

**ai**

アイ・レポート

**Report 2010**

**Annual Investigational-Drug Report**

# 26 気管支喘息治療剤

# 凡例

## ● 市場規模と売上高上位品目

5年間の薬効群別の市場規模と主な製品の売上高を収載しました。年商は表記（例えば薬価ベースなど）のない限り全て決算ベースとしました。出所は①各社の決算報告②当社の実施したアンケート調査③当社独自の調査です。また、年度は決算ベースとしており、例えば2008年の売上高は2008年4月～2009年3月（2009年3月期）となります。

## ● 患者数

①各領域の学協・学会の調査報告（例えば日本透析学会による透析患者数）や厚生労働省の研究班による大規模調査（例えば厚生労働省アレルギー総合研究事業研究報告による気管支喘息・アトピー性皮膚炎・アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎患者数）を第1選択とし、それらが存在しない場合に、②「厚生労働省国民生活基礎調査」の「障害」「有訴者」「通院状況」を第2選択としました。③さらに、第3選択には厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」としました。患者調査には「ある1日において継続的に医療を受けている患者の数」を疾病別に推計した「推計患者数」と、推計患者数に調査日以外の再来患者数を加えた「総患者数」の両者があるが、本書では主に総患者数を記載しました。継続性、統一性、網羅性から③の患者調査が最も信頼性が高いとされますが、実数より4～6割少ないとするのが一般的な見方とされております。

## 本書の使い方

本書（ai Report）は医薬品の市場と治験薬の動向を110以上の分野に分けて分析・展望したものです。各分野は「総合分析」「市場動向」「開発動向」の3つから構成されています。

全ての分野の現在の医薬品の市場と今後を展望するために、「総合分析」では、新薬の歴史、対象患者数の推移、対象疾患のガイドラインやエビデンスも含めた学術情報などを解説し、海外も含めた大規模試験の結果を調査してあります。「市場動向」では売上げの推移とともに製品の特徴と今後の見通しを考察してあります。また、できる限り欧米の市場も加えてあります。「開発動向」では、全世界の新薬候補品（パイプライン）について、①現市場へおよぼす影響②新薬候補品の市場における位置付けの2点に重点を置いて解説してあります。

# 26 気管支喘息治療剤

ロイコトリエン受容体拮抗剤・吸入ステロイド・ $\beta_2$ 刺激剤・抗IgE抗体



## 総合分析

気管支喘息（喘息）は、アレルギー反応などで気道過敏性が亢進し、気道の閉塞が起こり呼吸が苦しくなる病気。大気汚染など環境の悪化で世界中に患者が増え、WHOによると2005年に3億人を突破、25万5000人が死亡した。

気管支喘息患者数	約450万人(2008)
受療者数	109万2000人(2005)
(米受療者数)	2200万人以上(2008)
(全世界受療者数)	3億人以上(2005)
死亡者数	2348人(2008)
(米死亡者数)	4000人以上(2008)
(全世界死亡者数)	25万5000人(2005)
気管支喘息市場規模	1950億円(2009)

世界56ヵ国155拠点の13歳～14歳を対象とした調査では、喘息の有病率は最低がインドネシアの2.1%、最高が英の32.2%と地域差が大きく、開発途上国に少なく先進国に多いことがわかっている（喘息 21(2)115-120(2008.10)）。

日本では、これまで小児喘息に関しては小中学校を通して比較的容易に調査されてきたが、成人喘息に対する大規模な調査はほとんどなく実態が掴めていなかった。

この現状を解決するため、2005年と2006年の2回にわたり全国の成人住民を対象とした調査が厚労省研究班によって行われた。

調査は過去1年間に喘鳴を尋ねるもので、1回目は全国の成人1万8531人に対して電話調査し、有病率は8.1%であった。2回目は全国9ヵ所の2万2938人に対して個別訪問と郵便による調査で、有病率（中央値）は10.1%と1回目とほぼ同率で、日本人の10人に1人、約450万人が現在喘息症状を有することがわかった（アレルギーの臨床 29(7)594-598(2009.7)）。

日本でも医療機関の喘息患者は1993年に初めて100万人を突破、3年後の1996年は1%増の115万人近くとなった（図26-1）。しかし、その後は横バイとなり、2005年の総患者数は109万2000人であった。

また、1995年に年間7253人にのぼった喘息による死亡もその後減少が続き、2008年は前年比1%減の2348人、10万当たり1.9人と1995年の約1/3にまで減少した（図26-2）。

ところが、医療の現場では急速な高齢化に伴

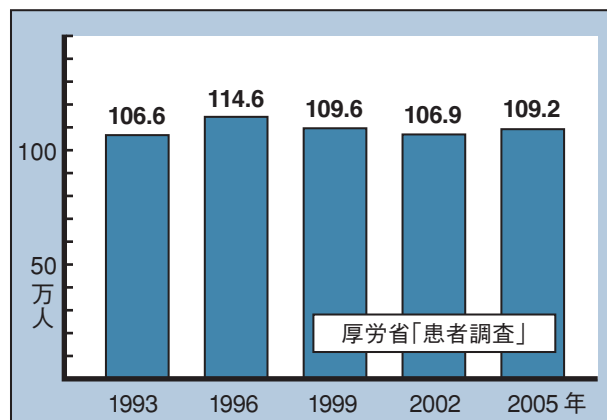


図26-1 喘息総患者数の経時変化

う高齢者喘息の増加が問題視されていた。

南岡山医療センター院長の高橋清氏は「罹患者を年齢層別に調査すると、1985年は50歳代がピークであったが2008年の調査では70歳代にシフトしている。成人喘息のうち60歳以上は30%台から50.3%に増え、なかでも70歳以上は約10%から30%を占めるまでに急変している」と指摘する（アレルギーの臨床 29(7)599-604(2009.7)）。

全国の国立病院機構施設へ通院中の喘息患者を対象とした実態調査をみても、高齢の成人喘息患者の急増は明確である。

1995年時点の60歳以上の占める割合は39%であったが、約10年後の2006年は50.2%と半数を占めるまでになった。また調査では高齢者喘息は若いうちに発症し罹病期間の長い人もいるが、45歳以上の中高年で発症する人も多く、高齢発症喘息は珍しくないことがわかった（Prog Med 29(12)2979-2983(2009.12)）。

19歳までの小児の喘息死が1986年をピークに減少傾向が著しいとは逆に、喘息死の高齢化が深刻化している。近年、喘息死の約8割が65歳以上の高齢者であり、2008年は喘息による死亡者の実に84.8%、1991人が65歳以上であった。

帝京大学呼吸器・アレルギー内科の大田健教授は、「高齢者は合併症を持っているなど、様々な臓器の予備能が落ちている。発作時は肺だけでなく循環器などへの影響も大きく、全身状態が悪化しやすいと考えられる。吸入ステロイドがうまく吸入できなかつたり、アドヒアランス（服薬の管理）が低い例もあって喘息死に影響しているのでは」という（日経メディカルエクスプレス：1(2009.12)）。

大田氏が会長を務める日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会は2009年10月に3年ぶりに「喘息予防・管理ガイドライン」を改訂した。

2009年版の新ガイドライン（JGL2009）では前回改訂（2006年、JGL2006）以降に登場した抗IgE抗体、吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用性β2刺激剤（LABA）の配合剤などの記載を新たに加えたほか、これまでの長期管理は重症度に応じて段階的治療する“重症度ステップ”であったが、「重症度ではなく、治療内容の強弱で弱いほうから強いほうへ向けていく4段階の“治療ステップ”という方法に転換、従来用いられていた“ステップ”という言葉はなくした」（太田氏）。

この治療ステップという考え方は、国際ガイドラインの代表である「GINA」に沿ったもの。2006年当時は日本ではようやく重症度に応じた段階的治療と吸入ステロイドへの重要性への理解が広まった

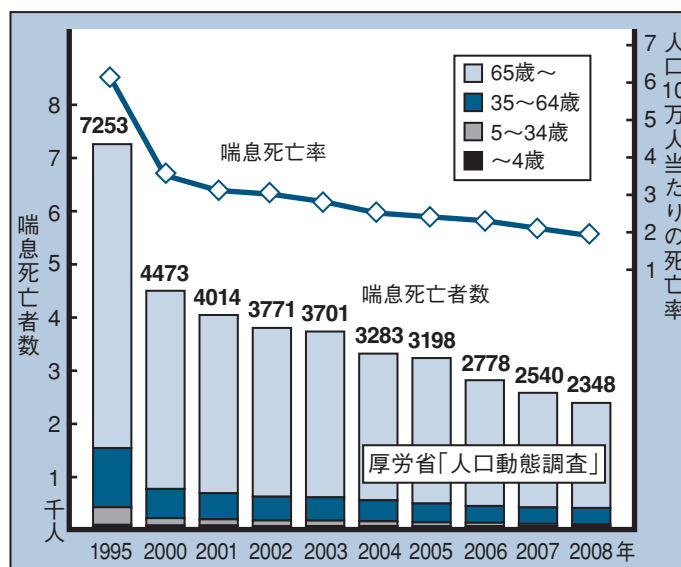


図26-2 喘息死亡者数の経時変化

ところで、そこに治療ステップという概念を持ち込む状況にはなかった。その後GINAが普及したことも手伝って、喘息の管理目標が従来より高く設定されているGINAと整合性を持たせた点も2009年改訂版の大きな特徴。

新ガイドラインでは治療目標として完全なコントロール状態である「無症状」を位置付けた。「理想的な目標と感じられるかも知れないが、現在では決して不可能なことではない。安易に妥協するのではなく、可能な限り良好な状態にするという強い意志を持って、喘息治療にあたってほしいと考えている」と決意を語る（日経CME：2-3(2010.3)）。

2009年版のガイドラインでは、治療の中心となる長期管理薬（コントローラー）を基本治療と追加治療の2つに分けた（表26-1）。

治療の基本は、吸入ステロイド薬（ICS）。これに、治療ステップに応じて他剤をエビデンスに基づき追加、併用していく。「ICSおよび併用する薬剤にそれぞれ特徴があり、守備範囲が異なるという認識で組み合わせを考える」（大田氏）ということが根本にあるという。ICSと併用することにより相乗効果を示している、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤（LABA）、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤（LTRA）が、各ステップの中で重要な追加薬となる（表26-2）。

また、患者のコントロールレベルに応じて治療ステップを選び、調整するため「コントロール状態の評価」を明確にした。日中および夜間の喘息症状、発作治療剤（短時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤：SABA）の使用（表26-3）、運動を含む活動制限、呼吸機能（FEV<sub>1</sub>およびPEF）、PEFの日内変動。これらの項目に関してすべて正常、あるいは症状のない状態が理想であり、治療のゴールとなる。発作（増悪）

表26-1 喘息治療ステップ（JGL2009）

		吸入ステップ1	吸入ステップ2	吸入ステップ3	吸入ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		上記が使用できない場合 以下のいずれかを併用 LTRA テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要 なし)	上記が不十分な場合に以 下のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA  テオフィリン徐放製剤 (症状が稀であれば必要 なし)	上記に下記のいずれか1 剤、あるいは複数を併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を併用 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、下記のいづ れかあるいは両方を追加  抗IgE抗体 経口ステロイド薬
	追加治療	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬
発作治療		吸入SABA	吸入SABA	吸入SABA	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

出典:喘息予防・管理ガイドライン2009

表26-2 喘息治療の主な長期管理薬

分類	発売年月	商品名	薬品名	剤型	会社名	
ステロイド	経口ステロイド	1956.3	プレドニン	プレドニゾロン	錠、末、散	塩野義製薬
	吸入ステロイド (ICS)	2002.8	キューバル	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	エアゾール	大日本住友製薬
		1998.11	フルタイド	フルチカゾンプロピオン酸エステル	エアゾール、 ドライパウダー	グラクソ・スミスクライン
		2002.1 2006.9	パルミコート	ブデソニド	ドライパウダー 吸入液	アストラゼネカ
		2007.6	オルベスコ	シクレソニド	エアロゾル	帝人ファーマ
		2009.9	アズマネックス	モメタゾンフランカルボン酸エステル	ドライパウダー	シェリング・プラウ
		長時間作用性β <sub>2</sub> 刺激薬 (LABA)	2002.6	セレベント	サルメテロールキシナホ酸塩	ドライパウダー
貼付薬	1998.12	ホクナリンテープ	ツロブテロール	貼付薬	アボットジャパン	
短時間作用性β <sub>2</sub> 刺激薬 (SABA)	経口薬	1981.1	メブチン	プロカテロール塩酸塩水和物	錠、顆粒、 シロップ	大塚製薬
		1986.6	スピロベント	クレンブテロール塩酸塩	錠剤	帝人ファーマ
		1986.3	アトック	ホルモテロールフマル酸塩	錠、DS	アステラス製薬
		1981.9	ホクナリン	ツロブテロール塩酸塩	錠、DS	アボットジャパン
		1986.6	ブロンコリン	マブテロール塩酸塩	錠剤	科研製薬
吸入ステロイド薬 / 吸入長時間作用性β <sub>2</sub> 刺激薬配合薬 (ICS / LABA配合薬)	2007.6 2009.4	アドエア	フルチカゾンプロピオン酸エステル / サルメテロールキシナホ酸塩配合剤	ドライパウダー エアロゾル	グラクソ・スミスクライン	
	2010.1	シムビコート	ブテゾニド / ホルモテロールフマル酸塩	ドライパウダー	アストラゼネカ	
	ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)	1995.6	オノン	プラナルカスト塩酸塩	カプセル、DS	小野薬品
	2001.2	アコレート	ザフィルカスト	錠剤	アストラゼネカ	
	2001.8	シングレア キプレス	モンテルカストナトリウム	錠、チュワブル、 細粒	万有製薬 杏林製薬	
	テオフィリン徐放製剤	1984.4	テオドール	テオフィリン	顆粒、錠、 シロップ、DS	田辺三菱製薬
1987.10		テオロング		顆粒、カプセル、 DS	エーザイ	
1994.12		ユニフィルLA		錠	大塚製薬	
抗IgE抗体	2009.3	ゾレア	オマリズマブ	皮下注	ノバルティスファーマ	
ロイコトリエン受容体拮抗薬以外の抗アレルギー薬	メディエーター遊離抑制薬	1982.8	リザベン	トラニラスト	細粒、カプセル、 DS	キッセイ薬品
		1971.6	インタール	クロモグリク酸ナトリウム	吸入用カプセル、 エアロゾル、液剤	アステラス製薬
		1987.11	ソルファ	アンレキサノクス	錠	武田薬品
		1990.9	ロメット	レピリナスト	細粒、錠	田辺三菱製薬
		1989.5	ケタス	イブジラスト	カプセル	杏林製薬
		1991.3	アレギサル ペラミストン	ベミラストカリウム	錠、DS	田辺三菱製薬 アルフレッサファーマ
		1990.12	タザレスト	タザノラスト	カプセル	わかもと製薬
		ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	1983.2	ザジテン	ケトチフェンフマル酸塩	カプセル、 シロップ、DS
	1987.6		セルテクト	オキサトミド	錠、DS	協和発酵キリン
	1983.2		ニボラジン ゼスラン	メキタジン	細粒、錠、 シロップ	アルフレッサファーマ 旭化成ファーマ
	1994.6		アレジオン	エピナスチン塩酸塩	錠、DS、内服液	日本ベーリンガー
	トロンボキサンA <sub>2</sub> 合成阻害薬	1992.6	ベガ ドメナン	オザグレレル塩酸塩	錠	小野薬品 キッセイ薬品
		1995.12	プロニカ	セラトロダスト	顆粒、錠	武田薬品
	トロンボキサンA <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	1995.4	アイビーディ	スプラタストトシル酸塩	カプセル、内服液、 DS	大鵬薬品

