

平成13年度学術委員会 学術第4小委員会報告 院内製剤の市販化に向けた調査・研究

財団法人田附興風会北野病院薬剤部	杉本 功
福井医科大学医学部附属病院薬剤部	政田 幹夫
慶応義塾大学病院薬剤部	森田 邦彦
岐阜大学医学部附属病院薬剤部	杉山 正
山口大学医学部附属病院薬剤部	石本 敬三
福井医科大学医学部附属病院薬剤部	後藤 伸之
大日本製薬医薬情報センター市販後調査部	久吉 猛雄 (2000年度)
福島県立医科大学医学部附属病院薬剤部	斎藤百枝美 (2001年度)

目 的

現在までに、院内製剤から上市され市販化された薬剤は数多く存在し、院内製剤はまさしく“必要は発見の母”であり、欠くべからざるものであり、我が国の医療への貢献は計り知れないものがある。病院薬剤師と院内製剤は切っても切り離せない重要な関係にあり、院内製剤は病院薬剤師固有の業務であるが、院内製剤の市販品への転化を要望するための基礎資料を整えることも、薬剤師に課せられた重要な任務である。学術第4小委員会では、会員から製品化を促進する必要がある薬剤の要望を聞き、使用実態調査並びに文献調査を行い、製品化を促進するための基礎資料の作成を行ってきた。これまでに表1に示す薬剤について調査・研究を行い、日本病院薬剤師会として日本製薬団体連合会および厚生労働省に市販化の要請を行ってきた。

今期も会員から製品化を促進する必要がある薬剤を調査し、その中から薬剤を選定・調査・検討を行った。

1. 調査薬剤選定のためのアンケート調査

方 法

全国大学病院および国公立高度専門医療機関および臨床研修指定病院 (n=225) の薬剤部を対象に要望薬剤を3つのカテゴリーに分け、市販化を要望する薬剤に関するアンケート調査を実施した。

表1 過去の市販化に向けた学術小委員会

<p>院内製剤に関する調査研究 1996-1997</p> <ul style="list-style-type: none"> ●肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法に用いる無水エタノール注射剤 厚生労働省により、製薬企業に対し要望説明会の開催 ●カテーテル血液凝固防止に用いるヘパリン生食液 医薬品としての承認申請中 <p>高齢者用半量含有製剤の必要性に関する調査研究 1998-1999</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ジゴキシン低用量剤の必要性についての 剤形追加の承認申請中
<p>日本病院薬剤師会より厚生労働省及び日本製薬団体連合会に市販化に関する要望書を提出 (日本医療学会等と協力)</p>

表2 院内製剤の市販品への転化を要望する薬剤

薬剤名	要望施設数	要望1施設当たりの年間調製量 (本)
無水エタノール注射剤	54	364
セレン注射剤	18	807
フェノールグリセリン注射剤 (フェノール注射液を含む)	17	63
心筋保護液	17	197
3%亜硝酸ナトリウム注射剤	14	37
1%メチレンブルー注射剤	10	626

- ① 院内製剤の市販品への転化を要望する薬剤
- ② 医療過誤の原因になり得る可能性のある薬剤
- ③ 市販されている製品の中で実際の使用状況にそぐわない薬剤

結果・考察

回答のあった施設は180/225施設であり、回収率は80%であった。市販化の要望の多かった薬剤をカテゴリー別に以下に示す。

1. 院内製剤の市販品への転化を要望する薬剤

表2には要望が多かった院内製剤を示した。これらの院内製剤は、ハイグレードな製剤設備で無

表3 医療過誤の原因になり得る可能性のある薬剤

薬剤名	要望施設数	要望1施設当たりの年間調製量(本)
ヘパリン生食液	19	4854
各種希釈消毒剤	10	3679

表4 市販されている製品の中で実際の使用状況にそぐわない薬剤

商品名	分割後の含量	要望施設数	要望1施設当たりの年間調製量(錠)
ワーファリン錠1mg	0.5mg	19	27636
ジゴキシン錠0.25mg	0.125mg	19	23455
ブレドニン錠5mg	2.5mg	12	12424
グリミクロン錠40mg	20mg	9	31800
ファンギゾンシロップ	1回量分注包装剤	4	

菌操作を必要とする注射剤であった。その要望理由としては、調製量が多く、手間が掛かることであった。最も多かったのは、無水エタノール注射剤(調査済み)であり、次に、微量元素製剤セレン注射剤であったが、このものは製薬企業が製造承認を取得する段階等で非常に難しい状況(臨床治験のプロトコールが非常に組みにくい。過剰投与等の安全性の面でも問題を有する。予想される薬価が安価等)が予想される。

