

点眼剤の使用性に関する検討(第1報) —点眼容器の押し出し力(スクイズ力)と点眼液滴下量の変動—

倉本美佳*, 樋上智子, 高橋佳子, 檜垣文子, 山下典子, 合田昌子,
足立亜紀子, 室 親明, 橋本 肇, 濱口常男, 門林宗男
兵庫医科大学病院薬剤部

Study on the Usability of Ophthalmic Solutions (I) —The Variation in Squeezing Force and Drop Volume—

Mika Kuramoto*, Tomoko Higami, Yoshiko Takahashi, Ayako Higaki, Noriko Yamashita,
Shoko Gouda, Akiko Adachi, Chikaaki Muro, Hajime Hashimoto,
Tsuneo Hamaguchi and Muneo Kadobayashi
Department of Pharmacy, Hyogo College of Medicine Hospital

{ Received April 30, 2003
Accepted September 24, 2003 }

We examined the usability of eleven brands of ophthalmic solution available on the market. This involved measuring the squeezing force on ophthalmic solution containers and drop volume using a force gauge. We also examined the usability of the ophthalmic solution containers for our subjects with regard to the ease of squeezing out the contents. The squeezing force on containers differed among products, ranging from 0.7 kg (Tobramycin) to 2.9 kg (Levocabastine hydrochloride). For five products, there was a large change in the squeezing force on the container between the beginning and the end of the usage period, the coefficients of variation of which ranged from 6.9% to 16%. The drop volume differed among products ranging from 34 mg (Ibuprofen, Tropicamide) to 49 mg (Levofloxacin). There were three products with a large change in the drop volume during the usage period, the coefficients of variation of which ranged from 12.2% to 22.2%. Ibuprofen had a particularly large change in drop volume during the usage period. The usability test with our subjects showed that usability decreased when the squeezing force for a container was 1.5 kg or more. Our findings showed that it would be effective to use the variation in the squeezing force and drop volume during the usage period as an index when evaluating the usability of ophthalmic solutions.

Key words — ophthalmic solutions containers, squeezing force, drop volume, usability

緒 言

近年, 点眼剤の容器は, さまざまの形態のものが市販されている^{1,2)}. 点眼剤の容器の形状や硬さは銘柄ごとに異なり, その容器特性である点眼液1滴を滴下するときに要する押し出し力(以下, スクイズ力とする)の大小は, 患者側の使用性に影響を及ぼすことが考えられる. 特に, 高齢者では握力, 筋力や指先の感覚が低下しており^{3,4)}, 点眼剤の取り扱いに困難が伴っている⁵⁾. また, リウマチなどによる上肢機能障害を持った患者にとつて, 点眼剤の使用性は薬物治療を行う上で非常に重要な問題である.

点眼剤の使用性に関する研究は少なく, 主として抗緑内障点眼剤の副作用防止の観点から, 容器特性に係わる点眼容器から押し出される1滴量⁶⁻⁸⁾および最小化⁹⁾に関する報告等が散見される. 1滴量は点眼液の表面張力や粘性^{9,10)}, 点眼口のノズル構造^{9,11)}, 点眼時の点眼容器の角度^{10,12)}によって影響を受けることが報告されているが, 1滴量を押し出すスクイズ力の影響に関する研究は少ない. 吉川と山田¹³⁾は点眼容器の材質と厚みの異なる点眼容器を用いて1滴量に及ぼすスクイズ力の影響を検討し, 1滴量は点眼容器の材質に伴うスクイズ力の差異によって影響を受けないことを報告している. また, 奥田ら¹⁴⁾は点眼容器の押す部分によってスクイズ力に差が生じ, 点眼容器中央部分を押すことが望ましいことを報

* 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 ; 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo, 663-8183 Japan

告している。しかしながら、実際に患者が点眼剤1剤を使用している期間(以下、使用期間と略す)、すなわち、最初の1滴から最後の1滴までにおいて、スクイズ力あるいは1滴量に変動しているのかどうかの情報はまったくない。

