

重症COPD患者への吸入薬として LABA+LAMAは有効か？

Indacaterol–Glycopyrronium versus
Salmeterol–Fluticasone for COPD

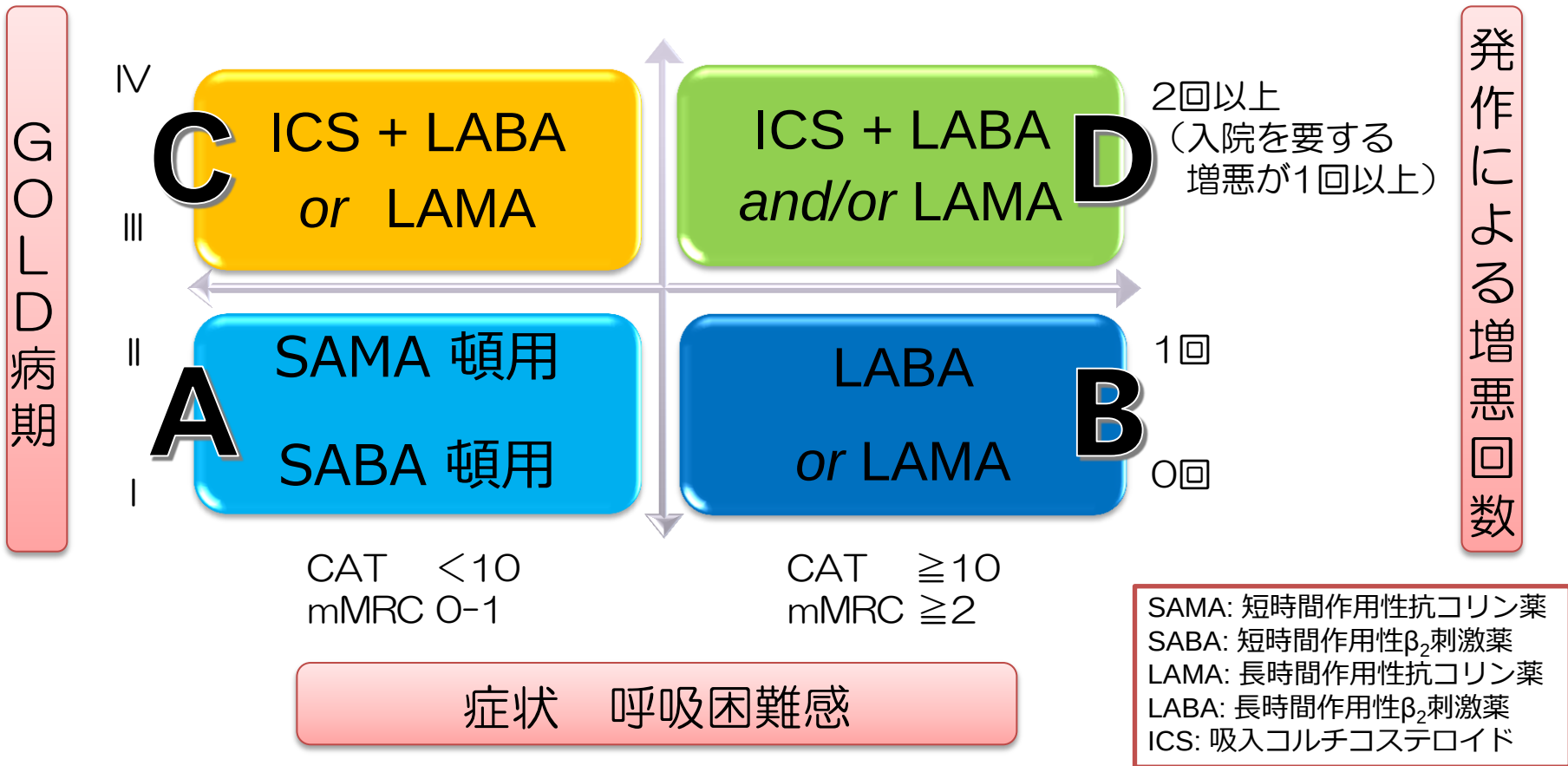
2017年1月16日

明石医療センター 総合内科

作成 重岡 美穂

監修 官澤 洋平、世戸 博之

安定期COPDの治療～GOLD～



■ 症例

89歳男性

【既往・生活歴】

COPD Ⅲ期（HOT 1.5L、フルチカゾン/サルメテロール吸入）、
前立腺肥大

【病歴】

尿路感染症に対して当科入院加療した。

COPDの管理は、GOLDの基準ではIII期と重症であり、フルチカゾン/サルメテロール(ICS+LABA)吸入をしていた。しかし、労作時呼吸苦・倦怠感の自覚もあり、急性増悪も繰り返していたため、他の選択肢がないか調べてみた。



EBMの5つのステップ

患者さんの問題を定式化

問題について情報を収集

情報の批判的吟味

情報の患者への適応を検討

Step 1から4の評価

EBMの5つのステップ

患者さんの問題を定式化

問題について情報を収集

情報の批判的吟味

情報の患者への適応を検討

Step 1から4の評価

■ 症例のPICO

P : 重症COPDの患者に

I : フルチカゾン/サルメテロール(ICS+LABA)
吸入した場合と

C : その他の吸入薬への変更をした場合を比べて

O : 急性増悪の頻度が減らせるか？

EBMの5つのステップ

患者さんの問題を定式化

問題について情報を収集

情報の批判的吟味

情報の患者への適応を検討

Step 1から4の評価

COPD management

[コンテンツ](#)[患者教育](#)[最新情報](#)

癌 "COPD management" の検索結果

[全てのトピック](#)[成人](#)[小児](#)[患者向け](#)[画像](#)

copd = Chronic obstructive pulmonary disease

安定した慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネージメント

...and can induce significant bronchoconstriction. Inhaled NAC should not be a part of routine **COPD management**. Other oral thiol mucolytics, erdosteine and carbocysteine, available in some countries outside ...

