

 Showa Pharmaceutical University

第8回 浜松オンコロジーフォーラム

がん性皮膚潰瘍の悪臭に対する メトニダゾール外用製剤の工夫



2011年 4月23日 (土)
浜松 アクトシティ浜松 研修交流センター

昭和薬科大学 医療薬学教育研究センター
渡部 一宏



1

 Showa Pharmaceutical University

4年生 実務実習事前学習 (実習)



2



Showa Pharmaceutical University

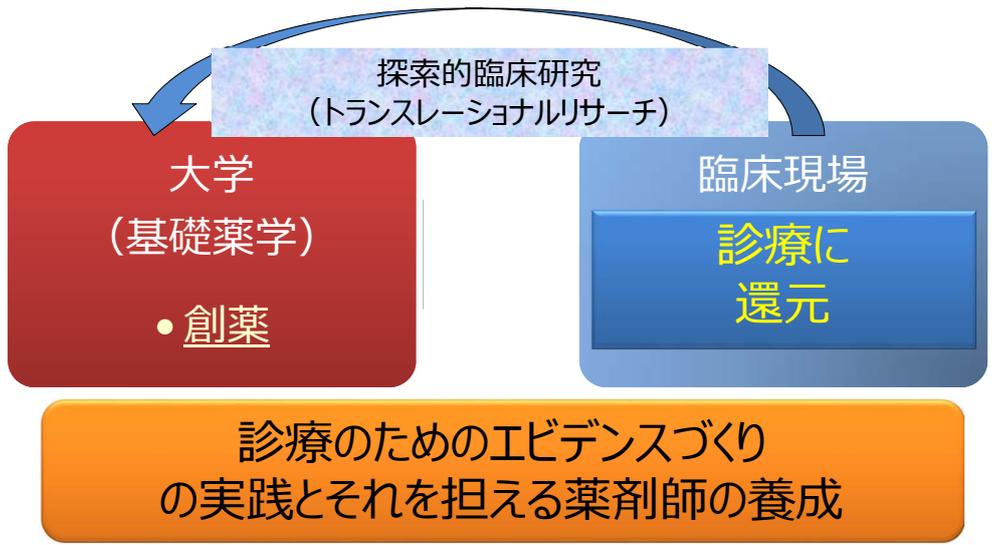


4年生 事前実習 新たな取り組み
フィジカルアセスメント実習

5

Showa Pharmaceutical University

日常診療のためのエビデンス づくり



探索的臨床研究
(トランスレーショナルリサーチ)

大学
(基礎薬学)
• 創薬

臨床現場
診療に
還元

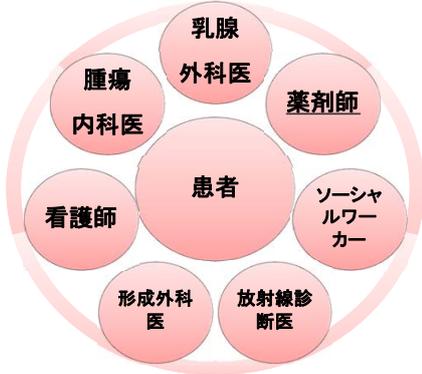
診療のためのエビデンスづくり
の実践とそれを担える薬剤師の養成

6

Showa Pharmaceutical University

聖路加国際病院の乳癌診療

聖路加国際病院プレストセンター 構成スタッフ




聖路加国際病院 プレストセンター
乳癌患者外来受診者数
1日平均 約140名 (2009年)

患者中心の
チーム医療

7

Showa Pharmaceutical University

がん性皮膚潰瘍

● 腫瘍の皮膚への浸潤や転移より起こる潰瘍病変

- 発生頻度 乳癌患者の約 4% (15,816例中646例) *

* 2005年日本乳癌学会 全国乳癌患者登録報告

癌性皮膚潰瘍の症状



- ◆ 炎症, 出血
- ◆ 痛み
- ◆ 滲出液
- ◆ 嫌気性菌による感染

↓

精神的苦痛

悪臭

8



転移・再発乳癌患者の治療目標 (PPP)

- **P**alliate symptoms : 症状緩和
- **P**revent symptoms : 症状発現予防
- **P**rolong survival : 延命

症状を緩和しつつ良好なQOLを保ちながらの延命

渡辺亨 乳癌の臨床 特別号2010



がん性皮膚潰瘍の治療目標 (OPBIP)

- **O** odour : 悪臭の軽減
- **P** ain : 痛みの軽減
- **B** leeding : 出血の軽減
- **I** tch : かゆみの軽減
- **P** sychosocial problems : 精神的苦痛の緩和

NHS Evidence - National Library of Guidelines 改変 <http://www.evidence.nhs.uk/>

10

Showa Pharmaceutical University

がん性皮膚潰瘍の悪臭

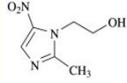
- 発生機序
 - 組織の壊死→酸素と栄養の遮断→菌の増殖
- 起因菌
 - 嫌気性菌：
 - バクテロイデス、クロストリジウム、フゾバクテリウムなど
 - 好気性菌：
 - 緑膿菌, クレブシエラ, プロテウスなど

11

Showa Pharmaceutical University

がん性皮膚潰瘍の悪臭に対する治療薬

- **メトロニダゾール (MTZ) 局所治療**
 - 嫌気性菌に抗菌スペクトルをもつ
 - 世界保健機構 (WHO) や英国NHSガイドライン, 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドラインで推奨*



