

コンタクトレンズ承認基準に基づくソフトコンタクトレンズ試験の留意点

小峯 宏之^a, 塩田 寛子^a, 稲葉 涼太^a, 鈴木 郁雄^a, 清水 雅子^a, 戸井田 瞳^b,
福井 千恵^b, 齋島 由二^b, 鈴木 仁^a, 猪又 明子^c, 守安 貴子^c

ソフトコンタクトレンズの試験検査を行う上で、膨潤条件や装置が事業者の標準作業手順書に準拠していることが最適であるが、標準作業手順書が入手困難なため、各事業者が指定する条件と同一には実施できない場合がある。そこで、膨潤液の種類及び装置の違いによる試験結果への影響を調べ、通常の試験検査業務に適用できる試験条件の検討を行った。また、ベースカーブ測定条件の違いによる試験結果への影響を検討した。

膨潤液の種類では、生理食塩液、リン酸緩衝生理食塩液、ホウ酸緩衝液及び高浸透圧性ホウ酸緩衝液の4種類を用いて、直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力、視感透過率及び屈折率を測定した。その結果、ホウ酸緩衝液を用いた際に一部の試料で、直径及びベースカーブが適合範囲から逸脱した。

装置の検討では、異なる原理の装置を用いて、直径、ベースカーブ及び中心厚を測定した。その結果、中心厚の測定について、装置の違いにより結果に差が認められた。

ベースカーブ測定条件の検討では、測定の際に使用する支持台が6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm及び各試料の直径になるようにして、それぞれ超音波法で測定した。その結果、支持台の外径が6 mm及び8 mmの場合、多くの試料が適合範囲から逸脱した。

各試験条件によって、結果に差が生じる場合があることを確認できたため、適合範囲を逸脱する場合には、各事業者指定の条件を確認するなどの注意が必要である。

キーワード: ソフトコンタクトレンズ, 直径, ベースカーブ, 中心厚, 頂点屈折力, 視感透過率, 屈折率, 膨潤液

はじめに

コンタクトレンズ製品の試験検査業務は、品質、有効性及び安全性を確認するために、医療機器製造販売承認書の「性能及び安全性に関する規格」又は「品目仕様」に記載されている試験方法（コンタクトレンズ承認基準¹⁾に準拠）に基づき行っている。当該基準では、ISO 国際規格等^{2,3,4,5)}を参考に試験するように規定されているが、事業者によって、試験に供する装置等の条件は異なっている。

「膨潤条件や装置が企業 SOP 法と異なる試験においては、規格値を逸脱するケースが散見された」⁶⁾と報告があることから、ソフトコンタクトレンズ（以下、SCL と略す）の試験検査を行う上では、各事業者が装備する標準作業手順書（以下、SOP と略す）で設定している試験条件に準拠していることが望ましい。しかし、SOP の入手が困難な場合があり、各事業者が設定している試験条件と同一条件で実施できないことがある。そのため、通常の試験検査業務に適用できる試験条件の検討をする必要がある。そこで、SCL の試験検査に影響を及ぼす可能性のある試験条件として、膨潤液の種類及び装置について検討した。また、ベースカーブの測定条件について、検討を行った結果を併せて報告する。

実験方法

膨潤液の種類は、使用頻度の高い4種類を用いて、直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力、視感透過率及び屈折率の6つの項目について測定した結果を比較した。

装置の検討は、主要なパラメータである直径、ベースカーブ及び中心厚の3つの項目について、異なる原理の装置を用いて、測定した結果を比較した。

ベースカーブの測定条件検討は、測定の際に使用する SCL 支持台について、5種類の異なる外径を持つ支持台を用いて、超音波法で測定した。

1. 試料及び膨潤液

1) 試料

(1) 膨潤液の種類及び装置の検討 平成25年度から平成27年度に都内で流通していた5製品を用いた（表1, 試料1～試料5）。

(2) ベースカーブ測定条件の検討 平成29年度に都内に流通していた8製品を用いた（表1, 試料6～試料13）。

2) 膨潤液

(1) 膨潤液の種類及び装置の検討 使用頻度の高い4種類を選び、当センターで調製した（表2）。

^a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 国立医薬品食品衛生研究所医療機器部
210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

