

## 粉末製剤の開栓・開封後の保存時における安定性評価 —インタビューフォームによる現状調査—<sup>†</sup>

花輪剛久\*, 青木 歩, 花輪和己, 手塚春樹, 荒井千春,  
河田圭司, 鈴木正彦, 中島新一郎  
山梨医科大学医学部附属病院薬剤部<sup>‡</sup>

## Evaluation of the Stability of Powdered Medicines after Unsealing Their Packages : —Investigation of the Status Quo Obtained from Their “Interview Form” —<sup>†</sup>

Takehisa Hanawa\*, Ayumi Aoki, Kazumi Hanawa, Haruki Teduka, Chiharu Arai,  
Keishi Kawata, Masahiko Suzuki and Shin' Ichiro Nakajima  
Department of Pharmacy, Yamanashi Medical University<sup>‡</sup>

{ Received August 15, 2001 }  
{ Accepted January 22, 2002 }

The stability of powdery dosage forms of drugs prepared by unsealing the packages was investigated. For 247 articles purchased by the Yamanashi Medical University Hospital, the variables related to the evaluation of stability after unsealing these packages and investigating the contents based of an “Interview Form”. A long-term preservation test was carried out on 153 items (94%), and the mean length of the test was about 36 months. The acceleration and the severity tests were carried out using 17 items (10.4%) and 114 items (69.9%), respectively. The mean conditions of the acceleration test was 40°C/6 months, which agreed with the guidelines proposed by the “Drug Manufacturing Guidelines”. On the other hand, for the severity test, certain conditions for the evaluation could not be arranged, and testing was carried out under various conditions. In order to improve the efficiency of dispensing and the quality of life for patients, a further increased standardization of the testing conditions is recommended.

**Keywords** — powdered medicines, unsealing, package form, acceleration test, severity test, interview form

### 緒 言

近年、処方剤形別比率の中で内服薬における錠剤・カプセル剤の割合が約60%を占めている。一方、散剤の占める割合は約10%で推移しており、錠剤、カプセル剤の服用できない患者や薬物療法における微妙な用量設定が

必要な患者には散剤がその一翼を担っている<sup>1)</sup>。実際の調剤の現場においては錠剤・カプセル剤の一包化が実施されるようになってきており、コンプライアンスの向上およびPTPシートの誤飲防止に貢献している<sup>2)</sup>。さらに、平成9年に組織された日本病院薬剤師会学術第5小委員会は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情

<sup>†</sup> 日本病院薬剤師会関東ブロック第30回学術大会, (東京, 2000年)にて発表。

<sup>‡</sup> 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110; 1110, Shimogato, Tamaho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-3898 Japan

報に関する調査研究」を行い、日本製薬団体連合会との間で安定性試験に関する試験項目を設定し、各項目ごとの評価基準を作成している<sup>3)</sup>。

一方、粉末製剤に着目すると、調剤室で直接の容器・被包を開栓・開封し、装置瓶などの容器に移し替えて使用する場合、または開栓後、容器から直接秤取する場合など、施設により粉末製剤の調剤方法、保存方法は多岐にわたっているのが現状である。さらに、粉末製剤は調剤時に多種多様の組み合わせで混合される可能性がある。

粉末製剤は開栓、開封後の保存方法により周囲の環境の影響を受けやすく、吸湿、着色などの性状変化を生じることが知られており、南北の温湿度差の大きいわが国においてはさまざまな保存環境を想定した安定性評価が行われなければならない。

そこでわれわれは「粉末製剤の開栓・開封後の保存時における安定性評価」に関する研究に着手した。

本研究を開始するのに当たり山梨医科大学医学部附属病院（以下、当院と略す）採用薬について、まず（1）調剤室における粉末製剤（院内製剤を含む）の取り扱い方の現状について調査した。また、調剤室における保存安定性に関する情報源として（2）各粉末製剤のインタビューフォームに記載されている安定性情報を調査し、これらの結果から今後の検討課題を模索した。

