点眼容器の違いが高粘度懸濁性点眼液 (アゾルガ®配合懸濁性点眼液) の使用感に与える影響

土井信幸^{*1}, 毎田千恵子², 高橋恵美利¹, 井出美晴¹, 宮本悦子³, 秋山滋男⁴

高崎健康福祉大学 薬学部 地域医療薬学研究室¹, 北陸大学 薬学部 医療薬学講座²

特定非営利活動法人 健康・環境・教育の会 アカンサス薬局³, 東京薬科大学 薬学部 実務実習教育センター⁴

Influences of Eye Drop Containers on the Subjective Usability of a High-viscosity Eye Drop Suspension (AZORGA® Combination Ophthalmic Suspension)

Nobuyuki Doi^{*1}, Chieko Maida², Emiri Takahashi¹, Miharuru Ide¹, Etsuko Miyamoto³ and Shigeo Akiyama⁴

Laboratory of Community Healthcare, Faculty of pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare¹,

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University²,

Acanthus Pharmacy, Non Profit Organization Health &

Welfare·Eco-Protect·Area Contribution·Refresh Education·Town Communication³,

Center for Experiential Pharmacy Practice, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences⁴

〔 Received March 14, 2018 〕
〔 Accepted May 28, 2018 〕

The characteristics of eye drop (ophthalmic solution) containers are reported to be associated with the appropriate use of eye drops. Since patients complain that AZORGA® Combination Ophthalmic Suspension (AZORGA® hereafter) requires more push-out force than other eye drops, there is a possibility that the container of AZORGA® is less usable than other commercially available eye drop containers in Japan. Therefore, we compared the Alconpharma container used for AZORGA® and 3 representative containers as controls, which are available in large quantities in Japan. In addition, a subjective usability questionnaire was performed in healthy adults, and the influences of containers on the subjective usability of high-viscosity eye drop suspensions, such as AZORGA®, were evaluated.

The Alconpharma container showed a significantly higher squeeze force necessary to push out 1 drop of AZORGA® and a slightly higher variability in the squeeze force among instillations than that in the other 3 containers. In association with these characteristics of the containers, the subjective usability scores for “container’s hardness during instillation” and “easiness of pushing 1 drop out” were significantly lower for the Alconpharma container than for the other 3 containers. These results suggest that not only the characteristics of the AZORGA® solution (high viscosity and suspension) but also those of its container affect the subjective usability of eye drop products.

Key words — eye drop containers, usability, high-viscosity eye drop suspension, squeeze force

緒 言

緑内障は、眼圧の上昇により網膜血管が圧迫され視神経障害が起こる病気である。そのため緑内障治療では、房水流出量を増大させるか、房水産生量を減少させ、眼圧を最適値に調節する方法がとられている。緑内障の治療法の1つは薬物治療であり、使用方法が簡易で比較的全身作用

が少ない点眼薬が広く用いられている。¹⁾ 緑内障の点眼薬治療は、プロスタグランジン関連薬またはβ遮断薬の単剤投与から開始となるが、眼圧を最適値に調節できない場合には複数の点眼薬を併用することになる。²⁾ しかし、点眼薬の多剤併用は、点眼間隔を5分以上とすること³⁾ や1日の点眼回数が増加することにより、患者アドヒアランスの低下が懸念されている。⁴⁾ さらに、複数の

*〒370-0033 群馬県高崎市中大類町60

点眼薬を併用することで、点眼薬に含有される主薬、添加剤、保存剤による角膜・結膜障害が増強されると指摘されている。⁵⁾ こうした問題点を解決する製剤として、現在、多くの緑内障治療用点眼薬の配合剤が発売されており、本検討に用いたアゾルガ® 配合懸濁性点眼液（アゾルガ®）もその1つである。配合剤の点眼薬は単剤点眼薬の多剤併用に比べて、臨床上利便性と有用性が高いとされている。⁶⁾

点眼薬による緑内障治療は、患者が適切に点眼薬を使用できない場合、眼圧を最適値に調節できないだけでなく、過量投与や眼周囲への副作用の原因となることがある。⁷⁾ 特に緑内障の有病率は加齢に伴い増加することが報告⁸⁻¹⁰⁾ されており、高齢者が緑内障の治療を目的に点眼薬を使用する頻度は高いと考えられる。一般的な点眼動作は、点眼容器を利き手の指で挟み込むように保持しながら頸部を後方に伸展させる。次に点眼容器を保持していない手で眼瞼を押し上げ、瞬きの間隔で点眼容器を圧迫し、正確に眼球結膜に薬液を1滴流し込むといった一連の動作が要求される。しかしながら、加齢に伴い筋肉や靱帯の柔軟性は減少し、手指の巧緻性が低下する。特に速筋が減少するため、点眼容器を素早い動作で圧迫し、的確に薬液1滴を滴下することが困難になる。その結果、必要以上の薬液が滴下されたり、滴下に至るまでの時間延長により、胸部が不安定となり、眼球結膜や睫毛への点眼容器先端の接触により点眼容器内で雑菌が繁殖したり、点眼薬が適正に使用できないケースが増大する。¹¹⁻¹³⁾ このように、高齢者にとって点眼容器の使いにくさは緑内障治療を阻害する要因の1つとなっている。

点眼薬の1滴量並びに1滴を滴下するのに要する力（スクイズ力）は封入されている薬液の物性、点眼容器の形状等の違いにより、製品ごとに異なることが報告されている。^{14, 15)} 点眼薬は封入されている薬液の物性とその保持に必要な外側の点眼容器で成り立っており、患者が眼に確実に点眼するという行為の下に点眼薬としてはじめて効果を発揮する医薬品である。従って、使用者が毎回適正に使用可能な製剤であることが求められる。

