

本資料は東薬工主催  
第16改正日本薬局方の概要と展望  
2010.8.2

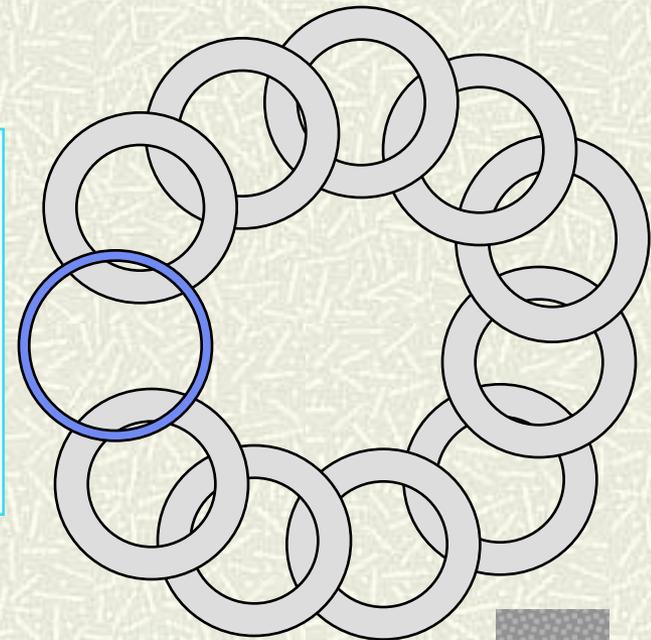
「医薬品包装分野において局方に望むこと」  
において使用したPP資料を加筆・訂正した  
ものである。

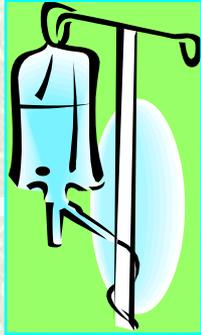
## 「日局における医薬品容器・包装」検討会

### 日本薬局方等に見る 包装・容器分野の課題 —混沌と矛盾を乗り越えて いかに前進するか—

2012年11月15日  
創包工学研究会  
[gsp14754@nifty.com](mailto:gsp14754@nifty.com)  
三浦秀雄

あらゆる製品は、個々の輪からなる鎖のように種々の要素が連続的に繋がっている。すべての要素つまり個々の鎖の環が正常に連結していて、はじめて正常な製品になる。そして最も弱い輪の強度によって鎖全体の強度が左右される。医薬品の場合にも、原料・製剤・包装・試験・流通などの諸要素が正常に機能している必要があり、これらの諸要素の中の最も貧弱な要素によって品質全体が大きな影響をこうむる。医薬品の品質・安全性は容器の影響を受ける。包装・材料が弱点になってはならない。以下の議論においては、この最弱リンクモデルを前提とする。



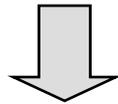


# 容器の定義(1)

第16改正 日本薬局方 通則37



容器とは、医薬品を入れるもので、栓、ふたなども容器の一部である。容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える物理的、化学的作用を及ぼさない。



- ①内容物に対していかなる影響も与えない容器は存在するか？
- ②“安定性試験等で異常が発生しなければ、影響がない”と判断できるか？
- ③“物理的、化学的作用を及ぼさない”

⇒ “物理的、化学的作用をほとんど及ぼさない”に変更



# 容器の定義(2)

第16改正 日本薬局方  
通則38, 39, 40



- ①密閉容器とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、固形の異物が混入することを防ぎ、内容医薬品の損失を防ぐことができる容器をいう。密閉容器の規定がある場合には、気密容器を用いることができる。
- ②気密容器とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、固形又は液状の異物が侵入せず、内容医薬品の損失、風解、潮解又は蒸発を防ぐことができる容器をいう。気密容器の規定がある場合には、密封容器を用いることができる。ガラス瓶・缶・プラスチック容器などが該当する。
- ③密封容器とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、気体の侵入しない容器をいう。  
厳密にはアンプル・閉口チューブのみが該当する。



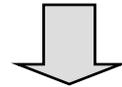
- ①気体が容器を透過する場合も、密封容器か？ アンプル以外は多少にかかわらず気体状物質の出入りがある。技術的にはプラスチック製容器及びバイアル包装容器は厳密には気密容器であり密封容器とはいえない。法的な整合性はあるように考えられるが、実態との乖離がある。日局において剤形ごと指定されている容器の規定にも問題が内在しているように思われる。
- ②密閉性・気密性・密封性の機能の証明はいかなる試験で行うか？  
抽象的概念で十分か？ 試験法が必要ではないか？
- ③気密容器では、気体状物質の侵入には触れられていないが、風解・潮解・蒸発を防止できる機能と気体状物質の透過が密接な関係を有している。矛盾がある。
- ④遮光と同様に、“密閉・気密・密封”の機能を定義する方がより適切ではないか？
- ⑤製剤総則[2]製剤各条の剤形ごとの容器の種類指定(密閉・気密・密封容器)が形骸化している。
- ⑥ ICHなどと薬事法・日局のいずれが重要なのか？
- ⑦薬事法が尊重されるべきである。用語には問題が多いが、以下、薬事法・日局を優先する。

