

Pharmaceutical Care の実践
—薬物血中濃度解析と緑内障治療薬の薬剤経済性—

池田 博昭

Practice of Pharmaceutical Care
—Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacoeconomics of Glaucoma—

Hiroaki IKEDA

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital and Clinical Research Center,
Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

(Received March 30, 2007)

Clinical pharmacists now have many jobs in a hospital, including dispensing services, drug information, drug counseling for patients, therapeutic drug monitoring (TDM), and clinical research coordinating. These are important and essential jobs for a hospital pharmacist in his drug profession. During the performance of pharmaceutical services for patients and physicians, clinical pharmacists have an opportunity to change the medicine of a prescription. In this review, we outline the new developments in TDM and pharmacoeconomics achieved by pharmaceutical care at Hiroshima University Hospital. Pharmaceutical care is the professional practice in which the pharmacist takes charge of the needs of a patient related to his/her drugs. One of the aims was to investigate drug induced interaction in pharmacotherapy, and another was evaluation of the clinical efficacy of Bayesian analysis in detoxication treatments of overdoses using TDM. Pharmacoeconomics is an important aspect of the practice of pharmaceutical care. This review investigated the daily cost of ophthalmic solutions used in treating glaucoma and allergic conjunctivitis in Japan. It also summarizes the recent practice of pharmaceutical care in pharmacotherapy and pharmacoeconomics.

Key words—therapeutic drug monitoring; pharmaceutical care; pharmacoeconomics

1. はじめに

病院薬局で行う薬剤業務には、調剤、製剤、医薬品情報提供、薬剤管理指導、薬物血中濃度の解析 (TDM: therapeutic drug monitoring)、臨床試験への支援等がある。どれもが病院薬剤師に実施を求められる必須の臨床業務である。この臨床業務を行う過程で適切な処方への変更等の介入により Pharmaceutical Care を実践する機会がある。臨床業務を行う中で筆者は Pharmaceutical Care を実践し、特に TDM 及び薬剤管理指導で生じた問題を医療薬学の観点から解決するために臨床研究を行った。本総説では、これらの臨床研究によって得られた成果について紹介する。

2. 薬物血中濃度の解析 (TDM)

通常の TDM は、測定した薬物血中濃度の結果から、治療濃度域を目標にした薬物の用量・用法の設定やノンコンプライアンスの検出等を目的として行う。例えば、葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサート (MTX) の大量療法を行う悪性骨肉腫や悪性リンパ腫の癌化学療法は、血中の MTX が腫瘍に取り込まれ抗腫瘍効果を得るために一定以上の濃度が必要となることから、その濃度の確保あるいは濃度を確認するための TDM が必要になる。¹⁾ 一方、用法用量の調節により必要な血中 MTX 濃度を得たのちは、副作用の発現を防ぐためにその後の血中濃度が安全域以下になることを確認する TDM が必要になる。²⁾ つまり、治療効果を最大にすること、副作用を最小にすることを目的とした TDM である。^{3,4)}

抗けいれん剤を服用する患者に、けいれんの発現頻度の増加や眠気等が発現した場合、血中薬物濃度が効果を発現する有効濃度域以下あるいは以上であ

広島大学病院薬剤部・臨床研究部 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

e-mail: ike@hiroshima-u.ac.jp

本総説は、平成 18 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Table 1. Chemotherapy with BEP and TIP Regimen Used for a Testicular-tumor Patient

	BEP regimen	TIP regimen
Drug (treatment)	Bleomycin (30 mg/day on day 1) Etoposide (124 mg/day on day 2-6) Cisplatin (33 mg/day on day 2-6)	Paclitaxel (240 mg/day on day 1) Ifosfamide (1800 mg/day on day 2-5) Cisplatin (30 mg/day on day 2-5)
Course number	4	4
Starting date	Apr. 12, June 25, July 26, Aug. 7	Oct. 17, Nov. 30

ることを疑い TDM を行う。有効濃度域外の濃度であった場合、Bayesian 法を用いて投与設計を行い、患者に最適な用法・用量を処方医に提案する。Bayesian 法は患者の服薬コンプライアンスが良好で下痢・便秘等の薬物吸収及び排泄過程に問題のないことを条件として薬物血中濃度の解析ができる。したがって Bayesian 法により投与設計ができない場合は、不適切な服薬時間や採血時間、定常状態に達していない血中濃度あるいはノンコンプライアンス等を疑う。

腎排泄型の MTX は大量投与開始後から用量依存的に腎臓機能の低下が進行し易い。そのため、経時的に薬物クリアランスを変化させる MTX のような薬物は、一定のパラメーターを用いる Bayesian 法を用いた解析には不向きである。

