Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Hosp. Pharm. 資料 19(3) 230–233 (1993)

マイトマイシンC点眼液の薬剤学的検討†1

河野健治，荒井千春，安西貴三子，中島新一郎
山梨医科大学附属病院薬剤部†2

Pharmaceutical Study of the Mitomycin C Ophthalmic Solutions†1

KENJI KAWANO, CHIHARU ARAI, KIMIKO ANZAI, SHIN'ICHIRO NAKAJIMA
Hospital Pharmacy, Yamanashi Medical College†2

(Received September 18, 1992
Accepted December 8, 1992)

In order to obtain the pharmaceutical information on the compatibility of mitomycin C ophthalmic solutions, we investigated the stability test for prepared eye drops and the sensory test for eye drop resolvent of mitomycin C by 5 volunteers (pharmacists). Six kinds of mitomycin C ophthalmic solutions, 0.04% mitomycin C in 5% glucose solution, isotonic sodium chloride solution, water for injection, artificial tear solution, Palitzsch buffer (pH 8.0) and phosphate buffer (pH 8.0) which were used postoperative instillation in the treatment of primary pterygium were used for stability test, and we observed the change in appearance, pH, osmotic pressure, and quantitatively analysed mitomycin C at regular intervals. When stored at room temperature or 5°C, in the Palitzsch buffer (pH 8.0) or phosphate buffer (pH 8.0), mitomycin C was comparatively stable, while in 5% glucose solution, the change was observed after 2 weeks and the concentrations of mitomycin C were reduced to 69.0%, 85.4% respectively. The stability of mitomycin C was influenced by the pH of the solutions, the degradation constant (k) of mitomycin C at 30°C was pH 8.0<pH 7.0<pH 9.0<pH 6.0<pH 5.0.

From the results of sensory test, all the 5 volunteers felt obvious stimulations in eyes by water for injection.

Keywords——mitomycic C; eye drops; stability test; sensory test; Palitzsch buffer; phosphate buffer; Gifford buffer

マイトマイシンC (MMC)点眼液は翼状片手術後の再発防止を目的として，通常1～2週間使用する製剤であり，多くの施設で院内製剤として調製され用いられている[1-4]．点眼液としては，数種類の組成が報告されている[5,6]．近年，院内製剤の安定性が問題になっており，製剤の安定性を考慮し，使用期限を科学的根拠に基づいて保証することが特に重要となっている[7,8]．また，MMCはpH依存性の分解を示すことが報告されており，製剤の安定性に注意を払う必要がある[9-12]．

一方，点眼液は眼に対する刺激がなるべく少ないものが望ましい．このような観点から，本研究では院内製剤として使用されている6種類のMMC点眼液の安定性と，用いた点眼溶解液の刺激性について測定し，得られた知見を総合して望ましいMMC点眼液について検討したので報告する．

†1 日本病院薬剤師会関東ブロック第22回学術大会(大宮，1992年8月）で発表．

†2 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, 409-38 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

実験の部

1. 試料

MMC注射剤はマイトマイシンS注(MMC 2 mg/V, 塩化ナトリウム 48mg/V, 協和醗酵㈱)を用い, MMC原末は協和醗酵㈱より提供を受けた. 5%ブドウ糖液(20ml, 大塚), 注射用水(20 ml, 大塚), 生理食塩液(20ml, 大塚), 人工涙液(500ml, 千寿)は市販品を用いた. 他の試薬は市販の特級品を使用した.

2. 点眼液の調製[5,6]

マイトマイシンS注1Vを溶解液(5%ブドウ糖液, 注射用水, 生理食塩液, 人工涙液, Palitzch緩衝液pH8.0[5], リン酸塩緩衝液pH8.0[6]に溶解して5mlとした.

3. 試験方法

遮光した点眼液を空調された室内および冷所(5°C)に保存し, 溶解直後, 2日後, 7日後, 14日後の外観変化を肉眼観察し, pH(M-8型pHメータ, 堀場), 浸透圧(F-2,000型浸透圧計, レーベリング)さらにMMCの残存率を測定した.

4. MMCの定量

MMCの定量は高速液体クロマトグラフィーにより行った[9]. カラム; Finepak SIL $C_{18}S$ (4.5×150mm), 移動相; CH_3CN : MeOH : H_2O = 1 : 4 : 6, 流速; 0.7ml/min, 測定波長; 240nm 内部標準物質; アセトアニリド.

5. MMC溶液の安定性に与えるpHの影響

MMC原末を点眼用溶解液として使用されているGifford緩衝液(pH5.0~9.0)[13]に溶解し(2 mg/5ml) 30°CにおけるMMCの残存率を経時的に測定した.

