

る。この環境を利用し、世界最先端のガイドライン運用を実現することが望まれる。

参考文献

1. S. Sugiura, H. Nakanishi, M. Asano, T. Hashida, M. Tanimura, T. Hama, T. Nabeshima : Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2010 May 14.
2. 松本圭司, 内藤隆文, 堀 雄史, 鈴木直哉, 宮本康敬, 高科嘉章, 大西一功, 川上純一: 抗がん薬による院内での作業環境汚染と医療従事者の被曝の調査: ドキシルピシンを指標としたモニタリング法の確立, *YAKUGAKU ZASSHI*, **130**, 431-439 (2010).
3. S. Sugiura, M. Asano, K. Kinoshita, M. Tanimura, T. Nabeshima : Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan : a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2010 Feb 23.
4. 西垣玲奈, 紺野英里, 杉安美紀, 米村雅人, 大塚知信, 渡邊協孝, 軍司剛宏, 戸塚ゆ加里, 若林敬二, 遠藤一司, 山本弘史: 抗がん薬による被曝防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, **46**, 113-117 (2010).
5. Manabu Tanimura, Kiyofumi Yamada, Shin-ichi Sugiura, Keiki Mori, Hiroaki Nagata, Kyoko Tadokoro, Tomohiro Miyake, Yoko Hamaguchi, P.J.M. Sessinb, Toshitaka Nabeshima : An Environmental and Biological Study of Occupational Exposure to Cyclophosphamide in the Pharmacy of a Japanese Community Hospital Designated for the Treatment of Cancer, *Journal of Health Science*, **55**, 750-756 (2009).
6. 杉浦伸一, 伊東亜紀雄, 谷村 学, 中西弘和, 濱 敏弘, 宮川真澄, 森 健司: 平成20年度学術委員会学術第3小委員会報告 無菌調製ガイドラインの配布と抗がん剤の調製に関するガイドライン策定 (抗がん剤の被曝回避に関する提言), *日本病院薬剤師会雑誌*, **45**, 1007-1011 (2009).
7. 望月千枝, 藤川郁世, 丁 元鎮, 吉田 仁: 抗がん剤調製用安全キャビネットの清拭用洗浄液の比較, *日本病院薬剤師会雑誌*, **44**, 601-604 (2008).

平成21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

榊原 則寛 Norihiro SAKAKIBARA

静岡県立大学薬学部臨床薬剤学

宮寄 靖則 Yasunori MIYAZAKI

昭和薬科大学医療薬学教育研究センター

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

近年、医療のニーズは多様化し、市販製剤だけでは十分に対応できない状況が少なくない。そのため、病院薬剤師が調製する院内製剤は、個々の患者に適切な薬物治療を行うために重要な役割を果たしてきた。学術委員会学術第4小委員会（以下、本委員会）では、こうした院内製剤をはじめ、市販製剤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る可能性のある薬剤などに関して、国内外の文献調査および我が国における大規模な使用（調製）実態調査を行い、その問題点を様々な

角度から検討している。さらに、市販化の必要性を明確にするだけでなく、製剤化に結びつけるための情報構築を行い、市販化を実現させるべく行政や製薬企業に働きかけを行ってきた。すなわち本委員会は、実地医療の要望を製剤化へと結びつける「創薬サポーター」と位置づけることができる。以下に、本委員会の平成21年度の活動について報告する。

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

平成18年度より、外科治療時に実施されるセンチネル

表1 学術第4小委員会にて検討した製剤

<p>市販化が実現された製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞がんの経皮的注入用無水エタノール注射剤(薬価収載) ・カテーテル凝固防止剤プレフィルドヘパリン生食液(薬価収載) ・ジゴキシン低用量製剤(0.125mg錠の薬価収載) ・ワーファリン多規格製剤(0.5mg, 2mg錠の薬価収載) ・プレドニゾン2.5mg錠(薬価収載) ・疥癬治療薬イベルメクチン経口剤(薬価収載) ・センチネルリンパ節生検用色素製剤(平成21年9月 効能効果追加承認) <p>市販化されていない製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メトヘモグロビン血症治療薬:メチレンブルー注射液 ・アムホテリシンBシロップ1回服用量製剤

