

あなたも名医!

ジェイメド  
jmed

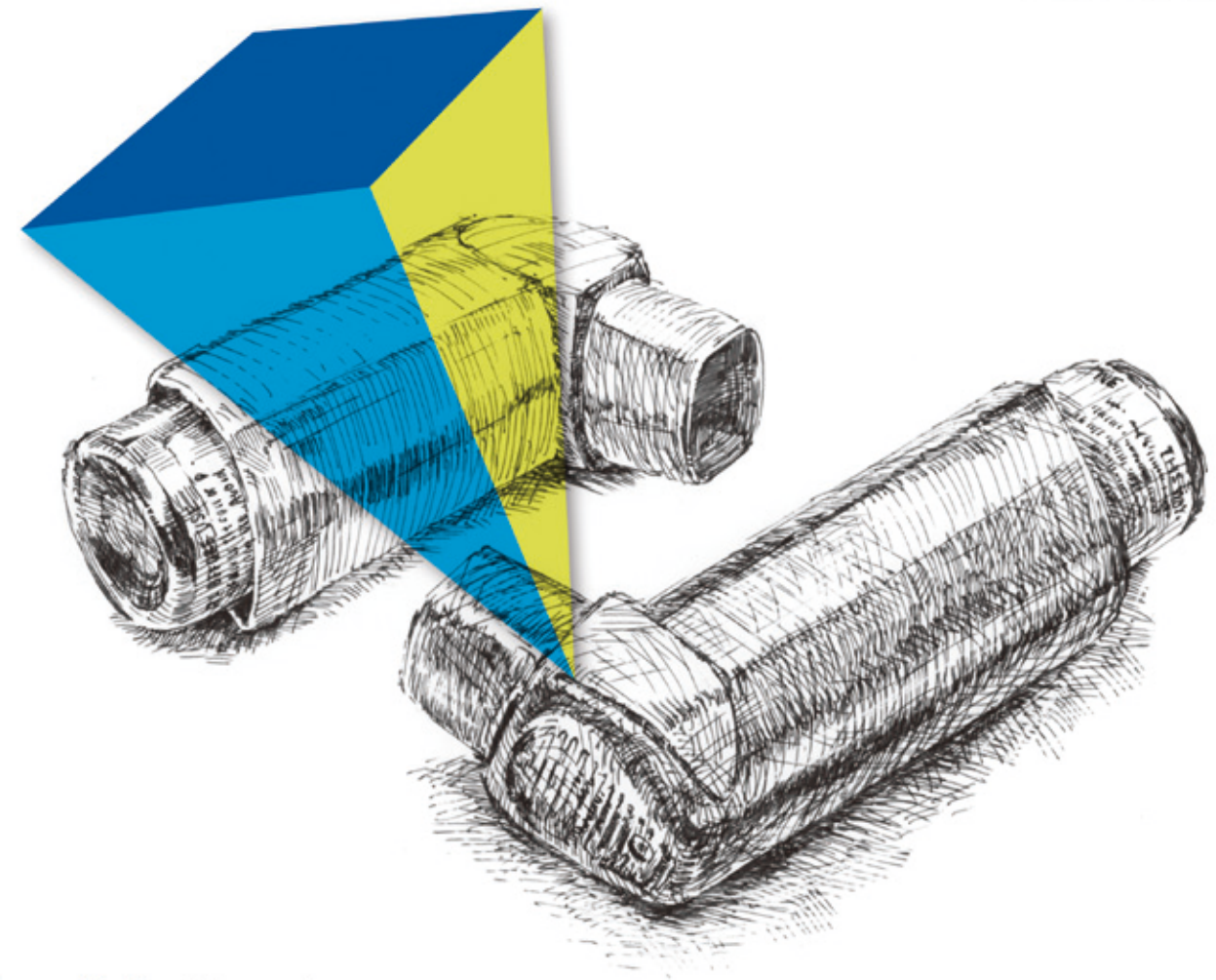
45

# 成人吸入薬の すべて

世は吸入薬戦国時代!

