

二次出版

慢性閉塞性肺疾患の第一選択治療としての
LAMA/LABA*—エビデンスおよびガイドラインによる
推奨事項の概要—Marc Miravittles¹⁾ 川山 智 隆²⁾ Michael Dreher³⁾

要 約

吸入気管支拡張薬（単剤または併用）は症状のある慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する基本的治療であり，初期導入/第一選択治療として，または単剤療法にもかかわらず症状が持続したり増悪が認められたりする患者に対する第二選択治療としても用いられる。2022年のGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）レポートでは，多くの患者に対する初期導入の薬物療法として，長時間作用性抗コリン薬（LAMA）または長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の単剤療法を，また増悪歴の有無を問わず，より重度の症状を有する患者には2剤の併用療法（LAMA/LABA）を推奨している[†]。米国胸部学会（ATS）の治療ガイドラインにおけるLAMA/LABAへの推奨患者はより

幅広いものとなっており，呼吸困難や運動耐容能低下のあるCOPD患者ではLAMAまたはLABAの単剤療法よりもLAMA/LABA併用療法を強く推奨している。しかし，国際的にガイドラインの推奨内容がおおむね一致しているにもかかわらず，実臨床での処方データは吸入ステロイド（ICS）を含まないLAMA/LABAの単剤または併用療法がCOPDに対して最も広く処方されている治療法ではないことを示している。本稿では，COPDに対するLAMA/LABAの使用に関する国際的および国ごとのガイドラインの推奨事項をレビューするとともに，LAMA/LABAとその他の治療法の有効性と安全性に関するエビデンスを比較検討し，適正なLAMA/LABA併用療法の一助となる実践的な指針を医師に提供する。

《本総説はJ Clin Med 2022 Nov 8;11(22):6623

Key words : 慢性閉塞性肺疾患（COPD），LAMA/LABA，気管支拡張薬，吸入ステロイド

¹⁾Pneumology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain ²⁾久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門 ³⁾Department of Pneumology and Intensive Care Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

*薬剤名（LAMA, LABA, ICS）の順番は日本呼吸器学会「COPD診断と治療のためのガイドライン2022（第6版）」に準じて変更した。[†]GOLDレポート2022は2022年11月に改訂されてGOLDレポート2023となった。GOLDレポート2023では多くの患者に対する初期導入の薬物療法として，LAMA/LABAを推奨している。詳細は最新版を参照されたい。

表 1 COPD の治療で現在承認されている LAMA/LABA 固定用量配合剤⁹⁾

LAMA/LABA	吸入器	承認用量	投与頻度
チオトロピウム/オロダテロール	レスピマット [®]	2.5/2.5 μg ^a	1 日 1 回
アクリジニウム/ホルモテロール	ジェヌエア [®]	340/12 μg ^b	1 日 2 回
		400/12 μg ^c	1 日 2 回
ウメクリジニウム/ピランテロール	エリプタ [®]	55/22 μg ^d	1 日 1 回
		62.5/25 μg ^e	1 日 1 回
グリコピロニウム/インダカテロール	ブリーズヘラー [®]	85/43 μg ^f	1 日 1 回
	Neohaler [®]	27.5/15.6 μg ^g	1 日 2 回
グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩水和物	エアロスフィア [®]	7.2/5 μg ^h	1 日 2 回
グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩		9/4.8 μg ⁱ	1 日 2 回

^a 欧州, 米国および日本での承認用量: 2 吸入を 1 日 1 回。^b 欧州での承認用量。^c 米国での承認用量。^d 欧州での承認用量。^e 米国および日本での承認用量。^f 欧州および日本での承認用量。^g 米国での承認用量。^h 欧州および日本での承認用量: 2 吸入を 1 日 2 回。ⁱ 米国での承認用量。投与に関する情報は米国, 欧州および日本の添付文書 (2022 年 7 月閲覧) ならびに Rhee ら (2019)⁹⁾ に基づく。

LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬

に掲載された総説を翻訳した二次出版である。翻訳にあたり新たに追加した情報は、注釈として示した。》

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は気流制限と持続的な呼吸器症状(最も多いのは呼吸困難, 咳, 痰)を特徴とし, 急性増悪期間が断続的に認められる¹⁾。慢性かつ進行性の呼吸困難は COPD で最も特徴的な消耗性の症状である^{1,2)}。活動時の呼吸困難が患者の生活に重大な影響を及ぼし, 患者の身体活動を妨げ, 症状に対処するために座りがち (sedentary) な生活の選択に至ることもしばしばある^{3~5)}。

吸入気管支拡張薬 (単剤または併用) は症状のある COPD 患者に対する治療の基本であり, 初期導入/第一選択治療として, また, 単剤療法にもかかわらず症状が持続する患者や増悪が認められた患者に対する第二選択治療として用いられている^{1,6~8)}。2022 年の Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) レポートでは, 多くの患者に対する初期導入の薬物療法として長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) または長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の単剤

療法を推奨しており, また増悪歴の有無を問わず, より重度の症状を有する患者に対しては 2 剤併用療法 (LAMA/LABA) を推奨している¹⁾。第二選択治療としての LAMA/LABA の使用は, 単剤療法にもかかわらず症状が持続する患者や, 増悪が持続しているが吸入ステロイド (ICS) の上乘せが適用とならない患者に推奨されている¹⁾。現在承認されている LAMA/LABA 固定用量配合剤の一覧を表 1 に示す。なお, LAMA/LABA の最適な成分については他の論文で論じられており^{10~12)}, 本稿でさらなる考察は行わない。

国ごとの COPD に関するガイドラインの内容は GOLD レポートとおおむね一致しており, 初期導入として気管支拡張薬の単剤療法を行い, 呼吸困難が持続する患者や増悪が認められる患者で併用療法を行うことを推奨している。しかし, 米国胸部学会 (ATS) が発行したプラクティスガイドライン等, 一部のガイドラインには呼吸困難や運動耐容能低下を有する COPD 患者に対し, さらに踏み込んで, 単剤療法よりも LAMA/LABA を使用することを強く推奨するものもある¹³⁾。COPD 患者に対する維持療法として単剤/併用療法の気管支拡張薬を幅広く

使用するという一貫したガイドラインの推奨にもかかわらず、実臨床データはICSを含まない気管支拡張薬が必ずしも COPD で最も広く処方されている治療法ではないことを示している。実際に国によって、ICS を含む併用療法 (ICS/LABA または LAMA/LABA/ICS) が主に使用されている場合がある^{14~17)}。この治療パターンは、特定の患者サブグループ (好酸球数高値 [≥ 300 個/ μL] の患者、頻回の増悪歴を有する患者 [好酸球数が 100 個/ μL 以上で中等度増悪が 2 回以上または入院を要する増悪が 1 回以上であった患者]、または喘息歴がある患者) に対して ICS を含む併用療法を推奨しているガイドライン^{1,13,18~25)} とは必ずしも一致しない。このような不一致の理由として、医師の個人的な処方の好みや、ICS/LABA に比べて LAMA の市場への導入が遅れたことも相まって、医師が治療ガイドラインに精通していないことがあげられる^{26,27)}。医師が COPD 患者に ICS を過剰処方するもう一つの要因としては、喘息治療における ICS の有効性が考えられる。喘息と COPD の症状の類似性の認識があったり、実際に両疾患が併存したりするためである^{26~28)}。また、医師が COPD の管理ガイドラインに従った治療よりも COPD 増悪の予防に過度に重点を置いている可能性もある^{1,29)}。

本稿では、COPD への LAMA/LABA 併用療法の使用に関する国際的および国ごとのガイドライン推奨事項をレビューするとともに、システマティックレビュー、メタアナリシスおよび LAMA/LABA 併用療法の個別の試験データを利用し、LAMA/LABA の有益性に関する重要なエビデンスを (1) 単剤療法、(2) ICS/LABA および (3) LAMA/LABA/ICS と比較して提示する。

I 国際的および国ごとの COPD 治療ガイドライン

COPD 管理における LAMA/LABA 使用の国際的および国ごとの推奨事項 (GOLD, ATS, 英国国立医療技術評価機構 [NICE], スペイン、

ドイツ、日本、ラテンアメリカ、チェコ、カナダ、オーストラリアおよびニュージーランドのガイドライン) を表 2 に要約する。これらすべてのガイドラインで、新たに COPD と診断され、軽度の症状 (呼吸困難等) があり、まれに増悪が認められる患者に対し、一貫して長時間作用性気管支拡張薬の単剤療法を推奨している (スペイン、チェコおよびカナダ等のいくつかのガイドラインでは LABA よりも LAMA の単剤療法を明確に推奨している)。単剤療法を行っても呼吸困難が持続する患者に対しては、大部分のガイドラインが併用療法 (LAMA/LABA) への段階的アプローチを推奨している。例外として ATS のガイドラインでは、呼吸困難や運動耐容能低下のある患者に対し、治療開始時から LABA または LAMA の単剤療法よりも LAMA/LABA を推奨している。若干の相違はあるものの同様にガイドライン間で一致している点として、好酸球型、頻回/重度の増悪または喘息様の所見を有する患者に対して ICS を含む治療 (ICS/LABA または LAMA/LABA/ICS) が推奨されている (表 2)。以降の章では、LAMA/LABA 併用療法の有効性に関するエビデンスを単剤療法、ICS/LABA および LAMA/LABA/ICS 療法と比較し、COPD 治療における LAMA/LABA の役割についてレビューする。

II 有効性および安全性のエビデンス：LAMA/LABA とその他の治療との比較

1 LAMA/LABA と単剤療法の比較

表 3 および別表 1 に示すように、さまざまな臨床アウトカム (呼吸困難、増悪、運動耐容能低下、健康/機能の状態および健康関連の生活の質 [QoL] 等) において、LABA または LAMA の単剤療法に対する LAMA/LABA 固定用量配合剤 (FDC) の優越性を示す多くのエビデンスがある。中等症~重症の COPD 患者 101,311 名を含む 99 試験のコクラン・レビューでは、LAMA/LABA FDC と LABA および LAMA の単剤療法の有効性および安全性が比較された。その結果、LAMA/LABA はいずれかの単剤療法と

表2 COPD 管理における LAMA/LABA 使用の国際的および国ごとの推奨事項 (1)

