●原著

院内製剤（適応外使用医薬品）に関する実態調査 —肝細胞癌の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—

後藤伸之^{*1}, 佐藤和生^{*1}, 白波瀬正樹^{*1}, 八田壽夫^{*1},
政田幹夫^{*1}, 松葉和久^{*2}, 片桐義博^{*3}, 中野眞汎^{*4},
石本敬三^{*5}, 南 武夫^{*6}, 北澤式文^{*7}

A Drug Utilization Study on Off-Label Uses : Absolute Ethanol Injection Used to Percutaneous Ethanol Injection for Hepatocellular Carcinoma

Nobuyuki GOTO^{*1}, Kazuo SATO^{*1}, Masaki SHIRAHASE^{*1}, Hisao HATTA^{*1},
Mikio MASADA^{*1}, Kazuhisa MATSUBA^{*2}, Yoshihiro KATAGIRI^{*3}, Masahiro NAKANO^{*4},
Keizo ISHIMOTO^{*5}, Takeo MINAMI^{*6}, Shikifumi KITAZAWA^{*6}

^{*1} Department of Hospital Pharmacy, Fukui Medical School
23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-1193, Japan

^{*2} Hospital Pharmacy, Nagoya City University Hospital

^{*3} Department of Pharmacy, Gifu University Hospital

^{*4} Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

^{*5} Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital

^{*6} Department of Pharmacy, School of Medicine, Keio University

^{*7} Keio University

〈Abstract〉

Objective : Percutaneous ethanol injection (PEIT) for hepatocellular carcinoma is basic treatment of hepatocellular carcinoma. However, it is off-label uses to use ethanol for this treatment in the current state. Then, we executed the drug utilization study of Absolute ethanol injections at this time.

Methods : We executed the drug utilization study of Absolute ethanol injections at this time.

Results : The recovery of the questionnaire was high with 84.4% (151/179 medical institutions). The ethanol injections was made by 85% (129/151 facilities). Facilities where 100 or more ethanol injections was made annually were 76%. The raw material for making the ethanol injections was the reagent which was not the medicine in 44% of facilities. Information on safety and effectiveness concerning the ethanol injections was hardly offered from pharmacy. Finally, 96% (124/129 facilities) demanded marketing the ethanol injections.

Conclusion : We investigated the research report number by using "ICHUSHI" CD-ROM version (1988-1998) which was the medical literature data base. We were able to collect reports concerning PEIT of hepatocellular carcinoma of 636 reports. We were able to collect reports which used PEIT as a

注：本報告は，社団法人日本病院薬剤師会学術第4小委員「院内製剤に関する調査研究」（1996-1997）の活動報告の一部である。

^{*1} 福井医科大学医学部附属病院薬剤部 〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23

^{*2} 名古屋市立大学医学部附属病院薬剤部 ^{*3} 岐阜大学医学部附属病院薬剤部 ^{*4} 熊本大学医学部附属病院薬剤部 ^{*5} 山口大学医学部附属病院薬剤部 ^{*6} 慶應義塾大学医学部附属病院薬剤部 ^{*7} 慶應義塾大学

treatment method of hepatocellular carcinoma by as many as 636 reports. It has been understood that PEIT is enforced in Japan. Next, we reviewed the document and collected and evaluated information on effectiveness and safety concerning the ethanol injections used for PEIT. The treatment object, the usage, and the dosage have been decided at the relating academic meeting. Moreover, there was a report concerning a lot of effectiveness and safety in the PEIT treatment method of hepatocellular carcinoma. The ethanol injections used for PEIT is one of the medicines where information and scientific evidence concerning effectiveness and safety are accumulated. Moreover, a large amount of ethanol injections are nationally made in the pharmacy in the hospital. However, it has been proved that there are a lot of problems about the making. The ethanol injections is the medicine which should be supplied and made by the pharmaceutical company.