# 容器の定義(3)

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則,  
厚生省令第16号,平成11年3月12日  
(最終改正年月日:厚生労働省令第95号,平成15年5月20日)

## 第一章 総則(定義) 第一条

この省令で「資材」とは、製品の容器、被包、添付文書並びに容器及び被包に貼付するラベルをいう。



①薬事法第58条では、“医薬品の製造販売業者は、医薬品の製造販売をするときは、厚生労働省令で定めるところにより、医薬品を収めた容器又は被包に封を施さなければならない。”とされており、包装されていない製剤の販売は禁止されている。

これは“製品=製剤+包装”を示唆するものである。

②“製品とは製剤+包装(添付文書などを含む)である”と考えるべきではないか？

③製剤の定義については、スライド11・12参照

# 容器の定義(4)

第16改正 日本薬局方 技術情報 基本情報

## 製剤総則 製剤通則

### 10)容器・包装

日局16では、適切な容器を柔軟に選択できる方向に製剤総則を改めるべく製剤の容器・包装の主要な役割が品質確保に当たることを述べるとともに、個々の製剤の品質に空気や水分が影響を与える場合には、それを考慮して、適切な材料の容器を選択することも重要であることを示した。…。そして、製剤各条の各剤形においても、製品ごとに容器を柔軟に選択できるよう、通例、使用する容器は最小限の要求事項を満たすものとし、製品ごとの安定性を考慮し、適切な材料の容器を選択できるようにした。



①適切な容器を選択できる方向に製剤総則を改める。

→ 通則37～40の容器の定義と製剤各条の剤形ごとの容器指定は必要か？

②製剤の容器・包装の主要な役割が品質確保に当たる…。

→ 容器・包装の機能は、安定性確保のみではない。

③個々の製剤の品質に空気や水分が影響を与える場合には、それを考慮して、適切な材料の容器を選択する…。

→ 通則37～40の容器の定義と製剤各条の剤形ごとの容器指定は必要か？

④容器は最小限の要求事項を満たすものとし、製品ごとの安定性を考慮し、適切な材料の容器を選択できる…。

→ 最小限の要求とは、安定性のことか？

表示などは最小限の要求事項に含まれないのか？

# 容器の定義(5)

第16改正 日本薬局方 技術情報 基本情報

## 3.製剤通則

### 10) 容器・包装

なお、「容器・包装」に関して、日局では通則で容器が規定されているが、ICHガイドラインでは容器施栓系として規定されており、用語の統一が必要とされる。製剤通則での「容器・包装」は両者を含む、あるいは容器又は包装のいずれかを示すものとして用いている。



- ① 容器・包装の意味があまりに広範囲である。
- ② 用語の再定義が必要である。
- ③ 関係法規・日局などを再定義された単語によって置き換えられるべきである。
- ④ 「容器・包装」ではなく「**包装・容器**」と記載すべきではないか？ 上位概念または広範囲概念を先記すべきである。

# 種々な容器・包装の定義(6)

日局・GMP・ICH関係各種資料

原材料・材料・素材(Material) : 原料,助剤,中間体,原薬及び包装材料・表示材料を示すための一般的用語

容器(Container) : 医薬品を入れるもので, 栓, ふたなども容器の一部である。

内容医薬品に対して……物理的・化学的作用を及ぼさない。(前出)

資材(Labeling and packaging materials) : 製品の容器, 被包及び表示物をいう。

容器施栓系・容器施栓システム(Container Closure System) : 製剤を収容し保護する包装の構成要素の全体。

直接包装を指すが, 二次包装によってさらに製剤を保護する場合は, 二次包装も含まれる。

(医薬品の直接容器と栓が構成する包装システムのこと:一つの用語集に記載されている。)

一次包装(Primary package)または直接包装(Immediate container) : 原薬や製剤を直接に接する包装で, 添付されているレーベルを含めたものをいう。これが二次包装される場合には, 「内袋」に該当。

二次包装(Secondary package) : 一次包装を直接に覆う包装のこと。一般的には間接包装を指す。

半透過性容器(Semi-permeable containers) : 溶質の損失を防ぐが, 溶媒が透過する容器

不透過性容器(Impermeable container) : 永久的に気体や溶媒を透過しない容器。

半固形製剤における密封アルミチューブ, 液剤における密封ガラスアンプル。

被包(Wrapper) : 医薬品等の製品の包装材料を意味するものであって梱包材料は含まない。

内袋(Inner bag) : PTP, 分包品等

表示物 : 医薬品等の製品のラベル及び添付文書をいう。

その他 : 内栓(Inner seals), 栓 (Closure), 封栓 (Stoppering), 小形容器(Keg), 直接の容器, 栓 (Closure), 外容器(Outer container), 市販包装, 包装資材・材料(Packaging material), 封(Sealing), 表示材料(Labeling material), フィルム包装(Film wrappers), 印刷封かん紙(Imprinted seal), 二次容器 (Secondary container), 単一用量容器 (Single-dose container)



個々の単語は概念的には理解できるが, 状況に応じて次々に用語が定義されている。気密性・形態・使用法などの観点からの定義が入り混じっている。包装・容器・材料の多種多様な定義が混乱の一因になっている。

どのように使い分けるのが良いのか? 例えば“容器施栓系”なる表現は英語の直訳であり誤解されやすい。

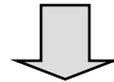
統一的再定義をすることが望ましい。ヒトは言語によって物事を考える!!!

