

**厚生労働科学研究費補助金**  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
**薬局からの薬剤配送における薬剤の品質保持**  
**及び患者への確実な授与を担保する方法の確立に向けた調査研究**

分担研究報告書

医薬品配送において想定される温湿度条件が調剤薬の品質に及ぼす影響の検討

研究分担者 山本 佳久 帝京平成大学薬学部 教授

---

研究要旨

研究1：クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏とヘパリン類似物質油性クリームとの混合物における相分離と保存温度との関係

クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 (CLP0) とヘパリン類似物質油性クリーム (HPOC) との混合物 (質量混合比1:1) を調製し、25° C、30° C、35° Cおよび40° Cで保存した際の性状変化について観察した。CLP0先発品およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40を含有するCLP0 (後発品A) とHPOC先発品との混合物はいずれの保存温度においても性状変化は認められなかった。CLP0後発品Aと低粘性を示すHPOC (2製剤、後発品) との混合物は、25° Cおよび30° Cの保存条件では48hまで性状の変化は認められなかったが、35° Cでは24hから、40° Cでは3hからそれぞれ液状相の発生が認められた。ポリソルベート80を含有するCLP0 (後発品B) とHPOC先発品との混合物は35° Cおよび40° Cの保存条件において48hにおいて若干の液状相の発生が見られたが、低粘性を示すHPOC (後発品) との混合物では25° Cにおいて混合後1hから液状相の発生が認められた。以上の結果から、大半の混合物は温度が低くなると分離が生じにくくなる傾向が認められたが、室温に近い条件でも速やかに分離する組み合わせの存在が明らかとなり、混合物によっては輸送時の温度管理が肝要であることが示唆された。

研究2：酸化マグネシウム錠の保管条件と崩壊時間への影響との関係

酸化マグネシウム (MgO) 錠は胃酸中和剤や緩下剤として広く用いられ、他の処方薬とは区別して一包化されることが多い薬剤である。MgO錠が吸湿すると崩壊時間の遅延が生じることが知られている。我々は吸湿によってMgOの一部が水酸化マグネシウム (Mg(OH)2) に変化し、これが崩壊時間延長の要因の一つであることを報告している。そこでPTP包装下およびPTPから取り出して分包紙1包につき1錠を分包したMgO錠330 mg、5製剤を室温下および吸湿環境下 (40°C, 75%RH) で設定期間 (3d, 7d, 14dおよび28d) 保存し、崩壊時間を測定した。遅延の程度は製剤によって異なるものの、すべての製剤において、PTP保存よりも分包保存の方が、また室温保存よりも吸湿環境下保存の方が強い崩壊時間延長傾向を示した。以上の結

果より、季節によってはMgO錠の安易な分包に注意が必要であることおよび本剤輸送時の湿度管理が肝要であることが示唆された。

研究1：クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏とヘパリン類似物質油性クリームとの混合物における相分離と保存温度との関係

#### A. 研究目的

近年は、薬局から患者宅に輸送される機会が増加し、輸送環境が医薬品の品質に影響を与えることも十分に考えられる。我々は、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 (CLP<sub>o</sub>) とヘパリン類似物質油性クリーム (HP<sub>oc</sub>) との混合物を37°Cで保管した際の安定性について検証している。そしてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40を有する後発品CLP<sub>o</sub>[MYK]は低粘性のHP<sub>oc</sub>後発品 (HP<sub>oc</sub>[Nichi-iko]およびHP<sub>oc</sub>[Teikoku])との混合物が、一方、ポリソルベート80を有する後発品CLP<sub>o</sub>[Nichi-iko]は全てのHP<sub>oc</sub>との混合物が、72 hまでに相分離することを報告している<sup>1)</sup>。そこで今回は複数の温度環境を設定し、温度と相分離との関係性について検証した。

#### B. 研究方法

CLP<sub>o</sub>製剤 (デルモベート<sup>®</sup>軟膏、CLP<sub>o</sub>[MYK]およびCLP<sub>o</sub>[Nichi-iko]) と、HP<sub>oc</sub>製剤 (ヒルドイド<sup>®</sup>ソフト軟膏、HP<sub>oc</sub>[Nichi-iko]およびHP<sub>oc</sub>[Teikoku]) との質量比1:1の混合物を調製した。25°C、30°C、35°Cおよび40°Cに設定したインキュベータ内に保管し、性状変化の有無を観察した (Table 1 and 2)。

#### C. 研究結果

デルモベートはいずれのHP<sub>oc</sub>との混合物で、すべての温度でも72hまで相分離しなかった。また、CLP<sub>o</sub>[MYK]では、HP<sub>oc</sub>[Nichi-iko]およびHP<sub>oc</sub>[Teikoku]との混合物において、35°Cおよび40°Cの条件で液状層が発生したが、発生した時間は40°Cの方が短かった。一方、CLP<sub>o</sub>[Nichi-iko]の場合は先発品であるヒルドイド<sup>®</sup>との混合物で分離が認められたのは35°C以上であったが、HP<sub>oc</sub>[Nichi-iko]およびHP<sub>oc</sub>[Teikoku]との混合物において、25°Cの条件でも保存後30 minには、相分離が認められた (Fig. 1, Table 3)。

Table 1 Information of CLP<sub>o</sub> formulations used in the study.