表26-3 主な発作（増悪）治療薬

分類		発売年月	商品名	薬品名	剤型	会社名	
短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (SABA)	吸入薬	1997.8	アイロミール	サルブタモール硫酸塩	エアロゾル	大日本住友製薬	
		1978.6	サルタノール インヘラー		エアロゾル	グラクソ・スミスクライン	
		1973.9	ベネトリン吸入液		吸入液	グラクソ・スミスクライン	
		1978.6	ベロテックエアゾル	フェノテロール臭化水素酸塩	エアロゾル	日本ベーリンガー	
		2003.11	メブチンエアー	プロカテロール塩酸塩水和物	エアロゾル	大塚製薬	
		2002.9	メブチン吸入液		吸入液	大塚製薬	
		2005.9	メブチン クリックヘラー		ドライ パウダー	大塚製薬	
抗コリン薬	吸入薬	2004.10	テルシガンエアゾル	オキシトロピウム臭化物	エアロゾル	日本ベーリンガー	
		2002.11	アトロVENTエアゾル	イプラトロピウム臭化水和物	エアロゾル	帝人ファーマ	
カテコラミン		1921.10	ボスミン	アドレナリン	吸入液、注	第一三共	
キサンチン	アミノ フィリン	1950.10	ネオフィリン	アミノフィリン	末、錠	エーザイ	
		1984.8	アルビナ		坐剤	久光製薬	
	テオ フィリン	2000.6	テオドリップ	注用アミノフィリン	注射剤	興和	
ステロイド	経口剤	1958.6	メドロール	メチルプレドニゾロン	錠剤	ファイザー	
		注射剤	1959.7	ソル・コーテフ	ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム	注射剤	ファイザー
			1971.3	サクシゾン		注射剤	興和
			2001.3*	ソル・メドロール	メチルプレドニゾロン コハク酸エステルナトリウム	注射剤	ファイザー

\*喘息適応追加

は、1回でもあれば「コントロール不十分」「コントロール不良」と捉える。これも、GINAの定義が根底にあり、さらに数値上でもきちんと表記した。

「現在の治療を考慮した喘息重症度」の分類では、目指すものとして「コントロールされた状態（理想の状態）」を強調し、コントロール良好状態が続く場合は、3～6ヵ月で治療ステップをダウンする。また、症状が軽症間欠型相当である場合も、「コントロールされた状態」がゴールであるので、そのままの状態でも満足せず、容量調節、追加する薬剤を増やすなど、各ステップにおける治療内容の強化が必要であることを明記している。軽症持続型相当、中等症持続型相当、重症持続型相当の場合は、アドヒアランスの確認を重視しつつ、必要に応じて治療をステップアップする。

厚生省研究班が実施した全年齢層を網羅した前記の全国調査の結果も新ガイドラインに反映された。

1回目の電話調査（2005年）では、40歳以上の喘息患者の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の合併率は8.9%で、特に65歳以上は24.7%と高齢者の4人に1人がCOPD合併喘息であった。

大田氏によると、今後中年以降の喫煙者で喘息とCOPDの鑑別がますます重要となるため、COPD

に関するアプローチを明確にする必要がある。また、他の合併症や併存症の有無の鑑別、アドヒアランスの確認も、適切な治療をしても十分な治療効果を示さない難治性喘息においては、特に重要となる。

さらに、使用する薬剤については、喘息治療の標的は「気道の閉塞」「気道の炎症」ということを意識し、喘息長期管理薬の分類を見直した。なかでも、抗アレルギー製剤は、LTRAとその他の抗アレルギー剤を独立させ、JGL2006以降の新薬であるICS/LABA配合剤、抗IgE抗体を追加した。ICSは、喘息死の減少と販売量が逆相関することから、長期管理の中で重要だということが明らかになり、特に、ICSとLABAの配合薬は、それぞれ個々に吸入するよりも有効性が高いことが示されただけでなく、患者におけるアドヒアランスも期待できるという。

厚生省は2006年に、予防できる「喘息死」を5年間でゼロにすることを目標にした「喘息死ゼロ作戦」をスタートさせた。

「喘息死ゼロへの到達は、高齢者への対応や新しい薬剤を有効に使うこと、ガイドラインが行き渡り実行されることによって達成できるゴールではないか」と大田氏は言う（MMJ 5(12)776-777(2009.12)）。

## ロイコトリエン受容体拮抗剤（LTRA）

小野薬品が1980年代初めから研究に着手し、1995年に世界に先駆けて製品化に成功したLTRA「プラナルカスト」。新しいガイドラインでは抗アレルギー薬の中でもLTRAを独自のカテゴリーに分類した。

LTRAは、2009年のガイドラインでも基本治療薬の1つに推奨され、アレルギー性鼻炎と喘息を併せ持つ場合、ICSを増量するよりもLTRAを併用するほうが適しているとされた。組織学的に、気管支には平滑筋があり、鼻粘膜には平滑筋がなく血管が非常に多いという違いはあるものの、気管支と鼻粘膜は組織構造が似通っている。そのため、病態の基盤がアレルギーということであれば、上気道と下気道の両方に適応のあるLTRAに効果を期待するのは「理にかなっている」という（日経CME：6-7(2010.3)）。

喘息と鼻炎を持つ喘息患者にICS+モンテルカスト、ICS+LABAで治療した場合の喘息管理を比較したところ、コントロール不良の喘息患者の割合はモンテルカスト群の方が有意に低いことが示されている。また、ICS+LTRAと、ICSを2倍にして投与した場合を比較した喘息患者889例を対象とした「COMPAC試験」の鼻炎合併喘息患者のみのサブ解析（410例）では、LTRA併用群の方が朝のピークフロー値（PEF）が有意に改善するなど、鼻炎を合併した喘息症例には両方の疾患に共通したメディエーターであるロイコトリエン（LT）をターゲットにしたLTRAがよりすぐれた改善効果が得られることが示された（日経メディカル No.505：207-209(2009.12)）。

LTRAは、小野薬品の「オノン」（プラナルカスト）が1995年発売と先行し、万有製薬（シングレア）、

杏林製薬（キプレス）の「モンテルカスト」とアストラゼネカの「アコレート」（ザフィルルカスト）が6年遅れて2001年に参入した。

小野薬品は脂質メディエーター（TXA、LT、PAF）に焦点をあてたメディエーター抑制剤の研究を進め、プラシルカストに先行してトロンボキサンA<sub>2</sub>（TXA<sub>2</sub>）受容体拮抗薬「オザグレル塩酸塩」を1992年に喘息治療剤として発売していた。

アラキドン酸の代謝経路においてLTの中でも分子内にシステインを含むLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>は、システイニルLT（CysLT）と呼ばれ、ヒスタミンの1000倍強力な平滑筋収縮物質であり、しかもその作用は持続的。また、CysLTは気道過敏性や粘液分泌を亢進させ、喘息の病態と気道の炎症に深く関わる（図26-3）。LTRAは2つのCysLT受容体（CysLT1受容体とCysLT2受容体）のうち、ヒトの気管支平滑筋や好酸球を含む炎症細胞に多く発現しているCysLT1受容体に選択的に結合してCysLTの活性を競合的に阻害する。この結果、LTRAは気管支収縮抑制作用と抗炎症作用を併せ持つ喘息治療剤として薬効を発揮する（アレルギー・免疫 16(6)794-801(2009.5)）。

小野薬品は、1981年頃からLT剤の研究に入り、最初はランダムに約500の化合物をスクリーニングし、さらにこれらをふるいにかけてアントラニル酸誘導体をリード化合物に選んだ。SRS-Aは古くから気管支喘息の原因物質とされ、気道や回腸の平滑筋をヒスタミンより、ゆっくり（Slow）収縮させる物質として命名された。しかしその本態がつきとめられたのは1979年。SRS-Aの構成成分（本態）がLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>の混合物質であることが発見され、この3種のLTが、気道収縮・気道炎症・気道過敏性を亢進して喘息の病態を増悪することがわかったのである。

小野薬品がリード化合物としたアントラニル酸骨格とシンナモイル骨格を有するアントラニル酸誘導体は、前者が親水性領域、後者が疎水性領域になる。これらの領域はLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>にも存在し、CysLT受容体に結合するために重要な骨格となる。そこで、このリード化合物を基本にしてさらに500種の化合物を合成し、強力なLTR拮抗作用を有する8種の化合物を選び出し、毒性などを総合的に評価して辿り着いたのがプラシルカストである。プラシルカストは、ヒト肺のLTRに結合し、LT類の作用を拮抗阻害する。LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>などのアゴニストと構造的な類似性はないが、分子の長さ、大きさや疎水性領域と親水性領域を有する両親媒性化合物である点で類似する。これらの類似性は、プラシルカストをCysLT受容体に結合しやすく

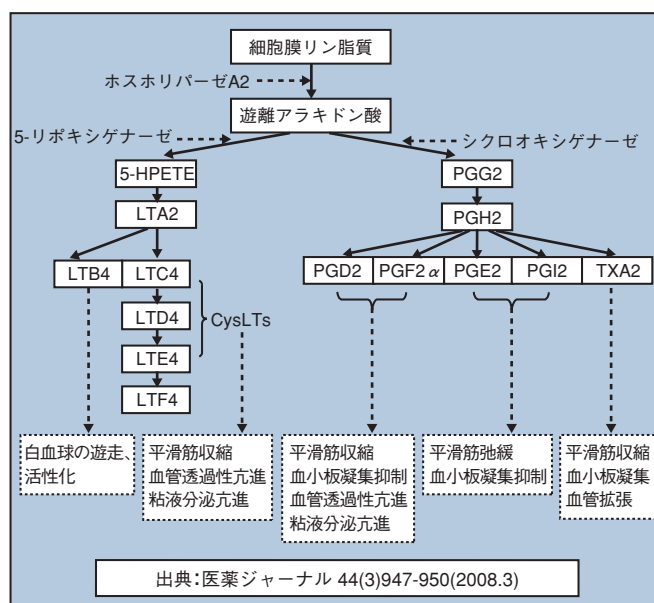


図26-3 アラキドン酸カスケード産物とその作用

するための重要なポイントとなっている（アレルギーの領域 19(2)163-164(99.2)）。

プラナルカストのフェーズⅠは1986年10月から始まり、1987年8月から3つのフェーズⅡ、1991年からフェーズⅢと順調に進んだ。

二重盲検試験は、成人気管支喘息患者165例を対象にアゼラスチンを対照薬に用いて行った。その結果、プラナルカスト1日450mg分2×8週間投与群の改善率は64.6%で、アゼラスチン1日2mg分2群（29.6%）より有意にすぐれた。プラナルカストの60%を超える有効率は、脂質、なかでもLTRの阻害が気管支喘息を確実に改善することを証明する歴史的な一歩となった。42例を対象とする28週間の長期投与試験も含め、50～60%の改善率を示し、重症患者では71.4%の高い有用率が認められた。また、ICS療法は最も有効な予防的治療法（長期管理薬）とされるものの、ベクロメタゾン1日800～1000 $\mu$ gを吸入していても症状やピークフロー（PEF）を十分にコントロールできない症例が存在するが、プラナルカストは10例中5例でベクロメタゾン（ベコタイド、アルデシン）100 $\mu$ g投与患者のPEFをさらに増加させた。

プラナルカストの効果発現は、従来のメディエーター遊離抑制剤、H<sub>1</sub>受容体拮抗剤、TXA<sub>2</sub>阻害薬などの長期管理（維持）薬より速く、症例によっては数日で効果が現われる点も目を引く。アゼラスチンとの二重盲検試験でも、すでに1～2週目から有意に発作点数を減少させ、朝のPEFを有意に改善している。一方、承認時の副作用は7.4%（35/472例）に発現した。市販2年後の報告では血小板減少が数例にみられており、注意を要する（アレルギーの臨床 17(8)575-579(97.7)）。

小野薬品は、2000年1月18日にアレルギー性鼻炎の適応で「プラナルカストカプセル（112.5mg）」の追加承認を取得したのに対し、2000年1月20日には1歳以上15歳未満の小児喘息に用いるドライシロップ（10%/g）も発売した。体重によって用量を調節する。

1～15歳の小児喘息患者96例を対象とするプラナルカストドライシロップの二重盲検試験（4週間）の結果、改善率は71.4%（65/91）で、投与開始1～2週目の早期から症状、PEFを有意に改善し、結果として気管支拡張剤の使用回数を有意に減少させ、患者・保護者の印象でも82.4%が良好であった。一方、副作用は5.63%（18/320例26件）に嘔気（1.56%）、肝機能異常（0.94%）などがみられた（アレルギーの臨床 20(5)380-388(2000.5)）。

万有製薬と杏林製薬が発売したモンテルカストは、10mg錠に加え、6歳以上の小児用の5mgチュワブル錠がある。プラナルカストが1日2回の投与であるのに、1日1回就寝前の投与で済み、患者のコンプライアンスが大きく向上した。チュワブル錠は、口に含んで溶かして使用する。また、小児喘息への適応はプラナルカストに次ぐものである。米では2歳以上の小児でも使用されている。

米メルク社が行った15歳以上の喘息患者1576例にモンテルカスト10mgを12週間投与する米および他国間プラセボ対照の無作為化比較試験（PCT）では、吸入ステロイドのベクロメタゾンに比べて1秒率変化（FEV<sub>1</sub>）の改善効果は劣ったものの耐性を生じることなくプラセボより有意な改善効果が得られた（medicina 39(1)180-182(2002.1)）。また、1993年から日本でも臨床試験が開始され、国内の成人喘

息患者を対象とする二重盲検比較試験ではプラナルカストより改善度が高かった。昭和大学第1内科の足立満教授は、モンテルカストの特徴として、①患者数の多い軽症患者から使える、②ICSと協調性があり併用できる、③服用遵守率が高い、といった点を挙げる。

