

## 総括研究報告書

平成 26 年度厚生科学研究費補助金特別研究事業

### 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 (H26-特別-指定-009)

研究代表者	齋島由二	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部
研究分担者	糸井素純	順天堂大学 非常勤講師
	金井 淳	順天堂大学 名誉教授
	澤 充	日本大学 名誉教授

#### 研究協力者

植田喜一	ウエダ眼科	植松美幸	国立医薬品食品衛生研究所
小野浩一	順天堂大学 順天堂東京江東 高齢者医療センター	野村祐介	国立医薬品食品衛生研究所
		福井千恵	国立医薬品食品衛生研究所
柿田哲彦	柿田眼科	戸井田瞳	国立医薬品食品衛生研究所
高橋和博	花巻中央眼科	甲斐茂美	神奈川県衛生研究所
新見伸吾	国立医薬品食品衛生研究所	松見 明	一般社団法人日本コンタクトレンズ 協会
中岡竜介	国立医薬品食品衛生研究所		
加藤玲子	国立医薬品食品衛生研究所		

#### 研究要旨

本研究では、カラーコンタクトレンズ(カラーCL)の実態を国として緊急に調査するため、18種類のカラーCLを対象とした規格適合性試験を実施したと共に、今後の審査基準等の見直しの要否を検討するための基礎資料として、眼障害の発生状況や海外の審査基準等の状況を調査した。

企業が定めた標準操作手順書に準拠した規格適合性試験(企業SOP法)では、試験に供した全ての製品が規格に適合した。一方、膨潤条件や測定装置が企業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ことから、第三者が実施した規格適合性試験の結果については、試験機関間の差を十分に考慮したうえで、慎重に取り扱う必要があると思われる。

企業SOP法と同一の条件下に実施したパラメータ測定において、2製品(No.10,15)が直径又は中心厚に異常値を呈した。外観観察においては、17倍投影観察時に2製品(No.2,10)にエッジ形状の異常が確認されたが、CCDカメラを利用した10倍観察では探知できなかった。これらの懸案事項が確認された製品については追試が必要であると思われる。

色素局在解析の結果、8製品(No.3,7,9,10,11,13,15,17)については色素が表面に露出している可能性が非常に高いと思われる科学的知見が得られた。また、No.4及びNo.6も色素の露出が疑われる結果が得られたことから、色素が露出していないことを標榜するカラーCLの製造メーカーにおいては、Z-Stack解析やTOF-SIMS解析等の試験方法を導入することの必要性を検討すべきであると思われる。

海外における審査基準に関する調査及びカラーCLによる眼障害の発生状況に関する調査においては、非常に有益な情報が得られた。これらの調査研究の詳細は該当する分担研究報告書に記載した。

#### A. 研究目的

従来、視力補正を目的としないカラーCL(おしゃれ用カラーCL)は薬事法(平

成26年11月25日より「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」(医薬品医療機器法)に改

称)の規制対象外であったが、不適切使用や品質不良(異物混入、形状不良等)に由来する不具合事例が多発したため、薬事法施行令の一部を改正する政令(平成21年2月4日)及び非視力補正用色付コンタクトレンズの薬事規制への取り込み移行処置等を経て、平成21年11月4日より視力補正用コンタクトレンズと同様に高度管理医療機器として薬事法の規制対象となった。これに伴い、おしゃれ用カラーCLの製造販売には厚生労働大臣の承認が、販売は都道府県知事の高度管理医療機器販売業の許可、販売管理者の設置が義務付けられた。そのため国内で流通しているカラーCLはソフト(ハイドロゲル)コンタクトレンズ承認基準に規定された要求事項を充足する必要性があるが、近年、独立行政法人国民生活センターが実施したカラーCLの安全性調査において、その品質が疑われる事例が報告された(カラーコンタクトレンズの安全性:平成26年5月22日公開)。

カラーCLについては、海外から個人輸入した製品に起因する不具合事例も報告されている。厚生労働省は個人輸入の危険性に関して注意喚起を行っている状況であるが、カラーCLの実態を国として緊急に調査する必要があるため、本研究において、医療機器として国内で販売されている17種類のカラーCLと個人輸入(未承認)品1種類の規格適合性評価(直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力の測定と外観観察)と色素局在解析を実施した。また、今後の審査基準等の見直しの要否を検討するための基礎資料として、眼障害の発生状況や海外の審査基準等の状況を調査した。

本項では、カラーCLの規格適合性試験

について詳述する。海外におけるコンタクトレンズの審査基準に関する調査及びカラーCLによる眼障害の発生状況に関する調査の実施方法・成果等については、該当する分担研究報告書を参照していただきたい。

