

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 7 No.309

## ◆一般診療で抗菌薬処方率が高い医師への社会的規範

## ◆フィードバックの提供：実用的全国無作為化対照試験◆

【背景】 不要な抗菌薬の処方、抗菌薬耐性の一因となる。この試験は、イングランドの一般開業医(general practitioners : GPs)による不要な抗菌薬の処方を減らすことを目的とした。

【方法】 この無作為化2×2要因試験においては、抗菌薬の処方率が所属する国民保健サービス(National Health Service : NHS) Local Area Team の上位20%に入るGP診療所を同定するために公開されているデータベースを用いた。試験に好適な診療所をコンピュータ作成の割り当て配列により2群(1:1)へと無作為に割り付け、NHS Local Area Teamにより層別化した。参加者は各群の割り付けについて知らされず、研究者は知らされていた。2014年9月29日に、フィードバック介入群の全ての一般開業医に英国首席医務官からの手紙と患者への抗菌薬使用に関するリーフレットが送付された。手紙には、NHS Local Area Teamの80%の診療所と比較して抗菌薬の処方率がより高率であると書かれていた。対照群の一般開業医には何も連絡しなかった。試験サンプルは再び2つの群へと無作為化割り付けされ、2014年12月にGP診療所は抗菌薬使用の減少を推奨する患者向け情報が送付される群あるいは何も送付されない群のいずれかに振り分けられた。主要なアウトカム評価は1000加重人口(weighted population)当たりの抗菌薬の処方率とし、過去の処方率により調整した。解析は包括解析によって行われた。この試験はthe ISRCTN registry、ナンバーISRCTN32349954に登録され、完了している。

【結果】 2014年9月8日～9月26日の間に、1581のGP診療所がフィードバック介入群(n=791)または対照群(n=790)のいずれかへと割り付けられた。手紙は、介入群の一般開業医3227名に送付された。2014年10月～2015年3月の間における1000加重人口当たりの抗菌薬の処方率は、フィードバック介入群が126.98(95%CI 125.68～128.27)、対照群は131.25(130.33～132.16)で、その差異は4.27(3.3%；罹患率比[incidence rate ratio : IRR] 0.967[95%CI 0.957～0.977]；p<0.0001)となり、抗菌薬の処方が推定で73406減少したことを表していた。2014年12月にGP診療所は患者中心介入群(n=777)または対照群(n=804)のいずれかへと再度割り付けられた。患者中心の介入により、2014年12月～2015年3月の間の主要アウトカム評価に有意な影響はみられなかった(1000加重人口当たりの処方抗菌薬は、患者中心介入群135.00[95%CI 133.77～136.22]、対照群133.98[133.06～134.90]；群間の差異IRRは1.01、95%CI 1.00～1.02；p=0.105)。

【考察】 知名度の高い人物からの社会的規範フィードバックの手法により、低コストで全国規模の抗菌薬処方を大幅に削減することが可能であり、このアウトカムは抗菌薬管理プログラムに追加する価値があると言える。

(387 ; 1743-52 : Michael Hallsworth et al : APRIL 23,2016)

## ◆白金製剤ベース化学療法後に進行した局所進行性と

### 転移性の尿路上皮がん患者におけるアテゾリズマブ◆

【背景】 転移性尿路上皮がんの患者は、白金製剤を用いた化学療法に失敗した後の治療選択肢がほとんどない。この試験で我々は、このような患者集団でがん細胞に発現する PD-L1(programmed death ligand 1)と選択的に結合する遺伝子組み換えヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であるアテゾリズマブ(atezolizumab)を用いた治療について評価した。

【方法】 この多施設単一群 2 コホート第 2 相試験では、ヨーロッパと北米における 70 の主要な大学病院とがん科の一般病院から、事前の白金製剤を用いた化学療法後に疾患が進行した手術不可能な局所進行性または転移性の尿路上皮がん患者(18 歳以上)が集められた。試験登録の主な対象患者基準は、Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)パフォーマンスステータス(performance status : PS)が 0 か 1 で、固形がんの治療効果判定基準バージョン 1.1(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 : RECIST v1.1)によって定義される測定可能な疾患であり、十分な血液学および末端臓器機能を持ち、自己免疫疾患または活動性感染症がないこととした。十分な生存能力のある腫瘍内容物を含むホルマリン固定パラフィン包埋(formalin-fixed paraffin-embedded)腫瘍標本が、試験登録前に全ての患者で必要とされた。患者はアテゾリズマブ静脈注射(3 週間に 1 回、1200mg)の治療を受けた。腫瘍浸潤免疫細胞(tumour-infiltrating immune cells : ICs)上の PD-L1 発現は、免疫組織化学によってあらかじめ評価された。共同主要エンドポイントは、RECIST v1.1 に従って独立した審査施設が評価した客観的奏効率および免疫関連 RECIST に従って治験責任医師が評価した客観的奏効率として、包括解析による分析を行った。客観的奏効率が有意水準レベルを 0.05 としてヒストリカルコントロール群の奏効率 10%よりも有意に高いかどうか評価するために階層的試験の手順が用いられた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02108652 に登録されている。

