

原 著

軽症から中等症の気管支喘息患者における ブデソニド/ホルモテロール合剤発作時頓用療法の 従来療法に対する非劣性試験

—無作為化比較試験のネットワークメタ解析—

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (呼吸器アレルギー内科学部門)

²⁾ 昭和大学歯科病院内科クリニック

安藤 浩一^{1,2)} 田中 明彦¹⁾ 横江 琢也¹⁾

大西 司¹⁾ 井上 紳²⁾ 相良 博典^{*1)}

抄録：この研究の目的は、軽症から中等症の気管支喘息患者において、ブデソニド/ホルモテロール合剤発作時頓用療法の、従来の喘息療法に対する非劣性を検証することである。われわれは、軽症から中等症の気管支喘息患者において、喘息治療薬の定期吸入を行わないブデソニド/ホルモテロール合剤発作時頓用療法 (NON-REG+OD-BUD/FM 療法) の効果を、従来のブデソニドおよびブデソニド/ホルモテロール合剤定期吸入療法 (発作時に短時間作用型 β 2刺激剤を頓用使用), (REG-BUD+OD-SABA 療法, REG-BUD/FM+OD-SABA 療法) と比較をするために、無作為化比較試験のネットワークメタ解析を行った。主要評価項目は、喘息症状のコントロール状態とした。各治療群間において、効果量と、95%信頼区間が算出された。効果量は喘息コントロールの指標の平均差 (MD) で表された。各治療について、最良の治療である確率 (probability being the best treatment) および surface under the cumulative ranking (SUCRA) を算出し、各治療群で比較した。NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、REG-BUD+OD-SABA 療法、および REG-BUD/FM+OD-SABA 療法への非劣性は示されなかった (MD 0.06 ; 95% CI -0.26, 0.39, MD 0.15 ; 95% CI -0.03, 0.35)。最良の治療である確率は、NON-REG+OD-BUD/FM 療法, REG-BUD+OD-SABA 療法, および REG-BUD/FM+OD-SABA 療法において、それぞれ 5.5% 18.1% 76.4%であり、SUCRA は、0.2, 0.4, 0.9であった。軽症から中等症気管支喘息患者における NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、症状コントロールに対する効果は、従来療法と比べると限定的である可能性が示唆された。適応や患者選択については、慎重に検討されるべきと考えられた。

キーワード：ブデソニド、ホルモテロール、気管支喘息、ネットワークメタ解析、非劣性試験

ここ数十年の間における吸入ステロイド療法の地球規模での普及は、急性増悪により入院する気管支喘息患者を、全世界で大幅に軽減させることに成功した¹⁾。その抗炎症作用と喘息進展阻止効果から、吸入ステロイドの定期吸入療法は、2015年版の日本アレルギー学会喘息管理・治療ガイドラインにおいても、重症度にかかわらず第一選択とするよう推奨されている²⁾。

しかし、毎日の吸入ステロイド定期吸入療法に対して、十分なアドヒアランスが得られないことは、

喘息治療成功の大きな妨げになっている³⁾。

過去のいくつかの無作為化比較試験では、喘息治療薬の定期的吸入を行わない、ブデソニド/ホルモテロール合剤発作時頓用療法 (NON-REG+OD-BUD/FM 療法) の効果が検証されている^{4,5)}。この治療方法は、利便性が高いことから、アドヒアランス不良患者への高い忍容性が期待できると考えられている。そのため、近年注目を集めている治療方法である。しかし、NON-REG+OD-BUD/FM 療法の効果を検証した臨床試験の結果は試験間で異なって

*責任著者

おり、症状コントロールに対して効果的であるとする報告もある一方⁵⁾、逆に従来療法に対する劣勢が証明されたとする報告もある⁴⁾。そのため、NON-REG+OD-BUD/FM療法に対する見解は、いまだ十分定まっていない。

