



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## 我國與日本眼用溶液製劑學名藥法規比較

蔡聿奇、張貽婷<sup>1</sup>

### 我國與日本眼用劑涵蓋範圍及分類

依據中華藥典第八版，我國眼用製劑之液體劑型可分為眼用溶液(Ophthalmic solutions)與眼用懸液(Ophthalmic suspensions)，半固體劑型為眼用軟膏(Ophthalmic ointments)，固體製劑為眼用條劑(Ophthalmic sticks)<sup>[1]</sup>。眼用溶液為無異物之無菌溶液；眼用懸液為液體溶劑中含均勻分布之固體粒子的液態無菌製劑，其固體粒子須經微粒子化，以防止對眼球刺激或摩擦；眼用軟膏為專供使用於眼內之無菌軟膏製劑，其基劑必須對眼睛無刺激性，並能使藥品經眼分泌液擴散；眼用條劑為含螢紅鈉(Fluorescein sodium)溶液之一次性使用製品或為滅菌之浸藥紙條<sup>[1]</sup>。

依據日本藥典第十七版(The Japanese Pharmacopoeia 17<sup>th</sup> Edition)，日本眼用劑之液體劑型(Ophthalmic liquids and solutions)分為溶液(Solutions)或懸液(Suspensions)，另可以製劑基劑區分為水性溶劑(Aqueous vehicles)與非水性溶劑(Non-aqueous vehicles)，半固體劑型則為眼用軟膏(Ointments)<sup>[2]</sup>。其中水性眼用劑之溶劑應為無菌純水或無菌含水溶劑；非水性眼用劑之溶劑通常為無菌之非水性植物油或非水性溶劑；眼用軟膏通常將均質溶液或粉狀之活性物質與凡士林或其他基劑混合，製成軟膏劑型<sup>[2]</sup>。中華藥典第八版與日本藥典第十七版眼用劑分類如表一。

表一、中華藥典第八版與日本藥典第十七版眼用製劑分類比較

眼用製劑分類	中華藥典第八版 <sup>[1]</sup>	日本藥典第十七版 <sup>[2]</sup>
液體劑型	眼用溶液(Solutions)	眼用液體製劑(Liquids and Solutions)： · 水性(Aqueous) · 非水性(Non-aqueous)
	眼用懸液(Suspensions)	
半固體劑型	眼用軟膏(Ointments)	眼用軟膏(Ointments)
固體劑型	眼用條劑(Sticks)	

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

我國另有指示藥品審查基準(下稱基準)之眼用製劑規範<sup>[3]</sup>，凡製劑所含成分及含量屬該基準收載者，並為施用於眼睛，緩解眼部輕微刺激所引起之不適或眼睛紅、眼睛疲勞、眼睛癢，因眼睛乾澀所引起灼熱感與刺激感或用於沖洗眼部的藥劑，可依基準內容申請眼用製劑指示藥品查驗登記，然隱形眼鏡藥水不適用該基準<sup>[3]</sup>。

指示藥品審查基準所稱眼用製劑又可分為一般眼用製劑、洗眼劑與人工淚液，劑型限於點眼膏劑、眼用凝膠劑、點眼液劑、眼用洗劑或點眼懸液劑。符合規定之眼用製劑有效成分、最高含量或可配合濃度之上下限、相應之適應症，及配合規則與係數，可參照該基準眼用製劑之相關說明及其附表一至附表三<sup>[3]</sup>。

日本之「眼科用藥製造(輸入)承認基準について」(下稱承認基準)所界定眼科用藥分類較細，可分為一般點眼藥、抗菌性點眼藥、人工淚液、配戴隱形眼鏡用藥水與洗眼藥<sup>[4]</sup>，其規範之有效成分、組成與配合規則與我國指示藥品審查基準之眼用製劑相似<sup>[3,4]</sup>，但納入了我國基準所排除之隱形眼鏡用藥水。

## 我國與日本眼用溶液製劑化學製造管制審查之比較

我國眼用溶液學名藥品申請查驗登記，除應符合學名藥一般審查原則之外，須特別注意藥品之毒性、滲透壓、緩衝劑與防腐劑之選擇、滅菌法及包裝方式等，且不得檢出可見微粒<sup>[1]</sup>。