【結果】 2014 年 5 月 13 日から 2014 年 11 月 19 日の間に患者 486 名がスクリーニングされ、315 名の患者が試験に登録された。それらの患者のうち 310 名がアテゾリズマブの治療を受けた(登録患者 5 名は後に適格基準を満たさず、治験薬を投与されなかった)。腫瘍内微小環境における浸潤免疫細胞(ICs)上の PD-L1 発現状態は、PD-L1 陽性免疫細胞の割合によって以下のように定義された：IC0(<1%)、IC1( $\geq 1\%$  but <5%)、および IC2/3( $\geq 5\%$ )。一次解析(データ中断 2015 年 5 月 5 日)では、ヒストリカルコントロール群の全奏効率 10%と比較してアテゾリズマブ治療は、それぞれ事前に規定した免疫細胞群(IC2/3 : 27%[95%CI 19~37]、 $p < 0.0001$  ; IC1/2/3 : 18%[13~24]、 $p = 0.0004$ )および全ての患者(15%[11~20]、 $p = 0.0058$ )における RECIST v1.1 客観的奏効率を有意に改善したという結果を示していた。長期追跡調査(データ中断 2015 年 9 月 14 日)では、独立した審査により、客観的奏効率が IC2/3 群で 26%(95%CI 18~36)、IC1/2/3 群で 18%(13~24)、患者 310 名全体で 15%(11~19)となった。中央値 11.7 ヶ月(95%CI 11.4~12.2)の追跡調査では、治療奏効者 45 名のうち 38 名(84%)で効果の持続が記録された。予備解析は、The Cancer Genome Atlas(TCGA)サブタイプと突然変異荷重がアテゾリズマブの独立した奏効予測因子になることを示していた。グレード 3~4 の治療に関連した有害事象が治療を受けた患者 310 名のうち 50 名(16%)で起こり、そのうち倦怠感が最も多く見られた(患者 5 名[2%])。グレード 3~4 の免疫介在性の有害事象は治療を受けた患者 310 名のうち 15 名(5%)で起こり、肺炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST[GOT])上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT[GPT])上昇、発疹、および呼吸困難が最も多く見られた。試験中に治療に関連した死亡はみられなかった。

【考察】 アテゾリズマブは、この患者集団で持続的な活性と良好な忍容性を示していた。免疫細胞上の PD-L1 発現レベルの増加は、奏効率の増加と関連していた。これは、TCGA サブタイプと免疫チェックポイント阻害への治療反応の関連、および進行した尿路上皮がんにおけるこのクラスの薬剤に対する治療反応のバイオマーカーとしての突然変異荷重の重要性を示した最初の報告である。

(387; 1909-20 : Jonathan E.Rosenberg et al : MAY 7,2016)

## ◆フルチカゾン・ビランテロールと心血管リスクの高い

### 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における生存率 (SUMMIT) ◆

【背景】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)は多くの場合、心血管疾患を合併している。COPD の気流制限に対する治療は、生存率および呼吸器系・心血管系アウトカムどちらも改善する可能性がある。コルチコステロイドであるフルチカゾン・フロ酸エステル(fluticasone furoate)と長時間型β作用薬であるビランテロール(vilanterol)の併用吸入治療が、心血管系リスクの高い中等度 COPD 患者においてプラセボ群と比較して生存率を改善するかどうか評価することを目的としてこの研究を行った。

【方法】 この二重盲検無作為化比較試験(SUMMIT)は43カ国の1368施設で行われ、40~80歳で、気管支拡張薬投与後の1秒量(FEV<sub>1</sub>)が予測値の50~70%、気管支拡張薬投与後の1秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)が0.70以下、少なくとも喫煙歴が10箱・年以上、そしてthe modified Medical Research Council(MRC)息切れスケールのスコアが2以上の者が試験に好適とされた。患者らは、心血管疾患の病歴があるか心血管系リスクが増大していた。登録患者は、プラセボ群、フルチカゾン群(100μg)、ビランテロール群(25μg)、あるいはフルチカゾン(100μg)+ビランテロール(25μg)併用群のいずれかへと中央無作為化システムにより置換ブロック法で無作為に割り付けられ(1:1:1:1)、1日1回ずつ吸入した。主要評価項目は総原因死亡率として、2次評価項目は治療中のFEV<sub>1</sub>低下率および心血管イベントを複合させたものとした。安全性分析は安全性集団(試験薬を少なくとも1回は投与された患者全員)で行われ、有効性分析は包括解析集団(安全性集団からGCP[Good Clinical Practice]遵守違反施設を除いた患者)を対象に行われた。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01313676に登録されている。

