

分担研究報告書

医療費の適正化効果に関する研究

研究分担者 成川 衛 （北里大学薬学部 教授）

研究要旨

体重換算等で用量が設定されている注射用抗がん剤について、医療機関内で生じる残液を減らす方策を検討するための基礎資料を得ることを目的として、(1)医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算、(2)製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査を行った。体重換算等で用量が設定される注射用抗がん剤について医療機関内で生じる残液を減らすためには、種々の側面からの検討・対応が必要である。残液削減のために医療機関において一つのバイアル内の薬剤を複数の患者に調製しようとする場合には、微生物学的安全性、品質の安定性の確保に加え、薬剤の取り違いや容量の誤りといった医療過誤の防止等のために、ハード、ソフトの両面から十分な方策を講じることが必要となる。これには相応の人的及び経済的リソースを要することから、比較的大規模で患者数の多い医療機関において、経済性、効率性及び医療安全管理の視点から、各医療機関の実情に応じて、複数回使用を行う抗がん剤をあらかじめ選定し、事前の十分な準備とそのための体制を整備した上で実施するといった対応が現実的であると考えられる。

A．研究目的

本分担研究では、体重換算等で用量が設定されている注射用抗がん剤について、医療機関内で生じる残液を減らす方策を検討するための基礎資料を得ることを目的として、以下に示す調査研究を行った。

1. 医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算
2. 製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査

そして、これらの結果に基づき、今後の注射用抗がん剤等の適正使用と残液の取扱いのあり方について考察した。

B．研究方法

1. 医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算

関東・甲信越のがん診療連携拠点病院等（127 機関）を対象として、2017 年 10 月の 1 か月間における調査対象医薬品の使用状況等についてアンケート調査を行った。対象医薬品は、近年の売上額が大きい抗がん剤の中から以下の 5 つを選定した。調査票の宛先は薬剤部門の長とし、回答期間は 1 か月間（2018 年 1 月中旬～2 月中旬）とした。調査事項の概要を以下に示す。

対象医薬品：

- トラスツズマブ（ハーセプチン®）60mg, 150mg
- ニボルマブ（オプジーボ®）20mg, 100mg
- パクリタキセル [アルブミン懸濁型]（アブラキサン®）100mg
- ベバシズマブ（アバスチン®）100mg, 400mg
- ペメトレキセド（アリムタ®）100mg, 500mg

調査事項：

医療機関に関する情報として

- 対象医薬品の採用状況
- 入院病床数、外来化学療法室の病床数
- 病棟及び外来化学療法室の薬剤調製室のセントラル/サテライトの別

対象医薬品が投与された患者毎の情報として

- 入院/外来の別
- 投与年月日
- 投与量
- 薬剤調製に要した器具（CSTD等）の有無

各患者に対する投与量の情報から調製時に残液量が最小となる規格製剤の組合せを求め、それに基づいて理論的な残液量を算出した。そして、医薬品毎に各患者における理論的な残液量を合計し、残液量率（%）[総残液量 / (総投与量 + 総残液量)] を算出した。さらに、各医薬品の mg あたりの薬価を用いておよその残液費用を試算した。

次いで、生じた残液を同一医療機関内（入院/外来別）で同日内に使用したと仮定した場合の残液量及び残液量率を試算した。また、医療機関での1か月間の投与患者数の多少と、残液の使用の有無による残液量率の関係を検討するため、両者をグラフにプロットした。

2. 製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査

体重換算等で用量が設定されている注射用抗がん剤を製造販売する企業（30社）を対象として、調査対象医薬品について、仮に当該製剤の半量規格製剤を新規に開発し、製造販売するとした場合に発生することが想定されるコスト等に関するアンケート調査を行った。調査票の宛先は企業の代表者とし、回答期間は1か月間（2018年1月中旬～2月中旬）とした。

質問項目は、仮に既存製剤の半量規格製剤を新規に開発し、製造販売するとした場合に発生することが想定される初期投資に要する費用（設備投資、新規格製剤の開発検討、承認申請）、開発に要する期間、維持管理費用（ランニングコスト）とした。併せて、その他開発に当たっての考慮事項やマルチドース製剤（保存料を添加するなどして複数回使用することを想定した注射剤）に対する考えを聴取した。

C. 研究結果

1. 医療機関を対象とした注射用抗がん剤の使用状況の調査及びそれに基づく残液に関する試算

80機関から調査に対する回答が得られ（回収率63.0%）、このうち医薬品の投与年月日又は投与量に関する情報が不明であった2機関を除く78機関からの回答を集計解析の対象とした。

対象医療機関の病床数は、入院が609 [522 (224~1217)] (平均値 [中央値 (最小~最大)])、外来化学療法室が24 [20 (3~73)]であった。薬剤調製室について、病棟はセントラル65、サテライト11、外来化学療法室はセントラル