一方、3%亜硝酸ナトリウム注射液や1%メチレンブルー注射液等は、使用頻度は極めて少ないものの、危機管理上または緊急時に必要な薬剤であり、これらの薬剤は海外で市販されている。

2. 医療過誤の原因になり得る可能性のある薬剤

表3に、医療過誤の原因になり得る可能性のある薬剤として要望が多かったのは、ヘパリン生食液(調査済み)と各種希釈消毒剤であった。これらの薬剤は、多施設で使用頻度が多く、大量に消費されているものであった。厚生労働省は、医薬品・医療用具等関連医療事故防止対策の推進について、医薬発第462号(平成12年4月28日)「医療事故防止対策上重要と認められる製品については、医療現場への速やかな提供を図るため、薬事法上の承認審査を迅速に行う」との方針を明らかにしている。

3. 市販されている製品の中で実際の使用状況にそぐわない薬剤

市販品が実際の使用状況にそぐわない薬剤が多数存在することが、全国アンケート調査で判明し、特に錠剤を半錠に分割して処方される薬剤が多数存在していることが分かった(表4)。特に、ワーファリンは、現在1mg錠と5mg錠が販売されて

いるが、28施設(0.5mg錠:19施設, 散剤:7施設, 2.5mg錠:2施設)が新しい剤形を要望していた。これは、調査施設の12%に当たり、現在市販されている製品では、臨床におけるワーファリンの投与量設定には不便であることが分かった。製薬企業においては、剤形追加の承認を得るためには膨大な設備投資が必要であるが、ワーファリンのように使用頻度の多い薬剤については、患者の便益性や薬物療法の安全性確保のために、実際の使用状況に則した製剤の提供をすべきであろう。本委員会の全国アンケート調査結果を踏まえ、ワーファリン0.5mg錠は、剤形追加として製薬企業が製品化に取り組むことを社内で検討しており、市販化に向けて大きく前進した。

また、市販化を要望された院内製剤の中には、乾燥甲状腺末倍散⇒乾燥甲状腺錠50mg(三共)、心停止液・保護液⇒ミオテクター(持田)等、現在の市販品の利用によって多くがカバーできるものも散見され、市販品の利用促進を進めることも必要であると考えられた。

以上の結果を踏まえ検討したところ今期は、院内製剤の市販品への転化を要望する薬剤としては1%メチレンブルー注射液を、市販されている製品の中で実際の使用状況にそぐわないものとしてはアムホテリシンBシロップの1回量分注製剤を調査対象薬剤とすることにした。

II. 調査対象薬剤についてのアンケート調査・使用実態調査・文献調査

方法

・アンケート調査

UMIN薬剤小委員会(島根医大病院・薬剤部西村久雄委員長)の協力を得て、43の国立大学病院薬剤部情報担当者に電子メールを利用してアンケートを実施した。

結果

アンケートの回答があった施設は33/43施設であり、回収率は77%であった。

・メチレンブルー注射液(院内製剤の市販品への転化を要望する薬剤)

1. アンケート調査結果

メチレンブルーを院内製剤として調製していたのは、24/33施設(73%)であった。そのうちメトヘモグロビン血症の治療目的で院内製剤している

施設は、10/24 (42%) 施設であった。メチレンブルーを院内製剤として調製している施設での年間調製本数は、すべて50本以内と少量にとどまっていた。またメトヘモグロビン血症の治療目的で院内製剤しているメチレンブルー濃度はすべての施設で1%であった。メチレンブルーの市販化に賛成の施設は19/33施設 (58%) であり、12施設はどちらも言えないとの回答であった。また回答のなかった施設が2施設あった。

2. 海外の市販状況調査

DRUGDEXによればアメリカ、カナダ、イタリアで1%メチレンブルー注射剤が市販されている。

3. 有効性・安全性に関する文献調査

メチレンブルー注射剤は、救急医療関連の学会等でもその有用性についての多くの報告があり、メルクマニュアル等の成書にも記載されている。さらに、WHOのエッセンシャルドラッグにも指定されていた。我が国においても、1%メチレンブルー注射剤について院内特殊製剤添付文書の作成も試みられていたり。

- ・市販されている製品の中で実際の使用状況にそぐわない薬剤 (アムホテリシンBシロップ; ファンギゾン®シロップ)

1. アンケート調査

アムホテリシンBシロップの調剤について質問したところ、31/33施設 (94%) が“調剤しにくい”と回答した。その理由としては“粘度が高い”と答えたのが32/33施設で、次いで“色”と答えたのが7施設 (複数回答可) があった。“アムホテリシンBシロップの1回量分注製剤を院内調製しているか”という質問に関しては、28/33 (85%) 施設が調製していなかった。