そこで今回、新たに考案した使用期間中の変動を解析する方法を用いて、点眼容器から点眼液を滴下した時の1滴の滴下量およびスクイズ力の使い始めの1滴から最後の1滴までの変動について検討した。さらに、被験者による点眼剤の使用性に関する試験(以下、使用性試験と略す)を行い、点眼容器のスクイズ力との関係を検討した。

方 法

1. 試料

当院採用の点眼剤74品目の中から、形状に特徴がある室温保存の製品11品目の点眼剤を試料に用いた(表1)。なお、塩酸レボカバチンについては、本検討中に製剤が変更されたので、製剤変更品も試料に加えた。

2. 点眼液滴下時のスクイズ力、1滴重量および総滴数の測定

今回、1滴容量の指標として、1滴重量を直示天秤(METTLER AJ 150)を用いて測定した。スクイズ力の測定には、フォースゲージ(FGC-5:日本電産シンポ、定格容量:5kg、精度:定格容量の±0.2%) (以下、スクイズ計という)を用いた。まず、最初に直示天秤内にスクイズ計を固定する(図1)。次に、スクイズ計に点眼容器を固定する。その際、点眼容器の中栓先端部(点眼口)を下に向け、水平面に対して垂直に固定し、点眼容

器の結合部に対し計測軸(面積0.785cm²)が直角に当たるように調節し、点眼容器胴体の中央部に計測軸を軽く押し当てる。点眼容器のスクイズ力と点眼液の1滴重量の測定は、スクイズ計の計測軸を押して点眼液が1滴押し出される際のスクイズ力値と1滴重量を計測した。測定は最初の1滴から最後の1滴まで連続して測定した。測定は室温下で3回行い、スクイズ力(応力)の単位は、kgf/0.785cm²をkgで示した。

3. 被験者による使用性試験

試料には、容器形状の類似している点眼剤の中から、スクイズ力値の異なるヒアルロン酸ナトリウム、レボフロキサシン、ラクトビオン酸エリスロマイシン・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム(以下、ラクトビオン酸エリスロマイシンという)、マレイン酸チモロール、塩酸レボカバチン(旧製品)の5品目を選択した。薬学部職員の27人(20~50歳代)の各被験者(図2)が保護メガネをかけた上から各試料を点眼し、点眼剤の押し出しやすさについて試験した。点眼剤の押し出しやすさの判定

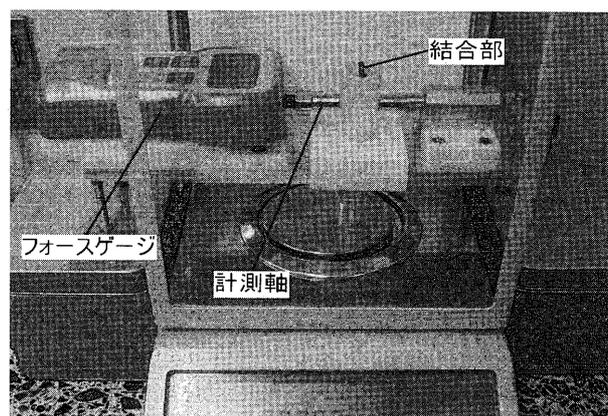


図1. 実験装置

表1. 試料点眼剤

成分名	商品名	製造番号	容量(mL)
トブラマイシン	トブラシン®点眼液	B14	5
ヒアルロン酸ナトリウム	ヒアレイン®0.1	1HT1184	5
トピカミド・塩酸フェニレフリン	ミドリン®P	MP0712	10
ラクトビオン酸エリスロマイシン・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	エコリシン®点眼液	未: EC0570 溶解液: EC0869	5
イブジラスト	ケタス®点眼液	A030	5
レボフロキサシン	クラビット®点眼液	CV0146	5
マレイン酸チモロール	チモプトル®0.25%	9FA03P	5
ピレノキシシン	カリーユニ®点眼液	KRU2188	5
塩酸レボカバチン(旧製品)	リボスチン®点眼液0.025%	059AAD	4
塩酸レボカバチン(変更品)	リボスチン®点眼液0.025%	048ACA	5
コンドロイチン硫酸ナトリウム	コンドロロン®点眼液1%	115340	5