[Bronchodilators](#)[Inhaled glucocorticoids](#)[General approach](#)[Summary and recommendations](#)

INHALED GLUCOCORTICOIDS

BRONCHODILATORS PLUS INHALED GLUCOCORTICOIDS

Efficacy

Comparison with LAMA-LABA

TRIPLE INHALER THERAPY

REFRACTORY DISEASE

Theophylline

PDE-4 inhibitors

RARELY USED MEDICATIONS

Systemic glucocorticoids

Mucoactive agents

Chronic antibiotic therapy

Comparison with LAMA-LABA — For patients with COPD GOLD group C or D whose disease is not well-controlled with a long-acting bronchodilator ([table 2](#)), current guidelines suggest use of an inhaled glucocorticoid (ICS)-LABA combination due to the demonstrated improvements in pulmonary function and variable improvements in symptoms, may also reduce exacerbation risk of pneumonia suggested for inhaled glucocorticoids. The role of LAMA-LABA combinations for such patients requires widespread implementation in preference to an ICS-LABA combination.

In a multicenter trial, glycopyrronium-[indacaterol](#) (50 microg/110 microg, once daily) was compared with [fluticasone-salmeterol](#) (50 microg, twice daily) in 3362 patients with moderate-to-severe COPD, higher dyspnea scores, and a history of at least one exacerbation in the previous year [[105](#)]. Over the 52 week trial, glycopyrronium-indacaterol reduced the rate of mild-to-moderate exacerbations by 11 percent compared with fluticasone-salmeterol (rate ratio 0.89 [95% CI, 0.83-0.96]). Importantly, patients with a history of moderate exacerbations or one hospitalization in the previous year had similar exacerbation rates between the two treatments. Glycopyrronium-indacaterol was associated with slightly fewer episodes of pneumonia (3.2 percent) compared with fluticasone-salmeterol.

これを選びました

In a smaller randomized trial, 592 patients with moderate to severe COPD were randomly assigned to [tiotropium](#) plus [formoterol](#) plus [salmeterol](#) [[106](#)]. After six weeks, lung function was better in the tiotropium-formoterol group as evidenced by an increase in FEV1. Rescue medication use did not differ significantly between the groups; other important endpoints, including exacerbation rates, were not reported.

SUP Medline ® Abstract for Reference 105 of 'Management of stable chronic obstructive pulmonary disease'

105 PubMed

TI Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD.

AU Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF, FLAME Investigators

SO N Engl J Med. 2016 Jun;374(23):2222-2234. Epub 2016 May 15.

Background Most guidelines recommend either a long-acting beta-agonist (LABA) plus an inhaled glucocorticoid or a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) as the first-choice treatment for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have a high risk of exacerbations. The role of treatment with a LABA-LAMA regimen in these patients is unclear. **Methods** We conducted a 52-week, randomized, blind, double-dummy, noninferiority trial. Patients who had COPD with a history of at least one exacerbation during the previous year were randomly assigned to receive, by inhalation, either the LABA indacaterol (110µg) plus the LAMA glycopyrronium (50µg) once daily or the LABA salmeterol (50µg) plus the inhaled glucocorticoid fluticasone (500µg) twice daily. The primary outcome was the annual rate of all COPD exacerbations. **Results** A total of 1680 patients were assigned to the indacaterol-glycopyrronium group, and 1682 to the salmeterol-fluticasone group. Indacaterol-glycopyrronium showed not only noninferiority but superiority to salmeterol-fluticasone in reducing the annual rate of all COPD exacerbations; the rate was 11% lower in the indacaterol-glycopyrronium group than in the salmeterol-fluticasone group (3.59 vs. 4.00 per 100 patient-years; rate ratio, 0.89; 95% confidence interval [CI], 0.83 to 0.96; P=0.003). The indacaterol-glycopyrronium group had a longer time to the first exacerbation than did the salmeterol-fluticasone group (71 days [95% CI, 62 to 82] vs. 51 days [95% CI, 46 to 57]; hazard ratio, 0.84 [95% CI, 0.78 to 0.91], representing a 16% lower risk; P<0.001). The annual rate of moderate or severe exacerbations was lower in the indacaterol-glycopyrronium group than in the salmeterol-fluticasone group (1.85 vs. 2.15 per 100 patient-years; rate ratio, 0.86; 95% CI, 0.75 to 0.98; P=0.02). The rate of pneumonia was slightly lower in the indacaterol-glycopyrronium group than in the salmeterol-fluticasone group (3.2 vs. 3.5 per 100 patient-years; rate ratio, 0.91; 95% CI, 0.78 to 1.05; P=0.18).

ORIGINAL ARTICLE

Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD

Jadwiga A. Wedzicha, M.D., Donald Banerji, M.D., Kenneth R. Chapman, M.D.,
Jørgen Vestbo, M.D., D.M.Sc., Nicolas Roche, M.D., R. Timothy Ayers, M.Sc.,
Chau Thach, Ph.D., Robert Fogel, M.D., Francesco Patalano, M.D.,
and Claus F. Vogelmeier, M.D., for the FLAME Investigators*

FLAME study

NEJM 374;23 June 9, 2016

- 4重盲検、ランダム化比較試験
- 3332人、43か国356施設
- 観察期間 2013-2015

EBMの5つのステップ

患者さんの問題を定式化

問題について情報を収集

情報の批判的吟味

情報の患者への適応を検討

Step 1から4の評価

■ 論文のPICO

P	40歳以上、1年以内に増悪歴あり、 mMRC2以上、%FEV1:25-60%
I	LABA+LAMA 1日1回吸入 (グリコピロニウム/インダカテロール：ウルティブロ®)
C	LABA+ICS 1日2回吸入 (フルチカゾン/サルメテロール：アドエア®)
O	急性増悪の回数

LAMA: 長時間作用性抗コリン薬
LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬
ICS: 吸入コルチコステロイド