## B. 研究方法

### (1)試験検体

独立行政法人国民生活センターが実施した安全性調査を参考として、表1(五十音順)に示した製品(非視力補正用色付コンタクトレンズ)を市場調達した。度数なしレンズが販売されていない製品については、度数-4.00の商品を購入した。本研究では、各製品に独立行政法人国民生活センターの報告書と異なる番号(No.1-18)を順不同で付し、データ管理を行った。なお、表1及び試験結果を含めて、レンズ番号は公開しない。

### (2)試験実施形態

#### 2-1. 事前調査

一般社団法人日本コンタクトレンズ協会の協力を得て、試験実施前に関連企業と面談し、標準作業手順書(SOP)等、試験を実施する上で必要な情報を収集した。また、本研究の目的及び実施方法等について綿密に協議し、関連企業と合意形成した。

#### 2-2. 企業SOP法による試験

薬事承認申請用データを取得した試験として、企業指定のSOPに準じた評価(企業担当者が企業指定の膨潤条件及び装置を利用して測定する試験)を行った。

当該試験を希望した企業中、国内メーカーについては、国立医薬品食品衛生研究

所（NIHS）・医療機器部職員が企業を訪問し、データの数値確認を含めて作業の一部始終を監視した。品質管理部門が海外にある企業については、Skype を利用した Web 立ち会い試験を行った。Web 立ち会い試験においては、接続状況、解像度、複数カメラの連動等を確認するため、事前に数回予備試験を行った。本試験では不正を防ぐためのプロトコルを作成し、カメラを通して実測値を確認した。解像度上、エッジ形状の確認が厳しい場合は写真の提出を別途要求した。

### 2-3. NIHS-SOP 法による試験

企業指定の条件に従って膨潤させたレンズの各種パラメータを国立医薬品食品衛生研究所が所有する装置を用いて測定する試験（NIHS-SOP 法）を企業立ち会いのもとに実施した。但し、企業指定の膨潤液がリン酸緩衝生理食塩液（PBS）の場合、当該試験は以下に示した NIHS-PBS 法として実施した。

### 2-4. NIHS-PBS 法による試験

PBS 中、 $20 \pm 0.5$  下 30 分以上膨潤させたレンズの各種パラメータを国立医薬品食品衛生研究所が所有する装置を用いて測定する試験（NIHS-PBS 法）を企業立ち会いのもとに実施した。当該試験は、独立行政法人国民生活センターの安全性調査に利用された試験条件と基本的に同等であり、全ての製品を対象として実施した。

(3) 直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力の測定と外観観察

#### 3-1. 試験方法（共通プロトコル）

検体数は 6 枚/製品とし、直径、ベース

カーブ、中心厚の順に計測した後、表面の水分を除去して頂点屈折力を測定した。各測定 of 繰り返し数は 3 回/枚を基本とし、疑義が発生した場合のみ、検体数と繰り返し数を追加した。エッジ形状及び表面凸凹は、1 回目の直径及びベースカーブ計測時に投影像を観察し、外観異常が認められた場合は光学顕微鏡及び CCD カメラ（倍率 10 倍）による観察を行った。なお、Web 立ち会い試験においては、試験の効率化を図るため、必要に応じてプロトコルを変更した。

### 3-2. 基準値及び有効数字

「コンタクトレンズ承認基準」（平成 21 年 4 月 28 日付け薬食発第 0428008 号別添）に従い、直径（基準値：表示値  $\pm 0.20\text{mm}$ ）、ベースカーブ（基準値：表示値  $\pm 0.20$ ）及び頂点屈折力（基準値：表示値  $\pm 0.25$ ）は小数点以下第二位まで、中心厚（基準値： $0.10\text{mm}$  越=表示値  $\times 0.05 \pm 0.015\text{mm}$  又は  $0.10\text{mm}$  以下=表示値  $\times 0.1 \pm 0.010\text{mm}$ ）は小数点以下第三位まで記録した。

### 3-3. 企業 SOP 法

企業が定めた SOP に準じて測定した。なお、SOP は社外秘であるため、開示しない。

### 3-4. NIHS-SOP 法及び NIHS-PBS 法

所定の条件により膨潤させたレンズの各パラメータを共通プロトコルに従って順次測定した。直径、ベースカーブ及び投影法による中心厚の測定には、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）を使用した。平面観察（直径）及び側面観察（ベース

