

## 代表的な臨床比較試験

スタチン								
試験名	4 S	WOSCOPS	CARE	LIPID	AFCAPS/TexCAPS	KLIS	MIRACL	HPS
試験名	Scandinavian Simvastatin Survival Study	West of Scotland Coronary Prevention Study	Cholesterol and Recurrent Events Trial	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study	Kyushu Lipid Intervention Study	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering	Heart Protection Study
薬剤名 (投与量/日)	シンバスタチン 20~40 mg	プラバスタチン 40 mg	プラバスタチン 40 mg	プラバスタチン 40 mg	ロバスタチン 20~40 mg	プラバスタチン 10~20 mg	アトルバスタチン 80 mg	シンバスタチン 40 mg
試験のタイプ	二次予防	一次予防	二次予防	二次予防	一次予防	一次予防	二次予防	一次+二次予防
期間 (年)	5.4	4.9	5	6.1	5.2	5	16週間	5.3
対象例数 (実薬/コントロール)	2,221/2,223 (実薬/プラセボ)	3,302/3,293 (実薬/プラセボ)	2,081/2,078 (実薬/プラセボ)	4,512/4,502 (実薬/プラセボ)	3,304/3,301 (実薬/プラセボ)	2,219/1,634 (実薬/実薬以外の脂質改善薬)	1,538/1,548 (実薬/プラセボ)	10,269/10,267 (実薬/プラセボ)
コレステロール低下率 (TC / LDL-C)	25%/35%	20%/26%	20%/28%	18%/25%	18%/25%	15%/20%	27%/40%	20%/29%
一次エンドポイント	あらゆる原因による死亡	冠動脈疾患死 + 非致死性心筋梗塞発生	冠動脈疾患死 + 非致死性心筋梗塞再発	冠動脈疾患死	全心筋梗塞、不安定狭心症、心原性突然死	致死性あるいは非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、CABG、PTCA、心臓死、突然死 発生	初回虚血イベント (全死亡、非致死性心筋梗塞、緊急入院した狭心症、心停止) の累積発症率	全死亡、冠動脈性疾患死、その他の原因の死亡
一次エンドポイント 低下率 (RRR)	30% p=0.0003	31% p<0.001	24% p=0.003	24% p<0.001	37% p<0.001	14% p=0.23	16% p=0.048	全死亡: 13% p=0.0003 心血管死: 17% p<0.0001
冠動脈疾患死 (RRR)	42% p<0.0001	28% p<0.001	20% p=0.1	24% p<0.001	*	*	6% ns	18% p=0.0005
脳卒中発症 (RRR)	30% p=0.024	0% p=0.57	31% p=0.03	19% p=0.048	*	12% p=0.13	51% p=0.04	25% p<0.0001
全死亡 (RRR)	30% p=0.0003	22% p=0.051	9% p=0.37	22% p<0.001	*	19% p=0.08	*	13% p=0.0003
発表年	1994	1995	1996	1998	1998	2000	2001	2002
特徴	平均LDL-C: 188 mg/dL。冠動脈疾患既往高脂血症患者の冠動脈疾患再発予防に対する薬物による脂質低下療法の有用性を検討。冠動脈疾患の再発リスクは42%低下 (p=0.00001)。	平均LDL-C: 192 mg/dL。高脂血症男性患者の冠動脈疾患初発予防に対する薬物による脂質低下療法の有用性を検討。	平均LDL-C: 139 mg/dL。男性のみでなく、女性、あるいは60歳以上の高齢者をも対象に加え、基準値に近いコレステロール値 (平均 209 mg/dL) を持つ冠動脈疾患既往患者の冠動脈疾患再発予防に対する薬物を用いた脂質低下療法の有用性を検討。	平均LDL-C: 150 mg/dL。平均的血清コレステロール値で、31~75歳の心筋梗塞既往あるいは不安定狭心症による入院歴をもつ男女冠動脈疾患患者既往者を対象に、冠動脈疾患再発予防に対する薬物による脂質低下療法の有用性を検討。	冠動脈疾患既往のないHDL-C平均未満の例におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の効果を検討した試験。平均的コレステロール値の患者でもHDL-Cが低下している場合は、LDL-Cの25%低下で冠動脈イベントの初発抑制効果があることが証明された。	平均LDL-C: 169 mg/dL。日本人データ。服薬良好群で冠イベントと脳梗塞を合わせたリスクが27%低下 (p=0.04)。	急性冠イベント発症直後 (24~96時間) から開始した薬物による積極的脂質低下療法の有用性を検討。	平均LDL-C: 131.2 mg/dL。冠危険因子を多く合併するハイリスク例に対する薬物による脂質低下療法の有用性を検討。主要冠動脈イベント (冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞) は27% (p<0.0001) 低下。