多施設、RCT、四重盲検、ダブルダミー

■ 論文の背景

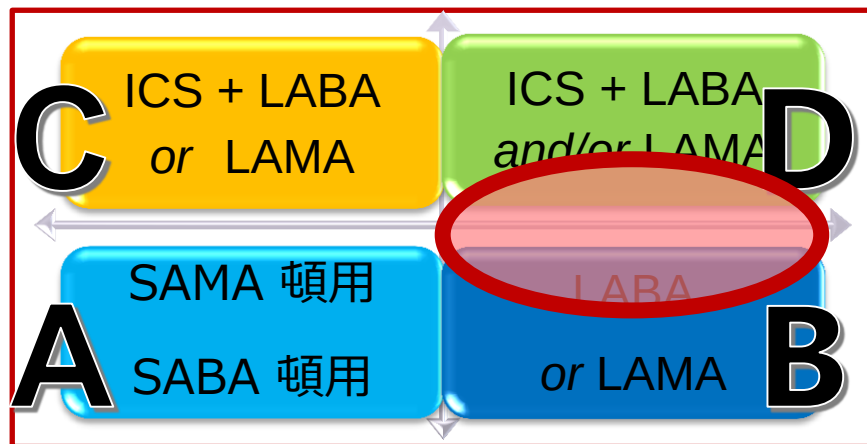
- 多くのガイドラインでは、増悪リスクが高いCOPD患者への第一選択治療として、ICS+LABAの併用を推奨している。しかし、ICSの副作用として少数ではあるが肺炎のリスクがある。
- しかし、LAMA+LABAレジメンの治療における役割はあまり明確ではない。



■ 患者背景

-Inclusion criteria-

- 40歳以上
- 2011GOLD基準で安定期のCOPD患者
- 喫煙歴があり、少なくとも10pack-years
(だいたい20本/日*10年以上または10本/日*20年以上)
- 気管支拡張薬吸入後、1秒率70%未満、FEV1:25-60%
- 1年以内に、少なくとも1回はCOPD急性増悪歴あり、
全身ステロイドかつ/または抗菌薬投与歴あり
- 安定期COPD治療として、少なくとも60日以上吸入薬使用歴あり
- mMRC2以上



■ 患者背景

-Exclusion criteria-

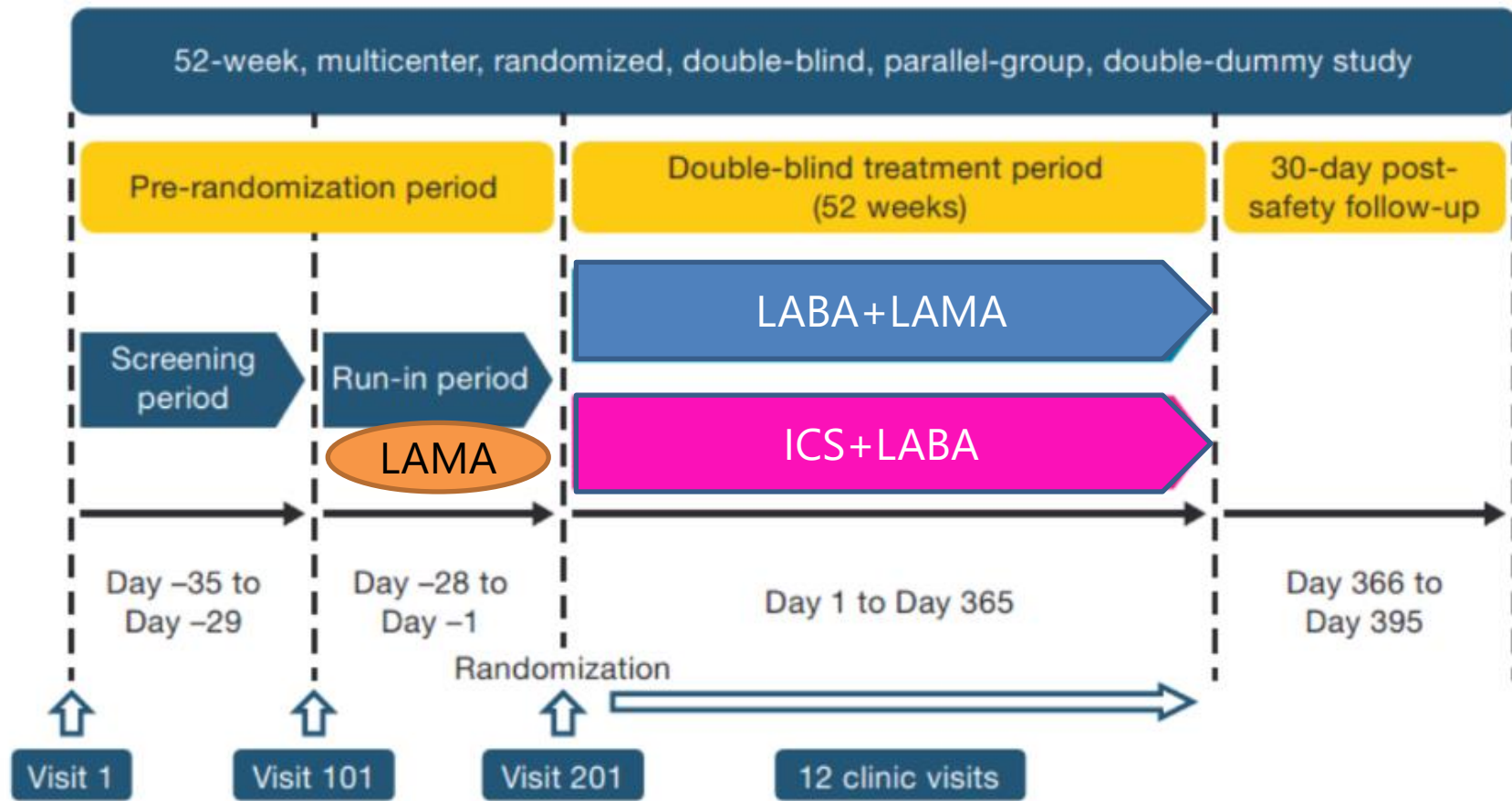
- 妊娠・授乳中、妊娠の可能性あり（閉経後、卵巣摘出後、12か月以上標準月経があり妊娠の可能性がない人は可能）
- I型・II型糖尿病
- QT延長症候群既往、スクリーニングでQTc延長(0.45s以上)、心電図異常
- 腎機能障害、心血管障害(不安定狭心症、NYHAIII度以上の左心不全、心筋梗塞)、不整脈(心房細動)、神経疾患、内分泌疾患、免疫疾患、精神疾患、消化器疾患、血液疾患などで安全性が保障されない
- 発作性心房細動(少なくとも半年持続する心房細動患者で、少なくとも半年心拍数コントロール(<100/min)されている患者は可能)
- 薬剤過敏性あり
- 悪性腫瘍、狭角緑内障、**前立腺肥大**、膀胱頸閉塞、中等度以上の腎機能障害
- スパイロメトリーができない