カーブ、中心厚)時の投影倍率は、それぞれ 17 倍及び 20 倍である。測定温度は  $20 \pm 0.5$  (NIHS-PBS 法)又は企業指定の温度 (NIHS-SOP 法)とした。ゲージ法による中心厚測定には、SUS 製フラット測定子 (  $d=4.3\text{mm}$ , 平面度 $=3\mu\text{m}$ ) 及び球面アンビルステージ (  $5/8$ ) 又はフラットステージ (  $d=9\text{mm}$ ) を装備した高精度デジタル測長機 (ミットヨ社製 VL-50-B) を使用した。頂点屈折力は、クリーニングクロス (東レ社製トレシー) を用いて表面の水分を除去した後、オートレンズメータ (ニデック社製 LM-600P) を使用して測定した。光学顕微鏡及び CCD カメラ観察には、それぞれ KEYENCE 社製 BZ-9000 及び KEYENCE 社製 VH-8000C (レンズ倍率 10 倍) を使用した。

#### (4)色素局在解析

光干渉断層計 (OCT) 解析は、ポリメタアクリレート製レンズ支持台にカラーCL を乗せた後、カールツァイスメディテック社製シラス HD-OCT Model 4000 を利用して行った (倍率 50 倍)。光学顕微鏡観察は、扇状に切断したレンズを Tissue-TEC OCT コンパウンドに凍結包埋した後、Excilone 社製 Bright OTF5000 を使用して作製した切片 (厚さ  $10\mu\text{m}$ ) を風乾し、KEYENCE 社製 BZ-9000 により行った (倍率 10, 20, 40 倍)。Z-Stack 解析は、Molecular Probes 社製 FluoSphere ビーズ (  $d=1\mu\text{m}$ ,  $\text{Ex}=580\text{nm}$ ,  $\text{Em}=605\text{nm}$ ) を懸濁させた PBS にレンズを浸漬し、余分な水分を除去した後、色素局在面を下向きに 2 枚のガラスプレパラートで挟み、中心厚情報を参考として適切な応力を加えて FT-IR/KBr 錠ホルダーに固定し、KEYENCE 社製 BZ-9000 を使用して可視光及び蛍光モー

ドにより行った (倍率 40 倍, ピッチ  $0.1\mu\text{m}$ , 焦点深度  $2\mu\text{m}$ )。X 線光電子分光分析 (XPS) は自然乾燥させた検体を試料として、島津社製 ESCA3200 を利用して行った。走査型電子顕微鏡/エネルギー分散型 X 線分析 (SEM/EDX) は、金非蒸着下、Bruker 社製 QUANTAX70 EDS システムを搭載した日立ハイテクノロジー社製 TM3030 Plus Miniscope により行った (観察倍率 50 倍)。飛行時間型二次イオン質量分析 (TOF-SIMS) の測定は東レリサーチセンターに委託した。TOF-SIMS 解析は Positive ion mode における Ti 及び Fe 観測を基本とし (測定装置: ION-TOF 社製 TOF.SIMS 5, 一次イオン:  $\text{Bi}_3^{2+}$ , 測定領域: 2 箇所, 測定範囲:  $500\mu\text{m}$ /箇所) 金属色素を含有しない製品については、Positive 及び Negative ion mode での測定を実施した。

#### (5)倫理面への配慮

本研究は、国立医薬品食品衛生研究所利益相反 (COI) 委員会の承認を受けて実施した。その他、COI 管理を徹底するため、研究分担・協力者として参画した眼科医師からは、日本眼科学会/役員・各種委員会委員長の利益相反申告書の提出を別途依頼した。立ち会い試験を実施した企業には研究協力謝金を支給した。なお、カラーCL による眼障害の発生状況に関する調査は疫学研究に該当するため、国立医薬品食品衛生研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した (平成 26 年 11 月 27 日付け衛研発第 850 号: 申請番号 250)。

## C. 研究結果

### (1)企業 SOP 法による試験結果

企業内立ち会い試験は、10 種類の製品

を対象として実施した（国内：No.4,5,9,14,15, 海外：No.1,6,10,13,16）。

表示値と実測値の差異（表示値=0）を図 1 に示した。中心厚については、基準値が製品毎に異なるため、上限を 100%、下限を-100%として表示した。企業が定めた SOP に準拠した測定では、直径、ベースカーブ、頂点屈折力及び中心厚ともに基準値を逸脱する製品は認められなかった。また、外観観察においても異常は確認されなかった。

## (2)NIHS-SOP 法による試験結果

企業指定の条件下（PBS を除く）に膨潤させたレンズの国立医薬品食品衛生研究所内立ち会い試験は、8 種類の製品を対象として実施した（No. 1,5,6,12,13,14,15,16）。

### 2-1. 直径及びベースカーブ

No.5,12,14,15 については、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法において使用する装置が同一であるため、企業 SOP 法を再現した試験となる。No.6 は企業 SOP 法と NIHS-SOP 法において使用する装置の測定原理が同じであるため、両法は同等の関係にある。No.1,13,16 については、使用する装置の仕様又は測定原理がそれぞれ異なるため、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法の間に関係がない。