この研究の目的は、軽症から中等症の気管支喘息患者におけるNON-REG+OD-BUD/FM療法の、従来のブデソニドおよびブデソニド/ホルモテロール合剤定期吸入療法（発作時に短時間作用型 β 2刺激剤を頓用使用）、(REG-BUD+OD-SABA療法、およびREG-BUD/FM+OD-SABA療法)への非劣性を、無作為化比較試験のネットワークメタ解析を通じて検証することである。

研究方法

1. 文献の検索と組み入れ基準・除外基準

われわれは、PubMed, Scopus, Cochran libraryを、2016年8月まで検索した。オープンアクセスデータベースであり、網羅的な検索が可能であることから、われわれは、主にPubMedを用いて検索を行った。文献は組み入れ基準、すなわち、軽症から中等症の気管支喘息患者を対象とし、NON-REG+OD-BUD/FM療法、REG-BUD+OD-SABA療法、およびREG-BUD/FM+OD-SABA療法の効果を検証した無作為化比較試験である場合、試験への組み入れに適格と考えられた。検索式は以下のとおりである：“(((mild [Title/Abstract] OR mild to moderate [Title/Abstract]) OR moderate [Title/Abstract]) AND Randomized Controlled Trial [ptyp]) AND (((“asthma” [MeSH Terms] OR “asthma” [All Fields]) AND ((as-needed [Title] OR symptom-driven [Title]) OR on-demand [Title])) AND ((“budesonide” [MeSH Terms] OR “budesonide” [All Fields]) OR (“formoterol fumarate” [MeSH Terms] OR (“formoterol” [All Fields] AND “fumarate” [All Fields]) OR “formoterol fumarate” [All Fields] OR “formoterol” [All Fields]))) AND (Randomized Controlled Trial [ptyp])” (検索式①)。

Scopusは、PubMedにて十分網羅的に文献が検索されているかどうか確認するために使用された。Cochran-library データベースは参考文献リストを検索するために使用した。

喘息の症状コントロールが評価項目に含まれていない研究や、英語以外の文献、症例報告、比較群をもたない試験は除外された。また、12歳以下の患者が対象として含まれる研究は除外された。これは、小児喘息の基準に該当する患者群であるためである。

2. 組み入れ研究の評価

組み入れ研究の方法論的評価はJadad scoreを用いて解析した。これは、無作為化、盲見化、中断の3つの項目を評価し、5点満点で無作為化比較試験の質を評価するものである⁶⁾。

3. 統計学的解析

われわれは、NON-REG+OD-BUD/FM療法の、REG-BUD+OD-SABA療法、およびREG-BUD/FM+OD-SABA療法への非劣性を検証するために、Whiteらが提唱した標準的な方法⁷⁾に従って、ネットワークメタ解析を行った。この方法は、多変量メタアナリシスの枠組みのもとでの頻度論的な解析方法である。

結果は、効果量とその95%信頼区間を用いて表された。効果量は、REG-BUD+OD-SABA療法、およびREG-BUD/FM+OD-SABA療法における、NON-REG+OD-BUD/FM療法に対する、喘息コントロールの指標の平均差(MD)で表された。非劣性の基準は、推定された効果量の95%信頼区間の上限が、0.1を超えないことと定義された。これは、過去の臨床試験において、ACQスコア、症状スコアの変化の有意な変化の基準が、0.1から0.5の範囲に設定されていること、無症状日数割合などの変化率の非劣勢マージンは、慣習的に10%が採用されることから設定された。

統計学的解析は、the STATA version 14.0 (Stata Corp, College Station, TX) software programsを用いて行った。

4. 治療効果の順位の推定

ネットワークメタ解析の利点のうちの一つは、各治療方法の治療効果について、その順位を推定することが可能なことである。そのため、われわれは、最良の治療方法を検索するだけでなく、治療効果が2番目、3番目というように順位付けをすることができる。

われわれは、また、surface under the cumulative ranking (SUCRA)を使用した。これは、順位曲線

の下の部分の面積の比率であり、理想的な治療法の治療効果に対する効果の比率を表している。すなわち、SUCRA が大きいことは、より治療効果が大きいことを表している^{7,8)}。

