

# やくほう紙

第67号 <9月発行>  
2014年(平成26年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 鈴木 孝司

## フルティフォーム® —喘息治療配合剤—

### はじめに

我が国における喘息の有病率は増加しています。しかし、患者数の増加にもかかわらず、喘息発作による入院や死亡者数は減少しています。この現象には、喘息の診療ガイドラインの普及に伴い吸入ステロイド薬の使用量が増加したことが大きく寄与しており、その役割は非常に大きいです。一方、我が国における喘息患者10万人あたりの死亡者数は、他の先進国に比べて依然として高く<sup>1)</sup>、その要因の1つが吸入アドヒアランス不良によるものといわれています。

### 気管支喘息

#### 1) 定義

喘息予防・管理ガイドライン (JGL2012) によると、「成人喘息は、気道の慢性炎症、可逆性のある種々の程度の気道狭窄と気道過敏性の亢進、そして繰り返し起こる咳、喘鳴、呼吸困難で特徴づけられる閉塞性呼吸器疾患である。気道狭窄は、自然に、あるいは治療により可逆性を示す。気道炎症には、好酸球、好中球、リンパ球、肥満細胞などの炎症細胞、気道上皮細胞、線維芽細胞、気道平滑筋細胞などの気道構成細胞、および種々の液性因子が関与する。持続する気道炎症は、気道傷害

とそれに引き続く気道構造の変化(リモデリング)を惹起して非可逆性の気流制限をもたらす、気道過敏性を亢進させる」と定義しています<sup>2)</sup>。

#### 2) 治療

##### (1) 喘息治療の目標

現在到達しうる管理・治療の目標は、気道炎症と気流制限を惹起する因子を避け除去し、そして薬物療法により炎症を抑制し気道を拡張し、気道の過敏性と気流の制限を軽減ないし寛解することです。その結果、可能な限り呼吸機能を正常化し、患者のQOLを改善し、健常人と変わらない日常生活が送れるようにすることを目標としています。

##### (2) 薬物療法

喘息治療は気道の炎症を鎮める抗炎症薬を中心とし、これと気流の制限を改善する気管支拡張薬を併用します。また、これらの薬剤は使い方によって長期管理薬(長期管理のために継続的に使用する薬剤)と発作治療薬(喘息発作治療のために短期的に使用する薬剤)に分類されますが、治療の基本は症状の軽減・消失を目標として長期管理薬で管理し、発作治療薬を使用しないですむようにすることです。

##### ① 長期管理療法

未治療患者では、表1に示したような症状を目安にして治療ステップを1から4の4段階に分類して治療を行います。治療ステップに基づいた薬物治療を表2に示します<sup>2)</sup>。

表1 未治療患者の目安となる治療ステップ

	治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
対象症状	(軽症間欠型相当) ・症状が週1回未満 ・症状は軽度で短い ・夜間症状は月に2回未満	(軽症持続型相当) ・症状が週1回以上、しかし毎日ではない ・月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状は月に2回以上	(中等症持続型相当) ・症状が毎日ある ・短時間作用性吸入β <sub>2</sub> 刺激薬がほぼ毎日必要 ・週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる ・夜間症状が週1回以上	(重症持続型相当) ・治療下でもしばしば増悪 ・症状が毎日ある ・日常生活が制限される ・夜間症状がしばしば



表2 喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬(低用量) 上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀ならば必要なし	吸入ステロイド薬(低～中用量) 上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可 <sup>5)</sup> ) LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬(中～高用量) 上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数を用いる LABA (配合剤の使用可 <sup>5)</sup> ) LTRA テオフィリン徐放製剤	吸入ステロイド薬(高用量) 上記に下記の複数を用いる LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 <sup>2)</sup> 経口ステロイド薬 <sup>3)</sup>
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>1)</sup>	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>1)</sup>	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>1)</sup>	LTRA以外の抗アレルギー薬 <sup>1)</sup>
	発作治療 <sup>4)</sup>	吸入SABA	吸入SABA <sup>5)</sup>	吸入SABA <sup>5)</sup>	吸入SABA