RRR: relative risk reduction (相対リスク減少率) \* : 記載なし ns: 有意差なし (P値は示されていないが、95%信頼区間から判断した)、ハザード比が1を超える場合、アウトカムが増加することを意味しているためRRRは%増加と記載した。



試験名	スタチン							スタチン (スタチン相互)
	PROSPER	ASCOT-LLA	CARDS	SPARCL	MEGA	JUPITER	EMPATHY	PROVE-IT
試験名	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm	The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin	Intensive Statin Therapy for Hypercholesterolemic Patients with Diabetic Retinopathy	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
薬剤名 (投与量/日)	プラバスタチン 40 mg	アトルバスタチン 10 mg	アトルバスタチン 10 mg	アトルバスタチン 80 mg	プラバスタチン 10~20 mg	ロスバスタチン 20 mg	スタチン (LDL-C<70 mg/dLを目標)	アトルバスタチン 80 mg / プラバスタチン 40 mg
試験のタイプ	一次+二次予防	一次予防	一次予防	二次予防	一次予防	一次予防	一次予防	二次予防
期間 (年)	3.2	3.3	3.9	5	5.3	1.9	37か月	24か月
対象例数 (実薬/コントロール)	2,891/2,913 (実薬/プラセボ)	5,168/5,137 (実薬/プラセボ)	1,428/1,410 (実薬/プラセボ)	2,365/2,366 (実薬/プラセボ)	3,866/3,966 (実薬/実薬なし)	8,901/8,901 (実薬/プラセボ)	2,571/2,573 (強化群/通常群)	2,099/2,063 (アトルバスタチン 80 mg / プラバスタチン 40 mg)
コレステロール低下率 (TC / LDL-C)	* / 34%	19% / 35%	26% / 40%	30% / 45%	11.5% / 18%	* / 50%	強化群で LDL-C が 20.6 mg/dL 低下	LDL-C : アトルバスタチン群 51% プラバスタチン群 22%
一次エンドポイント	冠動脈性疾患死 + 非致死性心筋梗塞 + 致死性あるいは非致死性脳卒中	非致死性心筋梗塞 (無症候性心筋梗塞を含む) および冠動脈疾患死	主要血管イベント (急性冠動脈疾患初発、冠動脈再建術施行、脳卒中初発) 発生	致死性または非致死性脳卒中の発生	冠動脈イベント (致死性および非致死性心筋梗塞、狭心症、心臓死・突然死、血行再建術) 発生	主要な心血管イベント (非致死性心筋梗塞 (MI)、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院、血行再建術、心血管疾患死) 初発	脳心腎血管イベント、循環器疾患関連死亡	全死亡 + 心筋梗塞 + 入院を要する不安定狭心症 + 血行再建術 + 脳卒中
一次エンドポイント 低下率 (RRR)	15% p=0.014	36% p=0.0005	37% p=0.001	16% p=0.03	33% p=0.01	44% p<0.00001	16% p=0.15	16% p=0.005
冠動脈疾患死 (RRR)	34% p=0.043	10% p=0.5	*	0% p=1.00	49% p=0.21	*	7% p=0.69	30% ns
脳卒中発症 (RRR)	3% 増加 p=0.81	27% p=0.024	48% p<0.01	16% p=0.03	17% p=0.33	48% p=0.002	48% p=0.01	9% 増加 ns
全死亡 (RRR)	3% p=0.74	13% p=0.16	27% p=0.059	0% p=0.98	28% p=0.052	20% p=0.02	21% 増加 ns	28% p=0.07
発表年	2002	2003	2004	2006	2007	2008	2018	2004
特徴	70~82歳の高齢者を対象に薬物による脂質低下療法の有用性を検討。TIAは25%低下 (p=0.051)。	平均LDL-C: 131 mg/dL。複数の冠危険因子をもつ高血圧患者を対象に薬物による脂質低下療法の心血管予防への有用性を検討。	2型糖尿病患者を対象に薬物による脂質低下療法の心血管疾患初発予防効果を検討。あらゆる原因による急性心血管イベントは42%減少 (p=0.001)。	平均LDL-C: 133 mg/dL。冠動脈疾患の既往はないが、過去6か月以内に脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴を有する患者を対象に薬物による脂質低下療法の脳血管障害再発予防効果を検討。主要冠動脈イベントは35% (p=0.003) 低下。脳梗塞発生は22%低下したが (p=0.01)、脳出血は66%増加 (p=0.02)。	平均LDL-C: 157 mg/dL。日本人データ。PROBE法にて盲検化を確保。LDL-Cの低下は大きくなくても、強い冠イベント抑制効果が得られた。	LDL-Cは正常ながらCRP値が高い症例において、ロスバスタチンの心血管イベント一次予防効果を検討したもの。有意なイベント抑制効果が認められ、さらにLDL-CとともにCRPが低下した群では79%ものリスク低下が認められた。	LDL-C上昇と糖尿病網膜症を合併した2型糖尿病患者に対する介入試験。強化群はLDL-C<70 mg/dLを目標に治療したが、一次エンドポイントの抑制効果は認めなかった。	急性冠症候群 (ACS) において、アトルバスタチンによる強力な脂質低下治療とプラバスタチンによる標準的治療で、死亡および主要な心血管イベント抑制におよぼす効果を比較したものの、ACS発症直後において、スタチンによる強力脂質低下療法は標準的治療よりも死亡あるいは主要な心血管イベントに対し有意な保護効果を示した。