2-1. 薬物相互作用の探索 筆者は TDM の新たな試みとして、Bayesian 法により投与設計のできない患者の血中濃度値とそのときに併用された薬剤を時系列で検討することにより、薬物相互作用を探索する検討を行った。つまり、投与量とその血中濃度が正の線形相関を示す薬物において、投与量が一定で服薬コンプライアンスが良好にも係わらず血中濃度と服薬量が相関しない症例の薬物療法を時系列的に解析することである。

臨床研究の対象となった症例は、脳神経外科でけいれん治療のため valproic acid (VPA) を服薬中の患者が精巣癌の治療を目的に泌尿器科へ入院し、cisplatin (CDDP) を含む癌化学療法 (Table 1) を受けた例であった。患者は癌化学療法を受けるたびに VPA の血中濃度低下に起因したと思われるけいれん発作を発現したことから、なんらかの薬物との相互作用の可能性が示唆された (Figs. 1 (A), 1 (B)).⁹⁾ 泌尿器科の医師は化学療法の施行が主たる目的であったことから、その治療指標である腫瘍マーカー (hCG β) の低下を最優先する方針のため

(Fig. 1 (C)), 患者にけいれんが発現したときは脳神経外科へ往診を依頼して対処した。一方、脳神経外科の医師は往診依頼に基づき患者にフェニトイン (PHT) 100 mg 錠の追加処方、けいれんが発現したときに酸素吸入 (3 l/min) や PHT 125-250 mg の静注投与を含めた対症療法を行った。患者は入院前に VPA を 1 日 1200 mg 服薬し血中濃度は 90-100 μ g/ml に管理できていたことから、脳神経外科の医師は VPA の服薬量は変更せず、PHT を追加投与した。つまり VPA と CDDP のように治療目的の異なる薬物療法はそれぞれの診療科の医師が行うことから、いずれの薬物療法を変更するかを決定することは難しい。このような場合に薬物療法のコーディネイトができるのは病棟担当の薬剤師しか考えられない。したがって、薬剤管理指導を行う中で薬物の血中濃度や臨床検査値と症状を注意深くモニタリングすることで、薬物療法への介入や薬物相互作用を見出せる可能性がある。ペネム系抗生物質と VPA の併用により VPA の血中濃度が低下する薬物相互作用と同様に、VPA の血中濃度が低下するメカニズムは明らかではないが、VPA を服用中の患者に CDDP を含む癌化学療法を行う際は注意が必要と思われる。本症例は薬物相互作用の確証がないため、疑いだけで VPA の処方変更を提案することはできなかった。しかし、けいれんの発現前に指がピクピクする状況を患者から聞き取ることができたため、そのときは抗けいれん剤の静注を行うこ



池田博昭

広島大学病院薬剤部臨床試験支援室長、臨床研究部副部長。1953 年広島県生まれ。第一薬科大学卒業。広島大学大学院医学系研究科博士課程後期臨床薬学系終了。2001-2002 年ミシシッピ州立大学薬学部臨床薬学教室で医療薬学を研究。2005-2007 年広島県医師会の「ひろしま治験ネット」設立に参加した。

