

わかり易い 眼科講座

点眼薬の使用法と知識

澤 充

(公財) 日本アイバンク協会 理事長
日本大学名誉教授

1. 一般的知識

眼科での薬物療法の主体は点眼薬（含む、眼科用軟膏）です。この点眼薬の特徴は眼組織の特徴と密接な関係があります。眼表面は結膜と角膜とで構成され、これは皮膚と異なり角化組織がない粘膜組織です。しかも角膜には血管がなく体表面で最も弱い組織です。皮膚に使用する薬（塗り薬、貼り薬などの皮膚用外用薬）は皮膚上皮の角化組織を通して皮下組織にまで到達する必要があります。この皮膚用外用薬を粘膜である眼表面に使用または不用意に接触させると結膜、角膜は永続的な傷害＝視力障害を生じる可能性があります。したがって、眼部（おおよそ眉毛を延長した範囲）には眼科用薬剤以外のものは使用しないことが重要です。

点眼薬は個々の点眼薬の眼に対する副作用

以外に粘膜である眼表面から全身に分布します。そのために点眼薬で全身疾患（喘息など）を誘発することがあります。こうした問題を防止するためにお薬手帳を基に医師、薬剤師間との密接な関係を普段から築いてゆくことが大切です。

2. 用法

点眼の滴数と回数：眼表面に保持できる水分量は $20\sim 30\ \mu\text{L}$ （マイクロリットル = $0.001\ \text{mL}$ ）です。点眼液1滴は $50\ \mu\text{L}$ になるように調整されています（緑内障点眼薬で点眼瓶が $2.5\ \text{mL}$ のものは $25\ \mu\text{L}$ ）。したがって1滴の点眼薬の約4割は点眼直後に眼瞼または鼻涙管を通過して鼻腔に流れ出てしまいます。2滴（ $100\ \mu\text{L}$ ）以上点眼してもそのうちの $30\ \mu\text{L}$ のみが有効に作用するのみです。点眼は1日1回から4回（抗ウイルス薬などの

場合では6回)との処方がなされます。点眼の時間は特別の指示が無い限り、おおよそ「朝、昼、夕」と4回の場合は「寝る前」とすることで構いません。

点眼薬の保存法に適切に従っている場合は有効期限に基づいて使用して構いません。開封後は特別な指示が無い場合は約1か月前後を目途に新しいものに交換するということが良いでしょう。点眼瓶1本は大体100滴です。(1日4回両眼点眼の場合は13日(〈 $100 \div 4$ (回/日)〉 $\div 2$ (眼)、1日1回の場合は $100 \div 2$ (眼)で50日)

3. 複数の点眼薬の点眼

点眼薬が2剤以上処方されている場合、それらを同時に点眼すると眼表面に留まることのできる量は $30 \mu\text{L}$ のみですので各々の点眼薬のどれがどの程度有効に作用するのかが不明です。場合によっては全然有効ではなく眼外にこぼれている可能性が高いです。点眼薬が点眼後、眼内にどのような時間で移行するのは散瞳薬や縮瞳薬の点眼後の瞳孔の大きさの変化を測定することで研究することができます。これによると点眼後3分ほどで点眼薬は眼内に移行することがわかります。このことから2剤以上の点眼の場合は点眼の間隔を5分以上あけることですべての点眼薬が有効に眼内に移行すると言えます。

4. 点眼の順番

2剤以上の点眼の場合、どれを最初に点眼するのがよいのかとの質問がありますが、原則としてどれが最初でも構いません。点眼薬

が混ざり合っても効果の減弱や変色などの性質の変化が生じないことは製薬企業があらかじめ検討済みです。

5. 寝る前の点眼

緑内障薬を中心に1日1回の点眼で良い場合は寝る前点眼との処方がされることが多いです。これは点眼直後に短時間の充血を生じ易いなどの理由のために点眼後の充血が目立たないようにということで寝る前に点眼としています。昔は寝る前の点眼は好ましくないとされていましたが、これの科学的根拠は必ずしも明確ではありません。睡眠中は涙液の分泌が低下するので涙液による点眼薬の希釈効果が低下し、結果として点眼薬の毒性のリスクが高くなるということが根拠となっている可能性があります。点眼薬は点眼後3~5分で眼内に移行しますので涙液による点眼薬の希釈の問題は考慮する必要はないと考えられます。

6. 防腐剤の無い点眼薬は何回点眼しても良いか

近年、点眼薬に含まれる防腐剤の眼表面の細胞に対する毒性が問題視され防腐剤を含まない点眼薬が増えています。角膜表面には角膜前涙液層という眼瞼のマイボーム腺から分泌される油層、涙腺から分泌される漿液層(水分)と主に結膜の杯細胞(ゴブレット細胞)から分泌されるムチンの3層で構成される微細な構造膜(マイクロメートル単位の厚み)で覆われ、保護されています(図1)。この角膜前涙液層は瞬き(瞬目)のたびに、

