

リポソーム製剤 AmBisome®の医療現場における有用性と改善点

杉山育美, ^{*,a} 工藤賢三, ^{a,b} 高橋勝雄, ^{a,b} 佐塚泰之^a

Utility and Improvement of Liposome Injections AmBisome® for Clinical Use

Ikumi SUGIYAMA, ^{*,a} Kenzo KUDO, ^{a,b} Katsuo TAKAHASHI, ^{a,b} and Yasuyuki SADZUKA^a^aSchool of Pharmacy, Iwate Medical University, 2-1-1 Nishitokuta, Yahaba-cho, Shiwa-gun, Iwate 028-3694, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Iwate Medical University Hospital, 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

(Received September 26, 2009; Accepted November 9, 2009)

We have studied AmBisome®, which is amphotericin B containing liposomes, used in the treatment of mycosis. Any potential problems regarding the liposome formulation remain unknown because it is a new dosage form. AmBisome® is useful in that it can decrease adverse reactions while maintaining a therapeutic effect. However, it is doubtful whether AmBisome® is suitable in a busy clinical environment. For example, this formulation should be filtered with an established filter. We then carried out a questionnaire survey involving medical staff (doctors and nurses) to clarify the problems regarding the liposome formulation and its practical utilization. Most doctors were satisfied with the effect of AmBisome®, but about 90% of nurses who had used the preparation answered that it was troublesome to use the filter. On the other hand, only 40% of doctors understood how to use the filter when AmBisome® was made up; 14% of nurses also did not know how to use the filter. We thought this was because they were not shown how to use it; actually, 30% of doctors were shown the preparation method by medical representatives (MR), although no nurse received an explanation. The residual rate of amphotericin B on 100 used filter pieces differed 50-fold between the minimum and maximum values. AmBisome® is effective as an antifungal agent. However, pharmaceutical companies must liaise with medical staff for its effective clinical use. We hope that such companies will have exchanges with medical staff to develop safe and simple medicines, and that liposomes will be effective for many patients.

Key words—liposome injection; AmBisome®; clinical environment

緒 言

近年, Drug Delivery System (DDS) 製剤はターゲティングやコントロールドリリースが可能な製剤として様々な疾患での治療効果が期待されている。DDS キャリアとして代表的なリポソームは、マイクロスフェア、エマルジョンなどとともに微粒子キャリアの1つであり、¹⁾ 主に生体膜由来の脂質二分子膜による閉鎖小胞構造により、生体適合性、生分解性に優れ、毒性が低く、水溶性薬物、脂溶性薬物の両方を封入可能という利点を有する。^{2,3)} 本邦では2006年4月に最初のリポソーム製剤として深在性真菌症治療薬のAmBisome®が承認された後、抗悪性腫瘍剤のDOXIL®が承認され2種類のリポソーム製剤が臨床使用されている。AmBisome®は、

1963年の承認以来最も強力な抗菌剤とされているアムホテリシンBを封入したリポソーム製剤であり、リポソーム製剤としては世界で初めて承認を受けたものでもある。真菌へのターゲティングや動物性細胞との反応性を抑制したAmBisome®はアムホテリシンBの最大の欠点であった副作用の低減化を可能とした^{4,5)}一方で、抗菌効果はアムホテリシンBと同程度の治療効果を有している。^{6,7)}このようにアムホテリシンBの欠点を克服したAmBisome®は非常に優れたDDS製剤と言えるが使用頻度の上昇に伴い、新たに医療スタッフ、特に調製者の立場より懸念事項が浮上している。

AmBisome®は凍結乾燥品であるため、調製に数段階の手間が必要となる。すなわち、凍結乾燥リポソームに注射用水を加え、激しく振とう・分散させた後5%ブドウ糖液に移し換えるが、その際に溶け残りを除去するために付属のフィルターにて濾過す

^a岩手医科大学薬学部, ^b岩手医科大学附属病院薬剤部
*e-mail: isugiym@iwate-med.ac.jp

るという操作が必要となる。一見、簡便に見えるこれらの操作であるが、他の製剤では使用することがないフィルターを用いることは使用意義を理解しなければ誤った使い方をする危険性がある。何より入院患者に対する投薬準備及び投薬業務は多岐に渡り、その多様性ゆえに迅速な行動が重要視される現場において効率的な操作であるとは言い難い。AmBisome®の使用頻度は白血病患者の感染症予防若しくは治療において非常に高くなっているが、安全に投与するために必要なフィルター濾過操作が、逆に調製ミスを引き起こす原因となることさえも懸念される。

