点眼剤の承認許可に関する留意事項
～薬機法，日局及び関連通知等～

2017 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

公益社団法人 東京医薬品工業協会点眼剤研究会は，点眼剤の承認・許可迅速化，安全性適正使用促進を目的として，点眼剤に関連する薬事的，技術的な課題に幅広く取り組み，患者・消費者に高品質の点眼剤を供給し，また点眼剤を適切に使用していただくための調査・研究・提案活動を行っています。

点眼剤は，注射剤と同様の無菌製剤ですが，専ら患者が自ら投与する剤形であること，単回使用の一回使い捨てタイプと多回繰り返し点眼できるタイプがあること，また，医療用医薬品だけではなく，一般用医薬品（OTC医薬品）としても使用されること等，注射剤とは異なる面があります。

この度，点眼剤研究会では，高品質な点眼剤の製造と承認・許可の迅速化のためには，点眼剤の承認申請及び製造販売に際して，点眼剤の特殊性を考慮して制定された規制を広く再確認いただく必要があると考え，昨年度作成の「点眼剤に関わる行政通知等と留意点」を元に，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下，薬機法）及び日本薬局方（以下，日局）を交えて，その留意事項をまとめました。

本資料に掲載した薬機法，日局及び通知は，点眼剤に関連性が高い内容を選択しており，他の剤形と共通する普遍的な通知及び特定の製品に係る通知については一部を除き掲載しておりませんのでご留意ください。また，各章末に引用した通知の一覧表を記載しました。本資料で引用した各通知の全文を閲覧できますので，より詳細な情報や具体的な規制事項については各通知をご確認いただきたくお願いします。

本資料が，点眼剤に関わる規制，通知の内容及び品質試験を理解するためのご参考となれば幸いです。

最後に，本資料の作成に当たり，記載内容の正確性については万全を期しておりますが，その内容を将来にわたり保証するものではありません。また，本資料に記載した留意事項は，医療関係者の裁量を制限したり，義務や責任を課したりするものではなく，あくまで，一般的な留意事項として記載したものであることをご了解下さい。

平成２９年３月

点 眼 剤 研 究 会

法律，日局，通知等の説明

1. 医薬品，医療機器等の品質， 有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）

平成 26 年 11 月 25 日に改正薬事法として施行され，その略名として「医薬品医療機器等法」，「薬機法」が用いられる。この法律は，医薬品，医薬部外品，化粧品，医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質，有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに，指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか，医療上特にその必要性が高い医薬品，医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより，保健衛生の向上を図ることを目的としたものである。医薬品，医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保等を図るため，最新の知見に基づく内容が記載された添付文書の届出義務の創設，医療機器の登録認証機関による認証範囲の拡大，再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の創設等の規制を構築する等の措置が講じられている。

2. 日本薬局方（日局）

医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）第 41 条により，医薬品の性状及び品質の適正を図るため，厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定めた医薬品の規格基準書であり，その略名として「日局」，「JP」が用いられる。その構成は，通則，生薬総則，製剤総則，一般試験法及び医薬品各条からなる。本資料では第十七改正日本薬局方を元にしている。

3. 通知等

(1) 局長通知

厚生労働省医薬食品局長から発出する通知の形式で，「薬食発」と示される。2001年（平成13年）1月6日に厚生省と労働省が組織統合して厚生労働省が成立し，2003年（平成15年7月1日）に医薬局が組織変更により医薬食品局に改称されてから「薬食発」となったが，それ以前の通知は「薬発」又は「医薬発」と示されており，「食」の文字はない。なお，2015年10月1日に健康局の生活衛生課と水道課を医薬食品局に移管し，医薬・生活衛生局に名称変更されたため，それ以降は「薬生発」と示される。

(2) 課長通知

厚生労働省医薬食品局に所属する課から発出する通知の形式で，安全対策課長の場合は「薬食安発」，審査管理課長の場合は「薬食審査発」，監視指導・麻薬対策課長の場合は「薬食監麻発」と示される。旧厚生省の通知（2001年1月6日以前）については「食」及び「発」の文字はなく，「薬安」又は「医薬安」，「薬審」又は「医薬審」，「薬監」又は「医薬監」と示される。なお，前述の通り，医薬食品局は医薬・生活衛生局に名称変更されたため，それ以降は，「薬生安発」，「薬生審発」（2016年6月21日以降「薬生薬審発」），「薬生監麻発」と示される。

(3) 事務連絡

通知の補足や訂正等に使用される通知の形式で，通常は各担当部署の課名で発出され，「事務連絡」と示される。局長通知や課長通知のように通知番号はないが発出された日付は記載される。

(4) PMDA からの通知

厚生労働省と同様な通知の形式で，機構理事長，所轄部長から発出される。「薬機発」，「薬機安

発」，「薬機審査発」等がある。

(5) 日本製薬団体連合会からの自主申し合わせ及び連絡事項

薬業団体自らが統一的な対応をとり，方策を自主的に申合せて行う旨を公知するため，又は行政からの通知等を加盟団体に連絡するために発出され，「日薬連発」と示される。

表　医薬・生活衛生局の変遷と局長通知番号及び課長通知番号（昭和 49 年から現在まで）

組織		厚生省	
		薬務局	医薬安全局
		S49.4.15～※1	H9.7.1～※2
(1) 局長通知		薬発	医薬発
(2) 課長通知	審査課／審査管理課	薬審	医薬審
	安全課／安全対策課	薬安	医薬安
	監視課／監視指導課	薬監	医薬監
	麻薬課	薬麻	医薬麻

組織		厚生労働省			
		医薬局	医薬食品局	医薬・生活衛生局	
		H13.1.6～※3	H15.7.1～	H27.10.1～	H28.6.21～※4
(1) 局長通知		医薬発	薬食発	薬生発	
(2) 課長通知	審査管理課	医薬審発	薬食審査発	薬生審発	薬生薬審発
	安全対策課	医薬安発	薬食安発	薬生安発	
	監視指導 麻薬対策課	医薬監麻発	薬食監麻発	薬生監麻発	

※1　製薬第一課を審査課に，製薬第二課を安全課に，監視課を監視指導課に改めた。
※2　審査課を審査管理課に，安全課を安全対策課に改めた。
※3　監視指導課と麻薬課を統合し，監視指導・麻薬対策課を設置した。
※4　審査管理課から医薬品審査管理課へ課の名称が変更され，新たに医療機器審査管理課が新設された。

目次

1. 点眼剤の定義 1
2. 点眼剤の分類 1
3. 点眼剤の処方，製造方法 4
4. 添加剤 8
4.1. 種類 8
4.2. 使用前例と添加量 9
5. 規格及び試験方法 11
5.1. 無菌試験 11
5.2. 点眼剤の不溶性異物検査法 13
5.3. 点眼剤の不溶性微粒子試験法 13
5.4. pH 15
5.5. 浸透圧 17
5.6. 粘度 17
5.7. 眼軟膏剤の金属性異物試験法 18
5.8. 平均粒子径　(懸濁剤：懸濁物の粒子径) 19
5.9. 再分散性　(懸濁剤：再沈降した沈殿物の分散性) 19
6. 点眼剤用容器 21
6.1. 容器の形態 21
6.2. 容器の規格と形状 21
7. 安定性 26
7.1. 新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン 26
7.2. 新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン 28
7.3. 新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン 29
7.4. 原薬及び製剤の安定性試験へのブラケッティング法及びマトリキシング法の適用 29
7.5. 安定性データの評価に関するガイドライン 30
7.6. 気候区域Ⅲ及びⅣにおける承認申請のための安定性試験成績に関するガイドラインの廃止 30
8. 原薬の管理 31
8.1. 原薬の定義 31
8.2. 原薬等登録原簿制度（マスターファイル制度） 31
8.3. 製造承認申請時の原薬の取扱い 31
8.4. 原薬の規格 32
8.5. 生物由来製品 32
9. 添付文書，製品表示 34
9.1. 医療用点眼剤の名称について 35
9.2. 医療用点眼剤の添付文書の記載事項について 36
9.3. 一般用医薬品の添付文書 38

9.4. 医療用点眼剤へのバーコード表示 40
9.5. その他 41
10. その他注意すべき点 43

1.　点眼剤の定義

点眼剤は，結膜嚢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。（日局 製剤総則 [3] 製剤各条 6-1.点眼剤）

無菌製剤とは，無菌であることを検証した製剤である。無菌製剤の基本的な製造法には，最終滅菌法と無菌操作法がある。

最終滅菌法は，製剤を容器に充塡した後，滅菌する方法をいう。本製造法では，滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測し，通例，適切な滅菌指標体を用いるなどして，10^{-6}以下の無菌性保証水準を担保する条件において行う。

無菌操作法は，微生物の混入リスクを適切に管理する方法で，原料段階又はろ過滅菌後から，一連の無菌工程により製剤を製造する方法をいう。本製造法は，通例，あらかじめ使用する全ての器具及び材料を滅菌した後，環境微生物及び微粒子が適切に管理された清浄区域内において，適切な操作法を用いて一定の無菌性保証が得られる条件で行う。（日局 製剤総則 [1] 製剤通則（8））

無菌とは，定められた方法で対象微生物が検出されないことをいう。滅菌とは，被滅菌物の中の全ての微生物を殺滅又は除去することをいう。無菌操作とは，無菌を維持するために管理された方法で行う操作をいう。（日局　通則 40）

2.　点眼剤の分類

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。

（ⅰ）水性溶剤：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。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。

また主薬が固形状で用時溶解又は用時懸濁して用いる点眼剤もある。

（ⅱ）非水性溶剤：非水性点眼剤の溶剤には，通例，植物油を用いる。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。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（3））

水性溶剤を使用する点眼剤には，医薬品を精製水に溶解した水性点眼剤，医薬品を精製水に懸濁分散させた水性懸濁点眼剤がある。また，非水性溶剤を使用する点眼剤も同様に，非水性点眼剤と非水性懸濁点眼剤に分けられる。なお，懸濁性点眼剤の粒子径については，日局で以下のように規定されている。

懸濁性点眼剤中の粒子は，通例，最大粒子径 75 μm 以下である。（日局 製剤各条 6.1 点眼剤（10））

(1) 医療用点眼剤と一般用点眼剤

医療用点眼剤とは医師によって使用され又はこれらの者の処方せんもしくは指示によって使用されることを目的として供給される点眼剤をいう。一般用点眼剤とは，医療用として取り扱われる医薬品以外の点眼剤をいう。すなわち，一般の人が薬局等で購入し，自らの判断で使用する点眼剤であって，通常安全性が確保できる成分の配合によるものが多い。

(2) 一回使い捨て型点眼剤と多回投与型点眼剤

一回使い捨て型点眼剤（1 回量包装点眼剤）とは，片眼又は両眼に 1 回の点眼で残液は廃棄するタイプの点眼剤で，眼科手術の際や防腐剤アレルギーの患者に用いられることが多い。

なお, 眼科用薬製造販売承認基準に係わる一回使い捨て型点眼剤については, 1.特殊な製剤の場合は, 薬務局長協議扱いになること, 2.開封時に 75 μm を超える不溶性微粒子が混入しないことを確認した資料を提出すること，3.添付文書には，残液は使用しない旨及び切り口に凸凹が生じる場合は，特に容器の先端が目に触れないようにする旨の注意を喚起することが定められている。(平成 4 年 2 月 7 日 薬審第 34 号)

多回投与型点眼剤とは，複数回投与可能な点眼剤である。点眼剤であって多回投与容器に充てんするものは，必要に応じて，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。(日局 製剤各条 6.1.点眼剤（7))

(3) 先発医薬品と後発医薬品（医療用点眼剤）

先発医薬品とは，基礎研究，非臨床試験，臨床試験を経て有効性・安全性の確認がされた後，新薬として製造販売承認を与えられた医薬品をいい，後発医薬品とは，先発医薬品の同一の有効成分を同一量含み，同一経路から投与する製剤で，効能・効果，用法，用量が原則的に同一であり，先発医薬品と同等の臨床効果・作用を得られる医薬品をいう。

(4) 日本標準商品分類番号による分類（医療用点眼剤）

日本標準商品分類（JSCC）は，統計調査の結果を商品別に表示する場合の統計基準として，昭和 25 年 3 月に設定されたものである。現行の日本標準商品分類は平成 2 年 6 月に改定されたものである。

点眼剤は大分類 8-生活・文化用品のうち，中分類 87-医薬品及び関連製品として分類されている。

続く分類番号は作用部位又は目的・薬効を示し，点眼剤は 13 の感覚器官用薬に分類されているが，分類は古くに設定されたものであり，その他の眼科用剤 1319 に分類される製品が多い。

表 2-1　日本標準商品分類番号による分類

分類番号	商品項目名
87　13	感覚器官用薬
87　131	眼科用剤
87　1311	散瞳剤；ホマトロピン等
87　1312	縮瞳剤；ピロカルピン等
87　1313	眼科用局所麻酔剤
87　1314	眼科用防腐収斂剤；アミノ塩化第二水銀等
87　1315	眼科用コルチゾン点眼液及び眼軟膏剤
87　1316	眼科用局所血管収縮剤
87　1317	眼科用抗生物質製剤；オキシテトラサイクリン眼軟膏剤
87　1318	アルカロイド製剤
87　1319	その他の眼科用剤

