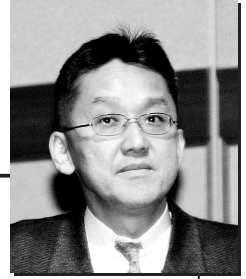


## 眼圧を1mmHg下降させる緑内障点眼液の 1日のコスト比較



広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部 主任薬剤師 池田 博昭

### 【スライド-1】

本日は、眼圧を1mmHg下降させる緑内障点眼液の1日のコスト比較をご報告します。共同研究者は、スライドに示した4名です。

### 【スライド-2】

本日のご報告の引用文献は「病院薬学（現医療薬学）」「あたらしい眼科」「Japanese Journal of Ophthalmology」「Ophthalmic Epidemiology」で、これらの4誌をまとめたものです。

### 【スライド-3】

目的です。

点眼液は1瓶または1mL単位で薬価が定められ、患者に1瓶単位で交付されています。1瓶の容量はほぼ5mLであります。我々の検討した点眼液43銘柄の1滴の容量は29.5～55.9 $\mu$ Lと、銘柄間でかなり異なります。その原因は日本薬局方に点眼液の1滴の容量の規定が示されていないことにあります。我々は、成分・薬価・1瓶容量の同じ緑内障点眼液間で1滴の容量が39 $\mu$ Lと55.9 $\mu$ Lと異なる銘柄は、1滴の薬剤コストは63円と106円、年間薬剤コストに変換しますと23,000円と39,000円の差を観察しました。

そこで今回、成分の異なる10銘柄の緑内障治療点眼液の対費用効果を明らかにするために、眼圧を1mmHg下降させる緑内障点眼液の1日のコストを求めました。

さらに、1日の薬剤コストに影響する因子を考察しました。

### スライド1

## 眼圧を1 mmHg下降させる緑内障点 眼液の1日のコスト比較

池田 博昭

広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部

(広島大学大学院医学系研究科・博士課程後期臨床薬学系3年)

共同研究者

塚本 秀利(広島大学大学院医歯薬総合研究科・視覚病態学)

三嶋 弘(広島大学大学院医歯薬総合研究科・視覚病態学)

木平 健治(広島大学医学部・歯学部附属病院薬剤部)

Brian L. Crabtree (The Univ. of Mississippi U.S.A.)

### スライド2

## 【引用文献】

- 池田博昭ほか. 適正使用に必要な医療用点眼剤の情報: 総滴数, 1滴容量, 浸透圧比, pH, 病院薬学 (現医療薬学), 24(6), 595-600 (1998).
- 池田博昭ほか. 一般用点眼液の情報: 浸透圧比, pH, 総滴数, 1滴容量. あたらしい眼科, 16(2), 249-252 (1999).
- Ikeda, H., et al. Daily Cost of Ophthalmic Solutions for Treating Glaucoma in Japan. Jpn. J Ophthalmol, 45(1), 99-102 (2001).
- Ikeda, H., et al. Daily Cost of Ophthalmic Solutions used to Treat Allergic Conjunctivitis in Japan. Ophthalmic Epidemiology, in press (2003).

### スライド3

## 【目的】

点眼液は1瓶または1mL単位で薬価が定められ、患者に1瓶単位で交付する。1瓶の容量は5mLであるが、我々の検討した点眼液43銘柄の1滴容量は29.5～55.9 $\mu$ Lと銘柄により異なる。その原因は日本薬局方に、点眼液の1滴容量の規定が示されていないことにある。我々は、成分・薬価・1瓶容量の同じ緑内障治療点眼液間で1滴容量が39.0 $\mu$ Lと55.9 $\mu$ Lと異なる銘柄は、1滴の薬剤コストは63円と106円、年間薬剤コストに、23千円と39千円の差を観察した。

今回、成分の異なる10銘柄の緑内障治療点眼液の対費用効果を明らかにするために、眼圧を1mmHg下降させる緑内障点眼液の1日のコストを求めた。

さらに、1日のコストに影響する因子を考察した。

【スライド-4】

方法です。

検討はスライドに示した10銘柄を対象としました。眼圧下降値は治療前、つまり緑内障点眼液を点眼する前の眼圧、そして、治療後下がった眼圧の値の差を眼圧下降値として、日本または米国の第3相試験の報告値より算出しました。そして、これらの10銘柄の眼圧下降値は0.5%のチモプトールで対照薬として評価されていたので、0.5%チモプトールの眼圧下降値で対照薬の眼圧下降値を除することによりまして、眼圧下降比を求めました。これに関する検討は後ほどお示しします。