5. 不一致性試験

ネットワークメタ解析は、各臨床試験の一致性が保たれていることを前提として、遂行が可能となる。直接比較と間接比較の差は、inconsistency factor (IF) として表される。われわれは、この解析における IF, 95%信頼区間, P 値を算出し、不一致性について評価を行った。95%信頼区間の下限が、0 に達しない場合は、統計学的に有意な不一致性が存在すると評価された^{7,8)}。

6. Comparison-adjusted funnel plot

各臨床試験の効果量の差の有意性について検証するために、Comparison-adjusted funnel plots が作成された。散布図が視覚的に非対称を呈した場合に、統計学的に有意な効果量の差が存在するとした^{7,8)}。

結 果

1. 検索結果と組入れ研究

組入れ研究選択の過程を図1に示す。検索式①により、11の文献がデータベースから抽出された。すべて英語文献であった。そのうち、6文献は、喘息の症状コントロールがアウトカムに含まれていなかった。また、ブデソニドおよびブデソニド/ホルモテロール合剤が研究対象に含まれていない3文献も検索式により抽出されたため、除外した。残り2文献には、12歳以下の対象患者は含まれなかった。また、症例報告や比較群を持たない文献は抽出されなかった。さらに2文献が参考文献から追加された。Scopus の検索からは、適格な文献は追加されなかった。最終的に4文献がこのネットワークメタ解析に含まれた^{4,5,9,10)} (図1)。

表1に組み入れ研究の概要を示す。このうち、NON-REG+OD-BUD/FM 療法は2試験に、REG-BUD+OD-SABA 療法は3試験に、REG-BUD/FM+OD-SABA 療法は2試験にそれぞれ比較群に含まれていた。喘息の症状コントロールに用いられた指標は、各試験間で異なっていた。用いられていた喘息コントロールの指標は、ACQ5 スコアの治療前後での変化、ACQ6 スコアの治療前後での変化、日中の喘息スコアの治療前後での変化、無症状日数