Key words : hepatocellular carcinoma, ethanol injection, questionnaire, drug utilization, off-label uses

目 的

現代医療にとって医薬品は欠くことのできない利器であり、製薬企業は数多くの有用な医薬品を提供している。しかし、多岐にわたる臨床のすべてのニーズに応える品目が供給されているわけではない。①有用性はあっても企業採算に合わない薬剤、②貯蔵寿命の短い不安定な薬剤、③先端的な医療に用いる治療上不可欠な特殊薬剤等、医薬品産業と医療現場ニーズとのギャップを埋めているのが病院薬剤師の学識・技能の結集の産物である院内製剤であり、多種にわたり全国の医療機関で製剤され臨床に供されている。院内製剤は元来、市販されていないが患者の治療上不可欠な薬剤を院内において調製するものである^{1,2)}。しかし、これは、医薬品の適応外使用にあたるものもある。そこで、医療現場における調製・使用実態調査を実施したので報告する。

方 法

調査薬剤：肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法³⁾ (percutaneous ethanol injection therapy : PEIT と略) に用いる無水エタノール注射剤(手技は診療報酬で点数化されているが、用いる無水エタノール注射剤は医薬品としての承認を受けていない)。

調査期間：1996年9月の1ヵ月間とした。

調査方法：全国大学病院ならびに国立病院(臨床研修指定病院のみ)合計179施設の薬剤部にアンケート用紙(図1)を郵送した。ただし、今回

の調査は、薬剤部において無水エタノール注射剤の使用目的を限定するのが困難な施設があることを考慮し、PEITのみに限定せず無水エタノール注射剤の調製状況ならびに市販化の要望を調査した。

結 果

今回のアンケート調査結果を表1に示した。回収率は84.4%(151/179施設)と高く、非常に関心が高い問題であると思われた。院内製剤として無水エタノール注射剤を85%(129/151施設)の施設で調製していた。その無水エタノール注射剤の規格としては、10 ml (29%)と5 ml (25%)が多く全体の半数以上を占め、容器は64%がアンプルを使用し、32%がバイアルを使用していた。無水エタノール注射剤の年間調製本数が100本を超える施設が76%であり、500本を超える施設も26施設あり、1000本以上の調製を行っている施設も4施設あった(表1-1)。全施設合計の年間調製本数は42,586本で、総調製量は無水エタノール注射剤として342,052 mlであった。無水エタノール注射剤の提供診療科は、PEITへの使用が考えられる消化器内科に対しては97/129施設で提供されていた。また、関連する消化器外科、放射線科を含めるとほとんどの施設で無水エタノール注射剤はPEITに対し提供されていると考えられる。

次に、無水エタノール注射剤の調製工程についての質問では、調製場所は、63%(81/129施設)の施設が無菌室内のクリーンベンチで調製していたが、注射剤の調製場所として課題がある製剤室

アンケート用紙

2 無水（純）エタノール注射剤の調製工程について

2.1 調製を行う場所（環境）はどちらですか？

- ☐ 無菌室内クリーンベンチ
☐ 無菌室
☐ 調剤室内クリーンベンチ
☐ その他（ ）

2.2 具体的な調製過程について教えてください

原料	☐ 局方薬品 ☐ 試薬特級 ☐ 試薬 ☐ その他（ ）
↓	（メーカー名）
↓	
ろ過	☐ 実施している ☐ 実施していない
↓	実施している場合ろ材（ ）孔径（ ）
↓	メーカー名（ ）
↓	
充填、密封	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）
↓	容器の遮光の有無 ☐ 遮光 ☐ 透明
↓	
減菌	☐ 減菌している ☐ 無菌操作
↓	減菌している場合 ☐ 高圧蒸気滅菌（ ）℃ min（ ）
↓	☐ その他の滅菌法（ ）
↓	
製剤試験	☐ 実施している ☐ 実施していない
↓	実施している場合 ☐ 不溶性異物検査 ☐ 不溶性異物検査
↓	☐ 熱原性物質試験 ☐ 熱原性物質試験
↓	☐ 無菌試験 ☐ 無菌試験
↓	☐ 密閉試験 ☐ 密閉試験
↓	☐ その他（ ）
表示包装	☐ 表示している ☐ 表示していない
↓	表示している項目 ☐ 製剤名 ☐ 製造年月日
↓	☐ ロット番号 ☐ 内容量（規格）
↓	☐ 有効期限または使用期限
↓	☐ その他（ ）

貴施設名 病院

☐ にレ点をご記入いただきますようお願いいたします。

1 無水（純）エタノール注射液の使用状況について

1.1 院内製剤として無水（純）エタノール注射液を調製されていますか？

☐ はい ☐ いいえ

1.2 無水（純）エタノール注射液の規格は何mlのものを調製されていますか？

規格	容器	遮光の有無
☐ 1ml	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）	☐ 遮光 ☐ 透明
☐ 2ml	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）	☐ 遮光 ☐ 透明
☐ 5ml	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）	☐ 遮光 ☐ 透明
☐ 10ml	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）	☐ 遮光 ☐ 透明
☐ 20ml	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）	☐ 遮光 ☐ 透明
☐ その他（ ml）	☐ アンンプル ☐ バイアル ☐ その他（ ）	☐ 遮光 ☐ 透明

