

表1 市販化を促進する必要がある院内製剤

- ・使用頻度の高い院内製剤
- ・大量に消費される院内製剤
- ・多施設で使用されている院内製剤
- ・診療報酬上、手技が点数化されているが、薬剤が市販されていないもの
- ・ハイグレードな製剤技術を要する院内製剤
- ・ハイグレードな設備を要する院内製剤
- ・市販製品が実際の使用状況にそぐわないもの
- ・医療過誤の原因になり得る可能性のあるもの
- ・適応外使用で十分な科学的根拠のあるもの

表2 院内製剤を市販化するための条件

1. エビデンスを明確にすること
2. 最適な用法用量の設定が可能であること
3. 広く安全であること
4. 流通可能な品質を確保すること
5. 採算性

表3 市販化しにくい院内製剤

- ・手技により有効率が変動し、有効性の判定が困難なもの(神経ブロック用フェノールグリセリン)
- ・薬効評価が定まっていないもの(1%シクロスポリン点眼液)
- ・組成の統一性のないもの(心停止液等)
- ・相互作用の予想されるもの(アロプリノール含そう液(5FU)とアロプリノールの相互作用の可能性あり)
- ・市販製剤を用いることにより調製の減少が図られるもの(乾燥甲状腺末倍散, 硫酸アトロピン末倍散)
- ・治験でのプロトコールは非常に組みにくいもの(微量元素製剤セレン注射剤)
- ・必要経費が回収できる薬価が望めないもの(5%塩化ナトリウム点眼液)
- ・関連学会・関連職能団体からの協力が得られにくいもの

価値はますます高くなると考えられる。表1, 2に市販化を促進する必要がある院内製剤とその院内製剤を市販化するための条件を示した。

しかし、すべての院内製剤が市販化するのに適しているわけではなく、市販化しにくい院内製剤とはどのようなものかを表3に示した。

医療機関・医師主導の治験届出制度

医療機関・医師が主体となって未承認薬を使用し実施する臨床研究を治験として位置付け、医薬品の承認申請資料としての利用を促進し、また、GCP規制等による当該研究の適正化を図ることを目的として平成14年7月に薬事法の改正が公布され、医療機関・医師主導の治験届出制度(薬事法第80条の2)が平成15年7月30日より施行されている。この医療機関・医師が治験を実施するに当たっては必要届出事項があり厚生労働大臣に提出することになる。院内製剤も必要に応じこの制度を活用することにより、院内製剤の市販化を模索することが可能になると考えられる。

平成15年度の活動報告とその成果

本小委員会の活動により平成15年度においては以下のような成果を得た。

①第4小委員が提案していたプレドニゾロン2.5mg錠が薬価収載。

②疥癬に関する治療薬の実態調査を報告¹⁾。

現在、学術委員長に報告し、行政および日本製薬団体連合会等への要望書提出についての答申を提出済み。

③第4小委員が提案していた無水エタノール注射剤(肝細胞がん経皮的エタノール注入療法用)が選定療養および特定療養費に係る厚生労働大臣が定める該当医薬品とされた。

④本年度は、日本病院薬剤師会監修の第5版「病院薬局製剤」を基に、院内製剤の調製状況から社会が必要としている製剤を推測することを試みた。

上記の成果のうち、疥癬治療薬の市販化と院内製剤の調製状況からみた市販化要望についての調査・研究を報告する。

疥癬治療剤の市販化に向けて²⁾

昨年度の調査結果では、海外において市販されている有効な疥癬治療薬が日本では市販されていなかったり、また適応症を有していないことがわかった。

疥癬治療薬に関する有効性・安全性に関するエビデンスは収集され評価されており、ペルメトリン外用剤の有益性が確認されていた。腸管糞線虫症治療薬であるが疥癬治療薬として注目されている経口剤の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である。

ヨーロッパやアメリカでは、治療ガイドラインや感染症の教科書や成書に治療薬剤が示されており、医療環境が整備されていた。また、WHO必須薬剤モデルリストも安息香酸ベンジルとペルメトリンが収載されていた。

一方、全国における疥癬の発生状況とその治療の現状についての調査は見あたらず、全国調査を実施した。その結果、疥癬は決して稀な感染性皮膚疾患ではないことが確認され、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。現在疥癬治療に使用されている薬は適応外使用や院内製剤であり、患者に対するインフォームドコンセントも不十分で、倫理的、人道的にも多くの問題を抱えていた。また、それらの薬剤による副作用も経験していた。特に、国内で毒性が問題となり農薬としても使用が禁止されている毒物(γ-BHC)を日本中で薬剤師が調合(院内製剤化)し使用している社会的な問題も露

