

分担研究報告書

ガイドライン普及のための対策とそれに伴う QOL 向上に関する研究

分担研究者 江藤 隆史 東京通信病院皮膚科部長
研究協力者 朝比奈 昭彦 国立病院機構相模原病院臨床研究センター研究員

研究要旨 国内外での作成されたアトピー性皮膚炎の治療のガイドラインを比較し、その長所や問題点を確認しながら、一般の非専門医でも使用できるガイドラインを作成した。

A 研究目的

現在、アトピー性皮膚炎の治療方針は混乱しており、時に医師の間でもその見解が異なるため、患者の医療に対する不信感を高めている。そのことが、不適切治療や、いわゆるアトピービジネスの横行にもつながっている。従って、プライマリーケアを担う general physician にわかりやすい治療のガイドラインを提供し、治療方法の概念とその具体的方法を教育することで治療の混乱を収拾するとともに、専門医との役割分担を明確にする必要がある。

B 研究方法

本年度は、内外の文献を検索しつつ比較検討し、既存のガイドラインの問題点を探ることで、最新の考えに基づくガイドラインの骨子を完成させるを試みた。重症度判定や QOL 評価法についても合わせて検討した。

C 結果

アトピー性皮膚炎のガイドラインとして、日本では厚生労働省および日本皮膚科学会が作成したものがあり、後者がより専門的で詳細な内容であった。また国外でも、米国の学会 (Eichenfield LF. *Allergy* 2004) およびカナダの学会 (Lynde C et al. *J Cut Med Surg* 2005) でまとめられていたが、治療に対する基本的考え方は同じであった。一方、重症度の判定はあいまいで、多くの客観的指標が開発されているものの、部位別の細かい評価は時間がかかるうえ、皮膚科医以外で皮膚の所見が取れるかどうかの問題と思われた。患者 QOL の評価は、包括的なものより、皮膚疾患に特異的な DLQI (Dermatology Life Quality Index)、Skindex (Skindex-29 あるいは Skindex-16) などがアトピー性皮膚炎の症状との相

関に優れていた。

D 考察

今回、これらの検討を基に作成したガイドラインでは、アトピー性皮膚炎の治療方針の基本として、悪化因子の発見と除去とともに、保湿とスキンケアが重要なこと、薬物療法の基本がステロイド外用剤であり、症状に応じて使い分けること、内服その他は補助療法に位置づけられることをとくに明確にした。重症度判定と治療薬の選択のため、具体的な臨床写真を提示することを考えた。QOL 評価の指標には、患者が短時間で記入でき、国際的にもっともよく使用される DLQI を採用することとした。

E 結論

以上の検討を元に、非専門医の使用にかなうアトピー性皮膚炎の治療のガイドラインを作成できた。今後は、このガイドラインを実践しながら、その有用性や問題点を探っていきたい。

F 健康危険情報

G 研究発表

該当なし

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

皮膚の状態に関するアンケート

DLQI: Dermatology Life Quality Index

このアンケートは、ここ1週間で、皮膚の状態があなたの生活にどれくらい影響を与えたかをお伺いするものです。それぞれの質問で、もっともよくあてはまるもの一つだけ○をつけて下さい。

		非常に	かなり	少し	全くない	この質問は私に当てはまらない
1.	ここ1週間、皮膚にかゆみや痛み（ひりひり、びりびり、ずきずきするような）を感じましたか	1	2	3	4	
2.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか	1	2	3	4	
3.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか	1	2	3	4	0
4.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか	1	2	3	4	0
5.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか	1	2	3	4	0
6.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか	1	2	3	4	0

		はい	いいえ	この質問は私に当てはまらない
7.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか	1	2	0

“いいえ”と答えた方のみにお伺いします。

		かなり	少し	全くない
	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか	1	2	3

		非常に	かなり	少し	全くない	この質問は私に当てはまらない
8.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫(あるいは妻)、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかなかったことがありましたか	1	2	3	4	0
9.	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか	1	2	3	4	0
10.	ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか	1	2	3	4	0

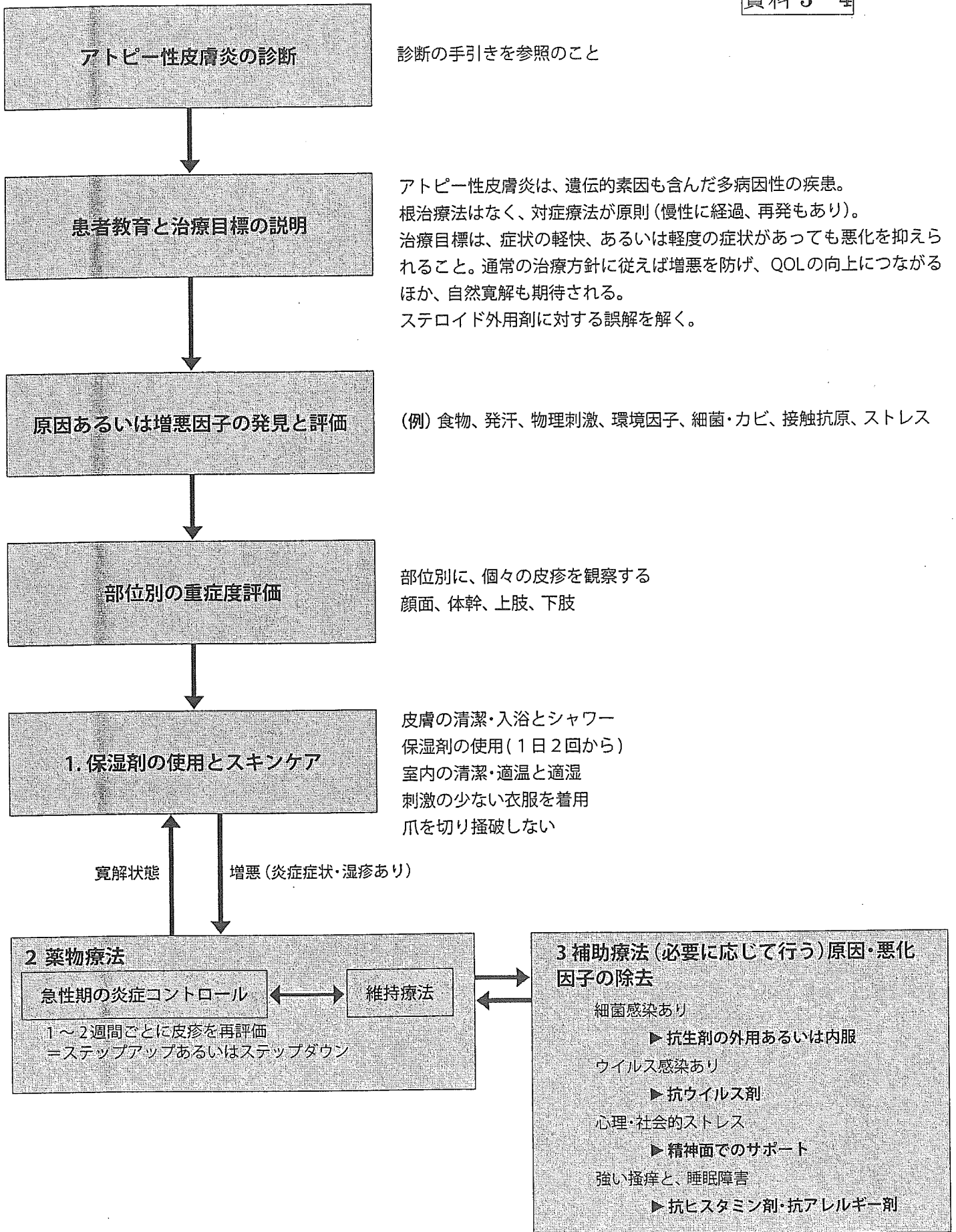
今日の日付： 西暦 年 月 日

すべての問いにお答えいただけただけか、もう一度ご確認ください。
ご協力ありがとうございました

※色文字の「皮膚の状態」は、測定したい対象疾患におきかえることができます。
(例：ニキビのせいで、アトピー性皮膚炎のせいで、など)

商用等での無断転載・使用禁止

© DLQI AY Finlay, GK Khan, 1992
© DLQI 日本語版 2001.
S Fukuhara, Y Ohya, Y Suzukamo.
All rights reserved.