本研究では、近年、新しい剤形として承認され始めたリポソーム製剤の適切使用の明確化を目的に、実際にAmBisome®を「処方している医師」と「調製している看護師」にアンケートを実施した。また、付属フィルター上へのアムホテリシン B の残存を懸念し、臨床使用後のフィルター上に残存したアムホテリシン B の量を測定した。

方 法

1. 医師へのアンケート 2008年12月及び2009年1月の2回にわたり、AmBisome®の使用頻度が高い血液腫瘍内科の医師10人に無記名でのアンケート協力を依頼した。質問項目は既存薬との比較など、以下の6項目とした。

- [A] AmBisome®の使用頻度
- [B] アムホテリシン B 製剤「FUNGIZONE®」との効果比較
- [C] 「FUNGIZONE®」との副作用比較
- [D] AmBisome®がリポソーム製剤であることの認知度
- [E] 調製時にフィルターを使用することの認知度
- [F] MR からの説明の有無

2. 看護師へのアンケート 2008年12月にAmBisome®の使用頻度が高い血液腫瘍内科の病棟看護師38人に無記名でのアンケート協力を依頼した。質問項目は調製に関する以下の6項目とした。

- [a] AmBisome®調製経験の有無
- [b] 調製方法に関する添付文書等の確認の有無
- [c] 調製方法の指導者
- [d] フィルターの使用方法の正確さ

[e] フィルターの使用について

[f] AmBisome®調製時に気を付けていること

3. フィルター上のアムホテリシン B 残存率測定

3-1. サンプルの収集 2008年7月から11月までに臨床で使用されたAmBisome®点滴静注用50mg（大日本住友製薬）の調製時に使用された濾過フィルター100個を収集した。

3-2. アムホテリシン B 残存率の測定 アムホテリシン B の測定は第15改正日本薬局方「アムホテリシン B」項の確認試験法を参考に行った。⁸⁾ 濾過フィルターに dimethyl sulfoxide 1.0 ml 及び methanol 9 ml を加え、超音波処理を行うことにより濾過フィルター上に残存したアムホテリシン B を抽出した。抽出は繰り返し2回行った。抽出溶液を適当な濃度に希釈し、分光光度計（U-1900: HITACHI）を用いて波長405 nm で吸光度を測定した。別にAmBisome®点滴静注用50mgにて調製した検量線より、濾過フィルターに残存したアムホテリシン B 量を算出した。

結果及び考察

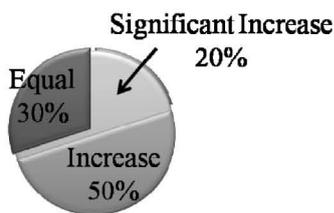
リポソーム製剤として2006年より発売されているAmBisome®は、アムホテリシン B 製剤の薬効を保持した上で副作用を改善した優れたDDS製剤である。しかし、調製時にフィルターを使用するという特殊性や、リポソームという新しい剤形であることより、この製剤が臨床現場において適切に使用されているかが懸念された。そこで本研究では、実際にAmBisome®を使用している医師と看護師にアンケートを実施し、実態の把握と意識調査を行った。

Table 1 及び Fig. 1 に医師へのアンケート結果を示した。回答した医師の平均勤続年数は13年（最短：3年，最長31年）であった。外来担当医（Table 1 中，VI，IX，X）はAmBisome®の使用がほとんどないが、病棟担当医は平均15回/月/症例（平均18.3回/月）の頻度でAmBisome®を使用していた。従来のアムホテリシン B 製剤である FUNGI-

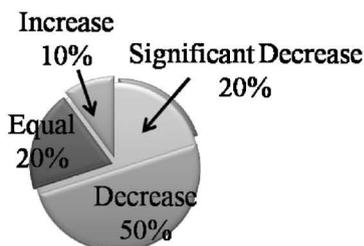
Table 1. Frequency of AmBisome® Use by Doctors

Doctor	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Frequency (times/month)	15	30	1	90	21	0	14	12	0	0

[A] Drug activity of AmBisome[®] compared with FUNGIZONE[®]



[B] Adverse reactions caused by AmBisome[®] compared with FUNGIZONE[®]



[C] Did you know AmBisome[®] is liposome formulation?



