

平成14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

| | |
|---------------|-------|
| 福井医科大学医学部附属病院 | 後藤 伸之 |
| 北海道大学医学部附属病院 | 須田 範行 |
| 山形大学医学部附属病院 | 白石 正 |
| 柏光陽病院 | 小茂田昌代 |
| 慶應義塾大学病院薬剤部 | 中山 和彦 |
| 岐阜大学医学部附属病院 | 杉山 正 |
| 滋賀医科大学医学部附属病院 | 山川 雅之 |
| 福井医科大学医学部附属病院 | 政田 幹夫 |

目 的

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。また、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病院薬剤師の重要な任務であり、学術第4小委員会では、院内製剤、市販製品で実際の使用状況にそぐわない薬剤や、医療過誤の原因となり得る可能性のある薬剤等の市販品への転化を要望し、医療現場が必要とする薬剤を提案してきた。これまでに、プレフィールドシリンジタイプヘパリン生食液、ジゴキシン0.125mg錠やワルファリン0.5錠2mg錠等の半量含量製剤については、我々の市販化の要請を受け市販化され、医療現場で活用されている。無水エタノール注射剤についても現在、市販化に向けた検討が行われている。また、緊急時に必要なメトヘモグロビン血症治療薬「1%メチレンブルー注射液」、味の改良や1回量分注包装剤が望まれている「アムホテリシンBシロップ」について市販品への転化に向けた調査結果を報告した。今年度は、我が国において有効な治療薬がない疥癬治療剤について調査・検討することとした。

疥癬治療薬の海外における発売状況

米国、英国、フランス、ドイツにおける疥癬治療薬の発売状況を、各国の医薬品集を基に調査した。外用薬として安息香酸ベンジル製剤、 γ -BHC

製剤、クロタミトン製剤、ペルメトリン製剤、経口ではイベルメクチンのいずれかが、疥癬の適応にて市販されていた。米国疫病管理予防センター (CDC) の推奨する薬剤は、外用薬としてはペルメトリン製剤、クロタミトン、 γ -BHCローションと経口剤イベルメクチンの4剤のみであった。しかし、米国食品医薬品局 (FDA) は、経口イベルメクチンを疥癬治療薬として承認していない。

疥癬治療薬の有効性・安全性に関するエビデンスの収集や評価

Clinical Evidence²⁾に評価結果が掲載されており、その内容は、ペルメトリン製剤の有益性はほぼ確認されていた。クロタミトンは、ペルメトリンよりその作用が弱いことも確認されていた。 γ -BHCは、有益性と有害性のトレード・オフと結論付けられていた。 γ -BHCは有機塩素系殺虫剤で、我が国でも従来農薬として多量に使われ、その結果、土壌蓄積等が問題となり、1971年に国内への輸入・製造が禁止された。副作用としては、海外で幼小児の死亡事故、高齢者のけいれん発作等、中枢神経症状が報告されている。しかし、多くの国で使用されている現状もあるが、英国では1995年に販売停止となり、米国では使用を規制している州もある。安息香酸ベンジル製剤や硫黄化合物、経口剤であるイベルメクチンについては十分に評価できるだけのエビデンスが、現状ではまだない

状況と報告していた。

海外の疥癬管理ガイドラインにおける治療薬

ヨーロッパにおける疥癬管理ガイドラインでは、ベルメトリン製剤、 γ -BHC製剤、安息香酸ベンジル製剤、硫黄製剤その他のオプションとしてクロタミトン、アレスリン、マラチオンが記載されていた³⁾。サンフォード感染症治療ガイド2002では、免疫機能が正常な患者には、第一選択としてベルメトリン5%クリーム、第二選択として1% γ -BHCローションの塗布、もしくはイベルメクチン200 μ g/kg経口1回を推奨している⁴⁾。12版のWHO必須薬剤モデルリストに記載されている疥癬治療薬は、安息香酸ベンジルとベルメトリンであった。

日本における疥癬治療の現状調査

療養病床施設206施設と国立大学医学部附属病院42施設の計248施設を対象に、アンケート調査を実施した(調査期間:2002年10月15日~11月1日)。回収率は49.2%(122/248施設)であった。その内訳は、療養病床施設:94/206施設,大学病院:28/42施設であった。アンケート調査の結果、医療機関でも最近10年間に療養病床施設では85%が、大学病院でも64%が疥癬の発生を経験しており、決して稀な感染性皮膚疾患ではないことが確認された。ノルウェー疥癬も10%以上の施設で経験しており、その対応にほとんどの施設が苦慮した経験を有していた。今回の調査より、現在疥癬治療に使用されている治療薬は、適応外使用や院内製剤に頼らなければならない状況で、それらの薬剤による副作用も経験していた。また、患者にインフォームドコンセントも不十分で、倫理的にも多くの問題を抱えていた。特に、 γ -BHC製剤の使用患者に対しその毒性を説明していたのは18%と低く、毒性が問題となり、農薬としても使用中止となっている化合物を薬として使用する際に、その毒性をどのように説明するか非常に難しい課題である。施設内での院内感染対策マニュアルは、疥癬治療についての記載は約7割の施設でしかなく、具体的な治療薬を明記していたのは56%の施設のみであった。疥癬に対する院内感染

対策が十分に行われていない現状が、院内感染対策マニュアルの記載の有無からも推測できる。有効な治療薬も市販されておらず、疥癬管理ガイドラインが公開されていない現状で、疥癬が集団発生した場合、医療現場では速やかに正しい対応ができるのだろうかとの疑問を投げかけたい。

疥癬治療薬の中で最も市販化要望が多かった薬剤はイベルメクチン(22施設)であったが、実際にイベルメクチンを使用した経験があった施設は3施設のみで、使用経験や医薬品情報の評価もなく、評判のみが先行し、今後、安易に適応外使用され、副作用、不適正使用による有害事象の発現が懸念される。薬物動態学的視点から考察すると、イベルメクチンの代謝にはCYP3A4が主に関与している⁵⁾。また、P糖蛋白質の基質でもあり、イベルメクチンの脳外排泄に関与していると報告⁶⁾されており、薬物間相互作用に十分注意し、薬学的管理が必要な薬剤であると考えられる。イベルメクチンの疥癬治療薬への適用拡大は、十分な管理の下で、医療機関・医師主導の治験による適応拡大を考えるべきである。

まとめ

このような現状をかんがみ、エビデンスが確立されている外用剤ベルメトリン製剤の製造・輸入承認と、すでに我が国の承認薬であるイベルメクチンの疥癬への適応拡大を行い、有効な薬剤を供給し、関連学会によるエビデンスに基づいた疥癬管理ガイドラインを作成することが必要である。

引用文献

- 1) 後藤伸之ら:院内製剤の市販化に向けた調査研究,日本病院薬剤師雑誌, 39, 88-90 (2003).
- 2) 日本クリニカルエビデンス編集委員会編,疥癬,クリニカル・エビデンス日本語版.
- 3) International Journal of STD & AIDS 12 (Suppl. 3) 58-61 (2001).
- 4) 日本語版サンフォード感染症治療ガイド2002,ライオンサイエンス出版,東京,192-193.
- 5) Z. Zeng, et al.:Xenobiotica 28 (3), 313-321 (1998).
- 6) 玉井郁巴ら:医学のあゆみ,179 (6), 383-387 (1996).