

## 第3のトリプル製剤？エナジア登場

8月26日にブリーズヘラータイプのトリプル製剤(ICS/LABA/LAMA)、エナジア・ブリーズヘラーが薬価収載・発売になりました。

この製品を初めて知った時には

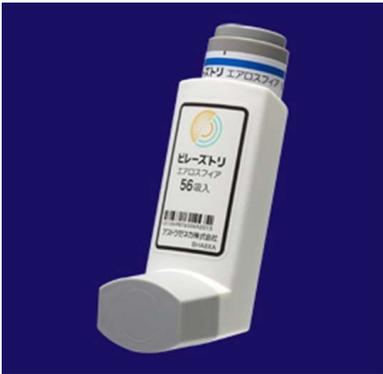
「テリルジー、ビレーズトリに続く3剤目のトリプル製剤か。とはいえテリルジー・エリプタが先行しているところに出てきてもなかなか厳しいな」

と思ったのですが、資料を読んでもと先行2剤とは異なるアプローチの製剤であることがわかりました。

今回はエナジア・ブリーズヘラーのDI情報を中心にトリプル製剤の違いについて整理していこうと思います。

後半に高久先生からも医師の視点としてコメント頂きましたので最後までご覧いただけますと幸いです。

トリプル製剤比較表

販売名	エナジア	テリルジー	ビレーズトリ
デバイス	ブリーズヘラー (DPI)	エリプタ (DPI)	エアロスフィア (pMDI)
製剤写真			
ICS	モメタゾンフランカルボン酸エステル80 $\mu$ g/160 $\mu$ g	フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 $\mu$ g	ブデソニド 160 $\mu$ g (1日640 $\mu$ g)
LABA	インダカテロール酢酸塩150 $\mu$ g	ビランテロール25 $\mu$ g	ホルモテロールフマル酸塩4.8 $\mu$ g (1日19.2 $\mu$ g)
LAMA	グリコピロニウム臭化物50 $\mu$ g	ウメクリジニウム62.5 $\mu$ g	グリコピロニウム7.2 $\mu$ g (1日28.8 $\mu$ g)
規格	2規格(ICS高用量/中用量)	1規格	1規格
適応	気管支喘息	COPD	COPD
用法	1日1回 1回1カプセル吸入	1日1回 1回1吸入	1日2回 1回2吸入
想定される 主な患者(私見)	治療ステップ3,4の比較的重症喘息 喘息寄りのACO	COPD寄りのACO	COPD寄りのACO (吸入力の低めの方)
薬価	291.9円/日(中用量) 333.4円/日(高用量)	8853.8円/30吸入 (295.1円/日)	4150.3円/56吸入 (296.5円/日)

ICS：吸入ステロイド、LABA：長時間作用型 $\beta$ 刺激薬、LAMA：長時間作用型抗ムスカリン薬

ACO：asthma-COPD-overlap(喘息・COPDオーバーラップ)

まず、既存製剤から復習していきます。テリルジー・エリプタとビレーズトリ・エアロスフィアは適応が COPD ですが、COPD ガイドライン第 5 版では純粋な COPD に対する ICS の使用は否定的なので、実質的に ACO(喘息-COPD オーバーラップ)が主なターゲットとして想定されます。ただし ICS 量が低用量～中用量の規格の為、(少なくとも現行の喘息ガイドライン 2018 では)重症の喘息はカバーできませんので、比較的喘息要素の軽度な、つまり COPD 寄りの ACO が対象になります。テリルジーとビレーズトリの使い分けは基本的には吸入力でしょう。テリルジーを吸うのに十分な吸入力があれば操作の簡便さ、吸入回数の面でテリルジーが勧められ、その吸入力がない患者にはビレーズトリを勧めるでよいと思われます。

他方、エナジア・ブリーズヘラーは適応が気管支喘息であり、ICS が中用量及び高用量の 2 規格ですので、喘息治療ステップ 3、4 をカバーします。従来喘息に適応がある LAMA はスピリーバ・レスピマットだけでしたので、新規導入に加え ICS/LABA 配合剤+スピリーバを 1 剤に置き換えることも想定できます。レルベアを除けば ICS/LABA 配合剤は 1 日 2 回吸入ですので、デバイス数の減少とともに吸入回数の減少によってアドヒアランスの向上に資するメリットは大きいと思われます。また、ACO に使う場合は比較的喘息要素の強い ACO がターゲットに想定されます。