直径及びベースカーブの測定結果を図 2 に示した。企業 SOP 法と同一又は同等の条件で評価した製品（同一：No.5,12,14,15, 同等：No.6）は直径及びベースカーブともに規格に適合した。企業 SOP 法と関係がない条件により測定した製品中、No.16 は両パラメータともに規格に適合したが、No.1 については 6 検体のうち 5

検体（5/6 検体）が直径の基準値を僅かに逸脱した。また、No.13 については、3/6 検体が直径の基準値を僅かに越えると共に、全ての検体（6/6）がベースカーブの基準値を大きく逸脱していた。

### 2-2. 頂点屈折力

頂点屈折力をニデック社製 LM-600P により測定している企業は存在しないため、NIHS-SOP 法による頂点屈折力の測定は企業 SOP 法と比較して基本条件が異なる。しかし、両法における使用装置の測定原理を考慮した場合、6 種類の製品（No.5,6,12,13,14,15）については、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法が同等の関係となる。また、No.1 及び No.16 については、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法において使用する装置の測定原理が完全に異なるため、両法の間に関係はないが、図 2 に示したとおり、頂点屈折力は使用装置の種類・測定原理の違いを問わず、試験に供した全ての製品が規格に適合した。

### 2-3. 中心厚

投影法による中心厚測定において、No.5 及び No.15 は企業 SOP 法と NIHS-SOP 法が同一の関係にある。一方、その他の製品（No.1,6,12,13,14,16）については、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法の間に関係がない。

ゲージ法による中心厚測定の場合、3 種類の製品（No.12,13,14）については、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法が同等の関係にあるが、その他の製品（No.1,5,6,15,16）については、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法の間に関係がない。

中心厚の測定結果を図 3 に示した。投影法の場合、企業 SOP 法と同一の条件に

より測定した No.5 は全ての検体が規格に適合したが、No.15 は全検体が基準値を大きく逸脱していた。企業 SOP 法と相関性がない条件により測定した製品中、No.1, 6,12,16 は全て規格に適合したが、No.13 及び No.14 は、それぞれ 5/6 検体が基準値を上回った。

ゲージ法の場合（図 3）企業 SOP 法と同等の条件により測定した No.12,13,14 は全ての検体が規格に適合した。企業 SOP 法と相関性がない条件により測定した製品中、No.1,5,6,16 は全て規格に適合したが、No.15 は全検体が基準値を大きく越えていた。

### (3) NIHS-PBS 法による試験結果

PBS 中、 $20 \pm 0.5$  /30 分以上に膨潤させたレンズの国立医薬品食品衛生研究所内立ち会い試験は全ての製品を対象として実施した。中心厚の測定法は異なるが、当該試験は基本的に独立行政法人国民生活センターが実施した安全性調査の再現実験に相当する。

#### 3-1. 直径及びベースカーブ

企業 SOP 法と比較して、No.2,3,7,8,9, 10,11,17 は同一、No.4 は同等の関係にある。一方、No.1,5,6,12,13,14,15,16 については、企業 SOP 法と NIHS-PBS 法の間に関係がない。なお、個人輸入品である No.18 は SOP を入手できないため、両法の相関性は不明である。

直径の測定結果を図 4 に示した。多くの製品は全検体ともに規格に適合したが、企業 SOP 法と同一の条件により測定した No.10 は 4/14 検体が基準値を下回っていた。また、企業 SOP 法と相関性のない条件により測定した No.16 は 4/6 検体が基

準値を僅かに下回り、No.13 は全検体が基準値から大きく逸脱していた。

ベースカーブの測定結果を図 4 に示した。直径と同様、多くの製品は全検体ともに規格に適合したが、企業 SOP 法と相関性のない条件により測定した No.12 は 5/6 検体、No.13 は全検体が基準値を逸脱していた。

個人輸入品である No.18 はコンタクトレンズ承認基準による規制の対象外であるが、同基準に定められている許容値を参考として判定した場合、1/6 検体が規格不適合であった。

#### 3-2. 頂点屈折力

No.2,3,4,7,8,9,10,11,17 の測定条件は企業 SOP 法と同等の関係にあるが、No.1, 5,6,12,13,14,15,16 については、企業 SOP 法と NIHS-PBS 法の間に関係がない。なお、個人輸入品である No.18 は SOP を入手できないため、両法の相関性は不明である。

図 4 に示したとおり、No.1-17 の頂点屈折力は使用装置の種類・測定原理の違いを問わず、全て規格に適合した。個人輸入品である No.18 の頂点屈折力もコンタクトレンズ承認基準が定める許容値内であった。

