(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
24(6) 595—600 (1998)

適正使用に必要な医療用点眼剤の情報 —総滴数, 1 滴容量, 浸透圧比, pH—

池田博昭*, 角山政之, 三宅勝志, 北浦照明, 福地 坦, 木平健治
広島大学医学部附属病院薬剤部†

Pharmaceutical Properties of Ophthalmic Solutions for Rational Use Total Number of Drops in One Bottle, Volume of One Drop, Osmotic Ratio and pH

HIROAKI IKEDA*, MASAYUKI KADOYAMA, KATSUSHI MIYAKE, TERUAKI KITAURA,
HIROSHI FUKUCHI and KENJI KIHIRA

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital†

(Received December 15, 1997)
(Accepted May 21, 1998)

We examined the pharmaceutical properties of 43 ophthalmic solutions adopted at our hospital. The values obtained varied considerably among the products. Total number of drops per bottle, the volume of each drop, the osmotic ratio to saline and the pH of each product were distributed within the ranges of 92–169 drops, 29.5–53.0 μ l, 0.33–1.38 and 3.7–8.2, respectively. Listing such information onto the package-inserts will be helpful not only for physicians when prescribing such medication but also for patients to improve the rational use of these drugs.

Key words — ophthalmic solutions, rational use, total number of drops, volume of one drop, osmotic ratio, pH

緒 言

平成9年4月より薬剤師法第25条の2として、「薬剤師は、販売又は授与の目的で調剤したときは、患者又は現にその看護に当たっている者に対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない。」ことが義務づけられた。この提供すべき必要な情報は薬剤の基本情報や有効性・安全性情報等があげられる。

点眼剤の薬剤情報として、成分名、使用期限、用法・用量、他剤併用時の至適点眼間隔および過量使用などによる全身的副作用等があげられる¹⁾。本院で行っている服薬相談の中では、点眼剤1本あたりに含まれる滴数や点眼時の刺激感の有無等の実際の使用に関する質問も多いにもかかわらず、総滴数および1滴の容量等、基本的な薬剤情報が添付文書等に記載されていないのが現状である。また、日本薬局方は点眼剤の製剤設計に関する規定を明記しながらも、1滴の容量に影響を与える包装容器等に関して明確な基準は示され

† 広島市南区霞1-2-3; 1-2-3, Kasumi, Minami-Ku, Hiroshima, 734-8551 Japan

ていない。さらに、点眼時の使用感に影響を与える因子の1つである浸透圧比やpHについても、添付文書に記載されていない例も見受けられる。

点眼剤の適正使用の観点から、本院に採用されている5ml入り点眼剤43品目の総滴数、1滴容量、浸透圧比およびpHについて検討を行った。また、同時に添付文書に記載されている1回あたりの滴数指示についても調査を行った。

実験の部

1. 試料

本実験に用いた5ml入り点眼剤の薬品名、販売会社名およびロット番号を表1に示した。なお、実験に用いた43製品は各製薬会社から購入して使用した。

2. 総滴数、1滴容量および滴下容量の測定

点眼剤1本あたりに含まれる滴数は10mlのメスシリンダー（スーパーグレード、許容誤差±0.05ml、柴田科学器械工業(株)、東京）に点眼剤

の本体を左右からゆっくりと指で加圧しながら薬液を滴下して計測した²⁾。1滴容量はメスシリンダー内の容量を正確に読みとり、その実容量を総滴数で除して求めた。なお、薬液の滴下は常温で専任者1名により行った。測定は3回行い、その平均値を用いた。

3. 浸透圧比の測定

薬液の浸透圧は氷点降下法（デジタルマイクロオズモメーター、OSMOTRON-10型、オリオン社、東京）により測定した³⁾。浸透圧比は、同条件下で測定した生理食塩液の浸透圧に対する比とした。測定は3回行い、その平均値を用いた。

