

【短 報】

製薬会社を対象とした抗菌薬皮内反応に関する実態調査

堀 誠治¹⁾・山川 佳洋²⁾・前澤佳代子²⁾・寺島 朝子²⁾・吉田 正樹¹⁾・木津 純子²⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御部*²⁾ 慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

(平成 23 年 9 月 5 日受付・平成 25 年 4 月 1 日受理)

2003 年には、注射用抗菌薬によるアナフィラキシーを予知するための皮内反応は有用性に乏しく中止の提言がなされている。しかし、現在まで皮内反应用液が供給されてきた。今回は、注射用抗菌薬皮内反應用液を製造している企業 38 社に対してアンケート調査を行い、その実態と問題点を検討した。32 社より回答が得られた (回収率 91%)。皮内反應用液の製造されている製剤数は 2009 年では 93 製剤であったが、その出荷量は 163 万個に減少した。皮内反應用液を製造している理由としては、“医療施設の要求があるから”が、回答のあった 29 社中 28 社を占めていた。抗菌薬のアレルギー反応を予知するための方法に関する企業への問い合わせでは、検査用液の調製法、プリックテストの方法、関連学会・厚生労働省などからの情報に関する問い合わせが多いことが明らかとなった。以上から、アナフィラキシーを予知する目的の皮内反応を中止し、医療現場で抗菌薬療法を円滑に進めるには、医療現場と製薬企業の情報の共有と実践が重要であることが示唆された。

Key words: drug allergy, intracutaneous reaction test, questionnaire survey

本邦において、注射用抗菌薬の添付文書には、「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」あるいは「事前に皮内反応を実施すること」と記載され、アナフィラキシーショックの予知目的に皮内反応の実施が推奨され、抗菌薬製造・販売会社が皮内反應用液を無償で提供されていた。しかしながら、2003 年 8 月、日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応特別作業部会より、アナフィラキシー予知を目的とした注射用抗菌薬の皮内反応は有用性が示されず、可及的速やかに中止するよう提言がなされた¹⁾。さらに、この提言を受け、2004 年 9 月、厚生労働省より添付文書における“使用上の注意”が改訂され、皮膚反応、皮内反応の実施に関する記載が削除され、既往等について十分な問診を行うこと、ショック等に対する救急処置の準備をしておくこと、投与開始から投与終了まで十分な観察を行うこと、が記載されるにいたった²⁾。さらに、医薬品医療機器総合機構は、2004 年以降、製造販売業者から報告されたショック等の副作用報告状況などについて調査を行い、2009 年 12 月その検討結果が報告された³⁾。すなわち、皮内反応の推奨を中止した対応については見直す必要がないと判断され、注射用抗菌薬の使用に際して、添付文書および (社) 日本化学療法学会が作成した「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策のガイドライン (2004 年版)」⁴⁾に従い、十分な問診、早期発見および早期治療への準備を徹底するこ

ととされた。しかし、今日まで注射用抗菌薬の皮内反應用液は、医療施設に届けられてきた。今回、抗菌薬皮内反應用液を製造・販売している製薬会社にアンケート用紙を送付し、皮内反應用液の保有・供給実態を把握するとともに、今後の皮内反應用液供給停止およびその後の方向性などについて検討した。2010 年 3 月、日本医薬情報センター医療用・一般用医薬品集 2010 検食用 CD-ROM より注射用抗菌薬皮内反應用液の添付文書を検索し、製造販売している製薬会社 35 社宛に書き込み式アンケート (貼付資料参照) を郵送し回答を依頼した。

32 社から回答が得られた (回収率 91%)。2004 年度には、皮内反應用液は、先発品 (brand-name drugs) 35 製剤、後発品 (generic drugs) 42 製剤の計 77 製剤で製造され、出荷量 (number of shipments) は合計 685 万個であった。2009 年度には、皮内反應用液を有する抗菌薬の製剤数は 93 製剤と増加したが、出荷量は 163 万個に減少した。新規に製造開始された製剤は 28 製剤であり、製造中止された製剤は 12 製剤であった (Table 1)。皮内反應用液を製造している理由 (回答 29 社; 複数回答可) としては、“医療施設の要求があるから (request from clinical facilities)” 28 社、“先発品に皮内反應用液が存在するから (presence of materials for intracutaneous reaction test of brand-name drugs)” 2 社、“皮内反応中止の方向性が明確でないから (unclear direction for discontinuance of

製薬会社への注射用抗菌薬皮内反応液に関するアンケート

※該当する()に○印、[]内に数字、{ }に適当な言葉をご記入下さい。

1. 貴社製造・販売の抗菌薬のうち、皮内反応液を製造している製剤を全て教えて下さい。また、2009年度における皮内反応液出荷量と2004年度当時の出荷量を教えてください。