Formulation	Company	Solubilizer	Surfactant	abbreviation
Dermovate <sup>®</sup>	Shionogi & Co., Ltd.	+	Sorbiten sesquioleate	CLP <sub>o</sub> -Or
[MYK]	Maeda Pharmaceutical Industry Co., Ltd.	+	Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40	CLP <sub>o</sub> -GA
[Nichi-iko]	Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.	-	Polysorbate 80	CLP <sub>o</sub> -GB

Table 2 Information of HP<sub>oc</sub> formulations used in the study.

Formulation	Company	abbreviation
Hiludoid <sup>®</sup> Soft ointment	Maruho Co., Ltd.	HP <sub>oc</sub> -Or
HP <sub>oc</sub> [Nichi-iko]	Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd.	HP <sub>oc</sub> -GA
HP <sub>oc</sub> [Teikoku]	Teikoku Seiyaku Co., Ltd.	HP <sub>oc</sub> -GB

#### D. 考察

大半の混合物は温度が低くなると分離が生じにくくなる傾向が認められたが、室温に近い条件でも速やかに分離する組み合わせの存在が明らかとなり、混合物によっては輸送時の温度管理が肝要であることが示唆された。

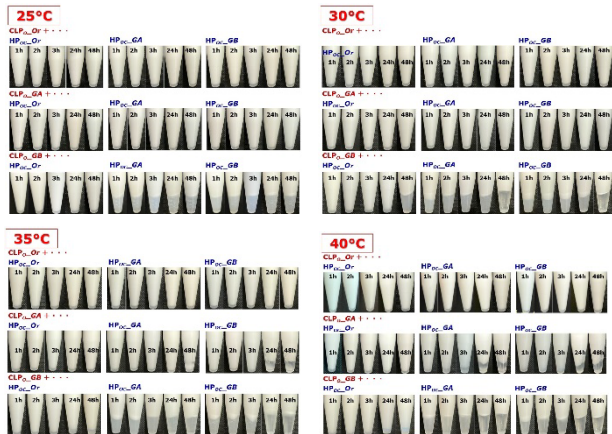


Fig. 1 State of the mixtures of HPoc and CLPo stored for 1h, 2h, 3h, 24h and 48h at each temperature.

Table 3. Correlation between layer separation and storage temperature in a mixture of CLPo formulations and HPoc formulations.

HPoc		HPoc_Or																							
Temperature (°C)		25°C					30°C					35°C					40°C								
Time (h)		0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48
CLPo	CLPo_Or	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CLPo_GA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CLPo_GB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	θ	θ	-	-	
HPoc		HPoc_GA																							
Temperature (°C)		25°C					30°C					35°C					40°C								
Time (h)		0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48
CLPo	CLPo_Or	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CLPo_GA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	θ	θ	-	-	
	CLPo_GB	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	
HPoc		HPoc_GB																							
Temperature (°C)		25°C					30°C					35°C					40°C								
Time (h)		0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48	0.5	1	2	3	24	48
CLPo	CLPo_Or	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	CLPo_GA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	θ	θ	-	-	
	CLPo_GB	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	

θ: A liquid layer occurred.

## E. 結論

薬局から患者宅への調剤薬配送において、軟膏の混合調剤したものは、基材や添加剤の製剤学的な特徴を理解の上、輸送温度に留意して、配送する必要があると考える。

## F. 健康危険情報

該当しない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

## 2. 学会発表

クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏とヘパリン類似物質油性クリームとの混合物における相分離と保存温度との関係（日本薬学会第144年会、29P-am392S）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## References

- 1) Evaluation of the pharmaceutical properties of clobetasol propionate ointments and base stability of the mixture with heparinoid oil based creams. *YAKUGAKU ZASSHI*, **142**, 421-430 (2022)

## 研究2: 酸化マグネシウム錠の保管条件と崩壊時間への影響との関係

### A. 研究目的

近年は、薬局から患者宅に輸送される機会が増加し、輸送環境が医薬品の品質に影響を与えることも十分に考えられる。酸化マグネシウム (MgO) 錠は胃酸中和剤や緩下剤として広く用いられ、他の処方薬とは区別して一包化されることが多い薬剤である。我々は吸湿したMgO錠において、MgOの一部が水酸化マグネシウム (Mg(OH)<sub>2</sub>) に変化し、この変化が崩壊の遅延の要因の一つであること、そしてこの崩壊の遅延の程度は製剤によって異なることを報告している<sup>1)</sup>。そこで、本研究では、いくつかの保存

