

## ＜小委員会報告＞

## 院内製剤の品質保証に関する実態調査研究

## 第2小委員会 委員長 ○宮崎勝巳

(委員) 郡 修徳, 唯野貢司, 中村浩規, 小澤和雄, 多田昭博, 石本敬三

## はじめに

本委員会は、院内製剤の使用期限や安定性など、その品質を保証するための資料調査や研究を行うと同時に、出来得れば供給度の高い製剤についての保証基準などを定めることを目的として発足した。

最初の平成3年度は、ここ十数年間に報告されたわが国における院内製剤の安定性に関する学術雑誌報告（病院薬学、医薬ジャーナル、薬剤学など）を調査整理し、その実態を把握するとともに、数種の問題点と調査・研究の対象となる院内製剤を指摘した。

平成4年度は、これらのなかで主にアントラリン軟膏を採り上げ、汎用されている種々軟膏中での安定性と、添加剤による安定化について詳細に定量的な検討を加えた。すなわち、白色ワセリン、 pasta（白色ワセリン+トウモロコシデンブ）基剤中では安定であるが、親水軟膏、ウイルソン軟膏基剤中では分解し、かつ著しい温度依存性があることを報告した。さらに安定化剤として、前者にはアスコルビン酸、後者にはサリチル酸の添加が必須であることも見出した。

平成5年度では、これらの結果を基にして、現在多施設で製剤し、かつ安定性の上で問題のある製剤（アドリアマイシン軟膏、アロプリノール含嗽剤、アプロチニン軟膏、アントラリン軟膏、メシル酸ガベキサート軟膏および硫酸ジベカシン軟膏）についてさらに調査研究を進め、これらについての保証基準および保存期間等における注意点について整理した内容を報告する。

## 結果と考察

## 1. アドリアマイシン軟膏

(1) 処方例 アドリアマイシン軟膏は主に乳癌皮膚転移症例に対して使用され、良好な結果が報告されている<sup>1,2)</sup>。現在調製されている製剤としては、下記に示す処方例があり、このうち、処方(1)(2)は油性基剤、(3)(4)(5)は水溶性基剤、(6)は水性ゲルである。

## 処方(1)

アドリアマイシン	50mg
グリセリン	1g
親水ポロイド	9g
全量	10g

## 処方(2)

アドリアマイシン	50mg
流動パラフィン	適量
白色ワセリン	
全量	10g

## 処方(3)

アドリアマイシン	50mg
マクロゴール400	3.5g
マクロゴール4000	4.95g
(またはマクロゴール軟膏8.45g)	

精製水	1.5ml
全量	10g

## 処方(4)

アドリアマイシン	50mg
精製水	1.5ml
親水ワセリン	8.45g
全量	10g

## 処方(5)

アドリアマイシン	50mg
親水ワセリン	9.95g
全量	10g

## 処方(6)

アドリアマイシン	1mg~50mg
----------	----------

ポリエチレングリコール4000	2.5 g
アンモニウムポリアクリレート	65mg
ハイドロキシプロピルセルローズ-H	135mg
精製水	7.3 g

(2) **安定性** これまでの報告では、基剤が水性の場合には油性に較べて力価の低下が大きいことが認められている<sup>3,4)</sup>。処方(3)では、冷蔵庫保存にて4週間までほとんど力価低下はみられず、室温でも95%以上の力価残存を示した<sup>3)</sup>。処方(5)では、冷所にて4週間で約97%、室温ではおよそ80%の力価残存が認められている。また、処方(6)は、4°Cでは4週間で95%以上活性が残存しているが、20°Cでは2週間で50%にまで活性は低下している<sup>4)</sup>。なお処方(4)についての安定性の報告はないが、処方(5)(6)の結果から類推すると室温保存はさけるべきと考えられる。

一方、処方(1)(2)では、6カ月にわたりほとんど力価の低下を認めていない<sup>3)</sup>。

(3) **品質保証基準** 以上の調査結果より、水性基剤を用いる場合には、冷所保存とし、1カ月以内の使用が望ましい。また油性基剤の場合には、アドリアマイシン自体に抗菌活性があるものの、防腐剤が添加されていないこと、および適用部位のび爛や炎症などを考え合せると冷所保存が望ましい。