## 方 法

### 1. 処方別剤形調査

当院における処方剤形の現状を把握するため、平成11年10月1～7日の間に発行された処方せんをもとに、処方剤形別調査を行った。さらに、それら粉末製剤の包装

形態、調剤室における使用状況、安定性維持のために講じられている方策について検討した。

### 2. インタビューフォームに基づく調査

当院で採用されている内服用粉末製剤（全274品目）のインタビューフォーム（以下、IFと略す）に記載されている安定性に関する項目（試験方法、条件、その他の項目）について調査した。

## 結 果

### 1. 当院採用薬に関する安定性情報

#### 1) 処方薬における散剤の比率

Table 1に平成11年10月1日～7日の一週間に処方された医薬品の処方剤形別調査の結果を示す。内用薬、頓服薬における粉末製剤の比率は計12.9%であり、錠付き散剤も加えると、15.4%となった。

#### 2) 当院採用薬品の包装形態

当院で採用している粉末製剤は全体で274品目であった。これらの品目から元来SP包装されている製剤と院外採用薬を除外し、当院調剤室で通常取り扱われる内服用粉末製剤の品目数を算出すると215品目となった。

これらの医薬品の安定性に関して最も容易に得られる情報として各医薬品の包装形態に着目し、検討した（Fig. 1）。包装形態の内訳は、内容量100gのプラスチックボトルが全体の20.5%と、最も高い比率を占め、次いで、500g 缶入り包装品（14.4%）、100gのガラス瓶包装（14.0%）ならびに500gの紙函包装品（14.0%）であった。内容量100gのプラスチックボトル、ガラス瓶包装が多いのはこれらの容器が気密性が高く、しかも小容量にすることで、水分の存在を嫌うドライシロップ、細粒

Table 1. 山梨医科大学附属病院における処方剤形別調査

区分		処方件数 (院内+院外)	比率 (%)
内用薬	内用散剤	1,255	12.1
	散剤・錠剤・カプセル剤（錠付き散剤）	257	2.5
	錠・カプセル剤	6,068	58.3
	内用液剤	257	2.5
内用薬 (頓用)	内用散剤	81	0.8
	散剤・錠剤・カプセル剤（錠付き散剤）	2	0.0
	錠・カプセル剤	336	3.2
	内用液剤	22	0.2
外用薬	点眼・点鼻・点耳剤（眼軟膏剤を含む）	668	6.4
	軟膏剤	433	4.2
	外用液剤（噴霧剤を含む）	288	2.8
	外用散剤	13	0.1
	坐剤（膈錠を含む）	180	1.7
	その他	360	3.5
	合計	10,402	100.0