特に抽象的単語・広範囲な意味を有する単語に要注意

# 容器機能の定義

第16改正 日本薬局方 通則41

遮光とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができることをいう。

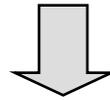


- ①容器の定義ではなく、遮光機能の定義である。
- ②以前の“遮光容器とは通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができる容器をいう”の定義を変更した理由は何か？
- ③密閉容器・気密容器・密閉容器も、上記のように機能の説明に変更するか又は製剤通則に記載されている剤形ごとの容器指定の中止を検討する？
- ④剤形ごとの容器の指定に関しては、“適正な製剤品質を維持できる容器”とすれば矛盾はなく、すべての剤形に応用できる。

# 製剤の容器(1)

第16改正 日本薬局方製剤総則 [ I ] 製剤通則

- (10) 製剤の容器・包装は、製剤の品質確保とともに、適正な**使用及び投与時の安全確保**に適したものとする。空気中の酸素などから製剤の品質を保護するために、脱酸素を充てんすることや、容器などに低気体透過性の材料を用いることができる。
- 湿気が品質に影響を与えるおそれのある製剤では、乾燥剤を充てんすることや、**容器などに水分透過の少ない材料を用いるなどの防湿包装とすることができる。**
- また、水分の蒸散により品質が変化するおそれがある製剤では、容器などに低水蒸気透過性の材料を用いることができる。



## ①使用性及び安全確保の具体的内容は何か？

開栓性・分割性・製剤取出性・小児安全・偽薬防止・改ざん防止・誤飲防止性等を示すと考えられるが、具体的に明示することが望ましい。

また、小児安全包装・改ざん防止包装など和使用性の関係を議論すべき時期にきている。

## ②使用性及び安全確保に係る試験法が設定されることが望ましい。

## ③材料の防湿性を議論するにあたっては、“水蒸気”の方がより適切である。

例えば、“容器に水分透過の少ない材料を用いるなどの防湿包装とする”  “容器等に低水蒸気透過性の材料などを用いて防湿包装とする”

## ④防湿性・低水蒸気透過性・低気体透過性の評価はどうするのか？

公定書に適正な材料・容器の気体・水蒸気透過性試験法が収載されることが望ましい。

# 製剤の容器(2)

第16改正 日本薬局方製剤総則[2]製剤各条

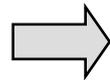
## 3. 注射により投与する製剤

### 3. 1. 注射剤

- (11) 本剤の容器は、注射剤用ガラス容器試験法〈7.01〉の規定に適合する無色のものである。ただし、別に規定する場合は、注射剤用ガラス容器試験法〈7.01〉の規定に適合する着色容器又はプラスチック製医薬品容器試験法〈7.02〉の規定に適合するプラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。
- (12) 本剤のうち100 mL以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液用ゴム栓試験〈7.03〉に適合する。



① “容器は、・・・無色のものである”



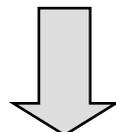
“容器は、・・・無色の密封容器である”  
(通則38, 39, 40を尊重した場合)

- ②100mL以下のバイアル製剤のゴム栓試験はどうするのか？
- ③輸液用ゴム栓試験法には物理的項目が皆無であることは重大な問題である。
- ④バイアル包装の気密性に触れられていないのはなぜか？

# 製剤の定義(1)

医薬審発第0603001号 平成15年6月3日

**「剤形に処方され、市販される形の最終的な直接包装に容れられた医薬品」が製剤の定義になっている。(医薬審第0603001号)**



- ①直接包装と内容物が一体の関係にあることを示している。
- ②“製剤＝包装された医薬品”ということは，“日局 製剤総則 製剤各条の剤形ごとに指定された容器”入りの形態が“製剤”というように解釈可能で、矛盾しているように感じられる。
- ③従来、混用されてきた“医薬品・製剤・内容医薬品”を再定義しなおすことが肝要である。
- ④薬事法の医薬品の定義とのニュアンスの相違をどのように考えるか？

# 製剤の定義(2)

## バリデーション関係用語

ICH・GMP医薬品用語手帳, じほう, (2004)

### 重要工程

医薬品のバリデーション基準では、製品<sup>①</sup>の品質に及ぼす影響の大きい工程をいう。混合や充填工程、無菌製剤の滅菌工程等がこれにあたる。



- ①“製品”とは製剤のことと解釈できるが“現実の製品”は包装されている。薬事法第2条に医薬品の定義が記載されており、その意味するところは広範囲である。ここでいう“製品”とはかなり異なっており、製剤を指していると解釈すべきである。
- ②“製品”を“内容医薬品又は製剤”に変更すればより正確になる。(前出) 包装分野のバリデーションは、実際の製品を生産するためのバリデーションにあたる。
- ③添付文書欠落・誤表示などの包装工程等も一種の重要工程である。最弱リンクモデルを前提にすると、包装を含む製品で発生する不良(回収に発展する可能性あり)の原因になり得る工程はすべてある種の重要工程である。従来のバリデーションは、主として製剤製造に係る事象を問題にしているが、包装は安定性維持・外部環境との遮断のほか情報伝達などを含む商品(製品)価値向上のための仕上げをしていると解釈できる。包装のバリデーションはいわゆる“重要工程“ではないが、“実際の製品の製造・仕上げ“において重要である。

