

座談会

ブデソニド/ホルモテロール配合剤がもたらす 喘息治療の新ステージ

日本人の喘息死は吸入ステロイド薬(ICS)普及に伴い着実に減少しているが、症状改善とともに自己判断で休薬する患者も少なくない。ICSは喘息のfuture risk軽減のため服用を続ける必要がある点が、十分に理解されていないようだ。こうしたなか、ブデソニド/ホルモテロール配合剤(商品名:シムビコート[®]タービュヘイラー[®], BUD/FM配合剤)を定期吸入に加えて頓用吸入に用いるSMART*療法が承認された。これをいかに活用すればより良いコントロールが可能となるのか。関東、信越の専門医の先生方に話し合っていた。

*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy



獨協医科大学
呼吸器・アレルギー内科 主任教授
福田 健 氏 司会



信州大学
保健学科 教授
藤本 圭作 氏



新潟大学総合診療部
准教授
長谷川 隆志 氏



筑波大学
呼吸器内科 教授
檜澤 伸之 氏

ICSの継続がfuture riskを 軽減させる

福田 ICSを第一選択薬とする国内外のガイドラインの普及と実際の処方増に伴って、喘息増悪による入院や喘息死は激減しています。その一方で、喘息死亡率には大きな地域差があり、今なお喘息症状に苦しんでいる方は少なくありません。まず、先生方の診療地域でのICSの普及状況を教えてください。

藤本 喘息の基本病態が気道炎症であり、気道過敏性の重要性が理解されたことで、喘息に対して軽症から積極的にICSが使われるようになりました。それにより長野県でも、1997年には人口10万人当たり4.9人であった喘息死が、2011年には1.5人と着実に減っています。しかし、県内の地域差は大きく、いまだ4.4人という地域もあります。特に、喘息専門医の少ない山間部ではICSの普及率が低く、啓発が急がれるところです。

長谷川 新潟県でも、1998年に62%だったICS普及率が、2010年には88%まで増加し、経口ステロイド使用率、入院経験、救急外来受診率などが軒並み減少しています。ただ、こうした調査にご協力いた

けるのは喘息診療に関心の高い先生方だ、という点は押さえておくべきでしょう。

一方、昨年、県内の薬局の協力を仰いでアドヒアランスの成績を調べていただきました。すると、患者さんのICS使用率は、われわれの処方の半分以下であるという結果が判明しました。

福田 ICSで喘息患者のfuture riskを軽減するには、長期間使用を続けることが前提となります。この点をまず医師がしっかり理解した上で処方し、患者さんもきちんと継続することが必要ですね。

藤本 喘息は治る病気ではなくコントロールする病気ですが、喘息患者を対象にした電話調査AIRJの結果を見ても、「症状が良くなったからICSをやめた」という回答が非常に多いのです。非専門の先生とともに、患者さんへの啓発はとても大切です。

檜澤 茨城県も同様の状況です。県内の専門医・非専門医へのアンケートでは、ICS普及率は9割以上ですが、依然として大発作で来院する患者さんが散見されます。国立病院機構相模原病院の秋山一男先生の行われたインターネット調査では、長期管理薬を継続使用している持続型喘息患者の9割近くが症状悪化を経験、うち3割は入院や緊急受診をしていま

した。現在の長期管理薬を使っても future risk 抑制が実現していないということで、喘息治療の難しさを感じさせるデータだと思います。

福田 ICSはかなり普及したが、非専門医や患者教育の点で問題がまだまだあるという状況ですね。

藤本 今の秋山先生の調査で、増悪時の対処法が調べられています。発作時には短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA)の使用が一般的ですが、患者の44%がレスキュー的に長期管理薬を使用していたというのです(図1)。

福田 その結果には私も驚きました。良しあしは別にして、長期管理薬を症状発現時に使っていたということですね。さまざまな増悪リスクにさらされている喘息患者にとって、症状増悪時の適切な治療が切実な課題であることを示した行動かもしれません。