LTRA:ロイコトリエン受容体拮抗薬、LABA:長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬、SABA:短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬  
 1)抗アレルギー薬は、メチルグルタミン酸遊離抑制薬、ヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬、トロンボキサラン阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。  
 2)通年性吸入抗原に対して陽性かつ血清総IgE値が30～700IU/mLの場合に適用となる。  
 3)経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。他の薬剤で治療内容を強化し、かつ短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。  
 4)軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作については7-2「急性増悪への対応」を参照。  
 5)ブデソニド/ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物療法を行っている場合には、ブデソニド/ホルモテロール配合剤を発作治療薬に用いることもできる。長期管理と発作治療を合わせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1,920 $\mu$ g/ホルモテロールフル酸塩水和物として54 $\mu$ g)まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。  
 【喘息予防・管理ガイドライン2012】

文献(2)より引用

吸入ステロイド薬は、最軽症の治療ステップ1から基本治療の第一選択薬とされています。また、重症度が高くなるにつれて吸入ステロイド薬を増量しながら他の長期管理薬1剤、あるいは多剤と併用します<sup>2)</sup>。その際、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)は、ロイコトリエン受容体拮抗薬やテオフィリン徐放製剤に比べて自覚症状および呼吸機能の改善効果が優れているというエビデンスが豊富であるため、優先的に選択することが推奨されています<sup>3)4)</sup>。また、近年使用が可能となった吸入ステロイド薬/長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の吸入配合剤の有用性が高いとされています<sup>5)</sup>。

## ② 発作時の治療

治療の目標は、重篤な低酸素血症を補正し、気道閉塞を速やかに解除し再発を防ぐことです<sup>2)</sup>。長期管理と同様に喘息増悪の重症度に応じて治療やモニタリングの程度を決めていきます。まず使用すべき薬剤は短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(SABA)であり、効果不十分なら全身ステロイド薬(経口または点滴静注)を用います。

## 吸入ステロイド薬

吸入ステロイド薬は薬物療法の基本であり、最も重要な薬剤です。即効性はありませんが、使用を継続することで気道の炎症を改善し、気道の過敏性や呼吸機能を改善して喘息症状や発作が起りにくい状態を維持します。ステロイド薬の吸入器には噴霧剤を用いた加圧式定量噴霧吸入器(pressurized metered-dose inhaler: pMDI)と自己の吸引力で吸入するドライパウダー式吸入器(dry powder inhaler: DPI)があります。吸入ステロイド薬の有用性は、抗炎症作用の強さ、粒子径、肺への沈着率などによって決まります。吸入ステロイド薬の局所的な副作用には、口腔内カンジダ症や嗄声、上気道の刺激による咳などがありますが、多くは吸入後のうがいでの予防することができます。

## 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)

LABAは、気道を長時間広げて症状のない状態を維持するための長期管理薬で、日本のガイドラインでは軽症持続型以上の患者の喘息治療で吸入ステロイド薬と併用する薬剤として第一選択薬に位置づけられています。



## フルティフォーム

フルティフォームは杏林製薬株式会社によって開発された気管支喘息治療薬であり、吸入ステロイド薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステルとLABAであるホルモテロールの2つの有効成分を配合した長期管理薬に位置する吸入配合剤です。本剤の有効成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステルは、他のステロイド薬に比べグルココルチコイド受容体に対して非常に高い親和性を示し、抗炎症効果も非常に強力です<sup>6)</sup>。また、本剤の有効成分であるホルモテロールはSABAに負けないくらいの即効性があり、かつ持続性の気管支拡張作用をもっています<sup>7)</sup>。本剤はpMDI製剤であり、吸気不足等によりDPI製剤の使用が難しい患者でも使用することができます。