【結果】 2011年1月24日から2014年3月12日までに患者23835名をスクリーニングし、うち16590名をランダム割り付けした。患者16485名が有効性の包括解析集団に含まれ、プラセボ群4111名、フルチカゾン群4135名、ビランテロール群4118名、そして併用群4121名であった。プラセボ群と比較して、併用群(ハザード比[HR]0.88、[95%CI 0.74-1.04]; 12%相対的減少; p=0.137)または単独使用群(フルチカゾン群、HR 0.91[0.77-1.08]; p=0.284; ビランテロール群、0.96[0.81-1.14]; p=0.655)とも総原因死亡率において影響を及ぼさなかったため、2次評価項目を慎重に考察する必要があった。FEV<sub>1</sub>の低下率は、併用群では減少が見られ(38mL/年[SE 2.4] vs プラセボ群46mL/年[2.5]、差異8mL/年[95%CI 1-15])、フルチカゾン群も同様の結果(差異8mL/年[95%CI 1-14])であったが、ビランテロール群では減少しなかった(差異-2mL/年[95%CI -8 to 5])。併用群は複合心血管イベントに対する効果は見られず(HR 0.93[95%CI 0.75-1.14])、フルチカゾン群(0.90、[0.72-1.11])およびビランテロール群(0.99、[0.80-1.22])も同様の結果であった。どの治療も中等度や重度の増悪率は減少していた。肺炎(プラセボ群5%、併用群6%、フルチカゾン群5%、ビランテロール群4%)あるいは有害な心イベント(プラセボ群17%、併用群18%、フルチカゾン群17%、ビランテロール群17%)におけるリスク過剰はどの治療群においても報告されなかった。

【考察】 心血管リスクの高い中等度のCOPD患者において、フルチカゾンとビランテロールによ

る治療は死亡率や心血管アウトカムへの影響は見られず、増悪を減少させ、また十分な忍容性があった。フルチカゾン・フロ酸エステル単独またはビランテロールとの併用療法は、FEV<sub>1</sub>低下率を減少させると思われる。

(387; 1817-26 : Jorgen Vestbo et al : APRIL 30,2016)

※フルチカゾン・フロ酸エステルとビランテロールの配合剤は「レルベア」の商品名でグラクソ・スミスクラインから発売されている。

## ◆◆◆◆◆ 慢性疲労症候群患者集団の死亡率 ◆◆◆◆◆

[a retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre Clinical Record Interactive Search Register]

【背景】 慢性疲労症候群の死亡率との関連は不明確なままである。我々は、南ロンドンとモーズリー一国民保健サービス(NHS)基礎信頼生物医学研究センター(the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre : SLaM BRC)の症例対話型検索(Clinical Record Interactive Search : CRIS)記録のデータを用いて、二次および三次医療において慢性疲労症候群と診断された個々人の死亡率を調査した。

【方法】 我々は、SLaM 記録で観察された死亡数を用いて、7年間の観察期間におけるすべての原因、自殺特異的、がん特異的それぞれの標準化死亡率(standardized mortality ratios : SMRs)を計算し、イングランドおよびウェールズでの年齢特異的および性特異的死亡率統計と比較した。慢性疲労サービス(専門医へ紹介、退院、症例記録登録)と接触があつて慢性疲労症候群と診断されていれば研究参加者に含まれた。

【結果】 我々は、2007年1月1日から2013年12月31日までにCRISから慢性疲労症候群2147例と17名の死亡を確認した。1533名の女性患者のうち11名が死亡し、614名の男性患者のうち6名が死亡していた。イングランドおよびウェールズの一般的な人口集団と比較して、慢性疲労症候群患者の年齢標準化および性標準化死亡率(SMRs)は、総原因死亡率(SMR 1.14、95%CI 0.65-1.85 ; p=0.67)あるいはがん特異的死亡率(1.39、0.60-2.73 ; p=0.45)において有意差はなかった。この結果は解析から自殺を除外した場合でも変わらなかった。自殺特異的死亡率(SMR 6.85、95%CI 2.22-15.98 ; p=0.002)は有意に増加していた。

【考察】 我々は慢性疲労症候群の患者集団で総原因死亡率の増加は認めなかったが、今回の知見は自殺による死亡率の相当な増加を示している。この結果は、臨床医が慢性疲労症候群患者において自殺完遂のリスク増大を認識し、自殺傾向を適切に評価することの必要性を強調している。

(387; 1638-43 : Emmert Roberts et al : APRIL 16,2016)

<p>医薬ニュース No. 309 2016.7                  ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。                  連絡先： 平野屋薬局 TEL(0898) 32-0255                  &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></p>	<p>平野情報委員会                  情報委員： 香西真由美 村上光代 梅村由貴                  別宮豪 山本加奈 (薬学実習生) 曾我部絵里                  編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--