1.3 一年間にどれぐらいの量（本数）を調製されていますか？

mlを約	本
mlを約	本
mlを約	本

1.4 どちらの診療科に提供されていますか？

- （わかる範囲で使用目的を教えてください）
☐ 消化器内科（使用目的）
☐ 消化器外科（使用目的）
☐ 歯科口腔外科（使用目的）
☐ 泌尿器科（使用目的）
☐ 産婦人科（含ペインクリニック）（使用目的）
☐ 眼科（使用目的）
☐ その他（ ）（使用目的）

アンケート用紙

- 2.3 有効期限又は使用期限を表示している場合、その理由は何ですか？
設定理由 ()
- 2.4 そのほか調製過程において、各施設で実施されている上記以外の試験、作業等ございましたら教えてください
()
- 2.5 1 回調製過程（調製準備から表示包装まで）に要する時間およびそれに係る人数について教えてください

約	本	所要時間	約	時間
調製する薬剤師		年目	年目	人
		年目	年目	人

- 2.6 製剤記録は作成されていますか？
☐作成している ☐作成していない
- 2.7 払い出し記録は作成されていますか？
☐作成している ☐作成していない

3 無水（純）エタノール注射液に関するその他の情報について

- 3.1 診療科に提供する際、その製剤に関する情報をどの様にされていますか？
☐品質等製剤に関する情報を提供
☐副作用など臨床報告に関する情報を提供
☐その他 ()
☐特にしていない
- 3.2 有効性、安全性の評價についてどのようにされていますか？
☐臨床使用成績報告書の提出を医師に依頼
☐診療科と共同研究を実施
☐その他 ()
☐特にしていない

アンケート用紙

- 3.3 無水（純）エタノール注射液の市販化についてはどのようにお考えですか？
☐望む ☐望まない ☐その他 ()

- 3.4 その他何かご意見がございましたらお書きください

御協力ありがとうございました
返信封筒にて9月30日迄にお送りいただきます様お願いいたします

表 1 アンケート調査結果

1-1 無水エタノール注射剤の年間の調製本数		1-2 無水エタノール注射剤に実施している製剤試験	
調製本数	施設数	製剤試験項目	施設数
1～100	32	異物	52
101～200	25	異物, 密閉	51
201～300	21	異物, 無菌, 密閉	5
301～400	13	異物, 発熱	1
401～500	12	密閉	1
501 以上	26	無菌	1

1-3 無水エタノール注射剤に関する医薬品情報について		1-5 無水エタノール注射剤の市販化への要望理由	
情報提供	施設数	理由	施設数
特に行っていない	104	品質管理（安全性を含む）が十分でない	47
品質等製剤に関する情報を提供	15	手間がかかる	41
副作用など臨床報告に関する情報提供	1	使用頻度（量）が高い	23
品質, 副作用	1	治療上必要である	21
その他	8	PL 法上問題がある	19
		コストがかかる	11
		他院から問い合わせが多い	9
		手技が保険で認められている	8
		製造上危険である	4
		その他	11

1-4 無水エタノール注射剤の有効性, 安全性の評価実施について	
有効性, 安全性の評価	施設数
特にしていない	106
臨床使用成績報告書の依頼	9
その他	14

のクリーンベンチで 32% (41/129 施設) が調製していた。

調製に用いる原料は, 44%の施設が医薬品でない試薬類を原料として用いていた。医薬品として望まれている製剤試験（異物, 無菌, 密閉, 発熱性物質試験）のうち, いずれかを実施しているのは 111/129 施設であった。その内訳は, 異物試験のみ 47% (52/111 施設), 異物, 密閉のみ 46% (51/111 施設) であった (表 1-2)。

医薬品として必要とされる安全性および有効性に関する情報は, 薬剤部から診療科にはほとんど提供されていなかった。また, 有効性, 安全性などに関する臨床評価についても, 薬剤部ではほとんど把握していなかった (表 1-3, 1-4)。