経口投与の場合、アムホテリシンBシロップの1回量は、1~10mLとかなりの幅が見られたが、1mLもしくは2mLとの回答が半数以上 (18/33施設) を占めていた。

20/31施設 (65%) が、アムホテリシンBシロップの味の改良について、患者もしくは医療従事者から改善を求められたことがあったと回答した。

もし、“アムホテリシンBシロップの1回量分注製剤が市販されたら採用薬になる可能性はあるか”との質問に対して“採用薬になる可能性はある”が12/33施設 (36%)、“採用薬になる可能性不明”が17/33施設 (52%)、“採用薬になる可能性

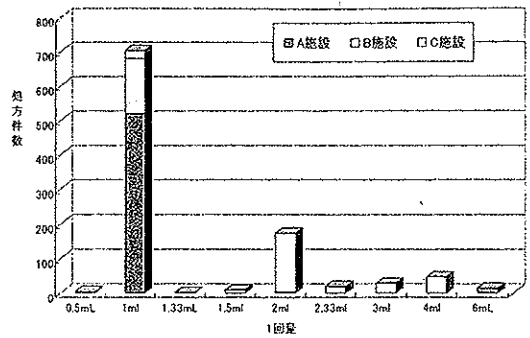


図1 ファンギゾンシロップの処方実態調査 (調査期間2001年1~5月)

は低い”が2/33施設 (6%) であった。

2. 使用実態調査

国立大学病院3施設において、アムホテリシンBシロップの処方実態調査 (調査期間: 2001年1~5月) を実施した。処方件数 (ただし含嗽は除く) は、A施設: 544件、B施設: 434件、C施設: 27件であった。その1回服用量が1~2mLの占める割合は、A施設: 97%、B施設: 78%、C施設: 93%であった (図1)。

- ・アムホテリシンBシロップ (ファンギゾン®シロップ) の秤量誤差

方法

現状製剤の調剤の困難さを検証するために、アムホテリシンBシロップの秤量誤差を調査した。

実験1. アムホテリシンBシロップを、製品に添付されているガラス製スポイドとプラスチック製スポイドの2種類を用いて1mLを計量し、その重量を測定する。同様の操作を5回繰り返した。

実験2. メートルグラス (20mL) を用い、アムホテリシンBシロップ5mLを測り取った時のメートルグラスへのアムホテリシンBシロップの付着量を求めた。

対象として、水についても同様の操作を行った。試験実施者は、薬剤師8名とした。

結果

添付のガラス性スポイドを用いた場合は、アムホテリシンBシロップ秤量時の変動係数 (CV%) は4.7%、水を秤量した場合は2.6%で約2倍のバラツキが見られた。一方、プラスチック製スポイドを用いた場合、変動係数 (CV%) は、アムホテリシンBシロップ秤量時の変動係数 (CV%) は21.1%、水を秤量した場合は2.0%で約10倍ものバラツキが見られた (図2)。

添付のガラス製スポイド

プラスチック製スポイド

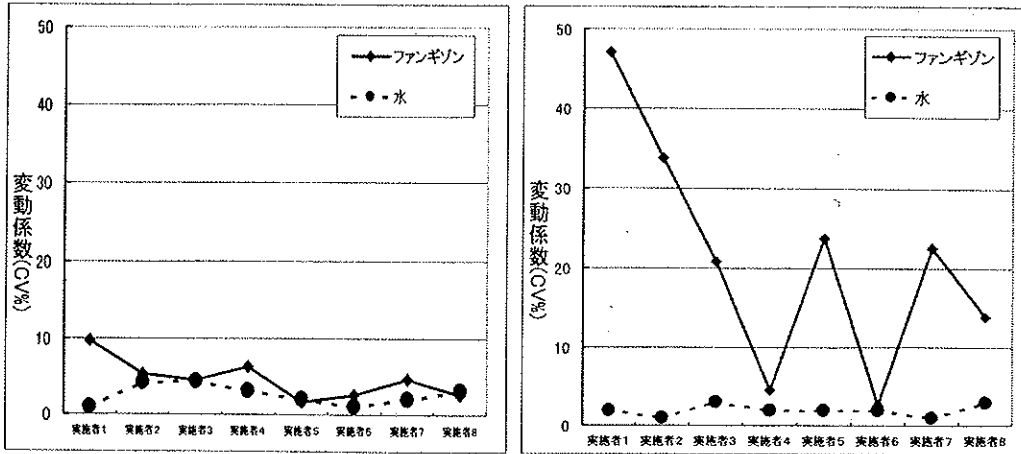


図2 ファンギゾンシロップの秤量誤差 (CV%)