47、サテライト 31 であった（不明の機関があるため合計は 78 にならない）。

いずれか 1 つ以上の医薬品の調製のために CSTD（閉鎖式薬物移送システム）等の器具を使用したとの回答が 12 機関から得られた。対象薬剤はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）及びペメトレキセドで比較的多かった。一方、66 機関ではこれらの器具はまったく使われていなかった。

調査対象とした 5 つの医薬品の調査対象月（2017 年 10 月）1 か月間の投与患者数及び総投与量を表 1 に示す。

表 1 調査対象医薬品の投与患者数及び総投与量

	投与患者数 (延べ)	総投与量 (mg)
トラスツズマブ	3,866	1,235,006
ニボルマブ	2,139	360,093
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	3,500	555,480
ペバシズマブ	6,139	2,949,184
ペメトレキセド	1,356	1,015,894

医薬品毎に、各患者における理論的な残液量を合計し、残液量率(%) [総残液量 / (総投与量 + 総残液量)] を算出した結果を表 2 に示す。

表 2 調査対象医薬品の総残液量及び残液量率

	総残液量 (mg)	残液量率 (%)
トラスツズマブ	39,394	3.1
ニボルマブ	10,487	2.8
パクリタキセル (アルブミン懸濁型)	149,620	21.2
ペバシズマブ	225,416	7.1
ペメトレキセド	48,106	4.5

各医薬品の mg あたりの薬価を用いておよその残液費用を算出すると、トラスツズマブ 1,600 万円、ニボルマブ 3,900 万円、パクリタキセル(アルブミン懸濁型)7,300 万円、ペバシズマブ 9,400 万円、ペメトレキセド 2,100 万円となった。

生じた残液を使用しない場合、同一機関内（入院 / 外来別）かつ同日内に使用したと仮定した場合の残液量率を図 1 に示す。同日内に使用することで、総残液量を 3 分の 1 から 3 分の 2 程度削減できることが示された。

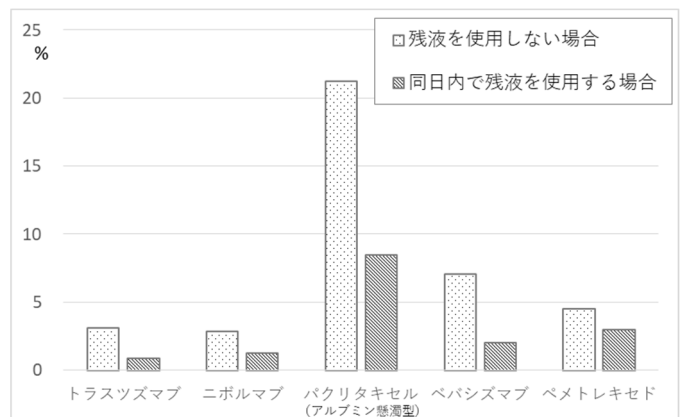


図 1 残液の使用有無による残液量率の比較

2 つの薬剤を例に、横軸に医療機関毎の薬剤投与患者数、縦軸に残液量率をプロットし、生じた残液を使用しない場合と、同一機関内（入院 / 外来別）かつ同日内に使用したと仮定した場合の残液量率の違いを示した(図 2、3)。いずれも、患者密度（1 か月間の投与患者数）が大きい医療機関において、残液量率のより大きな低減が見られた。なお、これらの算出にあたっては、残液を使用する際の手順の複雑化や、調剤過誤等による廃棄等の要因は考慮していない。

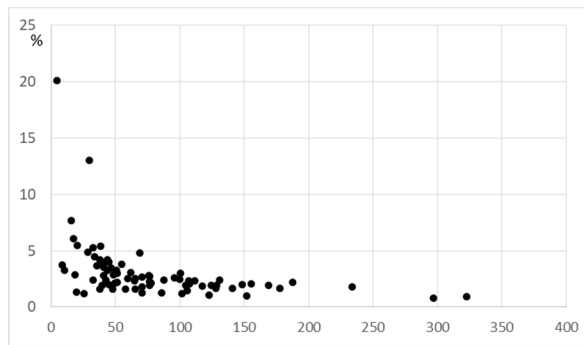
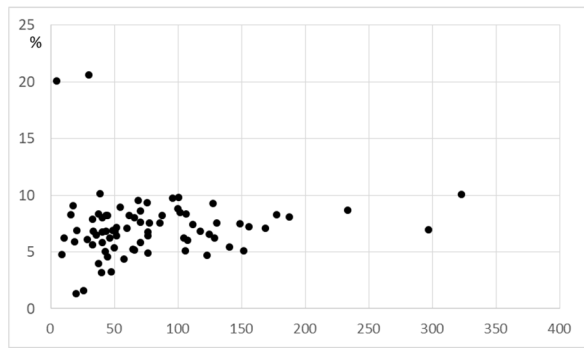


