

内服液剤の微生物限度試験結果について

滋賀県健康福祉部医務薬務課薬務室薬業振興担当
(滋賀県薬業技術振興センター)

1. はじめに

わが国の医薬品の規格基準書である日本薬局方においては、第十二改正日本薬局方第二追補(平成6年12月公布)での「微生物限度試験法」の収載、第十四改正日本薬局方(平成13年4月公布)での「生薬の微生物限度試験法」および「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」の収載など、微生物に関する規定が大幅に整備されてきたところである。

また、医薬品等の品質規格および試験法等の国際調和が急速に推進される中、適宜改訂作業が行われており、「微生物限度試験法」が全面改正された現在の第十五改正日本薬局方第一追補(平成19年9月公布)へと至っている。このように医薬品をとりまく状況が変動する中、非無菌医薬品の製造業者には、最新のガイドラインに従ってGMPを実施することにより、最終製品のバイオバーデンを確実に低くすることが求められている。

しかしながら、県内地場製薬業者における微生物学的品質保証は、設備面および技術面からみても必ずしも十分とはいえず、その対応に苦慮している業者も少なくないと考えられる。

そこで、県内地場製薬業者に対する指導の一助として、平成16年度から県内地場製薬業者の主力製品の1つである「内服液剤(ドリンク剤・シロップ剤)」の微生物限度試験を実施してきたが、平成20年度を最終として試験を実施したので、これまで5年間の結果を報告する。

2. 試料

県内の地場製薬業者等から、買い上げにより内服液剤を入手し、試料とした。

検体数の内訳は次のとおり。

| | | H16年度 | H17年度 | H18年度 | H19年度 | H20年度 | 計 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| 1 | A社 | 2 | 7 | | 8 | | 17 |
| 2 | B社 | 4 | 7 | | 8 | | 19 |
| 3 | C社 | 1 | 8 | | 8 | | 17 |
| 4 | D社 | 1 | 4 | | 6 | | 11 |
| 5 | E社 | | | 3 | | 6 | 9 |
| 6 | F社 | 5 | | 7 | | 8 | 20 |
| 7 | G社 | 5 | | 8 | | 7 | 20 |
| 8 | H社 | 8 | | 8 | | 6 | 22 |
| 9 | 県外製造所 | 15 | | | | | 15 |
| | 計 | 41 | 26 | 26 | 30 | 27 | 150 |

3. 試験方法

(1)平成16年度～平成18年度

第十四改正(平成18年度については第十五改正)日本薬局方一般試験法の微生物限度試験法(生菌数試験:メンブランフィルター法)に準じた。

フィルター装置:The Milliflex Sensor twin-head vacuum Filtration System

培地:(細菌用)ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト寒天培地(SCD寒天培地)

(真菌用) サブロー・ブドウ糖寒天培地

メンブランフィルター: 0.45 μ m セルロース

希釈液: pH7.0 ペプトン食塩緩衝液

洗浄液: pH7.0 ペプトン食塩緩衝液

(2) 平成19年度～平成20年度

第十五改正日本薬局方第一追補一般試験法の微生物限度試験法(生菌数試験:メンブランフィルター法)に準じた。

フィルター装置: The Milliflex Sensor twin-head vacuum Filtration System

培地: (総好気性微生物数(TAMC)用)ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト寒天培地

(総真菌数(TYMC)用)サブロー・ブドウ糖寒天培地

メンブランフィルター: 0.45 μ m セルロース

希釈液: pH7.0 ペプトン食塩緩衝液

洗浄液: pH7.0 ペプトン食塩緩衝液

4. 結果

(1) 平成16年度～平成18年度

細菌数: 県外製造所分の1検体から検出された。(1 cfu/ml)

真菌数: 県内製造所分の1検体および県外製造所分の1検体から検出された。

(いずれも2 cfu/ml)

(2) 平成19年度～平成20年度

総好気性微生物数(TAMC): いずれの試料も、0 cfu/mlであった。

総真菌数(TYMC): いずれの試料も、0 cfu/mlであった。

5. まとめ

(1) 試験結果については、いずれの検体についても、第十五改正日本薬局方第一追補参考情報「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」における非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値の総好気性微生物数および総真菌数を超過しているものはなかった。

(2) 第十五改正日本薬局方第一追補参考情報での、非無菌医薬品の最終製剤に対する微生物許容基準値は、非無菌医薬品の適用法、水との親和性などに基づき規定されており、経口用液剤については、一般に低い微生物許容基準値が設定されている。製薬業者は自社でのバリデートされた試験法を用いて、非無菌医薬品のバイオバーデンを確認することが重要である。

(3) 第十六改正日本薬局方では水の各条等について改正される予定であり、また、最終製品の微生物学的品質に直接影響を及ぼす製造用水についても、その品質管理は重要である。よって今後は県内地場製薬業者の非無菌医薬品の製造用水に関して微生物学的試験を実施するなど、引き続き企業の微生物学的品質保証を支援していきたいと考える。

< 参考 >

(1) 第十五改正日本薬局方 参考情報

「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」(抜粋)

最終製剤の微生物限度基準値

| 投与経路 | 総好気性細菌数 (CFU/g又はCFU/ml) | 真菌数 (CFU/g又はCFU/ml) | 特定微生物の 非検出(例示) |
|--------|----------------------------|------------------------|-------------------|
| 経口(液剤) | 100 | 50 | 大腸菌 |

(2) 第十五改正日本薬局方第一追補 参考情報

「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」(抜粋)

非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値

| 投与経路 | 総好気性微生物数 (CFU/g又はCFU/ml) | 総真菌数 (CFU/g又はCFU/ml) | 特定微生物 |
|----------|-----------------------------|-------------------------|------------------|
| 経口(水性製剤) | 10 ² | 10 ¹ | 大腸菌存在せず(1g又は1ml) |