6. 点眼用溶解液の刺激性の検討

眼に対する刺激性の検討は, 5人のボランティア(薬剤師)を用い, 6種類の点眼用溶解液をそれぞれ1回1滴点眼し, 十分に間隔をあけて3回繰り返し行った. また, 測定は盲検試験法により行った. 刺激の判定は次に示す4段階の点数で評

表1. マイトマイシンC点眼液の安定性試験結果

溶解液 (pH)	測定項目	室温				冷所(5℃)			
		溶解直後	2日後	7日後	14日後	溶解直後	2日後	7日後	14日後
5%ブドウ糖液 (pH4.84)	外観	微青色	淡青紫色	青紫色	青紫色	微青色	微青色	淡青紫色	淡青紫色
	pH	5.84	6.60	6.87	6.93	5.81	6.23	6.37	6.48
	浸透圧比*	2.23	2.25	2.25	2.27	2.23	2.24	2.25	2.26
	含量(%)	100.0	87.1	80.4	69.0	100.0	92.1	89.7	85.4
生理食塩液 (pH6.08)	外観	微青色	微青紫色	淡青紫色	淡青紫色	微青色	微青色	微青紫色	微青紫色
	pH	6.56	6.83	7.04	7.12	6.55	6.47	6.58	6.61
	浸透圧比*	2.17	2.16	2.17	2.17	2.16	2.16	2.16	2.16
	含量(%)	100.0	92.9	88.8	81.8	100.0	96.2	93.9	89.5
注射用水 (pH5.93)	外観	微青色	微青紫色	淡青紫色	淡青紫色	微青色	微青色	微青紫色	微青紫色
	pH	6.46	6.86	7.02	7.11	6.45	6.36	6.55	6.61
	浸透圧比*	1.14	1.15	1.15	1.16	1.18	1.18	1.18	1.19
	含量(%)	100.0	89.0	84.8	80.3	100.0	95.9	92.3	88.1
人工涙液 (pH7.26)	外観	微青色	微青色	微青紫色	微青紫色	微青色	微青色	微青色	微青色
	pH	7.23	7.32	7.45	7.45	7.21	7.21	7.31	7.32
	浸透圧比*	2.50	2.49	2.50	2.51	2.52	2.53	2.54	2.53
	含量(%)	100.0	98.4	95.6	89.3	100.0	99.1	98.5	98.3
Palitzsch 緩衝液 pH8.0	外観	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色
	pH	7.98	7.98	7.99	7.96	7.98	7.98	7.98	7.99
	浸透圧比*	1.98	1.99	2.00	2.00	1.99	1.99	1.99	1.99
	含量(%)	100.0	98.1	96.0	92.7	100.0	99.7	99.7	99.8
リン酸塩 緩衝液 pH8.0	外観	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色	微青色
	pH	7.94	7.94	7.95	7.95	7.95	7.95	7.93	7.94
	浸透圧比*	1.64	1.65	1.66	1.66	1.67	1.68	1.68	1.68
	含量(%)	100.0	99.7	95.0	91.9	100.0	100.7	99.8	99.4

(*: 生理食塩液対比)

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

価した.[14].

0点：刺激なし

1点：わずかに刺激が認められるもの

2点：はっきりと刺激が認められるもの

3点：強い刺激が認められるもの

結果と考察

1. MMC点眼液の安定性

今回調製した6種類のMMC点眼液について，外観，pH，浸透圧およびMMCの残存率の変化を測定し，その結果を表1に示した.

5%ブドウ糖液に溶解したものは，冷所，室温保存とも測定したすべての項目において変化が認められ，14日後のMMCの残存率はそれぞれ85.4%，69.0%に低下し，院内製剤としては問題があると思われる.

また，生理食塩液，注射用水および人工涙液に溶解したものは，冷所では比較的安定であるが，室温保存では14日後の残存率がそれぞれ81.8%，80.3%，89.3%であり，保存方法などの適切な服薬指導が必要と思われる.

これに対し，Palitzsch緩衝液pH8.0およびリン酸塩緩衝液pH8.0に溶解したものは，14日後においても外観，pH，浸透圧の変化は認められず，さらに，残存率も室温において，それぞれ92.7%，91.9%であり，他の点眼液に比べて安定な製剤であることが認められた.

2. MMC溶液の安定性に与えるpHの影響

MMCはpH依存性の分解を示すことが報告されている[9,10]. そこで，次に点眼用溶解液として使用されているGifford緩衝液を用い，MMCの安定性に与えるpHの影響について検討した（図1）. また，表2にMMCの分解が疑一次反応[10]であると仮定した時の分解速度定数（k）とpHとの関係を示した.

pH5からpH8の範囲では，pHの上昇に伴い分解速度が低下し，逆にpH8からpH9にかけては分解速度が上昇する結果が得られ，早川ら[9]が示した分解速度定数のpHプロファイルと同じ傾向を示した.

