても検討を加えた。

副次的評価として、2つのサブグループに分けて、全体解析と同様の項目について、比較検討を行った。1つは、フィブラート系薬を使用していない高中性脂肪血症患者に対しペマフィブラートを新規開始した群（ペマ新規群）と、高中性脂肪血症を食事・運動療法のみで経過観察した群（無治療群）の比較、もう1つは、従来のフィブラート系薬をペマフィブラートに切替えた群（ペマ切替群）と、従来のフィブラート系薬を継続した群（継続群）の比較検討である。

安全性評価：52週間の観察期間中におきた、薬剤の関与が否定できない検査異常や症候出現に関しては、有害事象として全て報告することとした。

4.6. 血液生化学分析

本研究では、尿検査（蛋白（定性)、尿中アルブミン/クレアチニン)、および空腹時採血にて総コレステロール（total cholesterol（TC))、TG、HDL-C、LDL-C、レムナント様リポ蛋白コレステロール（remnant-like particle cholesterol（RLP-C))、リポ蛋白分画（ポリアクリルアミドゲル（PAGE disc）電気泳動法)、アポリポ蛋白（A1、B、E)、CK、FPG、HbA1c、C ペプチド、アルブミン、AST、ALT、γGTP、ALP、BUN、Cr、eGFR、尿酸（uric acid（UA））を測定するため、一晩絶食後の朝中間尿より尿サンプルを、および静脈穿刺により血液サンプルを採取した。保険請求上、脂質を同時に 4 項目採取できない場合には、LDL-C は Friedewald の計算式を用いて算出してもよいこととした。また、これらの採尿、採血項目は標準的な技術を用いて測定した。

Friedewald 計算式 : LDL-C＝TC－HDL-C－TG/5（Friedewald et al. 1972)。

4.7. 統計学的解析

解析にあたり、すべての比較検討において、傾向スコアマッチング法を用いて背景因子の調整を行うことを事前に決めていた。年齢、性別、BMI、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C を共変量とし、キャリパーを伴う 1：1 最近傍マッチングを用いて調整を行った。キャリパー値は 0.25 に設定した。結果は平均±標準偏差（standard deviation[SD]）として示した。群内における Visit 2（0 週）と Visit 3（12（+3）週）、Visit 2 と Visit 4（24（+6）週）、Visit 2 と Visit 5（52（+12）週）の比較は対応のある t 検定を用いて評価した。群間比較については観察開始時から終了時の変化量を Student の t 検定を用いて検討した。服薬の有無などのカテゴリー変数についてはカイ二乗検定を用いて評価した。主要評価項目および副次評価項目に関するデータの解析は、per-protocol set（PPS）に基づいて行った。検定は両側検定を行い、$P<0.05$ を統計的に有意であるとした。データは、JMP Pro version 16 ソフトウェア（SAS Institute、Cary、NC、USA）を用いて解析した。安全性の評価に関しては、全例を対象として評価した。

5. 結果

5.1.1. 患者背景

685 例がエントリーされたが、ペマ群で 1 例、対照群で 34 例が初回検査時 (Visit2) の空腹時 TG が 150 mg/dL を下回っており除外され、650 例が研究に組入られた。第 1 症例の組み入れは 2019 年 7 月 10 日、最終症例の観察終了は 2022 年 1 月 10 日であった。52 週間の観察期間中に、後述する理由により 102 例（ペマ群 41 例、対照群 61 例）が脱落したため 548 例が有効性に対する解析対象者となった。ペマ群での脱落した 41 例については、12 例が 0 週または 52 週の採血を空腹時で採れず脱落、11 例が通院中断、7 例が転院、6 例が開始後の同意撤回、2 例が服薬中断、1 例が進行癌の診断となり脱落（本剤との関連無しと後に主治医により判断)、1 例が主治医により不適当と判断され脱落、1 例が内服開始後に頭痛の副作用が出現したための中止脱落であった。対照群で脱落した 61 例については、15 例が 0 週または 52 週の採血を空腹時で採れず脱落、17 例が通院中断、17 例が転院、6 例が観察期間中にペマフィブラートが開始され脱落、4 例が開始後の同意撤回、1 例が進行癌の診断となり脱落、1 例が妊娠により脱落となった（図 2)。安全性解析については、全組み入れ患者 650 人に対して行った。

解析対象 548 名の患者背景は表 1、内服薬は表 2 に示す通りであった。年齢、BMI、男女比、血糖コントロールなどの項目で群間の差は見られなかったが、対照群で顕生アルブミン尿を呈する患者が多く、ペマフィブラート群で TG が高値であった。

解析対象 548 名において年齢、性別、BMI、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C を共変量としてペマ群と対照群において傾向スコアマッチングを行い、各群 252 名、計 504 名となった。患者背景の年齢、BMI、男女比など、ほとんどの項目に群間差はなかったが、対照群で顕性アルブミン尿を呈する患者が多かった（表 3)。また、ペマ群でフィブラート系薬、スタチン、SGLT2 阻害薬の使用率が高かった （表 4)。

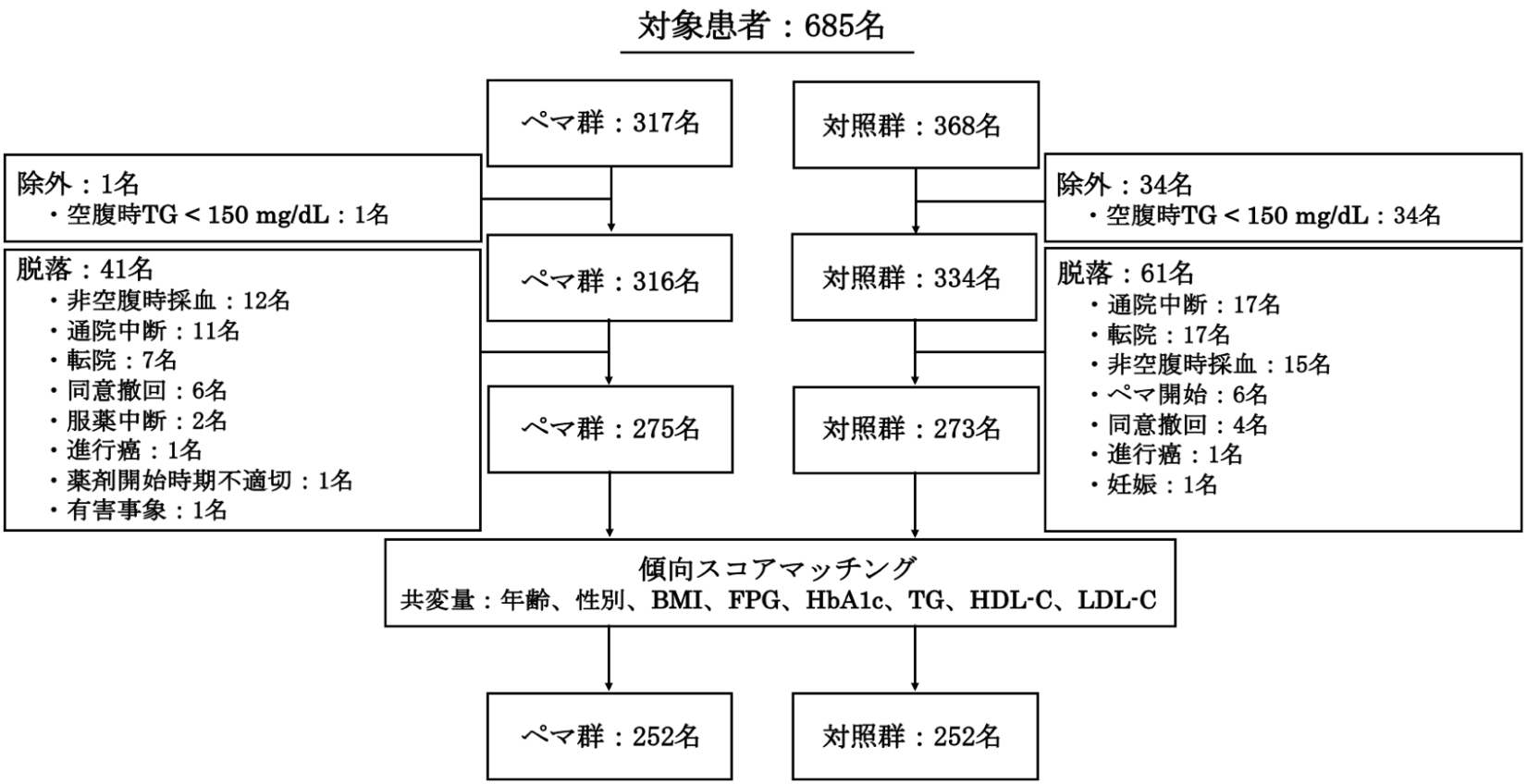

図 2.

研究フローチャート

ペマ群、対照群に対し 52 週間の各治療継続後、548 名に傾向スコアマッチングを施行し、各群 252 名、計 504 名が解析対象となった。

表 1. 患者背景（傾向スコアマッチング前）

	ペマ群 (n=275)	対照群 (n=273)	P 値
年齢 (歳)	60.4 ± 12.5	61.2 ± 11.6	.4363
女性	93 (33.8)	102 (37.4)	.3872
BMI (kg/m^2)	27.4 ± 4.2	27.4 ± 4.4	.9052
腹囲 (cm)	95.8 ± 10.2	95.8 ± 11.4	.9673
収縮期血圧 (mmHg)	130.0 ± 11.7	131.9 ± 16.7	.1290
拡張期血圧 (mmHg)	75.6 ± 11.6	76.4 ± 12.0	.4617
糖尿病罹病期間			
5 年未満	62 (22.6)	68 (24.9)	.5155
5 年以上 15 年未満	114 (41.5)	113 (41.4)	.9881
15 年以上	99 (36.0)	92 (33.7)	.5720
喫煙歴			
現喫煙者	88 (32.0)	69 (25.3)	.0814
元喫煙者	72 (26.2)	75 (27.5)	.7331
飲酒歴	55 (20.0)	61 (22.3)	.5017
糖尿病網膜症	30 (10.9)	35 (12.8)	.4888
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	82 (29.8)	72 (26.4)	.3696
顕性アルブミン尿	13 (4.7)	32 (11.7)	.0025
高血圧症	166 (60.4)	161 (59.0)	.7403
高尿酸血症	58 (21.1)	52 (19.1)	.5504
脂肪肝	76 (27.6)	68 (24.9)	.4681
HbA1c（%）	7.2 ± 0.9	7.1 ± 0.8	.9214
空腹時血糖値（mg/dL）	138.3 ± 34.2	137.7 ± 33.1	.8251
総コレステロール（mg/dL）	184.6 ± 33.0	185.7 ± 35.0	.7007
中性脂肪（mg/dL）	223.7 ± 181.9	192.8 ± 91.6	.0124
HDL コレステロール（mg/dL）	50.9 ± 12.4	51.0 ± 12.7	.9002
LDL コレステロール（mg/dL）	100.4 ± 27.2	103.0 ± 30.9	.3001

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 2. 対象患者の内服薬（傾向スコアマッチング前）

	ペマ群 (n=275)	対照群 (n=273)	P 値
脂質異常症治療薬			
フィブラート系薬	102 (37.1)	78 (28.6)	.0335
フェノフィブラート	68 (24.7)	51 (18.7)	.0857
53.3 mg/日	1 (0.4)	0 (0.0)	
80 mg/日	14 (5.1)	14 (5.1)	
106.6 mg/日	1 (0.4)	1 (0.4)	
160 mg/日	51 (18.6)	35 (12.8)	
200 mg/日	1 (0.4)	1 (0.4)	
ベザフィブラート	34 (12.4)	27 (9.9)	.3568
200 mg/日	9 (3.3)	11 (4.0)	
250 mg/日	1 (0.4)	0 (0.0)	
400 mg/日	24 (8.7)	16 (5.9)	
スタチン	183 (66.6)	155 (56.8)	.0186
エゼチミブ	34 (12.5)	36 (13.2)	.7852
糖尿病治療薬			
メトホルミン	197 (71.6)	178 (65.2)	.1049
DPP-4 阻害薬	134 (50.9)	134 (49.1)	.6692
SGLT2 阻害薬	146 (53.1)	118 (43.2)	.0207
SU 薬	45 (16.4)	45 (16.5)	.9698
インスリン	41 (14.9)	35 (12.8)	.4792
GLP-1 受容体作動薬	28 (10.2)	30 (11.0)	.7587
グリニド薬	12 (4.4)	18 (6.6)	.2498
α-グルコシダーゼ阻害薬	18 (6.6)	11 (4.0)	.1862
チアゾリジン	15 (5.5)	8 (2.9)	.1376
高尿酸血症治療薬	40 (14.6)	32 (11.7)	.3274

表 3. 患者背景（傾向スコアマッチング後）

	ペマ群 (n=252)	対照群 (n=252)	P 値
年齢 (歳)	60.6 ± 12.6	61.3 ± 11.3	.5081
女性	89 (35.3)	90 (35.7)	.9260
BMI (kg/m^2)	27.4 ± 4.1	27.4 ± 4.4	.7756
腹囲 (cm)	95.9 ± 10.2	95.6 ± 11.2	.7711
収縮期血圧 (mmHg)	129.6 ± 11.0	131.8 ± 16.9	.0785
拡張期血圧 (mmHg)	75.4 ± 11.1	76.2 ± 12.2	.4214
糖尿病罹病期間			
5 年未満	57 (22.6)	63 (25.0)	.5313
5 年以上 15 年未満	108 (42.9)	106 (42.1)	.8573
15 年以上	87 (34.5)	83 (32.9)	.7070
喫煙歴			
現喫煙者	78 (31.0)	66 (26.2)	.2376
元喫煙者	63 (25.0)	72 (28.6)	.3663
飲酒歴	46 (18.3)	59 (23.4)	.1545
糖尿病網膜症	26 (10.3)	34 (13.5)	.2721
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	73 (29.0)	68 (27.0)	.6206
顕性アルブミン尿	11 (4.4)	29 (11.5)	.0030
高血圧症	154 (61.1)	150 (59.5)	.7164
高尿酸血症	52 (20.6)	48 (19.0)	.6558
脂肪肝	73 (30.0)	60 (23.8)	.1896
HbA1c（%）	7.1 ± 0.8	7.1 ± 0.8	.8997
空腹時血糖値（mg/dL）	137.8 ± 34.7	136.8 ± 29.9	.7405
総コレステロール（mg/dL）	183.0 ± 31.6	184.7 ± 37.7	.5687
中性脂肪（mg/dL）	194.2 ± 99.3	193.6 ± 92.0	.9503
HDL コレステロール（mg/dL）	50.7 ± 11.4	51.2 ± 12.8	.5936
LDL コレステロール（mg/dL）	102.1 ± 26.5	101.7 ± 30.1	.8764

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 4. 対象患者の内服薬（傾向スコアマッチング後）

	ペマ群 (n=252)	対照群 (n=252)	P 値
脂質異常症治療薬			
フィブラート系薬	97 (38.4)	71 (28.2)	.0140
フェノフィブラート	65 (25.8)	46 (18.3)	.0412
53.3 mg/日	1 (0.4)	0 (0.0)	
80 mg/日	13 (5.2)	14 (5.6)	
106.6 mg/日	1 (0.4)	1 (0.4)	
160 mg/日	49 (19.4)	30 (11.9)	
200 mg/日	1 (0.4)	1 (0.4)	
ベザフィブラート	32 (12.7)	25 (9.9)	.3258
200 mg/日	9 (3.6)	10 (4.0)	
250 mg/日	1 (0.4)	0 (0.0)	
400 mg/日	22 (8.7)	15 (6.0)	
スタチン	172 (68.3)	142 (56.3)	.0058
エゼチミブ	32 (12.8)	34 (13.5)	.8190
糖尿病治療薬			
メトホルミン	178 (70.6)	164 (65.1)	.1825
DPP-4 阻害薬	126 (50.0)	127 (50.4)	.9292
SGLT2 阻害薬	133 (52.8)	109 (43.3)	.0324
SU 薬	38 (15.1)	40 (15.9)	.8059
インスリン	37 (14.7)	33 (13.1)	.6073
GLP-1 受容体作動薬	25 (9.9)	27 (10.7)	.7702
グリニド薬	12 (4.8)	16 (6.3)	.4377
α-グルコシダーゼ阻害薬	17 (6.7)	9 (3.6)	.1076
チアゾリジン	13 (6.7)	9 (3.6)	.1021
高尿酸血症治療薬	34 (13.5)	30 (11.9)	.5934

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

5.1.2. TG、HDL-C の変化

52 週時点で、ペマ群におけるペマフィブラートの内服量は（表 5）のとおりであった。主要評価項目である TG の変化量についてはペマ群 −59.6 ± 83.0 mg/dL、対照群 2.1 ± 78.3 mg/dL（P<.0001、図 3、表 6）、HDL-C の変化量についてはペマ群 2.0 ± 8.9 mg/dL、対照群 −0.4 ± 6.4 mg/dL（P=.0006、図 3、表 6）と、ペマ群で対照群と比較し有意な TG の低下と HDL-C の増加を認めた。

表 5. ペマ群におけるペマフィブラートの内服量（0 週時、52 週時）

用量 (mg/日)	0 週	52 週
0.1	10（4.0）	10（4.0）
0.2	242（96.0）	233（92.4）
0.4	0（0.0）	9（3.6）

データの結果値は人数（%）で示した。

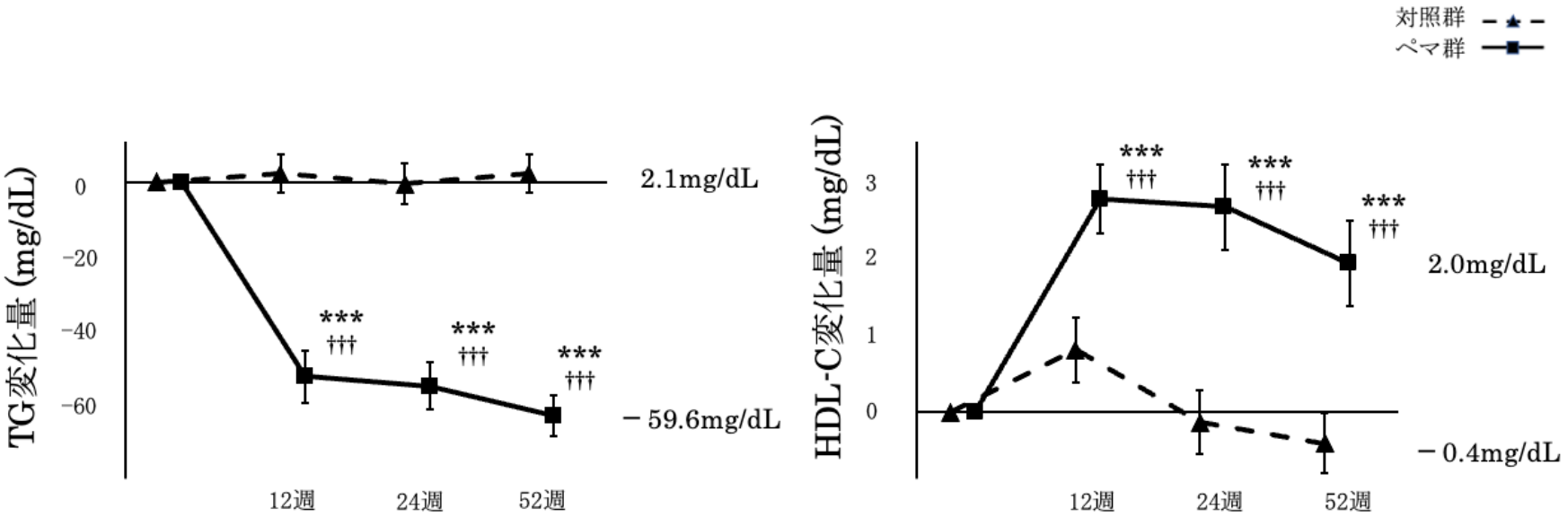

図 3.