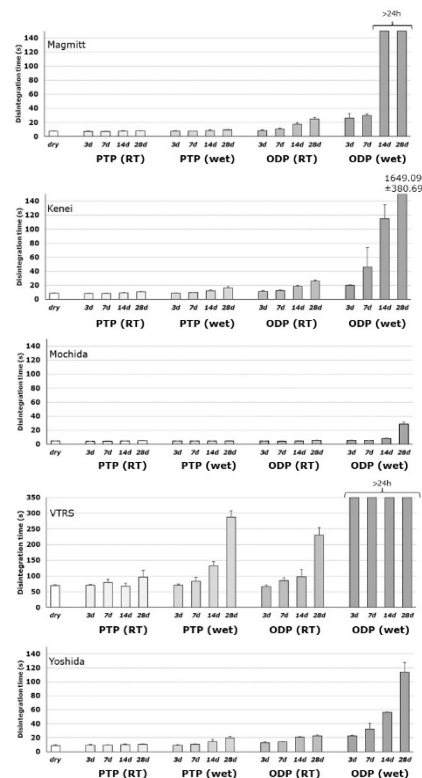
条件を設定し、条件の違いによる崩壊時間への影響を比較検討した。

## B. 研究方法

- ① 崩壊時間測定用サンプルの調製：PTP包装下およびPTPから取り出して分包紙1包につき1錠を分包したMgO錠330 mg、5製剤(Magmitt<sup>®</sup>、[Kenei]、[Mochida]、[VTRS]および[Yoshida])を室温下および吸湿環境下(40°C、75%RH)で設定期間(3d、7d、14dおよび28d)保存した。
- ② 崩壊時間の測定：シャーレ内を5 mLの精製水で満たし、その中へMgO錠を1錠投下した。その後、MgO錠が完全に崩壊するまでの時間を測定した。
- ③ 近赤外分光(NIR)法：①の条件で保存した錠剤に対し、拡散反射法によるNIR測定を実施した。

## C. 研究結果

すべての製剤において、PTP保存よりも分包保存の方が、また室温保存よりも吸湿環境下保存の方が強い崩壊時間延長傾向を示した、MgO錠[VTRS]においては保存後3dで24h経過しても完全な崩壊が認められないなど、吸湿による崩壊時間への影響が最も顕著に認められた。一方、MgO錠[Mochida]は分包して吸湿環境下で保存後28dにおいて約3倍に延長したものの(約30s)、吸湿による影響は最も弱かった(Fig. 1)。NIR法では、崩壊時間の延長が強く認められたサンプルにおいてMg(OH)<sub>2</sub>の水酸基由来の7150 cm<sup>-1</sup>付近のピークが強く認められた(Fig. 2)。



PTP: stored in PTP package RT: stored at room temperature OD: stored in one dose package wet: stored at 40°C, 75%RH

Fig. 1 Relationship between storage condition and disintegration time of MgO tablets.

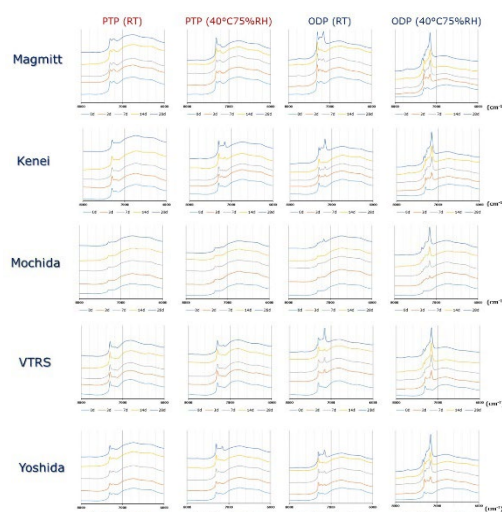


Fig. 2 Relationship between storage condition and near infrared spectrum of MgO tablets.

#### D. 考察

以上の結果より、製剤による差はあるものの、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ への変化に由来する崩壊時間の延長はPTPから取り出して分包し、吸湿環境下で保存した場合に強く発現することが明らかとなった。

#### E. 結論

薬局から患者宅への調剤薬の配送において、季節によっては $\text{MgO}$ 錠の安易な分包に注意が必要であることおよび輸送時の温湿度管理が肝要であることが示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

酸化マグネシウム錠の保管条件と崩壊時間への影響との関係（第34回日本医療薬学会年会発表予定）

#### ***References***

- 1) Quality evaluation of humidified magnesium oxide tablet formulations with respect to disintegration time prolongation. *Chem. Pharm. Bull.*, **71**, 165-174 (2023)