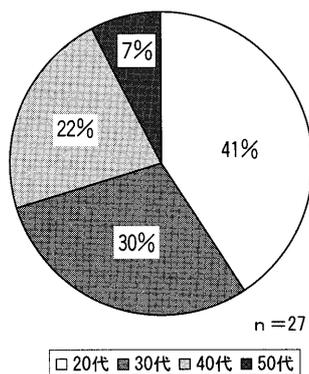


図2. 被験者の年齢構成

は次の4つの判定項目から1つを選択させた。その4つの判定項目は「非常に良い」、「良い」、「悪い」および「非常に悪い」であり、これらの4段階の判定項目には順に4点、3点、2点および1点のスコアを付けた。使用性試験の評価は、スコアを集計し、その合計点によって行った。統計学的解析には、 χ^2 検定を行った。なお、被験者に、本研究の主旨を説明し、保護メガネを使用することにより直接影響を受けることがないことを説明した上、同意を得た被験者の協力を得た。

結 果

1. 点眼容器のスライズ力値と1滴重量

試料11品目の点眼剤のスライズ力値、1滴重量および総滴数の測定結果を表2に示した。スライズ力値は、銘柄間で大きく異なり、最小値の0.744kgを示したトブラマイシンに比べて最大値を示した2.891kgの塩酸レボカバステン(旧製品)は約4倍大きかった。また、11品目中

7品目のスライズ力値は1~1.5kgの範囲内であった。試料11品目のスライズ力値の変動係数は10%を超えるものではなく、比較的変動は小さかった。1滴の滴下重量は、銘柄間で大きく異なり、最小値は34mgのトロピカミド・塩酸フェニレフリン(以下、トロピカミドという)とイブジラストから最大値は49mgのレボフロキサシンであり、約1.4倍の差異を認めた。また、1滴重量の変動係数が10%を超える製剤はトブラマイシンの1品目だけであった。総滴数は銘柄間で大きく異なり、容量の異なるトロピカミド、塩酸レボカバステン(旧製品)を除いた5mLの点眼容器中、最小値のレボフロキサシンの100滴から最大値のイブジラストの156滴となった。

図3は、点眼剤の最初の1滴から最後の1滴までを滴下した時のスライズ力値と1滴重量の推移を示している。その結果、スライズ力値および1滴重量は点眼剤使用期間中、大きく変動している製剤や変動しない製剤のあることがわかった。そこで、このスライズ力値および1滴重量の変動を詳細に解析するため、点眼剤の最初の1滴から最後の1滴までの変動を3つの期間すなわち、点眼容器に封入された薬液量が1/3減量するまでの間を使用前期、点眼液量の減量が2/3までの間を中期および点眼液残量が1/3からなくなるまでの間を後期に分けて分析することにした。

表3は、使用期間の前期、中期および後期毎に算出したスライズ力値と1滴重量の平均値、標準偏差、変動係数および使用前期の平均値に対する中期と後期の平均値比(%)を示している。ここで著者らは、使用前期に対する中期および後期の変動比を使用期間中の変動(以下、使用期間変動比(%)と略す)の指標として本論文において用いることにした。

表2. 市販点眼剤のスライズ力値、1滴重量および総滴数の平均値

成分名	スライズ力値 (kg)		1滴重量 (mg)		総滴数
	mean±S. D.	C. V. (%)	mean±S. D.	C. V. (%)	mean±S. D.
トブラマイシン	0.744±0.048	6.5	40±4.7	11.8	122±6
ヒアルロン酸ナトリウム	0.962±0.065	6.8	48±1.8	3.8	105±5
トロピカミド・塩酸フェニレフリン	1.125±0.032	2.8	34±1.8	5.3	294±2
ラクチオン酸エリスロマイシン ・コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム	1.410±0.059	2.8	39±1.4	3.6	117±2
イブジラスト	1.564±0.147	9.4	34±3.3	9.7	156±5
レボフロキサシン	1.170±0.053	4.5	49±1.0	2.0	100±2
マレイン酸チモロール	1.517±0.073	4.8	39±0.8	2.1	138±3
ピレノキシシン	1.006±0.067	6.7	43±4.2	9.8	117±8
塩酸レボカバステン(旧製品)	2.891±0.147	5.1	35±0.6	1.7	114±1
塩酸レボカバステン(変更品)	1.888±0.107	5.7	36±1.3	3.6	137±3
コンドロイチン硫酸ナトリウム	1.428±0.044	3.1	41±1.0	2.4	120±1

