

使用中の点眼剤における微生物汚染とその防止

氏名 税所 篤行

所属 山口大学大学院医学系研究科

情報解析医学系専攻 臨床薬理学分野

平成28年 1月

目 次

1.	要旨	1
2.	研究の背景および目的	2
3.	方法	3
	（1）調査した点眼剤とその回収方法	3
	（2）汚染菌の定量と同定	3
	（3）統計解析	4
4.	結果	5
5.	考察	7
6.	結語	10
7.	参考文献	11

1. 要旨

眼感染症防止の観点からフィルター付点眼剤の有用性を明らかにする目的で、各種のマルチドーズ点眼剤（保存剤含有点眼剤、保存剤非含有点眼剤、フィルター付点眼剤）の計 1615 本の使用後の微生物汚染について調査した。これらのうちの保存剤含有点眼剤では、1094 本中 31 本（2.8%）が微生物汚染を受けていた。また、保存剤非含有点眼剤では、289 本中 6 本（2.1%）が微生物汚染を受けており、そのうちの院内製剤で 29 本中 4 本（13.8%）、市販のニューキノロン系抗菌薬で 260 本中 2 本（0.8%）が微生物汚染を受けていた。一方、フィルター付点眼剤の微生物汚染率は 0%（232 本中 0 本）であった。なお、微生物汚染を受けていたこれらの点眼剤の主な汚染菌は *Pseudomonas fluorescens*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、coagulase(−) staphylococci、*Candida* spp. など、汚染菌量は 10 ~ 99 CFU/mL レベルが 37.8%（37 本中 14 本）、 $10^2 \sim 10^6$ CFU/mL レベルが 62.2%（37 本中 23 本）であった。保存剤を含有しない点眼剤であるフィルター付点眼剤は、保存剤による眼毒性の可能性がないのみならず、微生物汚染の面からも安全性が高い点眼剤であることが判明した。

2. 研究の背景および目的

複数回使用を前提としたマルチドーズ点眼剤は、保存剤含有点眼剤、保存剤非含有点眼剤、フィルター付点眼剤に分類される。これらのうち、保存剤含有点眼剤および保存剤非含有点眼剤の微生物汚染に関する報告は多くあり、微生物汚染を受けたこれらの点眼剤による眼感染症の危険性についても報告されている(1-7)。一方、フィルター付点眼剤は、使用中の微生物汚染を防止することを目的として、点眼容器内部にメンブレンフィルターが装着されている剤形の点眼剤であり、保存剤を含有する必要がなく、保存剤に過敏症やアレルギーを持つ患者にも使用することが可能という大きな利点がある点眼剤である。しかし、このフィルター付点眼剤の微生物汚染に関する研究はほとんどなされていないのが現状である(8)。そのため、フィルター付点眼剤が微生物汚染を受けにくい剤形であることを示す根拠はほとんどなく、フィルター付点眼剤に起因する眼感染症の危険性については分かっていない。

そこで、本研究では、フィルター付点眼剤を含む各種点眼剤の微生物汚染率、汚染菌量、汚染菌種について詳細に検討を行うことにより、フィルター付点眼剤の有用性を評価した。

3. 方法

(1) 調査した点眼剤とその回収方法

2013年4月1日から2014年3月31日まで、山口大学医学部附属病院(736床)(以下、当院)眼科の外来患者および入院患者から個人使用された後の点眼剤を回収した。これらの点眼剤の使用開始日から微生物汚染の試験日までの期間は、概ね1~6ヵ月程度であると推定される。調査対象とした点眼剤は1615本のマルチドーズ点眼剤(製品容量は2.5~10mL)である。その内訳は、市販の保存剤含有点眼剤が1094本、保存剤非含有点眼剤(院内製剤、市販のニューキノロン系抗菌薬)が289本、市販のフィルター付点眼剤が232本であった(表1)。なお、院内製剤の点眼剤とは、市販されていない点眼剤で、病院内において注射剤や試薬などを用いて無菌的に調製している点眼剤である。この院内製剤の点眼剤が処方された患者には、冷蔵保存することを当院薬剤部より指示している。また、フィルター付点眼剤とは、点眼容器に装着されている0.22 μ mメンブレンフィルターによって点眼容器内の薬液をろ過して使用する点眼剤である(9)。

