

院内製剤の市販化に向けた調査・研究

委員長

名城大学薬学部医薬品情報学

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

委員

岐阜大学医学部附属病院薬剤部

杉山 正 Tadashi SUGIYAMA

東京女子医科大学附属第二病院薬剤部

宮崎 靖則 Yasunori MIYAZAKI

オブザーバー

福井大学医学部附属病院薬剤部

政田 幹夫 Mikio MASADA

北海道大学病院薬剤部

須田 範行 Noriyuki SUDA

福井大学医学部附属病院薬剤部

矢野 良一 Ryouichi YANO

慶應義塾大学病院薬剤部

中山 和彦 Kazuhiko NAKAYAMA

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

山川 雅之 Masayuki YAMAKAWA

はじめに

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、医療過誤の原因となり得る薬剤に関して使用実態調査を行い、院内製剤の市販化の必要性および現在すでに調製し使用されている院内製剤の問題点を色々な角度から調査・検討して、病院薬剤師の社会的使命として“社会が必要としている薬”を提案している¹⁾。すなわち、学術委員会学術第4小委員会は、“社会が必要としている薬”について会員諸氏の意見を集約して製剤化に結び付ける情報構築を行い、その情報を行政や製薬企業に伝え、製剤化を支援する創薬サポーターと位置付けることができる(図1)。

市販化を促進する必要がある院内製剤

院内製剤の市販化の意義としては、当該製剤の院内製剤が調製不可能な施設でも使用可能となること、薬事法の下で一貫した体制による製造、供給、管理が行われること、副作用発生時の被害者の救済や安全対策が整備されること、製薬企業においては、1/10,000とも言われる新薬開発のリスクを回避することができることなどが挙げられる。院内製剤の市販化を考える際には、当該製剤の品質や安定性を確認し、有効性・安全性に関するエビデンスを収集し、システマティックレビューなどにより情報を評価することが大切である。さらに、全国的な使用実態調査を実施し、薬剤経済学的にも考慮したうえで当該製剤の市販化が本当に必要であるか否か検討する必要がある。

一方、我々病院薬剤師は、言葉としては適当でないかもしれないが、新しい時代の病院薬剤師にふさわしい製剤

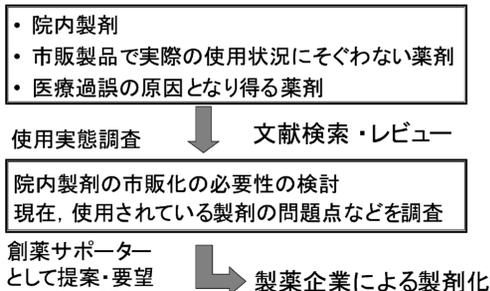


図1 学術第4小委員会の目的

業務を開拓するために当該院内製剤が「捨てる(淘汰される)べき価値か」それとも「取得する(生き残る)べき価値か」を見極めることが重要となってくる。

院内製剤を市販品として開発する際の必要条件としては、①エビデンスを明確にできること、②最適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採算性があること、⑤流通可能な品質を確保できることなどが挙げられる。従来まで院内製剤として使用されていたものが、薬事法上の承認を取得して市販化されることにより、院内製剤は一段と衰退していくことが懸念されるかもしれない。しかし、院内製剤の市販化は、院内製剤のアウトソーシング(外部委託)と考えるべきで、このアウトソーシングが促進されることにより、より患者数が極めて少なく全く採算の合わない薬剤や極めて不安定で流通困難な薬剤、先端的な医療に用いられている新規薬剤など市販化し難い院内製剤への対応が可能になるので、医療における院内製剤の必要性や価値がますます高くなると予想される。本稿では、学術第4小委員会の本年度の事業内容として、調査済み市販化要望医薬品への対応、市販化要望製剤を選定するためのチェックリ

スト作成，調査薬剤の選定の3つについて紹介する。

調査済み市販化要望医薬品への対応

学術第4小委員会が調査結果をまとめて厚生省や製薬業界に要望書を提出した「肝細胞癌における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」が，選定療養及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して平成16年10月22日付けで製造承認され，平成17年9月16日に発売された。今回，無水エタノール注[®]は，使用医薬品として薬価未収載(実売価格940円程度)で経皮的エタノール注入療法の手技料に含まれるかたちでの発売となった。効能効果は，肝細胞がんにおける経皮的エタノール注入療法に対して承認され，用法・用量は，「腫瘍病変ごとに対して，総注入量は腫瘍体積により決定する。患者あたり1日注入量は最大10mL以内を原則とする。総注入量が1日最大注入量を超える場合，数日に分けて治療を行うが，通常，週2回の注入手技を限度とする」である。