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に選定し, 国内外のエビデンスの収集・評価および我が国における使用・調製実態調査を実施した。その結果, ①SLNB用色素製剤は現在日本で市販されていない, ②SLNBが早期乳がんの標準的診断法として確立している, ③我が国では既存の医薬品の適応外使用や院内製剤によってSLNB用色素製剤が供給されている, といった現状が明らかとなり, 関連学会だけでなく日本病院薬剤師会雑誌および学術論文として報告してきた^{1,2)}。一方, 本委員会活動と同時期に日本乳癌学会によるアンケート調査および臨床確認試験が実施され, これらの結果を受けてインドシアニングリーンおよびインジゴカルミンに関して, 平成21年4月にセンチネルリンパ節生検への適応追加の申請, 同年9月に効能効果が追加承認された。このセンチネルリンパ節生検用色素製剤が承認されたことにより, これまで本委員会で検討し, 製剤化が実現した薬剤は合計7剤となった(表1)。

がん性悪臭に対するメトロニダゾール外用剤に関する調査

メトロニダゾール(以下, MTZ)外用剤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発生する強烈な悪臭のことである。がん性悪臭の原因は, 主に潰瘍部における嫌気性菌感染であり, 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も関与していると考えられている。乳がんにおいては, 悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍は全体の約4%程度と言われている。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要因となるため, quality of life(以下, QOL)を著しく低下させる危険性があることに加え, 悪臭により患者とのコミュニケーションを煩わしくさせるため, 患者自身だけでなく家族や医療関係者にとっても非常に深刻な問題である。こうした状況に対して, 我が国には悪臭

を伴うがん性皮膚潰瘍に適応がある医療用医薬品が存在せず, 現状では嫌気性菌に抗菌スペクトルを有するMTZ外用剤を院内製剤として調製・使用されている。

一方, 本委員会の平成20年度の全国調査において, MTZ外用剤は市販化要望製剤の上位に位置づけられていた³⁾。そこで, 本委員会では平成21年度よりMTZ外用剤を正式な調査対象薬剤と選定し, 「院内製剤の市販化を検討するための確認項目」を活用して, 我が国でのMTZ外用剤の市販化必要性を評価する目的で文献調査を実施した。

1. 文献検索

国内文献はJMEDplusおよび医学中央雑誌Web版を用いて「悪臭」と「癌, がん, ガン」をキーワードに, 海外文献はPubMedを用いて悪臭を意味する「malodorous」と「skin care wound, infection, anaerobic, neoplasms, skin ulcer, odors, metronidazole」をキーワードとして1981~2008年の期間を対象に検索を行った。抽出された文献の表題および抄録から内容を吟味し, 最終的に国内文献63件, 海外文献19件, 計82件の文献が抽出できた。これらの報告を基に「院内製剤の市販化を検討するための確認項目」を用い, 検討を進めた。

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:

MTZ外用剤は病院薬局製剤第6版(薬事日報社)に収載されていた。

処方標準化の可能性および製剤量:

報告されているMTZ外用剤の規格はおおむね0.75~1%であり, 規格の標準化は可能と考えられた。確認可能な文献より1人あたりの1回使用量は平均71.8gで, 使用期間は平均3.09日であった(図1)。

代用可能な市販薬の有無:

悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍の原因となる嫌気性菌に対する抗菌薬として, クリンダマイシンのゲル製剤が市販化されている。ただし, その有効性についてMTZ外用剤と直接比較した文献は抽出されなかった。

項目2: 有効性および安全性

有効性および安全性に関するデータ:

国内文献において, 悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍にMTZ外用剤を用いたすべての症例において悪臭が消失したと報告されていた。海外文献において無作為化比較試験(以下, RCT)による文献が抽出され(表2), 治療効果の有用性が示されていた^{4,5)}。副作用は3例(皮膚の炎症)あったが, MTZ外用剤によるものではないと報告されていた。

