アカデミック・ディテリングの実践例 ～基礎薬学とエビデンスに基づく処方支援～

佐藤 将嗣,* 平田 淳, 柴原 由季

Practice Examples of Academic Detailing —Prescription Support Based on Basic Pharmaceutical Science and Evidence

Masatsugu Sato,* Jun Hirata and Yuki Shibahara

*Tsujinaka Hospital Kashiwa-no-ha Pharmacy; 148-6 Kashiwanoha Campus,
178-2 Wakashiba, Kashiwa, Chiba 277-0871, Japan.*

(Received January 10, 2019)

Better prescription assistance can be provided by applying basic pharmaceutical science concepts, and by considering evidence from clinical trials. For example, several drugs are currently used to treat ulcerative colitis (UC), a form of inflammatory bowel disease. In general, after a drug is administered, it is first absorbed into the upper part of the small intestine and then enters the bloodstream. However, 5-aminosalicylic acid (5-ASA), which is commonly used to treat UC, acts locally on the colonic mucosa; its absorption must be prevented in the upper gastrointestinal tract so that it can be delivered to the colorectal mucosa. Therefore, in this case, it is important to consider drug dissolution tests rather than pharmacokinetics. Currently, three types of 5-ASA formulations are available: a pH-dependent release formulation, a time-dependent release formulation, and a combination of the two at maximum dosages of 3600, 4000, and 4800 mg, respectively. Although it is often thought that selecting a high dose is better, the clinical effectiveness of 5-ASA is determined by the amount of drug actually delivered to the lesion. Therefore, rather than dosage, it is most important to understand differences in drug solubility. It is beneficial to provide prescription assistance for the treatment of UC by 5-ASA, because when 5-ASA fails, a steroid or expensive biological drug is administered. We will present a case study and discuss the future of prescription assistance using Academic Detailing.

Key words—academic detailing; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; 5-aminosalicylic acid

1. 日本の診療における問題点

適切な薬物治療を行う上で、診療ガイドラインや治療指針はより簡便で有益な情報源となる。しかしながら、日本の診療ガイドラインの多くで薬物治療において明確な選択肢が示されておらず、結果として、適切な医薬品の選択に苦慮する事例をしばしば経験する。わが国における潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) 治療についても治療指針¹⁾を確認すると同様の傾向にあり、初期治療では 5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid; 5-ASA) 製剤を用いるべきところまでは理解できるが、市販されている 5-ASA 製剤のうちの何を選択するべきかにつ

いては明言されていない (Fig. 1)。そのため、薬剤師が処方支援を行うためには有効性エビデンスを踏まえ、医薬品を科学的に比較して使い分けポイントを示す academic detailing (AD) が有用である。AD を行うためには、診療ガイドラインや治療指針のみならず、病態と薬理作用機序を熟知し、各製剤の製剤的特徴である物理化学的特性と臨床試験の結果を踏まえた上で吟味し、評価する必要がある。

2. 病態の理解

UC は年々増加傾向にあり、わが国においては 20 万人を超える疾患で、その多くが軽症患者であると言われている。UC を理解する上で重要なことは、重症度と炎症部位による分類であり、重症度によって、軽症、中等症、重症と分けられ、炎症部位によって、直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型の 3 つに分けられる (Fig. 2)。²⁾ この分類は後述する 5-ASA 製剤の分布と有効性を考える上で重要な

辻仲病院柏の葉診療技術部薬剤科 (〒277-0871 千葉県
柏市若柴 178 番地 2 柏の葉キャンパス 148 街区 6)

*e-mail: msato@gpro.com

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S51 で
発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Standard Treatment Guidelines for Ulcerative Colitis (UC) in Japan

The treatment for severe and fulminant UC has been omitted from this figure. Modified from Ref. 1).

Fig. 2. Distribution of UC

The dark gray regions show the areas of inflammation. Based on Ref. 2).