独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター内科

倉原 優〔著〕



Japan Medical Journal  
日本医事新報社

# 3 吸入薬を用いる疾患



- 喘息に対する長期管理薬としてICSやICS/LABAを用いる
- COPDに対する長期管理薬としてLAMAやLABAを用いる
- インフルエンザ治療薬にも吸入薬が存在する



真田先生「呼吸器内科領域で、吸入薬を使用する疾患は何だと思う？」



猿飛先生「喘息とCOPDです！」



真田先生「では、それぞれどういった作用機序の吸入薬を使うかな？」

- 吸入薬を処方する疾患として、喘息とCOPDはおそらく誰でも思いつく疾患です。私たち呼吸器内科医が吸入薬を処方する患者さんも、ほぼ全例がどちらかの疾患に該当します。
- しかし、重要なのは、それぞれの疾患で主役となる吸入薬が異なるという点です。この本で1つ覚えてほしいのはココだ！ と言っても差し支えないくらい、重要なポイントです。

## 1 喘息

- 喘息に対しては、ICSを主体とした吸入薬を処方します。重症例では、ICS/LABAも用います。
- 近年ガイドライン<sup>1)</sup>で使用が許可されたものの、LAMAはまだ積極的に使用されていないのが現状です。

- そのため、喘息ではICS、ICS/LABAといった吸入薬が主役として活躍しています。ICSとICS/LABAのすべてが喘息に保険適用されますが、LABAはセレVENT®だけ、LAMAはスピリーバ®レスピマットだけが使用できます(表1)。その他のLABA(オンブレス®, オーキシス®), その他のLAMA(スピリーバ®ハンディヘラー, シーブリー®, エクリラ®, エンクラッセ®)には喘息に保険適用がありません。
- またLAMA/LABAの合剤にも喘息に対する保険適用はありません。

表1 ▶ 喘息に保険適用がある吸入薬

主役	ICS	すべて
	LABA	セレVENT®
主役	ICS/LABA	すべて
	SAMA	すべて
	LAMA	スピリーバ®レスピマットのみ
	LAMA/LABA	なし
	クロモグリク酸	すべて



## 2 COPD

- COPDに対しては、LAMAを主体とした吸入薬を使用します。COPDに保険適用がある吸入薬を表2に示します。
- 日本のガイドライン<sup>2)</sup>上、LABAもLAMAと同列の位置づけなのですが、LABA単剤の吸入を呼吸器内科医はあまり好まないため、LAMAのほうが処方例は多いでしょう。
- 重症例では、LAMA/LABAも用います。喘息とは違い、ICSはあまりCOPDでは使用しません。

表2 ▶ COPDに保険適用がある吸入薬

主役	ICS	すべて
	LABA	すべて
主役	ICS/LABA	アドエア®, シムピコート®のみ (レルベア®は申請予定)
	SAMA	すべて
	LAMA	すべて
	LAMA/LABA	すべて
	クロモグリク酸	なし



### 3 インフルエンザ

- インフルエンザの治療薬のうち、吸入薬はリレンザ<sup>®</sup>、イナビル<sup>®</sup>の2剤です。どちらもドライパウダー吸入器(DPI)です。
- 呼吸器内科医でなくとも、この2剤を処方することは多いと思います。これら2剤のみを吸入薬として取り上げるのも不自然かもしれませんが、せっくなので各論のところで詳しく紹介しましょう(93頁)。

### 4 糖尿病

- 「糖尿病に吸入薬なんておかしい!」とお思いの方もいらっしゃるかもしれませんが、実は海外では糖尿病に対して吸入薬が用いられたことがありました。ずばり、吸入インスリンです。
- 速効型インスリンに相当する効果があるとされており<sup>3)</sup>、吸入インスリン市場の拡大に期待が持たれていました。
- しかしながら、2016年1月に、吸入インスリン(Afrezza<sup>®</sup>)の事業から販売元のサノフィは撤退する方針を固めました。販売が予想を大きく下回り、採算性の確保ができないと判断されたためです。
- まだ、現時点では発展途上の分野ですが、もしかすると将来的には糖尿病に対して吸入薬が用いられ、どんどん普及するようになるかもしれません。

●文献

- 1) 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2015. 日本アレルギー学会, 2015.
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会:COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン. 第4版. 日本呼吸器学会, 2013.
- 3) Kim ES, et al:Drugs. 2015;75(14):1679-86.

## 4 DPI, pMDI, BAI, ソフトミストとは



- DPI, pMDI, ソフトミストのおおまかな構造を知る
- pMDIには吸気感应型のデバイスも登場している



真田先生「吸入薬にはpMDI, DPI, ソフトミストの主に3種類があるんだ。」



猿飛先生「それぞれの仕組みについて簡単に教えてください!」

### 1 DPI

- DPIとはドライパウダー吸入器(dry powder inhaler)のことです。
- 見えている粉そのものはほとんどが乳糖で、薬剤粒子は吸入時に細分化されます(一部乳糖ではなく、薬剤粒子の塊になっているものもあります)(図1)<sup>1)</sup>。
- 乳糖とくっついたままの一部の薬剤は口腔咽頭に沈着し、細分化がうまくいった細かい粒子が末梢気道まで運ばれます。