割合であった。組み入れられた研究の比較・関係を表すネットワークマップを図2に示す。

各比較群の平均年齢は、文献に記載がある範囲内では、18歳から45.8歳であり、各試験の研究期間は、6週から1年であった。Jadad スコアは、1つ

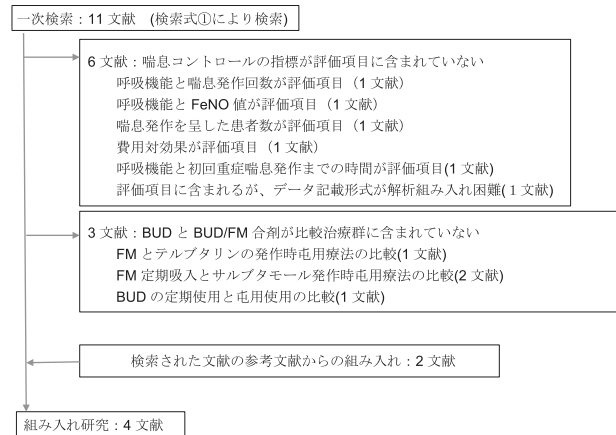


図1 文献の検索過程

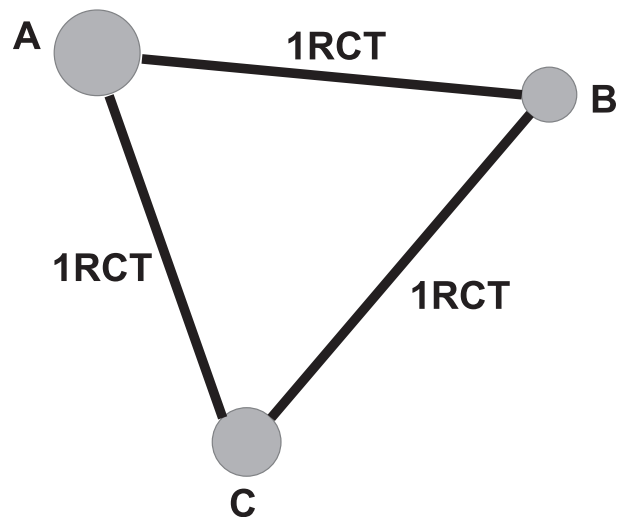


図2 組み入れられた研究の対比を表すネットワークマップ

円をつなぐ線の太さは、組み入れ研究の数を示している。円の大きさは、各治療群の総サンプル数 (患者数) を示している。A: NON-REG+OD-BUD/FM 療法 (喘息治療薬定期吸入を行わず、発作時にブデソニド/ホルモテロール合剤を頓用使用) 群; B: REG-BUD+OD-SABA 療法 (ブデソニド定期吸入療法に加え、発作時に短時間作用性β2 刺激剤を頓用使用) 群; C: REG-BUD/FM+OD-SABA 療法 (ブデソニド/ホルモテロール合剤定期吸入療法に加え、発作時に短時間作用性β2 刺激剤を頓用使用) 群

表 1 組み入れ 4 研究の概要

文献	研究デザイン	治療群	N (男性 / 女性)	平均年齢 (歳)	喘息 重症度	研究期間	治療内容の詳細	Jadad スコア
Wallinら ⁹⁾ 1999	無作為化 比較試験 (3群比較)	REG-FM+OD-SABA	21 (NM/NM)			9 週 (2~4 週の 準備期間後)	ホルモテロール 24 µg 1 日 2 回に加え、発作時テル ブタリンもしくはサルブタモールを頓用使用	3
		REG-BUD+OD-SABA	21 (NM/NM)	NM (18-49)	軽症		ブデソニド 400 µg 1 日 2 回に加え、発作時テルブタ リンもしくはサルブタモールを頓用使用	
		NON-REG+OD-SABA	22 (NM/NM)				プラセボ 1 日 2 回に加え、発作時テルブタリンもし くはサルブタモールを頓用使用	
Kunaら ¹⁰⁾ 2006	無作為化 比較試験 (3群比較)	REG-BUD/FM+OD-SABA	202 (81/121)	45.8		12 週間 (2 週の準備 期間後)	ブデソニド / ホルモテロール, 80 µg/4.5 µg 1 日 1 回 1 回 2 吸入に加え、発作時にテルブタリンもしく はその他の短時間作用性 beta-2 刺激薬を頓用使用	4
		REG-BUD/FM+OD-SABA	207 (78/129)	43.9	軽症から 中等症		ブデソニド / ホルモテロール, 80 µg/4.5 µg 1 日 2 回 1 回 1 吸入に加え、発作時にテルブタリンもしく はその他の短時間作用性 beta-2 刺激薬を頓用使用	
		REG-BUD+OD-SABA	207 (91/116)	45.1			ブデソニド 200 µg 1 日 1 回 1 吸入に加え、発作 時にテルブタリンもしくはその他の短時間作用型 beta-2 刺激薬を頓用使用	
Lazarinisら ⁵⁾ 2014	無作為化 比較試験 (3群比較)	NON-REG+OD-BUD/FM	23 (9/14)	31		6 週	プラセボ 1 日 1 回に加え、発作時にブデソニド / ホ ルモテロール合剤 200 µg/6.0 µg 頓用使用	4
		NON-REG+OD-SABA	22 (16/6)	28	軽症		プラセボ 1 日 1 回に加え、発作時にテルブタリン頓 用使用	
		REG-BUD+OD-FM	21 (11/10)	26			ブデソニド 400 µg 1 日 1 回吸入に加え、発作時にテ ルブタリン頓用使用	
Papiら ⁴⁾ 2015	無作為化 比較試験 (2群比較)	NON-REG+OD-BUD/FM	394 (153/241)	42.1		1 年 (6 週の準備 期間後)	プラセボ 1 日 2 回に加え、発作時にブデソニド / ホ ルモテロール 160 µg/4.5 µg 合剤頓用使用	5
		REG-BUD+OD-SABA	423 (185/238)	43.2	中等症		ブデソニド / ホルモテロール合剤 160 µg/4.5 µg 1 日 2 回吸入に加え、発作時テルブタリン頓用使用	

