

慢性腎臓病（CKD）合併高トリグリセライド（TG）血症患者を対象 としたペマフィブラート投与による腎機能への影響の検証研究

Japan Kidney Association-Pemafibrate Intervention for Chronic Kidney
Disease patients Study : JKAPI-CKD study

JKAPI-CKD研究計画

臨床研究実施計画番号：jRCTs031240097（2024年5月20日公開）
横浜市立大学臨床研究審査委員会：CRB24-004（2024年5月2日承認）

研究代表医師

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学 主任教授/NPO法人 日本腎臓病協会 理事
田村 功一

研究副代表医師

順天堂大学医学部 総合診療科学講座 教授
矢野 裕一郎

研究主体機関

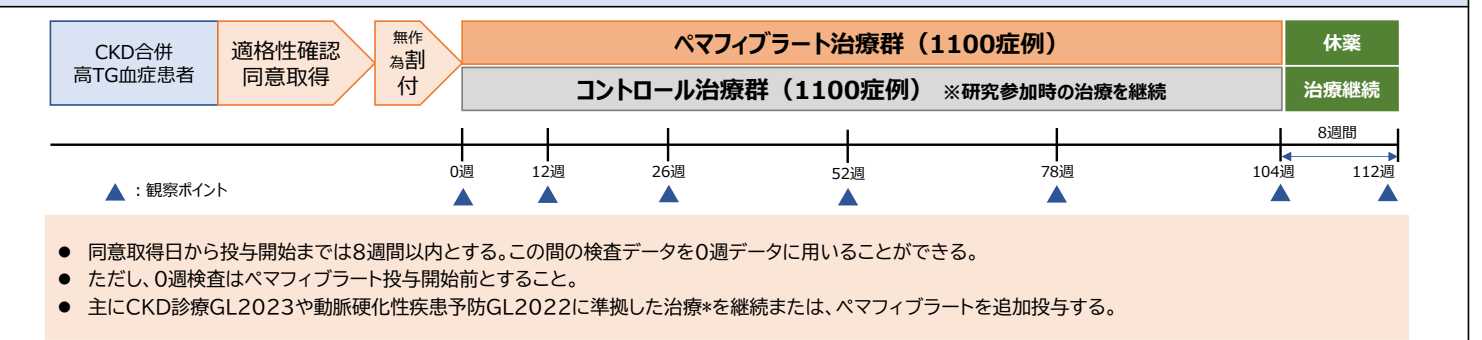
NPO法人 日本腎臓病協会 理事長
柏原 直樹



研究計画概略 1/2

研究目的	慢性腎臓病（CKD）におけるペマフィブラートによる高トリグリセリド（TG）血症治療のエビデンス創出のため、保存期CKD合併高TG血症患者を対象として、ペマフィブラートの腎機能への影響を検証する。 また、ペマフィブラートによる脂質代謝と腎機能の変化の関連性について探索的に検討する。
対 象	CKD合併高TG血症患者（eGFR 20mL/min/1.73m ² 以上、60 mL/min/1.73m ² 未満）
方 法	多施設共同、非盲検、RCT
主要評価項目	Chronic eGFR Slope[12週（許容日±5週）から104週（許容日±8週）] ・非劣性を検証し、検証された場合には優越性を検証する。
副次評価項目	重要副次 : Total eGFR Slope[0週から104週（許容日±8週）] 副次 : 安全性評価項目（有害事象、副作用）、脂質関連項目*、腎関連項目*、肝関連項目* その他のバイオマーカー* アウトカム評価項目（腎イベント、心血管イベント、横紋筋融解症、AKI）理学検査項目、探索的項目等 *：変化量、変化率および推移
試験薬	ペマフィブラート 0.1～0.4mg/日
対照治療	コントロール治療群：ガイドライン ⁺ を準拠した治療 ⁺ ：日本腎臓学会のエビデンスに基づくCKD診療GL2023や日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防GL2022（フィブラート系薬以外）
目標症例数	2,200例
研究期間（予定）	予定登録期間：jRCT初回公表日から2026年6月30日 予定研究期間：jRCT初回公表日から2029年6月30日まで 研究対象者の参加期間および観察期間：112週間（±8週間）

