

FIELD 試験、BIP 試験(070625)

今までは、高トリグリセライド血症の治療といえば、使い慣れた bezafibrate しか使用したことがなかったが、fenofibrate という薬剤も発売されているのを知ったので、その薬剤に関する大規模臨床試験 (FIELD 試験) を読んでみた。

まず PECO についてまとめる。

P: aged 50–75 years, with type 2 diabetes mellitus

E: micronised fenofibrate 200 mg daily

C: placebo

O: primary outcome was coronary events (coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction)

糖尿病患者にフェノフィブラートを投与すると、心血管イベントが減るかどうかをみた研究である。ちなみにベースラインをチェックすると中性脂肪の平均はプラセボ群で 1.73mmol/L、フェノフィブラート群で 1.74mmol/L となっている。mmol/L を mg/dL に変換するには 88.6 をかけるので、プラセボ群で 153.4 mg/dL、フェノフィブラート群で 154.2 mg/dL になる。それほどひどい高トリグリセライド血症ではない。

PECO の O は真のエンドポイントであり、妥当性を評価する①ランダム化と②ITT 解析については抄録中に記載があるので問題ない。

結果をみると以下のとおり、一次エンドポイントである冠動脈イベントの発生では差が出なかった。

	Placebo (n=4900)		Fenofibrate (n=4895)		HR (95% CI)	Log-rank p
	Number (%)*	Rate/1000 person-years at risk	Number (%)*	Rate/1000 person-years at risk		
Primary outcome						
Coronary events	288 (6%)	11.7	256 (5%)	10.4	0.89 (0.75-1.05)	0.16
Coronary heart disease mortality	93 (2%)	3.7	110 (2%)	4.4	1.19 (0.90-1.57)	0.22
Non-fatal myocardial infarction	207 (4%)	8.4	158 (3%)	6.4	0.76 (0.62-0.94)	0.010
Secondary outcome						
Total cardiovascular disease events	683 (14%)	29.0	612 (13%)	25.8	0.89 (0.80-0.99)	0.035
Cardiovascular disease mortality	127 (3%)	5.1	140 (3%)	5.6	1.11 (0.87-1.41)	0.41
Total mortality	323 (7%)	12.9	356 (7%)	14.2	1.11 (0.95-1.29)	0.18
Total stroke	175 (4%)	7.1	158 (3%)	6.4	0.90 (0.73-1.12)	0.36
Non-haemorrhagic stroke	158 (3%)	6.4	144 (3%)	5.8	0.91 (0.73-1.14)	0.43
Coronary revascularisation	364 (7%)	15.0	290 (6%)	11.9	0.79 (0.68-0.93)	0.003
All revascularisation†	471 (10%)	19.7	380 (8%)	15.8	0.80 (0.70-0.92)	0.001

*Only first event for each patient counted in each row. †Includes coronary, carotid, and all other peripheral revascularisation.

Table 3: Effect of treatment on primary and secondary outcomes¹⁵

(文献 1 より引用)

ただし、HR0.89 (95%CI 0.75-1.05)ということなので、信頼区間をみると、もしかすると 25%減る可能性もあるわけである。反対に、5%は増える可能性もあるが、どちらかといえばβエラーの可能性もあるのではないだろうか？二次エンドポイントの総心血管病イベントの合計は血管再検術の結果に引っ張られて有意差が出ている感じである。いずれにしても、一次エンドポイントで差がないので、大きなインパクトは無いが、少なくともイベントを増やす可能性は低く、逆に、もしかしたら冠イベント発生を減らす可能性が高い薬剤といえると思う。

この論文で注意しなければならないのは併用して行われた治療の内容が異なることである。プラセボ群で、アスピリン、ACE 阻害薬、ARB、βブロッカーなどの降圧薬の処方が多く、また、特に脂質を下げる薬剤(スタチンなど)がに大きい差を認める(36%対 19%)。これらの薬剤はプラセボに有利に働くと考えられるため、フェノフィブラート自体の効果はもう少し大きいかもしれない。

	Placebo group (n=4900)		Fenofibrate group (n=4895)	
	Change from baseline (%)	Number (%) at final visit*	Change from baseline (%)	Number (%) at final visit*
Cardiovascular medication				
Any antithrombotic	24.0	2744 (56%)	22.7	2688 (55%)
Aspirin	18.2	2348 (48%)	17.2	2291 (47%)
Other	9.2	622 (13%)	9.1	613 (13%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	12.7	2348 (48%)	9.8	2197 (45%)
Angiotensin II receptor antagonist	14.8	991 (20%)	13.8	956 (20%)
β blocker	11.0	1290 (26%)	8.6	1179 (24%)
Calcium antagonist	7.1	1335 (27%)	5.4	1277 (26%)
Digoxin	5.6	201 (4%)	5.8	242 (5%)
Diuretic	7.7	1157 (24%)	5.0	1043 (21%)
Nitrate	5.6	577 (12%)	5.8	543 (11%)
Lipid-lowering agent†	36.0	1776 (36%)	19.0	944 (19%)
Blood-glucose-lowering medication				
Oral	9.9	3818 (78%)	9.7	3829 (78%)
Insulin	15.9	1464 (30%)	15.9	1467 (30%)

*Within 3 months of study dose. †For this category only, defined as the cumulative number of patients who had used non-study lipid-lowering treatment for more than 3 months at any time. Significant differences at study close: angiotensin-converting enzyme inhibitors p=0.003, β blockers p=0.011, diuretics p=0.006, digoxin p=0.045, lipid-lowering agents p=<0.0001.

