

Topics 7

新しい治療薬の位置付けと
使い方

内田 章文 / 町田健太朗 / 井上 博雅

要旨：安定期の慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）の薬物療法では、気管支拡張薬が中心的な役割を担っている。最近、新規の長時間作用性 β_2 刺激薬や新規の長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬が臨床で使用可能となり、また両者の配合薬も開発されている。これらの新規治療薬は、より即効性で優れた気管支拡張効果、症状やQOLの改善、増悪の抑制効果が示されている。今後は、生命予後や呼吸機能の経年的低下に対する効果を検証する大規模研究が期待される。

キーワード：長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、
長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）、
LABA/LAMA 配合薬
Long-acting β_2 agonist (LABA),
Long-acting muscarinic antagonist (LAMA),
LABA/LAMA combination

連絡先：井上 博雅
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学
(E-mail: inoue-pulm@umin.net)

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は、予防と治療が可能な疾患であり、禁煙、感染症に対するワクチン接種、薬物療法、呼吸リハビリテーション、栄養管理、全身併存症と肺合併症への対応など、包括的なアプローチが重要である。近年、大規模臨床試験において、薬物介入が呼吸機能、QOL や運動耐容能を改善、増悪の頻度を抑制し、生命予後を改善する可能性が示されており、安定期 COPD の管理において、薬物療法が重要な役割を担っている。

安定期 COPD に使用される薬剤として、気管支拡張薬、吸入ステロイド (ICS)、喀痰調整薬などがあるが、その中心は長時間作用性気管支拡張薬である。最近、即効性で 1 日 1~2 回吸入投与の長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA) や、新規の長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) が臨床で使用可能となり、また両者の配合薬も開発されている。

本稿では、これらの新規の長時間作用性吸入気管支拡張薬について、これまで報告されているエビデンスに基づき、その特徴および治療における位置付けと使い方について概説する。

新規治療薬

1. 長時間作用性 β_2 受容体刺激薬 (LABA)

β_2 受容体刺激薬は、気道平滑筋の細胞膜に存在する β_2 受容体に作用することで効果を発揮する (図 1)¹⁾。長い疎水性の側鎖が β_2 受容体の非活性部位に強く結合し、親水性部分が受容体の活性部位と長時間にわたり遊離・再結合を繰り返すことで、長時間作用が持続する β_2 刺激薬を LABA という。従来使用されてきた LABA は、1 日 2 回吸入のドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) 製剤であるサルメテロール (salmeterol) や貼付薬のツロブテロール (tulobuterol) であった。近年、より即効性で気管支拡張効果が強力な新規 LABA が開発されてきており、24 時間以上の長時間の気管支拡張効果を有する LABA を ultra-LABA とよぶ場合もある。

1) インダカテロール (indacaterol)

indacaterol は、 β_2 受容体に対して高い選択性をもち、

気管支拡張作用の発現時間は非常に早く、作用持続時間も非常に長いことが報告されている。indacaterol は、 β_2 受容体が多く発現しているラフト脂質に対しての親和性が高いため、細胞膜内に長時間とどまることができ、気管支拡張作用が持続すると考えられる。半減期は 49.1 ± 17.3 時間であり、1 日 1 回吸入で長時間安定した気管支拡張作用を発揮する。2011 年に臨床で使用可能となり、2014 年 1 月現在、我が国で承認されている唯一の ultra-LABA である。