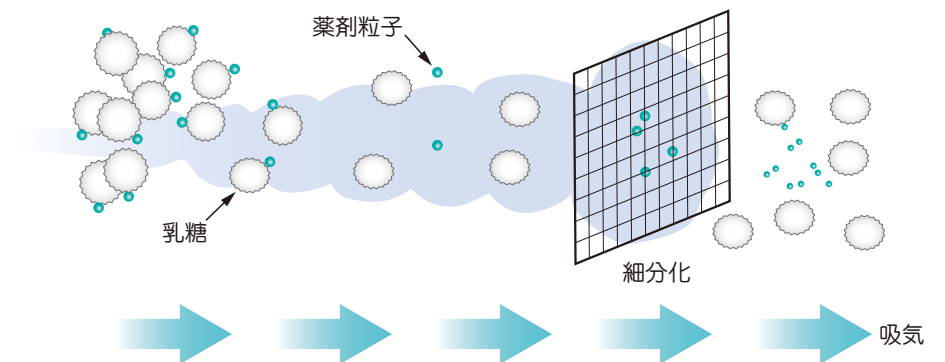


図1 ▶ DPIの原理

(文献1より引用改変)

- DPIはその名の通り粉っぽいので、吸入したことがありありと感じられるのが利点です。しかし、粉っぽいのが苦手な患者さんには不向きです。
- 個人的には、吸気流速が十分ある若年の喘息患者さんには、基本的にDPIを選んでいきます。

## 2 pMDI

- pMDIとは加圧式定量噴霧式吸入器 (pressurized metered-dose inhaler) のことです。
- カニスターを押すと、圧とともに薬剤がプシュッと噴霧される吸入デバイスです。日本で販売されている吸入薬で、押したらプシュッと薬剤が噴射されるものはすべてpMDIです。
- カニスターを下に押すとアクチュエーターが作動して、一定量の薬液が噴射される仕組みになっています (図2)。
- pMDIには懸濁タイプ(分離型)と溶液タイプ(均一型)の2種類があります(表1)が、実臨床でその違いを意識する必要はないので覚えなくてよいです。あえて違いを挙げるとすれば、溶液タイプのほうが肺内沈着率が高い傾向にあること、懸濁タイプは容器を振ってから吸入しないといけないことです(私はすべてのpMDIで振るよう指導しています)。
- pMDIは133頁のイラストのように吸入しますが、実際にやってみると難しく、特に吸入のタイミングが合わせにくいです。「プシュッ！ ハイ、すぐ吸って！」でも間に合わないこともしばしば。そのため、スパーサーを使ってpMDIを吸ってもらうのも一手ですが、スパーサーを持ち運びするのは邪魔になるかもしれません。



図2 ▶ pMDIとその構造

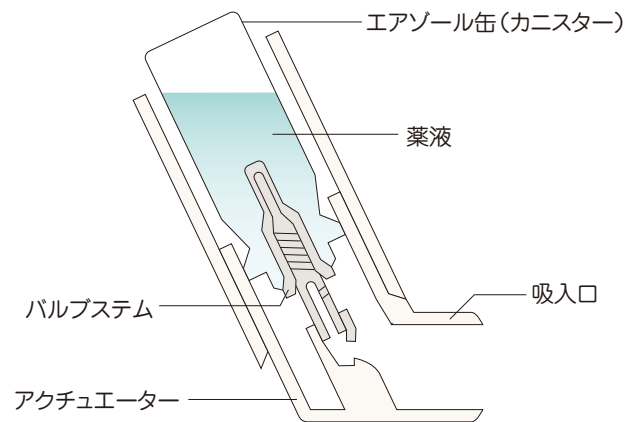


表1 ▶ pMDIの振盪必要性

吸入前に振るタイプ (分離型)	フルタイド®エアゾール アドエア®エアゾール フルティフォーム®エアゾール サルタノール®エアゾール アイロミール™エアゾール メプチンエア® メプチンキッドエア® ペロテック®エロソル インタール®エアロソル
吸入前に振らなくてもよいタイプ (均一型)	オルベスコ®インヘラー キュバール™エアゾール アトロベント®エロソル テルシガン®エロソル*

※2016年10月末に販売中止予定

## 3 第二世代pMDI — breath-actuated inhaler (BAI)

- 海外では最近、pMDIにBAIと呼ばれるものが登場しています。日本ではまだ発売されていません。
- このBAI、吸気感応型のpMDIです。つまり、タイミングをはかってカニスターを押し込まなくてもよいのです。たとえばAutohalerという吸入デバイスをみてみましょう (図3)。
- BAIの特長は、先にカニスターのバネに圧力をかけた状態にしておき、吸気その圧力開放のトリガーになるという点です。
- 吸気直後に薬剤が噴霧されるのでちょっとびっくりしますが、タイミングをわざわざはかる必要がありません。