眼科手術の際に使用される製品も眼科用剤に分類され，眼灌流・洗浄液（日本標準商品分類番号 871319）は，眼科手術の際の眼内の洗浄液として用いられる。主な用途としては，白内障，緑内障，硝

子体手術時の眼内灌流，洗浄である。また，眼科手術補助剤（眼粘弾剤）（日本標準商品分類番号 871319）は，白内障手術・眼内レンズ挿入術・全層角膜移植術における手術補助に用いられる。

(5) 効能・効果による分類（一般用点眼剤）

一般用点眼剤は以下の表の通り，眼科用薬製造販売承認基準（昭和 61 年 7 月 29 日 薬発第 623 号）等によって効能・効果別に分類されている。

表 2-2　一般用点眼剤の分類名と効能及び効果

分類名	効能及び効果
一般点眼薬	目の疲れ，結膜充血，目のかゆみ，眼病予防（水泳のあと，ほこりや汗が目に入ったときなど），紫外線その他の光線による眼炎（雪目など），目のかすみ（目やにの多いときなど），眼瞼炎（まぶたのただれ），ハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感
抗菌性点眼薬	ものもらい，結膜炎（はやり目），眼瞼炎（まぶたのただれ），目のかゆみ
人工涙液	ソフトコンタクトレンズ又はハードコンタクトレンズを装着しているときの不快感，涙液の補助（目のかわき），目の疲れ，目のかすみ（目やにの多いときなど）
コンタクトレンズ装着液	ハードコンタクトレンズの装着を容易にする
洗眼薬	目の洗浄，眼病予防（水泳のあと，ほこりや汗が目に入ったときなど）
アレルギー用点眼薬（承認基準外）	花粉，ハウスダスト（室内塵）等による次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血，目のかゆみ，目のかすみ（目やにの多いとき等），なみだ目，異物感（コロコロする感じ）

表 2-3　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成4年2月7日	薬食審査発第34号	一回使い捨て型点眼剤の取扱いについて
昭和61年7月29日	薬発第623号	眼科用薬製造（輸入）承認基準について

3.　点眼剤の処方，製造方法

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。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。

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。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（2））

無菌製剤は「粉砕，秤量，混合，溶解，ろ過，無菌ろ過，結晶化，懸濁化，乳化，乾燥，打錠，練合，造粒加工，充てん，凍結乾燥，密封，装栓，無菌包装，底止め，滅菌，包装，表示」について医薬品製造承認申請時の製造工程として認められているが，不良医薬品になるおそれがあるため，点眼剤の下記の一連の製造工程については，分担して製造を行ってはならないことが定められている。（平成 6 年 3 月 31 日 薬発第 333 号）

- 秤量，溶解，無菌ろ過，充てん，装栓　（無菌充填する点眼剤）
- 秤量，溶解，充てん，装栓，滅菌　（充填後滅菌する点眼剤）
- 秤量，滅菌，混合，打錠，無菌包装（用時溶解又は用時懸濁して用いる点眼剤）

一般用医薬品のうち，眼科用薬については，有効成分の種類，配合割合及び分量並びに効能及び効果の範囲を定めた眼科用薬製造販売承認基準（以下「承認基準」という）が定められている。（昭和 61 年 7 月 29 日 薬発第 623 号）

概略を表 3-1 に示した。薬機法施行令第 80 条第 2 項第 5 号の規定により，この承認基準の範囲内である一般用医薬品の眼科用薬の承認権限は都道府県知事に委任されている。但し，ソフトコンタクトレンズへの適用を有する医薬品については，厚生労働大臣宛に製造承認申請することとなっている。

表 3-1　有効成分の種類及び最大濃度

欄	項	有効成分	最大濃度（%）
A		エピネフリン	0.003
		塩酸エピネフリン	0.003（エピネフリンとして）
		塩酸エフェドリン	0.1
		塩酸テトラヒドロゾリン	0.05
		塩酸ナファゾリン	0.003
		硝酸ナファゾリン	0.003
		塩酸フェニレフリン	0.1
		ｄｌ - 塩酸メチルエフェドリン	0.1
B		メチル硫酸ネオスチグミン	0.005
C	1	イプシロン - アミノカプロン酸	5
	2	アラントイン	0.3
	3	塩化ベルベリン	0.025
		硫酸ベルベリン	0.025
	4	アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02
	5	グリチルリチン酸二カリウム	0.25
	6	硫酸亜鉛	0.25
		乳酸亜鉛	0.25
	7	塩化リゾチーム	0.5（力価）
D		塩酸ジフェンヒドラミン	0.05
		マレイン酸クロルフェニラミン	0.03
E	1	フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05
	2	シアノコバラミン	0.02
	3	酢酸レチノール	5 万単位/100 mL
		パルミチン酸レチノール	5 万単位/100 mL
	4	塩酸ピリドキシン	0.1
	5	パンテノール	0.1
		パントテン酸カルシウム	0.1
		パントテン酸ナトリウム	0.1
	6	酢酸トコフェロール	0.05
F	1	Ｌ−アスパラギン酸カリウム	1
		Ｌ−アスパラギン酸マグネシウム	1
		Ｌ−アスパラギン酸マグネシウム・カリウム（等量混合物）	2
	2	アミノエチルスルホン酸	1
	3	コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.5
G		スルファトメトキサゾール	4
		スルファトメトキサゾールナトリウム	4
		スルフイソキサゾール	4
		スルフイソミジンナトリウム	5
H		塩化カリウム	—
		塩化カルシウム	—
		塩化ナトリウム	—
		炭酸水素ナトリウム	—
		炭酸ナトリウム	—
		乾燥炭酸ナトリウム	—
		硫酸マグネシウム	—
		リン酸水素ナトリウム	—
		リン酸二水素ナトリウム	—
		リン酸二水素カリウム	—
I	1	ポリビニルアルコール	2
		ポリビニルピロリドン（ポビドン）	2.5
	2	ヒドロキシエチルセルロース	—
		ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—
		ブドウ糖	—
		メチルセルロース	—
J		アルキルポリアミノエチルグリシン	0.1
		ホウ酸	2

製造販売承認申請書を作成する際に必要な剤型分類，配合目的，規格及び単位等の項目については，それぞれコード化されており，FD 申請ソフト上で選択して入力することができる。剤形分類は，製造方法の［剤形分類検索］画面にて，製剤分類，大分類及び小分類を選択して設定する。また，各成分の情報については，成分及び分量又は本質の［成分検索］画面にて，成分名又は成分コードで検索し，該当する成分を選択し，その成分情報を構成する「配合目的」，「成分」，「規格」及び「単位」について選択する。(その他詳細については http://www.fd-shinsei.go.jp/（FD 申請ウェブサイト）で確認すること)

なお，点眼剤の分量は，医薬品製造販売承認申請書中では単位量（100 g 当たり，100 mL 当たり）で記載される。（平成 26 年 7 月 10 日 薬食審査発 0710 第 4 号）しかしながら，製品の表示では 1 mL あたり又は 1 本当たりの分量で示す製品もあるため，注意が必要である。

表 3-2　剤型（16 局制定に伴う申請コードと分類）

CODE	剤型
F101	水性点眼剤
F102	非水性点眼剤
F103	乳濁性点眼剤
F104	懸濁性点眼剤
F105	洗眼剤
F1ZZ	点眼剤その他
F201	眼軟膏剤
F2ZZ	眼軟膏剤その他
FZZZ	目に投与する製剤その他

表 3-3　配合目的（点眼剤で使用される主なものを抜粋）

CODE	医薬品配合目的
000	有効成分
101	安定剤
102	界面活性剤
105	可溶剤
106	緩衝剤
112	懸濁剤
113	抗酸化剤
117	湿潤剤
122	清涼化剤
125	等張化剤
126	pH 調節剤
128	乳化剤
131	粘稠剤
132	粘稠化剤
135	分散剤
141	防腐剤
142	保存剤
143	無痛化剤
144	溶剤
145	溶解剤
146	溶解補助剤

表 3-4　規格（点眼剤で使用される主なものを抜粋）

CODE	規格
01	日局
24	局外規
25	薬添規
51	外原規
99	別紙規格

表 3-5　単位（点眼剤で使用される主なものを抜粋）

CODE	単位
01	g
02	mg
03	μg
05	L
06	mL
07	μL
09	g（力価）
10	mg（力価）
11	国際単位
82	適量
83	適量（0 を含まない）

表 3-6　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成6年3月31日	薬発第333号	薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について
昭和61年7月29日	薬発第623号	眼科用薬製造（輸入）承認基準について
平成26年7月10日	薬食審査発0710第4号	「承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付資料取扱い等について」の一部改正について

4.　添加剤

添加剤は，製剤に含まれる有効成分以外の物質で，有効成分及び製剤の有用性を高める，製剤化を容易にする，品質の安定化を図る，又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には，必要に応じて，適切な添加剤を加えることができる。ただし，用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず，無害でなければならない。また，添加物は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。（日局 [1] 製剤通則（6））

4.1.　種類

(1) 等張化剤

点眼液の刺激感などの不快感を軽減するためには，涙液に近い浸透圧を持つことが望ましい。本剤には，涙液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加えることができる。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（5））

(2) pH 調節剤

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。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（5））リン酸塩，ホウ酸塩は，緩衝剤としても使用され，水酸化ナトリウム，塩酸などが使用される。

(3) 保存剤

本剤で多回投与容器に充塡するものは，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。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（7））ベンザルコニウム塩化物，パラベン類などが使用される。

(4) 安定剤

点眼薬の成分が空気酸化や加水分解などによって変化するのを防ぐために添加される。EDTA（エチレンジアミン四酢酸）や炭酸水素ナトリウムなどが使用される。

(5) 緩衝剤

点眼剤の品質の担保，刺激の軽減，薬理効果の調節の観点から，pH を一定に保つ性質を有する緩衝剤を配合することができる。ホウ酸，リン酸水素ナトリウム水和物，炭酸ナトリウムなどが使用される。

(6) 溶剤

点眼液の種類によって固形成分を溶解するために溶剤を使用することができ，点眼剤の種類によって水性溶剤，非水性溶剤を使い分ける。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（3））精製水又は水性溶剤，植物油が使用できる。

(7) 粘稠剤

結膜嚢での点眼薬の滞留性を高め，効果の持続性や眼組織への移行性の向上を目的に添加できる。ヒプロメロースやヒドロキシエチルセルロースなどが使用される。

(8) 溶解補助剤

本剤に添加された脂溶性成分又は難溶性成分の溶解を目的に添加される。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 やポリソルベート 80 などが使用される。

(9) 清涼化剤

点眼時の清涼感又は冷感を与える目的で使用される。l-メントールや dl-カンフルなどが使用される。

(10) 着色剤

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。**（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（4））

4.2. 使用前例と添加量

使用できる添加剤の種類とその添加量は，既承認医薬品での使用前例に基づき使用が認められている。医薬品添加物事典には，該当する添加剤が使用されている剤形，配合目的，添加量等がまとめられている。当該事典は 1994 年，1995 年（追補版），2000 年，2005 年，2007 年及び 2016 年に日本医薬品添加剤協会から出版されている。

医薬品添加物事典の改訂とは別に，厚生労働省が医薬品添加物の使用実態調査を行い，使用前例の参考情報として今後の承認申請において利用可能な医薬品添加物を事務連絡で通知している。（平成 26 年 12 月 5 日 薬食審査発 1205 第 1 号，平成 18 年 2 月 14 日 薬食審査発 0214001 号，平成 12 年 2月 23 日 医薬審第 333号）

医薬品添加物事典に記載されていない添加剤でも既承認医薬品で使用前例がある場合がある。後発医療用医薬品，一般用医薬品及び医薬部外品の場合には，PMDA の簡易相談で前例を確認することができる。使用する化合物が別紙規格となっている場合には，該当する添加剤の規格も使用前例と一致している必要がある。

既承認医薬品等の添加物として使用前例のない添加物を配合する場合又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には，当該添加物の品質，安全性等に関する資料を併せて提出することとなっている。（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）

医薬品添加剤の一日最大使用量を適切に管理し，添加剤の使用前例調査等に関する相談に適切に対応するため，PMDA においては，医薬品添加剤のデータベースを運用しているが，当該データベースの正確性向上のため，医療用医薬品の製造販売承認申請（外国製造医薬品製造販売承認申請を含む。以下「承認申請」という。）及び医薬品の製造販売承認事項一部変更承認申請（外国製造医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を含む。以下「一部変更承認申請」という。）に際し，申請者より医薬品添加剤の一日最大使用量を算出するための換算係数等を提出することが定められた。（平成 28 年 10 月 7 日 薬機審マ発第 1007001 号）

換算係数等の提出対象となる医薬品の種類は，新医薬品及び後発医薬品であり，一般用医薬品については対象外である。提出対象となる申請も示されており，新規の承認申請時及び一部変更承認申請のうち，添加剤の成分や使用量に変更が生じる場合（承認書の成分・分量，投与経路，用法及び用量等に変更が生じる場合）が該当する。