2 群における TG、HDL-C の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 6. 2 群における臨床検査値の変化の比較

	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	P 値 （52 週変化量 の群間比較）
臨床検査値		ペマ群（n=252）				対照群（n=252）			
TG (mg/dL)	194.2 ± 99.3	−49.9 (−63.0, −36.8) <.0001	−52.1 (−63.9, −40.2) <.0001	−59.6 (−69.9, −49.3) <.0001	193.6 ± 92.0	2.2 (−7.7, 12.2) .6637	−0.4 (−10.8, 9.9) .9314	2.1 (−7.6, 11.8) .6686	<.0001
HDL-C (mg/dL)	50.7 ± 11.4	2.9 (1.9, 3.8) <.0001	2.7 (1.6, 3.8) <.0001	2.0 (0.9, 3.1) .0005	51.2 ± 12.8	0.8 (−0.1, 1.7) .0540	−0.1 (−1.0, 0.7) .7504	−0.4 (−1.2, 0.4) .3020	.0006

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.1.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化

体重、腹囲、血圧などの診察時検査所見の変化量はペマ群と対照群で有意な差を認めなかった（図 4、表 7）。

脂質代謝検査において、ペマ群で対照群と比較し RLP-C、ApoB、ApoE の低下、ApoA1 の増加を認めた。LDL-C の変化量は両群で有意な差を認めなかったが、sd-LDL の指標である LDL-MI、LDL/ApoB はいずれもペマ群で改善（sd-LDL が低下）していた（図 5、表 8）。

耐糖能検査において、FPG、HbA1c、C ペプチドは両群間で差を認めなかった。インスリン抵抗性の指標である HOMA-CR、分泌能の指標である CPR インデックス（C-peptide immunoreactivity index（CPI））も両群間で有意な差を認めなかった（図 6、表 9）。

肝機能検査において、ペマ群で有意な AST、ALT、γ-GTP、ALP の低下を認めた。ペマ群において肝脂肪化マーカーである Fatty liver index の低下を認めたが、肝線維化の指標である Fib-4 index の有意な変化を認めなかった（図 7 、表 10）。

腎機能検査において、ペマ群で有意な Cre の低下、eGFR の増加を認めた。

また、ペマ群で有意な尿酸値の増加を認めた（図 8 、表 11）。

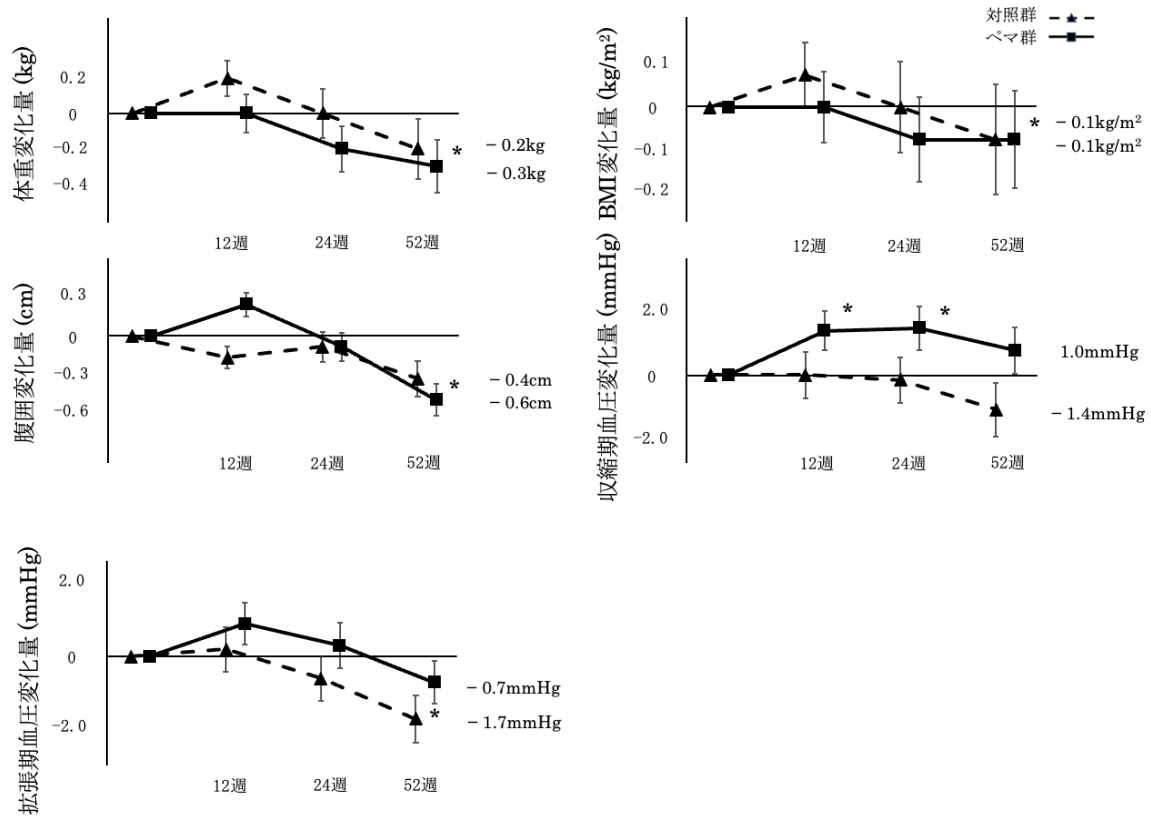

図 4.

2 群における診察時検査所見の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

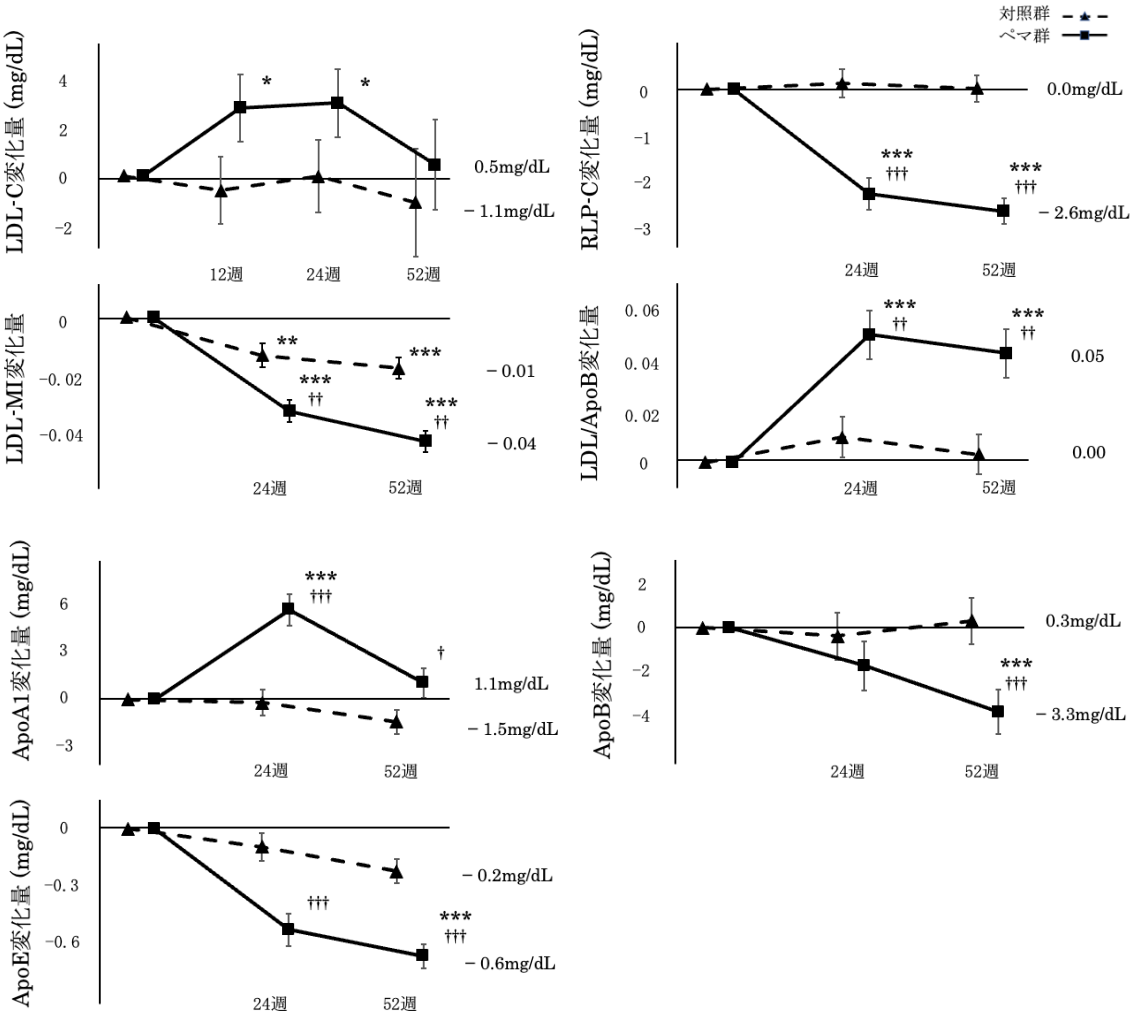

図 5.

2 群における臨床検査値（脂質）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、††P<0.01、†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

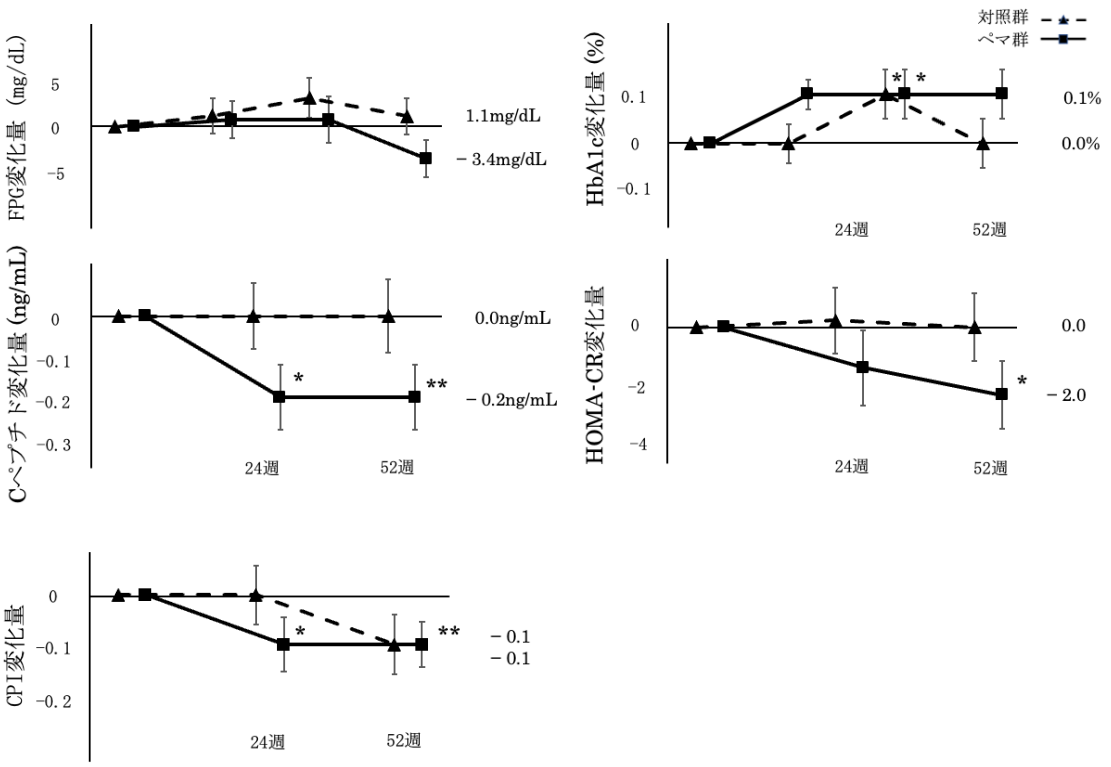

図 6.

2 群における臨床検査値（耐糖能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

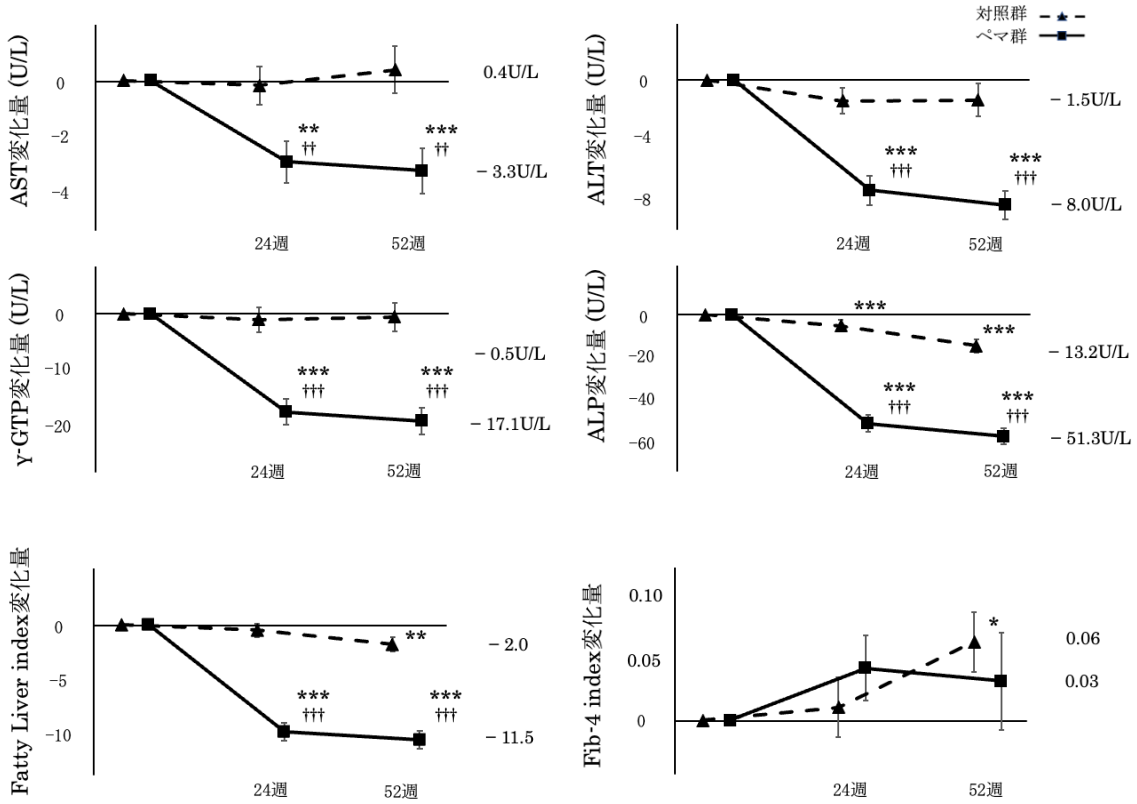

図 7.

2 群における臨床検査値（肝糖能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

††P<0.01、†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

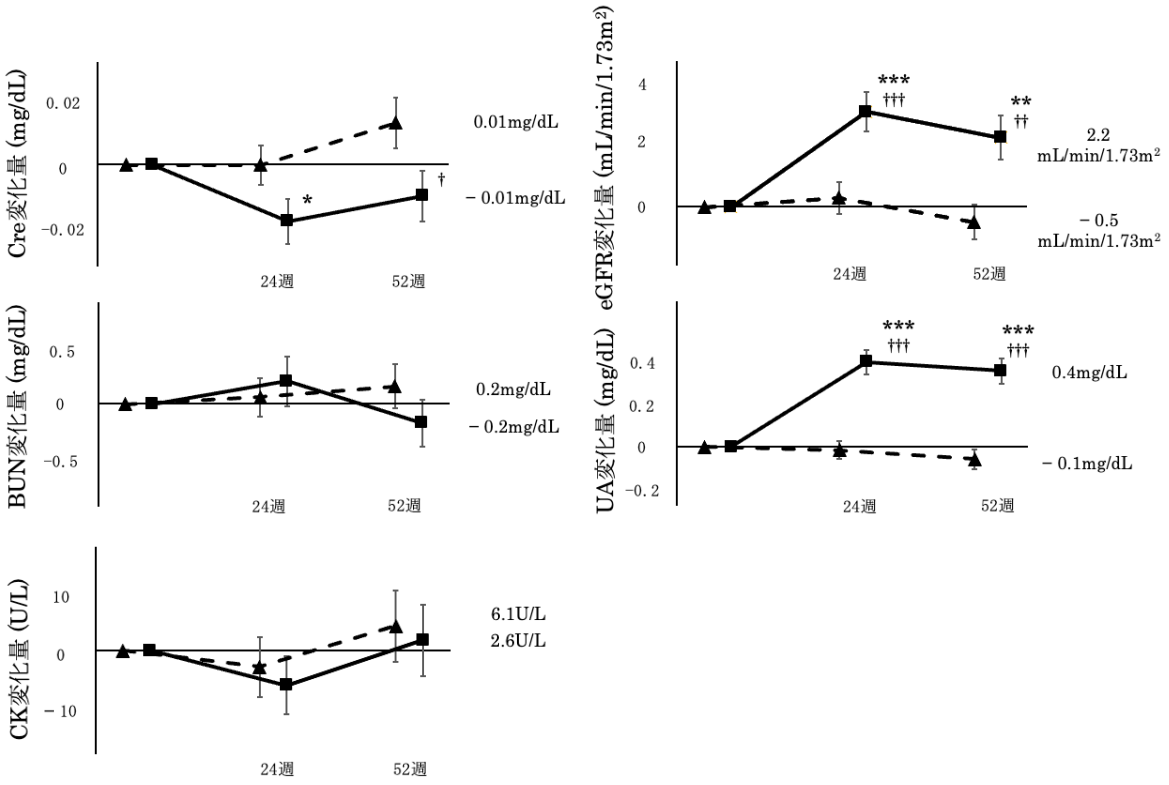

図 8.

2 群における臨床検査値（腎糖能ならびにその他の項目）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、††P<0.01、†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 7. 2 群における診察時検査所見の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
診察時検査所見		ペマ群（n=252）				対照群（n=252）			
体重（kg）	74.6 ± 14.8	0.1 (−0.2, 0.3) .5699	−0.2 (−0.4, 0.1) .1953	−0.3 (−0.6, 0.0) .0376	74.1 ± 15.1	0.2 (−0.1, 0.4) .0988	0.0 (−0.2, 0.3) .7884	−0.2 (−0.5, 0.1) .2195	.6221
BMI (kg/m²)	27.4 ± 4.1	0.0 (−0.1, 0.1) .6186	−0.1 (−0.2, 0.0) .1753	−0.1 (−0.2, 0.0) .0282	27.5 ± 4.4	0.1 (0.0, 0.2) .0965	0.0 (−0.1, 0.1) .6585	−0.1 (−0.2, 0.0) .2177	.5363
腹囲（cm）	95.6 ± 10.2	0.3 (−0.2, 0.8) .1998	−0.1 (−0.7, 0.4) .5925	−0.6 (−1.1, 0.0) .0408	95.6 ± 11.2	−0.2 (−0.6, 0.2) .4570	−0.1 (−0.5, 0.4) .8207	−0.4 (−0.9, 0.1) .0977	.6610
収縮期血圧（mmHg）	129.6 ± 10.9	1.8 (0.3, 3.3) .0224	1.9 (0.1, 3.6) .0332	1.0 (−0.8, 2.8) .2792	131.8 ± 16.9	0.0 (−1.8, 1.8) .9965	−0.2 (−2.0, 1.6) .7992	−1.4 (−3.6, 0.7) .1781	.0841
拡張期血圧（mmHg）	75.4 ± 11.1	0.9 (−0.3, 2.0) .1415	0.3 (−0.9, 1.5) .6319	−0.7 (−1.9, 0.4) .2187	76.2 ± 12.2	0.2 (−1.0, 1.4) .7116	−0.6 (−1.8, 0.6) .3311	−1.7 (−3.0, −0.4) .0115	.2930

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 8. 2 群における臨床検査値（脂質代謝）の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ群（n=252）				対照群（n=252）			
LDL-C (mg/dL)	102.1 ± 26.5	2.7 (0.1, 5.4) .0446	2.9 (0.2, 5.6) .0325	0.5 (−2.2, 3.1) .7363	101.7 ± 15.1	−0.6 (−3.2, 2.1) .6693	0.0 (−2.9, 2.8) .9955	−1.1 (−4.2, 2.0) .5016	.4655
RLP-C (mg/dL)	6.9 ± 5.1		−2.3 (−2.9, −1.5) <.0001	−2.6(−3.2, −2.1) <.0001	7.4 ± 5.4		0.1 (−0.5, 0.7) .6769	0.0 (−0.5, 0.6) .9312	<.0001
ApoA1 (mg/dL)	140.5 ± 22.1		6.0 (4.0, 8.0) <.0001	1.1 (−0.8, 3.1) .0721	142.4 ± 23.2		−0.2 (−1.9, 1.5) .7895	−1.5 (−3.1, 0.1) .2575	.0428
ApoB (mg/dL)	89.8 ± 17.5		−1.5 (−3.4, 0.4) .1193	−3.3 (−5.1, −1.6) .0002	90.5 ± 20.0		−0.3 (−2.2, 1.5) .7215	0.3 (−1.5, 2.1) .7549	.0041
ApoE (mg/dL)	3.7 ± 1.5		−0.5 (−0.6, −0.3) <.0001	−0.6 (−0.8, −0.5) <.0001	3.8 ± 1.5		−0.1 (−0.2, 0.0) .1786	−0.2 (−0.3, −0.1) .0003	<.0001
LDL-MI	0.38 ± 0.04		−0.02 (−0.03, −0.02) <.0001	−0.04 (−0.04, −0.03) <.0001	0.38 ± 0.05		−0.01 (−0.02, 0.00) .0019	−0.01 (−0.02, −0.01) <.0001	<.0001
LDL/ApoB	1.13 ± 0.19		0.06 (0.03, 0.08) <.0001	0.05 (0.03, 0.07) <.0001	1.12 ± 0.18		0.01 (−0.01, 0.03) .2278	0.00 (−0.01, 0.02) .6783	.0013