研究シエマ



治療

【ペマフィブラート治療群】

ガイドライン*に準拠した治療に加え、ペマフィブラートとして1日0.1～0.4mgを104週間内服する。肝障害のある者（Child-Pugh分類Aの肝硬変のある者など）または肝障害の既往歴のある者に投与する場合や、eGFRが30 mL/min/1.73m²未満の場合は必要に応じて減量を考慮する。eGFRが30 mL/min/1.73m²未満の場合の最大投与量はペマフィブラートとして1日0.2mgまでとする。ペマフィブラートとして1日0.1mgを投与する際は、IR錠 0.1mgを1日1回服用、または0.1mg錠を分割し、0.05 mgを1日2回服用とする。本試験薬の投与方法については、最新の添付文書の記載に従い投与を行う。

【コントロール治療群】

ガイドライン*に準拠した治療を、登録後、104週継続するが、フィブラート系薬の投与は行わない。また、試験期間を通してフィブラート系薬以外の脂質異常症治療薬の投与追加や中止、用量の変更を行った際には、併用薬変更内容についてEDCに記録する。

*：日本腎臓学会のエビデンスに基づくCKD診療GL2023や日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防GL2022に準拠した治療

選択基準

- 1) 同意取得時点で18歳以上の者
- 2) CKDと診断されており、同意取得前16週以内の最新のeGFRが20 mL/min/1.73m²以上、60 mL/min/1.73m²未満である者
- 3) 同意取得前16週以内のTG値が空腹時150 mg/dL以上、あるいは、随時175 mg/dL以上を1度以上呈した者
- 4) 同意取得前12週以内に脂質異常症治療薬、降圧薬および糖尿病治療薬の変更がない者
- 5) 研究対象者本人から文書による同意が得られた者

- 1) 同意取得前12週以内にペマフィブラート又は従来のフィブラート系薬が投与された者
- 2) ペマフィブラートの最新の添付文書において禁忌に該当する者
 - ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
 - ・重篤な肝障害、Child – Pugh分類BまたはCの肝硬変のある者あるいは胆道閉塞のある者
 - ・胆石のある者
 - ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人、および授乳婦（授乳婦は禁忌とされていないが本研究では除外する。）
 - ・シクロスポリン投与中、リファンピシン投与中の者
- 3) 同意取得前16週以内の最新の随時尿検査においてUPCR 5 g/gCrを超える蛋白尿、またはUACR 3,000 mg/gCrを超えるアルブミン尿がある者
- 4) 同意取得前16週以内の最新のTG値が空腹時あるいは随時で500 mg/dLを超える者
- 5) コントロール不良の高血圧がある者（同意取得前16週以内の最新の血圧値が収縮期血圧180 mmHg、あるいは拡張期血圧110 mmHg以上）
- 6) 血糖管理が困難な者（同意取得前16週以内の最新のHbA1cが8.5%以上）
- 7) 同意取得前16週以内の最新クレアチンキナーゼ(CK)が施設基準値上限の5 倍を上回る者
- 8) 同意取得前16週以内のeGFRが20 mL/min/1.73m²未満の者、透析治療中の者、腎移植を受けた者
- 9) 治療中の悪性腫瘍を有する者(上皮内腫瘍を除く)
- 10) 他の介入研究及び治験に参加している者
- 11) 研究責任医師、研究分担医師が不適切と判断した患者

目標登録症例数の設定根拠

研究全体の目標登録症例数：2,200例

【設定根拠】

先行研究¹⁾およびガイドライン²⁾より、eGFR slope 0.5~1.0 mL/min/1.73m²/yearの差が腎イベントのサロゲートマーカーとして提案されている。これらの報告を参考とし、本研究における非劣性マージンを0.5に設定し、SDを4.0と仮定した³⁾。これらの設定のもと、 $\alpha=0.025$ 、検出力80%としたところ、解析に必要な症例数は合計2012症例と算出された。約10%の脱落を見込み、目標登録症例数を2200症例とした。

文献：

1) Inker LA, Collier W, Greene T, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. Nature Medicine 29 July 2023 1867-1876.