点眼剤の換算係数の算出方法については以下のように示されている。

外用剤（外用薬たる耳鼻科用剤及び眼科用剤を含む。）については，最大使用量を濃度（mg/g, mg/mL 等）として算出することから，換算係数は 1 とし，換算係数算出理由欄に「濃度計算のため」と入力してください。

表 4-1　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成26年12月5日	薬食審査発1205第1号	医薬品添加物の使用実態調査の結果について
平成18年2月14日	薬食審査発0214001号	医薬品添加物の使用実態調査の結果について
平成12年2月23日	医薬審第333号	医薬品添加物の使用実態の調査結果について
平成26年11月21日	薬食発1121第2号	医薬品の承認申請について
平成28年10月7日	薬機審マ発第1007001号	医薬品添加剤の一日最大使用量算出のための換算係数等提出について

5.　規格及び試験方法

新医薬品の規格及び試験方法については，設定の検討が必要とされる試験内容が剤形ごとに定められている。（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号）一般用点眼剤の必要な試験項目についても剤形及びカテゴリー毎に定められている。（平成 26 年 7 月 10 日 薬食審査発 0710 第 4 号）

表 5-1　設定の検討が必要とされる試験内容（抜粋）

剤　形	試　験　内　容
眼軟膏剤	金属性異物試験，無菌試験，放出試験 a)，粒子径試験，展延性試験
点眼剤	点眼剤不溶性異物検査 b)，無菌試験，放出試験 a)c)，粒子径試験 c)

a)「放出試験」と記載したものについては，日本薬局方製剤総則の規定の有無にかかわらず，規格及び試験方法の設定を検討する。坐剤及び経皮吸収剤等について放出試験を設定する場合は，放出機能を保証し得ることを説明する。放出調整製剤については，放出調整機能を保証し得る根拠を記載する。
b）水溶液である点眼剤につき設定する。
c）懸濁性製剤につき設定する。

表 5-2　一般用点眼剤の製造承認申請に必要な試験項目

試験項目 / 点眼剤	含量規格	性状	確認試験	定量法	pH	不溶性異物検査	無菌試験	浸透圧	粘度	不溶性微粒子試験
一般点眼薬	○	○	○	○	○	○	○			○
抗菌性点眼薬	○	○	○	○	○	○	○			○
人工涙液	○	○	○	○	○	○	○	○		○
コンタクトレンズ装着液	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○
洗眼薬	○	○	○	○	○	○	○	○		○

○は必須，△は必要に応じて設定

5.1.　無菌試験

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，無菌試験法〈4.06〉に適合する。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（6））

日局　一般試験法　4.06 無菌試験法

本試験法は，三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。（一部調和していない箇所については「◆　◆」で囲まれている）

無菌試験法は，無菌であることが求められている原薬又は製剤に適用される。本試験に適合する結果が得られても，それは単に本試験条件下で調べた検体中に汚染微生物が検出されなかったこと

を示しているだけである。

本試験法については以下のような内容が定められている。(6.観察と結果の判定，7.無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼軟膏剤，点眼剤等の非注射剤への試験の適用については，日局から全文を引用した)

1. 微生物汚染に対する予防措置
2. 培地及び培養温度
3. 培地の適合性
   3.1. 無菌性
   3.2. 好気性菌，嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験
4. 手法の適合性試験
5. 製品の無菌試験
   5.1. メンブランフィルター法
   5.2. 直接法
6. 観察と結果の判定

培養期間中及び最終日に，培地に肉眼的な微生物の増殖があるかどうかを調べる。被験材料が培地を混濁させ，微生物増殖の有無を肉眼的に容易に判定できない場合には，培養開始から14 日後に当該培地の一部（1 mL 以上）を同じ培地の新たな容器に移し，元の培地と移植した培地の両方を 4 日間以上培養する。

微生物の増殖が観察されない場合は，被験製品は無菌試験に適合する。微生物の増殖が観察された場合は，当該被験製品に無関係な原因により試験が無効であったことを明確に証明できなければ，被験製品は無菌試験に適合しない。以下の条件のうち一つ以上を満たした場合のみ当該試験は無効と考えられる。

（ⅰ）無菌試験施設の微生物学的モニタリングデータに問題が認められた場合

（ⅱ）無菌試験中に用いた試験方法を調査した結果，問題が認められた場合

（ⅲ）陰性対照中に微生物の増殖が認められた場合

（ⅳ）当該無菌試験から分離された微生物の同定後，この菌種の増殖が無菌試験実施中に用いた材料及び手技又はそのいずれかに問題があると明らかに判断される場合

試験が無効であることが判明したら，初回試験と同じ数の容器を用いて再試験を行う。再試験において微生物の増殖が観察されない場合は，被験製品は無菌試験に適合する。再試験において微生物の増殖が観察された場合には，被験製品は無菌試験に適合しない。

7. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼軟膏剤，点眼剤等の非注射剤への試験の適用

メンブランフィルター法を用いる場合は，可能ならいつでも容器内の全量を用いる。ただし，表 4.06-2 に示す量以上を用いる。必要ならば 1 g/L 肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な無菌溶液で約 100 mL になるよう希釈する。直接法を用いる場合は，他に規定されていなければ表 4.06-2 に示す量を用いる。被験製品の同じ試料について細菌及び真菌に対する無菌試験を行う。1 容器中の内容量が両試験を行うのに不十分な場合は，異なる培地に接種するのに 2 容器以上の内容物を用いる。

表 4.06-2 各培地当たりの最小試料採取量（抜粋）

容器の内容量	他に規定されていない限り それぞれの培地に接種する最小量
液剤	
1 mL 未満	全量
1 mL 以上 40 mL 以下	半量，ただし 1 mL 以下
40 mL 超 100 mL 以下	20 mL
100 mL 超	10%，ただし 20 mL 以下
抗生物質の液剤	1 mL

8. 最少供試個数

表4.06-3 最少供試個数（抜粋）

ロット当たりの製造個数*1	他に規定されていない限り， それぞれの培地当たりの 最少供試個数*2
注射剤	
100容器以下	10%又は 4 容器のうち多い方
101容器以上500容器以下	10 容器
501容器以上	2%又は20容器◆(表示量が100 mL以上の製剤の場合は，10容器)◆のうち少ない方
眼軟膏剤，点眼剤等の非注射剤	
200容器以下	5%又は 2 容器のうち多い方
201容器以上 単回使用製品の場合は，上欄の注射剤についての規定を適用する	10 容器

*1 ロット当たりの製造個数が不明の場合には，本欄に示した最大数を用いること．
*2 1容器の内容量が二つの培地に接種するのに十分な場合は，本欄は両培地合わせて必要な供試容器数を示す．

5.2. 点眼剤の不溶性異物検査法

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，点眼剤の不溶性異物検査法〈6.11〉に適合する。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（8））

日局 製剤試験法 6.11 点眼剤の不溶性異物検査法

点眼剤の不溶性異物検査法は，点眼剤中の不溶性異物の有無を調べる検査法である。

容器の外部を清浄にし，白色光源を用い，3000 ～ 5000 lx の明るさの位置で，肉眼で観察するとき，澄明で，たやすく検出される不溶性異物を認めない。

5.3. 点眼剤の不溶性微粒子試験法

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，点眼剤の不溶性微粒子試験法〈6.08〉に適合する。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（9））

日局　製剤試験法　6.08 点眼剤の不溶性微粒子試験法

点眼剤の不溶性微粒子試験法は，点眼剤中の不溶性微粒子の大きさ及び数を試験する方法である。

1. 装置

測定装置には，顕微鏡，不溶性微粒子捕集用ろ過装置及び測定用メンブランフィルターを用いる。

（ｉ）顕微鏡：顕微鏡には対物測微計で検定した接眼測微計，可動ステージ及び照明装置を備え，倍率は 100 倍に調整する。

（ⅱ）不溶性微粒子捕集用ろ過器：不溶性微粒子捕集用ろ過器は，ガラス又は試験に支障をきたさない材質で製したフィルターホルダーとクリップからなり，直径 25 mm 又は 13 mm の測定用メンブランフィルターを取り付けて，減圧で使用できるろ過器である。

（ⅲ）測定用メンブランフィルター：測定用メンブランフィルターは，白色，直径 25 mm 又は 13 mm，孔径 10 µm 以下，一辺約 3 mm の格子付きで，あらかじめ試験するとき，フィルター上に 25 µm 以上の微粒子を認めないものを用いる。必要ならば微粒子試験用水を用いて洗浄する。

2. 試薬

（ｉ）微粒子試験用水：用時，孔径 0.45 µm 以下のメンブランフィルターを用いてろ過して製した水で，10 µm 以上の不溶性微粒子数は，100 mL 当たり 10 個以下である。

3. 操作法

3.1. 水性点眼剤

操作は，塵埃の少ない清浄な設備又は装置内で注意して行う。フィルターホルダーに測定用メンブランフィルターを取り付け，クリップで固定し，フィルターホルダーの内側を微粒子試験用水で洗浄した後，微粒子試験用水 200 mL を 1 分間 20 ～ 30 mL の速度で吸引ろ過する。メンブランフィルター上から水がなくなるまで吸引し，メンブランフィルターを取り出し，平底ペトリ皿に入れ，蓋をずらして 50℃以下で十分に乾燥する。乾燥後，ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き，照明装置を用いて落射し，メンブランフィルターの格子を可動ステージの座標軸に合わせ，不溶性微粒子を最も見やすいように調節した後，可動ステージを移動させながら，有効ろ過面上の 150 µm 以上の微粒子数を測定し，その個数が 1 個以下であることを確かめる。微粒子の大きさは最長径とする。

次に別のメンブランフィルターをフィルターホルダーに取り付け，クリップで固定し，フィルター内部を微粒子試験用水数 mL で潤す。試料は容器の外部を清浄にし，数回倒立するようにして穏やかに振り混ぜた後，キャップを開け，ノズル部分の外部を清浄にした後，あらかじめ微粒子試験用水でよく洗浄したメスシリンダーに入れる。この操作を繰り返し，試験用溶液 25 mL を調製する。これをフィルター内壁に沿うようにして徐々に注ぎ，常にフィルター上に試料を保つよう穏やかに吸引する。粘稠な試料は，あらかじめ微粒子試験用水又は適当な希釈用溶液で適当に薄めて同様にろ過する。メンブランフィルター上の試料が少量になったとき，微粒子試験用水又は適当な希釈用溶液 30 mL でフィルターホルダーの内壁を洗うように加える。さらに微粒子試験用水 30 mL ずつで 3 回繰り返す。引き続きメンブランフィルター上から水がなくなるまで穏やかに吸引した後，メンブランフィルターを取り，ペトリ皿に入れ，蓋をずらして 50℃以下で乾燥する。乾燥後，ペトリ皿を顕微鏡のステージに置き，前記と同様に顕微鏡を操作し，有効ろ過面上の 300 µm 以上の不溶性微粒子数を測定する。不溶性微粒子の大きさは最長径とする。

3.2. 用時溶解して用いる点眼剤

操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし，添付された溶解液に溶解した後，試料量は 25 mL とする。

3.3. 懸濁性点眼剤

操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし，あらかじめ微粒子試験用水で洗浄した容器に試料 25 mL を量り，懸濁溶解用液又は適当な溶解用溶媒を適当量加えて，振り混ぜて懸濁粒子を溶解し，試料溶液として試験を行う。

なお，溶媒を用いる場合には，使用する溶媒に耐えるメンブランフィルターを使用する。

3.4. 1 回量包装点眼剤

操作は水性点眼剤に準じて行う。ただし，試料は 10 本を用いる。また，メンブランフィルターは直径 13 mm，微粒子集口径 4 mm のフィルターホルダーを用いる。

4. 判定

本剤 1 mL 中の個数に換算するとき，300 µm 以上の不溶性微粒子が 1 個以下であるときは適合とする。

5.4. pH

日局　一般試験法　2.54 pH 測定法

pH は，水溶液中の水素イオン濃度の値に活動度係数を乗じた値，すなわち水素イオン活量の逆数の常用対数で定義され，実用的には，試料溶液中の水素イオン濃度の尺度として用いられる。

試料溶液の pH は，標準溶液の pH（pHs）と関連づけて次の式で表され，ガラス電極を用いて pH 計により測定される。

$$pH = pHs + (E - ES) / (2.3026\ RT / F)$$

pHs：pH 標準液の pH

E：試料溶液中でガラス電極と参照電極を組み合わせた電池の起電力（V）で，電池の構成は次に示される。

ガラス電極｜試料溶液｜参照電極

ES：pH 標準液中でガラス電極と参照電極を組み合わせた電池の起電力（V）で，電池の構成は次に示される。

ガラス電極｜pH 標準液｜参照電極

R：気体定数

T：熱力学的温度

F：ファラデー定数

1. pH 標準液

pH 標準液は pH の基準として用いる。pH 標準液の調製には，蒸留した水又は導電率 2 $\mu S \cdot cm^{-1}$

（25℃）以下及び有機体炭素 0.50 mg/L 以下の水を 15 分間以上煮沸した後，二酸化炭素吸収管（ソーダ石灰）を付けて冷却した水を用いる。

（ⅰ）シュウ酸塩 pH 標準液（pH1.67　25℃）

（ⅱ）フタル酸塩 pH 標準液（pH4.01　25℃）

（ⅲ）リン酸塩 pH 標準液（pH6.86　25℃）

（ⅳ）ホウ酸塩 pH 標準液（pH9.18　25℃）

（ⅴ）炭酸塩 pH 標準液（pH10.02　25℃）

（ⅵ）水酸化カルシウム pH 標準液（pH12.45　25℃）

2. 装置

pH 計は，通例，ガラス電極及び参照電極からなる検出部，検出された起電力を増幅する増幅部及び測定結果を表示する指示部からなる。指示部には，ゼロ校正用つまみ及びスパン（感度）校正用つまみがある。その他，装置によっては温度補償用つまみなどを備えたものがある。

pH 計は，次の操作法に従い，任意の 1 種類の pH 標準液の pH を，毎回検出部を水でよく洗った後，5 回繰り返し測定するとき，pH の指示値の再現性が±0.05 以内のものを用いる。