## 2. アロプリノール含嗽剤

(1) **背景および処方例** 癌化学療法時にしばしば発現する口内炎の予防と治療に対してアロプリノール含嗽剤の有効性が数多く報告されている<sup>5-8)</sup>。この製剤で注意すべきことは、本薬は水に極めて溶けにくく、保存中に結晶が析出する懸念がある。また適用患者が易感染者であることから製剤の細菌汚染等の面からもその品質保証を考慮する必要がある。

現在アロプリノール含嗽剤は次の3処方が報告されている。

処方(1)	
アロプリノール錠	300mg
Cologel	100ml
シロップ剤	200ml

処方(2)	
アロプリノール錠	500mg
カルボキシメチルセルローズ Na (CMC-Na)	5 g

精製水	
全量	500ml

処方(3)	
アロプリノール錠	500mg
ポリアクリル酸 Na(PANA)	0.5 g
蒸留水	
全量	500ml

なお処方(1)の錠剤を粉碎して水に懸濁した製剤は、以前から米国の病院薬局において内服用懸濁剤として調製されている。処方(2)は堂園ら<sup>6)</sup>によって報告された処方であり、無菌的(高圧蒸気滅菌)に調製する。処方(3)は新潟大学の院内製剤処方である。

(2) **安定性** 処方(1)の懸濁剤は、冷所、室温保存の8カ月後においても87%の残存率を示し、本剤中のアロプリノールは極めて安定であると報告されている<sup>9)</sup>。またアロプリノールはアルカリ溶液中で分解することが知られているが、pH 9.5に調整された2%懸濁液の分解の半減期は、25°Cにおいて5年以上との報告もみられる<sup>10)</sup>。

処方(2)の製剤を高圧蒸気滅菌した後、冷所と室温保存で安定性および結晶の析出等を検討している報告がいくつかみられる。谷名らの報告<sup>11)</sup>では、115°Cで30分あるいは120°Cで20分滅菌した後、15日間の冷所および室温保存ではいずれも含有率の低下は認められていない。しかし、試料の非滅菌、滅菌のいずれにおいても、経日的な結晶の析出が認められている。この際、結晶の析出は滅菌温度によって異なり、115°C、30分の方が析出し易く、また室温保存の方が析出し易い傾向を示している。

さらに、この結晶析出については、高圧蒸気滅菌後6日目以降から徐々にみられるとの報告<sup>12)</sup>、および析出によるアロプリノール濃度の低下例<sup>13)</sup>等がみられる。

なお処方(2)における本剤の粘性に関する報告はされていないが、CMC-Na水溶液は80°C以上

に加熱すると不可逆的な粘度の低下をきたすことが知られており<sup>14)</sup>、滅菌時間や保存温度による粘性の変化が結晶析出に何らかの影響を及ぼしていると思われる。また本剤の薬理作用の一つとして粘性による口腔粘膜の保護作用が考えられており、適用される際、患部への滞留性の低下が懸念される。処方(2)の粘性については今後検討が必要と思われる。

処方(3)の安定性については笹原らの報告<sup>15)</sup>がある。それによるとアロプリノール含量は5°Cと30°Cにおいて4週間の保存でもほぼ100%であった。またCMC-Naを用いた処方(2)と比較したところ処方(3)は高粘度でありながらも再分散性に優れ、PANAは均質な懸濁剤として有用であるが、0.1%では持効性の点にやや欠け、含嗽用としては一層の製剤改良が必要であるとしている。

(3) **細菌汚染** 前述したように、本製剤の適用患者は易感染者であることから、細菌汚染のないことが品質を保証する上で重要な指標となる。谷名らは上記の報告の中で処方(2)の保存時における微生物学的な検討も行っている。それによると、滅菌した試料では調製後15日目においても細菌は検出されなかったが、未滅菌では経日的に菌数が増加しており、細菌学的見地から未滅菌の保存期間を5日程度としている。中島ら<sup>16)</sup>は本剤の細菌汚染については同様な結果を報告しており、さらに分散剤にPANAとCMC-Naが細菌の増殖する際の栄養源となっていると推察している。対策としてはパラベン類の添加が有効であり、調製後に1日分ずつ小分けして冷所保存することを強調している。なお処方(1)ではこの点についての報告はされていない。

