

がん性皮膚潰瘍臭改善薬：メトロニダゾールゲル

渡部 一宏*

*昭和薬科大学 医療薬学教育研究センター

Topical metronidazole gel for the effective deodorization of malodorous fungating tumours

Kazuhiro WATANABE

*Education and Research Center for Clinical Pharmacy,
Showa Pharmaceutical University

要 旨

がん性皮膚潰瘍は、痛み、出血、滲出液などの症状を伴い、さらに症状が進むと嫌気性菌による感染で強い悪臭（がん性皮膚潰瘍臭）を生じ、患者のQOLを低下させる原因となる。がん性皮膚潰瘍臭に対してメトロニダゾールの局所投与が有効であるが、本邦では未承認であった。2015年5月に国内「がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減」の効能・効果を取得したメトロニダゾールゲル（ロゼックス®ゲル0.75%）が承認された。

キーワード

がん性皮膚潰瘍、がん性皮膚潰瘍臭、乳がん、メトロニダゾール、Quality of life (QOL)

I. はじめに

がんの終末期において、がんが皮膚に浸潤もしくは転移し皮膚を破り創傷を形成すると、その発達した腫瘍が壊死し潰瘍を形成することがある。これをがん性皮膚潰瘍と呼ぶ（写真1）。その頻度は、過去の疫学調査によれば乳がん、頭頸部がん、食道がん等で見られ、特に乳がんが高く乳がん患者の約5～10%といわれている^{1, 2)}。

がん性皮膚潰瘍になると患者は、その外観のみならず、痛み、出血、多量の滲出液、痒み、臭いなどの症状を呈し肉体的、精神的苦痛を強いられている。特に、進行性がんの腫瘍部から発生する臭いは強烈で不快な臭気（がん性皮膚潰瘍臭）を発生することがある。がん性皮膚潰瘍臭は、患者の自尊心を低下させ、社会的孤立感を招き、Quality of life (QOL) を著しく低下させるだけでなく、患者の家族や医療スタッフにとっても辛く、患者とのコミュニケーションを煩わしく感じる恐れがあり深刻な問題である。



2. がん性皮膚潰瘍臭とその治療

皮膚潰瘍臭は、皮膚潰瘍の深部で増殖した嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*、*Prevotella*属、*Fusobacterium nucleatum*、*Clostridium perfringens*、嫌気性球菌等) の代謝産物である酪酸、吉草酸等の揮発性短鎖脂肪酸と組織の腐敗によって生成するポリアミン類の臭気物質のプトレシン、カダベリンであることは既知である。またその治療は嫌気性菌のDNA合成を阻害することによって静菌/殺菌作用を施すニトロイミダゾール系抗菌薬メトロニダゾールが有効であるとの報告は古くから知られている。さらに、メトロニダゾールの投与経路は、経口投与による胃腸障害の副作用のリスクを避けるためにも外用剤による局所治療のほうが有用性は高いことについても世界保健機関 (WHO) の Symptom relief in terminal illness (WHO Library Cataloguing in Publication data, 1998)、並びに米国臨床腫瘍学会 (ASCO) のがん症状緩和の実際 (ASCO公式カリキュラム, 2003) において推奨されている^{3, 4)}。