点眼容器は患者のアドヒアランスを向上させ、

適正に使用できるよう様々な工夫が施され、薬剤の特性を考慮した製品開発が行われ、実用化されている例がある。¹⁶⁾ このような患者の使用性に配慮した点眼容器が開発されている一方で、患者にとって点眼薬の適正使用を維持することが困難である点眼容器も存在していると考えられる。アルコンファーマ（アルコンファーマ）が販売している緑内障・高眼圧症治療用点眼薬のアゾルガ® は「ほかの点眼薬よりも押し出す力が必要である」、「使用可能総滴数が1カ月に満たない」等、アゾルガ® 使用患者からの訴えを耳にする。このような訴えから、アゾルガ® に使用されている点眼容器の使用性はほかの点眼容器と比較して低く、緑内障の治療を行っている患者に影響を与えている可能性がある。そのため、アゾルガ® のような配合点眼薬を緑内障患者が適正に使用することは、緑内障の進行を防ぐ観点からも意義がある。

そこで本検討では、緑内障患者が治療を継続しやすい点眼容器を見出すことを目的に、アルコンファーマ製品と、日本国内で流通量の多い、3社の点眼容器、計4社の点眼容器に高粘度懸濁性点眼液のアゾルガ® の薬液および低粘度点眼液のモデル薬液として生理食塩水をそれぞれ封入し、比較検討した。さらに、健常成人を対象とした使用感アンケートを実施し、点眼容器の違いがアゾルガ® のような高粘度懸濁性点眼液の使用感に与える影響について調査した。

方 法

1. 点眼容器の形状および中栓口径測定

アゾルガ® を販売しているアルコンファーマの点眼容器を対照とした。比較に用いた点眼容器は、参天製薬(株)、(参天製薬)製品、三角形状の点眼容器の千寿製薬(株)、(千寿製薬)製品、点眼容器の形状に特徴のある、日東メディック(株)、(日東メディック)製品の3種類を用い比較検討した。点眼容器の中栓口径測定は倒立型リサーチ顕微鏡（型式：IX73PIF、オリンパス(株)、東京）を用い、対物レンズ倍率：×4、ズーム/中間変倍：×1の条件下で行った。

2. 薬液の粘度の測定

アゾルガ® および生理食塩液の粘度測定は回転粘度計（型式：TV-25, 東機産業(株), 東京）を用い、回転速度：100 rpm, 温度：20℃, 測定時間 180 秒（30 秒間隔でデータ取得）の条件下で行った。

3. アゾルガ® および生理食塩液の 1 滴質量測定、薬液 1 滴を容器から滴下する時に要する押し出し力（スクイズ力）

点眼薬 1 本当たりの使用可能総滴数の測定を和田ら,¹⁷⁾ 倉本ら¹⁸⁾の方法を参考に、デジタルフォースゲージ（型番：ZTA-20N, (株)イマダ, 愛知）を取り付けた特注点眼容器押出力測定スタンド（EX-01022）にアゾルガ®, 生理食塩液を封入した各種点眼容器をセットし、ゆっくりとハンドルを回して、1 滴を滴下した瞬間にかかる力をスクイズ力（N）として測定した。その際に滴下した 1 滴の質量を測定（型番：AUW220D, SHIMADZU, 京都）し、1 滴量とした。また、アゾルガ® は懸濁性点眼であるため、使用前の懸濁による 1 滴質量、スクイズ力、使用可能総滴数への影響について確認するため、初回の滴下直前のみの懸濁を行ったものと毎回の滴下直前に懸濁を行ったものとで比較検討した。なお、本検討における懸濁は点眼容器を 180 度 3 往復転倒混和したことを意味している。

4. 各種点眼容器の使用感に関するアンケート調査

健康成人ボランティア 34 名を対象に、各種点眼容器の使用感に関するアンケート調査を行った。

被験者には、点眼薬の製品名およびメーカー名がわからないように、点眼容器のフィルムを取り除き、A～H の記号をランダムに割り当て（図 1）、識別した各種アゾルガ®, 生理食塩液が封入された点眼薬を用意した。被験者は防護メガネを装着後、利き手に点眼薬を持ち、普段点眼をする際の姿勢をとり、薬液が眼に入らないよう、もう一方の手で持った透明のプラスチックシャーレにて眼を覆い、シャーレの上に点眼薬 1 滴を滴下した。

その後、兵頭ら¹⁹⁾の方法を参考とし、以下の項目について自記式調査票にて調査し、調査項目を表 1-a の通りスコア化した。点眼容器使用感アンケートの個人に関する調査項目としては、「年齢」、「性別」、「ピンチ力（点眼する側の手）」とした。さらに、最も使いやすいと感じた点眼容器について選択し、その選択理由について自由記載してもらった。点眼容器の使用感に関するアンケート項目としては、表 1-a に示す項目とした。アンケート項目の最後は「点眼容器の特徴のなかで、あなたが最も必要であると考える項目について」10 個の選択肢から 3 つ選択するものとした。

なお本研究は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針（平成 26 年）」に基づき、高崎健康福祉大学研究倫理委員会にて承認されたプロトコールに基づき行われた（承認番号 2907）。

記号番号	点眼容器のメーカー	点眼容器中栓の内径 (mm)	製品ロット番号
A, E	アルコンファーマ	2.049	16C04AA, 16J13KA, 16K30HA
B, F	参天製薬	2.815	FM5258
C, G	千寿製薬	1.826	K742
D, H	日東メディック	1.992	B090