^c 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

表1. 検討に用いた試料及びその表示値

| 試料 | 膨潤液 ^{a)} | | 直径 (mm) | BC ^{c)} (mm) | 中心厚 (mm) | 頂点屈折力 (D) | 視感透過率 (%) | 屈折率 |
|----|-------------------|-----------------------------|------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|-------|
| | 種類 | 浸透圧 ^{b)} (mOsm) | | | | | | |
| 1 | 生理食塩液 | 264 | 14.0 | 8.6 | 0.11 | 0.00 | 93 | 1.437 |
| 2 | ホウ酸緩衝液 | 303 | 14.0 | 8.6 | 0.07 | -6.00 | 97 | 1.439 |
| 3 | 生理食塩液 | 221 | 14.0 | 8.6 | 0.12 | 0.00 | 96 | 1.438 |
| 4 | リン酸緩衝生理食塩液 | 317 | 14.0 | 8.7 | 0.08 | -2.50 | 95 | 1.435 |
| 5 | 高浸透圧性ホウ酸緩衝液 | 430 | 14.2 | 8.5 | 0.12 | 0.00 | 94 | 1.400 |
| 6 | - | - | 14.1 | 8.5 | - | - | - | - |
| 7 | - | - | 14.2 | 8.5 | - | - | - | - |
| 8 | - | - | 14.2 | 8.6 | - | - | - | - |
| 9 | - | - | 14.0 | 8.6 | - | - | - | - |
| 10 | - | - | 14.2 | 8.7 | - | - | - | - |
| 11 | - | - | 14.2 | 8.7 | - | - | - | - |
| 12 | - | - | 14.2 | 8.8 | - | - | - | - |
| 13 | - | - | 14.5 | 8.8 | - | - | - | - |

a) 試料とともにプリスターパックに入っている液

b) 浸透圧計 (Osmo STAT OM-6040 ARKRAY社製) を用いて当センターで測定した。

c) ベースカーブ

表2. 検討に用いた膨潤液

| 膨潤液 ^{a)} | 浸透圧 ^{b)} (mOsm) | pH ^{c)} | 主成分 |
|----------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|
| A 生理食塩液 | 286 | 6.6 | 塩化ナトリウム, 水 |
| B リン酸緩衝生理食塩液 ^{d)} | 305 | 7.2 | 塩化ナトリウム, リン酸二水素ナトリウム, リン酸水素二ナトリウム, 水 |
| C ホウ酸緩衝液 | 290 | 7.2 | 塩化ナトリウム, ホウ酸, ホウ砂, エデト酸, 水 |
| D 高浸透圧性ホウ酸緩衝液 | 438 | 7.2 | 塩化ナトリウム, ホウ酸, ホウ砂, エデト酸, 水 |

a) 当センターで調製した。

b) 浸透圧計 (Osmo STAT OM-6040 ARKRAY社製) を用いて当センターで測定した。

c) pHメータ (LAQUA twin AS ONE社製) を用いて当センターで測定した。

d) ISO国際規格^{2,4)}に準じて調製した。

(2) ベースカーブ測定条件の検討 表2の膨潤液のうち、Aの生理食塩液を用いた。

2. 試験方法

1) 膨潤液の種類及び装置の検討

20±0.5°Cで30分以上膨潤させたSCLについて、各種パラメータを測定した。検体数は3枚/製品とし、測定の繰り返し数は3回/枚とした。

膨潤液Aに膨潤させたSCLについて、直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力の順に計測した後、膨潤液Bに変えて同様に測定、以下膨潤液C及びDについて測定した。その後、膨潤液Aに戻して、視感透過率、屈折率を計測し、膨潤液Dまで同様に測定した。