(4) **品質保証基準** 以上の調査結果より、結晶が析出すること、さらに交付後の容器の開閉による細菌汚染を考慮すると、本剤は用時調製とし、冷所保存で5日以内に使用することが望ましく、細菌対策としては中島らが報告しているように保存剤の添加や小分けして保存することが望ましい。

### 3. アプロチニン軟膏

(1) **背景と処方例** 人工肛門周囲の酵素によ

る皮膚び爛を防ぎかつ治療する目的で、多施設で院内製剤されてきた。その処方例は、日病薬編「病院薬局製剤—特殊処方とその調製法、第三版」に記載されているように数多く報告されている。それらは主に、トラジロール注を主薬として、処方(1)：基剤に精製ラノリンと白色ワセリンを併用している例、処方(2)：CMC-Naとコレステロールを等量混合したものを含み、かつ白色ワセリンを基剤としている例、処方(3)：親水ワセリンのみを基剤としている例および処方(4)：マクロゴール軟膏を基剤としている例に分類される。

(2) **安定性および品質保証基準** 本製剤の安定性は、藤井ら<sup>17)</sup>によって詳細に検討されている。それによると、処方例(1)にみられるように精製ラノリンを含有する場合には少なくとも冷所保存で1～2週間以内の使用が望ましいと指摘でき得る。

処方(2)の、CMC-Naとコレステロール(各2g)を研知した後、白色ワセリンを混和均一とし、トラジロール注を少量ずつ添加練合して製する調製法では、冷所、室温ともに最も安定であり、室温8週間でも90%以上の残存率を示した。

処方(3)の親水ワセリンのみの場合には、室温保存4週間で含量低下はほとんど認められていない。一方、冷所保存では1週間後から水分の分離が生じている。

処方(4)のマクロゴール軟膏では、室温保存で3週間以内の使用がのぞましい。

なお、遮光保存は安定性の上では効果的ではない。

### 4. アントラリン軟膏

(1) **処方例** 前年度の報告<sup>18)</sup>にひきつづき、アントラリンの軟膏中での安定性および安定化について検討した。処方例を次に示したが、このうち親水軟膏とウイルソン軟膏基剤では著しい分解が認められている。なお安定化剤としては、前者にはアスコルビン酸を、後者には種々の酸性物質を添加して検討した。

処方(1)

アントラリン	1.25 g
流動パラフィン	1.25 g

白色ワセリン	497.50 g
処方(2)	
アントラリン	1.25 g
流動パラフィン	1.25 g
トウモロコシデンプン	200.00 g
白色ワセリン	297.50 g
処方(3)	
アントラリン	1.25 g
流動パラフィン	1.25 g
親水軟膏	497.50 g
処方(4)	
アントラリン	1.25 g
固形パラフィン	25.00 g
ウイルソン軟膏	473.75 g

(2) 安定性

**a : 365日までの経日的分解** 4種の処方における 4°C, 30°C での 365日までの安定性の結果を図1に示す。処方(1)の白色ワセリン基剤および処方(2)の pasta 剤において、アントラリンは 4°C の場合、168日保存で90%以上、および365日でも90%前後が残存していた。さらに 30°C においても、4°C では、168日保存で90%前後および365日保存でも約80%の残存がみられている。

一方、親水軟膏、ウイルソン軟膏では、安定化

剤がない場合には急激に分解した。

**b : 親水軟膏中での安定化** 本委員会ではこれまでの安定化の検討から、親水軟膏ではアスコルビン酸の添加によってアントラリンの分解が抑えられることを見出している。したがって、この点をさらに明らかにする目的で、水溶液中に酸化防止作用を有するサリチル酸およびアスコルビン酸を共存させたところ、アントラリンの分解抑制が認められた。しかしながら、酢酸を用いて水溶液を酸性にした場合には、分解抑制は認められず、この効果はサリチル酸およびアスコルビン酸の抗酸化作用によるものであることが示唆された(図2)。

そこで、最も抗酸化作用の強かったアスコルビン酸を1%の濃度となるように親水軟膏に添加してアントラリン軟膏を調製し、その安定性を検討した。その結果、図3に示したようにアスコルビン酸による酸化防止作用はいずれの温度条件においても認められ、4°C の条件下では1カ月間の保存においても90%以上の残存率を示した。