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 9. 2 群における臨床検査値（耐糖能）の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ群（n=252）				対照群（n=252）			
FPG (mg/dL)	137.8 ± 34.7	0.7 (−3.1, 4.6) .7130	0.7 (−4.1, 5.6) .7658	−3.3 (−7.2, 0.5) .0864	136.8 ± 29.9	1.2 (−2.6, 4.9) .5359	3.0 (−1.2, 7.3) .1566	1.1 (−2.7, 4.9) .5714	.1059
HbA1c (%)	7.1 ± 0.8	0.1 (0.0, 0.2) .0051	0.1 (0.0, 0.2) .0241	0.1 (0.0, 0.2) .1814	7.1 ± 0.8	0.0 (0.0, 0.1) .1033	0.1 (0.0, 0.2) .0319	0.0 (−0.1, 0.1) .4930	.1524
C ペプチド (ng/mL)	2.8 ± 1.5		−0.2 (−0.4, 0.0) .5925	−0.2 (−0.4, −0.1) .0408	2.7 ± 1.5		0.0 (−0.2, 0.1) .8207	0.0 (−0.2, 0.1) .6767	.1454
HOMA-CR	25.3 ± 17.4		−1.2 (−3.5, 0.9) .2566	−2.0 (−4.0, 0.0) .0471	24.6 ± 16.7		0.2 (−1.7, 2.1) .8754	0.0 (−1.9, 2.0) .9704	.1502
CPI	2.0 ± 1.0		−0.1 (−0.2, 0.0) .0132	−0.1 (−0.2, 0.0) .0018	2.0 ± 1.1		0.0 (−0.2, 0.1) .5998	−0.1 (−0.2, 0.1) .3738	.2247

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 10. 2 群における臨床検査値（肝機能）の変化量の比較

		24 週での変化量	52 週での変化量		24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ群（n=252）			対照群（n=252）		
AST (U/L)	30.2 ± 15.7	−2.9 (−4.4, −1.4) <.0001	−3.2 (−4.9, −1.7) <.0001	28.3 ± 14.1	−0.1 (−1.5, 1.2) .8009	0.4 (−1.3, 2.1) .6455	.0020
ALT (U/L)	36.4 ± 24.8	−8.0 (−10.1, −5.9) <.0001	−9.1 (−11.1, −7.0) <.0001	33.5 ± 23.3	−1.5 (−3.3, 0.4) .1164	−1.4 (−3.8, 0.9) .2342	<.0001
γGTP (U/L)	52.5 ± 50.0	−15.6 (−19.7, −11.5) <.0001	−17.1 (−21.3, −12.9) <.0001	48.0 ± 36.0	−0.9 (−4.8, 2.9) .6358	−0.5 (−5.0, 4.0) .8267	<.0001
ALP (U/L)	200.8 ± 71.1	−45.7 (−52.7, −38.8) <.0001	−51.3 (−58.1, −44.5) <.0001	219.4 ± 74.9	−4.5 (−9.3, 0.3) .0643	−13.2 (−18.6, 7.7) <.0001	<.0001
Fatty Liver index	62.8 ± 23.8	−10.7 (−12.5, −8.8) <.0001	−11.5 (−13.4, −9.7) <.0001	61.1 ± 26.3	−0.6 (−2.0, 0.6) .2957	−2.0 (−3.5, −0.6) .0056	<.0001
Fib-4 index	1.45 ± 0.84	0.04 (−0.01, 0.09) .0829	0.03 (−0.4, 0.10) .4324	1.42 ± 0.71	0.01 (−0.03, 0.06) .5911	0.06 (0.01, 0.10) .0130	.5020

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 11. 2 群における臨床検査値（腎機能ならびにその他の項目）の変化量の比較

		24 週での変化量	52 週での変化量		24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ群（n=252）			対照群（n=252）		
BUN (mg/dL)	17.1 ± 5.7	0.3 (−0.3, 0.8) .3481	−0.2 (−0.7, 0.3) .4270	17.0 ± 5.7	0.1 (−0.4, 0.5) .7321	0.2 (−0.3, 0.7) .4080	.2517
Cre (mg/dL)	0.88 ± 0.28	−0.02 (−0.03, 0.00) .0232	−0.01 (−0.03, 0.01) .2289	0.89 ± 0.37	0.00 (−0.02, 0.01) .8836	0.01 (0.00, 0.03) .0933	.0419
eGFR (mL/min/1.73m²)	68.0 ± 20.2	3.1 (1.8, 4.3) <.0001	2.2 (0.9, 3.6) .0017	68.6 ± 21.9	0.3 (−0.7, 1.3) .5649	−0.5 (−1.6, 0.6) .3875	.0025
UA (mg/dL)	5.5 ± 1.4	0.5 (0.3, 0.6) <.0001	0.4 (0.3, 0.6) <.0001	5.5 ± 1.4	0.0 (−0.1, 0.1) .6823	−0.1 (−0.2, 0.0) .2254	<.0001
CK (U/L)	117.7 ± 125.8	−8.6 (−22.8, 5.6) .2322	2.6 (−14.9, 20.2) .7669	116.6 ± 122.5	−4.1 (−18.9, 10.5) .5751	6.1 (−11.3, 23.6) .4897	.7814

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.2.1. 患者背景（サブグループ解析：ペマ新規群 対 無治療群）

サブグループ解析としてペマ群 275 名（ペマ新規群 173 名、ペマ切替群 102 名）、対照群 273 名（無治療群 195 名、継続群 78 名）のうち、ペマ新規群と無治療群とで比較検討を行った。年齢、性別、BMI、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C を共変量としてペマ新規群と無治療群において傾向スコアマッチングを行い、各群 151 名、計 302 名となった（図 9）。

傾向スコアマッチング前の患者背景では、年齢、BMI、男女比の群間差はなかったが、ペマ新規群で TG が高値であった。また、ペマ新規群でスタチン、SGLT2 阻害薬の使用率が高く、無治療群で顕生アルブミン尿を呈する患者が多かった（表 12、13）。

傾向スコアマッチング後の患者背景において、年齢、BMI、男女比、TG、HDL-C に群間差はなかったが、無治療群で顕性アルブミン尿を呈する患者が多かった（表 14）。また、ペマ新規群でスタチン、SGLT2 阻害薬の使用率が高かった （表 15）。

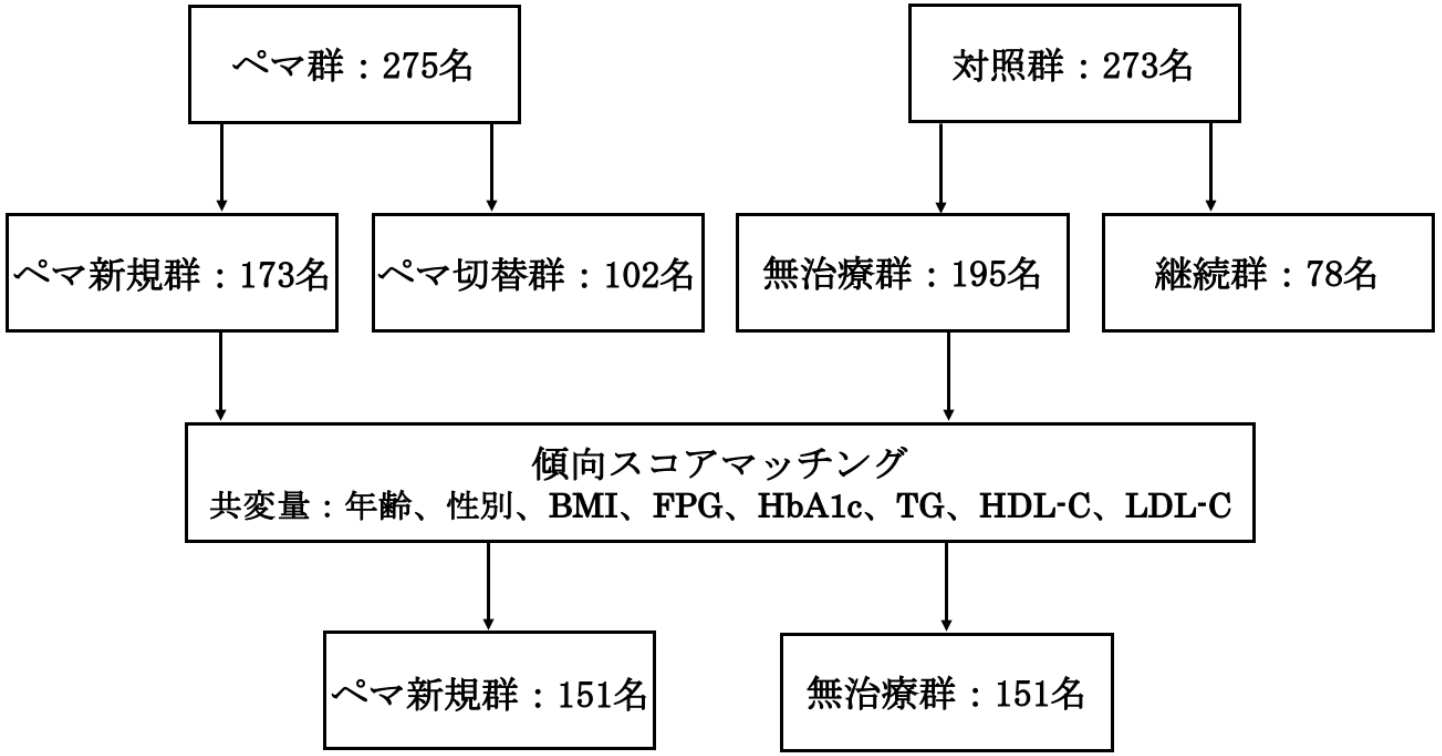

図 9.

研究フローチャート

ペマ新規群 173 名、無治療群 195 名に対し傾向スコアマッチングを施行し、各群 151 名、計 302 名を解析した。

表 12. 患者背景（ペマ新規群対無治療群、傾向スコアマッチング前）

	ペマ新規群 (n=173)	無治療群 (n=195)	P 値
年齢 (歳)	60.8 ± 13.4	61.2 ± 12.2	.7684
女性	60 (34.7)	70 (35.9)	.8082
BMI (kg/m^2)	27.8 ± 4.4	27.5 ± 4.6	.6114
腹囲 (cm)	96.6 ± 10.6	95.7 ± 12.0	.4395
収縮期血圧 (mmHg)	131.7 ± 12.8	133.0 ± 16.4	.4102
拡張期血圧 (mmHg)	75.5 ± 12.4	77.2 ± 12.2	.1820
糖尿病罹病期間			
5 年未満	44 (25.4)	55 (28.2)	.5492
5 年以上 15 年未満	66 (38.2)	71 (36.4)	.7304
15 年以上	63 (36.4)	69 (35.4)	.8369
喫煙歴			
現喫煙者	45 (29.8)	40 (26.5)	.3408
元喫煙者	40 (26.4)	44 (29.1)	.7135
飲酒歴	35 (20.2)	46 (23.6)	.4370
糖尿病網膜症	20 (11.6)	26 (13.3)	.6072
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	60 (34.7)	50 (25.6)	.0587
顕性アルブミン尿	8 (4.6)	27 (13.9)	.0019
高血圧症	110 (63.9)	110 (56.4)	.1608
高尿酸血症	43 (24.9)	41 (21.0)	.3826
脂肪肝	41 (23.7)	44 (22.6)	.7965
HbA1c（%）	7.2 ± 0.9	7.2 ± 0.9	.7976
空腹時血糖値（mg/dL）	141.3 ± 39.1	139.7 ± 34.2	.6751
総コレステロール（mg/dL）	187.8 ± 35.9	188.0 ± 35.3	.9529
中性脂肪（mg/dL）	255.9 ± 212.3	208.8 ± 88.8	.0072
HDL コレステロール（mg/dL）	51.0 ± 12.0	49.9 ± 12.1	.3720
LDL コレステロール（mg/dL）	101.0 ± 28.1	104.5 ± 31.8	.2585

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 13. 対象患者の内服薬（ペマ新規群対無治療群、傾向スコアマッチング前）

	ペマ新規群 (n=151)	無治療群 (n=151)	P 値
脂質異常症治療薬			
スタチン	119 (68.8)	114 (58.4)	.0398
エゼチミブ	18 (10.5)	22 (11.3)	.7887
糖尿病治療薬			
メトホルミン	118 (68.2)	121 (62.1)	.2161
DPP-4 阻害薬	89 (51.5)	87 (44.6)	.1904
SGLT2 阻害薬	87 (50.3)	75 (38.5)	.0224
SU 薬	24 (13.9)	34 (17.4)	.3478
インスリン	30 (17.3)	24 (12.3)	.1735
GLP-1 受容体作動薬	13 (7.5)	22 (11.3)	.2158
グリニド薬	7 (4.1)	15 (7.7)	.1356
α-グルコシダーゼ阻害薬	11 (6.4)	7 (3.6)	.2186
チアゾリジン	6 (3.5)	4 (2.1)	.4038
高尿酸血症治療薬	30 (15.0)	25 (12.8)	.2252

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 14. 患者背景（ペマ新規群対無治療群、傾向スコアマッチング後）

	ペマ新規群 (n=151)	無治療群 (n=151)	P 値
年齢 (歳)	60.9 ± 13.6	61.6 ± 12.6	.6330
女性	55 (36.4)	50 (33.3)	.5457
BMI (kg/m^2)	27.8 ± 4.4	27.3 ± 4.4	.3549
腹囲 (cm)	96.8 ± 10.7	95.0 ± 11.2	.1818
収縮期血圧 (mmHg)	131.6 ± 11.6	132.6 ± 16.9	.4679
拡張期血圧 (mmHg)	74.5 ± 11.8	77.0 ± 12.0	.0766
糖尿病罹病期間			
5 年未満	37 (24.5)	42 (27.2)	.5126
5 年以上 15 年未満	60 (39.7)	57 (37.7)	.7231
15 年以上	54 (35.8)	52 (34.4)	.8094
喫煙歴			
現喫煙者	45 (29.8)	40 (26.5)	.5222
元喫煙者	40 (26.4)	44 (29.1)	.6074
飲酒歴	32 (21.2)	40 (26.5)	.2796
糖尿病網膜症	17 (14.6)	22 (14.6)	.3903
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	50 (33.1)	39 (25.8)	.1646
顕性アルブミン尿	7 (4.6)	21 (13.9)	.0046
高血圧症	94 (62.2)	90 (59.6)	.6371
高尿酸血症	36 (23.8)	31 (20.5)	.4885
脂肪肝	38 (25.2)	34 (22.5)	.5890
HbA1c（%）	7.2 ± 0.9	7.2 ± 0.8	.8427
空腹時血糖値（mg/dL）	139.6 ± 38.3	139.7 ± 34.9	.9887
総コレステロール（mg/dL）	184.4 ± 33.7	185.2 ± 33.6	.8349
中性脂肪（mg/dL）	208.1 ± 88.8	211.5 ± 89.4	.7426
HDL コレステロール（mg/dL）	50.8 ± 11.0	50.4 ± 11.8	.7510
LDL コレステロール（mg/dL）	102.4 ± 27.7	100.6 ± 28.7	.5932

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 15. 対象患者の内服薬（ペマ新規群対無治療群、傾向スコアマッチング後）

	ペマ新規群 (n=151)	無治療群 (n=151)	P 値
脂質異常症治療薬			
スタチン	106 (70.2)	88 (58.3)	.0304
エゼチミブ	17 (11.3)	21 (13.9)	.5010
糖尿病治療薬			
メトホルミン	102 (67.6)	95 (62.9)	.3975
DPP-4 阻害薬	75 (49.7)	68 (45.0)	.4197
SGLT2 阻害薬	76 (50.3)	56 (37.1)	.0201
SU 薬	20 (13.2)	27 (17.9)	.2657
インスリン	27 (17.9)	17 (11.3)	.1016
GLP-1 受容体作動薬	10 (6.6)	18 (11.9)	.1102
グリニド薬	6 (4.0)	12 (7.9)	.1411
α-グルコシダーゼ阻害薬	8 (5.3)	4 (2.6)	.2343
チアゾリジン	5 (3.3)	3 (2.0)	.4713
高尿酸血症治療薬	23 (15.2)	17 (11.3)	.3076

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

5.2.2. TG、HDL-C の変化（ペマ新規群 対 無治療群）

TG の変化量はペマ新規群 −75.6 ± 76.5 mg/dL、無治療群 −0.3 ± 85.0 mg/dL（P < .0001、図 10、表 16）、HDL-C の変化量についてはペマ新規群 2.9 ± 8.8 mg/dL、無治療群 0.0 ± 6.1 mg/dL（P = 0.009、図 10、表 16）と、ペマ新規群で無治療群と比較し有意な TG の低下と HDL-C の増加を認めた。

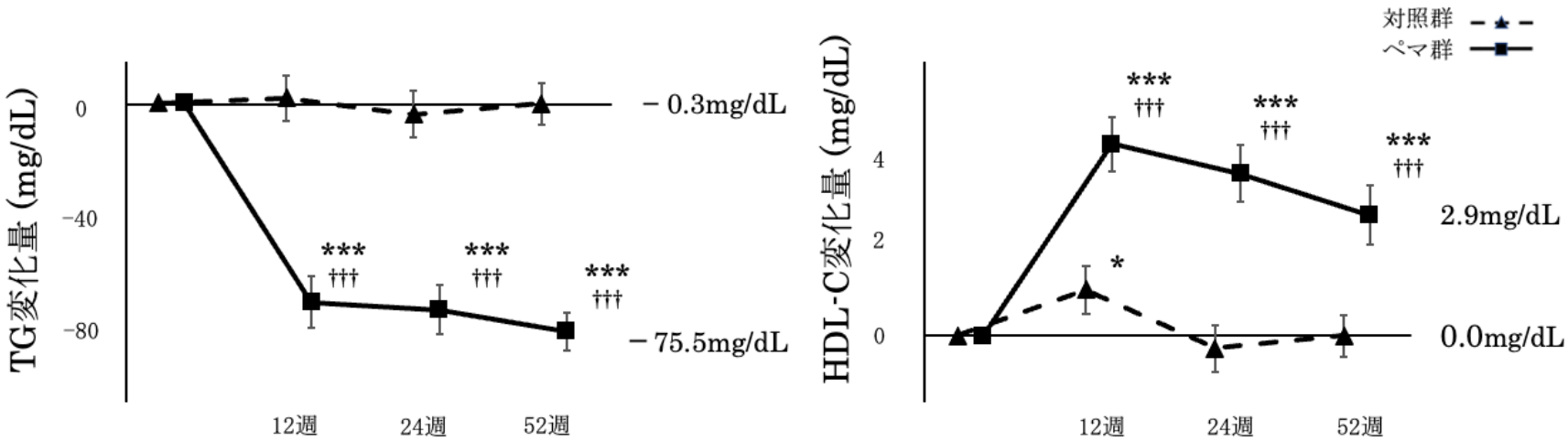

図 10.