salmeterol との比較では、中等症~重症の COPD 患者を対象とした INLIGHT-2 試験で、indacaterol 150 μg (1 日 1 回) は salmeterol 50 μg (1 日 2 回) と比べて 12 週後のトラフ FEV₁ において有意に高い気管支拡張効果を示し、St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) と息切れの指標である Transition Dyspnea Index (TDI) も indacaterol 群で有意に改善している²⁾。ホルモテロール (formoterol) との比較では、中等症~重症の COPD 患者を対象に indacaterol 300 μg , 600 μg , formoterol 12 μg (1 日 2 回)、placebo を比較した INVOLVE 試験で、indacaterol は formoterol と比較して 12 週後のトラフ FEV₁ において有意に高い気管支拡張効果を示し、TDI も有意に改善した。52 週後においても、indacaterol は formoterol と比較して有意に強い気管支拡張効果を示したが、TDI は indacaterol 群と formoterol 群で有意差を認めていない³⁾。52 週間の増悪頻度も、indacaterol 群、formoterol 群とも placebo との有意差はみられたが、実薬投与群間での有意差を認めていない。

チオトロピウム (tiotropium) との比較では、中等症~重症の COPD 患者を対象とした、indacaterol 150 μg , tiotropium 18 μg を比較した INTENSITY 試験で、12 週後のトラフ FEV₁ において、indacaterol の tiotropium に対する非劣性が検証された (図 2A)。また副次評価項目である 12 週後の SGRQ および TDI は、indacaterol 群で有意に改善していた⁴⁾。増悪歴のある重症の COPD 患者を対象とした、indacaterol 150 μg , tiotropium 18 μg を比較した INVIGORATE 試験では、12 週後のトラフ FEV₁ において、indacaterol の tiotropium に対する非劣性が証明された (図 3A)。増悪については、年間増悪率 (indacaterol 0.79, tiotropium 0.61, HR 1.29, 片側 95%CI 下限値 1.44, 非劣性基準 1.12) で非劣性は証明されず、中等症~重症の初回増悪までの期間は tiotropium 群が有意に長かった (図 3B)⁵⁾。

吸入デバイスは、吸入抵抗が低いブリーズヘラーを用

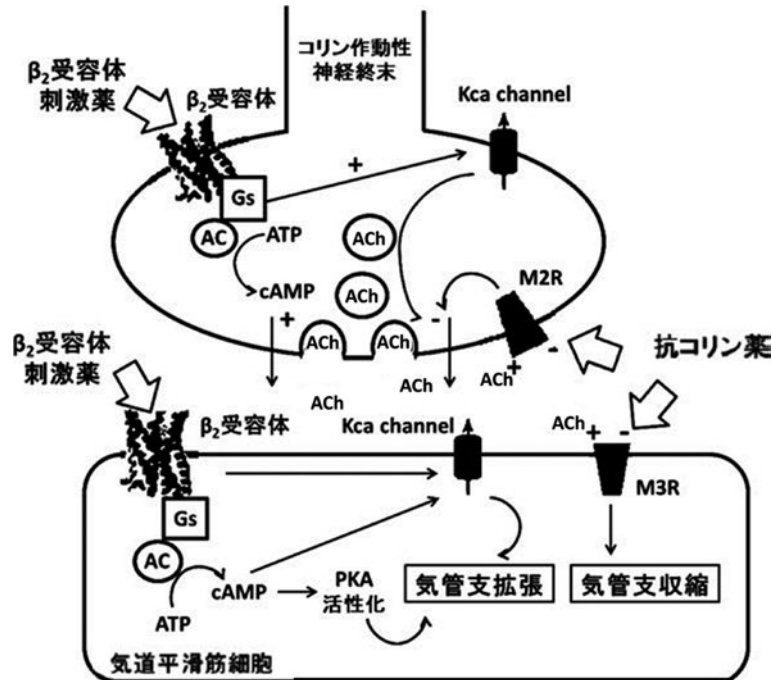


図1 気管支拡張薬の作用メカニズム。β₂受容体刺激薬は、気道平滑筋細胞のβ₂受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼの活性化、細胞内cAMP濃度上昇、プロテインキナーゼA活性化を介して、気道平滑筋を弛緩させる。一方で、コリン作動性神経終末に存在するβ₂受容体を介して、Ca依存性Kチャンネルに作用し神経終末からのAChの分泌を抑制する。抗コリン薬は、気道平滑筋細胞のM3受容体へのAChの結合に拮抗し、AChによる気道収縮を抑制する。M2R：ムスカリンM2受容体、M3R：ムスカリンM3受容体、ACh：アセチルコリン、Gs：Gs蛋白、AC：アデニル酸シクラーゼ、PKA：プロテインキナーゼA、Kca channel：Ca依存性Kチャンネル。

