

# 点眼剤と注射剤の品質試験法の比較

2021 年 3 月

公益社団法人 東京医薬品工業協会 点眼剤研究会

## はじめに

点眼剤は日本薬局方で無菌製剤と定義されており，その品質を保証するための試験方法にも，無菌製剤ならではの項目が含まれています．同じく無菌製剤と定義される注射剤においても同様に，点眼剤と注射剤は投与時に液剤であることに加えて，品質試験の観点からも似通った性質を持つ剤形です．このような観点から当協会点眼剤研究会では，点眼剤の開発，製造，承認申請及び品質管理等を経験してきた会員が中心となり，点眼剤と注射剤の品質試験法について調査してまいりました．この度，点眼剤と注射剤の類似点と相違点を理解することで点眼剤の品質試験法設定の参考とするべく，試験法に関する最新の情報に基づいた点眼剤と注射剤の品質試験法比較の解説書「点眼剤と注射剤の品質試験法の比較」として，点眼剤と注射剤の品質試験法を比較表にまとめました．

本解説書を点眼剤の開発，製造に係わる方や，関連する業界の方々にご活用いただけますと幸いです．

## 1. 点眼剤と注射剤の製剤総則

第十七改正日本薬局方通則には日本薬局方の医薬品の適否を判定する項目の一つに製剤総則が規定され、「製剤総則3 製剤各条」には点眼剤及び注射剤の剤形の定義、製法、試験法、容器、包装及び貯法が記載されている。「6. 目に投与する製剤」には「6.1. 点眼剤」及び「6.2. 眼軟膏剤」が記載され、「3. 注射により投与する製剤」には「3.1. 注射剤」、「3.1.1. 輸液剤」、「3.1.2. 埋め込み注射剤」及び「3.1.3. 持続性注射剤」が記載されている。「6.1. 点眼剤」及び「3.1. 注射剤」を以下の表のとおり対比した。

表 1-1 日本薬局方 製剤総則における点眼剤と注射剤の比較

赤字：相違する箇所，青字：同一の箇所，下線部：日本薬局方試験法

点眼剤	注射剤
(1) 点眼剤は、結膜囊などの眼組織に適用する、液状、又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。	(1) 注射剤は、皮下、筋肉内又は血管などの体内組織・器官に直接投与する、通例、溶液、懸濁液若しくは乳濁液、又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。
	本剤には、輸液剤、埋め込み注射剤及び持続性注射剤が含まれる。
(2) 本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤を加え、溶剤などに溶解若しくは懸濁して一定容量としたもの、又は有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填する。	(2) 本剤のうち溶液、懸濁液又は乳濁液の製剤を製するには、通例、次の方法による。 (i) 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤などに溶解、懸濁若しくは乳化して均質としたものを注射剤用の容器に充填して密封し、滅菌する。 (ii) 有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、ほかの水性溶剤又は非水性溶剤などに溶解、懸濁若しくは乳化して均質としたものを無菌ろ過するか、無菌的に調製して均質としたものを注射剤用の容器に充填して密封する。
ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌までの操作は製剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。有効成分の濃度を%で示す場合にはw/v%を意味する。	ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に至る操作は注射剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。有効成分の濃度を%で示す場合にはw/v%を意味する。
用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「点眼用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液(以下、「溶解液など」という。)を添付することができる。	用時溶解又は用時懸濁して用いる本剤で、その名称に「注射用」の文字を冠するものには、溶解液又は懸濁用液(以下、「溶解液など」という。)を添付することができる。

### 【解説】

- ✓ 点眼剤と注射剤は、無菌製剤であり、多くは液剤、用時溶解又は用時懸濁使用する製剤であるため、微生物による汚染についての注意点、有効成分の濃度%で示す場合の単位、用時溶解又は用時懸濁して用いる場合の溶解液の添付などについては、ほぼ同じ記載内容となっている。