【スライド-5】

これらの10銘柄の第3相試験論文を用いて評価しました。

【スライド-6】

これが、眼圧下降比を求めたものです。引用論文番号の1番を見ていただきたいのですが、0.5%のチモプトールをコントロールとしまして、このキサラタンというプロスタグランジン関連薬の点眼液を評価しています。治療前の眼圧が23.1mmHgです。両方とも同一の値でしたが、治療後キサラタンは6.2mmHgほど下降しています。チモプトールに関しては4.4mmHgです。これらを眼圧下降率で求めますと、キサラタンは26.8%、チモプトールは19.0%になります。

一方、No.10の論文を見ていただきますと、2%ミケランと0.5%のチモプトールで同様の評価をしています。最初、第3相試験に参加された患者さんの眼圧はNo.1の論文とは違って、25.3mmHgと24.8mmHgです。かなり高い眼圧の患者さんの群なのですが、それぞれ5.8mmHgと6.5mmHgという眼圧下降値が得られています。これを眼圧下降率に変換しますと23%と28%になります。チモプトールでは28%の眼圧下降値と、先ほどの1番の19%とかなり乖離しています。ということで、先ほどお示ししました眼圧下降比というものがかなり信頼性のおける評価として挙げられます。

例えばこの4番ですが、0.5%チモプトールXE。これは持続性の1日1回製剤なのですが、これとコントロールであるチモプトールを検討した場合、眼圧下降比は0.99で、

スライド4

**【方法】**

**キサラタン、レスキュラ、テダントール、0.5%チモプトールXE、0.5%リスモンTG、ハイパジール、ミロル、ベトフディック、2%ミケラン、0.1%トルソフトの先発10製品を対象とした。**

**眼圧下降値(治療前眼圧 - 治療後眼圧)は、日米の第3相試験報告より算出した。**

$$\text{眼圧下降比} = \frac{\text{対象薬の眼圧下降値(mmHg)}}{\text{0.5\%チモプトールの眼圧下降値(mmHg)}}$$

スライド5

**0.5%チモプトールを対照とした第3相試験論文**

1. 原発開放隅内障および高眼圧症を対象とする0.1%XA4点眼液の第3相臨床試験0.5%マレイン酸チモプトール点眼液との多能投二重盲検試験。三浦 弘彦。眼科臨床医報。90: 607-615 (1996)。
2. Double-masked comparative study of BQ 123 and timolol ophthalmic solutions in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Kuo AZUMA et al. Jpn J Ophthalmol. 37: 514-525 (1993)。
3. 原発開放隅内障および高眼圧症に対する塩酸ブタンジオールの第3相臨床試験 0.5%マレイン酸チモプトール点眼液との多能投二重盲検比較試験。藤原 博。眼科臨床医報。88: 1280-1285 (1994)。
4. 1日1回点眼製剤Timolol 0.5%点眼液、チモプトール点眼液、1日2回点眼との臨床第3相比較試験。北澤充博。眼科臨床医報。12: 2683-2701 (1996)。
5. 原発開放隅内障および高眼圧症に対するWT-934点眼液の第3相臨床試験 0.5%マレイン酸チモプトール点眼液との比較試験。北澤充博。眼科臨床医報。12: 2683-2701 (1996)。
6. 原発開放隅内障および高眼圧症に対するKT-210の第3相比較臨床試験 0.5%マレイン酸チモプトール点眼液との多能投二重盲検試験。増田 真次。眼科臨床医報。13: 1771-1783 (1996)。
7. Long-term ocular hypotensive effect of levobunolol: results of a one-year study. Ober M et al. Br J Ophthalmol. 69: 593-599 (1985)。
8. ベタネキロン点眼液の原発開放隅内障および高眼圧症に対する臨床評価。二重盲検によるチモプトール点眼液との比較。北澤充博。Clin. Eval. 17: 243-274 (1989)。
9. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), Dorzolamide-timolol, and betaxolol. International Study Group. Strahlman E et al. Arch Ophthalmol. 113:1009-1016 (1995)。
10. A 3-month comparison of 1% and 2% carteolol and 0.5% timolol in open-angle glaucoma. Stewart WC et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 229: 258-261 (1991)。