# 固形剤

第16改正 日本薬局方 製剤総則

## [2] 製剤各条

### 1. 経口投与する製剤

#### 1. 1. 錠剤

(5) 本剤に用いる容器は、**通例、密閉容器とする**。製剤の品質に湿気が影響を与える場合には、**防湿性の容器を用いるか、又は防湿性の包装を施す**。



① 固形製剤の容器を、“通例、密閉容器とする”のはなぜか？

最低要件を示しているとしても、密閉容器ではICHの安定性試験条件下での経時試験に耐えられないことが多いと予想される。

事実上、意味をなしていないのではないか？

② “防湿性の容器を用いる”と“気密性容器を用いる”は同義では？

用語を統一することが肝要である。

③ “防湿性の容器を用いる”と“防湿性の包装を施す”の差は何か？

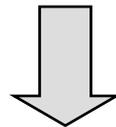
※製剤各条の中に同様の記述が多い。

# 注射剤(1)

## 第16改正 日本薬局方 製剤総則[2] 製剤各条 3.注射により投与する製剤

### 3. 1. 注射剤

- (2)本剤のうち溶液、懸濁液又は乳濁液の製剤を製するには、通例、次の方法による。……。  
ただし、微生物による汚染に十分注意し、調製から滅菌に至る操作は注射剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。……。
- (11)本剤の容器は、注射剤用ガラス容器試験法<7.01>の規定に適合する無色のものである。  
ただし、別に規定する場合は、注射剤用ガラス容器試験法<7.01>の規定に適合する着色容器又はプラスチック製医薬品容器試験法<7.02>の規定に適合するプラスチック製水性注射剤容器を用いることができる。



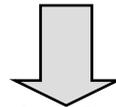
- ① 医療機関内での注射剤の取り扱い及び微生物汚染は皆無か？  
医療システム全体のバランスが重要である。再検討の必要あり？
- ② プラスチック製水性注射剤容器は、技術的には密封容器とはいえない。  
例外規定によって使用できるに過ぎない。容器の定義が形骸化している。

# 注射剤(2)

## 第16改正 日本薬局方 製剤総則[2] 製剤各条 3.注射により投与する製剤

### 3. 1. 注射剤

- (12)本剤のうち100mL以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓は、別に規定するもののほか、輸液用ゴム栓試験法<7.03>に適合する。
- (21)本剤に用いる容器は、密封容器又は微生物の混入を防ぐことのできる気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合には、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。



- ①100mL以下の場合には、どのように対処すべきか？(前出)
- ②通則40で定義されている密封容器が“気体の侵入しない容器”であるにもかかわらず、“低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。”との記述は、論理的に破たんしているように感じられる。
- ③“密封容器”を削除し、“微生物の混入を防ぐことのできる容器”とする方が全体の矛盾を解消できる(?)

# 注射剤(3)

## 第16改正 日本薬局方 製剤総則 [2] 製剤各条

### 3. 注射により投与する製剤

(3)有効成分が溶液中で分解又は失活することを防ぐために、凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤として製することができる。

(i)凍結乾燥注射剤：凍結乾燥注射剤は、通例、有効成分及び賦形剤などの添加剤を注射用水に溶解し、無菌ろ過し、注射剤用の容器に充てんした後、凍結乾燥するか、又は専用容器で凍結乾燥した後、**容器**に充てんするなどして製する。

(ii)粉末注射剤：粉末注射剤は、通例、無菌ろ過により処理した後、晶析により得た粉末を又はその粉末に滅菌処理した添加剤を加えて注射剤用の**容器**に充てんして製する。

(4)薬液調製時若しくは投薬時の過誤、細菌汚染若しくは異物混入の防止、又は緊急投与を目的に、充てん済みシリンジ剤又はカートリッジ剤として製することができる。

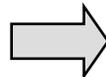
(i)充てん済みシリンジ剤：充てん済みシリンジ剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び添加剤を調製して**注射筒**に充てんして製する。

(ii)カートリッジ剤：カートリッジ剤は、通例、有効成分をそのまま、又は有効成分及び添加剤を用いて溶液、懸濁液又は乳濁液を**カートリッジ**に充てんして製する。

①“容器”

②“注射筒”

③“カートリッジ”



“直接の密封容器”とすべきではないか？

“予充填式密封注射容器”の方がより正確である。

“予充填式カートリッジ密封容器”の方が正確である。

当面、  
日局通則38,39,40  
を尊重

# 注射剤(4)

## 第15改正・第16改正日本薬局方の比較

15局:本剤に用いる容器は、密封容器する。ただし、別に規定する場合は、プラスチック製水性注射剤容器を使用することができる。

16局:本剤に用いる容器は、**密封容器**又は**微生物の混入を防ぐことのできる容器**とする。  
微生物の混入を防ぐことのできる容器は、必要に応じて、低気体透過性、低水蒸気透過性を付与することができる。