① 製造している皮内反応液 ② 平成21年度出荷量 ③ 平成16年度出荷量

{ } []個 []個

{ } []個 []個

2. 皮内反応液を製造している理由について教えてください(複数回答可)。

() アレルギー反応を予測するのに皮内反応は有用であるから

() アレルギー歴のある患者には皮内反応が必要だから

() 医療現場の要求があるから

() やめる理由が無いから

() その他{ }

3. 製造中止したものがあれば、その理由について教えてください(複数回答可)。

() アレルギー反応を予測するのに皮内反応の有用性は低いから

() 皮内反応の実施の記載が添付文書から削除されたから

() 医療現場からの要求がなくなったから

() 製造を続ける必要が無いから

() コストがかかるから

() その他{ }

4. 医療現場に皮内反応液を届ける方法について教えてください(複数回答可)。

() 医療現場からの要求に応じて施設の担当MRが届ける

() 定期的に医療現場にMRが届ける

() 医療現場からの要求に応じて卸(MS)が届ける

() 定期的に医療現場にMSが届ける

() その他{ }

5. 抗菌薬のアレルギー反応を予知するための方法について、医療施設から問い合わせを受けたことがありますか?

() はい → その内容は? (複数回答可)

() 厚生労働省からの情報 () 関連学会からの情報

() 貴社からの情報 () 皮内反応の方法

() ブリックテストの方法 () 検査用液の調製法

() その他{ }

() いいえ

6. 皮内反応液の今後の方向性について教えてください(複数回答可)。

① 製造を中止する予定はありますか?

() あり () できれば中止したい () ない () 不明

② 製造について、今後どのようにしたらいいとお考えですか(複数回答可)。

() 今のままでいい

() 製薬会社全体で製造中止の方向にする

() 関連学会などが皮内反応の中止の方向性を明確にする

() 医療現場における皮内反応中止の方向性を徹底する

() その他{ }

7. 注射用抗菌薬の皮内反応に関するご意見があればお書きください。

{ }

ご協力本当にありがとうございました。

貼付資料. 製薬会社への注射用抗菌薬皮内反応液に関するアンケート

intracutaneous reaction test)” 1社であった(Fig. 1)。一方、皮内反応液の製造を中止した理由(回答8社:複数回答)としては、“アレルギー反応を予測するのに皮内反

応の有用性は低いから” 6社, “厚生労働省および関連学会からの通知・報告があったから” 2社, “製造を続ける必要がないから” 2社, “皮内反応の実施の記載が添付文

Table 1. The production volume and shipments of intracutaneous reaction test materials in 2004 and 2009

	2004		Status of the production of materials		2009	
			Beginning of production	Discontinued		
	Number of drug products	Number of shipments (unit: 10,000)	Number of drug products	Number of drug products	Number of drug products	Number of shipments (unit: 10,000)
Brand-name drugs	35	583	2	1	36	114
Generic drugs	42	102	26	11	57	49
Total	77	685	28	12	93	163

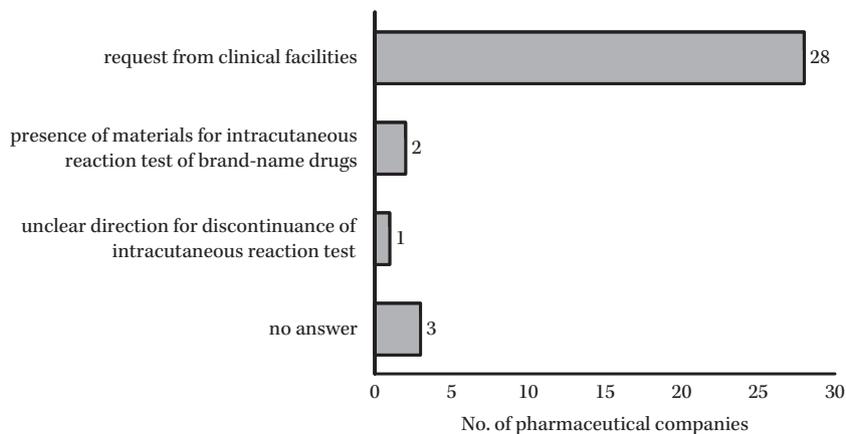


Fig. 1. The reason for continued supply of intracutaneous reaction test materials to clinical facilities (29 pharmaceutical companies).

書から削除されたから”1社, “治療薬自体が販売中止”1社であった。医療現場に皮内反応液を届ける方法(回答32社:複数回答可)としては, “医療現場からの要求に応じて施設の担当 Medical Representative (MR) が届ける”27社, “医療現場からの要求に応じて卸が届ける”7社, “定期的に医療現場にMRが届ける”4社であった。抗菌薬のアレルギー反応を予知するための方法について医療施設から受けた問い合わせ(回答31社:複数回答可)としては, “検査溶液の調製法”18社, “ブリックテストの方法”14社, “関連学会からの情報”12社, “皮内反応の方法”12社, “厚生労働省からの情報”10社, “製薬会社からの情報”8社, “パッチテストの方法”2社などであった。今後の皮内反応液の製造(回答28社:複数回答可)については, 中止する“予定あり”4社, “できれば中止したい”22社, “予定なし”1社, “不明”1社であった。さらに, 皮内反応液製造に関する今後の希望(回答29社:複数回答)としては, “医療現場における皮内反応中止の方向性を徹底する”23社, “関連学会などが皮内反応の中止の方向性を明確にする”22社, “製薬会社全体で中止の方向性を明確にする”19社などであった。また, 皮内反応に関する各社の意見(回答9社:複数回答)としては, “各関連行政・学会から皮内反応中止を徹底してほしい”4社, “医療施設からの皮内反応液の