4. pHの測定

pHは点眼剤を開栓または調製直後にpHメーター（F21、堀場製作所、京都）を用いて常温で測定した。測定は3回行い、その平均値を用いた。

5. 添付文書情報の調査

本実験に用いた点眼剤の総滴数、1滴容量、浸透圧比およびpHの記載の有無については添付文

表1. 実験に供した点眼剤

薬品名	会社名	ロット番号	薬品名	会社名	ロット番号
AZ	ゼリア新薬工業	J6104	ノフロ	万有製薬	9C527P
IDU	住友製薬	TK166	ヒアレイン0.1%	参天製薬	1HT64B
アレギザール	参天製薬	AS8	ビバレフィリン0.04%	参天製薬	PE256
インタール	藤沢薬品工業	AEK371G	ビバレフィリン0.1%	参天製薬	IPE551
ウブレチド	鳥居薬品	NEE014	ビマシリン	千寿製薬	KO13
エコリシン	参天製薬	EC459B	フラビタン	トーアエイヨー	FG012
エピスタ	千寿製薬	K259	フルメトロン0.02%	参天製薬	FM707
カリーユニ	参天製薬	KRU794	フルメトロン0.1%	参天製薬	1FM592
ゲンタシン	日本シエリング	F010H	ベトプティック	日本アルコン	95J17
コンドロロン	科研製薬	L62211	ベントス1%	科研製薬	B41742
ザジテン	参天製薬	W461X	マイティア	千寿製薬	K013
サルベリン	千寿製薬	K643	ミケラン1%	大塚製薬	5L80V1
サンコバ	参天製薬	SK147	ミケラン2%	大塚製薬	6F95V2
サンテマイシン	参天製薬	SM235	ミドリンM	参天製薬	MM472
サンピロ1%	参天製薬	1SNO44C	ムコゾーム	参天製薬	MZ035C
サンピロ2%	参天製薬	2SNO46C	ラクリミン	参天製薬	LC237
ジクロード	わかもと製薬	6X22	リンデロン0.01%	塩野義製薬	5007
タチオン	山之内製薬	A022A03	リンデロン0.1%	塩野義製薬	6035
タリビッド	参天製薬	TR480C	リンデロンA	塩野義製薬	6054
チモプトール0.25%	万有製薬	9B507P	レスキュラ	藤沢薬品工業	9610181
チモプトール0.5%	万有製薬	9A527P	ロメフロン	千寿製薬	HO11
ニフラン	千寿製薬	K170			

書により調査した。また、1回あたりの滴数指示についても同様に調査した。

結 果

1本あたりに含まれる総滴数は92—169滴と製品間に最大1.8倍の差を認めた(表2, 図1)。また、総滴数の平均は 122 ± 15 (S.D.)滴であった。

1滴容量は29.5—53.0 μl と製品間に1.8倍の差を認めた(表2, 図2)。また、1滴容量の平均は $42.7 \pm 5.0 \mu\text{l}$ であった。

浸透圧比は0.33—1.38と幅広く大きな差を認めた(表2, 図3)。また、浸透圧比の平均は 1.01 ± 0.12 であった。

pHは3.7—8.2と広範囲に観察された(表2, 図4)。また、pHの平均は 6.4 ± 0.9 であった。

検討した点眼剤の総滴数および1滴容量についての情報は添付文書に全く記載されていなかった。また、浸透圧比およびpHは、それぞれ15品目(36%)および2品目(5%)で添付文書に記載されていなかった。さらに、添付文書に記載された1回の点眼滴数は1滴指示が15製品、1—2滴が27製品、2—3滴が1製品であった(図5)。また、1回1滴を指示した製品の1滴容量は29.5—48.5 μl ($38.0 \pm 12.0 \mu\text{l}$)、1—2滴のそれは34.8—53.0 μl ($42.5 \pm 8.8 \mu\text{l}$)、2—3滴のそれは40.4 μl であった。

考 察

総滴数は点眼剤の使用日数を左右する因子であり、医師による処方本数や患者の使用期間を決定する重要な情報源であると考えられる。今回検討した総滴数は92—169滴(平均 122 ± 15 滴)と製品間に最大約1.8倍の差を認めた(表2, 図1)。一般に急性あるいは慢性疾患等により点眼の使用期間は異なるが、今回検討した点眼剤の総滴数から判断すると、感染症などの急性疾患に対しては治療に必要な使用滴数を十分に含んでいることが推察される。これらのことから、使用滴数を考慮した点眼瓶1本あたりの容量設定の必要性が示唆さ

れた。また、点眼療法におけるコンプライアンスの測定は、点眼瓶の残量から推測する方法が用いられていることから⁴⁾、総滴数あるいは1滴容量の情報は欠かせないと考ええる。

