

## 院内製剤の品質確保－安定性試験－

岸本清子\*, 長嶋真知子\*, 重岡捨身\*, 蓑輪佳子\*, 門井秀郎\*,  
守安貴子\*, 瀬戸隆子\*, 安田一郎\*

### Quality Control for Hospital Preparation of Medicine - The Stability Test -

Kiyoko KISHIMOTO\*, Machiko NAGASHIMA\*, Sutemi SHIGEOKA\*, Keiko MINOWA\*, Hideo KADOI\*,  
Takako MORIYASU\*, Takako SETO\* and Ichiro YASUDA\*

**Keywords** : 軟膏剤 ointment, 液剤 liquid, 安定性 stability, 長期保存試験 long term testing, 加速試験 accelerated testing, 過酷試験 stress testing, 使用期限 expiry date, 吉草酸ベタメタゾン betamethasone valerate, アスコルビン酸エステル ascorbic acid ester, ポビドンヨード povidone-iodine, アドレナリン adrenaline, 高速液体クロマトグラフィー HPLC

### はじめに

医薬品の多くは薬事法により規制され、同時に良好な品質が確保されている。一方、院内製剤は、特殊な処方であり市販品が存在しない場合、或いは病院薬局における作業効率向上のために予製される製剤であり、調剤の準備行為あるいは延長線上にあると解釈されている。これらは医療機関が個別に調製消費する製剤であり、各機関が自己責任の下に品質・有効性・安定性確保を図ることが求められる。

近年医療法の改正により投薬期間が長期化した薬剤もあり、院内製剤については個々の医療機関で、GMPの考えを反映させた品質管理、安全基準に基づく手順書作りがますます重要になっている。

東京都福祉保健局では院内製剤について、その調剤実績や問題点を把握し、病院内の自主管理を促進することを目的として東京都病院薬剤師会（都病薬）と協力して平成16年度より総合薬事指導事業を行っている<sup>1)</sup>。そのアンケート調査および立入調査結果から、品質確保に関する課題等が明らかになってきた。例えば、院内製剤の使用期限をどのように設定したかの設問に対し、実際に安定性試験を行った上で設定している病院は3%にすぎないという状況も確認された。病院独自でその体制を整備するのは困難であることが多いのが実状であり、各施設での自主管理推進のための基礎データ及び指針の提供が行政指導として求められている。

そこで前年度に引き続き<sup>2)</sup>、院内製剤について品質の検証や保存条件及び使用期限設定に関する手順書作成の参考となるよう、汎用製剤の試作品について安定性試験を実施した。

都病薬より推薦された10病院の試作品を用い、吉草酸ベ

タメタゾン軟膏、アスコルビン酸ローション、ポビドンヨード希釈液及びアドレナリン希釈液の4製剤について試験した。安定性試験ガイドライン<sup>3)</sup>を参考とした各種（温度、光照射）条件下で保存した場合の外観変化及び高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による有効成分含有量の変化を観察した結果を報告する。

### 事例1－吉草酸ベタメタゾン軟膏－

#### 1. 試薬および試作品

吉草酸ベタメタゾン：日本薬局方標準品、院内製剤試作品：吉草酸ベタメタゾン軟膏（1種）

#### 2. 安定性試験装置および保存条件

1) 光安定性試験装置 保存条件②,③：日本医化器械製作所製 LH-100S（25℃、昼白色；約6000 Lx）、保存条件④,⑤：日本医化器械製作所製 RTP-220（40℃、昼白色＋近紫外；約3000 Lx）

