

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 6 No.332

◆プラチナ治療で局所進行または転移性尿路上皮がん

患者でのアテゾリズマブ vs 化学療法 (IMvigor211) ◆

【背景】 プラチナベースの化学療法で進行した後の局所進行または転移性尿路上皮がん患者には選択肢がほとんどない。我々は、この患者集団におけるアテゾリズマブ(atezolizumab)(抗 programmed death-ligand 1 [PD-L1]) vs 化学療法の安全性と有効性を評価することを目的とした。

【方法】 我々はこの多施設オープンラベル第3相無作為化対照試験(IMvigor211)を、欧州、北米、およびアジア太平洋地域を中心とする 217 の学術医療施設および地域オンコロジー診療所において実施した。プラチナベースの化学療法後に進行した転移性尿路上皮がん患者(18 歳以上)を、アテゾリズマブ 1200mg または化学療法(医師の選択: ビンフルニン[vinflunine]320mg/m²、パクリタキセル[paclitaxel]175 mg/m²、あるいはドセタキセル[docetaxel]75 mg/m²)のいずれかを 3 週間毎に静脈注射する群へと対話型音声およびウェブ応答システムを介して置換ブロックデザイン(ブロックサイズ 4)で無作為に割り当てた(1:1)。無作為化は、PD-L1 発現(発現が腫瘍浸潤免疫細胞の 1%未満 [IC0]または 1%から 5%未満 [IC1] vs 腫瘍浸潤免疫細胞の 5%以上 [IC2/3])、化学療法のタイプ(ビンフルニン vs タキサン類)、肝転移(有 vs 無)、および予後因子数(0 vs 1、2 または 3)で層別化された。患者と治験責任医師は割り当て群を知らされていた。患者、治験責任医師、および出資者は PD-L1 発現状態をマスクされた。全生存の主要エンドポイントは、事前に明示された集団(IC2/3、その後 IC1/2/3、続いて包括解析 [ITT] 集団)で階層的に試験された。進行中であるが参加者を募集していないこの試験は、ClinicalTrials.gov のナンバー NCT02302807 に登録されている。

【結果】 2015 年 1 月 13 日から 2016 年 2 月 15 日の間に、我々は 198 施設から 931 名の患者をアテゾリズマブ投与群(n=467)または化学療法群(n=464)へと無作為に割り当てた。IC2/3 の患者集団(n=234)において、アテゾリズマブ群および化学療法群の間に全生存の有意差はみられず(中央値 11.1 ヶ月 [95%CI 8.6–15.5 ; n=116] vs 10.6 ヶ月 [8.4–12.2 ; n=118] ; 層別ハザード比 [HR] 0.87, 95%CI 0.63–1.21 ; p=0.41)、従ってそれ以上の正式な統計分析は不可能であった。確認された客観的奏功率は IC2/3 患者集団における治療群間で類似しており、アテゾリズマブ群の客観的奏功は評価可能な 113 名中 26 名(23%)に対して化学療法群では 116 名中 25 名(22%)であった。奏功期間は、アテゾリズマブ群の方が化学療法群よりも数字的には長かった(中央値 15.9 ヶ月 [95%CI 10.4–推算不能] vs 8.3 ヶ月 [5.6–13.2] ; HR 0.57, 95%CI 0.26–1.26)。包括解析集団では、アテゾリズマブ投与群患者で化学療法投与群患者よりもグレード 3～4 の治療に関連した有害事象が少なく(患者 459 名中 91 名 [20%] vs 443 名中 189 名 [43%])、有害事象による治療中断も少なかった(34 名 [7%] vs 78 名 [18%])。

【考察】 PD-L1 過剰発現(IC2/3)しているプラチナ治療抵抗性の転移性尿路上皮がん患者において、

アテゾリズマブは化学療法と比較して有意な全生存の延長との関連がみられなかった。しかしながら、アテゾリズマブの安全性プロファイルは化学療法と比較して有益であり、包括解析(ITT)集団の予備的分析では、この患者背景におけるアテゾリズマブの以前の第2相データと一致して十分な忍容性と持続的反応を示した。

(391 ; 748-57 : Thomas Powles et al : FEBRUARY 24,2018)

※アテゾリズマブは「テセントリク」の商品名で中外から発売されており、上記本文中に登場する他の抗がん剤は代表的なものとしてパクリタキセル[PTX]は「アブラキサン」が大鵬、「タキソール」がブリistolから、ドセタキセル[DTX]は「タキソテール」と「ワンタキソテール」がサノフィからそれぞれ発売されている。