薬物療法について

■薬剤の選択については、以下を参考にする。

	2歳未満	2～12歳未満	13歳以上
軽症	ステロイドを含まない外用薬・保湿剤 (必要に応じてマイルド以下のステロイド外用薬)		
中等症	マイルド以下 ステロイド外用薬	ストロング以下 ステロイド外用薬	ベリーストロング以下 ステロイド外用薬
重症	ストロング以下 ステロイド外用薬	ベリーストロング以下 ステロイド外用薬	
最重症 原則入院	ストロング以下 ステロイド外用薬	ベリーストロング以下 ステロイド外用薬 (必要に応じて一時的にステロイド内服など)	

- 外用は、当初は1日2回からはじめる。
- 非ステロイド系消炎剤外用剤の抗炎症作用はきわめて弱いうえ、接触性皮膚炎を起こすこともあるため、注意が必要である。
- タクロリムス外用薬は、2～16歳未満では0.03%、16歳以上では0.1%を用いる。
ストロングのステロイド外用剤と同等とされ、顔面や頸部ではよい適応になるほか、維持療法にも使われる。使用の際にはその使用方法を熟知する必要がある。
- 顔面や外陰部に対するステロイド外用剤の使用は、原則マイルド以下に留め、1日2回の外用は1週間程度にする。
- ステップアップとステップダウンの基準：
ステップアップ：皮疹が改善しない、あるいは増悪する、頻繁に再燃するとき
ステップダウン：皮疹が改善、あるいはコントロールできるとき
- 維持療法として、ステロイド外用薬を間欠的に使用してもよい。
急激なステロイド外用薬の中止は、外用剤の副作用が生じた場合以外では避ける。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし。

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大田 健	ピークフローメーターの使用感についてのアンケート調査	Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists	41	723-725	2005
大田 健 足立 満	成人喘息患者におけるサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤とテオフィリン徐放製剤及びプロピオン酸フルチカゾンの併用療法の臨床的比較	アレルギー・免疫	12	922-936	2005
Okuda M Ohkubo K	Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires.	Acta Oto-Laryngologica	125	736-744	2005
大久保公裕	アレルギー性鼻炎のQOLについてー抗ロイコトリエン剤の有効性ー	日気食会報	56	194-196	2005
今井透 大久保公裕	2005年のスギ花粉症に対するラマトロバンと抗ヒスタミン薬の併用効果ーQOL調査ー	耳鼻咽喉科展望	48. 6 12月	427-438	2005

ピークフローメーターの 使用感についてのアンケート調査

若林宏海*¹, 山岡桂子¹, 西澤 悟¹, 森山菜緒¹, 岡 泰子¹
安藤崇仁¹, 中野純一², 山下直美², 大田 健²

帝京大学医学部附属病院薬剤部¹, 内科²

Evaluation of a Peak Flow Meter Based on a Questionnaire Survey

Hiroumi Wakabayashi*¹, Keiko Yamaoka¹, Satoru Nishizawa¹, Nao Moriyama¹, Yasuko Oka¹,
Takahito Ando¹, Junichi Nakano², Naomi Yamashita², Ken Ohta²

Department of Pharmacy¹, Medicine², Teikyo University School of Medicine

〔受付：2005年1月5日 受理：2005年3月28日（特別掲載）〕

ピークフローメーターによる評価は喘息の自己管理のための有用な手段であるが、継続的に使用するように指導することが必要である。今回、3種類のピークフローメーターの使用感について患者を対象にアンケート調査を行った。A. デザイン性, D. 吹きやすさ, E. 目盛りの見やすさ, G. 持ち運びのしやすさに有意差が認められ, B. 清潔さ, C. くわえ心地, F. 扱いやすさ, H. 壊れにくさ, I. 総合性については有意差を認めなかった。アセスとパーソナルベストを比較するとアセスの方が有意に吹きやすいという評価を得たが、アセスとミニライトでは差異がなかった。形状から予測されるように、デザイン性、持ち運びのしやすさはパーソナルベストが有意によかった。3機種は機能的に確立されている機種であるが、使用感に差異のあることが今回、明らかになった。今後それぞれ特徴を生かし、より定期的計測を患者に指導していくことが有用であると考えられた。

キーワード—気管支喘息, ピークフローメーター, 長期管理, アンケート調査

緒言

気管支喘息はその病態の本体が慢性の炎症性疾患であることが明らかになり、その治療は飛躍的に進歩を遂げた¹⁾。長期管理を成功させ、喘息のコントロールを良好に保つには、喘息患者自身が自分の病気を知り、自己管理することが肝要である。すでに我々は、薬剤師による服薬指導および自己管理法の指導を行い喘息患者のQOLを上げることが報告してきた²⁾。自己管理の手段としてピークフローメーターの使用が推奨されている³⁾。ピークフローメーターは機種によりその予測値が異なることが知られており、予測回帰方程式を用いて詳細な検討結果が月岡らにより報告されている⁴⁾。一方では器具の形が異なり使用法に違いが存在するが、患者側の使用感についての調査はなされていない。ピークフローメーターによる呼吸機能の評価は喘息患者が自己の状態を把握す

るための有用な手段であるが、その使用法についての確かな指導を行うことが必要である。その第一段階として、患者の要望を浮き彫りにすることを目的にピークフローメーターの使用感についてアンケート調査した。

方法

1. 装置

ピークフローメーターは、アセス (Assess; Health-Scan Products Inc., U.S.A), ミニライト (mini-Wright; Clement Clarke International Ltd., U.K.), パーソナルベスト (Personal-Best; HealthScan Products Inc., U.S.A), の3種類を用いた。

2. 対象

外来通院喘息患者を対象とした。対象患者は計30名 (男13名, 女17名) 平均年齢52.1±15.5歳 (22~79歳) であった。ピークフローの使用経験のある患者が12名, 初めて

† 東京都板橋区加賀2-11-1; 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8605 Japan

の患者が18名であった。喘息の罹病歴は3～42年で平均11.9±1.5年。重症度は軽症持続型2名、中等症持続型20名、重症持続型8名。

3. 調査方法

3種類のピークフローメーターを順次配布し、1ヵ月使用後、使用感についてアンケート調査を行った。使用順番は乱数表を用いてランダム化して決定した。アンケート調査表は薬局窓口で手渡し、記載後窓口で回収した。ピークフローメーターの測定は朝晩の2回行った。それぞれ3度測定し、最もよい値を日記に記載することを指導した。ピークフローの日記への記載率は平均90%であった。

4. 調査内容

アンケートはA. デザイン性, B. 清潔さ, C. くわえ心地, D. 吹きやすさ, E. 目盛りの見やすさ, F. 扱いやすさ, G. 持ち運び, H. 壊れにくさ, I. 総合性についての9項目について5段階で評価した。

5. 集計

アンケート結果をWilcoxon 1 sample testで検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

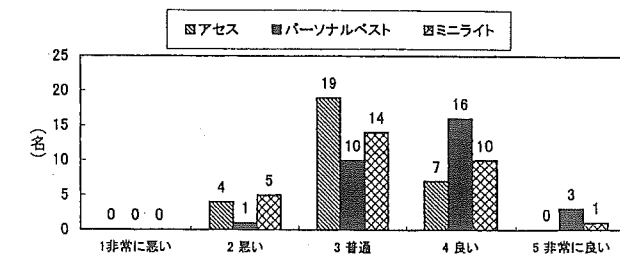
結果

図1に示すようにデザイン性ではパーソナルベストがアセスおよびミニライトと比較して有意に評価が高かった。同様に持ち運び性についてもパーソナルベストの評価が有意に高かった。

吹きやすさについてはアセスとミニライトに差異がなかった(図2)。アセスとパーソナルベストを比較すると有意にアセスのほうが吹きやすい結果だった。

目盛りの見やすさについてはミニライトが他のパーソナルベストおよびアセスと比較し有意に見にくいと評価された(図3)。

9項目のアンケート調査の結果を、アンケート回答の5段階を2, 1, 0, -1, -2とスコア化して総計を



Wilcoxon 1sample test
 アセス vs パーソナルベスト $p=0.00052$
 アセス vs ミニライト $p=0.42303$
 パーソナルベスト vs ミニライト $p=0.02203$

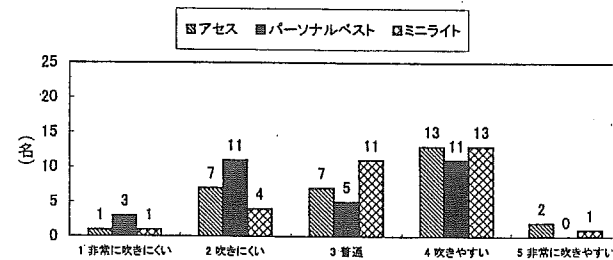
図1 デザイン性

まとめだものを表1に示す。上記に示したA. デザイン性, D. 吹きやすさ, E. 目盛りの見やすさの他にG. 持ち運びのしやすさに有意差が認められ, B. 清潔さ, C. くわえ心地, F. 扱いやすさ, H. 壊れにくさ, I. 総合性については有意差を認めなかった。