ペマ新規群、無治療群における TG、HDL-C の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 16. ペマ新規群、無治療群における臨床検査値の変化の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ新規群（n=151）				無治療群（n=151）			
TG (mg/dL)	208.1 ± 88.8	−65.8 (−82.6, −49.0) <.0001	−68.4 (−84.4, −52.3) <.0001	−75.5 (−87.8, −63.2) <.0001	211.5 ± 89.4	1.6 (−13.1, 16.4) .8270	−3.7 (−19.0, 11.7) .6378	−0.3 (−14.0, 13.4) .9672	<.0001
HDL-C (mg/dL)	50.8 ± 11.0	4.6 (3.3, 5.9) <.0001	3.9 (2.5, 5.2) <.0001	2.9 (1.5, 4.3) .0005	50.4 ± 11.8	1.1 (0.0, 2.3) .0441	−0.3 (−1.5, 0.8) .5279	0.0 (−1.0, 1.0) .9680	.0009

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.2.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化（ペマ新規群 対無治療群）

体重、腹囲、血圧などの診察時検査所見の変化量はペマ新規群と無治療群で有意な差を認めなかった（図 11、表 17）。

脂質代謝検査において、ペマ新規群で無治療群と比較し RLP-C、ApoB、ApoE の低下、ApoA1 の増加を認めた。LDL-C の変化量は両群で有意な差を認めなかったが、sd-LDL の指標である LDL-MI、LDL/ApoB はいずれもペマ新規群で改善していた（図 12、表 18）。

耐糖能検査において、FPG、HbA1c、C ペプチドは両群間で差を認めなかった。インスリン抵抗性の指標である HOMA-CR、分泌能の指標である CPI も両群間で有意な差を認めなかった（図 13、表 19）。

肝機能検査において、ペマ新規群で有意な AST、ALT、γ-GTP、ALP の低下を認めた。ペマ群において肝脂肪化の指標である Fatty liver index の低下を認めたが、肝線維化の指標である Fib-4 index の有意な変化を認めなかった（図 14、表 20）。

腎機能検査において、ペマ新規群で有意な Cre、eGFR の変化を認めなかった。また、尿酸値についても有意な変化を認めなかった（図 15、表 21）。

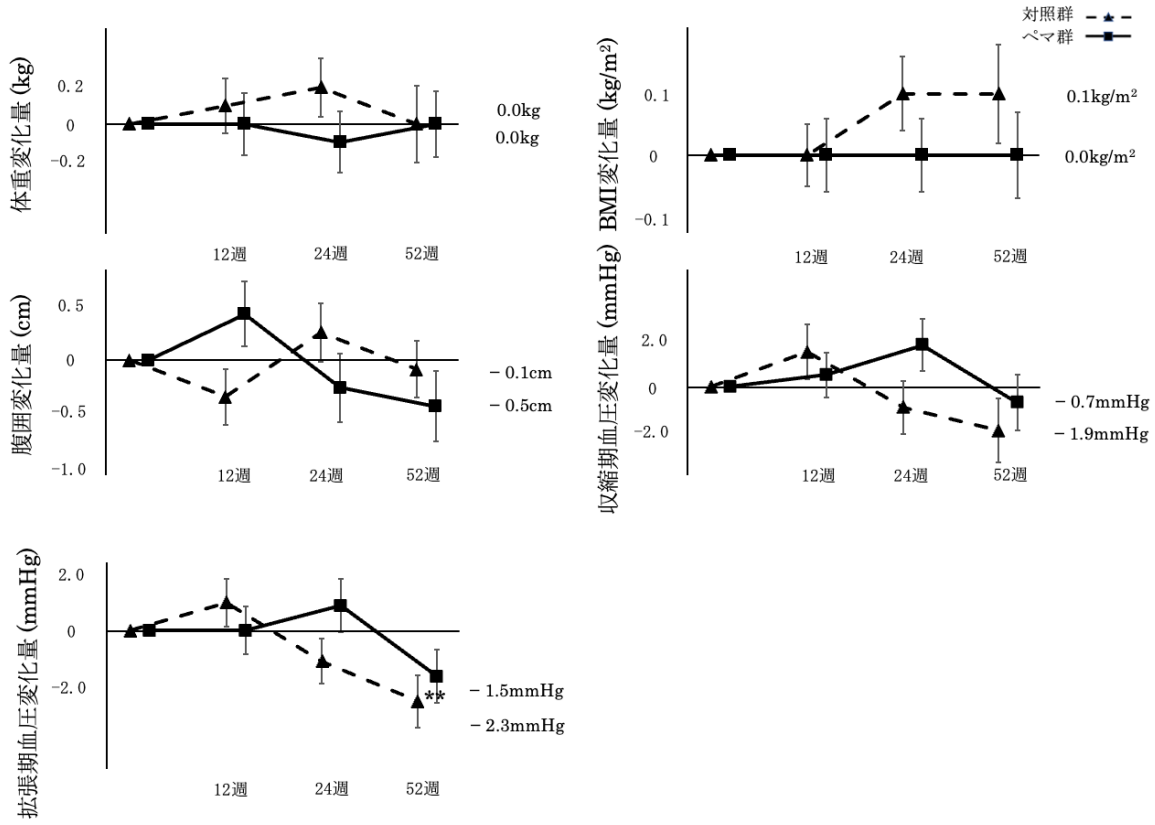

図 11.

ペマ新規群、無治療群における診察時検査所見の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

**P<0.01、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

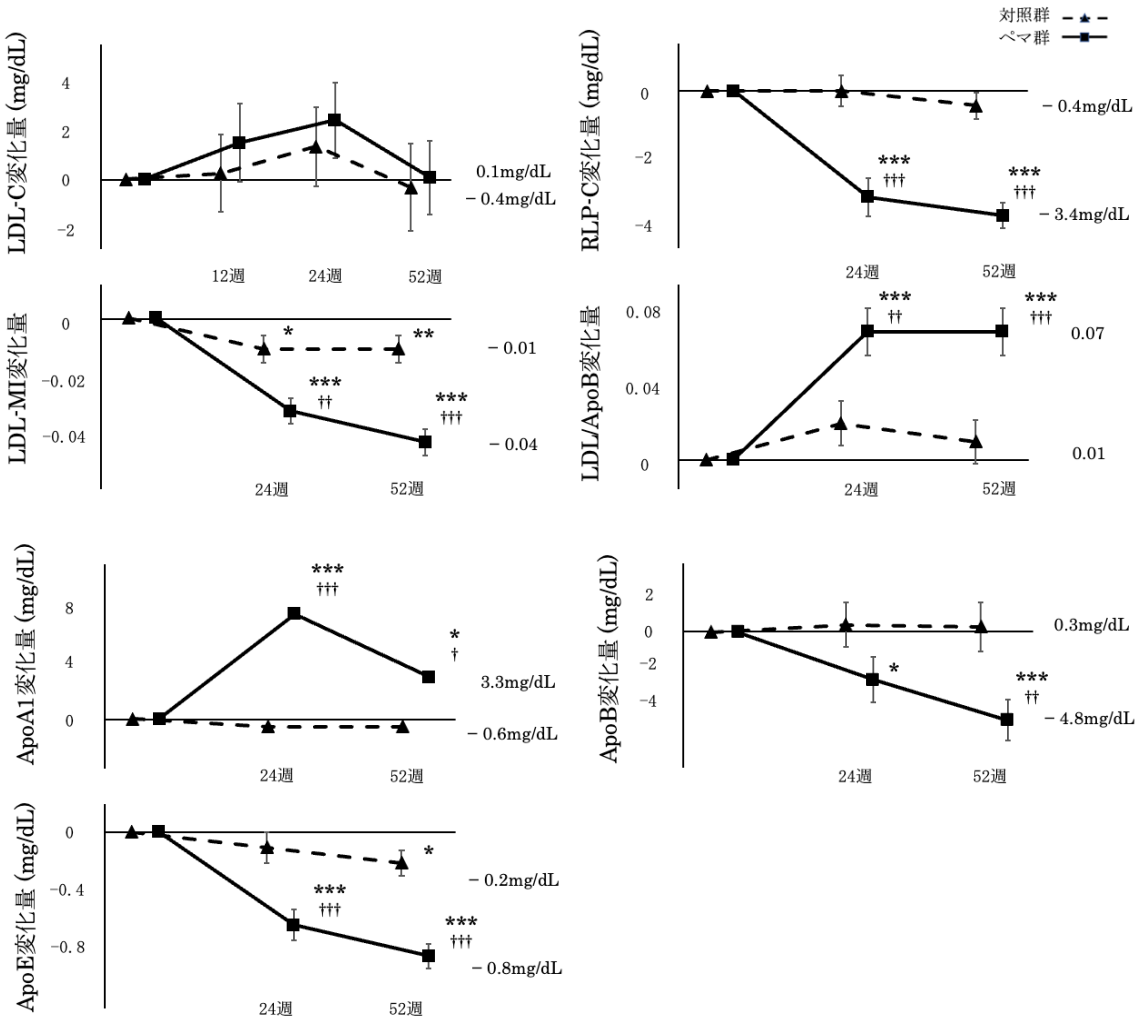

図 12.

ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（脂質）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、††P<0.01、†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

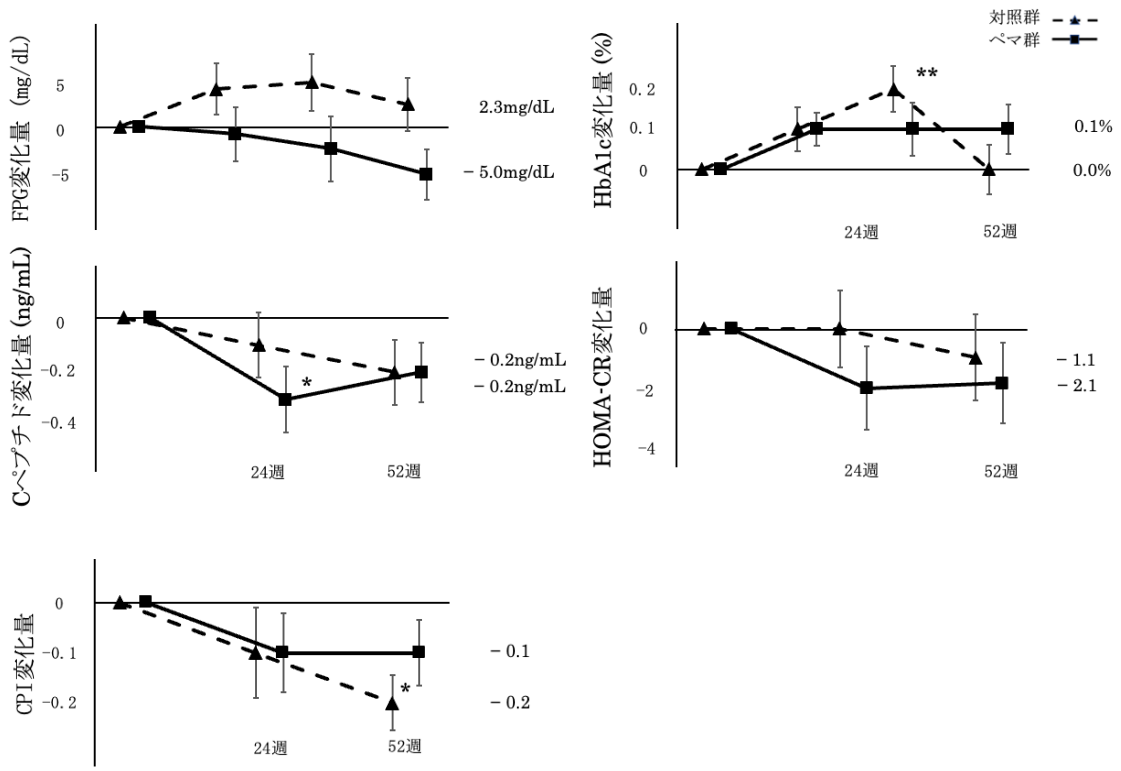

図 13.

ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（耐糖能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

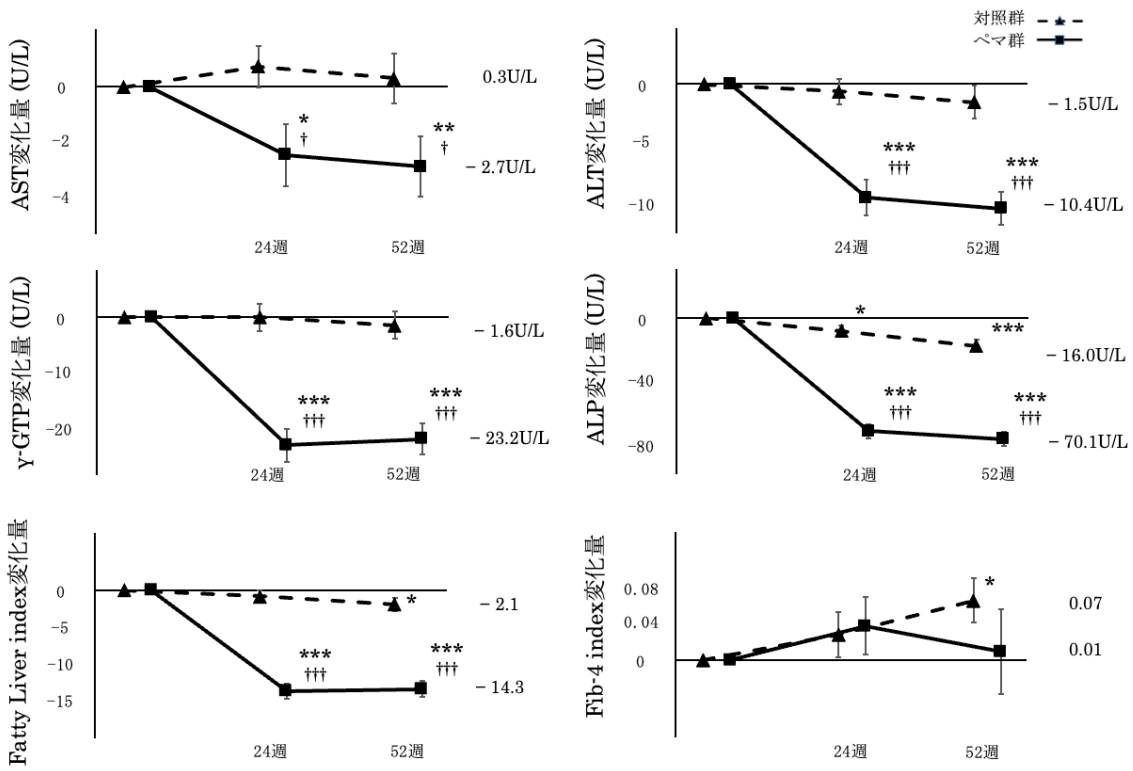

図 14.

ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（肝機能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

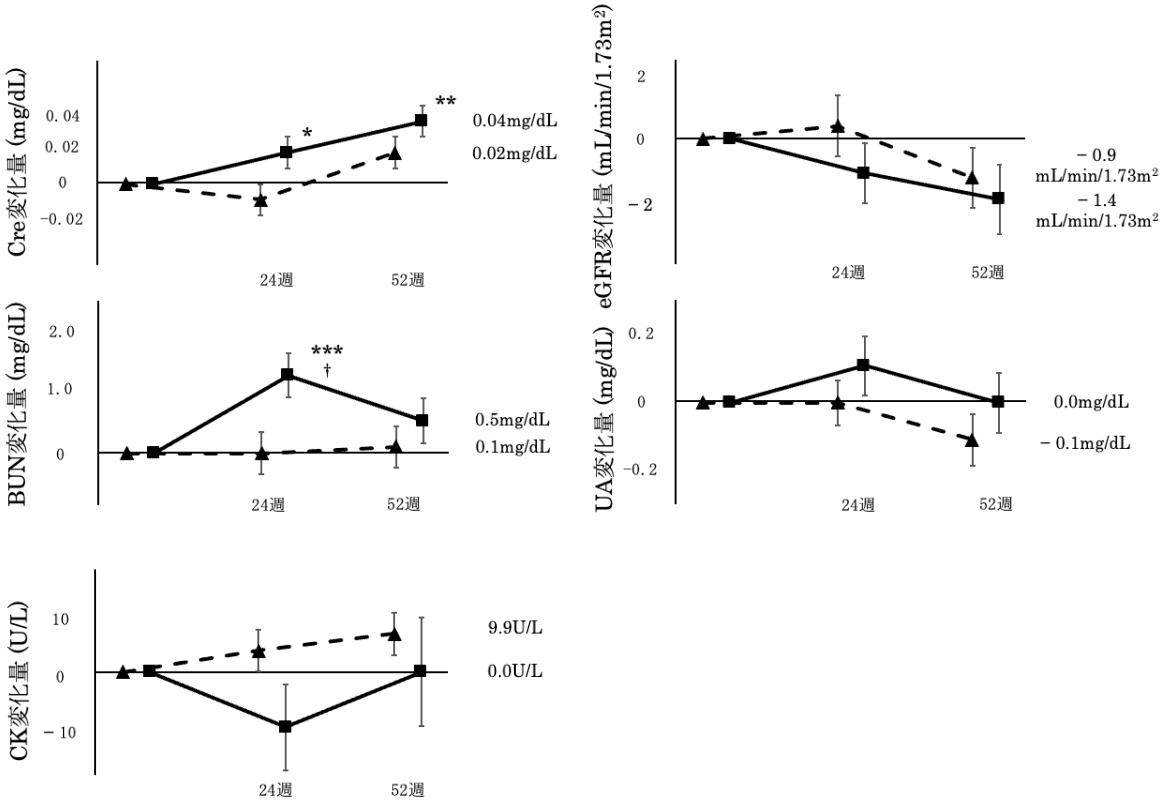

図 15.

ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（腎機能ならびにその他の項目）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 17. ペマ新規群、無治療群における診察時検査所見の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
診察時検査所見		ペマ新規群（n=151）				対照群（n=151）			
体重（kg）	75.0 ± 15.1	0.0 (−0.4, 0.3) .8627	−0.1 (−0.4, 0.3) .6312	0.0 (−0.4, 0.4) .9881	73.5 ± 15.4	0.1 (−0.2, 0.4) .4979	0.2 (−0.2, 0.5) .3079	0.0 (−0.4, 0.4) .9642	.9650
BMI (kg/m²)	27.8 ± 4.4	0.0 (−0.1, 0.1) .8080	0.0 (−0.2, 0.1) .5941	0.0 (−0.1, 0.1) .9296	27.3 ± 4.4	0.0 (−0.1, 0.1) .5116	0.1 (−0.1, 0.2) .2656	0.1 (−0.1, 0.2) .9786	.9373
腹囲（cm）	96.7 ± 10.7	0.5 (−0.2, 1.2) .1863	−0.3 (−1.0, 0.4) .4479	−0.5 (−1.2, 0.3) .2140	95.0 ± 11.2	−0.4 (−1.0, 0.2) .1847	0.3 (−0.3, 1.0) .3319	−0.1 (−0.7, 0.5) .7088	.4695
収縮期血圧（mmHg）	131.4 ± 11.6	0.5 (−1.4, 2.4) .6319	1.8 (−0.4, 4.0) .1073	−0.7 (−2.9, 1.5) .5127	132.6 ± 16.9	1.5 (−0.9, 3.8) .2230	−0.9 (−3.1, 1.4) .4257	−1.9 (−4.7, 0.8) .1565	.4884
拡張期血圧（mmHg）	74.5 ± 11.8	0.0 (−1.5, 1.5) .9505	0.8 (−0.9, 2.5) .3728	−1.5 (−3.2, 0.2) .0871	77.0 ± 12.0	0.9 (−0.6, 2.4) .2365	−1.0 (−2.5, 0.4) .1535	−2.3 (−4.0, −0.6) .0074	.4912

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 18. ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（脂質代謝）の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ新規群（n=151）				対照群（n=151）			
LDL-C (mg/dL)	102.4 ± 27.7	1.8 (−2.0, 5.6) .3495	2.9 (−0.7, 6.6) .1166	0.1 (−3.5, 3.6) .9738	100.6 ± 28.6	0.3 (−3.5, 4.0) .8947	1.6 (−2.3, 5.4) .4197	−0.4 (−4.7, 3.8) .8467	.8656
RLP-C (mg/dL)	7.4 ± 5.0		−2.9 (−3.9, −1.9) <.0001	−3.4 (−4.1, −2.7) <.0001	8.2 ± 5.3		0.0 (−0.8, 0.8) .9896	−0.4 (−1.1, 0.3) .3028	<.0001
ApoA1 (mg/dL)	138.1 ± 20.8		8.3 (5.9, 10.8) <.0001	3.3 (0.8, 5.8) .0110	140.7 ± 20.7		−0.6 (−2.9, 1.6) .5908	−0.6 (−2.9, 1.6) .5870	.0227
ApoB (mg/dL)	90.1 ± 17.3		−2.6 (−5.0, −0.2) .0371	−4.8 (−7.0, −2.7) <.0001	91.5 ± 18.9		0.4 (−2.0, 2.8) .7439	0.3 (−2.4, 3.0) .8187	.0033
ApoE (mg/dL)	3.8 ± 1.6		−0.6 (−0.8, −0.4) <.0001	−0.8 (−1.0, −0.7) <.0001	3.5 ± 1.4		−0.1 (−0.3, 0.1) .1786	−0.2 (−0.3, 0.0) .0316	<.0001
LDL-MI	0.39 ± 0.05		−0.03 (−0.04, −0.02) <.0001	−0.04 (−0.05, −0.04) <.0001	0.38 ± 0.04		−0.01 (−0.02, 0.00) .0156	−0.01 (−0.02, −0.01) .0014	<.0001
LDL/ApoB	1.13 ± 0.20		0.07 (0.05, 0.10) <.0001	0.07 (0.04, 0.09) <.0001	1.10 ± 0.18		0.02 (−0.01, 0.04) .1717	0.01 (−0.02, 0.03) .5920	.0004