最後に, 無水エタノール注射剤の市販化への要望について質問したところ, 無水エタノール注射剤の市販化への要望は高く, 89% (135/151 施設) の施設が要望していた。とくに, 無水エタノール調製実施施設では 96% (124/129 施設) が要望していた。その, 要望理由としては, 院内製剤では, 安全性を含む品質管理が十分できないこと, 手間がかかることなどをあげていた (表 1-5)。

考 察

今回の結果より, 肝細胞癌の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は, 全国で大量に院内製剤として調製されているものである。しかし, その調製については多くの課題があ

図 2 肝細胞癌に対する PEIT 療法関連報告数の推移

ることが今回の実態調査から判明した。このような課題を解決するためにも、早急に薬事法の承認・許可を受け市販品として供給されるべきである。

また、我々は本アンケート調査を実施するにあたり、わが国における肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法の現状把握を行うために医学文献データベース「医学中央雑誌」CD-ROM 版 (1988～1998 年) を用い研究報告を抽出し、さらにそれらの報告の引用文献を収集したところ、636 報もの研究報告を収集できた。その報告数は年々増加し会議録は 1993 年に、論文は 1995 年にピークに達したが、その後も論文、学会報告ともに年間 30 報程度の報告がなされ、現在の医療で認知されていると考えられる (ただし、この調査は、1998 年 12 月現在で行ったため 1998 年の報告はさらに増加すると考えられる)。また、その報告は 42 都道府県にまたがり全国で PEIT が施行されていた。さらに、海外 5 カ国 (イタリア、アメリカ、スペイン、台湾、フランス) から報告があった。地域別に

みると関東地方が最も多かったが、人口比から考察すると九州地方が多く、肝細胞癌の罹患状況と同様の西高東低の傾向であった (図 2, 3)。

次に、文献調査で収集できた報告の中で比較的多数例を対象としている施設の臨床成績ならびに日本肝癌研究会による第 12 回全国原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾を併せて総合的に文献のレビューを試みた結果を下記に示す。ただし、同一施設での報告では最新の報告を対象にした。

1. 治療対象

腫瘍因子：一般的に PEIT 単独の適応症例は、腫瘍径 3 cm 以下、3 病変以内とする報告が多いが、広くその有用性を検討するためとくに制限していない報告もあった。

肝予備能：いずれの報告もコントロール不能な腹水症例、高度黄疸症、著明な出血傾向のある症例など重篤な肝不全を合併している症例は除外していた。

2. 用法・用量

1 腫瘍に対し、1 回 2～6 ml を 2～6 回程度注入

図 3 地域別の肝細胞癌に対する PEIT 療法関連報告数

表 2 PEIT の抗腫瘍効果, 壊死効果, 生存率

報告者	抗腫瘍効果, 壊死効果		方法			
江原ら ⁶⁾	138 病巣/143 病巣 (97.9%) に完全壊死所見		造影 CT			
椎名ら ⁵⁾	76 例/86 例 (88.4%) の腫瘍濃染の消失		血管造影			
椎名ら ⁵⁾	16 病変/23 病変 (69.6%) 完全壊死		病理組織			

報告者	対象症例数	3 年生存率	5 年生存率	7 年生存率	10 年生存率
江原ら ⁶⁾	179	65.1%	44.9%		
椎名ら ⁵⁾	226	70%	44%	37%	23%
谷川ら ⁷⁾	349	73.5%	47%	27%	
竜ら ⁸⁾	98 (CIST 1)	86.5%	48.6%		
	134 (CIST 2)	64.8%	43.1%		
上所ら ⁹⁾	19	65%	65%		
Livraghi ら ¹⁰⁾	246	66%	40%		

していた。しかし、椎名らにより、腫瘍径より総エタノール注入量を算出する方法も考案されている⁵⁾。

3. 有効性 (表 2)⁵⁻¹⁰⁾

抗腫瘍効果, 壊死効果: 70~98%と高い抗腫瘍効果もしくは壊死効果が報告されている。

生存率: 腫瘍径 3 cm 以下, 3 個以内の症例における生存率は, 3 年生存率で 65~87%で, 5 年生存率でも 40~65%と良好であった。また, 複数の報告においてもほぼ同様の成績を報告しており安定した治療法であると考えられるが, 科学的根拠(エビデンス)として最も信頼できる無作為化比較試

