

〈総 説〉

患者アンケートによるアジスロマイシン2g単回投与製剤
服薬満足度調査報告

二木芳人¹⁾・青木信樹²⁾・砂川慶介³⁾・舘田一博⁴⁾・
三嶋廣繁⁵⁾・山中 昇⁶⁾・渡辺 彰⁷⁾・河野 茂⁸⁾

¹⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座

²⁾ 信楽園病院

³⁾ 北里大学北里生命科学研究所

⁴⁾ 東邦大学医学部医学科微生物・感染症学講座

⁵⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

⁶⁾ 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

⁷⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

⁸⁾ 長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染免疫学講座

(2010年7月14日受付)

15員環マクロライド系経口抗菌薬であるAzithromycin (AZM)の成人用経口懸濁液徐放性製剤(単回投与製剤)は、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)などの市中耐性菌にも効果が期待できる経口抗菌薬として既に臨床応用されている¹⁾。

全国1,469名の医師の協力を得て、2009年6月から2010年1月までにAZM単回投与製剤が処方された急性呼吸器感染症患者にアンケートを配布し、臨床症状の改善度および服薬性について満足度調査を行った。

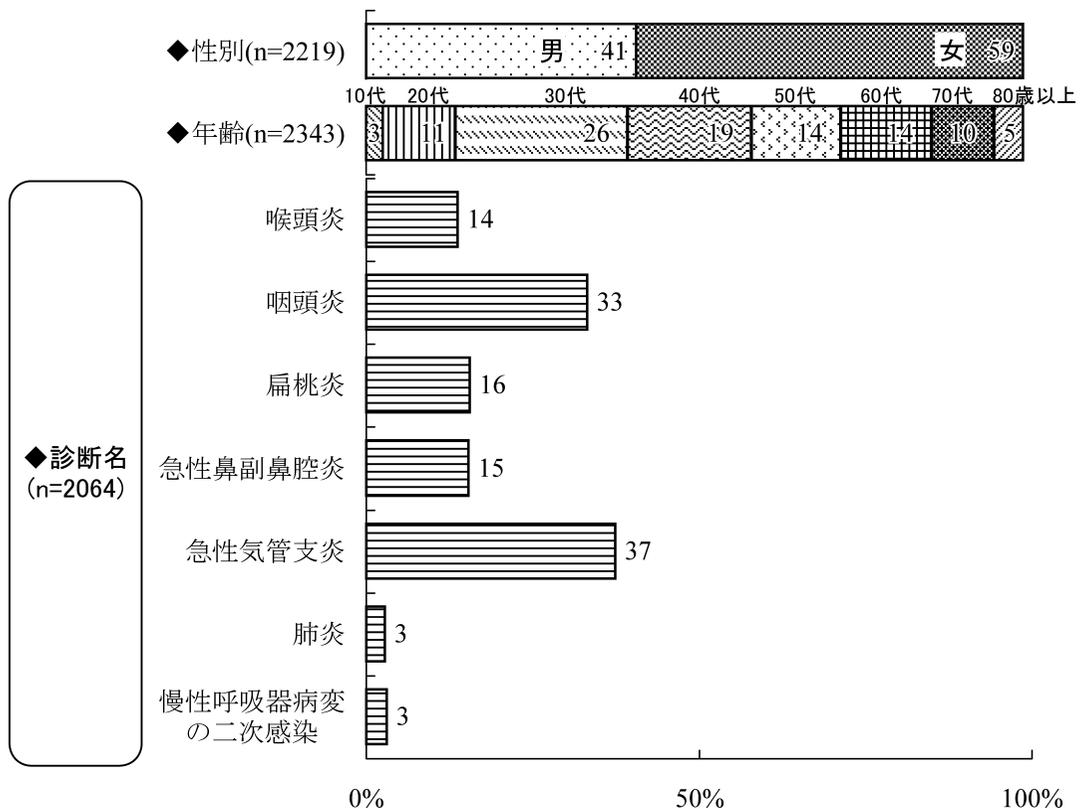
アンケートに回答した2,387名の患者の男女比は4対6で女性が多く、10歳代から80歳以上まで幅広い年齢層に処方されており、対象疾患は急性気管支炎が37%と最も多く、次いで急性咽頭炎の33%であった。臨床症状別の解析では熱や痛みに対する改善度が比較的良好で、1回飲みきり型という用法については、90%以上の患者がその利便性の高さを評価していた。AZM単回投与製剤に対する患者満足度を解析した結果では、疾患別では肺炎、年齢別では60歳以上の高齢者で高い傾向にあった。また、一般的な経口抗菌薬の服薬遵守率は約60%と低く、臨床効果、安全性に不安を持つ患者も少なくないことから医師、薬剤師による十分な服薬指導が重要になると思われる。