RRR: relative risk reduction (相対リスク減少率) \* : 記載なし ns : 有意差なし (P値は示されていないが、95%信頼区間から判断した)、ハザード比が1を超える場合、アウトカムが増加することを意味しているため RRR は%増加と記載した。



試験名	スタチン (スタチン相互)	スタチン (用量比較)			スタチン+エゼチミブ			
	IDEAL	TNT	SEARCH	REAL-CAD	SEAS	SHARP	IMPROVE-IT	HIJ-PROPER
試験名	Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering	Treating to New Target	Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine	High-Dose versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients with Stable Coronary Artery Disease	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis	Study of Heart and Renal Protection	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	Heart Institute of Japan Proper level of lipid lowering with Pitavastatin and Ezetimibe in Acute Coronary Syndrome
薬剤名 (投与量/日)	シンバスタチン 20 mg / アトルバスタチン 80 mg	アトルバスタチン 10 mg / 80 mg	シンバスタチン 20 mg / 80 mg 及び ビタミン B12+葉酸	ピタバスタチン 1 mg/日 / ピタバスタチン 4 mg/日	シンバスタチン 40 mg + エゼチミブ 10 mg	シンバスタチン 20 mg + エゼチミブ 10 mg	シンバスタチン 40 mg / シンバスタチン 40 mg + エゼチミブ 10 mg	ピタバスタチン 2 mg + エゼチミブ 10 mg
試験のタイプ	二次予防	二次予防	二次予防	二次予防	一次予防	一次予防	二次予防 (ACS 後)	二次予防
期間 (年)	4.8	4.9	6.7	3.9	55.2か月	4.9	6	3.86
対象例数 (実薬/コントロール)	4,449 / 4,439 (シンバスタチン群 / アトルバスタチン群)	5,006 / 4,995 (10 mg 群 / 80 mg 群)	6,031 / 6,033 (シンバスタチン 80 mg 群 / 20 mg 群) に分けた後、6,033 / 6,031 (ビタミン群 / プラセボ)	6,526 / 6,528 (高用量 / 低用量)	944 / 929 (実薬 / プラセボ)	4,650 / 4,620 (実薬 / プラセボ)	9,077 / 9,067 シンバスタチン 40 mg / シンバスタチン 40 mg + エゼチミブ 10 mg	869 / 865 (強化群 / 通常群)
コレステロール低下率 (TC / LDL-C)	平均 LDL-C : シンバスタチン群 104 mg/dL アトルバスタチン群 81 mg/dL	平均 LDL-C は 80 mg 群 77 mg/dL 10 mg 群 101 mg/dL	シンバスタチン 80 mg 群では 20 mg 群に比べ、平均して LDL-C は 13.5 mg/dL 低かった。	ベースラインの LDL-C は 87.7 mg/dL (高用量)、88.1 mg/dL (低用量)、高用量群ではさらに 14.7 mg/dL 低下した	* / 53.8%	* / 55% (44-49 months)	LDL-C は併用群で 16.7 mg/dL 低かった	強化群で LDL-C が 65.1 mg/dL 低下
