

## 第90回MSGR

# トピック：急性冠症候群、LDL-C、Ezetimibe

発表者：山田亮太(研修医)

コメンテーター：高橋宗一郎(循環器内科)

文献：Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes  
Christopher P. Cannon, et al. N Engl J Med 2015; 372:2387-2397

2015年11月9日

# コレステロール低下療法

LDLコレステロール(LDL-C)を下げる



心血管イベント抑制

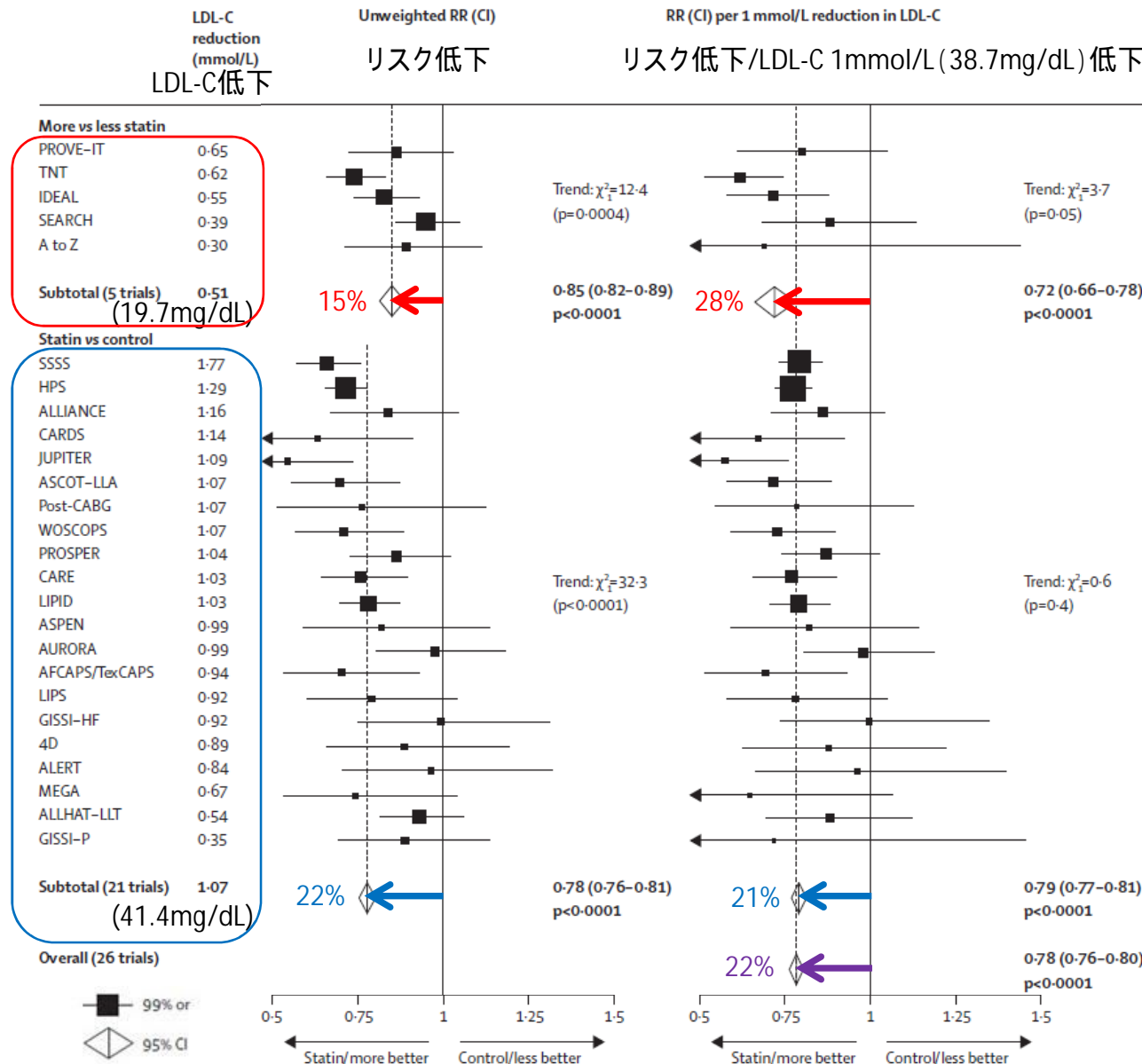
The lower is better?