モンテルカストは国内の小児喘息患者（6～14歳）を対象とした1年以上の長期投与試験で投与2週目より肺機能を有意に改善し、効果が減弱することなく持続し、中等度以上の改善率は80.9%を示した。さらに、乳幼児患者（1～5歳）を対象とした8週間の長期投与試験の改善率は89.4%、安全率も98.6%に達した。乳幼児用のモンテルカスト細粒（4mg）は清涼感のあるわずかな甘み（D-マンニトール）を有しており、アドヒアランスの向上も期待できる（アレルギーの臨床 29(14)1268-1274(2009.12)）。乳幼児気管支喘息の適用は2007年7月に追加承認を得た。

小児喘息でLTRAは、①従来の経口抗アレルギー薬より効果にすぐれ、②効果発現が早く、時間単位での気管拡張作用も報告され、③吸入 $\beta$ 2刺激剤には劣るが運動誘発喘息の抑制効果があり、長時間の使用でも効果が減弱しない。④軽症例では吸入ステロイドと同等の効果が得られ、アドヒアランスの点ではより有用性が認められる。⑤呼吸器ウイルス感染症と関連する喘息症状の抑制効果が認められる。⑥ICSへの追加投与で吸入ステロイド薬の減量が認められる。その追加薬としての効果はサルメテロールと同等で、末梢血中の好酸球はサルメテロールより有意に減少した一などの特徴から、小児喘息の診断と治療に関する国際ガイドライン（PRACTALL）でもLTRAは小児喘息の長期管理で、基本治療薬あるいは追加治療薬に推奨されている。

国内3番手となるLTRAのザフィルルカストは、1986年に英アストラゼネカ社で合成されたLT受容体の競合的拮抗剤。20mgと40mgの錠剤があり、1錠ずつ1日2回投与し、1日40～80mgで用量調節ができる。LT受容体拮抗作用はプラナルカストの約2倍強く、臨床用量はプラナルカストの約1/5～1/10となった。

喘息患者298例の二重盲検試験では、1日80mg 6週間投与で改善率57.0%を示し、プラナルカスト1日450mg投与群（48.6%）と有意差はみられなかった。しかし、治療点数、喘息点数ではプラナルカストより有意にすぐれ、プラナルカストでは投与3～4週間でプラトーに達しているのに対し、ザフィルルカストでは5～6週後も改善傾向が続いた。また、ステロイド薬の低用量層では差はないが、高用量（BDP換算1日600 $\mu$ g以上）を使用している層ではプラナルカスト群では効果が低下したが、ザフィルルカストでは効果の減弱はない。これらは、1日80mgのザフィルルカストの効力が1日450mgのプラナルカストを上回っていたためと考えられる（メディカル朝日30(4)48-50 (2001.4)）。

ザフィルルカストは、1997年に米で発売するなど80ヵ国以上の成人および小児喘息患者に処方されている。ただし、国内は成人喘息のみで小児での適応はない。

## 吸入ステロイド（ICS）

従来、「気道の可逆的閉塞」とされてきた喘息の定義が「気道の慢性炎症」と明確に認識されたのは

日本では最初のガイドラインが策定された1993年からである。

それに伴い強い抗炎症作用を作用機序とするステロイドの喘息治療での役割が大きくなった。

劇的な抗炎症効果を持つステロイドの発見は1949年に遡る。喘息に有効なことも1950年代にすでに報告され、注射、経口、吸入剤（粉末、エアゾール、ネブライザー）が次々と喘息の治療に用いられた（アレルギーの臨床 18(8)608-610(98.7)）。ただし、当初の合成ステロイドは全身性の副作用も大きく、長期投与には適さず、喘息管理の主役には遠かった。

しかし、1968年に英で発売された「ベクロメタゾンプロピオン酸塩」(BDP)は、吸入投与で全身作用のほとんどなく、臨床効果も大きい画期的なステロイドであり、喘息治療におけるICSの幕明けとなった。

欧米では、早くからICS療法が喘息治療の中心的な位置付けとして確立された。事実、欧米諸国ではICSの積極導入に伴って喘息死亡率は大幅に減った。アストラゼネカ社の調査では、1987年～1995年にかけてスウェーデンでの若年喘息死亡率はICSの販売額と反比例するように約1/6にまで減少した（臨床医 25(12)2124-2127(99.12)）。

日本でも特にICSは喘息の発症早期から使用され、長期管理薬としても文句なく代表的薬物に挙げられる。それにもかかわらずICS療法はほとんど普及してこなかった。2000年後半に成人と小児喘息患者を約400例ずつ計803例を対象に電話調査「AIRJ」が行われたが、日本人のICSの処方率は成人で12%、小児で5%と、伊、オランダ、スウェーデンの20～42%に比べるとかなり低率であった（医薬ジャーナル 38(4)1362-1370(2002.4)）。

日本でICSの使用が欧米より低い理由は、患者の嗜好性の問題と、処方する医師側の軽症喘息に対する理解の問題が挙げられる。日本の喘息患者は高齢者が多く、吸入手技の拙劣さや全身性の副作用などもあってICSのコンプライアンスの低下を招いていると指摘される（Prog Med 29(1)25-29(2009.1)）。売上げベースでも、世界の喘息治療剤におけるステロイド（経口剤含む）の割合は1999年に34%と年率2桁台の伸長であったのに対し、日本のICSの割合は約5%と、4年前の4%とほとんど変化していない。

市場全体が小さいこともあって日本のICSは1991年までBDP製剤「アルデシン」（シェリング・プラウ）と「ベコタイド」（グラクソ・スミスクライン）の2つしかなかった。

ようやく1991年7月にBDPの口腔・鼻腔エアロゾル「タウナス」（共和薬品）が加わった。

さらに2002年8月にはBDPを主薬とする定量噴霧式エアゾール薬「キューバル」（大日本住友製薬／シェリング・プラウ）が加わった。

キューバルは、噴霧剤には代替フロン「HFA-134a」を使用した。米3Mファーマシューティカルズ社から導入し、大日本住友製薬が開発したが、2001年9月に日本国内でシェリング・プラウと共同販売する契約を結んでいた。特徴は1日2回の投与が可能で既存の1日吸入量の半分で同等の効果が得られること。3M社が独自の技術で噴霧時のエアゾール粒子（1～2.1 $\mu$ m）を従来の特定フロン（CFC）製剤の加圧式定量噴霧吸入器（pMDI）から噴霧される粒子（3.3～4.7 $\mu$ m）より小さくした。そのため、

患部まで届く確立が高く（50%以上）、投与回数を減らすことができるようになった（治療学 39(1)117-118(2005.1)）。臨床的力価はフルチカゾンと同等とされる。

そして、20年ぶりの新有効成分としてグラクソ・スミスクラインがアレルギー性鼻炎に対する定量噴霧式鼻過敏症治療剤として1994年9月に発売した「フルナーゼ点鼻液」の主薬フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）は、アンドロスタン骨格を有するグルココルチコイドで、ステロイドの抗炎症作用の指標であるヒト血管収縮作用が945と、BDP（500）の約2倍に達する（アレルギーの臨床 9(11) 971-974(99.11)）。また、FPは脂溶性が極めて高いので、速やかにグルココルチコイド受容体に結合し、長期間気管支に停留する。初回通過後の活性体の残存も1%以下で、16mgのFPを投与しても活性体は血中に検出されない。

さらに、グラクソ・スミスクラインは喘息の治療剤として1998年11月に「フルタイドロタディスク」（FP吸入用散剤）を発売した。FPは、健常人に400  $\mu$ gを単回投与すると、30分から1時間で最高血中濃度に達した。その後漸減し、8時間後にはほぼ検出限界値以下となった。フルタイドは、従来のICSがpMDIを使用していたのに対し、ロタディスクと呼ばれるドライパウダー吸入器（DPI）を使用する。

ICSの吸入方法は、1980年代半ばまでは定量噴霧式吸入器（MDI）より直接吸入していたが、この方法では噴射されたエアゾールの80~90%が口腔・咽頭に沈着して嗄声、口腔カンジダ症の原因となることが判明した。そのため、肺内に薬剤を効率良く吸入できるスパーサー（補助器具）を介して吸入するようになった。しかし、DPIはスパーサーも必要とせず、pMDIのように噴霧と吸気の同期（タイミングを合わせる）の必要もない。フルタイドロタディスクの薬剤の吸入効率・沈着率は約12%でBDPの2倍とされる。1回の薬剤量も多用量化でき、小型で携帯に便利という利点もある（呼吸 19(3)261-268(2000.3)）。

フルタイドロタディスクは、ドライパウダー（吸入用散剤）の剤型でブリスター内にはキャリアーとして乳糖が加えられている。トレーのマウスピースから息を吸い込むとブリスター内の薬剤がエアゾールに分散され、炎症部位の下気道内に吸入送達される仕組みとなっている。

健常成人にはFP 1000  $\mu$ gを単回吸入投与した場合のバイオアベイラビリティは、ディスクス製剤（2002年1月に追加発売）で16.6%、ロタディスク製剤で11.9%、エアー製剤で28.6%であり、消失半減期はそれぞれ7.6、9.6、10時間であった。

FPを経口投与した場合のバイオアベイラビリティは1%以下であった。FPはCYP3A4によって代謝を受け、不活性物質である17 $\beta$ -カルボン酸体となる（月刊薬事 46(12)2205-2207(2004.11)）。

日本で行われた軽症~重症の成人気管支喘息患者142例に、FP 1回100  $\mu$ gを1日2回、4~28週間投与した試験では、78.2%の改善率が得られた。また、同様に65例に4週間投与試験では、喘息点数や起床時のピークフロー（PEF）値が投与1週間目から有意に改善した。

成人気管支喘息患者207例に対し、4週間投与する無作為化比較コホート試験では、改善率78.8%で、BDP 1回100  $\mu$ g、1日4回投与群（60.5%）より有意にすぐれた。

両群で喘息点数に有意差はなかった。起床時PEF値は1週目から両群とも前値より有意な改善が認められるが、その後はFP群でより強い改善がみられるようになり、4週後ではFP群の方が有意にすぐれた改善を示した。

さらに、経口ステロイド連用（プレドニゾン換算1日5~20mg）の気管支喘息患者57例では、FP 1回200 $\mu$ g2吸入、1日2回（1日800 $\mu$ g）を12週間以上投与し、90%以上にステロイド節減効果が、また、21例で離脱ができた（アレルギーの臨床 19(1)57-61(99.1)）。

副作用は6.8%（31/457）に認められ、咽喉頭症状（2.2%）、口腔内カンジダ症（0.7%）、嘔声（0.7%）、口内乾燥（0.7%）であった。

グラクソ・スミスクライン（GSK）は、4吸入ごとにディスクの交換が必要であったディスクヘイラーに対し、60吸入分のプリスターが充填されたディスポーザブルタイプのデバイス「ディスクス」を用いた「フルタイド100ディスクス、200ディスクス」を2002年1月に発売、続いて2002年2月には「フルタイド50ディスクス」も追加発売した。このうち、50と100は小児喘息の適応症も持つ。ディスクスはドーズカウンターで使用回数の確認になるなど操作性も改善した。さらに、2003年3月には代替フロンを使用した「フルタイド50エア」を、2003年12月には「100エア」を発売した。

フルタイドエアは、代替フロン（HFA-134a）を使用した定量噴射式エアゾール（MDI）で、従来のMDIであるベコナーゼの代替製剤。ベコナーゼはオゾン層破壊の原因となっている特定フロン（CFC）を含有しているため、2005年末までに全廃された。2003年12月、GSKはベコナーゼの販売を中止すると発表、在庫がなくなり次第供給を中止した。

フルタイドは小児が1回50 $\mu$ gを1日2回、1日最大200 $\mu$ g、成人が1回100 $\mu$ gを1日2回、1日最大800 $\mu$ g症状によって適宜増減する。

重症度によって薬剤吸入量を調整する必要がある。フルタイドは50、100、200と含有量のバリエーションがあり、喘息のコントロールがしやすくなった。

また、吸入器の異なる3製剤（エア、ディスクス、ロタディスク）があるが、エアは従来の定量噴霧式エアゾールを好む患者や小児・高齢の患者でも吸入しやすい剤型と位置付けている。ディスクスとロタディスクは、患者自身の吸入力によって肺へ薬剤を到達させるため、吸入力の弱い患者には適していない。一方、ロタディスクに比較してディスクスの方がより低吸入速度の患者では肺への到達量が多い。また、MDIであるエアは、吸入力の弱い患者には適しているが、吸入方法がドライパウダーであるロタディスク、ディスクスよりやや難しい。ディスクスはディスクヘイラーに比べて60吸入の連続吸入が可能であるが、ディスクヘイラーの場合は吸入器の中に残ったドライパウダーの量を視認できるので、患者がきちんと吸入できるのかを容易に知ることができるメリットがある。

さらに、ICSはLABAの1つであるサルメテロールと併用されるケースが増えているが、ディスクヘイラーとディスクスは吸入器がサルメテロールと同一であることから併用に向いている。一方で、フルチカゾンには粒子が比較的大きいこと、粒子に乳糖が加えてあるため他剤に比べ咽喉頭の刺激感や嘔声

を生じやすい欠点もある（日経メディカル No.499：117-120(2009.6)）。

3番目の新有効成分ICSとしてアストラゼネカが2002年1月に発売した「パルミコートタービュヘイラー」（ブデソニド吸入用散剤）も吸入器にDPIを使用する吸入用散剤（ドライパウダー）である。パルミコート100タービュヘイラー（1回吸入あたりブデソニド100 $\mu$ gを含有）とパルミコート200タービュヘイラー（同200 $\mu$ g/1回吸入）の2タイプがある。

同剤もフルタイド・ディスクヘイラーと同様、ベコタイドやアルデシンとは全く異なり、フロンガスやその他の添加物を一切含有しない。患者自らの吸気によって多数回吸入することができるので、従来のエアゾル剤のように噴霧と吸入のタイミングを同調させたり、スパーサーを使用する必要がない。

有効成分のブデソニドは、スウェーデンのアストラ・ドラコ社が1976年に開発したもので、日本でも外用剤として発売されている。吸入剤は、欧米で1980年に発売され、1988年にはドライパウダーもスウェーデンで発売されるなど85カ国以上で承認されている。

