

Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS)
: a randomised openlabel,blinded endpoint analysis.

Mitsuhiro Yokoyama, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, Yuji Matsuzawa, Yasushi Saito, Yuichi Ishikawa, Shinichi Oikawa, Jun Sasaki, Hitoshi Hishida, Hiroshige Itakura, Toru Kita, Akira Kitabatake, Noriaki Nakaya, Toshiie Sakata, Kazuyuki Shimada, Kunio Shirato, for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators Lancet 2007; 369: 1090–98

■ 論文の PICOT

P: 18645 例: 一次予防群、14981 例, 二次予防群 3664 例。

男性は 40 歳~75 歳, 女性は閉経後の 75 歳以下。

総コレステロール \geq 250.9mg/dL (LDL-C \geq 169.8mg/dL に相当),

食事に関する適切なアドバイスを受けているもの。

(Exclusion criteria)

6 か月以内の MI, 不安定狭心症, 重度の心疾患(重度の不整脈, 心不全, 心筋症, 弁膜症, 先天性疾患など)の既往, 6 か月以内の血行再建術, 6 か月以内の脳血管疾患, 重度の肝疾患および腎疾患、悪性症候群、コントロール不良 DM、他疾患による脂質異常症、薬剤性の脂質異常、出血素養など。

治療状況:

pravastatin (両群とも 60%), simvastatin (36%, 37%), 脂質低下薬 (両群とも 12%), 抗血小板治療薬 (13%, 14%), Ca 拮抗薬 (両群とも 30%), その他の降圧薬 (25%, 26%)。

二次予防群: MI 1050 例, 狭心症 2903 例, 血管形成術, スtent, CABG 895 例)。

I: 4~8 週間の wash out を実施。

9326 例: スタチン系薬剤 (pravastatin 10~20mg/日 or simvastatin 5~10mg/日)
+ EPA 600mg \times 3 回食後/日

C: 4~8 週間の wash out を実施

9319 例: スタチン系薬剤 (pravastatin 10~20mg/日または simvastatin 5~10mg/日)

O: 2 年後と 4 年後に経直腸的超音波ガイド下

10 カ所生検実施により診断。

Primary 主要な冠動脈イベント

(突然死, 致死のおよび非致死的心筋梗塞 [MI], 不安定狭心症, 血管形成術, スtent, CABG)

Secondary 総死亡

罹患率と死亡 (冠動脈イベントや脳梗塞や末梢動脈障害 PAD やガンと報告されていない疾患)

T: 平均追跡期間は 4.6 年

■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

- デザイン : PROBE (Prospective, Randomized, Open-label, Blinded-Endpoint)
- ランダム化手法 : permuted-block randomisation with a block size of four. Blocks were assigned according to the number of participants enrolled at each centre.
- Masking : 評価者?
an endpoints adjudication committee (see webappendix), consisting of three expert cardiologists and one expert neurologist, confirmed them once a year without knowledge of the treatment allocation.
- 解析方法 : intention-to-treat 解析 per protocol 解析
- 追跡方法 : the statistical coordination centre at the Toyama Medical and Pharmaceutical University to manage patient registration (including confirmation of eligibility criteria), operation of the randomisation scheme, and data management.
- セッティング : statistical coordination centre
patient registration (including confirmation of eligibility criteria), operation of the randomisation scheme
data management.
- 追跡期間 : 平均追跡期間は 4.6 年 登録期間は 1996 年 11 月～1999 年 11 月
- その他の評価 : 血清脂質検査 6ヶ月と12ヶ月
- 試験計画 : 次を過程して n 数想定したとあるが、サンプル数は不明
(相対リスク減少率 25% power 80% $\alpha=0.05$ (two-sided))
- 追跡率 : 91%
Study drug regimens were maintained until trial termination by 6151 (73%) of controls and In the treatment group 5883 (71%) of patients continued to take EPA and 6136 (74%) continued to take statin.
- 脱落・中断理由 : 副作用が多そうなので、脱落が多い?
- 追跡中の両群の治療について(追加された治療)・・・dietary advice
- Founding : This study was supported by grants from Mochida Pharmaceutical Co Ltd, Tokyo, Japan.
- 解析手法 :