図 1 各種点眼容器の形状、メーカー、中栓内径、製造ロット番号

表 1 点眼容器使用感アンケート対象者背景とアンケート評価スコア

a アンケート評価スコア

スコア (点)	5	4	3	2	1
キャップの開閉操作のしやすさ (点)	操作しやすい				操作しにくい
	5	4	3	2	1
容器の持ちやすさ (点)	持ちやすい				持ちにくい
	5	4	3	2	1
容器の硬さ	適度である	—	やや柔らかい やや硬い	—	柔らかすぎる 硬すぎる
1 滴の出やすさ	適度である	—	やや出過ぎる やや出づらい	—	出過ぎる 出づらい
点眼時の液垂れ	ほとんどない	10 回に 1 回程度	3 回に 1 回程度	ほぼ毎回	—

b 点眼容器使用感アンケート対象者

	男	女	全体
人数 (人)	17	17	34
年齢 (歳)	23 ± 3.1	23 ± 6.3	23 ± 4.9
ピンチ力 (kg)	7.8 ± 2.6	6.0 ± 1.3	6.9 ± 2.2

5. アンケート対象者のピンチ力測定

アンケート対象者の利き腕のピンチ力をデジタルピンチ力計 JAMER® (PATTERSON MEDICAL, UK) を用いて測定した。

6. 統計解析

スクイズ力 (N), 1 滴質量 (mg), 点眼薬の使用感アンケートのスコアは Dunnett の多重比較検定法を用いた。なお, 有意水準は危険率 1% および 5% 未満とした。統計解析ソフトは IBM® SPSS® Statistics Version 23 を用いた。

結 果

1. 点眼容器形状の特徴と点眼容器中栓内径の測定

図 1 に各種点眼容器の形状, 記号番号, メーカー名, 点眼容器中栓の内径の測定結果, 製造ロット番号について示す。

2. アゾルガ® および生理食塩液の粘度

アゾルガ® および生理食塩液の粘度はそれぞれ 57.4 ± 0.2 , 1.0 ± 0.0 mPa·s であった。低粘度モデル薬液として用いた生理食塩液と比較してアゾルガ® は約 50 倍以上高粘度であることが示された。

3. 各種点眼容器にアゾルガ® 封入時の懸濁条件の違いによる 1 滴質量, スクイズ力, 点眼薬 1 本当たりの使用可能総滴数の比較

各種点眼容器にアゾルガ® を封入し, 初回のみ懸濁 (図 2-a), 毎回懸濁 (図 2-b) のアゾルガ® の 1 滴質量, スクイズ力, 点眼薬 1 本当たりの使用可能総滴数の関係について示す。1 滴質量については, 初回のみ懸濁, 毎回懸濁ともに全ての点眼容器で容器内に残った薬液の最後の数滴を押し出す際に 1 滴質量の顕著な増減などの変動があったが, この場合を除き毎回ほぼ一定の質量で滴下されていた。しかしながら, 初回のみ懸濁を行った時の毎回の 1 滴質量の変動幅と比較すると毎回懸濁を行った場合に各回の 1 滴質量の変動幅は大きい傾向にあった。点眼薬 1 本を全て使い切るまでの平均 1 滴質量は参天製薬, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器ではアルコンファーマの点眼容器を用いた場合と比較して有意に低かった (表 2-a)。

次に, スクイズ力の検討では, 初回のみ懸濁および毎回懸濁で, アルコンファーマの点眼容器を用いた際のアゾルガ® を 1 滴滴下するのに必要なスクイズ力は毎回大きく変動した。一方, 参天製薬, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器におけるアゾルガ® を 1 滴滴下するのに必要なスクイズ力は, 点眼容器に残った薬液の最後の数滴を滴下する場合を除いて毎回ほぼ一定であった。この

a 初回懸濁

アルコンファーマ点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

参天製薬点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

千寿製薬点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

日東メディック点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

b 毎回懸濁

アルコンファーマ点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

参天製薬点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

千寿製薬点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

日東メディック点眼容器のアゾルガ®の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

図2 各種点眼容器にアゾルガ®, 生理食塩液封入時の1滴質量, スクイズ力, 総滴数
■ スクイズ力, ■ 1滴質量

c 初回懸濁

アルコンフアーマ点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

参天製点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

千寿製点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

日東メディック点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

d 毎回懸濁

アルコンフアーマ点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

参天製点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

千寿製点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

日東メディック点眼容器の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 総滴数

図2 各種点眼容器にアゾルガ®, 生理食塩液封入時の1滴質量, スクイズ力, 総滴数 (続き)

■ スクイズ力, ■ 1滴質量

表2 各薬液封入時の各点眼容器のスクイズ力, 1滴質量, 総滴数

a アゾルガ®封入時の各点眼容器のスクイズ力, 1滴質量, 総滴数

点眼容器のメーカー	点眼液1本を使い切るまでの 平均スクイズ力 (N)		点眼液1本を使い切るまでの 平均1滴質量 (mg)		点眼液1本当たりの総滴数 (滴)	
	初回懸濁	毎回懸濁	初回懸濁	毎回懸濁	初回懸濁	毎回懸濁
アルコンファーマ	11.6 ± 2.2	11.8 ± 2.9	30.7 ± 2.0	29.7 ± 2.6	142.3 ± 1.5	124.3 ± 14.4
参天製薬	3.4 ± 1.7**	2.8 ± 1.5**	26.3 ± 1.2**	26.6 ± 2.5**	168.3 ± 2.5*	160.0 ± 4.0**
千寿製薬	2.6 ± 1.4**	2.8 ± 1.4**	26.1 ± 1.9**	28.6 ± 3.2**	163.0 ± 7.5	147.0 ± 2.7*
日東メディック	3.5 ± 0.9**	3.9 ± 1.2**	27.0 ± 2.0**	30.0 ± 3.0	159.3 ± 18.0	139.7 ± 5.0