REG-FM+OD-SABA : ホルモテロール 定期吸入療法に加え、発作時に短時間作用性 β2 刺激薬を頓用使用
 REG-BUD+OD-SABA : ブデソニド 定期吸入療法に加え、発作時に短時間作用性 β2 刺激薬を頓用使用
 NON-REG+OD-SABA : 喘息治療薬 定期吸入を行わず (プラセボ吸入), 発作時短時間作用性 β2 刺激薬を頓用使用
 NON-REG+OD-BUD/FM : 喘息治療薬 定期吸入を行わず (プラセボ吸入), 発作時ブデソニド / ホルモテロール合剤を頓用使用
 REG-BUD/FM+OD-SABA : ブデソニド / ホルモテロール合剤 定期吸入療法に加え、発作時に短時間作用性 β2 刺激薬を頓用使用
 NM : not mentioned

表 2 ネットワークメタ解析結果概要

	MD	95% 信頼区間	*P 値	非劣性
NON-REG+OD-BUD/FM vs REG-BUD+OD-SABA	0.06	(-0.26, 0.39)	0.70	NS
NON-REG+OD-BUD/FM vs REG-BUD/FM+OD-SABA	0.15	(-0.03, 0.35)	0.11	NS

MD : mean difference

NON-REG+OD-BUD/FM : 喘息治療薬定期吸入を行わず, 発作時にブデゾニド / ホルモテロール合剤を頓用使用

REG-BUD+OD-SABA : ブデゾニド定期吸入療法に加え, 発作時に短時間作用性β2 刺激剤を頓用使用

REG-BUD/FM+OD-SABA : ブデゾニド / ホルモテロール合剤定期吸入療法に加え, 発作時に短時間作用性β2 刺激剤を頓用使用

NS : not significant

* 群間差の有意差検定の P 値

表 3 順位の確率と SUCRA

治療群	1 位	2 位	3 位	MR*	SUCRA**
NON-REG+OD-BUD/FM (%)	5.5	29.5	64.9	2.6*	0.2**
REG-BUD+OD-SABA (%)	18.1	47.1	34.9	2.2*	0.4**
REG-BUD/FM+OD-SABA (%)	76.4	23.4	0.2	1.2*	0.9**

喘息コントロールを指標とした, 各治療群の効果量についての順位の確率と, SUCRA

NON-REG+OD-BUD/FM : 喘息治療薬の定期吸入を行わず, ブデゾニド / ホルモテロール合剤を発作時頓用で使用

REG-BUD+OD-SABA : ブデゾニド定期吸入療法と発作時に加え, 短時間作用性β2 刺激剤を使用

REG-BUD/FM+OD-SABA : ブデゾニド / ホルモテロール合剤定期吸入療法に加え, 発作時に短時間作用性β2 刺激剤を使用

MR* : mean rank (順位の確率から推定された平均順位); SUCRA** : surface under the cumulative ranking

の研究が 3, 1つの研究が 4, 2つの研究が 5 であった。このことは, この研究の解析に組み入れられた研究の質が高いことを示している。

2. 非劣性試験の解析結果

われわれは, NON-REG+OD-BUD/FM 療法のガイドラインが推奨する従来の定期吸入による治療法への非劣性をネットワークメタ解析により検証した。その結果, REG-BUD+OD-SABA 療法, REG-BUD/FM+OD-SABA 療法いずれに対しても非劣性を証明することはできなかった (MD 0.06 ; 95% CI -0.26, 0.39, MD 0.15 ; 95% CI -0.03, 0.35) (表 2)。