同剤は、肝での代謝・不活性化の迅速さを目標に開発されたように、肝で初回通過効果を受け90%以上が速やかに代謝・不活性化される。吸入投与後の血中半減期が静注時とほぼ同じく約2時間で、FP静注時（約14時間）より短い。また、パルミコートに用いられる専用吸入器のタービュヘイラーは、最大200回分の薬剤を充填でき、吸入効率（肺への沈着率）は約30%に達する。この値は、FPに用いられているディスクヘイラーや、ラージスパーサーを用いた場合のBDP（11~14%）の2倍以上の効率である。日本では、1992年からパルミコートタービュヘイラーのフェーズIが開始され、1日200~1600 $\mu$ gで良好な忍容性が確認され、薬物動態試験でも日本人と欧米人でほとんど差はなかった。

次いで、62施設の成人喘息患者267例に対する二重盲検試験（1992.10~1999.8）の結果、朝のピークフローは1週間の投与でプラセボより有意にすぐれて増加した。また、800、400、200 $\mu$ gの順にピークフロー値の改善が1週間目以降、6週まで用量相関的に認められた。さらに、就寝前のピークフロー値、ピークフローの日内変動、発作点数、日常生活点数、夜間睡眠点数に関しても同様の改善が認められ、最終全般改善率はプラセボ群29.6%に対し、パルミコートタービュヘイラー200、400、800 $\mu$ g群ではそれぞれ57.9、69.8、76.7%であった（カレントセラピー 18(1)144-146(2000.1)）。副作用は、6.2%（35/562例）42件に認められ、咽頭痛（1.4%）、嘔声（0.9%）、嘔気（0.5%）、咳（0.5%）であった。

海外のBDP 1日1000~2000 $\mu$ gを使用している中等症~重症喘息患者に対する12週間の投与試験では、BDP群の投与量に変化はなかったのに対し、パルミコート群では喘息点数の減少によって1日の投与量が平均220 $\mu$ g減少した。さらに、メタ解析の結果、小児のコルチゾール抑制作用がFPやプレドニゾンより有意に弱いことも明らかになった（呼吸 19(3)261-268(2000.3)）。

FP、パルミコートは、BDPと同様に経口ステロイド剤の使用量を減らし代替的に使用することが可能であることも、いくつかの臨床試験で明らかになっている。スウェーデンでは、喘息患者のQOLを高め、入院を少なくしており、喘息にかかる社会的費用にも強く影響することは明白である（アレ

ギーの領域 5(8)1069-1071(98.8))。

パルミコートの特長は、エアゾル粒子であり粒子径が小さく、ドライパウダーに比べて末梢の気道まで到達可能であること、吸入は加圧に適切に同調すればよいので、吸入能力の低下した患者でも使用でき、咽喉頭への刺激も少ないことがあげられる。吸入にスプレーは必須ではないが、スプレーを用いた方が確実に効率の高い吸入が行える。

乳幼児ではICSがうまく使用できないケースが多かったが、2006年にパルミコート吸入液が登場し、治療が様変わりしたといわれる。6ヵ月以上5歳未満の乳幼児で使用が認められていたが、2010年7月に5歳から15歳までの小児の用法・用量の追加承認を取得した。成人の適応を取得しているため同一薬剤による一貫した喘息治療が可能になった。ジェット式のネブライザーを用いて吸入投与するが、ネブライザーの噴き出し口に専用のマスクを装着し、5分ほど普段通り呼吸してもらうだけなので、治療の失敗がほとんどないという（日経メディカル No.507：58-71(2010.2)）。

日本のガイドラインでもICSが第一選択となり使用量が増えたのに伴い新有効成分のICSが次々と導入された。

「オルベスコインヘラー」（シクレソニド吸入剤）は、現在のスイス・ニコメッド社が開発した合成グルココルチコイドのシクレソニドを主薬とする。2004年2月に豪で発売されたのをはじめ、47ヵ国で承認された。

シクレソニドは吸入投与後、肺内で加水分解されて活性代謝物となるプロドラッグである。

シクレソニドの未変化体はグルココルチコイド受容体に親和性を示さないが、肺組織内で活性化された脱イソブチル体は未変化体の約100倍の親和性を持ち、他のICSと同等になる。また未変化体が高脂溶性であること、脱イソブチル体が細胞内で可逆的に脂肪酸抱合体を形成するため肺内滞留性が52%と高くなった。肺局所で脱イソブチル体が活性化されるため口腔カンジダ症、口腔咽喉頭の有害事象が少なく、しかも1日1回投与で効果が持続する。

成人用ICSには定量噴霧式エアゾール（pMDI）とドライパウダー製剤（DPI）があるが、オルベスコインヘラーは吸入器から噴射されるエアロゾルは平均0.9  $\mu\text{m}$ の微細粒であることから、末梢気道炎症への効果も期待される。かつ、溶解型pMDIはDPIより疾患に伴う呼気流の影響を受けない。その他、血漿蛋白との結合が高く（99%）、肝臓での初回通過効果も高く代謝されやすいため、全身性作用の低減も期待されるなど多くの利点を持つ（日本薬理学会誌 132(4)232-243(2008.10)）。

日本では、帝人ファーマが導入し、1999年からフェーズⅠを開始した。

中等症から重症の気管支喘息患者319例を対象としたフェーズⅢでは、BDP対照比較試験を実施した。対照観察期間にBDP-CFC 800  $\mu\text{g}$ /日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にBDP-CFC 800  $\mu\text{g}$ /日、またはシクレソニドの400、800  $\mu\text{g}$ /日のいずれかを8週間吸入投与した。シクレソニド400  $\mu\text{g}$ /日は1日1回夜投与、シクレソニド800  $\mu\text{g}$ /日とBDP-CFC 800  $\mu\text{g}$ /日は1日2回朝夜投与した。その結果、朝のピークフロー値変化量で、対照薬BDP-CFC 800  $\mu\text{g}$ /日に対してシクレソニド800  $\mu\text{g}$ /日は優越性を示し、

400  $\mu\text{g}$ /日は非劣性を示した。さらに、400  $\mu\text{g}$ /日と800  $\mu\text{g}$ /日との間に用量反応関係が認められた。

軽症から重症の気管支喘息患者143例を対象とした長期投与試験では、治験薬投与開始から4週時までシクレソニド800  $\mu\text{g}$ /日を吸入投与し、4週時から28週時ないし52週時まで患者症状に応じてシクレソニド800、400、200  $\mu\text{g}$ /日を吸入投与した。朝のPEFの変化量は、開始時と比較して2週時に有意に増加し、12週時に最大となり以後52週時まで維持された。また、患者のQOLも8週後に有意に改善した。国内臨床試験の副作用は6.0% (35/588例) で、呼吸困難 (5例)、嘔声 (5例)、発疹 (3例) などであった (医薬ジャーナル 45(S1)405-417(2009.1))。

シクレソニドは日本では初の1日1回投与可能な成人喘息のICSとして帝人ファーマが2007年6月に発売した。

帝京平成大学ヒューマンケア学部の鈴木直仁教授は、「シクレソニドは低～中用量 (1日100～40  $\mu\text{g}$ ) で唯一1日1回投与が保険適用されている。重症度があまり高くなく、服用回数が少ないことを希望する患者には第一選択になる。末梢気道障害の強い患者にも良い適用となり、他のICSで嘔声などの副作用が出た場合に切り替えが勧められる」と評価した。また、薬価がブデソニドに次いで低く設定されており、「安価な薬剤を希望する人には適している」という (日経メディカル No.499: 117-120(2009.6))。

シェリング・プラウが2009年7月に発売したICS「アズマネックスツイストヘラー」の主薬である「モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF)」のグルココルチコイド受容体との結合能は、デキサメタゾンを100とした場合2900と日本で発売されているICSの中で最も高い。そのためすぐれた抗炎症効果が期待できる。

吸入器のツイストヘラーにより算出した平均粒子径は約2  $\mu\text{m}$ であり、既存のドライパウダーの中では最も小さく、約40%という高い肺内送達率を有する。ツイストヘラーはロックアウト機能を有し簡単に使いやすい。吸入時のMFの全身吸収性は約1%と低いため安全性と高い臨床効果が期待できる (アレルギーの臨床 29(14)1263-1267(2009.12))。

MF吸入剤を用いた用量設定試験では中等症喘息患者に対し4週間起床時PEF値を評価し、MF吸入剤1日200、400、800  $\mu\text{g}$  (分2) 群間で用量反応性が認められた。

続いて、BDF吸入剤1日200  $\mu\text{g}$  (分2) とMF吸入剤1日200  $\mu\text{g}$  (分2) の非劣性を無作為非盲検並行群間比較試験で確認し、起床時PEFの変化量で非劣勢が確認された。国内8試験のMFの副作用発現率は19.8% (128/645例) で、口腔カンジダ症 (39例)、嘔声 (37例)、咽喉頭症状 (16例) が認められた (医薬ジャーナル 46(S1)502-511(2010.1))。

ICSブデソニドとLABAホルモテロールとの配合剤「シムビコート」が登場し、後発品も含めるとICSは2010年1月までに13種類となった。

ICSの第一選択としての認識が広まり、薬剤や吸入器の種類も広がり、患者の病態や年齢に応じた選択ができるようになり、ICSが臨床現場に急速に普及した。

1970年代に最初のICSが発売されて以来、ICSの販売額が増加するのに伴い、喘息死は過去最小となった（図26-4）。

ただし、大学病院ではICSはほぼ100%の普及率であるが、地方の一般開業医では小児科でも20～30%と低く、SABA、インタールなどのネブライザー吸入の頻度もまだ高いといわれる（Prog Med 28(6)1447-1454(2008.6)）。

### β<sub>2</sub>受容体刺激剤

β<sub>2</sub>受容体は炎症性細胞や気道を構成する細胞表面上に広く分布している。

β<sub>2</sub>刺激剤はβ<sub>2</sub>受容体に対してアゴニスト活性により強力な気管支平滑筋弛緩作用を示し、気管支拡張剤として喘息治療で重要な地位を占めてきた。

β<sub>2</sub>刺激剤は、受容体選択性、作用の強さ、作用の持続時間などから第1世代から第3世代までに分類される。

1960年代に世界市場でイソプロテレノールの吸入剤（MDI）が即効的で劇的な症状緩和が認められるとして爆発的に使用されていた。それに伴い喘息死とβ刺激剤との関連性の議論が持ち上がった。イソプロテレノールは非選択的β刺激剤であるため、強力な気管支拡張作用により喘息の呼吸困難を改善すると同時に強力なβ<sub>1</sub>刺激作用を併有するため不整脈など重篤な副作用を引き起こすものと推論され、その後使用量は減少し、これに伴い死亡率の増加も低下した。

日本の調査でもイソプロテレノールMDIの販売量の急増時期と喘息死の流行が重なることが報告された。

ただし、心毒性の少ない選択的β<sub>2</sub>刺激剤でも販売量の増加した1975年から喘息死が増加し、1990年頃にピークに達した。調査では喘息死の要因の1つは患者のMDIへの過度依存であると指摘された。厚生労働省は1997年8月にβ<sub>2</sub>刺激剤MDIの使用を、発作時に1日1押しずつ4回までにする規制を指示した（小児科診療 61(4)709-714(98.4)）。

それでも1998～2003年の調査（日本アレルギー学会喘息死特別委員会）では、気道感染、過労、ストレスの三大誘因に薬剤中止が続き、「β刺激剤pMDI（加圧噴霧式定量吸入器）の過剰使用」が上げられている。

第1世代の「アドレナリン」は内因物質であり、α受容体、β受容体をともに活性化する。イソプロテレノールはβ受容体に選択性を示すが、β<sub>2</sub>に対する選択性を示さない。第2世代の「サルブタモ-

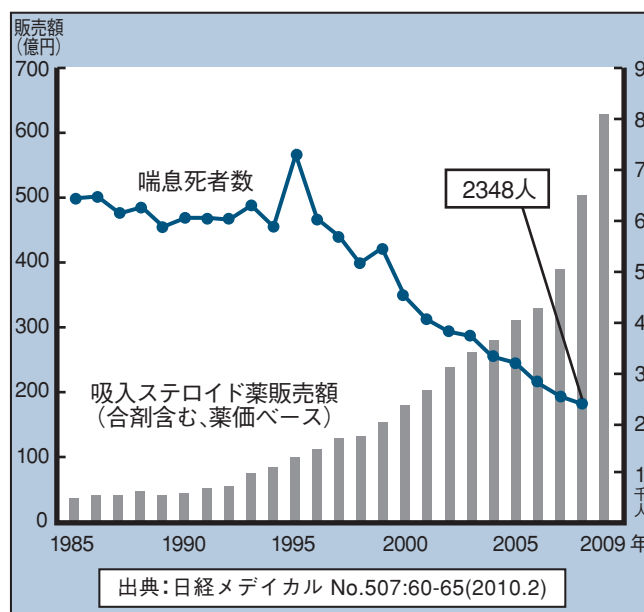


図26-4 喘息死と吸入ステロイド薬販売額の推移

ル」は $\beta_2$ 受容体選択性の基剤だが、 $\beta_1$ 刺激作用との分離はまだ十分でなかった。第3世代の「フェノテロール」、「プロカテロール」などは $\beta_2$ 受容体に対する選択性がさらに高くなり、作用持続時間も長くなっている。ガイドラインでは、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤（LABA）を長期管理薬に、短時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤（SABA）を発作治療薬と位置付けている。

SABAの1つであるプロカテロールは1973年に大塚製薬が合成した新骨格の $\beta_2$ 刺激剤で、初めて第3世代に分類された。

当初は内服剤を喘息、慢性気管支炎、肺気腫の適応で発売した。1980年に「メブチン錠」を成人喘息などで、1984年に「ペプチンミニ錠、顆粒、シロップ」を小児喘息などで発売した。

吸入剤も1987年から特定フロンを含むpMDIである「メブチンエアー」、「メブチンエアーキッド」、「メブチン吸入液」として発売した。2002年には1回使用タイプの「メブチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL」の承認を取得した。また、代替フロンを噴射剤とする「メブチンエアー10 $\mu$ g」、「メブチンキッドエアー」は2003年に承認を取得した。さらに、2005年にドライパウダー式吸入剤（DPI）「メブチンクリックヘラー10 $\mu$ g」の承認を取得した。

2009年7月にはカウンター装置（ドーズカウンター）を装備した「メブチン10 $\mu$ gエアー100吸入液」、「メブチンキッド5 $\mu$ gエアー100吸入」の承認を取得した。薬剤の残り回数が視覚的に確認できるカウンター装備により、患者自身が予備の薬剤の入手時期を把握しやすくなるほか、医師や保護者が薬剤の使用状況を確認できることで、症状の把握や病態の管理に役立つことが可能になる。