2) ベースカーブ測定条件の検討

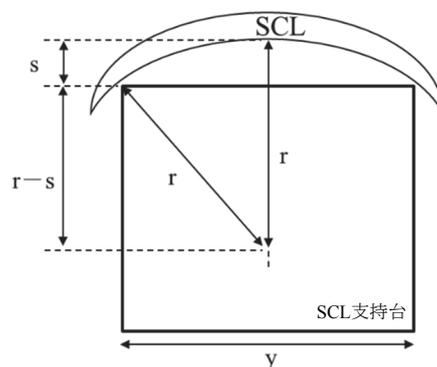
20±0.5°Cで30分以上、膨潤液Aで膨潤させたSCLを用いて、超音波法で測定した。検体数は5枚/製品とし、測定の繰り返し数は3回/枚とし平均値を測定値とした。

本検討では、5種類の異なる外径を持つ筒状のSCL支持台(図1のy)の上にSCLを乗せた状態でSagittal depth又は弧の深さ(図1のs)を測定し、計算式からベースカーブ(図1のr)を算出した。

3. 測定法及び装置

1) 膨潤液の種類及び装置の検討

(1) 直径^{2,4)} レンズの後面(角膜側)を下にして膨潤液中で、3方向の直径を測定した。



$$r^2 = (r-s)^2 + 0.25y^2$$

r : ソフトコンタクトレンズ (SCL) のベースカーブ

s : Sagittal depth (弧の深さ)

y : SCL支持台の外径

図1. ベースカーブの測定法²⁾

顕微鏡法：測長顕微鏡 (ミットヨ社製 MF) を用いて測定した。

投影法：TC20i恒温装置付属ソフトコンタクトレンズアナライザー (OPTIMEC社製 JCF) を用いて測定温度 20±0.5°Cで測定した。

(2) ベースカーブ^{2,4)} 膨潤液中で測定した。

超音波法⁷⁾：超音波厚さ計 (オリンパス社製 25Multi Plus) に、外径10 mmのSCL支持台を取付けて測定した。

投影法：(1)と同様の装置を用いて測定した。

(3) 中心厚^{2,4)} 超音波法, 投影法及びゲージ法1は膨潤液中で測定し, ゲージ法2は膨潤液から取り出した状態で測定した。

超音波法: (2)と同様の装置を用いて測定した。

投影法: (1)と同様の装置を用いて測定した。

ゲージ法 1: 精密万能試験機 (島津製作所社製 AGS-X) にプローブ (直径: 2.3 mm) を取付けて測定した。

ゲージ法 2: 高精度デジタル測長機 (ミツトヨ社製 VL-50-B), SUS製フラット測定子 (直径: 4.3 mm, 平面度: 3 μ m) 及び球面アンビルステージ (直径: 15.8 mm) 又はフラットステージ (直径: 9 mm) を用いて測定した。

(4) 頂点屈折力^{2,4,8)} レンズメータ (TOPCON社製 CL-300) にSCL固定用の治具を取付けて測定した。

(5) 視感透過率^{2,4,9)} 膨潤液中で固定できるホルダにSCLを入れて, 積分球付き分光光度計 (日立ハイテクノロジーズ社製 U-3900H) で測定した。

(6) 屈折率^{3,5,10)} 屈折計 (京都電子社製 RA-620) にSCL押え具を取付けて測定した。

2) ベースカーブの測定条件の検討

超音波法: 超音波厚さ計に, SCL支持台の外径が6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm及び各試料の直径 (14 mm程度) の5種類を用いて膨潤液中で測定した。

4. 適合範囲及び有効数字

コンタクトレンズ承認基準に従い記録した。

1) 小数点以下第3位まで記録 (第4位を四捨五入)

屈折率: 表示値 \pm 0.005

2) 小数点以下第2位まで記録 (第3位を四捨五入)

直径 (顕微鏡法) 及びベースカーブ (超音波法): 表示値 \pm 0.20 mm, 中心厚 (超音波法, ゲージ法1及び2): 0.10 mm超の場合 表示値 \pm (0.15+表示値 \times 0.05) mm, 0.10 mm以下の場合 表示値 \pm (0.010+表示値 \times 0.1) mm

3) 小数点以下第2位まで記録

直径 (投影法), ベースカーブ (投影法) 及び中心厚 (投影法): (2)と同様, 頂点屈折力: 表示値 \pm 0.25D

4) 整数桁まで記録 (小数点以下第1位を四捨五入)