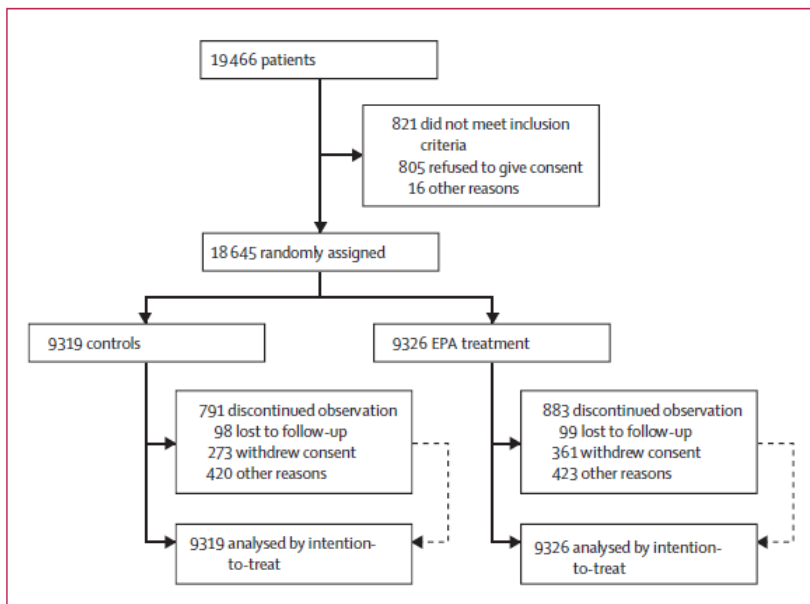


Figure 1: Trial profile

■ 結果は何か？

● Baseline は同等か？・・・問題無いように思う。

患者数：(EPA 群 9326 例, 対照群 9319 例),
 平均年齢(両群とも 61 歳), 男性(32%, 31%), BMI(両群とも 24 kg/m²),
 総コレステロール(両群とも 274.4 mg/dL),
 トリグリセライド(153.1mg/dL, 154.0mg/dL),
 LDL-C(181.0mg/dL, 181.4mg/dL),
 HDL- C(58.7mg/dL, 58.3mg/dL),
 血圧(両群とも 135/79mmHg),
 喫煙(20%, 18%), 糖尿病(両群とも 16%), 高血圧(36%, 35%),

	Controls (n=9319)	EPA treatment (n=9326)
Age (years)	61 (9)	61 (8)
Male	2908 (31%)	2951 (32%)
BMI (kg/m ²)	24 (3)	24 (3)
Cardiovascular history		
Myocardial infarction	502 (5%)	548 (6%)
Angina	1484 (16%)	1419 (15%)
CABG or PTCA	433 (5%)	462 (5%)
Risk factors		
Smoking	1700 (18%)	1830 (20%)
Diabetes	1524 (16%)	1516 (16%)
Hypertension	3282 (35%)	3329 (36%)
Serum lipid values		
Total cholesterol (mmol/L)	7.11 (0.68)	7.11 (0.67)
LDL-cholesterol (mmol/L)	4.70 (0.75)	4.69 (0.76)
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.51 (0.44)	1.52 (0.46)
Triglyceride (mmol/L)*	1.74 (1.25-2.49)	1.73 (1.23-2.48)
Blood pressure		
Systolic (mm Hg)	135 (21)	135 (21)
Diastolic (mm Hg)	79 (13)	79 (13)
HMG CoA RI		
Pravastatin	5553 (60%)	5523 (60%)
Simvastatin	3417 (37%)	3272 (36%)
Other statin	128 (1%)	110 (1%)
Medication use		
Antiplatelet agent	1342 (14%)	1258 (13%)
Calcium antagonist	2837 (30%)	2796 (30%)
β blocker	791 (8%)	794 (9%)
Other antihypertensive agents	2424 (26%)	2366 (25%)
Nitrate	926 (10%)	863 (9%)
Hypoglycaemic agents	1126 (12%)	1081 (12%)

Data are number of patients (%) or mean (SD), unless otherwise indicated. CABG=coronary-artery bypass grafting. PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty. LDL=low-density lipoprotein. HDL=high-density lipoprotein. IQR=interquartile range. HMG CoA RI=3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. BMI=body-mass index, which is weight in kg divided by the square of height in metres. *Median (IQR).

Table 1: Baseline characteristics

●有効性のまとめ

- ・ pravastatin の平均用量は 10.0mg/日, simvastatin は 5.6mg/日, 90%が pravastatin 10mg または simvastatin 5mg。追跡率は 91%。
- ・ 終了時まで試験薬を投与していたのは, EPA 群 71%, 対照群 73%。
- ・ 一次エンドポイントは EPA 群 262 例(2.8%), 対照群 324 例(3.5%)と EPA 群で有意に低下した (ハザード比 0.81; 95%信頼区間 0.69~0.95, p=0.011)。