(Cazzolaら¹⁾より改変)

いており、吸気力の低下したCOPD患者でも十分な吸気速度が得られると考えられるが、薬剤の入ったカプセルを充填させる必要がある。indacaterolは、薬剤吸入後5分以内に発現する咳嗽を認める例があることがわかっている。

2) formoterol

formoterolは吸入ステロイドとの配合薬としてすでに喘息治療に使用されていたが、2012年に単剤でCOPDに適応を取得した。1日2回吸入投与のLABAで、salmeterolに比べて気管支拡張効果の発現が早く、強力である。他のLABAと同様に、COPD増悪の頻度も低下させる。

formoterolは吸入器具であるタービュヘイラーに充填されており、操作が簡便であり利便性は高い。

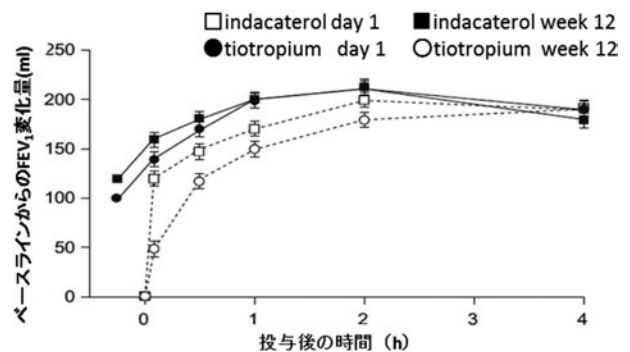


図2 indacaterol, tiotropium投与後の1日目・12週後のFEV₁の経時的変化。12週後のFEV₁の改善は、indacaterolとtiotropiumで同等であった。

(Buhlら⁴⁾より改変)

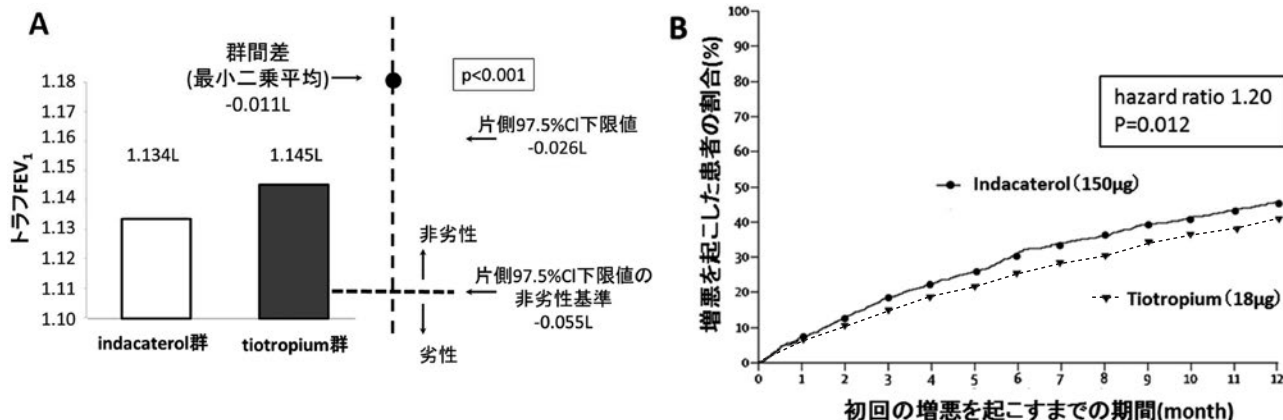


図3 (A)indacaterol・tiotropium投与12週間後のトラフFEV₁値。indacaterolのtiotropiumに対する非劣性が示されている。(B)初回中等症から重症増悪を起こすまでの期間。indacaterol群と比較してtiotropium群では、初回増悪を起こすまでの期間が有意に長かった。しかし、両群ともに増悪の発症割合が少なく、臨床的な重要性は不明確である。(Decramerら⁵⁾より改変)