- Q1 スタチンは心血管疾患の発症リスクを抑制できるか
- Q2 スタチン以外の脂質低下薬は有効か
- Q3 LDL-Cをどこまで下げればよいか

# LDL-C低下療法

スタチン	商品名	作用
ロスバスタチン	クレストール	強
アトルバスタチン	リピトール	強
ピタバスタチン	リバロ	強
プラバスタチン	メバロチン	
シンバスタチン	リポバス	
フルバスタチン	ローコール	
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬		
エゼチミブ	ゼチーア	

# スタチンによるLDL-C低下と心血管イベントの抑制 a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials



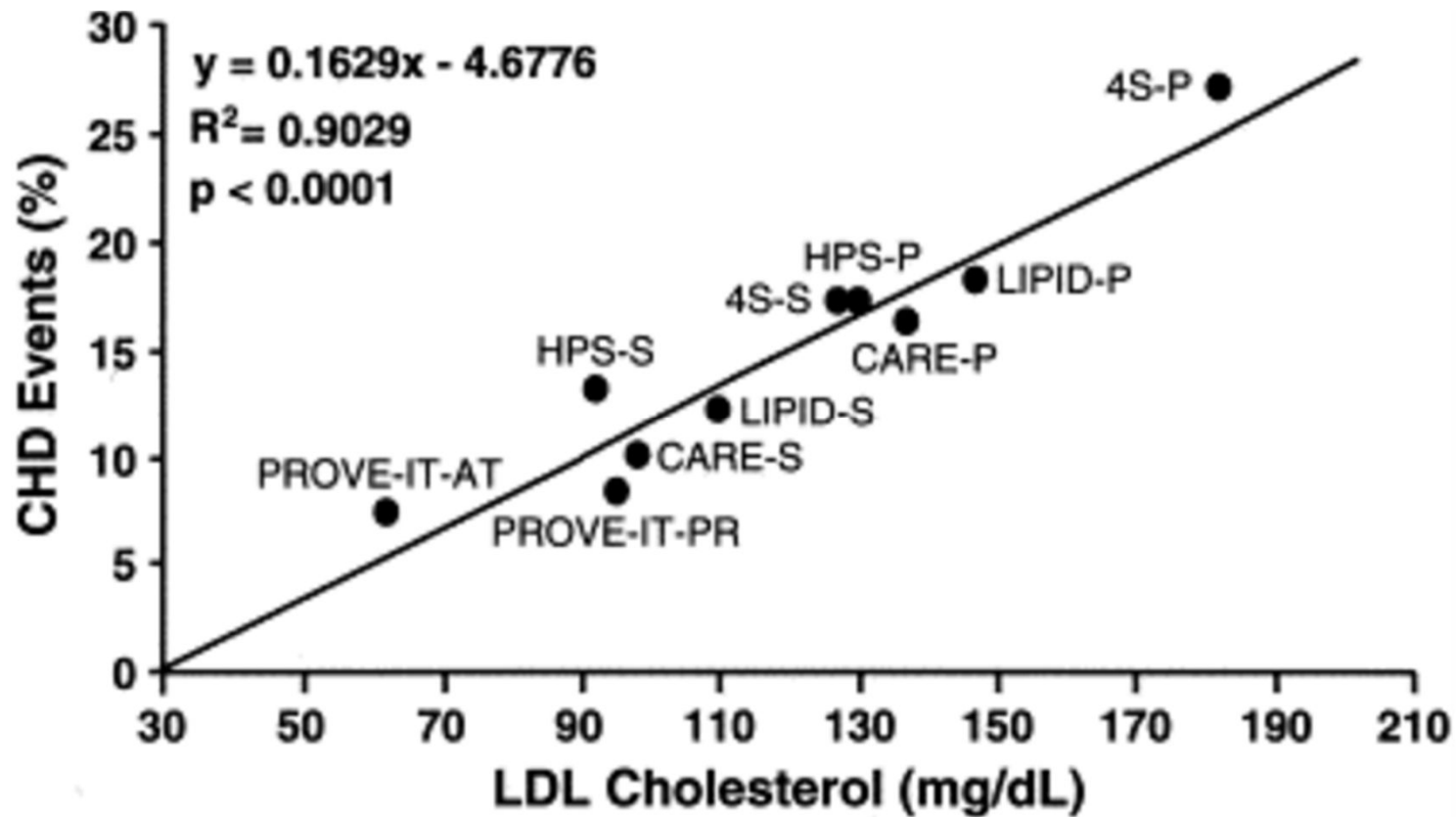
強化スタチン  
vs 通常スタチン  
(5 trials)

スタチン  
vs プラセボ  
(21 trials)

全体 (26 trials)

心血管イベント(冠動脈死、非致死的心筋梗塞、冠動脈血行再建術、脳卒中)