S. D. : 標準偏差
C. V. : 変動係数

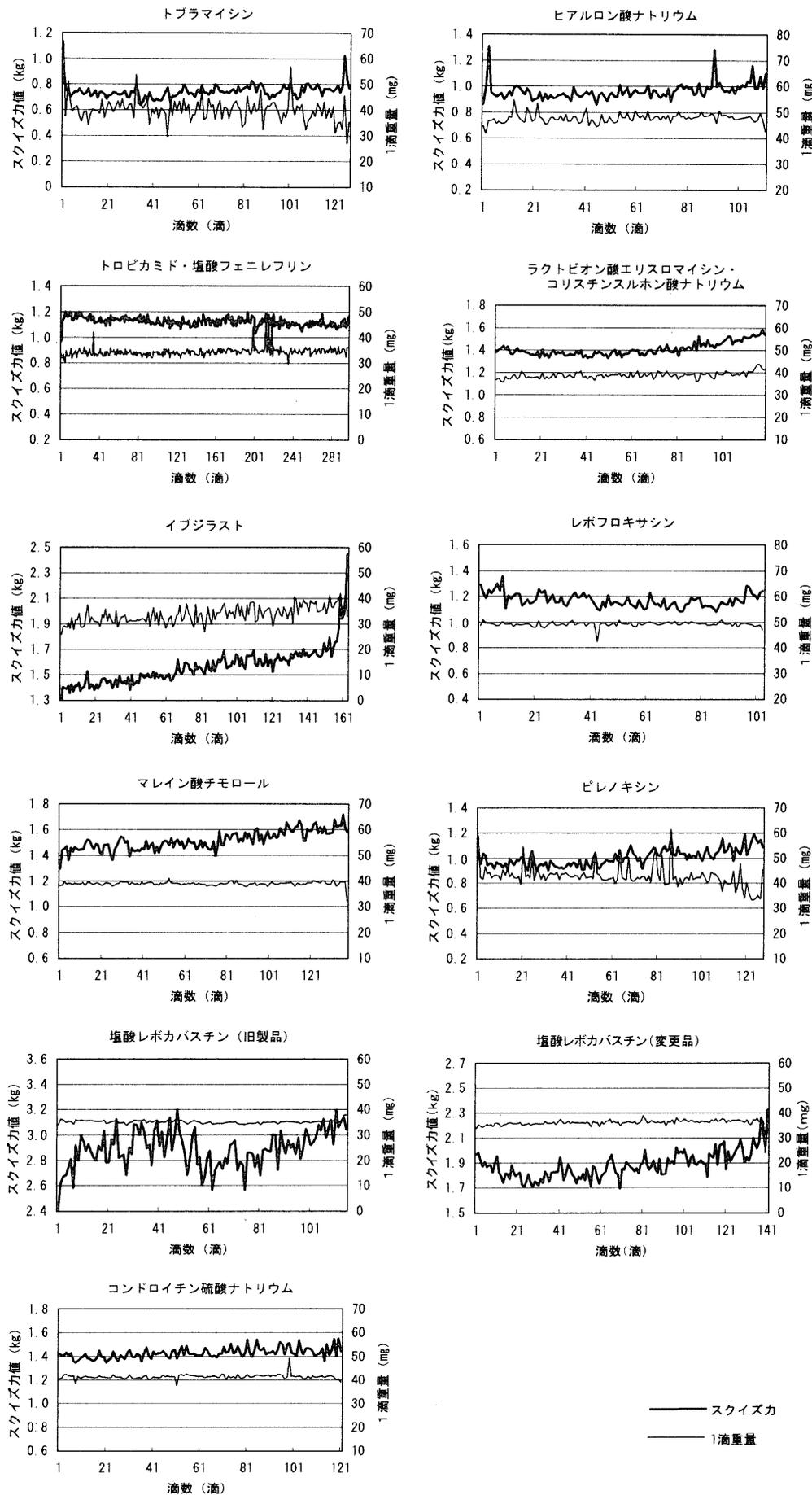


図3. 点眼薬の滴下推移におけるスクイズ力値と1滴重量

表 3. 点眼剤のスクイズ力値と 1 滴重量における使用期間変動

成分名	使用期間	点眼内容液量	点眼滴数 滴	スクイズ力値			使用期間 変動比 (%)	1 滴重量			使用期間 変動比 (%)
				Mean (kg)	S. D. (kg)	C. V. (%)		Mean (mg)	S. D. (mg)	C. V. (%)	
トブラマイシン 総滴数 122滴	前期	2/3以上	0 ~ 40	0.728	0.084	11.5	—	41	9.1	22.2	—
	中期	2/3~1/3	41 ~ 80	0.735	0.072	9.8	1.0 ^{a)}	40	5.5	13.8	-2.4 ^{c)}
	後期	1/3以下	81 ~ 122	0.764	0.099	13.0	4.9 ^{b)}	40	6.7	16.8	-2.4 ^{d)}
ヒアルロン酸ナトリウム 総滴数 105滴	前期	2/3以上	0 ~ 35	0.943	0.136	14.4	—	47	4.5	9.6	—
	中期	2/3~1/3	36 ~ 70	0.941	0.100	10.6	-0.2	48	3.5	7.3	2.1
	後期	1/3以下	71 ~ 105	0.990	0.134	13.5	5.0	48	2.0	4.2	2.1
レボフロキサシ 総滴数 294滴	前期	2/3以上	0 ~ 100	1.142	0.062	5.4	—	34	2.5	7.4	—
	中期	2/3~1/3	101 ~ 200	1.125	0.071	6.3	-1.5	34	2.6	7.6	0.0
	後期	1/3以下	201 ~ 294	1.108	0.057	5.1	-3.0	35	3.9	11.1	2.9
ラクトビオン酸エリスロマイシ 総滴数 117滴	前期	2/3以上	0 ~ 40	1.377	0.100	7.3	—	38	2.9	7.6	—
	中期	2/3~1/3	41 ~ 80	1.380	0.113	8.2	0.2	39	2.5	6.4	2.6
	後期	1/3以下	81 ~ 117	1.472	0.082	5.6	6.9	39	3.0	7.7	2.6
イブジラスト 総滴数 157滴	前期	2/3以上	0 ~ 50	1.429	0.124	8.7	—	31	4.5	14.5	—
	中期	2/3~1/3	51 ~ 100	1.545	0.171	11.1	8.1	33	4.7	14.2	6.5