表 1-2 日本薬局方 製剤総則における点眼剤と注射剤の比較（続き）

点眼剤	注射剤
	<p>(3) 有効成分が溶液中で分解又は失活することを防ぐために、凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤として製することができる。</p> <p>(i) 凍結乾燥注射剤 略</p> <p>(ii) 粉末注射剤 略</p>
	<p>(4) 薬液調製時若しくは投薬時の過誤，細菌汚染若しくは異物混入の防止，又は緊急投与を目的に，充填済みシリンジ剤又はカートリッジ剤として製することができる。</p> <p>(i) 充填済みシリンジ剤 略</p> <p>(ii) カートリッジ剤 略</p>
<p>(3) 本剤を製するに用いる溶剤，又は本剤に添付された溶解液などは，本剤の使用に際して無害なものでなければならない。また，本剤の治療効果を妨げるものであってはならない。溶剤を分けて次の2種類とする。</p>	<p>(5) 本剤を製するに用いる溶剤，又は本剤に添付する溶解液などは，本剤の使用に際して無害なものでなければならない。また，本剤の治療効果を妨げるものであってはならない。溶剤を分けて次の2種類とし，<b>それぞれの条件に適合する。</b></p>
<p>(i) 水性溶剤：<b>水性点眼剤の溶剤には，精製水又は適切な水性溶剤を用いる。</b>添付する溶解液には，滅菌精製水又は滅菌した水性溶剤を用いる。</p>	<p>(i) 水性溶剤：<b>水性注射剤の溶剤には，注射用水を用いる。</b>ただし，通例，生理食塩液，リンゲル液又はそのほかの適切な水性溶液をこれに代用することができる。</p>
	<p>これらの水性溶剤は，皮内，皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き，別に規定するもののほか，<b>エンドトキシン試験法&lt;4.01&gt;</b>に適合する。<b>エンドトキシン試験法適用が困難な場合は，発熱性物質試験法&lt;4.04&gt;</b>を適用できる。</p>

【解説】

- ✓ 同じ無菌製剤であるが，点眼剤は結膜囊などの眼組織に適用する製剤（目に投与する製剤）であるため，エンドトキシン試験，発熱性物質試験は必要なく，規定されていない。同様に，注射剤のうち，皮内，皮下及び筋肉内投与のみに用いる製剤については，エンドトキシン試験，発熱性物質試験が規定されていない。
- ✓ 点眼剤の水性溶剤には，精製水又は適切な水性溶剤が用いられる。注射剤の水性溶剤にはエンドトキシン試験が必要な注射用水が用いられる。

表 1-3 日本薬局方 製剤総則における点眼剤と注射剤の比較（続き）

点眼剤	注射剤
(ii) 非水性溶剤：非水性点眼剤の溶剤には、 <u>通例</u> 、 <u>植物油</u> を用いる。また、そのほかの適切な有機溶剤も非水性溶剤として用いることができる。	(ii) 非水性溶剤：油性注射剤の溶剤には、 <u>通例</u> 、 <u>植物油</u> を用いる。この溶剤は、別に規定するもののほか、10℃で澄明で、酸価 0.56 以下、けん化価 185 ~ 200、ヨウ素価 79 ~137 のもので、 <u>鉍油試験法&lt;1.05&gt;に適合する</u> 。親水性注射剤の溶剤には、 <u>通例</u> 、エタノールなど水に混和する有機溶剤を用いる。
(4) 本剤又は本剤に添付された溶解液などには、別に規定するもののほか、着色だけを目的とする物質を加えてはならない。	(6) 本剤には、別に規定するもののほか、着色だけを目的とする物質を加えてはならない。
(5) 本剤には、 <u>涙液</u> と等張にするため塩化ナトリウム又はそのほかの添加剤を、また、pH を調節するため酸又はアルカリを加えることができる。	(7) 本剤で水性溶剤を用いるものは、 <u>血液又は体液</u> と等張にするため、塩化ナトリウム又はそのほかの添加剤を、また、pH を調節するため酸又はアルカリを加えることができる。
(6) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、 <u>無菌試験法 &lt;4.06&gt;に適合する</u> 。	(10) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、 <u>無菌試験法 &lt;4.06&gt;に適合する</u> 。
(7) 本剤で多回投与容器に充填するものは、微生物の発育を阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる。	(8) 本剤で分割投与するものは、微生物の発育を阻止するに足りる量の適切な保存剤を加えることができる。
	(12) 本剤のうち 100 mL 以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓は、別に規定するもののほか、 <u>輸液用ゴム栓試験法&lt;7.03&gt;に適合する</u> 。
	(9) 本剤及び添付された溶解液などは、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、 <u>エンドトキシン試験法&lt;4.01&gt;に適合する</u> 。ただし、 <u>エンドトキシン試験法&lt;4.01&gt;の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法&lt;4.04&gt;を適用できる</u> 。