一次エンドポイント	主要な冠動脈イベント (冠動脈死、非致死性の急性心筋梗塞による入院、心停止からの蘇生)	主要な心血管複合イベント (CHD 死、治療に関連しない非致死性の心筋梗塞、心停止後の蘇生、致死性の/非致死性の脳卒中)	非致死性の MI、冠動脈疾患死、冠動脈血行再建術、致死性の/非致死性の脳卒中、または冠動脈以外の動脈血行再建術	循環器死亡、非致死性心筋梗塞・脳梗塞、入院を必要とする不安定狭心症	心血管死、大動脈弁狭窄症関連イベント、虚血性イベント：非致死性心筋梗塞、入院を要するイベント (不安定狭心症、心不全、CABG、PCI)、非出血性脳卒中の複合	アテローム性動脈硬化性イベントの初発 (非致死性 MI あるいは冠動脈疾患死、非出血性脳卒中、血行再建術施行)	心血管死、主要冠イベント (非致死性心筋梗塞、再入院を要する不安定狭心症、冠動脈血行再建術)、非致死性脳卒中	全死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中、狭心症、冠動脈血行再建術
一次エンドポイント 低下率 (RRR)	11% p=0.07	22% p<0.001	6% p=0.10	19% p=0.01	4% p=0.59	17% p=0.0021	6% p=0.016	11% p=0.152
冠動脈疾患死 (RRR)	1% p=0.90	20% p=0.09	2% 増加 ns	25% p=0.08	17% 増加 p=0.34	0% p=0.95	4% p=0.50	*
脳卒中発症 (RRR)	13% p=0.20	25% p=0.02	9% p=0.30	3% 増加 p=0.84	12% p=0.64 (非出血性)	25% p=0.01 (非出血性)	14% p=0.05	6% p=0.866
全死亡 (RRR)	2% p=0.81	1% p=0.92	1% p=0.90	19% p=0.03	4% p=0.80	2% p=0.63	1% p=0.78	30% p=0.075
発表年	2005	2005	2010	2018	2008	2011	2015	2017
特徴	二次予防患者において強力な LDL-C 低下療法は、一次エンドポイントである主要な冠動脈イベントを有意に減少させなかったが、その他の複合二次エンドポイントおよび非致死性 AMI のリスクを低下させた。	ハイリスク患者の LDL-C をどこまで下げるべきかを検討した試験。この結果より、安定した冠動脈疾患でも LDL-C を 75 mg/dL まで下げたほうがリスク低減に繋がることが証明された。	シンバスタチン 80 mg 投与は 20 mg 投与に比べ、LDL-C の有意な低下はあったものの、主要血管イベントで有意差がなかった。また、葉酸とビタミン B12 投与による血中ホモシステイン濃度の低下による血管イベントに対する有効性も認められなかった。	日本人の冠動脈疾患患者に対しピタバスタチン 1 mg/日に対して高用量投与 (4 mg/日) の二次予防の効果を検証した。心血管至便との有意な抑制効果も認めた。	無症候性の軽症～中等症大動脈弁狭窄症において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 + 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬の有効性を検討したが、一次エンドポイントには有意な差は得られなかった。ただ、虚血性心血管イベントは有意に抑制されていた。	透析前を含んだ慢性腎臓病 (CKD) 患者において、スタチンとエゼチミブを併用して、より強力な LDL-C 低下療法 (約 110 mg/dL から 75 mg/dL) を行うことで、心血管イベントの抑制効果を見たもの。透析患者を含んだ慢性腎臓病 (CKD) において、LDL-C 低下療法が有効でことが初めて示された。	ACS 発症後の LDL-C がガイドライン推奨範囲内であっても、スタチンにエゼチミブを追加することにより、LDL-C がさらに低下し、心血管イベントもより低下することが示された。エゼチミブの追加効果をはじめて実証した試験として意義が大きい。	脂質異常症を合併する ACS 患者への介入試験。ピタバスタチン単独に比べ、エゼチミブを併用した心血管イベントの抑制効果認めなかった。

RRR : relative risk reduction (相対リスク減少率) \* : 記載なし ns : 有意差なし (P 値は示されていないが、95%信頼区間から判断した)、ハザード比が 1 を超える場合、アウトカムが増加することを意味しているため RRR は%増加と記載した。