また、別に“製剤総則は、本質的に重要な要件を示すことが大切。注射剤の容器では、微生物の混入を防ぐことが重要で、密封、非密封は形式的な要件”との記述あり。

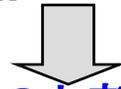


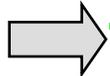
- ①気体を透過させない材料は、必然的に微生物は透過させない。(前出)  
したがって、“密封容器”“微生物の混入を防ぐことのできる容器”のいずれかは不要である。
- ②医療機関での注射剤の取り扱いとのバランスが重要である。  
医療機関内の注射剤取り扱いにおいて、無菌性は担保されているか？(前出)
- ③医療機関における注射剤の無菌性の実態を再調査する必要があるのではないか？
- ④製剤総則は、本質的概念を示す。日本薬局方 通則38, 39, 40容器の定義の意義は？  
注射剤容器は、微生物の混入を防止  
できることが重要で密封、非密封は  
形式的な要件  単なる形式的要件なら、より合理的な  
定義に脱却・変更すべきではないか？
- ⑤密封容器の代わりに“安定性・無菌性を担保・維持できる容器”を使用したらどうか？
- ⑥カット以前のアンプルは減圧になっておりカットの瞬間に外気とともにカット片が内部に侵入する。

# 注射剤用ガラス容器試験法(1)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.01>

注射剤用ガラス容器は、**内容医薬品**と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないもので、**完全に融封できるか、又は他の適当な方法によって微生物が進入しないようにし、内容医薬品を保護できるもの**であり、次の規格に適合する。ただし、**表面処理を施した輸液用容器は、アルカリ溶出試験第1法の融封できない容器の規定に適合した材質を用いて製する。**以下省略。

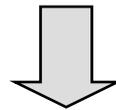


- ①“内容医薬品”は製剤自身を示すものと考えられるが、包装された状態の製品はどのように表現するのか？“内容医薬品”  “**製剤**”とすべきではないか？
- ②注射剤は“完全に融封できるか、……内容医薬品を保護できるもの”となっているが、一方では、バイアル包装・PFS・バッグ製剤なども適応可能であることになっている。製剤総則の密封容器指定は形骸化している。  
後段を重視し、“**製剤品質を維持できるもの**”に変更することも考えられる。
- ③表面処理を施した輸液容器とはガラス容器を指すと思われるが、輸液用容器以外の小形バイアル用材質についてはどうか？

# 注射剤用ガラス容器試験法(2)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.01>

(2)分割使用を目的とする容器は、ゴム栓又は他の適当な栓を用いて密封する。  
栓は**内容医薬品と物理的又は化学的に作用しない**もので、注射針を挿入したとき、  
**栓の破片を混入することなく**、また、**注射針を抜きとったとき**、直ちに**外部からの汚染**  
**を防ぎうるものである。**



- ①いかなるゴム栓であっても、製剤と全く相互作用しないことを証明するのは容易ではない。したがって、  
“内容医薬品と物理的又は化学的に作用しない。”  
⇒“**内容医薬品と物理的又は化学的にほとんど作用しない**”の方が妥当？
- ②ゴム栓の刺通力・コアリング・引抜き力・自己密閉性試験法などの物理的試験法が制定されるべきである。
- ③外部からの汚染防止機能の評価はどうすべきか？  
権威ある試験法があることが望ましい。使用時の微生物汚染の実態はどうか？

# 注射剤用ガラス容器試験法(3)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.01 >

## (3)アルカリ溶出試験法

第1法：融封できる容器又は内容100mL以上の輸液用容器以外の融封できない容器はこの方法による。0.01mol/L硫酸の消費量は容器の種類によって次の量以下である。

第2法：融封できない内容100mL以上の輸液用容器はこの方法による。



①上記の文章を表にすると下表のようになる。表中の“？”の部分に対応する容器はどうするのか？  
下表のような解釈で良いのか？ 文章が回りくどい。よりスッキリした表現にならないか？

	100mL以下		100mL以上		アンプル
	輸液容器	輸液容器以外	輸液容器	輸液容器以外	
融封可能	?	?	?	?	第1法
融封不可	?	?	第2法	第1法	