3. 操作法

ガラス電極は，あらかじめ水に数時間以上浸しておく。pH 計に電源を入れ，装置が安定したことを確認した後，使用する。検出部をよく水で洗い，付着した水はろ紙などで軽く拭き取る。pH 計の校正は，2 種類の pH 標準液を用いて，通例，次のように行う。

電極をリン酸塩 pH 標準液に浸し，ゼロ校正用つまみを用いて表に掲げた pH に一致させる。次に，予想される試料溶液の pH 値を挟むような pH 値をもつ pH 標準液を第二の標準液として，同様の条件でその pH を測定する。得られた pH が表に掲げた pH に一致しないとき，スパン校正用つまみを用いて，規定の pH に一致させる。二つの pH 標準液の pH が，調整操作なしに規定された pH 値に±0.05 以内で一致するまで同様の操作を繰り返す。

なお，温度補償用つまみがある装置を用いる場合，目盛値を pH 標準液の温度に合わせた後，校正を行う。なお，自動化された装置において，以上の操作を自動的に行う機能を有している場合，二つの pH 標準液の pH が，規定された pH 値に±0.05 以内で一致することを定期的に確認する必要がある。

装置の校正が終了した後，検出部をよく水で洗い，付着した水はろ紙などで軽く拭き取る。検出部を試料溶液に浸し，安定な指示値を与えていることを確認した後，その値を読み取る。測定に当たり，必要ならば，試料溶液を緩やかにかき混ぜることができる。

なお，試料溶液の温度は，校正に用いた pH 標準液の温度と等しくさせる必要がある(±2℃以内)。また，試料溶液がアルカリ性であるとき，必要ならば，測定用の容器は蓋付きのものを用い，窒素などの不活性ガス気流中で測定を行う。また，pH 11 以上で，アルカリ金属イオンを含む液は誤差が大きいので，アルカリ誤差の少ない電極を用い，更に必要な補正をする。

5.5. 浸透圧

日局　一般試験法　2.47 浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）

浸透圧測定法は，試料のオスモル濃度を凝固点降下法を用いて測定する方法である。

ある溶液につき，溶媒は自由に通すが溶質は通さない半透膜を隔てて，純溶媒をおくとき，溶媒の一部はこの膜を透過して溶液内に浸透する。この溶媒の浸透によって半透膜の両側に生じる圧力差が，浸透圧 Π （Pa）と定義される。浸透圧は溶液中の分子及びイオンなど粒子の総濃度に依存する物理量であり，溶質の種類によらない。浸透圧，凝固点降下，沸点上昇など，溶質の種類によらず，分子及びイオンなど総粒子濃度に依存する性質を溶液の束一的性質という。

1. 装置

通例，水の凝固点（氷点）降下度の測定から，オスモル濃度を求める。浸透圧測定装置は，一定量の溶液を入れる試料セル，温度制御用の冷却装置と冷却槽及びサーミスター温度計からなる。

2. 操作法

測定には，装置により定められた一定容量の試料溶液を用いる。

あらかじめ二点校正法により浸透圧（オスモル濃度）測定装置の校正を行う。予想される試料のオスモル濃度を挟む，高低二種の装置校正用オスモル濃度標準液を用いて凝固点温度を測定し，装置の校正を行う。なお，測定する試料のオスモル濃度が 100 mOsm 以下の場合，二種のオスモル濃度標準液のうち一種は，水（0 mOsm）を用いることができる。次に，試料セル及びサーミスターを装置指定の方法により清浄にした後，試料溶液について凝固点温度を測定し，凝固点降下度の濃度依存性より質量オスモル濃度を求め，これを容量オスモル濃度に読み替える。

5.6. 粘度

日局　一般試験法　2.53　粘度測定法

粘度測定法は，試料の粘度を粘度計によって測定する方法である。

液体が一定方向に運動し，その流れに垂直な方向に速度の差があるとき，その流れに平行な平面の両側に内部摩擦力が生じる。その性質を粘性という。流れに平行な平面の単位面積当たりの内部摩擦力をずり応力又はせん断応力といい，流れに垂直な方向の速度勾配をずり速度又はせん断速度という。ずり応力がずり速度に比例する液体をニュートン液体といい，その比例定数 η は一定温度においてその液体に固有の定数で，粘度という。その単位は，パスカル秒（Pa･s）を用いるが，通例，ミリパスカル秒（mPa･s）で示す。

また，ずり応力がずり速度に比例しない液体を非ニュートン液体といい，これらの液体の粘度はずり速度に応じてさまざまに変化することから，みかけの粘度という。この場合，ずり応力をこれに対応するずり速度で除した値がみかけの粘度であり，ずり速度とみかけの粘度の関係が得られれば，これら非ニュートン液体の流動特性を知ることができる。粘度 η を同温度のその液体の密度で除した値を動粘度 v といい，その単位として平方メートル毎秒（m^2/s）を用いるが，通例，平方ミリメートル毎秒（mm^2/s）で示す。

液体の粘度は，次に記載する方法のいずれかにより測定する。

1.　第 1 法　毛細管粘度計法

この測定法は，ニュートン液体の粘度を測定する方法で，一定体積の液体が，毛細管を通って流下するのに要する時間 t（s）を測定し，次式によって動粘度 v を算出する。

$$v = Kt$$

2.　第 2 法　回転粘度計法

この測定法は，ニュートン液体あるいは非ニュートン液体に対して適用する方法であり，液体中を一定の角速度で回転するローターに作用する力（トルク）をバネのねじれ度で検出し，粘度に換算する原理等を応用した測定法である。

2.1.1.　共軸二重円筒形回転粘度計（クェット型粘度計）

共軸二重円筒形回転粘度計は，同一中心軸を持つ外筒及び内筒の隙間に液体を満たし，内筒又は外筒を回転させるとき，液体を介して円筒間に伝わるトルク及びそれに対応する角速度を測定する粘度計である。

2.1.2　単一円筒形回転粘度計（ブルックフィールド型粘度計）

単一円筒形回転粘度計は，液体中の円筒を一定角速度で回転させたときのトルクを測定する粘度計である。

2.1.3.　円すい－平板形回転粘度計（コーンプレート型粘度計）

円すい－平板形回転粘度計は，同一回転軸を持つ平円板及び頂角の大きい円すいの隙間に液体を挟んで，一方を回転させ，他方の受けるトルク及びそれに対応する角速度を測定する粘度計である。

5.7.　眼軟膏剤の金属性異物試験法

日局　製剤試験法　6.01　眼軟膏剤の金属性異物試験法

眼軟膏剤の金属性異物試験法は，製剤総則中の眼軟膏剤の金属性異物を試験する方法である。

1.　試料の調製

本剤 10 個につき，できるだけ清潔な場所で， 5 g ずつを取り出し，それぞれを直径 60 mm の平底ペトリ皿に入れる。平底ペトリ皿に蓋をし， 85～110℃で 2 時間加熱して基剤を完全に溶かした後，揺り動かさないように注意しながら室温で放置し，固まらせる。内容量が 5 g 未満の場合には，全量をなるべく完全に取り出し，同様に操作する。

2.　操作法

平底ペトリ皿を反転し，ミクロメーターの付いた 40 倍以上の倍率の顕微鏡を用い，光源を上方 45°の角度より照射し，それぞれの平底ペトリ皿の底の 50 µm 以上の金属性異物の数を数える。試験に用いる平底ペトリ皿は，泡，傷などがなく，内面の周縁と底面の角度がなるべく直角のもの

を用いる。

3.　判定

本剤 10 個の 50 μm 以上の金属性異物の合計数は 50 個以下であり，かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が 8 個を超えるものが 1 枚以下のときは適合とする。これに適合しないときは，更に 20 個について同様に試験し，本剤 30 個の金属性異物の合計が 150 個以下であり，かつ個々の平底ペトリ皿のうち金属性異物が 8個を超えるものが 3枚以下のときは適合とする。

5.8.　平均粒子径　(懸濁剤：懸濁物の粒子径)

懸濁性点眼剤中の粒子は，通例，最大粒子径 75 μm 以下である。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（10））

（試験例 1）

注射剤の不溶性微粒子試験法　第一法に基づいて試験を行う場合

第一法　光遮蔽粒子計数法

微粒子の粒径及び粒子数を自動的に測定できる光遮蔽原理に基づいた装置を用いる。

【操作法】

試料溶液：サンプルを適当なキャリア液で希釈し，5 mL 中の総粒子数が試験に用いる装置の測定可能範囲となるよう調製する。（参考：JFRL の機器の場合～50000 個）

試料溶液について，試験粒子径と総計数から個数基準で積算分布を求めるとき，（10 μm 未満に 95.0%以上，25 μm 未満に 99.5%以上，50 μm 以上に 99.95%以上が含まれ）75 μm 未満で 100%となる。

（試験例 2）

動的光散乱法による液体中の粒子径測定法（日局参考情報）

本測定法は，動的光散乱法（Dynamic Light scattering）を用いて，液体中に分散したサブミクロン粒子の平均粒子径及び粒子径分布を測定する方法である。

本法で求められる平均粒子径及び粒子径分布は，乳濁性注射剤，懸濁性注射剤，リポソーム製剤などのコロイド分散系の製剤を中心にその特性を示す重要な因子の一つである。

5.9.　再分散性　(懸濁剤：再沈降した沈殿物の分散性)

振り混ぜるとき定められた時間以内に再懸濁する。

（試験例）

本品の一瓶を 5 秒間激しく振り混ぜる。目視により容器の底に懸濁されていない粒子がないか検査する。粒子が残っていれば上記の操作を繰り返す。

表 5-3　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成13年5月1日	医薬審発第568号	新医薬品の規格及び試験方法の設定について
平成26年7月10日	薬食審査発0710第4号	「承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付資料取扱い等について」の一部改正について

6.　点眼剤用容器

本剤に用いる容器は，通例，点眼剤の不溶性異物検査法〈6.11〉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。（日局 製剤各条 6.1.点眼剤（11））

容器とは，医薬品を入れるもので，栓，蓋なども容器の一部である。容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える物理的，化学的作用を及ぼさない。（日局 通則 41）

気密容器とは，通常の取扱い，運搬又は保存状態において，固形又は液状の異物が侵入せず，内容医薬品の損失，風解，潮解又は蒸発を防ぐことができる容器をいう。気密容器の規定がある場合には，密封容器を用いることができる。（日局 通則 43）

密封容器とは，通常の取扱い，運搬又は保存状態において，気体の侵入しない容器をいう。（日局 通則 44）

6.1.　容器の形態

(1) 多回投与型点眼容器

瓶，ノズル及びキャップが独立しているタイプ，又は瓶とノズルが一体成形されたタイプがある。また，ノズルに穴があるタイプと，ノズルに穴が無く，使用時にキャップを巻き締めることによってノズルに穴を開けて使用するタイプがある。容器は弱い力で瓶を指で押して薬液が必要量滴下できるよう設計されている。

(2) 一回使い捨て型点眼容器

使用時にキャップにあたる部分を取り去り，一回使いきりで保存剤が添加されていない製剤に用いるプラスチック容器である。成形と同時に無菌的に薬液を充填，密封することで一体成形された容器であり，通常同一材質からなり，瓶及びノズルの機能を有する一体容器である。材質は通常成形性の良いポリエチレンが用いられている。

一般用点眼剤の一回使い捨て型点眼剤の取り扱いについては，開封時に 75 μm を超える不溶性微粒子が混入しないことを確認し，残液は使用しないこと及び切り口に凸凹が生じる場合は，特に容器の先端が目に触れないようにする旨の注意を喚起することが定められている。（平成 4 年 2 月 7 日 薬審第 34 号）

(3) 大容量点眼容器

主に院内で小分けして用いる製剤用として，容量 20 mL から 500 mL の薬液を充填した容器である。プラスチック製容器並びにガラス製容器があり，院内で薬液を充填又は希釈して使用する。

6.2.　容器の規格と形状

承認基準の定められた一般用点眼剤の申請書には，『平成 8 年 3 月 28 日薬発第 336 号薬務局長通知の別添「点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法」に適合する旨を記載すること。』が定められている。（平成 26 年 7 月 10 日 薬食審査発 0710 第 4 号）鼻炎用点鼻薬の容器についても定められており，