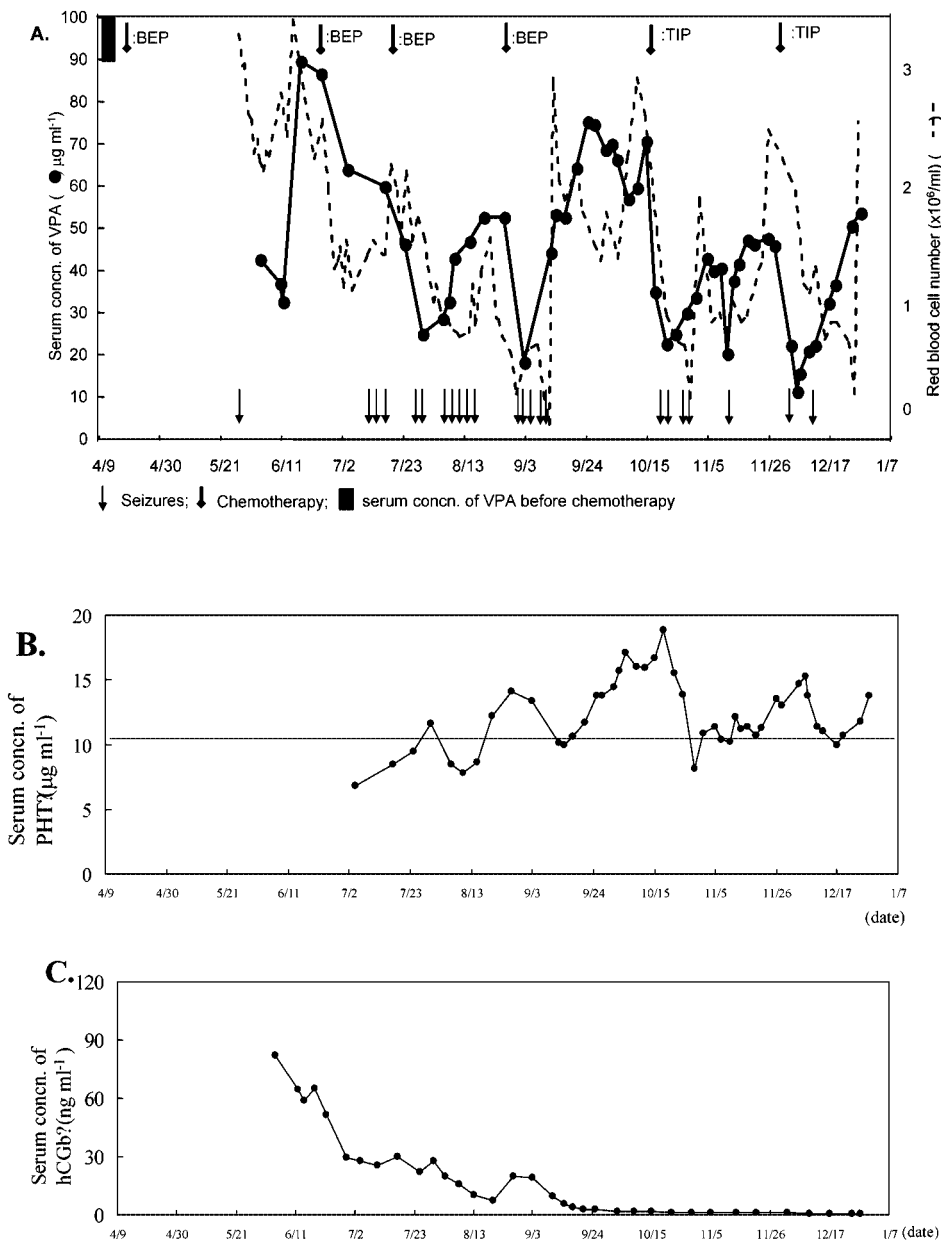


Fig. 1. Time Courses for Serum Concentration of Valproic Acid (VPA), Red Blood Cell (RBC) Number and Episode of Epileptic Seizures (A), Serum Concentration of Phenytoin (PHT) (B), and Serum Concentration of hCG (C) during Chemotherapy in an Epileptic Patient

The daily dose of VPA was 1200 mg and that of PHT was 300 mg (from Ref. 2).

とでけいれんへの対応が可能になった。今後、基礎的検討を行い相互作用のメカニズムを明らかにする必要がある。

2-2. Bayesian 法の臨床応用 薬物に起因する副作用の発現を疑う場合、TDMは原因と思われる薬剤の特定や血中濃度を確認するレトロスペクティブな解析を目的に行うことがある。しかし、副作用の原因を確定するための後ろ向きのTDMは、治療への貢献度が低い。この状況を改善する目的で、筆

者は Bayesian 法を用いて副作用へ迅速に対応するプロスペクティブな解析方法を新たに考えた。その試みとして、薬物大量服用時の治療を支援する目的で Bayesian 法を用いて血中濃度を推測する可能性を検討した。つまり急性薬物中毒の初診時は、意識障害や中毒症状が軽度であるにも係わらず、その後の症状が経時的に増悪する場合がある。そのため治療方針の決定が難しく、救急医は薬剤師から報告された血中濃度の測定結果と病状の変化に対応した対

症療法を行う。筆者はその現状を改善するために、患者の初期血中濃度から大量服用した薬物の血中濃度の時間推移を Bayesian 法により予測し、急性薬物中毒の治療方針を支援する情報提供を行った。