b 生理食塩液封入時の各点眼容器のスクイズ力, 1滴質量, 総滴数

点眼容器のメーカー	点眼液1本を使い切るまでの 平均スクイズ力 (N)		点眼液1本を使い切るまでの 平均1滴質量 (mg)		点眼液1本当たりの総滴数 (滴)	
	初回懸濁	毎回懸濁	初回懸濁	毎回懸濁	初回懸濁	毎回懸濁
アルコンファーマ	9.9 ± 2.8	7.5 ± 3.0	36.5 ± 4.0	37.4 ± 3.3	132.3 ± 3.1	124.0 ± 9.5
参天製薬	5.0 ± 0.7**	4.0 ± 0.8**	44.8 ± 2.8**	48.1 ± 4.4**	109.0 ± 4.4**	99.3 ± 0.6
千寿製薬	4.2 ± 0.5**	2.9 ± 0.8**	32.1 ± 2.4**	34.8 ± 6.0**	143.7 ± 3.5**	133 ± 24.3
日東メディック	6.7 ± 1.0**	5.2 ± 1.4**	43.8 ± 1.7**	44.3 ± 2.5**	110.3 ± 1.5**	104.7 ± 2.3

n = 3, mean ± S.D. Dunnet's test ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

変動幅は初回のみ懸濁を行った時のスクイズ力の変動幅よりも毎回懸濁のほうが顕著であった。平均スクイズ力は初回のみ懸濁および毎回懸濁共に参天製薬, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器と比較してアルコンファーマの点眼容器はアゾルガ®を1滴滴下するのに必要な平均スクイズ力は有意に高かった。

図2-a, 表2-aより, 初回のみ懸濁(図2-a)の場合, アゾルガ®封入時の点眼薬1本当たりの使用可能総滴数はアルコンファーマの点眼容器と比較して参天製薬の点眼容器で有意に多かった。また, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器もアルコンファーマの点眼容器と比較して使用可能総滴数は多い傾向にあった。

図2-b, 表2-aより, 毎回懸濁の場合, アゾルガ®封入時の点眼薬1本当たりの使用可能総滴数はアルコンファーマの点眼容器を用いた場合と比較して参天製薬, 千寿製薬の点眼容器で有意に多かった。また, 日東メディックの点眼容器を用いた場合もアルコンファーマの点眼容器を用いた場合と比較して使用可能総滴数は多い傾向にあった。

4. 各点眼容器による生理食塩液封入時懸濁条件の違いによる1滴質量, スクイズ力, 点眼薬1本当たりの使用可能総滴数の比較

各種点眼容器に生理食塩液を封入し, 初回のみ

の懸濁(図2-c), 毎回懸濁(図2-d)の生理食塩液の1滴質量, スクイズ力, 点眼薬1本当たりの使用可能総滴数の関係について示す。初回のみ懸濁の1滴質量は, 全ての点眼容器で終始ほぼ一定であった。毎回懸濁の場合, 全ての点眼容器で容器内に残った薬液の最後の数滴で1滴質量の顕著な増減が見られたが, この場合を除きほぼ一定の質量で滴下された。毎回懸濁時の点眼薬1本を使い切るまでの平均1滴質量はアルコンファーマの点眼容器と比較して千寿製薬の点眼容器では有意に小さかった(表2-b)。一方, 参天製薬, 日東メディックの点眼容器では有意に大きかった。初回のみ懸濁, 毎回懸濁ともに全ての点眼容器で変動幅は容器内に残った薬液の最後の数滴を押し出す際, 1滴質量の顕著な増減などの変動があった。

初回のみ懸濁および毎回懸濁ともに, アルコンファーマの点眼容器を用いた場合と比較して参天製薬, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器を用いた際の生理食塩液を1滴押し出すための平均スクイズ力は有意に低かった(表2-b)。次に, 生理食塩液を1滴滴下するのに必要なスクイズ力の検討では, 初回のみ懸濁および毎回懸濁で, アルコンファーマの点眼容器を用いた場合は滴下ごとに変動していた。一方, 参天製薬, 千寿製薬の点眼容器での, 点眼容器に残った薬液の最後の数滴を滴下する場合を除いてほぼ一定であった。初回

のみ懸濁時の生理食塩液封入時のアルコンファーマの点眼容器のスクイズ力の変動幅よりも毎回懸濁時の変動幅が大きい傾向であった。特に千寿製薬、日東メディックの点眼容器が各回の1滴質量の変動幅は大きい傾向にあった(図2-c, d)。

図2-c, 表2-bより, 初回のみ懸濁の場合, 生理食塩液封入時の点眼薬1本当たりの使用可能総滴数はアルコンファーマの点眼容器と比較して参天製薬, 日東メディックの点眼容器で有意に少なかった。一方で, 千寿製薬の点眼容器では有意に多かった。また, 日東メディックの点眼容器を用いた場合もアルコンファーマの点眼容器を用いた場合と比較して使用可能総滴数は多い傾向にあった。図2-d, 表2-bより, 毎回懸濁時の生理食塩液封入時の点眼薬1本当たりの使用可能総滴数に統計的な有意差はなかった。