『プラスチック容器を用いる場合には，平成 8 年 3 月 28 日 薬発第 336 号薬務局長通知の別添「点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法」に，透明性及び強熱残分の項を除き，適合する旨を記載すること。』とある。通常，鼻炎用点鼻薬においては酸化チタン等で不透明にした白色不透明の容器が使用されているため，透明性及び強熱残分が除外されていると思われる。

平成 8 年 3 月 28 日薬発第 336 号点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法について

点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法は，ポリエステル（ポリエチレンテレフタレート，ポリアリレート），ポリカーボネート，ポリエチレン又はポリプロピレンを材質とする点眼剤用容器に適用する。これら以外の材質の容器，添加剤を変更する等の場合には，日局の参考情報「プラスチック製医薬品容器」に準拠し，試験項目等を規定すること。

点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法

点眼剤用プラスチック製容器は，点眼剤に使用するプラスチック製容器をいう。容器は内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えず，また，微生物を透過しないものであり，次の規格に適合する。

1 透明性及び外観

容器は，日局製剤総則点眼剤の不溶性異物試験を行うのに差し支えない透明性があり，使用上差し支えを生じるようなすじ，きず，泡又はその他の欠点のないものである。

2 水蒸気透過性

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」5.水蒸気透過性試験第 1 法に従って試験したとき，その減量は 0.20%以下である。

ただし，減量が 0.20%を超えるものであっても，製品について容器を防湿膜で被包する場合は，その状態のものについて同様の試験を行ったとき，その減量が 0.20%以下であればよい。

3 強熱残分

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」1.灰化試験 1.1 強熱残分に従って試験したとき，その残分は 0.10%以下である。

4 重金属

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」1.灰化試験 1.2 重金属に従って試験したとき，検液の色は比較液より濃くない（20 ppm 以下）。ただし，容器切片採取量は 1.0 g とする。

5 溶出物

水で洗浄した後，室温で乾燥した容器に表示された内容量の水を入れ適当な栓で密栓し，70℃で 24 時間加温した後，室温になるまで放置し，この内溶液を試験液とする。別に，水を空試験液とする。また，抽出に用いた水の量と容器の内面の面積比を記録する。

ユニットドーズ容器の場合には，次のように操作する。容器のできるだけ湾曲が少なく，厚さの均一な部分をとって切断し，厚みが 0.5 mm 以下のときは，表裏の表面積の合計が約 600 cm^2 になるように，また，厚みが 0.5 mm を超えるときは，約 300 cm^2 になるように切断片を集め，更にこれらを，長さ約 3 cm，幅約 0.3 cm の大きさに細断し，水で洗った後，室温で乾燥する。これを内容約 200 mL の硬質ガラス製容器に入れ，水 100 mL を正確に加え，適当に密栓した後，70℃で

24 時間加温した後，室温になるまで放置し，この内容液を試験液とする。別に，水につき，同様の方法で操作し空試験液を調製する。

ただし，加熱殺菌して製するものにあっては，121℃で 1 時間加熱して試験液及び空試験液を調製する。

試験液及び空試験液につき，次の試験を行う。

なお，試験に用いる水は日局「精製水」とする。

（1）性状

試験液は無色澄明である。

（2）泡立ち

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2.溶出物試験（i）泡立ちに従って試験したとき，生じた泡は 2 分以内にほとんど消失する。

（3）pH

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2.溶出物試験（ii）pH に従って試験したとき，試験液と空試験液の差は 1.5 以下である。

（4）過マンガン酸カリウム還元性物質

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2.溶出物試験（iii）過マンガン酸カリウム還元性物質に従って試験したとき，0.002 mol /L 過マンガン酸カリウム液の消費量の差は 1.0 mL 以下である。

（5）紫外吸収スペクトル

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2.溶出物試験（iv）紫外吸収スペクトルに従って試験したとき，波長 220 nm 以上 240 nm 未満における吸光度は 0.30 以下である。

（6）蒸発残留物

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」2.溶出物試験（v）蒸発残留物に従って試験したとき，その量は 1.0 mg 以下である。

6 細胞毒性

日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」7.細胞毒性試験に従って試験したとき，IC50（%）は 90%以上である。その他の標準試験方法を用いたときは，結果は陰性である。

日局　7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

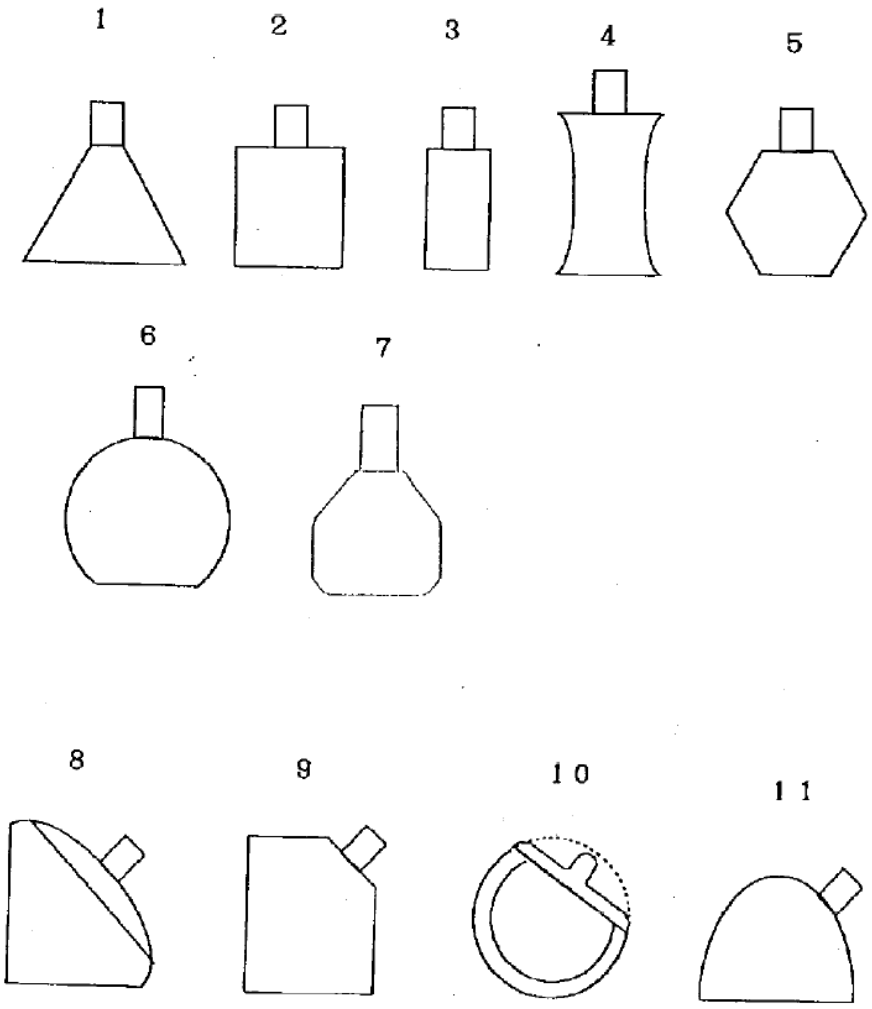
プラスチック製医薬品容器試験法は，プラスチック製医薬品容器の設計及び品質評価に用いることができる。常に，どのような医薬品容器についても，ここに記述した全ての試験を行うことが必要なわけではない。他方，本試験法はプラスチック製医薬品容器の設計・品質評価に必要な全ての試験方法を示すものではない。したがって，必要に応じて他の試験を追加すべきである。

水性注射剤に使用するプラスチック製容器は，内容医薬品と作用して，その有効性，安全性，安定性に影響を与えず，また，内容剤が微生物汚染しないものであり，「2. プラスチック製水性注射剤容器の規格」に適合する。

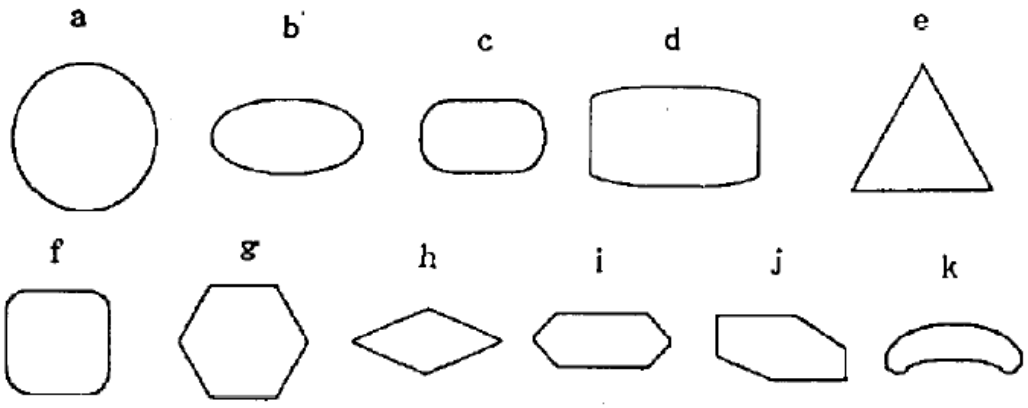
使用する容器の形状については，『平成 4 年 12 月 22 日 薬審第 832 号厚生省薬務局審査課長・新医薬品課長・監視指導課長通知の範囲内である場合は図面の添付を要しないこと。この場合は，「使用する容器の形状は平成 4 年 12 月 22 日 薬審第 832 号通知の範囲内である。」旨を記載すること。』と定められており，この通知の範囲内であれば医薬品製造承認申請時に図面を添付する必要がない。（平成 4 年 12 月 22 日 薬審第 832 号，平成 26 年 7 月 10 日 薬食審査発 0710 第 4 号）

点眼剤　（薬審第 832 号 別紙）

（正面図）



（断面図）



また，容器の形状を変更する場合は，従来は承認事項の一部変更の手続きが必要であったが，形状の軽微な変更で，容器の材質，容量，機能に変更がない場合であり，医薬品の品質，有効性及び安全性と直接関連性を有しないものについては，相違が軽微な形状の範囲であるとされ，承認事項の一部変更の手続きを要しないこととなった。（昭和 63 年 2 月 25 日 薬審 2 第 155 号）

表 6-1　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成4年2月7日	薬審第34号	一回使い捨て型点眼剤の取扱いについて
平成26年7月10日	薬食審査発 0710 第 4 号	「承認基準の定められた一般用医薬品の申請書の記載及び添付資料の取扱い等について」の一部改正について
平成8年3月28日	薬発第 336 号	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4年12月22日	薬審第 832 号	医薬品等の容器に関する承認申請上の取扱いについて
昭和63年2月25日	薬審 2 第 155 号	医薬品の容器の形状の変更に関する承認申請上の取扱いについて

7.　安定性

安定性については原薬及び製剤が実際に取り扱われる状態を想定して，広範囲の状況における影響を検討するべきである。例えば，気密容器に入れられたものであっても，空気中に曝気された場合における光，温度，湿度等による継時的な安定性を検討する必要がある。また，苛酷試験を行う場合も同様の検討を必要とする。以上の安定性試験の結果に基づき総合的に判断して，その薬剤の最も適切な貯蔵方法及び有効期間を検討すべきである。

安定性試験のガイドラインは医療用点眼剤と一般用点眼剤でガイドラインの適用が異なる。さらに医療用点眼剤は申請区分（先発医薬品又は後発医薬品等）によりガイドラインの適用が異なる。適用されるガイドラインを下表にまとめた。

表 7-1　申請区分と適用される安定性試験ガイドライン

ガイドライン ＼ 申請区分	新有効成分含有医薬品の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）	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号）	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 425 号）	医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱い（平成 3 年 2 月 15 日 薬審第 43 号）
医療用点眼剤				
・新有効成分含有医薬品 ・新医療用配合剤	○	○		
・新投与経路医薬品 ・新剤形医薬品 ・剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）			○	
・剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの） ・後発医薬品				○
一般用点眼剤				
申請区分を問わない				○

7.1.　新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン

医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の安定性試験は，別添「安定性試験ガイドライン」に従って行われるものであることが定められている。（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）

医薬品の承認申請における安定性試験は，温度，湿度，光等の様々な環境要因の影響の下での品質の経時的変化を評価し，原薬のリテスト期間，製剤の有効期間及び医薬品の貯蔵条件の設定に必要な情報を得るために行う試験である。

製剤の正式な安定性試験は，原薬の挙動及び特性，原薬の安定性試験の成績並びに治験薬の処方検討から得られる経験を十分考慮に入れて計画する。保存中に生ずると予測される変化及び正式な安定性試験の対象となる測定項目の設定根拠を添付資料に記載する。

ロットの選択

長期保存試験及び加速試験は，3 ロット以上の基準ロットについて実施する。基準ロットは市販予定製剤と同一処方，同一容器施栓系の包装にする。基準ロットの製造工程は生産ロットで適用される方法を反映するものとし，市販予定製剤と同等な品質でかつ同じ品質規格を満たすものとなるようにする。3 ロットのうちの 2 ロットはパイロットプラントスケール以上とし，他の 1 ロットは，正当化できれば小規模でも差し支えない。可能ならば，製剤の各ロットは，異なる原薬ロットを使用して製造する。