スライド6

**0.5%チモプトールに対する眼圧下降比**

引用論文番号	製剤名	ベースライン眼圧 (mmHg)	眼圧下降値 (mmHg)	眼圧下降率 (%)	チモプトールに対する眼圧下降比	評価期間 (週)
1	キサラタン	23.1	6.2	26.8	1.41	12
	0.5%チモプトール	23.1	4.4	19.0		
2	レスキュラ	23.5	5.2	22.1	0.97	12
	0.5%チモプトール	23.7	5.4	22.8		
3	テダントール	24.0	3.6	15.0	0.82	4
	0.5%チモプトール	24.2	4.4	18.2		
4	0.5%チモプトールXE	23.9	5.2	21.7	0.99	8
	0.5%チモプトール	23.5	5.2	22.0		
5	0.5%リスモンTG	22.9	5.0	21.8	1.02	8
	0.5%チモプトール	23.4	5.0	21.4		
6	ハイパジール	22.9	4.2	18.3	0.89	12
	0.5%チモプトール	22.9	4.7	20.5		
7	0.5%ミロル	27.9	6.9	24.7	1.08	12
	0.5%チモプトール	26.4	6.4	24.2		
8	ベトフディック	25.5	5.1	20.0	0.84	8
	0.5%チモプトール	25.3	6.0	23.7		
9	1%トルソフト	24.6	5.0	20.3	0.85	12
	0.5%チモプトール	24.8	5.9	23.8		
10	2%ミケラン	25.3	5.8	23.0	0.82	12
	0.5%チモプトール	24.8	6.5	26.0		

ほぼ1となり、ほぼ同等な結果が得られています。よって、このチモプトールに対する眼圧下降比が、10の銘柄を1つのステージで評価できる指標となることがわかります。

【スライド-7】

次に、モデル患者を設定しました。

眼圧24mmHgの患者さんが、0.5%チモプトールの点眼により眼圧が20%、つまり4.8mmHg下降する標準モデルを仮定しました。このモデル患者を基準に、以下の方法で眼圧を1mmHg下降させる薬剤コストを求めました。

まず、この推定眼圧下降値4.8mmHgに眼圧下降比、先ほど求めました0.5%チモプトールに対する効力比を掛けて、推定の眼圧下降値を求めました。

次に、1滴の点眼コストですが、1瓶の薬価を1瓶から滴下できる滴数、つまり総滴数で除して求めました。

次に、1日の点眼コストは、用法通りに1回1滴点眼したとして、例えば1日3回の点眼薬を両目点眼すると、1滴の点眼コストを6倍することによって求められます。

そして眼圧を1mmHg下降させるコストは、この求めた1日の点眼薬剤コストを最初に求めた推定眼圧下降値で除することによって求めました。

スライド7

**【モデル患者の設定】**

眼圧24 mmHgの患者が、0.5%チモプトールの点眼により眼圧が20%(4.8 mmHg)下降する標準モデルを仮定した。このモデル患者を基準に、以下の方法で眼圧を1 mmHg下降させるコストを求めた。

推定眼圧下降値(mmHg) = 4.8 mmHg x 眼圧下降比

$$1 \text{ 滴点眼コスト(円)} = \frac{1 \text{ 瓶の薬価(円)}}{1 \text{ 瓶あたりの総滴数}}$$

1日点眼コスト = 1滴点眼コスト x 用法(1回1滴を両目点眼)

$$\text{眼圧を1 mmHg下降させるコスト} = \frac{1 \text{ 日点眼コスト(円)}}{\text{推定眼圧下降値(mmHg)}}$$

併せて、眼圧を1 mmHg下降させるコストに影響する因子を検討した。

【スライド-8】

そうして求めた値がこの表になります。

まずコントロールとなりました0.5%チモプトールですが、1日のコストは61.5円。これを推定の眼圧下降値4.8で除しますと、12.8円という1mmHgを低下させる1日のコストが求められます。

この評価を見ますと、ミロルというベータブロッカーが7.6円、そしてキサラタンというプロスタグランジン関連薬が8.5円と、経済性が求められましたが、リズモンTGというベータブロッカーに関しましては、21.7円とかなり高価になっています。

