

研究課題名

ベンダムスチン単回バイアル複数回使用と大容量規格製剤導入による
医療費削減効果の検討

研究責任者所属：薬剤部
研究責任者名：宇佐美英績

Ver. 1.0 2022年11月25日

目次

1.	研究の目的	3
2.	研究の背景及び意義	3
3.	研究対象者及び適格性の基準	4
4.	研究の方法	4
5.	評価項目	5
6.	統計的事項	4
7.	スケジュールあるいは研究期間	4
8.	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益	5
9.	研究の変更、中止・中断、終了	5
10.	研究の科学的合理性の根拠	5
11.	研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き	6
12.	個人情報の取扱い	6
13.	情報の保管及び廃棄の方法	6
14.	院長への報告内容及び方法	7
15.	研究対象者の費用負担、謝礼	7
16.	研究結果の公表	7
17.	研究資金及び利益相反	7
18.	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	7
19.	研究業務の委託	7
20.	研究の実施体制	7
21.	参考資料・文献リスト	7

1. 研究の目的

ベンダムスチン大容量規格製剤導入、および単回バイアル複数回使用導入による、抗がん薬調製時残薬破棄率軽減を検討し、医療費削減に資する情報提供を目的とする。

2. 研究の背景及び意義

抗がん薬の1回投与量は、患者の体表面積や体重により規定され、調製時に一定の残薬が生じる場合がある。その結果、高額な抗がん薬でも残薬は廃棄され、国全体として大きな経済的損失が生じる。調製時の残薬廃棄を削減する方法として、単回バイアル複数回使用 (drug vial optimization : 以下、DVO) が報告され、厚生労働省より手引きも発出されている。しかし、施設側にとって DVO 施行の利点は、診断群分類 (diagnosis procedure combination : 以下、DPC) 施設の入院患者に限られる。DPC ではない施設や外来治療で DVO を行えば、使用量単位の保険請求となり、同じ抗がん薬を使用する患者がいなければ、調製時残薬は施設側の損失となる。逆に、DVO をせず残薬をそのまま廃棄すれば、バイアル単位での保険請求が可能であり、使用施設側としての損失はない。このような矛盾が、高額な抗がん薬でも DVO が進まない大きな要因と考える。

ベンダムスチン (bendamustine : 以下、Bend) は、1960 年代初めに旧東ドイツで合成され、アルキル化剤のナイトロジェンマスタード化学構造と代謝拮抗剤であるプリンアナログ様化学構造を併せ持つ化合物である。日本においては 2010 年 10 月に「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」を適応症として、点滴静注用 100mg が承認された殺細胞性抗がん薬のひとつである。Bend の 1 回用量は、疾患や併用薬により 90~120mg/m²/回と異なるものの、投与期間は全て 2 日連続である。添付文書上「残薬破棄」に関する規定はなく、1 日目に残薬が生じた場合、2 日目に本人用として必ず DVO が可能となる薬剤のひとつである。

DVO の他に残薬廃棄を削減する方法として、新規容量規格バイアルの追加が報告されている。しかし、医薬品製造者側として、新バイアルを製造することは多くの時間と費用がかかる。さらに、残薬減少のため総使用量が減り、収益が下がるため積極的な取り組みや発売されないのが現状である。Bend は、点滴静注用 100mg バイアルに加え、2016 年 9 月には 25mg 小容量規格バイアルが承認され、調製時残薬削減が期待された。2020 年 9 月には、凍結乾燥製剤から溶解操作が不要な点滴静注液が登場し、調製時の簡便さと医療従事者の薬剤接触および曝露リスクの低減が期待されたものの、100mg/4mL バイアル 1 規格剤型のみであり、再び残薬廃棄が増える結果となった。そのため、点滴静注液の小容量規格バイアルの発売が期待されるものの、現在まで発売はない。Bend は抗悪性腫瘍薬の危険度 I に分類され、閉鎖式薬物移送システム (closed system drug transfer device : 以下、CSTD) 使用が望ましくことを考慮に入れば、調製手技を減らすためにも大容量規格バイアルの発売が期待される。

これまでに Bend の投与方法を考慮し DVO を含めた、新規大容量規格バイアルの試算報告はない。今回、Bend の使用実績を調査し、本人使用残薬を利用した DVO と大容量規格バイアルによる医療費削減効果を試算、検討する。

3. 研究対象者及び適格性の基準

3.1.研究対象患者のうち、3.2.選択基準をすべて満たし、かつ3.3.除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.1 研究対象患者

西暦 2020 年 9 月から 2022 年 8 月までに大垣市民病院で Bend を投与された患者。

3.2.選択基準

①Bendを投与されたすべての患者

3.3.除外基準

① 本人用残薬による単回バイアル複数回使用（以下、DVO）の検討も行うため、Bend の投与予定期間が 2 日連続から何らかの理由で 1 日のみに短縮された患者を除外する。

4. 研究の方法

4. 1. 研究の種類・デザイン

後向き観察研究

4. 2. 研究・調査項目

1) 患者背景

Bend が投与された患者数、性別、年齢、体表面積、治療総数、1 回投与量分布、総使用量、総廃棄量、廃棄率、および廃棄金額を調査する。DVO 導入による検討も行うため、入院治療および外来治療に分けても調査する。

2) 新規大容量規格バイアル導入による医療費削減シミュレーション

Bend 100mg バイアルに 25mg 単位で変動させた 6 種類(125, 150, 175, 200, 225, 250mg) の新規大容量規格バイアルを設定し、それぞれの組み合わせによる総使用量、総廃棄量、廃棄率、および廃棄金額を算出する。