なお，表2に示すpH8.0緩衝液での分解速度定数($k=5.20\times10^{-4}h^{-1}$)は表1のPalitzsch緩衝液pH8.0およびリン酸塩緩衝液pH8.0の安定性試験結果より算出される分解速度定数（$5.96\times10^{-6}h^{-1}$～$2.51\times10^{-4}h^{-1}$）より大きな値を示すが，これは，分解速度定数のpHプロファイル（表2）は30°Cで実験を行っているのに対し，点眼液の安定性試験（表1）は室温あるいは5°Cで行っているためと思われる.

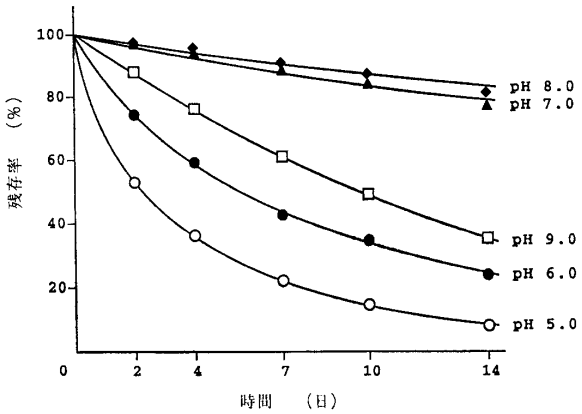

図1. MMC溶液の安定性に与えるpHの影響
初期濃度：0.4mg/ml

3. 点眼用溶解液の刺激性の検討

表3に点眼用溶解液の眼に対する刺激性の測定結果を示した. 表に示すように，5%ブドウ糖液，生理食塩液，人工涙液およびPalitzsch緩衝液pH8.0は刺激性の少ない点眼用溶解液であり，逆に注射用水は，5人のボランティア（A～E）全員に刺激が認められ，点眼用溶解液としては不適当と考えられる.

表2. MMC溶液の分解速度定数に与えるpHの影響（30°C）

pH	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0
$k\ (h^{-1})$	0.96×10^{-2}	4.74×10^{-3}	6.64×10^{-4}	5.20×10^{-4}	2.82×10^{-3}

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表 3. 点眼用溶解液の刺激性の検討

点眼用溶解液	A	B	C	D	E
5%ブドウ糖液	0	0	0	0	0
生理食塩液	0	0	0	0	0
注射用水	2	3	1	2	1
人工涙液	0	1	0	0	0
Palitzsch 緩衝液 pH8.0	0	0	0	1	0
リン酸塩 緩衝液 pH8.0	1	0	1	0	0

0：刺激なし　2：刺激あり
1：わずかに刺激あり　3：強い刺激あり

結　論

以上の検討結果から，Palitzsch 緩衝液 pH8.0 は安定性および刺激性とも良好な結果が得られ，MMC の点眼用溶解液として適当と思われる．また，リン酸緩衝液 pH 8.0 は刺激性に，生理食塩液，人工涙液は室温に保存した場合の安定性に多少問題があり，この3種類の点眼液については，投薬時の適切な服薬指導が必要と考えられる．さらに，5%ブドウ糖液は安定性に，注射用水は室温に保存した場合の安定性と刺激性に問題があり，この2種類は MMC の点眼用溶解液として不適当と思われる．

引用文献

1) 国友　昇，森　茂，日眼会誌，**67**，601-607 (1963).
2) 難波龍也，久重恭子，眼科臨床医報，**62**，153-157 (1968).
3) 森　茂，眼科，**24**，917-923 (1982).
4) S. Hayasaka, S. Noda, Y. Yamamoto, T. Setogawa, *Am. J. Ophthalmology*, **106**, 715-718 (1988).
5) 日本病院薬剤師会編，"病院薬局製剤—特殊処方とその調製法"，第三版，薬事日報社，1990，pp. 106-107.
6) 堀岡正義編，"DI 実例集II"，薬業時報社，1982，p. 191.
7) 神代　昭，病院薬学，**17**，S-77-79 (1991).
8) 宮崎勝巳，唯野貢司，中村浩規，小澤和雄，多田昭博，石本敬三，病院薬学，**18**，S-9 - S-11 (1992).
9) 早川栄治，杉山和幸，古家邦敏，黒田徳幸，薬剤学，**49**，289-296 (1989).
10) J. H. Bijnen, R. H. Fokkens, H. Rosing, W. J. M. Underberg, *Int. J. Pharm.*, **32**, 111-121 (1986).
11) C. L. Stevens, K. G. Taylor, M. E. Munk, W. S. Marshall, K. Noll, G. D. Shah, L. G. Shah, K. Uzu, *J. Med. Chem.*, **8**, 1-10 (1964).
12) W. G. Taylor, W. A. Remers, *J. Med. Chem.*, **18**, 307-311 (1975).
13) 本瀬賢治，"点眼剤"，南山堂，1986，p. 67.
14) 土屋雅勇，渡辺茂和，黒川陽介，原沢秀樹，中野孝志，西谷篤彦，今井一洋，岩崎由雄，病院薬学，**13**，34-42 (1987).

NII-Electronic Library Service