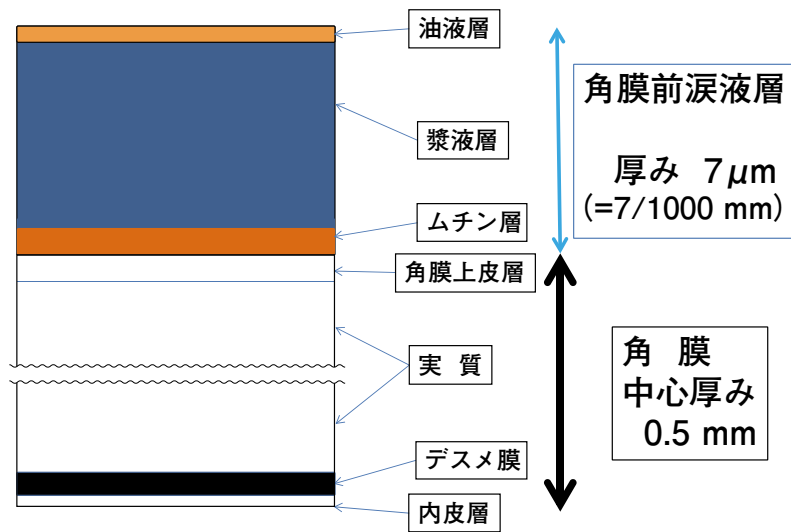


図 1

整えられます。角膜前涙液層は10～数10秒ごとに一部に破綻を生じます（これを涙液層破壊時間〈tear film breakup time = BUT〉と呼びます）。この破綻を生じると瞬きすることで新たに角膜前涙液層は再生されます。ドライアイの場合この涙液層破壊時間が異常を生じていることが多く、乾燥感を自覚することなどが症状の一因になっています。

点眼薬は涙液に近い性状で製剤されていますが、涙液組成を一時的に乱すこととなります。そのために点眼直後は水分が補給され乾燥感が改善されますが、角膜前涙液層の微細構造はアンバランスとなる可能性があり、点眼後しばらくすると再び乾燥感が生じることがあります。防腐剤の有無に拘わらず、眼科専門医の診断と処方に従っての点眼薬の使用が求められます。

7. 先発点眼薬とジェネリック点眼薬

先発医薬品（点眼薬）とは基礎試験、臨床

試験を経て医薬品として認可されたものです（補足編参照）。医薬品として認可されるまでに長い年月と膨大な経費を要することもあり、一定期間、他の製薬企業が同じ主剤（有効成分）による販売をすることができないように先発医薬品の製薬企業は保護されています。先発医薬品製薬企業に対する保護期間が切れると他の製薬企業は同じ主剤を使用して自社の製剤方法で医薬品を販売できるようになります。これがジェネリック薬（点眼薬）です。ジェネリック薬は先発薬とは異なり臨床試験などは行われていません（「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（旧薬事法）」）。ジェネリック薬の製薬企業は溶解液を含めてその製剤化を図っています。安全性試験の実施、点眼し易い点眼瓶などはジェネリック薬製薬企業が独自に行っています。

したがって薬の値段が安価となっています。国がジェネリック薬の使用を推奨している大きな理由のひとつとして医療費の抑制が挙げられます。

補足

1. 点眼薬の成分

点眼薬は主剤である薬物と基剤とで構成され、基剤は薬物が溶解かつ変性を生じにくくするための溶解液として開発されています。また、眼表面には常在細菌と総称される細菌があります。この常在細菌は通常、生体にとって悪さをするものでもなく、存在することで病的な細菌を阻害する場合があります。しかし、場合によっては常在細菌が病的役割を担うこともあります。点眼時に点眼瓶の先端が眼表面に触れることで点眼瓶内にこの細菌が吸引されることがあるために基剤には防腐剤が含まれています。近年、この防腐剤（主に塩化ベンザルコニウム）の眼表面に対する毒性が問題視され、従来の防腐剤を含まず、防腐効果のある物質もしくは使い捨て点眼製剤などが使用されるようになってきています。

2. 点眼薬の開発と臨床試験

点眼薬は点眼時の刺激性、眼内移行性、他の点眼薬と併用した場合の変性の具合（混濁等を生じないか）を検討する基礎試験、かつ従来の点眼薬と同じか、それ以上の有効性があるのかの臨床試験を経てはじめて臨床での使用が認可されます。これらについて概略を解説します。