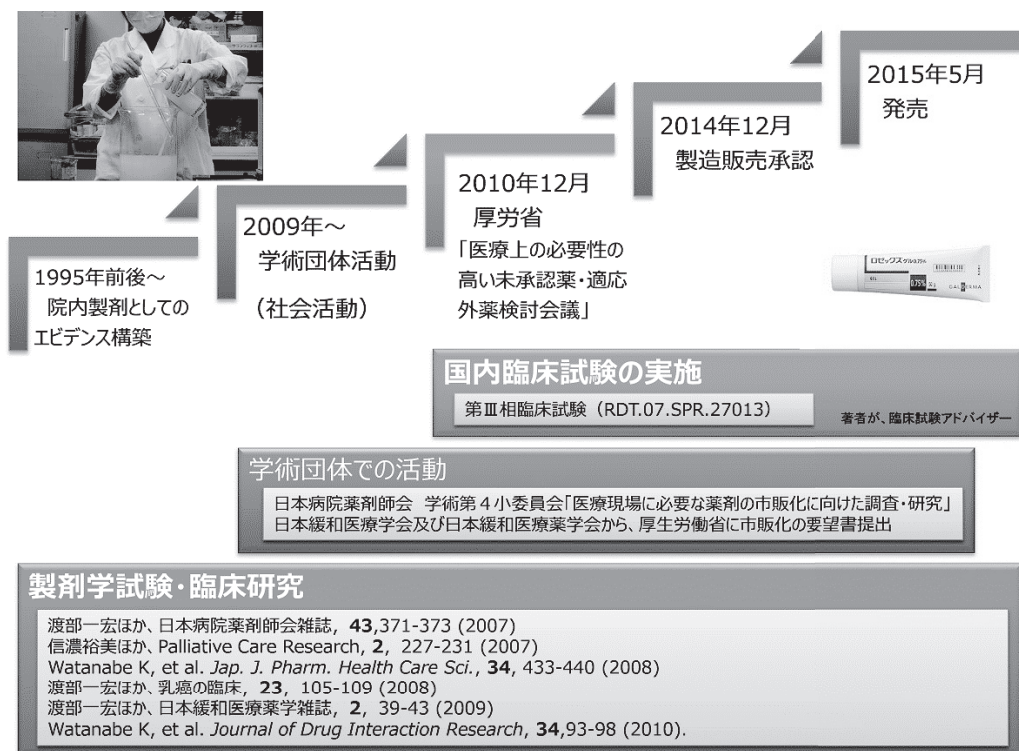
3. メトロニダゾールゲル製品化までの変遷

医薬品のメトロニダゾール外用薬は、がん性皮膚潰瘍臭の軽減以外にもトリコモナス症や酒さの治療薬として海外で承認されているが、がん性皮膚潰瘍臭を軽減の適応症を持った医薬品 (外用薬) として承認、販売されているのは英国のみであった。本邦では、メトロニダゾール外用薬は承認されておらず、各施設において独自に病院薬局製剤としてメトロニダゾール外用製剤を調製し、がん性皮膚潰瘍臭のある患者に適応しているのが現状であった⁵⁻⁹⁾。

2006年に著者らは、日本乳癌学会認定施設を対象に、各施設におけるがん性皮膚潰瘍臭をとまなう乳がん患者のメトロニダゾール外用製剤の処方や調製量などを把握する全国調査を行なった。その結果、回答があった313施設のうち80施設 (26%) でがん性皮膚潰瘍臭をとまなう乳がん患者に対しメトロニダゾール外用製剤を院内製剤として調製し患者に適応していることが明らかになった¹⁰⁾。また、2010年には日本病院薬剤師会の学術第4小委員会 (医療上必要な薬剤の市販化に向けた調査検討委員会、著者は委員) が、日本病院薬剤師会会員施設に対し、がん性皮膚潰瘍臭に対する外用剤の使用・調製の実態調査を実施した。その結果、(1)がん性皮膚潰瘍臭に対する外用院内製剤を調製している: 313/382施設 (83%)、(2)院内製剤として、メトロニダゾール外用製剤を調製している: 264/313施設 (83%)、(3)メトロニダゾール外用製剤の市販化を要望する: 266/311施設 (85%) という結果であった¹¹⁾。

このような臨床現場でのがん性皮膚潰瘍臭のケア実態や要望を受けて、2010年には日本緩和医療学会及び日本緩和医療薬学会から、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承

「認薬・適応外薬検討会議」に対して、メトロニダゾール外用剤の市販化に向けて要望書が提出され、検討結果海外にて製造販売実績のあるガルデルマ株式会社に対して開発要請がなされた。ガルデルマ株式会社はこれを受諾し、2012年に国内第Ⅲ相試験（著者が臨床試験アドバイザー）を実施し、2014年12月に国内初、がん性皮膚潰瘍臭改善薬「ロゼックス®ゲル0.75%」の医薬品製造販売承認取得となり、2015年5月に発売に至った。