次に男女別にアンケート結果を解析した。男性については, A. デザイン性については有意差はなく, B. 清潔さについてはパーソナルベストがミニライトより有意に高い評価を得た ($p=0.03$)。G. 持ち運び性についてはパーソナルベストが全体での検討と同様に有意に評価が高かった。女性についてはデザイン性および持ち運びのしやすさでパーソナルベストの評価が有意に高く, メモリの見やすさでミニライトの評価が有意に低かった。

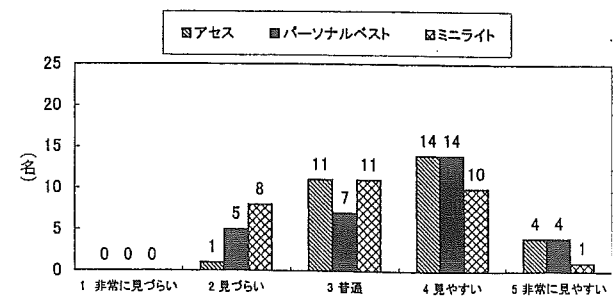
考察

喘息の自己管理のために有用な手段であるピークフローメーターの患者側に立った使用感のアンケート調査を行い, 患者の要望を浮き彫りにして今後の服薬および自己管理指導の手助けとすることを試みた。ピークフローメーターは機種により, 同一健常人で数分間隔にて測定しても男性で80～110L/min, 女性では60～80L/minの差異があることが報告されている^{4,5}。測定値は大きいほうからアセス, パーソナルベスト, ミニライトの順で



Wilcoxon 1sample test
 アセス vs パーソナルベスト $p=0.04877$
 アセス vs ミニライト $p=0.88753$
 パーソナルベスト vs ミニライト $p=0.05689$

図2 吹きやすさ



Wilcoxon 1sample test
 アセス vs パーソナルベスト $p=0.40947$
 アセス vs ミニライト $p=0.00531$
 パーソナルベスト vs ミニライト $p=0.05649$

図3 目盛りの見やすさ

表1 アンケート調査のまとめ

	A デザイン性	B 清潔さ	C くわえ心地	D 吹きやすさ	E 日盛りの見やすさ	F 扱いやすさ	G 持ち運び	H 壊れにくさ	I 総合して	
アセス(A)	3	15	7	8	21	6	-17	-13	11	
パーソナルベスト(P)	21	17	-2	-6	17	11	31	-5	17	
ミニライト(M)	7	10	7	9	4	14	-9	-8	10	
統計解析	A vs P	p<0.01	NS	NS	p<0.05	NS	NS	p<0.01	NS	NS
	A vs M	NS	NS	NS	NS	p<0.01	NS	NS	NS	NS
	P vs M	p<0.05	NS	NS	NS	NS	NS	p<0.01	NS	NS

アンケート回答の5段階評価を2, 1, 0, -1, -2とスコア化し、総合スコアを表に示した。

統計解析はWilcoxon 1 sample testを使用した。

ある⁴⁾。今回の検討でも喘息症状に変化がないにもかかわらず同一患者でピークフローの平均がアセスのほうがパーソナルベストよりも200L/minと高い値を認める症例も存在した。今回のアンケート調査では、吹きやすさはアセスとパーソナルベストを比較するとアセスのほうが有意に吹きやすいという評価を得たが、アセスとミニライトでは差異がなく、患者側の印象の吹きやすさと実測値は必ずしも相関しないことが示唆された。

形状から予測されるようにデザイン性、持ち運びやすさはパーソナルベストが有意に良かったが、男性に限って解析するとデザイン性に差異を認めなかった。逆に清潔さということで、パーソナルベストに有意差を見出すという結果で、性差による判断の差異が現れた。今回65歳以上は6名(男3名, 女3名)しか対象にならず、年齢による使用感の違いについては統計的に判定できる結果を得ることができなかったが、高齢者にはデザイン性やメモリの見やすさについて留意している傾向が認められた。

ピークフローメーターによる自己管理が喘息治療に有用であることは多くの文献で述べられている^{3,6,7)}。しかし、実際に特に成人で定期的には使用することは難しく、その有用性を教育するとともに、使用法について丁寧な指導が必要である。我々はすでに薬剤師により丁寧に服薬指導および自己管理の指導を行うことにより喘息患者のQOLが改善することを報告した²⁾。この時患者自身もピークフローメーターを使用して、50%の患者がピークフローメーターを使用することにより喘息をコントロールしやすくなったと感じ、84.2%が有用性を実感した²⁾。今回、より患者に継続的なピークフローメーター使用を

指導する一助として、使用感についてのアンケート調査を行った。3機種は機能的に確立されている機種であるが、使用感に差異のあることが今回、明らかになった。ピークフローメーターの測定は継続使用が必須項目である。患者の日常生活を把握し(外出の機会が多く不規則な生活の場合は持ち運びに重点を置いた機種を選択など)、3機種それぞれの特徴を生かし、より定期的計測を指導していくことが有用であると考えられた。

引用文献

- 1) 牧野荘平監修(厚生省免疫アレルギー研究班作成):“喘息予防・管理のガイドライン2003”, JGL1998改訂第2版, 協和企画通信, 東京, 2003, pp. 2-7.
- 2) 山岡桂子, 井口恵美子ほか: 気管支喘息患者への服薬指導によるQOLの改善についての解析, アレルギー, 51, 1170-1176 (2002).
- 3) GINA Scientific Committee: GINA Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NIH Publication 023659 USA, 2003, pp. 95-97.
- 4) 月岡一治, 牧野荘平ほか: 日本人健常者のピークフロー標準値, アレルギー, 45, 442-450 (1996).
- 5) S. M. Shapiro, J. M. Hendler *et al.*: An evaluation of the accuracy of Assess and MiniWright peak flowmeters, *Chest*, 99, 358-362 (1991).
- 6) D. Cross, H. S. Nelson: The role of peak flow meter in the diagnosis and management of asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 87, 120-128 (1991).
- 7) M. J. Abramson, M. J. Bailey *et al.*: Are asthma medications and management related to deaths from asthma?, *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 163, 8-12 (2001).

成人喘息患者におけるサルメテロール/ プロピオン酸フルチカゾン配合剤とテオフィリン徐放製剤及び プロピオン酸フルチカゾンの併用療法の臨床的比較

Comparative study of salmeterol/fluticasone propionate combination versus concurrent sustained-release theophylline plus fluticasone propionate in adult Japanese patients with asthma

Adachi Mitsuru Ohta Ken Sano Yasuyuki Taniguchi Hiroyuki
足立 満¹⁾ 大田 健²⁾ 佐野 靖之³⁾ 谷口 博之⁴⁾
Ishihara Kyosuke Aizawa Hisamichi Nakashima Mitsuyoshi
石原 享介⁵⁾ 相澤 久道⁶⁾ 中島 光好⁷⁾ *

¹⁾ 昭和大学医学部第一内科 ²⁾ 帝京大学医学部内科 ³⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科 ⁴⁾ 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

⁵⁾ 神戸市立西市民病院 ⁶⁾ 久留米大学医学部第一内科 ⁷⁾ 浜松シーピーティー研究所 *試験薬割付責任者

Summary

背景 国際的な喘息治療ガイドライン (Global initiative for asthma; GINA)¹⁾ で推奨されている長時間作動型吸入 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬とを配合したサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤の有効性及び安全性を、本邦の実地臨床で汎用されているテオフィリン徐放製剤及び吸入ステロイド薬の併用療法と比較した臨床成績はこれまで報告されていない。そこで、今回、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤とテオフィリン徐放製剤及びプロピオン酸フルチカゾンの併用療法を臨床的に比較検討した。

対象及び方法 テオフィリン徐放製剤 1日 200 ~ 400 mg を投与している 15 歳以上 80 歳以下の喘息患者 383 例を対象として、無作為割付ダブルダミー二重盲検法により、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾンディスカス[®] 50 μ g/250 μ g 配合剤+プラセボ錠 1日 2回、又はテオフィリン徐放製剤 200 mg 錠+プロピオン酸フルチカゾンディスカス[®] 250 μ g 1日 2回を 8 週間連続投与した。