SMART療法は喘息増悪の減少が期待できる 理にかなった治療法

福田 2012年6月、BUD/FM配合剤のSMART療法が日本でも承認されました。維持療法としての定期吸入に加え、発作(症状)増悪時の追加吸入をBUD/FM配合剤1剤で行う、斬新で興味深い治療概念ですね。

檜澤 『喘息予防・管理ガイドライン2009』(JGL2009)では、発作時のSABA使用が推奨されています。し

かしSABAで症状を抑えても、しばらくすると増悪が起きてしまうことがあります。埼玉医科大学の永田真先生らの研究でも、活性化した炎症細胞に対し早期に抗炎症治療を行うことが炎症性メディエータの産生抑制につながることを示した基礎実験があり、SMART療法は発作時の抗炎症治療を強化する理にかなった治療法だと考えます(図2)。

長谷川 SMART療法承認の根拠となった試験のうち、2つの臨床試験を紹介します。COSMOS試験では、BUD/FM配合剤1日4吸入(朝2吸入、夜2吸入)をベースにしたSMART療法群が喘息増悪を有意に減らしました(図3)。檜澤先生が紹介されたin vitroの検討を反映した結果といえます。

また、国際共同第Ⅲ相臨床試験であるSAKURA試験*では、ICSで管理不十分な約2,000人の維持療法をBUD/FM配合剤に変更し、SABA頓用群とSMART療法群に分けて検討しました。その結果、SMART群で52週間の喘息増悪発現リスクが30%、有意に低下することを確認しました。これはBUD/FM配合剤の従来療法とSMART療法の検討ですから、実臨床にそのまま応用できる成績だと思います。

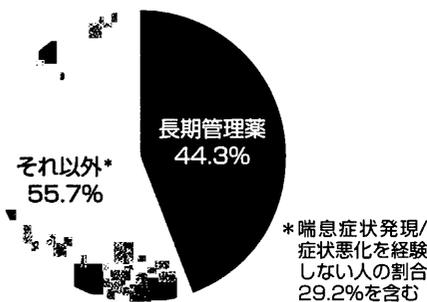
福田 BUD/FM配合剤のどのような製剤的特性が、SMART療法を可能にしたのでしょうか。

藤本 BUD/FM配合剤に含まれているホルモテロールは、従来のLABAとは違う特徴があります。ホルモテロールでは、強力な気道拡張作用が速やかに得られます。吸入1分後にはかなりの気道拡張作用を示し、5分後には最大値に到達、さらに持続効果を現します。その点が従来の配合剤との大きな違いで、定期吸入に加えて発作(症状)増悪時の頓用的な使い方が可能になった理由です。また、BUD/FM配合剤は粒子径が小さいという特性を持ち、末梢の細い気管支まで到達できると考えられるため、末梢気道の炎症がリモデリングにつながる悪循環を防ぐと思われる。

福田 SMART療法では固定療法に比べ、ホルモテロールの量が増えます。安全性への影響が気になりますが、国内外で検討を重ねるなか問題点は見つかりません。取り組みやすい治療法だと考えます。

*Atienza T, et al. *Respirology* 2013; 18(2): 354-363.

図1 喘息症状発現/症状悪化時に服用する薬剤



対象：2カ月に1回以上通院し、ICSなどの長期管理薬を定期使用している軽症持続型*以上の気管支喘息患者537人
 *喘息予防・管理ガイドライン2009を参考に現在の症状と服薬中の薬剤により推定した

方法：インターネット調査にて、喘息症状発現/症状悪化時に服用する医療機関から処方された薬剤の種類を調査した

調査地域：全国
調査期間：2011年12月

結果：長期管理薬44.3%(長期管理薬のみ35.4%、発作治療薬との併用8.9%)
 それ以外55.7%(発作治療薬のみ22.3%、薬剤は服用しない4.1%、喘息症状発現/症状悪化を全く経験しない29.2%)

考察：症状発現時/症状悪化時に長期管理薬を服用していた背景として、喘息患者が「長期管理薬と発作治療薬の区別がついていない」、「発作治療薬を処方されていない」、「症状に対して何らかの薬剤を服用したい」と考えられる