3) 開発中の LABA

2014年1月時点で我が国では未承認であるが、複数のultra-LABAが開発されている。ビランテロール(vilanterol)は、β₂受容体に対する選択性が非常に高く、formoterolやindacaterolと同等の即効性を有する。中等症～重症のCOPD患者を対象としたplaceboとの二重盲検試験で、vilanterol群は、用量依存的に高い気管支拡張効果を示した⁶⁾。オロダテロール(olodaterol)は、β₂受容体のfull agonistで、formoterolと同等の即効性がある。中等症～重症のCOPD患者を対象としたplaceboとの二重盲検試験で、olodaterol群は、用量依存的に高い気管支拡張効果を示した⁷⁾。

4) 新規 LABA の臨床的位置付けと使い方

新規LABAのindacaterolは、これまでのCOPD治療の中心的薬剤であるLAMA tiotropiumと同等の気管支拡張効果を示し、息切れや健康関連QOLについてはLAMAよりも優れた効果をもつ可能性が示唆されている。安全性に関しては、死亡、心血管疾患、脳血管疾患に関連する重篤な有害事象の増加は認められていない。これらの結果から、日本呼吸器学会のCOPD診断と治療のためのガイドラインでも、COPD治療においてLABAはLAMAと同様に第一選択薬に位置付けられるようになった。COPDは高齢者に多いことから、前立腺肥大や緑内障を合併している例が比較的多くみられ、抗コリン薬の使用が困難な症例にはindacaterolが第一選択薬の一つになると考えられる。吸入時の咳嗽の問題

が少なく、操作が簡便なデバイスを用いたformoterolも、COPD治療におけるLABAの選択肢を広げている。

しかし、新規LABAの増悪抑制効果についての検討は不十分であり、息切れやQOLの改善効果とは逆に、増悪頻度はLAMAの方がより減少させる可能性もある。UPLIFT試験のような3～4年間という長期間の気管支拡張効果、安全性、死亡、呼吸機能の経年的変化への影響に関するデータも十分に得られておらず、今後の検討が必要である。

2. 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA)

気道平滑筋は迷走神経支配を受けており、神経終末から放出されるアセチルコリン(ACh)がM3ムスカリン受容体に結合すると、気道平滑筋が収縮する。抗コリン薬は、AChの受容体への結合に拮抗することで、気道平滑筋の収縮を抑制し、気管支拡張作用を発揮する(図1)。

1) グリコピロニウム (glycopyrronium)

2012年に臨床使用が可能となったglycopyrroniumは、*in vitro*でtiotropiumよりM3受容体選択性が高く、即効性であることが報告されている。

中等症～重症のCOPD患者を対象に、glycopyrronium 50μgとplaceboを二重盲検で、tiotropium 18μgとは非盲検で比較したGLOW-2試験では、glycopyrroniumはplaceboと比較して12週後のトラフFEV₁、52週後のSGRQ、26週後のTDI、初回増悪までの期間を有意に改善したが、tiotropiumとの比較では両群間に有意差は

認められなかった (図4)。投与5分後から3時間後までのFEV₁は、tiotropium群よりもglycopyrronium群で有意に高値であり、即効性であることが示されている⁸⁾。