る。

3. Key drug である 5-ASA 製剤

従来、UC 治療にはサラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine; SASP) が用いられてきた。SASP は腸内細菌によりアゾ結合が切断され、5-ASA が生じる (Fig. 3)。

この 5-ASA は活性本体であることがわかっており、同時に生成するスルファピリジンは血中濃度と有害事象に相関が認められ、³⁾ 副作用の原因であると言われる。そこで 5-ASA 自体を投与すればより

安全ということになる。5-ASA は局所粘膜で作用することが示されているが、⁴⁾ 5-ASA を経口投与したとき、通常、上部消化管においてほとんどが吸収されてしまい、病変部である大腸部へは到達しない。よって、何も工夫せず経口投与した場合は効果を発揮しないため、上部消化管での吸収を抑え、大腸に到達させる製剤学的な工夫が必要であり、ドラッグ・デリバリー・システム (drug delivery system; DDS) が重要となる。

わが国で利用可能な経口 5-ASA は pH 依存型製

Fig. 3. 5-Aminosalicic Acid (5-ASA) Is Produced from Salazosulfapyridine

Fig. 4. Three Types of Oral 5-ASA Formulations Are Available in Japan

剤と時間放出型製剤、その2つを組み合わせた製剤の3つとなる (Fig. 4)。加えて、経肛門的に投与可能な局所製剤が存在する。各 DDS 製剤は、5-ASA として投与できる最大量は製剤によって 3.6–4.8 g と幅がある。新しく発売されたものや高用量を選択するのがよいと思われがちだが、最も重要なのは病変部における薬剤の到達量であり、その

ため各製剤の溶出性の違いを理解することが極めて重要となる。そこで各製剤の溶出試験⁵⁻⁷⁾や報告⁸⁾から、経口製剤における大腸内の 5-ASA 分布のイメージを Fig. 5 に示す。大腸内は複雑な因子が多くあり、個人差も大きいため、かならずしもこのイメージ通りになるとは言えないが、このイメージは医薬品の選択をする上で役に立つ。

Fig. 5. Simulation of 5-ASA Distribution of 5-ASA Formulations in the Colon

The gray regions show 5-ASA distribution. The deeper the contrast, the higher the concentration.

まずアサコール®だが pH 依存型であるため上部消化管における吸収は完全に免れ、外側の被膜が上行結腸部にて溶解し、比較的速やかに完全崩壊する。一気に放出した 5-ASA は肛門側へ流れていくが、5-ASA は大腸においても一部吸収され、加えて粘膜において代謝を受けアセチル化されるので、⁹⁾ 徐々に消失し、肛門側に行くに従って濃度は薄くなると考えられる。よって右側結腸で濃い分布となり、左側では薄くなる。次にリアルダ®だが、pH 依存型の被膜を持つため上部消化管における吸収はアサコール®同様ほぼないと想定される。被膜の溶解は、薬物シンチグラフィ・パイロット試験結果⁷⁾からアサコール®より早く起こることがわかっているが [崩壊開始時間 (h) アサコール®: 6.16 ± 1.80 , リアルダ®: 4.75 ± 1.31]、5-ASA はマルチマトリックスにより放出が高度に制限されているため、上行結腸部においては放出が少ない。溶出試験データから考えると横行結腸付近で 5-ASA 濃度がより高くなり、徐放性を有しているため比較的

肛門側へも高い濃度を維持すると考えられる。したがって、右側結腸では比較的薄く、左側結腸で濃い濃度分布になると考えられる。最後にペンタサ®は、時間放出型製剤であり、時間とともに放出するため、上部消化管で溶出した 5-ASA は吸収され、吸収を免れた 5-ASA とまだ溶出していない 5-ASA が大腸へ到達する。その後は時間とともに 5-ASA を放出するため、右側～左側にかけて平均的な分布になるが、上部消化管での吸収による損失を考慮すると、他 2 剤に比べて全体的に 5-ASA はやや薄い濃度分布になると考えられる。

局所製剤は、ペンタサ®坐剤とペンタサ®注腸があるが、ペンタサ®坐剤の 5-ASA が到達する部位は直腸部に限局され、S 状結腸より口側へは分布しない。¹⁰⁾ ペンタサ®注腸では、5-ASA は脾彎曲部までは到達し、それより口側には分布しないことがわかっている。¹¹⁾

5-ASA が局所粘膜で作用することを考えると、病変部位と 5-ASA 分布が一致するほど、より効果

Fig. 6. Clinical Trial of Lialda® Was Conducted to Evaluate Its Noninferiority and Superiority Compared to Asacol®

The study evaluated the noninferiority, as determined by the change in UC-disease activity index (UCDAI) as the primary endpoint. When noninferiority was met, superiority continued to be evaluated. Figure was created based on Ref. 7). A) Results of superiority trial under the condition that noninferiority was met. In the result, the difference in UCDAI among the treatment groups was statistically significant for Lialda®. B) Results of the subanalysis. In the case of proctitis, this difference was more remarkable. However, with the exception of proctitis, the advantage of Lialda® disappeared and Asacol® was slightly favorable.