今回検討した1滴容量は29.5—53.0 μl (平均 $42.7 \pm 5.0 \mu\text{l}$)と製品間に最大1.8倍の差を認めた(表2, 図2)。同一メーカーの全く同一の容器に異なった薬液が充填された場合も1滴容量に差が観察された(表2)。また、滴下開始から終了時まで1滴容量に差を観察しなかった。これらのことから、1滴容量を規定する因子として点滴口(ノズル)の構造や形状のみならず、薬液の粘度の違いによる表面張力の影響が考えられた。

現在、わが国で市販されている点眼剤の1滴容量は30—70 μl と報告されているが⁵⁻⁷⁾、各々の点眼剤における明確なデータは示されていない。また、その広範囲な1滴容量にもかかわらず眼組織への吸収量は1滴容量に比例せず一定以上の容量を点眼したとしても頭打ちになることが報告されている⁵⁻⁷⁾。この理由として結膜嚢に保持される液量は25—30 μl ^{5,8)}で、すでに貯留している涙液量が約8 μl であることから^{8,9)}、余剰の薬液は鼻涙管を介して消化管系に向かう量が増加するか頬を伝って流れ出てしまうことが知られている^{5,10)}。

今回検討した1滴容量はいずれも29.5 μl 以上であったことから、結膜嚢に保持できる容量より判断すると、点眼は1滴の滴下で十分であることが明らかとなった。また、塩酸ピロカルピンの点眼は1滴で十分な薬理効果を示すが¹¹⁾、47%の患者は2滴以上点眼していることが報告されている¹²⁾。さらに、今回検討した点眼剤の用法は1回1滴あるいは1—2滴を指示した表示が多く、塩酸ピロカルピン製剤を含む27製品(63%)は後者の表示を用いていた(図5)。また、1回1滴を指示した製品の1滴容量は29.5—48.5 μl (平均 $38.0 \pm 12.0 \mu\text{l}$)、1—2滴を指示した製品のそれは34.8—53.0 μl (平均 $42.5 \pm 8.8 \mu\text{l}$)であったことから、添付文書に記載された滴数指示は結膜嚢の容量より判断すると1回2滴以上の指示は点眼