代表的な臨床比較試験



	エゼチミブ	スタチン+フィブラート	スタチン+ナイアシン		スタチン+PCSK9			スタチン+降圧薬併用
試験名	EWTPIA 75 Ezetimibe Lipid-Lowering Trial On Prvention of Atherosclerosis in 75 or Older	ACCORD Lipid Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid	AIM-HIGH Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes	HPS2-THRIVE Heart Protection Study 2- Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events	ODYSSEY LONG TERM Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy	FOURIER Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk	ODYSSEY OUTCOMES Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab	HOPE-3 Heart Outcomes Prevention Evaluation-3
薬剤名 (投与量/日)	エゼチミブ 10 mg/日	シンバスタチン 20~40 mg+ フェノフィブラート 160 mg/ シンバスタチン+ プラセボ	シンバスタチン 40 mg / シンバスタチン 40 mg+ ナイアシン 1,500~2,000 mg	シンバスタチン 40 mg / シンバスタチン 40 mg+ ナイアシン 2,000 mg+ ラロピプラント 40 mg	最大忍容量のスタチン+ アリロクマブ 150 mg 1回/ 2週間	高強度スタチン (アトロバスタチン 20 mg/日相当) + エボロクマブ 140 mg 1回/ 2週間、あるいは 420 mg 1回/月	スタチン+アリロクマブ 75 mg	降圧+脂質低下併用群: カンデサルタン 16 mg+ ヒドロチアジド 12.5 mg+ ロスバスタチン 10 mg
試験のタイプ	一次予防	一次、二次予防	二次予防	二次予防+糖尿病	二次予防	二次予防	二次予防	一次予防
期間 (年)	4.1	4.7	3	3.9	1.5	2.2	2.8	5.6
対象例数 (実薬/コントロール)	1,898/1,898 (食事指導+実薬/食事指導のみ)	2,765/2,753 (フェノフィブラート/ プラセボ) 双方にシンバスタチン	1,718/1,696 (シンバスタチン 40 mg / シンバスタチン 40 mg+ ナイアシン 1,500~2,000 mg)	12,835/12,838 (シンバスタチン 40 mg / シンバスタチン 40 mg+ ナイアシン 2,000 mg+ ラロピプラント 40 mg)	1,553/788 (実薬/プラセボ)	13,784/13,780 (実薬/プラセボ)	9,462/9,462 (実薬/プラセボ)	3,180/3,163 (実薬/プラセボ)
コレステロール低下率 (TC / LDL-C)	実薬群で LDL-C : 25.9% 低下	フェノフィブラート投与にて変化なし	ナイアシン群で HDL-C が 約25%増加	ナイアシン群で HDL-C が 6 mg/dL 増加、LDL-C が 10 mg/dL 低下、TG が 33 mg/dL 低下	37.5%/61.9% (24週後)。24週後の LDL-C 最小二乗平均はアリロクマブ群で 122.8 mg/dL → 48.3 mg/dL に低下	48週後にプラセボ群に比べ LDL-C 最小二乗平均低下率は59%、エボロクマブ群で中央値 92 mg/dL → 30 mg/dL に低下	強化群で LDL-C が48か月後に 92 mg/dL から 66 mg/dL に低下 (ITT 分析)	LDL-C は併用群でプラセボ群よりも 33.7 mg/dL 低下