結果 対象患者は、両群共に起床時 PEF が予測値に対して 66.1%、平均年齢が 54 歳であり、96% の患者が観察期間にテオフィリン徐放製剤と共に吸入ステロイド薬を使用していた。主要評価項目とした起床時 PEF の投与 8 週間における投与前からの平均変化量は、テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群が 16.3 L/min であったのに対して、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群は 29.8 L/min と 1.8 倍の増加を示した。両群間の差は 13.4 L/min であり、テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群に対するサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群の優越性が認められた ($p = 0.0004$)。

8 週間の夜の PEF 並びに投与終了時の FEV_{1.0}、 \dot{V}_{50} 及び \dot{V}_{25} における両群間の平均変化量の差は、それぞれ 10.1 L/min ($p = 0.0074$)、0.12 L ($p = 0.0021$)、0.23 L/sec ($p = 0.0010$)、0.09 L/sec ($p = 0.0186$) であり、いずれもサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群がテオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群に比べて優れた改善を示した。

1 週間に急性症状発現時の救済薬を全く使用しなかった患者の割合において、テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群では投与前から投与 3 週目まで約 53% で変動が見られなかったのに対して、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群では投与前 50.3%

から投与 1 週目に 61.7%，投与 3 週目には 72.8%まで増加した ($p = 0.0001$)。投与 8 週目ではテオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群が 63.7%であったのに対して，サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群は 70.5%であった ($p = 0.2069$)。

副作用の発現頻度はサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群が 16.0%，テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群が 18.6%で，副作用のために試験を中止した患者の頻度はサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤群が 1.0%，テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用群が 3.2%であった。

結論 サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤は，本邦で汎用されているテオフィリン徐放製剤及びプロピオン酸フルチカゾンの併用療法に比べ，優れた改善効果を示し，良好な忍容性が確認された。

Key Words : サルメテロール (SLM) / プロピオン酸フルチカゾン (FP) /

サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤 (SFC) / テオフィリン徐放製剤 (SR-T) / 喘息

はじめに

喘息は，臨床的には繰り返して起こる咳，喘鳴及び呼吸困難により特徴づけられ，その重症度は患者によって多様であり，日常生活にあまり影響を与えない軽度なものから致死的な重度なものまで存在する慢性疾患である。現在のところ，喘息を完全に治癒させる薬剤はなく，喘息治療ガイドラインでは喘息のコントロールを治療目標とし，その治療指針が示されている²⁾。

本邦における喘息の実態調査報告³⁾によると，喘息により日常生活が制限されていた患者は 70%，日中に症状を有していた患者は 52%であり，喘息治療ガイドラインが掲げている治療目標と喘息のコントロールの実態に大きな乖離があることが示され，現在の喘息治療には改善の余地が多く残されていることを指摘している。

喘息は，病態学的には気道の慢性炎症とそれに基づく気管支平滑筋の収縮を特徴とする疾患であり，その治療には抗炎症薬と気管支拡張薬が使われている。抗炎症薬の代表である吸入ステロイド薬 (Inhaled corticosteroid; ICS) は気道炎症，気道過敏性の亢進，肺機能，症状などを改善する目的で用いられ，結果として急性増悪の発現を減少させると共に，その程度を軽減させる効果を示

す。一方，気管支拡張薬は収縮した気管支平滑筋の弛緩あるいは気管支平滑筋の収縮を防止する目的で用いられ，肺機能及び日中と夜間の症状を改善する。

今回，我々が臨床評価したサルメテロール / プロピオン酸フルチカゾンの配合剤 (Salmeterol/fluticasone propionate combination; SFC) は，長時間作動型 β_2 刺激薬 (Long-acting β_2 -agonist; LABA) のサルメテロール (Salmeterol; SLM) と ICS のプロピオン酸フルチカゾン (Fluticasone propionate; FP) を一つの吸入器で使用できるようにした配合剤で，既に海外では市販されている喘息治療薬である。FP は，ICS の中で最も強い抗炎症作用を有し⁴⁾，臨床的にも従来のプロピオン酸ベクロメタゾンやブデソニド (Budesonide; BUD) の 2 倍量よりも優れた効果が報告されている^{5), 6)}。SLM は，12 時間持続する気管支拡張作用を有し⁷⁾，テオフィリン徐放製剤 (Sustained release theophylline; SR-T) 又は経口 β_2 刺激薬より肺機能，症状改善効果共に優れ，また，安全性も優れていることが報告されている^{8) ~ 11)}。FP と SLM は共に本邦において既に市販されている。

LABA と ICS の併用療法は，ICS 単独療法や ICS の増量に比べて肺機能及び症状において優れ

た改善効果を示すという報告が多く^{12)~18)}、更にICSを増量するよりも急性増悪の発現頻度を少なくできるとの報告もある¹⁹⁾。このため、既に国際的な喘息治療ガイドライン(Global initiative for asthma;GINA)¹⁾においては、LABAとICSの併用療法又はその配合剤が、中等症ないし重症の持続型喘息患者に対する第一選択薬として推奨されており、ICSの増量及びICSへのSR-T、ロイコトリエン受容体拮抗薬(Leukotriene receptor antagonist;LTRA)又は経口 β_2 刺激薬の追加投与はオプションの薬物療法と位置づけられている。

これに対して、本邦ではSR-Tが喘息治療薬として最も汎用され、ICSとの併用率が最も高い薬剤である²⁰⁾。また、LABA及びICSの配合剤とSR-T及びICSの併用療法とを直接比較した臨床成績の報告は国際的にもない。そこで、今回、本邦の喘息治療におけるSFCの臨床的位置づけを明確にすることを目的に、本邦の喘息患者を対象にSFCとSR-T及びFPの併用療法(SR-T+FP)を二重盲検法により比較検討したので、その成績を報告する。

I. 方法

1. 対象

対象は、観察期間開始の6カ月以上前に喘息と診断され、12週間以上喘息治療薬を定期使用しており、また1日200~400mgのSR-Tを服用している15歳以上80歳以下の患者とした。観察期間の終了時に肺機能及び症状が次の条件を全て満たす患者を本試験薬の割付症例として登録した。

- ①起床時ピークフロー(Peak expiratory flow;PEF)において観察期間終了の直前の1週間の平均値が予測値の50~80%の患者
- ②上記の起床時PEFの平均値が観察期間開始日又は終了日に測定した硫酸サルブタモール吸入15分以後のPEF最高値の40~85%の

患者

- ③観察期間終了の直前の1週間に喘息症状を認めた日が2日以上ある患者

FP換算量として800 μ g/日を超えるICSを使用している患者、注射用ステロイド薬を観察期間前4週間以内に使用している患者、又はプレドニゾロン換算量として10mg/日を超える経口ステロイド薬を観察期間前2週間以内に使用している患者、SLM、FP及びテオフィリンに対して過敏性又はその疑いのある患者及びキサンチン系製剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者は除外した。

2. 試験デザイン

本試験は、無作為割付ダブルダミー二重盲検法による56施設の多施設共同並行群間比較試験であり、GCP(Good clinical practice)に従って、各施設の治験審査委員会の承認後、患者の同意を取得して実施された。2週間の観察期間の後に試験前から継続使用されていたSR-T、 β_2 刺激薬又はICSの使用は中止し、SFCディスクス®50 μ g/250 μ g配合剤1吸入とプラセボ1錠を1日2回、又はSR-T200mg1錠とFPディスクス®250 μ g1吸入を1日2回、8週間継続投与した。SFCディスクス®50 μ g/250 μ gとFPディスクス®250 μ g又はSR-T200mg錠とプラセボ錠はそれぞれ識別不能とした。観察期間及び試験薬投与期間に発現した急性症状に対する救済薬(発作治療薬)として、短時間作動型吸入気管支拡張薬である硫酸サルブタモールエアゾール剤(サルタノール®インヘラー)を患者に提供した。

3. 評価項目

観察期間開始日に日記を患者に配布し、投与前にミニライトピークフローメーターにより起床時と夜にPEFをそれぞれ3回測定し、最高値を日記に記入するように指導した。日記にはこの他に、喘息症状の程度(大発作、中発作、小発作、喘鳴、胸苦しい、症状なし)、咳の程度(強い、弱い、ない)、痰の状態(量が多い、量が少ない、な

い、切れが悪い、切れが良い)、日常生活、夜間睡眠、救済薬の使用回数及び試験薬の使用状況を毎日記録することとした。観察期間開始日又は終了日、試験薬投与2週、4週、8週後にスパイロメトリーによる肺機能検査を実施し、1秒量(Forced expiratory volume in 1 second; FEV_{1.0})、努力性肺活量(Forced vital capacity; FVC)及びフローボリューム曲線の \dot{V}_{50} と \dot{V}_{25} を測定した。