臨床研究の対象となった症例は、目的は不明であるが持続性テオフィリン 400 mg 錠 (ユニフィル®) を 1 回に 6 錠服薬し、急性薬物中毒の疑われた患者の初診時にテオフィリン血中濃度測定 (持続性テオフィリン内服約 2 時間後) を行った例であった。その結果は 10.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で治療血中濃度域内 (5–15 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であったが、Bayesian 法により求めた動態解析では、約 10 時間後にピーク濃度の 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に到達し、治療濃度域へ低下するには約 30 時間を要するとの理論値を得た (Fig. 2)。救急隊員から、患者に嘔吐がみられたという報告はなかったが、初診時の意識レベルは Glasgow Coma Scale による E4M5V1 で、不穏状態を呈していた。血圧は 120 と 50 mmHg、心拍数は 130/min、胸壁運動は低下し呼吸数は 22/min (正常 15–20/min)、空気呼吸下での SpO₂ は 90% で問題はなかったが、Bayesian 法により求めた動態解析の結果を医師に報告することにより、患者に対してはミダゾラム (ドルミカム®) の持続注入による鎮静下の人工呼吸管理が行われた。さらに患者の胃の中にテオフィリンが残存している可能性があることから、気管内挿管下に胃洗浄を行い、引き続き胃管から活性炭 50 g 及び 13.6% クエン酸マグネシウム (マグコロール®) 250 ml を注入した。テオフィリンの血中濃度が投与量に比例して上昇する線型性を示す限界濃度は不明であるが、服薬 5 時間及び 8 時間の実測値と Bayesi-

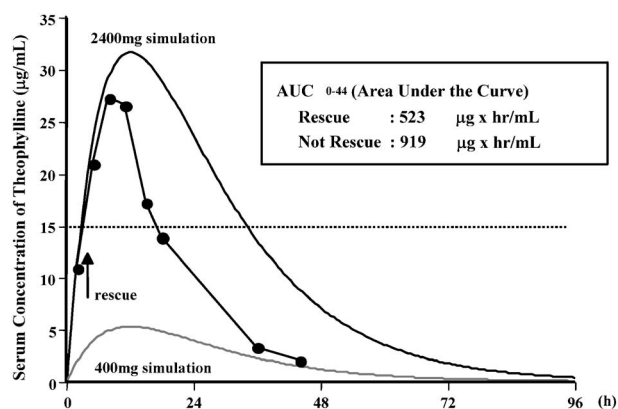


Fig. 2. Time Course of Serum Theophylline Concentration (from Ref. 7)

an 解析値がほぼ同一であることから 2400 mg まで投与量に比例して血中濃度が上昇したと思われる (Fig. 2)。テオフィリンの治療濃度域の 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に低下するまで、未治療の場合は 30 時間ほど要するが、治療により 15 時間ほどで低下した (Fig. 2)。Bayesian 法により求めた予測濃度値には誤差が存在していることを認識しておく必要はあるが、予測することで治療方針が立案し易くなるばかりか、迅速かつ積極的な治療が行われた結果、患者は 3 日後に一般病棟へ転床することができた。さらに実測血中濃度値と Bayesian 法により求めた無治療時 (推定値) の AUC, それぞれ 523 及び 919 $\text{mcg}^*\text{hr}/\text{ml}$ から、治療により吸収を免れたテオフィリンの割合は約 40% であることが推計され、胃洗浄等の救急治療の成果を明らかにすることができた^{6,7)} (Fig. 2)。

3. 薬剤管理指導から発展した点眼薬の薬剤経済

薬剤管理指導を実施した際に患者から思わぬ質問を受けた場合、質問を受けたその場で回答できる場合と、情報を整理して患者に回答する場合とがある。多くの患者からの質問は前者で対応できるが、後者には医師・看護師との協議を必要とする場合と薬剤師自身が回答に必要な情報を調べる場合がある。筆者は「点眼薬 1 本の滴下可能日数を教えてください」という患者からの質問に回答するために情報を検索したが、添付文書などには、点眼剤の 1 瓶から滴下できる滴数も用法通りに点眼した場合の点眼可能な期間も情報として明記されていなかった。そのため、医師又は薬剤師は点眼剤が何日間使用できるのか認知しないまま、処方又は調剤している現状も判明した。そこで筆者は実際に点眼薬を滴下して滴数を明らかにする検討を行った。

臨床研究は広島大学病院に採用されている 43 銘柄を対象に行った。その結果、点眼瓶 1 本 (5 ml) 当たりに含まれる総滴数は、ピマシリン®の 92 滴からベトプティック®の 168 滴まで、銘柄間で最大 1.8 倍の差が認められた。⁸⁾ 同一の容器に異なる濃度のマレイン酸チモロールを充填したチモプトール®は、0.25% 製剤が 140 滴 (140.7 ± 0.9 , mean \pm S.D., $n=3$), 0.5% 製剤が 150 滴 (150.0 ± 0.0 , $n=3$) と濃度により有意に異なっていた ($p < 0.05$) (Table 2)。

さらに、検討した 43 銘柄の 1 本当たりの滴下可能滴数 (Table 2) に薬価基準価格 (薬価) の情報

Table 2. Total Number of Drops per Bottle Used for Pharmacotherapy (from Ref. 8)