## 臨床成績

### 第Ⅲ相比較試験

#### 【対象患者・投与方法】

成人気管支喘息患者455例を対象に、2週間の観察期（フルチカゾンプロピオン酸エステル50 $\mu$ gエアゾール（FP）を1回2吸入、1日2回（朝・夜）投与）の後、フルティフォーム<sup>®</sup>50エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステル50 $\mu$ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物5 $\mu$ g）またはFPを1回2吸入、1日2回（朝・夜）、8週間投与しました。主要評価項目は朝のピークフロー値（0-8週の平均値）がベースライン（0週直前10日間の平均値）からどれだけ上昇したのかの変化量、副次評価項目は夜のピークフロー値および呼吸機能検査の一秒量（forced expiratory volume in one second：FEV1）、努力肺活量（forced vital capacity：FVC）、喘息症状スコア、無症状日数、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数、SABAの使用（吸入頻度、未使用日数）でした<sup>8)</sup>。

#### 【結果】

##### (1) 朝のピークフロー値の変化量

治療後の朝のピークフロー値のベースラインからの変化量は、フルティフォーム群で30.5L/min、FP群で9.9L/minでした。平

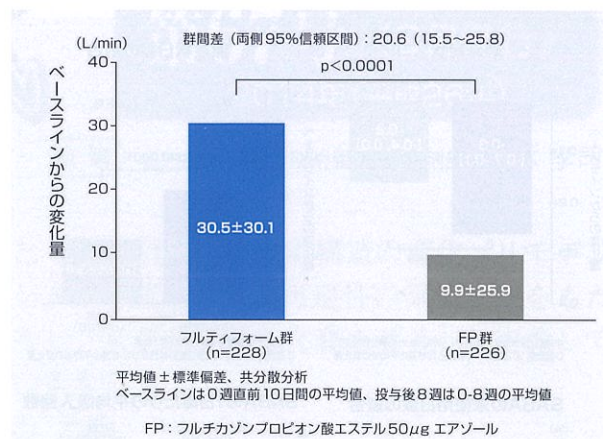


図1 朝のピークフロー値の変化量

文献(8)より引用改変

均値の群間差（両側95%信頼区間）は、20.6L/min（15.5L/min～25.8L/min）であり、フルティフォーム群のFP群に対する優越性が検証されました<sup>8)</sup>（図1）。

##### (2) 朝のピークフロー値の推移

治療後の朝のピークフロー値は、フルティフォーム群では、投与開始日の352.7L/minから投与開始翌日には375.3L/minに増加し、治療期間を通じてFP群に比べて高値を維持しました<sup>8)</sup>（図2）。

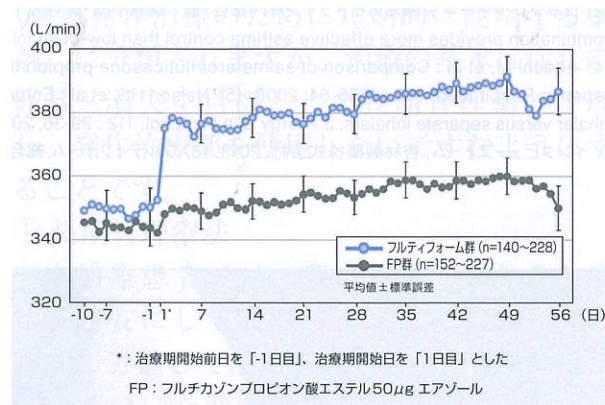


図2 朝のピークフロー値の推移

文献(8)より引用

##### (3) 副次評価項目

フルティフォーム群ではFP群に比べて、夜のピークフロー値やFEV1およびFVCの改善が認められました。また、喘息症状スコア、無症状日数、SABAの使用頻度のいずれの項目においてもフルティフォーム群が有意に改善しました<sup>8)</sup>（図3）。