■ 患者背景

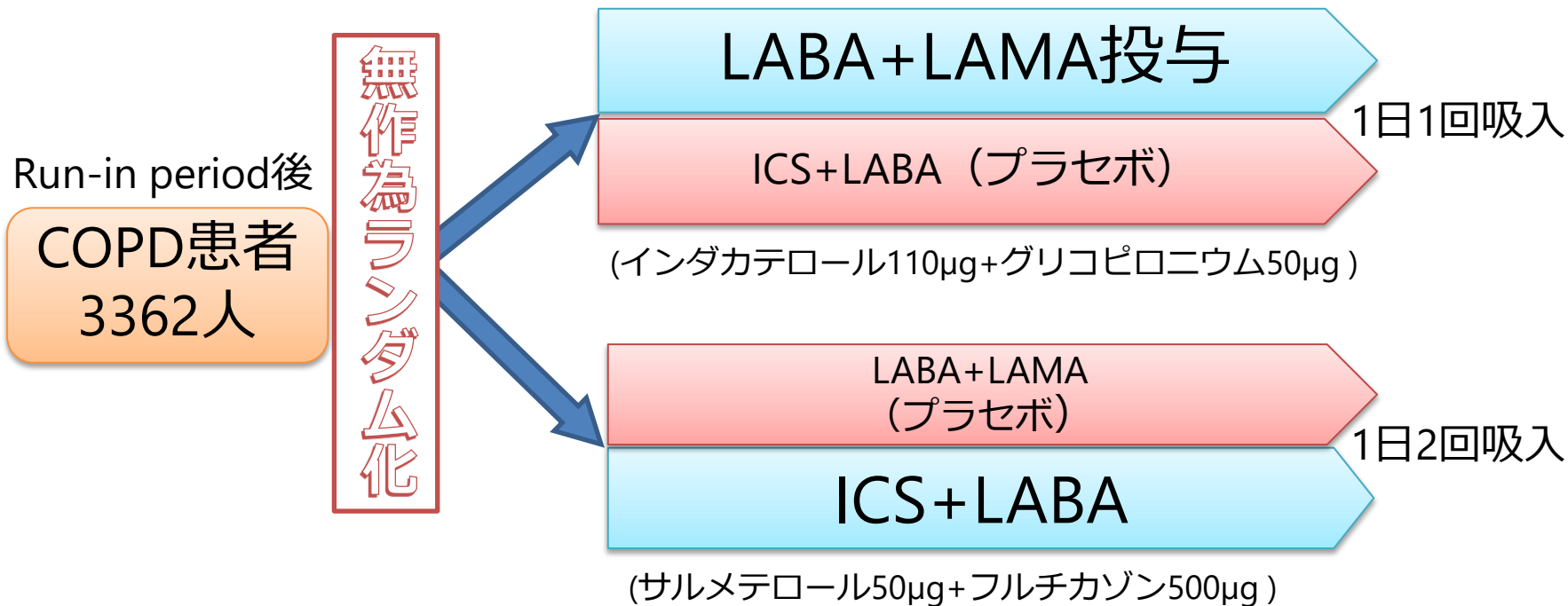
-Exclusion criteria-

- 肺線維症、サルコイドーシス、肺高血圧、間質性肺炎、気管支拡張症
- 肺結核、肺葉切除や肺部分切除歴あり、肺リハビリテーション中
- 6週間以内に、COPD急性増悪で抗菌薬投与・全身ステロイド使用・入院歴あり、エントリー時にCOPD急性増悪がある
- 4週間以内に気管支感染歴あり
- 1日に12時間以上HOT使用中、喘息歴あり
- 呼吸器症状やCOPD診断が40歳以前にされている
- 好酸球> 600/mm³
- アレルギー性鼻炎でH1ブロッカーやステロイド点鼻されている
- SSRI内服
- インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン接種者
- 電子日記入力ができない人、吸入器具が使えない人