本邦ではMTZ外用剤は未承認

↓

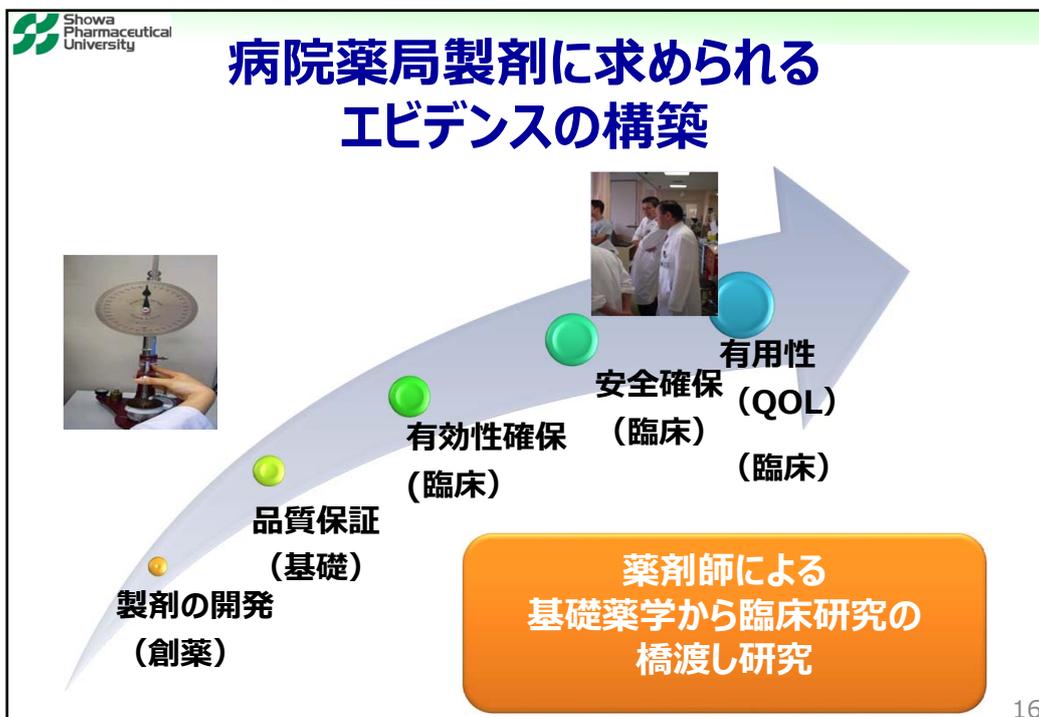
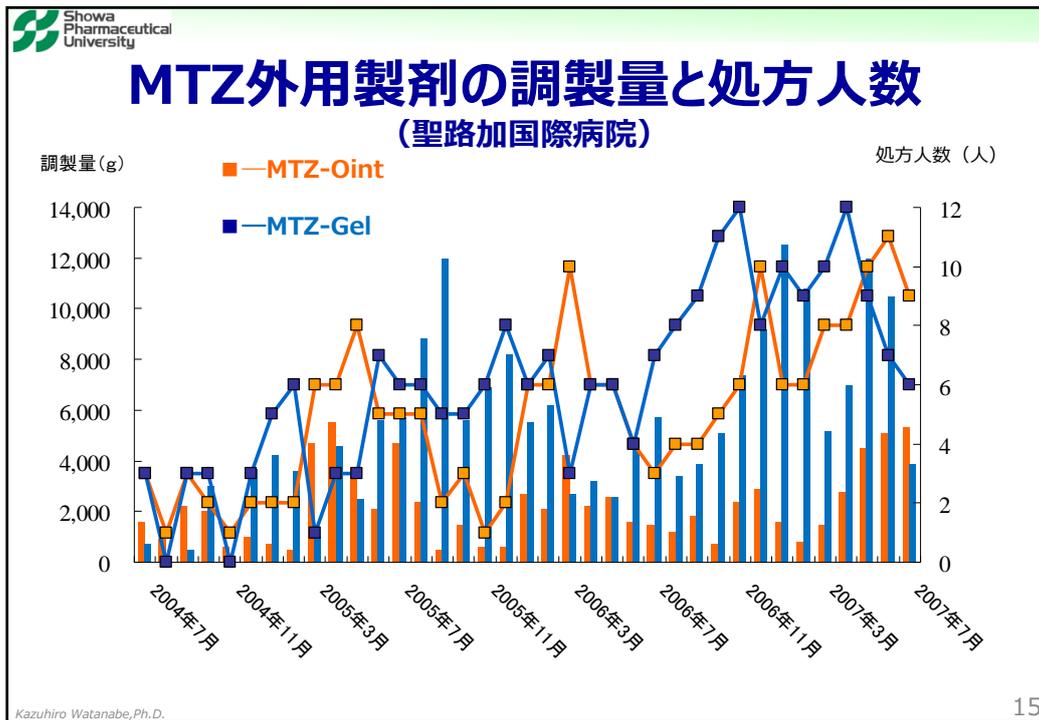
薬剤師が病院薬局製剤として調製

* The World Health Organization (WHO), Symptom relief in terminal illness., 1998
ASCO Curriculum : Optimizing Cancer Care- The Importance of Symptom Management, , 2001

12

			
<h2 style="color: blue;">MTZ外用製剤</h2>			
<p>● MTZ- 親水軟膏 (MTZ-Oint)</p> <p>Metronidazole 1g Propylene Glycol 3ml Hydrophilic Ointment 96g</p>		<p>● MTZ-カーボールゲル (MTZ-Gel)</p> <p>Metronidazole 0.8g Propylene Glycol 10ml Carbopol 934-P 0.88g Water 90ml 10% Sodium Hydroxide Sol. 2 ml</p>	
<p>● MTZ-マクロゴール (MTZ-Mac)</p> <p>Metronidazole 0.8g Polyethylene Glycol 30g</p>		<p>● MTZ- プラスチベース (MTZ-Pla)</p> <p>Metronidazole 1g Liquid Paraffin 3ml</p>	
<small>日本病院薬剤師会編, 病院薬局製剤【6版】(薬事日報社)</small>			
			13

			
<h2 style="color: blue;">2種類のMTZ外用製剤の特徴</h2>			
<p>MTZ-Oint</p> <p>親水軟膏 (乳剤基剤)</p> <p>白色、クリーム状</p> 	<p>基剤と外観</p>	<p>MTZ-Gel</p> <p>カーボール® (水溶性ゲル)</p> <p>無色透明、ゲル状</p> 	
<p>【皮膚潰瘍 初期】 発疹、炎症</p> 	<p>患部の状態</p>	<p>【皮膚潰瘍 進行・悪化期】 患部が拡大、自壊し、大量の滲出液</p> 	
<p>1日1~2回、3~5g/ 10cmX10cmを目安に、保護ガーゼに延ばし、塗布</p>			
			14