# LDL-C値と心血管イベントは相関する



# アメリカ心臓協会/学会ガイドライン

2013年11月、動脈硬化性心血管疾患のリスクを減少させるための脂質異常症治療に関するガイドラインを発表した。

- Q1 スタチンは心血管疾患の発症リスクを抑制できるか
- Q2 スタチン以外の脂質低下薬は有効か
- Q3 LDL-Cをどこまで下げればよいか

## 結論

- 1) スタチンは一次あるいは二次予防において動脈硬化性心血管疾患の発症リスクを有意に減少させる
- 2) スタチン以外の薬剤によるリスク低下のエビデンスはない
- 3) LDL-Cやnon-HDL-Cの治療目標値を設定できるようなエビデンスはない

果たして・・・

# IMPROVE-IT

急性冠症候群発症後のLDL-C値がガイドライン推奨範囲内の安定患者において、エゼチミブのシンバスタチンへの追加による心血管イベント抑制効果と安全性を検討した試験

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2015

VOL. 372 NO. 25

### Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S., Jennifer A. White, M.S., Pierre Theroux, M.D., Harald Darius, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Paul De Lucca, Ph.D., KyungAh Im, Ph.D., Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Craig Reist, Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Andrew M. Tershakovec, M.D., M.P.H., Thomas A. Musliner, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Robert M. Califf, M.D., for the IMPROVE-IT Investigators\*

## 背景

- スタチンは、LDLコレステロールおよび心血管疾患のリスクを減少させる。
- しかし、スタチン増量による副作用の懸念がある
- エゼチニブはスタチンとは異なる機序でLDLコレステロールの低下を引き起こす。
- スタチン治療にエゼチニブを追加することでLDLコレステロールが低下するが、臨床にどのような影響を与えるかどうかは不明。

## 目的

スタチンとは異なる性質のエゼチニブの投与で心血管系疾患の発症率を抑えるかどうか



# 方法

多施設(39か国) ランダム化 二重盲検 プラセボ対照試験

シンバスタチン + エゼチミブ(シンバスタチン(40mg)とエゼチミブ(10mg)の併用)  
シンバスタチン単独療法(シンバスタチン(40mg)とプラセボ)と比較した。

## 対象

- 年齢50歳以上
- 急性冠症候群で入院して10日以内
- 脂質降下治療を行っていてLDLが50-100 mg/dl、または脂質降下治療を行わずにLDLが50-125 mg/dl

## 除外基準

- 急性冠症候群へのCABG予定
- シンバスタチン40 mg以上の強化スタチン療法内服中
- 活動性肝疾患
- $CCr < 30\text{ml/min}$

# 方法

## フォローアップ

- 患者は30日 その後4か月ごとにフォローアップを行った。
- 内服を中断した患者は、電話でのフォローアップを行った。
- 血液サンプルは、1、4、8、12か月その後1年ごとに行った。
- 各患者が最低2.5年間たつまで続けた。

試験期間中にサンプルサイズの変更を含めて5回プロトコールの変更を行った。FDAの案内により、シンバスタチン量を途中で変更した人もいる。(80mgに増量していたが、40mgに減量することとなった。)

