医薬品の微生物汚染の動向 — 3 年前との比較*¹

紀氏汎恵, 片岡和三郎, 服部順一, 鈴木芳郎, 西井諭司, 佐藤健太郎,
藤井康子, 小野彪, 山路昭, 富松邦彦, 平岡栄一*²
大阪大学医学部付属病院薬剤部*³

Evaluation of Microbial Contamination of Pharmaceutical Products*¹

HIROE KISHI, KAZUSABURO KATAOKA, JUNICHI HATTORI, YOSHIO
SUZUKI, SATOSHI NISHII, KENTARO SATO, YASUKO FUJII, TAKESHI
ONO, AKIRA YAMAJI, KUNIIHIKO TOMIMATSU and EIICHI HIRAOKA*²
Department of Pharmacy, Osaka University Hospital*³

Twenty one pharmaceutical products which had shown a positive reaction of microbial contamination in all of the 5 culture media in the previous sterility test were selected for this test. This paper compares the levels of microbial contamination in the latest test with those in the previous test conducted 3 years before, and also analyzes the tendency of the recent quality control of pharmaceutical products in relation to microbial contamination. In the latest study, total aerobic microbial count of more than 10000/g was observed in 3 of the 21 products, showing the same incidence as in the previous test. Total aerobic microbial count of less than 1,000/g was observed in 15 products, as compared to 10 in the previous test. Coliform organisms were detected in 2 products, compared to 6 in the preceding study.

はじめに

医薬品の品質管理上, 微生物汚染は重要な試験項目のひとつであると考えられる。しかし3年前に著者らが微生物汚染の検討^{1,2)}を行なった時点では, 無菌を必要としないいわゆる非無菌製剤に関してなんら法的な規制はなかった。その後, 昭和 51 年 4 月 1 日付で厚生省から薬発第 297 号³⁾が出され, 内用液剤および X 線造影剤の菌数の限度が示されたが, その他の剤形の無菌を必要としない医薬品の微生物汚染に関しては, 未だなんら法的な規制はない。一方, わが国においても GMP の実施細則が昭和 51 年 4 月に実施され, 医薬品の原料および製造工程ならびに保管の状態が, 清潔かつ衛生的である

ことが益々必要となってきた。そこで再び, 医薬品の微生物汚染度の検討を行ない, 3 年前の結果と比較することにより, 医薬品の品質が微生物汚染の面よりみていかに改良されたかを考察した。

実験の部

1. 操作

1) 検液の調製

前回¹⁾に準じて行なった。すなわち, 滅菌リン酸緩衝食塩液 100ml に, 錠剤またはカプセル剤の場合は 10個, 散剤の場合は 10 g を溶解あるいは懸濁させて検液を調製し, さらに, 滅菌リン酸緩衝食塩液を用いて検液を無菌的に 10 倍希釈し, これを 10 倍希釈検液とした。

2) 一般生菌数の測定

前回¹⁾に準じて平板混釈法で行なった。すなわち, 検液および 10 倍希釈検液各 1 ml を, 各々 5 枚の滅菌ペトリ皿に分注したのち, 溶解させた市販の SCDLP 寒

*¹ 本論文の要旨は日本薬学会第 97 年会 (東京, 1977 年 4 月) で発表

*² 大阪市福島区福島 1 丁目 1-50 ; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka-shi, 553 Japan

天培地「ダイゴ」を注いでよく混合し、30～32° で3日間培養した。培養後、出現したコロニーを計数して平均し、一般生菌数を求めた。結果は錠剤あるいはカプセル剤の場合は1個あたり、散剤の場合は1gあたりの生菌数で示した。

3) 無菌試験

前回¹⁾に準じて行なった。すなわち、あらかじめ15mlのTGCLP寒天培地を分注した試験管を各検液につい

て6本用意し、1本を対照用、他の5本を無菌試験判定用とした。各々の試験管に検液各1mlを加え、よく混合したのち、30～32°で1週間培養した。培養後、冷蔵庫に保存した対照用と比較して各培養管の菌の増殖の有無を判定し、培養管5本中の陽性管数で結果を示した。

4) 大腸菌群検出試験

薬発第297号³⁾に準じて行なった。

以上の全操作の概要を図1に示した。

図1. 実験操作の概要

2. 実験に用いた医薬品

当院購入の医薬品について、前回(3年前)実験に用いた63品目中、表1に示した22品目が無菌試験の結果培養管5本中5本陽性(5/5)を示した¹⁾。この22品目中、トロンボゲンは現在製造中止であるため、これを除く21品目について今回再び実験を行なった。

実験結果および考察

前回(3年前)の実験の結果、無菌試験の結果と一般生菌数との間には、図2に示すように、ある一定の菌数の幅をもちながら相関のみられることがわかった¹⁾。そこでこの関係から、図3に示すような比較的簡易な微生物汚染試験法を提案した。すなわち、検液各1mlを用