2) 開発中のLAMA

2014年1月時点で我が国では未承認であるが、複数の新規LAMAが開発されている。アクリジニウム (aclidinium) は、非常に高いM3受容体選択性をもち、気管支拡張作用の発現はtiotropiumよりも早く、気管支拡張効果がtiotropiumと同等と報告されている。しかし、持続性が短いため、1日2回吸入で臨床試験中である。中等症～重症のCOPD患者を対象とした、tiotropium, placeboとの二重盲検試験で、15日後のFEV₁ AUC_{0-12h}やトラフFEV₁、ピークPEV₁においてaclidiniumはtiotropiumと同等であった。1日後のFEV₁ AUC_{0-12h}は、aclidinium群で良好な気管支拡張効果を示し、即効性が期待される⁹⁾。ウメクリジニウム (umeclidinium) は、高いM3受容体選択性をもち、中等症～重症のCOPD患者を対象とした、tiotropiumとの非盲検試験では、少数での検討ではあるものの、7日間投与後のトラフFEV₁はumeclidinium群で有意に改善していたと報告されている¹⁰⁾。

3) LAMAの臨床的位置付けと使い方

UPLIFT試験で、tiotropiumのDPIは4年間にわたり、呼吸機能やQOLを改善し、増悪の頻度を減少させ、死亡率も低下させる可能性が示されており、COPDの治療において、LAMAは第一選択薬と位置付けられている。一方、安全性に関するメタ解析において、tiotropiumのソフトミスト製剤 (soft mist inhaler : SMI) はplaceboと比べ死亡が多いと報告されていた。異なるデバイス間の安全性や有効性に対して検討した大規模臨床試験 (TIOSPIR試験) が2013年9月に発表された。6ヶ月以内の心筋梗塞、重度の心不全、不安定な不整脈などを除外した17,135人のCOPD患者を中間値2.3年間のフォローアップし、SMIはDPIと比較して死亡のリスクについては非劣性であったと報告されており¹¹⁾、tiotropium SMIは比較的 safely 投与できると考えられる。

glycopyrroniumの気管支拡張効果はtiotropiumと同等であるが、作用発現は早く、患者が治療効果を早期に実感できる可能性がある。既存の治療薬でコントロールの不十分な患者やLABAの使用が困難な例に対する新たな選択肢となりえると考えられる。

3. 配合薬

これまでの臨床試験において、単剤との比較で、異な

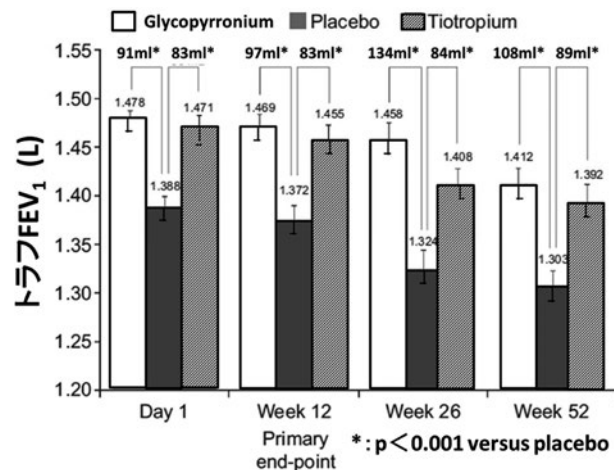


図4 glycopyrronium, tiotropium (非盲検) 投与後のトラフFEV₁の経時変化。glycopyrroniumはいずれの時点でも、placeboと比較して有意にトラフFEV₁を改善した。また、tiotropiumとは同等の気管支拡張効果であった。(Kerwinら⁸⁾より改変)

る機序の気管支拡張薬の併用は呼吸機能を明らかに有意に改善し、QOLの改善や増悪の抑制をもたらすことが報告されており、COPDに対する薬物療法で治療効果が不十分な場合には、単剤を増量することよりも多剤併用が推奨されている。しかし一方で、複数の薬剤の併用は、アドヒアランスの低下につながる可能性も指摘されている。高齢者の多いCOPD患者では、異なる複数のデバイスによる吸入方法の取得は困難な場合も多く、配合薬は1つのデバイスで薬剤の併用を実現できる利点がある。現時点で開発されている配合薬は、LABAとLAMAの配合薬およびLABAとICSの配合薬がある。

