

# 第6回年次学術集会 シンポジウム④ 急性冠症候群(ACS)の発症阻止をめざす新たな取り組み

## ⑥不安定プラークの薬物療法(3) プロブコールとEPA (逆転送系の活性化)

令和2年2月16日

千葉県循環器病センター  
総合診療内科  
平井 愛山

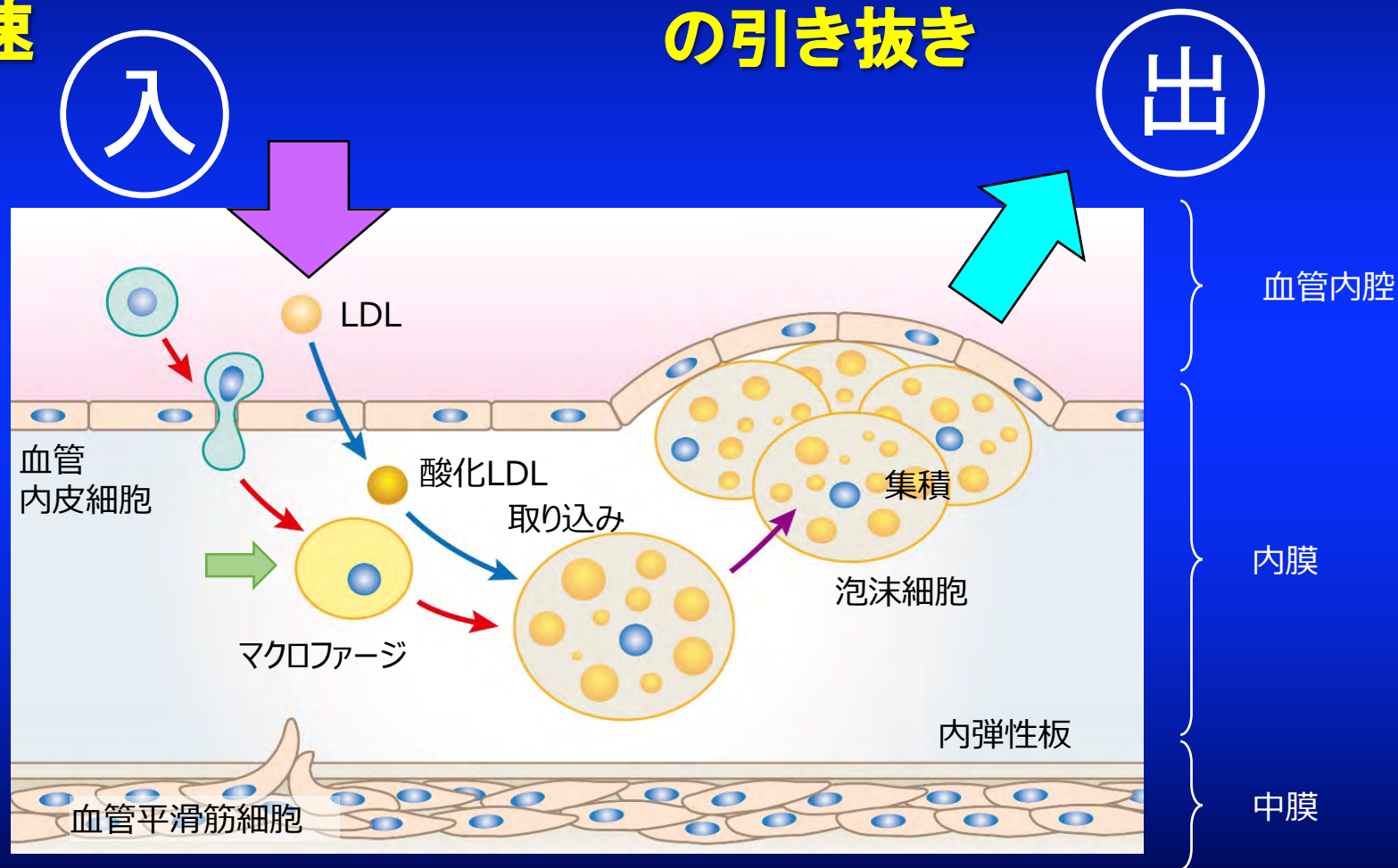
# 今日お話しすること

1. コレステロール逆転送系と不安定プラーク
2. プロブコールの心血管保護作用とプラーク
3. EPAの心血管保護作用と不安定プラーク
4. 抗PCSK9抗体製剤の後治療の現状

# プラークの安定化・退縮を規定する因子：入と出

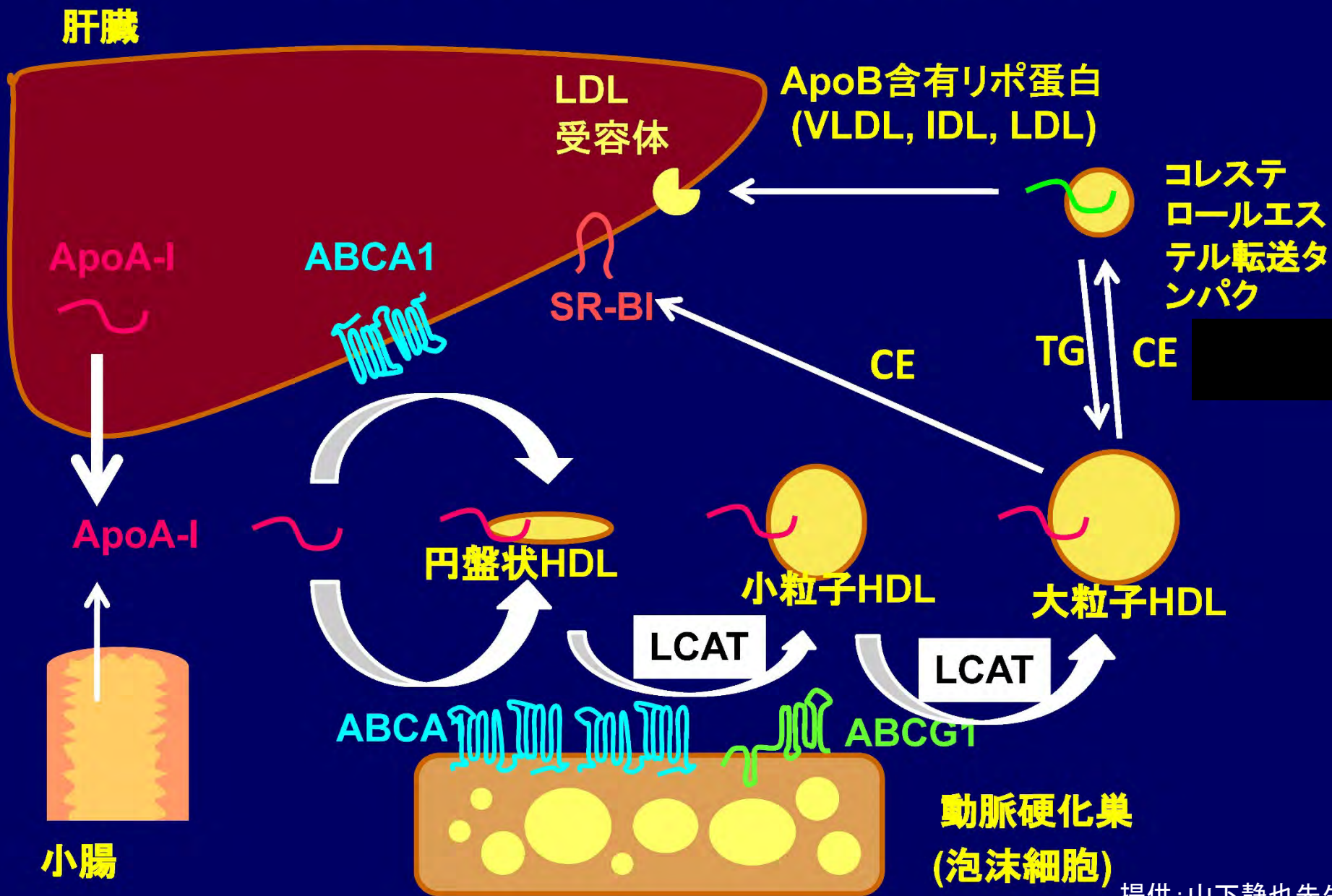
① LDLの取り込み・蓄積の減速

② HDLによるコレステロールの引き抜き

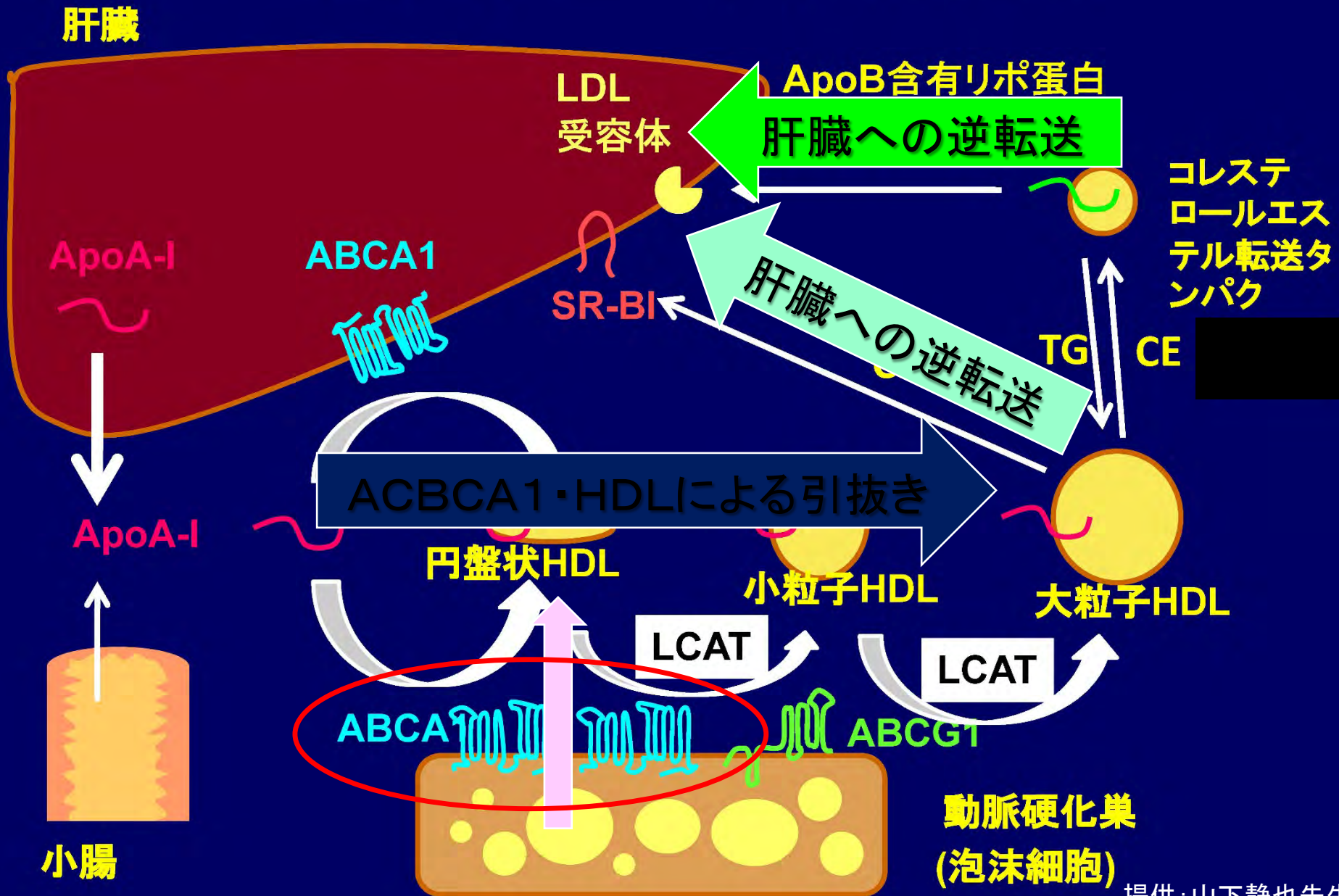


Williams KJ et al. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:91-102より作成