製 品 名	測定値 (平均*)				製 品 名	測定値 (平均*)			
	滴数 (滴)	1 滴容量 (μ l)	pH	浸透圧比		滴数 (滴)	1 滴容量 (μ l)	pH	浸透圧比
AZ	129	40.2	7.75	0.93	ノフロ	124	43.0	5.23	1.02
IDU	118	44.4	5.58	1.08	ヒアレイン 0.1%	109	46.5	6.66	0.98
アレギサール	130	39.0	7.80	0.87	ピバレフィリン 0.04%	132	37.2	5.25	1.06
インタール	108	48.2	5.74	0.33	ピバレフィリン 0.1%	144	34.8	5.52	1.08
ウブレチド	108	47.8	5.38	0.98	ピマシリン	92	52.7	7.25	1.16
エコリシン	124	40.4	7.87	1.30	フラピタン	124	43.0	5.83	1.00
エピスタ	124	44.7	8.20	1.13	フルメトロン 0.02%	136	37.6	7.26	1.05
カリーユニ	114	45.8	3.66	1.02	フルメトロン 0.1%	136	37.6	7.52	1.06
ゲンタシン	101	49.8	6.12	0.87	ベトブティック	168	29.5	6.54	1.02
コンドロソ	130	39.7	5.64	0.74	ベントス 1%	135	36.3	7.27	1.08
ザジテン	129	40.2	5.22	0.87	マイティア	105	50.0	7.44	1.38
サルベリン	104	49.7	6.93	1.17	ミケラン 1%	108	45.4	6.78	1.02
サンコバ	110	45.0	5.85	0.93	ミケラン 2%	109	45.0	6.61	1.00
サンテマイシン	129	39.1	7.23	1.08	ミドリン M	142	35.9	5.56	0.98
サンピロ 1%	119	43.6	5.30	1.31	ムコゾーム	96	53.0	5.10	1.17
サンピロ 2%	121	42.9	5.09	1.22	ラクリミン	139	36.2	4.55	1.06
ジクロード	143	36.8	7.47	1.06	リンデロン 0.01%	102	48.7	8.06	0.83
タチオン	100	49.7	5.92	0.95	リンデロン 0.1%	100	47.1	7.78	0.84
タリビッド	108	48.5	6.40	1.06	リンデロン A	102	49.2	7.01	0.77
チモプトール 0.25%	140	36.0	6.76	1.04	レスキュラ	145	35.2	6.94	0.72
チモプトール 0.5%	150	35.3	6.82	1.05	ロメフロン	108	47.6	5.28	1.10
ニフラン	145	36.7	7.64	1.05					

* n=3 の平均値.

を付加することで、長期の点眼治療が必要な緑内障治療点眼薬及びアレルギー治療点眼薬の薬剤経済性の検討へと至り、眼科医師と薬剤師へ検討結果を報告した (Table 3-6).⁹⁻¹¹⁾ 一般的に点眼薬の薬剤経済性を比較する場合、1 瓶 (2.5 又は 5 ml) 当たりの薬価で比較する機会が多い。しかし、点眼薬は 1 瓶当たり滴下できる滴数が銘柄間で異なることが先の検討で明らかとなり、同じ用法で用いた場合は滴下可能な日数も異なる。^{8,9)} 緑内障治療点眼薬及びアレルギー治療点眼薬の薬剤経済性を検討した結果は、1 本の薬価が高いにも関わらず 1 日のコストは薬価の安い銘柄と比較して遜色ない場合もある (Table 3-6)。¹⁰⁾ 特に 1 日 2 回の点眼を必要とするベータ遮断薬を両眼に点眼した場合の 1 日当たりの薬剤費用

は最大 1.7 倍、1 日 1 回のそれは最大 2.4 倍と費用の差が認められる (Table 3)。アレルギー治療点眼薬の 1 日の薬剤費用は、アレギサール®とインタール®では最大 2.2 倍の差が認められる (Table 5)。したがって、薬剤経済性を 1 瓶当たりの薬価のみで比較することは適切でない。

大人の結膜嚢の容量は一般的に 25-30 μ l で、¹²⁾ 既に涙液が約 8 μ l ほど貯留していることから、¹²⁾ 先に検討した 43 銘柄の点眼薬の 1 滴容量の 29.5-53.0 μ l⁸⁾ を点眼すれば (Table 2)、薬液は結膜嚢から溢れる。点眼後にティシュペーパー等で目の周りをふき取る必要があるのはこの理由のためだ。過剰な 1 滴容量は、経済的に無駄であるばかりでなく、眼周囲の副作用 (眼瞼色素沈着、睫毛多毛、眼瞼炎等)