2) 保存条件 長期保存試験：①4℃・遮光  
加速試験：②25℃・遮光、③25℃・光照射  
過酷試験：④40℃・遮光、⑤40℃・光照射

#### 3. 処方

リンデロンVクリーム	50 g
白色ワセリン	50 g

使用期限；1ヶ月、容器；白色軟膏瓶  
軟膏板にて混和 高温所は避ける

#### 4. 保存方法

条件①：提出された試料を軟膏瓶のまま保存し、測定時

\* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

\* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

に表面から 0.2 g を採取(n=3)した。

条件②～⑤：試料を再攪拌して（攪拌 2 分, 脱気 2 分）均質とする。均質にした試料 0.2 g をガラス製遠沈管に採取し各条件で保存した。

5. 測定時期

0日, 2日, 1週, 2週, 4週, 12週, 24週

6. 定量方法

有効成分である吉草酸ベタメタゾン含有量を測定した。

<試料溶液の調製>

試料 0.2 g

↓ +アセトニトリル・水 (1:1) 正確に 25 mL 加える

超音波 10 分 (60℃), 振とう 10 分

0.45 μm フィルターろ過

↓

HPLC (注入量: 20 μL)

<測定条件>

装置: HPLC; 日本分光 (株) 製 GULLIVER シリーズ, 測定波長: 240 nm, カラム: L-column ODS 6.0×150 mm, カラム温度: 40℃, 移動相: アセトニトリル/水(1:1), 流速: 1 mL/min

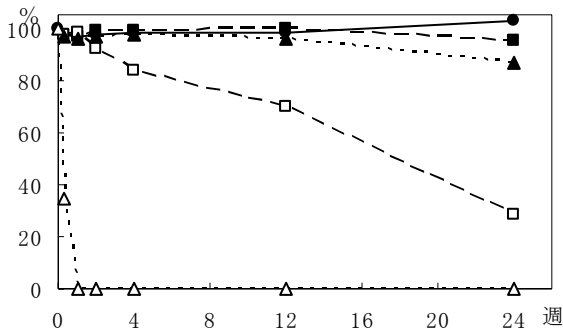


図1. 吉草酸ベタメタゾン含有量

- ① 4°C・遮光
- ② 25°C・遮光
- ③ 25°C・光照射
- ▲ ④ 40°C・遮光
- △ ⑤ 40°C・光照射

7. 結果及び考察

図1に試験開始時を 100%とした場合の含有量変化, 図2に1週後と24週後の外観変化を示した. 条件①(4°C・遮光)では24週まで外観変化は見られず, 有効成分含有量の低下も認められなかった. 条件②～⑤(25,40°C)では顕著な外観変化は認められず, 徐々に変化し, 24週後には光照射に関係なく若干黄色みを帯びた. 有効成分含有量については24週後で, 25°C遮光下 95%, 25°C光照射下 28%, 40°C遮光下 87%まで減少した. 40°C光照射下では2日後に34%まで減少し, 1週間では完全に消失した.

吉草酸ベタメタゾン外用剤と他の外用剤との混合剤剤の安定性に関しては報告例も多い<sup>4)</sup>が, 本試験においても製剤中の吉草酸ベタメタゾンは温度に関して比較的安定であるが光には不安定であることがわかった. 本製剤には「高温を避け, 保存は1ヶ月以内」の表示があったが, 遮光容器を使用する必要があり, 適切に保管すれば使用期限の延長が可能であることが分かった.

事例2ーアスコルビン酸ローションー

1. 試薬及び試作品

リン酸アスコルビン酸マグネシウム: 昭和電工 (株),  
リン酸アスコルビン酸ナトリウム: 昭和電工 (株), 院内製剤試作品: アスコルビン酸ローション (4種)

2. 安定性試験装置および保存条件

事例1に準じる.

3. 処方

処方1 ビタミンCローション

リン酸アスコルビルマグネシウム	21 g
パラベン水溶液(0.08%)	150 mL
1%ヒアルロン酸液	30 mL
グリセリン	15 mL
注射用水	全量 300 mL

使用期限: 6ヶ月 (処方日数: 1~4週)