#### 3-3. 中心厚

投影法による中心厚測定において、No.3,7,11 は企業 SOP 法と NIHS-PBS 法が同一の関係にある。No.4 の測定条件は企業 SOP 法と同等の関係にあるが、その他の製品（No.1,2,5,6,8,9,10,12,13,14,15, 16,17）については、企業 SOP 法と NIHS-PBS 法の間に関係がない。一方、ゲージ法の場合、No.8 及び No.17 の測定条件は企

業 SOP 法と同一であり、No.2,9,10 の測定条件は企業 SOP 法と同等の関係にある。その他の製品 (No.1,3,4,5,6,7,11,12,13,14,15,16) については、企業 SOP 法と NIHS-PBS 法の間に関係がない。なお、個人輸入品である No.18 は SOP を入手できないため、両法の相関性は不明である。

図 5 に示したように、投影法及びゲージ法ともに多くの製品が規格に適合したが、企業 SOP 法と同等の条件で測定した No.4 (投影法) は 1/6 検体、No.10 (ゲージ法) は 2/14 検体が基準値を僅かに上回った。投影法の場合、企業 SOP 法と相関性のない条件により測定した製品中、No.12 は 5/6 検体、No.14 は 2/6 検体が基準値を僅かに上回り、No.10 及び No.15 は全ての検体が基準値から大きく逸脱していた。No.15 については、ゲージ法の測定結果も基準値を大きく上回った。

No.18 はパッケージ又はブリスタに中心厚情報が記載されていなかったため、図 5 にデータをプロットしていないが、投影法とゲージ法により測定した中心厚は、それぞれ平均 0.162mm (0.150~0.170mm) 及び 0.149mm (0.142~0.158mm) であった。

#### (4)NIHS 法による外観観察結果

JCF を利用した側面観察 (20 倍投影) の結果、全製品ともに表面凸凹は観測されなかった。一方、平面観察 (17 倍投影) 時、No.2 及び No.10 は幾つかの検体のエッジ部分に僅かな異常が確認された (No.2 : 5/12 検体, No.10 : 1/14 検体)。図 6 に示したとおり、光学顕微鏡観察の結果、これらの異常は離型時の切断不良に伴うバリの残存であることが確認されたが、CCD カメラを利用した 10 倍観察で

は確認できない程度の小さな異常であった。

#### (5)色素局在解析結果

##### 5-1.色素局在面の判定

後述する表面元素解析を行うにあたり、色素が角膜側とまぶた側のどちらに存在するか特定する必要があるため、光学顕微鏡観察、OCT 解析及び Z-Stack 解析により色素局在面を同定した。表 1 に示したとおり、色素局在面の判定は、いずれの方法でも可能であり、独立行政法人国民生活センターの安全性調査報告と一致する成績が得られた。

##### 5-2.OCT 観察結果

OCT 解析の結果、レンズ内における色素分布は、グループ )色素がレンズ内に包埋されている製品 (No.1,16)、グループ )色素がまぶた側又は角膜側の表面付近に見かけ上均一に分布している製品 (まぶた側 : No.4,6,9,10,13,17, 角膜側 : No.2, 3,5,7,11,12,14,15)、グループ )色素がレンズ内に螺旋状に存在する製品 (No.8 : 角膜側, No.18 : 角膜側) の 3 群に分類された (図 7)。

##### 5-3.光学顕微鏡観察結果

光学顕微鏡観察の結果、レンズ内における色素分布は、グループ )色素が観測視野の全て又は一部でレンズ内に包埋されている製品 (No.1,2,12,16)、グループ )色素がまぶた側又は角膜側の表面付近に存在している製品 (まぶた側 : No.17, 角膜側 : No.2,5,11,12)、グループ )色素がまぶた側又は角膜側の表面付近に存在し、観測視野の一部で表面より外側に凸状に観察される製品 (まぶた側 : No.4,6,

9, 10, 13, 角膜側 : No. 3, 7, 8, 14, 15, 18) グループ )色素が観測視野の一部でレンズ内に螺旋状に存在する製品 (角膜側 : No. 2, 5, 8, 12, 18) の 4 群に分類された (図 8)。上記のとおり、観測視野に応じて、No. 2 及び No. 12 は 3 種類 (グループ , , ) No. 5 には 2 種類 (グループ , ) の形態が観察された。

#### 5-4. Z-Stack 解析

Z-Stack 解析の結果、レンズ内における色素分布は、グループ )色素がレンズ内に包埋されている製品 (No. 1, 16, 18) グループ )色素がまぶた側又は角膜側の表面付近に分布している製品 (まぶた側 : No. 4, 6, 9, 10, 17, 角膜側 : No. 2, 3, 5, 7, 12, 14, 15) グループ )色素がまぶた側又は角膜側の表面より外側に存在すると思われる製品 (まぶた側 : No. 13, 角膜側 : No. 11) の 3 群に分類された (図 9)。なお、No. 18 はグループ に分類されたが、光学顕微鏡観察及び OCT 解析において確認された螺旋状部分を測定した結果に由来すると思われる。