図2 機関毎の投与患者数と残液量率の関係
[パバシズマブ]
(上段：残液を使用しない場合)
(下段：同日内に残液を使用した場合)

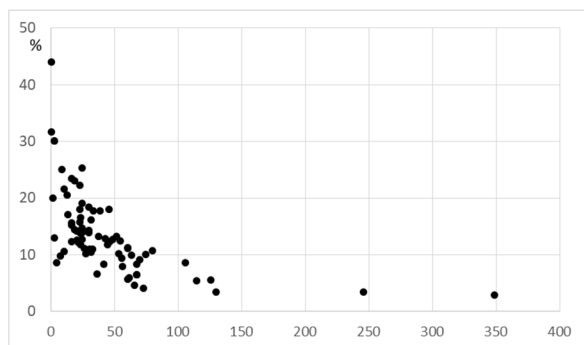
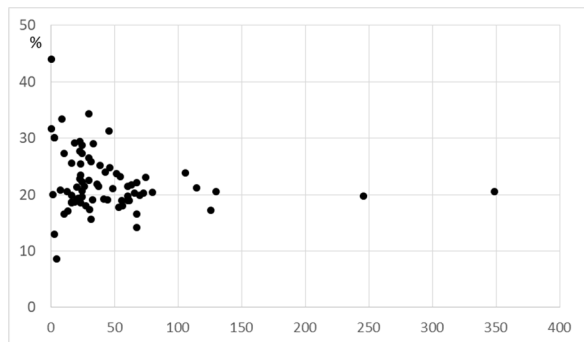


図3 機関毎の投与患者数と残液量率の関係
[パクリタキセル(アルブミン懸濁型)]
(上段：残液を使用しない場合)
(下段：同日内に残液を使用した場合)

2. 製薬企業を対象とした注射用抗がん剤の小規格製剤の製造販売に要するコスト等に関する調査

22社から調査の回答が得られ、うち有効回答のあった19社からの回答を集計解析の対象とした。

調査対象企業が現に製造販売している注射用抗がん剤について、仮に当該製剤の半量規格製剤を新規に開発し、製造販売するとして発生することが想定される費用について、設備投資費用としては5千万円未満とした回答が多く、5千万円～1億円、1億円～3億円という回答もあった。製剤開発検討費用(新製剤の処方検討、予備安定性、性能適格性評価等の検討費用)としては1億円～3億円を中心に、5千万円～1億円あるいはそれらの前後の額の回答もあった。承認申請に要する費用としては1億円～3億円との回答が多かった。以上の開発から承認までの費用をラフに合計すると、1品目について3億円～7億円程度となる。

新規格製剤の開発に要する期間としては3年間以上という回答が大半を占めた。また、承認後の維持管理費用(ランニングコスト)については、既存の規格製剤の場合に比べて1.5倍～2倍程度という回答が多かった。

上記の回答に際して考慮事項として記載された情報を整理すると、初期投資については、既存規格製剤と同じ製造ラインが使用可能かどうか、充填液の濃度(製剤処方)やバイアルサイズが変更になるかどうかで費用や時間が大きく変わってくること、原薬が高価な場合(例えばバイオ医薬品)には初期投資も高額にならざるを得ないことが明らかとなった。また、グローバルに流通する製品の場合、日本法人の意向のみでは、そのような製剤開発に係る初期投資の承認は得られないという回答もあった。

開発期間については、新規製剤に係る長期安定性試験の実施が開発期間の長期化につながることで、古い薬剤の場合は現行の規制要件に適合するような検討やデータ収集に要する時間も必要となることが示された。

維持管理費用については、製造する規格製剤数が増え、スケールメリットが減少することに伴う材料費、管理費、労務費の増加を懸念する意見が示された。

マルチドース製剤（保存料を添加するなどして複数回使用することを想定した注射剤）の開発に関しては、保存方法や使用方法を定めるために製造販売企業としてどの程度の試験を行うべきかについてガイドラインの整備が必要との意見、保存料の添加に伴う刺激性の問題や安定性の低下を懸念する意見などが示された。