安全性については、血圧・脈拍数、12誘導心電図検査、口腔内真菌検査及び臨床検査の実施に加え、問診により有害事象を調査し、有害事象と試験薬との因果関係を評価した。

4. 解析方法

主要評価項目は、投与8週間における起床時PEFの投与前(投与直前の1週間の平均)からの平均変化量を指標とし、両群の差(SFC群からSR-T+FP群の変化量を引いた差)の両側95%信頼区間の下限値が-15 L/minの許容限界値を下回らない時、SFC群のSR-T+FP群に対する非劣性が検証されると定義した。更に両側95%信頼区間の下限値が0を上回る時、SFC群のSR-T+FP群に対する優越性が検証されるとした。検討症例数は有意水準両側5%、検出力90%でSFC群のSR-T+FP群に対する非劣性を検証する場合と優越性を検証する場合を考慮して300例(各群150例)とした。主要評価項目の評価にあたっては、試験薬群を説明変数とし、性別、年齢、投与前値及び試験薬実施を共変数とした共分散分析(ANCOVA)を用いた。起床時と夜のPEFの1週間単位の平均変化量及び夜のPEFにおける投与期間の平均変化量も同様にANCOVAを用いて評価した。スパイロメトリーによるFEV_{1.0}、FVC、 \dot{V}_{50} 及び \dot{V}_{25} については両群の差の両側95%信頼区間を推定し、2標本t検定により両群間の差を評価した。

喘息症状については、気管支喘息重症度判定基準再検討委員会報告²¹⁾に準じて、日記に記入され

た喘息症状の程度(大発作; 9点, 中発作; 6点, 小発作; 3点, 喘鳴; 1点, 胸苦しい; 1点, 症状なし; 0点), 咳の程度(強い; 1点, 弱い; 0.5点)及び痰の状態(量が多い; 1点, 量が少ない; 0.5点)を合計して症状点数とした。日常生活(全くできなかった; 24点/日, あまりできなかった; 16点/日, ほぼできた; 8点/日, 普通にできた; 0点/日)及び夜間睡眠(息苦しくて全く眠れなかった; 12点/日, 息苦しくてあまり眠れなかった; 8点/日, 息苦しかったが眠れた; 4点/日, 安眠できた; 0点/日)についてもそれぞれ点数化した。症状点数, 日常生活点数及び夜間睡眠点数について, 試験薬群別に投与前からの変化量の平均値及び中央値を算出し, 中央値により両群間の差の両側95%信頼区間を推定した。1週間に救済薬を全く使用しなかった患者の割合及び症状が全くなかった患者の割合を試験薬群別に集計を行い, Fisherの直接確率計算法により両群間の差を評価した。

なお, 起床時PEFにおいて, 投与1週目の平均変化量が両群共に増加し, 群間差が認められたことから, 投与7日目までの1日単位の平均変化量を開鍵後に比較検討した。起床時PEFと夜のPEF, 症状点数, 日常生活点数, 夜間睡眠点数, 救済薬を全く使用しなかった患者の割合及び症状が全くなかった患者の割合については投与4週目まで1週単位の評価を行ったが, 投与4週目以降においても継続的に改善が認められたため, 投与8週目まで検討することとした。有効性に関する評価項目については参考としてp値も示した。

患者背景因子に関しては, Fisherの直接確率計算法, χ^2 検定又はKruskal-Wallis検定を用い, 有意水準を両側15%として, 両群の均一性を検討した。

安全性評価ではSR-T+FP群を基準にSFC群の有害事象の発現率について, ロジスティック回帰モデルによりオッズ比とその両側95%信頼区

表1 患者背景

背景因子		SFC 群 (N = 194)	SR-T + FP 群 (N = 188)
性別 (n [%])	女性	94 (48.5)	99 (52.7)
	男性	100 (51.5)	89 (47.3)
年齢 (平均値 ± SD (歳))		53.9 ± 14.12	53.5 ± 15.34
喘息の重症度 (n [%]) *	重症	6 (3.1)	5 (2.7)
	中等症	177 (91.2)	168 (89.4)
	軽症	11 (5.7)	15 (8.0)
喘息の罹患期間 (n [%])	6カ月～1年未満	4 (2.1)	6 (3.2)
	1～5年未満	27 (13.9)	35 (18.6)
	5～10年未満	36 (18.6)	34 (18.1)
	10～15年未満	31 (16.0)	38 (20.2)
	15年以上	96 (49.5)	75 (39.9)
喫煙歴 (n [%])	喫煙経験なし	89 (45.9)	90 (47.9)
	喫煙経験あり	67 (34.5)	58 (30.9)
	喫煙中	38 (19.6)	40 (21.3)
起床時 PEF (平均値 ± SD (L/min))		332 ± 65.4	327 ± 68.8
起床時 PEF の予測値に対する割合 (平均値 ± SD [%])		66.1 ± 9.04	66.1 ± 8.48
FEV _{1.0} (平均値 ± SD (L))		1.92 ± 0.630	1.94 ± 0.670
観察期間中の SR-T 投与量 (n [%])	200 mg/日～400 mg/日未満	72 (37.1)	74 (39.4)
	400 mg/日	121 (62.4)	114 (60.6)
	600 mg/日	1 (0.5)	0 (0)
観察期間中の FP 換算 ICS 投与量 (n [%])	未使用	7 (3.6)	7 (3.7)
	200 µg/日以下	41 (21.1)	38 (20.2)
	201 µg/日～400 µg/日以下	105 (54.1)	115 (61.2)
	401 µg/日～800 µg/日以下	41 (21.1)	28 (14.9)

*日本アレルギー学会気管支喘息重症度判定基準による重症度の判定²⁾

SFC; サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP; テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法, FP; プロピオン酸フルチカゾン, ICS; 吸入ステロイド薬, PEF; ピークフロー (Peak expiratory flow), FEV_{1.0}; 1秒量 (Forced expiratory flow in 1 second), SD; 標準偏差 (Standard deviation)

間を算出した。

有効性については、最大の解析対象集団 (Full analysis set; FAS) 及び実施計画書に適合した解析集団 (Per protocol set; PPS)、安全性については、安全性解析対象集団 (Safety population; SP) をそれぞれ解析対象集団とした。

II. 結果

1. 患者背景

594 例が観察期間開始前に本試験の参加に同意

し、組入れ基準に合致した 383 例が無作為化された (SFC 群 194 例, SR-T + FP 群 189 例)。FAS 及び SP は GCP を逸脱した 1 例を除いた SFC 群 194 例, SR-T + FP 群 188 例の合計 382 例, PPS は試験薬服薬違反, 組入れ違反及び併用薬違反を除いた SFC 群 179 例, SR-T + FP 群 177 例の合計 356 例であった。今回, FAS と PPS の解析結果は類似していたことから、有効性の解析は FAS の結果により記述する。

患者背景の概略を表 1 に示す。主要な患者背景

表2 肺機能に関する解析結果の概略

		SFC群	SR-T + FP群	群間差	両側 95% 信頼区間	p 値
起床時 PEF (平均 [L/min])	前値	332	327			
	投与 1 日目の変化量	+ 18.9	+ 6.8	12.1	5.11 ~ 19.03	0.0007*
	投与 1 週目の変化量	+ 20.9	+ 10.2	10.7	4.33 ~ 17.06	0.0010*
	8 週間の変化量	+ 29.8	+ 16.3	13.4	6.00 ~ 20.86	0.0004*
夜の PEF (平均 [L/min])	前値	351	346			
	8 週間の変化量	+ 23.7	+ 13.5	10.1	2.74 ~ 17.56	0.0074*
FEV _{1.0} (平均 [L])	前値	1.92	1.94			
	投与終了時の変化量	+ 0.17	+ 0.05	0.12	0.042 ~ 0.187	0.0021**
FVC (平均 [L])	前値	2.84	2.77			
	投与終了時の変化量	+ 0.14	+ 0.06	0.08	- 0.006 ~ 0.162	0.0713**
V ₅₀ (平均 [L/sec])	前値	1.69	1.82			
	投与終了時の変化量	+ 0.28	+ 0.04	0.23	0.096 ~ 0.370	0.0010**
V ₂₅ (平均 [L/sec])	前値	0.64	0.73			
	投与終了時の変化量	+ 0.07	- 0.02	0.09	0.015 ~ 0.163	0.0186**