[D] Did you know that you should use a filter when you prepare AmBisome[®]?



[E] Did you receive an explanation on AmBisome[®] from MR?



Fig. 1. Results of the Questionnaire for Doctors

ZONE[®]との比較ではすべての医師が AmBisome[®]は FUNGIZONE[®]と同等以上の薬効を示すと回答した [Fig. 1(A)]. 一方、副作用に関しては 70%の医師が減少したと答え [Fig. 1(B)], 現場の医師の立場からも AmBisome[®]は FUNGIZONE[®]に比べて優れた製剤であることが明らかとなった. AmBisome[®]に関する項目では全員がリポソーム製剤であること

を認識していた [Fig. 1(C)] が、調製時にフィルターを使用することを認識している医師は 40%に留まった [Fig. 1(D)]. MR より説明を受けた医師は 30%のみであった [Fig. 1(E)].

Figure 2 には病棟看護師へのアンケート結果を示した. 平均勤続年数は 9 年 (最短: 1 年未満, 最長 30 年) であり, 97%の看護師が AmBisome[®]の調製を経験していた [Fig. 2(a)]. AmBisome[®]の調製にあたり全員が添付文書を読んでおり [Fig. 2(b)], さらに 82%の看護師が同僚より指導を受けていた [Fig. 2(c)]. しかし, 14%の看護師がフィルターの装着時期を誤っていた [Fig. 2(d)]. 最も多い誤りはバイアルから薬液をシリンジに採取する前にフィルターを装着し, 濾過操作自体が無意味なものであった. MR より説明を受けた看護師は一人もおらず, さらには薬剤師から指導を受けた看護師もわずか 3%であった. 看護師は調製する際, 操作手順書などを横に置いて見ながら行うのではないため, AmBisome[®]のような慣れない手順で調製を行う場合に誤りが生じるものと考えられた. 以上の理由より MR や薬剤師が説明・指導を行い, 調製者である看護師がフィルターの使用意味を理解することがフィルターの使用間違いの防止につながることを示唆された.

また, 約 90%の看護師が調製時にフィルターを使用することが面倒だと感じていた (非常に面倒: 65%, 面倒: 8%, 少し面倒: 16%) [Fig. 2(e)]. さらに今回のアンケート結果より AmBisome[®]は溶解 (正確には分散) し難いことが明らかとなった [Fig. 2(f)]. 体重 50 kg の患者に AmBisome[®]点滴静注用 50 mg を投与しようとした場合, 約 3 バイアルを使用する. 注射用水に分散し難い上にフィルターを装着するという操作が必要であるため, 調製には平均 10–15 分が必要となり病棟業務の中でこの時間は長いと判断された. なお, 添付文書や大日本住友製薬より配布されている調製の手順書には「バイアルに注射用水を注入した後にバイアルを振とうし, 完全に溶解する」と記述されている. リポソームは注射用水に溶解することはなく, 正確には「注射用水に分散」である. したがって, この記述が AmBisome[®]は溶解し難いというイメージを与える原因の 1 つとなり, 調製者の誤解を招いている可能性も考えられた. 添付文書に正しく記載されること