一次エンドポイント	突然死、致死性・非致死性心筋梗塞と脳卒中、冠動脈血行再建術	非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死の複合エンドポイント	冠動脈疾患死、非致死性心筋梗塞、脳梗塞、急性冠症候群による23時間以上の入院、症候性の冠動脈疾患または脳血管疾患に対する血行再建術	非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患死、脳卒中、冠動脈・非冠動脈血行再建術	post hoc 解析で冠動脈疾患死亡、非致死性心筋梗塞、致死性・非致死性虚血性脳卒中、入院を要する不安定狭心症の複合エンドポイント発症割合	循環器疾患死亡、心筋梗塞、脳卒中、入院を要する不安定狭心症、血行再建術	虚血性心疾患死亡、非致死性心筋梗塞、致死性・非致死性脳梗塞、入院を必要とする狭心症	循環器疾患死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中
一次エンドポイント 低下率 (RRR)	25% p=0.002	8% p=0.32	2%増加 p=0.80	4% p=0.29	48% p=0.02	15% p<0.001	15% p<0.001	29% p=0.005
冠動脈疾患死 (RRR)	25% p=0.70	*	10%増加 p=0.68	*	発症割合: アリロクマブ群 0.3% vs プラセボ群 0.9% (p=0.26)	16% ns	8% p=0.38	18% ns
脳卒中発症 (RRR)	22% p=0.17	5%増加 p=0.80	67%増加 p=0.11	0% p=0.56	発症割合: アリロクマブ群 0.6% vs プラセボ群 0.3% (p=0.35)	21% P=0.01	27% (P 値示されず)	44% p=0.009
全死亡 (RRR)	9%増加 p=0.43	9% p=0.33	16%増加 p=0.32	9%増加 p=0.08	発症割合: アリロクマブ群 0.5% vs プラセボ群 1.3% (p=0.08)	4%増加 p=0.54	15% (P 値示されず)	9% ns
発表年	2019	2010	2011	2014	2015	2017	2018	2016
特徴	LDL-C 140 mg/dL 以上ある 75歳以上の日本人高齢者を対象とする介入試験。高齢者において有意な心血管イベント抑制効果を認めた。	高リスク 2 型糖尿病患者において、心血管疾患発症予防を検討した試験。2 型糖尿病の脂質異常症に対して、スタチン投与に加えてフィブラートを投与しスタチン単独に勝る有効性を検討したが、スタチン単独療法との差はなかった。	LDL-C < 70 mg/dL の二次予防患者において、3 年間のナイアシンのスタチンへの追加により HDL-C および TG は改善したが、イベント抑制に関する効果は認められなかった。	二次予防など患者において、スタチンを用いた LDL-C 低下療法へのナイアシン/ラロピプラントの追加による血管イベントリスクの有意な低下は認められず、重篤な有害事象が有意に上昇した。すなわち、致死性・非致死性重篤な有害事象はナイアシン群のほうが有意に多かった。	アリロクマブを最大忍容量のスタチンに78週間追加投与したところ LDL-C は有意に低下した。post hoc 解析により、アリロクマブ群で主要心血管発症率の低下を認めた。	スタチン治療にエボロクマブを追加投与することにより LDL-C を 30 mg/dL まで低下させることができ、心血管発症リスクを有意に低下させた。	ACS 発症者において高用量のスタチン治療下でも LDL-C が 70 mg/dL 以上等を満たすものを対象とした。アリロクマブを併用することにより心血管イベント抑制の効果を認めた。	循環器疾患の既往のない中等度リスク保有者 (平均 LDL-C : 127.0 mg/dL) に対しロスバスタチン 10 mg/日と降圧薬の併用療法を行ったところ、心血管発症リスクを有意に下げることができた。