Table 3. Daily Cost of Beta-Blocker Ophthalmic Solutions Used for Glaucoma Therapy in Japan (from Ref. 10)

Active ingredient	Trade name	Strength (%)	Manufacturer	Price per bottle* (US\$=¥107)	Total number of drops per bottle (±S.D.)	Measured amount (ml) (±S.D.)	Duration of usage per Bottle	Daily dose	Daily cost (US\$=¥107)
Befunolol hydrochloride	Bentos	1.0	Kaken Pharmaceutical	US\$15.11	135.0±4.0	4.87±0.04	33.8	BID	US\$0.45
Betaxolol hydrochloride	Betoptic	0.5	Alcon Japan	US\$25.42	168.7±2.9	4.97±0.04	42.2	BID	US\$0.60
Nipradilol***	Hypadil	0.25	Kowa Shinyaku Co., Ltd.	US\$25.89	139.3±4.5	5.22±0.04	34.8	BID	US\$0.74
Carteolol hydrochloride	Mikelan	1.0	Otsuka Pharmaceutical	US\$13.40	108.7±0.9	4.93±0.04	27.2	BID	US\$0.49
Carteolol hydrochloride	Mikelan	2.0	Otsuka Pharmaceutical	US\$19.86	109.7±1.1	4.93±0.04	27.4	BID	US\$0.72
Timolol maleate	Timoptol	0.25	Santen Pharmaceutical	US\$15.57	140.7±0.9	5.07±0.04	35.2	BID	US\$0.44
Timolol maleate	Timoptol	0.5	Santen Pharmaceutical	US\$23.76	150.0±0.0	5.30±0.00	37.5	BID	US\$0.63
Timolol maleate	Rysmon TG	0.25	Wakamoto Pharmaceutical	US\$15.57	51.7±2.5	2.50±0.00	25.9	OD	US\$0.60
Timolol maleate	Rysmon TG	0.5	Wakamoto Pharmaceutical	US\$23.93	46.0±2.7	2.57±0.06	23.0	OD	US\$1.04
Timolol maleate	Timoptol XE	0.25	Santen Pharmaceutical	US\$15.57	73.0±1.0	2.93±0.06	36.5	OD	US\$0.43
Timolol maleate	Timoptol XE	0.5	Santen Pharmaceutical	US\$23.93	78.7±1.2	3.07±0.06	39.4	OD	US\$0.61

* Established by the Japanese Government on April 2000, and converted to US dollars on May 2000. ** Based on administration of one drop in each eye once daily. *** Also exhibits α_1 blocking. $n=3$.

Table 4. Daily Cost of Other Ophthalmic Solutions Used for Glaucoma Therapy in Japan (from Ref. 10)

Active ingredient	Trade name	Strength (%)	Manufacturer	Price per bottle* (US\$1=¥107)	Total number of drops per bottle (±S.D.)	Measured amount (ml) (±S.D.)	Duration of usage per (days)**	Daily dose	Daily cost (US\$1=¥107)
Epinephrine	Epista	1.25	Takeda Pharmaceutical	US\$3.22	124.0±2.0	5.53±0.22	31.0 Days	BID	US\$0.10
Dipivefrine hydrochloride	Pivalephrine	0.04	Santen Pharmaceutical	US\$10.53	132.7±2.2	4.90±0.04	33.2 Days	BID	US\$0.32
Dipivefrine hydrochloride	Pivalephrine	0.1	Santen Pharmaceutical	US\$16.21	144.7±2.4	5.03±0.04	36.3 Days	BID	US\$0.45
Isopropyl unoprostone	Rescula	0.12	Fujisawa Pharmaceutical	US\$24.73	145.7±3.8	5.13±0.09	36.5 Days	BID	US\$0.68
Pilocarpine hydrochloride	Sanpilo	1.0	Santen Pharmaceutical	US\$1.42	119.3±1.8	5.15±0.02	14.9 Days	QID	US\$0.10
Pilocarpine hydrochloride	Sanpilo	2.0	Santen Pharmaceutical	US\$1.74	121.3±1.8	5.20±0.07	15.1 Days	QID	US\$0.11
Dorzolamide hydrochloride	Trusopt	0.5	Banyu Pharmaceutical	US\$10.75	149.3±4.0	5.44±0.31	23.9 Days	TID	US\$0.43
Dorzolamide hydrochloride	Trusopt	1.0	Banyu Pharmaceutical	US\$16.51	150.0±4.0	5.23±0.02	25.0 Days	TID	US\$0.66
Distigmine bromide	Ubretid	0.5	Torii Pharmaceutical	US\$9.11	108.0±4.7	5.17±0.24	27.0 Days	BID	US\$0.34
Latanoprost	Xalatan	0.005	Pharmacia & Upjohn	US\$26.23	120.3±3.1	3.02±0.05	60.2 Days	OD	US\$0.44

* Established by the Japanese Government on April 2000, and converted to US dollars on May 2000. ** Based on administration of one drop in each eye daily at each products. $n=3$.