この無水エタノール注射剤が，製剤化され注射剤として発売された意義は大きい。表1には，院内製剤の原料として用いる試薬のエタノール99.5および日局無水エタノール(外用)と今回注射剤として製剤化され発売された無水エタノール注[®]において実施されている試験の項目の違いを示した。

表1 エタノールの種類と試験項目の違い

	エタノール (99.5)(特級)	日局 無水エタノール	無水エタノール注
性状 (または性質)*	●		●
確認試験 (定性方法)*	●		●
比重	0.789~0.791 g/mL (20°C)	d ₁₅ ¹⁵ : 0.797以下	
純度試験*	●		●
エンドトキシン 試験	×	×	●
無菌試験法	×	×	●
不溶性異物 検査法	×	×	●
不溶性微粒子 試験	×	×	●
実容積試験	×	×	●
含量	99.5vol%以上		

*: 複数の試験項目があるが，1つの項目としてまとめた。試験項目について

エタノール(99.5)(特級): JIS 8101による
日局無水エタノール，無水エタノール注: 日局無水エタノールの規格および試験方法を準用
無水エタノール注: 日局製剤総則17，注射剤(8)エンドトキシン試験法，(9)無菌試験法，(12)注射剤の不溶性異物検査法，(13)不溶性微粒子試験法，(14)実容積試験

このように製剤化され発売された無水エタノール注[®]は，当然のことながら，医薬品としての注射剤の要件をすべて満たしている。

また，この無水エタノール注[®]は，医薬品副作用被害救済制度の対象外医薬品(対象除外医薬品一覧; <http://www.pmda.go.jp/help/taisyou.html>)として官報に告示されていないので，適正に使用された際(肝細胞がんにおける経皮的エタノール注入療法)に発生した健康被害については，医薬品副作用被害救済制度により救済の対象となる薬剤であると考えられる。

次に，学術第4小委員会が医療環境の整備の必要性を指摘していた疥癬治療においてであるが，糞線虫症治療薬としてすでに承認されているイベルメクチンが，疥癬への適応に対し特定療養費の適用指定がされ，イベルメクチンが，疥癬に対する治療薬としての適用拡大に向けて第一歩が踏み出された。特定療養費制度とは，診療に一部でも保険外診療が含まれ全額自己負担となる場合に，特定の分野に限って保険診療と保険外診療の組み合わせを認める制度である。この特定療養費制度を利用して，薬剤費は患者負担で疥癬の治療にイベルメクチンを使うことが可能になった(図2)。イベルメクチンをこの制度の下で使用する際には，各医療機関が，都道府県社会保険事務局に必要な書類を添付して届け出る必要があり，その届け出書類の記載例やストロメクトールの疥癬への使用についての患者様説明文書例や同意書例も日病薬のホームページ(<http://www.jshp.or.jp/>)に掲載されているので参考にされたい。日病薬のホームページ最新情報のページタイトル05.05.19; イベルメクチン内服剤の疥癬治療への使用についてとタイトル05.06.18; イベルメクチンの内服剤の適正使用について，06.04.14; イベルメクチン内服剤の販売会社変更等の連絡についての3つのpdfファイルが参考になる。一方，日本皮膚科学会からは，疥癬診療ガイドライン²⁾(疥癬の診断，疥癬の治療，疥癬の治癒判定)も公開されており，イベルメクチンの適正使用情報もガイドラインに記載されている。これも