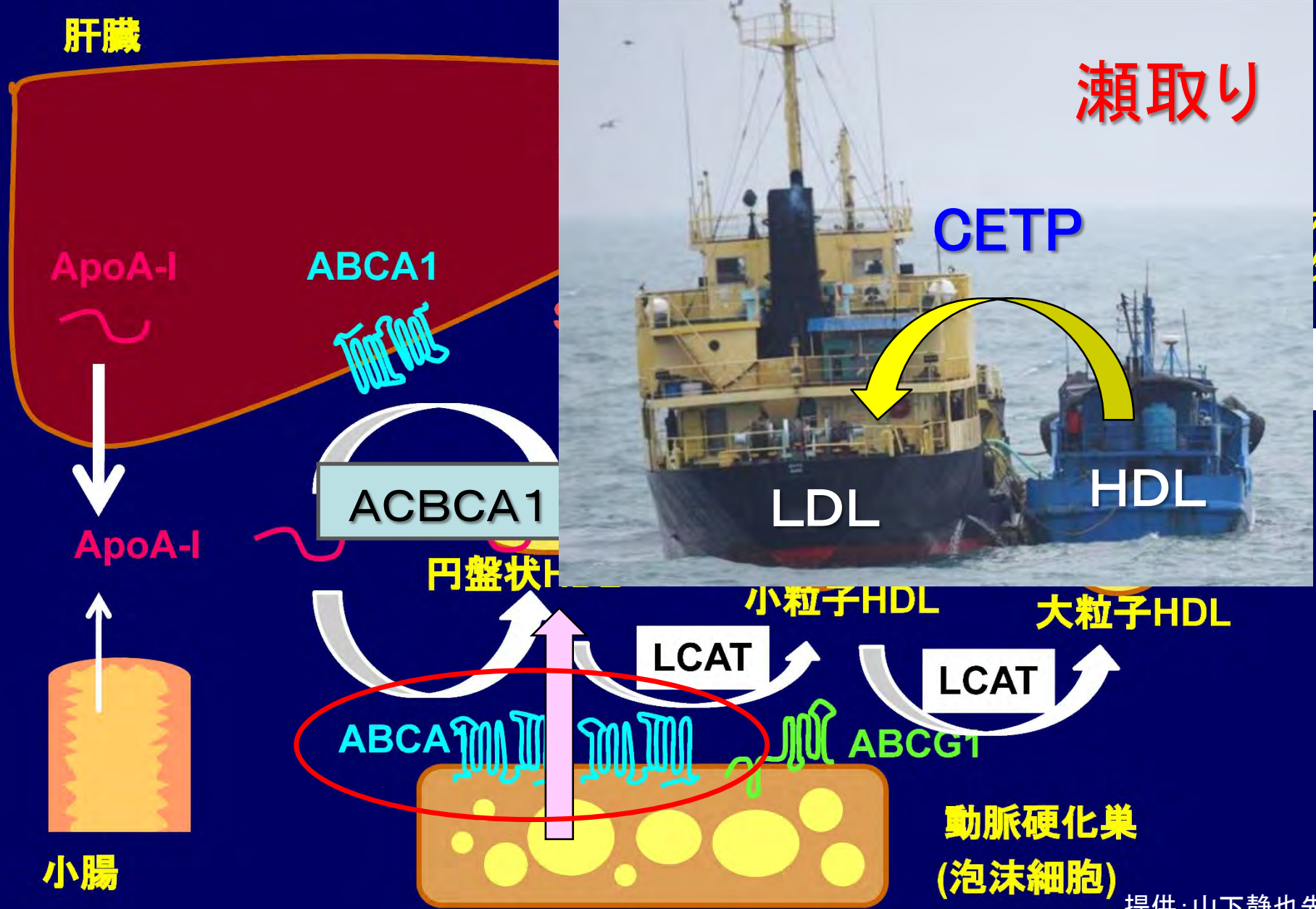
# コレステロール逆転送系



# コレステロール逆転送系



# コレステロール逆転送系



提供: 山下静也先生

コレステロール逆転送系が  
障害されると

何が起こるか？

コレステロール逆転送系が  
障害されると

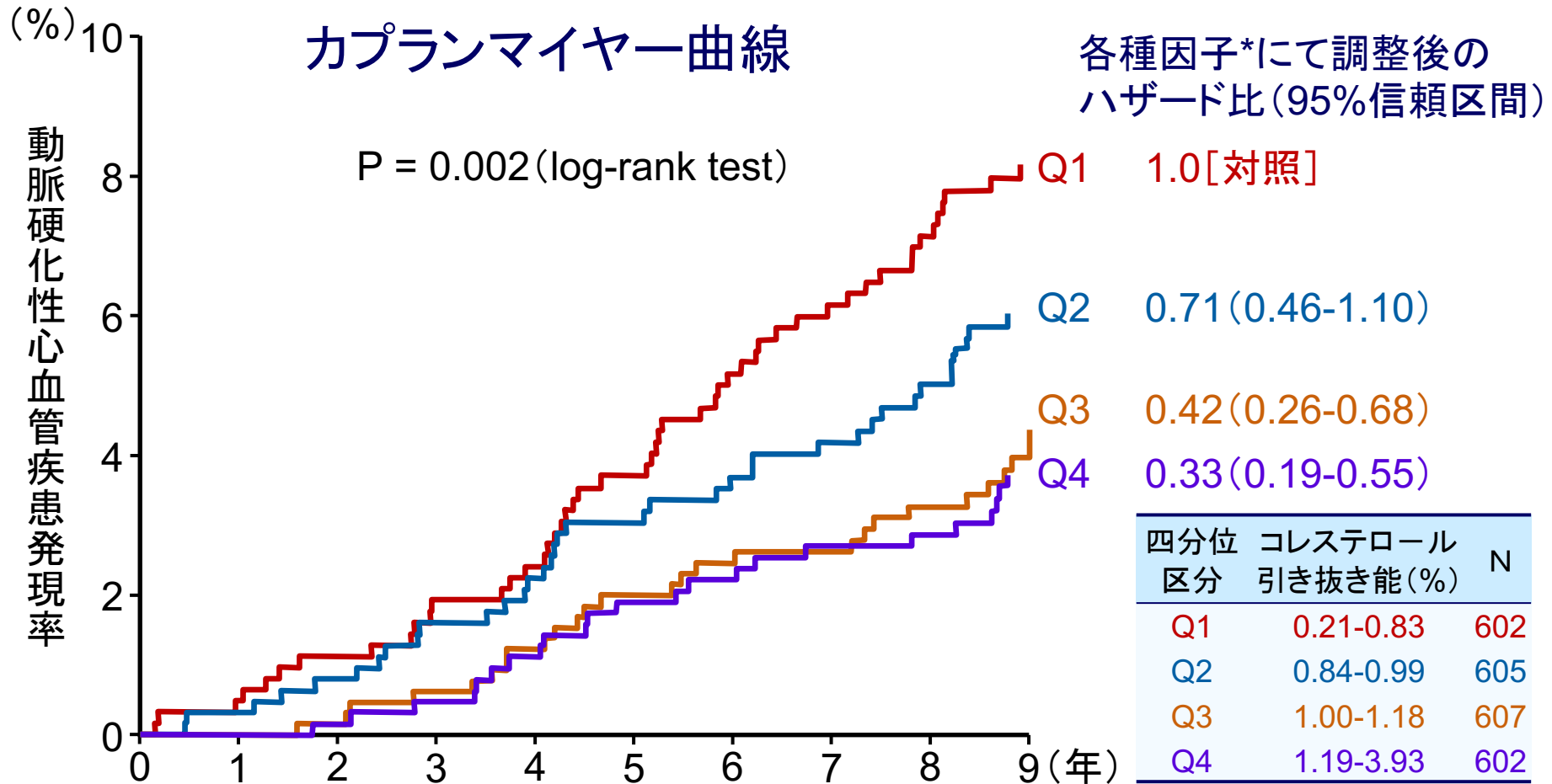
HDLのコレステロール引抜き能  
が低下すると？



# HDLのコレステロール引き抜き能と心血管イベント(海外データ)

【対象】 心血管疾患のないDallas Heart Study参加者 2416例

【方法】 主要評価項目である動脈硬化性心血管疾患イベント(最初の非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中または冠動脈血行再建術、あるいは心血管死)についてフォローアップ(中央値9.4年)し、参加者の試験開始時の血中HDLのコレステロール引き抜き能との関連について検討した。

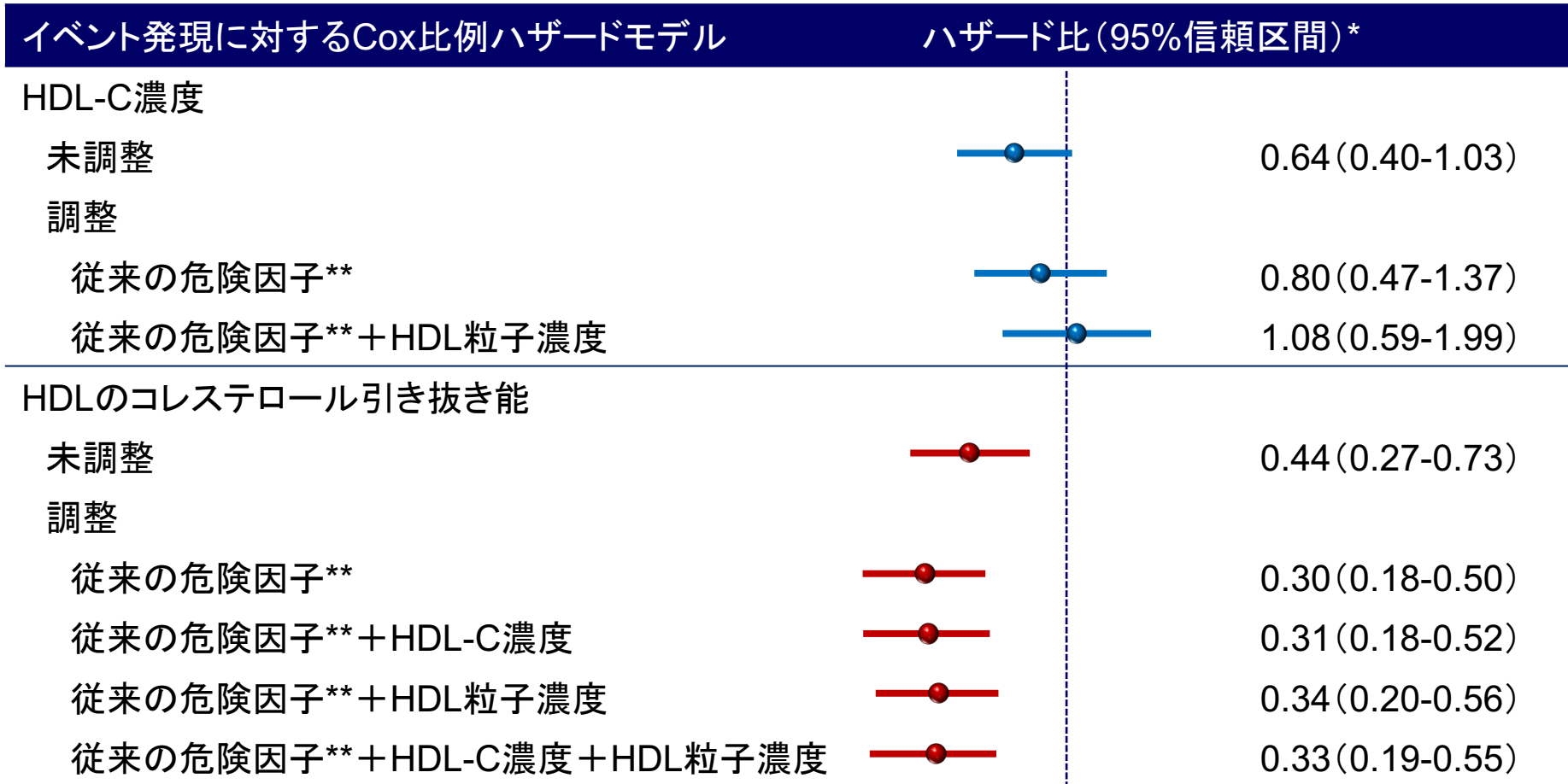


\*従来の危険因子(年齢、性別、人種、糖尿病、高血圧、喫煙、BMI、総コレステロール、LogTG、スタチン使用歴)、HDL-C、HDL粒子にて調整

# HDLのコレステロール引き抜き能と心血管イベント(海外データ)

【対象】 心血管疾患のないDallas Heart Study参加者 2416例

【方法】 主要評価項目である動脈硬化性心血管疾患イベント(最初の非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中または冠動脈血行再建術、あるいは心血管死)の発現についてフォローアップ(中央値9.4年)し、参加者の試験開始時の血中HDLのコレステロール引き抜き能、HDL-C濃度との関連(HDLは量か質か)について検討した。