表 3 再発率

報告者	対象	対象症例数	1 年再発率	3 年再発率	5 年再発率
江原ら ⁵⁾	腫瘍径 3 cm 以下, 3 個以内	179	25.8%	60.5%	84.8%
椎名ら ⁶⁾	全病変	327	27%	63%	76.0%
谷川ら ⁷⁾	腫瘍径 3 cm 以下	217	14.7%	53%	87.5%
池田 ¹¹⁾	全病変	70	31.8%	50.3%	87.5%

再発率 (PEIT と肝切除との比較)

報告者 (対象)	処置	対象症例数	1 年再発率	2 年再発率	3 年再発率
江原ら ¹²⁾ (腫瘍径 3 cm 以下)	PEIT	85	31%	58%	63%
	肝切除	41	約 25%	約 50%	約 60%

験の報告は我々の文献調査した範囲では見当たらなかった。

有効率：日本肝癌研究会による第 12 回全国原発性肝癌追跡調査報告(1992 年 1 月 1 日～1993 年 12 月 31 日の 2 年間, 649 施設)によれば, PEIT は肝細胞癌の 19.3% (2,318 例) に施行され全体の有効率は著効 (CR) 40.8%, 有効 (PR) 25.9% と報告されている⁴⁾。

4. 再発率 (表 3)^{5-7,11,12)}

肝細胞癌の治療では, 治療後に肝内非治癒部からの再発が高率にみられ, 根治性が乏しいことが大きな特徴であるとされている。PEIT における再発率も高い (1 年再発率: 15～32%, 3 年再発率: 50～63%, 5 年再発率: 76～88%)。しかし, この高頻度の再発は, PEIT 自体の問題でなく, PEIT 後の肝内非治癒部再発と, 腫瘍径 3 cm 以下の肝細胞癌に対する切除術後の残肝再発の出現率 (Kaplan-Meier 法) は, 調査された 3 年間ににおいて有意差がなく同様に高頻度で再発が報告されており¹²⁾, 肝細胞癌自体がもつ性質によるものと考えられている。

5. 副作用^{5-7,10,13,14)}

PEIT は, 肝切除と比較して, 患者に対する侵襲が少ないのが特徴である。頻度が高い副作用は, 発熱 (49.2%) と疼痛 (11.7%) で一過性であると報告されている。重篤な副作用には, 肝梗塞, 腹腔内出血が報告されている。また, PEIT に関する副作用症例報告も多数あり安全性に関する情報量が多い治療法である。

6. 他療法との生存率, 医療経済の比較 (表 4)^{7,8,15,16)}

肝切除術と比較して, PEIT は 5 年生存率ならびに 96 ヶ月の生存率に有意差はなく, 小細胞癌に対する有用な治療法の 1 つであると考えられるが, 我々の文献調査した範囲では無作為化比較試験の報告は見当たらなかった。診療報酬上でみると, 社会保険・老人保険診療報酬医科点数表の解釈 (平成 10 年 4 月版) によれば, 肝癌等に対しエタノールを局所注入した場合に 1,000 点算定する。ただし, 当該手技に伴って実施される超音波検査, 画像診断の費用は所定の点数に含まれる (平成 6 年 3.16 保険発)。それに対し, 肝臓の部分切除は 16,700 点とされており, 医療費の面からみてもコストパフォーマンスの高い治療法と考えられる。

Kotoh ら¹⁶⁾は, わが国における PEIT と肝切除との治療法の医療経済的比較を報告し, PEIT は, 平均入院期間および平均医療費ともに肝切除より少なく医療経済的にも有用であることを報告している。また, Livraghi ら¹⁰⁾は, イタリアにおける PEIT (約\$1,000) と肝移植 (約\$125,000) ならびに肝切除 (約\$30,000) との治療法の医療経済的比較を報告し, 平均医療費で PEIT は肝切除の約 30 分の 1 であるとしている。

日本における年間の平均患者数は, 約 20,000 人と考えられているので, その医療経済に与える影響は大きい。

7. PEIT に必要な装置および器具

PEIT に必要な装置および器具は, 1) 超音波

表 4 他療法との生存率, 医療経済の比較

報告者	施設	対象	結果
竜ら ⁸⁾	対癌 10 ヶ年総合 戦略プロジェクト研究	腫瘍径 1~3 cm, 3 個以内の症例	肝切除 (n=422, 60%) と PEIT (n=98, 48.6%) で 5 年生存率に有意差なし
谷川ら ⁷⁾	久留米医科大学 (第 2 内科)	腫瘍径 2 cm 以下	肝切除 (n=29), PEIT (n=28) で 96 ヶ月の生 存率 (Kaplan-Meier 法) に有意差なし
大久保ら ¹⁵⁾	愛媛大学医学部 (第 3 内科)	腫瘍径 3 cm, 腫瘍 個数 3 個以下	3 年生存率で手術群 59%, PEIT 63% で有意差 なし
入院期間と医療費 (日本) ¹⁶⁾		PEIT or PEIT+TAE	肝切除
平均入院期間		59±22.3 日	128.5±53.4 日
平均医療費 (入院)		716,889 円	2,981,640 円
平均医療費 (外来)		83,530 円	1,511,437 円