(秋山一男. アレルギー・免疫 2012; 19: 1120-1127より作図)

SMART療法による アドヒアランス向上に期待

福田 実際にSMART療法を行う場合、どんな注意が必要でしょうか。

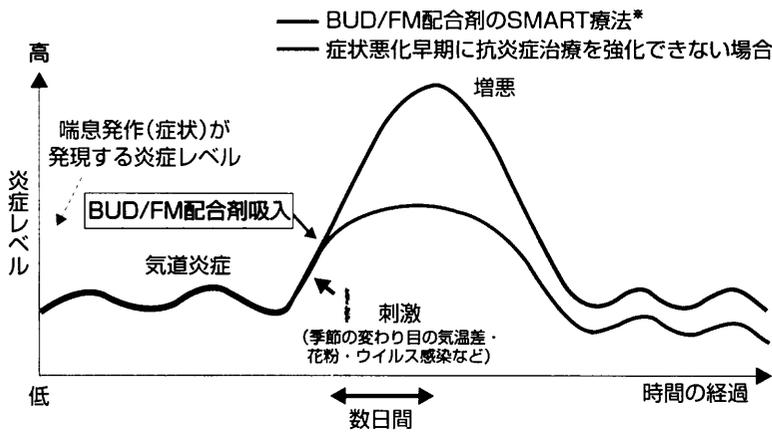
檜澤 常に、「ベースラインの治療がアンダートリー

トメントになっていないか」に注意すべきです。BUD/FM配合剤1日2吸入(朝1吸入, 夜1吸入)または1日4吸入(朝2吸入, 夜2吸入)の維持療法に加え頓用を行っても症状が1カ月続くようなら、ベースの治療を1日6吸入, 8吸入に上げることも検討した方がよいでしょう。喘息治療の目標は、あくまでもfuture riskをゼロにすることですから。ただし、1日6吸入または8吸入の定期吸入を行っている場合は、SMART療法の対象外となります。

藤本 十分なICSで日常を管理することは、喘息治療で最も大切なことです。SMART療法という新しい治療を行うためには、われわれ医師はもちろん、薬剤師さんが正しい使い方を理解して説明することが前提となるでしょう。

長谷川 増悪時には抗炎症治療を強化しなければいけません。BUD/FM配合剤の頓用回数の増加で十分か、ベースの治療を強化するかは慎重に検討すべきですね。

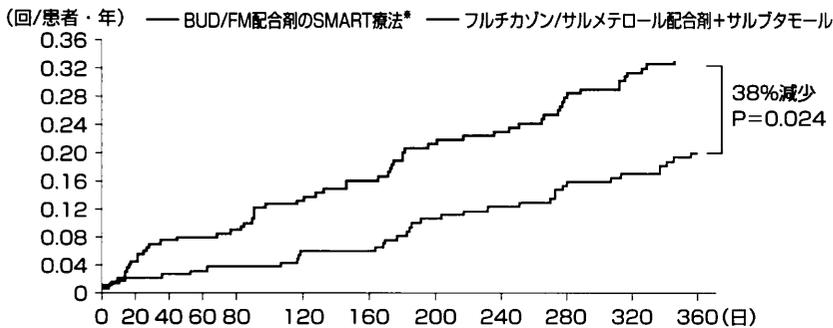
図2 BUD/FM配合剤のSMART療法による増悪抑制の概念図



発作(症状): 咳, 喘鳴, 息苦しさなど
 ※BUD/FM配合剤を定期吸入に加えて頓用吸入する治療法

(秋山一男, Pharma Medica 2012; 30: 97-105より一部変更)

図3 喘息増悪の累積発現頻度 (COSMOS試験サブ解析)