容器: ローションポンプ, 遮光

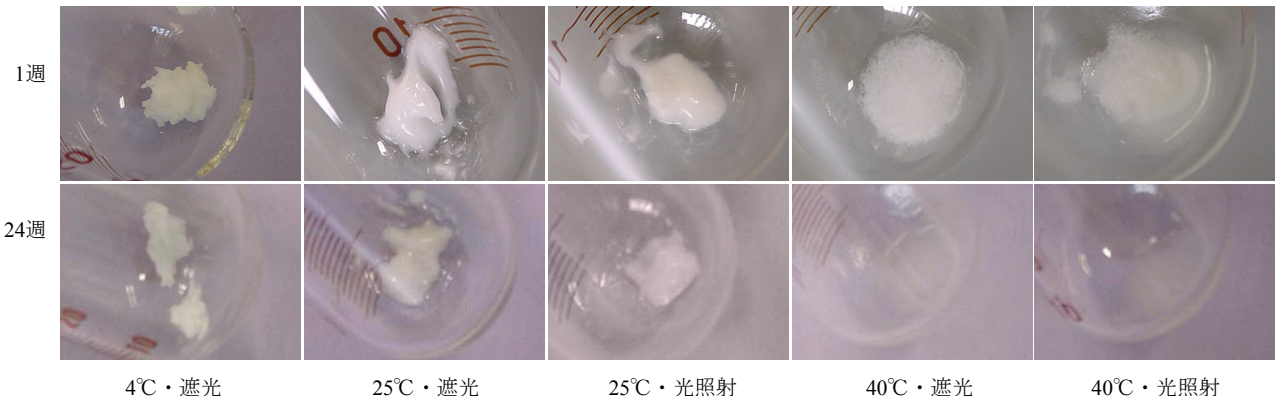


図2. 軟膏の外観変化

処方2 10%VC ローション

リン酸アスコルビルナトリウム	10 g
エタノール	3 mL
プロピレングリコール	2 mL
蒸留水	全量 100 mL

使用期限：未設定(冷暗所)，容器：遮光ガラスビン

処方3 5%APS ローション

リン酸アスコルビルナトリウム	100 g
グリセリン	150 mL
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	10 mL
エタノール	80 mL
プロピレングリコール	40 mL
2%パラベン液	40 mL
蒸留水	全量 2,000 mL

使用期限：6ヶ月(冷所)，容器：外用褐色プラボトル

処方4 ビタミンC ローション

リン酸アスコルビン酸ナトリウム	8 g
リン酸アスコルビン酸マグネシウム	2 g
プロピレングリコール	20 mL
4%パラベン水溶液	1 mL
グリセリン	6 mL
注射用水	全量 200 mL

使用期限：3ヶ月(遮光冷所)，容器：点眼容器

4. 保存方法

各処方の試料約 50 mL をガラス容器に入れ，条件①～⑤で 0～24 週間保存し，測定時期に 1 mL ずつ採取した。

5. 測定時期

0日，1週，2週，3週，4週，8週，16週，24週

6. 定量方法

有効成分であるリン酸アスコルビン酸ナトリウム及びリン酸アスコルビン酸マグネシウムを定量した。ただし，処方4については両成分が配合されているため，リン酸アスコルビン酸マグネシウムに換算して定量値とした。

<試料溶液の調製>

試料 1.0 mL を採取

↓ 移動相で 100 µg/mL となるように希釈

0.45 µm フィルターろ過

↓

HPLC (10 µL)

<測定条件>

装置：HPLC；日本分光（株）製 GULLIVER シリーズ，測定波長：244 nm，カラム：TSK-gel ODS-120T 4.6×150 mm，カラム温度：40℃，移動相：20 mmol 酢酸アンモニウム，5 mmol テトラブチルアンモニウムプロマイド水溶液／アセトニトリル (80:20)，流速：1 mL/min