MTZ外用製剤の有用性の検討

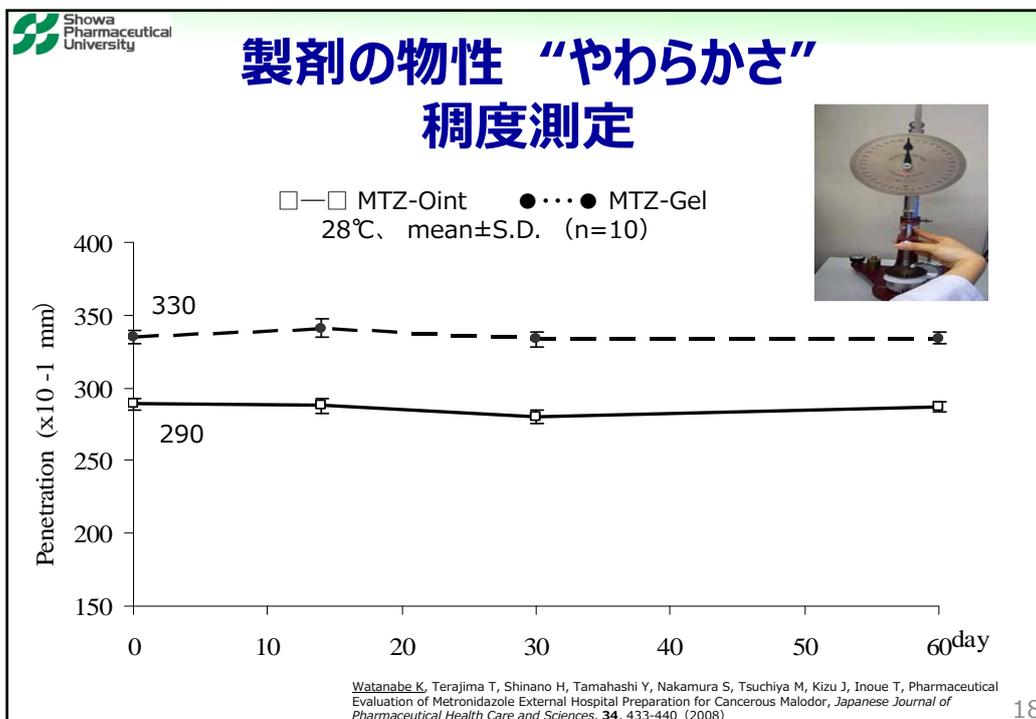
● 製剤学的評価

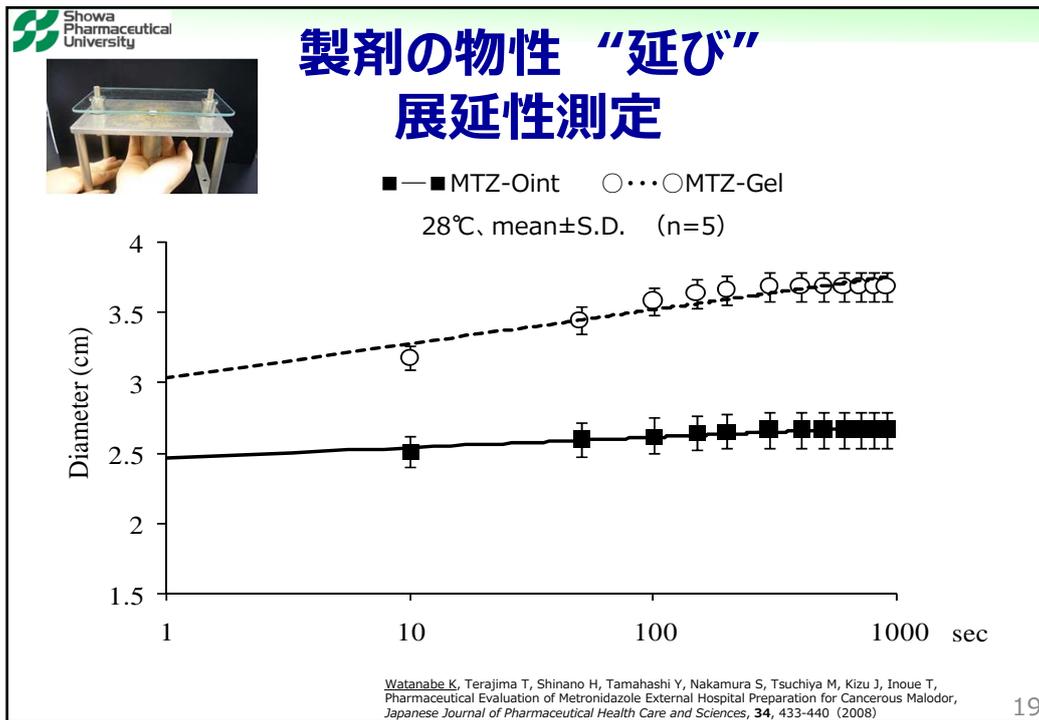
1. 製剤の物理化学的試験
 - 稠度：“やわらかさ” 展延性：“延び”
2. 製剤の安定性
 - 外観、製剤中のMTZの濃度の変化 HPLC
3. 製剤からの主成分の透過性
 - フランツ型拡散セル法による膜透過試験 (In vitro)

