

Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial

Alberto Papi, et al. Lancet 2018; 391: 1076–84.

【背景】

・Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドラインは、コルチコステロイド+長時間作用型 $\beta 2$ アゴニスト+長時間作用型ムスカリン受容体拮抗薬の 3 剤併用治療を、長時間作用型 $\beta 2$ アゴニスト+長時間作用型ムスカリン受容体拮抗薬の 2 剤併用または長時間作用型 $\beta 2$ アゴニスト+コルチコステロイドの 2 剤併用により COPD の増悪をコントロールできない患者に推奨している。

・3 剤併用は臨床的に行われているが、3 剤併用および 2 剤併用のリスクーベネフィットを支持するエビデンスはほとんどない。

・TRILOGY trial では、ベクロメタゾン/ホルモテロール/グリコピロリウム 3 剤併用治療が、ベクロメタゾン/ホルモテロール 2 剤併用治療に比べて COPD 増悪率を 23%減少することが報告された。

・TRINITY trial では、ベクロメタゾン/ホルモテロール/グリコピロリウム 3 剤併用治療は、長時間作用型ムスカリン受容体拮抗薬 1 剤治療に比べて COPD 増悪率を 20%減少することが報告された。

【目的】

本研究では、ベクロメタゾン/ホルモテロール/グリコピロリウム 3 剤併用治療とインダカテロール/グリコピロリウム 2 剤併用治療とを比較して、52 週における中等度～重度の COPD 増悪の発症率を検討した。

【方法】

多施設二重盲検ダブルダミーアクティブコントロール臨床試験 (17 各国、187 施設)

【患者】

適応基準

40 歳以上、喫煙歴、COPD の確定診断されている患者、FEV₁/FVC の比が 0.7 以下で FEV₁<50%の患者、過去 12 か月において中等度～重度の COPD 増悪を少なくとも 1 回経験している患者

除外基準

吸入ステロイドまたは経口ステロイド治療を必要とする喘息患者、臨床的に心臓血管系疾患を有するまたは検査値異常の患者、(本研究の効果および安全性に影響を与える) 不安定疾患を有する患者

【治療】

介入 ; ベクロメタゾン 87 μ g/ホルモテロール 5 μ g /グリコピロリウム 9 μ g 3 剤併用治療
対照 ; インダカテロール 85 μ g /グリコピロリウム 43 μ g 2 剤併用治療 (ウルティブロ[®])

【評価項目】

主要評価項目 ; 52 週間における中等度～重度の COPD 増悪の発症率

副次的評価項目 ;

最初の増悪発症までの時間、重度および中等度の増悪発症率

pre-dose FEV₁, pre-dose FVC, SGRQ score

26 週および 52 週における FEV1 response および SGRQ response
レスキューの使用
EXACT score
COPD assessment score
安全性評価

【統計解析】

- ・本研究は、主要評価項目について、ベクロメタゾン 87 μ g/ホルモテロール 5 μ g /グリコピロリウム 9 μ g 3 剤併用治療において、12 週時点で 13%、26 週時点で 16.5%、52 週時点で 20%、0.9 増悪/患者/年のリスク低減を検出するために 1534 名の被験者（767 名/グループ）（検出力 80%）の登録が必要と計算された。
- ・主要評価項目についてサブグループ解析された。
- ・評価項目は Intention-to-treat (ITT) population で分析された。
- ・感度分析は、per-protocol population で分析された。

【結果】

- ・2103 名リクルートされ、1532 名登録された。
 - ・吸入薬のコンプライアンス（アドヒアランス）は高く、3 剤併用治療群で 98.6%、2 剤併用群で 98.4%であった。
 - ・主要評価項目：3 剤併用群 0.50/患者/年（95%信頼区間 0.45-0.57）に対して 2 剤併用群 0.59/患者/年（95%信頼区間 0.53-0.67）。補正した発症率比は、0.848（95%7 信頼区間 0.723-0.995、 $p=0.043$ ）であり、15%減少が示唆された（図 2）。
 - ・per protocol 解析では、補正した発症率比について有意差は見られなかった（0.849, 0.721-1.000; $p=0.050$ ）。
 - ・サブグループ解析の結果、慢性気管支炎を有する患者では、3 剤併用治療群の方が有意に発症率を減少した（0.752, 0.605-0.935, $p=0.010$ ）。一方、肺気腫を有する患者では、有意差はみられなかった（0.995, 0.754-1.314, $p=0.974$ ）。好酸球 2%以上の患者では、3 剤併用治療群の方が有意に発症率を減少した（0.806, 0.664-0.978, $p=0.029$ ）。
 - ・副次的評価項目：
pre-dose FEV1, SGRQ score；ベースラインからの FEV1 の平均変化は、2 剤併用治療群よりも 3 剤併用治療群の方が有意に大きかった（図 3 (A)）。SGRQ score も、同様に 3 剤併用治療群の方が有意に改善した（図 3 (B)）。
- 26 週および 52 週における FEV1 response および SGRQ response；有意差は認められなかった（表 2）。
- ・安全性評価：副作用のプロファイルは両群とも類似していた（表 3）。

【結論】

ベクロメタゾン/ホルモテロール/グリコピロリウム 3 剤併用治療は、インダカテロール/グリコピロリウム 2 剤併用治療と比較して、52 週における中等度～重度の COPD 増悪の発症率を有意に減少する。

【批評】

- ・長所：多施設二重盲検ダブルダミーアクティブコントロール臨床試験、Intention-to-treat population、検出力 80%
- ・短所：製薬会社による研究費、スポンサーである製薬会社が結果の分析に関与している、アクティブコントロールである 2 剤併用治療群は日本の承認投与量より少ない、白人の登録率が高い

【推奨案】

本検討におけるアクティブコントロールの投与量は、日本における承認投与量よりも少ないため、3剤併用治療の効果は評価しにくいと考えられる。よって、日本における承認投与量と比較した臨床試験の報告がでるまで臨床的な評価を待ちたいと考える。

【参考文献】

Appendix