- ・ 一次予防群: 一次エンドポイントは EPA 群 104 例(1.4%), 対照群 127 例(1.7%)で 18%低下したが, 有意差はみられなかった(p=0.132)。
- ・ 二次予防群: EPA 群 158 例(8.7%), 対照群 197 例(10.7%)で 19%有意に低下した(p=0.048)。
- ・ LDL-C 値は両群で 25%低下したが, この低下は一次エンドポイント抑制の重要な因子ではなかった。
- ・ 不安定狭心症および非致命的冠動脈イベントは EPA 群で有意に低下した。突然死および冠動脈疾患による死亡に両群間差はなかった。

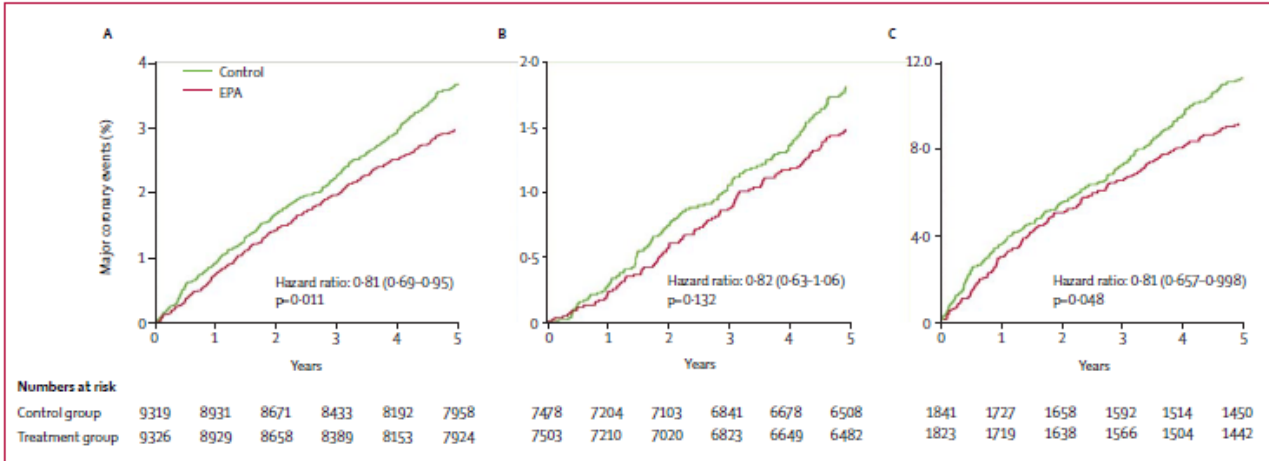


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of incidence of coronary events in the total study population (panel A), the primary prevention arm (panel B) and the secondary prevention arm (panel C)