	後期	1/3以下	101 ~ 157	1.658	0.202	12.2	16.0	36	4.4	12.2	16.1
レボフロキサシ 総滴数 101滴	前期	2/3以上	0 ~ 35	1.200	0.098	8.2	—	49	1.6	3.3	—
	中期	2/3~1/3	36 ~ 70	1.150	0.069	6.0	-4.2	49	2.4	4.9	0.0
	後期	1/3以下	71 ~ 101	1.156	0.081	7.0	-3.7	49	1.2	2.4	0.0
マレイン酸チモロール 総滴数 138滴	前期	2/3以上	0 ~ 45	1.458	0.074	5.1	—	39	1.0	2.6	—
	中期	2/3~1/3	46 ~ 90	1.499	0.092	6.1	2.8	39	1.6	4.1	0.0
	後期	1/3以下	91 ~ 138	1.587	0.092	5.8	8.8	39	1.4	3.6	0.0
ピレノキシ 総滴数 117滴	前期	2/3以上	0 ~ 40	0.958	0.077	8.0	—	44	6.3	14.3	—
	中期	2/3~1/3	41 ~ 80	0.987	0.085	8.6	3.0	43	7.3	17.0	-2.3
	後期	1/3以下	81 ~ 117	1.052	0.074	7.0	9.8	42	6.2	14.8	-4.5
塩酸レボカバステ 総滴数 114滴 (旧製品)	前期	2/3以上	0 ~ 40	2.870	0.235	8.2	—	35	1.1	3.1	—
	中期	2/3~1/3	41 ~ 80	2.846	0.270	9.5	-0.8	35	1.0	2.9	0.0
	後期	1/3以下	81 ~ 114	2.963	0.279	9.4	3.2	35	0.9	2.6	0.0
塩酸レボカバステ 総滴数 137滴 (変更品)	前期	2/3以上	0 ~ 45	1.822	0.110	6.0	—	36	1.6	4.4	—
	中期	2/3~1/3	46 ~ 90	1.841	0.120	6.5	1.0	36	1.8	5.0	0.0
	後期	1/3以下	91 ~ 137	1.959	0.137	7.0	7.5	37	1.7	4.6	2.8
ソドイオン硫酸ナトリウム 総滴数 120滴	前期	2/3以上	0 ~ 40	1.398	0.105	7.5	—	41	1.3	3.2	—
	中期	2/3~1/3	41 ~ 80	1.430	0.093	6.5	-2.3	41	1.7	4.1	0.0
	後期	1/3以下	81 ~ 120	1.456	0.125	8.6	4.1	42	2.3	5.5	2.4