経口抗菌薬の服薬コンプライアンスの低下は、感染症治療の失敗だけではなく耐性菌出現にも影響を与える可能性が高いと懸念されている²⁾。世界11カ国で成人4,088名を対象に服薬遵守に関するアンケートを行った結果、日本人の服薬非遵守率は34%と中国に次いで2番目に服薬遵守率が低かったと報告されている³⁾。国内9,400名を対象に行ったインターネットによる経口抗菌薬の服薬コンプライアンス実態調査においても、約40%の成人が服薬を途中で止めたことがあると回答し、その主な理由は症状が改善されたからという患者の自己判断によるものであった⁴⁾。そのような中、1回の服薬で急性呼吸器感染症をはじめとした成人の急性感染症治療が可能なAZM単回投与製剤が開発された。本剤は1回飲みきりであること、成人用ド

ライシロップ製剤で空腹時服薬であることなど、従来の経口抗菌薬と異なる特徴を有していることから、本剤を日常診療で処方されている全国1,469名の医師の協力を得て、2009年6月から2010年1月末までに本剤を処方された成人の急性呼吸器感染症患者を対象に服薬満足度調査を行った。本剤処方時にアンケートを患者に渡し、服薬3、4日後に患者自らがアンケートに必要な事項を記入し、郵送にて回収、解析を行った。

アンケートに回答した患者背景を Fig. 1 に示した。男女比率では、4対6と女性の比率が高い傾向にあった。年齢別では30歳代が26%と最も多く、10歳代から80歳以上まで幅広い年齢層で処方されており、70歳以上の高齢者も

Fig. 1. 患者背景



全体の15%を占めた。本剤が処方された疾患としては急性気管支炎が全体の37%と最も多く、次いで急性咽喉炎が全体の33%を占めた。

AZM単回投与製剤が処方された患者の症状として多かったのは、咳、のどの痛み、痰であったが、本剤服薬3、4日後の患者評価による症状改善度（とても良くなった、やや良くなったの合計）では、熱の改善が90%以上と最も高く、次いでのどの痛みや頭痛の改善であった (Fig. 2)。各症状について、とても良くなった、やや良くなったと回答した患者の比率を経時的に分析した結果 (Fig. 3)、熱の改善が最も早く、服薬24時間後に約70%、48時間後には約90%の患者が改善したと感じており、のどや頭の痛みも服薬48時間後には70~80%の患者が改善を実感していた。AZM単回投与製剤の国内臨床試験においても上気道感染症に伴う嚔下痛や頭痛は、服薬4日目には服薬前と比較して1/3から1/4に軽減されているとの報告⁵⁾

もあることから、患者のQOLに大きく影響する熱や痛みを服薬後早い段階で軽減、消失できるというのは急性呼吸器感染症患者にとって大きなメリットとなり得る。

一方で、咳や鼻づまりなどの改善は比較的緩やかであるため、患者が再診に訪れる可能性がある。その際、他の抗菌薬を追加で処方するかどうかは主治医の判断になるが、本剤の有効組織濃度は約7日間持続することから、症状の程度が改善傾向にある場合は抗菌薬の追加投与は必要ないと思われる。また、鎮咳剤、鎮痛剤、去痰剤の併用の有無による症状の改善度を比較したが、患者による評価では大きな差は認められなかった (Fig. 4)。

