

により日本語に翻訳されている。ドラフトバージョンは、NPO法人MeDICCの協力によりDVDを購入した施設のなかで希望者にPDF版をメール配信する予定である。この取り扱い基準は、薬剤部の調製だけではなく、供給会社からの運搬から購入手順、在宅療法や患者の排泄物に至るまで、表1に示すような内容が記載されている。

この国際的基準は、スペイン、米国、フランス、マレーシア、カナダ、オーストラリア、ギリシャ、イタリア、スペインおよびベルギーのISOPPメンバーが中心となってドラフトを策定し、メキシコ、日本（学術第3小委員会杉浦委員）、シンガポール、カナダ、ベルギー、ドイツ、南アフリカメンバーから成るチームが査読し、検討した。

まとめ

日本における抗がん薬汚染対策は始まったばかりであ

る。抗がん薬の被曝に関する医療従事者の意識は諸外国に比較して低い。密閉式薬液混合デバイス（PhaSealシステム）は1年間で全米に広まったのに対し、日本では60施設程度が導入しているに過ぎない。日本では、がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点が整備され、すでに358施設の教育的立場の医療施設が認定されている。特にこれらの施設の薬剤師は、抗がん薬による職員被曝の問題を考えておく必要がある。我々の研究結果からも明確なように、抗がん薬による病棟の汚染は必ず存在する。一部の職員の体内には抗がん薬が確認されている。しかし、同じ状況においても防御できている職員もいることを忘れてはならない。現状では、抗がん薬の被曝に関する知識を最も多く持つ医療従事者は薬剤師であり、我々薬剤師がこの問題の中心になるべきである。つまり、汚染を広げないような努力を怠ってはならない。

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

委員長

福井大学医学部附属病院薬剤部

渡辺 享平 Kyohei WATANABE

委員

名城大学薬学部

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

東京女子医科大学東医療センター薬剤部

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

公立甲賀病院薬剤部

山川 雅之 Masayuki YAMAKAWA

岐阜大学医学部附属病院薬剤部

松浦 克彦 Katsuhiko MATSUURA

慶應義塾大学病院薬剤部

山口 雅也 Masaya YAMAGUCHI

はじめに

学術委員会学術第4小委員会（以下、本委員会）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⁾。以下に、平成19年度に行った事業について報告する。

調査薬剤の選定

本委員会では平成18年度の事業において「院内製剤の市販化を検討するための確認項目」を作成した。平成19年度はこの確認項目を用いて乳がんに対するセンチネルリンパ節生検（以下、SLNB：sentinel lymph node biopsy）に用いる色素製剤について、市販化の必要性および調査薬剤としての妥当性について検討した。なお、検討結果の詳細はすでに本誌1月号にて報告しているため²⁾、本稿では要点のみ記載する。

1. 文献検索と海外での位置づけ

JDream II 中の医学薬学等の文献情報データベース JMEDPlus を用い論文を抽出したところ、乳がんのSLNB に関する報告は全国44都道府県に渡り863件、無作為化比較試験（以下、RCT）の報告は3件であった。MEDLINE ではAbstractsのあるReviewが248件、RCTでは28件の論文が抽出できた。海外では米国臨床腫瘍学会（以下、ASCO）においてSLNBが早期乳がんのステージ分類に有用とされ、ガイドラインに掲載されていた³⁾。

2. 院内製剤の市販化を検討するための確認項目

項目1：院内製剤としての調製実績

病院薬局製剤への収載の有無：

「病院薬局製剤」にパテントブルーは収載されているが、海外で市販されているイソスルファンブルーを用いた製剤は収載されていなかった。

処方標準化の可能性：

入手できた論文のうち、乳がんを対象としたSLNBの66報を精査したところ、パテントブルーでは1～2%の濃度のものが多く、イソスルファンブルーについては1%との記載があった。

製剤量：

全国使用実態調査は実施されておらず、全国規模での使用実態は把握できなかった。

項目2：有効性および安全性

有効性に関するデータ：

有効性について検討した結果を表1、表2にまとめた。腋窩郭省略のためには同定率90%以上、偽陰性率10%以下が望ましいと報告されており⁴⁾、複数の論文でこの基準を満たしていた。また、SLNBはトレーニングをすることで成績が向上するという報告があった⁵⁾。