これをもっと分かりやすく説明します。

【スライド-9】

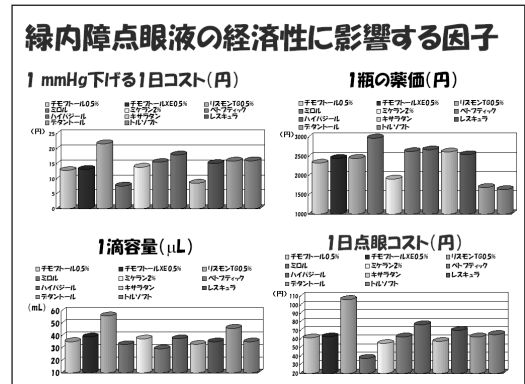
右上のグラフが1瓶の薬価です。この中で1番高いものが左から4つ目の棒のミロ

スライド8

**眼圧1 mmHgの下降する1日コスト**

製品名	点眼回数	1瓶の薬価(円)	総滴数(滴)	1滴容量(μL)	1日コスト(円)	推定下降眼圧(mmHg)	1mmHgコスト(円)
ミロル	1	2974.5	159.0	32.9	37.4	4.90	7.6
0.5%チモプトール	2	2323.5	151.0	35.3	61.5	4.80	12.8
0.5%チモプトールXE	1	2447.3	78.0	39.0	62.8	4.75	13.2
2%ミケラン	2	1908.5	139.0	37.4	54.9	3.94	13.9
ベトフディック	2	2626.0	168.0	29.5	62.5	4.03	15.5
ハイバジール	2	2671.0	139.0	37.6	76.9	4.27	18.0
0.5%リズモンTG	1	2447.3	46.0	55.9	106.4	4.90	21.7
キサラタン	1	2613.8	91.0	33.1	57.4	6.77	8.5
レスキュラ	2	2543.5	145.0	35.2	70.2	4.66	15.1
テダントール	2	1691.0	108.0	46.0	62.6	3.94	15.9
1%トルゾフト	3	1634.5	150.0	35.1	65.4	4.08	16.0

スライド9



ルです。このミロルの1日の点眼コストを先ほどの式で求めます。すると、薬価はとても高いのですが、1日の点眼コストに変換しますと、右下のグラフのように、10の点眼薬群の中で1番安くなります。そして、1mmHg下げるコストに変換しますと、先ほど説明しましたように、このミロルとキサラタン（左から8番目の棒）が安くなります。

一方この中でそんなに薬価が高くないと思われたものが、実は1mmHg下げる1日の点眼コストに変換しますと、高い結果が示されます。

この1mmHg下げる1日のコストと1滴の容量が非常に酷似していましたので、この両者についての相関を求めてみました。

【スライド-10】

このグラフがそれです。点眼液の1滴の容量と眼圧を1mmHg下げるコストは正の線形相関が認められます。

【スライド-11】

結果です。

眼圧を1mmHg下降させる1日のコストは7.6円～21.7円で、最大2.8倍の差が認められました。

そして1滴容量と眼圧1mmHg下降させる1日のコストに正の相関関係が認められました。

【スライド-12】

結論です。

我々の算出した治療効果と経済性を反映した指標は、医師が適切な点眼液を選択するために重要な情報と考えます。

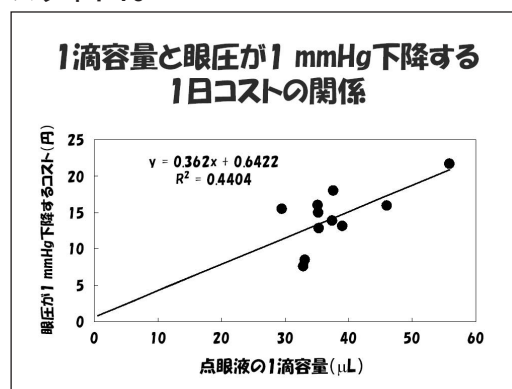
また、眼圧を1mmHg下降させる1日のコストが1滴容量と正の線形相関を示すのであれば、点眼容器の1滴容量を規定すれば、薬剤コストの削減が可能になります。

【スライド-13】

そこで、1滴容量の規定を考えてみました。

結膜囊の容量は25～30 μL。既に涙液が8 μLほど貯留していることから、我々が以前検討した点眼液の1滴容量である

スライド10



スライド11

【結果】

眼圧を1mmHg下降させる1日コストは7.6円～21.7円(平均14.5円)で、最大で2.8倍の差が認められた。

基準とした0.5%キモフトールの1日コストは12.8円、最も経済的であったのはミロルの7.6円、次いでキサラタンの8.5円、0.5%キモフトールXEの13.1円、2%ミケランの13.9円の順であった。