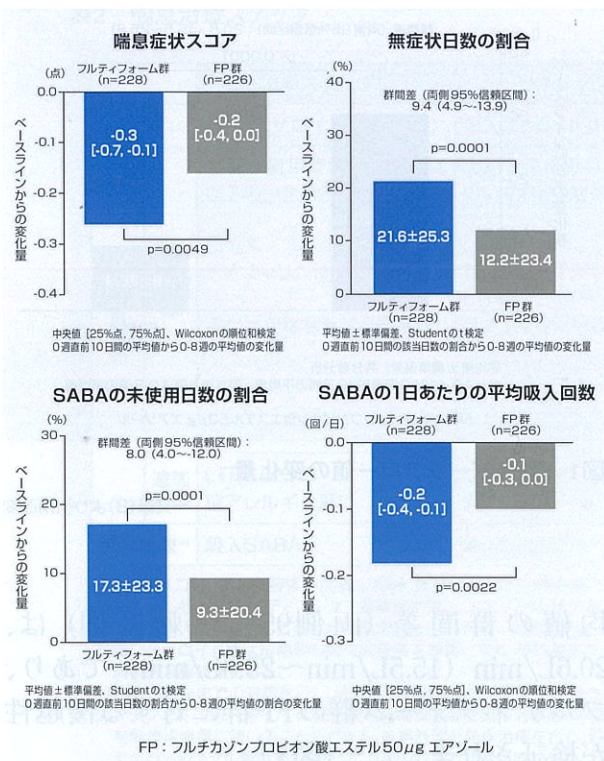


図3 喘息症状スコア、無症状日数、SABAの使用頻度の変化  
文献(8)より引用改変

## 副作用

国内で実施された臨床試験において、副作用集計の対象となった472例中の101例(21.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は嗝声25例(5.3%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例(2.1%)、動悸6例(1.3%)、喘息6例(1.3%)、口内炎5例(1.1%)、咽頭炎5例(1.1%)でした<sup>7)</sup>。

## おわりに

フルティフォームは、フルチカゾンプロピオン酸エステルによる抗炎症効果とホルモテロールによる迅速かつ長時間持続性の気管支拡張作用を合わせ持つことから、気管支喘息の長期管理薬として良好な喘息コントロール効果が期待されます。また本剤1剤で、気管支喘息の病態である慢性の気道炎症と可逆性の気道狭窄に対して、薬物治療が可能となることから吸入アドヒアランスの向上が期待されます。

[詳細は添付文書参照]

- 【参考文献】(1) Masoli M, et al : The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy, 59 : 469-478, 2004. (2) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会・監 : 喘息予防・管理ガイドライン 協和企画, 2012. (3) Nelson HS, et al : Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. J Allergy Clin Immunol, 106 : 1088-95, 2000. (4) Adachi M, et al : Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP+sustained release theophylline in moderate asthma patients. Respir Med, 102 : 1055-64, 2008. (5) Nelson HS, et al : Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. J Allergy Clin Immunol, 112 : 29-36, 2003. (6) Johnson M, J. Allergy Clin. Immunol, 101 : S434-439, 1998. (7) フルティフォーム インタビューフォーム, 杏林製薬株式会社, 2013. (8) フルティフォーム 総合製品情報概要, 杏林製薬株式会社, 2013.

### 「信頼と安心を、曲線に込めて」

有機的な曲線は、見る人に安心感を与えます。  
では、究極の有機的な曲線とは何か。  
これは人間の身体が生み出す曲線に他なりません。  
男らしい背中のフォルム。女性らしい曲線美。これらを最大限に引き出し、  
なおかつ必要な機能を盛り込んだ(BEAMS MEDICAL)は、  
人と人がふれあう医療の現場において、「信頼」「安心」、  
そしてそこから生まれる「幸せ」を大切にしたい、新しいメディカルウェアです。

●お問い合わせ  
株式会社 **スズケン** ケンツ事業部 TEL.052-950-6325  
製造元: 株式会社 高浜ユニフォーム