次に単回投与製剤に対する印象と服薬性について解析した結果をFig. 5に示した。

1回飲みきりという用法については、90%以上の患者が利便性を感じている反面、1回の服

Fig. 2. アジスロマイシン単回投与製剤服薬3、4日後の症状の改善度

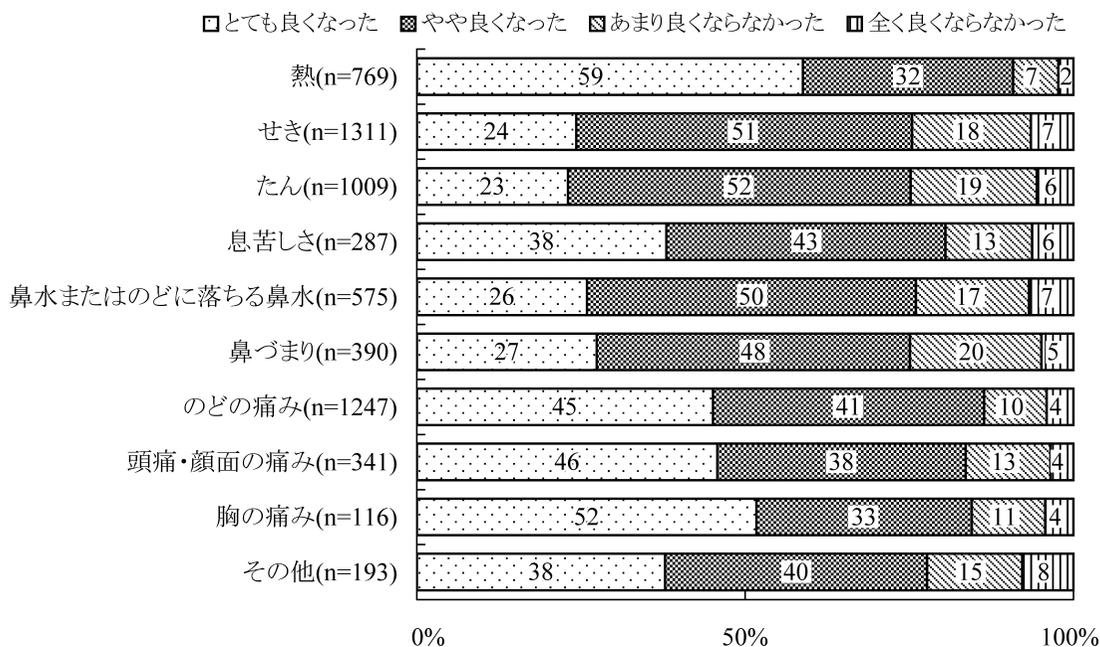


Fig. 3. 各症状の改善までに要した時間