● 臨床評価

1. 有効性
2. 安全性
3. 使用感 使用時における問題点の抽出

17





Showa Pharmaceutical University

MTZ外用製剤 安定性試験

MTZ-Oint、MTZ-Gelを4°C、28°C、40°Cで保存し、調製直後から60日後まで調査

- 方法
- 外観の観察
- 製剤中のMTZ濃度を測定

MTZの濃度は、HPLC法を用い、内標準物質とのピーク面積比から算出

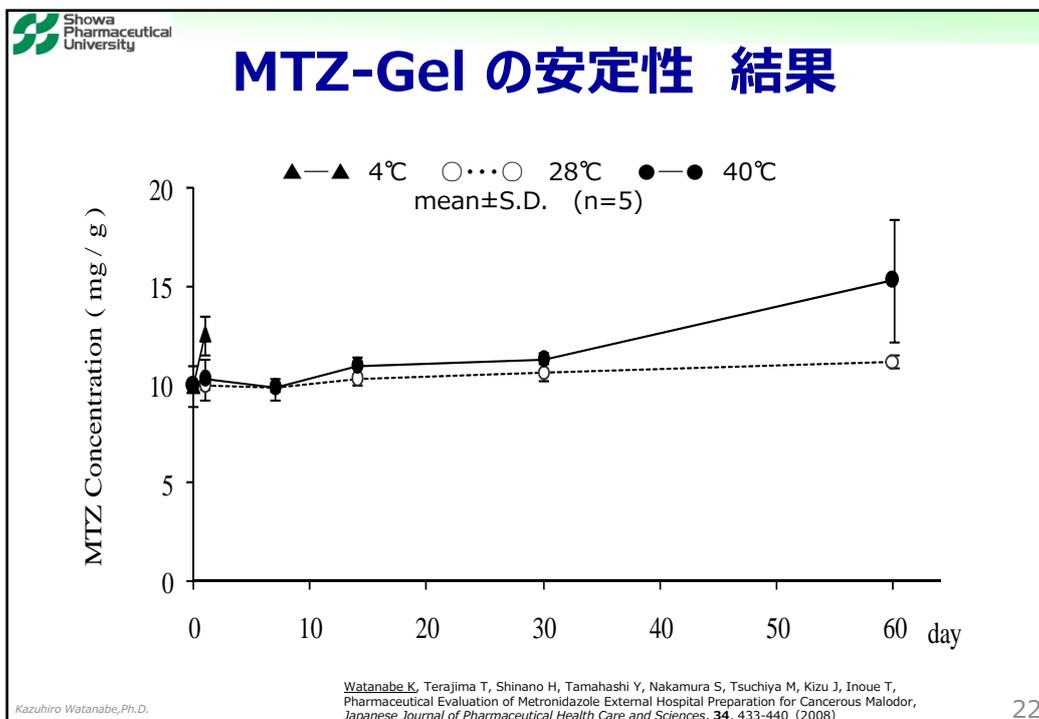
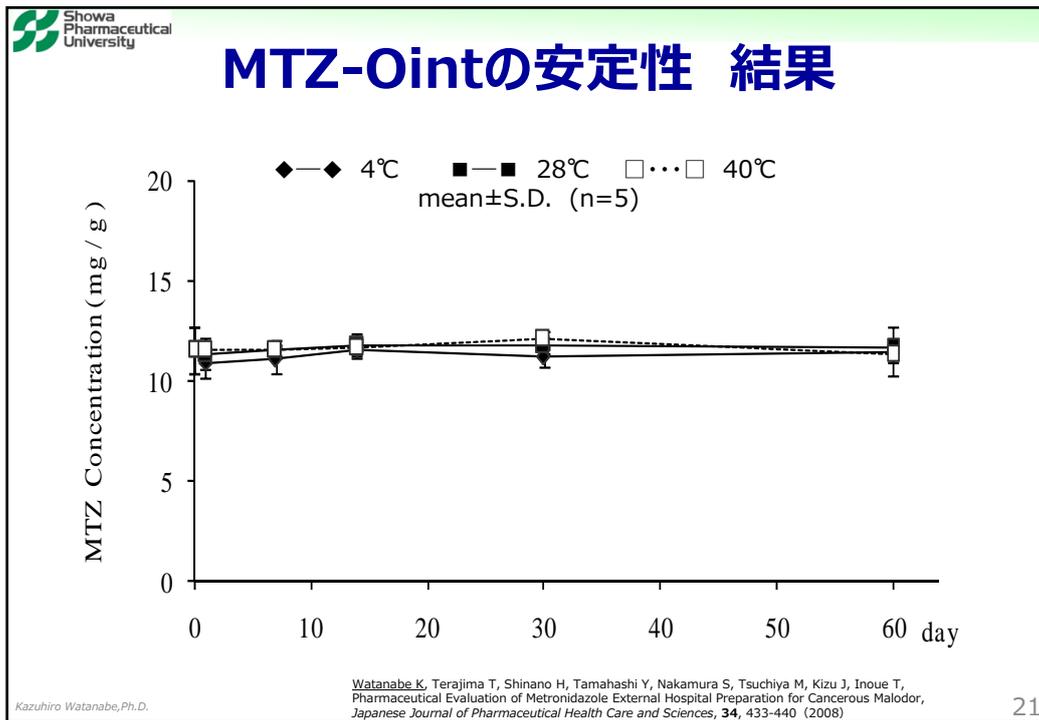
【HPLCの条件】

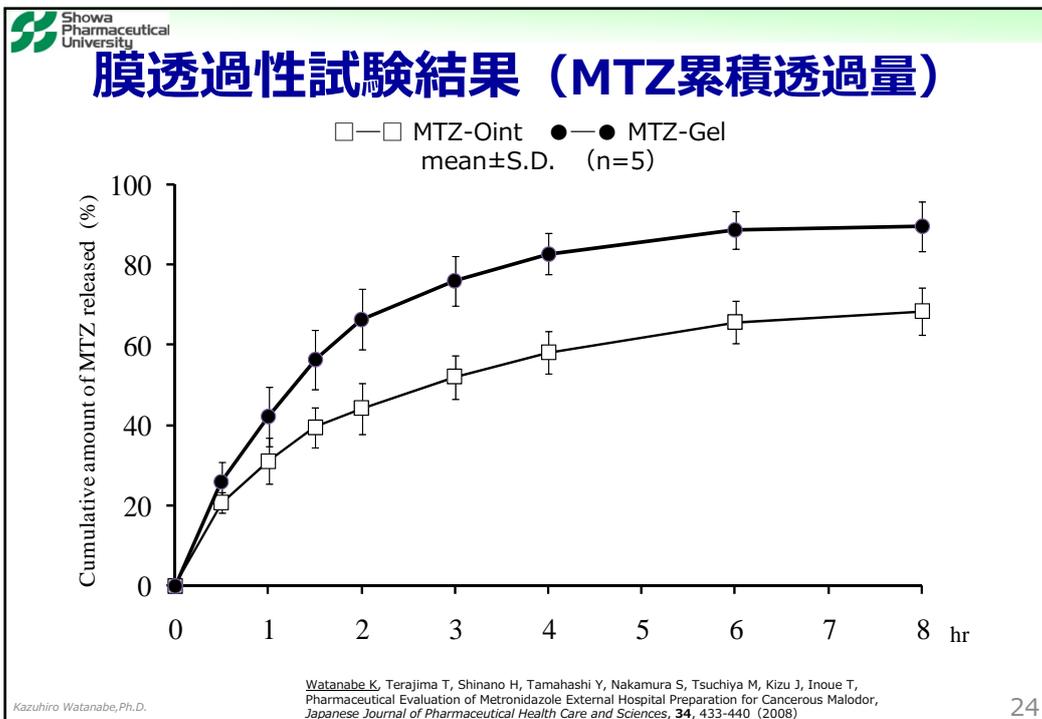
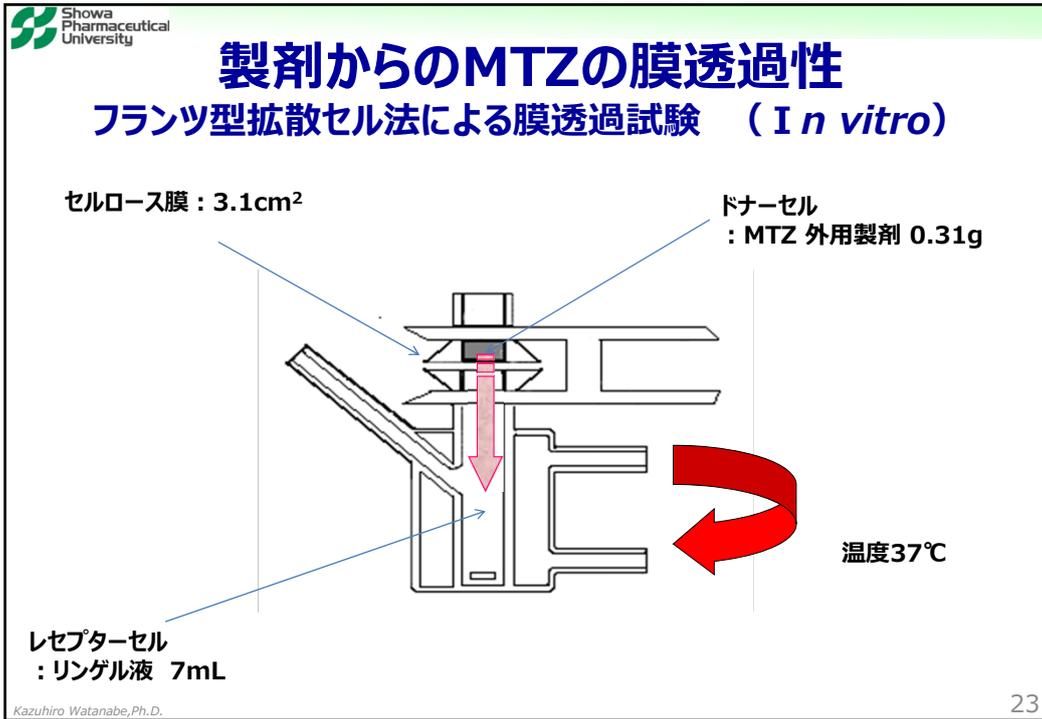
機器
 ポンプ：HITACHI L-7100、UV検出器：HITACHI L-7420、
 カラムオープン：Shimazu CTO-10AS、試料注入器：MICROLITER#705