Z-Stack 解析により測定した各製品のレンズ表面からの色素局在深度を表 2 に示した。Z-Stack 解析に使用した 40 倍対物レンズのカタログ上の焦点深度は  $2\mu\text{m}$  である。Z (縦) 方向の測定ピッチは  $0.1\mu\text{m}$  であるため、理論上、レンズ表面に存在する蛍光ビーズと色素の焦点が合う位置の相違が画像として 20 枚以内であれば、両者は同一の深度に存在すると判定される。しかしながら、実際の焦点深度はカタログスペックを上回り、蛍光ビーズと色素の焦点が合う位置が画像として 15 枚相違すれば、両者は異なる深度に存在すると判定できる成績が得られた。

#### 5-5. XPS 解析結果

典型的な XPS 解析結果を図 10 に示した。XPS 解析により検出された主要ピークは  $O(1s)$  及び  $C(1s)$  であり、その他、 $C(KLL-1)$ 、 $O(KLL-1)$ 、 $N(1s)$  及び  $Si(2s, 2p)$  等の微小ピークが観測された。各ピークの検出強度比は製品毎に異なるが、基本的なスペクトルパターンは全製品ともに共通であり、Ti 及び Fe に由来するピークは観測されなかった。また、金属色素を含有する製品の表面をエタノールを浸漬させた白色綿棒を用いて軽く擦り、綿棒に色素成分が付着するまでポリマー層を溶解させたレンズの XPS 解析においても、Ti 及び Fe のシグナルは観測されなかった (図 11)。

#### 5-6. SEM/EDX 解析結果

酸化チタン又は酸化鉄を含有する製品の典型的な SEM/EDX 解析結果を図 12 (陽性例) 及び図 13 (陰性例) に示した。陽性例では金属色素がレンズ表面下比較的浅い深度 ( $1\mu\text{m}$  以内) に存在すると思われる、金非蒸着下における SEM 解析において、金属色素に由来する明瞭な反射像が観察された (図 12)。また、EDX 解析スペクトルにおいて、Ti 及び Fe のピークが検出されたと共に、SEM 解析において観察された金属色素の反射像と一致するマッピング画像が得られた (図 12)。一方、陰性例は金属色素がレンズ表面下比較的深い位置 ( $1\mu\text{m}$  以上) に存在すると考えられ、SEM 画像において反射像が観察されないと共に、EDX 解析においても、Ti 及び Fe のピークとマッピング画像は陰性となることが確認された (図 13)。

各製品の SEM/EDX 解析により検出された原子の一覧を表 3 に示した。光学顕微

鏡観察、OCT 解析及び Z-Stack 解析により明瞭なサンドイッチ構造が確認された No.1 及び No.16 以外の製品は金属色素に由来する反射像が観察された。酸化チタン及び酸化鉄のほか、塩素を含む色素 (Reactive Blue 4 等) やイミノ基等を有する色素 (Pigment Yellow 139 等) の塩化物体に由来すると思われる塩素のピークが検出された。スルホン基を有する色素 (赤色 201 号, 青色 205 号等) が配合された製品も存在するが、硫黄は検出されなかった。

#### 5-7. TOF-SIMS 解析結果

酸化チタン又は酸化鉄を含有する製品の典型的な TOF-SIMS 解析結果を図 14 (陽性例) 及び図 15 (陰性例) に示した。陽性例では金属色素がレンズ表面下極めて浅い部分 (3nm 以内) に存在すると考えられ、スペクトル解析において Ti 及び Fe のピークが検出された共に、明瞭なマッピング画像が観測された (図 14)。一方、陰性例は金属色素がレンズ表面下 3nm より深い位置に存在すると考えられ、2つの観測領域ともに Ti 及び Fe のピークが検出されないことが確認された (図 15)。

各製品の TOF-SIMS 解析において検出された色素成分の一覧を表 4 に示した。2つの観測領域において、マススペクトル及びマッピング画像ともに明瞭な色素成分が検出された製品については、当該色素がレンズ表面下 3nm 以内に存在するものと判定した (No.3,7,9,10,11,13,15,17)。

No.6 については、2つの観測領域ともに微量の Fe シグナル (Positive ion mode) のほか、色素由来と思われるスルホン酸シグナル (Negative ion mode) がマススペクトル及びマッピング解析により検出