# 方法

- 主要評価項目

「心血管死亡、主要冠動脈イベント(非致死性心筋梗塞、再入院を要する不安定狭心症、30日以上経過後に冠動脈の血行再建)、非致死性脳卒中の複合」

- 二次的評価項目

「全死亡、主要冠動脈イベント、非致死性脳卒中の複合」

「冠動脈心疾患死、非致死性心筋梗塞、30日以降の緊急冠動脈血行再建の複合」

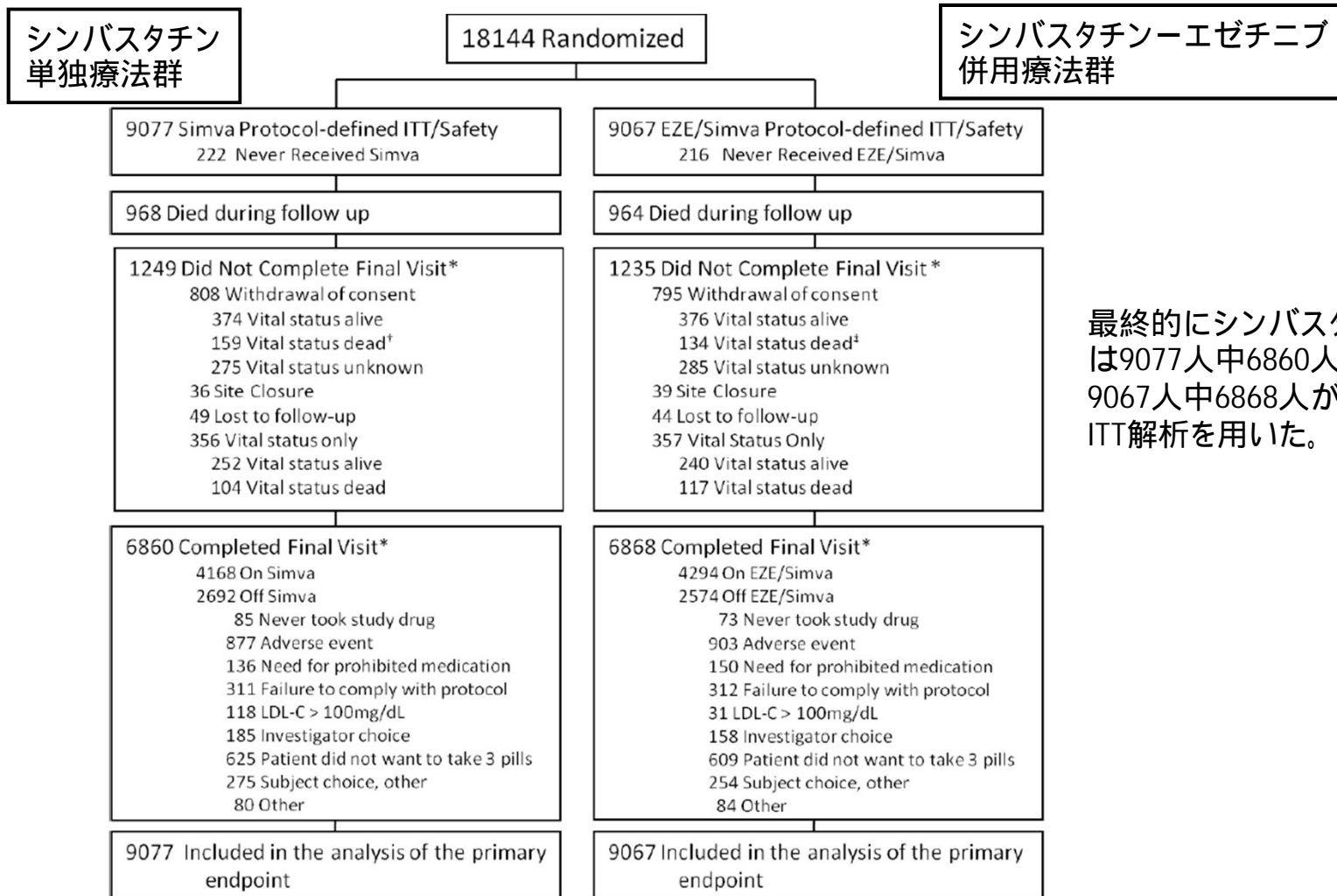
「心血管死、非致死的脳卒中、30日以降の全血行再建術、不安定狭心症による入院非致死的な心筋梗塞の複合」