大塚製薬は、プロカテロールは薬理的に「固有活性の高い $\beta_2$ 刺激剤」と位置付ける。固有活性とは受容体に結合した際の最大効果に達する能力のことで、固有活性の低いパーシャルアゴニストとは違ってフルアゴニストのプロカテロールは少ない受容体と結合するだけで能力を発揮することができる。受容体の5%を占有するのみで気道平滑筋の完全弛緩をきたし喘息発作治療薬として有用である。一方、 $\beta_2$ 受容体への固有活性は低いいため循環器への影響が少ない（医療 63(11)755-757(2009.11)）。

## 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤

吸入 $\beta_2$ 刺激剤は喘息の発作治療と維持療法に使用されたが、作用時間が6時間程度と短く、夜間喘息へのコントロールができない欠点と多量作用という問題があり、長時間持続する吸入用 $\beta_2$ 刺激剤が切望された。

このニーズに答え、GSK社が1980年代から開発したのが「サルメテロール」である。サルメテロールの基本骨格はサルブタモールと同じだが、これに長い側鎖が付加された。この側鎖が $\beta_2$ 受容体に長く結合する仕組みとなっている。GSK社は従来のような代謝過程や吸収過程の血液薬動学的ではなく、受容体レベルの改良に着目、すなわち、 $\beta_2$ 受容体の活性部位ではなく、非活性部位に化合物を結合させることで長時間持続する気管支拡張効果を狙ったという（日本薬理学会誌 122(3)265-270 (2003.6)）。

サルメテロールは、 $\beta_2$ 受容体の疎水部位に結合するため受容体から解離しにくい構造となっている。そのため、その気管支拡張作用はサルブタモールに比べて作用発現がやや遅れるものの、臨床的には十分な効果が得られ、しかも12時間以上にわたって作用が持続する。

さらに、 $\beta_2/\beta_1$ 受容体選択性はイソプロテレノールの8500倍に達し心刺激性は非常に小さい。固有活性はイソプロテレノールの約65%とあまり高くないパーシャルアゴニストで、気管支平滑筋に存在する $\beta_2$ 受容体の一部にのみ作用するため、SABAにしばしばみられる振戦や低カリウム血症などの副作用が少なく薬剤耐性を生じにくい。

サルメテロール吸入用散剤（ドライパウダー）は海外では1990年に英で発売されたのを初め、日本に導入される2002年までにすでに喘息・COPD治療剤として110カ国以上で発売された。

吸入ステロイド剤で発作は抑えられているものの、明け方や激しい運動時に喘鳴が出現し、健常人並みの生活にはあと一歩およばない気管支喘息患者に対し、吸入ステロイドに追加してコントロールの改善を図る併用薬としての評価が確立され、WHOの気管支喘息ガイドライン（GINA2002）でもICSに併用すべき薬剤のひとつに上げられている。

海外ではエアゾールも発売されているが、日本ではドライパウダーのみが発売され、吸入ステロイドでも使用された吸入器「ロタディスク」を用いて投与する。1プリスターに25.5  $\mu$ gのサルメテロールを含有する。

サルメテロールの日本での成人気管支喘息患者に対する有効率（中等度改善以上）は57.2%（179/313）であった。二重盲検比較試験の有効率は53.7%（44/82）で、経口 $\beta_2$ 刺激剤であるプロカテロール錠群の35.2%（25/71）より有意に高かった。副作用発現率はそれぞれ7.6%（8/105）、16.5%（17/103）で有意に低頻度であった。

小児気管支喘息に1回25  $\mu$ gを1日2回投与した時の有効率は70.7%（53/75）であった。また、サルメテロールは慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）（COPD）でも承認を取得したが、COPD患者に1回50  $\mu$ gを1日2回投与した時の有効率は39.6%（21/53）であった。

承認時までの副作用は、成人で7.7%（100/1293）に発現し、主に心悸亢進、振戦など。小児では3.1%（10/322）に発現した（ファルマシア 38(8)776(2002.8)）。

2002年7月から2004年12月まで行った喘息とCOPD患者3046例を対象とした市販後試験では1.48%（45例）に副作用が認められ、動悸0.39%（12例）、振戦0.13%（4例）の発現頻度は、他の $\beta_2$ 刺激剤より高いものではなかった。心血管合併患者でも心血管の副作用は全く認めなかった。

サルメテロールの喘息治療のエビデンスはICSへの追加投与と併用療法である。それはそのままLABAとICS合剤の開発へつながる。同愛記念病院アレルギー・呼吸器内科の鈴木直仁医長（現・帝京平成大学教授）は「喘息発症2年以内の患者にICSとサルメテロールを併用した場合に効果が顕著にあらわれ、速やかな呼吸機能の改善と自覚症状が得られる。併用薬の使用量を大きく減らし、トータルで医療コストを節減できる」という（喘息 19(2)26-33(2006.4)）。

サルメテロール吸入剤の日本への導入が遅れたのは、1996年から米で実施されたサルメテロール28週間使用の安全性試験「SMART」の結果が影響している。この試験で白人系には認められなかったが、アフリカ系米国人の患者で喘息症状悪化や死亡がみられたため、2万6000例余りが調査された中間解析の時点で中止となった。吸入LABAを単独で使用すると気道炎症の増加をマスクし、悪化している喘息に気づくのが遅れる可能性も指摘され、LABAの単独療法は不適切とされた。このSMARTの結果もICSとLABA配合剤開発に拍車をかけた。

喘息の長期管理としてのLABA単独使用の死亡リスクに関しては2005年から議論され米FDAより警告されたが、米FDAの諮問委員会は販売禁止を2008年12月に勧告した。LABAを用いた110件の臨床試験を統合解析した結果、サルメテロールを使用していた4万3000人のうち16人に喘息関連死がみられ、LABA以外を使用していた患者6万人以上の死亡は4例のみであった。一方、サルメテロールとフルチカゾンの配合剤には有害事象のリスク上昇はなかった。FDAの諮問委員会は配合剤の選択を推奨したが、複数の学会などから反対の意見も上がり限定的な使用禁止にとどまった（MMJ 5(3)135(2009.3)）。

## ICS/LABA配合剤

ICS/LABA配合剤は、ICSのみで症状のコントロールが不十分な場合に併用するLABAとICSを1つの吸入器に充填することで、LABAがICSの抗炎症効果を増強すると同時に患者の利便性やアトピアランスの向上を期待して開発された。

喘息の治療目標は単に症状が軽減できれば良いわけではない。GINA2006の提唱する喘息コントロールレベルでは、コントロール良好とは日中の症状が週に2回以下、活動の制限、夜間・早朝の症状がなく、発作治療薬の使用が2回以下で、ピークフロー・1秒量が正常範囲でさらに喘息の増悪がない状態と定義している。

このような理想的コントロール状態がICSやICS/LABA配合剤で達成できるのか3421例を対象とした1年間にわたる大規模無作為化二重盲検試験が実施された。コントロール良好となるまでICS量を漸増させる方法で、重症度に関わらずGINAのコントロール良好に相当するwell controlは、サルメテロールとフルチカゾンの配合剤（SFC）で63%、フルチカゾン単剤で50%が達成し、試験終了の1年後で71%および59%が達成できた。また、達成までに要した時間は配合剤で有意に短期間であった。すなわち、ICS/LABA配合剤を用いると、そのみでほとんどの場合早期に良好なコントロールが達成できたことになる（Prog Med 29(1)31-36(2009.1)）。

サルメテロールとフルチカゾンの配合剤は、GSK社が1つの吸入器ディスクスにおさめた製剤「アドエア」として欧米でそれぞれ1999年、2000年に承認を取得し発売した。その直後から日本でも7年かけて開発、申請し、2007年6月に「アドエア100ディスクス、250ディスクス、500ディスクス」の3規格を発売した。

LABAとICSは相乗作用を示し、フルチカゾンがステロイド受容体（GR）に結合して核内の遺伝子

に結合、好酸球などの炎症細胞に作用し抗炎症作用を発揮するのに対して、サルメテロールはフルチカゾンのGRへの結合を促してフルチカゾンとGRの複合体の核内への移行を促進し、さらに複合体の遺伝子への結合を強化してフルチカゾンの抗炎症作用を増強する。別々の吸入器で投与するよりも、1つの吸入器で吸入することで、同一部位に沈着し相乗効果を得やすいと推察されている。

GINAでは、中用量のICSのみで症状コントロールが不十分な患者に対しては、ICS/LABAの配合剤が最も望ましい治療薬と位置付け、日本のガイドラインもJGL2009でも症状が強かったり、SABAを頻回に使用するような症例にはLABAの追加かICS/LABAの配合剤が望ましいとして、ステップ2~4の治療薬に位置付けている。

国内の成人喘息に対する二重盲検試験ではSFC（サルメテロール50 $\mu$ g/フルチカゾン250 $\mu$ g）群とサルメテロール50 $\mu$ g+徐放性テオフィリン200mg併用群8週間使用の臨床効果を比較した結果、SFC群で高い肺機能の改善が示された。2009年1月には小児喘息への追加承認も取得した。

国内の5~11歳のICS投与中の中等症~重症持続型喘息患者40例を対象にSFC（サルメテロール50 $\mu$ g/フルチカゾン100 $\mu$ g）を1日2回24週間投与した。朝のPEF変化量は投与初日より増加し、効果の発現が早いことが確認された。発作治療薬を使用しない患者の割合も改善し、朝の血漿コルチゾール値および血圧・脈拍には有意な変動が見られなかった。12歳以上を対象としたSFCとサルメテロール単剤、フルチカゾン単剤とを比較した海外臨床試験でも、投与初日からサルメテロールと同様に早期から呼吸機能（FEV<sub>1</sub>）を改善しており、早期からSFCによる呼吸機能改善効果が示された（医薬ジャーナル 45(S1)405-417(2009.1)）。

2009年4月にはドーズカウンター付きの「アドエア50エアゾール」（サルメテロール50 $\mu$ g/フルチカゾン25 $\mu$ g）を発売した。小児喘息は50エアゾールと100ディスクスの規格のみである。さらに、2010年4月には「125エアゾール1200吸入用」と「250エアゾール吸入用」も発売した。これによりアドエアの規格は6規格となった。

国内2つ目のICS/LABA配合剤としてアストラゼネカが2010年1月に成人喘息で発売した「シムビコートタービューヘイラー」（ブデソニド160 $\mu$ g/フォルモテロール4.5 $\mu$ g）は、ドライパウダー製剤で1規格のみ。

シムビコートの平均粒子径（2.2~2.4 $\mu$ m）はアドエア（4.4 $\mu$ m）の半分程度である。

シムビコートの特性の多くは、フォルモテロールの $\beta$ 刺激剤としてのサルメテロールとの差異にある。作用持続時間はアドエアとほぼ同様の12時間であるが、アドエアが作用発現までに15分程度かかるのに対してシムビコートは1分程度とSABAと同程度に迅速である。

また、パーシャルアゴニストであるサルメテロールは投与量を増しても用量反応性を示さないが、フルアゴニストであるフォルモテロールは用量反応性を有するため増量が可能。維持用量の増減が剤型を替えることなく1剤の吸入数増減で行える。さらに海外ではフォルモテロールの速効性を活かして発作治療にもSABAと同様にブデソニド/フォルモテロール配合剤を吸入させ、長期管理と発作治療

を1剤で行う「SMART療法」が普及している。ただし、SMART療法は日本ではまだフェーズⅢの段階にある（アレルギー・免疫 17(4)530-541(2010.3)）。

## 経皮 $\beta_2$ 刺激剤

サルメテロールの日本の導入が10年も遅れた理由の1つは、日本ではすでに世界初の経皮吸収型  $\beta_2$  刺激剤である「ホクナリンテープ」（ツロブテロール貼付剤）が1998年12月にアボットジャパンとマルホから発売されていたこともある（喘息 20(4)69-75(2007.10)）。

同剤は、日東電工とアボットジャパン（当時・北陸製薬）が共同開発した。経皮吸収というドラッグデリバリーシステムにより貼付4時間後に血中濃度が確認され、8～12時間後にピークに達し、24時間後でも有効血中濃度が維持できることから、位置付けとしてはLABAとほぼ同等である。

ホクナリンテープは、支持体と膏体の3層からなる。薬物放出機構は、「結晶レジボアシステム」を採用した。これは、①膏体中に溶解したツロブテロール分子と均一に分散したツロブテロール結晶を共存させ、ツロブテロール結晶に薬剤貯蔵槽としての役割を持たせる、②皮膚吸収に伴い、失われたツロブテロール分子をツロブテロール結晶から逐次補給することで膏体、接触皮膚面のツロブテロール濃度を長時間一定に保ち、持続的な薬物放出を可能にする、というものである（図26-5）（DDS 15(6)536-537(2000.6)）。ホクナリンテープは、1998年度科学技術庁長官賞、2001年度創薬科学賞を受賞した。

健常成人にホクナリンテープ2mgを貼付した時の血中濃度は、錠剤1mgに比べ過度の上昇がみられず、しかも長時間安定した濃度が維持された。最高血中到達時間は10時間、錠剤では2時間であった。Cmax/Cminの比は錠剤に比べて小さく、血中濃度の変動が少なかった。また、小児喘息の薬物体内動態も成人と同様の結果であり、就寝前の貼付で早期発作の軽減が期待された。さらに、臨床薬理試験から、呼吸機能FCV（努力性肺活量）、FEV<sub>1</sub>（1秒間の肺活量）はホクナリンテープにより明らかに改善され、Morning dip（早朝の呼吸機能低下）の抑制効果が確認された。

ホクナリンテープは、小児気管支喘息にも適用を持ち、6ヵ月～3歳未満には0.5mg、3～9歳未満には1mg、9歳以上には2mgが認められている。小児喘息の至適用量試験では、体重あたり45～55  $\mu$ gの用量が最も高い改善率、有用率を示し、至適用量は1日約50  $\mu$ g/kgとされた。ドライシロップとの二重盲検試験では、起床時、夜に有意なPEFの上昇が認められ、72.9%の有効率であった。全身の副作用はドライシロップ群

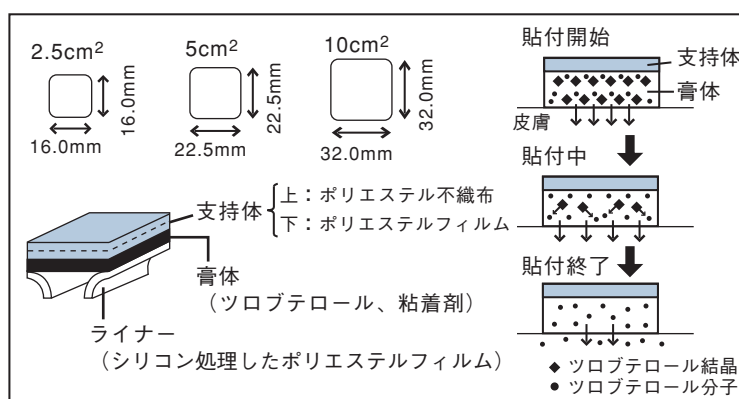


図26-5 ホクナリンテープの構造と結晶レジボアシステム

7.5%に動悸、手指振戦が認められたが、ホクナリンテープ群には全く発現しなかった（小児科 41(7) 1223-1231(2000.7)）。

吸入 $\beta_2$ 刺激剤と同様にホクナリンテープについても、動悸、振戦、不整脈などの副作用が報告されている。ただし、最高血中濃度が吸入剤よりもかなり低いので、頻度は1~3%程度にとどまる。ほかに、局所の発赤、かぶれ、かゆみなどが1割程度に出現するため、アトピー型の小児患者にはやや使いにくい。