RRR : relative risk reduction (相対リスク減少率) \* : 記載なし ns : 有意差なし (P 値は示されていないが、95%信頼区間から判断した)、ハザード比が1を超える場合、アウトカムが増加することを意味しているため RRR は%増加と記載した。

代表的な臨床比較試験



	スタチン+アナセトラピブ	スタチン+プロブコール	フィブラート				選択的 PPAR αモジュレーター	n-3 系多価不飽和脂肪酸
試験名	REVEAL Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification	PROSPECTIVE Probulcol Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease	HHS Helsinki Heart Study	VA-HIT Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial	BIP Bezafibrate Infarction Prevention study	FIELD Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study	PROMINENT Pemaifibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes	GISSI-Prevenzione Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardicoAI Prevenzione
薬剤名 (投与量/日)	アトロバスタチン (LDL-C<77 mg/dLを目標) + アナセトラピブ (100 mg/日)	スタチン+プロブコール 500 mg/日	ジェムフィプロジル 1,200 mg	ジェムフィプロジル 1,200 mg	ベザフィブラート 400 mg	微粉化フェノフィブラート 200 mg	ペマフィブラート (0.2 mg 錠 1日2回)	n3 多価不飽和脂肪酸 + ビタミン E
試験のタイプ	二次予防	二次予防	一次予防	二次予防	二次予防	一次+二次予防	一次+二次予防	二次予防
期間 (年)	4.1	3	60.4か月	5.1	6.3	5	3.4	3.5
対象例数 (実薬/コントロール)	15,225/15,224 (実薬/プラセボ)	401/435 (強化群/通常群)	2,051/2,030 (実薬/プラセボ)	1,264/1,267 (実薬/プラセボ)	1,548/1,542 (実薬/プラセボ)	4,895/4,900 (実薬/プラセボ)	5,240/5,257 (実薬/プラセボ)	2,836/2,830/2,830/2,828 (n-3 PUFA 単独群/ ビタミン E 単独群/ n-3PUFA + ビタミン E 併用群/ 対照群)
コレステロール低下率 (TC / LDL-C)	中間点 (中央値716日後) で LDL-C はアナセトラピブ群でプラセボ群よりも41% (26 mg/dL) 低下	強化群では通常群に比べて LDL-C 8.5 mg/dL、TC 27.5 mg/dL、HDL-C 16.3 mg/dL それぞれ低下した	11%/10%	4%/0%	4.5%/6.5%	11%/12%	TG は実薬群で31.1% 低下、プラセボ群で10.5% 低下、治療効果は26.2% 低下であった	n3 多価不飽和脂肪酸により TG が3.4%低下
一次エンドポイント	虚血性心疾患死亡、心筋梗塞、冠動脈血行再建術	循環器死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中、入院を必要とする狭心症、心不全、冠動脈血行再建術	冠動脈イベント (致死性および非致死性心筋梗塞、心原性突然死)	非致死性心筋梗塞、または冠動脈起因の死亡	主要冠イベント (致死性および非致死性心筋梗塞ならびに突然死) の発生	冠動脈イベント (冠動脈疾患死あるいは非致死性心筋梗塞) の発生	循環器死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中、冠動脈血行再建術	全死亡 + 非致死性 MI + 非致死性脳卒中
一次エンドポイント 低下率 (RRR)	9% p=0.004	25% p=0.18	34% p<0.02	22% p=0.006	9.4% p=0.26	11% p=0.16	3%増加 p=0.67	10% p<0.05
冠動脈疾患死 (RRR)	8% p=0.25	*	*	22% p=0.07	*	19%増加 p=0.01	16%増加 ns	20% p<0.05
脳卒中発症 (RRR)	1% ns	*	*	25% p=0.10	*	10% p=0.36	8% ns	21%増加 ns
全死亡 (RRR)	3% p=0.46	*	*	11% p=0.23	*	11%増加 p=0.18	4%増加 ns	14% p<0.05
発表年	2017	2021	1987	1999	2000	2005	2022	1999
特徴	強度のスタチン治療に加えて CETP 阻害薬アナセトラピブ 100 mg/日投与により主要心血管発症リスクを下げることができた。HDL-C はアナセトラピブ群でプラセボ群よりも104% (43 mg/dL) 増加。これまでの CETP 阻害薬による3つの介入試験 (ILLUMINATE, DAL-OUTCOMES, ACCELERATE) では効果が認められていなかった。	日本人の脂質異常症を伴う冠動脈疾患患者に対し、通常のスタチン等を用いた治療に併用しプロブコール 500 mg/日投与の効果を検証した。しかし、心血管イベントの有意な抑制効果は認めなかった。	フィブラート系での一次予防として初めて心血管イベントの抑制に成功した試験。	低 HDL-C 血症 (<40 mg/dL) 患者を対象として、その上昇が CHD 発症予防に寄与していることを示した試験。治療により TG の低下も出現しており、その関与も考えられる。	冠動脈疾患既往の男女 (45~74歳) を対象に薬物療法による血清 TG の低下と HDL-C の増加力が冠動脈疾患再発予防におよぼす効果を検討。血清 TG 値≧200 mg/dL の症例では冠イベント抑制効果あり (p=0.02)。	2型糖尿病患者 (50~70歳) を対象に薬物による脂質低下療法の心血管予防への有用性を検討。全心血管病イベント発生の相対リスクは実薬群で11%低下 (p=.035)。	TG 高値 (≧200 mg/dL) かつ低 HDL-C (≦40 mg/dL) を示す 2型糖尿病患者を対象として、選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α (PPAR α) モジュレーターであるペマフィブラート投与による心血管イベントに対する効果を検討した。ペマフィブラート投与群では、TG、VLDL コレステロール等は低下したが、心血管イベントの抑制効果は認めなかった。	n3 多価不飽和脂肪酸投与群では非投与群に比べ、死亡+致死性 MI + 非致死性脳卒中が有意に低下したが、この有効性は死亡リスクの低下、心血管死低下によるものである。投与群と同様であった。

RRR : relative risk reduction (相対リスク減少率) \* : 記載なし ns : 有意差なし (P 値は示されていないが、95%信頼区間から判断した)、ハザード比が1を超える場合、アウトカムが増加することを意味しているので RRR は%増加と記載した。