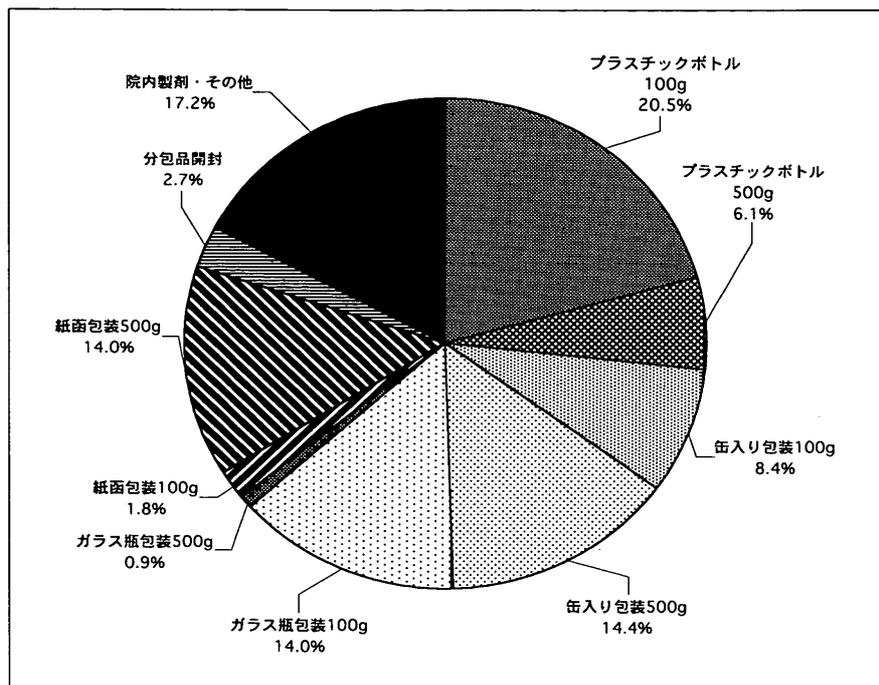


Fig. 1. 山梨医科大学附属病院採用内用散剤の包装形態

剤などの品質を確保することができるためであると考えられる。一方、処方頻度が高く、また投与量も比較的多い消化器用剤、精神神経作用剤には500g入り缶入り包装ならびに500gの紙函包装が汎用されていた。

### 3) 調剤室における使用状況

ところで、調剤室ではこれらの医薬品をそのままの包装形態もしくは装置瓶と呼ばれる散剤用の広口瓶に移し替えて調剤棚に陳列し、実際の調剤に供している。そこで、最終包装形態から装置瓶に移し替えて調剤している医薬品の比率を検討した (Table 2)。内容量100gのプラスチックボトル、スチール缶およびガラス瓶に充填された医薬品は全品そのまま調剤棚に陳列し、調剤に供し

ていた。一方、容量の大きい500g包装の場合はプラスチックボトルで73.3%、スチール缶で87.5%を装置瓶に移し替えて使用していた。これらの容器で包装されている医薬品は上述のように処方頻度が高く、一回の調剤量も比較的多いために装置瓶に移し替えても医薬品の安定性にほとんど影響しないものと考えられる。紙函包装に関しては全品にわたり装置瓶に移し替えて使用していた。500gの紙函包装品には日本薬局方に収載されている製剤原料(例えば、乳糖、トウモロコシデンプンなど)があり多くは、賦形および院内製剤の調製のために使用されていた。

### 4) 散剤の安定性維持に対する方策

調剤室で散剤を装置瓶に移し替えた後、元函に残されている医薬品の安定性はどのような方法により維持されているのだろうか。各製品の吸湿に対する取り組みに着目した (Table 3)。分包品開封散剤、院内製剤は乾燥剤の添付を義務づけているので100%であった。一方、プラスチックボトル、ガラス瓶には蓋の内部に乾燥剤を装着しているケースが最も多かった。缶入り包装の場合は乾燥剤入りのパックを同時包装しているケースが多かった。

ところで、各製品に対して安定性維持のためにいかなる策が講じられているのか、その例を Table 4 に示す。散剤をチャック付きアルミニウムパックに充填し、防湿性を高めていた。また、数個のアルミニウムパックに小分けする、ガラス瓶・プラスチックボトル・ガラス瓶に

Table 2. 最終包装形態から装置瓶に移し替えて調剤している医薬品の比率

包装形態	内容量	比率 (%)
プラスチックボトル	100g	0.0
	500g	73.3
缶入り包装	100g	0.0
	500g	87.5
ガラス瓶包装	100g	0.0
	500g	50.0
紙函包装	100g	100.0
	500g	100.0
分包品開封		—
院内製剤・その他		100.0

においては蓋の内部に乾燥剤を入れる、主薬に応じて遮光瓶、遮光袋に充填するなどの策が採られていることが明らかになった。

### 5) 粉末院内製剤の現状

現在当院製剤室で調製している粉末製剤は散剤を原料として調製し、約束処方として調剤されている製剤が4種類、錠剤を粉砕して調製する粉末製剤が20種類に及んだ。その他、少量のため製剤室に調製依頼せず、調剤室で日常的に錠剤粉砕して調製する散剤は約100種類確認された。いずれも、調製後はアルミニウム製のパッケージ(チャック付き)に乾燥剤とともに充填し、シーラー

により開口部をシールして保存していた。安定性試験については、主に目視による性状変化を行っていた。

### 2. IF にみる粉末製剤の安定性評価の現状

実際の調剤においては上述の粉末製剤を種々の組み合わせ、比率で混合し、患者に与薬することは日常的に行われており、主薬の物性に応じた適正な取り扱いはもちろんのこと、個々の粉末製剤としての安定性にも着目し、他の粉末製剤と混合した際に生じ得る物性変化を予測しなければならない。