された。No.4 については、2つの観測領域に共通して微量の Fe ピークが検出され、片方の観測領域に Pigment Blue 15 とされるシグナルが検出された。これら 2種類の製品については、色素分布が光学顕微鏡観察において観察される着色部分の分布と一致していないため、判定が難しいが、色素がレンズ表面下 3nm 以内に存在する可能性を否定できなかった。

No.2 については、一方の観測領域のマススペクトルに極微量の Fe ピークが検出されたが、両領域のマッピング画像において明瞭な分布パターンが観察されなかったことから、陰性と判定した。その他の製品の TOF-SIMS 解析結果は全て陰性であった (No.1,5,8,12,14,16)。

#### D. 考 察

本研究では、カラーCL の実態を国として緊急に調査する必要があるため、医療機器として国内で販売されているカラーCL の規格適合性試験を実施した。本研究は、適用する試験法の妥当性及び各試験において得られた成績を科学的根拠に基づいて評価することを主な目的としており、カラーCL の各種パラメータ (直径、ベースカーブ、外観形状) 及び色素の露出等と生物学的安全性 (有害事象の発生等) との相関性を評価したものではない。

#### (1) 直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力

頂点屈折力は、膨潤条件及び測定装置の相違により大きな影響を受けず、本研究で実施した 3種類の測定法ともに全製品が適合した。一方、直径、ベースカーブ及び中心厚については、企業 SOP 法と同等又は相関がない測定法において、基

準値を逸脱する製品が散見された。これらの知見は、企業 SOP 法と異なる条件下に取得された測定結果をもって、薬事的な判断を行うことが難しいことを明瞭に示している。

企業 SOP 法に準拠して試験を実施した製品は例外なく基準値に適合していた。膨潤条件及び測定装置が企業 SOP 法と同一のパラメータ試験については、理論上、企業 SOP 法と同じ結果が得られるはずである。事実、多くの製品は基準値に適合したが、直径又は中心厚測定において、基準値を逸脱する製品が存在した (No.10: 直径 4/14, No.15: 中心厚 6/6)。No.10 については、ロット数や検体数を増やした試験を実施することにより、確率的に解決される可能性があると思われる。No.15 の中心厚は、企業 SOP 法と NIHS-SOP 法 (企業 SOP 法と同一条件) の間で 2-3 倍異なっていた。この相違の度合いは、レンズ膨潤度の違いに由来する膜厚変動値の上限を超えているため、その原因や解決法を理論的に考察することが非常に難しい。少なくとも、これら 2 種類の製品については追試が必要である。

## (2) 外観観察

日常的に実施されているソフトコンタクトレンズの外観観察において、微小な異常が検出されることは稀ではない。本研究において、No.2 及び No.10 の幾つかの検体にバリの残存が確認されたが、10 倍拡大では観察されない微小な外観異常であるため、薬事的な問題はないと考えられる。

## (3) 色素局在解析

### 3-1. 基本的考え方

現行のカラーCLの製造工程は、(1)ポリマー層形成 色素印刷 モノマー充填重合、(2)モノマー充填 色素印刷 モノマー充填 重合、(3)色素印刷 重合 モノマー充填 重合、(4)色素印刷 モノマー充填 重合の4つの手順に大別される。(1)の工程により製造されたカラーCLは基本的に典型的なサンドイッチ構造を有するが、OCT解析、Z-Stack解析及び光学顕微鏡観察において、明瞭なサンドイッチ構造が確認できない製品が存在した。この原因は不明であるが、恐らく、形成するポリマー層の厚さや不均一性等に由来するものと考えられる。理論的には、(2)の手順により製造された製品もサンドイッチ構造を呈すると思われるが、本研究において実施した形態観察において、明瞭なサンドイッチ構造は確認されていない。一方、(3)又は(4)の工程により製造された場合、サンドイッチ構造が形成されず、色素成分はレンズの表面付近に局在する。

光学顕微鏡観察及び Z-Stack 解析において、レンズ表面付近又は外側に向けて凸型に色素が局在する製品が確認されたが、色素成分はモノマーと混合されて印刷されるため、当該色素上にポリマー被膜が存在する可能性がある。理論的に考えられる最も薄い被膜はポリマー分子一層から成る nm オーダーの単分子膜であり、カラーCLに含有される色素成分がレンズ表面に露出していることを証明するためには、当該単分子膜の存在を科学的根拠に基づいて否定する必要がある。

本研究において使用した各種解析法の特徴を表5に示した。OCT解析は、レンズ内の色素分布を非破壊下で容易に観察できる手法である。常用される光学顕微鏡

観察でも色素の分布状態を確認できるが、両測定法の解像度を考慮した場合、適当な染料を用いてポリマー層を着色した解析においても、nm オーダーの単分子膜を検出することは不可能である。Z-Stack 解析も非破壊下に色素の存在深度を容易に測定できる便利な手法であるが、解像度に劣るため、単分子膜の存在を否定できない。常用される形態観察手法の一つである SEM 解析では、測定原理上、試料を乾燥させる必要がある。この場合、乾燥に伴い試料の形態が変化する可能性があり、nm オーダーの単分子膜を探知することは難しいと思われる。

これらの理由から、カラーCL に配合された色素成分がレンズ表面に露出していることを証明するためには、元素解析が必須となる。常用される XPS 解析は測定深度が数～10nm 程度であり、単分子膜の存在を否定し得る手法である。しかし、本研究において実施した XPS 解析における各元素の検出下限は 0.1%～数%オーダーであり、カラーCL に含まれる色素成分（数十 $\mu\text{g}$ /レンズ）を検出するためには感度的に不十分である。SEM/EDX 解析における Ti 及び Fe の検出下限は ppm オーダーであり、感度的な問題はない。しかし、SEM/EDX 解析は、 $\mu\text{m}$  オーダーの測定深度を有しているため、nm オーダーの単分子膜の存在を否定できない。一方、1-3nm の測定深度及び数 ppb～数百 ppt の検出感度を有する TOF-SIMS 解析は、XPS 解析及び SEM/EDX 解析の欠点を補填できる測定法であり、現在の技術レベルにおいて、色素の露出状況を科学的に判定する最も優れた手法であると思われる。

一方、OCT 解析、Z-Stack 解析及び光学顕微鏡観察等により、明瞭なサンドイッ

チ構造が観察された製品（No.1,16）については、形態観察結果をもって、色素成分がレンズ内に包埋されていると判断して良いと思われる。事実、これらの製品は表面元素解析においても色素成分が検出されない。

### 3-2. 表面元素解析結果の相関性

XPS 解析及び TOF-SIMS 解析の測定深度はいずれも nm オーダーであるが、両解析法において得られる結果は大きく相違していた。これは、TOF-SIMS 解析の検出感度が XPS 解析の感度を大きく上回ることに由来する現象であり、金属色素を含む製品のポリマー表面をエタノールにより溶解し、色素成分を露出させたレンズの XPS 解析において、Ti 又は Fe シグナルが全く検出されなかったことから明らかである。一方、TOF-SIMS 解析では、色素成分が検出されなかった製品が存在したが、SEM/EDX 解析においては No.1 及び No.16 以外の全ての製品から色素成分が検出された。これは、両者の測定深度の相違に基づく現象であり、SEM/EDX 解析と比較して、TOF-SIMS 解析では、より浅い部分に限局した元素解析が可能であることが判明した。その他、No.7 の TOF-SIMS 解析では微量の Fe シグナルが観測されたが、SEM/EDX 解析では非検出である等、両解析法間には感度に基づく相違も見られる。

測定原理から考えて、TOF-SIMS 解析において色素成分が検出された製品は、レンズ表面に色素が露出している可能性が非常に高い。一方、TOF-SIMS 解析において色素成分が検出されなかった製品においても観測領域を拡大することにより、色素成分が検出される可能性がある。形

態観察において、明瞭なサンドイッチ構造が確認された No.1 及び No.16 以外の製品については、色素が表面に露出している可能性を否定できないため、色素が露出していないことを標榜するカラーCLの製造メーカーにおいては、Z-Stack 解析や TOF-SIMS 解析等の試験方法を導入することの必要性を検討すべきであると思われる。

## E . 結 論

### (1)直径、ベースカーブ、中心厚、頂点屈折力及び外観観察

薬事承認申請用データを取得した企業 SOP 法に準拠した試験を実施することが最適である。膨潤条件や使用装置が企業 SOP 法と異なる測定では、基準値を逸脱する成績が得られる場合があることが本研究において明瞭に確認されたことから、第三者が実施した規格適合性試験の結果については、試験機関間の差を十分に考慮したうえで、慎重に取り扱う必要がある。

### (2)色素局在解析

カラーCL 内の色素分布は非破壊試験である OCT 解析及び Z-Stack 解析により容易に確認できることが明らかになった。特に、Z-Stack 解析は色素の存在深度を数値化できる利点があった。また、色素の露出状況を科学的根拠に基づいて判定する手法としては TOF-SIMS 解析が最適であり、測定原理及びその他の表面元素解析法により得られた結果との相関性から判断しても、その有用性は明らかであった。

明瞭なサンドイッチ構造を有する製品を除き、従来法による解析では色素の露出状況を正確に判定できない。そのため、

色素が露出していないことを標榜するカラーCLの製造メーカーにおいては、Z-Stack 解析や TOF-SIMS 解析等の試験方法を導入することの必要性を検討すべきと思われる。

F . 健康危険情報：特になし

G . 研究発表等：特になし