②実態との乖離を考慮する必要あり。現状では“あうんの呼吸”で試験せざるを得ない。

③第1法(粉碎法)はガラス容器のガラス配合の適否を判断するためには有用であるが、成形品のアルカリ溶出性を評価するにはやや問題あり。

④第2法の方が容器の実態をより正確に示す。なぜなら成形加熱によって発生したアルカリ溶出物が、洗浄によっても完全に除去困難なことがあるからである。

⑤100mL以下のガラス容器に適用可能な表面法が必要である。

⑥鉄溶出試験以外の溶出試験(例えばアルミニウム)も収載されてしかるべきではないか？

# 注射剤用ガラス容器試験法(4)

日本薬局方 技術情報 (2011) 7.01 注射剤用ガラス容器試験法

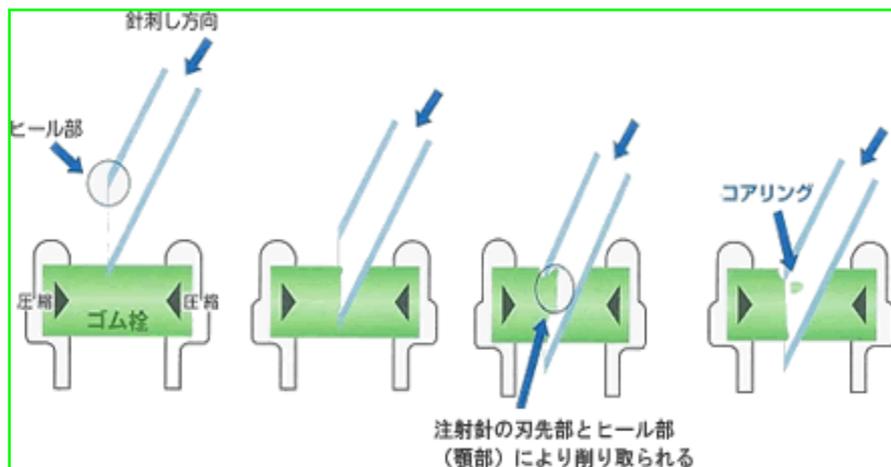
## 2. ゴム栓について

・・・注射針の挿入時に**ゴム栓が裂ける現象**, すなわち**コアリング**などがあり・・・。



コアリングは, “**ゴム栓が裂ける現象**”ではない。厳密には, “**針によってゴム片が削り取られる現象**”である。公文書には技術的に正しい文章が記載されるべきである。

バイアル入り注射剤においてゴム栓への穿刺時、注射針のトップ部・ヒール部とゴム栓の相互作用によりゴム栓からゴム層が削り取られる現象が発生することがある。このゴム片を「コア」といい、この現象を「コアリング」と称している。ゴム栓の材質・形状・巻締力、注射針の外径・形状・研磨方法、さらには穿刺方法など多くの要因がコアリングに影響を及ぼす。注射針先端の研磨面を上側にした状態で穿刺すること及び教育の徹底が重要である。



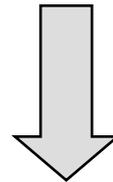
輸液製剤協議会ホームページ資料

# 注射剤用ガラス容器試験法(5)

日本薬局方 技術情報 (2011) 7.01 注射剤用ガラス容器試験法

## 2. ゴム栓について

…なお、ゴム栓の物性試験として、「針刺し試験」「ゴム落ち試験」「水漏れ試験」などがBritish Standard (BS), ドイツ工業規格 (DIN) に規定されている。



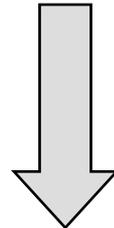
- ①日本ではなぜ設定できないのか？
- ②ゴム栓に関するクレームは、物性に関する件が圧倒的に多い。
- ③作業適性に関しても、物性が大きな影響を与える。
- ④各社各様の試験法が蔓延
- ⑤ゴム栓は、全材料中最も微妙で難しい材料であり、ほとんどの企業が“綱渡りの作業”で生産しているのが実状である。
- ⑥権威ある試験法が早急に制定されるべきである。

# 注射剤用ガラス容器試験法(6)

日本薬局方 技術情報 (2011),7.01 注射剤用ガラス容器試験法

## 4. 着色容器の鉄溶出試験

一般的に注射剤用ガラス容器の着色には、酸化鉄(Ⅲ)( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )が使用されている。鉄イオンは薬液の安定性に影響を及ぼす可能性が高いことから、溶出する鉄イオンの量が規定されている。



アルカリ溶出( $\text{Na}^+$ )以外のK, Ba, Al, Mgの溶出性のチェックは不要か？

K : Naと同様の挙動, pH変動

Ba :  $\text{BaSO}_4$ 微粒子生成の可能性

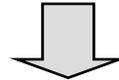
Al : アルミ脳症の発症との関係

Mg : ケイ酸マグネシウム ( $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ )生成の可能性あり  
液中のMg濃度4.5ppm以上の環境下で特に要注意

# 輸液用ゴム栓試験法(1)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.03>

輸液用ゴム栓は、輸液として用いる注射剤に使用する内容100mL以上の容器に用いるゴム栓（プラスチック等の材料でコーティング又はラミネートしたものを含む。）をいう。使用する**ゴム栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないもので、また、微生物の侵入を防止し、内容輸液の使用に支障を与えないものであり……。**