呈された。γ-BHCを投与しなくてもよい医療環境(有効で安全な疥癬治療薬の供給)を整備する必要がある。

一方、腸管糞線虫症治療薬であるイベルメクチンは、疥癬に対する評判のみが先行し安易に適応外使用されおり、不適正使用による副作用の発現が危惧される。イベルメクチンは、薬学的見地から薬物間相互作用、毒性や高齢者への使用等、慎重な検討を要する薬剤であると考えられる。有効性と安全性を十分に検討するために、是非とも製薬企業によるGCPに準拠した治験を実施し適応拡大を望む。

厚生労働省統計表データベースの患者調査(厚生労働省一平成11年統計情報)によれば、日本における疥癬患者数は6,000人/日で、その平均診療間隔は10.6日と推定される。

そこで疥癬が10.6日で治癒すると仮定すると、年間患者数は6,000人/日×(365日/10.6日)=2,066,040人となる。インターネット通販の5%ペルメトリン・クリーム60g/1本の販売価格は\$32.66=¥3,887で、海外参照価格制度によりこの価格を薬価と仮定すると、疥癬治療薬の市場は年商8億円以上と推定される。実際には介護者等も予防的に塗布するので、その数倍から数十倍の市場と予測される。

疥癬は決して稀な感染性皮膚疾患ではないことが確認された。しかし現在、我が国では疥癬治療において公的な疥癬管理ガイドラインはなく、有効・安全・利便性を満たす治療薬も供給されておらず、医療現場ではその治療・感染防止に大変苦慮している。

疥癬治療において必要なことは、以下の3点と考える。

1. 現在入手できるエビデンスよりペルメトリン外用剤の製造・輸入承認
 2. イベルメクチンの疥癬への適応拡大の治験実施
 3. エビデンスに基づいた疥癬管理ガイドラインの作成
- 患者の安全性を確保するために、早急に疥癬治療の医療環境を整備することを行政に求める必要がある。

社会が必要としている製剤

日本国内市場に流通する医薬品数は、医療用医薬品が約17,000品目、一般用医薬品(配置薬含む)が約13,000品目あり、合わせて約30,000品目もある。こんなに多くの種類の医薬品があれば治療に難渋することはないだろうと考えるところであるが、実際には患者の病態およびニーズの多様性により必要数はこれをはるかに上回っている。このような医療の多様化に即した院内製剤の重要性も増加している。

日本病院薬剤師会では、昭和57年より会員のアンケー

ト調査を基に院内特殊製剤の調製の基準書である「病院薬局製剤」を発行し、2003年4月に第5版(編集委員長:島田慈彦先生)が出版された。そこで、本委員会では第5版「病院薬局製剤」³⁾を基に院内製剤の調製状況から社会が必要としている製剤を推測することを試みた。

2002年4月に全国250床以上の施設(回答率:289/710病院)に対して院内製剤の調査を実施し、その結果、616製剤とその類似製剤が収集された。今回はこの収集された院内製剤を対象に解析を行った。「病院薬局製剤」記載されている院内製剤の製剤学的な内訳は、内用薬10%、外用薬76%、注射薬10%、その他4%であり、外用薬が多く調製されていることがわかった。「病院薬局製剤」記載院内製剤の主成分の剤形レベルは試薬が最も多く38%を占めており、医薬品として承認を受けていない化学物質を人体に投与することになるので安全性を十分に検討し、倫理面からも検討した上でインフォームドコンセントを実施した上で臨床使用される必要がある。また、承認された医薬品を主成分とする場合の多くは剤形レベルが同じか下がる(注射剤→内用剤、注射剤→外用剤、内用剤→外用剤)場合がほとんどであった(図2)。

次に、適応別に「病院薬局製剤」記載院内製剤を分類し、延べ施設数を調べてみると、検査・診断、口内炎、疥癬、局所麻酔、消毒洗浄液、色素、微量元素、灌流、膀胱注入液、神経ブロックに用いる院内製剤が多くの施設で調製されていた。すなわち、上記の領域において臨床上満足しうる医薬品が供給されていないと考えることができる。この中には、我々が現在取り上げている疥癬も含まれていた(表4)。