- 安全性

肝酵素およびCK、筋疾患または横紋筋融解症の発症、胆嚢関連の有害事象、および癌発生で確認

# 結果

2005年10月26日から2010年7月8日の間に、18144人の患者は、39カ国に1147施設でランダム化を行った。フォロー期間は中央値6年間だった。



最終的にシンバスタチン単独療法群では9077人中6860人、併用療法群では9067人中6868人が最後まで残った。ITT解析を用いた。

Variable	Simvastatin Monotherapy (N=9077)	Simvastatin-Ezetimibe (N=9067)
Demographic characteristic		
Age — yr	63.6±9.8	63.6±9.7
Male — no. (%)	6886 (75.9)	6842 (75.5)
White race — no. (%)†	7624 (84.0)	7578 (83.6)
Weight — kg	83.0±17.4	82.9±17.4
Body-mass index‡	28.3±5.2	28.3±5.2
Region — no. (%)		
North America	3487 (38.4)	3486 (38.4)
Western Europe	3641 (40.1)	3633 (40.1)
Eastern Europe	707 (7.8)	709 (7.8)
Asia Pacific	448 (4.9)	448 (4.9)
South America	794 (8.7)	791 (8.7)
Coexisting conditions — no./total no. (%)		
Diabetes	2474/9077 (27.3)	2459/9067 (27.1)
Hypertension	5557/9072 (61.3)	5580/9063 (61.6)
Congestive heart failure	371/9077 (4.1)	419/9067 (4.6)
Peripheral arterial disease	518/9077 (5.7)	487/9067 (5.4)
Current smoker — no./total no. (%)	3035/9072 (33.5)	2943/9067 (32.5)
Previous MI — no./total no. (%)	1881/9077 (20.7)	1925/9054 (21.3)
Previous PCI — no. (%)	1796 (19.8)	1766 (19.5)
Previous CABG — no. (%)	842 (9.3)	842 (9.3)
Before index ACS		
Medications — no./total no. (%)		
Lipid-lowering agent	3207/9063 (35.4)	3227/9067 (35.6)
Statin	3111/9077 (34.3)	3135/9067 (34.6)
Aspirin	3855/9077 (42.5)	3799/9067 (41.9)
Creatinine clearance — ml/min		
Median	84.7	84.4
Interquartile range	65.8–107.4	65.8–106.5
At index event		
Type of event — no./total no. (%)		
MI with ST-segment elevation	2606/9077 (28.7)	2584/9067 (28.5)
MI without ST-segment elevation	4253/9077 (46.9)	4302/9061 (47.5)
Unstable angina	2211/9077 (24.4)	2175/9067 (24.0)
Diagnostic catheterization — no./total no. (%)	7936/9069 (87.5)	7988/9059 (88.2)
Prerandomization PCI — no./total no. (%)	6321/9071 (69.7)	6385/9061 (70.5)
Mean LDL cholesterol — mg/dl§	93.8	93.8
Time from ACS to randomization — days		
Median	5.0	5.0
Interquartile range	3.0–8.0	3.0–8.0
Medications at time of randomization — no./total no. (%)		
Aspirin	8794/9077 (96.9)	8798/9063 (97.1)

Variable	Simvastatin Monotherapy (N=9077)	Simvastatin-Ezetimibe (N=9067)
Thienopyridine	7813/9077 (86.1)	7869/9067 (86.8)
Beta-blocker	7879/9077 (86.8)	7912/9067 (87.3)
ACE inhibitor or ARB	6878/9077 (75.8)	6822/9063 (75.3)

\* Plus-minus values are means ±SD. No significant differences were noted between the groups. ACE denotes angiotensin-

平均年齢は64歳

女性 24%

糖尿病 27%

冠動脈造影を受けたことがある 88%

入院時に経皮的冠動脈インターベンション施行 70%

今回のイベントの時にはスタチンを服用していた 34%

入院中にスタチン療法を受け始めた 77%

Table S1. Lipid Analyses: Actual Values at Baseline and 1 Year with ANCOVA Model Results

	Baseline	1 Year	Least Squares Estimate Mean at 1 year (LCLM, UCLM)	Least Squares Estimate Difference in Means at 1 year (LCLM, UCLM)	p-value
<b>LDL-Cholesterol - mg/dL (all subjects)</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	9009	6939			
Mean	93.8	69.9			
Median (25th, 75th)	95.0 (79.0, 110.2)	67.0 (55.0, 81.0)			
ANCOVA Model Results (a)			71.8 (70,73.6)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8990	6864			
Mean	93.8	53.2			
Median (25th, 75th)	95.0 (79.0, 110.0)	50.0 (39.0, 62.0)			
ANCOVA Model Results (a)			55.04 (53.23,56.85)	-16.75 (-17.49,-16.01)	<0.001
<b>Non-HDL-Cholesterol - mg/dL</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	8899	6427			
Mean	120.5	97.1			
Median (25th, 75th)	120.0 (102.0, 138.0)	93.0 (79.0, 110.0)			
ANCOVA Model Results (a)			100.4 (98.12,102.69)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8894	6368			
Mean	120.5	77.2			
Median (25th, 75th)	120.0 (103.0, 138.0)	72.0 (60.0, 88.0)			
ANCOVA Model Results (a)			80.45 (78.15,82.75)	-19.95 (-20.86,-19.04)	<0.001
<b>Apolipoprotein-B - mg/dL</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	8884	7263			
Mean	92.7	81.3			
Median (25th, 75th)	91.0 (78.0, 106.0)	79.0 (67.0, 93.0)			
ANCOVA Model Results (a)			83.24 (81.74,84.75)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8861	7204			
Mean	92.7	70.3			
Median (25th, 75th)	91.0 (78.0, 106.0)	67.0 (56.0, 81.0)			
ANCOVA Model Results (a)			72.12 (70.6,73.63)	-11.13 (-11.74,-10.52)	<0.001
<b>Total Cholesterol - mg/dL</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	9000	6950			
Mean	162.6	145.1			
Median (25th, 75th)	162.4 (144.0, 181.0)	142.0 (126.0, 160.0)			
ANCOVA Model Results (a)			148.02 (145.79,150.26)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8998	6878			
Mean	162.7	125.8			
Median (25th, 75th)	162.4 (144.0, 181.0)	121.0 (107.0, 139.0)			
ANCOVA Model Results (a)			128.68 (126.43,130.92)	-19.34 (-20.26,-18.42)	<0.001
<b>Triglycerides - mg/dL (b)</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	8951	6950			
Mean	137.5	137.1			
Median (25th, 75th)	121.0 (85.0, 172.0)	116.0 (84.0, 165.0)			
ANCOVA Model Results (b)			125.61 (121.51,129.86)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8954	6878			
Mean	137.6	120.4			
Median (25th, 75th)	120.0 (85.0, 172.0)	104.0 (77.0, 143.0)			
ANCOVA Model Results (b)			111.57 (107.91,115.37)	-14.04 (-15.71,-12.37)	<0.001
<b>HDL-Cholesterol - mg/dL</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	8930	6942			
Mean	42.2	48.1			
Median (25th, 75th)	40.0 (33.0, 49.0)	46.0 (39.0, 55.0)			
ANCOVA Model Results (a)			47.83 (47.06,48.61)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8929	6871			
Mean	42.1	48.7			
Median (25th, 75th)	40.0 (33.0, 49.0)	47.0 (40.0, 56.0)			
ANCOVA Model Results (a)			48.51 (47.73,49.29)	0.67 (0.36,0.99)	<0.001