そこで、現在において粉末製剤の安定性評価は実際にはいかなる方法で行われているか、各製品のIFに記載されている安定性評価について調査、検討を行った。

#### 1) 長期保存試験に関する情報

今回調査した163品目中長期保存試験を実施している品目は(温度設定、期間から長期保存試験であると判断可能な品目も含む)153品目であり全体の94%を占めている。試験温度はいずれも室温で実施されていた。また、試験期間もTable 5に示したように多岐にわたっており、最短0.25カ月(7日間)、最長84カ月(7年)であった。全体の平均比率を見ると、35.7カ月と、3年間にわたる試験期間が最も多数を占めており、医薬品製造指針<sup>4)</sup>で提唱している $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ 、12カ月よりも長期に及んでいることがわかった。しかし、試験期間が明確でないものが5件(3.0%)あり、また、長期保

Table 3. 最終包装形態に乾燥剤を含む医薬品の比率

包装形態	内容量	比率(%)
プラスチックボトル	100g	52.3
	500g	60.0
缶入り包装	100g	22.2
	500g	21.9
ガラス瓶包装	100g	23.3
	500g	0.0
紙函包装	100g	0.0
	500g	0.0
分包品開封		—
院内製剤・その他		100.0

Table 4. 散剤の安定性維持に対する方策

- ・アルミニウムフィルムにより防湿性を高める  
例) 最終包装形態が紙函である医薬品の23.5%がアルミニウムパックに充填されている
- ・紙函包装において、アルミニウムパックに小分けする  
例) 表示量1kgを250g/pack×4packに小分け
- ・ボトルの蓋に乾燥剤を取り込ませる  
例) プラスチックボトルの52.5%が蓋に乾燥剤を組み込んでいる
- ・必要に応じて遮光瓶、遮光袋に充填する

Table 5. 長期保存試験の期間

試験期間(月)	件数	比率(%)	試験期間(月)	件数	比率(%)
0.25	2	1.2	39	3	1.8
0.5	1	0.6	40	1	0.6
1	1	0.6	41	1	0.6
3	7	4.3	45	2	1.2
6	15	9.2	47	1	0.6
12	4	2.4	48	13	7.9
15	1	0.6	54	1	0.6
18	1	0.6	56	1	0.6
24	9	5.5	60	31	19
26	1	0.6	66	5	3
27	6	3.6	72	2	1.2
30	1	0.6	84	1	0.6
36	33	20.3	期限なし	5	3
37	4	2.4	記載なし	10	6
			合計	163	100

存試験の記載がなく、IFの情報だけでは試験を実施していないと判断せざるを得ない品目数も10件(6.0%)存在した。

これらの品目に関して、長期保存試験がどのような形態で実施されたのかを調査した(Fig. 2)。その結果、プラスチックボトル、ポリ袋、ガラス瓶、分包品、最終包装形態など、全体の79.7%がその試験形態を明示していた。しかし、記載のないもの、形態を特定できないものも16.6%存在し、その中には“通常の流通条件”、“未開封倉庫内”、“自然条件下”など、IFの読者の想像に依存している記述も見受けられた。全体を通して、試験は気密ならびに密閉容器中で実施されており、“開封状態”と明示して試験を実施した品目は8品目(4.9%)であった。

であった。

2) 加速試験・苛酷試験の実施状況

加速試験を実施している品目数は17品目(10.4%)、苛酷試験を実施している品目は114品目(69.9%)であった。

加速試験の試験条件は40℃、6カ月が17品目中14品目を占め、他は室温、6カ月で実施されており、医薬品製造指針<sup>4)</sup>で提唱されている40±2℃/75±5%RH、6カ月という試験条件にはほぼ一致している。性状(外観、味、臭いなど)、含有量、吸湿性などの項目にわたり試験されている。