分析条件
 カラム：TSKgel ODS-80™ (250mm×4.6mm i.d., 5μm, TOSOH)、
 移動相：10% acetonitrile in 0.1M KH₂PO₄ buffer(pH=4)、I.S.(内標準物質) ranitidine、流
 量：1.0mL/min、UV波長324 nm、カラム温度30°C、注入量：20μL

Kazuhiro Watanabe, Ph.D.

20







MTZ外用製剤の臨床研究

- **対象**
 - MTZ外用製剤が処方された 乳癌患者7名
- **臨床研究デザイン**
 - 観察研究（横断研究）
- **調査方法**
 - 自己記入式質問紙によるアンケート調査
- **調査項目**
 - 有効性：臭気改善 効果発現時期（日）
 - 改善あり（+）、どちらともいえない（±）、改善なし（-）
 - 安全性：刺激感、そう痒感の発現の有無
 - 使用感：官能試験

本研究は、聖路加国際病院研究審査委員会および共立薬科大学倫理委員会において承認を得て実施

25



患者背景

	年齢	患部の状態					MTZ外用製剤 の1日使用量
		腫瘤	潰瘍	大きさ (cm ²)	滲出液	出血	
MTZ -Oint (n=3)	60代	○	-	36~64	+	+	15 g/ 分3
	60代	○	-	発疹	-	-	15 g/ 分2
	70代	○	-	4~16	+	-	15 g/ 分2
MTZ -Gel (n=4)	30代	-	○	100>	+++	-	30 g/ 分2
	50代	○	○	16~36	++	-	7 g/ 分4
	60代	○	○	64~100	+	-	45 g/ 分2
	40代	-	○	100>	+++	+	60 g/ 分1

滲出液、出血の 評価：（+）少量、（++）中量、（+++）多量

26



有効性・安全性評価

	年齢	臭いの改善	痛みの改善	炎症の改善	効果発現時期	刺激感	そう痒感
MTZ -Oint (n=3)	60代	+	-	-	5-7日後	-	-
	60代	+	+	+	1-2日後	-	-
	70代	+	-	-	1-2日後	●	●
MTZ -Gel (n=4)	30代	+	-	-	5-7日後	-	-
	50代	+	-	-	3-5日後	●	-
	60代	+	-	+	5-7日後	-	-
	40代	±	±	±	/	-	-

【評価スケール】
 【臭い、痛み、炎症の改善】：-改善なし、±どちらともいえない、+改善あり
 【刺激感、そう痒感】：●発現あり、-なし

27



官能試験（使用感の評価）

- 調査方法
 - 自己記入式質問紙によるアンケート調査
- 調査項目とその評価
 - 下記の5項目
 - 1~5の5段階 評価

	非常に		どちらとも いえない		非常に	
固い	1	2	3	4	5	やわらかい
塗り揚げにくい	1	2	3	4	5	塗り揚げやすさ
べたつく	1	2	3	4	5	べたつかない
ざらつく	1	2	3	4	5	ざらつかない
不快	1	2	3	4	5	快い

- MTZ外用製剤に対する意見や問題点について（自由記載）

28

 製剤の使用感の評価 結果		
項目	MTZ-Oint (n=3)	MTZ-Gel (n=4)
1:固い⇔5:やわらかい	3.7±0.6	3.8±0.5
1:塗り拡げにくい⇔5:塗り拡げやすい	2.3±0.6	3.3±1.7
1:べたつく ⇔ 5:べたつかない	2.7±0.6	3.5±1.3
1:ざらつく ⇔ 5:ざらつかない	3.0±1.0	4.8±0.5
1:不快⇔5:快い	3.0±0.0	3.5±1.0

mean±S.D

患者からの意見や問題点	
MTZ-Oint 使用患者 (n=3)	MTZ-Gel 使用患者(n=4)
<ul style="list-style-type: none"> ・やわらかくてよい 1名 ・洗い流しづらい 2名 	<ul style="list-style-type: none"> ・やわらかくてよい 2名 ・患部が乾き保護ガーゼが貼りついて、 ガーゼが剥がれない 4名

29

 MTZ外用製剤の臨床研究 結果	
■ 有効性	
■ 臭気	<ul style="list-style-type: none"> • MTZ-Oint 患者： 効果あり 3/3例 (100%) MTZ-Gel 患者： 効果あり 3/4例 (75%)
■ 効果発現時期	両製剤とも使用開始後7日目までに
■ 安全性 (有害事象)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 両製剤とも 刺激・そう痒感は、ほとんど認められない
■ 使用感：官能試験	<ul style="list-style-type: none"> ■ 両製剤とも “やわらかく” “快い” ■ MTZ-Gelの問題点 創部と薬剤が付着し、保護ガーゼが剥離困難 → 二次的に 出血、炎症をもたらす
<small>H. Shinano, K. Watanabe, S. Nakamura, Y. Tamahashi, M. Tsuchiya, J. Kizu, T. Inoue, Clinical efficacy of the external preparation Metronidazole in the treatment of malodor associated with advanced and recurrent breast cancer, <i>Palliative Care Research</i>, 2, 227-231(2007)</small>	

30


新規MTZゲル (MTZ-SW・Gel) 製剤の開発
 疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Sangelose® : SW)
 保水性や保形性が高く、化粧品や医薬部外品で注目されているセルロース誘導体

種類	分子量	特徴
Sangelose® 60L	約40万	流動性の高いゲル
Sangelose® 90L	約80万	粘性の高いゲル

MTZ-SW・Gelの処方決定

患者にとって最も良いと考えられる処方を検討
 →Sangelose®60L : Sangelose®90L = 1 : 3

Rp. MTZ-SW・Gel

Metronidazole	0.8 g
Propylene Glycol	10 mL
Sangelose®60L	0.25 g
Sangelose®90L	0.75 g
Water	90 mL