動脈硬化性心血管疾患イベント発現: 132例/2416例

0.1 1.0 10

\* HDLのコレステロール引き抜き能最低四分位に対する最高四分位の動脈硬化性心血管疾患イベントのハザード比

\*\*従来 of 危険因子: 年齢、性別、人種、糖尿病、高血圧、喫煙、BMI、総コレステロール、LogTG、スタチン使用歴

# HDLのコレステロール引き抜き能と心血管イベント(海外データ)

【対象】 心血管疾患のないDallas Heart Study参加者 2416例

【方法】 主要評価項目である動脈硬化性心血管疾患イベント(最初の非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中または冠動脈血行再建術、あるいは心血管死)の発現についてフォローアップ(中央値9.4年)し、参加者の試験開始時の血中HDLのコレステロール引き抜き能、HDL-C濃度との関連(HDLは量か質か)について検討した。

イベント発現に対するCox比例ハザードモデル

ハザード比(95%信頼区間)\*

HDL-C濃度

未調整

0.64(0.40-1.03)

調整

**コレステロール逆転送系の障害は**

1.37)

従

1.99)

HDL

**プラークの増大と不安定化をもたらし**

未調

0.73)

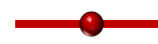
調整

**急性心筋梗塞の発症につながる**

従

0.50)

従来の危険因子\*\* + HDL-C濃度



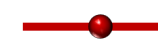
0.31(0.18-0.52)

従来の危険因子\*\* + HDL粒子濃度



0.34(0.20-0.56)

従来の危険因子\*\* + HDL-C濃度 + HDL粒子濃度



0.33(0.19-0.55)

動脈硬化性心血管疾患イベント発現: 132例/2416例

0.1

1.0

10

\* HDLのコレステロール引き抜き能最低四分位に対する最高四分位の動脈硬化性心血管疾患イベントのハザード比

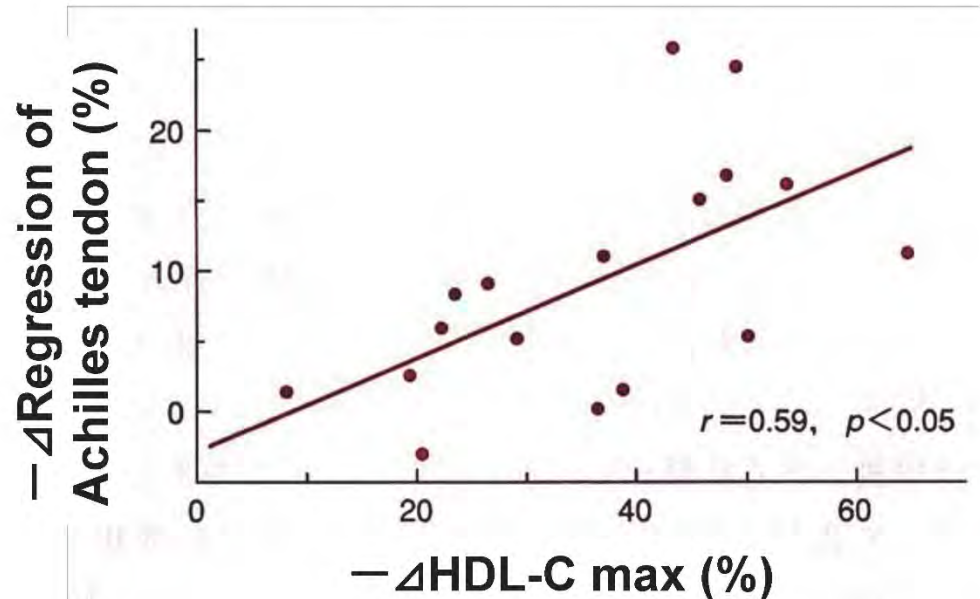
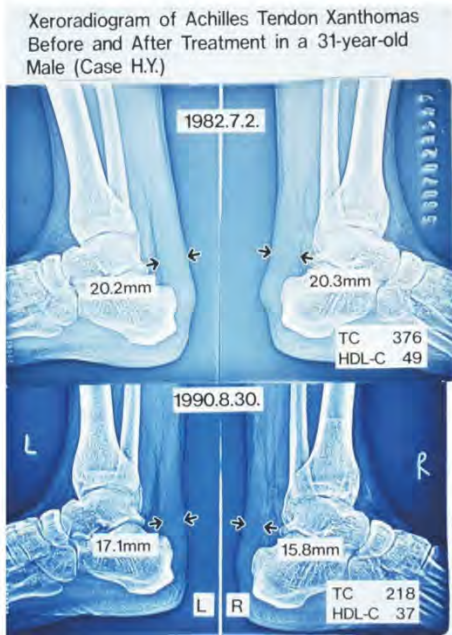
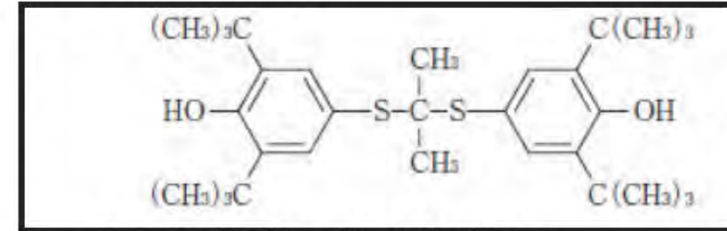
\*\*従来の危険因子: 年齢、性別、人種、糖尿病、高血圧、喫煙、BMI、総コレステロール、LogTG、スタチン使用歴

# 今日お話しすること

1. コレステロール逆転送系と不安定プラーク
2. プロブコールの心血管保護作用とプラーク

# プロブコールのユニークな作用

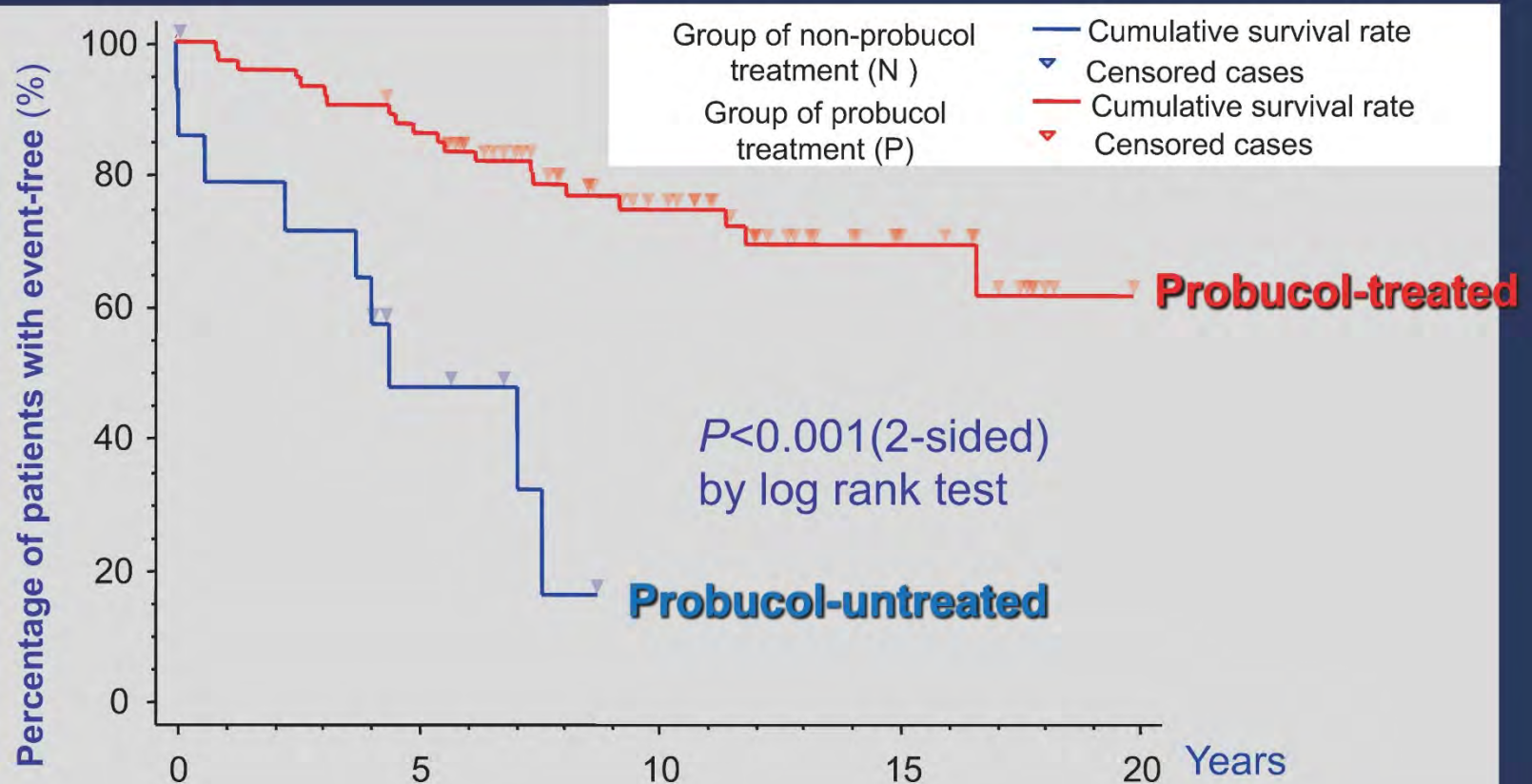
- LDL-Cと同様にHDL-Cを低下させる
- HDLは小さくコレステロールが少ない
- HDLはマクローファージからのコレステロール引き抜きが強い
- CETPとSR-BIの活性化により、HDLを介したコレステロール逆転送を促進する
- 極めて強い抗酸化作用
- 黄色腫を消退させる (Achilles腱, 眼瞼黄色腫, 等)



# Clinical Studies of Probuocol

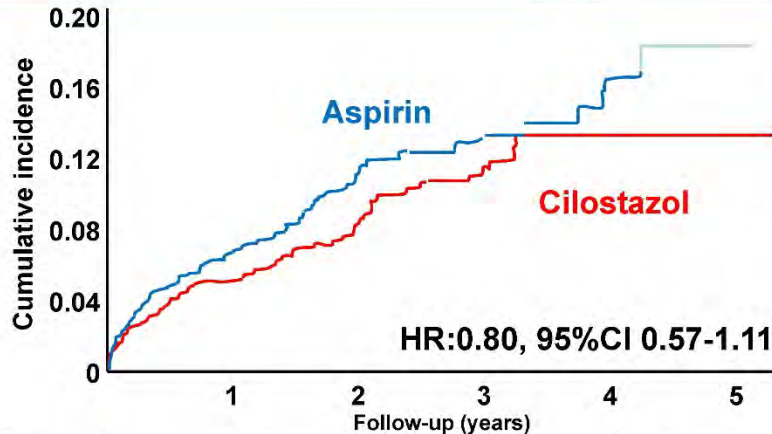
PQRST	FA	P vs Pla	Lumen volume	n.s.	Walldius	1994
PART	CoA	P vs Con	Restenosis rate	23% vs 58% ( p<0.001)	Yokoi	1997
MVP	CoA	P vs MV	Repeated PTCA	13% vs 26% ( p<0.009)	Tardif	1997
FAST	CaA	P vs Pra vs Diet	CV event	2.4% vs 4.8% vs 13.6% P vs Diet( p<0.001)	Sawayama	2002
PAB	FA	P vs Con	Restenosis rate	23% vs 58% (p<0.001)	Gallino	2004
SAKURA	DN	P vs Con	Interval to HD	27mo vs 11mo (p<0.02)	Endo	2006
POSITIVE	FH	P vs Con	CV event	27% vs 64% (p<0.001)	Yamashita	2008