一方、苛酷試験については主に、温度、湿度、光に対する安定性が検討されている。Table 6に示したように、苛酷試験の環境温度は冷所から60℃と広範囲に及ん

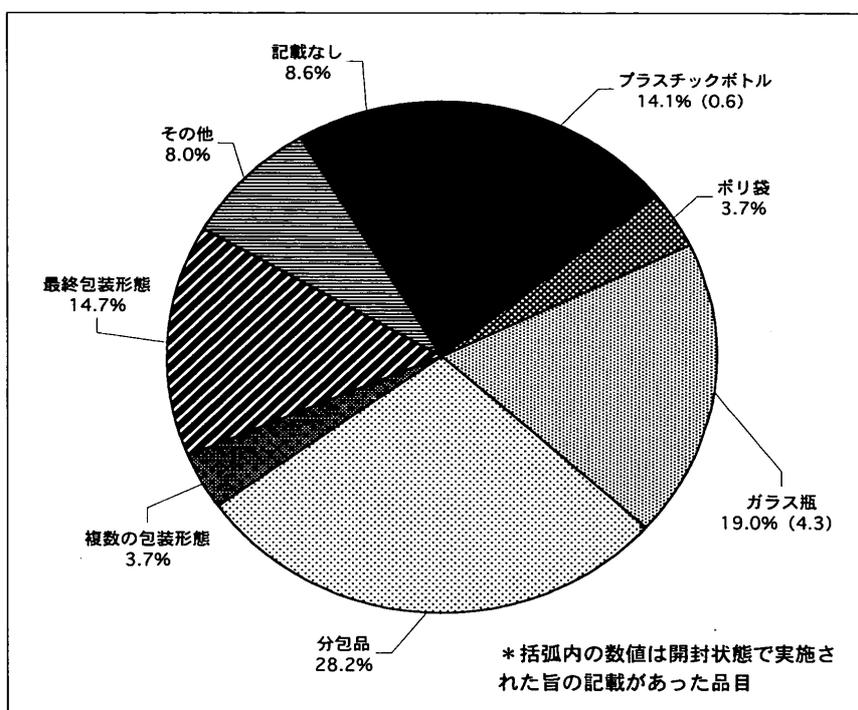


Fig. 2. 長期保存試験の形態内訳

Table 6. 苛酷試験の温度および期間

環境温度(℃)	品目数	比率(%)	試験期間(月)	品目数	比率(%)
冷所	4	4.0	0.5	1	1.0
室温	11	10.9	1	9	9.1
28	1	1.0	1.5	1	1.0
30	1	1.0	2	4	4.0
37	2	2.0	2.5	2	2.0
40	38	37.6	3	33	33.3
45	10	9.9	4	1	1.0
50	21	20.9	6	40	40.4
55	1	1.0	9	1	1.0
60	12	11.9	12	4	4.0
			24	3	3.0
合計	101	100.0	合計	99	99.8

※苛酷試験を実施している品目中、温度または期間が明示されているものを対象とした。

Table 7. 苛酷試験の温度および相対湿度

温度 (°C)	RH(%)	品目数	比率 (%)	温度 (°C)	RH(%)	品目数	比率 (%)	
25	60	2	1.4	40	31	2	1.4	
	75	23	16.7		48	1	0.7	
	80	3	2.2		53	2	1.4	
	81	2	1.4		60	3	2.2	
	82	1	0.7		70	3	2.2	
30	75	8	5.8		75	51	37.0	
	80	1	0.7		80	7	5.1	
	82	2	1.4		81	1	0.7	
	84	1	0.7		82	4	2.9	
37	40	1	0.7		83	2	1.4	
	50	1	0.7	90	3	2.2		
	60	2	1.4	45	75	1	0.7	
	75	8	5.8	80	82	1	0.7	
	80	1	0.7	室温	75	1	0.7	
						合計	138	99.6

※苛酷試験を実施している品目中、温度、湿度が明示されている製品を対象とした。

であり、試験期間においても0.5カ月から24カ月と広範囲であった。試験温度の中で最も件数の多かった温度は40°Cであり、試験期間については6カ月といった結果となった。

湿度に関しては Table 7 に示したように試験温度、相対湿度ともに多種多様であるが、その中で最も高い比率を占めた試験条件は40°C、75%RHであった。また、試験期間についても Table 8 に示したように6カ月が多数を占めていた。