Table 4: Patients on concomitant medication between baseline and study close

(文献 1 より引用)

数年前に読んだ BIP study(ベザフィブレートについての大規模臨床試験)についても復習してみた。確か、ITT 解析されていないのと、一次エンドポイントで差がないことは覚えているが、詳しいことは忘れてしまっている。

PECO は以下のとおり。

P: previous myocardial infarction or stable angina

E: 400 mg of bezafibrate per day

C: placebo

O: The primary end point was fatal or nonfatal myocardial infarction or sudden death

ランダム化はされているが、本文の Methodsを読むと、ランダム化後に 32 人を評価から除いている。まあ、数は少ないので大きな影響はないのかもしれないが、やはり ITT 解析とは呼べないと思う。(第一の項目で引っかかっているのを読まないことにしてもいいが、まあ、結果を割り引いて考えることにして先に読み勧めることにする)

結果は以下のとおり、一次エンドポイントで有意差は出なかった。

TABLE 2. Clinical Outcome

	Bezafibrate (n=1548)	Placebo (n=1542)	Reduction in Risk, %	<i>P</i>
Primary end point	211 (13.6)	232 (15.0)	-9.4	0.26
Non-fatal MI	150 (9.7)	172 (11.2)	-12.8	0.18
Fatal MI	18 (1.2)	17 (1.1)		0.87
Sudden death	43 (2.8)	43 (2.8)		0.98
Secondary end point	311 (20.1)	327 (21.2)	-4.9	0.44
UAP	76 (4.9)	82 (5.3)		0.61
CABG	144 (9.3)	157 (10.2)		0.41
PTCA	91 (5.9)	88 (5.7)		0.84
All end points combined	522 (33.7)	559 (36.3)	-6.6	0.14
Mortality	161 (10.4)	152 (9.9)		0.62
Cardiac	95 (6.1)	88 (5.7)		0.61
Noncardiac	66 (4.3)	64 (4.2)		0.87
Stroke	72 (4.6)	77 (5.0)		0.66
Ischemic stroke	59 (3.8)	69 (4.5)		0.36

Secondary end points were the first event in patients free of the primary end points. UAP indicates unstable angina pectoris; CABG, coronary artery bypass graft; and PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty. Values are n (%) unless otherwise indicated.

(文献 2 より引用)

プライマリエンドポイントでは差が出なかったものの、この研究のサブグループ解析ではベースラインでの中性脂肪が高いほど、また、HDL-cが少ないほど治療の効果が高いということが示されている。まあ、当たり前といえば当たり前である。基礎疾患とリスクを評価したうえで、処方するスタンスは今更変えようが無い。

TABLE 3. Cumulative Probability of Primary End Points at 6.2 Years of Follow-Up by Baseline Triglycerides and HDL-C Levels

	Bezafibrate, n (%)	Placebo, n (%)	Reduction, %	<i>P</i>
Triglycerides				
<150 mg/dL	938 (12.6)	901 (13.7)	7.9	0.43
≥150 mg/dL	603 (16.3)	629 (17.1)	4.6	0.48
≥175 mg/dL	407 (15.9)	385 (20.3)	21.6	0.07
≥200 mg/dL	234 (12.0)	225 (19.7)	39.5	0.02
HDL-C <35 mg/dL and triglycerides				
<150 mg/dL	378 (13.5)	382 (15.5)	12.4	0.46
≥150 mg/dL	420 (18.5)	436 (19.4)	4.5	0.56
≥175 mg/dL	294 (17.2)	286 (22.2)	22.6	0.09
≥200 mg/dL	184 (13.0)	162 (22.3)	41.8	0.02
HDL-C ≥35 and triglycerides				
<150 mg/dL	560 (12.0)	518 (12.2)	1.6	0.77
≥150 mg/dL	183 (11.2)	193 (12.2)	8.5	0.59
≥175 mg/dL	113 (12.7)	99 (15.2)	16.8	0.45
≥200 mg/dL	50 (8.2)	63 (17.8)	35.9	0.33

Baseline triglyceride data were missing in 19 patients and baseline HDL-C data were missing in 14 patients.

(文献 2 より引用)

参考文献

1. Keech A et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849–61.
2. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):21–7.