回収に際して、外来患者および入院患者には、使用後の点眼剤回収の目的が「使用中の点眼剤の状態の調査」であることを明記した文書を配布し、患者の自由意思による提出とした。倫理審査委員会に諮ったところ、本研究では患者の診療情報や生体試料を使用していないため「審査不要」との回答を得た。

(2) 汚染菌の定量と同定

調査した点眼剤のうち、点眼剤に薬液量が1 mL以上残存すると推定された場合には、点眼容器を用手にて1分間振とうし、通常の点眼操作により滴下して得られた薬液を試験液とした。一方、薬液量が1 mL未満と推定された場合には、クリーンベンチで点眼剤に滅菌生理食塩水1 mLを注

入した。この際の滅菌生理食塩水の注入は、フィルター付点眼剤の場合には、容器の底部を消毒用エタノール綿で消毒した後、底部より注射用シリンジを用いて行った。フィルター付点眼剤以外の点眼剤の場合には、点眼剤のノズル部分より注射用シリンジを用いて行った。そして点眼容器を用手にて1分間振とうし、点眼操作により滴下して得られた液を試験液とした。各試験液を滅菌生理食塩液で10倍および100倍に希釈し、これらの希釈液および原液の0.2mLをTrypto-Soy寒天培地、SCDLP寒天培地（いずれもNippon Becton Dickinson Co., Tokyo, Japan）とSabouraud Dextrose寒天培地（Eiken chemical Co., Tokyo, Japan）に塗布した。Trypto-Soy寒天培地およびSCDLP寒天培地は30℃で24-72時間、Sabouraud Dextrose寒天培地は2-7日間培養した。菌種の同定はグラム染色、OF試験、カタラーゼ試験、チトクロームオキシダーゼ試験、ならびに、Api 20 NE, Api 20C AUX, VITEK® 2 Compact（bioMerieux Co., France）を用いて行った。

（3）統計解析

マルチドーズ点眼剤の種類と微生物汚染率との関連性を χ^2 検定により解析した。 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

4. 結果

調査した点眼剤の微生物汚染率は、保存剤含有点眼剤で2.8%（1094本中31本）、保存剤非含有点眼剤で2.1%（289本中6本）、フィルター付点眼剤で0%（232本中0本）であった。フィルター付点眼剤の微生物汚染率は保存剤含有点眼剤および保存剤非含有点眼剤と比較して有意に低かった（ $P=0.031$ ）。これらの点眼剤うち、保存剤含有点眼剤の保存剤別での微生物汚染率は、0.005% 亜塩素酸ナトリウムで7.6%（79本中6本）、0.001~0.02%塩化ベンザルコニウムで3.1%（647本中20本）、0.04~0.05% パラオキシ安息香酸エステルで1.6%（258本中4本）、0.5%クロロブタノールで0.9%（110本中1本）であり、いずれの保存剤を含有している点眼剤でも微生物汚染を受けていた。また、保存剤非含有点眼剤の微生物汚染率は、院内製剤で13.8%（29本中4本）、市販のニューキノロン系抗菌薬で0.8%（260本中2本）であり、市販製剤および院内製剤いずれでも微生物汚染を受けていた（表2）。保存剤含有点眼剤を薬効ごとに分類し最も微生物汚染率が高かったのは、角膜上皮障害治療薬で9.9%（91本中8本）であった。角膜上皮障害治療薬の微生物汚染率は、他の薬効の治療薬の微生物汚染率よりも有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。