**c : ウイルソン軟膏中における安定化**

ウイルソン軟膏中(20%酸化亜鉛含有)におけるアントラリンの分解は、酸化亜鉛によるものであり、かつその分解および分解物ジアンスロン

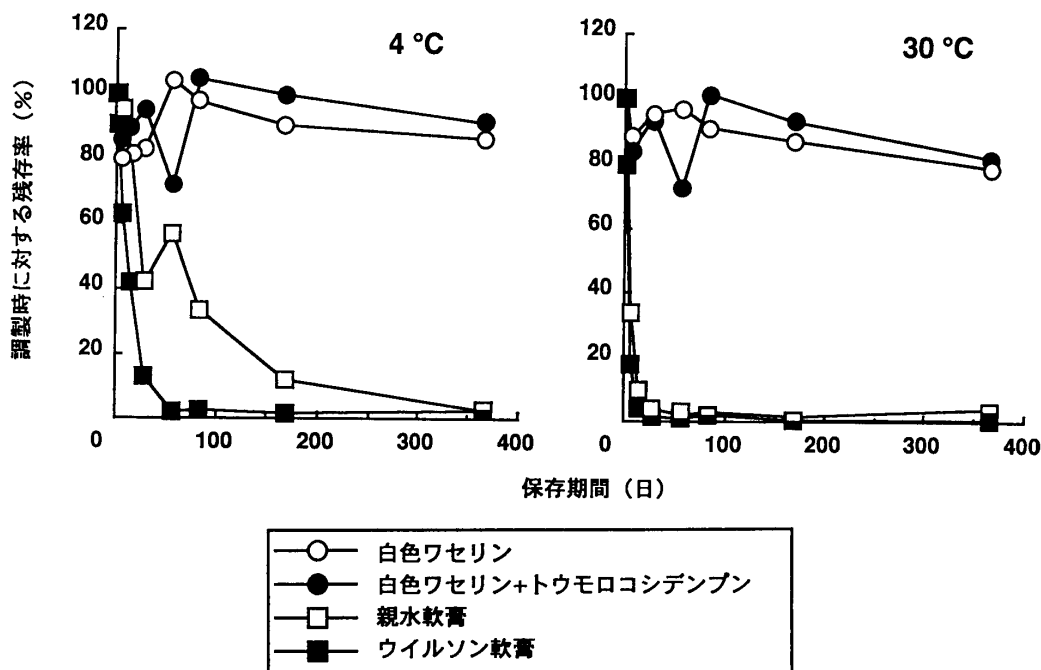


図1. アントラリン分解の経日的変化

(アントラリン二量体) とダンスロンの生成が酸化亜鉛濃度依存性を示すことはすでに前年において報告した。

これらのことから、今回は安定化を目的として、まず最初、クロロホルム溶液中における酸化防止剤の効果について、サリチル酸およびアスコルビン酸を用いて検討した。その結果、図4に示すようにいずれの添加物によってもアントラリンの分解は完全に抑制された。さらに酢酸によっても同様に分解が抑制されたことから、酸化亜鉛に