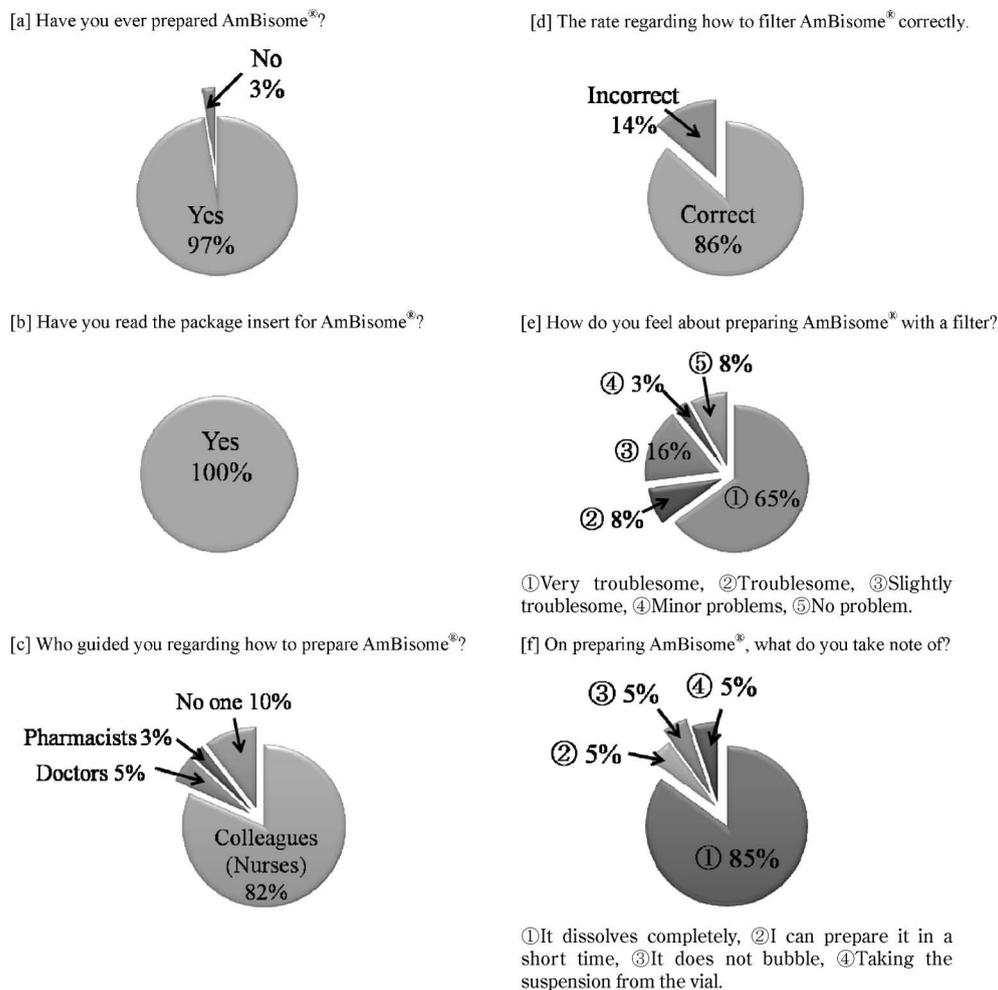


Fig. 2. Results of the Questionnaire for Nurses

も、製剤の普及や適切使用に必須な因子であると考えられ、改善の必要性が示唆された。

AmBisome®が凍結乾燥品である理由は、水系連続相にサブミクロン以下の小胞であるリポソームが分散すると水-油の関係から非常に不安定な状態にあるため、不安定性を回避し期待される製剤性能を長期に維持するため、とされている。⁹⁾ すなわち、AmBisome®が凍結乾燥品である理由はその安定性の保持にある。しかし、2007年より日本で発売が開始され2009年には卵巣がんへの適用が追加されたDOXIL®はAmBisome®と同じリポソーム製剤であるが懸濁液製剤であり20ヵ月間の安定性を保証している。AmBisome®の主薬成分であるアムホテリシンBは真菌細胞上のエルゴステロールに強く結合することで効果を発揮する。筆者らはAmBisome®が懸濁液状態で不安定な理由はリポソームの構成成分としてコレステロールが存在していること

によると推測している。エルゴステロールより結合力は劣るが類似構造のコレステロールがアムホテリシンBと結合する¹⁰⁾ことによりリポソームを不安定化させ、AmBisome®を懸濁液製剤にすることを困難にしているものと思われる。しかし、製剤的な技術によりこれらの点を改善すれば、AmBisome®は更に優れた製剤となることが示唆され、メーカーは製剤承認後もより使用し易い製剤開発のための現場の声を積極的に取り入れる必要があると考えた。

フィルター使用による主薬成分の投与量への影響について調べるため、フィルター上のアムホテリシンB残存率を測定した(Fig. 3)。使用した濾過フィルターにはアムホテリシンBと思われる黄色の付着物が認められたものの残存率は5%以下であり薬効を大きく左右するほどの量ではなく、この量は通常の調剤操作においても生じる誤差程度であることが明らかとなった。しかし、最少残存率が0.1

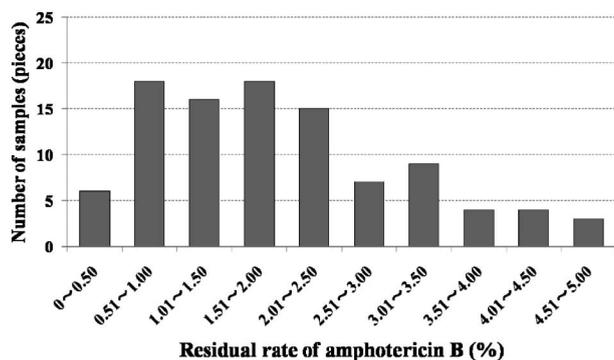


Fig. 3. Residual Rate of Amphotericin B

The filter was added to dimethyl sulfoxide and methanol. This filtered solution was sonicated and extracted twice. The absorbance was determined at 405 nm ($n=100$).