■ 介入



■ 介入

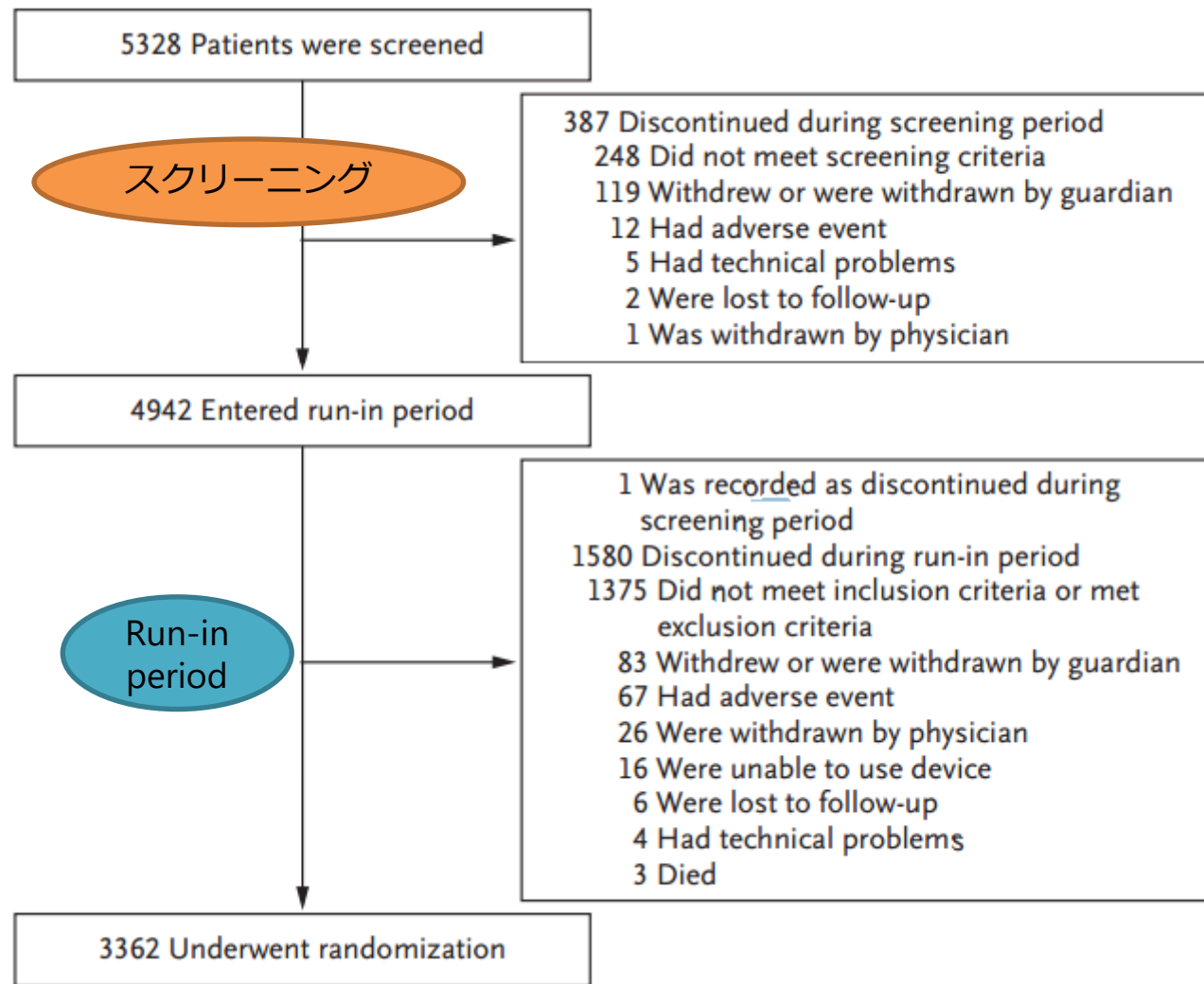


- ・ 両群とも、実薬とプラセボ(ダブルダミー)
- ・ 発作の同定は電子日記

■ 急性増悪

定義(Authoninsenら)

- 軽症
 - 全身ステロイドや抗菌薬の内服は必要ないが、連続する2日間以上、症状の増悪がある場合
- 中等症
 - 全身ステロイドや抗菌薬の内服が必要な場合
- 重症
 - 入院加療が必要、全身ステロイドや抗菌薬の内服開始後24時間以降も症状が続き救急外来を訪れた場合



- 5328人エントリー
- 4942人がrun-in periodに進む
- 3362人が最終的に振り分け対象

3362 Underwent

LABA+LAMA群

1680 Were assigned to indacaterol-glycopyrronium group

1678 Received treatment and
were included in safety
analysis
3 Did not receive treatment
278 Discontinued treatment
129 Had adverse event
111 Withdrew or were with-
drawn by guardian
17 Had lack of efficacy
13 Were withdrawn by
physician
8 Had protocol deviation

5 Were excluded from modified
intention-to-treat and
per-protocol analyses
3 Did not receive treatment
1 Was participating in another
trial
1 Had violation of Good
Clinical Practice guidelines
147 Were excluded from per-
protocol analysis only
99 Did not meet inclusion
criteria or met exclusion
criteria
45 Received prohibited
medication
9 Had treatment deviation
1 Had other reason

1400 Completed 52 wk of treatment

1年間やり切った
のは1400人

1675 Were included in modified
intention-to-treat analysis
1528 Were included in per-protocol
analysis

1675人がmITT解析
1528人がper protocol解析

t randomization

ICS+LABA群

1682 Were assigned to salmeterol-fluticasone group

1680 Received treatment and were included in safety analysis
1 Did not receive treatment
320 Discontinued treatment
145 Had adverse event
125 Withdrew or were withdrawn by guardian
22 Had lack of efficacy
16 Were withdrawn by physician
7 Had protocol deviation
5 Had technical problems

3 Were excluded from modified intention-to-treat and per-protocol analyses
1 Did not receive treatment
2 Had violation of Good Clinical Practice guidelines
123 Were excluded from per-protocol analysis only
91 Did not meet inclusion criteria or met exclusion criteria
32 Received prohibited medication
8 Had treatment deviation

1360 Completed 52 wk of treatment

1年間やり切ったのは1360人

1679 Were included in modified intention-to-treat analysis
1556 Were included in per-protocol analysis

1679人がmITT解析
1556人がper protocol解析

■ Outcome

- primary outcome

- COPD急性増悪年率

(1人が1年間でのCOPD急性増悪発症する回数)
もしも非劣性が証明されれば、優位検定も行う

- secondary outcome

- COPD急性増悪初発までの期間、
中等度-重度の急性増悪年率、重度の増悪初発、
FEV1改善率、SGRQ-C改善率、
レスキューとしてのSABA使用率

■ 論文の妥当性(研究開始時)