要求が少なくない”3社, “皮内反応はアナフィラキシー様症状を確実に予知できる方法ではない”2社, “関連学会・各製薬企業が一体となり, 供給中止と安全対策を浸透させていくことが重要”1社, “皮内反応液供給の継続が患者の不利益となることを確認してほしい”1社, “古い考え方の再教育が必要である”1社, “開業されている先生方にも意見を聞いてほしい”1社であった。

アナフィラキシー反応予知を目的とした注射用抗菌薬皮内反応は, 2004年にその有用性が認められないとして, 各薬剤の添付文書から, その推奨が削除された。しかし, その後も, 注射用抗菌薬の皮内反応液は, 製造されてきた。今回, 注射用抗菌薬皮内反応液の添付文書を有する製薬を対象に, 皮内反応液の製造を継続している理由をアンケート調査した。皮内反応液を製造している抗菌薬はその主な理由として, “医療現場の要求があるから”が多かった。また, 医療現場から製薬企業学術担当部門への多かった質問として, “検査液の調製方法”, “ブリックテストの方法”が上位を占めていた。このことは, 皮内反応液の供給停止に際しては, 医療現場に上記の情報を的確に伝達する必要があることを示している。また, われわれが行った薬剤部へのアンケート調査⁵⁾でも, アナフィラキシー予知目的としての皮内反応を基本的にも実施している施設が, 440施設中25施設(6%)に認められた。

このことをふまえても、臨床現場へ適切な情報を十分に提供することが必要と考えられた。さらに、今回のアンケート結果からは、皮内反応液を医療現場に届けているのは、MR および卸が大部分を占めていた。皮内反応液の供給を停止した場合には、“停止に関する意義を含めた情報”，さらには，“検査液調製法”，“プリックテストの方法”などに関する情報を，MR・卸が正確に把握し，医療現場へ情報提供をする必要のあることが考えられた。注射用抗菌薬皮内反応液の供給停止に際しては，医療現場における十分かつ適切な“皮内反応”に関する認識が必要であるとともに，製薬企業のみならず各関連行政と学会から利益相反のない形での情報の共有がきわめて重要となることが考えられた。

謝 辞

本研究を行うにあたり，アンケート調査にご協力いた

だきました製薬会社の担当者に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 齋藤 厚, 砂川慶介, 炭山嘉伸, 中島光好, 池澤善郎, 比嘉 太, 他: 皮内反応検討特別部会報告. 日化療会誌 2003; 51: 497-506
- 2) 医薬品・医療用具等安全性情報 第206号: 平成16年(2004年)10月28日付, 厚生労働省医薬食品局, 2004
- 3) 医薬品・医療用具等安全性情報 第264号: 平成21年(2009年)12月25日付, 厚生労働省医薬食品局, 2009
- 4) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004年版): 日本化学療法学会 http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/hinai_anaphylaxis_guideline.pdf
- 5) 木津純子, 山川佳洋, 前澤佳代子, 寺島朝子, 吉田正樹, 堀 誠治: 病院薬剤部を対象とした抗菌薬皮内反応に関する実態調査. 日化療会誌 2011; 59: 366-73

A questionnaire survey on the supply of intracutaneous reaction test materials from pharmaceutical companies

Seiji Hori¹⁾, Yoshihiro Yamakawa²⁾, Kayoko Maezawa²⁾,
Tomoko Terajima²⁾, Masaki Yoshida¹⁾ and Junko Kizu²⁾

¹⁾ Department of Infectious Disease and Infection Control, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy

Since the intracutaneous reaction tests of injectable antimicrobials were concluded to be ineffective in the prediction of anaphylactic reaction due to these drugs in 2003, it was decided to suspend these reaction tests. However, the materials for intracutaneous reaction tests remain available. We conducted a questionnaire involving 38 pharmaceutical companies that produce intracutaneous reaction test materials. We collected valid responses from 32 companies (a response rate of 91%). In 2009, intracutaneous reaction test materials were available for 93 drug products, although the number of shipments had decreased to 1,630,000. As the reason for continued supply of intracutaneous reaction test materials to clinical facilities, 28 of the 29 companies that responded to the question cited “request from clinical facilities”. The pharmaceutical companies received inquiries regarding the methods for predicting anaphylaxis caused by antimicrobials, including the preparation of test solutions, the method for conducting a prick test, and information provided by relevant academic societies and the Ministry of Health, Labour and Welfare. To avoid intracutaneous reaction tests to predict anaphylaxis, and provide effective antimicrobial therapy in clinical practice, it is important for medical professionals including MR and MS as well as medical doctors and pharmacists, to share proper information regarding the method to predict anaphylaxis due to injectable antimicrobials.