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 19. ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（耐糖能）の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ新規群（n=151）				対照群（n=151）			
FPG (mg/dL)	139.6 ± 38.3	−0.8 (−6.4, 4.7) .7688	−2.3 (−9.0, 4.4) .5021	−5.0 (−10.2, 0.2) .0571	139.7 ± 34.9	3.9 (−1.4, 9.2) .1522	4.6 (−1.3, 10.5) .1257	2.3 (−3.2, 7.7) .4104	.0562
HbA1c (%)	7.2 ± 0.9	0.1 (0.0, 0.2) .0838	0.1 (0.0, 0.2) .1990	0.1 (−0.1, 0.2) .4011	7.2 ± 0.8	0.1 (0.0, 0.2) .0572	0.2 (0.0, 0.3) .0084	0.0 (−0.1, 0.1) .9309	.5689
C ペプチド (ng/mL)	2.9 ± 1.7		−0.3 (−0.5, 0.0) .0239	−0.2 (−0.4, 0.0) .1048	2.9 ± 1.7		−0.1 (−0.3, 0.1) .8207	−0.2 (−0.5, 0.0) .0860	.8597
HOMA-CR	26.8 ± 20.7		−2.3 (−5.5, 0.8) .1465	−2.1 (−5.2, 1.0) .1801	26.7 ± 18.0		0.0 (−2.9, 2.9) .9926	−1.1 (−4.4, 2.2) .5042	.6666
CPI	2.1 ± 1.2		−0.1 (−0.3, 0.0) .0711	−0.1 (−0.2, 0.0) .1168	2.2 ± 1.3		−0.1 (−0.3, 0.1) .1837	−0.2 (−0.4, 0.0) .0326	.4277

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 20. ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（肝機能）の変化量の比較

	背景値	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	背景値	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	P 値（52 週変化量の群間比較）
臨床検査値	ペマ新規群（n=151）			対照群（n=151）			
AST (U/L)	29.8 ± 16.5	−2.3 (−4.4, −0.2) .0285	−2.7 (−4.7, −0.7) .0085	27.1 ± 12.0	0.7 (−0.7, 2.0) .3368	0.3 (−1.3, 2.0) .7066	.0224
ALT (U/L)	37.6 ± 26.5	−9.5 (−12.5, −6.6) <.0001	−10.4 (−13.1, −7.7) <.0001	34.7 ± 23.0	−0.6 (−2.8, 1.5) .5786	−1.5 (−4.2, 1.2) .2696	<.0001
γGTP (U/L)	58.4 ± 53.5	−24.4 (−30.6, −18.3) <.0001	−23.2 (−29.2, −17.1) <.0001	48.8 ± 35.6	0.0 (−5.2, 5.2) .9969	−1.6 (−6.8, 3.7) .5456	<.0001
ALP (U/L)	223.4 ± 66.2	−65.5 (−73.9, −57.2) <.0001	−70.1 (−78.1, −62.1) <.0001	238.1 ± 71.6	−7.3 (−13.9, −0.8) .0287	−16.0 (−23.3, −8.8) <.0001	<.0001
Fatty Liver index	66.5 ± 22.5	−14.6 (−16.9, −12.4) <.0001	−14.3 (−16.7, −11.9) <.0001	63.1 ±24.1	−0.9 (−2.8, 0.9) .3244	−2.1 (−4.2, −0.1) .0381	<.0001
Fib-4 index	1.53 ± 0.96	0.04 (−0.03, 0.10) .2823	0.01 (−0.08, 0.11) .8415	1.40 ± 0.75	0.03 (−0.03, 0.08) .3116	0.07 (0.01, 0.12) .0132	.3307

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 21. ペマ新規群、無治療群における臨床検査値（腎機能ならびにその他の項目）の変化量の比較

		24 週での変化量	52 週での変化量		24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ新規群（n=151）			無治療群（n=151）		
BUN (mg/dL)	16.5 ± 5.4	1.2 (0.5, 1.8) .0006	0.5 (−0.2, 1.2) .1560	16.8 ± 5.5	0.0 (−0.7, 0.6) .9511	0.1 (−0.5, 0.7) .7617	.3961
Cre (mg/dL)	0.88 ± 0.28	0.02 (0.00, 0.04) .0149	0.04 (0.01, 0.06) .0013	0.89 ± 0.40	−0.01 (−0.03, 0.02) .6317	0.02 (−0.01, 0.04) .0933	.3283
eGFR (mL/min/1.73m²)	68.1 ± 20.6	−0.8 (−2.1, 0.5) .2099	−1.4 (−3.0, 0.5) .0874	69.7 ± 24.2	0.3 (−1.1, 1.6) .6875	−0.9 (−2.3, 0.5) .2217	.6445
UA (mg/dL)	5.8 ± 1.3	0.1 (−0.1, 0.2) .4312	0.0 (−0.1, 0.2) .7439	5.7 ± 1.4	0.0 (−0.2, 0.1) .6151	−0.1 (−0.2, 0.0) .1546	.2345
CK (U/L)	116.2 ± 150.2	−14.4 (−36.6, 7.7) .2004	0.0 (−28.0, 28.0) .9985	106.9 ± 63.4	5.5 (−5.2, 16.2) .3153	9.9 (−1.0, 20.8) .0751	.5143

検査結果値は平均±SD で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.3.1. 患者背景（サブグループ解析：ペマ切替群 対 継続群）

サブグループ解析としてペマ群 275 名（ペマ新規群 173 名、ペマ切替群 102 名）、対照群 273 名（無治療群 195 名、継続群 78 名）のうち、ペマ切替群と継続群とで比較検討を行った。年齢、性別、BMI、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C を共変量としてペマ切替群と継続群において傾向スコアマッチングを行い、各群 72 名、計 144 名となった（図 16）。

マッチング前の患者背景において、年齢、性別、体重、脂質、血糖値、内服薬などの基本項目は両群で差を認めなかった（表 22、23）。

マッチング後の患者背景においても、基本項目は両群で差を認めなかった（表 24、25）。

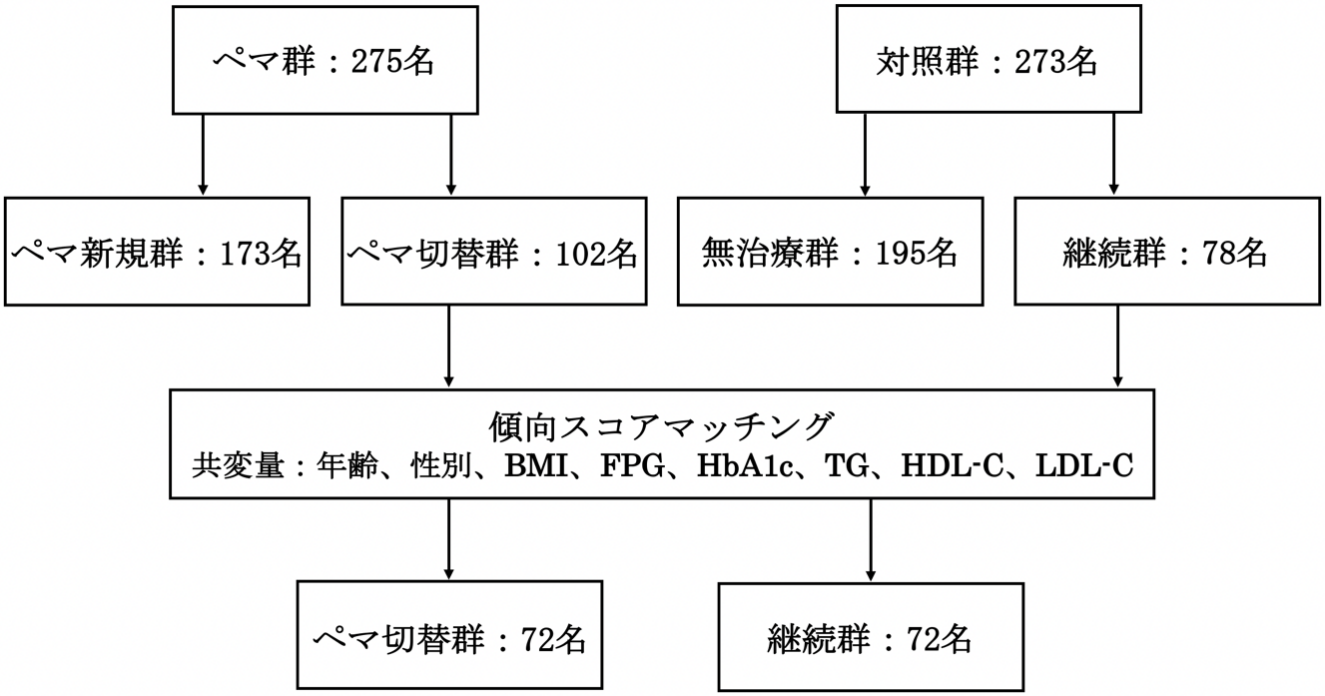

図 16.

研究フローチャート

ペマ切替群 102 名、継続群 78 名に対し傾向スコアマッチングを施行し、各群 72 名、計 144 名を解析した。

表 22. 患者背景（ペマ切替群対継続群、傾向スコアマッチング前）

	ペマ切替群 (n=102)	継続群 (n=78)	P 値
年齢 (歳)	59.7 ± 10.9	61.2 ± 10.1	.3381
女性	33 (32.3)	32 (41.0)	.2306
BMI (kg/m^2)	26.9 ± 3.6	27.0 ± 4.1	.7531
腹囲 (cm)	94.5 ± 9.3	96.0 ± 10.1	.2936
収縮期血圧 (mmHg)	127.2 ± 8.8	129.2 ± 17.1	.3399
拡張期血圧 (mmHg)	75.9 ± 9.9	74.3 ± 11.2	.3193
糖尿病罹病期間			
5 年未満	18 (17.7)	13 (16.7)	.8628
5 年以上 15 年未満	48 (47.1)	42 (53.9)	.3666
15 年以上	36 (35.3)	23 (29.5)	.4096
喫煙歴			
現喫煙者	35 (34.3)	18 (23.8)	.0987
元喫煙者	22 (21.6)	22 (28.2)	.3060
飲酒歴	20 (19.6)	15 (19.2)	.9495
糖尿病網膜症	10 (9.8)	9 (11.5)	.7082
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	22 (21.6)	22 (28.2)	.3060
顕性アルブミン尿	5 (4.9)	5 (6.4)	.6629
高血圧症	56 (54.9)	51 (65.4)	.1545
高尿酸血症	15 (14.7)	11 (14.1)	.9091
脂肪肝	35 (34.3)	24 (30.8)	.6152
HbA1c（%）	7.0 ± 0.7	7.0 ± 0.7	.9064
空腹時血糖値（mg/dL）	133.2 ± 23.2	132.5 ± 29.6	.8722
総コレステロール（mg/dL）	179.0 ± 26.7	179.7 ± 33.8	.8652
中性脂肪（mg/dL）	169.0 ± 90.5	153.0 ± 86.5	.2247
HDL コレステロール（mg/dL）	50.6 ± 13.0	53.8 ± 13.9	.1222
LDL コレステロール（mg/dL）	99.4 ± 25.6	99.2 ± 25.8	.9504

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 23. 対象患者の内服薬（ペマ切替群対継続群、傾向スコアマッチング前）

	ペマ切替群 (n=102)	継続群 (n=78)	P 値
脂質異常症治療薬			
フィブラート系薬	102 (100)	78 (100)	
フェノフィブラート	68 (66.7)	51 (65.4)	.8571
53.3 mg/日	1 (1.0)	0 (0.0)	
80 mg/日	14 (13.7)	14 (18.0)	
106.6 mg/日	1 (1.0)	1 (1.3)	
160 mg/日	51 (50.0)	35 (44.9)	
200 mg/日	1 (1.0)	1 (1.3)	
ベザフィブラート	34 (33.3)	27 (34.6)	.8571
200 mg/日	9 (8.8)	11 (14.1)	
250 mg/日	1 (1.0)	0 (0.0)	
400 mg/日	24 (23.5)	16 (20.5)	
スタチン	64 (62.8)	41 (52.6)	.1700
エゼチミブ	16 (15.8)	14 (18.0)	.7087
糖尿病治療薬			
メトホルミン	79 (77.5)	57 (73.1)	.4995
DPP-4 阻害薬	51 (50.0)	47 (60.3)	.1702
SGLT2 阻害薬	59 (57.8)	43 (55.1)	.7157
SU 薬	21 (20.6)	11 (14.1)	.2552
インスリン	11 (10.8)	11 (14.1)	.5023
GLP-1 受容体作動薬	15 (14.7)	8 (10.3)	.3713
グリニド薬	5 (4.9)	3 (3.9)	.7318
α-グルコシダーゼ阻害薬	7 (6.9)	4 (5.1)	.6276
チアゾリジン	9 (8.8)	4 (5.1)	.3348
高尿酸血症治療薬	10 (9.8)	7 (9.0)	.8501

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 24. 患者背景（ペマ切替群対継続群、傾向スコアマッチング後）

	ペマ切替群 (n=72)	継続群 (n=72)	P 値
年齢 (歳)	61.6 ± 10.3	60.5 ± 9.8	.5111
女性	27 (37.5)	27 (37.5)	1.0000
BMI (kg/m^2)	26.6 ± 3.7	26.9 ± 4.0	.6662
腹囲 (cm)	93.9 ± 9.3	95.5 ± 9.9	.3331
収縮期血圧 (mmHg)	128.1 ± 9.1	129.5 ± 17.5	.5464
拡張期血圧 (mmHg)	75.6 ± 10.4	74.0 ± 11.4	.3850
糖尿病罹病期間			
5 年未満	13 (18.1)	12 (16.7)	.8258
5 年以上 15 年未満	31 (43.1)	37 (51.4)	.3163
15 年以上	28 (38.9)	23 (31.9)	.3834
喫煙歴			
現喫煙者	21 (29.2)	18 (25.0)	.5736
元喫煙者	17 (23.6)	22 (30.6)	.5737
飲酒歴	16 (22.2)	15 (20.8)	.8393
糖尿病網膜症	7 (9.7)	8 (11.1)	.7849
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	16 (22.2)	18 (25.0)	.6947
顕性アルブミン尿	3 (4.2)	5 (6.9)	.4646
高血圧症	41 (56.9)	45 (62.5)	.4966
高尿酸血症	6 (8.3)	10 (13.9)	.2866
脂肪肝	23 (31.9)	20 (27.8)	.5848
HbA1c（%）	7.0 ± 0.7	7.0 ± 0.7	.8812
空腹時血糖値（mg/dL）	133.0 ± 25.2	131.7 ± 30.0	.7778
総コレステロール（mg/dL）	181.1 ± 26.7	179.2 ± 34.6	.7088
中性脂肪（mg/dL）	157.6 ± 87.4	153.4 ± 88.3	.7758
HDL コレステロール（mg/dL）	52.5 ± 13.1	53.2 ± 13.7	.7518
LDL コレステロール（mg/dL）	100.0 ± 26.1	99.1 ± 29.3	.8432

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 25. 対象患者の内服薬（ペマ切替群対継続群、傾向スコアマッチング後）

	ペマ切替群 (n=72)	継続群 (n=72)	P 値
脂質異常症治療薬			
フィブラート系薬	72 (100)	72 (100)	
フェノフィブラート	50 (69.4)	48 (66.7)	.7208
53.3 mg/日	1 (1.4)	0 (0.0)	
80 mg/日	10 (13.9)	14 (19.4)	
106.6 mg/日	1 (1.4)	1 (1.4)	
160 mg/日	37 (51.4)	32 (44.4)	
200 mg/日	1 (1.4)	1 (1.4)	
ベザフィブラート	22 (30.6)	24 (33.3)	.7207
200 mg/日	6 (8.3)	8 (11.1)	
250 mg/日	1 (1.4)	0 (0.0)	
400 mg/日	15 (20.8)	16 (22.2)	
スタチン	47 (65.3)	37 (51.4)	.0904
エゼチミブ	13 (18.3)	13 (18.3)	1.0000
糖尿病治療薬			
メトホルミン	52 (72.2)	52 (72.2)	1.0000
DPP-4 阻害薬	36 (50.0)	44 (61.1)	.1792
SGLT2 阻害薬	34 (47.2)	42 (58.3)	.1813
SU 薬	15 (20.8)	11 (15.3)	.3854
インスリン	7 (9.7)	9 (12.5)	.5955
GLP-1 受容体作動薬	10 (13.9)	7 (9.7)	.4374
グリニド薬	4 (5.6)	2 (2.8)	.3999
α-グルコシダーゼ阻害薬	6 (8.3)	3 (4.2)	.2973
チアゾリジン	6 (8.3)	4 (5.6)	.5107
高尿酸血症治療薬	4 (5.6)	6 (8.3)	.5107

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

5.3.2. TG、HDL-C の変化（ペマ切替群 対 継続群）

TG の変化量はペマ切替群 −18.4 ± 51.7 mg/dL、継続群 10.2 ± 73.9 mg/dL と、ペマ切替群において有意な TG の低下を認めた（P = .0081、図 17、表 26）。HDL-C の変化量についてはペマ切替群 0.9 ± 10.3 mg/dL、継続群 −1.4 ± 6.6 mg/dL と、両群で有意な差を認めなかった（P = .1124、図 17、表 26）。

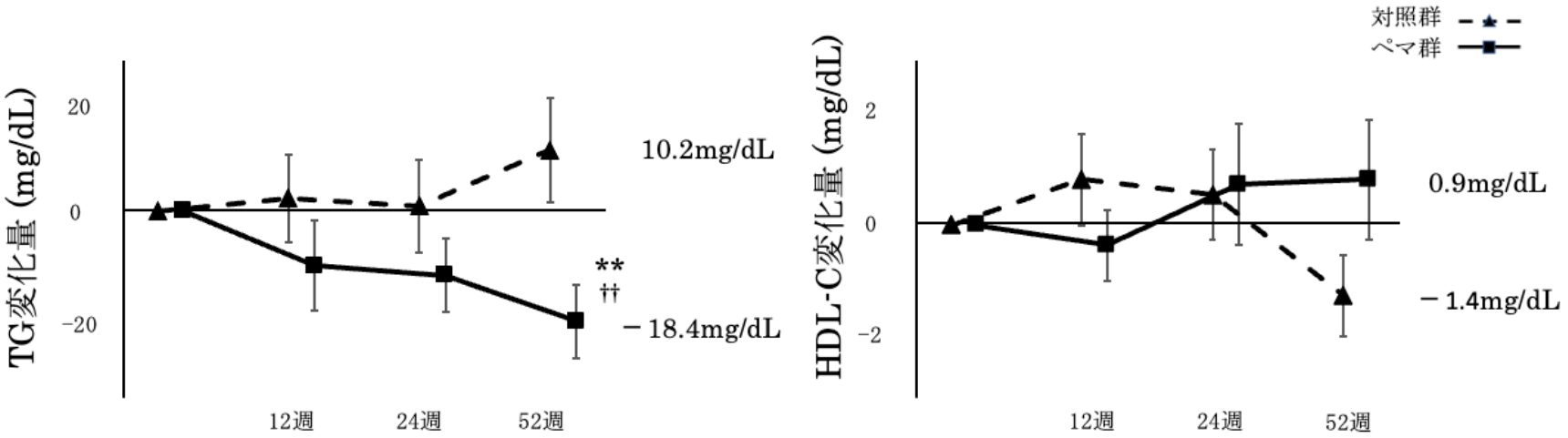

図 17.