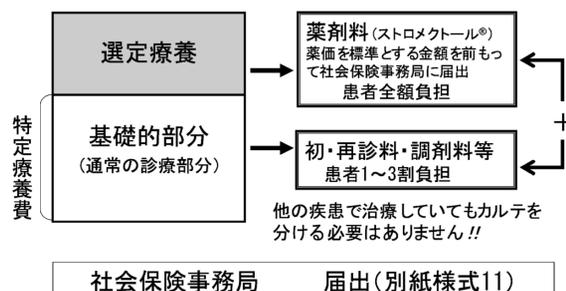


図2 ストロメクトール[®]の疥癬治療における特定療養費と患者負担

日病薬ホームページの最新情報（05.10.04）に掲載されている。

疥癬に対する治療薬としてイベルメクチンの使用の際には、この制度下の枠で適正な使用を是非ともお願いしたい。

また、平成17年3月14日付けでイベルメクチンの疥癬に対する適用追加の申請が万有製薬㈱より提出されている。今般、イベルメクチン（ストロメクトール錠® 3 mg）の販売会社が、平成18年4月10日付けで万有製薬㈱からマルホ㈱に移行されたので、これに伴い社会保険事務局の届け出に記載する内容およびイベルメクチンの取り扱いについては、マルホ㈱製品情報室、担当MRにお問い合わせを願いたい。

さらに、学術第4小委員会にて調査が済んでいる1回量分注包剤「アムホテリシンBシロップ」については、後発医薬品の製剤開発として取り扱いやすさや味の改善を目的にゼリー化の検討、メトヘモグロビン血症治療薬「1%メチレンブルー注射液」、疥癬治療外用剤「ペルメトリン製剤」も継続して行政や製薬業界に働きかけを今後も行っていきたい。

医療現場において、院内製剤から市販化された製剤があるにもかかわらず今なお多くの施設で類似処方内容の院内製剤が調製されている場合がある。これについては、院内製剤の有効性・安全性・品質保証さらにPL（製造物責任）法の観点から再検討を行い、類似市販製剤との比較・検討を行い、原則的には市販医薬品に切り替えるという市販製剤の利用促進を進めることを考慮すべきであると考えている。

市販化要望製剤を選定するためのチェックリスト作成

すでに市販化を要望する新たな薬剤の選定にあたり、過去の学術第4小委員会において「市販化を促進する必要がある院内製剤」および「市販化しにくい院内製剤」の特徴を解析した。そこで、市販化要望製剤を選定するためのチェックリストの項目を明確化することを目的に、現在検討をしている。

具体的には、レベル1：院内製剤としての調製実績、レベル2：有効性および安全性、レベル3：院内製剤としての製剤学的技術およびコスト、レベル4：診療報酬関連保険診療報酬上の取り扱いおよび海外での市販状況、レベル5：行政通知が利用できる可能性の有無、レベル6：社会薬学的関連のようにレベル分類を行い、各レベルにおけるチェック項目を洗い出し、今後の市販化要望製剤の選定に利用したいと考えている。

調査薬剤の選定

現在検討している院内製剤の市販化するためのチェック項目を参考にして、センチネルリンパ節生検に用いる色素を新たな調査薬剤として選定をした。

がんのリンパ節転移は、がんからリンパ管という細い管を通過してがん細胞がリンパ節に流れ込むために起こる。がんができる場所やリンパ管の分布は個人個人で異なるので、数あるリンパ節のうちどのリンパ節に転移するかを予測することは困難である。しかし、がんからリンパ管を通過して最初に流れ込むリンパ節が確認できれば、そのリンパ節に転移があるかないかを調べることにより転移の状況を迅速に調べることができる。このリンパ節が、センチネルリンパ節（見張りリンパ節）と呼ばれている。

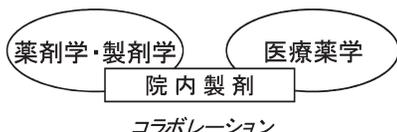
これを調べる方法として、センチネルリンパ節生検が注目されて臨床応用がなされている。センチネルリンパ節生検の方法には2種類あり、がんの周囲に色素を注射して青く染まったリンパ節を調べる方法（色素法）と、色素とともにアイソトープ放射性同位元素（RI、テクネシウム）を用いる方法がある。しかし、色素は現在、パテントブルーなどが院内製剤として調製されている。一方、アメリカではすでに市販品としてisosulfan blue（Lymphazurin®）を発売され使用されている。

そこで、センチネルリンパ節生検の実態把握を目的に、医学データベースを用いセンチネルリンパ節生検、Sentinel lymph node biopsyを検索語として文献調査を行った。その結果、医学中央雑誌（2000～2005）：2,139件、Ovid MEDLINE（1966～2005）：2,936件の報告があった。また、日本乳癌学会でセンチネルリンパ節生検の保険収載の要望の議論がされている³⁾こともわかった。センチネルリンパ節生検を検討している専門学会としては、平成11年にSentinel Node Navigation Surgery研究会が発足しており、センチネルリンパ節の検査や手術について活発な研究が行われていることもわかった⁴⁾。