微生物汚染を受けていた保存剤含有点眼剤および保存剤非含有点眼剤計37本の汚染菌とその菌量を、表3に示した。検出された汚染菌は、グラム陰性桿菌が37本中18本（48.6%）を占めており、主な汚染菌種は *Pseudomonas fluorescens*, *Acinetobacter* spp., *Rahnella aquatilis* および *P. aeruginosa* などであった。ここで、*P. aeruginosa* による汚染を受けていた点眼剤が37本中2本（5.4%）あったが、これらはいずれも塩化ベンザルコニウム含有点眼剤であった。また、グラム陽性球菌が37本中12本（32.4%）を占め、そのほとんどは coagulase(−) staphylococci であった。さらに、真菌が37本中11本（29.7%）を占め、主な菌種は *Candida* spp. や糸状真菌であった。汚

染を受けていた点眼剤の汚染菌量の分布は、 $10 \sim 99$ CFU/mLレベルが37.8% (37本中14本)、 $10^2 \sim 10^6$ CFU/mLレベルが62.2% (37本中23本) であった。ここで、 $10^2 \sim 10^6$ CFU/mLレベルの汚染率は、保存剤非含有点眼剤 (院内製剤) で13.8% (29本中4本)、亜塩素酸ナトリウム含有点眼剤で5.1% (79本中4本)、塩化ベンザルコニウム含有点眼剤で1.9% (647本中12本)、パラオキシ安息香酸エステル含有点眼剤で0.8% (258本中2本)、保存剤非含有点眼剤 (市販のニューキノロン系抗菌薬) で0.4% (260本中1本) であった。なお、 $10^2 \sim 10^6$ CFU/mLレベルの汚染を受けていなかった保存剤含有点眼剤は、クロロブタノール含有の点眼剤のみであった。

5. 考察

マルチドーズ点眼剤は、保存剤含有点眼剤、保存剤非含有点眼剤、フィルター付点眼剤の三種類に分類されるが、これらのうちの保存剤含有点眼剤では、1094本中31本（2.8%）が微生物汚染を受けており、いずれの保存剤を含有している点眼剤でも微生物汚染を受けていた。点眼剤に保存剤を含有しても、点眼剤への微生物汚染を防ぐには不十分であることが報告されており(1-3)、今回の調査でも保存剤含有点眼剤では微生物汚染を防ぐことはできないことが示された。保存剤含有点眼剤の中で、角膜上皮障害治療薬の微生物汚染率は最も高かった。そのため、微生物汚染を受けた角膜上皮障害治療薬の使用により眼感染症を引き起こすことが懸念される。また、点眼剤の重要な汚染菌のひとつに角膜潰瘍を引き起こす原因菌である *P. aeruginosa* が挙げられるが(10-13)、保存剤を含有する点眼剤であっても *P. aeruginosa* による汚染を受けていた点眼剤があった。さらに、微生物汚染を受けていた保存剤含有点眼剤のうち 10^2 CFU/mLレベル以上の微生物汚染を受けていたのは、亜塩素酸ナトリウム含有点眼剤で66.7%（6本中4本）、塩化ベンザルコニウム含有点眼剤で60%（20本中12本）、パラオキシ安息香酸エステル含有点眼剤で50%（4本中2本）であり、汚染を受けていたこれらの保存剤含有点眼剤の半数以上を占めていた。点眼剤の汚染菌量が 10^2 CFU/mL以下の場合には、点眼剤の先端に手指やまぶたが接触したことにより微生物汚染を受けたものと推定されるが(14)、汚染菌量が 10^2 CFU/mLレベル以上の場合には、点眼剤中での微生物の増殖が推定される。本研究結果では 10^2 CFU/mL以上の微生物汚染がみられた点眼剤の汚染菌として、グラム陰性桿菌が多かった。グラム陽性球菌は輸液中などに存在する微量の栄養分では増殖しにくい、グラム陰性桿菌は増殖できることが明らかにされており(15,16)、点眼液中でも同様の理由で増殖したものと推測される。以上のことから、保存剤含有点眼剤は微生物汚染を受ける可能性が