5. 点眼容器使用感アンケート対象者

表1-bに点眼容器使用感アンケート対象者背景について示す。アンケート対象者の平均年齢は 23 ± 4.9 歳で男女比は1:1であった。平均ピンチ力は 6.9 ± 2.2 kgであり, すでに行われている日本の一般成人におけるピンチ力の値²⁰⁾とほぼ同等であった。

6. 点眼容器使用感スコア

(1) キャップの開閉操作のしやすさ, 点眼容器の持ちやすさの使用感スコア

表3-aに示す, 点眼容器の「キャップの開閉操作のしやすさ」については, アルコンファーマの点眼容器と比較して, ほかの3種の点眼容器との使用感スコアに有意な差はなかった。「点眼容器の持ちやすさ」については, アルコンファーマの点眼容器と比較して, 参天製薬, 千寿製薬の点眼容器で有意に使用感スコアが高かったが, 日東メディックの点眼容器では差がなかった。

(2) アゾルガ®封入時の点眼容器使用感スコア(点眼容器の硬さ, 1滴の出やすさ, 点眼時の液垂れ)

表3-aに示す, 調査対象全体のアゾルガ®封入時の「点眼時の容器の硬さ」「1滴の出やすさ」についての使用感スコアは, アルコンファーマの

点眼容器と比較して, 参天製薬, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器では有意に高かった。「点眼時の液垂れ」についての使用感スコアはアルコンファーマの点眼容器とその他の3種の点眼容器との間に差はなかった。

(3) 生理食塩液封入時の点眼容器使用感スコア(点眼容器の硬さ, 1滴の出やすさ, 点眼時の液垂れ)

表3-bに示すように, 調査対象全体の生理食塩液封入時の「点眼時の容器の硬さ」についての使用感スコアは, アルコンファーマの点眼容器と比較して, 参天製薬, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器では有意に高かった。「1滴の出やすさ」は, アルコンファーマと参天製薬の点眼容器の間では使用感スコアに有意な差はなかったが, 千寿製薬, 日東メディックの点眼容器では有意に高かった。「点眼時の液垂れ」についての使用感スコアはアルコンファーマの点眼容器とその他3種の点眼容器との間に差はなかった。

7. 最も使いやすいと感じた点眼容器

アゾルガ®封入時に最も使いやすいと感じた点眼容器の調査結果を表3-cに示す。男・女, ピンチ力が平均値より高い群・低い群, 全対象者の全てで, アルコンファーマの点眼容器と回答した対象者は約1割に留まった。一方, ほかの3種の点眼容器はアルコンファーマの点眼容器と比較して, 高い確率で最も使いやすいと感じた点眼容器として選択されていた。また, 生理食塩液封入時の調査結果もアゾルガ®封入時と同様の傾向であった(表3-d)。

8. 点眼容器の特徴として重要視する点

点眼容器の特徴として重要視する点(図3)は「押しやすい」85%, 「目に滴下しやすい」79%, 「持ちやすい」47%と高い選択率であった。一方で, 「総点眼回数がわかる」6%, 「先発品と容器の色が同じ」3%, 「薬剤名が見やすい」0%であった。

表3 点眼容器使用感スコアおよび最も使いやすいと感じた点眼容器

a アゾルガ® 封入時の点眼容器使用感スコア

		男性 (n = 17)	女性 (n = 17)	ピンチ力が平均 値より高い群 (n = 16)	ピンチ力が平均 値より低い群 (n = 18)	全体 (n = 34)
キャップの 開閉操作の しやすさ	アルコンファーマ	3.4 ± 1.1	3.5 ± 1.1	3.5 ± 1.1	3.4 ± 1.1	3.4 ± 1.1
	参天製薬	4.2 ± 0.8	3.9 ± 1.2	4.4 ± 0.7	3.7 ± 1.2	4.0 ± 1.0
	千寿製薬	3.8 ± 1.2	4.1 ± 0.9	3.9 ± 1.2	3.9 ± 0.9	3.9 ± 1.0
	日東メディック	3.5 ± 1.4	3.4 ± 1.1	3.3 ± 1.4	3.6 ± 1.1	3.4 ± 1.2
容器の持ち やすさ	アルコンファーマ	3.2 ± 1.0	3.4 ± 1.0	3.2 ± 1.1	3.4 ± 1.0	3.3 ± 1.0
	参天製薬	4.5 ± 0.7**	4.4 ± 0.6**	4.6 ± 0.7**	4.3 ± 0.6**	4.5 ± 0.7**
	千寿製薬	4.2 ± 0.9**	4.1 ± 1.0*	4.4 ± 0.8**	3.9 ± 1.0	4.1 ± 0.9**
	日東メディック	3.8 ± 1.1	3.6 ± 0.9	3.8 ± 1.2	3.6 ± 0.9	3.7 ± 1.0
点眼時の 容器の硬さ	アルコンファーマ	2.7 ± 0.8	2.8 ± 1.1	2.6 ± 1.1	2.9 ± 0.8	2.8 ± 1.0
	参天製薬	4.7 ± 0.8**	4.6 ± 0.9**	4.5 ± 0.9**	4.7 ± 0.8**	4.6 ± 0.8**
	千寿製薬	3.9 ± 1.4**	4.7 ± 0.8**	4.1 ± 1.5**	4.4 ± 0.9**	4.3 ± 1.2**
	日東メディック	4.1 ± 1.3**	4.2 ± 1.0**	4.3 ± 1.2**	4.0 ± 1.0**	4.1 ± 1.1**
1 滴の 出やすさ	アルコンファーマ	2.7 ± 1.5	3.4 ± 1.3	2.5 ± 1.4	3.4 ± 1.3	3.0 ± 1.4
	参天製薬	4.3 ± 1.0**	4.4 ± 0.9**	4.1 ± 1.0**	4.6 ± 0.9**	4.4 ± 1.0**
	千寿製薬	3.9 ± 1.4**	4.5 ± 0.9**	4.0 ± 1.5**	4.4 ± 0.9**	4.2 ± 1.2**
	日東メディック	4.1 ± 1.3**	4.4 ± 0.9**	4.3 ± 1.2**	4.2 ± 1.0	4.2 ± 1.1**
点眼時の 液垂れ	アルコンファーマ	4.7 ± 0.6	4.6 ± 0.7	4.6 ± 0.7	4.6 ± 0.6	4.6 ± 0.7
	参天製薬	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.9	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.8	4.4 ± 0.8
	千寿製薬	4.6 ± 0.7	4.2 ± 1.0	4.4 ± 0.8	4.4 ± 0.9	4.4 ± 0.9
	日東メディック	4.6 ± 0.7	4.9 ± 0.3	4.8 ± 0.5	4.7 ± 0.6	4.7 ± 0.6

