

- 37) J.J. McDevitt, P.S.J. Lees, M.A. McDiarmid : Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents, *J. Occup. Med.*, **35**, 57-60 (1993).
- 38) A. Pethran, K. Hauff, H. Hessel, C-H. Grimm : Biological, cytogenetic, and ambient monitoring of exposure to antineoplastic drugs, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **4**, 57 (1998).
- 39) C. Minoia, R. Turci, C. Sottani *et al.* : Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of healthcare personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide, *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.*, **12**, 1485-1493 (1998).
- 40) F.M. Rubino, L. Florida, A.M. Pietropaolo, M. Tavazzani, A. Colombi : Measurement of surface contamination by certain antineoplastic drugs using high-performance liquid chromatography : applications in occupational hygiene investigations in hospital environments, *Med. Lau.*, **90**, 572-583 (1990).
- 41) T.H. Connor, R.W. Anderson, P.J. Sessink, L. Broadfield, L.A. Power : Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **56**, 1427-1432 (1999).
- 42) G. Micoli, R. Turci, M. Arpellini, C. Minoia : Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection, *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, **750**, 25-32 (2001).
- 43) J. Vandenbroucke, H. Robays : How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, **6**, 146-152 (2001).
- 44) T.H. Connor, R.W. Anderson, P.J. Sessink, S.M. Spivey : Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **59**, 68-72 (2002).
- 45) G. Schmaus, R. Schierl, S. Funck : Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **59**, 956-961 (2002).
- 46) C. Wick, M.H. Slawson, J.A. Jorgenson ; L.S. Tyler : Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **60**, 2314-2320 (2003).
- 47) M. Zeedijk, B. Greijdenus, F.B. Steenstra, D.R.A. Uges : Monitoring exposure of cytotoxics on the hospital ward : measuring surface contamination of four different cytostatic drugs from one wipe sample, *EJHP-S (Science)*, **11**, 18-22 (2005).
- 48) S. Crauste-Manciet, P.J.M. Sessink, S. Ferrari, J-Y. Jomier, D. Brossard : Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators, *Ann. Occup. Hygiene.*, **49**, 619-628 (2005).

平成20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

委員長

(大)福井大学医学部附属病院薬剤部

渡辺 享平 Kyohei WATANABE

委員

名城大学薬学部医薬品情報学

後藤 伸之 Nobuyuki GOTO

(大)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

(大)北海道大学病院薬剤部

須田 範行 Noriyuki SUDA

東京女子医科大学東医療センター薬剤部

宮崎 靖則 Yasunori MIYAZAKI

聖路加国際病院薬剤部

渡部 一宏 Kazuhiro WATANABE

(大)福井大学医学部附属病院薬剤部

政田 幹夫 Mikio MASADA

公立甲賀病院薬剤部

山川 雅之 Masayuki YAMAKAWA

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、会員諸氏の意見を集約して市販化に結びつ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トを目的に活動している。以下に平成20年度に行った事業について報告する。

センチネルリンパ節生検用色素製剤の使用・調製実態調査

本委員会では、平成18年度より外科治療時に実施されるセンチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy：以下、SLNB）に使用される色素製剤を調査対象薬剤として、平成19年度は「院内製剤の市販化を検討するための確認項目」に基づいてそのエビデンスの収集・評価を行った¹⁾。その結果、SLNB用色素製剤は現在、日本で医薬品として市販化されてない一方で、SLNBのエビデンスが国内外で蓄積され、早期乳がんの標準的診断法となりつつある実状から、本委員会の市販化要望製剤として正式に選定した。しかしながら、これまでSLNB用色素製剤の日本における全国規模での実態調査は実施されていなかった。そこで、本委員会では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1）、多くの施設で調製上の問題に加え、品質管理および経済性の問題点を抱えていた。本調査により、SLNB用色素製剤は74.6%の施設が市販化を要望しており、医療現場に必要な性の高い薬剤であることが明確となった（図2）。一方、日本乳癌学会保険診療委員会による全国アンケート調査においても、施設によって使用している色素製剤が異なることが報告されている²⁾。そこで、本委員会としてもパテントブルーのみを市販化する十分な根拠がない場合は、適応拡大も視野に入れた「色素製剤」として要望していく方針で検討を進めることとする。また、これまでの調査結果からSLNB用色素製剤における重度アレルギー反応など副作用の頻度が1%程度との報告もあり、診断薬の副作用として無視できない頻度であるため、注意喚起が必要と考えられる。

がん診療連携拠点病院など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

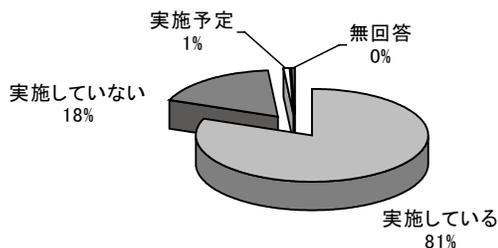


図1 SLNB実施施設の割合 (n=215)

表1 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

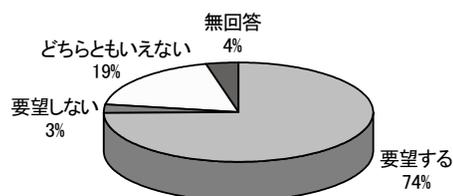


図2 SLNB用色素の市販化要望の有無 (n=215)