的であることが考察できる。また、腸内環境を考えたとき、腸管運動が制限される場合（糖尿病や抗コリン作用を持つ薬剤の服用など）はこの分布がより右側にシフトし、下痢など腸管移動速度が上昇する場合は左側にシフトすることが考えられる。以上より、患者の基礎疾患や併用薬などの患者背景を踏まえたうえで、各 5-ASA 製剤の製剤学的特徴を考慮した医薬品の選択が重要となる。

4. 臨床試験

Figure 6 にリアルダ® の治験結果とサブグループ解析結果を示す。

リアルダ® のアサコール® に対する非劣性検証後、リアルダ® の優越性を確認する試験であり、主要評価項目は Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) スコアの投与期開始時からの変化量を比較したもので、リアルダ® の優越性が確認されている [アサコール® に対する群間差: -0.8 (95% CI: $-1.4 \sim -0.2$) ($p=0.009$)]. サブグループ解析で見ると、直腸炎型では、この差がより顕著となる [アサコール® に対する群間差: -1.9 (95% CI: $-2.8 \sim -1.1$)]. これはリアルダ® の放出特性である左側結腸でより 5-ASA 濃度が濃くなる特徴

を示しており、上行結腸で一気に崩壊するアサコール® は左側結腸での濃度がリアルダ® よりも薄くなるためだと考えられる。

一方、直腸炎型以外だと優越性はみられなくなり、極めてわずかながらだがアサコール® のほうがよいような結果 [アサコール® に対する群間差: 0.1 (95% CI: $-0.7 \sim 0.8$)] となる。これはアサコール® の溶出が上行結腸で起こり、高濃度に放出することでリアルダ® よりも左側結腸からより広範囲で 5-ASA が広がることに起因するものと考えられる。上記のように、病変部位と 5-ASA 分布の特徴が有効性に強く関係していることが示唆される。一方、炎症部位により直接的に作用させる局所製剤は非常に有効な手段であり、実際に局所製剤の有効性は報告されている^{12,13)} また、アドヒアランスも有効性に関連している¹⁴⁾ ことも考慮する必要がある。

5. 潰瘍性大腸炎治療の AD ツール

AD は使い分けポイントを示す適切なツールが重要となる。詳細はここでは述べないが、ツールの一部である科学的視点から考えた新たなフローチャート案を Fig. 7 に示す。

対象となる患者は、患者数が多い軽症～中等症と

Fig. 7. Flowchart of Initial Therapy for Mild or Moderate UC by Applying Basic Pharmaceutical Science Concepts and Considering Evidence from Clinical Trials

Severe and fulminant UC have been omitted from this flowchart, because a specialist should be consulted for those conditions. For moderate UC, some patients may need more potent treatment like that used for severe and fulminant UC. A rotation of oral 5-ASAs is acceptable, but it is most important that a topical formulation be prescribed, especially for proctitis.

し、炎症部位によって選択すべき医薬品を評価した。まず直腸炎型だが、炎症部位を考えると坐剤を選択することが最も適切である。経口製剤であれば、より肛門側へ送達可能なりアルダ®が第一選択になる。次に左側大腸炎型と全大腸炎型だが、経口製剤はより広範囲に分布するペンタサ®かアサコール®を選択する。臨床試験の結果を考慮すればアルダ®も利用可能であり、1日1回服用であることを考えると、患者のアドヒアランスに応じて選択するのが妥当であると考えられる。国内の臨床試験⁵⁻⁷⁾の結果より、左側大腸炎型と全大腸炎型では5-ASAの投与量をできる限り高用量で用いた方がより有効であることが示唆されたことから、最大投与量とする。局所製剤は坐剤より、より広範囲に分布する注腸を選択する。それでもうまくいかない場合にはステロイドの使用など次の治療を考慮する。中等症の中にはより強力な治療を要する患者がいることに留意すべきだが、軽症～中等症の多くの患者