対象: 1カ月以上ICS治療を行っている16歳以上の気管支喘息患者404人
 方法: 無作為化並行群間比較試験。BUD/FM配合剤のSMART療法(160/4.5 μ g 1回2吸入1日2回+頓用吸入), またはフルチカゾン/サルメテロール配合剤(250/50 μ g 1回1吸入1日2回+サルブタモール頓用吸入)に割り付け4週投与後, 喘息症状に応じて用量を増減し, 喘息増悪(入院・救急受診, 3日以上経口ステロイド薬使用, 予定外受診)回数を1年間検討した
 安全性: 主な有害事象は, BUD/FM配合剤のSMART療法群, フルチカゾン/サルメテロール配合剤+サルブタモール群の順に, 上気道感染(20%, 21%), 鼻咽頭炎(9%, 7%), 咽喉頭疼痛(5%, 3%), 頭痛(2%, 5%), 嘔声(2%, 3%)であった
 検定法: Poisson回帰モデル
 ※BUD/FM配合剤を定期吸入に加えて頓用吸入する治療法

(Vogelmeier C, et al. Clin Drug Investig 2012; 32: 439-449)

福田 SMART療法にどんな期待をしていますか。

檜澤 SABAへの依存度が高い症例は、SMART療法の良い適応になるはずですが。1日10回以上SABAを吸っていた患者さんにSMART療法を開始したところ、症状が改善していきました。SMART療法は持続型患者のコントロール向上に加えて、こうしたハイリスク患者の喘息死を減らすことが期待できる治療法だと感じています。

藤本 非専門の先生や薬剤師, さらには患者さんにSMART療法を啓発することで、喘息死の地域差解消に活用したいですね。

長谷川 私は、SMART療法が保険収載されたことで、医師と患者が同じチームの一員として共同で治療に取り組めるようになったと理解しています。これは、吸入療法の最大の問題であるアドヒアランスの改善にも貢献するのではないのでしょうか。

福田 BUD/FM配合剤によるSMART療法で喘息の症状にいち早く対処し、トータルコントロールに持ち込むことが可能になりました。この点を広く啓発していくことが、われわれ専門医の役割かもしれません。本日はどうもありがとうございました。

本特別企画はアストラゼネカ株式会社/アステラス製薬株式会社の提供です

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

結核性疾患の患者
[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]

【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 気管支喘息
本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること
2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解
本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

1. 気管支喘息 通常、成人には、維持療法として1回1吸入(ブデソニドとして160 μ g、ホルモテロールフルメタム酸水和物として1.5 μ g)を11回2吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入11回2回(合計8吸入:ブデソニドとして1280 μ g、ホルモテロールフルメタム酸水和物として36 μ g)までとする。維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を11回2回投与している患者は、発作発現時に本剤の吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて吸入吸入する場合は、発作発現時に吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。維持療法と吸入吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に11回合計2吸入(ブデソニドとして1920 μ g、ホルモテロールフルメタム酸水和物として54 μ g)まで増量可能である。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解 通常、成人には、1回2吸入(ブデソニドとして320 μ g、ホルモテロールフルメタム酸水和物として9 μ g)を11回2吸入投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 気管支喘息
(1) 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。(2) 発作治療薬(本剤の吸入吸入を含む)の使用量が増加したり、効果が1分程度でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を伝え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。(3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を伝えること。(4) β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状(動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等)の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

【本剤を維持療法として使用する場合】

発作に対しては、短時間作用型吸入 β_2 刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。

【本剤を維持療法に加えて吸入吸入としても使用する場合】

(1) 本剤の吸入吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は吸入吸入のみを使用しないこと。(2) 発作に対しては原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。(3) 維持療法としての吸入に引き続き吸入吸入を行う場合は、維持療法と吸入吸入の合計で最大6吸入までとする。また、1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を伝えること。(4) 1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を伝えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。(5) 維持療法として1回2吸入11回2回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を吸入吸入として吸入吸入しない臨床経験がない。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解
患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を伝えること。