- ①輸液以外のバイアル包装品用ゴム栓の規格がないのはなぜか？（前出）  
100mL以下の製品の場合にはどのように考えるべきか？
- ②“製剤から全く影響を受けないゴム”はありうるか？ “ほとんど影響を受けない”とすべきではないか？（前出）
- ③注射剤は密封容器に收容されているはずであるから、気体は侵入しない。（前出）  
当然のことながら密封容器は微生物の侵入を防止するから、ことさら“微生物の侵入を防止”と明記する必要はないのではないか？
- ④ゴム栓の物理的試験項目が皆無なのはなぜか？ 刺通力・引抜き力・コアリング・自己密閉性・液漏洩性・ゴム栓脱落性などに関与する試験などが収載されることが望ましい。（前出）
- ⑤物理的試験項目が収載されていない理由は、“試験法設定が技術的に困難”“データ不足”“業界への影響が甚大である”などの理由が考えられるが、“遺漏なき試験法”をめざすべきである。従来のゴム栓試験法には、薬局方の権威を損なう危険性が内在している。
- ⑥ゴム栓はすべての材料の中で最も難しい材料である。権威ある試験法・規格が必要である。

# 輸液用ゴム栓試験法(2)

第16改正 日本薬局方 技術情報 基本情報 製剤総則

## 5. 製剤試験法

### 5-4. 製剤試験法の設定と適用

#### 3)個別の試験法

##### (3)その他

日局では注射剤のゴム栓試験法がない。輸液用ゴム栓試験法を注射剤用ゴム栓試験法と改称し、適用することを検討したが、**実態調査のデータがないまま適用した場合、混乱を生じるおそれがあることから、注射剤用ゴム栓試験法は設定しなかった。**



- ①なぜ実態調査が実施されなかったのか？
- ②“実態調査データ有無”と“試験法有無の関係”が不明確である。
- ③どのような“混乱”が予想されるか？
- ④試験法がない現状は十分に混乱している。現在以上に混乱するか？
- ⑤“ないよりはある方がまし”ではないか？

# プラスチック製医薬品容器試験法(1)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.02>

項	目	プラスチック製 医薬品容器 試験法	プラスチック製水性注射剤容器		
			PE製又はPP製 水性注射剤容器	PVC製 水性注射剤容器	その他の水性 注射剤容器
灰化試験	強熱残分	○	○	○	
	重金属	○	○	○	
	鉛	○	○	○	
	カドミウム	○	○	○	
	スズ	○		○	
溶出物試験	泡立ち	○	○	○	
	pH	○	○	○	
	KMnO <sub>4</sub> 還元性物質	○	○	○	
	紫外吸収スペクトル	○	○	○	
	蒸発残留物	○	○	○	
微粒子試験		○		○	
透明性試験		○		○	○
水蒸気透過性試験		○		○	○
漏れ試験		○		○	
細胞毒性試験		○	○	○	○
厚さ				○	
塩化ビニル				○	
外観			○	○	○
柔軟性				○	

本表は必要最低限の項目を示しているに過ぎない。  
なぜ必要最低限の試験項目が本表のように  
なっているのか？

# プラスチック製医薬品容器試験法(2)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.02>

## 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

### 1. 2. 溶出物試験

容器のできるだけ湾曲が少なく、**厚さ**が均一な部分をとって切断し、**厚み**が0.5mm以下のときは、表裏の表面積の合計が約1200cm<sup>2</sup>になるように、また、**厚み**が0.5mmを超えるときは、約600cm<sup>2</sup>になるように切断片を集め、さらにこれらを、通例、長さ5cm、幅約0.5cmの大きさに細断し、水で洗った後、室温で乾燥する。これを内容300mLの**硬質ガラス製容器**に入れ、水200mLを正確に加え、**適当に密栓**した後、高圧蒸気滅菌器を用いて121°Cで1時間加熱した後、**硬質ガラス製容器**を取り出して室温になるまで放置し、この内容液を試験液とする。なお、**複合材料容器**の場合は、容器に表示容量の水を入れて抽出を行ってもよい。ただし、抽出液量と材料面積の比を記録しておくこと。

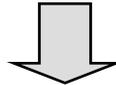


- ①“厚さ”と“厚み”が混用されている。両者の意味が異なっているのか？ 意図があるのか？  
特段の理由がなければ、いずれかに統一する。厚さの方がより文語的？
- ②“硬質ガラス製容器” → “ホウケイ酸ガラス容器”に変更する。硬質ガラスは俗名である。
- ③“適当に密栓” → “適切に密栓”の方が適切ではないか？
- ④“複合材料容器” → “ラミネート・コーティング材料からなる複合材料容器”の意味か？
- ⑤技術的に正確かつ権威ある用語が使用されるべきである。

# プラスチック製医薬品容器試験法(3)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.02>

本試験法は、**プラスチック製医薬品容器**の設計及び品質評価に**用いることができる**…。他方、本試験法はプラスチック製医薬品容器の設計・品質評価に必要なすべての試験方法を示すものではない。したがって、**必要に応じて他の試験を追加すべき**である。



①プラスチック製水性注射剤容器に水蒸気透過性試験法が収載されていることは、厳密に言えば、通則40の密封容器の定義と矛盾する。製剤総則[2]製剤各条, 3.1 注射剤(11)には、“…又はプラスチック製水性注射剤容器<7.02>の規定に適合するプラスチック製医薬品容器を用いることができる。”との記載があるが、技術的な整合性は重要である。例外規定は混乱を招く。

通則40の“密封容器”の定義は、現状のままで良いか？

文言を変更すべきではないか？(前出)