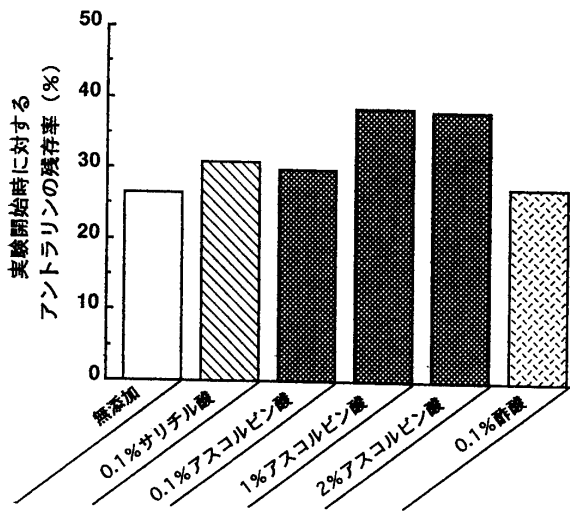


図2. 水溶液中 (2.5µg/ml, 30°C) におけるアントラリンの分解に対する各種酸性物質の効果

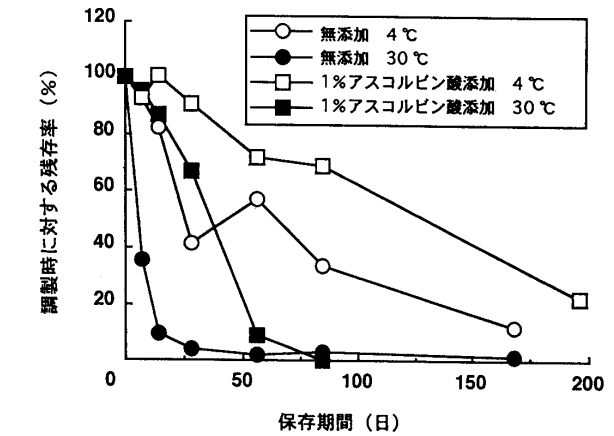
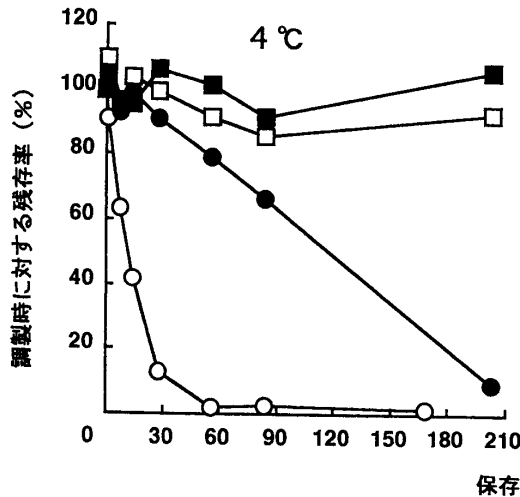


図3. 親水軟膏基剤中におけるアントラリンの分解に対するアスコルビン酸の影響

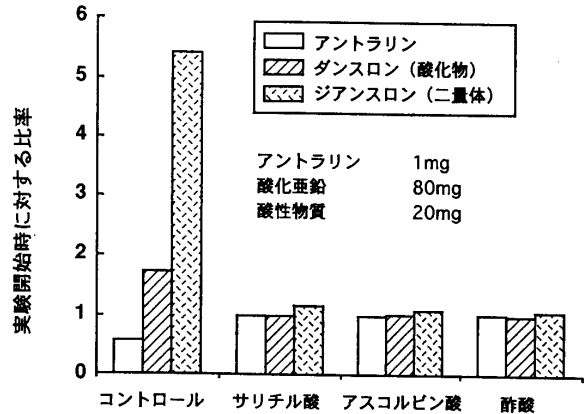


図4. クロロホルム中 (室温, 1時間) における酸化亜鉛によるアントラリンの分解と、分解物の生成に対する各種酸性物質の効果

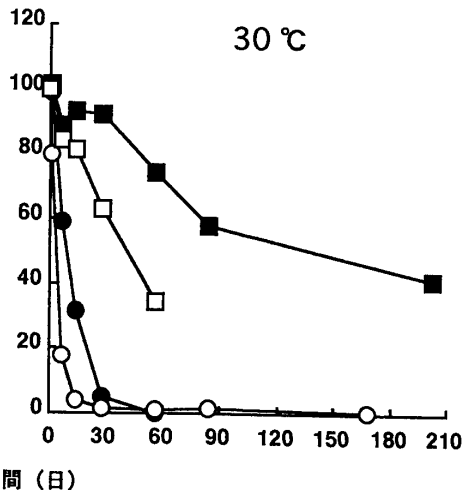


図5. ウィルソン軟膏基剤中におけるアントラリンの分解に対するサリチル酸の影響

よる分解は、酸性条件下において抑制されることが示唆された。

これらの結果より、次にウイルソン軟膏にサリチル酸を添加してアントラリン軟膏を調製し、その安定性を検討したところ、図5にみられるようにサリチル酸の濃度に依存してアントラリンの安定性が增强された。特に、5%のサリチル酸を添加した場合には、30°C条件下で1カ月間、4°C条件下では半年以上という長期間にわたり、90%以上の安定性が認められた。