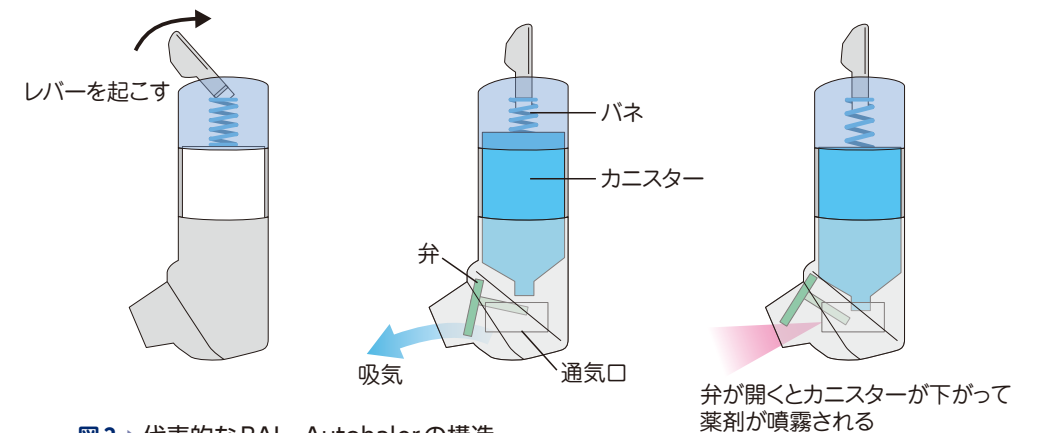


図3 ▶ 代表的なBAI, Autohalerの構造

- また、カニスターを押し下げる力も不要になります。パチッとレバーを立てればよいのです。
- 海外ではたとえばキュバル™のAutohaler製剤があります。
- Autohaler以外にもBAIの吸入デバイスはいくつかありますが、2016年6月時点ではまだ日本での販売予定はないようです。

## 4 レスピマツト

- スピリーバ®レスピマツトとスピオルト®レスピマツトは、ソフトミストを吸入する製剤です。さて、このソフトミストはどういう吸入薬なのでしょう。
- 簡単に書くと、携帯型のネブライザーのようなものだと思って下さい。エアロゾル化率は80%で、粒子径は0.5 $\mu$ mと4.5 $\mu$ mをピークとする二峰性の分布を示します。
- カートリッジ部分を回転させてからボタンを押すと、薬液がミスト状に噴射されるという仕組みです(図4)。
- ユニブロックというフィルター構造により、薬液がソフトミスト化します(図5)。
- レスピマツトの気道沈着率は、pMDI、スパーサー付きpMDIと比べても広範囲にまんべんなく広がることわかっています(図6)<sup>2)</sup>。