b 生理食塩液封入時の点眼容器使用感スコア

		男性 (n = 17)	女性 (n = 17)	ピンチ力が平均 値より高い群 (n = 16)	ピンチ力が平均 値より低い群 (n = 18)	全体 (n = 34)
点眼時の 容器の硬さ	アルコンファーマ	2.8 ± 0.9	3.0 ± 1.0	3.0 ± 0.7	2.9 ± 1.1	2.9 ± 0.9
	参天製薬	4.2 ± 1.0**	4.3 ± 1.2**	4.3 ± 1.0**	4.1 ± 1.2**	4.2 ± 1.1**
	千寿製薬	4.3 ± 1.2**	4.4 ± 1.2**	4.4 ± 1.2**	4.3 ± 1.2**	4.4 ± 1.2**
	日東メディック	4.2 ± 1.2**	4.1 ± 1.3*	4.0 ± 1.3*	4.2 ± 1.2**	4.1 ± 1.2**
1 滴の 出やすさ	アルコンファーマ	3.4 ± 1.3	3.7 ± 1.2	3.6 ± 1.4	3.4 ± 1.1	3.5 ± 1.2
	参天製薬	3.6 ± 1.4	3.9 ± 1.3	3.6 ± 1.4	3.9 ± 1.2	3.8 ± 1.3
	千寿製薬	4.2 ± 1.2	4.9 ± 0.5**	4.3 ± 1.2	4.8 ± 0.7**	4.5 ± 1.0**
	日東メディック	4.3 ± 1.2	4.7 ± 0.8**	4.1 ± 1.3	4.8 ± 0.7**	4.5 ± 1.0**
点眼時の 液垂れ	アルコンファーマ	4.5 ± 0.7	4.5 ± 0.8	4.6 ± 0.7	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.7
	参天製薬	4.4 ± 0.6	4.2 ± 1.0	4.6 ± 0.5	4.1 ± 0.9	4.3 ± 0.8
	千寿製薬	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4
	日東メディック	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.6	4.6 ± 0.6	4.9 ± 0.3	4.8 ± 0.5

Dunnet's test ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

c アゾルガ® 封入時に最も使いやすいと感じた点眼容器 (%)

	アルコンファーマ	参天製薬	千寿製薬	日東メディック
男性 (n = 17)	6	35	30	29
女性 (n = 17)	12	47	29	12
ピンチ力が平均値より高い群 (n = 16)	12	38	19	31
ピンチ力が平均値より低い群 (n = 18)	6	44	39	11
全体 (n = 34)	9	41	29	21

d 生理食塩液封入時に最も使いやすいと感じた点眼容器 (%)

	アルコンファーマ	参天製薬	千寿製薬	日東メディック
男性 (n = 17)	12	41	35	12
女性 (n = 17)	6	35	35	24
ピンチ力が平均値より高い群 (n = 16)	12	19	44	25
ピンチ力が平均値より低い群 (n = 18)	6	28	33	33
全体 (n = 34)	9	24	38	29

図3 点眼容器の特徴として重要視する点 (n=34)

考 察

アゾルガ®は懸濁性点眼液であるため、患者が点眼する直前に毎回振盪し、懸濁してから点眼する必要のある製剤である。しかし、アゾルガ®が既存のアルコンファーマの点眼容器に封入された状態での検討結果では、1滴を押し出す際のスクイズ力はほかの3種の点眼容器と比較して毎回大きく変動していた。もう一方の低粘度のモデル薬液として用いた生理食塩液ではこの傾向がさらに強かった。特に滴下前に毎回懸濁した時のアゾルガ®および生理食塩液の1滴を押し出す際のスクイズ力は初回懸濁のみの場合と比較して顕著に変動幅が大きかった(図2-a, b, c, d)。一般的に、点眼ノズルの内径が大きいと1滴質量が増え、それに伴い総滴数が少なくなると考えられる。生理食塩液を封入時には内径が大きくなると1滴質量が増え、総滴数が少なくなるといった相関傾向があったが、アゾルガ®封入時では相反する結果であった。この理由として、落合らによるラタノプロスト点眼液を用いた研究²¹⁾では、内径を小さくすることで1滴質量の減少が示されている。ラタノプロスト点眼液の粘度は0.94 mPa・s、生理食塩液のそれは1.0 mPa・sと近い値を示していることから、低粘度の薬液については内径の大きさと