Th2サイトカイン阻害剤も日本独自の喘息治療剤である。「アイピーディ」（スプラタスト）は大鵬薬品が免疫薬理学的スクリーニングにより開発した世界初のTh2サイトカイン阻害剤で、唯一のものである。Th2細胞からのIL-4、IL-5産生を抑制し、喘息患者でも気道粘膜の好酸球浸潤を抑制し、気道過敏性を改善する。

ガイドラインでは、成人では重症喘息患者の長期管理薬としてICSの減量効果のみならず、軽症持続型喘息や、咳喘息にも有効な薬剤と位置付けられている。

岐阜大学院小児病態学の近藤直実教授は全国202施設577例でLTRAを主体とする治療で効果不十分な軽症持続型や間欠型の小児喘息患者に12週間スプラタストに切り替えるか追加投与した結果、改善以上61%、軽度改善を加えると85%の改善を得た。「重症例、炎症の強い例には吸入ステロイド薬の使用と同時に、Th1/Th2のバランスを取るために追加使用する重要な薬剤」と評価する（Prog Med 28(9)2167-2173(2008.9)）。

## 抗IgE抗体

喘息の新たな治療剤として、抗IgEモノクローナル抗体「ゾレア皮下注射用」（オマリズマブ）が1990年代に開発され、欧米で2003年から販売された。日本でも2009年3月にノバルティスファーマが発売した。150mg1バイアルの薬価は約7万円である。免疫グロブリンE（IgE）は著名な免疫学者である石坂公成・照子夫妻が発見した免疫分子。体に異物があるアレルゲン（抗原）が入るとIgEがつくられて、マスト細胞と結合しヒスタミンなどのアレルギー物質の放出を促進する（図26-6）。

オマリズマブは、抗原の特異性に関係なく血流中のIgE抗体の受容体結合部位（ $C\epsilon 3$ ）に結合し、遊離IgE抗体がマスト細胞上の高親和性受容体（ $Fc\epsilon RI$ ）に結合するのをブロックする。その結果、抗原抗体反応は起こらず、炎症性メディエーター（化学伝達物質）の放出が抑制される。また、IgE

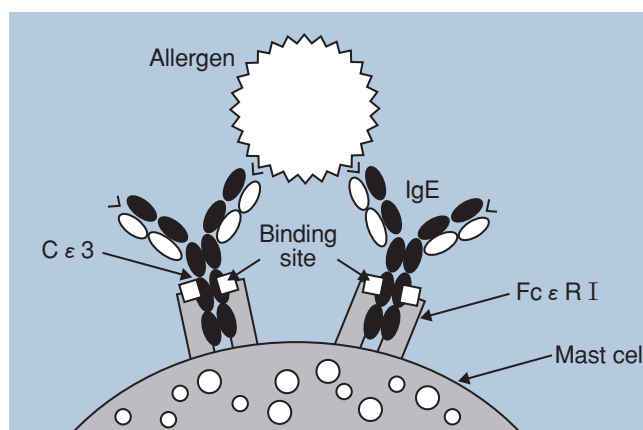


図26-6 IgE抗体とマスト細胞

抗体の産生も抑制するため、アレルギー症状を抑えることができる（図26-7）。喘息患者は成人でも4分の3がダニなどのアレルゲンに感作されていることから、アレルギーの関与は珍しくない。オマリズマブはアレルギー反応の根本を抑制するという画期的な作用機序を持つのが特徴。

オマリズマブは、米ジェネンテック社が1991年にIgEのCε3に特異的なマウス抗体をベースに遺伝子組換え技術を用いて作製し

たヒト化抗体である。この新たなカテゴリーの治療薬は「GINA2006」でいち早く取り入れられ、2009年の国内の新ガイドラインにも初めて登場した。

欧と米それぞれの重症のアレルギー性喘息を対象にしたフェーズⅢでは、2あるいは4週間毎に28週間投与した結果、発作回数、β刺激剤、吸入ステロイドの使用いずれもが減少し、有効と評価できる結果が欧米それぞれ273/546、257/525例に認められ、副作用の頻度もプラセボと同程度であった（アレルギー・免疫 15(3)292-297(2008.2)）。

他の報告でも、中等症から重症の喘息患者に対し、オマリズマブの投与で自覚症状、喘息の増悪回数、呼吸機能（朝のピークフロー値、喘息症状点数、QOL）が有意に改善し、症状増悪の頻度、緊急受診が概ね半減している。国内のプラセボ対照二重盲検試験でも既存の治療で喘息症状コントロールが十分でない中等症～重症の気管支喘息患者に対して、オマリズマブは喘息コントロールの改善に有効であり、重大な副作用も認められず、有用な薬剤であることが確認された。また、実際の治療に追加した場合の効果も確認できた（アレルギーの臨床 29(14)1241-1247(2009.12)）。

ガイドラインによる投与対象は、治療ステップ4でもコントロールが不十分、かつアレルギーの要素のある（IgE抗体レベルが基準値を満たす）患者であるが、IgE値が700IU/mLを超えると投与対象から外れる。

大田氏は、「市販後まだ投与件数は多くないが、期待以上の改善効果があった。気管支拡張薬ではないが、気管支閉塞症状を改善させるという意味で、患者からの評価も期待される。呼吸機能の検査においても、改善がみられている」という。

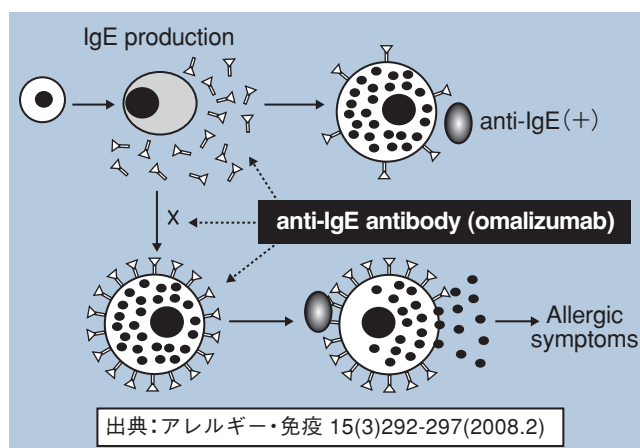


図26-7 オマリズマブの作用機序

## 気管支喘息治療剤の市場動向

喘息治療剤の市場は、ロイコトリエン受容体拮抗剤（LTRA）、β刺激剤、ステロイド、テオフィリン製剤、β刺激剤／ステロイド配合剤で約1700億円程度。これにThサイトカイン阻害剤とメディエーター遊離抑制剤・ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬が加わり、合計1800億円規模となる。

近年、急速に喘息治療剤のシェアを伸ばしているのが長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤(LABA)。初めて登場したのは1995年と比較的新しいが、2004年までに約645億円と市場の45%を獲得した。その後、3成分4製品が発売され、毎年2桁前後の成長を続けた。2008年には約855億円規模となり、喘息治療剤のシェア48%を半分近くを占めるまでになった(図26-8)。

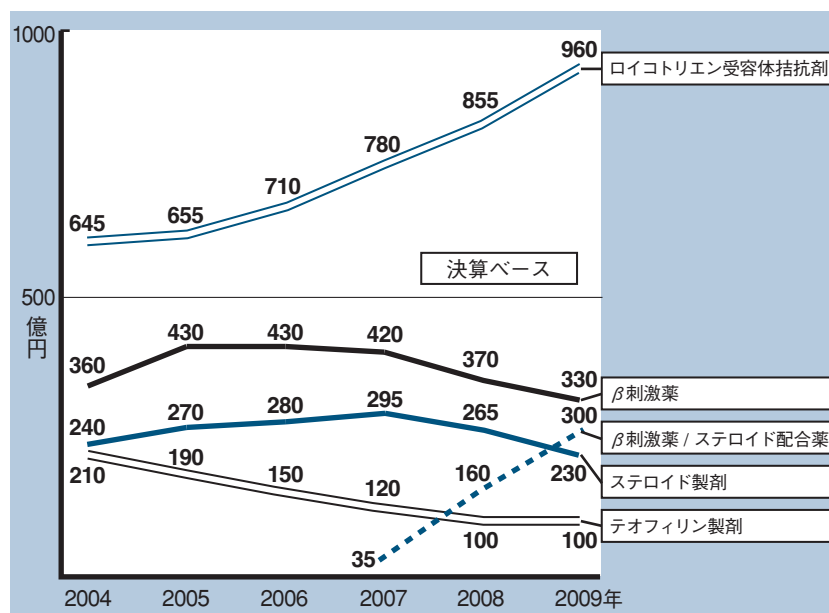


図26-8 カテゴリー別気管支喘息治療剤の売上げ推移

$\beta$ 刺激剤は短時間作用性の吸入SABAに代わって長時間作用性のLABAの使用が重視され、2006年までに430億円の市場を形成したが、LABAと吸入ステロイド剤(ICS)の配合剤が登場した2007年以後はシェアが低下した。同様にステロイド剤も2007年の295億円をピークに2008年は10%減の265億円と縮小に転じた。

かつて290億円規模(1999年)の売上げがあったテオフィリン製剤はJPGL2005(小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005)で位置付けが大きく後退したことで急速にシェアが低下、2008年までに100億円とピーク時の約1/3に縮小した。

小児でも長期管理の主役であったテオフィリンは、2005年11月に策定されたガイドラインで、基本治療ではなく、追加治療に位置付けが変化し、さらに生後6ヵ月未満、またはてんかんや熱性の既往がある場合は原則使用禁止となるなど、使用範囲が大きく狭められた。これはJGL2009でも変わらない。

TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤オザグレルは小野薬品が「ドメナン」、キッセイ薬品が「ベガ」の商品名で販売、1994年のピーク時には2社で64億円を売上げたが、小野薬品がLTRAのプラナルカストにシフトしたこともあって急速に減少し、近年は1桁台にまで落ち込んでいる。武田薬品のTXA<sub>2</sub>合成阻害剤「ブロニカ」(セラトロダスト)も一時80億円まで順調に売上げを伸ばしたがLTRAの登場後は急落した。

小野薬品は1995年6月に世界初の成人喘息向けLTRA「オノンカプセル」を発売し、7年間市場を独占した。

その後2000年1月には小児喘息を対象とするオノンドライシロップ(10%/g)を追加発売した。

LTRAは世界的にも小児喘息の長期管理で重要性が高まっている。小児喘息の診断と治療に関する国際的ガイドライン「PRACTALL」では、軽症小児の一次治療であること、10歳未満の低年齢児で

高い効果が期待できること、6ヵ月の乳児まで有用性が示されているなどとしている（アレルギー・免疫 16(6)794-801(2009.5)）。

モンテルカストは、当初6歳以上15歳未満の小児と成人の喘息で10mg錠と5mgチュワブル錠を発売し、2007年7月、乳幼児（1～5歳）の適応追加時に4mg細粒を発売した。さらに2008年4月には5mg錠を発売、年齢によって含有量と剤型が使い分けられるようにした。小野薬品もドライシロップの追加で年齢に応じた使い方が可能になったことで、ライバルの追撃をかわす。

オノンドライシロップだけで2006年に前年比21.4%増の114億円と初めて3桁台を売上げ、カプセルと合わせて382億円に伸ばした。

しかし、2007年にカプセル、ドライシロップの後発品が参入したのに続き、2008年4月の薬価改定ではオノンカプセルの薬価が9.7%引き下げられた。2007年はカプセルとドライシロップ合わせて381億円と横バイ、2008年は前年比14%減の333億円に下降した（表26-4）。

去痰剤「ムコソルバン」の販売や在宅医療として喘息などの酸素療法といった呼吸器科領域を主力とする帝人ファーマは、喘息治療剤でも抗コリン剤「アトロベントエロゾル」（イプラトロピウム）を販売してきた。2007年6月にはICSオルベスコを発売した。独アルタナ（現スイス・ニコメッド）社が2005年に欧で発売し、世界400ヵ国以上で販売実績がある。帝人ファーマは1998年12月に日本での開発・販売権を取得し、欧米での臨床データを利用することで2004年に申請に持ち込んだ。薬剤の口腔内付着率が低く、吸入ステロイドで発現しやすい口腔咽頭部の局所副作用（嚔声、口腔内カンジダ症）の軽減などを利点とし、軽度から重症までの喘息患者の長期管理薬として販売を開始した。ピーク時の発売10年後に30万人投与で53億円の売上げを予測する。帝人ファーマは2010年3月30日、小児喘息でもオルベスコの申請を行った。

最近、専門医の間では末梢気道の炎症に着目した治療薬の選択への関心が高まっている。

中枢気道には平均粒子径が2～6 $\mu$ mより小さい薬剤が沈着すると考えられ、基本的にはキューバルやオルベスコなどのpMDI製剤が末梢気道まで届きやすく、フルタイドやパルミコートなどのDPI製剤は中枢気道に沈着しやすい。「多くの患者にはフルタイドやパルミコートなど粒子径の大きな薬剤が効果を示すが、全体の3割はオルベスコなど粒子径の小さな薬剤に変更するとコントロールが改良する印象」（宮川武・宮川医院院長）。

さらに、帝人ファーマは酸素療法などの在宅医療サービスで関連会社のインフォコムとテレメディスン（通信回線利用の疾患マネジメントシステム）事業を展開している。患者と医療機関を結び、患者の病状に応じた投薬指導などを配信することで自宅にしながら治療できる。成人の重い喘息患者に対して厚労省から保険償還が認められ、2006年から大病院を中心に事業を開始した。ICSの販売で相乗効果を期待している。

シェリング・プラウは1978年3月に「アルデシン」を国内で発売し、1999年には75億円と市場の35%を占めたこともある。その後、GSKの「フルタイド」の参入などで2003年は35億円に半減、2008年は

表26-4 気管支喘息治療剤の売上高上位品目

売上高:億円(決算ベース)