3) 本人使用残液による DVO 導入を含めた医療費削減シミュレーション

Bend の投与方法は 2 日連続のため、本人使用残液を翌日に DVO を行い、Bend 100mg バイアルに 25mg 単位で変動させた 16 種類 (125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500mg) の新規大容量規格バイアルを設定し、それぞれの組み合わせによる総使用量、総廃棄量、廃棄率、および廃棄金額を算出した。また、DPC 導入により薬剤請求方法が異なるため、入院患者のみ、または全患者（入院患者＋外来患者）別に分けて算出する。

4) 閉鎖式薬物移送システム費用シミュレーション

DVO 施行時には閉鎖式薬物移送システム（closed system drug transfer device：以下、CSTD）使用が望ましく、その費用について検討する。Bend は抗悪性腫瘍薬の危険度 I に分類され、全てに CSTD を使用したと仮定し算出する。本研究ではパルメディカル（株）抗がん剤曝露対策閉鎖式システム Chemo CLAVE™を用いて、CSTD 費用は販売額を参考にバイアルスパイク単価 480 円として算出する。

5. 評価項目

主要評価項目：

新規大容量規格バイアルおよび DVO 導入による Bend 調製時廃棄量軽減による医療費削減効果

6. 統計的事項

6.1. 目標症例件数：63 例（投与総数 511 回）

設定根拠： 研究期間内の当院における症例数から目標症例数を決定した。

6.2. 統計解析の方法

検定方法は、Tukey-Kramer 法を用いて多重比較を行い、危険率 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定する。統計解析ソフトは JMP 5.0.1（SAS Institute Japan(株)）を使用する。

7. スケジュールあるいは研究期間

臨床研究審査委員会承認日～西暦 2024 年 12 月 31 日

（調査対象期間：西暦 2020 年 9 月 1 日～西暦 2022 年 8 月 31 日）

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

8.1. 負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。

8.2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来の日本における医療費削減に有益な情報となる可能性がある。

9. 研究の変更、中止・中断、終了

9.1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ臨床研究審査委員会の承認を必要とする。

9.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、臨床研究審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに院長にその理由とともに文書で報告する。

9.3. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を院長に提出する。

10. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、後向き研究で情報を収集する。

11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示又は病院ホームページへの掲載）し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 研究の概要
- 2) 病院名及び研究責任者の氏名
- 3) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
- 4) 個人情報の開示について研究対象者及びその関係者からの相談等への対応に関する情報
- 5) 試料・情報の利用を拒否できる旨

12. 個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者に符号もしくは番号を付与する（連結可能匿名化）。対応表は研究責任者が鍵の掛るキャビネットに保管し、自施設外に個人を識別することができる情報の持ち出しは行わない。

本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

13. 情報の保管及び廃棄の方法

【情報の管理】

研究責任者は、研究等の実施に関わる文書（申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を薬剤部の鍵のかかるキャビネットもしくは外部から切り離されたパソコンのハードディスク内に保管する。パソコンへのアクセスはパスワードにより制限を行い、持ち出しができないように施錠して管理する。

保管期間は、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

14. 院長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて院長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）

15. 研究対象者の費用負担、謝礼

研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

16. 研究結果の公表

研究者は、本研究の成果を日本病院薬剤師会雑誌、あるいは海外雑誌へ論文投稿することにより公表する予定。

17. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する薬剤部の研究資金で実施する。また、本研究の研究者は、「大垣市民病院における利益相反マネジメントに関する規約」に従って、利益相反委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を公開文書に記載する。

19. 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

20. 研究の実施体制

大垣市民病院 薬剤部

研究責任者（職名）薬剤部 調剤科長 （氏名）宇佐美英績

21. 参考資料・文献リスト

1. 福岡智宏, 宇佐美英績, 木村美智男ほか. ボルテゾミブの残薬破棄による経済的損失と分割調製による薬剤費削減効果の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2016 ; 52 : 297-300.
2. 中井将人, 北本真一, 吉川明良ほか. アルブミン懸濁型パクリタキセルの投与量を考慮した新規製剤規格の必要性の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 2018 ; 54 : 1524-7.
3. 菊池 健, 武田元樹, 藤村拓也ほか. アザシチジン製剤の新規製剤規格の必要性および廃棄量削減効果に及ぼす影響. 日本病院薬剤師会雑誌, 2021 ; 57 : 765-70.

4. 中村暢彦, 吉良俊彦, 上田佳澄ほか. ニボルマブ製剤における残液廃棄を考慮した注射バイアル規格と薬剤費の検討. 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2018 ; 7 : 1-7.
5. 宇佐美英績, 福岡智宏, 木村美智男ほか. ボルテゾミブジェネリック小容量規格バイアル導入による医療費削減効果. 日本病院薬剤師会雑誌, 2022 ; 58 : 1049-55.
6. 小野尚志, 新田悠一郎, 川田悠貴ほか. 抗がん剤調製における drug vial optimization 導入と評価. 日本病院薬剤師会雑誌, 2020 ; 56 : 384-8.
7. 厚生労働省 医政局総務課医療安全推進室. 医薬・生活 衛生局医薬安全対策課事務連絡「注射用抗がん剤等の安全な複数回使用の要点」. <https://www.jshp.or.jp/cont/18/0625-5.pdf>