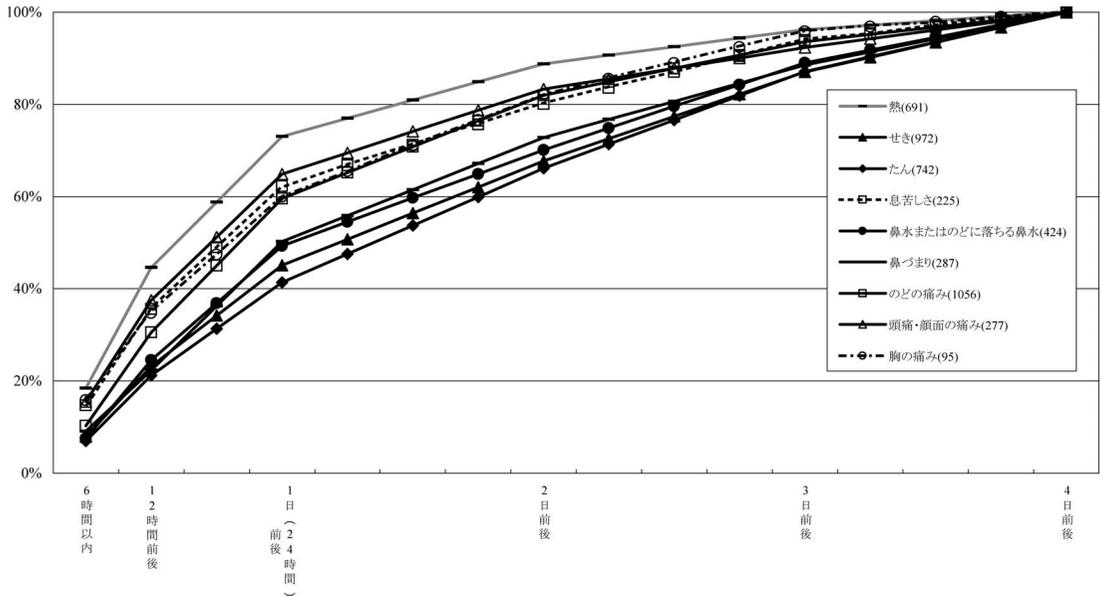


Fig. 4. 併用薬の有無による症状の改善度

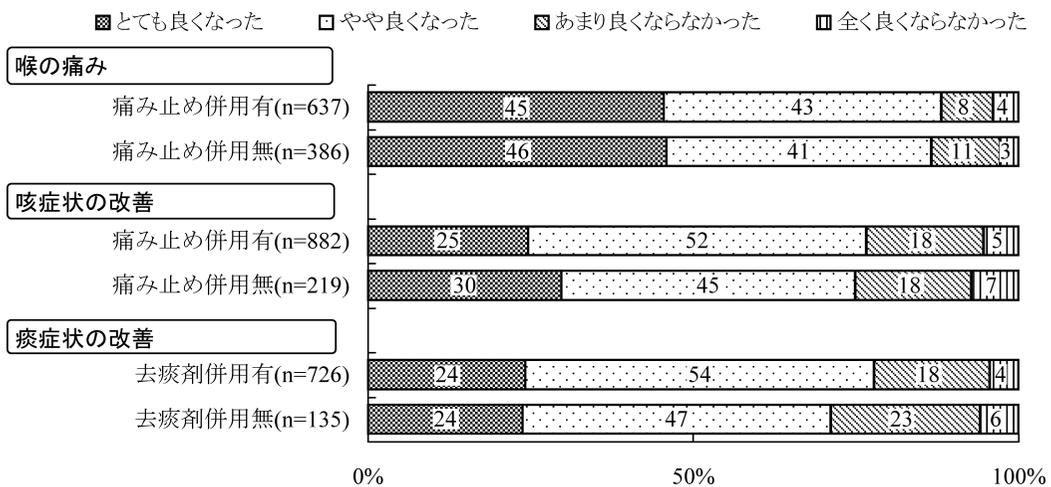


Fig. 5. アジスロマイシン単回投与製剤に対する患者の印象

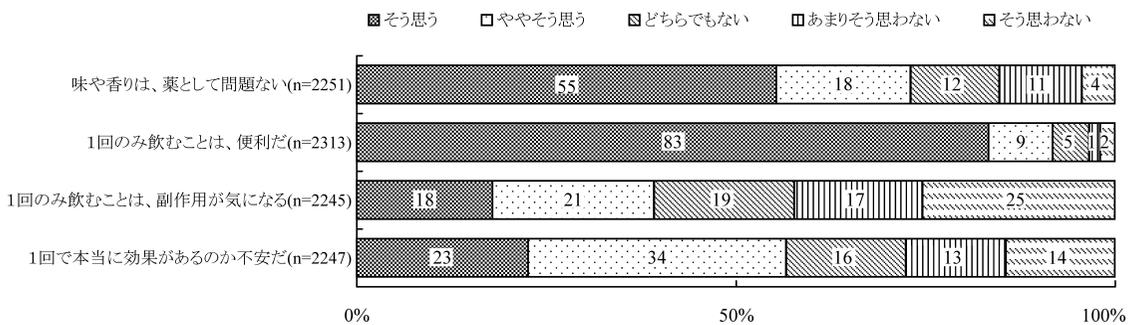
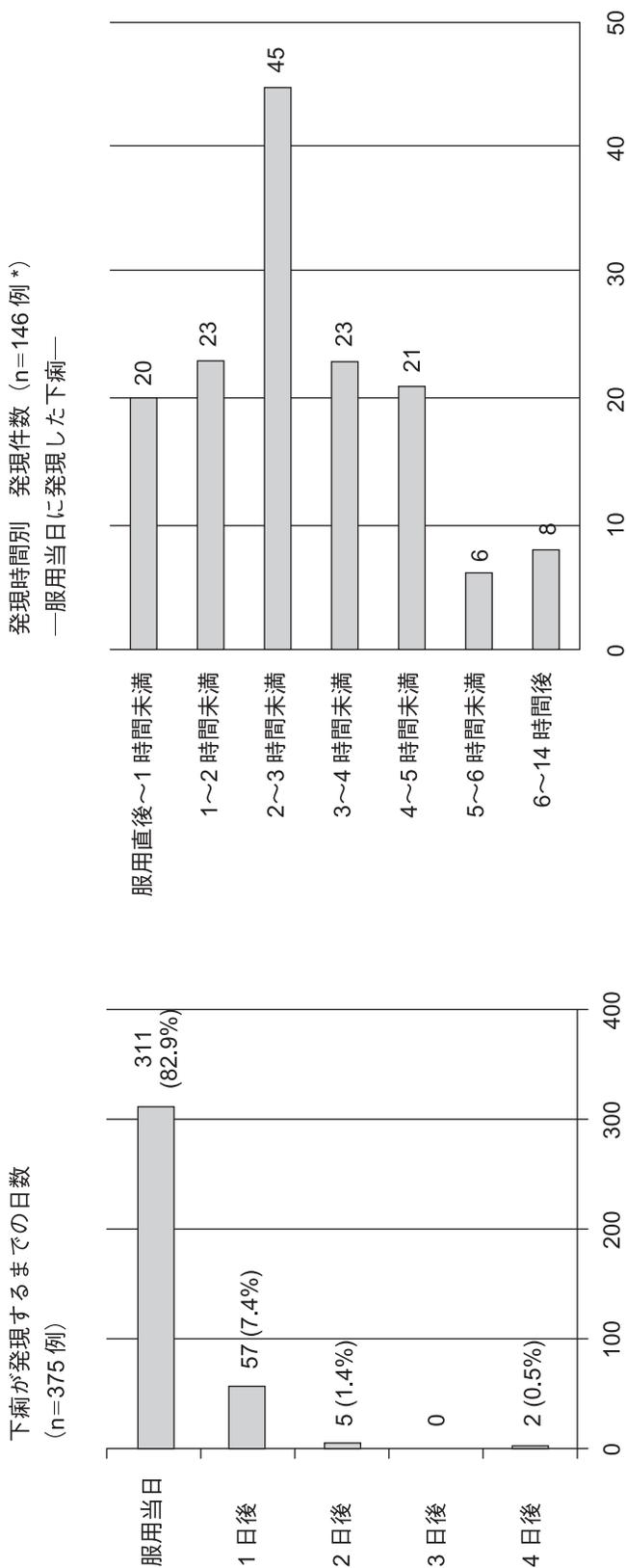