なお，以下の2点については，安定性試験ガイドラインに関するQ&A に示されている。（平成7年6月19日 事務連絡　安定性試験ガイドラインに関するQ&A）

・安定性試験はパイロットプラントスケール以上で製造されたものを用いるが，非臨床試験及び臨床試験で使用するものについては，ロットサイズの大小は問わないこと。（Q10及びその回答）

・点眼剤や注射剤などの液剤については，パイロットプラントスケールとしては実生産スケールの 1/10 が 1 つの目安になるが，特に 1/10 に固執するものではないこと。（Q27 及びその回答）

原薬／製剤

(1) 苛酷試験（Stress testing）:

原薬の苛酷試験は，生成の可能性がある分解生成物を同定するのに役立ち，それによって分解経路や医薬品本来の安定性を明らかにしたり，安定性試験に用いる分析方法の適合性を確認することができる。個々の原薬及び製剤の種類により，苛酷試験の内容は決まる。

苛酷条件下での分解生成物を調査することは，分解経路を確立したり，適切な分析方法の開発ならびに適合性の確認に役立つ。しかし加速試験又は長期保存試験で生成しないことが示されれば，その分解生成物について特に検討する必要はない。

(2) 長期保存試験（Long term testing）:

申請（又は承認）されるリテスト期間又は有効期間を設定するために，ラベルに表示される貯蔵条件下で行う安定性試験。

(3) 加速試験（Accelerated testing）:

正式な安定性試験の一部として，原薬又は製剤の化学的変化又は物理的変化を促進する保存条件を用いて行う試験である。加速試験の成績は，長期保存試験成績とともに，申請する貯蔵方法で長期間保存した場合の化学的影響を評価するのに利用できる。同時に，輸送中に起こり得る貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響の評価にも利用できる。なお，加速試験の結果が物理的変化の予測に適用できるとは限らない。

(4) 半透過性の容器に包装された製剤

点眼剤のように水を基剤とする製剤で半透過性の容器に容れられたものについては，物理的，化学的，生物学的及び微生物学的安定性に加えて，予想される水分の損失についても評価する。

この評価は下記のように，低い相対湿度条件下で行われる。最終的には，半透過性の容器に容れられた水を基剤とする製剤は，低い相対湿度条件における貯蔵に耐えることを示す必要がある。（申請される有効期間を通じて水分の損失に係る「明確な品質の変化」を認めないことを示さなければならない。）非水溶媒を基剤とした製剤については，同様の方法を開発し，報告する。

表 7-2　安定性試験の保存条件

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25℃±2℃/40%RH±5%RH 又は 30℃±2℃/35%RH±5%RH	12 カ月
中間的試験**	30℃±2℃/65%RH±5%RH	6 カ月
加速試験	40℃±2℃/25%RH 以下	6 カ月

*申請者は，長期保存試験として 25℃±2℃/40%RH±5%RH 又は 30℃±2℃/35%RH±5%RH どちらの条件で行うかを決定する。
**30℃±2℃/35%RH±5%RH が長期保存条件の場合は，中間的条件はない。

水分の損失に係る「明確な品質の変化」とは，40℃相対湿度 25%以下，3 カ月間に相当する保存の後に，5%の水分の損失が認められた場合である。しかし，小容器（1 mL 以下）又は，単回投与製剤については，根拠があれば，40℃相対湿度 25%以下，3 カ月間に相当する保存の後に，5%以上の水分損失があっても認められることがある。

水分損失については，上記の表で推奨されている参照相対湿度に保存する方法の代わりに，比較的高い相対湿度下で安定性試験を行い，参照相対湿度下での水分の損失を計算により求める方法も採用することができる。

7.2.　新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン

新原薬及び新製剤については，曝光によって許容できない変化が起こらないことを示すために，新原薬及び新製剤が本来有する光に対する特性を評価しなければならない。(平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 422 号)

光安定性試験は，次に示すような試験を必要に応じて系統的に行うことが望ましい。

ア　原薬についての試験

イ　直性包装を除いたむき出しの製剤（無包装製剤）についての試験

ウ　直接包装に入れた製剤についての試験

エ　市販包装形態の製剤についての試験

光安定性を確証するための試験では，原薬と製剤の結果を直接比較できるように，試料を，総照度として 120 万 lux･hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W･h/m^2 以上の光に曝されなければならない。

製剤についての試験は，通例，まず完全にむき出しにした製剤での試験から始め，次に必要に応じて直接包装の製剤，さらには市販される包装（市販包装）の製剤での試験を行うように逐次的に進めるべきである。その製剤が曝光の影響を受けないことを実証できるまで試験を進めなければならない。

なお，製剤の試料の配置方法として，点眼剤等，直接包装に入れた製剤又は市販包装の製剤については，曝光が最も均一になるように，試料を水平に又は光路に対して直角になるよう配置する（横倒し等）。

7.3. 新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン

本ガイドラインの適用対象は，既承認の医薬品に含まれるものと同じ有効成分を含むが，異なった投与経路，機能性若しくは送達システム又は剤型を有する医薬品である。具体的な事例としては，次のようなものが挙げられる。（平成 9 年 5 月 28 日 薬審第 425 号）

(1) 既承認の製剤と投与経路の異なる製剤（例：経口剤から注射剤への変更）

(2) 既承認の製剤とは異なった新しい特殊な機能性又は送達システムを有する製剤（例：即時放出錠から放出制御錠への変更）

(3) 既承認の製剤と同じ投与経路であるが剤型が異なる製剤（例：カプセル剤から錠剤への変更）

上記適用対象となる医薬品の安定性試験は，原則として親ガイドライン通知（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）に従って行われるべきであるが，正当な理由があれば，親ガイドラインで必要とされる試験成績より少ない試験成績（例えば，6 カ月の加速試験の成績及び継続中の安定性試験の結果から 6 カ月の長期保存試験の成績）を添付資料として提出し，承認申請することができる。

7.4. 原薬及び製剤の安定性試験へのブラケッティング法及びマトリキシング法の適用

ICH Q1D ガイドラインに従う通知であり，安定性試験へのブラケッティング法及びマトリキシング法の適用に関する標準的な考え方（試験計画についての指針）を示したもの（合理的な理由がある場合には，一律に本ガイドラインの適用を求めるものではない）である。（平成 14 年 7 月 31 日 医薬審発第 0731004 号）

(1) ブラケッティング法（Bracketing）

全数試験において設定する全測定時点において，含量や容器サイズ等の試験要因の両極端のものを検体とする安定性試験の手法である。この手法は，中間的な水準にある検体の安定性は，両極端の検体の安定性により示されるとの仮定に基づいている。一連の異なる含量の製剤が試験される場合，製剤の成分が同一であるか類似しているならば，ブラケッティング法が適用できる（例：同様の組成の原料顆粒を使用して製造した含量違いの錠剤，異なるサイズのカプセルに異なる量の同一組成の成形粉末を充填して製造したカプセル剤）。ブラケッティング法は同じ包装仕様で異なるサイズの容器もしくは容れ目違いにおいても適用できる。

(2) マトリキシング法（Matrixing）

ある特定の時点で全ての要因の組み合わせの全検体のうち選択された部分集合を測定する安定性試験の手法である。連続する 2 つの測定時点では，全ての要因の組み合わせのうちの異なる部分集合を測定する。この手法は，ある時点における全検体の安定性は各部分集合の安定性により代表されているという仮定に基づいている。従って，同じ品目の試料間で見られる差が何に起因する差であるかを明らかにする必要がある。例えばロットの違い，含量の違い，同じ容器/栓システムのサイズの違い，又，場合によっては異なる容器/栓システムの違いに起因するのかを明らかにする必要がある。

7.5. 安定性データの評価に関するガイドライン

本ガイドラインは，新有効成分含有医薬品の原薬及び製剤の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 ）に記載された原理に従って得られた安定性データを承認申請においてどのように利用してリテスト期間又は有効期間を提示したらよいかを示したものである。本ガイドラインには，長期保存条件での安定性試験により得られたデータがカバーする期間を超えた原薬のリテスト期間又は製剤の有効期間を提示する場合に，どのような状況で，またどの程度まで外挿することができるかを記載する。（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）

7.6. 気候区域Ⅲ及びⅣにおける承認申請のための安定性試験成績に関するガイドラインの廃止

気候区域Ⅲ（高温乾燥区域）及び気候区域Ⅳ（高温多湿区域）の長期保存安定性試験条件として 30℃/65%RH を採用するとした ICHQ1F ガイドラインについては，その後，幾つかの国と地域が，高温多湿地域のための長期保存条件として最高 30℃/75%RH を明示した独自の安定性試験ガイドラインに改定したことを受けて廃止された。

ICH Q1F の取り下げが ICH Q1A (R2) に記載された中間的試験条件に及ぼす影響を評価した結果，30℃/65%RH を残すことが決定された。但し，ICH 三極の行政当局は，申請者が 30℃/75%RH などのより厳しい湿度条件を使う場合にはそれを認めることに同意した。（平成 18 年 7 月 3 日 薬食審査発第 0703001 号）

表 7-3　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成15年6月3日	医薬審発第0603001号	安定性試験ガイドラインの改定について
平成9年5月28日	薬審第422号	新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて
平成9年5月28日	薬審第425号	新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて
平成3年2月15日	薬審第 43 号	医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて
平成7年6月19日	事務連絡 厚生省薬務局審査課	安定性試験ガイドラインに関する Q&A
平成14年7月31日	医薬審発第 0731004 号	原薬及び製剤の安定性試験へのブラケッティング法及びマトリキシング法の適用について
平成15年6月3日	医薬審発第 0603004 号	安定性データの評価に関するガイドラインについて
平成18年7月3日	薬食審査発第 0703001 号	「気候区域Ⅲ及びⅣにおける承認申請のための安定性試験成績に関するガイドラインについて」の廃止について

8.　原薬の管理

特に点眼剤のみを対象とする行政通知等はなく，転用原薬を使用するときの注意点，生物由来製品に関して点眼剤において重要となる通知がある。また，第十七改正日本薬局方の参考情報G10.その他「医薬品原薬及び製剤の品質確保の基本的考え方」には，製造工程管理，製品の品質試験（規格及び試験方法），定期的試験，スキップ試験，リアルタイムリリース試験及びパラメトリックリリースについて記載されているので参考とする。

8.1.　原薬の定義

原薬は，『医薬品の生産に使用することを目的とする物質又は物質の混合物で，医薬品の製造に使用された時に医薬品の有効成分となるもの。そのような物質は，疾患の診断，治療，緩和，手当又は予防において直接の効果又は薬理活性を示すこと，又は身体の構造及び機能に影響を与えることを目的としている。』と定義されている。（平成13年11月2日　医薬発第1200号）

8.2.　原薬等登録原簿制度（マスターファイル制度）

平成17年には改正薬事法が全面施行され，原薬等登録原簿制度が導入された。導入の趣旨として『原薬等の製造業者等の知的財産としての製造情報等を最終製品の製造販売業者等から保護するとともに，承認申請のための添付資料の簡略化を図るため，当該製造情報等について，原薬等の製造業者等が原薬等登録原簿に登録することができる仕組み（いわゆるマスターファイル制度）を導入することとした』ことが示されている。（平成16年7月9日　薬食発第0709004号）

本制度を利用し，医薬品（製剤）中で使用している原薬等の品質・製造方法に係るデータを当該製造業者等が原薬等登録原簿に登録しておくことができることとなった。

製造専用の原薬たる医薬品は，医療機関，薬局，一般販売業者，動物診療所等に販売又は授与されるべきものではないことから，製造販売を行う対象ではなく，製造販売承認の対象とはされていない。（平成16年7月9日　薬食発第0709004号）

製造専用の原薬について承認を要さないこととされることに伴い，これまで原薬の承認事項とされてきた原薬の性状，製造方法，規格及び試験方法，貯法，有効期間（リテスト期間）等の品質に関する事項についても製剤の承認書記載事項となった。ただし，原薬について原薬等登録原簿を利用した医薬品又は医療機器にあっては，当該事項については原薬等登録原簿の登録事項とされた。（平成16年7月9日　薬食発第0709004号）

8.3.　製造承認申請時の原薬の取扱い

医療用医薬品の製造承認申請をする際には，原薬に関する情報は原薬等登録原簿（MF）制度を利用することができる。この場合，名称，登録番号，登録証の交付日，登録証の交付回数及び製造方法等が複数ある場合どの方法を利用しているかを承認申請書に記載し，登録証の写し，MF 利用に関するMF登録者との契約書の写しを添付する。

製造方法欄への記載例)…原薬▲▲▲▲▲（MF 登録番号：××××××××××（平成○年○月○日）●の方法）を用いて…（平成26年11月17日 薬食審査発1117第3号）

一方，『要指導医薬品及び一般用医薬品（新有効成分含有医薬品（再審査期間中に申請されるものを含む。）を除く。以下「要指導・一般用医薬品」という。）に用いる原薬，中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）については，品質及び安全性が従来の規格及び試験方法においても確立されているものと考えられており，当面，MF を利用することは差し控えられたい。』と示されている。（平成 26 年 11 月 17 日 薬食審査発 1117 第 3 号）

現在も一般用医薬品には MF 制度は導入されていないが，ウシ等由来原料等を使用する場合であって TSE 資料が MF 登録されているものについては登録番号を承認申請書に引用することが可能である。