ただし、ICS/LABA+スピリーバをエナジアに置き換える場合は 2 点注意が必要だと思

ます。

1つめはシムビコートで SMART をしている場合。喘息治療ステップ3, 4となると基本的には定時の吸入回数が多く SMART の適応にはなりません。喘息ガイドライン 2018 では治療ステップ2から LAMA の併用が可能になっていますので、その場合シムビコート (SMART あり)+スピリーバの3剤療法だからといってエナジア中用量にしてしまうと、SMART で追加吸入していた分、エナジアでは実際に吸入している ICS 量が減る可能性があります。切替え前後の病状コントロール状況はよく確認していく必要があります。

2つめはフルティフォーム+スピリーバの場合。これは患者の吸入力が低いことが想定されるので、吸入力がネックになってエナジアには置き換えられない可能性には注意する必要があります。ただ、ブリーズヘラーは DPI の中では比較的吸入力が低くても(自然と口すぼめ呼吸となるためか)吸えますので、練習カプセルを使って吸入力をチェックしてみる価値はあると思います。

さて、DI 情報からここまで考察してきましたが、実際現場ではどうなるでしょう。

おそらくトリプル製剤が出たからじゃあ喘息と診断したらエナジアだとはならず、レルベア他 ICS/LABA 配合剤から治療が始まることが多いと思います(その際、重症/難治の可能性を予感して、エナジアにデバイス変更なく治療強化できるアテキュラで始めておく選択肢はあると思います)。喘息非専門医にとって、喘息なら ICS/LABA でとりあえず様子を見て、ちょっと強めの治療にしておきたいとなればスピリーバ・レスピマット(LAMA)を上乗せて

という流れは想像できます。やはり登場した順序と、それによって非専門医にすり込まれたイメージはアドエアが長く使われたように無視できないと思います。

その上で治療に難渋したときにうまく喘息専門医に連携がとれて、専門医によって上手に使い分けられていくのが理想かなあというのが私見です。専門医にとっては適用、効果及びアドヒアランスで使い分けられる武器がまた一つ増えたということで、活用されるシーンはあると思います。

### 気になること その1

今回喘息適応のブリーズヘラーを吸入器とした製剤はエナジア(ICS/LABA/LAMA)とアテキュラ(ICS/LABA)が発売されたのですが、それぞれ ICS の含有量によって規格があり、エナジアは高用量 160 $\mu$ g と中用量 80 $\mu$ g があり、アテキュラは高用量 320 $\mu$ g と中用量 160 $\mu$ g と低用量 80 $\mu$ g があります。

数字の上では高用量同士、中用量同士で一致しないのが気になりますが、インタビューフォームの「用量の設定経緯」を参照すると、モメタゾン(ICS)とインダカテロール(LABA)の配合剤のアテキュラ(ICS/LABA)ではブリーズヘラーで吸入した際に相互作用がなく、アズマネックス・ツイストヘラーとの肺内到達量との比較からアテキュラの ICS 用量を 3 段階に設定。これにグリコピロニウム(LAMA)を加えた 3 剤配合(ICS/LABA/LAMA)時ではモメタゾンの肺内到達率が増加したことから、エナジアはそれぞれアテキュラより 1 段少ない ICS 量に設定して同等の肺内到達率が期待できるとか。

エナジアとアテキュラ間の切替時、ICS 量の数字に惑わされて規格を間違えないように注意したいところです。

## 気になること その2

今回喘息用配合剤としてエナジア(ICS/LABA/LAMA)、アテキュラ(ICS/LABA)が発売されたわけですが、ICS 単剤がありません。

喘息治療は近年、治療導入早期の効力感とそれによるアドヒアランス向上のために、ICS/LABA 配合剤で治療を始めるのがスタンダードですが、喘息治療は良くなればステップダウンしていくものですから、ICS 単剤が必要になる患者もいるはず。その時にアズマネックス・ツイストヘラーになってしまうのも、デバイス変更のリスクがありますので・・・ICS 単剤の発売も期待したいですね。

(文責：埼玉県立循環器・呼吸器病センター 薬剤部 杉田英章)

## 喘息におけるトリプル製剤（長時間作用性抗コリン薬：LAMA）の使いどころ

### ～ 医師の視点 ～

COPD のトリプル製剤（吸入ステロイド：ICS＋長時間作用性吸入 $\beta$ 2 刺激薬：LABA＋長時間作用性吸入抗コリン薬：LAMA）に続き、気管支喘息でもトリプル製剤が上市されました。今回は、気管支喘息治療における LAMA の立ち位置、ならびにトリプル製剤の使いどころについて、医師の視点で簡単にまとめてみたいと思います。

今回のトリプル製剤で含有された LAMA は、我が国の喘息ガイドラインでは 2015 年から長期管理薬として収載されています。これまでに集積されたエビデンスから、LAMA の使いどころは以下の 3 点に集約されます。