◆◆黄色ブドウ球菌の菌血症に対する

補助的リファンピシン (ARREST) ◆◆

【背景】 黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)による菌血症は、世界中で重度の市中感染および院内感染のよくある原因の1つである。我々は、補助的リファンピシン(rifampicin)が黄色ブドウ球菌の早期殺滅を強化する、感染病巣や血液の殺菌を促進する、また拡散や転移感染のリスクを減らすことにより、細菌学的な治療失敗や疾患の再発、あるいは死亡を減らせるかもしれないという仮説を調査した。

【方法】 この多施設無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、黄色ブドウ球菌による菌血症で96時間以内の積極的な抗生物質治療を受けた成人(18歳以上)を英国の29病院から集めた。患者はコンピューターによる連続無作為化リストを介して、標準的抗生物質治療と一緒に補助的リファンピシン(体重により1日あたり600mgまたは900mg、経口あるいは静注)または同一のプラセボを2週間投与される群へと無作為に振り分けられた。無作為化は施設により層別化された。患者、治験責任医師、および患者をケアする職員はグループ振り分けをマスクされていた。主要アウトカムは、無作為化から12週までの細菌学的治療失敗または疾患再発、あるいは(総原因)死亡までの時間として、治療をマスクされた独立再調査委員会により裁定された。分析は包括解析で行われた。この試験はナンバーISRCTN37666216に登録され、新規参加は締め切っている。

【結果】 2012年12月10日から2016年10月25日の間に、好適とされた試験参加者758名が無作為に振り分けられた(リファンピシン群370名とプラセボ群388名)。参加者485名(64%)が黄色ブドウ球菌の市中感染で、132名(17%)は黄色ブドウ球菌の院内感染だった。47名(6%)はメチシリン耐性感染だった。301名(40%)の参加者は初期深部感染巣があった。標準的な抗生物質は29日間(IQR 18-45)投与され、参加者619名(82%)がフルクロキサシリン(flucloxacillin)を投与された。12週までに、リファンピシン投与群62名(17%)に対してプラセボ投与群71名(18%)が治療失敗や疾患再発、あるいは死亡した(絶対リスク差 -1.4%、95%CI -7.0 to 4.3 ; ハザード比 0.96、0.68-1.35、p=0.81)。無作為化から12週までに、重篤(p=0.17)あるいはグレード3~4(p=0.36)の有害事象における差のエビデンスは観察されなかったが、リファンピシン群63名(17%)に対してプラセボ群39名(10%)に抗生物質あるいは試験薬によるものと思われる有害事象がみられ(p=0.004)、また24名(6%)に対して6名(2%)で薬物相互作用があった(p=0.0005)。

【考察】 補助的リファンピシンは、黄色ブドウ球菌による菌血症の成人において標準的抗生物質治療を超える総体的有益性はみられなかった。

(391 ; 668-78 : Guy E.Thwaites et al : FEBRUARY 17,2018)

※リファンピシン[RFP]は代表的なものとして「リファジン」の商品名で第一三共から発売されている。

◆◆降圧治療の用量設定における遠隔監視の有無での

自己血圧モニタリングの有効性 (TASMINH4) ◆◆

【背景】 自己血圧モニタリングによる降圧治療の用量設定を評価する研究では矛盾した結果が報告されており、自己モニタリング単独を超える遠隔モニタリングの明確な位置付けは明らかとなっていない。The TASMINH4 試験は、プライマリケアでの降圧薬の用量設定において遠隔モニタリングの有無による自己血圧モニタリングの有効性を、通常治療と比較して評価することを目的とした。

【方法】 この研究はイギリスの142の一般診療所で行われた平行無作為化比較試験で、血圧が140/90mmHgを超える血圧を自己モニターする意思のある35歳以上の高血圧患者を対象とした。患者は、自己血圧モニタリング(自己モニタリング群)、自己モニタリング+遠隔モニタリング(遠隔モニタリング群)、あるいは通常治療(受診時の血圧；通常治療群)のいずれかへと無作為に割り付けられた(1:1:1)。無作為化は安全なウェブ上のシステムによって行われた。参加者と治験責任医師のどちらも、各群への割り付けをマスクされなかった。主要評価項目は、無作為化から12ヵ月時点の受診時に測定した収縮期血圧とした。一次解析はデータ入手可能な症例とした。この試験はISRCTN、ナンバーISRCTN 83571366に登録されている。