* ANCOVA, ** 2 標本 t 検定, *** Fisher の直接確率計算法

SFC ; サルメテロール / プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP ; テオフィリン徐放製剤 + プロピオン酸フルチカゾン併用療法, PEF ; ピークフロー (Peak expiratory flow), FEV_{1.0} ; 1 秒量 (Forced expiratory flow in 1 second), FVC ; 努力性肺活量 (Forced vital capacity), V₅₀ ; 50%肺活量位における呼気速度, V₂₅ ; 25%肺活量位における呼気速度

の因子である喘息の重症度, 起床時 PEF 及び FEV_{1.0} に両群間で偏りは認められなかった。喘息の罹患期間, 体重及び病型において, 両群間の分布に偏り (p < 0.15) が認められたが, これらの因子を主要モデルに追加して, 試験薬群との交互作用の有無の検討を行った結果, 主要評価項目の結果に影響を及ぼさないことが確認された。観察期間中に SR-T 400 mg / 日未満を使用していた患者の割合は, SFC 群 37.1%, SR-T + FP 群 39.4% であった。また, 両群共に 96% の患者が ICS を使用し, FP 換算量として 400 μg / 日以下の用量を使用していた患者は約 80% であった。なお, 試験薬の服薬率が 80% 以上の患者は両群共に 97% 以上であった。

2. 肺機能

ピークフローメーターとスパイロメトリーによ

る肺機能に関する解析結果の概略を表 2 に示す。

① PEF

投与前の起床時 PEF の平均値は SFC 群が 332 L/min, SR-T + FP 群が 327 L/min で, 投与 8 週間における投与前からの平均変化量は SFC 群が 29.8 L/min, SR-T + FP 群が 16.3 L/min であり, その差は 13.4 L/min で両群間に差が認められた (両側 95% 信頼区間 : 6.00 ~ 20.86 L/min, p = 0.0004)。両側 95% 信頼区間の下限が予め定めた許容範囲 - 15 L/min を下回らないことから SR-T + FP 群に対する SFC 群の非劣性が検証され, 更に信頼区間の下限値が 0 を上回ったことから SFC 群の SR-T + FP 群に対する優越性も検証された。

起床時 PEF の平均変化量は, 図 1 に示すように, 投与 1 週目に SFC 群が 20.9 L/min, SR-T +

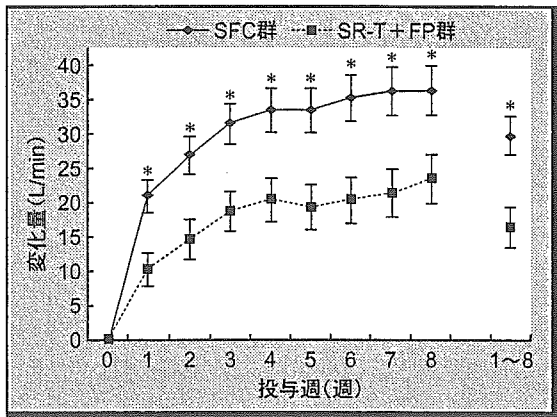


図1 起床時 PEF の変化量 (平均± SE) の推移
SFC 群が SR-T + FP 群より優れた改善を示した。

†: $p < 0.05$, *: $p < 0.01$ (vs SR-T + FP 群)

SFC; サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP; テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法, PEF; ピークフロー (Peak expiratory flow), SE; 標準誤差 (Standard error)

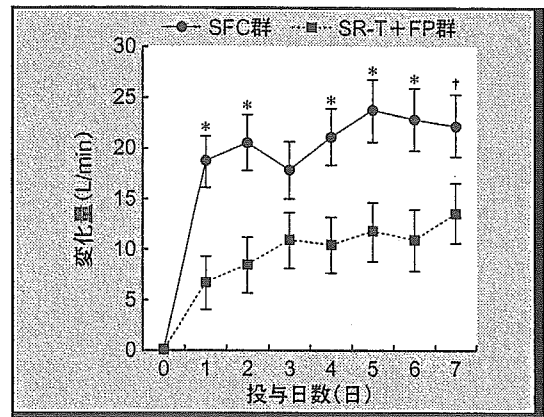


図2 投与開始7日目までの起床時 PEF の変化量 (平均± SE) の推移

†: $p < 0.05$, *: $p < 0.01$ (vs SR-T + FP 群)

SFC; サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP; テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法, PEF; ピークフロー (Peak expiratory flow), SE; 標準誤差 (Standard error)

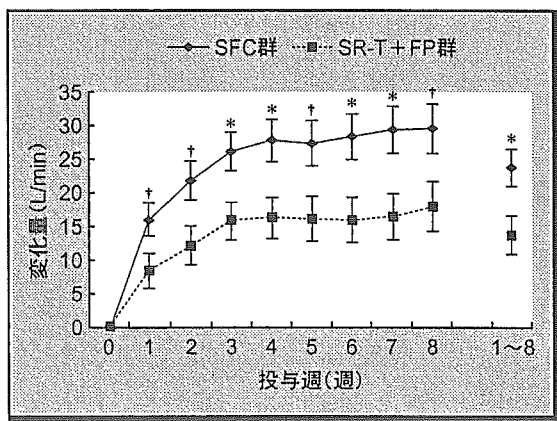


図3 夜の PEF の変化量 (平均± SE) の推移

†: $p < 0.05$, *: $p < 0.01$ (vs SR-T + FP 群)

SFC; サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP; テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法, PEF; ピークフロー (Peak expiratory flow), SE; 標準誤差 (Standard error)

FP 群では 10.2 L/min で、両群共に増加が認められ、両群間の差は 10.7 L/min (両側 95% 信頼区間: 4.33 ~ 17.06 L/min, $p = 0.0010$) であった。投与 8 週目では SFC 群が 36.4 L/min, SR-T + FP 群では 23.4 L/min まで増加し、この差は 13.0

L/min (両側 95% 信頼区間: 3.54 ~ 22.40 L/min, $p = 0.0072$) であった。なお、投与 1 日目における平均変化量は、図 2 に示すように、SFC 群が 18.9 L/min, SR-T + FP 群では 6.8 L/min で、両群共に増加が認められ、この差は 12.1 L/min (両側 95% 信頼区間: 5.11 ~ 19.03 L/min, $p = 0.0007$) であった。

夜の PEF の平均変化量の推移は、図 3 に示すように、投与 1 週目における両群間の平均変化量の差が 7.6 L/min で、SFC 群が SR-T + FP 群より優れた改善が認められた (両側 95% 信頼区間: 0.99 ~ 14.18 L/min, $p = 0.0243$)。8 週間の平均変化量は、SFC 群が 23.7 L/min, SR-T + FP 群が 13.5 L/min で、その差は 10.1 L/min (両側 95% 信頼区間: 2.74 ~ 17.56 L/min, $p = 0.0074$) であった。