3. 治療効果の推定順位

各治療の推定順位を表 3 に示す。NON-REG+OD-BUD/FM 療法, REG-BUD+OD-SABA 療法および REG-BUD/FM+OD-SABA 療法の最良治療の可能性は, それぞれ 5.5%, 18.1%, 76.4% であった。また, 第 2 位の治療である可能性は, 29.5%, 47.1%, 23.4%, 最も適切でない治療である可能性はそれぞれ 64.9%, 34.9%, 0.2% であった。SUCRA は 0.2, 0.4, 0.9 であった (表 3, 図 3)。

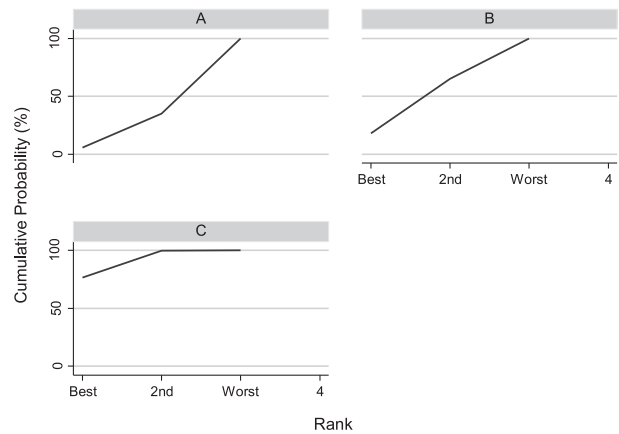


図 3 喘息コントロールを指標とした Surface under the cumulative ranking curves (SUCRA)

4. 不一致性の評価

図 4 に示すとおり, comparison-adjusted funnel plot は対称性に分布した。このことは, 統計学的に有意な small study effect はこのメタ解析には存在しないことを示している。

われわれは, また, 直接比較と間接比較の差につ

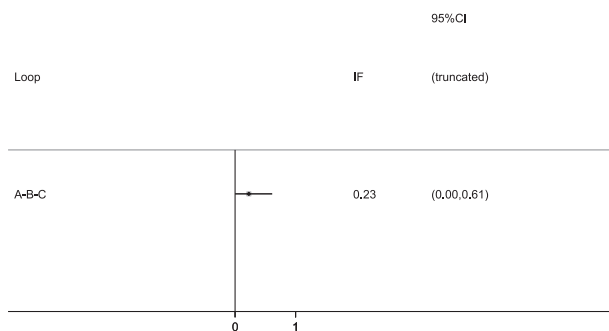


図 4 Inconsistency plot

IF 値の 95%信頼区間は 0 をまたいでおり、直接比較と間接比較に有意な差は認められないことを示している。IF : inconsistency factors

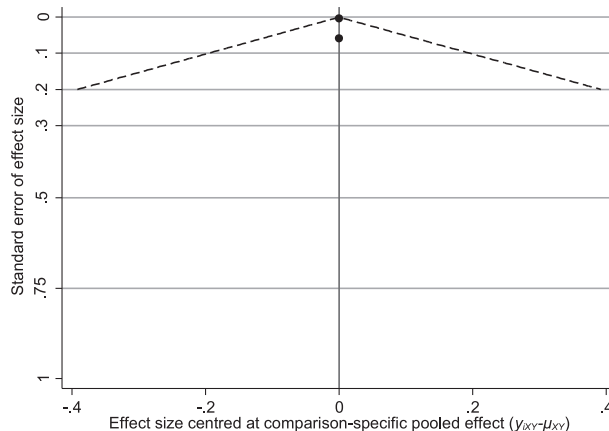


図 5 Comparison-adjusted Funnel plot

散布図は左右対称を呈しており、有意な small size effect は指摘されない。

いて検証した。inconsistency plot の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、統計学的に有意な不一致性は存在しないことが示された。したがって、このネットワークメタ解析は有効とみなされた (図 4, 5)。