- ・ ランダム割り付け：されている
- ・ 隠蔽化：されている
- ・ Base line：ほぼ同等

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Indacaterol– Glycopyrronium Group (N = 1680)	Salmeterol– Fluticasone Group (N = 1682)	All Patients (N = 3362)
Age — yr	64.6±7.9	64.5±7.7	64.6±7.8
Male sex — no. (%)	1299 (77.3)	1258 (74.8)	2557 (76.1)
Duration of COPD — yr	7.2±5.3	7.3±5.5	7.3±5.4
Use of inhaled glucocorticoids at screening — no. (%)	954 (56.8)	939 (55.8)	1893 (56.3)
Current smoker — no. (%)	664 (39.5)	669 (39.8)	1333 (39.6)
Severity of COPD — no. (%)†			
Group A	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Group B	400 (23.8)	422 (25.1)	822 (24.4)
Group C	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Group D	1265 (75.3)	1249 (74.3)	2514 (74.8)
Post-bronchodilator FEV ₁ — liters	1.2±0.3	1.2±0.4	1.2±0.3
Post-bronchodilator FEV ₁ — % of predicted value	44.0±9.5	44.1±9.4	44.1±9.5
Post-bronchodilator ratio of FEV ₁ to FVC — %	41.7±9.8	41.5±9.9	41.6±9.9
Total score on the SGRQ-C‡	47.3±15.8	47.2±15.9	47.3±15.8

平均年齡64.6±7.8歲**男性76.1%****COPD groupD 74.8%****重症**

■ 論文の妥当性(研究開始後)

- ブラインド
 - 4重盲検 患者○ 介入者○ 結果評価者○ 解析者○
 - ダブルダミー
- 解析時にランダム化は守られているか？
 - per protocol解析、modified ITT解析がなされている
- 追跡率や追跡期間は十分か？
 - 追跡率：91.7% 追跡期間：52週
- 吸入薬以外の治療：
 - レスキューとしてのSABA投与は同等に行われた