ペマ切替群、継続群における TG、HDL-C の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

**P<0.01、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

††P<0.01、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 26. ペマ切替群、継続群における臨床検査値の変化の比較

	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	P 値 （52 週変化量 の群間比較）
臨床検査値		ペマ切替群（n=72）				継続群（n=72）			
TG (mg/dL)	157.6 ± 87.4	−9.1 (−24.0, 5.8) .2255	−10.7 (−22.9, 1.6) .0876	−18.4 (−30.5, −6.2) .0035	153.4 ± 88.3	2.1 (−12.5, 16.7) .7776	0.8 (−14.7, 16.2) .9198	10.2 (−7.2, 27.5) .2462	.0081
HDL-C (mg/dL)	52.5 ± 13.1	−0.4 (−1.8, 1.0) .5805	0.8 (−1.6, 3.2) .4950	0.9 (−1.5, 3.3) .4741	53.2 ± 13.7	0.9 (−0.9, 2.7) .3251	0.6 (−1.2, 2.4) .4899	−1.4 (−3.0, 0.1) .0690	.1124

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.3.3. 診察時検査所見および臨床検査値の変化（ペマ切替群 対継続群）

体重、腹囲、血圧などの診察時検査所見の変化量はペマ新規群と無治療群で有意な差を認めなかった（図 18、表 27）。

脂質代謝検査において、ペマ切替群で継続群と比較し RLP-C の低下を認めたが、LDL-C、ApoA1、ApoB、Apo E、LDL-MI、LDL/ApoB の変化量は両群で有意な差を認めなかった（図 19、表 28）。

耐糖能検査において、FPG、HbA1c、CPI の変化量は両群で差を認めなかったが、C ペプチドは継続群と比較してペマ切替群で低下していた（図 20、表 29）。

肝機能検査において、ペマ切替群で有意な AST、ALT、γ-GTP、Fatty Liver index の低下を認めた。ALP ならびに Fib-4 index の変化量は両群で有意な差を認めなかった（図 21、表 30）。

腎機能検査において、ペマ切替群で有意な Cre の低下、eGFR の上昇を認めた。また、ペマ切替群で有意な尿酸値の上昇を認めた（図 22、表 31）。

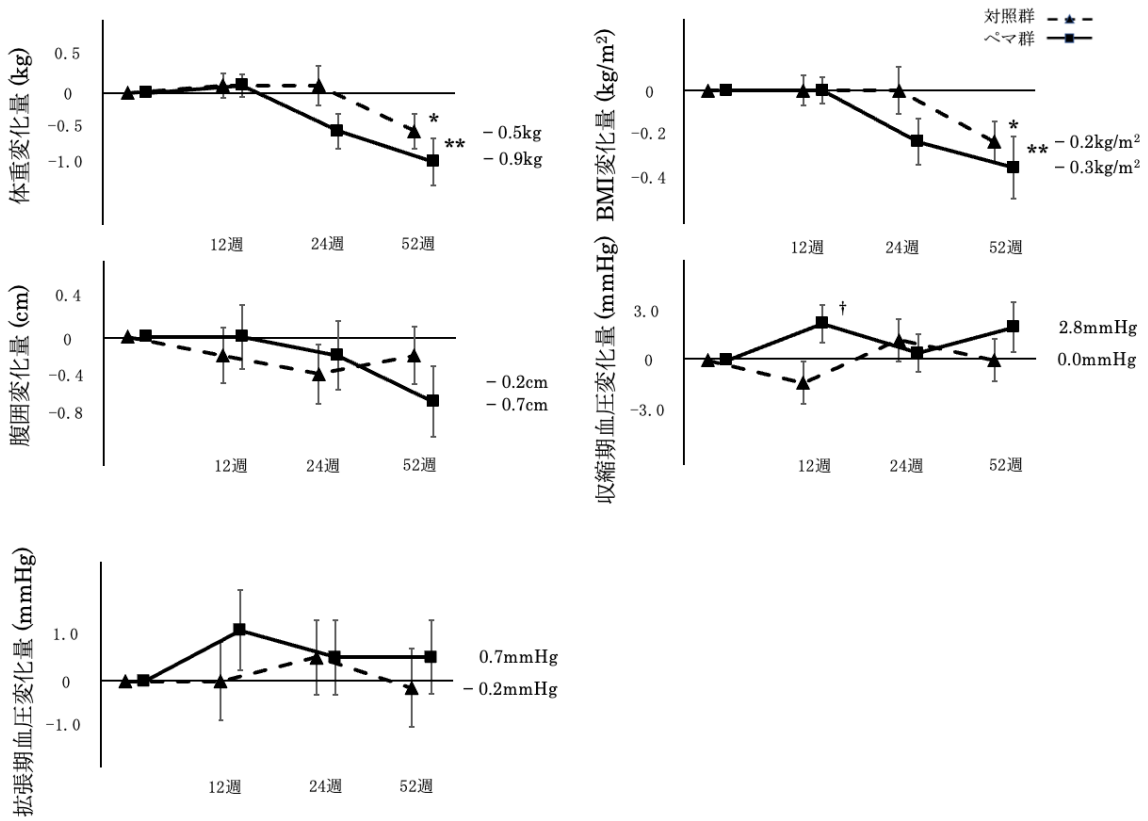

図 18.

ペマ切替群、継続群における診察時検査所見の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

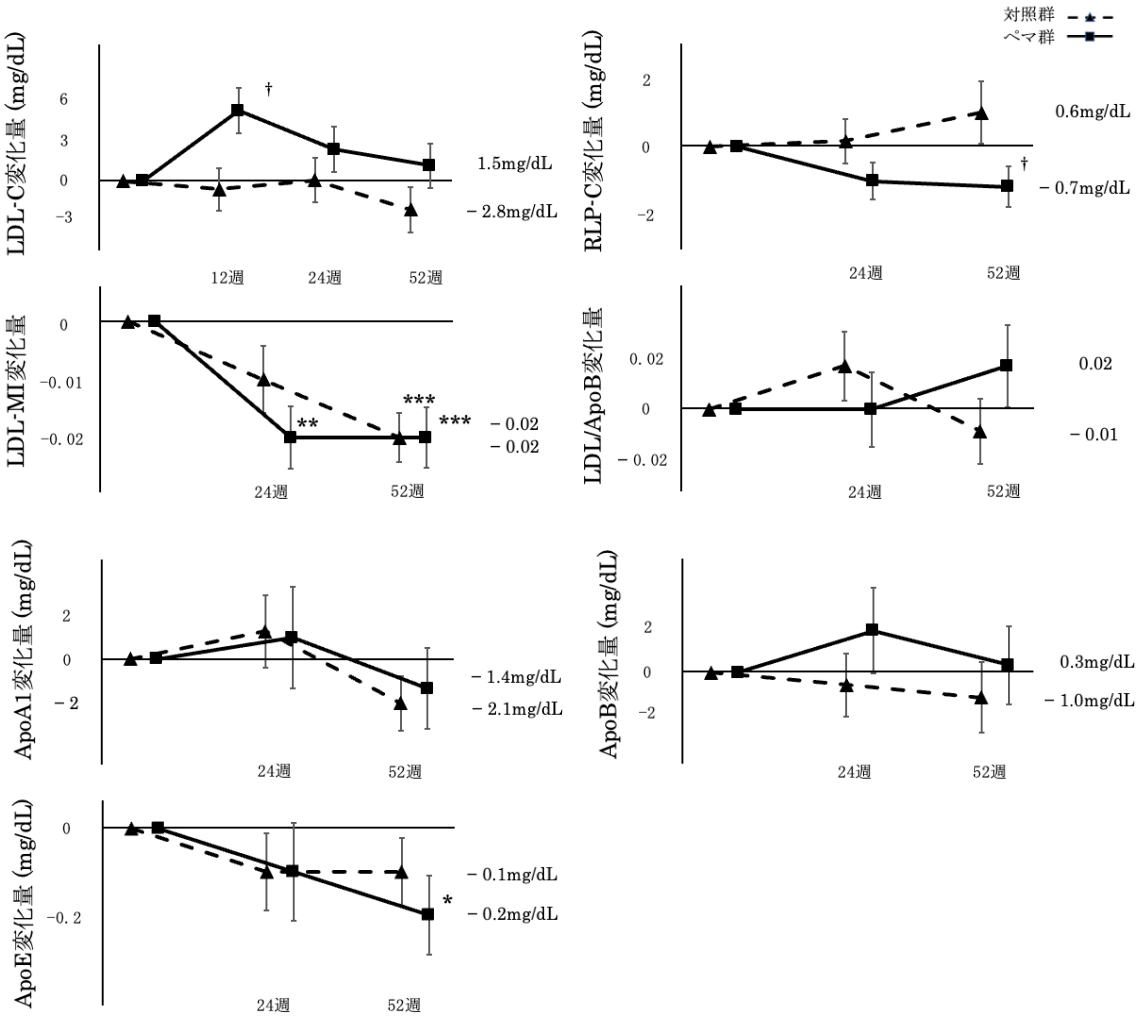

図 19.

ペマ切替群、継続群における臨床検査値（脂質）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

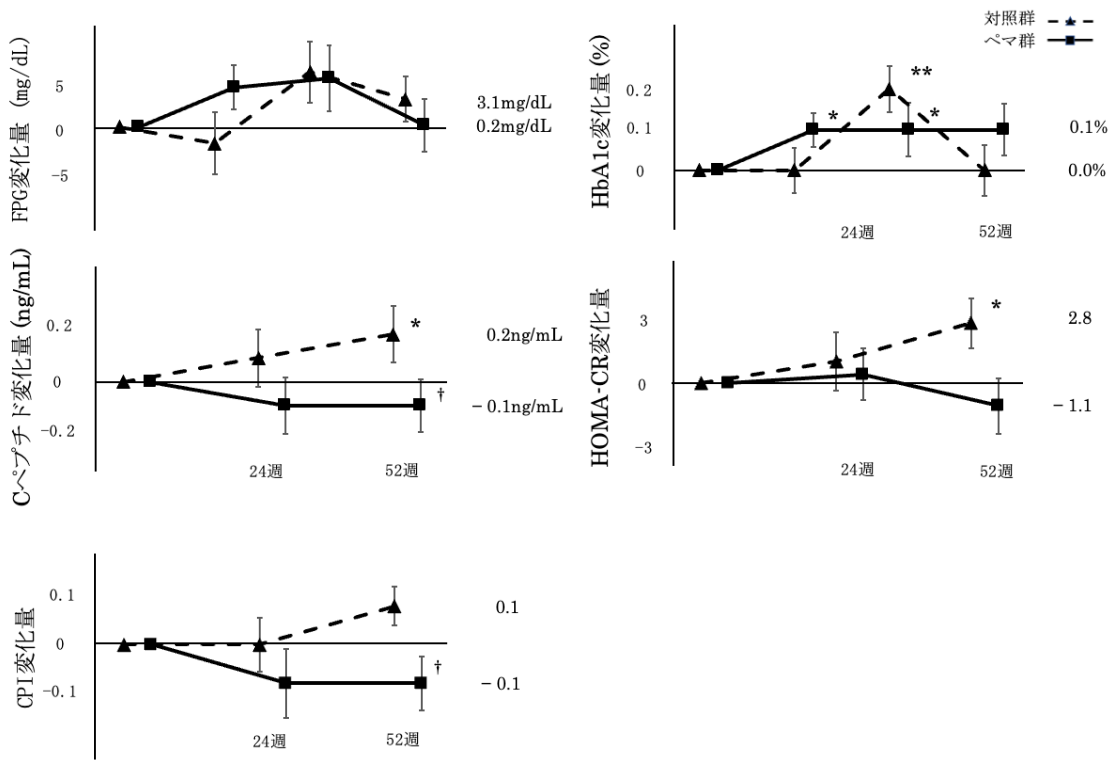

図 20.

ペマ切替群、継続群における臨床検査値（耐糖能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

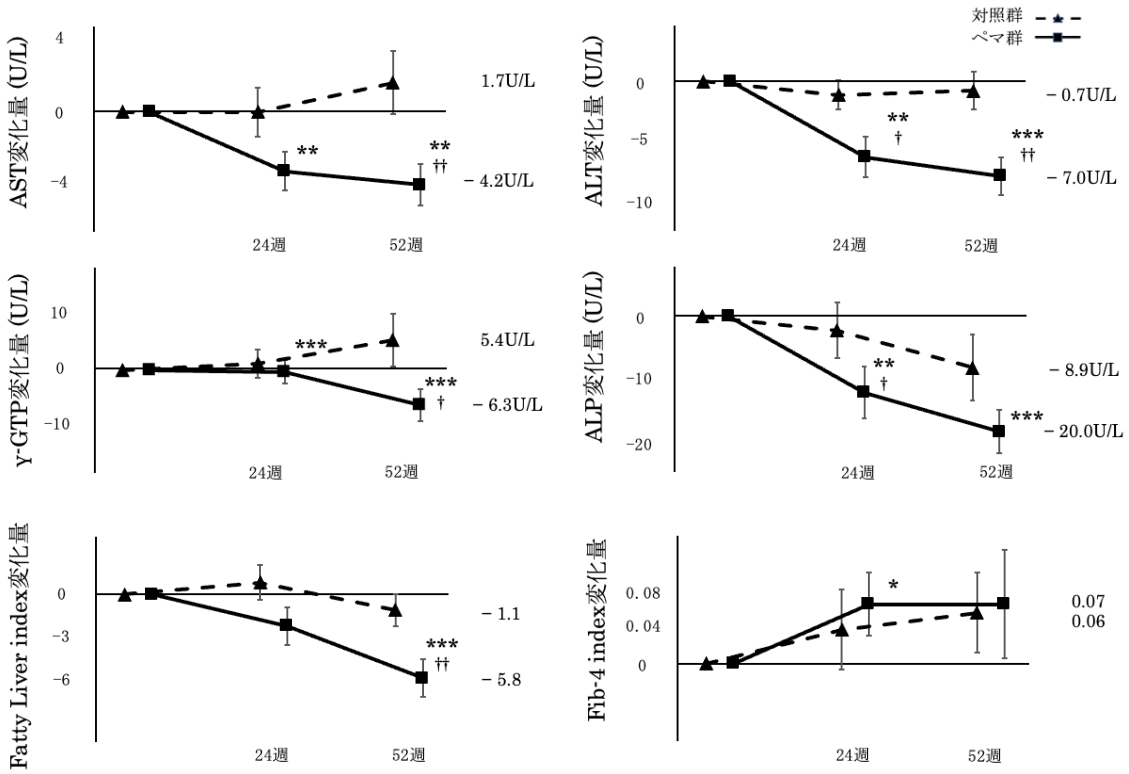

図 21.

ペマ切替群、継続群における臨床検査値（肝機能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、††P<0.01、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

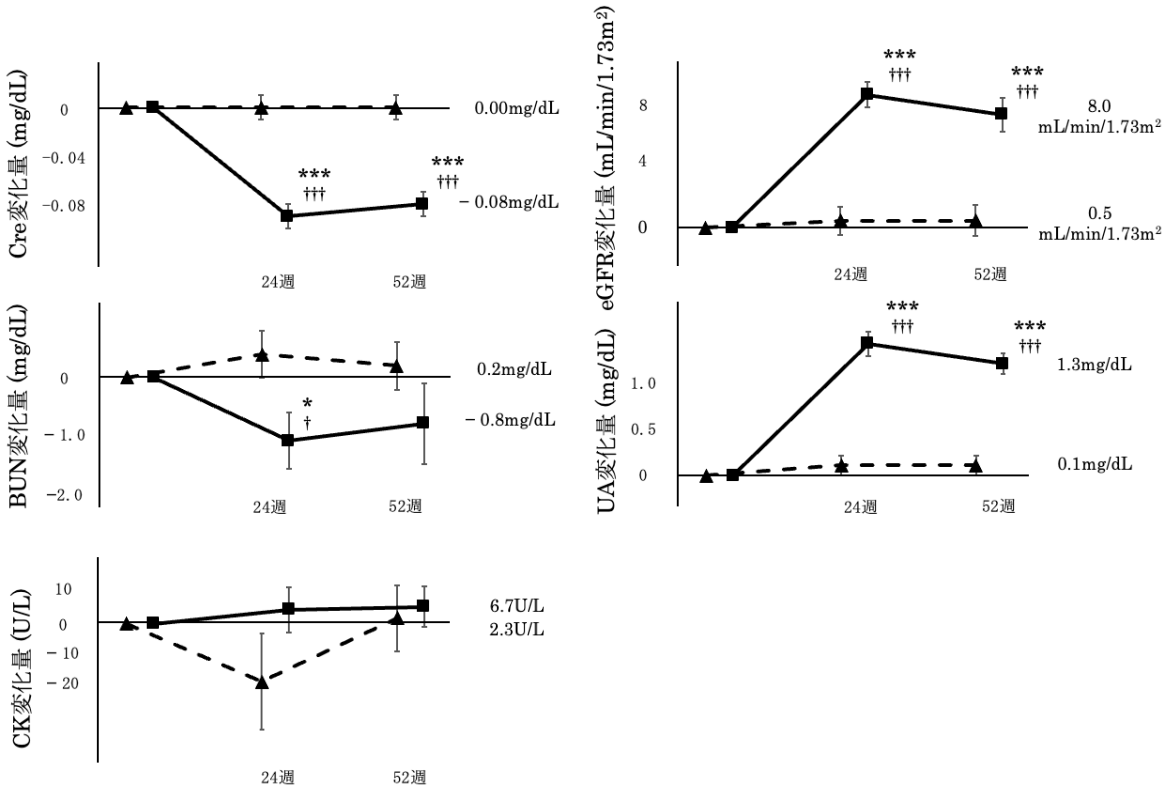

図 22.

ペマ切替群、継続群における臨床検査値（腎機能）の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†P<0.05、†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 27. ペマ切替群、継続群における診察時検査所見の変化量の比較

	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	P 値 （52 週変化量の群間比較）
診察時検査所見		ペマ切替群（n=72）				継続群（n=72）			
体重（kg）	72.4 ± 13.6	0.1 (−0.2, 0.4) .8627	−0.5 (−1.0, 0.0) .6312	−0.9 (−1.5, −0.2) .0070	73.8 ± 14.0	0.1 (−0.2, 0.4) .4979	0.1 (−0.4, 0.6) .3079	−0.5 (−0.9, 0.0) .0394	.3176
BMI (kg/m²)	26.6 ± 3.7	0.0 (−0.1, 0.2) .8080	−0.2 (−0.4, 0.0) .5941	−0.3 (−0.6, −0.1) .0077	26.9 ± 4.0	0.0 (−0.1, 0.1) .5116	0.0 (−0.1, 0.2) .2656	−0.2 (−0.3, 0.0) .0432	.2740
腹囲（cm）	93.9 ± 9.3	0.0 (−0.6, 0.7) .8998	−0.2 (−1.4, 0.7) .6703	−0.7 (−1.6, 0.3) .1759	95.5 ± 9.9	−0.2 (−1.0, 0.6) .6498	−0.4 (−1.3, 0.5) .3253	−0.2 (−1.0, 0.6) .5864	.4751
収縮期血圧（mmHg）	128.1 ± 9.1	3.1 (0.0, 6.2) .6319	0.6 (−2.5, 3.8) .6958	2.8 (−1.3, 6.9) .1819	129.5 ± 17.5	−1.9 (−5.5, 1.6) .2230	1.7 (−1.9, 5.3) .3487	0.0 (−3.5, 3.5) .9936	.3045
拡張期血圧（mmHg）	75.6 ± 10.4	1.5 (−0.8, 3.9) .1966	0.7 (−1.5, 2.9) .5451	0.7 (−1.4, 2.9) .8930	74.0 ± 11.4	0.0 (−2.3, 2.3) .9794	0.7 (−1.5, 2.9) .5055	−0.2 (−2.4, 2.1) .5155	.5862

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 28. ペマ切替群、継続群における臨床検査値（脂質代謝）の変化量の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ切替群（n=72）				継続群（n=72）			
LDL-C (mg/dL)	100.0 ± 26.1	6.9 (2.5, 11.2) .0023	3.1 (−1.2, 7.4) .1166	1.5 (−2.9, 6.0) .9738	99.1 ± 29.3	−0.8 (−5.0, 3.4) .8947	0.1 (−4.3, 4.4) .4197	−2.8 (−7.1, 1.6) .8467	.1702
RLP-C (mg/dL)	5.2 ± 4.0		−0.6 (−1.3, 0.1) .0741	−0.7 (−1.4, 0.0) .0583	5.4 ± 5.3		0.1 (−0.7, 0.8) .8951	0.6 (−0.5, 1.7) .2624	.0468
ApoA1 (mg/dL)	147.1 ± 27.0		1.0 (−3.7, 5.7) .6736	−1.4 (−5.3, 2.4) .4509	146.3 ± 27.1		1.3 (−2.1, 4.7) .4657	−2.1 (−4.7, 0.5) .1071	.7682
ApoB (mg/dL)	87.9 ± 18.3		1.7 (−1.7, 5.2) .3224	0.3 (−2.9, 3.4) .8757	86.1 ± 20.6		−0.5 (−3.0, 2.1) .7138	−1.0 (−3.8, 1.8) .4929	.5666
ApoE (mg/dL)	3.8 ± 1.3		−0.1 (−0.3, 0.1) .3240	−0.2 (−0.4, 0.0) .0272	3.7 ± 1.5		−0.1 (−0.3, 0.1) .3511	−0.1 (−0.2, 0.1) .2603	.3302
LDL-MI	0.37 ± 0.05		−0.02 (−0.03, −0.01) .0047	−0.02 (−0.03, −0.01) <.0001	0.37 ± 0.05		−0.01 (−0.02, 0.00) .0594	−0.02 (−0.03, −0.01) <.0001	.8511
LDL/ApoB	1.14 ± 0.18		0.00 (−0.03, 0.04) .7727	0.02 (−0.01, 0.05) .6538	1.14 ± 0.15		0.02 (−0.01, 0.05) .1883	−0.01 (−0.04, 0.02) .5368	.4614

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 29. ペマ切替群、継続群における臨床検査値（耐糖能）の変化量の比較

	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	背景値	12 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	P 値（52 週変化量の群間比較）
臨床検査値	ペマ切替群（n=72）				継続群（n=72）				
FPG (mg/dL)	133.0 ± 25.2	4.4 (−5.0, 9.2) .0777	5.4 (−1.8, 12.5) .0808	0.2 (−5.6, 6.1) .9315	131.7 ± 30.0	−1.8 (−8.5, 5.0) .6055	6.1 (−0.7, 12.9) .1407	3.1 (−1.9, 8.1) .2201	.4627
HbA1c (%)	7.0 ± 0.7	0.1 (0.0, 0.2) .0278	0.1 (0.0, 0.2) .0136	0.1 (−0.1, 0.3) .2775	7.0 ± 0.7	0.0 (−0.1, 0.1) .4653	0.2 (0.0, 0.3) .0062	0.0 (−0.1, 0.2) .7181	.5498
C ペプチド (ng/mL)	2.5 ± 1.0		−0.1 (−0.3, 0.2) .4857	−0.1 (−0.4, 0.1) .3175	2.4 ± 2.1		0.1 (−0.1, 0.3) .2941	0.2 (0.0, 0.4) .0177	.0237
HOMA-CR	22.2 ± 10.3		0.4 (−2.0, 2.8) .7258	−1.1 (−3.8, 1.5) .3842	21.8 ± 16.3		1.0 (−1.7, 3.7) .4688	2.8 (0.5, 5.1) .0186	.0254
CPI	1.9 ± 0.7		−0.1 (−0.3, 0.1) .2248	−0.1 (−0.3, 0.0) .0800	1.8 ± 0.8		0.0 (−0.1, 0.2) .4799	0.1 (0.0, 0.2) .1752	.0266