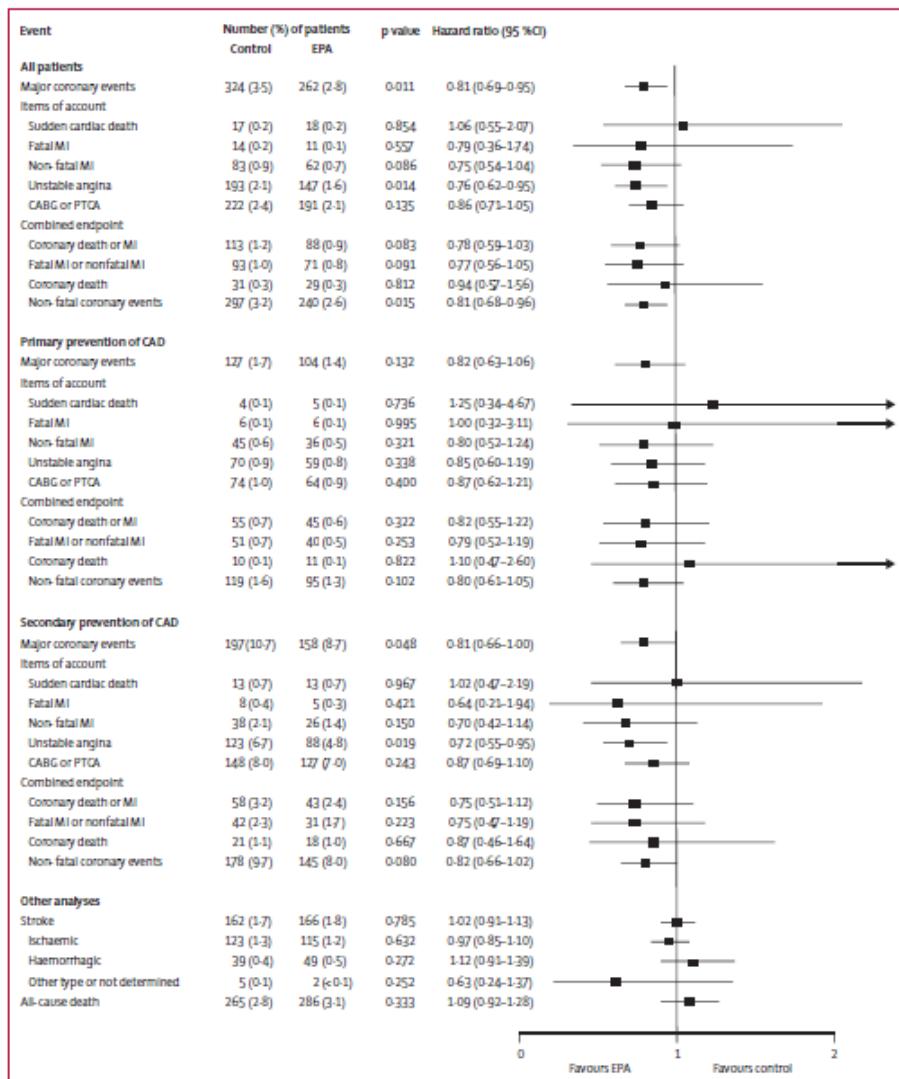


Figure 3: Estimated hazard ratios of clinical endpoints stratified by prevention stratum
MI-myocardial infarction. CABG=coronary-artery bypass grafting. PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty. CAD=coronary-artery disease.

	Control (n=9319)	EPA (n=9326)	Hazard ratio (95% CI)	Interaction p
Age (years)				
<61	117/4380 (2.7)	87/4275 (2.0)	0.76 (0.57-1.00)	0.57
≥61	207/4939 (4.2)	175/5051 (3.5)	0.84 (0.68-1.02)	
Sex				
Female	126/6411 (2.0)	109/6375 (1.7)	0.87 (0.68-1.13)	0.43
Male	198/2908 (6.8)	153/2951 (5.2)	0.76 (0.62-0.94)	
BMI				
<24	136/4404 (3.1)	109/4386 (2.5)	0.80 (0.62-1.03)	0.88
≥24	148/4021 (3.7)	123/4078 (3.0)	0.82 (0.65-1.05)	
Previous CAD				
Absent	127/7478 (1.7)	104/7503 (1.4)	0.82 (0.63-1.06)	0.95
Present	197/1841 (10.7)	158/1823 (8.7)	0.81 (0.66-1.00)	
Smoking				
Non-smoker	216/7619 (2.8)	170/7496 (2.3)	0.80 (0.66-0.98)	0.89
Smoker	108/1700 (6.4)	92/1830 (5.0)	0.78 (0.59-1.04)	
Diabetes				
Absent	221/7795 (2.8)	175/7810 (2.2)	0.79 (0.65-0.96)	0.62
Present	103/1524 (6.8)	87/1516 (5.7)	0.86 (0.65-1.15)	
Hypertension				
Absent	167/6037 (2.8)	139/5997 (2.3)	0.85 (0.68-1.06)	0.57
Present	157/3282 (4.8)	123/3329 (3.7)	0.77 (0.61-0.97)	
Total cholesterol (mmol/L)				
<7.0	167/4700 (3.6)	145/4751 (3.1)	0.86 (0.69-1.08)	0.46
≥7.0	156/4608 (3.4)	117/4550 (2.6)	0.76 (0.60-0.97)	
Triglyceride (mmol/L)				
<1.7	130/4555 (2.9)	105/4635 (2.3)	0.79 (0.61-1.02)	0.75
≥1.7	188/4648 (4.0)	153/4563 (3.4)	0.84 (0.68-1.04)	
HDL-cholesterol (mmol/L)				
<1.5	206/4316 (4.8)	154/4149 (3.7)	0.78 (0.64-0.96)	0.26
≥1.5	91/4285 (2.1)	91/4491 (2.0)	0.96 (0.72-1.28)	
LDL-cholesterol (mmol/L)				
<4.7	129/4160 (3.1)	108/4251 (2.5)	0.82 (0.64-1.06)	0.83
≥4.7	156/4157 (3.8)	131/4097 (3.2)	0.86 (0.68-1.08)	

Data are number of patients (%) or hazard ratio (95% CI). p values are for the test of heterogeneity. CAD=coronary artery disease. BMI=body-mass index, which is weight in kg divided by the square of height in metres. LDL=low-density lipoprotein. HDL=high-density lipoprotein. There is a deficit of clinical data in some patients with the events.