(TAE ; transcatheter arterial embolization 肝動脈塞栓療法)

装置および穿刺用器具, 2) 穿刺針 (22G, PTC 針, Majima needle), 3) 延長チューブ, 4) ディスポ注射器, 5) 局所麻酔剤, 6) 滅菌済み無水エタノール注射剤で安価で簡便な器具で施行できる方法であると報告されている¹⁷⁾. しかし, この使用するエタノールは注射剤としての承認がなく, 院内製剤にて対応しているのが現状であり, それ以外は市販されている.

8. PEIT におけるエタノールの薬効薬理¹⁰⁾

腫瘍細胞内でのエタノールの拡散により細胞質は即座に脱水し, その結果, 凝固壊死が起こり線維反応が起こる.

エタノールが血流へ侵入し, 内皮細胞壊死および血小板凝集が起こり, その結果細血管の塞栓が起こり腫瘍組織の虚血を招く.

9. PEIT におけるエタノールの体内動態¹⁸⁾

核医学的 (肝細胞癌内に注入されたエタノールと同時に混入された^{99m}TcO₄⁻を 800 μ Ci 注入し, 15 分おきに放射能をカウントし動態を検討. 1-compartment model にて解析) に動態を検討した報告では, エタノールの生体内半減期は 255±179 分 (mean±SD) であった.

10. PEIT の課題¹⁹⁾

1) PEIT は手技上, 体外超音波を用いるため体型や腫瘍の位置などによる超音波の死角が存在し, すべての腫瘍に対して治療を行うことができ

ない.

2) エタノールを注入した直後では, 病変部のアルコールの蒸散のため高エコーレベルを呈し, それより深部の病変の観察ができない.

3) 根治性の面から考えても手術療法における核出術以上の効果は期待できない.

4) PEIT による癌細胞の穿刺経路への播種の問題 (needle tract seeding)

PEIT は, その有用性と安全性に関する研究が進み, 現在肝細胞癌に対する治療としての位置付けが活発に議論されていた.

以上のように肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法は, 有用性と安全性に関する情報が数多く集積された薬剤ではある. しかし, 残念なことに現状において我々が文献調査した範囲では科学的根拠として最も信頼できる無作為化比較試験の報告は見当たらなかった. これは, PEIT の比較対象が, 肝切除術であるため無作為化はインフォームド Consent 等の問題があり, 現実的には実施が難しいと思われる. しかし, 行政と十分な協議を行い薬事法の承認・許可に必要な科学的根拠となる比較試験の実施が望まれる.

院内製剤は, 診療報酬の面からみても経済性のあるものではない. しかし, 患者個々の疾病・症状の程度によって市販品にない院内製剤を使用す

ることにより治療効果が上がれば、それは、医療経済をマクロにみた場合その意義はきわめて高いといえよう。もし、不採算性や認知されていないことを理由に各医療機関が院内製剤を中止したら、医療の遂行に支障をきたすばかりでなく、医療の進歩を阻害する結果を招くことは明らかである。病院薬剤師と院内製剤は切り離せない重要な関係にあり、過去において、院内製剤に端を発した薬価収載医薬品も数多くあり、院内製剤は病院薬剤師固有の業務である。しかしながら、院内製剤の調製にあたっては、製造指針に基づき有効性および安全性の品質の確かなものを提供するため、設備の改善・充実、体制の整備、製剤技術、品質保証の向上に努めることが重要であり、医療施設内で十分な協力体制を整え遂行されるべきである。患者の利益からみると、院内製剤で供給されている限り限られた施設のみでしかその恩恵を受けることができず、患者の利益、医療の進歩の妨げになりかねない。そこで、我々病院薬剤師は、院内製剤を調製し使用するにあたっては単に調製依頼に基づく製剤調製のみにとどまらず、医師等医療従事者とともに薬学的管理の実施を行い、たとえば院内製剤の医薬品情報提供あるいは臨床使用成績調査を遂行しその臨床評価を行い科学的根拠を作成し、院内製剤の市販品への転化を要望するための基礎資料を整えることも重要な任務である。