表2 製品化の要望が多い薬剤

製剤名	施設数	適応
ウリナスタチン膈坐剤	41	切迫早産
メトロニダゾール軟膏	26	がん性悪臭
大容量5-FU注射剤	24	大腸がん等のがん化学療法
ブロー氏点耳液	22	難治性の耳科化膿性疾患
パテントブルー液	15	センチネルリンパ節生検時の色素など
メチレンブルー液	15	メトヘモグロビン血症など
ピオクタニンブルー液	14	手術時の線引きなど

強い。そこで、抗がん剤のみならず薬剤・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および日本病院薬剤師会（以下、日病薬）会員が勤務する250床以上の施設（合計710施設）を対象に、市販化を望む規格や院内製剤に関するアンケート調査を実施した（回収率65%）。その結果、最も要望の多かった製剤はウリナスタチン膈坐剤であり、次いでメトロニダゾール軟膏、大容量5-FU注射剤、ブロー氏点耳液、パテントブルー液、メチレンブルー液、ピオクタニンブルー液の順であった（表2）。いずれも以前より広く調製されており、院内製剤においては「他施設で使用され、使用頻度が高く、大量に消費に消費されるもの」であり、すでに市販化されている薬剤に関しては「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高い製剤であることが明らかとなった。

製品化要望薬剤に関する検討

日病薬会員に対するアンケート調査の結果より、要望の高い薬剤を中心に、その市販化の要望が可能か否かについて検討を加えた。市販化の要望が最も多いウリナスタチン膈坐剤について調査したところ、過去に製薬企業が開発に着手していた。しかし、臨床第Ⅱ相試験で用量反応性を確認することができず、さらに、プラセボ対象比較試験の実施が困難となったため開発を断念していた。メトロニダゾール軟膏はすでに日本乳癌学会認定施設を対象に実態調査が行われており、「病院薬局製剤」に掲載されており、本委員会として「院内製剤の市販化を検討するための確認項目」を活用しながら詳細な文献調査に着手することとした。大容量5-FU注射剤はすべてがん診療連携拠点病院からの要望であった。現在の市販品は250mgアンプル製剤のみで、大腸がん用いるレジメンのFOLFOXやFOLFIRIでは通常10Aを越えることが多い。今回の調査では、1,000mgの大容量包装品の要望が24施設中16施設と最も多く、バイアル製剤を多くの施設が要望していた。アメリカやヨーロッパの諸外国ではすでに1,000mg以上のバイアル製剤が市販化されており、大容量のバイアル製剤へ変更することにより、作業の効率化だけでなく、調剤過誤および抗がん剤による調製者の被曝リスクを軽減させることができる。一方、抗がん剤の大容量規格注射剤については、平成17年に日病薬より厚生労働大臣および各製薬企業に対して要望書を提出しており³⁾、すでに市販化された製剤だけでなく、現在、安定性試験実施中の製剤もあることから、医療安全の観点からも早期申請・承認が望まれる。ブロー氏点耳液については、かつて日本薬局方にも収載されていたが、抗生剤の普及により使用頻度が一時減少していたものの、近年、抗生剤の乱用による耐性菌の難治性耳科化膿性疾患への有用性が報告され、連用しても耐性が生じないことから再びその使用が見直されている状況である。

がん性悪臭に対するメトロニダゾール軟膏に関する文献調査

今回実施したアンケート調査の結果（表2）、市販化

の要望が2番目に多かったメトロニダゾール軟膏について、その文献調査に着手した。メトロニダゾール軟膏が用いられるがん性悪臭とは、皮膚潰瘍を伴った進行がんの腫瘍部から放たれる強烈な悪臭のことである。悪臭の原因は、潰瘍部に嫌気性菌が感染すること、または、がん病巣の壊死過程における代謝産物により発生する脂肪酸類を中心とした腐敗臭と考えられている。この悪臭は患者の自尊心を低下させ、社会的孤立感を招く原因となり、家族や医療関係者とのコミュニケーションも煩わしくさせるなど、患者のQuality of Lifeを低下させてしまう原因ともなり得る。また、悪臭は患者自身だけではなく、周囲の患者や医師、看護師をはじめとする医療関係者にとっても深刻な問題である。こうしたがん性悪臭に対する治療法について、JMEDPlus、医学中央雑誌、MEDLINEなどの国内外のデータベースを用いて文献調査に着手した。今後はさらに文献調査を進めて、市販化要望製剤として選定可能か検討する予定である。

まとめ

平成20年度、本委員会はセンチネルリンパ節生検用色素製剤の使用調製実態調査を完了し、今後は、論文化した後に要望書を作成する方針とする。また、市販化要望製剤に関するアンケート調査結果から、新たに検討していく製剤としてメトロニダゾール軟膏を取り上げ、文献調査を進める。本委員会は、今後も医療現場からの要望に対してその市販化可能性を十分に検討しながら、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、医療に貢献すべく活動を展開していきたい。

引用文献

- 1) 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)。
- 2) 芳賀駿介，中村清吾：センチネルリンパ節生検の臨床確認試験に関するお知らせ，日本乳癌学会会報，**12** (4)，5 (2007)。
- 3) 日本病院薬剤師会：抗がん剤の大容量製品（注射剤）の早期製造についての要望書，日本病院薬剤師会雑誌，**41**，1461-1463 (2005)。