②スパイロメトリー

FEV_{1.0}, FVC, \dot{V}_{50} 及び \dot{V}_{25} の平均変化量の推移を図 4 に示す。

FEV_{1.0} の投与前の平均値は SFC 群が 1.92 L,

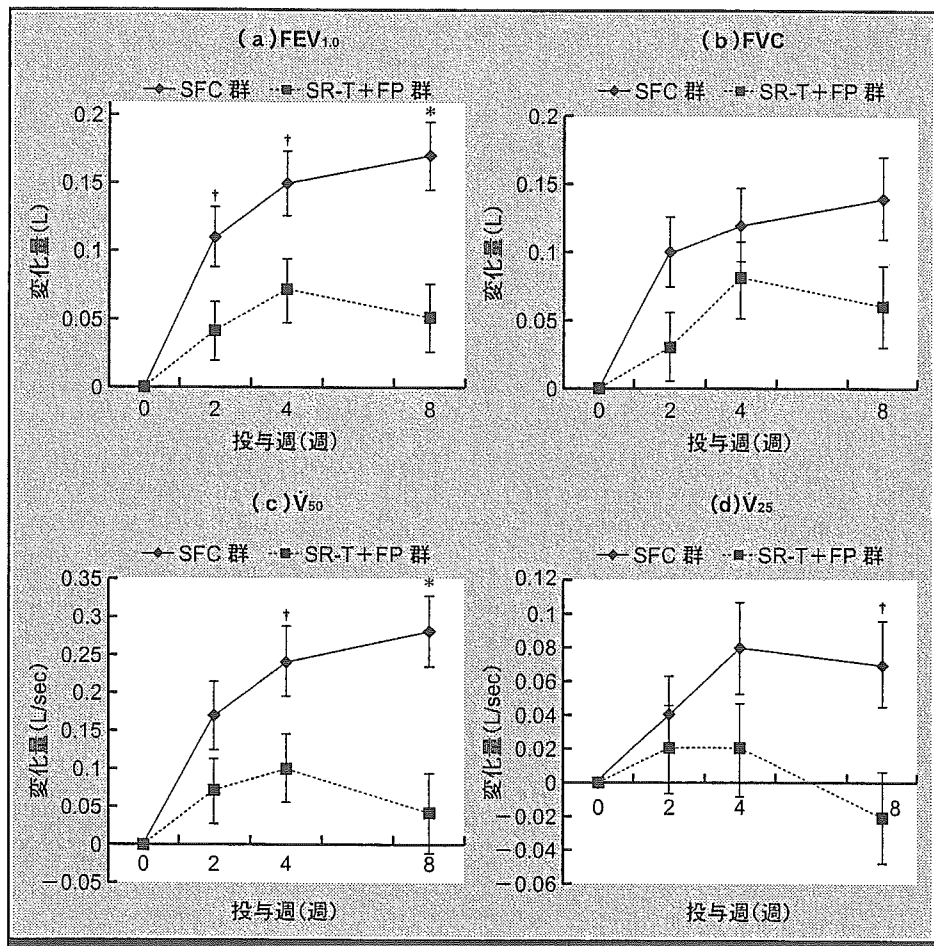


図4 FEV_{1.0}, FVC, \dot{V}_{50} 及び \dot{V}_{25} の変化量(平均±SE)の推移

FEV_{1.0}, \dot{V}_{50} 及び \dot{V}_{25} においてSFC群がSR-T+FP群より優れた改善を示した。

†: p < 0.05, *: p < 0.01 (vs SR-T + FP 群)

SFC: サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP: テオフィリン徐放製剤 + プロピオン酸フルチカゾン併用療法, FEV_{1.0}: 1秒量 (Forced expiratory flow in 1 second), FVC: 努力性肺活量 (Forced vital capacity), \dot{V}_{50} : 50%肺活量位における呼気速度, \dot{V}_{25} : 25%肺活量位における呼気速度, SE: 標準誤差 (Standard error)

SR-T + FP 群が 1.94 L で、投与後のいずれの測定時点でも SFC 群が SR-T + FP 群より優れた改善を示し、投与終了時における両群間の平均変化量の差は 0.12 L (両側 95% 信頼区間: 0.042 ~ 0.187 L, p = 0.0021) であった。

FVC の平均変化量については、いずれの測定時点においても両群間に明らかな差は認められず、投与終了時における両群間の平均変化量の差

は 0.08 L (両側 95% 信頼区間: - 0.006 ~ 0.162 L, p = 0.0713) であった。

\dot{V}_{50} の平均変化量については、投与 4 週後と投与終了時に SFC 群が SR-T + FP 群より優れた改善を示し、両群間の差はそれぞれ 0.15 L/sec (両側 95% 信頼区間: 0.020 ~ 0.273 L/sec, p = 0.0233), 0.23 L/sec (両側 95% 信頼区間: 0.096 ~ 0.370 L/sec, p = 0.0010) であった。

\dot{V}_{25} の平均変化量については、投与2週後と投与4週後において両群間に差が認められなかったが、投与終了時における両群間の平均変化量の差は0.09 L (両側95%信頼区間: 0.015 ~ 0.163 L/sec, $p = 0.0186$) で、SFC群がSR-T + FP群より改善を示した。

3. 喘息症状

症状点数, 日常生活点数, 夜間睡眠点数, 救済薬を全く使用しなかった患者の割合及び症状が全くなかった患者の割合に関する解析結果の概略を表3に示す。

症状点数の投与前の平均値はSFC群が2.1点, SR-T + FP群が2.0点であり, 投与8週目の変化量はそれぞれ-0.7点, -0.4点であった。投与前の中央値はそれぞれ1.7点, 1.8点であり, その投与8週目の変化量はそれぞれ-0.5点, -0.3点であった。中央値における両群間の差は-0.15点であり, 両群間に差は認められなかった (両側95%信頼区間: -0.440 ~ 0.040点)。日常生活点

数の投与前の平均値はSFC群が2.0点, SR-T + FP群が1.9点であり, 投与8週目の変化量はそれぞれ-0.5点, -0.1点であった。投与前の中央値は両群共に0.0点であり, 改善を評価できない値であった。夜間睡眠点数の投与前の平均値はSFC群が1.0点, SR-T + FP群が0.9点であり, その投与8週目の変化量はそれぞれ-0.4点, -0.2点であった。投与前の中央値は両群共に0.0点であり, 改善を評価できない値であった。

1週間に急性症状に対する救済薬を全く使用しなかった患者の割合は, 図5に示すように, SR-T + FP群においては投与前から投与3週目まで約53%で変動は見られなかったのに対して, SFC群では投与前が50.3%で投与1週目に61.7%, 投与3週目には72.8%まで達した ($p = 0.0001$)。また, 投与8週目では, SR-T + FP群が63.7%であったのに対して, SFC群は70.5%であった ($p = 0.2069$)。

1週間に症状が全くなかった患者の割合は, 投

表3 喘息症状に関する結果の概略

		平均値		中央値			両側95% 信頼区間
		SFC群	SR-T+ FP群	SFC群	SR-T+ FP群	群間差	
症状点数(点)	前値	2.1	2.0	1.7	1.8	-	-
	8週目の変化量	-0.7	-0.4	-0.5	-0.3	-0.15	-0.440 ~ 0.040
日常生活点数(点)	前値	2.0	1.9	0.0	0.0	-	-
	8週目の変化量	-0.5	-0.1	0.0	0.0	0.00	0.000 ~ 0.000
夜間睡眠点数(点)	前値	1.0	0.9	0.0	0.0	-	-
	8週目の変化量	-0.4	-0.2	0.0	0.0	0.00	0.000 ~ 0.000
		SFC群	SR-T+FP群				p値
救済薬を全く使用しなかった患者の割合(%)	前値	50.3	53.2	-	-	-	-
	8週目	70.5	63.7	-	-	-	0.2069*
症状が全くなかった患者の割合(%)	前値	0.0	0.0	-	-	-	-
	8週目	18.2	9.5	-	-	-	0.0286*

*: Fisherの直接確率計算法

SFC: サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP: テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法

与前においてSFC群, SR-T + FP群共に0.0%であったが, 投与開始後に両群共に次第にこの割合が増え, 投与8週目では, SR-T + FP群が9.5%であったのに対して, SFC群は18.2%まで増加した ($p = 0.0286$)。

4. 安全性

安全性に関する結果の概略を表4に示す。

試験薬投与期間における有害事象の発現頻度は, SFC群が61.9%, SR-T + FP群が61.7%で, 両試験薬群の有害事象発現頻度に差は認められなかった(オッズ比:1.01, 両側95%信頼区間:0.67~1.52)。副作用(担当医師により試験薬との因果関係がありと判断された有害事象)の発現頻度はSFC群が16.0%及びSR-T + FP群が18.6%で, 発現率が2.0%以上であった副作用の種類は, 嘔声(SFC群13例[6.7%], SR-T + FP群6例[3.2%])と悪心(SFC群2例[1.0%], SR-T + FP群4例[2.1%])であった。重篤な有害事象は投与開始後3例(SFC群1例及びSR-T + FP群2例)に発現したが, 試験薬との関連性がありと判定された事象はなかった。いずれの事象も「入院又は入院期間の延長」が重篤と判断された理由であった。

有害事象のために試験中止に至った患者数は22例(SFC群9例[4.6%], SR-T + FP群13例[6.9%]), 副作用のために試験中止に至った患者数は8例(SFC群2例[1.0%], SR-T + FP群6例[3.2%])で, いずれも試験薬投与中止後に回復した。副作用として報告された2例以上の臨床検査値の変化はSFC群で血中カリウム減少(2例), SR-T + FP群で血中尿酸増加(3例), 血中ビリルビン増加(2例)及び尿中ブドウ糖陽性(2例)であったが, いずれも無処置にて回復又は軽快し, 臨床的に問題となるものではなかった。血圧・脈拍数, 12誘導心電図検査及び口腔内真菌検査においても両群共に重要な変化は認められなかった。