・渡部一宏, 島本敏夫, 中村清吾, 浦松俊治, 岸広三, 榎松俊徳, 新池仁志, 疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いたがん性悪臭に対するメトロニダゾールゲル製剤の製剤学的評価, 日本緩和医療薬学会雑誌, 2,39-43 (2009)

31


MTZ-SW・Gel 稠度・展延性測定 (調製直後の製剤)

	MTZ-SW・Gel	MTZ-Gel
稠度 (10⁻¹mm)	> 400	330 28°C、mean、(n=10)

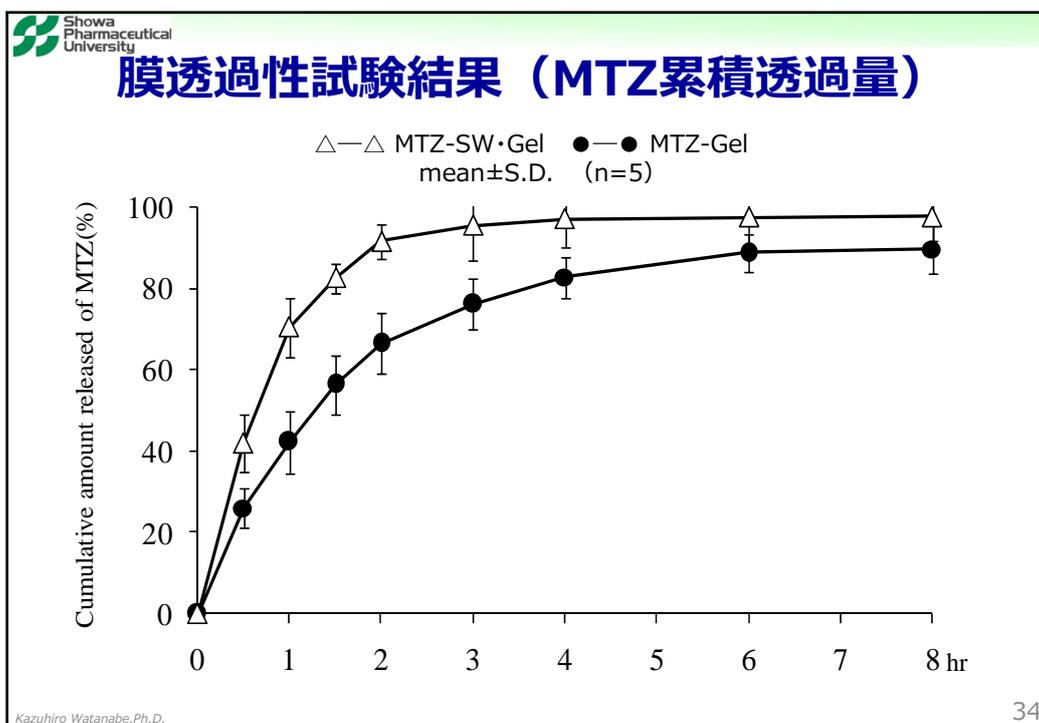
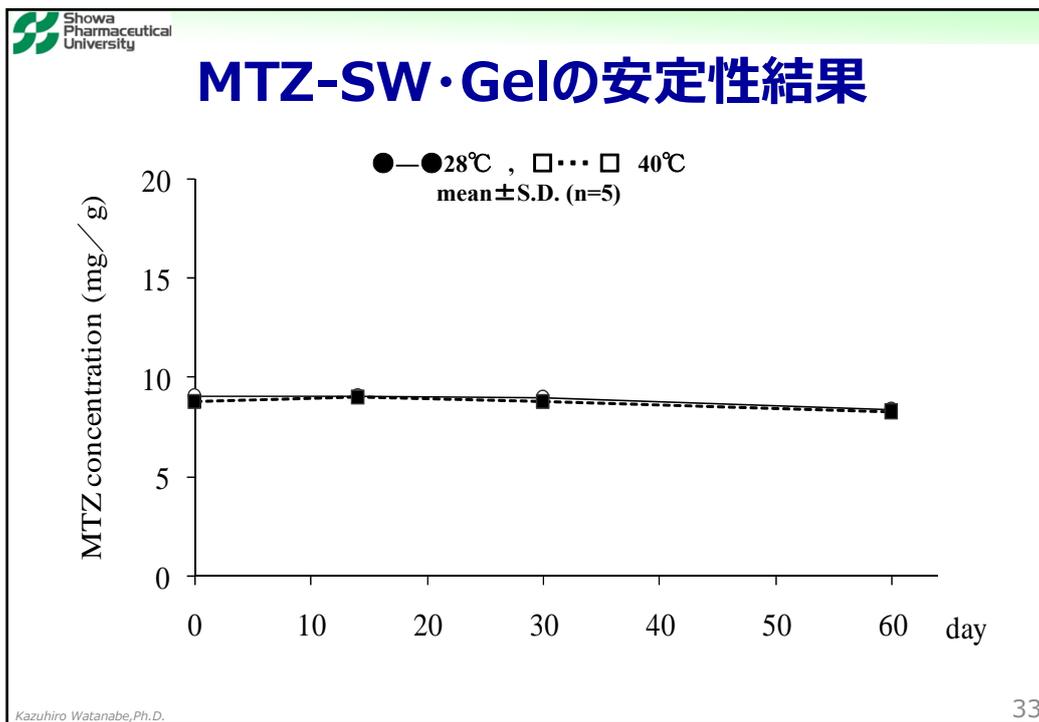
展延性

○—○ MTZ-SW・Gel ■···■ MTZ-Gel
 28°C、mean±S.D. (n=5)

Time (sec)	MTZ-SW・Gel Diameter (cm)	MTZ-Gel Diameter (cm)
1	3.0	3.0
10	3.8	3.2
100	4.2	3.5
1000	4.8	3.7

Kazuhiro Watanabe, Ph.D.

32





MTZ-SW・Gel製剤の臨床研究

- **対象**
 - MTZ-Gelが処方されている癌性皮膚潰瘍患者6名
- **臨床研究デザイン**
 - 非盲検 前後比較研究
- **調査方法**
 - MTZ-Gelから MTZ-SW・Gelに処方変更による比較
 - 自己記入式質問紙によるアンケート調査
 - * 臭気評価は自己評価および看護師による客観評価
- **調査項目**
 - 有効性：臭気
 - 安全性：刺激感、そう痒感の発現の有無
 - 使用感：官能試験

本研究は、聖路加国際病院研究審査委員会および共立薬科大学倫理委員会において承認を得て実施した

35



患者背景

患者 No	年齢	患部の状態					MTZ外用製剤の1日使用量
		腫瘍	潰瘍	大きさ (cm ²)	浸出液	出血	
1	50代	—	○	100>	+++	+++	40g/分2
2	40代	○	○	100>	+++	+	40g/分2
3	50代	○	○	4~16	+	+	30g/分2
4	40代	○	○	16~36	+	—	30g/分2
5	50代	○	○	100>	+++	+	40g/分2
6	50代	○	○	4<	+	—	20g/分2