8.4. 原薬の規格

一般用医薬品の原薬として，製造許可又は医薬品等外国製造業者認定（以下「製造業許可等」という）を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等をやむを得ず転用する場合には，当該原薬については製造場所に関する事項のみを記載することで差し支えないこと。なお，食品・工業用製品等の転用は製造販売業者の責任で行うこととし，製造販売業者が当該成分の規格及び試験方法を設定し，当該成分を原料として使用する製造業者に受入れ試験を実施させること。（平成 18 年 4 月 27 日 薬食審査発第 0427002 号）

『特に，食品・工業用製品等を注射剤又は点鼻剤，点眼剤等粘膜適用製剤の原薬として使用する場合には，品質の妥当性について十分に検討を行うこと。』との記載がある。（平成 18 年 4 月 27 日 事務連絡 医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集（Q&A）について）

8.5. 生物由来製品

生物由来製品並びに生物由来の原材料から製造する原料又は材料を製造工程において使用する全ての医薬品，医薬部外品，化粧品及び医療機器の当該原料又は材料について，法第 42 条の規定に基づき，品質，有効性及び安全性確保の観点から基準が定められている。この基準を満たさない原料又は材料は，品質及び安全性についての情報が十分でないことから，製造業者は，これらを原料等として医薬品等を製造してはいけない。（平成 15 年 5 月 20 日 医薬発第 0520001 号）

生物由来の原材料が製造工程中，有効成分，添加剤に使用されている製品であって，点眼剤として使用されるものについては，生物由来製品に指定されうることを想定し，本通知に規定される対応をとれるよう準備をしておく必要がある。（平成 14 年 7 月 31 日 医薬発第 0731010 号）

生物由来原料の原薬で，その取り扱いや管理に関して問題となったのがアメリカでの狂牛病（BSE）の発生である。点眼剤の原薬としては，ウシ由来のコンドロイチン硫酸エステルナトリウム（通知発出時の名称はコンドロイチン硫酸ナトリウム）が生物由来原料の対象となったが，魚類に由来するコンドロイチン硫酸エステルナトリウムについては，生物由来原料には該当しない。

Q61 一般用医薬品の点眼剤で，ウシ由来のコンドロイチン硫酸ナトリウムをサメ由来に切り替えているが，施行日以降薬局等に販売は出来ないのか。

A ① ウシ由来のコンドロイチン硫酸ナトリウムは生物成分として指定されている。したがって，ウシ由来成分を用いた製剤は生物由来製品としての法的対応が必要である。

② 施行日以降，薬局，医薬品販売業者のウシ等由来の在庫品で，生物由来製品の法的対応がされていないものは，サメ由来の製品に置き換える必要がある。（平成 15 年 6 月 25 日 日薬連発第 406 号）

なお，魚類由来のコンドロイチン硫酸エステルナトリウムを一般用医薬品に使用する場合，製造承認申請書のテキスト欄にその旨記載すること。

表 8-1 関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成13年11月2日	医薬発第1200号	原薬 GMP のガイドラインについて
平成16年7月9日	薬食発第0709004号	薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について
平成26年11月17日	薬食審査発1117第3号	原薬等登録原簿の利用に関する指針について
平成18年4月27日	薬食審査発第 0427002 号	「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の一部改正について
平成18年4月27日	事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課	医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集（Q&A）について
平成15年5月20日	医薬発第 0520001 号	生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに生物由来原料基準の制定等について
平成14年7月31日	医薬発第 0731010 号	ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品の取扱いについて
平成15年6月25日	日薬連発第 406 号	「生物由来製品関連 日薬連 Q&A」の送付について

9. 添付文書，製品表示

医薬品は，使用者がその医薬品の効果を正しく享受するとともに，その有効性や安全性を保持するための適切な品質管理が実施できるよう，添付文書や製品容器もしくは包装容器に使用方法や使用上の注意が記載されている。これらに記載すべき事項は以下の通り，薬機法で定められている。

薬機法（医薬品医療機器等法）

第 50 条（直接の容器等の記載事項）

医薬品は，その直接の容器又は直接の被包に，次に掲げる事項が記載されていなければならない。ただし，厚生労働省令で別段の定めをしたときは，この限りでない。

1. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所
2. 名称（日本薬局方に収められている医薬品にあっては日本薬局方において定められた名称，その他の医薬品で一般的名称があるものにあってはその一般的名称）
3. 製造番号又は製造記号
4. 重量，容量又は個数等の内容量
5. 日本薬局方に収められている医薬品にあっては，「日本薬局方」の文字及び日本薬局方において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項
6. 要指導医薬品にあっては，厚生労働省令で定める事項
7. 一般用医薬品にあっては，第 36 条の 7 第 1 項に規定する区分ごとに，厚生労働省令で定める事項
8. 第 41 条第 3 項の規定によりその基準が定められた体外診断用医薬品にあっては，その基準において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項
9. 第 42 条第 1 項の規定によりその基準が定められた医薬品にあっては，貯法，有効期間その他その基準において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項
10. 日本薬局方に収められていない医薬品にあっては，その有効成分の名称（一般的名称があるものにあっては，その一般的名称）及びその分量（有効成分が不明のものにあっては，その本質及び製造方法の要旨）
11. 習慣性があるものとして厚生労働大臣の指定する医薬品にあっては，「注意—習慣性あり」の文字
12. 前条第 1 項の規定により厚生労働大臣の指定する医薬品にあっては，「注意—医師等の処方箋により使用すること」の文字
13. 厚生労働大臣が指定する医薬品にあっては，「注意—人体に使用しないこと」の文字
14. 厚生労働大臣の指定する医薬品にあっては，その使用の期限
15. 前各号に掲げるもののほか，厚生労働省令で定める事項

第 51 条

医薬品の直接の容器又は直接の被包が小売のために包装されている場合において，その直接の容器又は直接の被包に記載された第 44 条第 1 項若しくは第 2 項又は前条各号に規定する事項が外部の

容器又は外部の被包を透かして容易に見ることができないときは，その外部の容器又は外部の被包にも，同様の事項が記載されていなければならない。

第 52 条（添付文書等の記載事項）
1 項．　医薬品は，これに添付する文書又はその容器若しくは被包（以下この条において「添付文書等」という。）に，当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき，次に掲げる事項（次項及び次条において「添付文書等記載事項」という。）が記載されていなければならない。ただし，厚生労働省令で別段の定めをしたときは，この限りでない。
（以下，略）

第 53 条（記載方法）
第 44 条第 1 項若しくは第 2 項又は第 50 条から第 52 条までに規定する事項の記載は，他の文字，記事，図画又は図案に比較して見やすい場所にされていなければならず，かつ，これらの事項については，厚生労働省令の定めるところにより，当該医薬品を一般に購入し，又は使用する者が読みやすく，理解しやすいような用語による正確な記載がなければならない。

第 54 条（記載禁止事項）
医薬品は，これに添付する文書，その医薬品又はその容器若しくは被包（内袋を含む。）に，次に掲げる事項が記載されていてはならない。
1.　当該医薬品に関し虚偽又は誤解を招くおそれのある事項
2.　第 14 条，第 19 条の 2，第 23 条の 2 の 5 又は第 23 条の 2 の 17 の承認を受けていない効能，効果又は性能（第 14 条第 1 項，第 23 条の 2 の 5 第 1 項又は第 23 条の 2 の 23 第 1 項の規定により厚生労働大臣がその基準を定めて指定した医薬品にあっては，その基準において定められた効能，効果又は性能を除く。）
3.　保健衛生上危険がある用法，用量又は使用期間

9.1.　医療用点眼剤の名称について

医療事故を防止するため，医薬品の表示事項及び販売名の取扱いが定められており，点眼剤については使用方法又は投与経路を表す文字を記載すること。但し，「点眼」を入れた販売名であれば別途記載しなくてもよいこと。また，直接の容器の面積が狭い場合は「剤」の文字を省略してもよいこと。点眼剤の成分含量については，原則として濃度（w/v%，w/w%等）を記載することが示されている。（平成 12 年 9 月 19 日 医薬発第 935 号）

その後，類似名称の医薬品の過誤を防止するため，後発医薬品の名称については原則として有効成分名，会社名，濃度を記載することとなった。点眼剤については，一回の投与時に各製剤の一部を使用する製剤に該当するため，含量ではなく濃度を記載することが示されている。（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）

9.2. 医療用点眼剤の添付文書の記載事項について

医療用点眼剤の添付文書は，以下の通知の内容に留意して作成すること。

「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号）

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号）

「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号）

(1) 作成及び改訂年月

年月及び版数を添付文書の左上隅に記載すること。

(2) 日本標準商品分類番号など

・「日本標準商品分類番号」と明記し，枠で囲んで承認番号等の上に中分類以下詳細分類まで記載すること。

・承認番号，薬価基準収載年月，販売開始年月，再審査結果公表年月，再評価結果公表年月，効能又は効果追加承認年月を原則として名称の右方側に記載すること。

・貯法等は作成又は改訂年月の下に，貯法，有効期間，使用期限等と小項目を設けて記載すること。

(3) 薬効分類名

当該医薬品の薬効又は性格を正しく表すことのできる場合には記載することとし，使用者に誤解を招くおそれのある表現は避けること。

(4) 規制区分

毒薬及び劇薬，麻薬及び向精神薬，覚せい剤及び覚せい剤原料，習慣性医薬品等に分類される場合は，それぞれの関係法令に基づき記載すること。

(5) 名称

(6) 警告

赤枠内に項目名を含めて赤字で，活字の大きさは 8 ポイント以上とすること。

設定理由を［ ］内に記載する場合，活字のポイントを下げても差し支えないが 6 ポイント以上とすること。

(7) 禁忌

記載事項は，赤枠内に項目名を含めて記載するが，文字は赤色を使用しないこと。

活字の大きさは，8 ポイント以上とすること。なお，「原則禁忌」も禁忌に準じて記載すること。設定理由を［ ］内に記載する場合，活字のポイントを下げても差し支えないが 6 ポイント以上とすること。

(8) 組成・性状

① 組成

有効成分の名称及びその分量，添加物などを記載すること。

② 製剤の性状

無菌製剤である旨の記載には，点眼剤，眼軟膏剤及び個々の承認で無菌であることが規定された医薬品が該当すること。

(9) 効能又は効果

① 承認を受けた効能又は効果を正確に記載すること。

② 重要な副作用又は事故を防止する上で，投与すべき患者など効能又は効果に関連する使用上の注意がある場合は，「効能又は効果に関連する使用上の注意」として本項に続けて，承認内容と明確に区別して記載すること。

③ 活字の大きさは，8ポイント以上とすること。

(10) 用法及び用量

(ア) 承認を受けた用法及び用量を正確に記載すること。

(イ) 重要な副作用又は事故を防止する上で，用法及び用量，投与期間等，用法及び用量に関連する使用上の注意がある場合は，「用法及び用量に関連する使用上の注意」として本項に続けて，承認内容と明確に区別して記載する。

(ウ) 活字の大きさは，8ポイント以上とすること。

(11) 使用上の注意

「重要な基本的注意」，「慎重投与」及び「重大な副作用」を記載するに当たっては，8ポイント以上の活字を用いる等，他の項目に比較して見易くするよう配慮すること。

① 副作用の発現頻度について，「まれに」とは0.1％ 未満，「ときに」とは0.1～5％ 未満，副詞なしは，5％ 以上又は頻度が不明の場合を示す。ただし，「まれに」「ときに」などの表現は使用せず，頻度%だけが表示されている製品もある。

② 高齢者への投与，妊婦・産婦・授乳婦等への投与，小児等への投与に対する注意点などがあれば記載する。

(12) 薬物動態

他剤との比較を記載する場合には，十分な客観性のある比較データがあり，かつ，その対照医薬品が原則として繁用医薬品である場合にのみ記載できるものであり，その対照医薬品は一般的名称を記載すること。

(13) 臨床成績

(14) 薬効薬理

① ヒトによる薬効薬理試験等の結果を記載する場合には，対象の健康人・患者，性別，成人・小児等の区分を記載すること。また，動物実験の結果を記載する場合は，動物種を記載し，in vitro試験の結果を記載する場合には，その旨を記載すること。

② 他剤との比較を記載する場合には，十分な客観性のある比較データがあり，かつ，その対照医薬品が原則として繁用医薬品である場合にのみ記載できるものであり，その対照医薬品は一般的名称を記載すること。

(15) 有効成分に関する理科学的知見

(16) 取扱い上の注意

詳細な記載が必要な場合で紙面の関係で「日本標準商品分類番号等」の項に記載しきれない場合は，貯法等に「取扱い上の注意参照」と記載し，本項に記載すること。

(17) 承認条件

(18) 包装

(19) 主要文献及び文献請求先

各項目の記載の裏付けとなるデータの中で主要なものについては主要文献として本項目に記載すること。

(20) 製造販売元

9.3. 一般用医薬品の添付文書

一般用医薬品の添付文書等に記載する使用上の注意については以下の通知に従う。

「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について」

（平成 27 年 4 月 1 日 薬食安発 0401 第 2 号，薬食審査発 0401 第 9 号）

「一般用医薬品の使用上の注意記載要領及び添付文書記載要領に関する Q&A について」（平成 23 年 11 月 11 日 事務連絡）

Ⅰ．一般点眼薬，Ⅱ．抗菌性点眼薬，Ⅲ．人工涙液，Ⅳ．コンタクトレンズ装着液，Ⅴ．洗眼薬の分類ごとに，してはいけないこと，相談すること，保管及び取扱い上の注意などの記載事項が決められており，これに基づいて製品の添付文書及び外箱への記載事項を決める。以下に，一般点眼薬の添付文書に記載すべき事項を通知から引用した。