いてまず5本の無菌試験を行ない、その結果、培養管5本中の陽性管数が2本(2/5)以下であれば一般生菌数は 10^2 以下、培養管5本中の陽性管数が4本(4/5)以下であれば一般生菌数は 10^3 以下と判定すれば良いと考えた。そして、医薬品の一般生菌数の許容限度を 10^3 と仮定した場合には、培養管5本中5本陽性(5/5)を示す医薬品のみが 10^3 以上の一般生菌数を示す可能性があるために、この5/5の場合のみ菌数測定を行なえば良いと考え、図3に示すような提案を行なった。3年後に行なった今回の実験においても、図2および図3に示すような関係が矛盾なく成立するかどうかを検討することも、今回あわせて行なった。

今回の実験による測定結果を表2に示した。比較のた

表1. 無菌試験の結果5/5を示した医薬品の一般生菌数

医薬品名	剤形	ロット番号	一般生菌数 ¹⁾
マスチゲン	散	Z009S	7.1×10^4
トロムボゲン末	"	4510YHATO	7.1×10^4
ゲンチアナ末	"	H74694	3.6×10^4
チラーヂン	"	DL7E2	2.0×10^4
ダイオウ末	"	TYAKAKタイ	8.7×10^3
チラーヂン	"	DL7E2	8.4×10^3
ゲンチアナ末	"	H74694	7.6×10^3
チラーヂン	"	DL7E2	7.2×10^3
センナ末	"	TMAARセナ	5.8×10^3
エビオス	"	ケFO	5.0×10^3
ロートエキス散	"	H29821	4.2×10^3
ヨクイニン末	"	TYAAKTヨ7	4.2×10^3
ジアスターゼ	"	422YRON	3.3×10^3
ヨクイニン末	"	TYRKWヨ7	3.1×10^3
エビオス	"	ケFO	3.0×10^3
ヨクイニン末	"	TYAAKTヨ7	2.7×10^3
エビオス	"	ケFO	2.6×10^3
タンニン酸アルブミン	"	307YBAM	1.3×10^3
アスパラM錠	錠	WN69004T	1.2×10^3
オラドルトローチ	"	30350A	5.0×10^2
ロートエキス散	散	H29821	3.6×10^2
パンクレアチン	"	353YYKB	2.9×10^2
エンドキサン錠	錠	E520W	2.3×10^2
"	"	"	1.9×10^2
マスチゲン B ₁₂	"	IO15S	1.4×10^2
エンドキサン	"	E330L	1.0×10^2
トウモロコシデンプン	散	334YOKR	1.0×10^2
アドソルビン	"	M671	7.6×10
ホミカエキス散	"	315YYKN	6.6×10
エンドキサン錠	錠	E530W	6.0×10
ホミカエキス散	散	315YYKN	5.0×10
"	"	"	4.2×10
パンカルG	"	6285SHW	3.6×10
アデロキザール散10%散	錠	5006	3.2×10
ノイロピタン錠	錠	2380YNAAO	3.0×10

1) 散剤の場合は1gあたり、錠剤の場合は1錠あたりの一般生菌数を示す

めに、3年前の測定結果もあわせて示した。無菌試験の結果5/5を示す医薬品は、3年前の21品目に対して今回は16品目であり、無菌試験の結果4/5を示す医薬品は21品目中2品目、3/5は1品目、1/5は2品目であった。無菌試験の結果と一般生菌数の関係は、3年

図2. 無菌試験の結果と一般生菌数の関係

前と同様に、培養管5本中の陽性管数が4本以下の場合には一般生菌数は 10^3 以下であり、培養管5本中の陽性管数が2本以下の場合には一般生菌数は 10^2 以下であった。そして 10^3 以上の一般生菌数は、無菌試験の結果5/5を示す医薬品にのみみられた。3年前と同様に、今回も非合成医薬品、特に生薬製剤の汚染の大きいことが認められた。大腸菌群は今回も2品目の医薬品に検出され、それらは生薬製剤であった。

医薬品の微生物汚染度を3年前と現在とで比較して表3にまとめた。医薬品の一般生菌数の許容限度を 10^3 と仮定した場合、この 10^3 以上の一般生菌数を示す医薬品が問題となる。3年前は 10^4 以上の一般生菌数を示す3品目と $10^3 \sim 10^4$ の生菌数を示す8品目の計11品目であったのに対して、今回は各々3品目計6品目であり、問題となる医薬品の品目数としては減少していた。しかし、 10^4 以上の一般生菌数を示す医薬品が、今回も3年前もともに3品目もあり、さらに大腸菌群が今回も2品目に検出された。これらのことより、微生物汚染の面よりみた医薬品の品質は、改良の方向にあるとは考えられるが、質的变化は認められなかった。

一方、内用液剤およびX線造影剤に関しては、薬発第297号³⁾において「細菌は1mlまたは1gあたり 1×10^3 以下でなければならない」「大腸菌群は検出してはならない」と規定されている。内用液剤およびX線造影剤以外の剤形の無菌を必要としない医薬品に対しても、微生物汚染に関する規定の設けられることが必要であると考えられる。