滲出液、出血： (+) 少量、(++) 中量、(+++) 多量

36


MTZ-SW・Gelの使用感の評価

- 評価方法
 - 自己記入式質問紙によるアンケート調査
- 調査項目とその評価
 - 下記の9項目（4項目追加）
 - 0～6の7段階評価

	非常に	かなり	やや	どちらとも いえない	やや	かなり	非常に	
かたい	0	1	2	3	4	5	6	やわらかい
塗り拡げにくい	0	1	2	3	4	5	6	塗り広げやすい
べたつく	0	1	2	3	4	5	6	べたつかない
ざらつく	0	1	2	3	4	5	6	ざらつかない
乾く感じ	0	1	2	3	4	5	6	乾かない感じ
洗浄しにくい	0	1	2	3	4	5	6	洗浄しやすい
剥がしにくい	0	1	2	3	4	5	6	剥がしやすい
使用感が悪い	0	1	2	3	4	5	6	使用感が良い
不快	0	1	2	3	4	5	6	快い

- MTZ-SW・Gel製剤に対する意見や問題点について（自由記載）

37


MTZ-SW・Gelの臨床評価結果

患者 No	年齢	臭いの改善 (患者)		臭いの改善 (看護師)		痛み の改善		炎症 の改善		刺激感		そう痒感	
		MTZ- Gel	MTZ- SW・Gel	MTZ- Gel	MTZ- SW・Gel	MTZ- Gel	MTZ- SW・Gel	MTZ- Gel	MTZ- SW・Gel	MTZ- Gel	MTZ- SW・Gel	MTZ- Gel	MTZ- SW・Gel
1	50代	+	+	+	+	±	±	±	±	●	-	-	-
2	40代	+	±	++	++	+	+	±	±	●	-	-	-
3	50代	--	--	-	-	--	--	-	-	-	-	-	-
4	40代	++	++	++	++	-	-	+	++	●	-	●	-
5	50代	+	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6	50代	±	±	+	+	±	±	±	±	-	-	-	-

【臭い、痛み、炎症の改善】 -- : 全く改善ない、- : 改善ない、± : どちらともいえない、
 + : 改善ある、++ : 非常に改善ある
【刺激感、そう痒感】 ● : 発現ある、- : ない

38

Showa Pharmaceutical University

MTZ-SW・Gelの使用感の評価

mean±S.D. (n=6)

	MTZ-Gel	MTZ-SW・Gel	p Value
O: かたい⇔6: やわらかい	4.3±1.2	4.7±2.0	0.46
O: 塗り拵げにくい⇔6: 塗り拵げやすい	4.7±0.8	4.3±2.3	0.50
O: べたつく⇔6: べたつかない	5.3±0.5	5.5±0.6	0.31
O: ざらつく⇔6: ざらつかない	3.3±2.2	4.8±0.4	0.36
O: 乾く感じ⇔6: 乾かない感じ	1.2±0.4	4.0±1.3	0.004*
O: 洗拵しにくい⇔6: 洗拵しやすい	5.0±0.6	5.0±1.1	0.79
O: 剥拵し難い⇔6: 剥拵しやすい	2.8±2.4	5.2±0.4	0.06
O: 使用感が悪い⇔6: 使用感が良い	3.7±0.5	4.0±1.7	0.28
O: 不快⇔6: 快い	3.7±1.0	4.7±1.2	0.15

MTZ-SW・Gelに対する患者さんからの意見

・保護ガーゼが簡単に、は拵れるのがよい	3名
・柔らかく、肌拵りがよい	1名

39

Showa Pharmaceutical University

MTZ-SW・Gel製拵の臨床研究 結果

- 有効性 (臭気)
 - 患者による主観評価: 効果あり・不変 5/6例 (83%)
 - 看護師による客観評価: 効果不変 6/6例 (100%)
- 安全性 (有害事象)
 - 刺激感 (3→1例)、搔痒感 (1→0例)
- 使用感: 官能試験
 - “乾きにくさ”、“保護ガーゼが剥拵しやすさ”、“快い”
との評価

- 癌性悪臭に対する有効な製拵
- 患部と保護ガーゼの剥離できない問題点を克服した臨床上有用な製拵

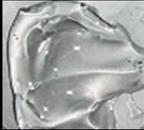
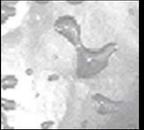
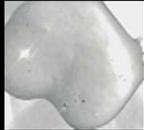
Watanabe K, Shinano H, Terajima T, Tamahashi Y, Tsuchiya M, Nakamura S, Kizu J, Inoue T, Pharmaceutical Evaluation of New Metronidazole Gel for Cancerous Skin Ulcer due to Advanced Breast Cancer, Japanese Journal of Breast Cancer, 23, 105-109 (2008)

40

Showa Pharmaceutical University

ゲルの保形性 基礎実験 評価

- 方法
 - MTZ-SW・Gel及びMTZ-Gelをパラフィルムに展延させ、1%アガロースゲルに貼付させ、室温で1時間放置後剥離し、パラフィルム上ゲルの状態を観察しゲルの形成の保形(崩壊)を観察

	0時間		1時間後
MTZ-Gel		⇒	
MTZ-SW・Gel		⇒	

- ✓ MTZ-Gel は、1時間後には液状化し ゲルは崩壊
- ✓ MTZ-SW・Gelは、1時間後にも ゲルが保形

41

Showa Pharmaceutical University

まとめ MTZ外用製剤有用性の評価

- 製剤学的評価
 - 製剤的な特徴や安定性などを検討結果、病変に応じた薬剤選択の指標や、保管方法に関する情報を構築
- 臨床評価
 - 従来MTZ外用製剤の有効性、安全性、使用感の確認
 - 従来MTZ-Gel製剤の使用感の欠点を克服した新規MTZ-Gel製剤の開発し、乳癌患者より評価を得た

日本病院薬剤師会学術第4委員会（院内製剤の市販化検討委員会）にて、市販化要望最優先製剤に指定

42



平成22年度日本病院薬剤師会 学術第IV委員会
**医療現場に必要な薬剤の
市販化に向けた調査・研究**

福井大学医学部附属病院薬剤部	渡辺享平
名城大学薬学部医薬品情報学研究室	後藤伸之
北海道大学病院薬剤部	榊原則寛
福井大学医学部附属病院薬剤部	政田幹夫
岐阜大学医学部附属病院薬剤部	松浦克彦
公立甲賀病院薬剤部	山川雅之
昭和薬科大学医療薬学教育研究センター	渡部一宏