	Baseline	1 Year	Least Squares Estimate Mean at 1 year (LCLM, UCLM)	Least Squares Estimate Difference in Means at 1 year (LCLM, UCLM)	p-value
<b>hs-CRP - mg/dL(b)</b>					
<b>Simvastatin</b>					
N	8871	7019			
Mean	21.5	3.8			
Median (25th, 75th)	9.5 (4.0, 26.4)	1.6 (0.8, 3.6)			
ANCOVA Model Results (b)			1.76 (1.61,1.92)		
<b>Ezetimibe/Simvastatin</b>					
N	8849	6954			
Mean	22.1	3.3			
Median (25th, 75th)	9.6 (3.9, 26.7]	1.3 (0.6, 2.8)			
ANCOVA Model Results (b)			1.43 (1.31,1.56)	-0.33 (-0.39,-0.27)	<0.001

- LDLコレステロール値がシンバスタチンシンバスタチン治療群はシムバスタチン単独治療群より16.7mg/dl低下した (P<0.001)
- T-Cho、トリグリセリド、non-HDLコレステロール、アポリポタンパク質B、および高感度C反応性タンパク質のレベルは、シンバスタチン-エゼチミブ群でシンバスタチン単独療法群よりも有意に低かった

**Table S2: Dual Goal of reduction of LDL-C <70 mg/dl and hs-CRP <2.0 at one month**

	<b>Simvastatin</b>	<b>Ezetemibe/simvastatin</b>	<b>P value</b>
Dual goal of LDL-C <70 mg/dl and hs-CRP <2.0 at one month (N, %)	2518/8257 (30.5%)	4134/8178 (50.6%)	<0.001

・1ヶ月で,LDLコレステロール70mg/dl }  
・Hs-CRP2.0未満の低下 } という目的を両方とも達成したのはシンバ  
スタチン単剤療法群よりもシンバスタチン-エゼチミブ併用療法群の患者の方が割  
合が大きかった。