表2. 医薬品の微生物汚染の動向

医薬品名	剤形	現在 (1976年10月)			3 年前 (1973年11月)		
		ロット番号	無菌試験の結果	一般生菌数 ¹⁾	ロット番号	無菌試験の結果	一般生菌数 ¹⁾
マスチゲン	散	A6M004	5/5	5.7×10^4	Z009S ²⁾	5/5	7.1×10^4
センナ末	"	ANSAセナ ²⁾	"	4.5×10^4	TMAARセナ ²⁾	"	5.8×10^3
ゲンチアナ末	"	WAWMケチ1	"	1.5×10^4	H74694	"	3.6×10^4
チラーヂン	"	HE14DH19 ^④	"	7.4×10^3	DL7E2 ²⁾	"	2.0×10^4
ダイオウ末	"	ATKMタイ1	"	2.2×10^3	TYAKAKタイ	"	8.7×10^3
ジアスターゼ	"	0380QOS	"	1.6×10^3	422YRON	"	3.3×10^3
パンクレアチン	"	106ASAN	"	8.9×10^2	353YYKB ²⁾	"	2.9×10^2
ヨクイニン末	"	AMSAヨク ¹⁾	"	5.5×10^2	TYAAKTヨク ²⁾	"	4.2×10^3
エビオス	"	62HH	"	3.7×10^2	ケFO ²⁾	"	5.0×10^3
ロートエキス散	"	S74614	"	3.4×10^2	H29821	"	4.2×10^3
タンニン酸アルブミン	"	082AHOR	"	1.8×10^2	307YBAM	"	1.3×10^3
ホミカエキス散	"	0260HKN	"	1.5×10^2	315YYKN	"	6.6×10
トウモロコシデンプン	"	045AMAH	"	1.0×10^2	334YOKR	"	1.0×10^2
アデロキザール10%散	"	9017	"	9.0×10	5006	"	3.2×10
アドソルビン	"	N943	"	2.8×10	M671	"	7.6×10
オラドルトローチ錠	錠	60110E	"	2.4×10	30350A	"	5.0×10^2
エンドキサン	"	A320R	4/5	1.4×10^2	E520W	"	2.3×10^2
パンカルG散	散	6447SGZ	"	1.6×10	6285SHW	"	3.6×10
マスチゲン B ₁₂ 錠	錠	A4M011	3/5	9.0×10	I015S	"	1.4×10^2
アスパラ M	"	66イ21	1/5	1.2×10	WN69004T	"	1.2×10^3
ノイロピタン	"	7750P	"	0	2380YNAAO	"	3.0×10

1) 散剤の場合は1gあたり、錠剤の場合は1錠あたりの一般生菌数を示す 2) 大腸菌群が検出された

図3. 簡易な微生物汚染試験法

表3. 医薬品の微生物汚染度の比較

一般生菌数	品 目 数	
	現在(1976年10月)	3年前(1973年11月)
$>10^4$	3 (1)	3 (2)
$10^3 \sim 10^4$	3	8 (3)
$<10^3$	15 (1)	10 (1)
合 計	21 (2)	21 (6)

() 内は大腸菌群の検出された品目数を示す

文 献

- 1) 紀氏汎恵, 小野 彪, 森元君子, 本多一成, 沢ノ井政美, 伊佐幸雄, 平岡栄一, 米虫節夫, 城倉りき子, 三浦喜温: 薬剤学, 36, (1), 38 (1976).
- 2) 米虫節夫, 城倉りき子, 三浦喜温, 本多一成, 小野 彪, 森元君子, 紀氏汎恵, 平岡栄一: 薬剤学, 37, (1), 28 (1977).
- 3) 厚生省薬務局長: 薬発第 297 号, 内用液剤及びX線造影剤の菌数の限度及び試験法について (1976年4月1日).

定員110,000!

解熱鎮痛消炎剤

ロナール

(アスピリンマイクロカプセル)

ごらんください。ロナールは一見何の変哲もない錠剤ですが、この中には11万個のアスピリン・マイクロカプセルが入っています。

ロナールはこのような木目細かく仕上げられていますが、これは胃障害軽減と吸収の向上を狙った新しい試みです。

適 応 症: 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、症候性神経痛、関節周囲炎、術後疼痛、歯痛、感冒の下熱
用法・用量

慢性関節リウマチ: 1日6錠(アスピリンとして3.0g)3回経口投与を原則とし、症状により適宜増減する。

疼痛・発熱性疾患: 1日3~6錠(アスピリンとして1.5g~3.0g)3回経口投与を原則とし、年齢症状により適宜増減する。

歯科・口腔外科領域の疼痛には: 1回2~4錠(アスピリンとして1.0g~2.0g)を頓用する。

薬 価: 1錠当り9.00円

識別コード: TO-104 (PTP 10Pシート裏面に印刷)

使用上の注意については製品添付の説明書をよくお読み下さい。

提携先

フランス・ローヌプーラン社
日本ローディア株式会社

製造
発売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-3