7. 結果及び考察

図3に処方1から4のアスコルビン酸エステル含有量の

変化，図4に各々の4℃・遮光（条件①）及び25℃，40℃・光照射（条件③，⑤）における24週後の外観を示した。

条件①ではいずれの製剤も24週まで外観変化は見られず，有効成分含有量の低下も認められなかった。

その他の条件下では処方1は8週より沈殿の生成及び変色

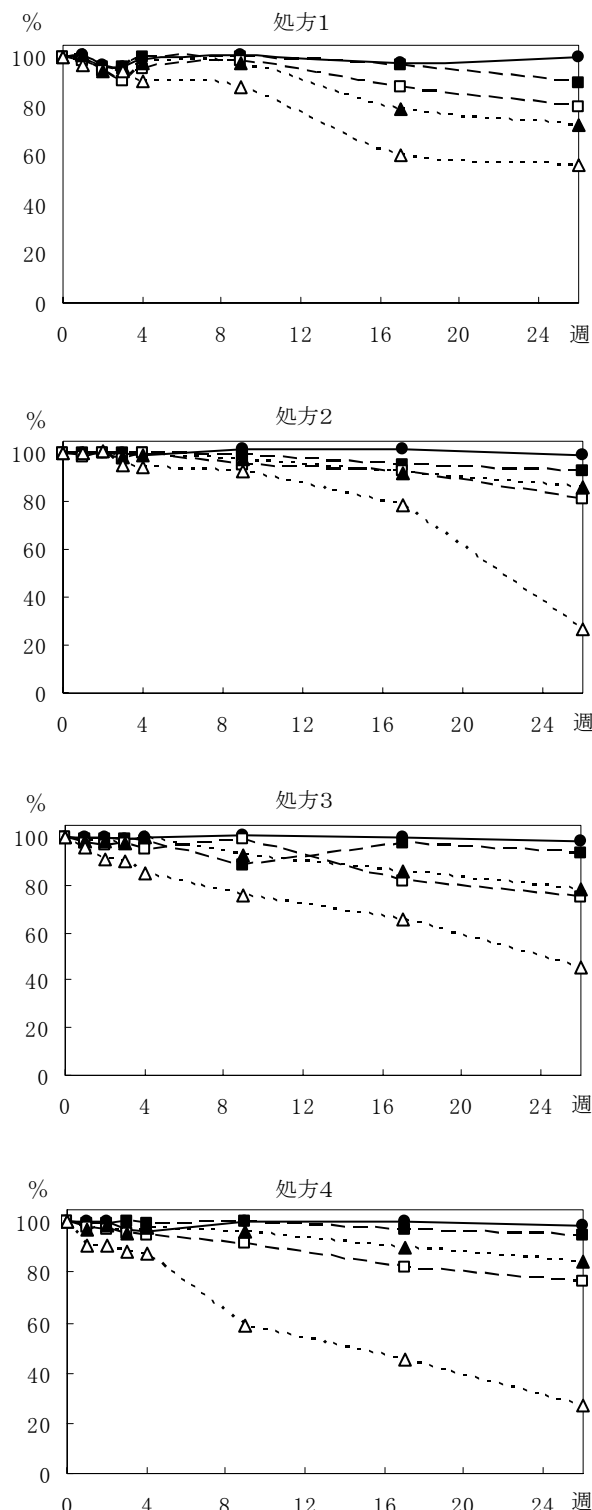


図3. アスコルビン酸エステルの含有量変化

- ① 4℃・遮光
- ② 25℃・遮光
- ③ 25℃・光照射
- ▲ ④ 40℃・遮光
- △ ⑤ 40℃・光照射



①4℃・遮光 ③25℃・光 ⑤40℃・光

図4. 外観変化 (24 週後)

が観察され、変色の度合いは温度と光に応じ 24 週後の 40℃・光照射では褐色に変化した。処方2 及び3 は 24 週まで沈殿の生成は認められないが、40℃遮光、光照射(条件④, ⑤)では 8 週より徐々に変色が見られた。処方4 は処方1 と同様に 8 週より沈殿の生成が観察された。変色の傾向は処方1 と同様であったが、着色の度合いはわずかであった。これらの結果より、処方1 から4 については4℃遮光保存では 24 週まで品質の変化は認められなかった。しかしその他の保存条件では、リン酸アスコルビン酸マグネシウムが配合された製剤に沈殿が生じた。また、処方1,3,4 は防腐剤としてパラベン(パラオキシ安息香酸エステル)が 0.04%配合されているが、有効成分含有量の変化及び変色の程度との相関関係は認められなかった。