# Secondary Prevention of CHD by Probucol in Patients with Familial Hypercholesterolemia (POSITIVE Trial)



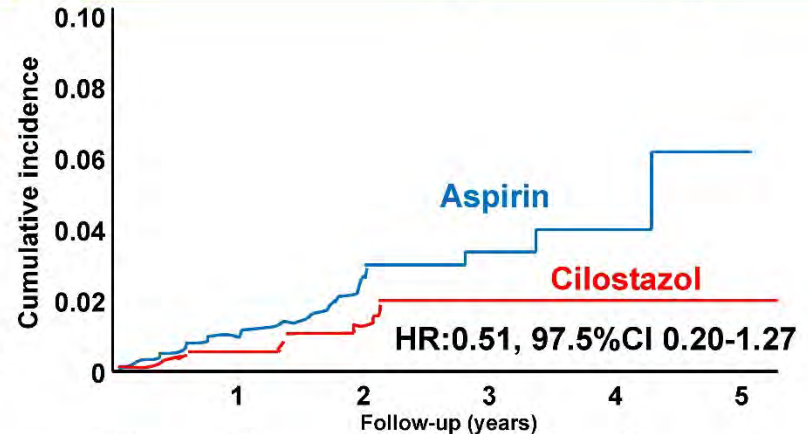
# Kaplan-Meier Analysis of Primary Efficacy and Safety Outcomes in Patients with Ischemic Stroke at High Risk of Cerebral Hemorrhage - PICASSO Study -

## Major Vascular Events in the Antiplatelet Arm



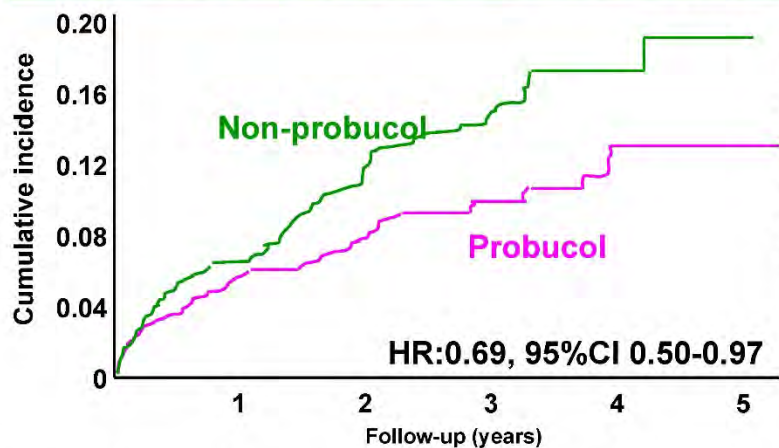
		1	2	3	4	5
Follow-up (years)						
Cilostazol	755	580	368	218	93	15
Aspirin	757	581	374	234	93	9

## Cerebral Hemorrhage in the Antiplatelet arm



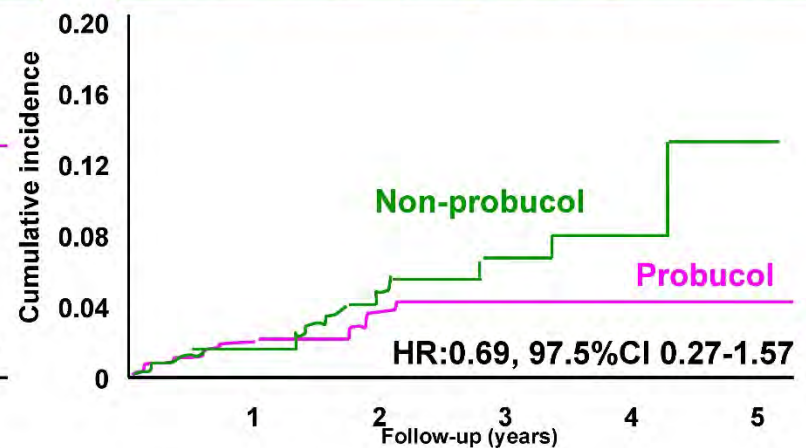
		1	2	3	4	5
Follow-up (years)						
Cilostazol	755	580	370	218	93	15
Aspirin	757	581	374	234	93	9

## Major Vascular Events in the Probucol Arm



		1	2	3	4	5
Follow-up (years)						
Probucol	756	583	390	244	107	15
Non-probucol	756	578	352	208	79	9

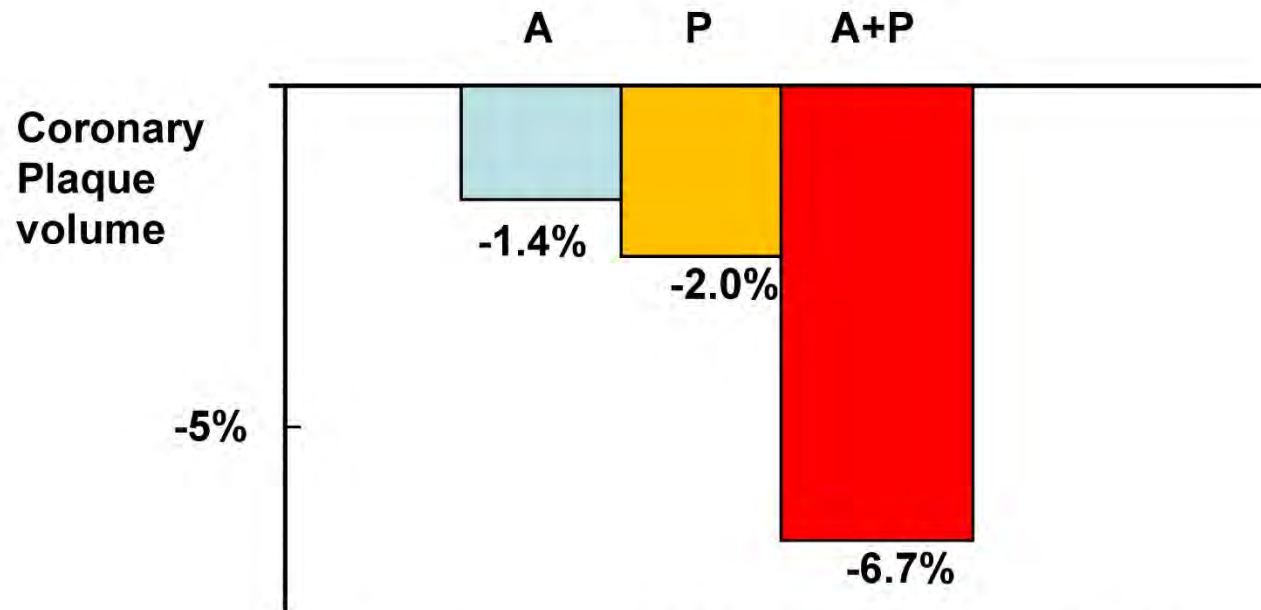
## Cerebral Hemorrhage in the Probucol Arm



		1	2	3	4	5
Follow-up (years)						
Probucol	756	583	390	244	107	15
Non-probucol	756	578	354	208	79	9



# Changes of Plaque Volume: IVUS Measurement - Synergetic Effect of Probucol and Statin -



A : Atorvastatin 10mg/d (6 months) N=23

P : Probucol 500mg/d (6 months) N=21

A+P : Atorvastatin+Probucol (6 months) N=21

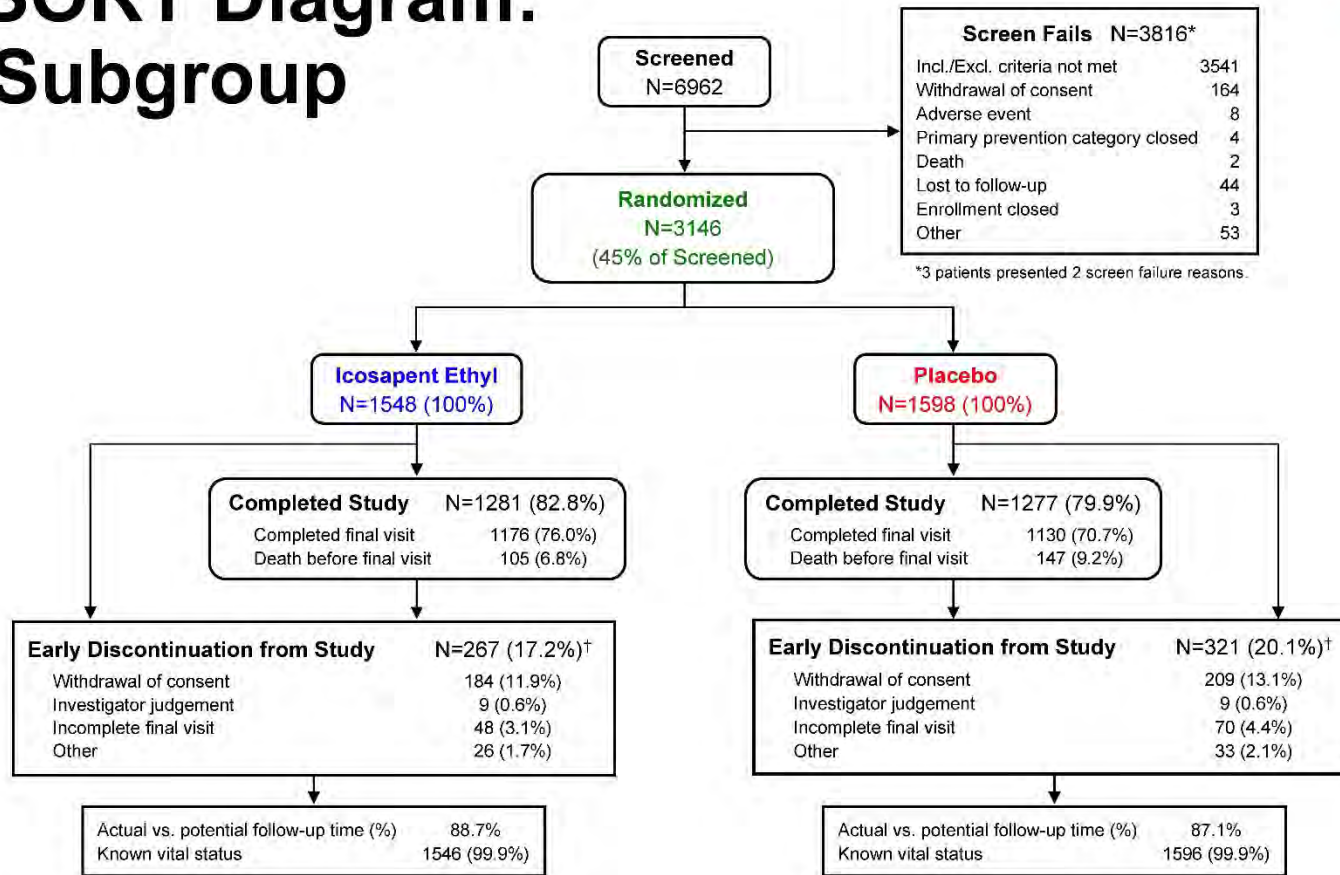
# 今日お話しすること

1. コレステロール逆転送系と不安定プラーク
2. プロボコールの心血管保護作用とプラーク
3. EPAの心血管保護作用と不安定プラーク



reduce-it  
USA

# CONSORT Diagram: USA Subgroup



<sup>†</sup>Early discontinuation from study (17.2% icosapent ethyl; 20.1% placebo) includes patients who discontinued after having a primary event (15 [1.0%] icosapent ethyl; 34 [2.1%] placebo) and prior to having an event (252 [16.3%] icosapent ethyl; 287 [18.0%] placebo).