【平成22年度活動報告】
**がん性悪臭に対する院内製剤の
使用・調製実態調査**

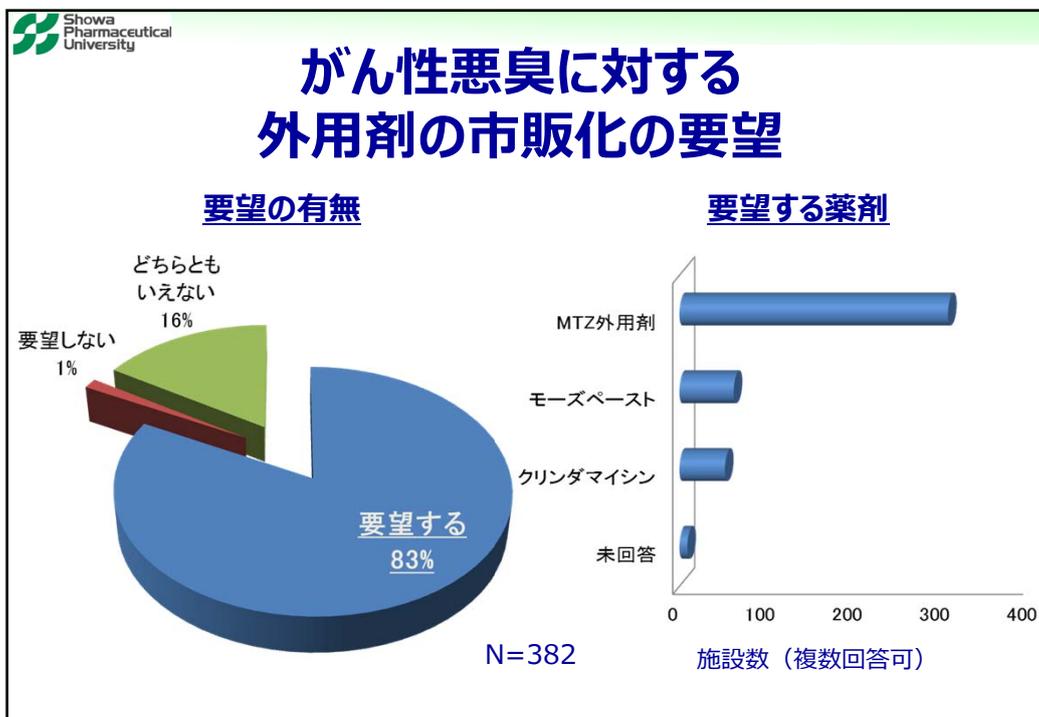
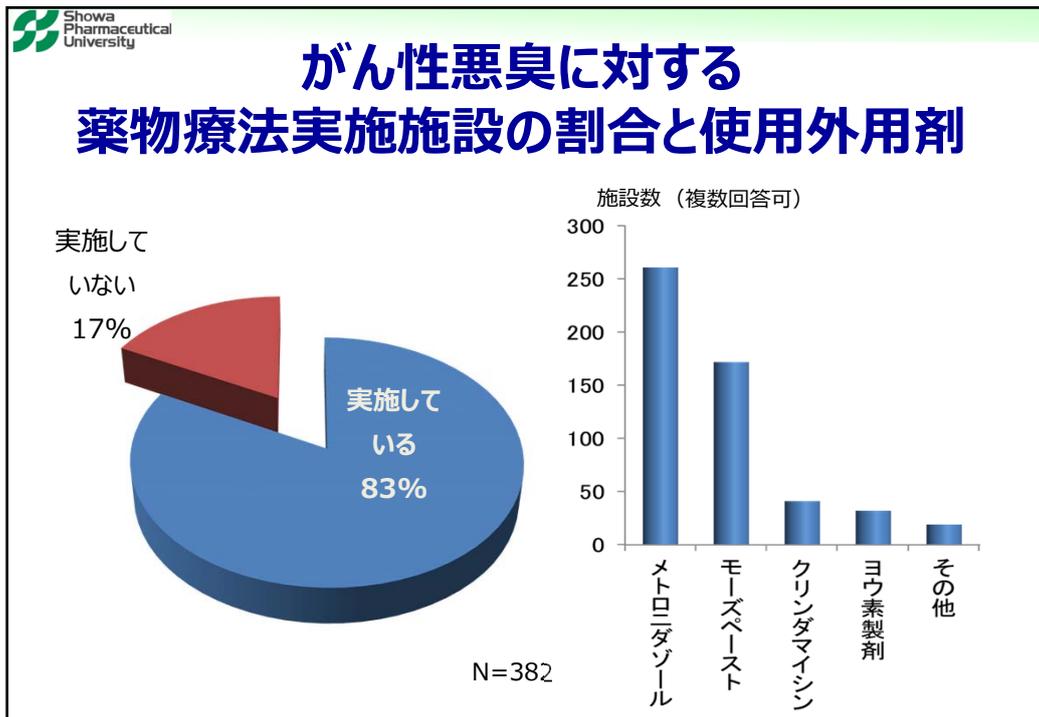
【目的】 がん性悪臭に対する院内製剤調製の実態および
市販化の必要性を明確にする

【対象】 がん診療連携拠点病院
緩和ケア病棟を有する病院
合計527施設（重複除く）

【調査期間】 2010年6月1日～7月15日

【調査方法】 郵送での紙媒体によるアンケート

回収率：72.5%（382/527施設）





MTZ外用製剤市販化にむけた最新情報



■ 厚生労働省パブリックコメント 平成22年12月13日
 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s0521-5.html>

企業に開発の要請を行った医薬品
 メトロニダゾール外用剤 (Metro®Gel (英国で承認))
 適応症「がん性悪臭の軽減」
 (ガルデルマ製薬)

47



対象論文

- K. Watanabe, M. Tsuchiya, H. Shinano, S. Nakamura, J. Kizu, T. Inoue, *Journal of Japanese society of Hospital Pharmacists*, **43**, 371-373 (2007)
- Watanabe K, Terajima T, Shinano H, Tamahashi Y, Nakamura S, Tsuchiya M, Kizu J, Inoue T, Pharmaceutical Evaluation of Metronidazole External Hospital Preparation for Cancerous Malodor, *Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, **34**, 433-440(2008)
- H. Shinano, K. Watanabe, S. Nakamura, Y. Tamahashi, M. Tsuchiya, J. Kizu, T. Inoue, Clinical efficacy of the external preparation Metronidazole in the treatment of malodor associated with advanced and recurrent breast cancer, *Palliative Care Research*, **2**, 227-231(2007)
- Watanabe K, Shinano H, Terajima T, Tamahashi Y, Tsuchiya M, Nakamura S, Kizu J, Inoue T, Pharmaceutical Evaluation of New Metronidazole Gel for Cancerous Skin Ulcer due to Advanced Breast Cancer. *Japanese Journal of Breast Cancer*, **23**, 105-109(2008)

48