1滴質量が相関するが、アゾルガ®のように粘度が高くかつ懸濁性溶液は生理食塩液とは異なる挙動を示したものと考えられる。また、点眼容器のノズル構造の違いも性質の異なる生理食塩液、アゾルガ®の1滴質量の結果に影響していると考えられる。なお、ノズル構造の詳細については各メーカーの機密事項であるため、現状では検討することはできなかったが、今後の検討課題である。また、生理食塩液封入時の初回懸濁と毎回懸濁との間で比較すると、毎回懸濁時の平均スクイズ力は小さくなり、1滴質量は大きくなる傾向が見られた。この要因として、混和することにより生理食塩液と点眼容器内に残留している空気が混合されることによって、スクイズ力および1滴質量に影響を与えたものと考えられる。特に千寿製薬の点眼容器で初回懸濁時と毎回懸濁時とでスクイズ力に差が見られた。この理由として、千寿製薬の点眼容器が1滴を確実に滴下させる機能を付加した点眼容器であることが要因の1つと考えられる。すなわち、点眼容器の構造またはノズル構造が生理食塩液を懸濁した際にその物性に何らかの影響を与え、スクイズ力の変化をもたらしていると推測される。今後、点眼容器・ノズルの構造解析を行い、点眼液の物性との関係性がスクイズ力に与える影響について詳細な検討を行いたいと考える。

アルコンファーマの点眼容器を用いた際のスクイズ力は最小で0 N, 最大では20 Nを超えていた。これらの結果から患者がアルコンファーマの点眼容器を用いて点眼を行う場合、毎回の点眼時に1滴を押し出す際のスクイズ力がその都度で大きく異なっていると予想される。そのため毎回の点眼時に患者が予め想像している力とは解離した力で薬液が点眼容器から滴下されている可能性が高い。その結果、眼球結膜以外への薬液の滴下が起り、薬液のロスや副作用の原因になるほか、患者の点眼薬使用時の不安感が助長される可能性が考えられる。また、点眼容器から薬液を1滴押し出す際のスクイズ力は上昇に伴い、点眼容器の使用感にかかわる因子の1つである容器の硬さの使用感スコアは低下するといった負の相関関係を示すことが報告されている。²²⁾ 本検討結果ではアゾルガ®に採用されているアルコンファーマの点眼容器はほかの3種の点眼容器と比較して有意に1滴を押し出す際のスクイズ力が高かった。このことから高齢患者の割合が高い緑内障患者にとって、現在アゾルガ®に採用されている点眼容器の使用感は劣ると考えられる。また、健常成人を対象とした点眼容器の使用感調査においても、アルコンファーマの点眼容器を最も使いやすい点眼容器として支持する対象者の割合はほかの3種の点眼容器と比較して明らかに低い結果であった(表3-c)。

アルコンファーマの点眼容器を支持した対象者がほかの3種の点眼容器と比較して少なかった理由としては、点眼容器の特徴として多くの使用者が重要視していた項目である、「押しやすい」、「目に滴下しやすい」、「持ちやすい」という点に対して、「点眼時の容器の硬さ」、「1滴の出やすさ」においてほかの3種の点眼容器と比較して有意に低かったことが影響していると考えられる。また、アルコンファーマの「容器の持ちやすさ」の使用感スコアは、日東メディック以外の参天製薬、千寿製薬の点眼容器と比較して有意に低かったことが考えられる。さらに、詳細は示していないが、アンケート対象者が最も使いやすい点眼容器を選択した際にその理由として多く挙げていたのは、「押しやすく、出したいタイミングで薬液が滴下

できる」であった。この点眼容器の選択理由が記述されていたのは参天製薬、千寿製薬、日東メディックの点眼容器であり、アルコンファーマの点眼容器には見られなかった。また、同じ点眼容器でも、アゾルガ®と生理食塩液を封入した場合、それぞれで最も使いやすいと感じた点眼容器が異なっていた(アゾルガ®: 参天製薬, 生理食塩液: 千寿製薬)。この要因としては、封入する薬液の性質によってスクイズ力、1滴質量も変化するため、使用感にも影響を与えていることが考えられる。

点眼薬は封入されている薬液の物性とその保持に必要な外側の点眼容器で成り立っている。そして患者が眼に確実に薬液を滴下できるという行為の下に点眼薬としての効果ははじめて発揮できる。そのため点眼容器に対して使用者が重要視している項目について使用性を高めた製品開発が重要である。本検討結果から薬液の特性とともに点眼容器の特徴が点眼薬の使用感に影響を与えていることが示された。そのため、患者の服薬指導を行う薬剤師は点眼容器に封入された薬液の効能効果や副作用についてはもちろんであるが、その薬液の物性と同時に点眼容器の特徴についても把握しておく必要がある。緑内障のように慢性的かつ進行性の疾患患者を長期管理するうえで点眼薬の適正使用は必須となる。従って、患者に点眼薬の使い方を指導する際は、薬液の効能効果や副作用のほかに点眼容器の特徴を伝えることも重要であることが示唆された。また、アゾルガ®を各種点眼容器に封入した際の1本当たりの使用可能総滴数は、最小のアルコンファーマの点眼容器と比較して最大の参天製薬の点眼容器では30滴以上の差があった。使用可能総滴数の差は1滴質量に比例しており、使用可能日数の予測とともに涙囊から溢れ出る薬液量の違いによる使用感の変化を伝えるうえでも薬剤師が把握すべき情報の1つであると考えられる。そのため、今後はこのような情報がインタビューフォーム等に記載されることが望まれる。