Fig. 6. アジスロマイシン単回投与製剤市販直後調査における下痢の発現状況



市販直後調査期間： 2009年4月6日～10月5日

報告件数/例数： 1,094件 732例

胃腸障害： 813件 607例

下痢： 543件 543例

用で本当に効果があるのか、副作用は大丈夫か、といった懸念を抱いていることが明らかになった。したがって、本剤を処方する際には、服薬3、4日後に症状の改善が無ければ再診すること、主な副作用は下痢などの消化器症状で、その多くは軽度で一過性であることを事前に説明することで患者の不安も緩和されると思われる。

AZM単回投与製剤発売から6カ月間にわたる市販直後調査における結果をFig. 6に示した⁶⁾。有害事象として登録された732例のうち、胃腸障害は607例(83%)、うち下痢は543例で全体の有害事象の74%を占めた。下痢の発現日が特定できた375例の結果では、服薬初日、しかも服薬後2、3時間後に症状を訴える例が多いことから、患者への副作用に関する事前説明は重要であると考えられる。

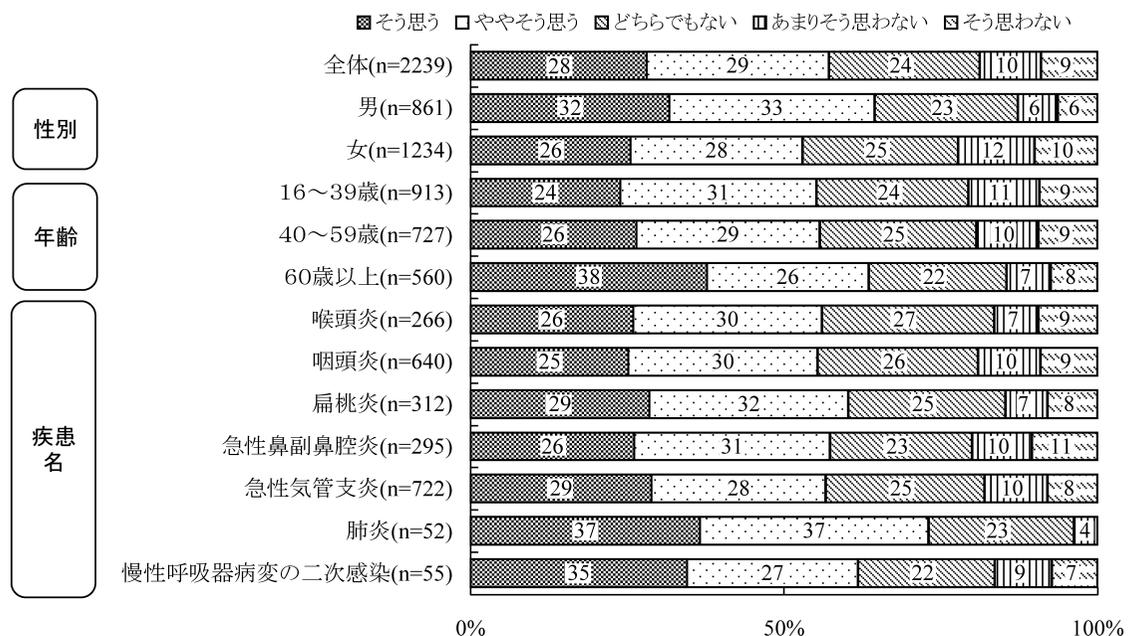
マクロライド系抗菌薬は、消化管蠕動ホルモンであるモチリンと構造が類似しており、消化