がこのフローチャートで治療可能であると考えている。

今後、各疾患において薬剤師がADツールを作成し、医師への処方支援を行うことで患者の最適処方に貢献することが重要であるが、ツール作成に際しては、大学等の基礎系教員や臨床系教員との連携が欠かせないと考えている。

6. 症例提示

30歳代、女性、排便時出血にて来院し、内視鏡検査にて潰瘍性大腸炎と診断され、アサコール®が開始となり、病状はコントロールされた。その後、出血は時々みられるものの改善傾向を示していた。1年後、内視鏡検査にて直腸病変が1年前とあまり変化していないことがわかり、薬剤師にステロイド導入について相談があった。

本症例は直腸炎が改善していないため、経口5-ASAが遠位大腸まで到達していない、又は不足していると考え、主治医に潰瘍性大腸炎治療のAD

ツールを使用し、ADを行い、経口5-ASA製剤はより遠位に到達するリアルダ®への切り替えと、局所製剤であるペンタサ®坐剤を追加することを提案した。その結果、まずは、ペンタサ®坐剤のみが、追加処方となったが、経過は良好となり、1年後、内視鏡検査にて粘膜に炎症所見はみられず、病理検査でも寛解の判定となった。

本症例は医薬品の選択ポイントを示す潰瘍性大腸炎治療のADを行うことで、処方の変更になり、患者の治療に貢献できたと考える。

7. まとめ

潰瘍性大腸炎患者は増加傾向にあるため、専門医以外でも診ることが多くなることが予想される。その際、薬剤師が5-ASA製剤の使い分けポイントをわかりやすく示すADを行うことで、患者にとって最適な医薬品が選択され、医療経済上の効果にもつながる可能性がある。ADを普及させるためには、医薬品の特性を科学的に理解できる薬剤師の知識と技能が必要である。今回提示した症例は問い合わせを受けた後の行動だが、今後は薬剤師が能動的に新薬が発売されたタイミングなどで、ADを行い、処方行動に影響を与え、薬物治療の最適化につなげていく必要がある。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Suzuki Y., Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of Ulcerative colitis and Crohn's disease, The Separate volume of the Study report at H28 by Grants-in-Aid for Scientific Research. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, 2017.
- 2) Health and Labour Science Research Grants from the Ministry of Health and Welfare of Japan, and Research on Measures for Intractable Disease, "Hitomede wakarū IBD," 2nd ed., 2015.
- 3) Khan A. A., Howes D. T., Piris J., Truelove S. C., *Gut*, **21**, 232–240 (1980).
- 4) Frieri G., Giacomelli R., Pimpo M., Palumbo G., Passacantando A., Pantaleoni G., Caprilli R., *Gut*, **47**, 410–414 (2000).
- 5) Asacol® tablets 400 mg Interview form, 8th ed., ZERIA Pharmaceutical Co., Ltd., 2017: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/380077_2399009F3028_2_010_1F.pdf, cited 14 April, 2019.
- 6) PENTASA® Tablets 250 mg, 500 mg, and Granules 94%, Interview form, 20th ed., KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd., 2017: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/230109_2399009F1149_1_022_1F.pdf, cited 14 April, 2019.
- 7) LIALDA® Tab. 1200 mg Interview form, 3rd ed., MOCHIDA Pharmaceutical Co., Ltd., 2017: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/790005_2399009F4024_1_M04_1F.pdf, cited 14 April, 2019.
- 8) Abinusawa A., Tenjarla S., *Adv. Ther.*, **32**, 477–484 (2015).
- 9) Bondesen S., *Pharmacol. Toxicol.*, **81**, 1–30 (1997).
- 10) PENTASA® Suppositories 1 g, Interview form, 6th ed., KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd., 2017.
- 11) PENTASA® Enema 1 g Interview form, 15th ed., KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd., 2017.
- 12) Ford A. C., Khan K. J., Achkar J. P., Moayyedi P., *Am. J. Gastroenterol.*, **107**, 167–176 (2012).
- 13) Marteau P., Probert C. S., Lindgren S., Gas-sul M., Tan T. G., Dignass A., Befrits R., Midhagen G., Rademaker J., Foldager M., *Gut*, **54**, 960–965 (2005).
- 14) Mitra D., Hodgkins P., Yen L., Davis K. L., Cohen R. D., *BMC Gastroenterol.*, **12**, 132 (2012).