SD: 標準偏差

CV: 変動係数

a) 使用前期の平均スクイズ力値に対する使用中期の平均スクイズ力値の変動割合

b) 使用前期の平均スクイズ力値に対する使用後期の平均スクイズ力値の変動割合

c) 使用前期の平均1滴重量値に対する使用中期の平均1滴重量値の変動割合

d) 使用前期の平均1滴重量値に対する使用後期の平均1滴重量値の変動割合

スクイズ力値の変動が大きい製剤はトブラマイシン、ヒアルロン酸ナトリウム、イブジラストおよび塩酸レボカバステ(旧製品)の4製剤で、それらの変動係数は8.2~14.4%であった。また、スクイズ力値の使用期間変動が大きい製剤は、ラクトビオン酸エリスロマイシン、イブジラスト、マレイン酸チモロール、ピレノキシ、塩酸レボカバステ(変更品)の5製剤で、それらの値は6.9~16%であった。これら5製剤の使用後期のスクイズ力は使用前期に比して増加し、特にイブジラストは16%も増加することがわかった。一方、1滴の重量変動が大きい製剤は、トブラマイシン、イブジラストおよびピレノキシの3製剤であり、それらの変動係数は12.2~22.2%であった。特に、トブラマイシンの使用前期の変動係数は22%と高く、1滴毎の重量の変動幅が大きいことがわかった。また、イブジラストの使用中期と使用後期の使用期間変動は最も大きく、それぞれの値は6.5%と16.1%であった。また、レボフロキサシ、マレイン酸チモロールおよび塩酸レボカバステ(旧製品)の3製剤は、1滴の重量変動が小さく、使用期間変動がない製剤であることがわかった。

2. 被験者による使用性試験結果

ヒトによる使用性試験結果とスクイズ力値の関係を図4に示した。その結果より、スクイズ力値が約1.4kg以下のヒアルロン酸ナトリウム(0.962kg)、レボフロキサシ(1.170kg)およびラクトビオン酸エリスロマイシン(1.410kg)は押し出しやすく使用性が良く、ヒアルロン酸ナトリウムに対して、マレイン酸チモロール(1.517kg)と塩酸レボカバステ(2.891kg)をそれぞれ比較し、 χ^2

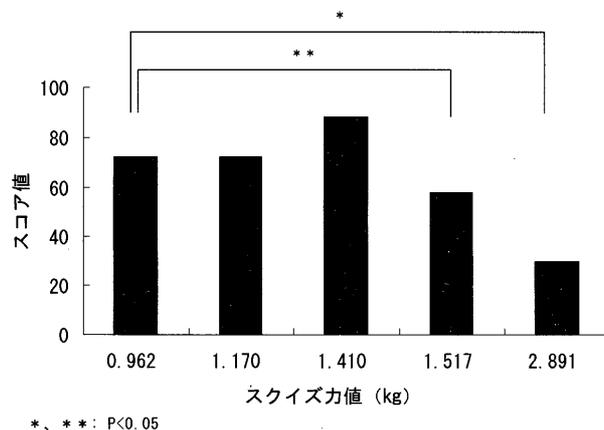


図4. 被験者による使用性試験結果

検定した結果、スクイズ力値が1.5kgを超えるとスクイズ力値の増加とともに使用性のスコア値は低下し、使用性が有意に悪くなることがわかった。とりわけ、2.891kgのスクイズ力値を示した塩酸レボカバスタチンの使用性は顕著に劣ることがわかった。