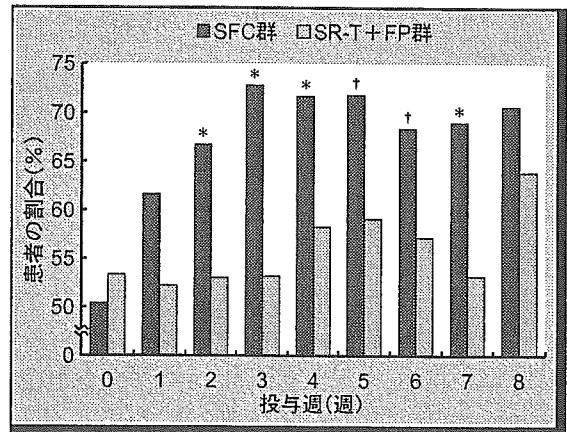


図5 1週間に急性症状に対する救済薬を全く使用しなかった患者の割合

†: $p < 0.05$, *: $p < 0.01$ (vs SR-T + FP群)

SFC: サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP: テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法

Ⅲ. 考察

本邦ではSR-Tが喘息治療薬として最も汎用され, ICSとの併用率が最も高い薬剤である。また, SFCとSR-T及びICSの併用療法を直接比較した臨床成績はこれまで報告されていない。そこで, 今回, 本邦の喘息治療におけるSFCの臨床的位置づけを明確にすることを目的に, 二重盲検法によりSFCとSR-T及びFPの併用療法を比較検討した。その結果, 投与8週間における起床時PEFの投与前からの平均変化量は, SR-T + FP群の16.3 L/minに対し, SFC群が29.8 L/minと1.8倍の増加を示した。両群間の差は13.4 L/minであり, SFC群のSR-T + FP群に対する優越性が認められた。夜のPEFやFEV_{1.0}などの肺機能においても, 起床時PEFと同様にSFC群が優れた結果を示した。今回, 観察期間中にSR-TとICSを併用している患者が96%を占めており, SR-T + FP群では観察期間と試験薬投与期間における使用薬剤がほぼ同じであった。一方, SFC群では

表4 安全性に関する結果の概略

	患者数 (%)		
	SFC 群 (n = 194)	SR-T + FP 群 (n = 188)	
有害事象発現例	120 (61.9)	116 (61.7)	
副作用発現例	31 (16.0)	35 (18.6)	
重篤な有害事象発現例	1 (0.5)	2 (1.1)	
重篤な副作用発現例	0 (0)	0 (0)	
有害事象のための試験中止例	9 (4.6)	13 (6.9)	
副作用のための試験中止例	2 (1.0)	6 (3.2)	
副作用の種類*	嘔声	13 (6.7)	6 (3.2)
	悪心	2 (1.0)	4 (2.1)
	喘息	0 (0)	3 (3.2)
	血中尿酸増加	0 (0)	3 (3.2)
	口の感覚鈍麻	2 (1.0)	1 (0.5)
	血中カリウム減少	2 (1.0)	1 (0.5)
	口腔カンジダ症	1 (0.5)	2 (1.1)
	動悸	1 (0.5)	2 (1.1)
	血中ビリルビン増加	1 (0.5)	2 (1.1)
	尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	2 (1.1)
	振戦	0 (0)	2 (1.1)

*: いずれかの群で2例以上に認められた副作用。

SFC; サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤, SR-T + FP; テオフィリン徐放製剤+プロピオン酸フルチカゾン併用療法

既存のSR-Tから気管支拡張効果が明確であるSLMに置き換わったことになり、SFC群がSR-T + FP群に比べて優れた肺機能改善効果を示したものと考えられる。

關鍵後に追加解析した投与1日目の起床時PEFでは、SFC群に投与前から18.9 L/minの増加が認められた。SFCの投与1日目の起床時PEFの改善については、Kavuruら²²⁾やShapiroら²³⁾がSFC、同用量のFP、SLM及びプラセボとの比較試験、Johanssonら²⁴⁾やJenkinsら²⁵⁾がSFCと高用量のBUDとの比較試験、また、Nelsonら²⁶⁾やRingdalら²⁷⁾がSFCとモンテルカスト及び同用量のFPの併用療法との比較試験においても報告している。なお、Jenkinsら²⁵⁾は、SFC 100/500

μg/日とBUD 800 μg/日と比較し、投与1日目の起床時PEF及び日中と夜間の症状がBUD群に比べSFC群で有意に優れる結果を示しており、SFCのこの効果発現の速さはICSの継続使用を確実にし、またSFCはLABAとICSの治療を一つの吸入器で吸入できることによるコンプライアンスの改善も期待できることを考察している。一方、SR-T + FP群においても、投与1日目に投与前から6.8 L/minの増加を示した。これは観察期間に約8割の患者がFP換算量として400 μg/日以下、約4割の患者がSR-T 400 mg/日未満を使用しており、これらの患者ではそれぞれの用量がFP 500 μg/日及びSR-T 400mg/日に増量されたことが関与しているものと推察される。

また、SFC群は、FEV_{1.0}及び \dot{V}_{50} のみならず、投与終了時には \dot{V}_{25} においてもSR-T + FP群に比べ優れた効果を示したことから、末梢気道病変による気道閉塞に対するSFCの改善効果も期待される。

一方、喘息症状の中央値による評価では、投与8週目における症状点数の投与前からの変化量は、SFC群が-0.5点、SR-T + FP群が-0.3点であり、その差は-0.15点で両群間に差は認められなかった。また、投与前の日常生活点数及び夜間睡眠点数の中央値は、いずれも両群共に0.0点であり、投与8週目において変化は認められなかった。この理由として、今回の解析対象集団には、軽い咳や少量の痰などの軽微な症状を有する患者、日常生活あるいは夜間睡眠に支障のない患者が半数を超えて含まれていたことにより、投与前値が低くなり、改善効果を評価することが困難であったものと考えられる。また、1週間に急性症状発現時の救済薬を全く使用しなかった患者の割合においては、SR-T + FP群では投与3週目まで変動が見られなかったのに対して、SFC群では投与前50.3%から投与1週目に61.7%、投与3週目には72.8%まで増加した。

今回の試験では副作用の発現頻度はSFC群が16.0%、SR-T + FP群が18.6%で両群間に差が見られず、両群共に重篤な副作用は認められなかった。また、副作用による試験中止例はそれぞれ1.0%及び3.2%であったが、いずれの症例も試験中止後に回復しており、両群共に良好な忍容性が確認された。今回の試験における悪心の発現頻度は、SFC群1.0%、SR-T + FP群2.1%といずれも低頻度であった。一方、Pollardら²¹⁾は、SLMとSR-Tとを比較した臨床試験において、悪心、胃痛などの消化器障害の副作用発現率をSLM2%、SR-T10%と報告しており、本邦でのSR-T承認時までの臨床試験における副作用発現率は消化器障害12.8%、悪心8.67%と報告されている²⁸⁾。こ

の相違は、今回の試験においては、SR-Tを使用している患者を組入れ対象としたため、SR-Tの初回投与時に発現率が高いとされる悪心や嘔吐などの消化器障害²¹⁾の発現率が低くなったものと推察された。SR-T + FP群の患者を観察期間にSR-T 400 mg/日未満を投与していた患者74例(増量群)とSR-T 400 mg/日を投与していた患者114例(非増量群)に分け、その副作用発現率を比較したところ、非増量群が14.9%の発現率であったのに対し、増量群は24.3%であり、主な副作用は消化器障害(非増量群:0.9%、増量群:6.8%)であった。通常SR-Tは患者の状態を見ながら徐々に増量するが、今回の試験では、観察期間にSR-T 200 mg/日で治療されていた患者も組入れられており、それらの患者が400 mg/日へと増量された結果、副作用の発現率が高くなったものと考えられる。SR-Tは患者毎に用量調節を行った結果、投与量が増え、有効性が高まる可能性があるが、副作用発現はテオフィリンの血中濃度の上昇に起因することが多いことから血中濃度のモニタリングが推奨されている。一方、SFCは用量調節に際し血中濃度をモニタリングする必要がなく、実地臨床の面で有用であると考えられる。

以上のように、SFCはSR-T及びFPの併用療法に比べ優れた改善効果と良好な忍容性を示した。この結果はLABAとICSの併用療法又はその配合剤を第一選択薬としているGINA¹⁾の治療指針を支持するものであった。最近、Batemanら²⁹⁾は、通常の臨床試験における個々の評価項目ではなく、GINAが掲げている治療目標、すなわち日中の症状がないこと、急性症状発現時の救済薬を使用しないこと、夜間覚醒がないこと、肺機能が正常なこと、急性増悪がないこと、救急治療室の受診がないこと及び喘息治療の変更を要するような副作用がないことを全て満たす評価項目(トータルコントロール)を用いて、SFCがFPよりトータルコントロールを達成できる患者の割合が高い