(3) **品質保証基準** これらの検討結果より、アントラリン軟膏の品質を保つには、

① 処方(1)(2)の基剤中では、冷所保存で1年間は安定である。しかしながら、頻繁な蓋の開閉による空気酸化によって、軟膏表面が着色(暗かつ色)してくるが、その場合には、着色部分を除去しながら使用すべきである。室温保存では、少なくとも5カ月間は安定であるが、軟膏表面の着色度は増加するので注意する必要がある。

② 処方(3)の親水軟膏では、アスコルビン酸無添加の場合、4°Cでも1週間で90%、2週間で80%の残存を示したことから、使用期限は冷所、1週間とすべきである。なお、室温保存は絶対に避ける。

アスコルビン酸を1%となるように添加した場合には、冷所で1カ月以内の使用期限とする。室温では少なくとも10日以内とする。なお、着色には当然注意すべきである。

③ 処方(4)のウイルソン軟膏では、冷所保存でも酸化防止剤としてサリチル酸の添加は必須である。また、その濃度は5%以下にならないようにする。5%サリチル酸添加での保証期間は、冷所で2カ月、室温では1カ月とすべきであろう。

## 5. その他

### 5-1. メシル酸ガベキサート軟膏

0.5%メシル酸ガベキサート軟膏の処方例は、油脂性基剤(白色ワセリン、アズノール軟膏、亜鉛華単軟膏)と水溶性基剤(マクロゴール)とがある。これらの安定性は、柴田ら<sup>19)</sup>、幸保ら<sup>20)</sup>によって報告されているが、油脂性基剤では、精製水

を加えないかぎり室温で8週間は品質を保証できる。

またマクロゴール軟膏では、4°Cで4週間安定である。

### 5-2. 硫酸ジベカシン軟膏

本製剤の処方例は、白色ワセリン、マクロゴールおよび親水軟膏を基剤としている。林ら<sup>21)</sup>によると、このうち白色ワセリン、親水軟膏では、UV下および自然光ともに、2~4週間で表面が淡黄色化し、8週間で全体が黄色化する。また、マクロゴール基剤の場合には、室温、多湿の条件で2~4週間でクリーム状、水アメ状に変化する。力価もこれらの変化とともに低下することが認められることから、遮光とし室温保存下で1カ月以内の使用が望ましい。

## 引用文献

- 1) 柳川忠二, 月刊薬事, **33**, 1909 (1991).
- 2) 鈴木一也ら, 乳癌の臨床, **6**, 83 (1991).
- 3) 柳川忠二ら, 病院薬学, **9**, 394 (1983).
- 4) 岩田政則ら, 薬剤学, **45**, 71 (1985).
- 5) P. I. Clark and M. L. Slevin, *Eur. J. Surg. Oncol.*, **11**, 267 (1985).
- 6) 堂園晴彦ら, 癌と化学療法, **16**, 3449 (1989).
- 7) 武田 豊ら, *Oncol. & Chemother.*, **9**, 68(1993).
- 8) 藤村 隆ら, 癌と化学療法, **18**, 2463 (1991).
- 9) C. L. Loprlinzi et al., *Hosp. Pharmacy*, **24**, 353 (1989).
- 10) S. A. Benzera and T. R. Bennett, *Anal. Profiles Drug Subst.*, **7**, 1 (1978).
- 11) 谷名寧子ら, 病院薬学, **18**, 510 (1992).
- 12) 日本ウェルカム社内資料.
- 13) 石川安範ら, 第32回日本薬学会中国四国支部大会講演要旨集, **91** (1993).
- 14) 第12改正日本薬局方解説書, D-188 (1991).
- 15) 笹原浩康ら, 日本薬学会関東ブロック第23回学術大会講演要旨集, **97** (1993).
- 16) 中島美穂子ら, 第3回日本病院薬学会年会講演要旨集, **281** (1993).
- 17) 藤井忠男ら, 病院薬学, **9**, 319 (1983).
- 18) 第2小委員会報告, 病院薬学, **19**, S-12 (1993).
- 19) 柴田克郎ら, 病院薬学, **15**, 248 (1989).
- 20) 幸保文治, 医薬ジャーナル, **18**, 607 (1982).
- 21) 林 弘祐ら, 病院薬学, **6**, 36 (1980).