原則上，眼用溶液之滲透壓應相當於 0.9%氯化鈉溶液，但眼睛對於 0.6%至 2.0%氯化鈉溶液之滲透壓仍具有耐受性；若使用大容量高張溶液作為眼藥水洗眼時，應先將其調整至接近等張<sup>[1]</sup>。

眼用溶液以等張且 pH 接近淚液(pH 7.4)最為理想。若干藥品不溶於 pH 7.4 之水溶液中，如多數鹼性鹽類於該 pH 值易沉澱析出；亦有若干藥品於該 pH 值較不安定。故選擇緩衝劑時，應注意勿使藥品沉澱析出或導致迅速變質<sup>[1]</sup>。

如藥品為用於受傷眼部之溶液，其滅菌度至關重要，滅菌方法視藥品性質而定，以包裝在容器封蓋系統內進行滅菌者最佳；如藥品安定性不受高溫影響，最終產品以高溫高壓滅菌最為理想；如須避免使用高溫，可利用無菌過濾法。為防止藥品開啟後，微生物在溶液中繁殖，應加入適當之防腐劑，如 0.01%之氯化苯甲銜銨(Benzalkonium



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

chloride)；如藥品為硝酸鹽或水楊酸鹽時，應改用 0.002% 之硝酸苯基汞 (Phenylmercuric nitrate) 或乙酸苯基汞 (Phenylmercuric acetate)，或改用 0.5% 之氯丁醇 (Chlorobutanol) 或苯乙醇 (Phenylethyl alcohol)，然高溫時氯丁醇易水解而生成鹽酸，而使藥品 pH 值下降，須注意滅菌條件與儲存溫度；眼用溶液如係供眼部外科手術使用，應不含防腐劑，以免組織遭受刺激<sup>[1]</sup>。

為使眼用溶液能與眼部組織有較長之接觸時間，可添加適當之稠化劑，然須注意溶液應保持適當之澄明度，不可含有可覺察之粒子<sup>[1]</sup>。

依據日本藥典第十七版規範，日本眼用溶液須特別注意是否充分滅菌，並應添加適當之防腐劑，同時須考量藥品的組成與儲存條件，盡可能防止微生物汙染或生長。水性溶劑一般為無菌純水或其他水性溶液；非水性溶劑一般為無菌之植物性油。除非另有規定，否則不得僅因著色目的而添加色素。製劑可使用氯化鈉或其他鹽類調整至等張，亦可添加酸鹼鹽類以調整藥品 pH 值，同時應注意藥品所含之不溶性異物 (Foreign insoluble matter) 與不溶性微粒物質 (Insoluble particulate matter)<sup>[2]</sup>。

另依據「『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」<sup>[5]</sup>，申請符合該承認基準之眼用製劑，如一般點眼藥、抗菌性點眼藥、人工淚液、隱形眼鏡用眼藥水與洗眼藥皆須檢附外觀、鑑別試驗、含量、含量分析方法、pH、不溶性異物檢查、無菌試驗與不溶性微粒物質試驗等資料；人工淚液與洗眼藥須提供滲透壓檢驗結果；隱形眼鏡用藥水須提供黏度試驗資料，滲透壓試驗則視情況而定。相關比較整理如表二<sup>[5]</sup>。

中華藥典第八版與日本藥典第十七版皆對眼用溶液之滲透壓、pH 值、無菌度、防腐劑、不溶性異物、不溶性微粒物質與黏度有所規範，日本藥典通則另敘述不得僅因著色目的而添加色素，二者通則之比較如表三。

另列舉同時收載於中華藥典及日本藥典個論之鹽酸多佐胺眼用溶液 (Dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution；表四)<sup>[6,7]</sup>、硫酸紫菌素眼用溶液 (Gentamicin sulfate ophthalmic solution；表五)<sup>[8,9]</sup>、硫酸鋅眼用溶液 (Zinc sulfate ophthalmic solution；表六)<sup>[10,11]</sup> 等三個眼用溶液比較其檢驗項目及允收標準。由表四至表六之整理比較可知，我國與日本之眼用溶液個論皆詳述藥品含量、鑑別、pH 值與無菌試驗，類緣化合物依不同藥品而定，不溶性異物與不溶性微粒物質則多參照通則規範。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表二、日本承認基準之眼用製劑分類與所須執行之試驗<sup>[5]</sup>