ガイドライン ^a	呼吸困難, 低頻度の増悪	呼吸困難, 頻回の増悪
GOLD 2022 ¹⁾	<p>初期導入治療^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ GOLD A¹: 気管支拡張薬 ・ GOLD B²: LAMA または LABA <p>フォローアップ治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 単剤療法では呼吸困難がコントロール不良な場合は LAMA/LABA にステップアップ 	<p>初期導入治療^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ GOLD C³: LAMA ・ GOLD D⁴: LAMA または LAMA/LABA (症状が重度の場合) または ICS/LABA (血中好酸球数 > 300 個/μL) <p>フォローアップ治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 単剤療法で呼吸困難/増悪がコントロール不良な場合は, 単剤療法から LAMA/LABA にステップアップ ・ 血中好酸球数が 300 個/μL 以上または血中好酸球数が 100 個/μL 以上かつ中等度増悪 2 回/入院 1 回以上の場合は ICS/LABA^c または LAMA/LABA/ICS を検討
ATS ¹³⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸困難または運動耐容能低下がある患者では LAMA/LABA を強く推奨 	<ul style="list-style-type: none"> ・ LAMA/LABA よりも LAMA/LABA/ICS を条件付きで推奨: 呼吸困難または運動耐容能低下があり増悪が年 1 回以上ある患者 ・ ICS 離脱を条件付きで推奨 (LAMA/LABA/ICS よりも LAMA/LABA): 過去 1 年間に増悪が認められなかった場合
NICE ¹⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 息切れの持続または増悪が認められる患者では LAMA/LABA⁵⁾ ・ 喘息の所見がある患者: ICS/LABA または LAMA/LABA/ICS を検討 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 息切れの持続または増悪が認められる患者では LAMA/LABA⁵⁾ ・ 喘息の所見がある患者: ICS/LABA を検討 ・ 入院を要する重度増悪または中等度増悪が年 2 回の患者では LAMA/LABA/ICS を検討
スペイン ^{19,20)}	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低リスク⁶⁾: 初期導入治療として LAMA, 単剤療法で症状が持続する場合は LAMA/LABA にステップアップ ・ 高リスク⁷⁾: 増悪がない場合は初期導入治療として LAMA/LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低リスク⁶⁾: 初期導入治療として LAMA, 単剤療法で症状が持続する場合は LAMA/LABA にステップアップ ・ 高リスク⁷⁾: <ul style="list-style-type: none"> ・ 好酸球増加を伴う増悪 (> 300 個/μL): ICS/LABA ・ 好酸球増加を伴わない増悪: LAMA/LABA による初期導入治療。有効性は劣るが ICS が有用な場合がある
ドイツ ²⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 長時間作用性気管支拡張薬または LAMA/LABA による初期導入治療 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 長時間作用性気管支拡張薬または LAMA/LABA による初期導入治療 ・ 長時間作用性気管支拡張薬による適切な治療を行っても増悪した場合は ICS を検討

¹⁾ GOLD Group A: mMRC 0~1, CAT < 10 および中等度増悪が 0~1 回 (入院には至らず)。²⁾ GOLD Group B: mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10 および中等度増悪が 0~1 回 (入院には至らず)。³⁾ GOLD Group C: mMRC 0~1, CAT < 10 および中等度増悪 2 回以上または入院に至る増悪 1 回以上。⁴⁾ GOLD Group D: mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10 および中等度増悪 2 回以上または入院に至る増悪 1 回以上。⁵⁾ タバコ依存症の治療を受けているか勧められているにもかかわらず喫煙している場合は, 非薬物療法および関連するワクチン接種を利用し, 短時間作用性気管支拡張薬を使用する。⁶⁾ 低リスク (すべての基準を満たすこと): FEV₁ (%) ≥ 50%, mMRC 0~1, 過去 1 年間に入院に至らない増悪が 0~1 回。⁷⁾ 高リスク (1 個以上の基準を満たすこと): FEV₁ (%) < 50%, mMRC 2~4, 過去 1 年間に増悪が 2 回以上または入院 1 回。

ATS: 米国胸部学会, CAT: COPD 評価試験, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV₁: 1 秒量, GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, ICS: 吸入ステロイド, LABA: 長時間作用性 β₂ 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, mMRC: modified Medical Research Council, NICE: 英国国立医療技術評価機構

以下注釈:

^a 推奨の内容については当該ガイドラインの最新版を参照されたい。

^b GOLD レポート 2022 は 2022 年 11 月に改訂されて GOLD レポート 2023 となった。GOLD レポート 2023 では多くの患者に対する初期導入の薬物療法として, LAMA/LABA を推奨している。詳細は最新版を参照されたい。

^c GOLD レポート 2023 では, ICS/LABA の使用は推奨されていない。

表2 COPD 管理における LAMA/LABA 使用の国際的および国ごとの推奨事項 (2)

ガイドライン ^a	呼吸困難, 低頻度の増悪	呼吸困難, 頻回の増悪
日本 ^{21,31)d}	<ul style="list-style-type: none"> 中等症 COPD の症状には LAMA または LABA の単剤療法で対処 単剤療法を行っても症状が持続する場合は LAMA/LABA にステップアップ 	<ul style="list-style-type: none"> 中等症 COPD の症状には LAMA または LABA の単剤療法で対処 単剤療法を行っても症状が持続する場合は LAMA/LABA にステップアップ ICS は喘息が併存する患者のみに使用
ラテンアメリカ (ALAT) ³²⁾	<ul style="list-style-type: none"> 軽度の症状には気管支拡張薬 中等症 COPD の症状には LAMA または LABA の単剤療法で対処 呼吸困難が持続する場合は LAMA/LABA にステップアップ 	<ul style="list-style-type: none"> 中等症～最重症の COPD を有する患者において, LAMA/LABA の使用で ICS/LABA よりも呼吸機能と増悪頻度が改善し, 肺炎のリスクが低いことを示す高レベルのエビデンスが得られている 重度～最重症の閉塞と増悪リスクを有し, 血中好酸球数が 300 個/μL 以上で症状がある COPD 患者において, 3 剤併用療法の使用で呼吸機能と QoL が改善し, 増悪リスクが低減することを示す高レベルのエビデンスが得られている
チェコ ²³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困難と呼吸機能低下が比較的軽度の患者では, 長時間作用性気管支拡張薬の単剤療法を推奨。LABA よりも LAMA が望ましい 治療しているにもかかわらず呼吸困難と呼吸機能低下が持続する場合は LAMA/LABA にステップアップ。重篤な副作用が発現した場合は治療をステップダウン 	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能低下のレベルが比較的軽度 ($FEV_1 \leq 50\%$) および/または症状が比較的軽度 ($mMRC \geq 2$) の患者には, LAMA/LABA を推奨 頻回の増悪および血中好中球数高値 (≥ 300 個/μL) の患者には ICS と長時間作用性気管支拡張薬を併用投与
カナダ ²⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> 急性増悪のリスクが低い患者には LABA よりも LAMA を推奨 LABA または LAMA の単剤療法を使用しているにもかかわらず急性増悪が認められた患者には LAMA/LABA の使用を推奨 	<ul style="list-style-type: none"> 急性増悪のリスクが高い患者には併用療法 (LAMA/LABA または ICS/LABA) を推奨 LAMA 単剤療法または併用療法 (LAMA/LABA または ICS/LABA) を使用しているにもかかわらず増悪のリスクが高い患者には LAMA/LABA/ICS の 3 剤併用療法を推奨
オーストラリア・ニュージーランド (TSANZ) ³³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 疾患の重症度にかかわらずなく, 段階的アプローチを推奨 短期症状の緩和には短時間作用性気管支拡張薬 (SABA または SAMA) を開始 短時間作用性気管支拡張薬で不十分な場合は LABA または LAMA 単剤療法で息切れや増悪が持続する場合は, LAMA/LABA を推奨 	<ul style="list-style-type: none"> 単剤療法で息切れや増悪が持続する場合は, LAMA/LABA を推奨 比較的重症の COPD (FEV_1 予測値 $< 50\%$, 増悪反復歴あり) の場合は ICS/LABA が推奨されるが, 増悪の低減には LAMA/LABA のほうが有益 追加治療を要する中等症～重症の COPD 患者では, LAMA/LABA/ICS を選択可能

ALAT: ラテンアメリカ胸部学会 (Asociación Latinoamericana de Tórax), COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV_1 : 1 秒量, ICS: 吸入ステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, mMRC: modified Medical Research Council, SABA: 短時間作用性 β_2 刺激薬, SAMA: 短時間作用性抗コリン薬, TSANZ: オーストラリア・ニュージーランド胸部学会

以下注釈:

^a 推奨の内容については当該ガイドラインの最新版を参照されたい。

^d 日本呼吸器学会「COPD 診断と治療のためのガイドライン 2022 (第 6 版)」では、「症状が強い, あるいは身体活動性が損なわれている場合には, 初期導入として LAMA/LABA は許容される」と解説されている。

表 3 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法の比較 (1)

LAMA/ LABA vs.	呼吸機能	呼吸困難	増悪	運動耐容能低下	健康/ 機能の状態/ QoL	肺炎
LAMA	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}
	Calzetta Eur Respir Rev 2017 ^{MA 36)}	Calzetta Eur Respir Rev 2017 ^{MA 36)}	Calverley Lancet Respir Med 2018 ^{RCT 37)}	Calzetta Respir Med 2017 ^{MA 38)}	Calzetta Eur Respir Rev 2017 ^{MA 36)}	Oba Cochrane Library 2018 ^{SR/MA 39)}
	Aziz Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR/MA 40)}	Mahler Eur Respir J 2014 ^{RCT 41)}	Ichinose Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{RCT 42)}	O'Donnell Eur Respir J 2017 ^{PRCT 43)}	Ferguson NPJ Prim Care Respir Med 2017 ^{PRCT 44)}	
	Mahler Eur Respir J 2014 ^{RCT 41)}	Ferguson NPJ Prim Care Respir Med 2017 ^{PRCT 44)}	Wedzicha Adv Ther 2020 ^{PRCT 45)}	Minakata Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019 ^{PRCT 46)}	Martinez Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019 ^{PRCT 47)}	
	Martinez Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019 ^{PRCT 47)}	Martinez Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019 ^{PRCT 47)}	Chen Ther Adv Respir Dis 2020 ^{SR/MA 48)}	Ichinose Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{RCT 49)}	Price Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR 50)}	
	Price Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR 50)}	Price Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR 50)}	Mammen et al Ann Am Thorac Soc 2020a ^{SR/MA 51)}	Maltais Adv Ther 2021 ^{MA/PRCT 52)}	Buhl Eur Respir J 2015 ^{PRCT 53)}	
	Buhl Eur Respir J 2015 ^{PRCT 53)}	O'Donnell Eur Respir J 2017 ^{PRCT 43)}		Takahashi Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020 ^{RCT 54)}	Singh Respir Med 2015 ^{PRCT 55)}	
	Singh Respir Med 2015 ^{PRCT 55)}	Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}			Labor Respiration 2018 ^{SR 57)}	
	Beeh Pulm Pharmacol Ther 2015 ^{RCT 58)}	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}			Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}	
	Maltais Adv Ther 2019 ^{RCT 59)}	Takahashi Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020 ^{RCT 54)}			Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}	
	Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}	Calzetta Chest 2016 ^{SR/MA 60)}			Calzetta Chest 2016 ^{SR/MA 60)}	
	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}	Mammen et al Ann Am Thorac Soc 2020a ^{SR/MA 51)}			Mammen et al Ann Am Thorac Soc 2020a ^{SR/MA 51)}	
	Calzetta Chest 2016 ^{SR/MA 60)}	Maltais Eur Respir J 2019 ^{RCT 61)}				

筆頭著者名, 出版雑誌名, 出版年, 解析方法 (略語), 文献番号で示す。

色分け: LAMA/LABA が優勢; LAMA/LABA と同等

事前に定めた粗解析で LAMA/LABA を LAMA 単剤と比較した時の率比は 0.93 (p 値 >0.01 , 有意性なし) であったが, ベースラインの増悪率およびその他の因子で補正した感度解析による率比は 0.89 (p 値 0.001, 有意) であった。

ICS: 吸入ステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MA: メタアナリシス, PRCT: 無作為化臨床試験の併合解析または事後解析, QoL: 生活の質, RCT: 無作為化臨床試験, SR: システムティックレビュー

表 3 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法の比較 (2)