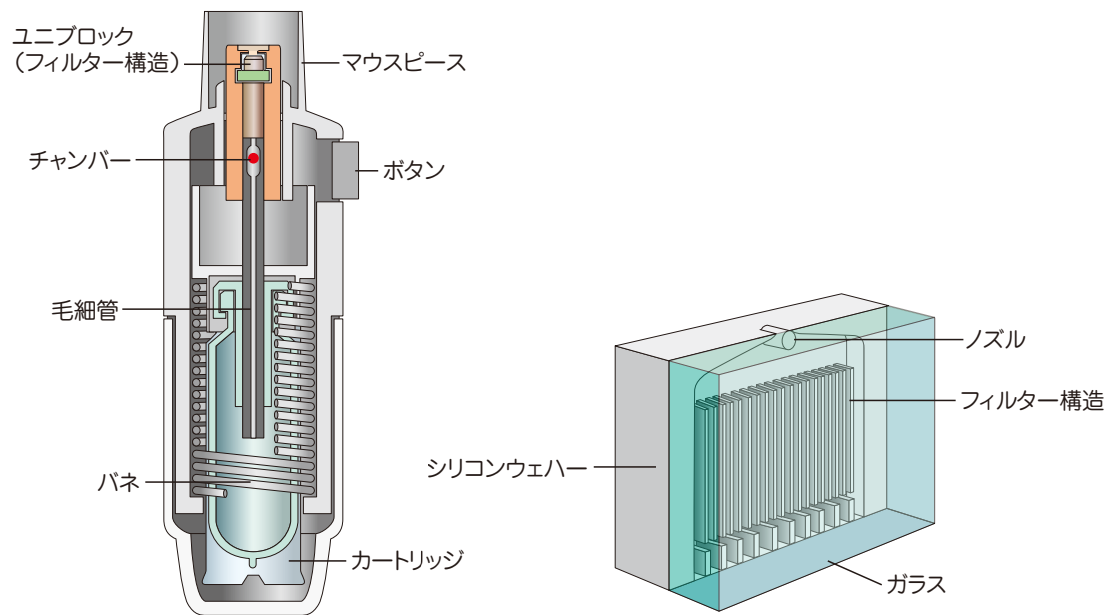


図4 ▶ レスピマツトの構造

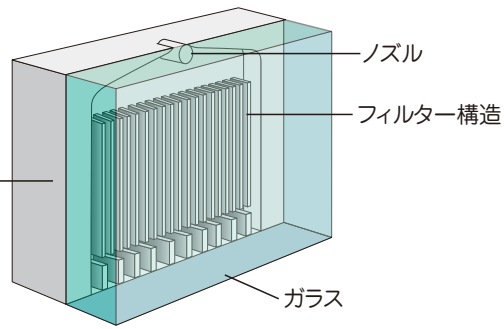


図5 ▶ ユニブロックの構造

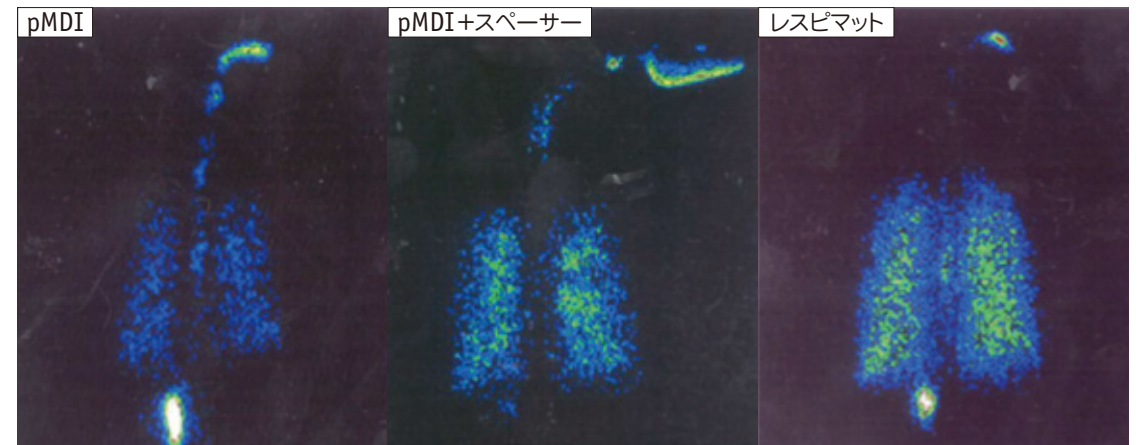


図6 ▶ レスピマツトの気道沈着

(文献2より引用)

- しかし、肺内沈着率が高すぎるのではないかと、ひいてはそれが血液中に流入して全身性の副作用を大きくするのではないかと懸念も一時ありました(152頁, レスピマツト問題)。現在は、大した問題にならないと結論づけられています。
- ただし、ハイリスクの循環器疾患を有する高齢者に積極的に処方するのは控えたほうがよいかもしれません。抗コリン作用が強くなってしまふことがあるかもしれないからです。

## 5 DPIとpMDIとソフトミストの比較

- 製剤のデバイスをhead-to-head(ガチンコ)で比較した報告はあまり多くありません。
- たとえば、アドエア®ディスカス(DPI)とアドエア®エアゾール(pMDI)を比較したランダム化比較試験(47人, 平均年齢62.5歳)では、エアゾールであるpMDIのほうが気道抵抗の改善や気管支拡張効果が高かったと報告されています<sup>3)</sup>。DPIとpMDIを比較した論文では、おおむねpMDIのほうが良好な成績を収めていることが多いです。
- レスピマツトは吸気タイミングや吸気流速がさほど必要ないため、“吸入しやすいデバイス”として良好な報告がたくさん存在します<sup>4,5)</sup>。
- しかしながら、個人的にはその操作性はやや難しいと感じており、特にカートリッジの装填から回転操作は高齢者には難しいのではと考えています。
- レスピマツトの使用によって死亡リスクが高くなったのではないかと疑念が生じた際、TIOSPIR試験が組まれました。これも言わば、吸入デバイスのガチンコ比較で