なお、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩配合の化粧水にパラオキシ安息香酸エステルを添加した場合、その防腐力はアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩の濃度に依存して減少するという報告<sup>4)</sup>もあり、更に詳細に検討する必要があると思われる。

事例3ーポビドンヨード希釈液ー

1. 試薬及び試作品

0.02 mol/Lチオ硫酸ナトリウム液: 日本薬局方容量分析用標準液, 院内製剤試作品: ポビドンヨード希釈液 (4種)

2. 安定性試験装置および保存条件

事例1 に準じる。

3. 処方

処方1 (5 倍) 50 倍イソジン希釈液  
 ポビドンヨード液(10%) 480 mL  
 注射用蒸留水 全量 2,400 mL

使用期限: 未設定(冷所), 容器: 遮光ポリビン

処方2 (16 倍) イソジン眼科用 16 倍液  
 ポビドンヨード液(10%) 62.5 mL  
 注射用蒸留水 全量 1,000 mL

使用期限: 1 ヶ月(冷暗所), 容器: 褐色ガラス

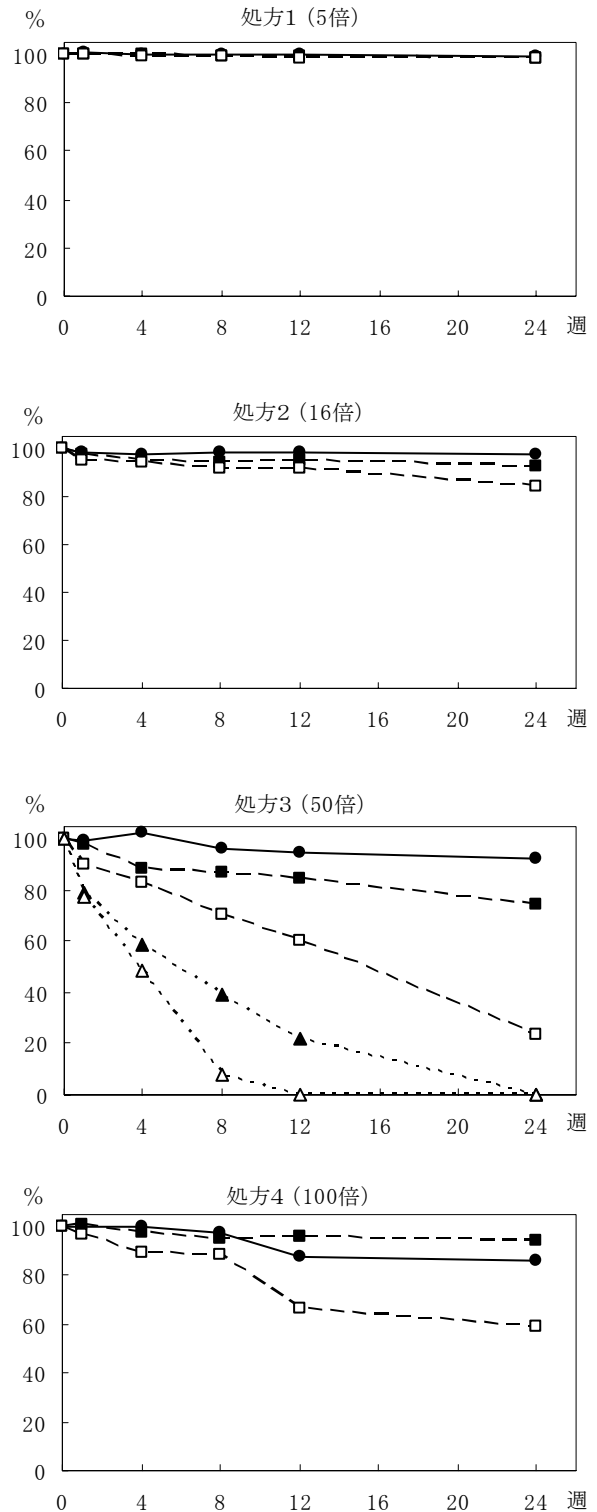


図5. 有効ヨウ素の含有量変化

● ①4℃・遮光  
 ■ ②25℃・遮光  
 □ ③25℃・光照射  
 ▲ ④40℃・遮光  
 △ ⑤40℃・光照射

処方3 (50倍) 0.2%イソジン液  
 ポビドンヨード液(10%) 20 mL  
 注射用蒸留水 全量 1,000 mL

使用期限：未設定(冷暗所)，容器：半透明ポリ

処方4 (100倍) イソジン膀胱洗浄用 100倍液  
 ポビドンヨード液(10%) 10 mL  
 注射用蒸留水 全量 1,000 mL

使用期限：1ヶ月(冷暗所)，容器：褐色ガラス

4. 保存方法

- 処方1 (5倍)：遮光は提出容器(遮光ポリビン)，光照射は透明ガラスビンに移し，①②③の条件で保存する。
- 処方2 (16倍)：遮光は褐色ガラスビン，光照射は透明ガラスビンに移し，①②③の条件で保存する。