を発現する可能性もある。したがって結膜囊の用量を考慮すれば、薬価を1 ml 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滴の容量幅を規定する必要がある。理論的な値では

あるが結膜囊の容量から涙液量を減じた結膜囊に保持できる20–25 μ l に1滴を設定した場合、すべての患者が添付文書に記載された用法・用量通りに点眼液をすべて使い切ると仮定すれば、現在の点眼液

Table 5. Daily Cost of Anti-allergic Drugs Ophthalmic Solutions Used to Treat Allergic Conjunctivitis in Japan (from Ref. 9)

Active ingredient	Trade name	Strength (%)	Manufacturer	Price per bottle* (US\$=¥125.61)	Total number of drops per bottle (±S.D.)	Cost per drop (US\$=¥125.61)	Measured amount, (μl) (±S.D.)	Volume per drop, (μl) (±S.D.)	Daily doses	Duration of therapy per bottle, days**	Daily cost (US\$=¥125.61)
Amlexanox	Elics	0.25	Takeda	US\$7.41	123.3±5.9	US\$0.06	5.37±0.06	32.1±0.8	4	15.4	US\$0.48
Acitazanolast	Zepelin	0.1	Wakamoto	US\$7.97	122.3±2.08	US\$0.07	5.23±0.06	42.8±0.8	4	15.3	US\$0.52
Cromoglicate	Intal	2	Fujisawa	US\$7.56	108.7±0.4	US\$0.07	5.23±0.04	48.2±0.3	4	13.6	US\$0.56
Ibudilast	Ketas	0.01	Kyorin	US\$8.16	169.7±5.1	US\$0.05	5.43±0.06	32.0±0.8	4	21.2	US\$0.39
Ibudilast	Eyevinal	0.01	Banyu	US\$8.32	166.3±5.5	US\$0.05	5.37±0.06	32.3±0.7	4	20.8	US\$0.40
Levocabastine hydrochloride	Livostin	0.025	Santen	US\$6.35	111.3±0.58	US\$0.06	4.10±0.00	36.8±0.2	4	13.9	US\$0.46
Ketotifen fumarate	Zaditen	0.05	Sankyo	US\$7.73	129.3±0.4	US\$0.06	5.20±0.00	40.2±0.1	4	16.2	US\$0.48
Pemirolast potassium	Alegysal	0.1	Santen	US\$8.38	130.0±2.7	US\$0.06	5.07±0.04	39.0±0.5	2	52	US\$0.26
Tranilast	Rizaben	0.5	Kissei	US\$7.99	113.0±2.6	US\$0.07	5.03±0.02	44.3±1.0	4	14.1	US\$0.57

* Prices cited are those established by the Japanese Government, converted to US dollars. ** Calculations are based on administration of one drop in each eye four times daily, except for Alegysal (twice daily). Data expressed as mean±S.D. are for three. Each bottle was labeled as containing 5 ml per bottle except for the 4 ml bottle of Livostin.

Table 6. Daily Cost of Anti-inflammatory Ophthalmic Solutions Used to Treat Allergic Conjunctivitis in Japan (from Ref. 8)

Active ingredient	Trade name	Strength (%)	Manufacturer	Price per bottle* (US\$=¥125.61)	Total number of drops per bottle (±S.D.)	Cost per drop (US\$=¥125.61)	Measured amount, (μl) (±S.D.)	Volume per drop, (μl) (±S.D.)	Daily doses	Duration of therapy per bottle, days**	Daily cost (US\$=¥125.61)
Fluorometholone	Flume-tholon	0.02	Santen	US\$2.19	136.7±3.1	US\$0.02	5.13±0.04	37.4±0.6	3	22.8	US\$0.10
Fluorometholone	Flume-tholon	0.1	Santen	US\$3.55	136.6±1.8	US\$0.03	5.13±0.04	37.6±0.3	3	22.8	US\$0.16
Betamethasone	Rinde-ron	0.01	Sionogi	US\$2.09	102.7±0.9	US\$0.02	5.00±0.00	48.7±0.5	3	17.1	US\$0.12
Betamethasone	Rinde-ron	0.1	Sionogi	US\$3.47	100.7±0.9	US\$0.03	5.07±0.04	47.1±0.4	3	16.8	US\$0.21
Bromfenac sodium hydrate	Bronuck	0.1	Takeda	US\$5.38	120.7±10.0	US\$0.04	5.27±0.12	43.9±3.85	2	30	US\$0.18
Lysozyme hydrochloride	Muco-zome	0.5	Santen	US\$0.91	96.3±1.8	US\$0.01	5.10±0.07	53.0±1.2	4	12	US\$0.08
Pranoprofen	Niflan	0.1	Takeda	\$2.53	145.3±3.1	US\$0.02	5.33±0.09	36.7±0.5	4	18.2	US\$0.16