# Differences in REDUCE-IT US Study Population

REDUCE-IT Total Population<sup>[a]</sup>

Baseline parameter	Icosapent Ethyl	Placebo
Median age (years)	64.0	64.0
Age ≥ 65 years, n (%)	1857 (45.4)	1906 (46.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (Q1-Q3)	30.8 (27.8-34.5)	30.8 (27.9-34.7)
Secondary prevention, n (%)	2892 (70.7)	2893 (70.7)
Primary prevention, n (%)	1197 (29.3)	1197 (29.3)
Median EPA level, µg/mL (IQR)	26.1 (17.1-40.1)	26.1 (17.1-39.9)
Diabetes, n (%)		
Type 1	27 (0.7)	30 (0.7)
Type 2	2367 (57.9)	2363 (57.8)
No diabetes at baseline	1695 (41.5)	1694 (41.4)
Missing	0	3 (0.1)

REDUCE-IT USA Population<sup>[b]</sup>

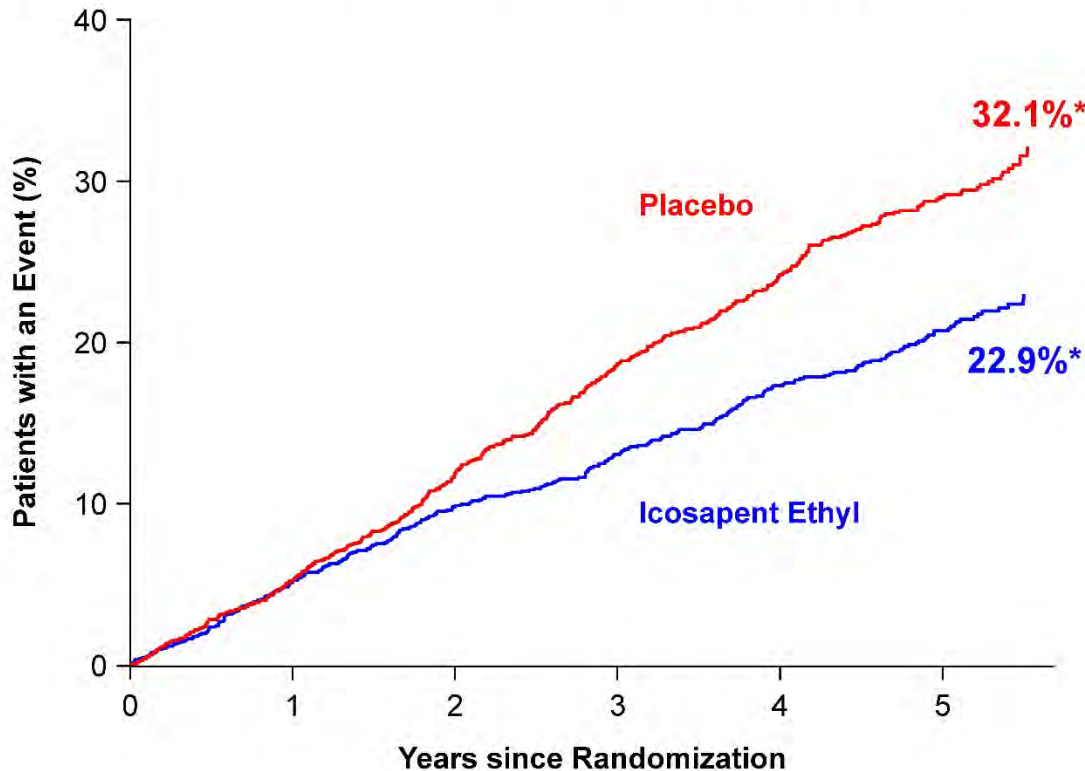
Baseline parameter	Icosapent Ethyl	Placebo
Median age (years)	65.0	65.0
Age ≥ 65 years, n (%)	808 (52.2)	866 (54.2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (Q1-Q3)	32.3 (28.8-36.5)	32.2 (28.7-36.6)
Secondary prevention, n (%)	908 (58.7)	942 (58.9)
Primary prevention, n (%)	640 (41.3)	656 (41.1)
Median EPA level, µg/mL (IQR)	20.8 (15.1-28.4)	21.9 (15.5-29.1)
Diabetes, n (%)		
Type 1	12 (0.8)	20 (1.3)
Type 2	1078 (69.6)	1095 (68.5)
No diabetes at baseline	458 (29.6)	483 (30.2)
Missing	0	0

**US population had higher baseline risk**

a. Bhatt DL, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22; b. Bhatt DL, et al. *Circulation*. 2019. [Epub ahead of print]

# Primary End Point: USA Subgroup

## CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



**Hazard Ratio, 0.69**

(95% CI, 0.59–0.80)

**RRR = 31%**

**ARR = 6.5%**

**NNT = 15** (95% CI, 11–27)

**P = 0.000001**

\*Estimated Kaplan-Meier event rate at approximately 5.7 years. The curves were visually truncated at 5.7 years because a limited number of events occurred beyond that time point; all patient data were included in the analyses.

# FDAが日本水産製の高純度EPA製剤(Vascepa®)を心筋梗塞予防薬として認可

FDA NEWS RELEASE

## FDA approves use of drug to reduce risk of cardiovascular events in certain adult patient groups

**For Immediate Release:**

December 13, 2019

2019年12月13日付け

[Español \(/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-de-un-medicamento-para-reducir-el-riesgo-de-eventos-cardiovasculares-en\)](#)

The U.S. Food and Drug Administration today approved the use of Vascepa (icosapent ethyl) as an adjunctive (secondary) therapy to reduce the risk of cardiovascular events among adults with elevated triglyceride levels (a type of fat in the blood) of 150 milligrams per deciliter or higher. Patients must also have either established cardiovascular disease or diabetes and two or more additional risk factors for cardiovascular disease. Patients are advised to continue physical activity and maintain a healthy diet.

Vascepa is the first FDA approved drug to reduce cardiovascular risk among patients with elevated triglyceride levels as an add-on to maximally tolerated statin therapy. Statins are drugs used to treat elevated cholesterol levels and reduce the risk of cardiovascular events.

“The FDA recognizes there is a need for additional medical treatments for cardiovascular disease,” said John Sharretts, M.D., acting deputy director of the Division of Metabolism and Endocrinology Products in the FDA’s Center for Drug Evaluation and Research. “Today’s approval will give patients with elevated triglycerides and other important risk factors, including heart disease, stroke and diabetes, an adjunctive treatment option that can help decrease their risk of cardiovascular events.”

High levels of triglycerides can play a role in the hardening of arteries or thickening of the artery wall, which can increase the risk of a heart attack or stroke; however, the mechanisms of action that contribute to reduced cardiovascular events among patients taking Vascepa are not completely understood.

Vascepa’s efficacy and safety were established in a study with 8,179 patients who were either 45 years and older with a documented history of coronary artery, cerebrovascular, carotid artery and peripheral artery disease, or 50 years and older with diabetes and additional risk factors for cardiovascular disease. Patients who received Vascepa were significantly less likely to experience a cardiovascular event, such as a stroke or heart attack. Vascepa’s active ingredient is the omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid, derived from fish oil. Vascepa is taken orally.

# REDUCE-IT

## CV Benefit of EPA Independent of LDL-C Levels

Baseline Characteristics	Icosapent Ethyl (n = 4086)	Placebo (n = 4089)
TGs (mg/dL), median (Q1-Q3)	216.5 (176.5-272.0)	216.0 (175.5-274.0)
HDL-C (mg/dL), median (Q1-Q3)	40.0 (34.5-46.0)	40.0 (35.0-46.0)
LDL-C (mg/dL), median (Q1-Q3)	74.0 (61.5-88.0)	76.0 (63.0-89.0)
<b>TG Category, n (%)</b>		
< 150 mg/dL	412 (10.1)	429 (10.5)
≥ 150 to < 200 mg/dL	1193 (29.2)	1191 (29.1)
≥ 200 mg/dL	2481 (60.7)	2469 (60.4)

	Icosapent Ethyl	Placebo		HR (95% CI)	P Value
<b>Primary Composite Endpoint:</b>					.62
<b>Baseline LDL-C*</b>					
≤ 67 mg/dL	244/1481 (16.5%)	302/1386 (21.8%)		0.72 (0.61, 0.85)	
> 67 to ≤ 84 mg/dL	248/1347 (18.4%)	307/1364 (22.5%)		0.81 (0.68, 0.96)	
> 84 mg/dL	213/1258 (16.9%)	292/1339 (21.8%)		0.74 (0.62, 0.89)	

CV benefit for EPA reported even among patients in the lowest baseline LDL-C quartile

\*Derived in thirds.

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.



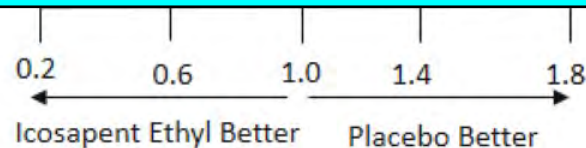
# REDUCE-IT

## *CV Benefit of EPA Independent of LDL-C Levels*

Icosapent Ethyl

Placebo

EPAの心筋梗塞予防効果は  
血清LDL-Cの低下を介するもの  
ではない！



CV benefit for EPA reported even among patients in the lowest baseline LDL-C quartile

\*Derived in thirds.

Bhatt DL, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

## 対象患者

高脂血症患者

血清総コレステロール値  
250mg/dL以上

男性 40歳～75歳

女性 閉経後～75歳

## 試験デザイン

PROBE法

(前向き、ランダム、オープン、  
エンドポイント盲検化 比較試験)