- 処方3 (50倍)：提出容器(半透明ポリビン)の状態，①②③④⑤の条件で保存する。
- 処方4 (100倍)：遮光は褐色ガラスビン，光照射は透明のガラスビンに移し，①②③の条件で保存する。



図6. ポビドンヨード50倍希釈液 (24週)  
 左より保存条件①,②,③,④,⑤

5. 測定時期

0日, 1週, 4週, 8週, 12週, 24週

6. 定量方法

ポビドンヨード中の有効ヨウ素を測定した。

<試料溶液の調製>

試料 5.0~100 mL を採取し，水で希釈

↓

電位差滴定

電位差自動滴定装置：京都電子工業(株)製 AT-510

7. 結果及び考察

4 製剤とも同一メーカー製品を原薬として使用した濃度の異なる製剤であった。図5に含有量の変化，図6に処方3の40°C・光照射24週後の外観を示した。

処方1(5倍)については4°C，25°C遮光/光照射とも外観変化はなく，有効成分の含有量変化も見られず，24週まで品質の変化は認められなかった。処方1,2,4を比較すると，希釈倍率が高い製剤ほど褪色及び有効成分の減少が顕著な傾向が見られた。

処方3(50倍)と処方4(100倍)で成分の減少傾向が逆転しているのは，50倍希釈液はポリ容器で保存されたのに対し，100倍希釈液はガラス容器保存であったためと考えられる。この例を見る限り，保存容器としてガラス容器がポリ容器より優れていると考えられた。さらに，50倍希釈液の保存条件⑤40°C光照射では12週で有効成分が0%となり，24週までにポリ容器の破損が観察された。

また，処方4の12週において遮光4°Cと25°Cの有効成分含有量が逆転しているが，調製時の液量が多かったため，2回に分けて調製した製剤が混在していたことが原因であった。院内製剤のロット管理に問題があることが示唆された。

事例4ーアドレナリン希釈液ー

1. 試薬及び試作品

アドレナリン：日本薬局方アドレナリン酒石酸水素塩標準品，院内製剤試作品：アドレナリン希釈液 (4種)



図7. アドレナリン希釈液の外観変化

○：処方1    ●：処方2    ●：処方3    ●：処方4    ●：処方5

2. 安定性試験装置および保存条件

事例1に準じる.