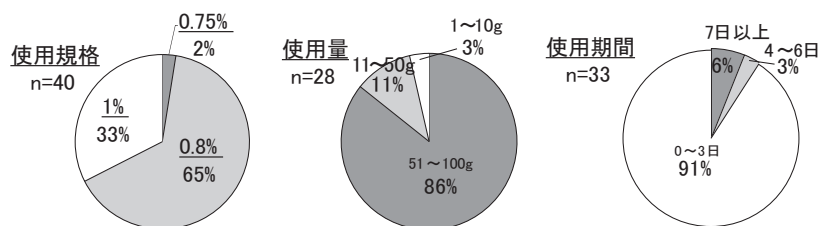


図1 使用症例における使用規格，使用量および使用期間

表2 海外におけるRCTの結果

研究	患者	評価方法	結果
Bale 2004 ³⁾	Metronidazole gel n=20	悪臭，痛み，漏出等のスケール	Day 3においてPlaceboと比較して有意な改善
	Placebo n=21		
Bower 1992 ⁴⁾	0.8% Metro-nidazole gel n=4	悪臭のスケール	Day 7においてPlaceboと比較して有意な改善
	Placebo n=5		

表3 米国におけるMTZ外用剤

商品名	企業名	財形	規格	価格 (\$/g)
Metrocream [®]	Galderma	cream	0.75% 45g	4.32
Metrogel [®]		gel	0.75% 45g	1.77
			1.00% 45g	3.42
			1.00% 60g	2.56
Metlotion [®]	lotion	0.75% 59mL	3.44 (\$/mL)	
generic drugs	—	—	0.75% 45g	1.57~1.62

表4 米国以外の諸外国におけるMTZ外用剤

商品名	企業名	国名	財形
Metrotop [®]	Mölnlycke Health Care	イギリス	gel
Anabact [®]	Cambridge Healthcare Supplies Ltd.		gel
Metrase [®]	Wolff	ドイツ	gel
Metrogel [®]	Galderma		gel
ROSICED [®]	Pierre Fabre Dermatologie		cream
Rosacreme [®]	Biorga	フランス	cream
Rosage [®]	Biorga		gel

適応疾患・患者など：

悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍は乳がん，鼻がん，咽頭がんなどで発症しており，乳がんにおける発生頻度は約4%との報告もある。

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：

MTZ外用剤の調製工程は，器具の洗浄→秤量→微粉末化・研和→分注→ラベリングの5工程と考えられ，調製コストは川寄らの報告⁵⁾に従って計算すると「約250円＋材料費＋容器費」となる。

安定性：

原末の安定性については，通常の室内温湿度，白色蛍光

灯下で90日までは安定と確認されている（フラジール[®]内服錠250mgインタビューフォーム）。

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
我が国では保険診療上，現在MTZはトリコモナス症およびヘリコバクター・ピロリ感染症に対する治療のみ保険適応

があり，悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍への適応はない。

海外でのMTZ外用剤の市販状況を表3，4に示す。米国をはじめ諸外国ではすでに市販化され使用されている製剤であり，イギリスで市販されているMetrotop[®]およびAnabact[®]は悪臭を伴う皮膚潰瘍に適応症を有していた。また，悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍に対してMTZ外用剤は，WHOや米国臨床腫瘍学会（ASCO）ガイドラインでも推奨されている。

項目5：行政通知が利用できる可能性の有無

全国の医療機関・研究機関でMTZ外用剤は用いられており，医師主導の治験が実施される可能性があると考えられた。MTZ外用剤は多くの諸外国で市販化されているため，「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（研第4号・医薬審第104号）を活用することで，その承認申請の資料や臨床試験の結果を利用し，臨床開発を省略できる可能性も示唆される。