そこで、次年度以降、さらにセンチネルリンパ節生検に用いる色素につて製剤化に結び付けるための調査・研究を進めたいと考えている。

院内製剤の将来

医療現場からの要望に対して、個々の患者の病態に適した医薬品が病院内で製剤化できれば、患者は多大な恩恵を受けることができ、薬剤師の専門性を強くアピールできる。これは、医学薬学の発展にもつながる。テーラーメイド医療の実現に院内製剤は不可欠であり、高度先進医療の発展とともにますますその院内製剤の重要性が増



社会が必要としている薬を国民の手に！

それが病院薬剤師の使命

ご意見・ご要望連絡先：ngoto@ccmfs.meijo-u.ac.jp

図3 院内製剤の位置付け

してくる。また、大学と社会の発展のための産学官連携が叫ばれている今日、最先端の産学官連携プロジェクトとして院内製剤が取り上げられ、新薬・新剤形の開発の

きっかけになり、院内製剤はますます医療に貢献すると考える(図3)。

参考文献

- 1) 後藤伸之ら：学術委員会学術第4小委員会院内製剤の市販化に向けた調査・研究 疥癬治療薬, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 88-90 (2003).
- 2) 日本皮膚科学会雑誌, **115**, 1125-1129 (2005).
- 3) 日本乳がん学会ホームページ, http://www.jbcs.gr.jp/newsletter/news36/36_5.html.
- 4) Sentinel Node Navigation Surgery研究会のホームページ, <http://www2.convention.co.jp/snns/index.html>.

平成17年度学術委員会学術第5小委員会報告

病院組織における薬剤部門の位置づけに関する調査研究

委員長

日本医療伝道会衣笠病院薬剤部

赤瀬 朋秀 Tomohide AKASE

委員

新潟大学医歯学総合病院薬剤部

佐藤 博 Hiroshi SATOH

社会福祉法人国際親善病院薬剤部

依田 啓司 Keiji YODA

アドバイザー

日本大学商学部

高橋 淑郎 Toshiro TAKAHASHI

福井大学医学部附属病院薬剤部

政田 幹夫 Mikio MASADA

北里研究所病院薬剤部

菅野 浩 Hiroshi KANNO

広島国際大学医療福祉学部

小林 暁峯 Satomi KOBAYASHI

東邦大学薬学部臨床薬学研修センター

柳川 忠二 Chuji YANAGAWA

救世軍ブース記念病院

石橋 晃 Akira ISHIBASHI

はじめに

日病薬学術委員会学術第5小委員会では、病院組織における薬剤部門の位置づけについて検討を重ねてきた。神奈川県内における予備調査では、ほとんどの施設が1) 診療部、看護部などと同列の薬剤部として位置づけられている組織形態、2) 診療部の各診療科と同列の薬剤科として位置づけられている組織形態、3) 診療支援部、医療技術部、コメディカル部などの名称の下に臨床検査、放射線部門などと同列に位置づけられている組織形態の3種類のいずれかに分類されることが明らかになった^{1,2)}。今回は調査の規模を広範にして全国の施設を対象にアンケートを実施したので、その途中経過を含めて報告する。

アンケート調査項目の実際

アンケート用紙を表1に示す。アンケート項目は、大別

して1. 施設の概要、2. 薬剤部門の活動内容、3. 薬剤部門の概要(薬剤部門の名称、薬剤部門長の職務など)、4. 病院のマネジメント機能と薬剤部門とのかかわりに関する4項目とした。以下に、アンケート項目の趣旨を示す。

①経営主体

経営主体に関しては、国立大学病院、公立大学病院、私立大学病院、国立病院、都道府県立病院、市町村立病院、日赤病院、済生会病院、厚生連病院、社会保険団体およびその他の公的病院、公益法人、企業立病院、医療法人、社会福祉法人、その他の病院に分類し、経営主体と組織図との関係を検討することを目的とした。

②施設機能分類および病床規模

施設機能による組織図との関連を検討するために、特定機能病院、地域支援病院、一般病院(一般病床、療養病床)、精神病院、介護保険適用病棟などに分類して検討することとした。また、組織図に大きく影響を及ぼして