## 解析方法

ITT解析

## 観察期間5年間

### 対照群

プラバスタチン or シンバスタチン

### EPA群

EPA-E 1800mg/日

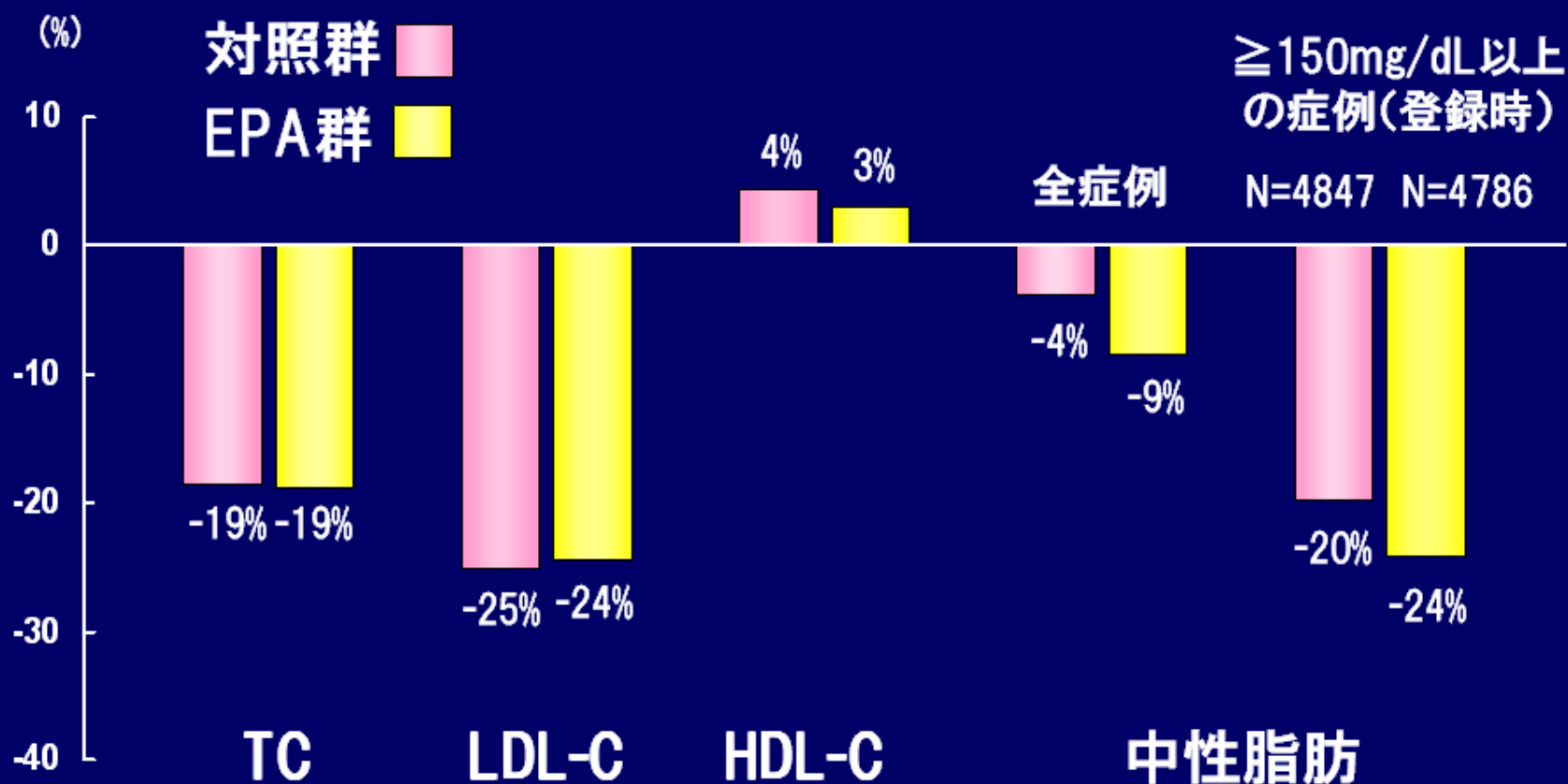
プラバスタチン or シンバスタチン

血清脂質

血漿脂肪酸

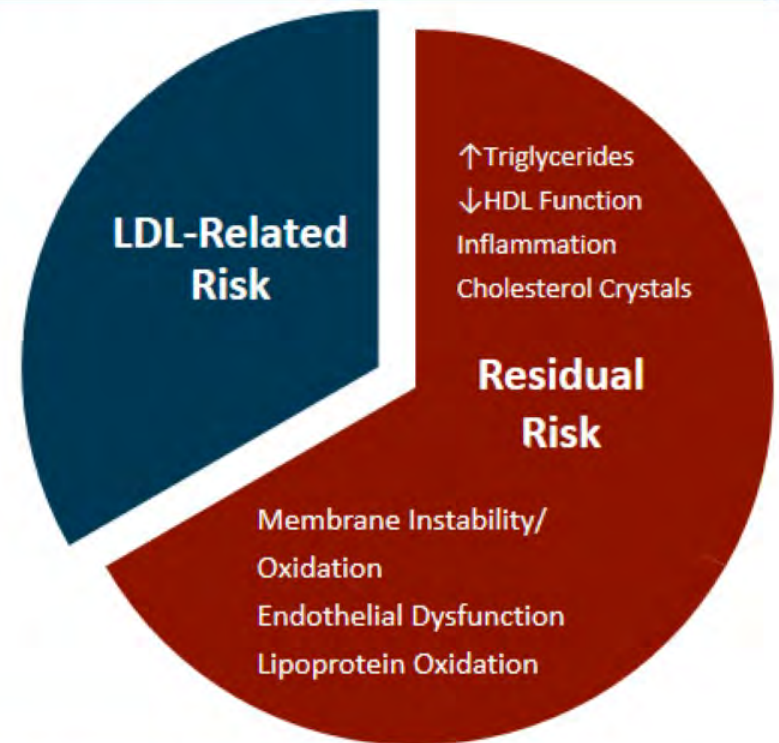
} 1回/年測定

## 血清脂質の変化



# Addressing Residual Risk in ASCVD

- Hyperlipidemia is associated with increased risk of ASCVD<sup>[a]</sup>
- Reducing LDL only addresses a fraction of the overall risk<sup>[a]</sup>
- Recent evidence suggests a causal relationship between TRLs and ASCVD risk<sup>[b]</sup>



2018 meta-analysis: No significant association between omega-3 fatty acids and fatal or nonfatal coronary heart disease or major vascular events<sup>[c]</sup>

a. Preston MR. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21:2;  
b. Nordestgaard BG. *Circ Res*. 2016;118:547-563;  
c. Aung T, et al. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-234.

# Addressing Residual Risk in ASCVD

- Hyperlipidemia is associated

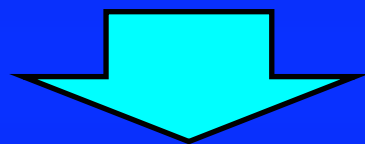
LDL-C低下を介さない  
EPAの心筋梗塞予防効果を  
どう説明するか？

2018 meta-analysis: No significant association between omega-3 fatty acids and fatal or nonfatal coronary heart disease or major vascular events<sup>[c]</sup>

a. Preston MR. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21:2;  
b. Nordestgaard BG. *Circ Res.* 2016;118:547-563;  
c. Aung T, et al. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225-234.

# EPAの心血管保護作用

EPAにはLDL-C低下作用はない！

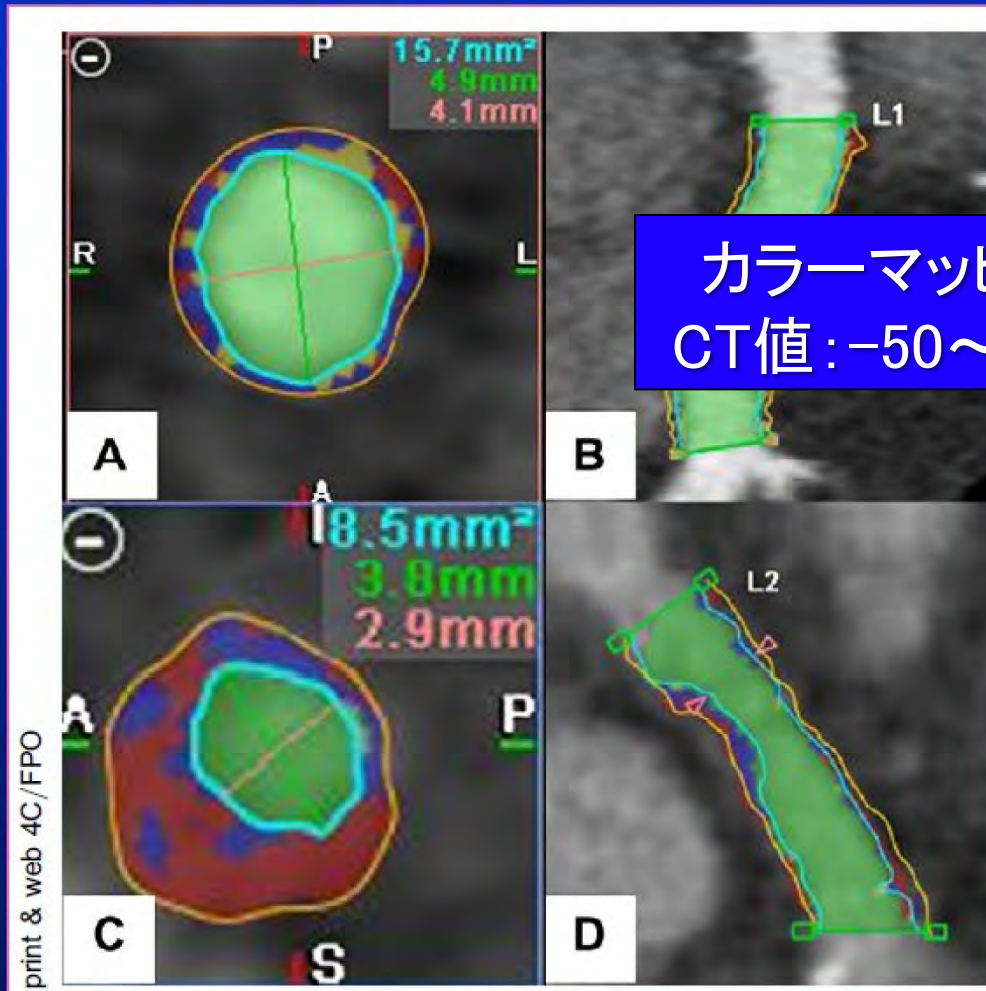


不安定プラークへの作用は？

Effect of Icosapent Ethyl on  
progression of coronary  
atherosclerosis in patients with  
elevated triglycerides  
on statin therapy:  
the EVAPORATE study

Matthew Budoff MD  
Professor of Medicine  
UCLA School of Medicine  
Lundquist Institute  
Torrance CA

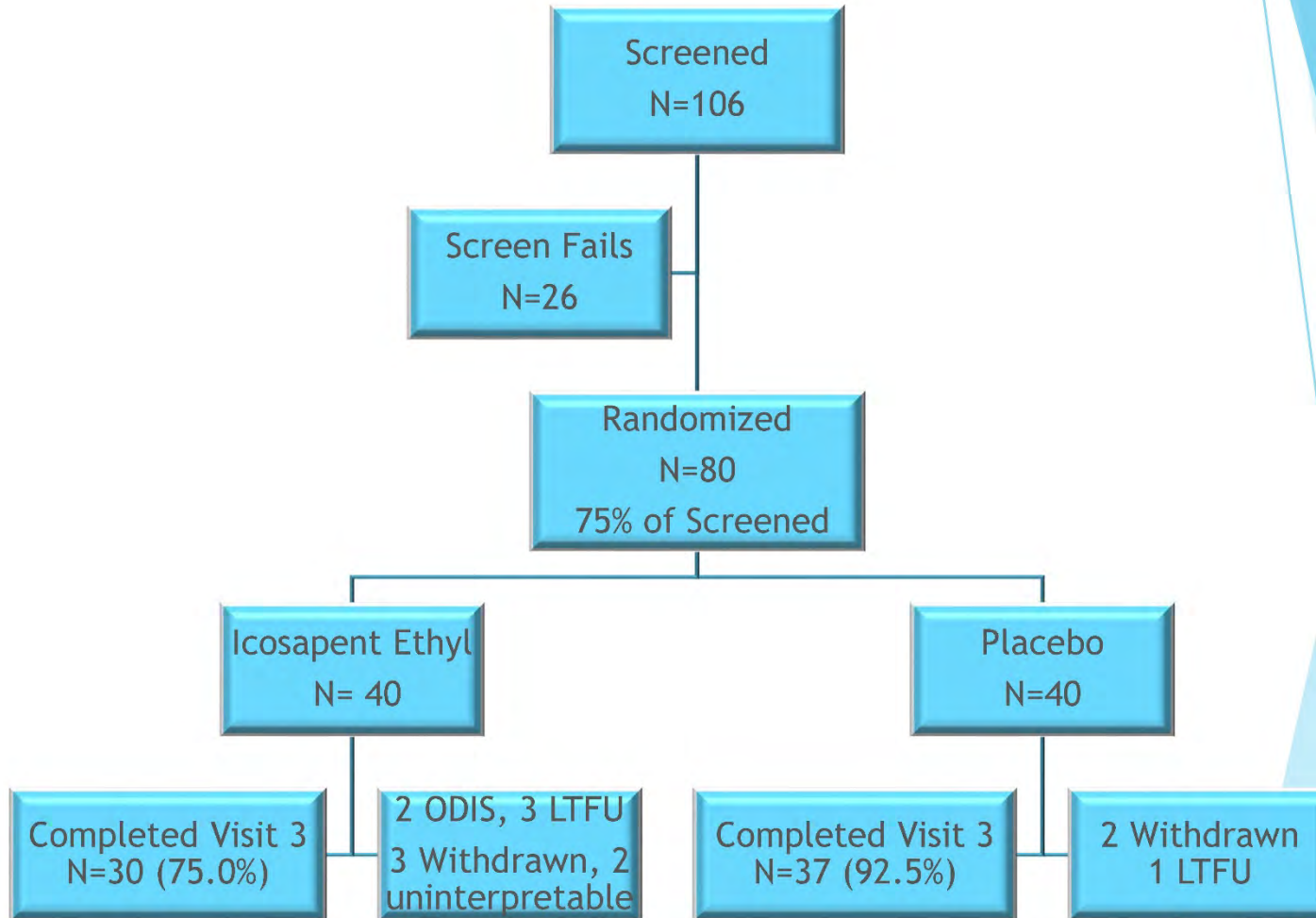
# Plaque Progression with CT Angiography