「病院薬局製剤」記載院内製剤の中で多施設で調製されている具体的な院内製剤としては、ルゴール液、無水エ

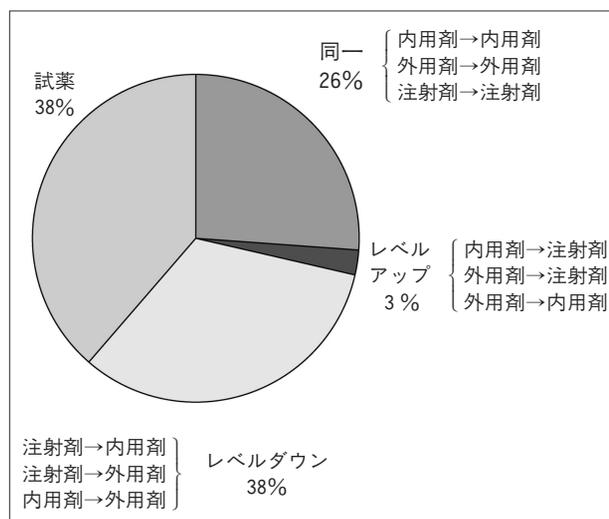


図2 「病院薬局製剤」記載院内製剤の主成分の剤形レベル

表4 「病院薬局製剤」収載院内製剤の
適応別分類（延べ施設数別）

延べ調製施設2,112施設のうち、
40施設以上が調製している製剤
（ただし、類似処方を含む）

適応分類	延べ調製施設数
検査・診断	193
口内炎	127
疥癬	77
局所麻酔	77
洗浄液	70
色素	69
微量元素	64
灌流，膀胱注入液	59
ブロック	54
エタノール	53
その他眼科用剤	52
MRSA感染治療外用剤	51
にきび	48
電解質・代謝異常	47
瘻孔	46
色素沈着	46
熱傷	44
真菌治療外用剤	43
その他	193

表5 「病院薬局製剤」収載院内製剤の中で多施設で調製されている院内製剤名
（ただし、類似処方を含む）

院内製剤名	適 応	調製施設数
ルゴール液	ヨウ素補給，甲状腺ブロック，消化器内視鏡検査	53
無水エタノール注射剤	経皮的エタノール注入療法，神経ブロック，止血	52
含嗽用アロプリノール液	口内炎	46
鼓膜麻酔液	鼓膜麻酔	36
7%リドカイン軟膏	局所麻酔，疼痛	36
クリンダマイシンローション	尋常性ざ瘡	35
ウリナスタチン腔坐剤	切迫性早産等	34
γBHC軟膏	疥癬	31
シミクリーム	色素沈着	29
メシル酸ガベキサート軟膏	瘻液瘻，人工肛門のびらん	28
滅菌ポリミキシンB水	局所洗浄剤	27
心停止液	心臓手術時の心筋保護液	26
ピオクタニンプルー液	手術野の線引き	25
ローズベンガル点眼液	角膜上皮欠損の診断	25
2%，3%ラウロマクロゴール注射剤	硬化療法	24
フェノールグリセリン注射剤	神経ブロック	21
50%サリチル硝亜鉛華デンブ	へその緒の消褪	21

タノール注射剤，含嗽用アロプリノール液，鼓膜麻酔液，7%リドカイン軟膏，クリンダマイシンローション，ウリナスタチン腔坐剤，γBHC軟膏，シミクリーム，メシル酸ガベキサート軟膏，滅菌ポリミキシンB水，心停止液等が挙げられた（表5）。

この中で，無水エタノール注射剤，クリンダマイシンローション，ウリナスタチン腔坐剤は市販化済およびその動きがある。また，心筋保護液や硬化療法剤はすでに院内製剤から市販化された製剤であるが，今なお多くの施設で院内製剤として調製されている。これらについては，市販化された製剤と院内製剤を有効性・安全性・品質保証の観点から十分に検討し，市販製剤の利用促進を進める必要がある。

今後，「病院薬局製剤」編集委員会と学術第4小委員会
は密な連携を図りながら，院内製剤の市販化に関する検討を進める必要がある。

まとめ

我々病院薬剤師は，院内製剤からみた社会が必要としている医薬品については，単なる製剤調製のみならず

ず，医師とともに医学・薬学的管理を行い，院内製剤の情報提供・臨床使用成績調査を行い，市販化を要望するためのエビデンスを整えることも重要である。

一方，製薬企業にも社会的責任において，適応外使用，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薬剤についての医療現場の声を真摯に受け止めるという対応を望みたい。

病院薬剤師は，院内製剤を通し社会が必要としている製剤を供給するとともに，国民を代表して社会が必要としている製剤を国の承認を受けた医薬品とするために，厚生労働省等の行政並びに日本製薬団体連合会等の製薬企業団体に提言し続ける必要があると考える。

参考文献

- 1) 後藤伸之ほか：社会が必要としている医薬品に関する使用実態調査“疥癬の発生状況とその対応”，医療薬学，**29**，665-670（2003）。
- 2) 後藤伸之ほか：院内製剤の市販化に向けた調査研究，日本病院薬剤師会雑誌，**39**，88-90（2003）。
- 3) 日本病院薬剤師会編：病院薬局製剤 第5版，薬事日報社，東京，2003。