1) LABAとLAMAの配合薬

LABAはコリン作動性神経終末に存在するβ₂受容体に作用し、Achの遊離を抑制し、LAMAによる気道平滑筋の拡張作用を増強させる。また、LAMAによるM3受容体の拮抗作用は、LABAによって増加した気管支平滑筋内のcAMP濃度を保持する効果があり、LABAによる気道平滑筋の拡張作用を増強させる (図1)。そのため、LABAとLAMAの併用は相乗効果があると考えられている。

(1) QVA149 : indacaterolとglycopyrroniumの配合薬
QVA149は、indacaterolとglycopyrroniumの配合薬であり、2013年9月に承認された。

中等症～重症のCOPD患者を対象に、QVA149 : inda-

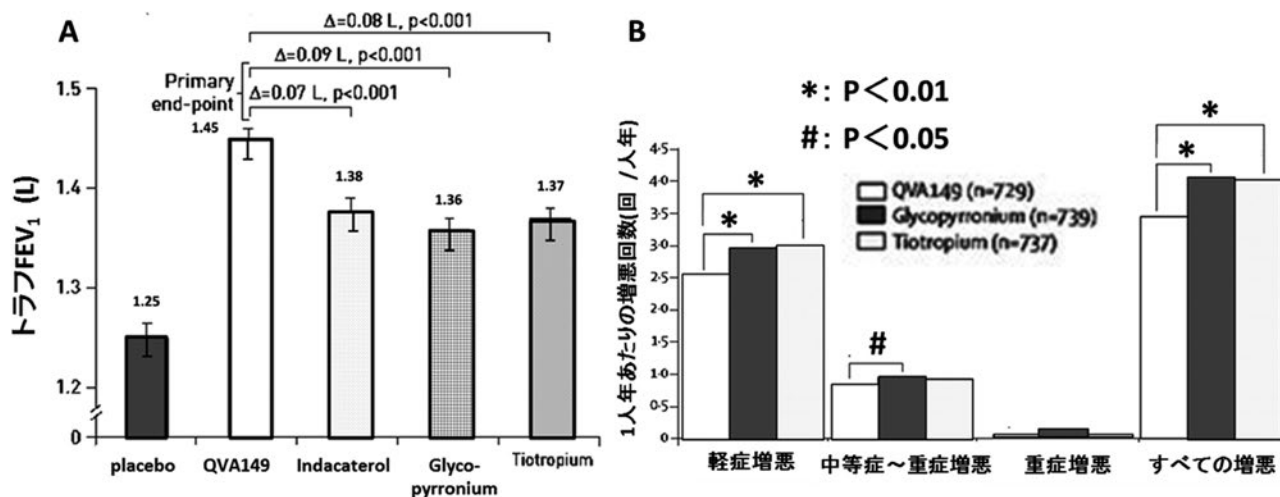


図5 (A) QVA149, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium (非盲検) 投与 26 週後のトラフ FEV₁. QVA149 は, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium と比較して投与 26 週後のトラフ FEV₁ を有意に改善した. (B) QVA149, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium (非盲検) 投与 64~76 週における COPD 増悪回数. QVA149 は, glycopyrronium, tiotropium と比較して, 全増悪回数を有意に減少させた. 重症度別の解析では, QVA149 は軽症と中等症の増悪回数は減少させたものの, 重症の増悪では有意差は認めなかった. (Wedzichara¹³⁾より改変)