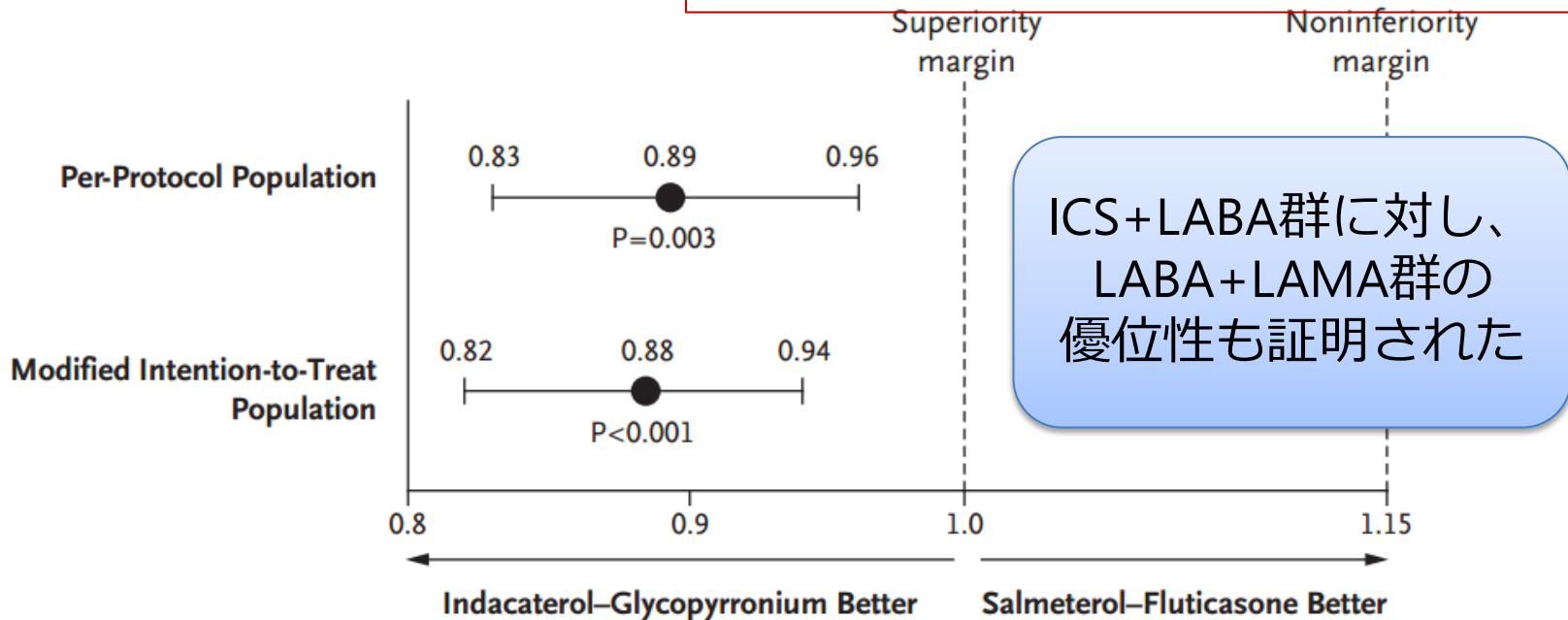


■ 結果①

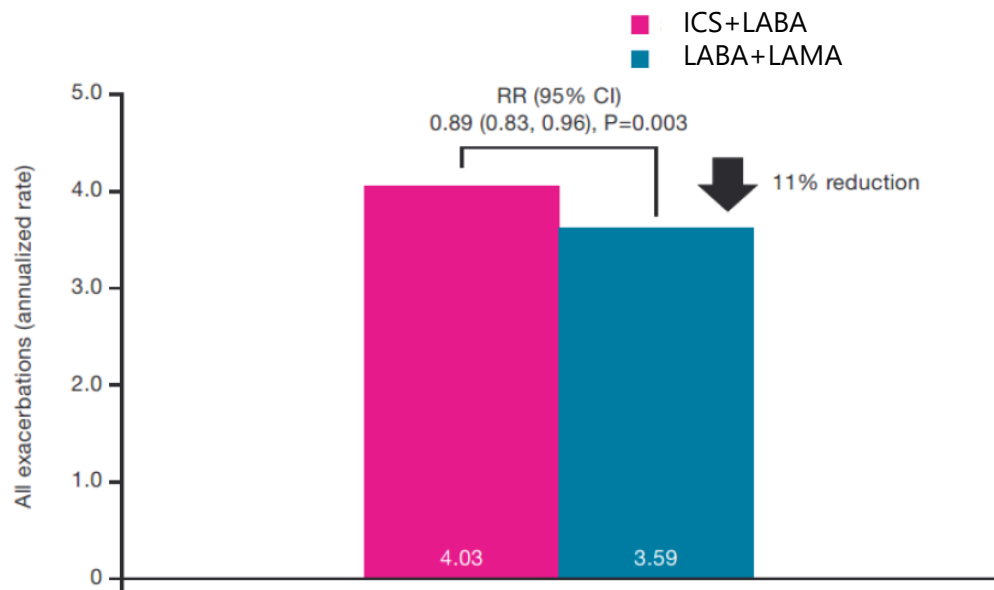
LABA+LAMA群はICS+LABA群に対し
急性増悪年率は11%低下した。

A Rate Ratio for All Exacerbations

非劣性マージン：95%信頼区間の上限1.15
優位性マージン：95%信頼区間の上限1.00



■ 結果①



RR : 89%

RRR : 11%

ARR : 0.44回/人年

NNT : 2.27人年/回

RRの95%CI : 0.83-0.96

⇒非劣性マージン1.15
を超えない

⇒非劣性証明

⇒優越性マージン1.0も
超えない

⇒優越性も証明

■ 結果①

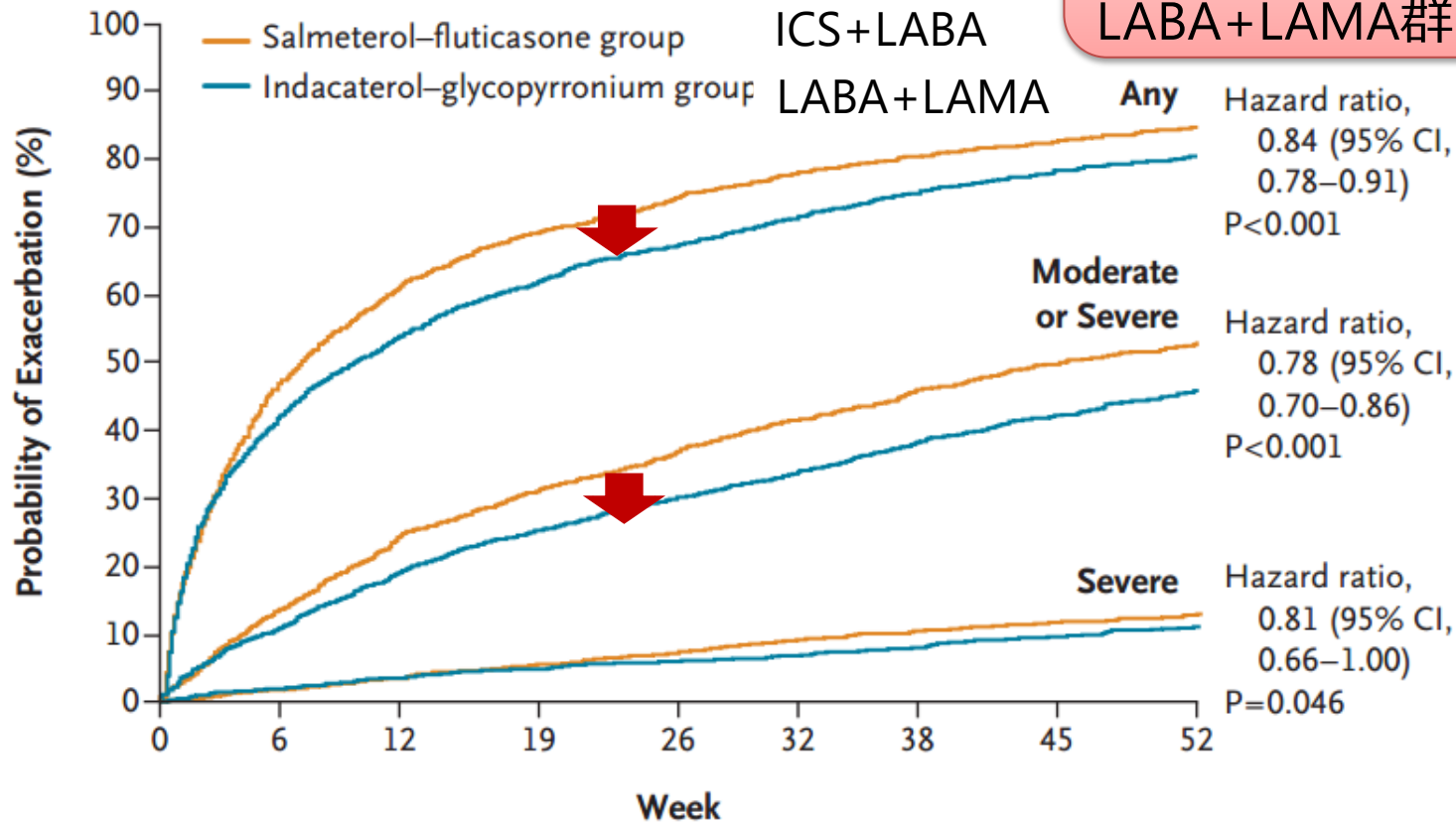
- RRR
 - LABA+LAMAを使用すると、ICS+LABAに比べて0.11%急性増悪が減少
- ARR
 - LABA+LAMA使用で、ICS+LABA使用と比べて1年間に1人を治療すると急性増悪が0.44回減少
- NNT
 - 急性増悪を1回減らすのに1年間に2.27人の治療が必要

■ 結果②

初回の急性増悪までの期間

- 全体
- 中等度～重度

LABA+LAMA群で短期間



■ 論文のlimitation

- 離脱症状

- 介入前にICS+LABAを使用していた者が、LABA+LAMA群に割り付けられた際に、離脱症状を示した可能性がある
- run-in periodでICS使用者の急性増悪の割合が多い

- 吸入回数

- ICS+LABA
 - 1回吸入と2回吸入で肺機能の差はないと報告されている
- LABA+LAMA
 - 世界的には1回吸入が、アメリカでは少量2回吸入が主流
 - 両者の効果を直接比較した論文はない