あるだけでなく、*P. aeruginosa* のような眼に対して毒性の強い微生物による汚染を受ける可能性があることや保存剤含有点眼剤中で微生物が増殖する可能性があることが示された。

また、保存剤非含有点眼剤(院内製剤、市販のニューキノロン系抗菌薬)では、289本中6本(2.1%)が微生物汚染を受けていた。これら二種類の製剤のうち、院内製剤では29本中4本(13.8%)が微生物汚染を受けており、この汚染率は今回調べた点眼剤の中で最も高かった。院内製剤は保存剤を含有しないため微生物汚染の危険性が高いことが報告されており(7)、今回の調査結果においてもそれが裏付けられた。また、微生物汚染を受けていた院内製剤のうち2本が 10^5 CFU/mLレベル、1本が 10^6 CFU/mLレベルの微生物汚染を受けていて、院内製剤では微生物汚染リスクが高く、点眼剤中で微生物が増殖する可能性があることも示された。従って、保存剤を含有していない院内製剤の点眼剤の使用中は、冷所保存の徹底が必要であることが示唆された。また、市販のニューキノロン系抗菌薬では260本中2本(0.8%)が微生物汚染を受けていた。ニューキノロン系抗菌薬の汚染頻度は低いものの、ニューキノロン系抗菌薬の点眼剤であっても微生物汚染を防ぐことはできないことが示された。

一方、フィルター付点眼剤では、調査した232本の全てが微生物汚染を受けていなかった。今回調査した点眼剤のうち、保存剤含有点眼剤では1094本中31本(2.8%)、保存剤非含有点眼剤では289本中6本(2.1%)が微生物汚染を受けていたにも関わらず、フィルター付点眼剤では微生物汚染を受けていなかった。使用後のフィルター付点眼剤の微生物汚染に関する研究は、20本のサンプルを対象とした報告しか見当たらなかったが(8)、調査対象をさらに拡大しより多くの使用後のフィルター付点眼剤に対して微生物汚染の調査を行った結果、フィルター付点眼剤は微生物汚染を防止するために適した剤形であることが確かめられ、フィルター付点眼剤に装着されているメンブ

ランフィルターが微生物汚染の防止に寄与していると推察される。将来的には、**0.22 μ m**のメンブランフィルターを通過するマイコプラズマやクラミジアの点眼剤への汚染についての追加検討が望まれる(17,18)。

フィルター付点眼剤には保存剤が含有されていないことも大きな利点のひとつである。基礎研究において、保存剤は角膜上皮細胞、角膜内皮細胞、結膜上皮細胞に毒性を示すことが報告されている(19-21)。一方、臨床研究においても、フィルター付点眼剤を点眼した群の方が同じ薬効成分の保存剤含有点眼剤を点眼した群と比較して、術後早期における角膜移植眼での角膜上皮障害の発症率が低かったことが報告されている(22)。また、緑内障患者におけるドライアイなどの眼表面疾患の発症には、保存剤含有点眼剤中の保存剤が原因となっている可能性があることが報告されている(23)。さらに、点眼剤の保存剤として繁用されている塩化ベンザルコニウムは、過敏症やアレルギー反応（結膜の充血、灼熱感、刺痛感）を引き起こす原因物質であり、実際に塩化ベンザルコニウム含有点眼剤を使用した患者がアナフィラキシー症状（呼吸困難や角膜剥離）を発症したことが報告されている(24,25)。この他、点鼻液や吸入液に含有されている塩化ベンザルコニウムがアナフィラキシー症状の原因となったなどとの報告もある(26,27)。これらのことから、点眼剤には保存剤を含有しないのが望ましい。