* Prices cited are those established by the Japanese Government, converted to US dollars. ** Calculations are based on administration of one drop in each eye for the specified number of doses. Data expressed as mean±S.D. are for three. Each bottle was labeled as containing 5 ml per bottle.

の使用量は47-58%に半減する試算になる。つまり点眼容器から落下する1滴の容量を結膜嚢に保持できる一定量の範囲に規定することにより、薬価の改定を行わなくとも、1年間に1800億円程度（平成14年度実績）とされる点眼液の年間薬剤費を減少することが可能になる。

4. おわりに

「薬物血中濃度解析」と「点眼薬の薬剤経済性」でPharmaceutical Careを実践した。医療レベルの向上とともに薬物血中濃度解析の応用も変化しなければならない。PK/PDの概念を薬物血中濃度解析に導入することもその現れである。今回の試みは従来のTDMの概念を超えた応用が可能であることを提案した。また、点眼薬について、従来明らかになっていなかった滴下滴数に関するデータを作成し、1瓶の薬価が高く長期に渡り点眼を続けなければならない緑内障薬物療法の1日当たりの薬剤費用を示

した。この結果から点眼薬の1滴容量を規定することにより、銘柄毎の薬価比較に加えて薬剤経済性を検討する新たな方向性を示した。

謝辞 本臨床研究は広島大学病院薬剤部長・広島大学大学院医歯薬学総合研究科医療薬学講座、木平健治教授のご指導の下で行いました。この場をお借りして心から感謝申し上げます。また、本臨床研究に貴重なご助言を賜りました広島大学大学院医歯薬学総合研究科医療薬学研究室 高野幹久教授、広島国際大学薬学部 村上照夫教授、塚本秀利先生（前・広島大学大学院医歯薬学総合研究科視覚病態学講座 講師）に厚くお礼申し上げます。

REFERENCES

- Ikeda H., Sato E., Kimura Y., Miyake K., Kitaura T., Fukuchi H., Kihira K., *Jpn. J.*

- Hosp. Pharm.*, **26**, 116–122 (2000).
- 2) Ikeda H., Kihira K., Kuwata N., Arai S., Kimura Y., Miyake K., Kitaura T., Fujimura K., Kuramoto A., Fukuchi H., *Hiroshima J. Med. Sci.*, **45**, 45–49 (1996).
 - 3) Ikeda H., Kawano H., Kitaura T., Kimura A., Kihira K., *Ann. Pharmacol.*, **33**, 646 (1999).
 - 4) Ikeda H., Kurisu K., Kihira K., *Ann. Pharmacol.*, **38**, 70–72 (2004).
 - 5) Ikeda H., Murakami T., Takano M., Usui T., Kihira K., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **59**, 593–597 (2005).
 - 6) Ikeda H., Yamanoue T., Tanigawa K., Kihira K., *Jpn. J. TDM.*, **20**, 283–290 (2003).
 - 7) Yamanoue T., Okabayashi K., Ikeda H., Iwasaki Y., Kitaura T., Unei H., Inoue T., Wada S., Kihira K., Ohtani M., *J. Jpn. Soc. Emerg. Med.*, **3**, 438–441 (2000).
 - 8) Ikeda H., Kadoyama M., Miyake K., Kitaura T., Fukuchi H., Kihira K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 595–600 (1998).
 - 9) Ikeda H., Tsukamoto H., Sato E., Mishima K. H., Kihira K., *Ophthalmic Epidemiol.*, **11**, 35–42 (2004).
 - 10) Ikeda H., Sato E., Kimura Y., Kitaura T., Kihira K., *Jpn. J. Ophthalmol.*, **45**, 99–102 (2001).
 - 11) Ikeda H., Tsukamoto H., Sawa A., Sugimoto A., Mishima H. K., Kihira K., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 397–404 (2005).
 - 12) Mishima S., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **21**, 504–541 (1981).