【解説】

- ✓ 非水性溶剤を使用した注射剤には鉍油試験法に適合する溶剤を使用することが記載されている。点眼剤の非水性溶剤では特に詳細については記載されていないが、第十四改正日本薬局方までは注射用非水性溶剤を用いることが記載されていた。
- ✓ 着色だけを目的とする添加剤が使用できないこと、涙液、血液又は体液と対象物は異なるが等張にするために塩化ナトリウム等を使用すること、pH 調整のため、酸又はあるアルカリを使用すること、本剤及び添付された溶解液などが無菌試験に適合すること、多回投与容器に充填するものは、適切な保存剤を加えることができることは、点眼剤と注射剤の両方の項に記載されている。
- ✓ 輸液で使用されるゴム栓は通常、点眼剤には使用されていないため、点眼剤の項には記載がない。

表 1-4 日本薬局方 製剤総則における点眼剤と注射剤の比較（続き）

点眼剤	注射剤
(8) 本剤で水溶液であるもの又は本剤に添付された水性の溶解液などは、別に規定するもののほか、 <u>点眼剤の不溶性異物検査法&lt;6.11&gt;</u> に適合する。	(13) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、 <u>注射剤の不溶性異物検査法&lt;6.06&gt;</u> に適合する。
(9) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、 <u>点眼剤の不溶性微粒子試験法 (6.08)</u> に適合する。	(14) 本剤及び添付された溶解液などは、別に規定するもののほか、 <u>注射剤の不溶性微粒子試験法 (6.07)</u> に適合する。
(本剤の容器は、 <u>薬発第 336 号通知</u> に適合する。)	(11) 本剤の容器は、 <u>注射剤用ガラス容器試験法 (7.01)</u> の規定に適合する無色のものである。ただし、別に規定する場合は、注射剤用ガラス容器試験法 (7.01) の規定に適合する着色容器又は <u>プラスチック製医薬品容器試験法 (7.02)</u> の規定に適合するプラスチック製水性注射剤容器を用いることができる。
	(15) 本剤の薬液は、別に規定するもののほか、 <u>注射剤の採取容量試験法&lt;6.05&gt;</u> に適合する。
	(16) 本剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、別に規定するもののほか、 <u>製剤均一性試験法&lt;6.02&gt;</u> に適合する。
	(17) 本剤で個別容器に入った懸濁性注射剤のうち、静置により均一な分散系が損なわれるおそれがある製剤は、適切な製剤均一性を有する。
	(18) 通例、懸濁性注射剤は血管内又は脊髓腔内投与に、また、乳濁性注射剤は脊髓腔内投与に用いない。

【解説】

- ✓ 不溶性異物検査法及び不溶性微粒子試験は、点眼剤と注射剤は別途規定されている。検出しようとする対象物が異なり、それぞれの製剤の投与形態、容器材質等に応じて適切な試験となるよう規定されている。
- ✓ プラスチック容器を使用する場合、注射剤の容器には日本薬局方 一般試験法 プラスチック製医薬品容器試験法の規定に適合するプラスチック製水性注射剤容器が用いられるが、点眼剤の容器には「点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法について」（平成 8 年 3 月 28 日 薬発第 336 号）に適合する容器が用いられる。
- ✓ 注射剤は 1 回投与形態の製剤が多く、充填容量をある程度過量にしないと必要な量を採取できないため、採取容量試験が設けられている。点眼剤は多回投与形態の製剤が多く、1 回投与形態の製剤でも十分な量が充填されているため、採取容量試験は設けられていない。
- ✓ 注射剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、製剤均一性試験法が求められる。