商品名	薬品名	会社名	発売年月	2005	2006	2007	2008	2009
シングレア	モンテルカスト	万有製薬	2001.8	160	175	205	270	320
アドエア	サルメテロールキシナホ酸 /フルチカゾンプロピオン酸	グラクソ・スミスクライン	2007.6	-	-	35	160	300
キプレス	モンテルカスト	杏林製薬	2001.8	134	150	191	252	292
オノンカプセル	プランルカスト	小野薬品	1995.6	252	265	268	271	251
フルタイド	フルチカゾン	グラクソ・スミスクライン	1998.11	180	185	180	145	110
ホクナリンテープ	ツロブテロール	アボットジャパン	1998.12	130	130	120	110	105
オノンドライシロップ	プランルカスト	小野薬品	2000.1	83	94	114	110	97
ザジテン	ケトチフェンフマル酸塩	ノバルティスファーマ	1983.2	135	105	95	80	75
バルミコート	ブデソニド	アストラゼネカ	2002.1	25	35	50	60	70
メプチン	プロカテロール 塩酸塩水和物	大塚製薬	1981.1	70	68	66	65	65
セレベント	サルメテロールキシナホ酸	グラクソ・スミスクライン	2002.6	95	105	110	85	55
ホクナリンテープ	ツロブテロール	マルホ	1998.12	65	65	60	60	50
テオドール	テオフィリン	田辺三菱製薬	2006.4*	-	65	60	55	50
ケタス	イブジラスト	杏林製薬	1985.9	63	58	54	50	46
アイピーディ	スプラタストトシル酸塩	大鵬薬品	1995.4	45	40	40	40	40
セルテクト	オキサトミド塩酸塩	協和発酵キリン	1987.6	69	54	48	41	36
キューバル	ベクロメタゾン プロピオン酸エステル	大日本住友製薬	2002.8	42	48	43	36	30
キューバル	ベクロメタゾン プロピオン酸エステル	シェリング・プラウ	2002.8	25	30	30	25	25
アゼプチン	アゼラスチン塩酸塩	エーザイ	1986.6	28	25	25	20	20
リザベン	トラニラスト	キッセイ薬品	1982.8	25	22	22	21	19
テオロング	テオフィリン徐放剤	エーザイ	1987.10	25	20	20	15	15
ユニフィル	テオフィリン徐放剤	大塚製薬	1994.12	20	20	15	15	15
ドメナン	オザグレル塩酸塩	キッセイ薬品	1992.6	7	6	5	5	3

他の適応症含む \*自販開始

10億円に届かなかった。

2002年8月に発売した「キューバル」は、アルデシンと同じベクロメタゾンプロピオン酸を有効成分とする定量噴霧式エアゾルで、2005年に小児用の承認を取得したことから、2006年は前年より伸びたが、2008年は再び36億円となった。

同社が2009年9月に発売した「アズマネックス」は、30年ぶりの有効成分モメタゾンを含むICS。モメタゾンは抗炎症効果がアルデシンのベクロメタゾンの2倍強力となり、全身吸収は少ないとされる。

吸入器具のツイスヘラーは吸入速度に影響されず操作も簡便となった。

米では小児喘息向けの製品も販売している。日本は成人喘息のみだが、初年度2億5000万円（投与患者数4万7000人）、発売5年目のピーク時に27億8000万円（28万3000人）を見込む。

1970年代から粘着テープ技術を生かしたメディカル事業を展開していた日東電工。

2008年7月に自社開発したツロブテロール貼付剤「アミディ」を中国で自社販売した。中国の喘息患者は2000万人ともいわれ、都市化により急増している。自社MRも抱え中国の大都市で営業活動を行う。

日東電工はガーゼなどを固定するサージカルテープでメディカル事業に成功し、狭心症や局所麻酔薬の貼り薬で医薬品売上げを急増させてきた。1998年にはアボットジャパン、マルホと組んでツロブテロール貼付剤「ホクナリンテープ」の発売にこぎつけた。日東電工独自の経皮吸収治療システムで成分が徐々に浸潤するようにし、1枚で24時間の効果持続を可能にした。日本では宮城県に建設した東北の新工場でホクナリンテープの生産を一手に担う。

アボットジャパン、マルホと日東電工は、2009年7月からホクナリンテープの表面に肺のイメージ図を表示し、患者や家族にも呼吸器疾患の治療に使われている薬剤であることを認識し、医療過誤を防止した。

2006年7月から参入した後発品がテープ剤に薬剤名を印刷したり、粘着を2倍にした製剤を販売するなど工夫を行っているのに対抗する。後発品の参入とガイドラインの変更などでホクナリンテープは2006年2社で195億円から2008年に170億円まで減少した。十種類以上のホクナリンテープの後発品が販売されているが、後発品をめぐっては先発品からの切り替え直後に喘息が悪化した症例が報告され、品質への疑問の声も上がっている（日経メディカル No.490：26-27(2008.9)）。

2001年にホクナリンテープに首位の座を奪われるまで $\beta_2$ 刺激薬の最大シェアを持っていた大塚製薬の「メプチン」もガイドラインの変更で苦戦が続いている。錠、シロップ、ミニ錠、キッドエア、吸入剤、吸入液ユニット、ドライシロップ、クリックヘラーと次々に剤型を追加し、ピーク時の1995年には約140億円を売上げた。海外9カ国でも発売している。

GSKは、1998年11月に16年ぶりの吸入ステロイドとしてフルチカゾン（FP）製剤「フルタイド」を発売した。フルタイドはベコタイドのピーク時の年商60億円（1998年）を発売3年目の2000年にクリアした。2001年は110億円に達し、BDP製剤市場（シェリング・プラウのアルデシンとベコタイド）の合計（90億円）を上回った。2003年には150億円を達成、アルデシンとベコタイドのピーク時の140億円（1988年）を上回り、約40万人が喘息治療の長期管理薬としてFPを使用し、文字通り「LABAの時代」を確立した。

しかし、この時点で喘息患者350万人のうちICS使用者は1/3にとどまっていた。喘息治療において、ICSをベースにするというのは世界の潮流となっており、日本のガイドラインでもICSが第一選択となっていた。

それでも日本では非専門医はまず経口剤を処方し、コントロールできない場合、ICSを処方する治療が多勢を占めていた。

GSKは、「患者のQOLを含め喘息治療の実効をあげるにはガイドラインに則した治療が必要」とし、2005年から「イージー・アズマ・プログラム」を医師会などと協力して立ち上げた。このプログラムは、患者に状態を記入してもらい、症状のレベルで重症度を分類しガイドラインどおりの治療を行うというもの。喘息専門ではない開業医でも使えるのが特徴であった。

その甲斐もあってフルタイドは、2006年までに185億円規模まで拡大した。2007年は吸入ステロイドでライバルとなるアストラゼネカの「パルミコート」が50億円に拡大したことで、フルタイドは初めて前年を下回り180億円となった。さらに、2008年は自社のICS/LABA配合剤へのシフトもあって前年比20%減の145億円となった。

GSKは $\beta$ 2刺激剤セレベントも100億円の大規模化に成功した。発作時に使う従来のSABAと異なり、LABAであり、1日2回定期的に吸入しコントローラーとして使用する薬剤であることを訴求し、呼吸器領域の専門MR 110人と1300人のMRで2002年から情報提供活動をスタートさせ、2007年までに年間110億円の大規模品に育成した。しかし、セレベントも配合剤へのシフトで、1998年に初めて前年を下回り、23%減の85億円となった。

GSKが2007年6月に発売したアドエアは、国内初のSABA/LABA配合剤。新たな喘息治療の幕明けの先陣役を担い、ほぼ喘息に特化した呼吸器領域専任のMR 630人体制で配合剤の普及と情報提供活動の取り組みをスタートさせた。MR数は同社の全MR 1700人の3分の1以上にあたり、アドエア、セレベント、フルタイドを担当する。

2009年4月からは田辺三菱製薬がアドエアの共同販促を開始した。GSKはこれまで単独で情報提供してきたが、販売拡大に向けテオフィリン製剤のテオドールなどで呼吸器領域の販促実績のある田辺三菱製薬に協力を求めた。この共同販促契約は2010年7月まで続き、同年8月からGSKの単独販売となった。

日本発売時点でアドエアは、米では喘息治療中の成人の42%、EUでは23%に処方されており、「アドエアで喘息患者の生活は大きく変わる。日本の喘息治療も大きく変わる」と海外120ヵ国以上での販売実績を強調した。

アドエアの薬価は100、250、500の3用量があるが、100の場合だと1日219円で、長期間症状をコントロールするLTRAの370円より安価である。喘息の医療費は入院に約2400億円、救急外来で約950億円あり、喘息のイベントを抑制する経済効果は高い。

昭和大学呼吸器・アレルギー内科の足立満教授は、日本の喘息死が多いのはICSが十分に普及していないからと指摘し、「効果が実感できない」点の解消が普及への課題とした。足立氏によると5~34歳の喘息患者の喘息死は10万人あたり8.7人で、欧米の先進国（1.6~6.5人）と比較しても依然高いレベルである（Prog Med 27(6)1300-1303(2007.6)）。

アドエアの最大の特徴は、2剤の吸入が1回で済み、患者の利便性が高くなった点。中等症以上ではICSにSABAを併用することが原則だが、ICSとLABAの配合剤であるアドエアは1剤でこの併用を実現できる。足立氏も「併用薬が多いと治療が煩雑で、安全性への懸念もICS普及の課題だったが、アドエアの登場ですべて解決し、飛躍的に普及する可能性が高い」と語る。

効果の面でもアドエアは、ICSとSABAの相乗効果で「思ったより効果が高い」とされ、その利便性から軽症例にも使用が広がり、1年目の2007年末時点で35億円を売上げた。しかし、1回に2週間分までしか処方できず、頻回の通院が困難な患者は他剤を選ばざるを得なかった。GSKも処方制限の影響で特に200床以上の病院市場では主に重症の患者にしか処方されず、病院市場の売上は全体の約15%にとどまったと指摘した。2008年7月に長期処方が解禁されたことで、併用投与より臨床効果が見込めることや、投与初日から効果を実感できる患者満足度が高いといった情報提供を病院市場を中心に強力に推し進めた結果、2008年は3倍近い160億円までアドエアの売上が拡大した。

軽症から重度まで症状に合わせて処方されるよう営業活動を進めるほか、ICSからの切り替えも狙っている。

アストラゼネカも日本の喘息治療剤市場に本格参入した。ICSのパルミコートは2002年に発売し、順調に売上げを拡大してきたが、2010年1月にアドエアの対抗品となるシムビコート投入、GSKを追撃する。

パルミコートはブデゾニド、FP、BDPと3種類ある吸入ステロイドの中で、高用量が使用可能な点が利点だが、吸入による咳き込みや、妊娠女性への影響が少ないという特徴もある。

パルミコートの妊娠中の軽症持続型喘息患者を対象とした32カ国の大規模試験「START」では、先天性異常の発現はプラセボより少なく、健康新生児出生率が同程度であった。

パルミコートは生後6ヵ月から5歳未満対象の国内唯一のICSで、アストラゼネカはMR 1700人のうち1300人が小児科など医療機関向けに普及を図っている。日本人乳幼児54例を対象とする24時間のオープン無作為化並行群間試験と引き続く最長168週までパルミコートを投与したフェーズⅢでは、身長発育が遅延する傾向はなく、副腎皮質機能に対する影響も認められなかった。

大田氏も「パルミコートは安全性に関するデータが多いため、妊娠中や授乳中の患者に対して勧めやすい」という。ネブライザーによる使用も簡便であり、ICSを使いこなせない高齢者への適応拡大を望む声も上がっている（日経メディカル No.507：60-65(2010.2)）。

効果の面でもパルミコートは1日1回0.5mg投与で発作の頻度を2週間で半減し、12週目には75%減少させた。

シムビコートは、ブテソニドとフォルモテロールの配合剤。アストラゼネカはフォルモテロールの開発企業でもあるアステラス製薬と共同販促契約を結んだ。欧を中心に3000人規模が参加した大規模試験でアドエアに比べて喘息の増悪リスクを30%以上減少させるなど、効果の早さと長期管理の中で患者が効果を実感できるのが強み。日本ではまだ承認されていないが、海外ではシムビコートを長期

管理薬として朝と晩に使用し、さらに発作時にもSABAの代わりにリリーバーとして同剤を使用する「SMART療法が行われている」(アレルギー・免疫 16(S1)1231-1240(2009.8))。

この治療法は、重症例でも簡便な処方で管理することができるのが利点である。

アドエアは症状が改善してきた段階での薬剤の減量の点が課題の1つであった。アドエアには1呼吸あたりのフルチカゾンの量によって5種類があり、サルメテロールはいずれにも50 $\mu$ gが含まれる。最低用量を使用してコントロールが良好な場合に次にどうやって減量するのか問題になることがあった。

アストラゼネカは2009年のガイドラインでもシムビコートが喘息治療のステップ2~4の治療に推奨されたことから、ピーク時の2019年度に291億6000万円の売上げを見込む。

## 気管支喘息治療剤の世界市場

気管支喘息治療剤の市場は、全世界でもアドエアとシムビコートの2つのSABA/ICS配合剤が圧倒的なシェアを占める(表26-5)。

GSK社のアドエアは1998年に欧で発売されて以来、喘息とCOPDの治療剤として120ヵ国以上で販売され、一部の国では「セレタイド」として販売されている。米では2000年8月に承認、2004年5月に4歳から6歳までの小児喘息でも承認を得た。2007年は35億ポンド近くを売上げ、喘息では第1位、2008年はさらに18%増の41億3700万ポンド。全ての医薬品の中でも2番目のブロックバスターとなった。アド

表26-5 主な気管支喘息治療剤の世界売上高

商品名	薬品名	会社名	発売年月	2005	2006	2007	2008	2009
Seretide / Advair	salmeterol xinafoate / fluticasone propionate	英GlaxoSmithKline社	1999年	3003	3313	3499	4137	4977 百万ポンド
Singular	montelukast sodium	米Merck社	1998年	2975.6	3579	4266	4337	4660 百万ドル
Symbicort	budesonide / formoterol hydrochloride	英AstraZeneca社	2000年	1006	1184	1575	2004	2294 百万ドル
Pulmicort	budesonide turbuhaler	英AstraZeneca社	1998年	1162	1292	1454	1495	1310 百万ドル
Flixotide / Flovent	fluticasone propionate	英GlaxoSmithKline社	1998年	638	659	621	677	775 百万ポンド
Xolair	omalizumab	米Genentech社	2003年	328	429	472	517	未公表
Xopenex Information / Xopenex HFA	levalbuterol hydrochloride / ipratropium	米Sepracor社	1999年	411	543	487	441	136 百万ドル 億円
Foradil	formoterol fumarate	スイスNovartis社	1995年	332	331	362	387	357 百万ドル
Serevent	salmeterol xinafoate	英GlaxoSmithKline社	1999年	330	291	269	263	236 百万ポンド
Xolair	omalizumab	スイスNovartis社	2003年	5	102	140	211	338 百万ドル
Asmanex	mometasone furoate dry powder inhaler	米Schering-Plough社	2003年	11	103	162	180	214 百万ドル
Oxis	formoterol fumarate turbuhaler	英AstraZeneca社	2001年	91	88	86	71	63 百万ポンド
Accolate	zafirlukast	英AstraZeneca社	1996年	72	81	76	73	66 百万ドル