安全性に関するデータ：

副作用として、両薬剤とも1～2%の頻度でアナフィラキシーを起こすと報告されていた⁶⁾。

適応疾患・患者など：

適応疾患として乳がんを想定すると、患者数は約4万人と推測される⁷⁾。ただし、SLNBは主に早期乳がんに対して実施されるのですべてが適応患者とはならないと考えられる。

項目3：院内製剤としての製剤学的技術およびコスト

調製方法および調製コスト：

院内製剤されているパテントブルーの調製に必要な設備は、クリーンベンチやオートクレーブなどである。川岸ら⁸⁾の調製工程を費用の算出方法を基に調製コストを計算すると、「約600円+材料費」となる。

表1 イソスルファンブルーの使用成績

著者	症例数	同定率 (%)	感度 (%)	正診率 (%)	特異度 (%)	偽陰性率 (%)
大住ら	32	93.8	84.6	93.3	100	15.4
Stephen Pら	50	100	—	—	—	—
Stephen Pら	63	90	—	—	—	—
大住ら	50	84	81.3	92.9	100	18.8
天野ら	3	100	—	—	—	—
池田ら	29	90	89	—	—	11
池田ら	33	82	90	—	—	10
Boolbol SKら	100	—	—	100	—	—
大住ら	48	94	—	—	—	—
Blessing WDら	87	99	—	—	—	—
Giuliano AEら	174	66	88	96	100	12
Giuliano AEら	107	93	100	100	100	0
Guenther JMら	145	71	—	—	—	9.7
Dale PSら	21	66	—	100	—	0
Cox CEら	466	94	99	100	100	0.21
Reynolds Cら	222	97.8	—	97.3	—	—
Hill ADKら	492	93.1	95	89	—	4.8

表2 パテントブルーの使用成績

著者	症例数	同定率 (%)	感度 (%)	正診率 (%)	特異度 (%)	偽陰性率 (%)
前田ら	20	—	75	94.7	100	2例
中嶋ら	56	96.4	—	—	—	5.9
平井ら	226	98	—	—	—	—
中嶋ら	166	99.4	—	—	—	—
吉永ら	39	74.4	66.6	96.6	—	—
吉永ら	8	100	80	87.5	100	—
野口ら	22	68	—	93	—	—
野口ら	25	92	—	91	—	—
野口ら	51	90	—	96	—	—
野口ら	42	93	—	100	—	—
野口ら	48	90	89	95	100	—
野口ら	50	82	86	93	—	—
津川ら	90	—	—	95	—	5

安定性：

両薬剤とも室温保存が可能で、通常の保存状態で安定である。

項目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

保険診療上の取り扱い：

両薬剤とも薬価基準収載医薬品以外を原料としており、未承認である。

海外での市販状況：

アメリカではイソスルファンブルーが、フランスではパテントブルーが市販されていた。

項目5：行政通知が利用できる可能性の有無（省略）

項目6：社会薬学的関連

学会協力の可能性：

SLNBは多くの学会で数多く取り上げられており、協力を得られる可能性が高い。

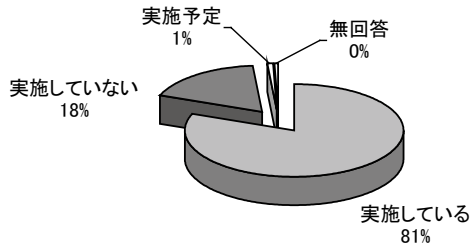


図1 SLNB実施施設の割合 (n=215)

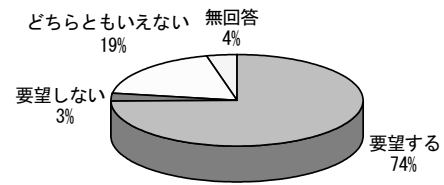


図2 SLNB用色素の市販化要望の有無 (n=215)

表3 パテントブルーの過去1年間の調製および払い出し本数別施設数 (n=57)

	1～50本	50～100本	100～200本	200～300本	301本以上
調製本数	27	12	11	4	3
払い出し本数	28	14	6	5	3

学会からの要望の有無：

第15回日本乳癌学会学術総会（2007年7月）において、SLNBの安全性の確認を目的として学会認定施設を対象に実施された全国アンケート調査（回答率：174/274施設）が特別報告された。このなかで、SLNBの保険収載の要望について積極的な議論がなされた。