3. 処方

処方1 0.02%エピネフリン液

ボスミン液 20 mL  
蒸留水 全量 100 mL

使用期限: 1ヶ月(冷暗所), 容器: 褐色ガラスビン

処方2 3000倍エピレナミン液

0.1%ボスミン液 100 mL  
注射用水 全量 300 mL

使用期限: 1ヶ月(冷暗所), 容器: 褐色ポリビン

処方3 3000倍ボスミン液

ボスミン液(0.1%) 20 mL  
滅菌精製水(局方) 40 mL

使用期限: 未設定(冷暗所), 容器: 外用ポリビン

処方4 0.01%エピネフリン液

ボスミン液(0.1%エピネフリン液) 10 mL  
注射用蒸留水 90 mL

使用期限: 1週間(冷所), 容器: 外用茶ポリビン

処方5 5000倍希釈ボスミン液

ボスミン液(0.1%塩酸エピネフリン液) 100 mL  
滅菌RO水 全量 500 mL

使用期限: 未設定, 容器: 褐色ガラスビン

4. 保存方法

試料約 30 mL をガラス容器に入れ, 条件①②③④⑤で 0~24週間保存する.

5. 測定時期

0日, 1週, 2週, 3週, 4週, 8週, 16週, 24週

6. 定量方法

有効成分アドレナリンを測定した.

<試料溶液の調製>

試料

↓ 0.45 μm フィルターろ過

HPLC (10 μL)

<測定条件>

装置: HPLC; 日本分光(株)製 GULLIVER シリーズ, 測定波長: UV254 nm, カラム: COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-PAQ 4.6×150 mm, カラム温度: 40°C, 移動相: 20 mmol リン酸一ナトリウム(リン酸で pH 2.5), 5 mmol ペンタンスルホン酸ナトリウム水溶液/アセトニトリル(1:1), 流速: 1 mL/min

7. 結果及び考察

いずれもボスミン液(0.1%塩酸エピネフリン液)を注射用水等で希釈した製剤で, アドレナリン濃度は 0.01%, 0.02%, 0.03%の3種類であった. 図7に含有量の変化, 図8

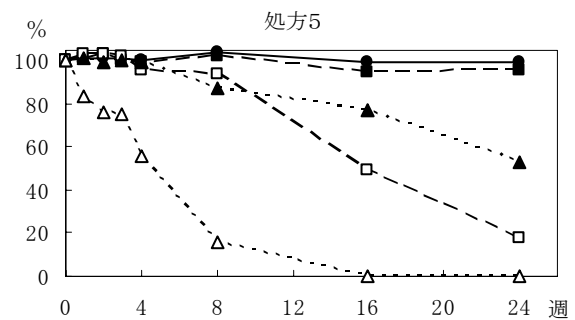
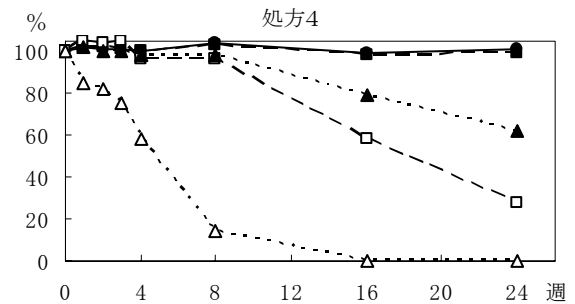
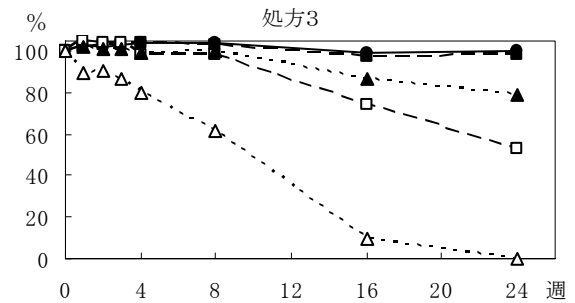
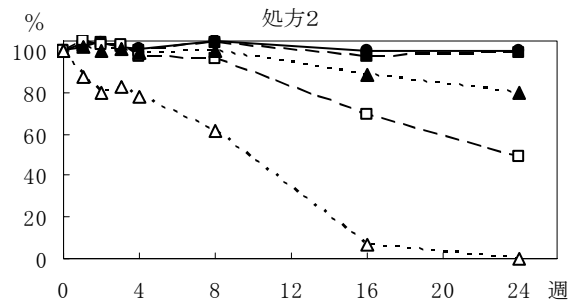
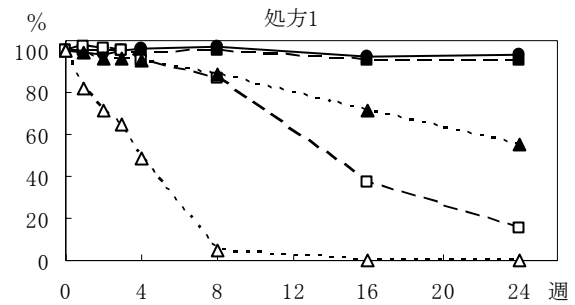