1滴容量と眼圧1mmHg下降させる1日コストに正の相関関係( $r^2 = 0.4404$ )が認められた。

スライド12

【結論】

我々の算出した治療効果と経済性を反映した指標は、医師が適切な点眼液を選択するために重要な情報と考える。

眼圧を1mmHg下降させる1日コストが1滴容量と正の線形相関を示すのであれば、点眼容器の1滴容量を規定すれば、薬剤コストの削減が可能になる。

29.5～53  $\mu\text{L}$ を点眼すれば、薬液は結膜囊から溢れることとなります。先生方が点眼液を点眼されて、ティッシュペーパーやハンカチ無しではいられないということを物語っています。

そして、その過剰な1滴容量は経済的に無駄であるばかりか、眼周囲の副作用を発現する可能性もあります。従って、費用対効果を考慮すれば、薬価を1mL単位で定めるだけでなく、1錠の含有量を定めた錠剤のように、適切な1滴の容量を規定する必要があります。

#### 【スライド-14】

そして、それを規定することにより得られる成果としまして、先ほど示しました43銘柄の結果（1滴容量：29.5～53  $\mu\text{L}$ ）から、薬剤1滴を結膜囊に保持できる20～25  $\mu\text{L}$ に設定した場合、点眼液を全て使い切るとすれば、現在の点眼液の全国の使用量は約半減する試算になります。

つまり、点眼容器から落下する1滴の容量を規定することにより、薬価の改訂を行わなくとも、平成14年度実績で1,800億円と言われている点眼液の年間薬剤費を削減することが可能になると思われます。

#### スライド13

##### 【1滴容量の規定】

結膜囊の容量は25～30  $\mu\text{L}$ 、既に涙液が8  $\mu\text{L}$ ほど貯留していることから、我々が以前検討した点眼液の1滴容量の29.5～53.0  $\mu\text{L}$ を点眼すれば、薬液は結膜囊から溢れる。

過剰な1滴容量は、経済的に無駄であるばかりか、眼周囲の副作用（眼瞼色素沈着、瞼多毛、眼瞼炎）を発現する可能性もある。

従って費用対効果を考慮すれば、薬価を1mL単位で定めるだけでなく、1錠の含有量を定めた錠剤のように、適切な1滴の容量を規定する必要がある。

#### スライド14

##### 【規定することにより得られる成果】

われわれが以前検討した43銘柄の結果（1滴容量：29.5～53.0  $\mu\text{L}$ ）から、薬液1滴を結膜囊に保持できる20～25  $\mu\text{L}$ に設定した場合、点眼液を全て使い切るとすれば、現在の点眼液の使用量は47～58%に減少する試算になる。

つまり、点眼容器から落下する1滴の容量を規定することにより、薬価の改定を行わなくとも、1800億円（平成14年度実績）とされる点眼液の年間薬剤費を削減することが可能になる。

第14回ヘルスリサーチフォーラム

## 質疑応答

**座長：** 容量を規定するというのは、容器の側の問題なのですか。これは現実論として可能なのですか。

**A：** 可能です。例えば以前ファルマシアがキサラタンという目薬について点眼容器の上のチップを改良して、1滴の量を変化させていますし、今年4月には大塚製薬がミケランの点眼液を、やはりチップの部分を改良して1滴の量を少なくしています。医薬品メーカーもそのことには気が付いているようです。

**座長：** 副作用の話が少し出ていましたが、目の周囲の話ではなく、全身性の副作用等はベータブロッカーによって大きく違いますね。比較されたものはそれぞれのメカニズムが違うので、そのあたりのことを加味すると、滴数はやはり必要最小限が一

番いいと思いますが、それに関しては何かご考察されていますか。

A：　そうですね、ベーターブロッカーの副作用に関してはレセプターという理論が働きますので、1滴の容量が少なくなっても、少量が吸収されると、やはり副作用は発生すると思います。ベーターブロッカーの全身性の副作用は1滴容量とは関わりにくいと思うのですが、局所に関しましては関係があると思っています。

座長：　コストを算出する際に、副作用が起きて生じるマイナス面を補うためのコストも加味する、あるいは、メカニズムが違うために、ドクターサイドは全身性の副作用が避けられるということを選択されることもあるので、そのあたりの評価もある程度加味することも必要かと感じたのですが、そのへんはいかががでしょうか。

A：　そうですね。おっしゃるとおり、今後そのへんを加味した検討を行いたいと思います。ありがとうございます。