光照射試験については、500-50000ルクスの光を照射する方法、キセノンランプによる照射、蛍光灯下、室内散光、直射日光下における試験が主に実施されていた (Table 9)。光の強さとしては1000ルクス程度の光度で行われているケースが最も多く、試験時間も光の強さに応じて種々の時間で行われていた。

## 考 察

### 1. 散剤の安定性評価の基準について

IFに基づく調査結果から粉末製剤の安定性評価に関しては多種多様な条件で実施されていることが明らかになった。

「医薬品製造指針」によれば、医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の安定性試験で、平成9年4月1日以降に開始する試験に安定性試験に関するガイドラインを設けている<sup>9)</sup>。その中で製剤の安定性試験についても、例えば、長期保存試験は25±2°C/60±5%RH、12カ月（承認申請時の最短保存期間）、加速試験については40±2°C/75±5%RH、6カ月（承認申請時の最短保存期間）と規定を定めている。しかし、既存の医薬品については上述したような多種多様な試験が実施されている。

一方、粉末製剤を種々の組み合わせで調剤した際に生

Table 8. 苛酷試験(湿度)の試験期間

試験期間(月)	品目数	比率(%)
0.25	2	1.4
0.5	2	1.4
0.8	3	2.1
1	20	14.3
1.5	2	1.4
2	3	2.1
2.5	2	1.4
3	41	29.4
4	2	1.4
6	52	37.1
12	6	4.4
18	1	0.7
24	2	1.4
その他	2	1.4
合計	140	100.0

Table 9. 苛酷試験(光照射)の実施状況

照射方法	品目数	照射時間(h)
500lx	7	1680-4320
1000lx	20	240-4320
1800lx	2	408
2000lx	4	240-720
2500lx	1	504
4500lx	1	336
5000lx	1	720
8000lx	1	360
10000lx	5	60-120
50000lx	1	40
Xenon lamp	7	20-4320
蛍光灯	8	168-600
日照灯	1	240
UV lamp	1	168
Chemical lamp	1	24
Fade meter	2	24
室内散光	24	720-17280
直射日光	13	6-2160
合計	100	

じ得る配合変化に着目すると、本件に関する指標については明文化されたものがなく、日本薬剤師協会（当時）の調剤技術小委員会が示した「配合変化の試験法につい

て」の報告<sup>5)</sup>、および、日本薬学会病院薬局協議会における散剤配合試験に関する報告<sup>6)</sup>に基づいたものが数例見受けられた。これらの報告では試験条件は相対湿度に応じて、最悪条件、中間条件、最良条件の3種の条件を設定している。最悪条件である92%RH、30℃はわが国の気象統計などから配合変化の最も起こりやすい、調剤上の最悪条件であるとしている。したがって、この条件でも変化が起こらないものは、実際の調剤においても変化の起こる心配がないものとして、中間条件、最良条件の試験は除外しても良いと報告している。また、52%RH、5℃はわが国の冬期の相当に乾燥した時の条件を代表するものであり、この条件下で変化が認められれば、実際の調剤においても必ず変化が生じるとしている。中間条件である75%RH、20℃はわが国の年間を通した平均湿度である。したがって、最悪、最良条件で試験をして、最悪条件で変化が認められた場合にのみ中間条件で試験を行うのが試験を簡略化する方策であるとしている。

しかし、実際の配合試験は各施設において独自の方法で行われているのが現状である<sup>7,8)</sup>。

これらの状況と本研究で得られた結果を合わせ考えると、長期保存試験の試験期間は36カ月、苛酷試験は冷所、40および60℃の試験温度で6カ月間、さらに湿度条件も40℃75%RH、6カ月、光安定性試験においては室内散光および1000ルクスの光照射などが平均的な試験条件として考えられた。

しかし、実際の調剤において種々の医薬品が使用されることを考えると、患者への医薬品の適正使用に関する情報を提供するためには、最終包装形態の安定性に加え、わが国の平均的な調剤室の環境を想定し、包装開封後の長期保存試験、加速試験、光安定性試験などに対し“統一した試験方法(条件)の確立”が急務であると考えられる。