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 30. ペマ切替群、継続群における臨床検査値（肝機能）の変化量の比較

	背景値	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	背景値	24 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	52 週での変化量 (95% CI) P 値（vs 背景）	P 値（52 週変化量の群間比較）
臨床検査値		ペマ切替群（n=72）			継続群（n=72）		
AST (U/L)	30.7 ± 14.5	−3.4 (−5.5, −1.2) .0028	−4.2 (−6.6, −1.7) .0012	30.7 ± 18.4	0.0 (−0.2.9, 2.8) .9838	1.7 (−2.0, 5.3) .3645	.0090
ALT (U/L)	33.3 ± 24.8	−5.6 (−9.0, −2.2) .0015	−7.0 (−10.7, −3.3) .0003	31.4 ± 24.0	−1.0 (−3.5, 1.5) .4389	−0.7 (−3.0, 4.4) .7132	.0037
γGTP (U/L)	44.5 ± 39.6	−0.3 (−4.4, 3.8) <.0001	−6.3 (−12.1, −0.4) <.0001	41.3 ± 28.9	1.2 (−4.0, 6.3) .9969	5.4 (−3.9, 14.7) .5456	.0365
ALP (U/L)	166.2 ± 56.5	−13.2 (−22.1, −4.2) .0046	−20.0 (−27.5, −12.4) <.0001	174.0 ± 74.0	−2.4 (−7.3, 12.0) .6863	−8.9 (−20.2, 2.5) .1233	.1058
Fatty Liver index	54.4 ± 24.6	−2.2 (−4.7, 0.3) .0854	−5.8 (−8.5, −3.2) <.0001	53.9 ± 28.0	0.8 (−1.6, 3.1) .5263	−1.1 (−3.4, 1.1) .3239	.0084
Fib-4 index	1.39 ± 0.65	0.07 (0.00, 0.15) .0469	0.07 (−0.06, 0.20) .1758	1.40 ± 0.66	0.04 (−0.05, 0.14) .3460	0.06 (−0.03, 0.16) .2712	.9323

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

表 31. ペマ切替群、継続群における臨床検査値（腎機能ならびにその他の項目）の変化量の比較

		24 週での変化量	52 週での変化量		24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	（52 週変化量
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	の群間比較）
臨床検査値		ペマ切替群（n=72）			継続群（n=72）		
BUN (mg/dL)	17.8 ± 5.3	−1.1 (−2.1, −0.1) .0284	−0.8 (−2.2, 0.6) .2760	17.2 ± 4.3	0.4 (−0.4, 1.2) .3637	0.2 (−0.6, 1.0) .6749	.2479
Cre (mg/dL)	0.90 ± 0.25	−0.09 (−0.12, −0.07) .0232	−0.08 (−0.11, −0.05) .2289	0.88 ± 0.26	0.00 (−0.03, 0.02) .8836	0.00 (−0.02, 0.03) .0933	<.0001
eGFR (mL/min/1.73m²)	64.8 ± 18.0	9.4 (7.6, 11.2) <.0001	8.0 (5.7, 10.4) <.0001	67.1 ± 18.6	0.5 (−1.5, 2.5) .6052	0.5 (−1.6, 2.7) .6142	<.0001
UA (mg/dL)	4.9 ± 1.4	1.3 (1.1, 1.6) <.0001	1.1 (0.8, 1.3) <.0001	5.2 ± 1.4	0.1 (−0.1, 0.3) .5587	0.1 (−0.1, 0.3) .4615	<.0001
CK (U/L)	115.2 ± 66.5	5.6 (−6.2, 17.3) .3473	6.7 (−7.3, 20.6) .3459	133.7 ± 207.1	−22.9 (−70.8, 25.0) .3429	2.3 (−53.9, 58.5) .9350	.8813

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.4. TG、HDL-C の変化量に影響を与える因子の検討

主要評価項目である TG、HDL-C の変化量に影響を与える因子を検討するため、ペマ新規群、ペマ切替群の患者を対象として年齢、性別などの患者背景、併用している薬剤、研究開始時の臨床検査値について、探索的に検討を行った。

5.4.1. TG の変化量に影響を与える因子（ペマ新規群）

単回帰分析の結果、エゼチミブの有無、メトホルミンの有無、検査開始時の TG、HDL-C、Apo B、BUN が TG 変化量と有意な相関を示した。
これらを重回帰の項目として選択し、モデルの当てはめを行った結果、性別、0 週時点での TG が TG 変化量と有意な関連を示した（表 32）。

表 32. ペマ新規群における TG 変化量を従属変数とした重回帰分析
モデル全体の P 値：<.0001、自由度調整 R^2：0.40

項目	標準 β	P 値
年齢（歳）	−0.07	.3521
性別（女性）	−0.15	.0024
エゼチミブなし	−0.12	.0059
メトホルミンなし	−0.06	.3169
TG（mg/dL）	−0.64	<.0001
HDL-C（mg/dL）	0.02	.8246
ApoB（mg/dL）	0.09	.2221
BUN（mg/dL）	−0.09	.2008

5.4.2. TG の変化量に影響を与える因子（ペマ切替群）

単回帰分析の結果、検査開始時の TG、LDL-C が TG 変化量と有意な相関を示した。これらを重回帰の項目として選択し、モデルの当てはめを行った結果、0 週時点での TG が TG 変化量と有意な関連を示した（表 33）。

表 33. ペマ切替群における TG 変化量を従属変数とした重回帰分析
モデル全体の P 値：<.0001、自由度調整 R^2：0.25

項目	標準 β	P 値
年齢（歳）	−0.44	.3990
性別（女性）	−0.40	.4026
TG（mg/dL）	−0.52	<.0001
LDL-C（mg/dL）	0.17	.1732

5.4.3. HDL-C の変化量に影響を与える因子（ペマ新規群）

単回帰分析の結果、検査開始時の HDL-C、BUN が HDL-C 変化量と有意な相関を示した。
これらを重回帰の項目として選択し、モデルの当てはめを行った結果、0 週時点での HDL-C が HDL-C 変化量と有意な関連を示したが、調整後 R^2 は低い値にとどまった。（表 34）。

表 34. ペマ新規群における HDL-C 変化量を従属変数とした重回帰分析
モデル全体の P 値：.0049、自由度調整 R^2：0.09

項目	標準 β	P 値
年齢（歳）	0.04	.6618
性別（女性）	0.16	.0589
HDL-C（mg/dL）	−0.24	.0020
BUN（mg/dL）	0.11	.2029

5.4.4. HDL-C の変化量に影響を与える因子（ペマ切替群）

単回帰分析の結果、収縮期血圧、検査開始時の HDL-C、尿酸、C ペプチドが HDL-C 変化量と有意な相関を示した。
これらを重回帰の項目として選択し、モデルの当てはめを行った結果、0 週時点での尿酸が HDL-C 変化量と有意な関連を示したが、調整後 R^2 は低い値にとどまった。(表 35)。

表 35. ペマ切替群における HDL-C 変化量を従属変数とした重回帰分析
モデル全体の P 値：.0128、自由度調整 R^2：0.15

項目	標準 β	P 値
年齢（歳）	−0.06	.6030
性別（女性）	−0.13	.2321
HDL-C（mg/dL）	−0.21	.3485
UA（mg/dL）	−0.23	.0435
CPR（ng/mL）	0.19	.1302

5.5.1. 患者背景（併存疾患、内服薬を共変量に加えた傾向スコアマッチング後）

5.1 から 5.3 の検討において、傾向スコアマッチングにより脂質、耐糖能指標については群間差を認めなかったものの、スタチン、フィブラート薬の有無、SGLT2 阻害薬の有無について群間差を認めた。

そこで併存疾患、内服薬の有無による影響を確認するため、共変量に併存疾患（糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、高血圧症、高尿酸血症、脂肪肝）、内服薬（フィブラート、スタチン、エゼチミブ、メトホルミン、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、SU 薬、インスリン、GLP-1 受容体作動薬、グリニド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン、高尿酸血症治療薬）の有無を追加した傾向スコアマッチングを施行し、主要評価項目についての解析を追加した。

傾向スコアマッチング後、各群 211 名、計 422 名となった。年齢、性別、BMI などの基本項目、TG、HDL-C などの脂質代謝項目、空腹時血糖値、HbA1c に加え併存疾患、内服薬の有無について群間差を認めなかった（表 36、37）。

表 36. 患者背景（傾向スコアマッチング後）

	ペマ群 (n=211)	対照群 (n=211)	P 値
年齢 (歳)	60.6 ± 12.7	61.1 ± 11.9	.6435
女性	69 (32.7)	79 (37.4)	.3075
BMI (kg/m^2)	27.5 ± 4.2	27.3 ± 4.5	.5469
腹囲 (cm)	96.1 ± 10.4	95.5 ± 11.5	.5720
収縮期血圧 (mmHg)	130.0 ± 11.2	132.0 ± 17.3	.1710
拡張期血圧 (mmHg)	75.4 ± 11.4	76.4 ± 12.4	.4109
糖尿病罹病期間			
5 年未満	50 (23.7)	51 (24.2)	.9092
5 年以上 15 年未満	88 (41.7)	86 (40.8)	.8432
15 年以上	73 (34.6)	74 (35.1)	.9186
喫煙歴			
現喫煙者	71 (33.7)	58 (27.4)	.2344
元喫煙者	59 (28.0)	62 (29.4)	.7467
飲酒歴	43 (20.4)	48 (22.8)	.5539
糖尿病網膜症	23 (10.9)	19 (9.0)	.5151
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	59 (28.0)	60 (28.4)	.9138
顕性アルブミン尿	13 (6.2)	9 (4.3)	.3798
高血圧症	125 (59.3)	129 (61.1)	.6908
高尿酸血症	45 (21.3)	39 (18.5)	.4643
脂肪肝	60 (28.4)	57 (27.0)	.7442
HbA1c（%）	7.2 ± 0.9	7.1 ± 0.8	.8181
空腹時血糖値（mg/dL）	138.5 ± 36.5	138.6 ± 34.2	.9934
総コレステロール（mg/dL）	183.2 ± 31.5	185.4 ± 35.3	.5079
中性脂肪（mg/dL）	191.5 ± 88.3	194.2 ± 96.8	.7680
HDL コレステロール（mg/dL）	51.0 ± 12.2	51.3 ± 13.0	.7723
LDL コレステロール（mg/dL）	102.4 ± 30.8	102.0 ± 27.1	.8788

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 37. 対象患者の内服薬（傾向スコアマッチング後）

	ペマ群 (n=211)	対照群 (n=211)	P 値
脂質異常症治療薬			
フィブラート系薬	70 (33.2)	71 (33.7)	.9178
フェノフィブラート	47 (22.3)	47 (22.3)	1.0000
53.3 mg/日	1 (0.5)	0 (0.0)	
80 mg/日	12 (5.7)	14 (6.6)	
106.6 mg/日	0 (0.0)	1 (0.5)	
160 mg/日	33 (15.6)	31 (14.7)	
200 mg/日	1 (0.5)	1 (0.5)	
ベザフィブラート	23 (10.9)	24 (11.4)	.8770
200 mg/日	7 (3.3)	11 (5.2)	
250 mg/日	0 (0.0)	0 (0.0)	
400 mg/日	16 (7.6)	13 (6.2)	
スタチン	136 (64.5)	136 (64.5)	1.0000
エゼチミブ	28 (13.3)	25 (11.9)	.6594
糖尿病治療薬			
メトホルミン	145 (68.7)	145 (68.7)	1.0000
DPP-4 阻害薬	103 (48.8)	105 (49.8)	.8456
SGLT2 阻害薬	101 (47.9)	100 (47.4)	.9224
SU 薬	32 (15.2)	35 (16.6)	.6894
インスリン	28 (13.3)	26 (12.3)	.7707
GLP-1 受容体作動薬	23 (10.9)	24 (11.4)	.8770
グリニド薬	9 (4.3)	13 (6.2)	.3798
α-グルコシダーゼ阻害薬	9 (4.3)	9 (4.3)	1.0000
チアゾリジン	10 (4.7)	8 (3.8)	.6296
高尿酸血症治療薬	31 (14.7)	24 (11.4)	.3109

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

5.5.2. TG、HDL-C の変化（併存疾患、内服薬を共変量に加えた傾向スコアマッチング後）

主要評価項目である TG の変化量についてはペマ群 −58.3 ± 78.8 mg/dL、対照群 4.4 ± 83.0 mg/dL（P<.0001、図 23、表 38）、HDL-C の変化量についてはペマ群 2.1 ± 9.2 mg/dL、対照群 −0.6 ± 6.5 mg/dL（P=.0004、図 23、表 38）と、ペマ群で対照群と比較し有意な TG の低下と HDL-C の増加を認めた。

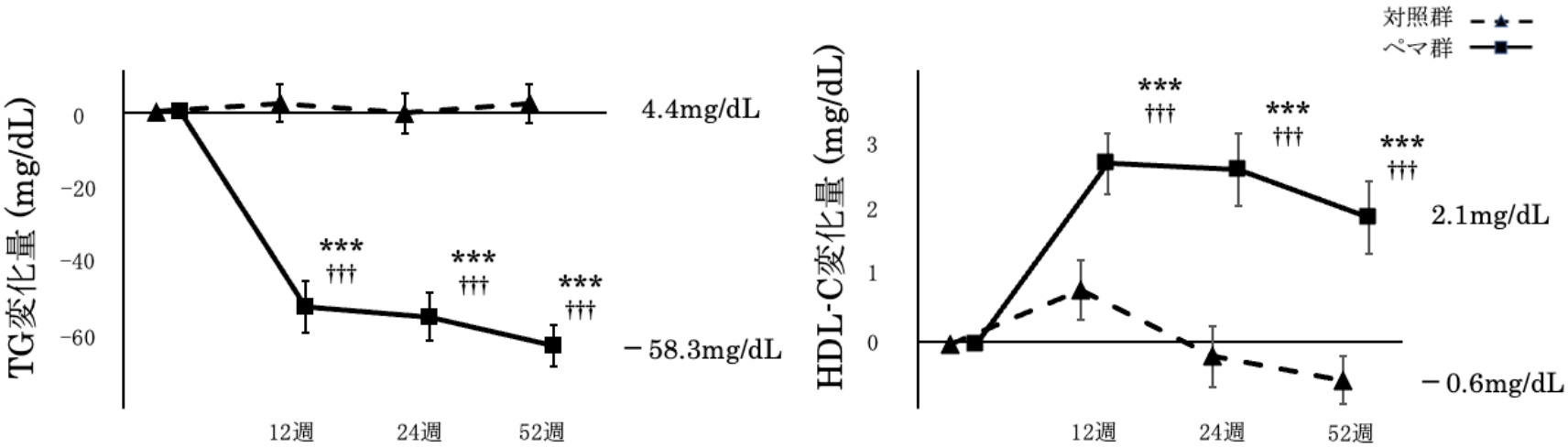

図 23.

2 群における TG、HDL-C の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 38. 2 群における臨床検査値の変化の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(52 週変化量の
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	群間比較)
臨床検査値		ペマ群（n=211）				対照群（n=211）			
TG (mg/dL)	191.5 ± 88.3	−55.3 (−67.1, −43.4)	−49.8 (−62.6, −36.9)	−58.3 (−69.0, −47.6)	194.2 ± 96.8	3.1 (−8.6, 14.8)	−0.5 (−11.9, 10.7)	4.4 (−6.9, 15.7)	<.0001
		<.0001	<.0001	<.0001		.5999	.9234	.4425	
HDL-C (mg/dL)	51.0 ± 12.2	3.0 (2.0, 4.1)	2.9 (1.7, 4.1)	2.1 (0.9, 3.4)	51.4 ± 13.0	0.9 (−0.1, 1.8)	−0.2 (−1.2, 0.7)	−0.6 (−1.5, 0.3)	.0004
		<.0001	<.0001	.0009		.0817	.6992	.1654	

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定)、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.5.3. 患者背景（併存疾患、内服薬を共変量に加えた傾向スコアマッチング後、ペマ新規群　対　無治療群）

ペマ新規群対無治療群の比較検討において、共変量に併存疾患（糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、高血圧症、高尿酸血症、脂肪肝）、内服薬（スタチン、エゼチミブ、メトホルミン、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、SU 薬、インスリン、GLP-1 受容体作動薬、グリニド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン、高尿酸血症治療薬）の有無を追加した傾向スコアマッチングを施行し、主要評価項目についての解析を追加した。

傾向スコアマッチング後、各群 130 名、計 260 名となった。年齢、性別、BMI などの基本項目、TG、HDL-C などの脂質代謝項目、空腹時血糖値、HbA1c に加え併存疾患、内服薬の有無について群間差を認めなかった（表 39、40）。

表 39. 患者背景（ペマ新規群対無治療群、傾向スコアマッチング後）

	ペマ新規群 (n=130)	無治療群 (n=130)	P 値
年齢 (歳)	61.4 ± 13.9	61.6 ± 11.6	.9115
女性	45 (34.6)	46 (35.4)	.8965
BMI (kg/m^2)	27.5 ± 4.5	27.4 ± 4.6	.9356
腹囲 (cm)	95.5 ± 10.4	95.9 ± 11.6	.7545
収縮期血圧 (mmHg)	131.4 ± 12.2	133.3 ± 16.7	.2854
拡張期血圧 (mmHg)	74.5 ± 12.1	77.2 ± 12.4	.0797
糖尿病罹病期間			
5 年未満	34 (26.2)	33 (25.4)	.8872
5 年以上 15 年未満	51 (39.2)	47 (36.2)	.6087
15 年以上	45 (34.6)	50 (38.5)	.5195
喫煙歴			
現喫煙者	40 (30.8)	39 (30.0)	.8927
元喫煙者	35 (26.9)	39 (30.0)	.5824
飲酒歴	27 (20.8)	29 (22.3)	.7628
糖尿病網膜症	16 (12.3)	14 (10.8)	.6977
糖尿病性腎症			
微量アルブミン尿	39 (30.0)	37 (28.5)	.7851
顕性アルブミン尿	8 (6.2)	7 (5.4)	.7902
高血圧症	83 (63.9)	85 (65.4)	.7953
高尿酸血症	33 (25.4)	26 (20.0)	.2995
脂肪肝	29 (22.3)	29 (22.3)	1.0000
HbA1c（%）	7.1 ± 0.9	7.2 ± 0.9	.5924
空腹時血糖値（mg/dL）	138.0 ± 35.5	139.8 ± 36.1	.6843
総コレステロール（mg/dL）	185.9 ± 33.2	185.7 ± 34.1	.9780
中性脂肪（mg/dL）	211.5 ± 94.5	211.1 ± 93.3	.9716
HDL コレステロール（mg/dL）	51.3 ± 11.6	51.0 ± 12.4	.8568
LDL コレステロール（mg/dL）	102.6 ± 28.1	101.2 ± 29.2	.6939

データの結果値は平均±SD または人数（%）で示した。単位は表中の括弧内、記載のない場合は人数（%）である。2 群の患者背景因子を Student t 検定、または $\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

表 40. 対象患者の内服薬（ペマ新規群対無治療群、傾向スコアマッチング後）

	ペマ新規群 (n=130)	無治療群 (n=130)	P 値
脂質異常症治療薬			
スタチン	89 (68.5)	87 (66.9)	.7908
エゼチミブ	15 (11.5)	17 (13.1)	.7057
糖尿病治療薬			
メトホルミン	86 (66.2)	82 (63.1)	.6039
DPP-4 阻害薬	62 (47.7)	60 (46.2)	.8037
SGLT2 阻害薬	56 (43.1)	58 (44.6)	.8026
SU 薬	20 (15.4)	19 (14.6)	.8621
インスリン	16 (12.3)	21 (16.2)	.3741
GLP-1 受容体作動薬	9 (6.9)	10 (7.7)	.8116
グリニド薬	5 (3.9)	7 (5.4)	.5535
α-グルコシダーゼ阻害薬	5 (3.9)	5 (3.9)	1.0000
チアゾリジン	3 (2.3)	4 (3.1)	.7011
高尿酸血症治療薬	20 (15.4)	18 (13.9)	.7255

データの結果値は人数（%）で示し、$\chi 2$ 乗検定を用いて評価した。

5.5.4. TG、HDL-C の変化（併存疾患、内服薬を共変量に加えた傾向スコアマッチング後、ペマ新規群　対　無治療群）

主要評価項目である TG の変化量についてはペマ新規群 −79.1 ± 79.9 mg/dL、無治療群 1.8 ± 87.1 mg/dL（P<.0001、図 24、表 41）、HDL-C の変化量についてはペマ新規群 3.1 ± 9.3 mg/dL、無治療群 −0.2 ± 6.6 mg/dL（P=.0011、図 24、表 41）と、ペマ新規群で無治療群と比較し有意な TG の低下と HDL-C の増加を認めた。

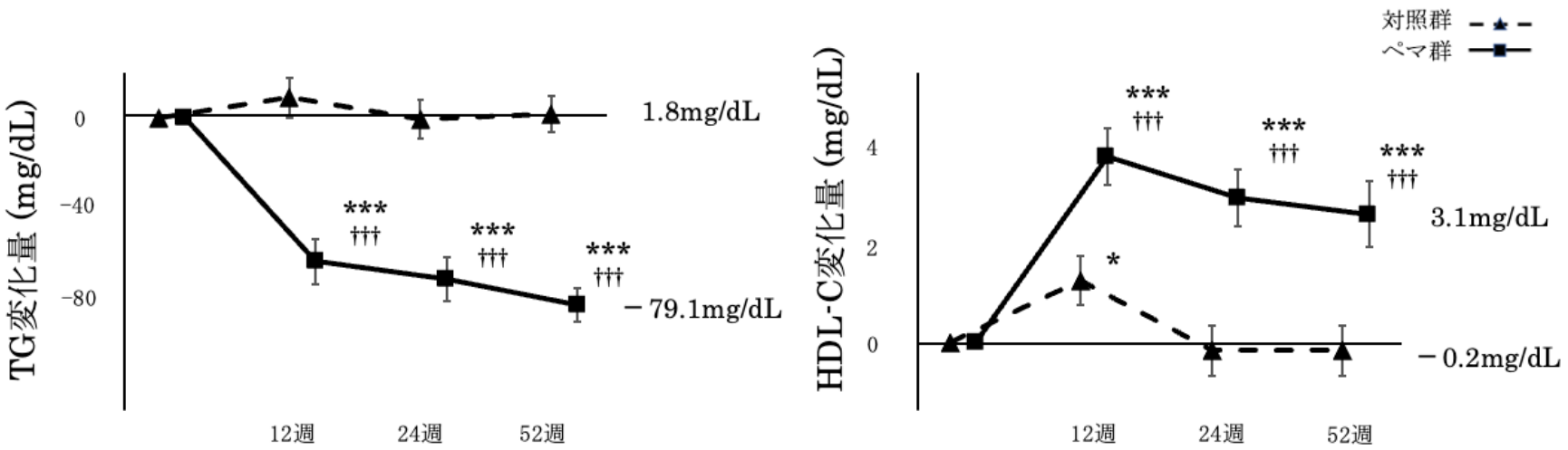

図 24.