視感透過率: 表示値 \pm 5% (絶対値)

結 果 及 び 考 察

1. 膨潤液の種類及び装置の検討

1) 直径

直径について, 膨潤液の種類及び装置による結果を図2-1に示す。試料1~4については, すべての膨潤液及び装置で適合範囲に入っており, 膨潤液の種類及び装置による影響は見られなかった。試料5については, Cを使用した場合に, 両装置で適合範囲を上回った。

浸透圧について, 各膨潤液を比較すると, A, B及びCは286~305 mOsmと大きな差は見られなかった。他の膨潤液よりも浸透圧が438 mOsmと大きいDについても, 直径の測定値に影響しなかった。また, pHについて, すべての

膨潤液で, 6.6~7.2と差はほとんど見られなかった。主成分について, Cに特徴的な点として, 他の膨潤液よりも塩化ナトリウム濃度が低いことであり, 素材の形状に影響を与えたと考えられる。

2) ベースカーブ

ベースカーブについて, 膨潤液の種類及び装置による結果を図2-2に示す。試料1~4については, すべての膨潤液及び装置で適合範囲に入っており, 膨潤液の種類及び装置による影響は見られなかった。試料5については, 直径と同様にCを使用した場合, 両装置で適合範囲を上回った。これは, 直径と同様の理由が考えられる。

3) 中心厚

中心厚について, 膨潤液の種類及び装置による結果を図2-3に示す。多くの試料で, 膨潤液の種類による影響は見られなかったが, 装置の違いによる差を認めた。

超音波法の測定結果では, 試料2の中心厚が薄いため, 検出困難であり, 測定できなかったが, その他はすべて適合範囲に入った。

投影法の測定結果では, 試料5のA~D及び試料4のDを使用した場合で適合範囲に入ったが, その他は適合範囲を上回った。

ゲージ法1の測定結果では, 試料3のA, B及びCを使用した場合に適合範囲を上回り, その他は適合範囲に入った。

ゲージ法2の測定結果では, 試料3のA~Dを使用した場合に適合範囲を上回り, 試料5のAを使用した場合に適合範囲を下回った。その他は適合範囲に入った。

装置間の比較では, 投影法は超音波法とゲージ法に比べて厚くなる傾向が見られた。ゲージ法1及びゲージ法2では, 測定原理が同じため, 結果について, 同様の傾向が見られた。また, ゲージ法では薄い試料でも測定することができたため有効であった。

中心厚の測定では, 装置によって結果に差が出るので, 結果を判定するには各事業者の設定条件を確認するなど注意が必要である。

4) 頂点屈折力

頂点屈折力について, 膨潤液の種類による結果を図2-4に示す。すべての試料で, 適合範囲に入っており, 膨潤液の種類による影響は見られなかった。

5) 視感透過率

視感透過率について, 膨潤液の種類による結果を図2-5に示す。試料1について, いずれの膨潤液でも適合範囲を上回った。膨潤液の種類による差は見られなかったため, 装置や試験条件の相違によるものと考えられる。結果の判定をするには事業者の設定条件を確認する必要がある。その他の試料では, すべて適合範囲に入っており, 膨潤液の種類による影響は見られなかった。