エア／セレタイトの特許が消失する今後4～5年まで成長を続ける。

アストラゼネカ社のシムビコートは、アドエアよりやや遅れて2000年に欧で発売、米では初めてpMDIを用いた吸入剤を2007年に発売した。シムビコートは2005年に前年比22%増の10億600万ドルのブロックバスターとなった。2006年は1台の吸入器具を用いて喘息症状を管理する維持療法と喘息発作の緩解管理を組み合わせた「シムビコートスマート」が欧で承認され、18%増の11億8400万ドルとなった。

2007年は米市場で販売されたことで前年比33%増の15億7500万ドルとなった。このうち5000万ドルが2007年6月に発売以降の米での売上げ分であった。2008年はさらに27%増の20億400万ドルと躍進した。2009年末までに100カ国以上で承認を得ており、今後、日本市場が加わってどの程度アドエア／セレタイトに迫れるかが注目される。

シュERING・プラウ社のICSアズマネックスツイストヘラー（モメタゾン）は、世界60カ国以上で販売され、2007年に57%増の1億6200万ドルに達したが、2008年は11%増の1億8000万ドルと伸びがやや鈍化した。シュERING・プラウ社は2009年8月にモメタゾンとSABA「フォラディル」（フォルモテロール）との配合剤を12歳以上の喘息患者の維持療法の適応で米FDAに申請、12歳未満の喘息でもフェーズⅢを進めており、先行するGSK社とアストラゼネカ社を追っている。

ICS、LABA以外では、メルク社のLTRA製剤シングレア（モンテルカスト）が圧倒的な売上げシェアを持つ。2007年のシングレアの世界売上高は前年比19%増の42億6600万ドルであった。しかし、2008年は2%増の43億3700万ドルと成長に陰りがみえた。

海外ではシングレアの注射剤も発売され、内服のような長期管理薬ではなく、喘息発作のリリーバーとして使用されているが、日本での治験は中止となった。

欧ではノバルティス社が、米ではジェネンテック社が2003年から販売しているゾレア（オマリズマブ）も売上げを伸ばしている。ノバルティス社が欧を中心に2008年に前年比51%増の2億1100万ドル、米でもジェネンテック社が10%増の5億1700万ドル売上げ、2社合わせて7億ドルを超えた。ゾレアは2004年から国際ガイドライン（GINA）で治療ステップ4の日常管理薬の1つに採用され、GINA2006では治療ステップ5の長期管理薬に位置付けられた。

現在、高用量のICSと他の長期管理薬の併用でも効果不十分な喘息の追加治療剤として世界70カ国で販売されている（医薬ジャーナル 46(S1)502-511(2010.1)）。

## 気管支喘息治療剤の新薬候補

ICS、LABA、LTRAが日本や世界市場で大型化したことで次世代喘息治療剤の新薬開発競争が激化したきた（表26-6）。

GSK社は、アドエアの特許消失を見越して早くも次期ICS/LABA配合剤「レロベア」（フルチカゾン／ビランテロール）のフェーズⅢに着手している。

表26-6 気管支喘息治療剤の新薬候補

分類	薬品名	剤型	会社名	日本	米国	欧州
ICS / LABA	Relovair (fluticasone furoate・vilanterol trifenate / GW85698・GW642444)	吸入用 ドライ パウダー	グラクソ・スミスクライン/ 英GSK社/米Theravance社	フェーズⅢ	フェーズⅢ	フェーズⅢ
	KRP-108 / Flutiform (fluticasone propionate・formoterol fumarate)	吸入用 p-MDI	杏林製薬/英SkyePharma社	フェーズⅡ	申請中	フェーズⅢ
	SCH418131 (mometasone furoate・formoterol fumarate)	吸入用 p-MDI	万有製薬/米Merck社	臨床準備	申請中	申請中
	MAP0005 (budesonide・formoterol fumarate)	吸入剤	米MAP Pharmaceuticals社	－	フェーズⅡ	－
LABA	LAS10097	吸入剤	米Forest社/ スペインAlmirall社	－	臨床準備	フェーズⅡ
	TA-2005 / CHF-4226 (carmoterol)	吸入剤	田辺三菱製薬/伊Chiesi社	－	フェーズⅡ	フェーズⅡ
	AZD3199	吸入剤	アストラゼネカ/ 英AstraZeneca社	フェーズⅡ	－	フェーズⅡ
SABA	MN-221 (bedoradrine sulfate)	注射剤	米MediciNova社/ キッセイ薬品	－	フェーズⅡ	－
ICS	VR506	吸入剤	英Vectura社	－	－	前臨床
PDE・TXA <sub>2</sub> 阻害剤	NT-702 (parogrelil hydrochloride)	経口剤	日産化学/大正製薬	フェーズⅡ	－	－
PDE3・PDE4 阻害剤	RPL554	吸入剤	英Verona Pharma社	－	－	フェーズⅡ
PDE4阻害剤	GRC3886 (oglemilast)	経口剤	印Glenmark Pharma社/ 帝人ファーマ	臨床準備	フェーズⅡ	フェーズⅠ
PGD <sub>2</sub> 受容体 / DP受容体 阻害剤	AMG853	経口剤	米Amgen社	－	フェーズⅡ	－
PGD <sub>2</sub> 受容体 拮抗剤	AZD1981	経口剤	アストラゼネカ/ 英AstraZeneca社	フェーズⅠ	－	フェーズⅡ
	MLN6095	－	武田薬品/米Millennium社	－	前臨床	－
メディエーター 遊離・炎症抑制剤	ME3301	経口剤	明治製薬/米Amalyte Pharmaceuticals社	－	前臨床	－
抗炎症剤	SMP-028	経口剤	大日本住友製	前臨床	フェーズⅠ	フェーズⅠ
CCR抑制剤	ASM8	吸入剤	豪Pharmaxis社	－	フェーズⅡ	フェーズⅡ
PI3キナーゼ デルタ阻害剤	CAL-263	経口剤	米Calistoga Pharmaceuticals社	－	フェーズⅠ	－
Kチャンネル 拮抗剤	ICA-043 (senicapoc)	経口剤	米Icagen社	－	フェーズⅡ	－
サイトカイン	インターフェロンβ	吸入剤	英Synairgen社	－	－	フェーズⅡ
抗IL-5受容体抗体	MEDI-563 / KHK4563	注射剤	協和発酵キリン/ 米MedImmune社	フェーズⅠ	フェーズⅡ	－
抗IL-5抗体	Cinquil (reslizumab)	注射剤	米Cephalon社	－	Ⅲ準備	－
抗IL-13抗体	CAT-354	注射剤	英AstraZeneca社/ 米MedImmune社	フェーズⅠ	フェーズⅠ	フェーズⅡ
抗CCR4抗体	KW-0761	注射剤	協和発酵キリン	フェーズⅡ	Ⅰ/Ⅱ	－
IL-4・IL-13阻害剤	Aerovant (pitrakinra / IL-4変異体)	吸入剤	米Aerovance社	－	フェーズⅡ	－
IL-4・IL-13阻害 アンチセンス	AIR645	吸入剤	米Altair Therapeutics社	－	フェーズⅡ	－
TLR7刺激剤	DSP-3025	経鼻剤	大日本住友製薬/ 英AstraZeneca社	フェーズⅠ	－	フェーズⅡ
免疫療法剤 (ワクチン)	CYT003-QbG10	注射剤	スイス Cytos Biotechnology社	－	フェーズⅡ	－

ビランテロールは、2001年に始まったGSK社と米テラバンス社との共同開発品でフルチカゾンの後継品となる。GSK社は2010年から1つ目のフェーズⅢを開始した。これまでの喘息治療で効果のみられない入院患者に対する無作為化並行群間比較試験ではレロベア100/25 $\mu$ gの喘息悪化をフルチカゾン100 $\mu$ g群と比較する。続いて3本の比較試験を含む6本の有効性試験を3ヵ月以内に開始する計画。

杏林製薬はメルク社から導入したLTRAキプレスが大成功、万有製薬（シングレア）と並行販売し、市場の1位と2位を占めた。1983年に平滑筋弛緩作用の強い化合物として発見し、1989年に発売したホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤「ケタス」（イブジラスト）は、脳血管障害の適応と合わせて50億円以上を売上げる。

次は標準療法となっている吸入ICS/LABA配合剤を投入し、呼吸器内科を主要領域としたい考え。

2008年4月に英スカイファーマ社から導入した「KRP-108」は、ICSのフルチカゾンとLABAのフォルモテロールの吸入配合剤。ICSの中では最も強力なフルチカゾンの高い持続性と速やかな効力発現を持つフォルモテロールを組み合わせる。吸入器には投与用量の再現性が高く呼気初発の遅い患者にも適した定量加圧式噴霧器（pMDI）を用いる。アドエアは吸入時に薬剤を吸い込む必要があるが、pMDIは口内に噴霧するだけで済むため、高齢者を中心に一定の需要を取り入れると期待している。杏林製薬は2008年からフェーズⅡに入っており、2012～2013年の申請を目指す。KRP-108は米ではアボット社が、欧などではスイス・ムンディファーマ社が「フルチフォーム」としてそれぞれ2009年3月、2010年3月に申請している。2010年1月米FDAから承認不可の通知を受領、米ではスカイファーマ社が同年2月にアボット社から承認申請を承継した。

大日本住友製薬もキュバールの売上げは減少しているが、特徴のある呼吸器科領域製品を保有する米ナスタック上場のセプラコール社を買収したことで意気上がる。自社開発品の「SMP-028」も次期戦略品と位置付けるなど大型化への期待が高まる。

セプラコール社の喘息治療剤はSABAである「レバルブテロール」のネブライザー液「Xopenex」、pMDI「Xopenex HFA」と2008年にニコメッド社から導入したICSである「シクレソニド」のpMDI「Alvesco」の3製品。なかでも得意の光学分割技術を用いて合成したレバルブテロールを有効成分とするXopenexは2製品合わせて5億ドル以上売上げた。

セプラコール社はMR 1200人を抱え米とカナダ市場で開業医から専門医まで強固な販売網をもつ。

経口タイプのSMP-028は喘息の病態形成に関わる主要な炎症性細胞に対して、炎症系のメディエーター（Cys-LT、IL-13、TNF- $\alpha$ 、PAF、PGD<sub>2</sub>、TX）を抑制するなど幅広い抑制作用を示す。2006年に米でフェーズⅠを開始したのに続き、2009年に英で臨床薬理試験に着手、2010年国内でもフェーズⅠを開始した。

大日本住友製薬のもう1つの喘息治療剤「DSP-3025」は、化合物の探索段階から進めてきたアストラゼネカ社との共同研究の成果。2003年から共同研究を開始し、2005年に共同開発販売契約を結んだ。大日本住友製薬は日本、中国、韓国、台湾の4ヵ国、それ以外の全世界の開発販売権はアストラゼネカ

社が保有する。アストラゼネカ社はスウェーデンでフェーズ I、大日本住友製薬も2009年から国内フェーズ I に進めた。

DSP-3025は病原体を認識するなどの働きを持つ蛋白質TLR7を刺激する。これによりアレルギー症状の原因となる免疫機構が正常化、その結果喘息やアレルギー性鼻炎の炎症が抑制される。

米を本拠地とする大証ヘラクレスのベンチャー・メディシノバは、喘息急性発作の治療薬を目指し、北米、豪などで「MN-221」のフェーズ II b試験を進めている。約35の救急施設で200例を対象に標準的な初期治療群とMN-221の静注を上乗せした投与群の間でFEV1の改善を主要評価項目に捉え比較を行う。当初は2010年末に欧米で申請する計画であったが、プロトコルの変更があったため、2009年7月に米FDAに修正計画を提出した。約1年間で患者登録を完了する。米ホスピーラ・ワールドワイド社と開発販売提携を結んでいるほか、フェーズ III 開始までにホスピーラ社の技術を利用し薬剤を容器で混合する点滴容器などを開発する。承認後はホスピーラ社が製造から流通まで担当、医師への情報提供も両社で行うことも考えている。

MN-221はもともとキッセイ薬品が切迫早産の治療剤として開発した「ベドラドリン」を有効成分とする。キッセイ薬品が開発中止後にメディシノバが日本以外の全世界での開発販売権を取得し、米でフェーズ I を開始したが、その気管支拡張作用と心臓への影響が少ない点に目をつけ、喘息やCOPDでの開発を決定した。

協和発酵キリンは、得意の抗体技術を活用し喘息治療のモノクローナル抗体の開発を開始した。重症の喘息や花粉症などに対してそれぞれの病態形成の本質に関わる分子をターゲットとする治療剤が高い効果を示すことは、IgE分子を標的とするゾレアの大成功で証明済み。協和発酵キリンが開発した「KW-0761」はケモカインレセプター（CCR）を標的としたヒト型抗体。Th2細胞に発現し、アレルギーなどとの関係が深いCCR4と結合し、免疫細胞（NK細胞）を誘導し、T細胞を抑制する。

抗体の糖鎖中のフコースを除去することで抗体のADCC活性を飛躍的に向上させた独自の低フコース抗体をKW-0761にも応用した（Medical Science Digest 32(11)502-505(2006.10)）。

2010年に国内開発を開始したもう1つの「KHK4563」も自社の強活性抗体作製技術（ポテリジェント）を使用したヒト型抗体で、好酸球の増殖や分化に関わるIL-5受容体を標的とする。すでに米子会社を通じて米メドイミュン社に日本とアジアの数ヶ国を除く全世界での開発販売権を2006年に供与し、メドイミュン社が「MEDI-563」として中等度の成人喘息も対象にフェーズ II を進めている。メドイミュン社の行った臨床試験では、1回の投与で効果が8～12週間持続した。協和発酵キリンは2015年の国内申請を想定しており、2011年末までにフェーズ I を終了させる。

---

## ai Report 2010——治験薬年報

発行 ● 2010年8月12日

定価 ● 21,000円（本体20,000円＋消費税）

発行所 ● 株式会社 シーマ・サイエンスジャーナル  
〒107-0062 東京都港区南青山5-4-27

ジブラルタ生命南青山ビル

電話 (03)3797-0271 FAX (03)3797-0283

表紙デザイン ● OPR

---

本書の一部または全部について個人で使用するほかは、著作権上、発行所の承諾を得ずに無断で複写、複製することは禁じられております。