

## 日本薬局方における点眼剤の規定の矛盾点

藤下 修<sup>\*1</sup>, 古閑健二郎<sup>1</sup>, 一川暢宏<sup>2</sup>, 中嶋幹郎<sup>2</sup>, 佐々木 均<sup>2</sup>

北陸大学薬学部臨床薬剤学教室<sup>1</sup>

長崎大学医学部・歯学部附属病院薬剤部<sup>2</sup>

### Discrepancy in the Regulations on Ophthalmic Solutions in the Japanese Pharmacopoeia

Osamu Fujishita<sup>\*1</sup>, Kenjiro Koga<sup>1</sup>, Nobuhiro Ichikawa<sup>2</sup>,

Mikiro Nakashima<sup>2</sup> and Hitoshi Sasaki<sup>2</sup>

Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of pharmaceutical sciences,  
Hokuriku University<sup>1</sup>

Department of Hospital Pharmacy, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry<sup>2</sup>

[ Received December 10, 2005 ]  
[ Accepted May 22, 2006 ]

We have identified a discrepancy in the regulations on ophthalmic solutions and suspensions in the Japanese Pharmacopoeia (JP). The JP regulations specify that there should be no visible particles of foreign matter in any ophthalmic drug product. The JP further specifies that there may not be more than 1 particle of foreign matter of 300 $\mu$ m in size in 1 mL of solution. However, we determined that particles of 50 $\mu$ m in size are visible to the naked eye suggesting that the JP regulations concerning ophthalmic products are contradictory and should be revised.

**Key words** — ophthalmic solutions, regulation, Japanese Pharmacopoeia (JP), foreign particle, foreign substance, discrepancy

### 緒 言

現在の第十四改正日本薬局方(局方)における点眼剤の規定では、「白色光源を用い、3000~5000ルクスの明るさの位置で、肉眼で観察するとき、透明で、たやすく検出される不溶性異物があってはならない。」とされている<sup>1)</sup>。この規定は第十改正局方(1981)以来20年以上も掲載されてきたものである<sup>2)</sup>。

一方、「点眼剤の不溶性微粒子試験法に適合」し、「不溶性微粒子の限度は、本剤1 mL中の個数に換算するとき、300 $\mu$ m以上のものは1個以下である。」とされている<sup>3)</sup>。この規定は第十三改正局方の第二追補から新たに設定されたものである<sup>4)</sup>。

通常、点眼剤の容器は5 mLのものが多く用いられているので、後者の規定では5 mL中では300 $\mu$ m以上のものは5個以下であれば存在してもよい、と解釈される。

注射剤では、「一般的にたやすく検出される異物の大

きさは50 $\mu$ m程度の粒子」とされており<sup>5)</sup>、点眼剤と注射剤の容器の違いはあるが、点眼剤の300 $\mu$ m以上の不溶性微粒子が許容限度内であれば存在してもよい、という規定と、たやすく検出される不溶性異物の存在は不可であるという規定とは矛盾すると考えられる。すなわち、300 $\mu$ m以上の不溶性微粒子が「たやすく検出される不溶性異物」であれば、「目にみえるごみは、あってはならない」という規定と、5 mL中5個以下であれば「あってもいい」という規定とは明らかに矛盾していると考えられる。

そこでわれわれは、この規定が矛盾していることを証明するために、「目にみえるごみ」とは何 $\mu$ m以上の微粒子であるかの検証を試みた。

### 方 法

局方の散剤等の粒度規定に用いられるふるいのうち300 $\mu$ mのものを用い、これらを通す不溶性微粒子

\* 石川県金沢市金川町ホ3 ; Ho-3, Kanagawa-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-1181 Japan

が500~1000ルクスの通常の室内光源下で肉眼でたやすく観察されるか否かを検討した。不溶性微粒子としては、注射剤の不溶性微粒子試験法における光遮へい型自動微粒子測定装置の粒径感度測定校正用粒子と同様の真球状ポリスチレン系の単分散粒子(PSL粒子)で粒径300 $\mu\text{m}$ のもの(Duke Scientific Corporation 製, 298 $\mu\text{m}$ ±6.0 $\mu\text{m}$ , SD:13.2 $\mu\text{m}$ , CV:4.4%, Lot#26237, Expiration Date:FEB'07)および、PSL粒子で粒径50 $\mu\text{m}$ のもの(同社製, 49.8 $\mu\text{m}$ ±0.8 $\mu\text{m}$ , SD:0.7 $\mu\text{m}$ , CV:1.4%, Lot#26497, Expiration Date:APR'07)を用いた。微粒子の量は300 $\mu\text{m}$ の場合、1 mL中1個とし、50 $\mu\text{m}$ の場合、1 mL中1滴とした。対照としては、0.45 $\mu\text{m}$ のメンブランフィルターでろ過した蒸留水を用いた。

また、別の不溶性微粒子として、高圧蒸気滅菌用の滅菌バッグ(株ホギメディカル)をシュレッダーで裁断し、さらに、錠剤粉碎機(株トーショー, TS-10M型)により高速で10分間粉碎し、上記の300 $\mu\text{m}$ のふるいを通したものをを用いた。