LAMA/ LABA vs.	呼吸機能	呼吸困難	増悪	運動耐容能低下	健康/ 機能の状態/ QoL	肺炎
LAMA	O'Donnell Eur Resp J 2017 ^{PRCT 43)}					
	Ichinose Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{RCT2 49)}					
	Maltais Adv Ther 2021 ^{MA/PRCT 52)}					
	Takahashi Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020 ^{RCT 54)}					
LABA	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Oba Cochrane Library 2018 ^{SR/MA 39)}
	Calzetta Eur Respir Rev 2017 ^{MA 36)}	Calzetta Eur Respir Rev 2017 ^{MA 36)}	Mammen et al Ann Am Thorac Soc 2020a ^{SR/MA 51)}	O'Donnell Eur Respir J 2017 ^{PRCT 43)}	Calzetta Eur Respir Rev 2017 ^{MA 36)}	
	Price Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR 50)}	Ferguson NPJ Prim Care Respir Med 2017 ^{PRCT 44)}			Ferguson NPJ Prim Care Respir Med 2017 ^{PRCT 44)}	
	Beeh Pulm Pharmacol Ther 2015 ^{RCT 58)}	Price Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR 50)}			Price Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR 50)}	
	Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}	Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}			Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}	
	Calzetta Chest 2016 ^{SR/MA 60)}	Calzetta Chest 2016 ^{SR/MA 60)}			Calzetta Chest 2016 ^{SR/MA 60)}	
	O'Donnell Eur Respir J 2017 ^{PRCT 43)}	O'Donnell Eur Respir J 2017 ^{PRCT 43)}			Labor Respiration 2018 ^{SR 57)}	
		Mammen et al Ann Am Thorac Soc 2020a ^{SR/MA 51)}			Mammen et al Ann Am Thorac Soc 2020a ^{SR/MA 51)}	

筆頭著者名, 出版雑誌名, 出版年, 解析方法 (略語), 文献番号で示す。

色分け: LAMA/LABA が優勢; LAMA/LABA と同等

事前に定めた粗解析で LAMA/LABA を LAMA 単剤と比較した時の率比は 0.93 (p 値 >0.01 , 有意性なし) であったが, ベースラインの増悪率およびその他の因子で補正した感度解析による率比は 0.89 (p 値 0.001, 有意) であった。

ICS: 吸入ステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MA: メタアナリシス, PRCT: 無作為化臨床試験の併合解析または事後解析, QoL: 生活の質, RCT: 無作為化臨床試験, RCT2: 無作為化 2 期クロスオーバー試験, SR: システマティックレビュー

比較して高リスク集団 (過去 1 年間に増悪 1 回以上) の中等度~重度の増悪を低減し, 症状のコントロールが改善して QoL が向上する傾向が認められた。この高リスク集団において,

LAMA/LABA および LABA 単剤療法で認められた呼吸機能の差は, 臨床的に意義のある最小差 (MCID) にも合致した³⁹⁾。その他の LAMA/LABA FDC に関するメタアナリシスでも, コク

表 3 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法の比較 (3)

LAMA/LABA vs.	呼吸機能	呼吸困難	増悪	運動耐容能低下	健康/機能の状態/QoL	肺炎
ICS/LABA	Horita Cochrane Database Syst Rev 2017 ^{CR 62)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Horita Cochrane Database Syst Rev 2017 ^{CR 62)}		Horita Cochrane Database Syst Rev 2017 ^{CR 62)}	Suissa Chest 2019 ^{RWS 63)}
	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}	Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}		Rogliani Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR 34)}	Quint Adv Ther 2021 ^{RWS 64)}
	Aziz Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ^{SR/MA 40)}	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}		Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}	Horita Cochrane Database Syst Rev 2017 ^{CR 62)}
	Beeh Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016 ^{RCT 65)}		Quint Adv Ther 2021 ^{RWS 64)}		Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}
	Miravittles Respir Res 2017 ^{SR/MA 56)}		Suissa Chest 2019 ^{RWS 63)}			
	Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ^{SR/MA 35)}					
3 剤併用療法	Cazzola Eur Respir J 2018 ^{SR/MA 66)}	Koarai Respir Res 2021 ^{SR/MA 67)}	Cazzola Eur Respir J 2018 ^{SR/MA 66)}		Koarai Respir Res 2021 ^{SR/MA 67)}	Mammen Annals ATS 2020b ^{SR/MA 68)}
	Koarai Respir Res 2021 ^{SR/MA 67)}	Mammen Annals ATS 2020b ^{SR/MA 68)}	Koarai Respir Res 2021 ^{SR/MA 67)}		Koarai Respir Investig 2022 ^{SR/MA 69)}	Zheng The BMJ 2018 ^{SR/MA 70)}
	Koarai Respir Investig 2022 ^{SR/MA 69)}		Cabrera Ann Epidemiol 2022 ^{RWS 71)}		Zheng The BMJ 2018 ^{SR/MA 70)}	Quint Expert Rev Respir Med 2022 ^{RWS 72)}
	Zheng The BMJ 2018 ^{SR/MA 70)}		Quint Expert Rev Respir Med 2022 ^{RWS 72)}			Koarai Respir Res 2021 ^{SR/MA 67)}
			Suissa Chest 2020 ^{RWS 73)}			Suissa Chest 2020 ^{RWS 73)}
			Koarai Respir Investig 2022 ^{SR/MA 69)}			Cazzola Eur Respir J 2018 ^{SR/MA 66)}
			Lee PLOS Med 2019 ^{SR/MA 74)}			Koarai Respir Investig 2022 ^{SR/MA 69)}
			Mammen Annals ATS 2020b ^{SR/MA 68)}			Lee PLOS Med 2019 ^{SR/MA 74)}
		Zheng The BMJ 2018 ^{SR/MA 70)}				

筆頭著者名, 出版雑誌名, 出版年, 解析方法 (略語), 文献番号で示す。

色分け: **LAMA/LABA が優勢**; **LAMA/LABA と同等**; **LAMA/LABA が劣勢**

事前に定めた粗解析で LAMA/LABA を LAMA 単剤と比較した時の率比は 0.93 (p 値 >0.01 , 有意性なし) であったが, ベースラインの増悪率およびその他の因子で補正した感度解析による率比は 0.89 (p 値 0.001, 有意) であった。

CR: コクラン・レビュー, ICS: 吸入ステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MA: メタアナリシス, QoL: 生活の質, RCT: 無作為化臨床試験, RWS: リアルワールド (実臨床) 試験, SR: システマティックレビュー

ラン・レビューの解析と一致する結果が報告されている。10 試験の COPD 患者 19,369 名を対象としたシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、増悪歴があり治療期間が比較的長い (52~64 週間) 患者において、LAMA 単剤療法と比較して LAMA/LABA ですべての増悪イベントの発現率が低かった⁴⁸⁾。24 試験の COPD 患者 45,441 名を対象としたメタアナリシスでは、COPD 症状があり呼吸困難および/または運動耐容能低下を有する患者における増悪および入院リスクの低減に関して、LABA または LAMA の単剤療法に対する LAMA/LABA の優越性が認められた⁵¹⁾。

FDC に関する大規模な解析でも、単剤療法に対する併用療法の有益性が一貫して報告されている。中等度~最重度の気流制限および幅広い COPD 症状を有する患者 3699 名を対象とした併合解析では、健康状態、レスキュー薬使用および増悪リスクに関して、単剤療法に対するグリコピロニウム/ホルモテロール (GLY/FOR) 配合剤の優越性が認められた。これらの治療の有益性はベースラインの症状負荷が比較的重い患者でより顕著に認められたが、呼吸機能の改善はベースラインの症状にかかわらず同程度であったことから、気管支拡張薬 2 剤の併用療法は症状のない患者よりも症状のある患者で単剤療法と比較して大きな臨床的有益性があることが示唆される⁷⁵⁾。第Ⅲ相 PINNACLE 試験の事後解析では、スクリーニング時に維持療法を受けていない患者を対象として GLY/FOR が COPD の初期導入の維持療法として適切かどうかを LABA および LAMA 単剤ならびにプラセボと比較して評価している。その結果、GLY/FOR は単剤療法およびプラセボと比較して維持療法を受けていない患者の呼吸機能をより改善し、安全性リスクを上昇させないことが示された⁷⁶⁾。

Ferguson らが実施した COPD 患者 5162 名を対象とした大規模試験では、チオトロピウム/オロダテロール (TIO/OLO) はそれぞれの単剤療法と比較して 52 週間後の呼吸機能 (1 秒量 [FEV₁]) の AUC_{0-3h} およびトラフ FEV₁) を有意

に改善した。これは LAMA または LABA による維持療法歴の有無を問わず、すべての GOLD 重症度グループで認められ、呼吸機能の改善は主に比較的軽度の患者で認められた⁷⁷⁾。TIO/OLO と TIO 単剤を比較する無作為化比較試験 (RCT) 4 試験の併合データ (維持療法歴のない COPD 患者 1078 名) を用いた事後解析では、TIO/OLO は TIO 単剤と比較して 12 週間後のトラフ FEV₁、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) スコアおよび Transition Dyspnea Index (TDI) スコアの有意な改善を示した⁷⁸⁾。TONADO[®] 1 および TONADO[®] 2 試験の事後解析では、TIO/OLO は TIO 単剤と比較して試験全体集団、増悪歴が少ない患者、GOLD ステージ 2 (中等度の気流制限) の COPD 患者および維持療法歴のない患者で臨床的に重要な悪化までの期間を延長し、リスクを低減させた。これらの結果は、臨床的に重要な悪化のリスクを低減させるという点で、TIO/OLO を用いる早期治療は TIO 単剤よりも有効である可能性を示唆している⁷⁹⁾。

ARISE 試験、SHINE 試験および SPARK 試験では維持療法歴のない中等症~最重症の COPD 患者を対象としてインダカテロール (IND)/GLY と LAMA (TIO または GLY) 単剤療法の有効性が比較され、これら試験の併合解析では単剤療法と比較して IND/GLY は 24~26 週間後のトラフ FEV₁、TDI および SGRQ スコアで MCID を達成した患者の割合が大きかった⁸⁰⁾。これらの結果は中等症~重症 COPD 患者 247 名を対象とした BLAZE 試験の結果と一致しており、この試験では IND/GLY の 1 日 1 回投与でプラセボ ($p < 0.001$) および TIO ($p = 0.021$) と比較して 6 週間後の患者報告による呼吸困難と呼吸機能に関して有意な改善が認められている⁴¹⁾。

TIO/OLO による初期導入が TIO 単剤と比較して臨床的に重要な悪化 (CID) の遅延および CID リスクの低減に有効かどうかを評価するため、2055 名を対象に実施した TONADO[®] 1 および TONADO[®] 2 試験の併合事後解析では、TIO/OLO は TIO と比較して 52 週間の CID までの期

間を有意に延長し、CID リスクを有意に低減することが示された⁸¹⁾。同様に、複合エンドポイントを用いて呼吸機能および健康状態の CID を評価した探索的解析では、ウメクリジニウム/ビランテロール (UMEC/VI) の気管支拡張薬併用療法が単剤療法またはプラセボと比較して CID リスクを低減した⁷⁹⁾。ICS を投与されていない症状のある COPD 患者 2431 名を対象に、UMEC/VI の有効性を UMEC およびサルメテロール (SAL) 単剤と比較した EMAX 試験では、UMEC/VI は UMEC または SAL 単剤と比較して 24 週間後に呼吸機能と症状を持続的に改善し、悪化や治療の失敗リスク (短期疾患悪化および症状が改善しないリスク) を低減させた⁸²⁾。