6) 屈折率

屈折率について, 膨潤液の種類による結果を図2-6に示す。すべての試料で, 適合範囲に入っており, 膨潤液の種類による影響は見られなかった。



図2-1. 直径の結果

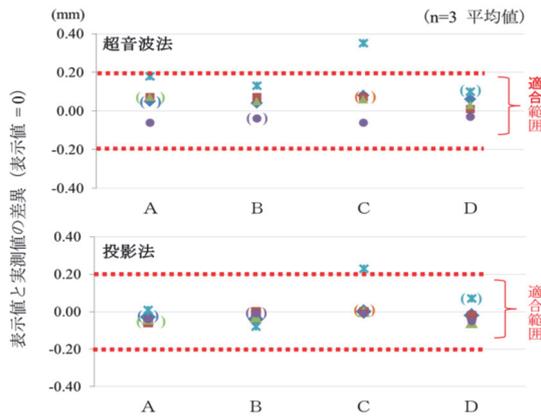


図2-2. ベースカーブの結果

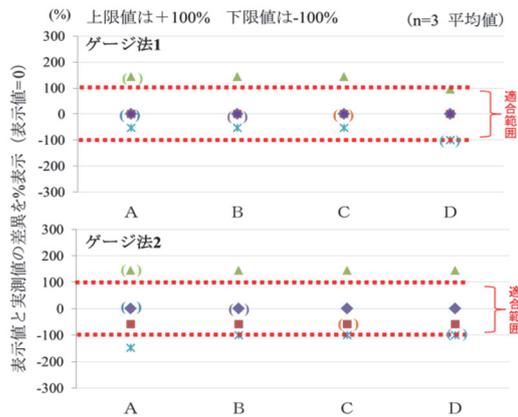
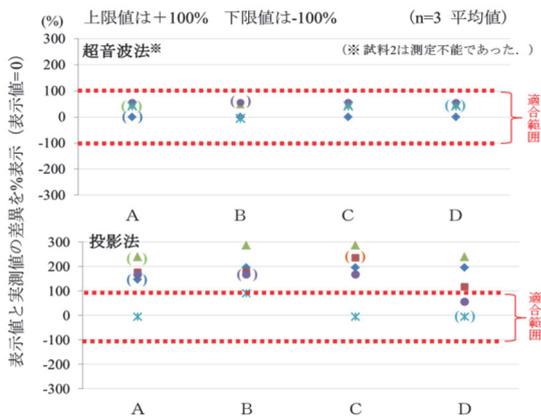


図2-3. 中心厚の結果

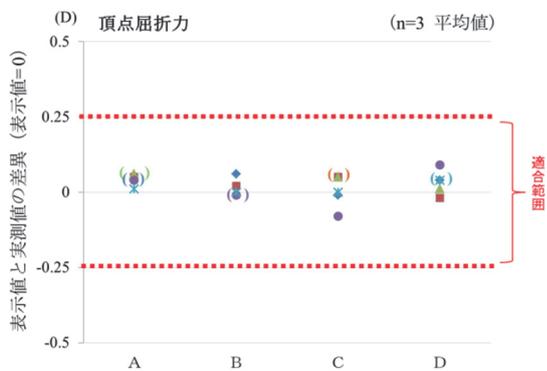


図2-4. 頂点屈折力の結果

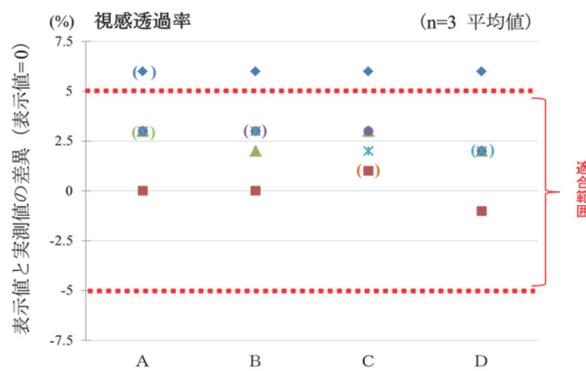


図2-5. 視感透過率の結果

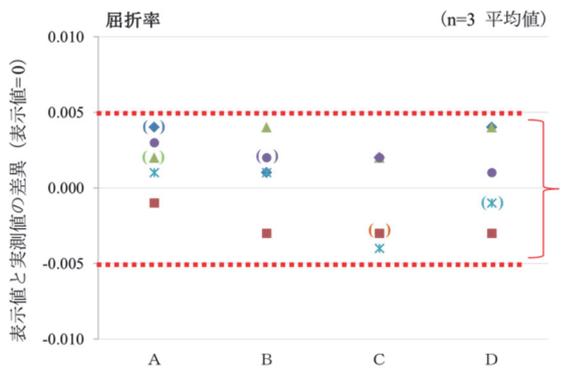


図2-6. 屈折率の結果

- 指定の膨潤液※
- ◆ 試料1 A A: 生理食塩液
 - 試料2 C B: リン酸緩衝生理食塩液
 - ▲ 試料3 A C: ホウ酸緩衝液
 - 試料4 B D: 高浸透圧性ホウ酸緩衝液
 - ✕ 試料5 D
- ※ 図では()で示す