マルチドーズ点眼剤以外の保存剤非含有点眼剤として、単回使用（シングルドーズ）タイプの点眼剤がある。この単回使用タイプの点眼剤は保存剤を含有していないため、フィルター付点眼剤と同様に眼に対して安全性が高い点眼剤である。しかし、単回使用タイプの点眼剤の欠点は、マルチドーズ点眼剤と比較してコストが高いことである。その点、マルチドーズ点眼剤であるフィルター付点眼剤は、単回使用タイプの点眼剤と比較して経済性の面からも優れた剤形である。ただし、フ

フィルター付点眼剤は、従来の点眼剤と比較して点眼容器のサイズが大きいことや製造コストが高いこと、点眼液がやや出にくいなどの欠点があるため、今後、これらの欠点を改良することで、安全な点眼治療にさらに貢献できるものと考えられる。

6. 結語

保存剤を含有しない点眼剤であるフィルター付点眼剤は、微生物汚染を受けにくいことが判明したことから、マルチドーズ点眼剤の中で眼に対して最も安全性が高い点眼剤である。

7. 参考文献

- 1) Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of used eyedrop preparations. *Chemotherapy (Tokyo)*., **40**, 191-194 (1992).
- 2) Brudieu E, Duc DL., Masella JJ, Croize J, Valence B, Meylan I, Mouillon M, Franco A, Calop J. Bacterial contamination of multi-dose ocular solutions. A prospective study at the Grenoble Teaching Hospital. *Pathol. Biol. (Paris)*., **47**, 1065-1070 (1999).
- 3) Raynaud C, Laveran H, Rigal D, Bonicel P. Bacterial contamination of eyedrops in clinical use. *J. Fr. Ophthalmol.*, **20**, 17-24 (1997).
- 4) Fegghi M, Mahmoudabadi AZ, Mehdinejad M. Evaluation of fungal and bacterial contaminations of patient-used ocular drops. *Med. Mycol.*, **46**, 17-21 (2008).
- 5) Kim MS, Choi CY, Kim JM, Chang HR, Woo HY. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br. J. Ophthalmol.*, **92**, 1518-1521 (2008).
- 6) Oldham GB, Andrews V. Control of microbial contamination in unpreserved eyedrops. *Br. J. Ophthalmol.*, **80**, 588-591 (1996).
- 7) Rahman MQ, Tejwani D, Wilson JA, Butcher I, Ramaesh K. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br. J. Ophthalmol.*, **90**, 139-141 (2006).
- 8) Inoue K, Wakakura M, Miyanaga Y, Tomita G. Microbial contamination of nipradiol with and without benzalkonium chloride. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.*, **114**, 604-611 (2010).
- 9) Sagara T.: Merits and demerits of preservatives regarding the ocular surface in glaucoma. *Atarashii*

- Ganka, 25:789-794, 2008.
- 10) Spencer WH. *Pseudomonas aeruginosa* infections of the eye. *Calif. Med.*, **79**, 438-443 (1953).
 - 11) Brown SI, Bloomfield SE, Tam W. The cornea-destroying enzyme of *Pseudomonas aeruginosa*. *Invest. Ophthalmol.*, **13**, 174-180 (1974).
 - 12) Pop-Vicans AE, D'Agata EM. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin. Infect. Dis.*, **40**, 1792-1798 (2005).
 - 13) Jain R., Murthy SI, Motukupally SR. Clinical outcome of corneal graft infections caused by multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Cornea.*, **33**, 22-26 (2014).
 - 14) Keammerer D, Mayhall CG, Hall GO, Pesko LJ, Thomas RB. Microbial growth patterns in intravenous fat emulsions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **40**, 1650-1653 (1983).
 - 15) Gelbart SM, Reinhardt GF, Greenlee HB. Multiplication of nosocomial pathogens in intravenous feeding solutions. *Appl. Microbiol.*, **26**, 874-879 (1973).
 - 16) Maki DG, Martin WT. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated infusion products. IV. growth of microbial pathogens in fluids for intravenous infusions. *J. Infect. Dis.*, **131**, 267-72 (1975).
 - 17) Wright D.N., Bailey G.D. and Hatch M.T.: Role of relative humidity in the survival of airborne *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Bacteriol.*, 96:970-974, 1968.
 - 18) Dize L., Gaydos C.A., Quinn T.C., et al.: Stability of *Chlamydia trachomatis* on storage of dry swabs for accurate detection by nucleic acid amplification tests. *J.Clin.Microbiol.*, 53:1046-1047,2015.
 - 19) Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without

- preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, **36**, 553-559 (2008).
- 20) Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **25**, 113-119 (2009).
- 21) Ayaki M, Iwasawa A. Cell viability of four corneconjunctival cell lines exposed to five preservatives and a surfactant used for infection control in eyedrops. *Biocontrol. Sci.*, **16**, 117-121 (2011).
- 22) Teranishi S, Chikama T, Nishida T. Effect of preservative-free betamethasone sodium phosphate eyedrops on the development of corneal epithelial disorders after penetrating keratoplasty. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.*, **113**, 101-106 (2009).
- 23) Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J. Glaucoma.*, **17**, 350-355 (2008).
- 24) Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops the good, the bad and the ugly. *Prog. Retin. Eye. Res.*, **29**, 312-334 (2010).
- 25) Anderson D, Falty B, Haller NA. Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clin. Exp. Optom.*, **92**, 444-446 (2009).
- 26) Kim SH, Ahn Y. Anaphylaxis caused by benzalkonium in a nebulizer solution. *J.Korean. Med. Sci.*, **19**, 289-290 (2004).
- 27) Mezger E, Wendler O, Mayr S, Bozzato A. Anaphylactic reaction following administration of nose drops containing benzalkonium chloride. *Head. Face. Med.*, **8**, 29 (2012).

表1. 調査対象とした点眼剤の薬効分類 (n=1615)

種類	薬効	点眼剤	サンプル数	サンプル合計
保存剤含有点眼剤	緑内障用薬	brimonidine, latanoprost etc.	282	1094
	検査薬	tropicamide + phenylephrine	192	
	副腎皮質ステロイドホルモン薬	betamethasone, fluorometholone	178	
	非ステロイド性抗炎症薬	diclofenac, bromfenac	133	
	抗菌薬	cefmenoxime	114	
	角膜上皮障害治療薬	sodium hyaluronate, diquafosol etc.	91	
	他の薬効	pirenoxine, cyanocobalamin etc.	104	
	抗菌薬	fluconazole, vancomycin etc.	18	
	免疫抑制薬	ciclosporin	9	
	他の薬効	saline	2	
保存剤非含有点眼剤 (院内製剤*)				
保存剤非含有点眼剤 (市販のニューキノロン抗菌薬)	抗菌薬	levofloxacin, gatifloxacin	260	
	副腎皮質ステロイドホルモン薬	betamethasone	195	232
緑内障用薬	carteolol, timolol	37		

*病院内において注射剤や試薬などを用いて無菌的に調製している点眼剤

**点眼容器に装着されている0.22µmメンブランフィルターによってろ過した薬液を点眼できる点眼剤

表2. 使用中の点眼剤の微生物汚染率 (n=1615)

種類	保存剤, 濃度	点眼剤名	微生物汚染を受けていたサンプル数* / 試験を行ったサンプル数 (%)	微生物汚染を受けていたサンプル数 / 試験を行った総サンプル数 (%)
保存剤含有点眼剤	sodium chlorite, 0.005%	brimonidine	6 / 79 (7.6)	
	benzalkonium chloride, 0.001~0.002%	sodium hyaluronate, dorzolamide, fluorometholone etc.	20 / 647 (3.1)	31 / 1084 (2.8)
	p-hydroxybenzoate esters, 0.04~0.05%	betamethasone, cefmenoxime etc.	4 / 258 (1.6)	
	chlorobutanol, 0.5%	diclofenac	1 / 110 (0.9)	
保存剤非含有点眼剤	free	院内製剤; fluconazole, amphotericin B, saline etc.	4 / 29 (13.8)	
		市販のニューキノロン系抗菌薬; levofloxacin, gatifloxacin	2 / 260 (0.8)	6 / 289 (2.1)
フィルター付点眼剤	free	betamethasone, carteolol, timolol	0 / 232 (0)	0 / 232 (0)