2) 早期慢性腎臓病治療薬の開発における臨床評価ガイドライン

3) 遅野井健, 斎藤三代子, 道口佐多子, 他. 腎機能障害合併2型糖尿病患者における日常診療下でのSGLT2阻害薬の腎機能改善効果. 診療と新薬 2020; 57: 109-117

■ **試験の開始**：同意取得後、症例登録および割付を行い、8週間以内に開始する。

■ **試験治療群：ペマフィブラート治療群**

- ✓ ガイドライン※に準拠した治療に、ペマフィブラート徐放錠（XR錠）もしくはペマフィブラート錠（IR錠）を使用する。
- ✓ ペマフィブラートとして1日0.1～0.4mgを104週間内服する。
- ✓ 本試験薬の投与方法については、最新の添付文書の記載に従い投与を行う。

■ **試験治療群：コントロール治療群**

- ✓ 観察期間中は同意取得前からの治療の継続あるいはガイドライン※に準拠した治療を104週間継続する。
- ✓ 試験期間を通してフィブラート系薬以外の脂質異常症治療薬の投与追加や中止、用量の変更を行った際には、併用薬変更内容についてEDCに記録する。

※：主に日本腎臓学会のエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023や日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022に準拠した治療を、登録後、104週継続するが、フィブラート系薬の投与は行わない。（スライド10頁参照）

併用薬・併用療法

■ **併用禁止治療**

- ✓ 従来のフィブラート系薬（フェノフィブラート、ベザフィブラート、クロフィブラート）
- ✓ コントロール治療群はペマフィブラートも併用禁止薬に含む

■ **併用可能治療（ペマフィブラート・コントロール両治療群）**

- ✓ 原則、本試験薬以外の脂質異常症治療薬の変更や用量の変更は行わない。ただし、研究責任医師または研究分担医師の判断により**治療上やむを得ないと判断された場合にはこの限りではない**。試験期間を通してフィブラート系薬以外の脂質異常症治療薬の投与追加や中止、用量の変更を行った際には、**併用薬変更内容についてEDCに記録する**。
- ✓ 治療上、腎機能に影響を与えることが想定される併用薬（腎障害治療薬、降圧薬、糖尿病治療薬、尿酸低下薬、等）を追加、変更または中止の必要が生じた場合には、EDCシステムに追加・変更・中止した薬剤名、処方の変更日、およびその理由を入力する。

スケジュール：試験期間は112週（2年）、来院は7回

項目 \ 時期		適格性確認	同意取得 －8週～*2	追跡期間							
				0週*3	12週	26週	52週	78週	104週	104週 終了後8週	中止時
許容範囲（週）		－	－	－	±5	±8	±8	±8	±8	－	－
同意取得			●								
適格性の確認		●*1	－	－	－	－	－	－	－	－	－
登録		－	●	－	－	－	－	－	－	－	－
患者背景の確認		●	－	－	－	－	－	－	－	－	－
試験薬服薬状況の確認〔問診〕		－	－	●*2	●	●	●	●	●	○	○
併用薬の確認			●	●*9	●	●	●	●	●	○	○
理学検査			●	●*9	●	●	●	●	●	○	○
一般検査*3	血液検査*4、*5、*6	●*1		●*9	●	●	●	●	●	○	○
	尿アルブミン 定量（随時尿）*7		－	●*9	○	●	●	●	●	○	○
	尿蛋白 定量（随時尿）*8		－	●*9	○	●	●	●	●	○	○
心腎イベント情報			－	●						○	●
有害事象の評価			－	●						○	●