項目6：社会薬学的関連

日本癌学会・日本癌治療学会・日本乳癌学会・日本産婦人科乳癌学会・日本乳癌検診学会・NPO法人乳房健康研究会のホームページには，MTZ外用剤の市販化，承認を働きかけるといった内容の記載は確認することができなかった（会員専用ページは除く）。

また，MTZ外用剤は多くの医療機関で院内製剤として悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍の治療，研究に使用されており，産学官連携プロジェクトになる可能性は十分にあると考えられる。

以上の調査結果より，悪臭を伴うがん性皮膚潰瘍に用いられるMTZ外用剤は市販化の必要性が高く，社会に供給されるべき製剤であると考えられた。今後は国内における大規模な実態調査が必要と思われる。

まとめ

本委員会が数年間かけて取り組んできたSLNB用色素製剤の市販化を達成したことは，平成21年度の大きな成果であり，今後は市販製剤の使用拡大および適正使用を推進していかなければならない。また，MTZ外用剤に

においても市販化の必要性が高い製剤であることを明らかにできたことから、平成22年度は日本病院薬剤師会会員の要望並びに使用調製実態に関するアンケート調査に着手することを計画している。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の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, 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, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 20-23 (2008).

- 2) 渡辺享平, 野村佳代ほか: センチネルリンパ節生検用色素製剤の市販化に向けた使用・調製実態調査, 医療薬学, **35**, 722-728 (2009).
- 3) 渡辺享平, 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, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 20-21 (2009).
- 4) S. Bale, N. Tebbie *et al.*: A topical metronidazole gel used to treat malodorous wounds, *Br. J. Nurs.*, **13**, 4-11 (2004).
- 5) M. Bower, R. Stein *et al.*: A double-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodorous fungating tumours, *Eur. J. Cancer*, **28A**, 888-889 (1992).
- 6) 川寄博文, 上米良晶子ほか: 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).

平成21年度学術委員会学術第5小委員会報告 ファーマシューティカルケアの 薬剤経済学的研究に関する検討

委員長

(大) 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

川上 純一 Junichi KAWAKAMI

委員

済生会横浜市東部病院薬剤センター

(大) 新潟大学歯学部総合病院薬剤部

国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部

赤瀬 朋秀 Tomohide AKASE

佐藤 博 Hiroshi SATO

林 昌洋 Masahiro HAYASHI

特別委員

大阪薬科大学薬学部臨床実践薬学

(大) 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学

(大) 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学

恩田 光子 Mitsuko ONDA

草間真紀子 Makiko KUSAMA

福田 敬 Takeshi FUKUDA

緒言

学術委員会学術第5小委員会(以下、本委員会)「ファーマシューティカルケアの薬剤経済学的研究に関する検討」では、日本におけるファーマシューティカルケアの現状とその薬剤経済学的な効果に関する検証を行うことを目的としている¹⁻⁵⁾。

本研究が必要とされる3つの要因として、EBMによる臨床疫学・医療経済学の発展、日本における医療界の経済・財政状況、薬剤師と薬剤師業務を取り巻く社会環境の急激な変化がある。平成21年度のトピックスとして、病院薬剤師業務に係る診療報酬の改定、社会保障制度や医師の偏在(不足)による医療機関の厳しい経営状況、チーム医療における協働やスキルミックスなどの議論が挙げられる。特にチーム医療については、平成22年3月

に厚生労働省「チーム医療の推進に関する検討会」が報告書を取りまとめている⁶⁾。そのなかで薬剤師については「医療技術の進展とともに薬物療法が高度化しており、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することが医療安全の確保の観点から非常に有益である」こと、「今後は平成24年度から新制度(薬学教育6年制)下で教育を受けた薬剤師が輩出されることを念頭に、医療現場(医師・薬剤師・患者等)における薬剤師の評価を確立する必要がある」ことなどが記されている。

以上の背景より、病院薬剤師が診療報酬や医療提供体制のなかで評価され、今後も担うべき役割や意義を明確化するためには、病院薬剤師による業務や活動全般(ファーマシューティカルケア)の重要性を示すエビデンスがより一層重要になる。