考 察

このメタ解析において、われわれは NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、ガイドラインが推奨する従来の定期吸入による治療法への非劣性を、ネットワークメタ解析により検証した。4つの臨床試験がこの解析に組み入れられた。NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、REG-BUD+OD-SABA 療法、および REG-BUD/FM+OD-SABA 療法への非劣性は示されなかった。SUCRA は、NON-REG+OD-BUD/FM 療法において、最も低い数値を示した。

過去のいくつかの無作為化比較試験では、吸入ステロイドと、早期発現型 $\beta 2$ 刺激剤の発作時頓用療法について検証されている。ある臨床試験では、軽症喘息において、ベクロメタゾンとアルブテロールの単一吸入器による発作時頓用療法の、ベクロメタゾンを定期吸入し、アルブテロールを発作時頓用使用する治療法に対する非劣性が示されている¹¹⁾。一方、別の臨床試験では、中等症喘息患者において、REG-BUD/FM+OD-SABA 療法の NON-REG+OD-BUD/FM 療法に対する優越性が示されている⁴⁾。

本研究においても、NON-REG+OD-BUD/FM 療法の従来治療に対する非劣性を示すことはできなかったが、われわれはすでに、気管支喘息の急性増

悪もしくは悪化を呈した患者割合を主要評価項目として、NON-REG+OD-BUD/FM 療法のガイドラインが推奨する従来の治療法に対する非劣性について、無作為化比較試験のネットワークメタ解析により検証を行っている。その結果では、非劣性は示されなかったものの、従来療法に対する代替療法としての可能性を示唆する結果が得られている¹²⁾。

一般的には、喘息コントロール悪化をきたしやすい患者群、特に女性患者や長期の喫煙歴を有する患者に対しては、従来の定期吸入療法が推奨されると考えられる。一方 NON-REG+OD-BUD/FM 療法は簡便であるため、アドヒアランス不良により良好な喘息コントロールが得られにくい患者群は、この利点の恩恵を享受できる可能性がある。

この研究にはいくつかの制約がある。第一に、このメタ解析には出版された研究のみが含まれている。そのため、出版バイアスが存在するかもしれない。第二に、メタ解析は後方視的研究の一形態であり、組み入れられた研究のバイアスの影響を受けている。最後に、この研究に含まれている臨床試験は 4 試験に過ぎない。そのため、NON-REG+OD-BUD/FM 療法による加療を受けた患者群の重症度に隔たりが生じた可能性が否定できない。本解析の組み入れ患者の多くが中等症気管支喘息患者であったが、このことが結果に影響したかもしれない。

われわれは、本研究において、軽症から中等症の気管支喘息患者を対象とし、NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、ガイドラインが推奨する従来の定期吸

入療法に対する非劣性について、無作為化比較試験のネットワークメタ解析を用いて検証した。本研究の結果からは、従来療法に対する非劣性を示すことはできなかった。SUCRA 値は、3つの治療比較群の中で、最も低い値を示した。われわれが過去に行ったメタ解析からは NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、急性増悪や症状増悪に対する抑制効果を示唆する結果も得られている。しかし、現時点では、軽症から中等症気管支喘息患者における NON-REG+OD-BUD/FM 療法の、症状コントロールに対する効果は、従来療法と比べ、限定的であると考えられる。そのため、適応や患者選択については、慎重に検討されるべきと考えられる。

気管支喘息治療における NON-REG+OD-BUD/FM 療法の位置付けに関しては、依然として議論を要する。この研究の制約を考慮し、NON-REG+OD-BUD/FM 療法の効果や適応を検証するための、さらなる臨床研究が望まれる。