## 評価項目

**Table 2. Primary, Secondary, and Individual End Points.<sup>a</sup>**

Outcome	Simvastatin Monotherapy (N=9077)	Simvastatin-Ezetimibe (N=9067)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: death from cardiovascular causes, major coronary event, or nonfatal stroke	2742 (34.7)	2572 (32.7)	0.936 (0.89–0.99)	0.016
<b>Secondary end points</b>				
Death from any cause, major coronary event, or nonfatal stroke	3246 (40.3)	3089 (38.7)	0.95 (0.90–1.0)	0.03
Death from coronary heart disease, nonfatal MI, urgent coronary revascularization ≥30 days	1448 (18.9)	1322 (17.5)	0.91 (0.85–0.98)	0.02
Death from cardiovascular causes, nonfatal MI, hospitalization for unstable angina, all revascularization ≥30 days, nonfatal stroke	2869 (36.2)	2716 (34.5)	0.95 (0.90–1.0)	0.04
<b>Tertiary end points</b>				
Death from any cause	1231 (15.3)	1215 (15.4)	0.99 (0.91–1.07)	0.78
Death from cardiovascular causes	538 (6.8)	537 (6.9)	1.00 (0.89–1.13)	1.00
Death from coronary heart disease	461 (5.8)	440 (5.7)	0.96 (0.84–1.09)	0.50
Any MI	1118 (14.8)	977 (13.1)	0.87 (0.80–0.95)	0.002
Nonfatal MI	1083 (14.4)	945 (12.8)	0.87 (0.80–0.95)	0.002
Fatal MI	49 (0.7)	41 (0.5)	0.84 (0.55–1.27)	0.41
Any stroke	345 (4.8)	296 (4.2)	0.86 (0.73–1.00)	0.05
Ischemic stroke	297 (4.1)	236 (3.4)	0.79 (0.67–0.94)	0.008
Hemorrhagic stroke	43 (0.6)	59 (0.8)	1.38 (0.93–2.04)	0.11
Coronary revascularization ≥30 days after randomization	1793 (23.4)	1690 (21.8)	0.95 (0.89–1.01)	0.11
Urgent coronary revascularization ≥30 days after randomization	626 (8.6)	510 (7.0)	0.81 (0.72–0.91)	0.001
Any revascularization ≥30 days after randomization	1962 (25.6)	1871 (24.2)	0.96 (0.90–1.02)	0.18
Hospitalization for unstable angina	148 (1.9)	156 (2.1)	1.06 (0.85–1.33)	0.62
<b>Other prespecified end points</b>				
Death from cardiovascular causes, MI, or stroke	1704 (22.2)	1544 (20.4)	0.90 (0.84–0.96)	0.003
Major vascular events: death from coronary heart disease, MI, stroke, or coronary revascularization ≥30 days after randomization‡	2685 (34.0)	2498 (31.9)	0.928 (0.88–0.98)	0.007

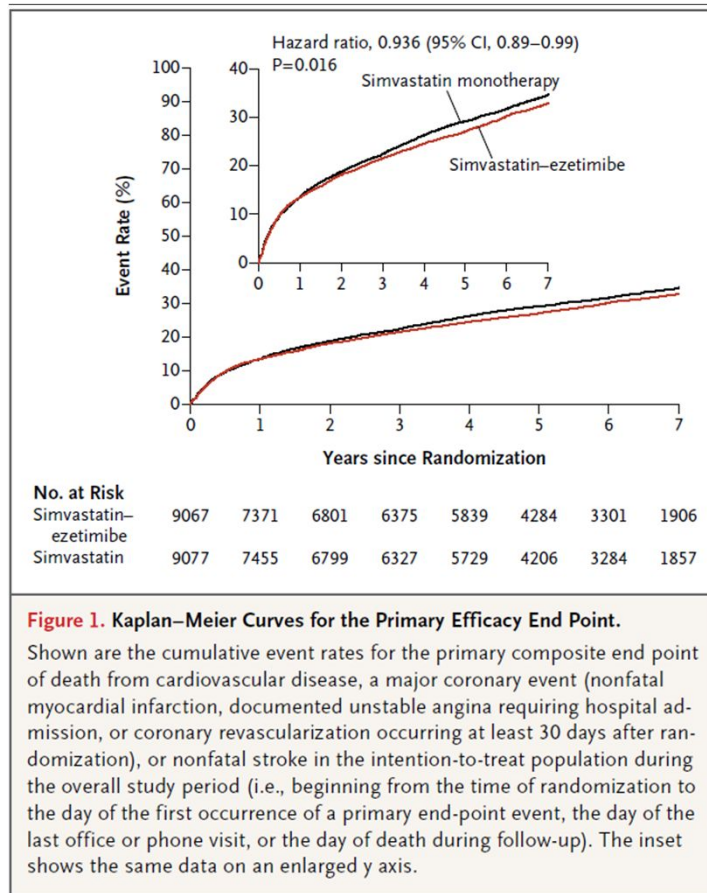
<sup>a</sup> The database for the analysis presented here was locked on October 21, 2014. Percentages are 7-year Kaplan–Meier estimates. Major coronary events included MI, hospitalization for unstable angina, and coronary revascularization 30 or more days after randomization.

† The individual end points listed are the first occurrence of that event.

‡ The end point of major vascular events was defined according to the definition used by the Cholesterol Treatment Trialists' collaborators.



# 主要評価項目



7年後のイベント発生率は、シンバスタチン-エゼチミブ群では32.7%とシンバスタチン単独療法グループでは34.7%だった。(2%低下した)

有意差あり (P=0.016)

1年後から効果が出てくる。

## 二次的評価項目

「主要冠動脈イベント、非致命的脳卒中 あらゆる原因による死亡の複合」

シンバスタチン単独治療群 vs シンバスタチン-エゼチニブ治療群

40.3%

38.7%

有意差あり (P=0.03)

「冠状動脈性心臓病、非致命的心筋梗塞、30日後の緊急冠動脈血行再建の複合」

シンバスタチン単独治療群 vs シンバスタチン-エゼチニブ治療群

18.9%

17.5%

有意差あり (P=0.02)