表 1-5 日本薬局方 製剤総則における点眼剤と注射剤の比較（続き）

点眼剤	注射剤
(10) 懸濁性点眼剤中の粒子は、通例、最大粒子径 75 $\mu\text{m}$ 以下である。	(19) 懸濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、150 $\mu\text{m}$ 以下であり、乳濁性注射剤中の粒子の最大粒子径は、通例、7 $\mu\text{m}$ 以下である。
	(20) 本剤は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、別に規定するもののほか、次の事項を記載する。 (i) 本剤で溶剤の規定のない場合は、本剤を製する溶剤に注射用水若しくは 0.9% 以下の塩化ナトリウム液、又は pH を調節するための酸若しくはアルカリを用いたときを除き、本剤を製するに用いる溶剤の名称。 (ii) 本剤に溶解液などを添付するときは、溶解液などの名称、内容量、成分及び分量又は割合。また、その外部容器又は外部被包に溶解液などを添付していること。 (iii) 本剤に安定剤、保存剤又は賦形剤を加えたときは、その名称及びその分量。ただし、容器内の空気を二酸化炭素又は窒素で置換したときは、その限りではない。
	(21) 本剤で 2 mL 以下のアンプル又はこれと同等の大きさの直接の容器若しくは直接の被包に収められたものについては、その名称中の「注射液」、「注射用」又は「水性懸濁注射液」の文字の記載は「注」、「注用」又は「水懸注」の文字の記載をもって代えることができる。 2 mL を超え 10 mL 以下のアンプル又はこれと同等の大きさのガラスそのほかこれに類する材質からなる直接の容器で、その記載がその容器に直接印刷されているものに収められた本剤についても、同様に記載を省略することができる。

【解説】

- ✓ 懸濁性点眼剤の最大粒子径は、懸濁性注射剤の最大粒子径の 2 分の 1 の大きさに規定されている。通例、懸濁性注射剤は粒子が大きいため、血管内又は脊髄腔内投与に投与されず、皮内、皮下及び筋肉内投与される。乳濁性注射剤は、粒子径の大きさが十分に管理されていれば、静脈内に注射できる。点眼剤では投与部分が結膜囊などの眼組織に限定されているため、血管内には移行しないが、粒子が大きくなると眼刺激性の原因となるため、75  $\mu\text{m}$  以下に規定されている。

表 1-6 日本薬局方 製剤総則における点眼剤と注射剤の比較（続き）

点眼剤	注射剤
<p>(11) 本剤に用いる容器は、通例、<b>点眼剤の不溶性異物検査法〈6.11〉</b>の試験に支障をきたさない透明性のある気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。</p>	<p>(22) 本剤に用いる容器は、<b>密封容器又は微生物の混入を防ぐことのできる気密容器</b>とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。</p>

【解説】

- ✓ 注射剤には、ガラスアンプル等の密封容器やプラスチック製アンプルや輸液バック等の気密容器が使用される。点眼剤には通常、PE, PP, PET, PC等プラスチック製の気密容器が使用される。プラスチック製容器は水蒸気透過性を有するため、プラスチック製容器を使用する場合は、低水蒸気透過性の容器を選択するか、低水蒸気透過性のプラスチック製フィルム包装を施すことが点眼剤と注射剤の項に記載されている。
- ✓ 点眼剤容器は、不溶性異物検査に支障をきたさない透明性が必要であり、不透明な容器は使用が認められていない。なお曝光により不安定化する成分が含まれている場合は、遮光袋が添付されることが多い。

## 2. 点眼剤と注射剤の品質試験法

品質試験では剤形、物性等を考慮して試験法を設定する必要がある。「第十七改正日本薬局方作成基本方針」（平成 23 年 9 月 13 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）では「日本薬局方は我が国の医薬品の品質を適正に確保するために必要な規格・基準及び標準的試験法等を示す公的規範書」と規定されており、日本薬局方に収載されている一般試験法（共通な試験法、医薬品の品質評価に有用な試験法及びこれに関連する事項をまとめたもの）は、基本的な品質試験法となりうる。