表2. 各点眼剤の総滴数, 1滴容量, pH, 浸透圧比

薬効分類 および 薬品名	総滴数			1滴容量(μl)			pH			浸透圧比		
	MEAN	S.D.	CV(%)	MEAN	S.D.	CV(%)	MEAN	S.D.	CV(%)	MEAN	S.D.	CV(%)
抗炎症剤: AZ	129.3	2.2	1.7	40.2	0.7	1.7	7.7	0.0	0.4	0.93	0.00	0.3
ジクロード	143.0	3.3	2.3	36.8	0.6	1.5	7.5	0.0	0.1	1.06	0.01	0.8
フルメトロン(0.02%)	136.7	3.1	2.3	37.6	0.7	1.9	7.3	0.0	0.1	1.05	0.00	0.1
フルメトロン(0.1%)	136.7	1.8	1.3	37.6	0.3	0.9	7.5	0.0	0.1	1.06	0.00	0.3
ムコゾーム	96.3	1.8	1.8	53.0	1.2	2.2	5.1	0.0	0.3	1.17	0.00	0.1
リンデロン(0.01%)	102.7	0.9	0.9	48.7	0.4	0.9	8.1	0.0	0.5	0.83	0.00	0.2
リンデロン(0.1%)	107.7	0.9	0.8	47.1	0.4	0.9	7.8	0.0	0.3	0.84	0.00	0.5
リンデロンA	101.7	1.6	1.5	49.2	1.4	2.8	7.0	0.0	0.3	0.77	0.01	0.8
ニフラン	145.3	3.1	2.1	36.7	0.5	1.4	7.6	0.0	0.1	1.05	0.01	0.5
抗アレルギー剤: アレギザール	130.0	2.7	2.1	39.0	0.5	1.2	7.8	0.0	0.1	0.87	0.01	1.0
インタール	108.7	0.4	0.4	48.2	0.3	0.6	5.7	0.2	2.9	0.33	0.00	0.4
ザジテン	129.3	0.4	0.3	40.2	0.1	0.3	5.2	0.0	0.6	0.87	0.00	0.0
緑内障治療剤: ウブレチド	108.0	4.7	4.3	47.8	0.8	1.7	5.4	0.0	0.9	0.98	0.01	1.1
エビスタ	124.0	2.0	1.6	44.7	2.3	5.1	8.2	0.0	0.2	1.13	0.00	0.2
サンビロ(1%)	119.3	1.8	1.5	43.6	0.6	1.5	5.3	0.0	0.2	1.31	0.00	0.1
サンビロ(2%)	121.3	1.8	1.5	42.9	0.3	0.7	5.1	0.0	0.0	1.22	0.00	0.3
チモプトル(0.25%)	140.7	0.9	0.6	36.0	0.5	1.5	6.8	0.0	0.0	1.04	0.00	0.1
チモプトル(0.5%)	150.0	0.0	0.0	35.3	0.0	0.0	6.8	0.0	0.1	1.05	0.00	0.0
ビバレフリン(0.04%)	132.7	2.2	1.7	37.2	0.3	0.8	5.3	0.0	0.6	1.06	0.01	0.8
ビバレフリン(0.1%)	144.7	2.4	1.7	34.8	0.5	1.5	5.5	0.0	0.5	1.08	0.03	2.4
ベトブティック	168.7	2.9	1.7	29.5	0.4	1.2	6.5	0.1	1.0	1.02	0.01	0.9
ベントス(1%)	135.0	4.0	3.0	36.3	1.1	3.0	7.3	0.0	0.2	1.08	0.01	0.7
ミケラン(1%)	108.7	0.9	0.8	45.4	0.6	1.3	6.8	0.1	0.8	1.02	0.00	0.1
ミケラン(2%)	109.7	1.1	1.0	45.0	0.9	1.9	6.6	0.1	1.0	1.00	0.01	1.4
レスキュラ	145.7	3.8	2.6	35.2	0.3	0.9	6.9	0.1	1.2	0.72	0.01	1.3
感染症治療剤: IDU	118.0	2.7	2.3	44.4	0.9	2.1	5.6	0.1	1.2	1.08	0.01	1.0
エコリシン	123.7	1.1	0.9	40.4	0.4	0.9	7.9	0.0	0.4	1.30	0.01	1.0
ゲンタシン	101.0	0.7	0.7	49.8	0.5	1.1	6.1	0.2	3.0	0.87	0.01	0.8
サルベリン	104.0	0.0	0.0	49.7	0.4	0.9	6.9	0.0	0.4	1.17	0.01	0.9
サンテマイシン	129.0	4.0	3.1	39.1	1.1	2.7	7.2	0.0	0.3	1.08	0.01	1.3
タリビッド	108.0	0.0	0.0	48.5	0.4	0.8	6.4	0.0	0.2	1.06	0.00	0.4
ノフロ	124.0	3.3	2.7	43.0	1.1	2.5	5.2	0.0	0.2	1.02	0.01	0.5
ヒマシリン	91.7	1.6	1.7	52.7	0.4	0.8	7.3	0.0	0.3	1.16	0.01	0.6
ロメフロン	108.0	2.7	2.5	47.6	1.6	3.4	5.3	0.0	0.4	1.10	0.01	0.7
白内障治療剤: カリーユニ	113.7	2.2	2.0	45.8	0.9	1.9	3.7	0.1	1.9	1.02	0.00	0.1
タチオン	100.0	2.0	2.0	49.7	1.2	2.5	5.9	0.0	0.6	0.95	0.02	1.9
角膜保護剤: コンドロン	130.3	2.9	2.2	39.7	1.1	2.7	5.6	0.1	1.2	0.74	0.00	0.2
ヒアレイン(0.1%)	109.0	0.7	0.6	46.5	0.2	0.4	6.7	0.0	0.3	0.98	0.00	0.1
マイティア	105.3	1.8	1.7	50.0	1.3	2.5	7.4	0.0	0.2	1.38	0.01	0.4
ビタミン剤: サンコバ	109.7	2.9	2.6	45.0	1.4	3.0	5.8	0.1	1.1	0.93	0.00	0.2
フラビタン	123.7	6.2	5.0	43.0	1.8	4.2	5.8	0.1	0.9	1.00	0.00	0.1
その他: ミドリンM	142.0	1.3	0.9	35.9	0.3	0.9	5.6	0.0	0.9	0.98	0.01	0.7
ラクリミン	139.0	0.7	0.5	36.2	0.5	1.4	4.6	0.0	0.4	1.06	0.00	0.2

(n=3)