caterol 110 µg/glycopyrronium 50 µg, indacaterol 150 µg, glycopyrronium 50 µg, placebo を二重盲検で, tiotropium 18 µg を非盲検で比較した SHINE 試験では, 26 週後のトラフ FEV₁ において, QVA149 が最も優れた気管支拡張効果を示している (図 5A)¹²⁾. また, 重症~最重症の COPD 患者を対象に, QVA149, indacaterol 150 µg, glycopyrronium 50 µg, 非盲検の tiotropium 18 µg を比較した SPARK 試験では, QVA149 の増悪抑制効果が最も高く (図 5B), QOL 改善も最も良好であった. また 64 週後のトラフ FEV₁ において, QVA149 が glycopyrronium, tiotropium と比較して, 有意に高い気管支拡張効果を示している¹³⁾.

QVA149 は, 気管支拡張効果や QOL 改善効果に優れ, 今後は単剤での治療効果が不十分な中等症~重症の COPD 治療の主体となることが予想される. しかし, 増悪の抑制効果に関してはまだデータが乏しく, 今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される.

(2) その他の LABA と LAMA の配合薬

2014 年 1 月時点で我が国では未承認であるが, その他の LABA と LAMA の合剤には, 1 日 1 回吸入の薬剤

として vilanterol と umeclidinium の配合薬, olodaterol と tiotropium の配合薬が, 1 日 2 回吸入の薬剤として formoterol と glycopyrronium の配合薬, formoterol と aclidinium の配合薬などがある. いずれの薬剤も単剤との比較では良好な気管支拡張効果を示しているが, 長期間投与後の QOL 改善効果や増悪抑制効果の検討はなく, 今後の比較試験が期待される.

2) LABA と ICS との配合薬

ICS と LABA の併用は, それぞれ単剤で使用するよりも, COPD 患者の呼吸機能・QOL を改善し, 増悪の頻度を低下させる. そのため, 増悪を繰り返す中等症以上の COPD や, COPD に喘息を合併したオーバーラップ症候群 (asthma-COPD overlap syndrome : ACOS) に, ICS 併用の有用性があると考えられている. しかし, ICS の追加は肺炎のリスクを増加させるとの報告もある. LABA/ICS 配合薬としては, これまで salmeterol/プロピオン酸フルチカゾン (fluticasone propionate) のみが COPD に対して適応があったが, formoterol/ブデソニド (budesonide) も 2012 年に COPD 適応が承認された. 最近のスウェーデンからの報告では, LABA/ICS 配合

薬の種類によって、肺炎や肺炎関連イベントのリスクに差があることも報告されている¹⁴⁾。

近年、シクレソニド (ciclesonide) や fluticasone furoate, モメタゾン (mometasone) のような長時間作用型の ICS が開発され, ultra-LABA との配合により, 1日1回吸入が可能となる。fluticasone furoate/vilanterol 配合薬については, 増悪歴のある COPD 患者を対象とした同配合薬と vilanterol 単剤を比較した二重盲検試験で, fluticasone furoate/vilanterol 配合薬群で中等症～重症の増悪発症が有意に抑制され, 中等症～重症の初回増悪までの期間も配合薬群で有意に長かったと報告されているが, 配合薬群では肺炎の頻度を若干上昇させることも示されており注意が必要である¹⁵⁾。fluticasone furoate/vilanterol の配合薬は, 我が国では 2013 年 12 月に喘息に対して発売された。欧米ではすでに COPD で承認されており, 日本でも適応追加のための試験がなされるものと予想される。

3) muscarinic-antagonist/ β_2 -agonist (MABA)

MABA とは, 薬理作用的に抗コリン薬と β_2 受容体刺激薬との両者の作用をもつ薬剤で, 配合薬とは異なり 1 つの薬剤が異なる機序に同時に作用することで気管支拡張作用を発揮する, 興味深い薬剤である。小規模の臨床試験ではあるが, GSK-961081 は, tiotropium と salmeterol の併用と比較した試験で, 14 日後のトラフ FEV₁ において同等の気管支拡張効果を示し, 初回投与後 15 分後の FEV₁ 改善効果は GSK-961081 群で優位であり, 即効性が期待されると報告された¹⁶⁾。MABA のメカニズムは十分に解明されていないが, 新規の気管支拡張薬として注目されている。