管運動を亢進することが以前より知られている。実際、AZMと腸管運動調律剤を同時服薬することで下痢の発現頻度を大幅に減少できたとの報告⁷⁾もあることから、AZMによって生じる下痢もモチリン様作用による一過性のものであると考えられている。

副作用に関する患者への説明が重要なのはこの薬剤だけではない。市中耐性菌の増加に伴い抗菌薬の高用量投与や高用量製剤の使用が主流になりつつある反面、副作用も多く認められている。患者への副作用に関する説明が不十分だった場合、患者は副作用が出た時点で服薬を止めてしまう可能性が高い。その結果、効果不十分な治療となり薬剤耐性菌の助長につながるのではないかと懸念されている。

経口抗菌薬の患者満足度は臨床効果、安全性という本来の抗菌薬としての評価と、味や簡便さなど薬剤の服薬性に基づく評価の和として現れてくる。AZM単回投与製剤の患者満足度を

Fig. 7. アジスロマイシン単回投与製剤に対する満足度

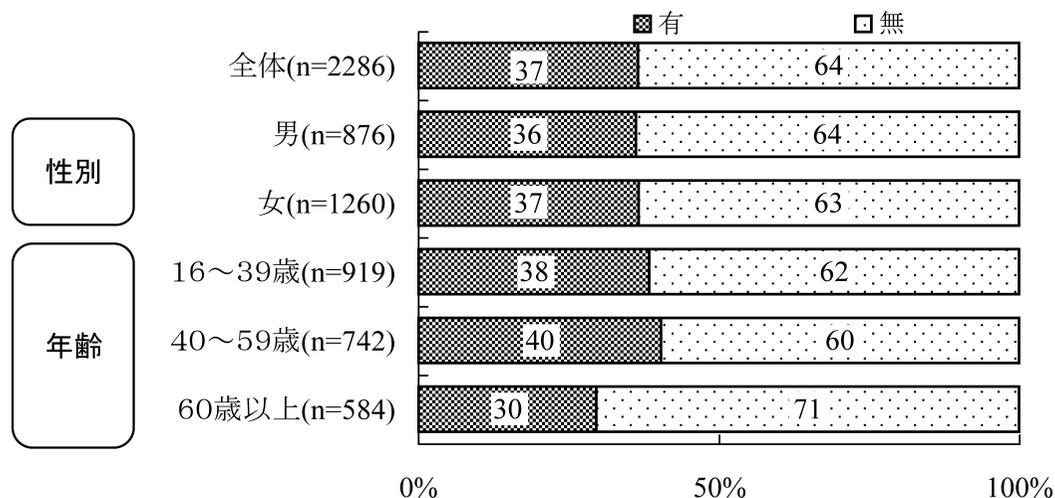


性別、年齢別、疾患別に解析した結果を Fig. 7 に示した。本剤は成人用ドライシロップ製剤であり、消化器系の有害事象が他剤よりも多い傾向にあることから患者の受入に不安を感じる医師も多いかと思われるが、全体 (n=2,387) として本剤に満足できなかった (そう思わないと回答した) のは10%弱であった。性別では男性のほうがやや満足度は高く、年代別では意外にも60歳以上で最も満足度が高い結果となった。疾患別の解析では、肺炎患者の満足度が最も高い結果となったが、これは本剤の症状改善の速さ、臨床効果の高さが満足度に反映した結果と考えられる。AZM単回投与製剤は、海外における肺炎および慢性気道感染症の急性増悪における Levofloxacin (LVFX) との二重盲検比較試験において、臨床的同等性が報告されている^{8,9)}。一方、安全性の面でもニューキノロン系薬とは異なり腎機能に与える影響が少なく用量調節の必要はないとされていることから、高齢者における呼吸器感染症の新たな治療薬として期待されている。