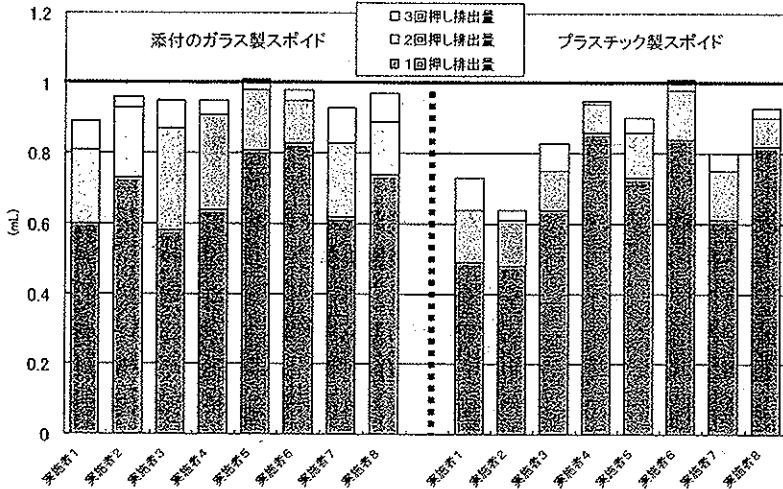


図3 ファンギゾンシロップの排出量の差 (実施者が5回繰り返した平均値)

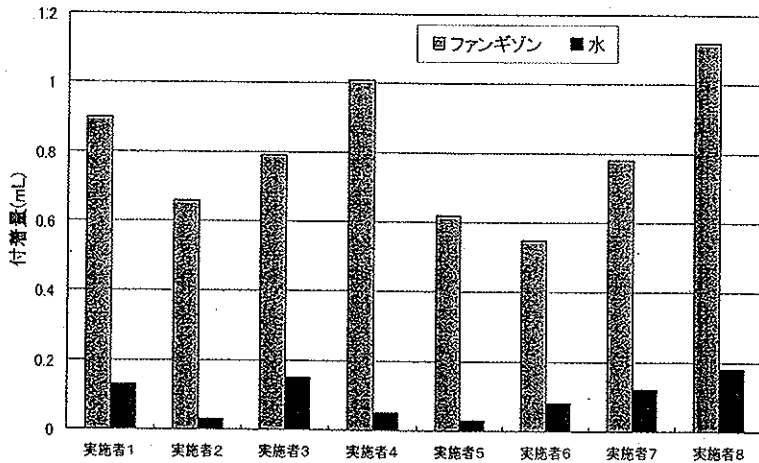


図4 メートルグラスへのファンギゾンシロップの付着量 (実施者が5回繰り返した平均値)

また、アムホテリシンBシロップを1mL測り取った時の排出量は、添付のガラス製スポイドを用いた場合は、1回スポイドを押すだけでは0.69mL、2回の押しで0.90mL、3回の押しで0.96mL、プラスチック製スポイドを用いた場合は、1回の押しでは0.68mL、2回の押しで0.80mL、3回の押しで0.85mLの薬液しか排出させることができなかった。この原因は高粘性によるものと考えられる(図3)。

メートルグラス(20mL)を用い、アムホテリシンBシロップ5mLを測り取った時のメートルグラスへのアムホテリシンBシロップの付着量を求めた。アムホテリシンBシロップは平均で0.8mL(16%)もの付着が認められ、正確な調剤が困難な製剤であることが分かった(図4)。

考 察

メチレンブルー注射液は、その年間院内調製量は少ないものの、メトヘモグロビン血症といった救急医療に活用されているとの実態が明らかになった。実際、救急医療関連の学会等でも多くの報告があり、成書や治療マニュアルにも記載されている。また、WHOのエッセンシャルドラッグにも指定されていることから、救急医療の現場において不可欠な薬剤であると判明した。しかしメチレンブルー注射液は、我が国では医薬品としての承認を受けていない。このような状況を考慮すると、メチレンブルー注射液はオーファンドラッグの指定基準に合致しており、オーファンドラッグとして輸入承認を受けるべきであろう。

現在我が国で汎用されているアムホテリシンB

シロップは、多くの薬剤師が調剤しにくいと実感し、調剤の秤量誤差のバラツキも確認できた。一方、経口投与の1回処方量は1 mLから2 mLが多いことから、1回服用量製剤の市販化も可能であると考えられる。また、その味の改良も必要である。この2点が改良されれば、今回のアンケート結果よりかなりの医療機関で採用になる可能性が示唆された。

謝 辞

最後に、ご多忙中にもかかわらず、本アンケート調査にご協力をいただきました全国の病院薬剤部・薬局の先生方に心より深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 斎藤百枝美ほか：病院薬学, 26 (4). 454-466 (2000).