1) 基礎試験

a. 刺激性

点眼時の刺激となる主な要因としては水素イオン濃度（pH）と浸透圧があります。水

素イオン濃度としては中性（pH 7.0）前後が最も刺激が少ないです。pH と関係して主剤である薬物は水溶性であるのが望ましいのですが、溶解性が悪い場合、懸濁状態や基剤を油性にするなどの工夫がなされています。水溶性の面から麻酔薬、副腎皮質ステロイド薬などは酸性が低い方が薬効および溶解性が良いために点眼時に「しみる」と感じる人が多いです。眼圧測定時に表面麻酔薬（オキシプロカイン）を点眼しますが、この点眼薬の pH は 4.0～5.0（浸透圧比 0.9～1.1）であるために殆どの方が「しみる」と訴えます。通常のその他の点眼薬で「しみる」と感じる人の場合、逆に「しみる」との程度について表面麻酔薬点眼時と比較してもらうことに使用したりもしています。pH が維持されるように溶解液には緩衝作用を有するように製剤されています。

浸透圧は体内組織液によって異なり（かつ報告によっても異なりますが）、生理食塩水は 285、血漿は 290、涙液は 305 mOsm/L（mOsm/L は浸透圧を示す単位）と報告されています。液体は相対的に低い浸透圧から高い浸透圧の方に移動します。また高い浸透圧液は刺激にもなります。したがって点眼薬はほぼ 300 mOsm/L になるように溶解液を調整してあります。

b. 眼内移行性

眼表面のみに薬効を期待する点眼薬もありますが、多くは眼内まで移行しての薬効が求められます。眼内への移行の主要な経路は角膜から前房内に入る経路です。角膜は組織学的には 5 層の構造ですが、薬物移行、親和性からみると 3 層で上皮層は脂溶性、実質は水溶性、内皮層は脂溶性のものに親和性があり

ます。したがって上皮層には脂溶性の薬物の親和性が高く、水溶性は親和性が低いとの性質があるため、薬物がいずれの親和性が高いのかが眼内移行に関係します。薬の脂溶性と水溶性は分子構造によって決まっています。水溶性（代表はペニシリン）に対して分子構造の一端が脂溶性、他端が水溶性（代表例はクロラムフェニコール）のものがああります。

また、もう一つの要素としては角膜との接触時間が長いほど眼内移行がよくなります。薬物の眼内移行を測定する因子としては眼内濃度のピーク値と持続時間の積分（濃度曲線の下面積）で決まります。点眼液の濃度を上げた場合眼内への移行のピーク時間は変化せず、ピーク時の濃度が上がるのみです。一方で点眼薬の粘性を上げるとピーク時間は時間軸に対し、移動し全体の濃度曲線の下面積が増加します。薬物の濃度を高めると薬物の毒性が高くなるリスクがあり、点眼薬の粘性を上げることが可能であればこの方が有効性、安全性が高くなります。

c. 他の点眼薬との問題

点眼薬はしばしば複数の点眼薬が使用されます。この場合、異なる点眼薬との間で混濁を生じたり、薬効が低下したり、毒性が出たりする可能性があるため既存の点眼薬との混合試験結果などが求められます。

d. 有効期限

有効期限は主剤である薬物の有効濃度（力価）が一定以上維持されている期間を基に決められます。通常は常温の状態ですが、薬物が光や温度で分解され易い場合は遮光もしくは冷所保存の条件が附帯されます。

2) 臨床試験

上記以外の様々な基礎的な検討につづいて臨床試験が行われます。薬剤は有効性、不具合（有害事象、副作用）をもとにした有用性に関して臨床試験が行われます。

a. 安全性の検討

点眼薬に関しては最終的に臨床で想定している濃度の倍、点眼回数の倍までについてボランティアを対象に安全性、耐容性についての検討を行います。このことから言えるのは通常の点眼薬の点眼回数は1日4回ですのでその倍の8回までは安全性が担保されていますが、これを超えての点眼（1時間ごとなど）は眼表面の細胞傷害を生じる可能性があります。

b. 症例を対象とする臨床試験

症例を対象とする臨床試験の概要は以下のごとくです。有用性について点眼薬の濃度を3種類以上にした製剤を濃度が判別できないように（マスク）して有効度と不具合（副作用）とを評価し、有用性が高くかつ、濃度が低い製剤を臨床で使用するもの（被検薬）として選択します。次いで、既存の同種同効薬（対照薬）と被検薬との比較試験を行います。評価者および被験者には対照薬と被検薬のいずれかであるのかが可能な限り判別できない状態（マスク）で臨床検査を行います。これらの臨床試験結果を基に新薬として国から認可を得るための審査を受けます。現在は新薬として認可された場合、臨床試験での対象症例数は限られていることから、実際の臨床で使用されている状態での有効性や不具合について多数例でのデータを一定期間内に国に報告する条件（市販後調査）が付けられることが多いです。