考 察

点眼剤の1滴量に関する規定はないが、市販されている各製剤の1滴容量は約30~50 μ Lに設定されている^{6,7)}。結膜嚢の最大容量は約30 μ Lであるが、涙液量が約8 μ L存在するため、1滴点眼された点眼液の大半は鼻涙管をとおって排出されるかあるいは眼瞼から流出している^{15,16)}。抗緑内障点眼薬は1滴の点眼で十分な効果が得られることから^{9,17)}、局所的あるいは全身的副作用の回避を目的として、点眼する1滴量の少量化ならびに1滴の容量変動の小さい点眼容器の開発が進められてきた。今回試験した抗緑内障点眼剤のマレイン酸チモロールの1滴重量は39mgであり、その1滴重量の変動係数は2.6~4.1%と小さく使用期間変動も0%(表3)であったことから、本点眼剤の1滴重量の制御は非常に優れていることがわかった。しかし、今回試験した製剤の中には、1滴重量の変動係数ならびに使用期間変動が大きく、使用後期の1滴重量が使用前期に比して16%増加するイブジラストのような製剤のあることを認めたことから、他の市販抗緑内障点眼剤について使用期間中の1滴重量変動の有無を検証する必要性が示唆された。

点眼容器の点眼時の硬さは点眼容器の材質、厚み、形状などによって影響を受けているが、点眼剤の押し出しやすさに関する使用性については点眼内容液の液性が加味されるスクイズ力が反映していることから^{13,18)}、押し出しやすさの指標にはスクイズ力値を用いた。その結果、スクイズ力値は製剤間で大きく異なり、スクイズ力値が最も大きい2.891kgを示した塩酸レボカバスタチン(旧製品)はスクイズ力変動も8.2~9.5%(表3)と大きく、点眼するために指先の力が必要な製剤であることがわかった。被験者による点眼剤の使用性試験結果から、押しやすい容器のスクイズ力値は1.5kg以下が望ましいことがわかった。今回試験に用いた当院採用の11品目の内3品目が1.5kg以上を示し押し難いと思われることから、市販点眼剤においても、押し難い製剤はかなり存在することが推定され、点眼剤の処方の際に、患者の状態とスクイズ力を考慮する必要性のあることが示唆された。

点眼する際の問題点として、開眼保持するとともに点眼容器の位置と距離を保つことができることとされている^{5,19)}。点眼容器の位置を保持したまま、1滴を落とすためにさらに大きな力を必要とすることは非常に困難を

伴うものと思われる。今回、高齢者や上肢機能障害を持った患者に対しての試験は行っていないが、被験者の約7割が30歳代以下と比較的若くても取り扱い難い製剤があるとの判定から、特に、指先の機能が低下した高齢者や上肢機能障害を持った患者にとっては、スクイズ力の大きな製剤は非常に押し難いと感じることが考えられる。

また、スクイズ力の使用期間変動を起こす製剤が11製剤すべてに認められ、特にイブジラストの使用前期に対する使用後期の使用期間変動比は16%増加を示すなど、変動が大きい製剤があることがわかった。

点眼剤の押し出しやすさは、服薬コンプライアンスに直接結びつくものと考えられ、とりわけ高齢者やリウマチなどによる上肢機能障害者においてはその傾向が強く現れるものと思われることから、点眼剤の押し出しやすさの評価は重要であることが本研究によって明らかになった。このことから、点眼剤の適正使用のために、使用期間における注意点として、製剤によって使用後期には滴下し難くなる場合があることなどの情報提供し、点眼液の滴下がスムーズに行えるように支援することが望まれた。