ペマ新規群、無治療群における TG、HDL-C の変化量の比較。データの結果値は平均±SE で示した。

*P<0.05、***P<0.001、群内での 0 週との比較（対応のある t 検定）

†††P<0.001、群間での変化量の比較（Student の t 検定）

表 41. ペマ新規群、無治療群における臨床検査値の変化の比較

		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量		12 週での変化量	24 週での変化量	52 週での変化量	P 値
	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	背景値	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(52 週変化量の
		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）		P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	P 値（vs 背景）	群間比較)
臨床検査値		ペマ群（n=130）				対照群（n=130）			
TG (mg/dL)	211.5 ± 94.5	−60.7 (−79.5, −41.8) <.0001	−68.4 (−86.8, −50.0) <.0001	−79.1 (−92.9, −65.2) <.0001	211.1 ± 93.3	8.7 (−8.3, 25.7) .3104	−0.4 (−16.8, 15.9) .9568	1.8 (−13.3, 16.9) .8109	<.0001
HDL-C (mg/dL)	51.3 ± 11.6	4.5 (3.1, 5.9) <.0001	3.5 (2.0, 5.0) <.0001	3.1 (1.5, 4.8) .0002	51.0 ± 12.4	1.5 (0.3, 2.7) .0142	−0.2 (−1.4, 1.0) .7614	−0.2 (−1.3, 1.0) .7424	.0011

検査結果値は平均±SD、平均（95%CI）で示した。

P 値:群内での 0 週との比較（対応のある t 検定)、0 週から 52 週時の変化量についての群間比較（Student の t 検定）

5.6. 有害事象

研究中に重症低血糖、横紋筋融解症、ケトアシドーシス、または心血管イベントなどの重篤な有害事象は認めなかった。報告のあった有害事象はペマ群で 4 例あり、うち 1 名が頭痛によりペマフィブラート中止となった。他は 1 名が下腿浮腫、1 名が一過性腎機能障害、1 名が一過性 CK 上昇であったが、いずれも重篤なものではなく、経過観察のみでペマフィブラートを中止することなく消失した。

6. 考察

本試験は、高中性脂肪血症合併 2 型糖尿病患者を対象に、実臨床下におけるペマフィブラートの有効性、安全性を示した、初めての大規模前向き観察研究である。

ペマフィブラートは 2 型糖尿病患者において、重篤な有害事象を伴わずに TG、レムナント、sd-LDL を減少させ、HDL-C を増加させた。ペマフィブラートは血糖コントロールに影響せず、新規開始、従来のフィブラート系薬からの切替えいずれにおいても脂質代謝ならびに肝機能を改善した。また、従来のフィブラート系薬からの切り替えにおいて、腎機能を改善し、尿酸値を上昇させた。

第Ⅲ相試験において、2 型糖尿病患者におけるペマフィブラートの TG 低下作用、HDL-C 増加作用が報告された（Araki E, et al. 2018）。また、プラセボを対照に、動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白である、レムナントならびに sd-LDL の減少効果が報告されており（Ishibashi S, et al. 2016）、本研究においても同様の結果が確認された。

一方で、第Ⅲ相試験ではペマフィブラートはベースラインと比較して約 42%の TG 低下効果を示したのに対し（Ishibashi S, et al. 2016）、本研究では新規群においても約 35%程度の TG 低下にとどまった。また、第Ⅲ相試験においてペマフィブラートはフェノフィブラートよりも HDL-C を約 21%増加させたが（Ishibashi S, et al. 2016）、本研究では切替群において、HDL-C の有意な変化を認めなかった。これらの原因として、1）研究開始時点での TG 値、HDL-C 値の違い、2）ペマフィブラートならびにフェノフィブラートの投与量の違い、の 2 点が挙げられる。1）について、第Ⅲ相試験では開始時の平均 TG 値が 310 mg/dL の脂質異常症患者であったのに対し、本研究では 216 mg/dL と、比較的高中性脂肪血症が軽度の症例が多く含まれていた。また、フェノフィブラートとの効果を比較した第Ⅲ相試験では開始時の HDL-C が 40.6 mg/dL であったのに対し、本研究での切替群における HDL-C の開始時の値は 52.5 mg/dL と、比較的高値で正常値の症例が多く含まれていた。重回帰分析の結果からも、ペマフィブラート開始時 TG 高値／HDL-C 低値であるほどペマフィブラートによる TG 低下／HDL-C 増加作用が大きいことが示されており、開始時 TG 値、HDL-C 値の違いが治療効果に影響した可能性が考えられた。2）について、第Ⅲ相試験では対照薬が微粉化フェノフィブラート 100mg/日（錠剤 80mg/日相当）と比較的低用量であったのに対し、本研究では切替群のうち 31/46 名がフェノフィブラート 160 mg/日、15/25 名がベザフィブラート 400mg/日を使用していた。一方でペマフィブラートは最大量である 0.4 mg/日まで増量された患者は 9 名（3.6%）にとどまり、ほとんどの参加者が 0.2 mg/

日での使用であった。これら背景因子と投与量の違いが既報との差異となったものと考えた。

2 型糖尿病患者では、インスリン抵抗性を背景に高頻度に非アルコール性脂肪肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease（NAFLD））を合併することがよく知られている（Hazlehurst JM, et al. 2016）。フィブラート系薬は PPARα 作用による脂肪酸β酸化亢進作用により肝脂肪化を軽減するとされ（Mahmoudi A, et al. 2021）、ペマフィブラートもプラセボ対照の第Ⅲ相試験において脂肪肝改善効果が報告されている（Yokote K, et al. 2021）。本研究は、ペマフィブラートの新規開始だけではなく、従来のフィブラート系薬からの切替えにおいても肝機能の改善効果があることを初めて示した報告になる。フィブラート系薬による脂肪肝改善作用には、fibroblast growth factor (FGF-21)という生活習慣病を改善させる機能ホルモンが影響することも報告されており、フェノフィブラートと比較した際に、ペマフィブラートで使用後の血中 FGF-21 がより高値であったことが報告されている（Yokote K, et al. 2021）。また、フィブラート系薬には肝障害の副作用があることが知られているが（Ginsberg HN, et al. 2010）、ペマフィブラートはその副作用が極めて少ないことが報告されている（Ishibashi S, et al. 2016、Ida S, et al. 2019）。ペマフィブラートの高い血中 FGF-21 増加作用による肝脂肪化軽減と、その高い PPARα 選択性によって副作用としての肝機能障害が生じづらいことにより、新規群、切替群のいずれにおいても肝機能改善を示した可能性が考えられた。

ペマフィブラートによる肝脂肪化改善作用が示唆される一方で、今回の検討では肝線維化指標である Fib-4 index の変化を認めなかった。ペマフィブラートは NAFLD 患者の Fib-4 index を改善した（Ikeda S, et al. 2021）という報告がされているが、これはエコー、CT によって画像的に診断された NAFLD 患者を対象とし、観察期間中央値 96 週と本研究と比較し長期間にわたる検討であった。我々の検討では全ての患者に対し画像検査が行われてはおらず、非 NAFLD の症例も多く含まれていた。また、一年間という観察期間が肝線維化への影響を評価するには短すぎる可能性も除外できない。肝線維化への影響を評価するため、肝エラストグラフィなど、より高精度のモダリティを含めたより長期間にわたる観察が必要であると考えた。

さらに、今回の検討では従来のフィブラート系薬からペマフィブラートへの切替えにおいて腎機能の改善並びに尿酸値の上昇を認めた。

従来のフィブラート系薬は体内におけるクレアチニン産生の増加（Hottelart C, et al. 2002）、近位尿細管におけるクレアチニン分泌の阻害（Ritter JL, et al. 2001）により血中クレアチニン増加、eGFR 低下をきたすと報告されており、その血中クレアチ

ニン増加は可逆的であるとされている（Davis TME, et al. 2011）。ペマフィブラートの新規開始においてのサブグループ比較では腎機能改善を認めなかったことから、従来のフィブラート系薬による血中クレアチニン増加を解除した結果と考えられた。

また、フェノフィブラートは尿酸トランスポーター1 の阻害により尿中の尿酸排泄を促進し、血清尿酸値を低下させる（Uetake D, et al. 2010）。尿酸低下はフィブラート系薬のクラスエフェクトではなくフェノフィブラートに特有のもので（Lee YH, et al. 2006）、その尿酸低下作用は可逆的であると報告されている（Derosa G, et al. 2015）。今回、ペマフィブラート新規群における尿酸の変化は認められず、フェノフィブラートからペマフィブラートへの切替えにより尿酸値の増加を認めたことから、フェノフィブラートによる尿酸低下作用が解除されたことによる尿酸値増加と考えた。

本研究の限界としては、以下の三点が挙げられる。まず、無作為化比較試験ではなく、オープンラベルの観察研究であったため選択バイアスなどのバイアスを生じた可能性を否定できない。患者背景の違いによる影響を抑えるため傾向スコアマッチング法を用いたが、今後は長期間の盲検化されたランダム化比較試験も検討する必要がある。第二に、実臨床試験であり、高血圧症、糖尿病などの併存疾患への治療に対する制限は設けられなかった。併用薬の群間差が結果に影響を及ぼした可能性について検討するため追加した解析でも同様の結果が確認されたものの、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬などの併存疾患治療薬が脂質代謝に影響した可能性は除外できない。第三に、本研究は 2019 年 7 月から 2022 年 3 月の間に実施され、COVID -19 の流行により想定より多くの通院中断が見られた。また、外出自粛などの施策が患者のライフスタイルに影響を及ぼしていた可能性も否定できない。

7. 結論

本研究は高中性脂肪血症を合併した 2 型糖尿病患者に対し、ペマフィブラートを新規に開始、または従来のフィブラート系薬をペマフィブラートに切替えた「ペマフィブラート群」と、無治療（食事・運動療法のみ）での経過観察、または従来のフィブラート系薬を継続する「対照群」との比較により、ペマフィブラートの有効性、安全性について検討した、比較的大規模な多施設共同前向き観察研究である。本研究で明らかとなった知見は以下のとおりである。

1. ペマフィブラートの開始により、中性脂肪の低下と HDL-C の増加を認め、さらに動脈硬化惹起性リポ蛋白である RLP-C と sd-LDL の低下を認めた。

2. フィブラート系薬の使用歴のない患者に対するペマフィブラートの新規開始は、脂質代謝の改善に加え、強力な脂肪肝改善作用を示した。

3. 従来のフィブラート系薬からペマフィブラートへの切り替えにより、中性脂肪、RLP-C の更なる低下に加え、肝機能、腎機能の改善を認めたが、尿酸値の増加を認めた。

本研究で我々は、ペマフィブラートが従来のフィブラート系薬と比較して、より大きな脂質改善効果を認めることから、抗動脈硬化作用についてより期待できると考えられた。また、脂肪肝改善効果や腎機能においてもメリットが大きいと考えられた。

今後の研究の展望としては、モダリティによる評価を交えた前向き試験を検討していきたい。具体的には、頸動脈エコーによる動脈硬化進展評価、CT による肝脂肪化、肝エラストグラフィによる肝線維化の評価により、脂質代謝の変化との関連性を明らかにしたい。

8. 謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医学研究院 内科学分野 免疫・代謝内科学教室博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。同教室、渥美達也教授には指導教官として本研究の機会を与えていただきご指導いただきました。ここに深謝の意を表します。また、同教室三好秀明客員教授には、研究の立ち上げ、実施から結果とりまとめ、論文作成に至るまで終始、熱心に御指導いただき、野本博司助教にも結果のとりまとめと論文作成に際し、丁寧かつ熱心に御指導をいただきました。ここに心より深く感謝の意を表します。

また、同教室の中村昭伸講師、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 曺圭龍特任助教には、カンファレス等で有益な御検討、御助言を頂きました。ここに深く感謝いたします。この他にも、この論文作成にあたり、多くの諸先輩方よりご協力、ご助言、ご支援をいただきましたことに、心より御礼を申し上げます。

最後に、本研究にご参加いただきました患者の皆様、参加施設の医療スタッフの皆様、本研究を陰になり支えていただきました、免疫・代謝内科学教室の全ての皆様に心より感謝いたします。

9. 利益相反

著者には開示すべき利益相反はない。

本研究における共同研究者の開示すべき利益相反状態は以下の通りである。

渥美達也教授は田辺三菱製薬、中外製薬株式会社、アステラス製薬、武田薬品工業、ファイザー株式会社、アッヴィ、エーザイ株式会社、第一三共、ブリストルマイヤーズスクイブ、ユーシービージャパン株式会社、日本イーライリリー株式会社から講演料を、アステラス製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬株式会社、第一三共、大塚製薬株式会社、ファイザー、アレクシオンファーマから研究支援金を受けた。三好秀明客員教授はアステラス製薬、住友ファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、田辺三菱製薬、MSD 株式会社、大正製薬株式会社、ノボノルディスクファーマ、興和創薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム、小野薬品工業株式会社、サノフィ、アストラゼネカ株式会社から講演料を、アステラス製薬、第一三共、住友ファーマ株式会社、LifeScan Japan 株式会社、田辺三菱製薬、ノボノルディスクファーマ、興和創薬株式会社、アボットジャパン合同会社、日本ベーリンガーインゲルハイム、小野薬品工業株式会社、大正製薬株式会社から研究支援金を受けた。中村昭伸講師は田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、キッセイ薬品、大正製薬株式会社から研究支援金を受けた。曺圭龍特任助教は日本イーライリリー株式会社から講演料を受けた。亀田啓助教は田辺三菱製薬から研究支援金を受けた。栗原義夫糖友会栗原内科院長はアステラス製薬、アストラゼネカ、田辺三菱製薬、MSD 株式会社、小野薬品工業株式会社、サノフィ、塩野義製薬株式会社、大正製薬株式会社から講演料を受けた。佐久間一郎カレスサッポロ北光記念クリニック院長は国立循環器病研究センター医療情報学研究班、武田薬品工業、グラクソスミスクライン株式会社、アストラゼネカ、日本ベーリンガーインゲルハイムから研究支援金を受けた。種田紳二萬田記念病院院長は日本イーライリリー株式会社、ノボノルディスクファーマから講演料を受けた。永井聡 NTT 東日本札幌病院糖尿病内分泌内科部長は日本イーライリリー株式会社、住友ファーマ株式会社から講演料を受けた。その他に開示すべき利益相反状態はない。

上記利益相反を有する者のうち、三好秀明客員教授には本研究の構想とデザイン設計、研究参加者の募集とデータ収集および論文執筆についてのご助言をいただいた。同様に中村昭伸講師、曺圭龍特任助教、亀田啓助教、栗原義夫院長、佐久間一郎院長、種田紳二院長、永井聡部長にも研究参加者の募集とデータ収集にご協力いただいた。上記八名はデータ分析および解釈には関与していない。

10. 引用文献

Arai H, Yamashita S, Yokote K, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S, K. Study Goup. (2017). Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMalpha), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. Atherosclerosis. *261*, 144-152.

Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yohsioka N, Tanizawa Y, et al. (2018). Effects of Pemafibrate, a Novel Selective PPARalpha Modulator, on Lipid and Glucose Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. Diabetes Care. *41*, 538-546.

Berneis KK, Krauss RM. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J. Lipid. Res. *43*, 1363-1379.

Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, et al. (2011). Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia. *54*, 280-290.

Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. (2015). Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Pharmacol. Res. *102*, 63-70.

Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelssonn E, Lawior DA, Selvin E, et al. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. *375*, 2215-2222.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. (2008). Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. *358*,

580-591.

Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD. (1987). High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. J. Clin. Endocrinol. Metab. *65*, 512-518.

Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, et al. (2010). Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. *362*, 1563-1574.

Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism. *65*, 1096-1108.

Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Takizawa T, Saito K, Nagashima Y, et al. (2017). Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator, improves the pathogenesis in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. Sci. Rep . *7*, 42477

Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. (2002). Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. Nephron. *92*, 536-541.

Ida S, Kaneko R, Murata K. (2019). Efficacy and safety of pemafibrate administration in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc. Diabetol. *18*, 38.

Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Sunagami H, Fruchart JC, Kodama T, K. Study Group, et al. (2016). Effects of K-877, a novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. Atherosclerosis. *249*, 36-43.

Ishibashi S, Arai H, Yokote K, Araki E, Sunagami H, Yamashita S, K. Study Group, et al. (2018). Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome

proliferator-activated receptor alpha modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. J. Clin. Lipidol. *12*, 173-184.

Jacobson TA. (2009). Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. Nat. Rev. Endocrinol. *5*, 507-518.

Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patei A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chaimers J, Prkovic V. (2010). Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. *375*, 1875-1884.

Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, et al. (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. *366*, 1849-1861.

Lee YH, Lee CH, Lee J. (2006). Effect of fenofibrate in combination with urate lowering agents in patients with gout. Korean J. Intern. Med. *21*, 89-93.

Libby P. (2005). The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. J. Am. Coll. Cardiol. *46*, 1225-1228.

Mahmoudi A, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. (2021)
Target Deconvolution of Fenofibrate in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Bioinformatics Analysis. Biomed. Res. Int. 2021, 3654660.

Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Shepherd J, Taskinen MR. (1997). Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. Diabetologia. *40*, 454-462.

Ritter JL, Nabulsi S. (2001). Fenofibrate-Induced elevation in serum creatinine. Pharmacotherapy. *21*, 1145-1149.

Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi S, et al. (2011). Serum level of triglycerides is a potent risk factor

comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). J. Clin. Endocrinol. Metab. *96*, 3448-3456.

Subramanian S, Chait A. (2012). Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. Biochim. Biophys. Acta. *1821*, 819-825.

Tomita Y, Ozawa N, Miwa Y, Ihsida A, Ohta M, Tsubota K, Kurihiara T. (2019). Pemafibrate Prevents Retinal Pathological Neovascularization by Increasing FGF21 Level in a Murine Oxygen-Induced Retinopathy Model. Int. J. Mol. Sci. *20*, 5878.

Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, Hosoya T. (2010). Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. Intern. Med. *49*, 89-94.

Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Matsushita M, Nojima T, Suganami H, Ishibashi S. (2021). Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. Cardiovasc. Diabetol. *20*, 96.