また、一般用医薬品の点眼剤（以下、OTC 点眼剤）は主に液剤であるのに対し、医療用医薬品の点眼剤（以下、医療用点眼剤）は液剤のほか軟膏剤等の様々な剤形があり、製剤特性の違いを考慮した品質試験を設定する必要がある。さらに、OTC 点眼剤と医療用点眼剤では要求品質が異なるため、試験項目が異なる。点眼剤（OTC 点眼剤、医療用点眼剤）及び注射剤に適用できる品質試験法を表 2 のとおり対比した。

表 2 点眼剤（OTC 点眼剤，医療用点眼剤）と注射剤の品質試験法の比較表

	OTC 点眼剤	医療用 点眼剤	注射剤 <sup>*)</sup>	試験法
1. 性状	◎	◎	◎	日本薬局方 通則
2. 確認試験	◎	◎	◎	1 化学的試験法, 2 物理的試験法, その他
3. 定量試験	◎	◎	◎	2 物理的試験法, その他
4. pH	◎	◎	◎	2 物理的試験法 2.54 pH 測定法
5. 不溶性異物試験	◎	◎		6 製剤試験法 6.11 点眼剤の不溶性異物検査法
			◎	6 製剤試験法 6.06 注射剤の不溶性異物検査法
6. 不溶性微粒子試験	◎	◎		6 製剤試験法 6.08 点眼剤の不溶性微粒子試験法
			◎	6 製剤試験法 6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法
7. 無菌試験	◎	◎	◎	4 生物学的試験法／生化学的試験法／ 微生物学的試験法 4.06 無菌試験法
8. 保存効力試験	△	△	△	日本薬局方 参考情報 G4 保存効力試験法
9. 浸透圧比	△	○	○	2 物理的試験法 2.47 浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）
10. 水分損失	×	○	○	安定性試験ガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号) 2.2. 製剤 2.2.7.2. 半透過性の容器に包装された製剤
11. 比重	×	△	△	2 物理的試験法 2.56 比重及び密度測定法
12. 粘度試験	×	△	△	2 物理的試験法 2.53 粘度測定法
13. 配合変化試験	×	△	△	
14. 類縁物質	×	△	△	2 物理的試験法 2.01 液体クロマトグラフィー
15. エンドトキシン試験	×	×	◎	4 生物学的試験法／生化学的試験法 ／微生物学的試験法 4.01 エンドトキシン試験法
16. 採取容量	×	×	◎	6 製剤試験法 6.05 注射剤の採取容量試験法
17. 粒子径試験	×	懸濁剤		日本薬局方 参考情報 G2 物性関連 動的光散乱法による液体中の粒子計測法
		眼軟膏剤		日本薬局方 参考情報 G2 物性関連 レーザー回折法による粒子径測定法
		限定		日本薬局方 一般試験法 3 粉体物性測定法 3.04 粒度測定法 第 1 法 光学顕微鏡法（抜粋）

\*)注射剤（用時溶解、用時懸濁）及び埋め込み注射剤に関する試験法（製剤均一性試験法）を除く

◎：医薬品製造承認申請に必要な試験，○：一般的に必要な試験，△：製剤特性に応じて必要な試験

×：通常必要がない試験

### 【解説】

- ✓ 「1. 点眼剤と注射剤の製剤総則」に示したとおり，不溶性異物試験及び不溶性微粒子試験は点眼剤と注射剤で要求品質が異なるため，別の試験法が適用される。
- ✓ 日本薬局方 参考情報に記載の保存効力試験法では，点眼剤と注射剤ともに製剤のカテゴリー1Aに該当し，同じ判定基準である。また，開発，スケールアップの過程及び有効期間を通じて微生物に対する効力があることが確認する場合，通常，保存剤の含量試験が設定される。
- ✓ 医療用点眼剤の粒子径試験は，懸濁剤，眼軟膏剤等，剤形の特徴を考慮した試験法が適用される。