D．考察

体重換算等で用量が設定される注射用抗がん剤の医療機関内での残液について、医療機関を対象とした調査より、単一規格しかない製剤は医療機関内での残液量率が相対的に大きいことが示された。体重換算等で用量が設定される注射用抗がん剤については、残液最小化の視点からは、複数規格の製剤を市場に供給することが望ましいと考えられる。一方で、製薬企業を対象とした調査において、既存の抗がん剤について新たに小規格製剤を上市しようとする場合、初期投資として3億～7億円程度の費用と3年以上の開発期間が必要となるという結果が得られた。これは各企業内における種々の仮定に基づく概算値であり、精度には限界はあるものの、小規格製剤の追加的な供給は容易に採り得る解決策でもないことが示された。新規製剤が追加されたとしても総生産量・販売量が増加するわけではないため、追加の製剤開発のための初期投資及びその後の維持管理費用をどのように捻出するのは難しい課題である。現在でも、

承認予定の用法・用量から見た申請製剤の容量規格の適切性について承認審査時に評価・確認が行われているが、今後、残液最小化の視点からもそのような確認や開発段階からの検討が適切に行われていくことが望まれる。

医療機関を対象とした調査結果に基づく試算より、医療機関内で生じた残液を同日内に使用することにより、廃棄量を3分の1から3分の2程度削減することが可能となることが示された。一方で、一つのバイアル内の薬剤を複数の患者に調製しようとする場合には、微生物学的安全性、品質の安定性の確保に加え、薬剤の取り違いや容量の誤りといった医療過誤の防止のために、ハード、ソフトの両面から十分な方策を講じることが必要条件となる。このためには相応の人的及び経済的リソースが必要になることを念頭に置かなければならない。また、薬剤調製者の安全確保にも注意が払われる必要がある。

本研究において調査対象とした医療機関は、いずれもがん診療連携拠点病院等として指定された機関ではあるが、病床数、調査対象とした抗がん剤の投与患者数などにばらつきが見られた。比較的大規模で患者数の多い医療機関では、同日内に同じ抗がん剤・レジメンを使用する患者が複数存在することが多いと考えられ、この点からは一人の患者での残液を別の患者に使用することは合理的である。しかしながら、そのような大規模機関では、用いられる抗がん剤・レジメンも多種多様であると考えられ、複数回使用に伴う医療過誤を防止するためには、事前の十分な準備と相当なリソースが必要になるであろう。一つの医療機関内であまりに多種類の医薬品を複数回使用の対象とすることは、安全確保の観点から問題が生じる恐れがある。一方、比較的小規模で患者数の少ない医療機関では、同日内に同じ抗がん剤・レジメンを使用する患者が少ない（又はいない）ことが想定され、複数回使用の効率性は悪い。

これらを勘案すると、比較的大規模で患者数の多い医療機関において、経済性、効率性及び医療安全管理の視点から、各医療機関の実情に応じて、複数回使用を行う抗がん剤をあらかじめ選定し、事前の十分な準備とそのため体制を整備した上で実施することが現実的であると考え。また、その際には、これら複数回使用に際しての十分な準備や体制の整備に伴って院内コストも増加することを勘案し、複数回使用により実質的な医療費適正化効果が得られるかどうかを十分に検討することが必要である。

マルチドース製剤については、製薬企業においてはその開発が具体的に検討されている状況にはないことが把握できた。凍結乾燥製剤は、液剤では安定性に問題があるケースで採用されることが多いことから、マルチドース製剤の考え方が適用できる状況は限定的であると考えられる。

E . 結論

体重換算等で用量が設定される注射用抗がん剤について、医療機関内で生じる残液を減らすためには、種々の側面からの検討・対応が必要である。残液削減のために医療機関において一つのバイアル内の薬剤を複数の患者に調製しようとする場合には、微生物学的安全性、品質の安定性の確保に加え、薬剤の取り違いや容量の誤りといった医療過誤の防止、また薬剤調製者の安全確保のために、ハード、ソフトの両面から十分な方策を講じることが必要となる。これには相応の人的及び経済的リソースを要することから、比較的大規模で患者数の多い医療機関において、経済性、効率性及び医療安全管理の視点から、各医療機関の実情に応じて、複数回使用を行う抗がん剤をあらかじめ選定し、事前の十分な準備とそのため体制を整備した上で実施するといった対応が現実的であると考え。また、その際には、これら複数回使用に際しての十分

な準備や体制の整備に伴って院内コストも増加することを勘案し、複数回使用により実質的な医療費適正化効果が得られるかどうかを十分に検討することが必要である。

G . 研究発表 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

謝辞

アンケート調査にご協力いただいた関東・甲信越のがん診療連携拠点病院等の薬剤部門の方々、抗がん剤の製造販売企業の方々、並びに医療機関への調査協力を呼び掛けていただいた日本病院薬剤師会（木平健治会長）に深く感謝申し上げます。

また、医療機関調査の方法、結果の解析等にご助言をいただいた中山季昭先生（埼玉県立小児医療センター）、遠藤一司先生（日本病院薬剤師会）にお礼申し上げます。