観察には、100mLのガラス製フラスコおよび、ピンクとブルーの2種類のポリエチレンテレフタレート(PET)製点眼容器およびブルーのポリプロピレン(PP)製点眼容器(参天製薬株)を用い、観察者は健常成人5人とした。

## 結果および考察

300 $\mu\text{m}$ および50 $\mu\text{m}$ のPSL粒子および300 $\mu\text{m}$ 以下の滅菌バッグ粉碎粒子とともに、100mLのガラス製フラスコでは、いずれも肉眼でたやすく観察された。

プラスチック製点眼容器では、容器が完全に透明ではないため、ガラス製フラスコより見にくいだが、観察者5人全員が肉眼でそれぞれの微粒子を対照と識別した。特に、PET製のプラスチック容器の場合では、PSL粒子の300 $\mu\text{m}$ , 50 $\mu\text{m}$ ともにたやすく観察された(Table 1)。

上記の結果より、一般にたやすく検出される異物の大

きは50 $\mu\text{m}$ 程度の粒子であることを確認した。したがって、点眼剤の300 $\mu\text{m}$ 以上の不溶性微粒子が許容限度内であれば存在してもよい、という規定と、たやすく検出される不溶性異物があってはならない、という規定とは明らかに矛盾していることを確認した。すなわち、「目にみえるごみは、あってはならない」という規定と、「300 $\mu\text{m}$ 以上の微粒子が1 mL中1個以下であればあってもいい」という規定とは明らかに矛盾していることを実験的に明らかにした。

これらの矛盾している事実は、USP(米国薬局方)-NFの規定と照らし合わせても確認することができる<sup>6)</sup>。すなわち、USP-NFの規定は、「10 $\mu\text{m}$ 以上の微粒子が1 mL中50個以下、25 $\mu\text{m}$ 以上の微粒子が1 mL中5個以下」となっており、300 $\mu\text{m}$ あるいは、50 $\mu\text{m}$ と比較して、より厳しい規定が制定されている<sup>6)</sup>。

したがって、わが国の局方も改訂されなければ、医薬品基準の国際的な調和(International Harmonization)を維持する上でも、問題となる可能性がある。

わが国の局方に、このような矛盾した点眼剤の不溶性微粒子試験法の内容が制定された背景には、動物実験による安全性試験が行われた経緯があり<sup>7)</sup>、ヒトでの試験結果を示すデータは存在していない。すなわち、ウサギ(家兎)への点眼のみで安全性試験の結果が示されており、不溶性微粒子の存在によって、点眼時に人が不快感を感じるか否か等の検討は行われていない。人が用いる点眼剤であるから「たやすく検出される不溶性異物があってはならない。」という規定が制定されたのであるが、今後は、たやすく検出される不溶性異物の人に対する安全性とともに、人が不快感を感じるか否かの検討も必要と考えられる。そして、それらのエビデンスに基づいた局方の改訂が必要と考えられる。

また、現在の局方の点眼剤の不溶性微粒子試験法には、顕微鏡法のみが採用されているが、目視検査の精度でも測定者の能力差による測定結果の誤差が指摘されており<sup>8)</sup>、今後は、注射剤のように、光遮へい型自動微粒

Table 1. Visual Inspection Result.

Particle Size	Material of the Container	Particle Detection Number
300 $\mu\text{m}$	PET(Pink)	5 / 5
	PET(Blue)	5 / 5
	PP (Blue)	5 / 5
50 $\mu\text{m}$	PET(Pink)	5 / 5
	PET(Blue)	5 / 5
	PP (Blue)	5 / 5

• 300  $\mu\text{m}$  (1 particle / 1 mL), 50  $\mu\text{m}$  (1 drop / 5mL)

• PET (polyethylene terephthalate), PP (Polypropylene)

• Particle Detection Number show person / person.

子測定法の採用の検討も必要と考えられる<sup>6)</sup>.

### 引用文献

- 1) “第十四改正日本薬局方解説書”, 20, 点眼剤(8), 廣川書店, 東京, 2001, A-98.
- 2) 日本公定書協会, “日本薬局方技術情報2001”, 点眼剤の不溶性微粒子試験法, じほう, 東京, 2001, pp.179-180.
- 3) “第十四改正日本薬局方解説書”, 20, 点眼剤(9), 廣川書店, 東京, 2001, A-98.
- 4) “第十四改正日本薬局方解説書”, 20, 点眼剤, 注9, 廣川書店, 東京, 2001, A-100.
- 5) “第十四改正日本薬局方解説書”, 37, 注射剤の不溶性異物検査法, 注2, 廣川書店, 東京, 2001, B-375.
- 6) 2006 USP-NF, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2006, pp.2729-2730.
- 7) 植村攻, 佐藤宏, 寺山日出男, 新田博夫, 了戒純一, 並木源七, 服部秀樹, 佐藤秀隆, プラスチック製異物による実験的眼障害, 医薬品研究, **29**, 793-807 (1998).
- 8) 植村攻, 岡本康一, 山部憲二, 新田博夫, 中間俊一, 了戒純一, 点眼剤の不溶性異物に対する目視検査精度の検討, 医薬品研究, **32**, 353-364 (2001).