以上の結果は単剤療法と比較した時の LAMA/LABA の有益性を示しており、すでにこれらのエビデンスは ATS のガイドライン (COPD で呼吸困難または運動耐容能低下のある患者には、LAMA または LABA の単剤療法よりも LAMA/LABA 併用療法を強く推奨) 等、一部の治療ガイドラインの改訂に反映されている。ATS ガイドラインではこれを強い推奨と分類し、Embase, MEDLINE およびコクランライブラリーから抽出した RCT 24 試験のシステムティックレビューによる中等度のエビデンスに基づくとしている¹³⁾。大部分のガイドラインでは単剤療法から LAMA/LABA への段階的アプローチを推奨しているが、今後ガイドラインが改訂され、LAMA/LABA がより早期に推奨される可能性がある。

2 LAMA/LABA と ICS/LABA との比較

COPD 患者には ICS/LABA よりも LAMA/LABA が有益であることがいくつかの試験で示されている (表 3, 別表 1)。増悪がない中等症～重症の COPD 患者 9839 名を含む 11 試験のコクラン・レビューでは、LAMA/LABA と ICS/LABA が比較されている。この解析では、LAMA/LABA は ICS/LABA と比較して増悪頻度が低く、FEV₁改善の程度が大きく、肺炎リスクが低く、QoL 改善 (SGRQ 総スコアがベースラ

インから 4 以上改善) の頻度が高いことが示された⁶²⁾。99 試験の別のコクラン・レビューでは、中等症～重症の COPD 患者 101,311 名を対象に、利用可能な製剤を用いた 4 つの維持療法 (LAMA/LABA, ICS/LABA, LAMA および LABA) の有効性と安全性を比較した。その結果、LAMA/LABA は ICS/LABA と比較して重度の増悪を低減し (中等度のエビデンス)、ICS/LABA は LAMA/LABA と比較して肺炎のオッズ比を上昇させた³⁹⁾。

FDC に関する試験でも同様の結果が報告されている。ENERGITO[®] 試験では、TIO/OLO の 1 日 1 回投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP)/SAL (ICS/LABA) の 1 日 2 回投与と比較して中等症～重症 COPD 患者の 6 週間後の呼吸機能改善への優越性が認められた⁶⁵⁾。米国で実施された非介入データベース研究では TIO/OLO および ICS/LABA で維持療法を開始した COPD 患者 42,953 名が評価され、TIO/OLO では ICS/LABA と比較して COPD の増悪、肺炎、3 剤併用療法への移行、およびこれらのイベントのいずれか 1 つのリスクが低いことが示された (複合エンドポイントの発生リスクはベースラインの好酸球数または増悪歴にかかわらず低減)⁶⁴⁾。中等症～重症 COPD 患者を対象に UMEC/VI を FP/SAL (ICS/LABA) と比較した RCT では、FP/SAL の 1 日 2 回投与と比較して、UMEC/VI の 1 日 1 回 12 週間の投与によって呼吸機能に統計学的有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた⁸³⁾。また、いずれの投与群でも増悪はまれで、TDI および SGRQ スコアは同程度であった⁸³⁾。24 週間の第Ⅲ相試験では、アクリジニウム/FOR の 1 日 2 回投与により、FP/SAL の 1 日 2 回投与と比較してトラフ FEV₁ の有意な増加が認められた⁸⁴⁾。

実臨床の喘息治療において最も有効で利用可能な薬剤は依然として低用量、中用量または高用量の ICS であるが、COPD 治療のガイドラインでは一貫して表現型が好酸球型、頻回/重度の増悪または喘息様の所見を有する患者に対する上乗せ療法として ICS 投与を選択することを

推奨している^{1,13,18,20,21,30,85}。慎重な評価(現行の喘息に対する処方, 受診前の数年間における喘息の増悪歴, 診断マーカー)を行ったうえで喘息か COPD かの診断がつかなかった場合には, ICS/LABA を処方することができる^{86,87}。

3 LAMA/LABA と 3 剤併用療法の比較

GOLD レポート 2022 では LAMA/LABA または ICS/LABA の併用療法を行っているにもかかわらず好酸球数高値 (≥ 300 個/ μL) で症状が持続する患者, または好酸球数が 100 個/ μL 以上で増悪が持続する患者に対し, 3 剤併用療法を推奨している^{1)‡}。この推奨は主要な 2 つの臨床試験 (ETHOS 試験および IMPACT 試験) の結果にも基づいている。ETHOS 試験は頻回増悪の表現型を有する中等症~最重症 COPD 患者集団 8509 名を対象に実施された。52 週間後, 3 剤 (2 用量のブデゾニドと LAMA/LABA) の 1 日 2 回投与で 2 剤併用療法 (GLY/FOR [LAMA/LABA] またはブデゾニド/FOR [ICS/LABA]) と比較して中等度または重度の COPD 増悪率が有意に低下した⁸⁸。同様に IMPACT 試験では, 症状があり頻回の増悪が認められる COPD 患者 10,355 名を対象として 3 剤併用療法 (フルチカゾンフランカルボン酸エステル [FF]/UMEC/VI) と 2 剤併用療法 (FF/VI または UMEC/VI) が比較され, 3 剤併用療法で 2 剤併用療法と比較して中等度または重度の COPD 増悪率の有意な低下, 呼吸機能および健康関連 QoL の有意な改善が認められた⁸⁹。ETHOS 試験および IMPACT 試験では, 頻回増悪の表現型としてスクリーニング前 1 年間に中等度または重度の COPD 増悪が 1 回以上 (FEV₁ が正常予測値の 50% 未満), 中等度の COPD 増悪が 2 回以上または重度の COPD 増悪が 1 回以上 (FEV₁ が正常予測値の 50% 以上 [ETHOS 試験] または 50~80% [IMPACT 試験]) と定義している。いずれの試験でも 3 剤併用療法で死亡率に関する有益性が認められたが, 死亡率を評価するための統計学的検出力はなかった。

ETHOS 試験および IMPACT 試験では, 頻回増悪および/または好酸球型の表現型を有する患者での 3 剤併用療法が支持され, その後のメタアナリシスでこの患者集団に対する 3 剤併用療法の妥当性がさらに裏づけられた (別表 1)。14 試験の COPD 患者 16,751 名を対象としたメタアナリシスでは, 3 剤併用療法の影響を LAMA/LABA または LABA 単剤療法と比較した。その結果, LAMA/LABA または LABA の投与で増悪が認められ, かつ血中好酸球数が 300 個/ μL 以上の患者では, 3 剤併用療法が増悪リスクを低減し, トラフ FEV₁ を改善したという点で有益となる可能性が示唆された⁶⁶。Lee らの大規模メタアナリシスでも同様の結果が報告されている⁷⁴。3 剤併用療法は総増悪回数の減少や死亡率低下をもたらす最も有効な治療法であり, 次いで LAMA/LABA が有効であった。ただし, この解析には増悪リスクが低いか, 症状負荷が比較的軽い患者を対象に実施した試験は数試験しか含まれておらず, サブグループ解析は実施されていない⁷⁴。Mammen らが 11 試験の 14,145 名を対象に実施したメタアナリシスでは, 過去 1 年間に増悪が 1 回以上ある患者 (IMPACT 試験では解析全体の 60% を占める) を除き, 増悪リスクの低減に関して長時間作用性気管支拡張薬に対する 3 剤併用療法の優越性は認められなかった⁶⁸。症状のある中等症および重症の日本人 COPD 患者 632 名を対象とした比較的小規模のメタアナリシスでは, 3 剤併用療法は LABA/LAMA と比較して増悪頻度を有意に低減させ, トラフ FEV₁ を有意に改善した⁶⁹。しかし Koarai らは, この解析では 2 試験しか考慮しておらず, サンプルサイズは各転帰で最適なサイズより少なかったと述べている⁶⁹。Koarai らが実施した別のメタアナリシスでは, 増悪の発現率および死亡率の低下, トラフ FEV₁ の増加, QoL および呼吸困難スコアの改善に関して LAMA/LABA に対する 3 剤併用療法の優越性が認められた⁶⁷。しかし, この解析

‡ GOLD レポート 2023 でも同様の推奨となっている。

では増悪歴のある患者しか考慮に入れておらず、いくつかの転帰については試験間の異質性が高かった（増悪に関する $I^2=78\%$ 等）⁶⁷⁾。Zheng らが実施したメタアナリシスでも試験間の異質性は高かったものの、解析の結果、進行した COPD 患者では 3 剤併用療法が 2 剤併用療法と比較して中等度または重度の COPD 増悪率低下、呼吸機能改善および健康関連 QoL 改善をもたらすことが示された⁷⁰⁾。同様に Cazzola らが実施したメタアナリシスでは、3 剤併用療法は LAMA/LABA と比較して COPD 急性増悪を有意に低減したが、この解析でも試験間の異質性が高かった ($I^2=98\%$)⁶⁶⁾。注目すべきは、血中好酸球数高値 (≥ 400 個/ μL) の患者で増悪頻度が大きく低減した点である⁶⁶⁾。最後に、Calzetta らの解析では有効性・安全性プロファイルに関して LAMA/LABA に対する LAMA/LABA/ICS の優越性が示された。しかし著者らは、対象とした 4 試験中 3 試験 (ETHOS, KRONOS および IMPACT 試験) では喘息様の所見を有する患者が登録されているため、結果に偏りがある可能性を報告している⁹⁰⁾。

より幅広く、代表的な患者集団（増悪頻度が低い患者等）を対象として 3 剤併用療法および ICS/LABA を LAMA/LABA と比較した試験では、ETHOS 試験、IMPACT 試験または上述したいくつかのメタアナリシスで得られた増悪率や死亡率の低減は再現されなかったことから^{73,91~93)}、3 剤併用療法の有益性は頻回増悪のリスクが高い集団に限られるという結論を支持している。

頻回増悪に対する ICS 使用の推奨と一致して、一部のガイドラインでは過去 1 年間に増悪が認められなかった患者での ICS 離脱を推奨している^{13,19,94)}。ICS 離脱時の有効性と安全性についてはいくつかの試験で検討されている。WISDOM 試験では、TIO/SAL/FP を投与されている重症 COPD 患者における中等度または重度の増悪リスクは、ICS を継続しても離脱しても同程度であった。しかし ICS 離脱期間の最終段階において、特に血中好酸球数高値の患者

で呼吸機能の大きな低下が認められた^{95,96)}。3 剤併用療法を長期にわたって受け、頻回増悪のない COPD 患者 527 名を対象とした SUNSET 試験では、IND/GLY へと ICS を離脱すると 26 週間後に呼吸機能のわずかな低下が認められたが、増悪率に差は認められなかった⁹⁷⁾。さらに最近、実臨床からの広範な COPD 患者集団 99,535 名 (WISDOM 試験の適格基準を満たした患者 [6008 名]、WISDOM 試験の適格基準で制限されなかった患者 [60,645 名]、併存疾患により WISDOM 試験から除外された患者 [32,882 名] を含む) のデータから、対象とした特定の COPD 患者集団にかかわらず、FEV₁ の減少率は 3 剤併用療法を受けている患者と ICS を離脱した患者で同程度であることが示された⁹⁸⁾。