3. 調査薬剤の選定結果のまとめ

現在SLNBで使用される色素製剤は、日本では医薬品として承認、市販化されてない。一方でSLNBは、ASCOガイドラインに記載されるなど海外では標準的に実施されている。また日本でもエビデンスが蓄積され、早期乳がんの標準的診断法となりつつある。従って、現在、院内製剤として調製しているSLNBに用いる色素製剤は市販化を進めるべき薬剤であると評価し、本委員会の市販化要望製剤として正式に選定した。

SLNB用色素製剤の使用・調製実態調査

これまでの調査研究ではSLNBに用いる色素製剤の日本における全国規模での使用・調製実態調査は実施されておらず、現状の把握ができなかった。そこで、全国のがん診療連携拠点病院（286施設）を対象に国内におけるSLNB用色素製剤の使用・調製実態調査を実施した（回収率75.2%）。その結果、約80%の施設が現在SLNBを実施していることが明らかとなった（図1）。色素としてインジゴカルミン製剤およびインドシアニングリーン製剤を適応外使用するか、パテントブルーを院内製剤として調製していた。特に、パテントブルーについては同定率が比較的高く、多い施設では年間300本を超える調製本数であるにもかかわらず（表3）、多くの施設で「手間がかかる」「費用が回収できない」「品質試験ができない」「安定性試験ができない」など院内製剤として調製

表4 がん診療拠点病院における製品化要望薬剤

	①	②	③	④	④
製剤名	5-FU注 (規格変更)	ウリナスタチン 膈坐剤	メトロニダゾール 軟膏	ブロー氏液	ピオクタニン ブルー注
件数	24	21	13	10	10

するうえでの問題点を抱えており、市販化の要望が最も高い色素製剤であった。本調査によりSLNB用色素製剤は、74.6%（SLNB実施施設中では83.9%）の施設が市販化を要望しており、医療現場に必要性の高い薬剤であることが明確となった（図2）。

がん診療連携拠点病院における製品化要望薬剤に関する調査

がん領域では、現在市販されている製剤規格が使用実態にそぐわない場合があり、がん治療を行っている医療機関において、院内製剤の市販化のみならず製薬企業に対しても医療実態に即した製剤の規格化について要望が強い。そこで、抗がん剤に限らず薬剤・規格など製品化に関する意見を収集するため、全国のがん診療連携拠点病院（286施設）を対象に治療薬剤（抗がん剤以外も含む）の製剤化に関するアンケート調査を実施した（回収率75.2%、うち4割が無回答）。その結果、複数回答された薬剤のなかで最も要望が多かったのは5-FU注の大量規格化であり、次いでウリナスタチン膈坐剤、メトロニダゾール軟膏の順であった（表4）。5-FU注は現在の250mgの規格から1,000mgへと規格の変更が希望されており、これは近年、大腸がんなどでFOLFIRIおよびFOLFOXというような高用量投与法が広く実施されるようになったためと推測される。その他の製剤は以前より広く調製されており、特に「他施設で使用され、使用頻度が高く・大量に消費されるもの」「ハイグレードな製剤技術・設備を要するもの」「製品が実際の使用状況にそぐわないもの」といった理由から市販化の要望が強い製剤であることが明らかとなった。

まとめ

平成19年度の本委員会の調査研究結果により、SLNB用色素製剤は文献的調査に加え、使用・調製実態調査においても医療現場において市販化を要望すべき製剤であることが明らかとなった。今後は関連する学会などとも連携を図り、本製剤が市販化に結びつくよう取り組んでいきたい。また、がん診療連携拠点病院を対象に行ったアンケート調査結果を踏まえて、さらに広く情報収集を試み、来年度は新たな市販化要望製剤の検討に着手する予定である。

引用文献

- 1) 後藤伸之ほか：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) 渡辺享平ほか：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, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 20-23 (2008).
- 3) G.H. Lyman *et al.* : American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer, *J. Clin. Oncol.*, **23**, 7703-7720 (2005).
- 4) 池田正ほか：センチネルリンパ節生検の現状と展望, 日本外科学会雑誌, **105**, 480-484 (2004).
- 5) M. Noguchi : Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer : An Overview of the Japanese Experience, *Breast Cancer*, **8**, 184-193 (2001).
- 6) 田島知郎：乳癌手術の現況とその根拠1. 特集によせて, 日本外科学会雑誌, **103**, 789-793 (2002).
- 7) がん情報サービス (国立がんセンターがん対策情報センター)「地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年～2001年)」
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>.
- 8) 川寄博文ほか：院内製剤に関する業務評価法－製剤工程を基準とした業務量と技術料の試算－, 病院薬学, **22**, 101-110 (1996).