を Fig. 8 に示した。急性感染症の場合、熱や咳、痛みなど QOL を低下させるような症状が強いため抗菌薬の服薬コンプライアンスは良好と思われがちだが、処方された経口抗菌薬の服用を途中で止めたことがあるかという問いに対して“はい”と回答した患者は約40%にのぼった。その理由の約80%は症状が治ったからという自己判断によるものであった。この背景として、そもそも抗菌薬が必要ない患者や処方日数が長い患者などが含まれていることも考えられるが、基本的に患者は抗菌薬を最後まで飲まないということを前提にした服薬指導が必要だと思われる。年代別の服薬遵守率をみても大きな差は無く、60歳以上でも30%の患者が服薬を守っていないというのが現状であった。我々臨床医は、抗菌薬の服薬回数はPK-PD理論に基づいて設計されており、セフェム系薬であれば1日3回服薬しないと期待した効果が得られないことは認識しているが、患者の理解は決して高くはないと思われる。抗菌薬の服薬不遵守は有効性を低下させるだけでなく、耐性菌を助長する要因としても問題視されていることから、医師、薬剤師による服薬指導は今後ますます重

次に経口抗菌薬の服薬遵守率についての結果

Fig. 8. 一般的な経口抗菌薬の服薬非遵守率



要になると思われる。

日本化学療法学会が行った薬剤感受性サーベイランス¹⁰⁾によると、成人の急性呼吸器感染症から検出された肺炎球菌の約40%がペニシリンに低感受性もしくは耐性、インフルエンザ菌にいたっては60%以上がペニシリンに低感受性もしくは耐性と報告されている。その結果、安全性を重視した従来の抗菌薬の選択、使い方では効果が期待できなくなっていることから、今後AZM単回投与製剤のようなPK-PD理論に基づいて設計された高用量製剤への処方転換が進むと考えられる。

最後に本調査にご協力いただいた全国1,469名の医師および関係者の方々に心より感謝申し上げますと同時に、本調査結果がこれからの急性呼吸器感染症治療に役立つことができれば幸いである。

文 献

- 1) 河野 茂：アザライド系抗菌薬アジスロマイシン単回投与製剤 (AZR-SR) の特徴と臨床的有用性。Jpn. J. Antibiotics 62: 269~276, 2009
- 2) SCHRAG, S. J.; C. PENA, J. FERNANDEZF, *et al.*: Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. JAMA 286: 49~56, 2001
- 3) PECHERE, J-C.; D. HUGHES, P. KARDASK, *et al.*: Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. Int. J. Antimicrob. Agents 29: 245~253, 2007
- 4) 渡辺 彰, 藤村 茂：抗菌薬の服薬コンプライアンスは治療効果向上と耐性菌抑制のカギである。感染と抗菌薬 12: 183~191, 2009
- 5) 山中 昇：アジスロマイシン高用量単回投与製剤の臨床評価。最新の疾患別治療マニュアル 12, 2009
- 6) 渡辺 彰：PK-PD理論に基づいて開発されたアジスロマイシン高用量単回投与製剤の臨床適応。最新の疾患別治療マニュアル 5(2), 2010
- 7) 野口靖之, 保科眞二, 若槻明彦：トリメブチンマレイン酸塩のアジスロマイシン投与後に発症する下痢に対する抑制効果。日本化学療法学会雑誌 58 (Suppl. A): 342, 2010
- 8) D'IGNAZIO, J.; M. A. CAMERE, D. E. LEWIS, *et al.*: Single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. Antimicrob. Agents & Chemother. 49: 4035~4041, 2005
- 9) MURRAY, J. J.; P. EMPARANZA, E. LESINSKAS, *et al.*: Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Otolaryngol. Head Neck Surg. 133: 194~200, 2005
- 10) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J. Infect. & Chemother. 14: 279~290, 2008