試驗項目 及方法	含量	外觀	鑑別 試驗	含量 分析 方法	pH	不溶 性異 物檢 查	無菌 試驗	滲透 壓	黏度	不溶 性微 粒物 質
點眼藥										
一般點眼藥	○	○	○	○	○	○	○			○
抗菌性點眼藥	○	○	○	○	○	○	○			○
人工淚液	○	○	○	○	○	○	○	○		○
隱形眼鏡用藥 水	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○
洗眼藥	○	○	○	○	○	○	○	○		○

○為須檢附資料，△為視情況而定。

表三、中華藥典與日本藥典眼用溶液通則比較

	中華藥典第八版 <sup>[1]</sup>	日本藥典第十七版 <sup>[2]</sup>
滲透壓	○	○
pH 值與緩衝劑	○	○
無菌度與滅菌方法	○	○
防腐劑	○	○
不溶性異物	○	○
不溶性微粒物質	○	○
稠化劑 (黏度)	○	○
色素	×	○

○為須注意之品質屬性；×為未敘明之事項



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表四、中華藥典與日本藥典之鹽酸多佐胺眼用溶液規格比較

檢驗項目	允收標準	
	中華藥典第八版 <sup>[6]</sup>	日本藥典第十七版 <sup>[7]</sup>
外觀	-	澄清無色溶液
含量測定	90.0%~110.0%	95.0%~107.0%
鑑別	符合(TLC、HPLC)	符合(UV-Vis)
pH 值	5.4~5.9	依法規核准之範圍訂定
無菌試驗	陰性	陰性
類緣化合物	類緣化合物 D : NMT 0.5% 類緣化合物 B : NMT 2.0% 不純物總和 : NMT 3.0%	<i>cis</i> -Isomer : A1/(A1 + A2)不會超過 0.020
不溶性異物	- (列於通則)	符合規定
不溶性微粒物質	- (列於通則)	符合規定

表五、中華藥典與日本藥典之硫酸紫菌素眼用溶液規格比較

檢驗項目	允收標準	
	中華藥典第八版 <sup>[8]</sup>	日本藥典第十七版 <sup>[9]</sup>
外觀	-	澄清無色或淺黃色溶液
含量測定	90.0%~135.0%	90.0%~110.0%
鑑別	符合 (TLC)	符合 (TLC)
pH 值	6.5~7.5	5.5~7.5
無菌試驗	陰性	陰性
不溶性異物	- (列於通則)	符合規定
不溶性微粒物質	- (列於通則)	符合規定



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表六、中華藥典與日本藥典之硫酸鋅眼用溶液規格比較

檢驗項目	允收標準	
	中華藥典第八版 <sup>[10]</sup>	日本藥典第十七版 <sup>[11]</sup>
外觀	-	澄清無色溶液
含量測定	95.0%~105.0%	0.27% (w/v)~0.33% (w/v)
鑑別	鋅及硫酸鹽鑑別試驗	鋅鹽鑑別試驗
pH 值	5.8~6.2 如含檸檬酸鈉為 7.2~7.8	-
無菌試驗	陰性	- (列於通則)

### 我國與日本眼用溶液製劑藥動審查之比較

根據日本法規 2012 年日本厚生勞動省藥食審查發佈之「後發医薬品の生物学同等性試験ガイドライン」<sup>[12]</sup>，依劑型分類得免除生體相等性試驗者僅有水性溶液靜脈注射用製劑（水溶液である静脈注射用製劑），對於眼用製劑的藥動技術性資料要求並未有明確說明；直至 2016 年(平成 28 年)，獨立行政法人医薬品医療機器総合機構發佈「水性点眼剤の後發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」<sup>[13]</sup>，說明水性點眼劑學名藥之生體相等性評估的 3 項基本考量。日本法規之水性點眼劑是指完全溶解的眼用溶液，針對其學名藥品的生體相等性評估之 3 項基本考量分別為：