図2. 膨潤液の種類及び装置による影響

(図2-1から図2-3まで: 膨潤液の種類及び装置による結果, 図2-4から図2-6まで: 膨潤液の種類による結果)

2. ベースカーブ測定条件の検討

SCL支持台の外径を6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm及び各試料の直径(14 mm程度)の5条件とした場合の測定結果を図3に示す。支持台が6 mmの場合, 8試料中1試料(試料6)で適合範囲に入ったが, その他の試料では, 適合範囲を下回った。支持台が8 mmの場合, 8試料中2試料(試料6及び試料7)で適合範囲に入ったが, その他の試料では, 適合範囲を下回った。支持台が10 mmの場合, 8試料中6試料(試料6, 試料7, 試料9, 試料10, 試料12及び試料13)で適合範囲に入ったが, 試料8及び試料11は適合範囲を下回った。支持台が12 mmの場合, 8試料中6試料(試料6, 試料7, 試料9, 試料10, 試料12及び試料13)で適合範囲に入ったが, 試料8及び試料11は適合範囲を下回った。支持台を各試料の直径とした場合, すべての試料で適合範囲に入った。

ISO国際規格²⁾における支持台の推奨値は10 mm(最低でも8 mm以上)である。今回の検討結果によると, 支持台が8 mmの場合では, 適合範囲を下回る試料が多かったため不向きであると考えられる。通常の試験検査業務においては, 標準的な10 mmの支持台を用いるのが適当であるが, 事業者によっては支持台をSCLの直径に設定している場合もあることから, 適合範囲を逸脱する場合には, 各事業者の設定条件を確認して試験を実施するなど注意が必要である。

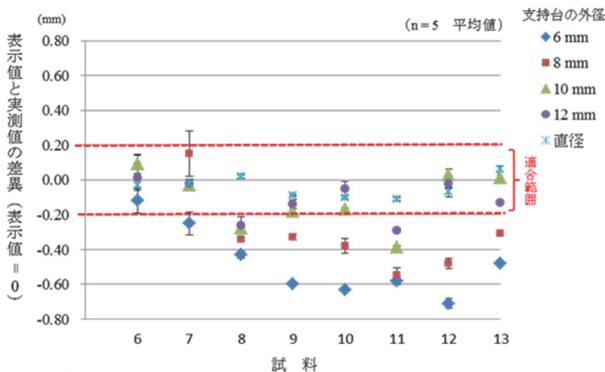


図3. SCL支持台の外径によるベースカーブの測定結果

ま と め

1. 膨潤液の種類及び装置の検討

直径, ベースカーブ, 中心厚, 頂点屈折力, 視感透過率及び屈折率の6つの項目について, 4種類の膨潤液として, A: 生理食塩液, B: リン酸緩衝生理食塩液 (ISO国際規格に準拠), C: ホウ酸緩衝液及びD: 高浸透圧性ホウ酸緩衝液を用い, 各種測定方法における結果への影響を確認した。

直径及びベースカーブについては, 膨潤液C: ホウ酸緩衝液を使用した場合, 適合範囲から逸脱するものがあった。また, 異なる装置(顕微鏡法, 超音波法及び投影法)においても, 適合範囲から逸脱し, 同様の傾向が見られた。中心厚については, 膨潤液の種類による影響は特に見られな

かったが, 装置(超音波法, 投影法及びゲージ法)が異なると, 測定結果に差が見られるので注意が必要である。頂点屈折力, 視感透過率, 屈折率については, 膨潤液の種類による影響は見られなかった。

今回の検討により, 膨潤液の種類について, A: 生理食塩液, B: リン酸緩衝生理食塩液及びD: 高浸透圧性ホウ酸緩衝液では試験結果に大きな影響は見られなかった。通常の試験検査業務においては, 試験効率, 操作性及び膨潤液の安定性を考慮して, ISO国際規格に準拠しているリン酸緩衝生理食塩液を使用して試験を行うのが適当と考えられる。また, 装置では, 中心厚の測定結果に装置間で差を生じることが確認できた。これらのことから, 通常の試験検査業務において, 適合範囲を逸脱する場合には, 各事業者指定の条件を確認するなどの注意が必要である。