おわりに

以上のように, より長時間持続する吸入気管支拡張薬の開発が進み, 即効性で優れた気管支拡張効果も得られるようになってきた。ただし, これらの新規薬剤は, 長期間の気管支拡張効果, 安全性や増悪の抑制効果への影響などのエビデンスが十分には得られておらず, 今後の臨床試験による検討が望まれる。また, 新規 LABA と LAMA の配合薬は, アドヒアランスの向上も期待されると同時に, 単剤と比較して気管支拡張効果が大きく, 増悪の抑制効果も大きい可能性がある。今後, 呼吸機能の経年低下や生命予後に対する効果を検証する大規模試

験を期待したい。

COPD に対する気管支拡張薬の投与は, 患者ごとに薬剤の治療反応性を評価し, 重症度に応じて段階的に使用し, 副作用に注意しながら治療を継続することがガイドラインでも推奨されている。LAMA と LABA/ICS 配合薬の併用 (いわゆる triple therapy) により, 呼吸機能がさらに改善し増悪頻度が減少する可能性が高いが, その長期的な効果に関しては, さらなるデータの蓄積が必要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 内田章文: 研究費・助成金 (エーザイ), 奨学・寄付 (ノバルティス ファーマ, アステラス, 小野薬品, グラクソ・スミスクライン, ベーリンガーインゲルハイム), 町田健太郎: 研究費・助成金 (エーザイ), 奨学・寄付 (ノバルティス ファーマ, アステラス, 小野薬品, グラクソ・スミスクライン, ベーリンガーインゲルハイム), 井上博雅: 講演料 (アストラゼネカ, ベーリンガーインゲルハイム, MSD, グラクソ・スミスクライン, 第一三共, ノバルティス ファーマ, 杏林製薬), 研究費・助成金 (エーザイ), 奨学・寄付 (ノバルティス ファーマ, アステラス, 小野薬品, グラクソ・スミスクライン, ベーリンガーインゲルハイム)。

引用文献

- 1) Cazzola M, et al. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 257-67.
- 2) Kornmann O, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-9.
- 3) Dahl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-9.
- 4) Buhl R, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 797-803.
- 5) Decramer ML, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-33.
- 6) Hanania NA, et al. The efficacy and safety of the

- novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012; 142: 119-27.
- 7) van Noord JA, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel beta(2)-agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 666-72.
 - 8) Kerwin E, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-14.
 - 9) Fuhr R, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 mug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012; 141: 745-52.
 - 10) Church A, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 2.
 - 11) Wise RA, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491-501.
 - 12) Bateman ED, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484-94.
 - 13) Wedzicha JA, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
 - 14) Janson C, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346: f3306.
 - 15) Dransfield MT, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210-23.
 - 16) Bateman ED, et al. Pharmacodynamics of GSK961081, a bi-functional molecule, in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 581-7.

Abstract

Therapeutics of novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Akifumi Uchida, Kentaro Machida and Hiromasa Inoue

Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University

Inhaled bronchodilators are the mainstay of current treatments for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Ultra-long-acting β_2 agonist (ultra-LABA), which has a 24-h bronchodilating effect, rapid onset of action, and superior safety, is similar to tiotropium for the effect of bronchodilation. Ultra-LABA is one of the medicines of first choice for the treatment of COPD. New long-acting muscarinic antagonist (LAMA), which has the possibility of a greater effect for bronchodilation and a more-immediate effect than that of tiotropium, has been approved for marketing authorizations. The LABA/LAMA combination has also been developed and approved. These novel bronchodilators improve lung function, quality of life, and reduce exacerbations, and they may further improve prognosis and modify the long-term decline in lung function.