【使用上の注意(抜粋)】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 感染症の患者 (2) 甲状腺機能亢進症の患者 (3) 高血圧の患者 (4) 心疾患のある患者 (5) 糖尿病の患者 (6) 低カルウム血症の患者 (7) 重度な肝機能障害のある患者 2. 重要な基本的注意 (1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の1日最高量(1回4吸入11回2回(1280 36 μ g II))の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合は最高用量(1回4吸入11回2回)の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験(日本人患者を含む)において、維持療法として定期吸入することに加えて吸入吸入する場合には、本剤の通常1日最高量である合計8吸入超の使用経験、及び発作発現時に1回6吸入した使用経験は少ないため、1日最高量の投与は慎重に行うこと。(2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。(3) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安全な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときは原則として本剤は使用しないこと。(4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。(5) 以下の注意喚起を患者に伝えること。1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作用型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。2) 本剤を維持療法に加えて吸入吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。(6) 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性閉塞性に対しては、医療機関を受診するよう患者に注意を伝えること。(7) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法を強化と感染症の治療を考慮すること。(8) 本剤の投与を突然中止すると、喘息の急激な悪化が生じることがあるため、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるため、観察を十分に行うこと。(9) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いながら、本剤の高用量を長期投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的な検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。(10) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。(11) 長期又は大量の全身性ステロイド剤療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。(12) 喘息患者において、本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。(13) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、痔瘻、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結核炎等の症状が発現・増悪することがあるため、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。(14) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を引き起こすおそれがあるため、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。3. 相互作用
ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン抱合を受ける。併用注意(併用に注意すること) CYP3A4阻害剤(イトラコゾール等)、カテコールアミン(アドレナリン、イソブタリン等)、キサンチン誘導体(テオフィリン、アミノフィリン等)、全身性ステロイド剤(プロピオン、ベタメタゾン等)、利尿剤(フロセミド等)、 β 遮断剤(アテロール等)、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤(抗不整脈薬、三環系抗うつ剤等) 4. 副作用 気管支喘息 本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象314例中58例(18.5%)に副作用が認められた。主な副作用は咳17例(5.4%)、筋痙攣9例(2.9%)、動悸8例(2.5%)、咽喉頭痛4例(1.3%)であった(承認時)。本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時(咳、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)に吸入吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象1049例(日本人201例含む)中41例(3.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、口乾1例(0.1%)、口唇乾燥5例(0.5%)、動悸5例(0.5%)であった。日本人患者では201例中18例(9.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、動悸3例(1.5%)、口唇乾燥2例(1.0%)、口唇乾燥不快感2例(1.0%)であった(用法・用量追加承認時)。本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象25例中8例(32.0%)に副作用が認められた。主な副作用は振戦3例(12.0%)、血中カルウム減少2例(8.0%)であった(用法・用量追加承認時)。慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫) 国際共同臨床試験において、安全性評価対象636例(日本人147例含む)中27例(4.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、咳10例(1.6%)であった。日本人患者では147例中20例(13.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、咳10例(6.8%)であった(効能・効果追加承認時)。国内臨床試験において、安全性評価対象130例中33例(25.4%)に副作用が認められた。主な副作用は咳5例(3.8%)、肺炎5例(3.8%)であった(効能・効果追加承認時)。(1) 重篤な副作用 1) アナフィラキシー様症状(1%未満): アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、全身満紅、血管浮腫、昏厥等)があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(2) 重篤な血圧低下(1%未満): β_2 刺激剤による重篤な血圧低下(1%未満)が報告されている。また、 β_2 刺激剤による血圧低下(1%未満)は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるため、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血圧低下(1%未満)が原因で、しばしば作用を増強することがある。このような場合には血圧低下をモニターすることが望ましい。

■ その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 アストラゼネカ株式会社
(資料請求先)
大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎0120-189-115
問い合わせ先: 大阪・名古屋・福岡・札幌・仙台・東京・横浜・神戸・福岡支社

発売元 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区連根3-17-1

【資料請求先】 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-5-1

ドライパウダー吸入式喘息・COPD治療剤 重要事項 処方箋が必要
シムビコート タビヘイラ® 30吸入
タビヘイラ® 60吸入
ブデソニド/ホルモテロールフルメタム酸水和物吸入剤

Symbicort® Turbuhaler® 30・60 doses
(注) 注意・医師等の処方せんにより使用すること



2013年4月作成

(13年2月作成) IS
SYM12099Z01
SYM-Z078

A502