2. ベースカーブ測定条件の検討

SCL支持台の外径を6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm及び各試料の直径(14 mm程度)の5種類を用いて超音波法で測定した結果を比較した。

支持台が6 mm, 8 mmの場合では適合範囲を逸脱する試料が多いため, 最低でも10 mmで試験検査をすることが適当と考えられる。しかし, 支持台の大きさによって, ベースカーブの測定結果に差を生じることが確認できたため, 適合範囲を逸脱する場合には, 各事業者指定の条件を確認するなどの注意が必要である。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬食品局長: 薬食発第0428008号, コンタクトレンズ承認基準の改正について, 平成21年4月28日。
- 2) ISO 18369, Ophthalmic optics-Contact lenses Part3 Measurement methods, 2006, 8.
- 3) ISO 18369, Ophthalmic optics-Contact lenses Part4 Physicochemical properties of contact lens materials, 2006, 8.
- 4) ISO 18369, Ophthalmic optics-Contact lenses Part3 Measurement methods, 2017, 8.
- 5) ISO 18369, Ophthalmic optics-Contact lenses Part4 Physicochemical properties of contact lens materials, 2017, 8.
- 6) 平成26年度厚生労働科学研究費補助金, 特別研究事業(H26-特別-指定-009), カラーコンタクトレンズの規格適合性に関する調査研究, 平成26年度総括・分担研究報告書, 2015年3月。
- 7) 横山敏郎, 中村義昭, 宮本道子, 他: 東京健安研七 年 報, 60, 107-110, 2009.
- 8) 日本工業標準調査会: レンズメータ, JIS B 7183, 1995, 日本規格協会, 東京。
- 9) 日本工業標準調査会: 色の測定方法-反射及び透過物体色, JIS Z 8722, 2009, 日本規格協会, 東京。
- 10) 日本工業標準調査会: プラスチック-屈折率の求め方, JIS K 7142, 2014, 日本規格協会, 東京。

Notes for Soft Contact Lens Testing Based on Approval Standards

Hiroyuki KOMINE^a, Hiroko SHIODA^a, Ryota INABA^a, Ikuo SUZUKI^a, Masako SHIMIZU^a,
Hitomi TOIDA^b, Chie FUKUI^b, Yuji HAISHIMA^b, Jin SUZUKI^a, Akiko INOMATA^a, and Takako MORIYASU^a

For soft contact lens testing, it is optimal that swelling conditions and instruments conform to the manufacturer's standard operating procedures. Given that the standard operating procedures are not easy to obtain, we sometimes cannot conduct tests in the manner specified by the manufacturer. In this study, we investigated the effects on test outcomes by the kind of solution and instruments used for testing. Additionally, we also investigated the measuring conditions that could be used to perform a test in the usual manner and the effects on test outcomes of differences in the measurement conditions for radius of curvature.

Diameters, radius of curvature, thickness, back vertex power, determination of spectral and luminous transmittance, and refractive index were measured by using 4 types of solution : saline solution, phosphate-buffered saline solution, borate-buffered saline solution, and high osmolarity borate-buffered saline solution. We observed that borate-buffered saline solution caused deviations from the acceptable range in the diameters and radius of curvature in some samples.

Measurements were made by using instruments using different principles to determine diameters, radius of curvature, and thicknesses. Therefore, only differences in thickness were detected between the instruments.

The radius of curvature was measured ultrasonically by using 5 types of contact lens support with outside diameters of 6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm, and the total sample diameter (approximately 14 mm). As a result, when the outside diameters of the support were 6 mm and 8 mm, many samples deviated from the acceptable range.

Since the results may be affected by the measuring conditions, in cases of deviations from the acceptable range, it is necessary to check the conditions specified in the manufacturer's standard operating procedures.

Keywords: soft contact lens, diameter, radius of curvature, thickness, back vertex power, determination of spectral and luminous transmittance, refractive index, and solution used for testing

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

^b National Institute of Health Sciences
3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan