[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
 17(6) 461-466 (1991)

点眼剤の二次汚染†¹

山岡桂子†^{2a}, 佐々木真理子†^{2a}, 松井正輝†^{2a}, 沖永公江†^{2b}, 土屋勝躬†^{3c},
 吉田和夫†⁴, 米田剛治†⁴, 峯本正彦†⁴, 植村 攻†⁴
 帝京大学医学部附属病院薬剤部†^{2a}・同眼科†^{2b}
 城西大学薬学部†³
 参天製薬株式会社品質管理部†⁴

Secondary Contamination of Eyedrops†¹

KEIKO YAMAOKA†^{2a}, MARIKO SASAKI†^{2a}, MASATERU MATSUI†^{2a},
 KIMIE OKINAGA†^{2b}, KATSUMI TSUTIYA†³, KAZUO YOSIDA†⁴,
 TAKEHARU YONEDA†⁴, MASAHICO MINEMOTO†⁴, OSAMU UEMURA†⁴
 Department of Pharmacy†^{2a}, Department of Ophthalmology†^{2b}, Teikyo University Hospital
 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University†³
 Quality Control Department, Santen Pharmaceutical Co., LTD.†⁴

(Received July 16, 1991)

We studied secondary contamination of eyedrops at our university hospital and Okinaga Ophthalmic Hospital. We found that 14 (2.77%) of 506 eyedrops containing 31 kinds of ophthalmic solutions recovered from outpatients (203), were contaminated. We did not find relationship between secondary contamination and a kind of antiseptic on eyedrops.

Keywords—eyedrop; preservatives effectiveness; antiseptic; secondary contamination; p-hydroxybenzoate ester; benzalkonium chloride

緒 言

点眼剤には注射剤に配合されていない防腐剤が配合されている。これは点眼剤が multi dose type であるため、点眼瓶のノズル部を指先、睫毛、眼瞼、結膜等に触れたりするなどの汚染後の微生物の増殖を抑えることが目的である¹⁾。そこで、当院および関連病院である沖永眼科の外来通

院患者使用後の点眼液について二次汚染度を調査し、点眼液の防腐効果の差と汚染度の関連を検討すると共に、防腐効果におよぼす事項についても検討した。

二次汚染調査

1. 対象および方法

帝京大学医学部附属病院眼科および沖永眼科において外来通院患者に処方した(1991年3月)点眼剤を対象とし、再来院時に使用中または使用後の容器を回収した。この残液について日本薬局方無菌試験直接法を行い、菌の発生を認めたものについては菌の純培養および同定を行った。

1) 回収点眼剤

†¹ 本報は、日本薬学会第110年会(1990年)で発表。
 †^{2a, b} 東京都板橋区加賀2-11-1; 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, 173 Japan
 †³ 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai Sakado, Saitama, 350-02 Japan
 †⁴ 大阪市東淀川区下新庄3-9-19; 3-9-19, Shimosinjo, Higashi Yodogawa-ku, Osaka, 533 Japan

表 1. 回収点眼剤及び汚染状況

点眼剤	検体数	菌検出数	点眼剤	検体数	菌検出数
AZ	11	0	チモール	12	0
FAD	16	0	トブラシン	3	0
インター	45	3	ニフラソ	3	0
エピスタ	1	0	ノイチオン	90	0
オドメール	56	0	ノフロ	9	0
オルガドロン	1	1	ビルフルシン	3	0
カタリンK	24	3	フデビタ	5	1
コリマイC	11	0	フルメトロン	26	5
コンドロ	20	0	ベストロン	8	0
サルベリン	5	0	ベントス	1	0
サンコバ	27	0	ミクラソ	18	0
サンデマイソ	1	0	ミドリソP	1	0
サンピロ	27	0	ムコソーム	3	0
セオグリン	1	0	ラクリミン	6	1
タチオン	21	0	リソデロンA	7	0
タリビッド	35	0	院内調剤	9	0
合計	506	14 (2.77%)			

表 2. 対象患者年齢分布

年齢	男性	女性
0～10	1	0
10～20	2	1
20～30	1	4
30～40	2	3
40～50	2	7
50～60	7	17
60～70	11	48
70～80	25	44
80～90	11	10
90～	0	1
不明	1	5
合計	63	140

市販点眼剤 31 種 497 剤, 院内調剤 点眼剤 2 種 (ビタミンA, C) 9 剤 (表 1)

2) 対象患者

7 歳から90歳代の計 203 名 (表 2)

3) 無菌試験法

回収点眼剤の中で残液が1ml以上あるものについてはそのまま, また, 残液がほとんど無いものについては滅菌生理食塩水 (大塚製薬) を無菌的に充填し, 試料液とした. 試験法は日本薬局方無菌試験直接法に準じて行った. 培地はブドウ糖ペ

プトン培地 (日水製薬) で行った.

4) 検出菌の同定

無菌試験で菌陽性と判定されたものについて 5 %脱繊維血液含有 SCD 寒天培地にて分離培養を行い, ATB システム (api) により同定を行った.

2. 結果

506剤中2.77%の14剤から菌が検出され(表1), そのうち防腐剤として塩化ベンザルコニウム配合点眼剤では 352 剤中 9 剤2.6%, パラオキシン安息香酸エステル類配合点眼剤では101剤中 4 剤4.0%, クロロブタノール配合点眼剤31剤中 0 の菌陽性率となり, 防腐剤の種類による差は認められなかった (表3). また, 剤型別菌陽性率では水性点眼剤273剤中 6 剤2.2%, 懸濁性点眼剤82剤中 5 剤6.1%, 用時溶解型点眼剤 151 剤中 3 剤2.0% となり剤型による差も認められなかった (表4).

菌陽性が認められた点眼剤からの検出菌は表5に示した.

二次汚染に及ぼす事項

1. 防腐剤の種類による防腐効果

点眼剤には防腐剤が配合されているが, 配合禁忌などの理由から配合されている種類は様々であ

表 3. 防腐剤種類別菌検出率

配合防腐剤	検査数	菌検出数	菌検出率
塩化ベンザルコニウム	352	9	2.6%
パラオキシ安息香酸エステル	101	4	4.0%
クロロブタノール	31	0	0
不明	22	1	4.5%

表 4. 剤型別菌検出率

剤 型	検体数	菌陽性数	菌陽性率
水性点眼剤	273	6	2.2%
懸濁性点眼剤	82	5	6.1%
用時溶解型点眼剤	151	3	2.0%

表 5. 検 出 菌

点眼剤	菌名
フルメトロン	Staphylococcus epidermidis
フルメトロン	Proteus mirabilis
フルメトロン	Pseudomonas fluorescens
フルメトロン	Pseudomonas putida
	Xanthomonas maltophilia
フルメトロン	Pseudomonas fluorescens
インタール	Proteus mirabilis
インタール	Pseudomonas chlororaphis
インタール	Serratia liquefaciens
ラクリミン	Nocardia sp.
カタリンク	Bucillus sp.
カタリンク	Flavobacterium sp.
カタリンク	グラム陽性桿菌
フラビタン	Bacillus sp.
オルガドロン	グラム陽性桿菌

る。そこで、防腐剤の種類による防腐効果を検討した。

1) 試験方法

市販点眼剤の大部分で使用されている塩化ベンザルコニウムおよびパラオキシ安息香酸エステル類の2種類を各々滅菌生理食塩水に点眼剤に配合されている汎用濃度²⁾を溶解し試料液とした。

防腐効果試験は USP の5種類の指標菌を用いて3, 6, 24時間後にそれぞれ菌数を測定し、菌減少率を算出した。希釈、試験方法等は USP の

Preservatives effectiveness に準じて行った。

2) 結果

Escherichia coli をはじめとする USP で規定されている5種類の菌に対する菌減少率からみた防腐効果はすべての時点とも塩化ベンザルコニウムの方が強かった(表6)。

2. 温度による防腐効果

患者が点眼剤を保管する条件は様々であり保管温度が低いと防腐効果が弱まるものと推測される³⁾。そこで、保存温度の差による防腐効果を検討した。

1) 試験方法および条件

防腐効果試験は USP の P.E. 試験に準じ5種類の指標菌を用いて、菌を接種した薬液を5, 20, 25, 30度の4点で保存し、24時間後の菌減少率で判定した。

2) 結果

今回行った汎用濃度での防腐効果は防腐剤の種類によらず保存温度が低くなるにつれて弱くなる傾向を示した。特にこの傾向はパラオキシ安息香酸エステル類の5度保存の指標菌の中の *C. albicans* で減少率が25.5%と低くなっているように塩化ベンザルコニウムより顕著な結果となった(表7)。

3. 製品の防腐効果試験

無菌試験で菌陽性を認めた患者の投薬状況を調

表 6. 防腐剤別防腐効果試験

	塩化ベンザルコニウム (0.005%)			パラオキシ安息香酸エステル (MP:0.0026%, PP:0.0014%)		
	3hrs	6hrs	24hrs	3hrs	6hrs	24hrs
Escherichia coli ATCC No. 8739	100.0	100.0	100.0	64.9	76.8	99.4
Staphylococcus aureus ATCC No. 6538	100.0	100.0	100.0	62.6	51.6	93.8
Pseudomonas aeruginosa ATCC No. 9027	100.0	100.0	100.0	71.7	90.4	99.9
Candida albicans ATCC No. 10231	100.0	100.0	100.0	15.9	37.6	100.0
Aspergillus niger ATCC No. 16404	88.1	99.8	99.9	74.8	81.6	85.4

表中の数字は菌減少率(%)を示す
菌減少率は3回の平均値を示す

表 7. 防腐効果に及ぼす温度の影響

	塩化ベンザルコニウム (0.005%)				パラオキシ安息香酸エステル (MP:0.026%, PP:0.014%)			
	5 °	20 °	25 °	30 °	5 °	20 °	25 °	30 °
E. coli	100.0	100.0	100.0	100.0	46.9	69.7	99.4	99.6
S. aureus	100.0	100.0	100.0	100.0	60.8	74.8	93.8	99.6
P. aeruginosa	100.0	100.0	100.0	100.0	71.9	96.1	99.9	100.0
C. albicans	100.0	100.0	100.0	100.0	25.5	42.0	100.0	100.0
A. niger	98.3	99.9	100.0	100.0	84.3	85.4	86.2	93.7

表中の数字は菌減少率(%)を示す
菌減少率は3回の平均値を示す

べたところ、同一患者への投薬でも二次汚染の認められた点眼剤と認められない点眼剤があった。抗生物質や合成抗菌剤ではその抗菌スペクトルから考えられるが、抗炎症剤やビタミン剤、また、同一薬物の製剤でも二次汚染が認められない点眼剤もあることから点眼方法、取扱いの違いだけでは説明がつかない。このことから、点眼剤の防腐効果に差があるものと推測し、3例以上の菌陽性

を認めた点眼剤の防腐効果を検討した。

1) 試験方法

防腐効果試験は USP に準じて行い、3, 6, 24時間後に菌数を測定し、菌減少率を算出した。

2) 検体

フルメトロン® (参天)

インターール® (藤沢)

カタリンK® (千寿)

表 8. 点眼剤別防腐効果

点眼剤	指 標 菌	3hrs	6hrs	24hrs
フルメトン	<i>E. coli</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>S. aureus</i>	89.0	99.6	99.9
	<i>P. aeruginosa</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>C. albicans</i>	25.9	38.1	99.9
	<i>A. niger</i>	10.2	54.1	57.1
インタル	<i>E. coli</i>	98.0	98.6	99.6
	<i>S. aureus</i>	76.4	99.9	99.8
	<i>P. aeruginosa</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>C. albicans</i>	20.1	21.9	99.4
	<i>A. niger</i>	66.1	87.5	99.8
カタリク	<i>E. coli</i>	28.3	30.5	49.6
	<i>S. aureus</i>	43.3	51.7	42.5
	<i>P. aeruginosa</i>	80.7	99.9	100.0
	<i>C. albicans</i>	23.2	33.4	40.1
	<i>A. niger</i>	30.3	37.8	96.1
サンコバ	<i>E. coli</i>	92.4	93.6	99.4
	<i>S. aureus</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>P. aeruginosa</i>	98.5	98.8	99.1
	<i>C. albicans</i>	75.2	90.1	100.0
	<i>A. niger</i>	96.7	99.1	99.9
オドメール	<i>E. coli</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>S. aureus</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>P. aeruginosa</i>	100.0	100.0	100.0
	<i>C. albicans</i>	97.4	100.0	100.0
	<i>A. niger</i>	75.1	99.0	100.0

表中の数字は菌減少率(%)を示す
菌減少率は3回の平均値を示す

サンコバ® (参天)

オドメール® (千寿)

3) 結果

E. coli, *S. aureus* の細菌類に対する防腐効果がカタリク® で弱かった以外は、他の製剤では十分な防腐効果が認められた。

また、*C. albicans*, *A. niger* の真菌類に対する防腐効果はサンコバ®, オドメール® が強くフルメトン® が57.1と弱い結果となった(表8)。

考 察

今回著者らが行った点眼液の二次汚染調査では503剤中14剤2.78%から菌が検出され、1985年の笹井の報告⁴⁾の二次汚染率12%, 1990年の大石らの報告⁵⁾の7.1%と比較すると低い検出率となっ

た。これは本調査を外来患者で実施したため、使用済み点眼剤を患者からの回収、無菌試験を行うまでに10日から15日程度要したことから薬液中の防腐剤により微生物汚染を受けても死滅したことが考えられる。検出された菌の同定を行った結果ほとんどが正常眼常在菌であり、今後は点眼剤の処方設計において USP 等の5種類の指標菌以外に眼の常在菌についても防腐効果を検討することが望ましいと考えた。

生理食塩水に汎用されている濃度の防腐剤(塩化ベンザルコニウム, パラオキシ安息香酸エステル)を溶解した液の防腐効果試験の結果、塩化ベンザルコニウムの防腐効果が強い結果となったが、回収された点眼剤をその配合されている防腐剤毎に分類し、それぞれの菌検出率を算出したが

差は認められなかった。これらのことから、それぞれの点眼剤の防腐効果に差があるものと推測できたため、フルメトロン[®]、インターール[®]、カタリンK[®]、サンコバ[®]、オドメール[®]の防腐効果試験を行ったところ、真菌類に対する防腐効果に差が認められた。特にフルメトロン[®]とオドメール[®]は共にフルオロメトロンを主薬とする懸濁性点眼剤であるが、両者の防腐効果にかなりの差が認められる。フルメトロン[®]にはフルオロメトロンの分散剤として界面活性剤のポリソルベート80が配合されているため防腐剤の塩化ベンザルコニウムが失活していることが考えられる。一方、オドメール[®]には防腐剤として塩化ベンザルコニウムの他にグルコン酸クロルヘキシジンが配合されているため、防腐効果が強いと考えられる。

防腐効果に及ぼす温度の影響を検討した結果、薬液の保存温度が低くなるに従い防腐効果は弱くなる傾向を示した。この結果は、患者の点眼剤の

保管方法がまちまちであり、冷蔵庫等に保管している場合があることを考えると二次汚染を受けた点眼液中での菌の増殖も十分考えられる。これらのことから、点眼指導時に点眼ノズル部を指等でさわらないことや睫毛、結膜に触れないような点眼方法の徹底だけでなく保管、管理状態に関する事項についても説明が必要と考える⁶⁾。

引用文献

- 1) 本瀬賢治, “点眼剤”, 南山堂, 1984.
- 2) 高橋信夫, 佐々木一之, 眼科, 31, 43-48 (1989).
- 3) 神代 昭, 尾家重治, 薬剤学, 41(2), 119-125 (1981).
- 4) 笹井章子, 齊藤由子, 成味知子, 宮永嘉隆, 眼科, 27, 1449-1456 (1985).
- 5) 宮尾益也, 坂上富士男, 田沢 博, 大石正夫, 新しい眼科, 7(2), 249-254 (1990).
- 6) 長瀧重智, 眼科, 20, 995-1001 (1978).