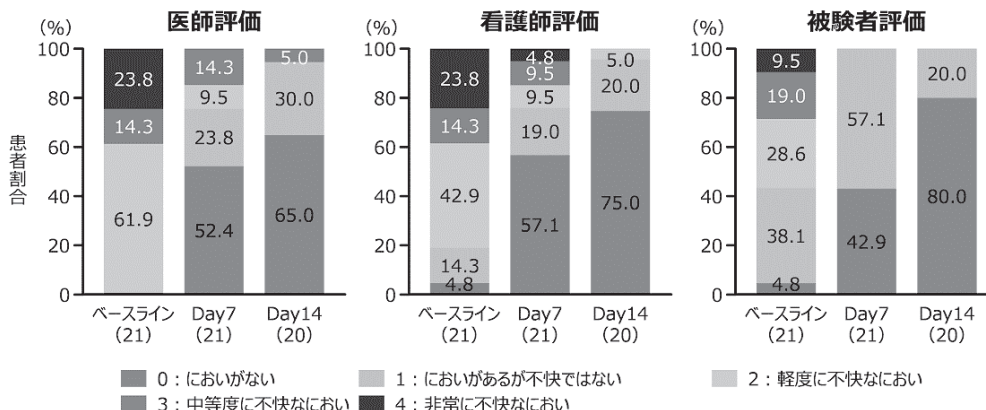


メトロニダゾールゲル製品化までの変遷

4. メトロニダゾールゲルの有効性と安全性

著者が臨床試験アドバイザーとして実施したがん性皮膚潰瘍臭に対するメトロニダゾール外用剤（ロゼックス®ゲル0.75%）の安全性および有効性を検討した国内第Ⅲ相試験RDT.07.SRE.27013試験結果について解説する¹²⁾。

本臨床試験は、がん性皮膚潰瘍臭を有する乳がん女性患者21例（[StageⅢ:5例、StageⅣ:16例]）を対象に、本製品を1日2回、非粘着性のドレッシング材（ガーゼ、シリコンガーゼ、創傷被覆・保護材など）に塗り、皮膚潰瘍部位を覆い14日間投与し、主要評価項目として14日後の臭いの改善割合を、副次評価項目として、臭いスコアの推移や潰瘍部位の臨床所見、等を評価した多施設共同非盲検非対照試験である。結果、主要評価項目である14日後の臭いの改善割合は、95.2%（20/21例）と本剤によるがん性皮膚潰瘍臭改善は顕著に見られた。また、副次評価項目である臭いスコアの推移は、医師、看護師および被験者各々の評価において、7日後および14日後で、投与前（ベースライン）からの低下が認められた。また、潰瘍部位の臨床所見においても分泌物については、膿性が減少し、漿液性が増加し、ドレッシング交換の回数が減少する傾向が認められた。



臭いスコアの推移 (7日後、14日後)

しかし、21例中副作用が2例 (9.5%) に認められ、副作用の内訳はいずれも潰瘍部位からの出血であった。このことは、著者らが実施した、院内製剤メトロニダゾールゲルを用いた臨床研究においてもガーゼ交換の時に、患部から使用したガーゼが剥がれにくいということは既知であった⁶⁾。患部からガーゼを無理にはがそうとすると出血したり、患部を悪化させてしまったりするので使用したガーゼを剥がす際は、ぬるま湯等で十分濡らしてから剥がしてガーゼ交換を行うことが必要である。このことは、添付文書の使用上の注意でも注意喚起されている。

また、本剤の皮膚潰瘍部位への塗布により全身吸収が認められるため、塗布部位が広範囲の場合などには、経口用または点滴静注用製剤の投与により認められる副作用 (末梢神経障害、中枢神経障害、白血球減少、好中球減少など) が血中濃度の上昇により発現するおそれがある。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行わなければならない。その他、刺激感を伴う皮膚症状が認められた場合は、使用回数を減らすまたは一時的に本剤の使用を中止し必要に応じ医師の指示を受けること、本剤は紫外線照射により不活性体に転換され効果が減弱することがあるため使用中は日光または日焼けランプなどによる紫外線曝露を避けることも患者に指導する必要がある¹³⁾。