「非致命的脳卒中、30日以上経過後からの全ての血行再建術、不安定狭心症による入院 非致命的心筋梗塞の複合」

シンバスタチン単独治療群 vs シンバスタチン-エゼチニブ治療群

36.2%

34.5%

有意差あり (P=0.04)

## その他

- 心血管系による死亡率(0.1%差 $P=0.78$ )、全死亡率(0.1%差 $P=1.00$ )は両群で**同等**
- 心筋梗塞のリスクは、シンバスタチン-エゼチミブ治療群では低かった  
**有意差あり**(1.7%差、 $P=0.002$ )
- 虚血性脳卒中のリスクも同様に比較して低かった  
**有意差あり**(0.7%差、 $P=0.008$ )
- 出血性脳卒中のリスクは**同等**だった (0.2%差、 $P=0.11$ )
- 心血管死、心筋梗塞、または脳卒中の複合率は、シンバスタチン-エゼチミブ群では、低かった  
**有意差あり**(1.8%差  $P=0.003$ )
- 主要血管イベント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中、30日以後の冠血管再生の複合)もシンバスタチン-エゼチミブ群で低かった  
**有意差あり**(2.2%差、 $P=0.007$ )

# 安全性

**Table 3. Prespecified Safety End Points.\***

End Point	Simvastatin Monotherapy (N=9077)	Simvastatin-Ezetimibe (N=9067)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>		
ALT, AST, or both $\geq 3 \times$ ULN	208 (2.3)	224 (2.5)	0.43
Cholecystectomy	134 (1.5)	133 (1.5)	0.96
Gallbladder-related adverse events	321 (3.5)	281 (3.1)	0.10
Rhabdomyolysis	18 (0.2)	13 (0.1)	0.37
Myopathy	10 (0.1)	15 (0.2)	0.32
Rhabdomyolysis or myopathy	28 (0.3)	27 (0.3)	0.90
Rhabdomyolysis, myopathy, myalgia with creatine kinase elevation $\geq 5 \times$ ULN	58 (0.6)	53 (0.6)	0.64
Cancer <sup>†</sup>	732 (10.2)	748 (10.2)	0.57
Death from cancer <sup>†</sup>	272 (3.6)	280 (3.8)	0.71

\* Adverse events were assessed in the intention-to-treat population. The database for the analysis presented here was locked on October 21, 2014. All muscle and cancer events were adjudicated by a clinical events committee, whose members were unaware of the study-group assignments. Detailed definitions of the adverse events are provided in the Supplementary Appendix. ALT denotes alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, and ULN upper limit of the normal range.

<sup>†</sup> Percentages for cancer are 7-year Kaplan–Meier estimates. Cancer includes any new, relapsing, or progressing cancer, excluding nonmelanoma skin cancer. Death from cancer includes death from nonmelanoma skin cancer.

肝酵素正常上限の3倍以上の患者の割合  
または胆嚢関連有害事象、胆嚢摘出術、  
筋肉に関連する有害事象、新規・再発・増  
悪した癌の発生率は有意な群間差が見ら  
れなかった

# 結果

- スタチン治療法に非スタチン剤のエゼチニブを投与することは、スタチン単独治療よりも主要血管イベントを抑えられた。
- 一方で、心血管原因による死亡率、全死亡率は変わらなかった。
- エゼチニブ追加による有害事象は発生しなかった。
  
- シンバスタチン-エゼチニブ治療は、以前のスタチン試験でのLDLコレステロールの低下と心血管イベントの比例した減少結果と一致している。
- LDL仮説を支持している
- スタチン仮説を否定する材料となりうる。

## 議論

- 高脂質血症の治療は、心血管イベントのリスクに応じた目標値まで、LDLコレステロールを低下させるという考えがもとになっている。
- 急性冠症候群後の患者には70mg/dl未満のLDLコレステロール値が目標となっている。
- IMPROVE-ITにおいてエゼチミブの追加することで、さらなる臨床的有用性をもたらす可能性を示す

# 議論

## 限界

- 第一に、急性冠症候群後の患者を評価しているが、試験期間は平均6年間と長かった。
- 第三に、両群の患者の42%で、試験薬を中止した。
- 第三に、プロトコールが途中で5回変更されている。

# 結論

- 急性冠症候群を持ち、ガイドライン勧告されるLDLコレステロール値をもつ容態の安定した患者に、スタチン治療エゼチミブの追加は、さらに心血管イベントのリスクを低下させる。
- イベントの減少は、スタチンで見られた予測される効果と一致し、かつ全く有害事象または毒性効果は観察されなかった。