【結果】 参加者1182名は、自己モニタリング群(n=395)、遠隔モニタリング群(n=393)、または通常治療群(n=394)へと無作為に割り付けられ、そのうち1003名(85%)が一次解析に含まれた。12ヵ月後、収縮期血圧は通常治療群と比較して両介入群とも低かった(自己モニタリング群137.0[SD 16.7]mmHg および遠隔モニタリング群136.0[16.1]mmHg vs 通常治療群140.4[16.5]；調整平均差 vs 通常治療群：自己モニタリング群 -3.5mmHg[95%CI -5.8 to -1.2]；遠隔モニタリング群 -4.7mmHg[-7.0 to -2.4])。自己モニタリング群と遠隔モニタリング群との間に差異は記録されなかった(調整平均差 -1.2mmHg[95%CI -3.5 to 1.2])。多重代入法を含む感度分析において、結果は同様であった。有害事象は3つの群間すべてにおいて同様であった。

【考察】 遠隔モニタリングの有無にかかわらず自己モニタリングは、血圧コントロールが不十分な患者において一般開業医が降圧治療の用量設定に用いることで、受診時の測定値に基づく用量設定よりも有意に低い血圧をもたらす。多くの一般開業医と患者が自己モニタリングを用いることは、プライマリケアにおける高血圧管理の土台となる可能性がある。

(391；949-59：Richard J.McManus et al：MARCH 10,2018)

◆急性脳虚血患者におけるアスピリン+クロピドグレル

+ジピリダモール3剤併用 vs クロピドグレル単剤または

アスピリン+ジピリダモール併用の抗血小板療法 (TARDIS) ◆

【背景】 3剤を用いた強化抗血小板療法は、急性脳虚血患者における再発イベントを予防するためにガイドライン治療よりも有効であるかもしれない。我々は、強化抗血小板療法(アスピリン[aspirin]・クロピドグレル[clopidogrel]・ジピリダモール[dipyridamole]の併用)の安全性と有効性を、

ガイドラインに基づいた抗血小板療法の場合と比較することを目的として試験を行った。

【方法】 我々は、虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作(TIA)を発症して 48 時間以内の成人患者で国際前向き無作為化非盲検エンドポイントブラインド(blinded-endpoint)試験を行った。試験参加者をコンピューターによる無作為化システムを用いて 1:1 の割合で、負荷用量後に強化抗血小板療法(アスピリン 75mg・クロピドグレル 75mg、およびジピリダモール 200mg を 1 日 2 回)またはガイドラインに基づいた治療(クロピドグレル単剤あるいはアスピリンとジピリダモールを併用)を行う群へと割り付けた。無作為化は国および指標イベントにより階層化され、ベースラインの予後因子・薬剤服用歴・無作為化までの時間・脳卒中関連因子および血栓溶解について最小化した。主要評価項目は、90 日以内のあらゆる脳卒中(虚血性あるいは出血性: the modified Rankin Scale[mRS])を用いて評価)や TIA の再発頻度および重症度を複合させたものとして、治療の割り付けを隠した状態で試験中心施設から電話による追跡調査で評価し、包括解析を用いて分析した。この試験は the ISRCTN registry、ナンバーISRCTN47823388 に登録されている。

【結果】 2009 年 4 月 7 日から 2016 年 3 月 18 日の間に、4 カ国の 106 病院から 3096 名の参加者(1556 名は強化抗血小板療法群、1540 名はガイドライン抗血小板療法群)を集めた。試験は、データモニタリング委員会の勧告で早期に中止された。再発脳卒中または TIA の頻度および重症度は、強化療法とガイドライン療法の違いがみられなかった(93 名[6%] vs 105 名[7%]; 調整共通オッズ比 [common odds ratio: cOR]0.90、95%CI 0.67–1.20、p=0.47)。その一方で、強化抗血小板療法はより多くの、またより重度の出血と関連がみられた(調整 cOR 2.54、95%CI 2.05–3.16、p<0.0001)。

【考察】 脳虚血発作を最近起こした患者において、強化抗血小板療法は再発性脳卒中や TIA の頻度および重症度を減少させなかったが、大出血のリスクは有意に増加させた。3 剤併用抗血小板療法は、日常的な臨床診療として用いるべきではない。

(391 ; 850-59 : Philip M.Bath et al : MARCH 3,2018)

<p>医薬ニュース No. 332 2018.6 ※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 <URL> http://www.hirano-pharmacy.co.jp</p>	<p>平野情報委員会 情報委員: 香西真由美 村上光代 別宮豪 山本加奈 編集責任者: 佐伯久登 発行責任者: 松田泰幸</p>
--	---