代表的な臨床比較試験



	n-3 系多価不飽和脂肪酸					陰イオン交換樹脂
	JELIS	ORIGIN	ASCEND	REDUCE-IT	STRENGTH	LRC-CPPT
試験名	Japan EPA Lipid Intervention Study	Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial	Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia	Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial
薬剤名 (投与量/日)	EPA 1,800 mg	EPA 465 mg + DHA 375 mg	EPA 460 mg + DHA 380 mg	イコサペンタ酸エチル (EPA 製剤) 4 g/日	エパノバ (4 g/日) (n-3 系多価不飽和脂肪酸: EPA + DHA)	コレステラミン 24 g
試験のタイプ	一次 + 二次予防	一次予防 + 二次予防	一次予防	一次 + 二次予防	一次 + 二次予防	一次予防
期間 (年)	4.6	6.2	2.5	4.9	38.2か月	7.4
対象例数 (実薬/コントロール)	9,326/9,319 (実薬/プラセボ)	6,281/6,255 (実薬/オリーブ油)	7,740/7,740 (実薬/オリーブ油)	4,089/4,090 (実薬/ミネラル油)	6,539/6,539 (実薬/コーン油)	1,906/1,900 (実薬/プラセボ)
コレステロール低下率 (TC / LDL-C)	19%/25%	TG が対照群よりも 14.5 mg/dL 低下、TC と LDL-C は対照群と有意差なし	TC が対照群より 1.0 mg/dL 低下したが有意差は認めず	LDL-C は対照群より 5.0 mg/dL 有意に低下。TG は 32 mg/dL 有意に低下した。	TG は対照群 0.9% の低下に対し、実薬群 19.0% と有意に低下した	13.4%/20.3%
一次エンドポイント	主要冠イベント (致死性および非致死性心筋梗塞、突然死、心血管再建術、狭心症) の発生	心血管死	非致死性心筋梗塞、非出血性脳卒中、TIA、脳出血を除く循環器死亡	循環器死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中、冠動脈血行再建術、不安定狭心症	循環器死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中、冠動脈血行再建術、不安定狭心症	冠動脈疾患死あるいは非致死性心筋梗塞の発生
一次エンドポイント 低下率 (RRR)	19% p=0.011	2% p=0.72	3% p=0.55	25% p<0.001	1% p=0.84	19% p<0.05
冠動脈疾患死 (RRR)	6% p=0.81	9% 増加 p=0.28	21% ns	20% p=0.03	9% 増加 p=0.37	24% (P 値示されず)
脳卒中発症 (RRR)	2% 増加 p=0.79	8% p=0.32	1% 増加 ns	28% p=0.01	14% 増加 p=0.28	3% ns
全死亡 (RRR)	9% 増加 p=0.33	2% p=0.63	5% ns	13% ns	13% 増加 p=0.11	7% ns
発表年	2007	2012	2018	2019	2020	1984
特徴	日本人データ。n-3 脂肪酸投与の冠動脈疾患発症予防の有用性を検証。	空腹時血糖異常、耐糖能異常、2 型糖尿病患者に対して 1 g の n-3 脂肪酸 (EPA + DHA) 投与による心血管イベント抑制の効果を検討した。一次エンドポイント、二次エンドポイントのいずれに対しても n-3 脂肪酸投与による予防の効果は認めなかった。	糖尿病患者に対して n-3 系多価不飽和脂肪酸のサプリメントを投与したが、主要な心血管イベントの抑制効果は認めなかった。	循環器疾患又は糖尿病患者で、スタチン治療下であるにもかかわらず TG が 135~499 mg/dL を満たすものを対象とする試験。4 g/日という高用量の EPA 製剤投与により、心血管イベントの有意な抑制効果を認めた。	スタチン治療下にある動脈硬化性疾患の既往者、または循環器疾患のハイリスク者に対し高用量の n-3 系多価不飽和脂肪酸投与を行った。TG の減少効果は認められたものの、心血管イベントの抑制効果は認めなかった。	LDL-C を 1% 低下すると冠動脈疾患の発生が 2% 低下するという定量的関連性を初めて、明らかにした試験。

RRR : relative risk reduction (相対リスク減少率) \* : 記載なし ns : 有意差なし (P 値は示されていないが、95%信頼区間から判断した)、ハザード比が 1 を超える場合、アウトカムが増加することを意味しているので RRR は%増加と記載した。

代表的な臨床比較試験