剤の適正な使用には過剰であることが示唆された。これらのことから、結膜囊の薬液保持能力を配慮した1滴容量の設定が望まれる。

浸透圧比は0.33—1.38(平均1.01±0.12)の範囲

に広く分布していた(表2, 図3)。これらの値は添付文書に記載された値と一致したが、添付文書への浸透圧比の記載は今回検討を行った点眼剤の65%(28品目)に限られており、情報の記載不

図1. 点眼剤 5 ml あたりの総滴数

図4. 点眼剤の pH

図2. 点眼剤の 1 滴容量

図5. 添付文書における点眼滴数の指示

図3. 点眼剤の浸透圧比

備が観察された。眼組織は塩化ナトリウムに換算して0.6—2.0% (浸透圧比として0.7—2.1) の範囲では浸透圧の差に基づく不快感はあまり感じられないことが知られている¹³⁾。しかし、インター点眼液(藤沢薬品工業株)は0.33と低値を示し、

添付文書に記載されている「点眼時一過性の眼刺激感」の原因の一つと考えられた。

測定した pH は3.7—8.2と広範囲に観察され (図4)、これらの値は添付文書に記載された値と一致した。添付文書に pH の記載のない例が製品の5% (2品目) に認められ、浸透圧比の場合と同様に性状に関する情報整備が望まれる。また、前眼部で不快感を感じるとされる pH が6以下、または8以上¹³⁾を示す製品が55%にみられた。pH が3.7と低値を示したカリーユニ点眼液 (参天製薬株) は添付文書に点眼時刺激感が記載されており、その原因の一つと考えられた。しかしながら、pH が2以下または11以上で著しい細胞破壊を示すものも、その中間の pH では明らかな細胞

障害性はみられないことから¹⁴⁾、今回検討した点眼剤はpHによる問題はないと考えられた。

以上、点眼剤の薬物療法を選択する場合、薬物の種類のみに注意を払いがちであるが、総滴数や1滴容量等の情報を加えることにより、医師の点眼剤の適正な処方や患者の適正な使用を支援することが可能であると考えられる。また、患者にとって、点眼容器への表示は貴重な情報源であることから、容量のみならず総滴数等の表示も重要であると思われる。

引用文献

- 1) 上田倫子, 菅澤淳, 月刊薬事, **36**, 2371-2379 (1994).
- 2) “第13改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1996, A 48.
- 3) 大塚昭信, 瀬崎仁, “Martin フィジカルファマシー薬剤学の理論と計算1”, 廣川書店, 東京, 1983, pp. 149-173.
- 4) 塚原重雄, “眼科治療薬ガイド, 眼科診療プラクティス11”, 本田孔士編, 文光堂, 東京, 1995, pp. 90.
- 5) 北川和子, “点眼薬—常識と非常識—, 眼科 New Insight 第2巻”, 大橋裕一編, メジカルビュー社, 東京, 1994, pp. 24-35.
- 6) 長瀧重智, 菅谷眞, “眼科における薬の使用法”, 徳田久弥編, メディカル葵出版, 東京, 1985, pp. 3-11.
- 7) 高橋信夫, “眼科治療薬ガイド, 眼科診療プラクティス11”, 本田孔士編, 文光堂, 東京, 1995, pp. 395.
- 8) S.Mishima, A.Gasse, S.D.Klyce, Jr., J.L.Baum, *Invest. Ophthalmol.*, **5**, 264-276 (1966).
- 9) S.Mishima, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **21**, 504-541 (1981).
- 10) 三宅康夫, 加藤晃良, 渡辺純男, “点眼剤のバイオアベイラビリティとその評価法”, 医薬品の開発, 第21巻, 緒方安泰編, 廣川書店, 東京, 1990, pp. 143-160.
- 11) 新家真, “眼科治療薬ガイド, 眼科診療プラクティス11”, 本田孔士編, 文光堂, 東京, 1995, pp. 387-392.
- 12) 山下佳子, 山田安彦, 青木久美子, 中村幸一, 小瀧一, 澤田康文, 藤野雄次郎, 白土城照, 増田寛次郎, 伊賀立二, 病院薬学, **23**, 248-255 (1997).
- 13) “第13改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1996, A 131-135.
- 14) 高橋信夫, “点眼薬—常識と非常識—, 眼科 New Insight 第2巻”, 大橋裕一編, メジカルビュー社, 東京, 1994, pp. 44-55.