*mLあたり 5 colony forming units (CFU) 以上を微生物汚染ありとした。

表3. 微生物汚染を受けていた点眼剤から検出された汚染菌の菌種とその菌量

サンプル番号	点眼剤名	保存剤	汚染菌	菌量 (CFU/mL)
1	saline (院内製剤)	free	<i>Serratia liquefaciens</i> etc.	3.1×10^6
2	fluconazole (院内製剤)	free	<i>Rahnella aquatilis</i>	9.9×10^5
3	saline (院内製剤)	free	<i>Rahnella aquatilis</i>	8.5×10^5
4	latanoprost	benzalkonium chloride	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	7.5×10^5
5	latanoprost	benzalkonium chloride	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2.8×10^5
6	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Chryseomonas indologenes</i>	7.2×10^4
7	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Chryseomonas indologenes</i>	4.2×10^4
8	cefmenoxime	<i>p</i> -hydroxybenzoate esters	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> etc.	2.9×10^4
9	sodium Hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Candida parapsilosis</i>	1.1×10^4
10	carteolol	benzalkonium chloride	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.0×10^3
11	ketotifen	benzalkonium chloride	<i>Pseudomonas fluorescens</i> etc.	2.9×10^3
12	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Enterobacter cloacae</i>	2.1×10^3
13	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	coagulase(-) staphylococci	1.2×10^3
14	latanoprost	benzalkonium chloride	<i>Bacillus</i> spp.	540
15	betamethasone	<i>p</i> -hydroxybenzoate esters	coagulase(-) staphylococci	470
16	pirenoxine	benzalkonium chloride	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> etc.	460
17	brimonidine	sodium chlorite	<i>Candida zeylanoides</i> etc.	435
18	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Pantoea</i> spp.	410
19	brimonidine	sodium chlorite	<i>Candida zeylanoides</i>	220
20	amphotericin B (院内製剤)	free	<i>Candida zeylanoides</i>	190
21	gatifloxacin (市販のニューキノロン系抗菌薬)	free	<i>Cryptococcus albidus</i>	170
22	brimonidine	sodium chlorite	<i>Gardnerella vaginalis</i>	170
23	brimonidine	sodium chlorite	<i>Pseudomonas fluorescens</i> etc.	125
24	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Micrococcus luteus</i> / <i>lylae</i>	90
25	pirenoxine	benzalkonium chloride	<i>Burkholderia cepacia</i> etc.	90
26	pirenoxine	benzalkonium chloride	coagulase(-) staphylococci	85
27	betamethasone	<i>p</i> -hydroxybenzoate esters	<i>Kocuria kristinae</i> etc.	80
28	brimonidine	sodium chlorite	filamentous fungi	70
29	sodium hyaluronate	benzalkonium chloride	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	60
30	oxybuprocaine	benzalkonium chloride	coagulase(-) staphylococci	60
31	cefmenoxime	<i>p</i> -hydroxybenzoate esters	<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	35
32	bromfenac	benzalkonium chloride	coagulase(-) staphylococci	35
33	diclofenac	chlorobutanol	coagulase(-) staphylococci	25
34	brimonidine	sodium chlorite	filamentous fungi	15
35	levofloxacin (市販のニューキノロン系抗菌薬)	free	<i>Candida albicans</i>	15
36	artificial tears	benzalkonium chloride	coagulase(-) staphylococci	10
37	tropicamide + phenylephrine	benzalkonium chloride	coagulase(-) staphylococci	10