カラーマッピングCCTAの設定  
CT値: -50~50 不安定プラーク

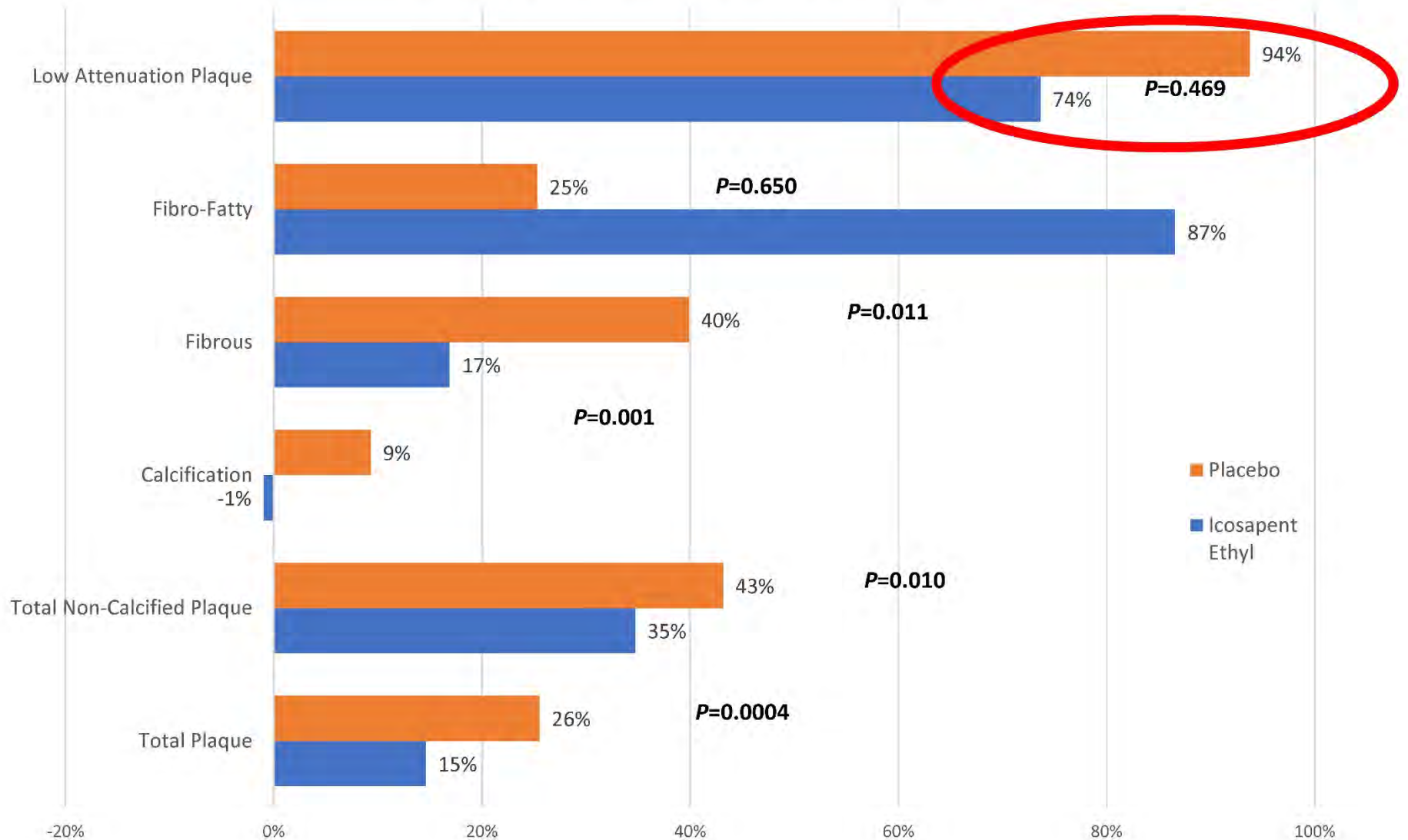


# EVAPORATE Diagram



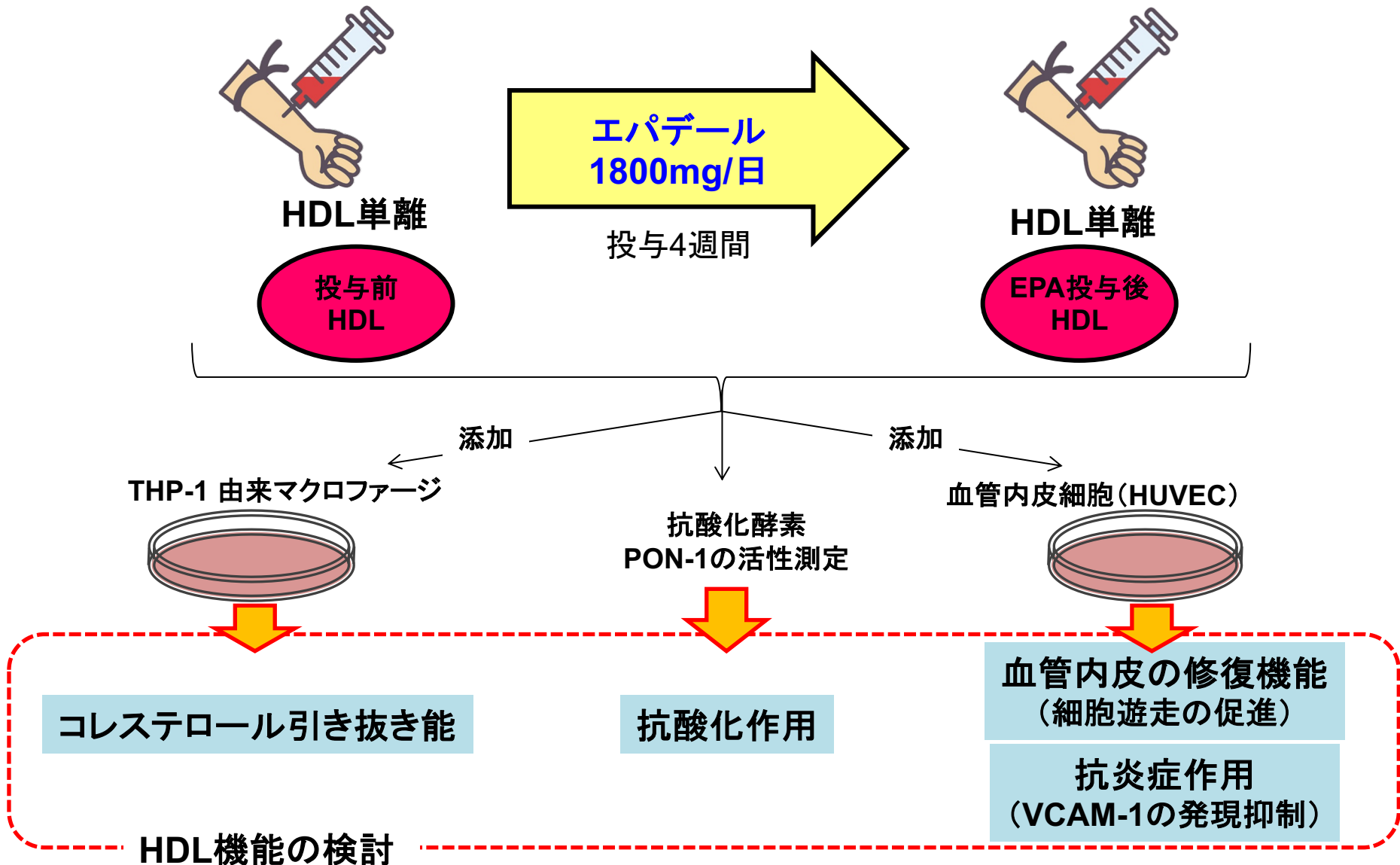
# Fully adjusted median Plaque Progression at 9 months

MEDIAN Percent Change in plaque Volume



# EPAのコレステロール逆転送系への作用

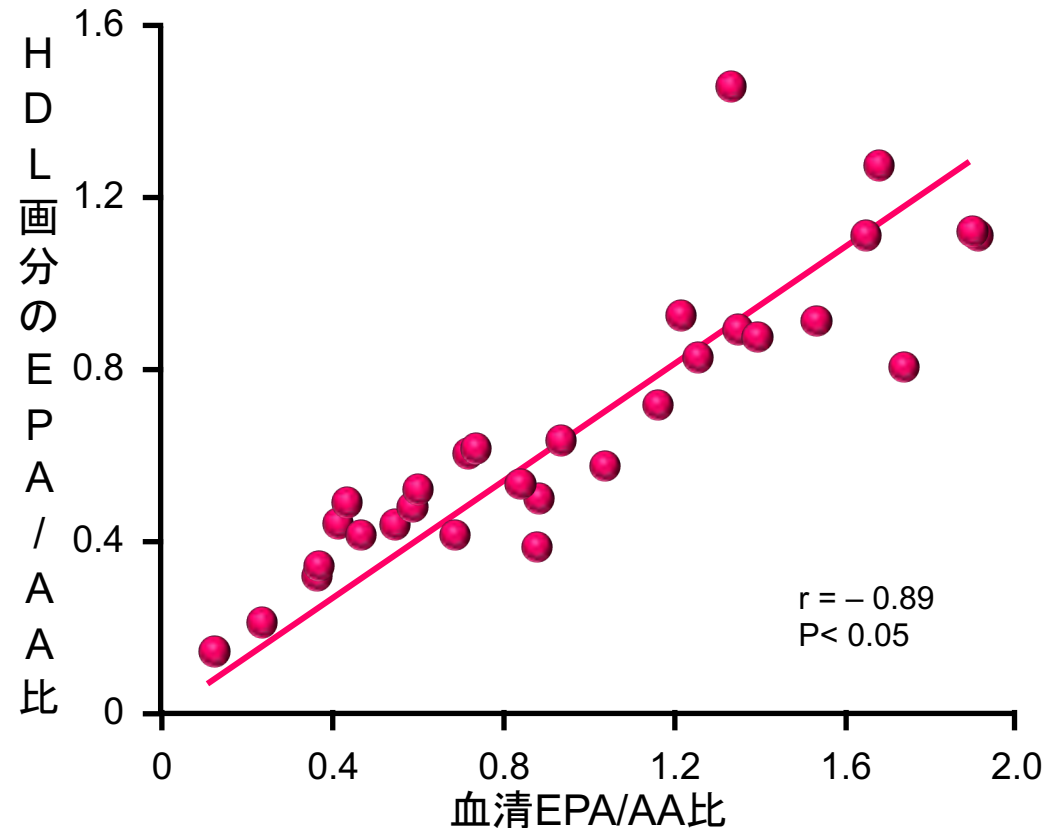
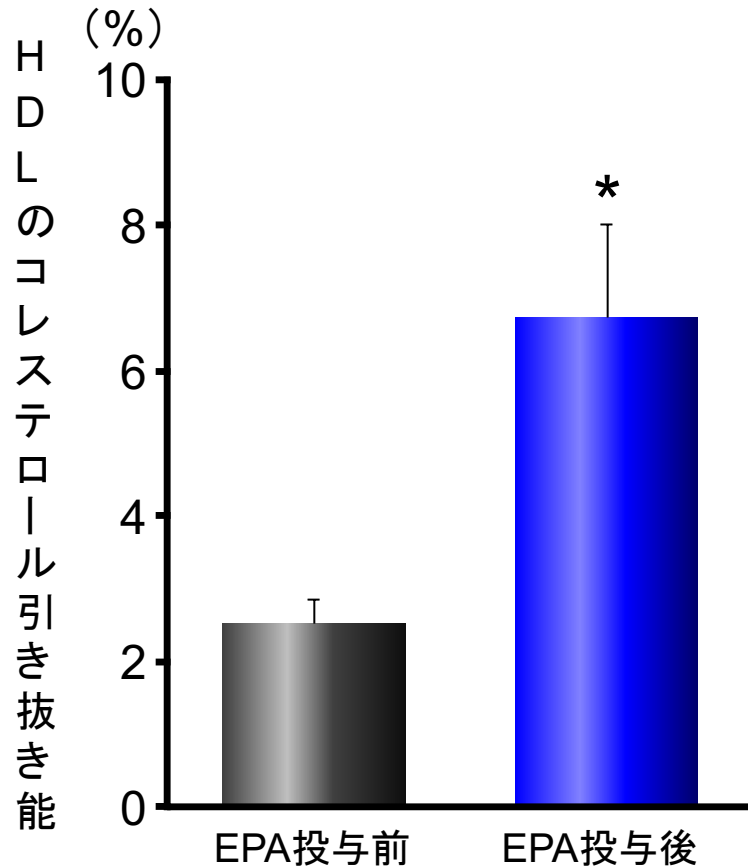
## HDL機能に及ぼす影響(臨床薬理試験)