5. おわりに

本邦でこれまで院内製剤であったメトロニダゾール外用製剤は、その調製に手間と時間がかかり、薬剤師の負担もさることながら、適応外使用でありその臨床適応に対しては各施設の倫理委員会の承認や患者さんに対してインフォームドコンセントが必要となる。更に多くの施設では、製剤の材料費が病院の持ち出しになっていたと察する。これらの問題を解消するには保険診療として認められるメトロニダゾール製剤の市販化の実現が必要であった。今後は、どの施設でもがん性皮膚潰瘍臭のケアが可能となり、さらに近年、在宅におけるがん治療を受けられる患者の増加に伴い、在宅に関わっている保険薬局薬剤師によるがん性皮膚潰瘍臭ケアに対し積極的な介入が期待される。

今回、保険診療で使用可能ながん性皮膚潰瘍臭改善薬メトロニダゾールゲル (ロゼックス®ゲル0.75%) が承認されたことによって、がん性皮膚潰瘍に苦しむ多くの患者さんのQOLが改善していくと期待している。

参考文献

1. Manning MP: Metastasis to skin. *Semin Oncol Nurs.*, 1998, 14, 240-243.
2. Alexander, S: Malignant fungating wounds: epidemiology, aetiology, presentation and assessment. *Journal of Wound Care*, 2009, 18, 273-280.
3. The World Health Organization (WHO) : Symptom Relief in Terminal Illness, 1998
4. ASCO Curriculum : Optimizing Cancer Care The Importance of Symptom Management, 2001
5. Kuge S, Tokuda Y, Ohta M, Okumura A, Kubota M, Ninomiya S, Sawamura S, Makuuchi H, Tajima T, Mitomi T: Use of metronidazole gel to control malodor in advanced and recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 1996, 26, 207-210.
6. 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*, 2008, 34, 433-440.
7. 渡部一宏, 信濃裕美, 玉橋容子, 中村清吾: 乳癌の癌性皮膚潰瘍におけるメトロニダゾール外用 製剤の有用性. *医薬ジャーナル*, 2008, 44, 152-156.
8. 渡部一宏, 信濃裕美, 玉橋容子, 中村清吾: 乳癌の癌性皮膚潰瘍におけるメトロニダゾール外用製剤の有用性・その2 : 新規メトロニダゾールゲル製剤の開発とその有用性. *医薬ジャーナル*, 2009, 45, 1202-1207.
9. 渡部一宏 : がん性皮膚潰瘍のケアに立ち向かう1人の薬剤師のものがたり. *ファルマシア*, 2015, 51, 934-936.
10. 渡部一宏, 信濃裕美, 井上忠夫, 土屋雅勇, 木津純子, 中村清吾 : がん性悪臭に対する院内外用製剤調製の実態調査. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2007, 43, 371-373.
11. 渡辺享平, 後藤伸之, 榊原則寛, 政田幹夫, 松浦克彦, 山川雅之, 渡部一宏 : 平成22年度学術委員会学術第4小委員会報告 医療現場に必要な薬剤の市販化に向けた調査・研究. *日本病院薬剤師会雑誌*, 2011, 47, 949-951.
12. Watanabe K, Shimo A, Tsugawa K, Tokuda Y, Yamauchi H, Miyai E, Takemura K, Ikoma A, Nakamura S: Safe and Effective Deodorization of Malodorous Fungating Tumors Using Topical Metronidazole 0.75% Gel (GK567): A Multicenter, Open-Label, Phase III Study (RDT.07.SRE.27013), *Supportive Care in Cancer*, 2015, *in press*
13. ロゼックスゲル0.75%, 添付文書, ガルデルマ株式会社 (第2版, 2015年2月改訂)