●は必須、○は任意とする。

- *1 同意取得前16週以内の適格性を判断に用いたeGFR値は、EDCに入力する。
- *2 ペマフィブラート治療群の場合、同意取得後、8週以内に試験薬の投与を開始する。
- *3 ペマフィブラート治療群は試験薬投与開始時を0週とする。コントロール治療群は割付結果を研究対象者へ伝えた時点と0週とする。
- *4 一般検査は通常の診療時に得られたデータを収集する。妊娠の有無は、問診または妊娠検査を行う。
- *5 原則、空腹時採血（10時間以上の絶食）とし、追跡期間を通して、空腹時採血による各種検査を実施すること。ただし、随時採血にて投与開始時の検査を実施した場合には、追跡期間においても原則随時採血とすること。LDL-C（直接法）はTG、HDL-C、TCの測定に加えて保険診療で測定できる場合に収集する。シスタチンCは保険診療で測定可能な場合に限り収集する。
- *6 eGFR（計算）または血清Crのみ、試験薬投与開始日より-104週、-52週、-26週、-12週を任意でデータを収集する。（許容範囲：-104週、-52週および-26週は±8週、-12週は±5週）
- *7 保険診療にて尿アルブミンを測定できる研究対象者は、尿アルブミン、尿Crを同時に測定し、UACRを算出する。
- *8 保険診療にて尿アルブミンを測定できない研究対象者は、尿蛋白、尿Crを同時に測定し、UPCRを算出する。
- *9 ベースラインのデータとする。

評価項目

主要評価項目	Chronic eGFR Slope[12週（許容日±5週）から104週（許容日±8週）]	
副次評価項目	#：試験薬投与開始時から各投与時期における変化量、変化率および推移	
重要副次評価項目	安全評価項目	Total eGFR Slope[0週から104週（許容日±8週）]
	安全性評価項目	重篤な有害事象、有害事象、重篤な副作用(疾病等)、副作用(疾病等)の発現率、各事象の発生割合
	脂質関連項目#	TG、HDL-C、TC、LDL-C、non-HDL-C、TG/HDL-C、TRL-C
	腎関連項目#(CKDステージ以外)	eGFR、Cr、UPCR、UACR、Predicted ACR、CKDステージの割合・移行
	肝関連項目#	AST、ALT、γGTP、ALP
	その他のバイオマーカー#	CK、BUN、尿酸、総蛋白、アルブミン、CRP、RBC、WBC、血糖値、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、HbA1c（糖尿病のみ）、BNP（NT-proBNP）（心不全のみ）
	アウトカム評価	腎イベント、心血管イベント、横紋筋融解症、AKI
	理学検査項目#	体重、BMI（自動計算）、血圧（坐位、安静時）、脈拍数
	探索的項目	- eGFR-cys、シスタチンC - 投与開始前のeGFR slope [最大-104週から0週] とeGFR slope[12週から104週]の比較 - 投与開始前のeGFR slope [最大-104週から0週] とeGFR slope[0週から104週]の比較 - ペマフィブラート投与終了後8週のデータ取得がされた症例について、各調査項目（血液検査、尿検査）の推移と試験薬投与開始時から各測定ポイントにおける変化量および変化率、および104週とペマフィブラート投与終了後8週における変化量および変化率 - TG変化量と各調査項目（血液検査、尿検査）の変化量の相関

HP応募～症例登録までの流れ

本研究はCRBにて承認されております
(2024/5/2)



HPから応募

事務局へ申請書類提出

CRB審査・事務局より承認のご連絡をいたします。

施設長の実施許可の取得

事務局と契約の締結

WEB入力システムのアカウント発行申請

事務局より研究HP（j RCT）へご施設を登録、
アカウント・研究ファイルを送付いたします。

症例登録開始

下記の審査資料の提出のお願い。
HPからご応募いただいた後にメールにてご連絡させていただきます。

- ・ 責任医師履歴書
- ・ 責任・分担医師リスト
- ・ COI申告書(様式E))

事務局への 資料提出締め切り	CRB審査日
2025年 1月15日(水)	→ 2025年 3月6日(木)
2025年 3月12日(水)	→ 2025年 5月1日(木)

CRBにて承認後に各項目について
メールにてご相談させていただきます。

JKAPI-CKD研究事務局



- 〒104-6127 東京都中央区晴海1-8-11 トリトンスクエアY 27F

WDBココ株式会社内

- TEL:03-5144-2270
- E-mail:jkapi-ckd_cts@wdbcoco.com