# EPAのコレステロール逆転送系への作用

## HDL機能に及ぼす影響(臨床薬理試験)

【方法】脂質異常症患者28例にエパデール 1800mg/日を4週間投与し、投与前後に血液を採取し、得られた血清から分離したHDLをマクロファージに添加し、HDLのコレステロール引抜き能を検討した。また血清EPA/AA比とHDL中のEPA/AA比についても検討した。

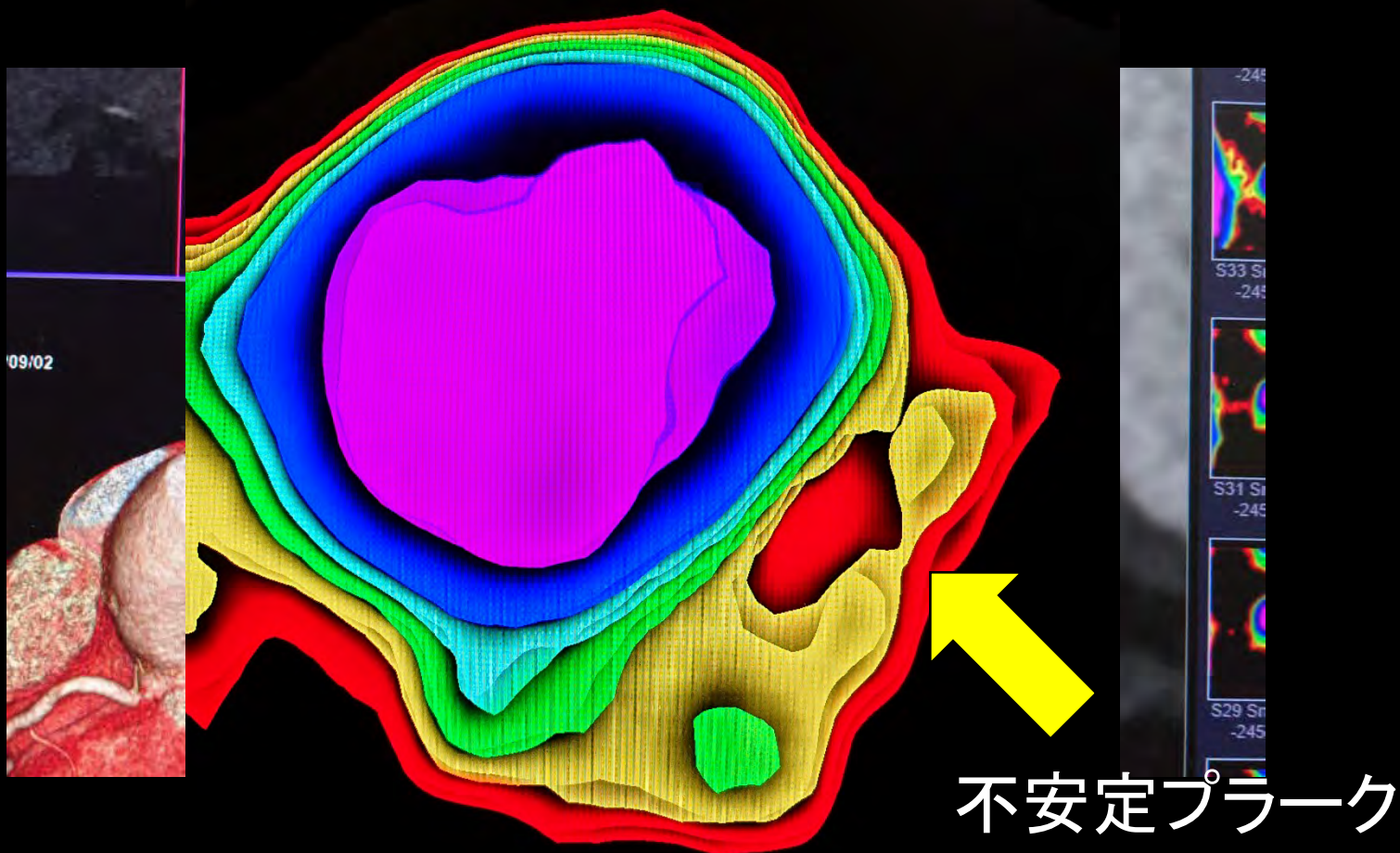


平均値±SE

\*  $p < 0.05$  vs EPA投与前 (paired Student's *t*-test)

糖尿病患者 58歳

PCI後7年目に、積極的脂質低下療法中に左主幹動脈に出現した不安定プラーク



# 低EPA/A A比ではハイリスク脂質コアが増える？

No.	Age	SEX	BMI	Carotid plaque progression	coronary vulnerable plaque	High risk necrotic core	EPA/AA 青字はEPA内服中	Optimal medical therapy			PCI
								Statin	EPA	anti-PCSK9 antibody	
1	64	M	24.5	○	RCA# 2, LAD# 6, # 7, LCX# 11	—	0.19	○	—	—	—
2	62	M	28.6	ND	RCA# 2, # 3, LAD# 7	—	0.29	○	○	○	—
3	51	F	23.7	○	RCA# 1	○	0.65	○	○	—	—
4	71	M	24.4	ND	RCA# 1	○	1.12	○	○	○	○
5	60	F	24.2	○	RCA# 1, # 2 LAD# 7	○	0.18	—	○	—	—
6	47	M	25.5	—	LAD# 7	—	0.12	○	○	—	—
7	62	F	27.4	○	—	—	0.14	○	○	—	—
8	73	M	25.8	○	RCA# 2, LAD# 7	—	未測定	○	—	—	—
9	72	女	28.7	○	RCA# 2, LAD# 7	—	0.42	○	—	—	—
10	66	M	27.2	○	RCA# 2, LMT	—	0.08	○	○	—	—
11	71	F	27	○	LAD/LCX, LAD# 6	—	0.12	○	○	—	—
12	69	F	30.4	○	—	—	0.19	○	○	—	—
13	74	F	29.2	○	LAD# 7, LCX# 11	—	未測定	○	—	—	—
14	65	M	25.8	○	RCA# 2, LAD# 6, LCX# 11	—	0.13	○	○	—	—
15	76	F	22.8	○	RCA# 1, # 3	○	0.13	—	○	○	—
16	67	F	25.2	ND	LAD# 6	○	0.14	—	○	—	—
17	58	M	21.2	○	RCA# 2, # 3, LAD# 6, LCX# 11	○	0.1	○	○	○	○
18	70	F	28.2	○	RCA# 3, LAD# 7, LCX# 11	—	0.1	○	—	—	—
19	76	M	30	○	RCA# 2, # 3, LAD# 7	—	0.49	—	○	—	—
20	79	F	24.2	○	RCA# 3, LMT	—	0.09	○	—	—	—
21	70	F	30	○	RCA# 2, # 3	—	0.09	○	○	—	—

# 低EPA／AA比ではハイリスク脂質コアが増える？

No.	Age	SEX	BMI	Carotid plaque	coronary vulnerable plaque	High risk necrotic	EPA/AA 青字はEPA	Optimal medical therapy			PCI
									anti-platelet	anti-lipid	

千葉県循環器病センターでこれまで行ったCCTAで不安定プラークありと診断された300余名の無症候性冠動脈疾患患者（ほぼ全例EPA製剤投与中）で**内膜直下の脂質コア (necrotic core)**を認めたのはわずかに12名（5%以下）であった。

一方、沖縄中部地区で行ったCCTAで不安定プラークありと診断された21名の無症候性冠動脈疾患患者（EPA製剤内服は3名）で**内膜直下の脂質コア (necrotic core)**を認めたのは1／4強の6名（25%以上）であった。

19	76	M	30	○	RCA# 2, #3, LAD# 7	-	0.49	-	○	-	-
20	79	F	24.2	○	RCA# 3, LMT	-	0.09	○	-	-	-
21	70	F	30	○	RCA# 2, #3	-	0.09	○	○	-	-

# EPA/AA比と死亡率

久山町研究 (n = 3,103、年齢 ≥ 40歳、追跡期間2002~07年)  
EPA/AA比の低下で全死亡率が2倍、心血管疾患死亡率が3倍上昇



\*年齢・性別にて調整



二宮 利治 他. AHA Scientific Session 2011



2施設での限られた症例での検討ではあるが、  
EPAのプラーク安定効果の本質は、  
プラーク内の脂質コアの分布に  
及ぼす効果ではないかと考えられる。  
今後は、カラーマッピングCCTAに  
不安定プラークの定量的解析法を導入し  
高純度EPA製剤投与後の  
プラーク内の脂質コアの分布の変化と  
脂質コアの定量的変化の評価が  
不可欠と考えている

# 今日お話しすること

1. コレステロール逆転送系と不安定プラーク
2. プロブコールの心血管保護作用とプラーク
3. EPAの心血管保護作用と不安定プラーク
4. 抗PCSK9抗体製剤の後治療の現状

# スタチンパラドックスの不安定プラークへの 抗PCSK9抗体製剤投与終了後のOMT構成薬剤

投与薬剤0大	人数	血清LDL-C (mg/dl)	後治療OMT 12ヶ月の評価
プロブコール500mg 単独	6 (16.7%)	68 ± 15	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ プラバスタチン10mg	12 (33.3%)	72 ± 14	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ エゼチミブ10mg	3 (8.3%)	87 ± 9	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ プラバスタチン10mg＋ エゼチミブ10mg	11 (30.6%)	78 ± 20	プラーク安定化・ 退縮を維持
プロブコール500mg＋ <b>抗PCSK9抗体製剤</b>	3 (8.3%)	75 ± 38	現在投与中
プロブコール不耐性で <b>抗PCSK9抗体製剤</b>	1 (2.8%)	65	現在投与中

©高純度EPA製剤はGI症状出現者以外は全例内服投与

# OMTを構成する薬剤とスタチンパラドックス (PCSK9を増やすか否か)

PCSK9を増やす  
薬剤

スタチン製剤

プラバスタチンは  
一部の患者のみか？

フィブラート製剤

PCSK9を増やさない  
薬剤

EPA製剤

プロブコール

エゼチミブ

GLP-1受容体作動薬

SGLT2阻害薬