Ⅰ．一般点眼薬

【添付文書等に記載すべき事項】

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり，副作用が起こりやすくなる）

次の人は使用しないこと

本剤又は本剤の成分，鶏卵によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

（リゾチーム塩酸塩を含有する製剤に記載すること。）

相談すること

1. 次の人は使用前に医師，薬剤師又は登録販売者に相談すること

(1) 医師の治療を受けている人。

(2) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

(3) 次の症状のある人。

はげしい目の痛み

(4) 次の診断を受けた人。

緑内障

2. 使用後，次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので，直ちに使用を中止し，この文書を持って医師，薬剤師又は登録販売者に相談すること

関係部位	症　状
皮　膚	発疹・発赤，かゆみ
目	充血，かゆみ，はれ

まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

症状の名称	症　状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐに，皮膚のかゆみ，じんましん，声のかすれ，くしゃみ，のどのかゆみ，息苦しさ，動悸，意識の混濁等があらわれる。

（リゾチーム塩酸塩を含有する製剤に記載すること。）

3．次の場合は使用を中止し，この文書を持って医師，薬剤師又は登録販売者に相談すること

（1）目のかすみが改善されない場合。

（2）2 週間位使用しても症状がよくならない場合。

（充血除去成分を含有する製剤は，「2 週間位」を「5～6 日間」と記載すること。）

（用法及び用量に関連する注意として，用法及び用量の項目に続けて以下を記載すること。）

（1）過度に使用すると，異常なまぶしさを感じたり，かえって充血を招くことがある。

（充血除去成分を含有する製剤に記載すること。）

（2）小児に使用させる場合には，保護者の指導監督のもとに使用させること。

（3）容器の先をまぶた，まつ毛に触れさせないこと。また，混濁したものは使用しないこと。

（4）ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用しないこと。

（5）点眼用にのみ使用すること。

保管及び取扱い上の注意

（1）直射日光の当たらない（湿気の少ない）涼しい所に（密栓して）保管すること。

（（　）内は必要とする場合に記載すること。）

（2）小児の手の届かない所に保管すること。

（3）他の容器に入れ替えないこと（誤用の原因になったり品質が変わる。）。

（容器等の個々に至適表示がなされていて，誤用のおそれのない場合には記載しなくてもよい。）

（4）他の人と共用しないこと。

【外部の容器又は外部の被包に記載すべき事項】

注意

1．次の人は使用しないこと

本剤又は本剤の成分，鶏卵によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

（リゾチーム塩酸塩を含有する製剤に記載すること。）

2. 次の人は使用前に医師，薬剤師又は登録販売者に相談すること

（1）医師の治療を受けている人。

（2）薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

（3）次の症状のある人。

はげしい目の痛み

（4）次の診断を受けた人。

緑内障

2'. 使用が適さない場合があるので，使用前に医師，薬剤師又は登録販売者に相談すること

（2. の項目の記載に際し，十分な記載スペースがない場合には 2'. を記載すること。）

3. 使用に際しては，説明文書をよく読むこと

4. 直射日光の当たらない（湿気の少ない）涼しい所に（密栓して）保管すること

（( ) 内は必要とする場合に記載すること。）

なお，OTC の点眼剤には，ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用できる製品と装着したまま使用できない製品があり，ソフトコンタクトレンズ装着時に使用できない製品については添付文書に「ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用しないこと」と記載するよう定められているが，外箱への記載は定められていなかった。しかしながら，一般消費者が購入時にソフトコンタクトレンズ装着時の使用可否が明確にわかるように，ソフトコンタクトレンズを装着したまま使用できない製品についてはその旨を外箱に表記することを業界の自主申し合わせとして発信されている。（平成 19 年 12 月 13 日 日薬連発第 693 号）

9.4. 医療用点眼剤へのバーコード表示

医療用医薬品のバーコード表示については，平成 18 年 9 月 15 日 薬食安発第 0915001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知及び平成 19 年 3 月 1 日 薬食安発第 0301001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により定められている。医薬品の取り違え事故の防止及びトレーサビリティの確保に加え，医薬品の流通の効率化の観点から，実施要項における販売包装単位及び元梱包装単位のうち必須表示以外のデータについては，順次表示を実施するよう示されている。

点眼剤については，個々に新バーコード表示が必要であるが，ユニットドーズ（1 回量包装点眼剤）においては，連包装の内袋に対して少なくとも 1 箇所のバーコード表示を示すことが求められている。（平成 24 年 6 月 29 日 医政経発 0629 第 1 号，薬食安発 0629 第 1 号）

Q19 点眼ユニットドーズは，新バーコードを個別のドーズに適切なサイズで直接表示できる面積がないため，調剤包装単位の容器への新バーコード直接表示が困難な包装形態と考え，実施要項 7 その他（3）及び（4）より，新バーコードは 1 連に 1 箇所貼付できる数以上の複層ラベルをピロー袋などに貼付することでよいか。

A19 原則，個々の調剤包装単位の容器に新バーコードを直接印刷する必要があります。ただし，調剤包

装単位の容器への直接印刷が困難な場合は，新バーコードを印刷したラベルを 1 連包に 1 箇所以上貼付することで，直接印刷に代えることが可能です。直接印刷及びラベル貼付は，いずれも直接表示にあたります。 調剤包装単位に新バーコードを直接表示することが困難な場合は，ピロー袋等の二次容器に複層ラベルを貼付することも可能です。また，二次容器への複層ラベルの貼付も困難な場合，販売包装単位の内側に複層ラベルを貼付することも可能です。さらに，販売包装単位の内側への複層ラベルの貼付も困難な場合は，販売包装単位の新バーコードを誤認しないような措置を講じた上で，販売包装単位の容器の外側に複層ラベルを貼付することも可能です。ただし，複層ラベルを 1 連包に 1 枚以上添付（同封など）しただけでは，調剤包装単位の容器に新バーコードを表示したことにはなりません。（平成 24 年 6 月 29 日 事務連絡 「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項」の一部改正に関する質疑応答集（Q&A）について）

9.5. その他

(1) 医薬品関連医療事故防止対策について

点眼容器については，容量を原則 5mL 以下に統一すること。対応できない点眼剤は，「点眼剤」である旨の表示をさらに大きくして注意喚起すること。点眼剤の中栓（ノズル）の色は，水虫薬で使用される赤，黒及び茶色を使用しないことが定められている。

一方，医療用点眼剤に類似した外用液剤（水虫薬，含嗽剤，緩下剤，点耳剤，ローション剤等）においては，点眼しない（できない）ことを記載する等，医療用点眼剤と区別するための対策が定められているが，本対策は，OTC 医薬品，医療用医薬品を問わず対象とすることが定められている。（平成 16 年 6 月 2 日 医政発第 0602012 号，薬食発第 0602007 号，平成 16 年 6 月 2 日 薬食発第 0602009 号，平成 16 年 9 月 1 日 事務連絡 医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底に関する Q&A について）

(2) 一回使い捨て型点眼剤の取扱いについて

OTC 医薬品，医療用医薬品を問わず，一回使い捨て型点眼剤の取扱いについては，本剤の特殊性に鑑み，添付文書等については，一回使い捨てであり残液は使用しない旨及び容器の材質，形態によって異なるが，切り口に凹凸が生じる場合は，特に容器の先端が目に触れないようにする旨の注意を喚起することが定められている。（平成 4 年 2 月 7 日 薬審第 34 号）

(3) 添加物の全成分表示について

医薬品業界の自主申し合わせとして，製品に使用している添加物を添付文書（OTC 医薬品，医療用医薬品）及び外箱（OTC 医薬品）に原則として全成分表示することになっている。なお，企業秘密に係わる成分は除外することとし，「その他 n 成分」などの記載が可能である。OTC 医薬品は別添 1，医療用医薬品は別添 2 に対象となる成分や簡略名等がリスト化されている。（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）

(4) 医薬品等の容器包装の識別表示について

プラスチックの識別表示は，原則として個々の容器包装に行うことになっているが，例外措置が決められており，点眼剤包装の場合，薬剤を使い切った後，容器，中栓，キャップは同じタイミングで廃棄されると判断できるため，一体容器包装で表示可能な容器包装に部分一括表示又は全体一括表示することが許容されている。（平成 13 年 4 月 19 日 日薬連発第 339 号）

通常，医療用点眼剤は直接の容器の被包（ラベル）にリサイクル表示とともに，各部品の識別表示がされているが，OTC 点眼剤については直接の容器ではなく，外箱に記載されている。

表 9-1　関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成 12 年 9 月 19 日	医薬発第 935 号	医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて
平成 17 年 9 月 22 日	薬食審査発第 0922001 号	医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について
平成 9 年 4 月 25 日	薬安第 59 号	医療用医薬品添付文書の記載要領について
平成 27 年 4 月 11 日	薬食安発 0401 第 2 号, 薬食審査発 0401 第 9 号	かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意の一部改正について
平成 23 年 11 月 11 日	事務連絡　厚生労働省 医薬食品局安全対策課	一般用医薬品の使用上の注意記載要領及び添付文書記載要領に関する Q&A について
平成 19 年 12 月 13 日	日薬連発第 693 号	ソフトコンタクトレンズ装着時の一般用医薬品・眼科用剤の使用可否の表記に関する自主申し合わせについて
平成 24 年 6 月 29 日	医政経発 0629 第 1 号 薬食安発 0629 第 1 号	医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項
平成 24 年 6 月 29 日	事務連絡 厚生労働省 医薬食品局安全対策課	「医療用医薬品へのバーコード表示の実施要項」の一部改正に関する質疑応答集（Q&A）について
平成 16 年 6 月 2 日	医政発第 0602012 号 薬食発第 0602007 号	医療機関における医療事故防止対策の強化・徹底について
平成 16 年 6 月 2 日	薬食発第 0602009 号	医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について
平成 16 年 9 月 1 日	事務連絡 厚生労働省 医薬食品局安全対策課	医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底に関する Q&A について
平成 4 年 2 月 7 日	薬審第 34 号	一回使い捨て型点眼剤の取扱いについて
平成 14 年 3 月 13 日	日薬連発第 170 号	「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について
平成 13 年 4 月 19 日	日薬連発第 339 号	医薬品等の容器包装の識別表示ガイドラインの自主申し合わせの件

10. その他注意すべき点

後発医療用点眼剤については，以下の通り関連する通知があるため，内容を確認すること。

(1) 後発医薬品の必要な規格を揃えること等について

後発医薬品の規格揃えに関する Q&A を示したものである。

Q33 点眼液において，先発品が複数回使用する瓶と，1 回だけ使用するプラスチック容器がある。規格揃えが必要ではないと考えてよいか。

A33 規格を取り揃えなくても差し支えない。例えば，先発品が 5mL 点眼瓶と 0.4mL 単回使用プラスチック容器を有していて，後発品が 5mL 点眼瓶のみを有している場合，当該後発品は 0.4mL 単回使用プラスチック容器を取り揃えなくても差し支えない。

Q34 点眼剤において，同一成分で濃度違いが存在する場合は規格を取り揃える必要はあるか。

A34 規格を取り揃える必要がある。

Q35 眼科用のヒアルロン酸ナトリウムの液剤等は同一濃度で複数の容量規格が存在するが，容量違いは規格を取り揃える必要はあるか。

A35 標準先発品の持つ同一濃度の容量規格を全て取り揃える必要がある。

（平成 27 年 12 月 21 日 医政経発 1221 第 1 号）

(2) 水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について

本考え方は，完全に溶解している水性点眼剤の後発医薬品の開発に際して，先発医薬品との間の生物学的同等性の評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである。

3. 生物学的同等性試験の免除

試験製剤の添加剤の種類及び含量（濃度）が，医薬品の製剤特性に及ぼす影響を考慮して標準製剤と同一で，pH，粘度，浸透圧などの物理化学的性質が近似していると見なせる場合には，生物学的同等性試験は原則として不要である。なお，分析法，サンプルの保存中及び分析操作中の薬物の安定性等については，十分にバリデーションを行っておくこと。 標準製剤と添加剤の種類又は含量（濃度）が異なる試験製剤の開発においては，pH，粘度，浸透圧等の物理化学的性質，滴下量，開封後の安定性等について十分考慮した上で，臨床試験を計画すること。

（平成 28 年 3 月 11 日 事務連絡 水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方について）

表 10-1 関連通知等一覧

発信日	通知番号等	表題
平成27年12月21日	医政経発1221第1号	後発医薬品の必要な規格を揃えること等について
平成28年3月11日	事務連絡 厚生労働省医薬生活衛生局審査管理課	水性点眼剤の後発医薬品の生物学的同等性評価に関する基本的考え方 について