%, 最大残存率が 4.7% とその差は最大で約 50 倍あり, 調製者や調製の度に残存率には違いがあることが明らかとなった。すなわち, フィルターを使用することは, わずかではあるが主薬成分の投与量にロスを生じることとなり, これはフィルター使用製剤の最大の欠点であるとも言える。

これまで医薬品は, 十分な効果が得られれば優れた製剤であるという認識があった。しかし, 近年は包装や容器をより使い易く改良することも製剤学分野の一部という認識が高まり, 製剤容器の問題点を指摘する研究も行われている。¹¹⁾ 製薬メーカーでは, 実際に使用することにより明らかになる問題点を病院薬剤部などからフィードバックし改善策を検討する方向に向かっており, このような試みは製剤の性状や剤形についても同様であるべきである。今後多くの患者を救えるであろう DDS 製剤であるからこそ, 医療現場のニーズに応じた適切な製剤を開発する必要があると考え, そのような製剤の開発を期待している。そのため, MR は医薬品を“採用する立場”の医療スタッフだけでなく“実務を司る”スタッフにも説明する義務があることは明白である。また病院薬剤師は調剤を行うのみでなく, 薬の専門家として現場への指導や製剤の問題点の抽出, MR との架け橋などの役割を果たさなくてはならない。その一方で医療スタッフは新しい治療医薬品, 剤形, 容器等への意識を高める必要があると考える。

AmBisome[®]のフィルター使用は万一の凍結乾燥製剤の溶け残りを除去することを目的にしており,⁹⁾

フィルターの使用方法を誤ったために患者の容態が悪化したなどの医療過誤ははまだ報告されていない。しかし, リポソーム製剤は新しい剤形であり, 既存の製剤に比べ効果も問題点も未知な部分が多い。少しでも過誤につながる因子は減らしシンプルな製剤とすることが現場のニーズに合った優れた製剤であると言える。効果の増大や副作用の軽減が期待されるリポソーム製剤が今後さらに上市され, 様々な疾患で治療成果を上げることを期待するとともに, 開発するメーカー, 医師, 薬剤師, 看護師がそれぞれの立場における責務を果たすことが重要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Hashida M., Takakura Y., “Seitainai Yakubutsu Soutatsu Gaku,” ed. by Ikada Y., Sangyo Tosho, Tokyo, 1994, pp. 34–93.
- 2) Inoue K., Nojima S., “The Liposomes,” ed. by Nojima S., Sunamoto J., Inoue K., Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 1988, pp. 1–19.
- 3) Yasuda T., “The Liposomes,” ed. by Nojima S., Sunamoto J., Inoue K., Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 1988, pp. 246–276.
- 4) Adler-Moore J. P., *Bone Marrow Transplant.*, **14**, S3–S7 (1994).
- 5) Sau K., Mambula S. S., Latz E., Henneke P., Golenbock D. T., Levitz S. M., *J. Biol. Chem.*, **278**, 37561–37568 (2003).
- 6) Johnson E. M., Ojwang J. O., Szekely A., Wallace T. L., Warnock D. W., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 1412–1416 (1998).
- 7) Jessip C., Reyes G., Fothergill A., McCarthy D., Rinaldi M., Messer S., Pfaller M., Ghanoum M., *J. Chemother.*, **12**, 22–29 (2000).
- 8) “The Japanese Pharmacopoeia, 15th edition,” ed. by Pharmacopoeial Editorial Committee, Hirokawa Shoten, Tokyo, 2006, pp. 295–296.
- 9) Koseki N., *Drug Delivery System*, **22**, 84–88 (2007).
- 10) Fujii G., *Biochem.*, **36**, 4959–4968 (1997).
- 11) Ishii M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 1005–1008 (2005).