## 2. 粉末院内製剤の安定性評価について

混合方法、時間の違いによる均一性変化の検討はもちろんのこと、賦形剤-主薬間の相互作用による変色、含量低下、溶出挙動の変化なども視野に入れた検討が必要であると考えられる。

さらに調剤室で粉末院内製剤を開封した後の環境下における安定性も一定の試験項目を設け、評価しなければならないと考え、水蒸気吸着法による吸湿挙動、色彩色差計による着色挙動の検討、赤外吸収スペクトル法による医薬品分子状態の検討など、さまざまな評価方法を試みており<sup>9-11)</sup>、今後、その結果を順次報告する所存である。

## 3. 今後の課題

われわれは患者が与薬された薬品を適正に使用するために必要な情報を提供しなければならない。しかしながら、現在、散剤の安定性に関する試験項目は非常に多岐にわたり、調剤室で最終使用形態に加工している薬剤師にとっては不可解なものとなっている。われわれ薬剤師は薬が患者の手にわたった後、それが適正に使用されるよう情報を提供する義務がある。散剤については薬剤師がIFに収載されている開封後の安定性に関する情報に加え、実際に調剤の現場で使用されている分包紙に分包した際の安定性に関する情報もIFに収載されれば薬品の適正使用の向上に一層貢献できるものと考えられる。

現在、散剤の安定性に関する情報が混沌としているのは製品を作る側(製薬企業)の責任だけではない。実際に調剤に従事する薬剤師側も実際の調剤の現場でどのような取り扱いをしているのかを製薬企業側に知らせ、また、安定性を維持するためにどのような対策を講じるべきなのか、製造者、使用者が一体となった基準を設ける必要があると考える。

## 引用文献

- 1) “第3版病院薬局研修ハンドブック”, 薬業時報社, 東京, 1999, p34.
- 2) 大江利治, 宮崎克巳, 処方オーダーリングと全自動錠剤分包機とのオンライン接続について, 月刊薬事, **31**, 1995-2002(1989).
- 3) 社団法人日本病院薬剤師会編, “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1999.
- 4) 薬事審査研究会監修, “医薬品製造指針2000年版”, じほう, 東京, 2000, p174.
- 5) 久保文苗, 上野高正, 堀岡正義, 幸保文治, 仲井由宣, 石原利, 配合変化の試験法について, 薬剤学, **19**, 276-279(1959).
- 6) 梅沢修, 杉原正泰, 中島繁美, 日本薬学会病院薬局協議会: 散剤配合試験に関する報告, 病院薬学, **8**, 41-42(1982).
- 7) 荒井美治, 中根智子, 久保田昭恵, 水島規子, 柴田徹一, クエン酸第一鉄ナトリウム改良顆粒剤の配合試験, 病院薬学, **25**, 176-186(1999).
- 8) 三溝和男, 堀口雅巳, 石倉千代治, 田村貴洋, 伊東雅夫, アルファロール散と他の散剤・顆粒剤との配合変化試験, 病院薬学, **24**, 750-758(1998).
- 9) 花輪剛久, 河田圭司, 植田理恵, 伊東明彦, 大熊盛之, 中島新一郎, 錠剤粉砕物中の医薬品の物理化学的性質の検討および粉砕物の調剤性の評価, 病院薬学, **26**, 532-541(2000).
- 10) 花輪剛久, 太田智弘, 土谷隆紀, 生駒利恵子, 内田智美, 木村史子, 鈴木正彦, 中島新一郎, カプセル開封により調製した粉末製剤の安定性 II: ク

ロラゼパ酸二ナトリウムカプセル内容物の包装時における吸湿および変色に関する検討, 病院薬学, **26**, 339-344 (2000).

- 11) T. Hanawa, T. Ohta, T. Tsuchiya, R. Ikoma, T. Uchida, F. Kimura, M. Suzuki, S. Nakajima, Stability

of the Powderly Dosage Form Prepared by Unsealing the Capsules : Water vapor sorption and discoloration of the powdery contents of clorazepate dipotassium capsule, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 1199-1206 (2000).