1：ICS に追加する薬剤<sup>1)</sup>

2：ICS に LABA を追加できない場合の LABA の代替<sup>2)</sup>

3：ICS＋LABA で病状管理不良な場合にさらに追加する薬剤<sup>3)</sup>

喘息における気管支拡張剤として、LABA の優位性は揺るぎません。喘息に対する LAMA の臨床試験はまだまだ少なく、効果や副作用の観点でまだ LABA と同等に扱える気管支拡張剤とはいえない点があります<sup>2)</sup>。さらに ICS＋LAMA のような合剤は現時点で販売されておりませんので、ICS に LAMA を追加する場合にはデバイスを 2 つ使用するデメリットが生じます。ゆえに、ICS に追加する薬剤として LAMA が LABA に優越する場面は、現時点では「2：ICS に LABA を追加できない場合」（例えば、心筋症や頻脈性不整脈など）に比較的限定されるように思われます。

実際に喘息治療で LAMA が最も用いられる場面は、今回のトリプル製剤：エナジア®のよ  
うに、「3：ICS+LABA で病状管理不良な場合」に追加して使用する場合であると考えられま  
す。しかし、こうした比較的重症度の高い患者に LAMA を追加使用する場合、その効果に  
はやばらつきがあり、「one size fits all」とはいかないようです。確かに、重症喘息患者を  
対象に ICS+LABA に LAMA を追加した臨床試験：PrimoTinA-asthma のサブ解析では、  
LAMA は、気道炎症のサブタイプによらず、年齢や性別、BMI、肺機能、血中 IgE や好酸球  
数にも影響を受けることなく、広く効果を発揮すると報告されています<sup>4) 5)</sup>。しかし、その  
臨床試験：PrimoTinA-asthma の結果を詳細に見ると、プラセボ投与群に対して LAMA 投  
与群では、肺機能改善や増悪抑制が有意差を持って確認されている割には、症状スコアに臨  
床的に意味のある改善効果が得られていません<sup>6)</sup>。理由詳細は不明ですが、一つには個々人  
の LAMA に対する反応性の違いも影響している（LAMA への反応性不良者の存在が全体に  
波及し、自覚症状改善効果に影響した？）ようにも思われます。

実際、ICS 単剤に対する LABA と LAMA の追加効果を比較した TALC 試験では、1 秒率低  
値（FEV1% predicted <80%）、短時間作用性  $\beta$ 2 刺激薬 SABA による気道可逆性陽性、若  
年（42 歳未満）、副交感神経優位状態：心拍数低値、が LAMA 反応性と関連していました<sup>7)</sup>。他、ACO や高度肥満：BMI>30<sup>8)</sup>、好中球性気道炎症：喀痰中好中球の増加<sup>9)</sup>、咳嗽が目  
立つ患者<sup>10)</sup> で LAMA が有効であったとの報告があります。喘息患者に対し、普遍的にその  
効果を発揮するとされる LAMA ですが、奏効性には少々のバラツキはあるようです。

なお、ICS+LABA に LAMA 以外で追加できる薬剤：テオフィリン、抗ロイコトリエン拮

抗薬については、LAMA 追加に対するそれぞれの優劣について直接論ずるエビデンスはありません。しかし、テオフィリンについては、その有効性の小ささと中毒のリスクから、海外ガイドラインではろくに記載もされていない薬剤と成り下がっている状態ですから、LAMA が優先されると考えます。抗ロイコトリエン拮抗薬は、得意とするアレルギー性鼻炎合併・アスピリン喘息などでは LAMA に先んじて考慮されると思います。

以上、現時点では、LAMA（トリプル製剤）を積極的に検討し奏効を期待する患者像は、ACO を筆頭に、%FEV1 低値、SABA 可逆性陽性、低心拍数、BMI>30、喀痰中好中球増多、咳嗽が目立つ、であると思われます。

（文責：循環器・呼吸器病センター 呼吸器内科 副部長 高久洋太郎）

参考文献：

- 1) Anderson DE, et al : Cochrane database of systematic reviews,vol8,p,CD11397,2015.
- 2) Kew KM, et al : Cochrane database of systematic reviews,vol6,p.CD011438,2015.
- 3) Kew KM, et al : Cochrane database of systematic reviews,vol1,p.CD011721,2016.
- 4) Kerstjens HA, et al : Respir Med 2016;117:198-206
- 5) Casale TB, et al : J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:923-35
- 6) Kerstjens HA, et al. N Engl J Med 2012; 367(13): 1198-1207
- 7) Peters SP, et al : J Allergy Clin Immunol 2013;132:1068-74
- 8) Cheng WC, et al : J Thorac Dis 2019;11(9)3785-93

9) Iwamoto H, et al : Eur Respir J 2008;31:1379-80

10) Fukumitsu K, et al : J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1613-1620