図8. アドレナリン含有量の変化

- ① 4°C・遮光
- ② 25°C・遮光
- ③ 25°C・光照射
- ▲ ④ 40°C・遮光
- △ ⑤ 40°C・光照射



に処方 1~4 の光照射 24 週後の外観を示した。光照射した試料は 25℃, 40℃いずれも 1 週後から淡褐色に変色が観察された。遮光下においても 40℃では 24 週で変色が見られ、処方 2 及び 3 のアドレナリン濃度が高い (0.03%) 製剤ほど着色が顕著であった。

また、有効成分濃度の変化については、温度、光等の加速条件に応じた減少が観察されたが、アドレナリン濃度が高い処方 2 及び 3 は試験時期の前半において若干減少速度が緩やかな傾向を示した。

アドレナリンは温度、光により急激な酸化分解を起こすことも知られている。また、容器中の酸素を窒素置換することは光による分解に対して有効との報告<sup>6, 7)</sup>があり、長期保存にはこれらを考慮した対策も必要である。

### ま と め

吉草酸ベタメタゾン軟膏、アスコルビン酸ローション、ポビドンヨード希釈液及びアドレナリン希釈液の 4 製剤について安定性試験を行った。安定性試験ガイドラインを参考とした各種 (温度, 光照射) 条件下で保存した場合の外観変化及び有効成分含有量の変化を観察した。その結果、いずれの製剤についても、病院で設定されている貯法及び使用期限内では 24 週間で有効成分含有量の低下及び外観変化はほとんど観察されず、品質の低下は認められなかった。

しかし、過酷な条件で保管された場合にはいずれの製剤も品質の低下が認められた。また、防腐剤の効果減少が疑われる処方の製剤や使用期限が未設定の製剤、光によって分解し易い成分に対して高温に対する注意書きのみがされ

ていた製剤、ロット管理に対する誤解があると思われる例等が散見されるなど課題点も見出された。

有効成分は他の共存成分、容器、保管方法等の条件により安定性が異なることから、各製剤について個別に精査する必要がある。本報の結果は、院内製剤の品質検証や保存条件及び使用期限設定に関する手順書作成の参考になると考えている。

謝 辞 試料の調製にご協力いただいた東京都病院薬剤師会の各位に深謝致します。

### 文 献

- 1) 東京都病院薬剤師会編集, 病院内で調製される製剤のあり方, 1-36, 2005.
- 2) 岸本清子, 蓑輪佳子, 守安貴子, 他: 東京健安研七年報, 56, 53-58, 2005.
- 3) 厚生労働省医薬局審査管理課長通知“安定性試験ガイドラインの改定について”平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603001 号(2003).
- 4) 大石輝雄, 品川龍太郎, 岡崎祐子, 他: 医薬ジャーナル, 29(7), 91-100, 1993.
- 5) 中山美紀, 池田紀和, 笹川久美子, 他: 防菌防ばい, 21(9), 485-493, 1993.
- 6) Vidal-Ollivier, E., Schwadron, G., and Maillard, C., *et al.*: *J Chromatogr.* 396, 421-424, 1987.
- 7) 板東英史, 小林輝夫, 稲垣承二, 他: 医薬ジャーナル 27(10), 2219-2224, 1991.