今回検討に用いた点眼剤の使用期間中における1滴重量およびスクイズ力の変動を解析する手法は、全体の平均値による変動が小さい製剤も使用期間中の変動を解析することにより、より大きな変動があることを明らかにした。これらの結果から、1滴重量およびスクイズ力に関して、使用期間中のすべてのデータを母集団とする平均値とその変動係数は、製造会社での品質試験の指標として有効であるが、患者が使用する期間中の使い始めの1滴から使い終わるまでの変動の指標としては適さないことがわかった。この解析方法により、点眼剤の使用期間中において、1滴重量およびスクイズ力が変動することを今回初めて見出した。この原因については点眼容器の構造、材質に加えて点眼内残液量が大きく影響しているものと考えられる。今後、1滴重量およびスクイズ力に変動及ぼす要因について詳細な検討を行いたいと考えている。

引用文献

- 1) 河嶋洋一, 緑内障治療 薬剤選択と指導のポイント 容器の構造, 臨床と薬物治療, **19**, 59-62(2000).
- 2) 河嶋洋一, 点眼薬の基礎知識 点眼薬の製剤設計 点眼容器種類, 眼科診療プラクティス, **42**, 82-85(1999).
- 3) 上谷英史, 茂木悟, 相馬雅之, 清宮良昭, 成田志, 廣島志津, 高齢者と若年者のつまみ力の発現と維持能力, 作業療法, **16**, 133(1997).
- 4) 八田美鳥, 大友英一, 吉田尚志, 高比良佳子, 大竹伸子, 高齢者における握力・ピンチ力と手指功緻性

- の検討—年齢, 性ならびに体格因子とその関連について—, 総合リハビリテーション, **21**, 489-492 (1993).
- 5) A.J. Winfield, D. Jessiman, A. William, L. Esakowitz, A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops, *Br. J. Ophthalmology*, **74**, 477-480(1990).
 - 6) 池田博昭, 角山政之, 三宅勝志, 北浦照明, 福地担, 木平健治, 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, **24**, 595-600(1998).
 - 7) 奥田裕美子, 平下智之, 中村成寿, 田中信二, 柏毅彦, 遠藤秀治, 高橋仁司, 加藤落実, 岡本光美, 点眼薬液量等に関する一考察, 医薬ジャーナル, **36**, 139-142(2000).
 - 8) C.M. Lederer, Jr.R.E. Harold, Drop size of commercial glaucoma medications, *Am. J. Ophthalmol.*, **101**, 691-694(1986).
 - 9) R.H. Brown, M.L. Hotchkiss, E.B. Davis, Creating smaller eyedrops by reducing eyedropper tip dimensions, *Am. J. ophthalmol.*, **99**, 460-464(1985).
 - 10) E.J. German, M.A. Hurst, Diana Wood, Eye drop container delivery: a source of response variation? *Ophthalm. Physiol.*, **17**, 196-204(1997).
 - 11) R.H. Brown, M.G. Lynch, Design of eyedropper tips for topical beta-blocking agents, *Am. J. Ophthalmol.*, **102**, 123-124 (1986).
 - 12) E.J. German, M.A. Hurst, Diana Wood, Reliability drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern?, *Eye*, **13**, 93-100(1997).
 - 13) 吉川啓司, 山田博, 緑内障点眼薬: 点眼瓶の硬さ, スクイズ力と1適量, 臨眼, **56**, 1587-1593(2002).
 - 14) 奥田裕美子, 平下智之, 柏毅彦, 遠藤秀治, 高橋仁司, 加藤落実, 岡本光美, 点眼薬液量等に関する考察(Ⅱ), 全自病協雑誌, **40**, 74-78(2000).
 - 15) 池田博昭, 佐藤幹子, 木平健治, 適正使用に必要な点眼液の情報, 臨床と薬物治療, **19**, 1115-1118 (2000).
 - 16) 新家真, 点眼薬の吸収と動態(眼内移行, 流出など), 眼科診療プラクティス, **11**, 387(1994).
 - 17) J.W. Shell, Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs, *Surv. Ophthalmol.*, **26**, 207-218(1982).
 - 18) 植村攻, “眼科学大系3B 眼薬物療法”, 新家真, 沖波聡編 中山書店, 東京, 1993, pp.15-19.
 - 19) 細江純子, 長瀬まり子, 矢島真貴, 高齢者の点眼手技における問題点の明確化, 下呂病院年報, **29**, 107-113(2002).