謝辞 一次研究の著者に感謝いたします。

利益相反

本研究に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Corre KA, Rothstein RJ. Assessing severity of adult asthma and need for hospitalization. *Ann Emerg Med.* 1985;14:45-52.
- 2) Ohta K, Ichinose M, Nagase H, *et al.* Japanese guideline for adult asthma 2014. *Allergol Int.* 2014;63:293-333.
- 3) Weinstein AG. Selecting the correct treatment for asthma adherence studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1916.
- 4) Papi A, Marku B, Scichilone N, *et al.* Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:109-119.
- 5) Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, *et al.* Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax.* 2014;69:130-136.
- 6) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- 7) White IR. Network meta-analysis. *Stata J.* 2015;15:951-985.
- 8) Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, *et al.* Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PloS One*(Internet). 2013;8:e76654. (accessed 2016 Sep 14) <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076654>
- 9) Wallin A, Sandstrom T, Soderberg M, *et al.* The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:79-86.
- 10) Kuna P, Creemers JP, Vondra V, *et al.* Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. *Respir Med.* 2006;100:2151-2159.
- 11) Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, *et al.* Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med.* 2007;356:2040-2052.
- 12) Ando K, Ohnishi T, Sagara H, *et al.* On-demand inhaled corticosteroid and fast-onset beta-2 agonist combination therapy versus conventional treatment for mild to moderate asthma: a non-inferiority, network meta-analysis. *Showa Univ J Med Sci.* 2016;28:In press

ON-DEMAND INHALED BUDESONIDE AND FORMOTEROL COMBINATION
THERAPY VERSUS CONVENTIONAL BEST PRACTICE FOR
MILD TO MODERATE ASTHMA:
A NON-INFERIORITY, NETWORK META-ANALYSIS

Koichi ANDO^{1, 2)}, Akihiko TANAKA¹⁾, Takuya YOKOE¹⁾,
Tsukasa OHNISHI¹⁾, Shin INOUE²⁾ and Hironori SAGARA¹⁾

¹⁾ Department of Medicine, Division of Respiratory Medicine and Allergology, Showa University School of Medicine

²⁾ Internal Medicine Clinic, Showa University Dental Hospital

Abstract — This study aimed to investigate the non-inferiority of on-demand (OD) budesonide (BUD) and formoterol (FM) combination therapy without any regular treatment (NON-REG+OD-BUD/FM) to the guideline-recommended conventional best practice for mild to moderate asthma. We conducted a network meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to perform a non-inferiority trial for comparing the efficacy of NON-REG+OD-BUD/FM with regular budesonide with or without formoterol plus on-demand short-acting $\beta 2$ agonist (REG-BUD+OD-SABA or REG-BUD/FM+OD-SABA) in patients with mild to moderate asthma. PubMed, Cochran library database, and Scopus were searched to identify relevant articles. Outcome measure was asthma control. A network meta-analysis was performed to estimate effect size with a 95% confidence interval (CI). Summary effect size was represented as the mean difference (MD). The probability of being the best treatment for the outcome and the surface under the cumulative ranking (SUCRA) were also calculated. Four RCTs for the treatment of mild to moderate asthma met the criteria and were included in the study. We could not demonstrate non-inferiority of NON-REG+OD-BUD/FM to REG-BUD+OD-SABA or to REG-BUD/FM+OD-SABA in patients with mild to moderate asthma (MD: 0.06, 95% CI: -0.26 to 0.39; MD: 0.15, 95% CI: -0.03 to 0.35, respectively). The probability of the best treatment for asthma control was 5.5% for NON-REG+OD-BUD/FM, 18.1% for REG-BUD+OD-FM, and 76.4% for REG-ICS/LABA+OD-FOBA. Further, SUCRA was 0.2 for NON-REG+OD-BUD/FM, 0.4 for REG-BUD+OD-SABA, and 0.9 for REG-BUD/FM+OD-SABA. Conclusion: These results suggest that NON-REG+OD-BUD/FM has limited effectiveness for asthma control when compared to REG-BUD+OD-FM or REG-ICS/LABA+OD-FOBA. The indications for treatment of mild to moderate asthma need to be carefully considered to optimize patient benefits.

Key words: budesonide, formoterol, bronchial asthma, non-inferiority test, network meta-analysis

[受付：9月29日，受理：10月18日，2016]