平成8年度厚生省特定疾患調査研究班の研究課題「特定疾患に係わる医薬品の適応外使用に関する研究報告書調査研究」において、適応外使用を実施するうえで医師と患者が良好な関係の中で治療に専念できるようガイドラインを制定するための基礎資料を得るとともに、現段階でのガイドラインが検討されている。また、難治疾患、希少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究も進行中であり、科学的根拠があったとされる適応や医薬品には、製薬企業が適応拡大や開発を行う際に一部承認事項の変更申請等を行う必要があると考えられる。

謝辞

最後に、本アンケート調査にご協力くださいました全国大学病院ならびに国立病院の薬剤部（科）の先生方ならび、ご助言をいただきました山口明夫教授を始めとする福井医科大学医学部第一外科学講座の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 田村善蔵. 平成2年度厚生行政科学研究報告書 保険医療における院内製剤の活用方策に関する研究. 1991.
- 2) 宮崎勝巳, 唯野貢司, 中村浩規ら. 院内製剤の品質保証に関する実態調査研究. 病院薬学 1992; **18**: S-9, 1993; **19**: S-12, 1994; **20**: S-36.
- 3) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄ら. 超音波映像下に経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 1983; **24**: 920.
- 4) 日本肝癌研究会, 編. 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告(京都), 1996.
- 5) 椎名秀一朗, 今村雅俊, 小尾俊太郎. 肝細胞癌に対する治療法の選択. 消化器外科 1996; **19**: 1137-41.
- 6) 江原正明, 北和彦, 福田浩之ら. 経皮的エタノール注入療法(PEI)の肝細胞癌に対する適応と治療成績. 腹部画像診断 1995; **15**: 139-44.
- 7) 谷川久一, 田中正俊. 肝細胞癌に対するエタノール注入療法. 消化器外科 1996; **19**: 1159-65.
- 8) 竜崇正, 島村善行, 河野至明ら. 小細胞癌の治療方針. 消化器外科 1995; **18**: 415-9.
- 9) 上所洋, 加茂悦爾, 深沢真吾ら. 当院における経皮的エタノール注入療法の検討. 山梨医学 1994; **22**: 136-9.
- 10) Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995; **197**: 101-8.
- 11) 池田健次. 肝細胞癌の予知・診断・治療集学的治療の考え方とノウハウ. メディカルレビュー, 67-83.
- 12) 江原正明, 北和彦, 大藤正雄. 経皮的エタノール注入療法(PEI)による小肝細胞癌の治療成績—長期予後および肝内非治療部再発などの問題点—. 肝臓 1990; **31**: 244-5.
- 13) 佐藤博道, 末宗康宏, 大西博ら. 肝腫瘍生検およびPEITの合併症. 肝腫瘍生検と画像, 第3巻. 国際医書出版, 1990: 159-65.
- 14) 山田俊彦, 阿部毅彦, 高木均ら. PEITによる合併症. 肝腫瘍生検と画像, 第3巻. 国際医書出版, 1990: 172-7.
- 15) 大久保啓二, 伊藤嘉信, 赤松興一ら. 肝癌に対するPEITの効果とその問題点. 岡山医誌 1992; **104**: 1001-2.
- 16) Kotoh K, Sasaki H, Sakamoto S, et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on

small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994 ; **89** : 194-8.

- 17) 真島康雄, 藤本隆史, 谷川久一. 肝癌に対するエタノール注入療法 (PEIT). *医薬ジャーナル* 1989 ; **25** : 2737-42.
- 18) 野ツ俣和夫, 清水元茂, 鶴浦雅志ら. 肝細胞癌に対する超音波ガイド下エタノール局所療法の検討. *日本消化器病学会雑誌* 1988 ; **85** : 2666-72.

- 19) 三木健司, 高山忠利, 幕内雅敏. 肝細胞癌に対する治療法の選択 (外科の立場から). *消化器外科* 1996 ; **19** : 1143-51.

〔 投稿 受 付 : 1999 年 1 月 18 日
第 2 稿 受 付 : 1999 年 4 月 15 日
掲 載 決 定 : 1999 年 4 月 26 日 〕