Table 2: Subgroup analysis

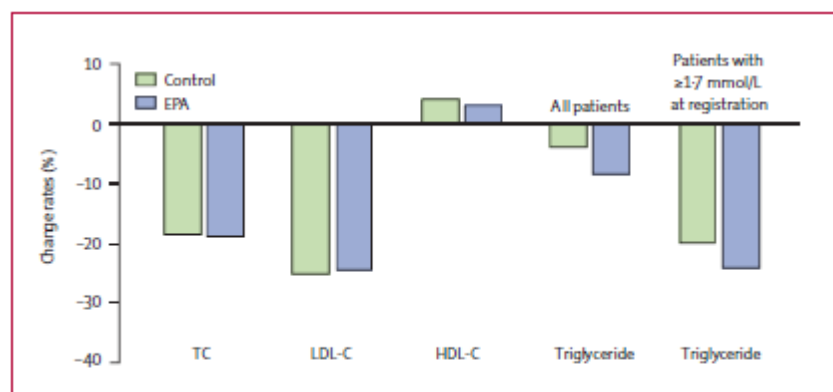


Figure 4: Percentage changes from baseline in serum lipid profile
TC-total cholesterol. LDL C=low-density lipoprotein cholesterol. HDL C=high-density lipoprotein cholesterol.

●有害事象

- ・有害事象による投与中止は EPA 群 1087 例(11.7%), 対照群 673 例(7.2%)であったが, EPA に関連する有害事象は軽度で, 癌の新規発生は両群同様であった。
- ・対照群と比較して EPA 群で発生頻度が高かった有害事象は, 臨床検査値異常, 胃腸障害(悪心, 下痢, 胃部不快感), 皮膚症状(皮疹, 痒み, 発疹, 湿疹), 出血(脳および眼底出血, 鼻出血, 皮下出血)。

	Control (n=9319)	EPA (n=9326)	p value
Total number of adverse experiences (%)	2004 (21.7%)	2334 (25.3%)	<0.0001
Newly diagnosed cancer			
Total	218 (2.4%)	242 (2.6%)	0.26
Stomach	37 (0.4%)	53 (0.6%)	0.09
Lung	37 (0.4%)	32 (0.3%)	0.54
Colorectal	29 (0.3%)	26 (0.3%)	0.68
Breast	21 (0.2%)	16 (0.2%)	0.41
Common adverse experiences			
Pain (joint pain, lumbar pain, muscle pain)	180 (2.0%)	144 (1.6%)	0.04
Gastrointestinal disturbance (nausea, diarrhoea, epigastric discomfort)	155 (1.7%)	352 (3.8%)	<0.0001
Skin abnormality (eruption, itching, exanthema, eczema)	65 (0.7%)	160 (1.7%)	<0.0001
Haemorrhage (cerebral, fundal, epistaxis, subcutaneous)	60 (0.6%)	105 (1.1%)	0.0006
Abnormal laboratory data			
Total	322 (3.5%)	378 (4.1%)	0.03
CPK increased	116 (1.2%)	126 (1.4%)	0.52
GOT increased	38 (0.4%)	59 (0.6%)	0.03
Sugar blood level increased	27 (0.3%)	38 (0.4%)	0.17

CPK=creatin phosphokinase. GOT=glutamic oxaloacetic transaminase.

Table 3: Adverse experiences

★考察★高コレステロール血症患者において EPA は主要な冠動脈イベント, 特に非致死的事件を予防する有望な治療法である。

ClinicalTrials.gov No.: NCT00231738

■適用について考える

その結果は患者さんに当てはめることができるか?

1 次予防については小さな差, サブ解析の 2 次予防について有意差あり…。すっきりしない印象が強かった。

現場で、どのような事前の説明が必要か? どのスタッフにするべきか?

他に知りたいことはないか?

EPA により脳卒中再発リスクが 20%有意に低下。

一次予防(脳卒中の既往を除いた 8841 例 vs 8862 例): 脳卒中発症は EPA 群 133 例(1.5%) vs 対照群 114 例(1.3%)で両群間に有意差はみられなかった(ハザード比[HR] 1.08; 0.95~1.22)。

二次予防(脳卒中既往 485 例 vs 457 例): 33 例(6.8%) vs 48 例(10.5%)と EPA 群で再発が有意に抑制された(HR 0.80; 0.64~0.997, p=0.047): Stroke. 2008; 39: 2052-8. PubMed

日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか?

- ・日本人のデータ

この論文の結果から、何か薬剤師が自施設で取り組めることがないか?

文献でも実地でもアドヒアランスが悪いため、2 次予防を中心に、服薬指導を強化する。

1 次予防に関しては、ケースバイケースで対応したい。