第 1 項為學名藥品應與原廠產品具有相同之劑型以及有效成分含量(濃度)。關於原廠產品的選擇，根據其配方特徵進行物理化學測試(主要為含量)，並從中選擇中間值的批次作為對照藥品；而學名藥品的受試批量則希望以量產批量為主，或是量產批量的 1/10 以上；且學名藥品之受試批次與量產批次的製程、物化特性應相同。

第 2 項為生體相等性試驗，眼用劑須執行以人體藥效或臨床療效為指標之生體相等性試驗，其試驗相關計畫書宜事先諮詢審查機構。

第 3 項為免除生體相等性試驗的條件，若眼用溶液學名藥品的賦形劑種類 (Qualitatively the same, Q1)及其含量(Quantitatively the same, Q2；指濃度)與原廠產品相同者，且該學名藥品之品質屬性(Physicochemical attributes, Q3；如 pH、黏度、滲透壓等)、滴量、開封後的安定性等資料亦與原廠產品相似者，則得免除執行



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

生體相等性試驗。

對於眼用溶液學名藥，日本原則上仍須執行以藥效或臨床療效為指標的生體相等性試驗，唯學名藥品之 Q1/Q2/Q3 等特性與原廠產品相似時才得以免除；根據我國「藥品生體可用率及生體相等性試驗準則」第 8 條第 6 項，我國眼用溶液學名藥得免除生體相等性試驗<sup>[14]</sup>，並未如日本有須符合一定條件才得免除之情形，此為台日在眼用溶液學名藥技術性資料要求的主要差異。

### 總結我國與日本眼用溶液製劑管理之異同

- 一、眼用劑分類上，依據中華藥典可分為溶液劑、懸液劑、軟膏劑與條劑；日本藥典分為液體劑型與軟膏劑，於承認基準有更細分類。
- 二、我國或日本對眼用溶液學名藥化學製造管制之審查，除一般學名藥審查原則外，皆須特別注意滲透壓、pH 值、緩衝劑的選擇、無菌度、滅菌法、防腐劑的選擇、所含不溶性外來異物與微粒、黏度等；日本另強調眼用溶液不得僅因著色目的而添加色素。
- 三、我國的眼用溶液學名藥，依生體相等性試驗準則第 8 條第 6 項規定得免除執行生體相等性試驗；於日本則需要學名藥的 Q1/Q2/Q3 等特性皆與原廠產品相同時，才得以免除生體相等性試驗，如不符合，仍須提供生體相等性試驗資料。

### 參考文獻

1. 中華藥典第八版, ( 4026 ) 眼用劑, 2016, pp. 209-210.
2. The Japanese Pharmacopoeia, 17<sup>th</sup> Ed., General Rules for Preparations, 6. Preparations for Ophthalmic Application, 2015, pp. 16-17.
3. 指示藥品審查基準-眼用製劑, 衛生福利部衛授食字第 1071407769 號, 2018.
4. 眼科用藥製造(輸入)承認基準について, 藥食発第 623 号, 1986.
5. 「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, 薬生薬審発 0329 第 21 号, 2018.



6. 中華藥典第八版,鹽酸多佐胺眼用溶液, 2016, pp. 1215-1217.
7. The Japanese Pharmacopoeia, 17th Ed., Official Monographs / Dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution, 2015, pp. 831-832.
8. 中華藥典第八版, 硫酸紫菌素眼用溶液, 2016, pp. 1452.
9. The Japanese Pharmacopoeia, 17th Ed., Official Monographs / Gentamicin sulfate ophthalmic solution, 2015, pp. 983.
10. 中華藥典第八版, 硫酸鋅眼用溶液, 2016, pp. 2535.
11. The Japanese Pharmacopoeia, 17th Ed., Official Monographs / Zinc sulfate ophthalmic solution, 2015, pp. 1785-1786.
12. 後発医薬品の生物学同等性試験ガイドライン, 厚生労働省薬食審査発 0229-10, 2012.
13. 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, 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課, 2016.
14. 藥品生體可用率及生體相等性試験準則, 衛生福利部部授食字第 1031414366 號, 2015.