ICS 使用に伴い、肺炎等の副作用のリスクが上昇することが数多く報告されている。19 試験の RCT を対象としたシステマティックレビューでは、1 年以上の ICS 投与は ICS を含まない治療レジメンと比較して肺炎のリスクを 41% 上昇させた。また、ICS は結核と抗酸菌症のリスクを上昇させ、口腔カンジダ症や発声障害等の局所障害に強く関連していた (糖尿病リスクとの関連性は高用量 ICS でのみ認められた)⁹⁹⁾。Koarai らによる研究では、3 剤併用療法は LAMA/LABA と比較して肺炎のリスクを有意に上昇させた (オッズ比 [OR] 1.52, 95% 信頼区間 [CI] 1.16~2.00, $p=0.003$)⁶⁷⁾。興味深いことに、3 剤併用療法と LAMA/LABA を比較するシステマティックレビューでは、3 剤併用療法を受けた日本人 COPD 集団における肺炎のリスクがグローバル集団の 2 倍であることが示されている (OR 3.38, 95% CI 1.58~7.22, $p=0.002$)。ただし、これらの結果を直接比較することはできない^{67,69)}。BMI が低い患者や高齢患者等、肺炎リスクが高い患者では、3 剤併用療法よりも LAMA/LABA がより安全な治療選択肢になる可能性があると考えられる^{67,68,74)}。3 剤併用療法と 2 剤併用療法を比較した ETHOS 試験および IMPACT 試験の結果から、肺炎の発現率は ICS 投与群で LAMA/LABA 投与群より高

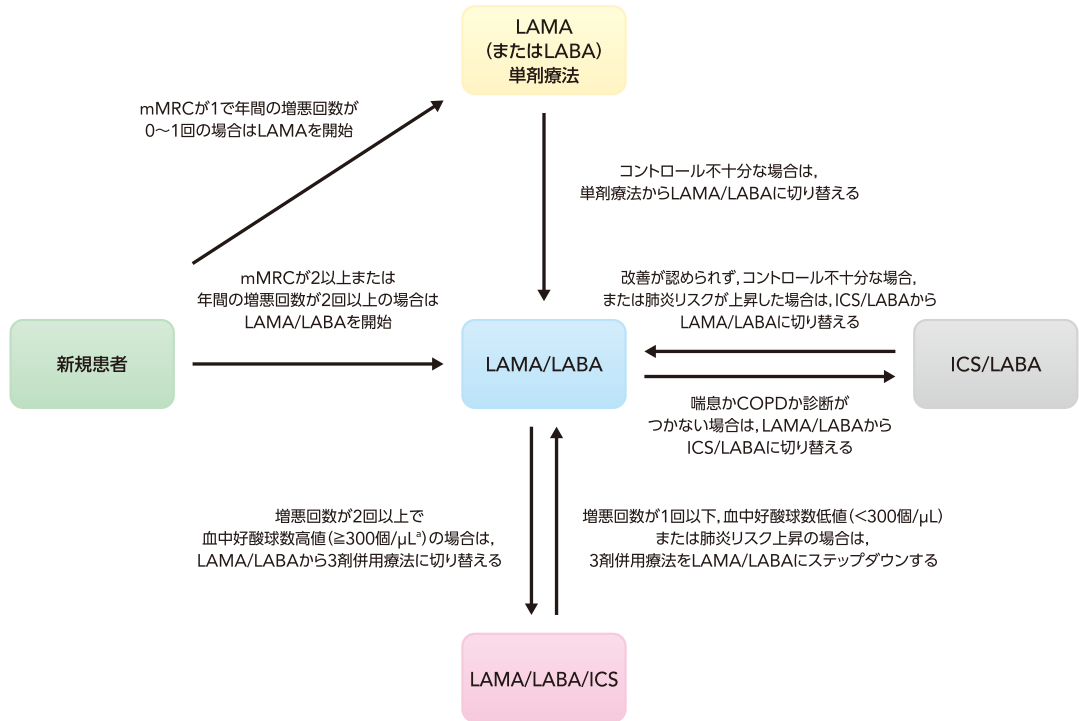


図1 医師に向けた COPD 治療アルゴリズム

^aまたは≧100 個/μL かつ過去1年間に中等度増悪2回以上（または入院を要する増悪1回以上）。

COPD：慢性閉塞性肺疾患，ICS：吸入ステロイド，LABA：長時間作用性β₂刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，mMRC：modified Medical Research Council

いことが示された^{88,89)}。3剤併用療法は COPD の初期導入治療としてではなく、他の併用療法からのステップアップ治療として推奨されることを強く示すエビデンスの累積に反して、プライマリケアでは3剤併用療法を第一選択治療として使用することが増えている。スペインのプライマリケアのデータベース研究で、COPD と診断された患者 197,189 名中 34,018 名 (17.2%) が3剤併用療法を開始したことが示されたこともこれを裏付けるものである¹⁰⁰⁾。

Ⅲ LAMA/LABA の使用に関する推奨事項の要約

国際的および国ごとのガイドラインの推奨事項および本稿で記述した入手可能なエビデンスに基づき、医師にとって有用なガイドとなる簡易化した COPD 治療アルゴリズムを図1に示

す。新たに COPD と診断され、modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) スコアが1、かつ年間の増悪回数が0~1回の患者では、主にLAMA（またはLABA）による初期導入治療を提案する。mMRC スコアが2以上または年間の増悪回数が2回以上の患者では、初期導入治療でLAMA/LABAを用いるべきである。単剤療法で症状のコントロールが不十分な場合は、LAMA/LABA 併用療法にステップアップするべきである。喘息かCOPDが診断がつかない場合は、ICS/LABA で治療を開始するか、LAMA/LABA から ICS/LABA に切り替える。しかし、ICS/LABA で症状の改善が認められず、コントロールが不十分な場合または肺炎リスクが上昇した場合は、治療をLAMA/LABAに切り替えるべきである（または患者の肺炎リスクに応じてLAMA/LABA/ICSにステップアップす

る)。過去1年間の増悪回数が1回以下の患者、または肺炎リスクが上昇し血中好酸球数が低値 (<300 個/ μ L) の患者では、3剤併用療法からLAMA/LABAに治療をステップダウンするべきである。逆に、過去1年間の増悪回数が2回以上で血中好酸球数が高値 (\geq 300 個/ μ L, または \geq 100 個/ μ Lかつ過去1年間に中等度増悪2回以上 [または入院を要する増悪1回以上]) の患者では、治療をLAMA/LABAから3剤併用療法にステップアップするべきである。

結 論

COPDの治療に関する国際的および国ごとのガイドラインでは、初期導入時の症状コントロールには気管支拡張薬の単剤療法を行い、症状が持続する場合は気管支拡張薬の併用療法(LAMA/LABA)にステップアップすることを一貫して推奨している。しかし、現在は単剤療法よりもLAMA/LABAが有益であることを示す数々のエビデンスがあり、ATSによるガイドライン(COPDで呼吸困難または運動耐容能低下のある患者には、LAMAまたはLABAの単剤療法よりもLAMA/LABA併用療法を強く推奨)等、一部の治療ガイドラインの改訂へと反映されている。本総説で示したエビデンスは、症状があり(息切れ等)、増悪頻度が低いCOPD患者の大部分に対する第一選択治療としてLAMA/LABAが適していることを示唆している。入手したエビデンスに基づくと、ICSを含む治療法(ICS/LABAおよび3剤併用療法)をCOPDの初期導入で使用すべきではなく、国際的および国ごとのガイドラインで推奨される場合に気管支拡張薬からのステップアップ治療として用いるべきと考える。

【筆者の貢献】 すべての筆者が原稿の構想と執筆に関与している。すべての筆者は出版された原稿を確認し、出版に同意している。

【利益相反】 本研究および論文掲載料はBoehringer Ingelheim社からの資金提供を受けている。

Marc MiravittlesはAstraZeneca, Boehringer Ingel-

heim, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi, Bial, Kamada, Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols, Novartisより講演料を、AstraZeneca, Atriva Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline (GSK), Bial, Gebro Pharma, CSL Behring, Inhibrx, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, Spin Therapeutics, 小野薬品工業株式会社, pH Pharma, Palobiofarma SL, 武田薬品工業株式会社, Novartis, Sanofi, Grifolsより顧問料を、Grifolsより研究助成金を受け取っている。川山智隆はNovartisより研究助成金を、AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, 帝人在宅医療株式会社, Sanofi, 杏林製薬, Meiji Seika ファルマ株式会社より講演料を受け取っている。Michael DreherはActelion, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer, Chiesi, GSK, Janssen-Cilag, Hamilton, Heinen und Löwenstein, Intermune, Linde, Novartis, Pfizer, Philips Respironics, ResMed, Roche, Weinmannより講演料を、Almirall, AstraZeneca, Boehringer, Chiesi, GSK, Hamilton, Janssen-Cilag, Linde, Novartis, Pfizer, Philips Respironics, ResMed, Rocheより顧問料を、Linde, Philips Respironics, ResMedより研究助成金を受け取っている。

【謝 辞】 Boehringer Ingelheim社との契約および資金提供のもと、Olive Denny氏 (MediTech Media) がメディカルライティングおよび編集の支援を行った。和訳の作成には、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の資金提供のもと、シュプリンガー・ヘルスケアが支援を行った。

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: 2022 report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (2022年10月12日閲覧)
- 2) Mayo Clinic. Shortness of breath. <https://www.mayoclinic.org/symptoms/shortness-of-breath/basics/definition/sym-20050890> (2022年3月30日閲覧)
- 3) Hanania NA, O'Donnell DE. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1127-38.
- 4) Dekhuijzen PNR, Hass N, Liu J, Dreher M. Daily Impact of COPD in younger and older adults: global online survey results from over 1,300 Patients. *COPD* 2020;17:419-28.

- 5) Schneider LP, Furlanetto KC, Rodrigues A, Lopes JR, Hernandez NA, Pitta F. Sedentary behaviour and physical inactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two sides of the same coin? *COPD* 2018;15:432-8.
- 6) Hurst JR, Gruffydd-Jones K, Biswas M, Guranlioglu D, Jenkins M, Stjepanovic N, et al. Efficacy and safety of LAMA/LABA fixed-dose combination therapies in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of direct and indirect treatment comparisons. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1529-43.
- 7) Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:695-708.
- 8) Nardini S, Camiciottoli G, Locicero S, Maselli R, Pasqua F, Passalacqua G, et al. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidiscip Respir Med* 2014;9:50.
- 9) Rhee CK, Yoshisue H, Lad R. Fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators for the management of COPD: Global and Asian Perspectives. *Adv Ther* 2019;36:495-519.
- 10) Sposato B, Petrucci E, Serafini A, Lena F, Lacerenza LG, Montagnani A, et al. Which LABA/LAMA should be chosen in COPD patients in real life? *Pulm Pharmacol Ther* 2021;71:102076.
- 11) Malerba M, Foci V, Patrucco F, Pochetti P, Nardin M, Pelaia C, et al. Single inhaler LABA/LAMA for COPD. *Front Pharmacol* 2019;10:390.
- 12) Cohen JS, Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA+LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:785-97.
- 13) Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-69.
- 14) Kardos P, Vogelmeier C, Worth H, Buhl R, Lossi NS, Mailander C, et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: the DACCORD observational study. *Respir Med* 2017;124:57-64.
- 15) Miravittles M, Roman-Rodríguez M, Ribera X, Ritz J, Izquierdo JL; On behalf of OPTI investigator's group. Inhaled corticosteroid use among COPD patients in primary care in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:245-58.
- 16) Casas A, Montes de Oca M, Menezes AM, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1545-56.
- 17) Kobayashi S, Hanagama M, Ishida M, Sato H, Ono M, Yamada S, et al. Clinical characteristics and outcomes in Japanese patients with COPD according to the 2017 GOLD classification: the Ishinomaki COPD Network Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3947-55.
- 18) National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG115]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd> (2022年3月30日閲覧)
- 19) Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gomez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2022;58:69-81.
- 20) Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criege CP, Ewig S, Godnic-Cva J, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients- Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. [Article in German] *Pneumologie* 2018;72:253-308.
- 21) Cheng SL, Lin CH. COPD Guidelines in the Asia-Pacific Regions: similarities and differences. *Diagnosics (Basel)* 2021;11:1153.
- 22) Montes de Oca M, Lopez Varela MV, Acuna A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. *Arch Bronconeumol* 2015;51:403-16.
- 23) Zatloukal J, Brat K, Neumannova K, Volakova E, Hejduk K, Kocova E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease- diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164:325-56.
- 24) Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne M-F, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD-2019 update of evidence. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019;3:

- 210-32.
- 25) Lung Foundation Australia. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020. <https://copdx.org.au/wp-content/uploads/2021/02/COPDX-V2.62-June-Oct-2020-PUBLISHED.pdf> (2022年4月19日閲覧)
 - 26) Chalmers JD, Tebbboth A, Gayle A, Ternouth A, Ramsar N. Determinants of initial inhaled corticosteroid use in patients with GOLD A/B COPD: a retrospective study of UK general practice. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:43.
 - 27) Gruffydd-Jones K, Brusselle G, Jones R, Miravittles M, Baldwin M, Stewart R, et al. Changes in initial COPD treatment choice over time and factors influencing prescribing decisions in UK primary care: a real-world study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26:16002.
 - 28) Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012;106:989-97.
 - 29) Buhl R, Criece CP, Kardos P, Vogelmeier C, Lossi N, Mailander C, et al. A year in the life of German patients with COPD: the DACCORD observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11: 1639-46.
 - 30) Miravittles M. GesEPOC 2021 and GOLD 2021. Closer together or further apart? *Arch Bronconeumol* 2022;58:1-2.
 - 31) Hizawa N. LAMA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10: 1093-102.
 - 32) Montes de Oca M, Lopez Varela MV, Acuna A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, et al. Incorporating new evidence on inhaled medications in COPD. The Latin American Chest Association (ALAT) 2019. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020;56:106-13.
 - 33) Yang IA, Brown JL, George J, Jenkins S, McDonald CF, McDonald VM, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. *Med J Aust* 2017;207:436-42.
 - 34) Rogliani P, Calzetta L, Braidò F, Cazzola M, Clini E, Pelaia G, et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3115-30.
 - 35) Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:907-22.
 - 36) Calzetta L, Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M, Matera MG. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017;26:160043.
 - 37) Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Gronke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337-44.
 - 38) Calzetta L, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, O'Donnell DE, Cazzola M. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med* 2017;129:189-98.
 - 39) Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12: CD012620.
 - 40) Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13: 3203-31.
 - 41) Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43: 1599-609.
 - 42) Ichinose M, Nishimura M, Akimoto M, Kurotori Y, Zhao Y, de la Hoz A, et al. Tiotropium/olodaterol versus tiotropium in Japanese patients with COPD: results from the DYNAGITO study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2147-56.
 - 43) O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, Kirsten A, De Sousa D, Hamilton A, et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J* 2017;49: 1601348.
 - 44) Ferguson GT, Karpel J, Bennett N, Clerisme-Beaty E, Gronke L, Voss F, et al. Effect of tiotropium and olodaterol on symptoms and patient-reported outcomes in patients with COPD: results from four randomised, double-blind studies. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:7.
 - 45) Wedzicha JA, Buhl R, Singh D, Vogelmeier CF, de la Hoz A, Xue W, et al. Tiotropium/olodaterol

- decreases exacerbation rates compared with tiotropium in a range of patients with COPD: Pooled Analysis of the TONADO[®]/DYNAGITO[®] Trials. *Adv Ther* 2020;37:4266–79.
- 46) Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Gon Y, Nakamura S, Anzai T, et al. Effect of tiotropium/olodaterol on sedentary and active time in patients with COPD: post hoc analysis of the VESUTO[®] study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1789–801.
 - 47) Martinez FJ, Abrahams RA, Ferguson GT, Bjermer L, Gronke L, Voss F, et al. Effects of baseline symptom burden on treatment response in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:181–94.
 - 48) Chen CY, Chen WC, Huang CH, Hsiang YP, Sheu CC, Chen YC, et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations versus LAMA monotherapy in the prevention of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620937194.
 - 49) Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Gon Y, Seki T, et al. Efficacy of tiotropium/olodaterol on lung volume, exercise capacity, and physical activity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1407–19.
 - 50) Price D, Ostrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes— a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:141–68.
 - 51) Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA therapy versus LABA or LAMA monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis in support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1133–43.
 - 52) Maltais F, de la Hoz A, Casaburi R, O'Donnell D. Effects of tiotropium/olodaterol on activity-related breathlessness, exercise endurance and physical activity in patients with COPD: narrative review with meta-/pooled analyses. *Adv Ther* 2021;38:835–53.
 - 53) Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015;45:969–79.
 - 54) Takahashi K, Uchida M, Kato G, Takamori A, Kinoshita T, Yoshida M, et al. First-line treatment with tiotropium/olodaterol improves physical activity in patients with treatment-naive chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2115–26.
 - 55) Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Gronke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015;109:1312–9.
 - 56) Miravittles M, Urrutia G, Mathioudakis AG, Ancochea J. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2017;18:196.
 - 57) Labor M, Braido F, Bikov A, Lahousse L, Rogliani P, Baiardini I. LABA/LAMA fixed dose combination in chronic obstructive pulmonary disease: the impact on health-related quality of life. *Respiration* 2018;96:370–81.
 - 58) Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hebert J, Gronke L, Hamilton A, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:53–9.
 - 59) Maltais F, Hamilton A, Voss F, Maleki-Yazdi MR. Dose determination for a fixed-dose drug combination: a phase II randomized controlled trial for tiotropium/olodaterol versus tiotropium in patients with COPD. *Adv Ther* 2019;36:962–8.
 - 60) Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181–96.
 - 61) Maltais F, Aumann JL, Kirsten AM, Nadreau E, Macesic H, Jin X, et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur Respir J* 2019;53:1802049.
 - 62) Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012066.
 - 63) Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness and safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS treatment of COPD in real-world clinical practice. *Chest* 2019;155:1158–65.
 - 64) Quint JK, Montonen J, Esposito DB, He X, Koerner L, Wallace L, et al. Effectiveness and safety of COPD maintenance therapy with tiotropium/olodaterol versus LABA/ICS in a US claims database. *Adv Ther* 2021;38:2249–70.
 - 65) Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Gronke L, Hamilton A, Zhai D, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respi-

- mat[®] is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler[®] (ENERGITO[®] study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:193-205.
- 66) Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52:1801586.
 - 67) Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2021;22:183.
 - 68) Mammen MJ, Lloyd DR, Kumar S, Ahmed AS, Pai V, Kunadharaju R, et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1308-18.
 - 69) Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for Japanese patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Investig* 2022;60:90-8.
 - 70) Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388.
 - 71) Cabrera C, Quelen C, Ouwens M, Hedman K, Rigney U, Quint JK. Evaluating a Cox marginal structural model to assess the comparative effectiveness of inhaled corticosteroids versus no inhaled corticosteroid treatment in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Epidemiol* 2022;67:19-28.
 - 72) Quint J, Montonen J, Singh D, Wachtel H, Attick S, Palli S, et al. New insights into the optimal management of COPD: extracts from CHEST 2021 annual meeting (October 17-20, 2021). *Expert Rev Respir Med* 2022;16:485-93.
 - 73) Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD: cohort study in real-world clinical practice. *Chest* 2020;157:846-55.
 - 74) Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002958.
 - 75) Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, Orevillo C, Darken P, Martin UJ, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. *Chest* 2017;152:1169-78.
 - 76) Zheng J, Xu JF, Jenkins M, Assam PN, Wang L, Lipworth BJ. Glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naive patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomized PINNACLE trials. *Respir Res* 2020;21:69.
 - 77) Ferguson GT, Flezar M, Korn S, Korducki L, Gronke L, Abrahams R, et al. Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther* 2015;32:523-36.
 - 78) Buhl R, de la Hoz A, Xue W, Singh D, Ferguson GT. Efficacy of tiotropium/olodaterol compared with tiotropium as a first-line maintenance treatment in patients with COPD who are naive to LAMA, LABA and ICS: pooled analysis of four clinical trials. *Adv Ther* 2020;37:4175-89.
 - 79) Singh D, Maleki-Yazdi MR, Tombs L, Iqbal A, Fahy WA, Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1413-24.
 - 80) Muro S, Yoshisue H, Kostikas K, Olsson P, Gupta P, Wedzicha JA. Indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or glycopyrronium in long-acting bronchodilator-naive COPD patients: a pooled analysis. *Respirology* 2020;25:393-400.
 - 81) Rabe KF, Chalmers JD, Miravittles M, Kocks JWH, Tsiligianni I, de la Hoz A, et al. Tiotropium/olodaterol delays clinically important deterioration compared with tiotropium monotherapy in patients with early COPD: a post hoc analysis of the TONADO[®] trials. *Adv Ther* 2021;38:579-93.
 - 82) Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.
 - 83) Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respir Med* 2015;109:870-81.
 - 84) Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of

- acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J* 2016;48:1030-9.
- 85) Roman-Rodríguez M, Kaplan A. GOLD 2021 strategy report: Implications for asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:1709-15.
 - 86) Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Altes A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:e68-75.
 - 87) Park SY, Kim S, Kim JH, Kim SH, Lee T, Yoon SY, et al. A randomized, noninferiority trial comparing ICS+LABA with ICS+LABA+LAMA in asthma-COPD overlap (ACO) treatment: the ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) study. *J Allergy Clinical Immunol Pract* 2021;9:1304-11.e1302.
 - 88) Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
 - 89) Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
 - 90) Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M, Rogliani P. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:143-52.
 - 91) Miravittles M, Verhamme K, Calverley PMA, Dreher M, Bayer V, Gardev A, et al. A pooled analysis of mortality in patients with COPD receiving dual bronchodilation with and without additional inhaled corticosteroid. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:545-58.
 - 92) Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Triple inhaler versus dual bronchodilator therapy in COPD: Real-world effectiveness on mortality. *COPD* 2022;19:1-9.
 - 93) Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3971-81.
 - 94) Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:2000351.
 - 95) Magnussen H, Disse B, Rodríguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
 - 96) Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1267-80.
 - 97) Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
 - 98) Whittaker HR, Wing K, Douglas I, Kiddle SJ, Quint JK. Inhaled corticosteroid withdrawal and change in lung function in primary care chronic obstructive pulmonary disease patients in England. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:1834-41.
 - 99) Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vazquez-Niebla JC, Mohammed J, Nunez A, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev* 2021;30:2100751.
 - 100) Monteagudo M, Nunez A, Solntseva I, Dhalwani N, Booth A, Barrecheguren M, et al. Treatment pathways before and after triple therapy in COPD: a population-based study in primary care in Spain. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021;57:205-13.

Secondary Publication

LABA/LAMA as First-line Therapy for COPD

A Summary of the Evidence and Guideline Recommendations

Marc Miravittles¹⁾, Tomotaka Kawayama²⁾ and Michael Dreher³⁾

¹⁾*Pneumology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain*

²⁾*Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan*

³⁾*Department of Pneumology and Intensive Care Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany*

Inhaled bronchodilators (alone or in combination) are the cornerstone of treatment for symptomatic patients with COPD, either as initial/first-line treatment or for second-line/treatment escalation in patients who experience persistent symptoms or exacerbations on monotherapy. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2022 report recommends initial pharmacological treatment with a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) or a long-acting β_2 -agonist (LABA) as monotherapy for most patients, or dual bronchodilator therapy (LABA/LAMA) in patients with more severe symptoms, regardless of exacerbation history[†]. The recommendations for LABA/LAMA are broader in the American Thoracic Society treatment guidelines, which strongly recommend LABA/LAMA combination therapy over LAMA or LABA monotherapy in patients with COPD and dyspnea or exercise intolerance. However, despite consistent guideline recommendations, real-world prescribing data indicate that LAMA and/or LABA without an inhaled corticosteroid are not the most widely prescribed therapies in COPD. This article reviews global and regional/national guideline recommendations for the use of LABA/LAMA in COPD, examines the evidence for the effectiveness and safety of LABA/LAMA versus other therapies and offers a practical guide for clinicians to help ensure appropriate use of LABA/LAMA therapy.

[†]The GOLD report 2022 was updated and the latest recommendations were released in November 2022. The 2023 updates contain recommendations for LAMA/LABA as initial pharmacological treatment in most patients. For details, please refer to the GOLD 2023 report.

<2023年9月20日 受稿>

別表 1 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法と比較したメタアナリシス (1)

参考文献 ^a	比較	転帰	結果
Oba Cochrane Library 2018 ³⁹⁾	LAMA/LABA vs. LAMA, LABA およ び ICS/LABA	中等度～重度の増悪	Vs. LAMA : OR 0.96 (95% CI 0.75～1.23, $p=0.77$, $I^2=52\%$)
			Vs. LABA : OR 0.77 (95% CI 0.62～0.97, $p=0.02$, $I^2=0\%$)
			Vs. ICS/LABA : OR 0.86 (95% CI 0.74～1.00, $p=0.05$, $I^2=10\%$)
		SGRQ スコア (12 ヶ月 後のベースラインから の変化量)	Vs. LAMA : MD -1.15 (95% CI -2.24～-0.06, $p=0.04$, $I^2=34\%$)
			Vs. LABA : MD -0.69 (95% CI -1.64～-0.25, $p=0.15$, $I^2=0\%$)
			Vs. ICS/LABA : MD -1.2 (95% CI -2.34～-0.06, $p=0.04$, $I^2=N/A$)
		TDI スコア (LAMA お よび LABA と比較した 時の 12 ヶ月後のベース ラインからの変化量なら びに ICS/LABA と比 較した時の 6 ヶ月後の ベースラインからの変 化量)	Vs. LAMA : MD 0.21 (95% CI 0.1～0.33, $p=0$, $I^2=0\%$)
			Vs. LABA : MD 0.42 (95% CI 0.06～0.77, $p=0.02$, $I^2=76\%$)
			Vs. ICS/LABA : MD 0.13 (95% CI -0.24～0.51, $p=0.48$, $I^2=0\%$)
		FEV ₁ (12 ヶ月後のベ ースラインからの変 化量, L)	Vs. LAMA : MD 0.06 (95% CI 0.04～0.08, $p<0.0001$, $I^2=65\%$)
			Vs. LABA : MD 0.07 (95% CI 0.06～0.09, $p<0.0001$, $I^2=45\%$)
			Vs. ICS/LABA : MD 0.06 (95% CI 0.04～0.08, $p<0.0001$, $I^2=N/A$)
死亡率	Vs. LAMA : OR 1.01 (95% CI 0.75～1.36, $p=0.96$, $I^2=0\%$)		
	Vs. LABA : OR 1.19 (95% CI 0.68～2.09, $p=0.54$, $I^2=0\%$)		
	Vs. ICS/LABA : OR 1.01 (95% CI 0.61～1.68, $p=0.96$, $I^2=0\%$)		
肺炎	Vs. LAMA : OR 1.13 (95% CI 0.83～1.53, $p=0.43$, $I^2=0\%$)		
	Vs. LABA : OR 1.54 (95% CI 0.95～2.49, $p=0.08$, $I^2=0\%$)		
	Vs. ICS/LABA : OR 0.57 (95% CI 0.39～0.84, $p=0$, $I^2=0\%$)		
Chen Ther Adv Respir Dis 2020 ⁴⁸⁾	LAMA/LABA vs. LAMA (投与期間 24～64 週間の RCT)	初回の増悪までの期間	HR 0.96 (95% CI 0.79～1.18, $p=0.71$, $I^2=46\%$)
		中等度～重度の増悪	リスク比 0.96 (95% CI 0.90～1.03, $p=0.28$, $I^2=16\%$)
		重度の増悪	リスク比 0.92 (95% CI 0.81～1.03, $p=0.15$, $I^2=0\%$)
		全増悪	リスク比 0.92 (95% CI 0.86～1.00, $p=0.04$, $I^2=0\%$)

^a 筆頭著者名, 雑誌名, 出版年, 文献番号で示す。

CI : 信頼区間, FEV₁ : 1 秒量, HR : ハザード比, ICS : 吸入コルチコステロイド, LABA : 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA : 長時間作用性抗コリン薬, MD : 平均差, OR : オッズ比, RCT : 無作為化比較試験, SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire, TDI : Transitional Dyspnea Index

別表 1 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法と比較したメタアナリシス (2)

参考文献 ^a	比較	転帰	結果
Mammen Ann Am Thorac Soc 2020a ⁵¹⁾	LAMA/LABA vs. LABA または LAMA (試験期間 2~62 週 間)	呼吸困難	SMD 0.10 (95% CI 0.07~0.13, $p < 0.00001$, $\chi^2 p = 0.44$, $I^2 = 0\%$)
		入院	リスク比 0.89 (95% CI 0.82~0.97, $p = 0.01$, $\chi^2 p = 0.58$, $I^2 = 0\%$)
		AECOPD	リスク比 0.80 (95% CI 0.69~0.92, $p = 0.002$, $\chi^2 p < 0.001$, $I^2 = 88\%$)
		健康関連 QoL	SMD -0.13 (95% CI -0.16~-0.10, $p < 0.00001$, $\chi^2 p = 0.67$, $I^2 = 0\%$)
		治療に関連する AE	リスク比 0.99 (95% CI 0.97~1.01, $p = 0.34$, $\chi^2 p = 0.72$, $I^2 = 0\%$)
		肺炎の発現率	リスク比 1.07 (95% CI 0.93~1.23, $p = 0.36$, $\chi^2 p = 0.62$, $I^2 = 0\%$)
		全死亡	リスク比 0.92 (95% CI 0.76~1.13, $p = 0.44$, $\chi^2 p = 0.99$, $I^2 = 0\%$)
		FEV ₁ (L)	MD 0.08 (95% CI 0.06~0.09, $p < 0.00001$, $\chi^2 p < 0.0001$, $I^2 = 98\%$)
Rodrigo Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 ³⁵⁾	LAMA/LABA vs. LAMA または ICS/ LABA (試験期間 12~64 週間)	トラフ FEV ₁ (24~26 週 間後のベースラインか らの変化量, L)	Vs. LAMA: MD 0.07 (95% CI 0.05~0.08, $p < 0.0001$, $I^2 = 56\%$) Vs. ICS/LABA: MD 0.06 (95% CI 0.00~0.12, $p = 0.04$, $I^2 = 90\%$)
		TDI 総スコア (24~26 週間後のベースライン からの変化量)	Vs. LAMA: MD 0.29 (95% CI 0.12~0.46, $p = 0.0006$, $I^2 = 0\%$)
			Vs. ICS/LABA: MD 0.33 (95% CI -0.28~0.95, $p = 0.29$, $I^2 = 0\%$)
		SGRQ スコア (24~26 週間後のベースライン からの変化量)	Vs. LAMA: MD -1.34 (95% CI -1.94~-0.75, $p < 0.0001$, $I^2 = 0\%$)
			Vs. ICS/LABA: MD -1.13 (95% CI -1.78~-0.48, $p = 0.0006$, $I^2 = 0\%$)
		中等度/重度の増悪	Vs. ICS/LABA: リスク比 0.82 (95% CI 0.75~0.91, $p < 0.0001$, $I^2 = 6\%$)
		全 AE	Vs. LAMA: 相対リスク 1.00 (95% CI 0.98~1.02, $p = 0.95$, $I^2 = 0\%$)
			Vs. ICS/LABA: 相対リスク 0.94 (95% CI 0.89~0.99, $p = 0.02$, $I^2 = 23\%$)
		肺炎	Vs. LAMA: 相対リスク 1.04 (95% CI 0.78~1.38, $p = 0.79$, $I^2 = 0\%$)
			Vs. ICS/LABA: 相対リスク 0.59 (95% CI 0.43~0.81, $p = 0.001$, $I^2 = 0\%$)

^a 筆頭著者名, 雑誌名, 出版年, 文献番号で示す。

AE: 有害事象, AECOPD: COPD の急性増悪, CI: 信頼区間, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV₁: 1 秒量, ICS: 吸入コ
ルチコステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MD: 平均差, QoL: 生活の質,
SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, SMD: 標準化平均差, TDI: Transitional Dyspnea Index

別表 1 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法と比較したメタアナリシス (3)

参考文献 ^a	比較	転帰	結果
Calzetta Eur Respir Rev 2017 ³⁶⁾	LAMA/LABA vs. LABA または LAMA	トラフ FEV ₁ , SGRQ スコア, TDI スコア (3, 6 および 12 ヶ月)	LAMA/LABA はいずれの時点においてもトラフ FEV ₁ , SGRQ および TDI に関して最善の治療法である確率が最も高いことが常に示され (全体で 98.67%), SUCRA によって確認された (全体で 99.28%)。LAMA および LABA のランクは 2 位および 3 位であった
Calzetta Respir Med 2017 ³⁸⁾	LAMA/LABA vs. LABA または LAMA (試験期間 2~12 週間)	耐久時間	LAMA/LABA: SUCRA 解析で最善の治療法である確率が最も高く (100%), 次いで LAMA (66%) および LABA (32%) であった
		最大吸気量	LAMA/LABA: SUCRA 解析で最善の治療法である確率が最も高く (100%), 次いで LAMA (64%) および LABA (36%) であった
Aziz Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018 ⁴⁰⁾	LAMA/LABA vs. SAMA, LAMA, ICS/LABA	FEV ₁ (12~24 週間)	LAMA/LABA が最高位 (SUCRA 値 64.5%~97.6%)
		TDI スコア (12~24 週間)	LAMA/LABA が最高位 (SUCRA 値 53.5%~97.8%)
		SGRQ スコア (12~24 週間)	LAMA/LABA が最高位 (SUCRA 値 60.6%~93.1%)
		AE (12~24 週間)	LAMA/LABA が最高位 (SUCRA 値 33.7%~83.9%)
Miravittles Respir Res 2017 ⁵⁶⁾	LAMA/LABA vs. LAMA, LABA また は ICS/LABA (試験 期間 6~52 週間)	FEV ₁ (12 週間)	トラフ FEV ₁ が LAMA (MD 0.06 [95% CI 0.04~0.07], I ² =33%) または LABA (MD 0.09 [95% CI 0.07~0.10], I ² =0%) と比較して有意に高かった。いずれも $p < 0.00001$
		TDI スコアのベースラインからの変化量	TDI が LAMA と比較して有意に改善 (MD 0.44 [95% CI 0.22~0.65], $p < 0.0001$, I ² =0%)
		SGRQ スコアのベースラインからの変化量	SGRQ が LAMA と比較して有意に改善 (MD -1.56 [95% CI -2.41~-0.71], $p = 0.0003$, I ² =0%)
		AE	LAMA または LABA と比較した時に有意差なし (リスク比 0.99 [95% CI 0.96~1.02], $p = 0.57$, I ² =0%)

^a 筆頭著者名, 雑誌名, 出版年, 文献番号で示す。

AE: 有害事象, CI: 信頼区間, FEV₁: 1 秒量, ICS: 吸入コルチコステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MD: 平均差, SAMA: 短時間作用性抗コリン薬, SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, SUCRA: 累積順位曲線下面積, TDI: Transitional Dyspnea Index

別表 1 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法と比較したメタアナリシス (4)

参考文献 ^a	比較	転帰	結果
Cazzola Eur Respir J 2018 ⁶⁶⁾	LAMA/LABA vs. LAMA, LABA また は LAMA/LABA/ ICS (投与期間 2~ 52 週間)	AECOPD リスク	LAMA/LABA/ICS の LAMA/LABA に対する相対リスク : 0.86 (95% CI 0.75~0.99), I^2 (3 剤 vs. 2 剤) : 98%, $p < 0.01$ SUCRA (最高~最低) : LAMA/LABA/ICS 0.99, LAMA/LABA 0.39, LAMA または LABA 0.12
		FEV ₁ のベースラインか らの変化量	LAMA/LABA/ICS vs. LAMA/LABA : MD 38.05 (95% CI 22.06~ 54.04), I^2 (3 剤 vs. 2 剤) : 45%, $p = 0.13$ SUCRA (最高~最低) : LAMA/LABA/ICS 1.00, LAMA/LABA 0.50, LAMA または LABA 0.00
		肺炎リスク	LAMA/LABA/ICS の LAMA/LABA に対する相対リスク : 1.31 (95% CI 0.97~1.76), I^2 (3 剤 vs. 2 剤) : 47%, $p = 0.11$ SUCRA (最高~最低) : LAMA/LABA 0.73, LAMA または LABA 0.65, LAMA/LABA/ICS 0.12
		有効性・安全性の全体的な 加重平均	SUCRA (最高~最低) : LAMA/LABA 0.59, LAMA/LABA/ICS 0.56, LAMA または LABA 0.36
Calzetta Expert Rev Respir Med 2021 ⁹⁰⁾	LAMA/LABA/ICS vs. LAMA/LABA ま たは ICS/LABA (す べて固定用量配合 剤) (投与期間 24~ 52 週間)	中等度~重度の AECOPD	SUCRA(最高~最低) : LAMA/LABA/ICS 0.99, ICS/LABA 0.51, LAMA/LABA 0.01
		FEV ₁	SUCRA (最高~最低) : LAMA/LABA/ICS 0.98, LAMA/LABA 0.51, ICS/LABA 0.02
		肺炎	SUCRA (最高~最低) : LAMA/LABA 0.99, ICS/LABA 0.36, LAMA/LABA/ICS 0.15
Koarai Respir Investig 2022 ⁶⁹⁾	LAMA/LABA vs. LAMA/LABA/ICS	増悪 (24~52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較して増悪回数が有意 に減少 (率比 0.56, 95% CI 0.38~0.85, $p = 0.006$, $I^2 = 16\%$)
		SGRQ スコア (24~52 週間)	SGRQ スコアのベースラインからの変化量に LAMA/LABA/ICS と LAMA/LABA で差は認められなかった (MD -1.38, 95% CI -3.25~0.49, $p = 0.15$, $I^2 = 0\%$)
		トラフ FEV ₁ (24~52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較してトラフ FEV ₁ が有 意に増加したが (MD 0.04, 95% CI 0.01~0.07, $p = 0.01$, $I^2 =$ 0%), その差は 0.05~0.10 L の MCID 未満であった
		AE (52 週間)	総 AE 件数に LAMA/LABA/ICS と LAMA/LABA で差は認めら れなかった (OR 1.07, 95% CI 0.68~1.67, $p = 0.77$, $I^2 = 0\%$)
		肺炎 (52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較して肺炎イベントが 有意に増加 (OR 3.38, 95% CI 1.58~7.22, $p = 0.002$, $I^2 = 0\%$)
		死亡率 (52 週間)	LAMA/LABA/ICS と LAMA/LABA で死亡率に有意差なし (OR 2.91, 95% CI 0.47~18.05, $p = 0.25$, $I^2 = 0\%$)

^a 筆頭著者名, 雑誌名, 出版年, 文献番号で示す。

AE : 有害事象, AECOPD : COPD の急性増悪, CI : 信頼区間, COPD : 慢性閉塞性肺疾患, FEV₁ : 1 秒量, ICS : 吸入コ
ルチコステロイド, LABA : 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA : 長時間作用性抗コリン薬, MCID : 臨床的に意義のある最小
差, MD : 平均差, OR : オッズ比, SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire, SUCRA : 累積順位曲線下面積

別表 1 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法と比較したメタアナリシス (5)

参考文献 ^a	比較	転帰	結果
Zheng The BMJ 2018 ⁷⁰⁾	LAMA/LABA/ICS vs. LAMA/LABA	中等度～重度の増悪 (52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較して中等度または重度の増悪率が有意に低下 (率比 0.78, 95% CI 0.70～0.88, $p=0$, $I^2=46.3$)
		全死亡 (52 週間)	全死亡率に有意差なし (リスク比 0.77, 95% CI 0.58～1.03, $p=0.07$, $I^2=0$)
		トラフ FEV ₁ (L) (52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較してトラフ FEV ₁ が有意に改善 (MD 0.04, 95% CI 0.02～0.07, $p=0$, $I^2=27.1$)
		AE (52 週間)	AE に有意差なし (リスク比 1.00, 95% CI 0.93～1.08, $p=0.98$, $I^2=58.3$)
		肺炎イベント (52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較して肺炎の発現率が有意に上昇 (リスク比 1.53, 95% CI 1.25～1.87, $p=0$, $I^2=19.7$)
		SGRQ スコア (52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較して SGRQ スコアが有意に改善 (MD -1.81, 95% CI -2.57～-1.04, $p=0$, $I^2=0$)
Koarai Respir Res 2021 ⁶⁷⁾	LAMA/LABA/ICS vs. LAMA/LABA	増悪 (24～52 週間)	LAMA/LABA/ICS で LAMA/LABA と比較して増悪が有意に減少 (率比 0.73, 95% CI 0.64～0.83, $p<0.00001$, $I^2=78\%$)
		SGRQ スコア (24～52 週間)	LAMA/LABA/ICS で SGRQ スコアのベースラインからの変化量が有意に改善したが (MD -1.71, 95% CI -2.27～-0.92, $p<0.00001$, $I^2=0\%$), その差は -4.0 の MCID 未満であった
		TDI スコア (24～52 週間)	LAMA/LABA/ICS で TDI スコアのベースラインからの変化量が有意に改善したが (MD 0.33, 95% CI 0.18～0.48, $p<0.00001$, $I^2=6\%$), その差は 1.0 の MCID 未満であった
		トラフ FEV ₁ (24～52 週間)	LAMA/LABA/ICS でトラフ FEV ₁ が有意に増加したが (MD 0.04, 95% CI 0.01～0.07, $p=0.02$, $I^2=86\%$), その差は 0.05～0.10 L の MCID 未満であった
		AE (52 週間)	総 AE 件数に LAMA/LABA/ICS と LAMA/LABA で差は認められなかった (OR 1.03, 95% CI 0.93～1.15, $p=0.58$, $I^2=34\%$)
		肺炎イベント (52 週間)	LAMA/LABA/ICS で肺炎イベントが有意に減少 (OR 1.52, 95% CI 1.16～2.00, $p=0.003$, $I^2=32\%$)
		死亡率 (52 週間)	発生率は低いが, LAMA/LABA/ICS での頻度が有意に低かった (OR 0.66, 95% CI 0.50～0.87, $p=0.003$, $I^2=0\%$)

^a 筆頭著者名, 雑誌名, 出版年, 文献番号で示す。

AE: 有害事象, CI: 信頼区間, FEV₁: 1 秒量, ICS: 吸入コルチコステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MCID: 臨床的に意義のある最小差, MD: 平均差, OR: オッズ比, SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire, TDI: Transitional Dyspnea Index

別表 1 LAMA/LABA と単剤療法, ICS/LABA または 3 剤併用療法と比較したメタアナリシス (6)

参考文献 ^a	比較	転帰	結果
Mammen Annals ATS 2020b ⁶⁸⁾	LAMA/LABA/ICS vs. LAMA/LABA	AECOPD (24~52 週間)	率比 0.71 (95% CI 0.59~0.86, $p=0.0003$, $I^2=78\%$)
		肺炎 (24~52 週間)	リスク比 1.41 (95% CI 1.05~1.89, $p=0.02$, $I^2=28\%$)
		呼吸困難 (14~52 週間)	MD 0.09 (95% CI -0.01~0.19, $p=0.09$, $I^2=0\%$)
		死亡率 (24~52 週間)	リスク比 0.73 (95% CI 0.53~1.02, $p=0.06$, $I^2=0\%$)
		治療下で発現した AE (24~52 週間)	リスク比 1.01 (95% CI 0.94~1.09, $p=0.78$, $I^2=51\%$)
Lee PloS Med 2019 ⁷⁴⁾	LAMA/LABA/ICS vs. LAMA/LABA (試験期間 12~72 週間)	気管支拡張剤投与後の FEV ₁ の予測値に対する 割合 (%)	SUCRA (最高~最低): LAMA/LABA/ICS 0.958, LABA/ICS 0.777, LABA 0.539, LAMA/LABA 0.407, ICS 0.340, プラセボ 0.244, LAMA 0.235
		過去 1 年間の総増悪率 (%)	SUCRA (最高~最低): LAMA/LABA/ICS 0.973, ICS 0.697, LABA/ICS 0.688, LAMA/LABA 0.446, LABA 0.359, LAMA 0.203, プラセボ 0.134
		mMRC スケール	SUCRA (最高~最低): LAMA 0.775, LAMA/LABA/ICS 0.668, LAMA/LABA 0.525, ICS 0.451, プラセボ 0.430, ICS/LABA 0.419, LABA 0.233
		回復率 (%)	SUCRA (最高~最低): LAMA/LABA/ICS 0.855, ICS/LABA 0.726, LAMA/LABA 0.553, LABA 0.473, ICS 0.466, LAMA 0.262, プラセボ 0.164

^a 筆頭著者名, 雑誌名, 出版年, 文献番号で示す。

AE: 有害事象, AECOPD: COPD の急性増悪, CI: 信頼区間, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV₁: 1 秒量, ICS: 吸入コルチコステロイド, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, MD: 平均差, mMRC: modified Medical Research Council, SUCRA: 累積順位曲線下面積