本検討に用いたアゾルガ®は効能効果も副作用発現リスクも高い。さらに、高粘度で使用前の懸濁が必須であることから、薬液を封入する点眼容器についても患者の使用性を十分に配慮した開発

並びに薬液の特性に合致した選択が求められる。

使用感の比較では、健常成人のデータではあるものの、男女、ピンチ力の高低にかかわらず対象者が最も使いやすいと感じた点眼容器は参天製薬であった。また、スクイズ力、1滴質量、点眼液1本当たりの総滴数の検討結果からも、アゾルガ®使用患者からの訴えである「ほかの点眼薬よりも押し出す力必要である」、「使用可能総滴数が1カ月に満たない」等の課題を解決可能な点眼容器の1つが参天製薬製品の点眼容器である。従って、アゾルガ®のような高粘度懸濁性点眼液を封入する場合、本検討で用いた4つの点眼容器のなかでは参天製薬製品の点眼容器が最も適切であると考えられる。

本研究成果が点眼容器の更なる使用性の向上、もしくは点眼薬を使用する患者にとって最適な点眼容器を選択する際の情報源になることを期待する。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 長井紀章, 薬物ナノ結晶を用いた新規点眼システムの確立と緑内障治療への応用, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2016, **136**, 1385-1390.
- 2) 緑内障診療ガイドライン第4版, 日本緑内障ガイドライン作成委員会, 日本眼科学会雑誌, 2018, **122**, 5-53.
- 3) Sukhbir SC, Michael CM, Stuart PE, Joseph RR, Drop Size and Initial Dosing Frequency Problems of Topically Applied Ophthalmic Drugs, *J Pharm Sci*, 1974, **63**, 333-338.
- 4) 池田博昭, 佐藤幹子, 塚本秀利, 佐藤英治, 畝井浩子, 木村康浩, 三嶋 弘, 木平健治, 点眼アドヒアランスに影響する各種要因の解析, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2001, **121**, 799-806.
- 5) 長井紀章, 村尾卓俊, 大江恭平, 伊藤吉将, 岡本紀夫, 下村嘉一, 不死化ヒト角膜上皮細胞 (HCE-T) を用いた緑内障治療配合剤の*in vitro*角膜細胞傷害性評価, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2011, **131**, 985-991.
- 6) Inoue K, Setogawa A, Higa R, Moriyama R, Wakakura M, Tomita G, Ocular hypotensive effect and safety of travoprost 0.004% timolol maleate 0.5% fixed combination after change of treatment regimen from β -blockers and prostaglandin analogs, *Clin Ophthalmol*, 2012, **6**, 231-235.
- 7) 谷原秀信, 眼科インストラクションコースNo. 3 緑内障薬物療法まるごとマスター, メジカルビュー, 東京, 2005, pp124-126.
- 8) Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y, Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study, *Ophthalmol*, 2006, **113**, 1354-1362.
- 9) Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Kitazawa Y, Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study, *Ophthalmol*, 2006, **113**, 1613-1617.
- 10) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y, The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population, *Ophthalmol*, 2005, **112**, 1661-1669.
- 11) 上谷英史, 茂木 悟, 相馬雅之, 清宮良昭, 成田志帆, 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, 1997, **16**, 133.
- 12) 八田美鳥, 大友英一, 吉田尚志, 高以良佳子, 大竹伸子, 高齢者における握力・ピンチ力と手指巧緻性の検討 - 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, 1993, **21**, 489-492.
- 13) Winfield AJ, Jessiman D, Williams A, Esakowitz L, A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops, *Br J Ophthalmol*, 1990, **74**, 477-480.
- 14) 池田博昭, 塚本秀利, 三嶋 弘, 木平健治, 点眼液1滴あたりの容量の違いとその影響, 眼科, 2002, **44**, 1805-1810.
- 15) 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滴量, 臨床眼科, 2002, **56**, 1587-1593.
- 16) 落合明子, 飯田 桂, 佐藤康彦, 加藤保富, 檀上和美, 患者の使用性を考慮したラタノプロスト点眼液の容器設計, 薬剤学, 2011, **71**, 65-73.
- 17) 和田侑子, 野澤 充, 後藤美穂, 下川健一, 石井文由, 患者ベネフィットおよび安全性確保のた

- めのジェネリック医薬品選択基準 [Ⅲ]「チモロールマレイン酸配合点眼液」の先発医薬品および後発医薬品における製剤学的特性および患者アンケートによる使用感比較研究, 医療薬学, 2015, **41**, 394-403.
- 18) 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, 点眼剤の使用に関する検討 (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, 医療薬学, 2004, **30**, 13-19.
- 19) 兵頭涼子, 溝上志朗, 川崎史朗, 林 康人, 高齢者が使いやすい緑内障点眼容器の検討, あたらしい眼科, 2007, **24**, 371-376.
- 20) 花香直美, 佐竹寛史, 長沼靖, 丸山真博, 高木理彰, 若年成人ピンチ力の検討, 東日本整形災害外科雑誌, 2016, **28**, 22-24.
- 21) 落合明子, 飯田 桂, 加藤保富, 檀上和美, ラタノプロスト点眼液の改良製剤の開発 (2), *PHARM TECH JAPAN*, 2011, **27**, 693-698.
- 22) 土井信幸, 秋山滋男, 矢野健太郎, 高橋恵美利, 小見暁子, 井戸田陽子, 萩原琢男, 使用感を考慮したラタノプロスト点眼薬の先発医薬品と後発医薬品の比較検討, 医療薬学, 2016, **42**, 651-658.