■ 論文のlimitation

- 急性増悪の記録
 - 電子日記で観察したことにより、実臨床よりも急性増悪を多くカウントした可能性がある
 - 両群同様に観察しているので
本研究の非劣性、優位性の検定については影響ないと考えられる
- 除外項目が多く、厳密に実臨床に当てはめられる症例は限定される

EBMの5つのステップ

患者さんの問題を定式化

問題について情報を収集

情報の批判的吟味

情報の患者への適応を検討

Step 1から4の評価

■ 自分の患者に適応できるか？

- 論文の患者と自分の患者は大きく違っていないか？
- 自分の患者にとって、本当に大事なアウトカムが吟味されているか？
- 治療利益が治療による害を上回るか？

■ 論文と症例の違い

	論文	症例	合致
年齢	64.6±7.8歳	89歳	△
性別	男性76.1%	男性	○
喫煙歴	(現在)39.6%	あり	○
COPD罹患期間	7.3±5.4年	不明	?
COPD重症度	D群(最重症が多い)	CorD群	△
ICS使用者	56.3%	あり	○
急性増悪2回以上	19.3%	あり	○
前立腺肥大	除外	あり	×

■ 自分の患者にとって、本当に大事なアウトカムが吟味されているか？

論文のPrimary Outcome

- COPD急性増悪の年率

COPDは肺機能低下やQOL低下、入院や死亡率上昇に拍車をかける疾患であり、急性増悪を防ぐことはCOPDマネジメントの鍵となる。真のアウトカムである。

■ 治療利益が治療による害を上回るか？

- ・ コストは同程度

	LABA+LAMA (ウルティブロ®)	ICS+LABA (アドエア®)
薬価	1cap 268.5円	500ディスカス 60吸入 8213.2円
1か月	1回1吸入、1日1回	1回1吸入、1日2回
	$268.5 \times 30 = 8055$ 円	8213.2円
1割負担	805円	821円
1年	9660円	9852円

■ 副作用

	Indacaterol- Glycopyrronium Group (N = 1678)	Salmeterol- Fluticasone Group (N = 1680)
	<i>number (percent)</i>	
Patients with ≥ 1 adverse event	1459 (86.9)	1498 (89.2)
Adverse events that occurred in $\geq 3\%$ of either treatment group†		
Worsening of chronic obstructive pulmonary disease	1299 (77.4)	1374 (81.8)
Nasopharyngitis	197 (11.7)	195 (11.6)
Viral upper respiratory tract infection	132 (7.9)	138 (8.2)
Bacterial upper respiratory tract infection	125 (7.4)	168 (10.0)
Lower respiratory tract infection	82 (4.9)	98 (5.8)
Upper respiratory tract infection‡	81 (4.8)	83 (4.9)
<u>Pneumonia</u>	<u>53 (3.2)</u>	<u>80 (4.8)</u>
Cough	50 (3.0)	51 (3.0)
Dyspnea	49 (2.9)	51 (3.0)
Influenza	35 (2.1)	56 (3.3)
Oral candidiasis	20 (1.2)	71 (4.2)
Serious adverse event§	308 (18.4)	334 (19.9)
Death	24 (1.4)	24 (1.4)
Patients who discontinued because of adverse event	126 (7.5)	143 (8.5)
Patients who discontinued because of serious adverse event	85 (5.1)	87 (5.2)
Patients who discontinued because of nonserious adverse event	49 (2.9)	70 (4.2)

「副作用は
両群間で
有意差なし」



肺炎罹患は
ICS+LABA群が
多い傾向に

■ 症例

89歳男性

【既往・生活歴】

COPD Ⅲ期（HOT 1.5L、フルチカゾン/サルメテロール吸入）、
前立腺肥大

【病歴】

尿路感染症に対して当科入院加療した。

COPDの管理は、GOLDの基準ではIII期と重症であり、フルチカゾン/サルメテロール(ICS+LABA)吸入をしていた。しかし、労作時呼吸苦・倦怠感の自覚もあり、急性増悪も繰り返していたため、他の選択肢がないか調べてみた。



◎ 患者への適応

- LABA+LAMAの使用はICS+LABAの使用と比較して、COPD急性増悪の年率を減少させる ⇒ 4.03回/年の発作が3.59回/年に
- 有害事象や死亡率はどちらも変わらなかった。
- 高齢であり、吸入回数も少ない方がアドヒアランス向上につながる可能性がある。また、LABA+LAMA製剤は吸入時に音が鳴るため吸入していることがわかりやすい。
- 研究では前立腺肥大症の患者は除外されている。

◎ 患者への適応

- 1年以内に急性増悪のあるCOPD患者に対し、LABA+LAMAへの変更は、検討に値する。
- しかし、本症例は前立腺肥大とそれに起因すると思われる尿路感染症をおこしており、研究には含まれない患者である。
- 抗コリン薬の使用においては、排尿障害の増悪や尿閉の懸念がある。
- 治療効果の大きさと、論文と症例との違いを吟味し、今回はLABA+LAMAへの変更は見送った。

EBMの5つのステップ

患者さんの問題を定式化

問題について情報を収集

情報の批判的吟味

情報の患者への適応を検討

Step 1から4の評価

■ 今までの過程の評価

Step 1. 患者さんの問題を定式化

- →目の前の患者から十分に情報収集できた

Step 2. 問題について情報を収集

- →UpToDateのキーワード検索により、短時間で論文にアクセスできた

Step 3. 情報の批判的吟味

- →フォーマットに沿って内的妥当性を評価した

Step 4. 情報の患者への適応を検討

- →患者背景も十分に考慮し、論文の結果を統合して考えた

◎ まとめ

過去1年間に急性増悪歴のあるCOPD患者に対し、
LABA+LAMA吸入薬使用は、
ICS+LABA吸入薬使用に比較して、
増悪予防効果が高かった。

しかし、高齢男性においては前立腺肥大を有する患者が多く、適応については慎重に考える必要がある。