例えば、通則41にならって“密封とは通常**の取り扱い**、運搬又は保存状態において、**気体の侵入しないことをいう**”のように変更することを考慮してはどうか？(前出)

②“用いることができる”  “用いなければならない”に変更、用いなくてもいいのか？

# プラスチック製医薬品容器試験法(4)

第16改正 日本薬局方 一般試験法<7.02>

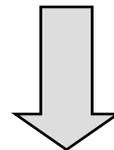
- ③水蒸気透過性試験において、ねじ付容器のトルク値が設定されている。ねじ容器の水蒸気透過性に対する閉栓トルクの影響は大であり、閉栓トルクは重要である。ただし、開栓トルクが閉栓後の経過時間によって大きく変化することに注意すべきである。ガラス瓶-金属キャップ(天然ゴムライニング)の場合には、トルク値は増大し、プラスチック容器の場合には減少する。閉栓トルク値の確認をどうするか？
- ④“厚さ”がPVC製水性注射剤容器のみに収載されている理由は？ 一般試験法に記載されている項目が“試験すべき最低限の項目”を示しているが、試験すべき最低限の項目を選択する基準は何か？
- ⑤PE製又はPP製水性注射剤容器に微粒子試験及び漏れ試験・厚さが記載されていないのはなぜか？ これらの項目は安全性・安定性などの観点から最も重要であり、“試験すべき最低限の項目”に該当しないのはなぜか？
- ⑥水蒸気透過性試験の環境温湿度条件は、 $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75 \pm 3\% \text{RH}$ の一条件で十分か？ 湿度依存性を測定する必要はないか？ 本条件での安定性をクリアしていれば実際に問題が発生しても許容されるということか？
- ⑦漏れ試験は、実際の漏れと対応するか？ 根拠となるデータを示すことが望ましい。

# プラスチック製医薬品容器試験法(5)

第16改正 日本薬局方 技術情報 7.02プラスチック製医薬品容器試験法

## 2. 参考情報「プラスチック製医薬品容器」

溶出物の安全性評価のためには、原料プラスチックに添加された化学物質(安定剤, 酸化防止剤, UV吸収剤, 色素, 可塑剤など)に関する情報を入手し, ……。



①プラスチック用添加剤に関する情報を入手することは極めて困難である。(製剤処方ofすべてを公開するよう要求することとほぼ同じ)

②秘密保持契約締結前に全情報の情報提供を求められるケースあり

③MF制度の活用を活発化するようにすべきである。

PRを強化するとともに提出データなどについてもより簡便化する方向を模索すべきである。少量生産の材料についてMFを取得するメリットが見出せないとの声がある。

④材料メーカーが提出した情報が海外企業に漏洩するおそれあり。

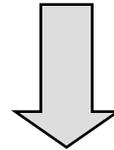
# プラスチック製医薬品容器試験法(6)

第16改正 日本薬局方 技術情報 7.02プラスチック製医薬品容器試験法

## 3.一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」

### 4)水蒸気透過性試験

第2法は, 例えば, 吸湿性薬剤の容器の気密性を評価するための試験である。



- ① $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75 \pm 3\% \text{RH}$  のみで十分か? 設定の根拠は?
- ②安定性試験ガイドライン(医薬審発0603001号)の条件すなわち「 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $60 \pm 5\% \text{RH}$ 」 「 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $65 \pm 5\% \text{RH}$ 」, 「 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $75 \pm 5\% \text{RH}$ 」との関係はどうなるのか?
- ③温湿度依存性についてはどうか?

# 封

薬事法第58条, 薬事法施行規則第219条

…, 医薬品を収めた容器又は被包に封を施さなければならない。(薬事法) 法第58条に規定する封は, 封を開かなければ医薬品を取り出すことができずかつ, その封を開いた後には, 容易に原状に復することができないように施さなければならない。(薬事法施行規則)



① “封を開かなければ医薬品を”

⇒ “封を破壊しなければ医薬品を”の方がより正確かつ適正である。

② “容易に原状に復することができないことを証明する試験法”  
すなわち, 改ざん防止性試験法が必要ではないか?

# 包装・容器・材料関係試験法の原則的問題点

## 貧弱な包装・容器関係試験法は何をもたらしているか？

### ①各社各様の試験法

☆“自由な体制”には、望ましい面がある一方、次のような問題がある。

★共通の議論が困難なことがある。

★海外との関係が発生したとき、外国の局方試験法に合わせる必要あり(推定)

★外国の試験法を追試せざるを得ないことが多い？

★試験法の検討を各企業が独自に実施する必要ある。

時間・労力・資金を著しく浪費している。

★企業によっては試験がおろそかになっていることがある。

★非能率的・非合理的で混乱の原因になっている。

★受託企業が委託側の多種多様な試験法に対応する必要がある。

②“有効・安全でかつ高品質な医薬品を定常的に供給する”との究極的目的は普遍的であるにもかかわらず、その手段である試験法が各社各様で良いのか？

③バリデーションに関わる試験法についても、ある程度統一化・標準化されることが望ましい。

# 材料・容器関係試験法設定に関する考え方(例)

① 安全性	⑦ 人間工学・UD・使用性・
② 安定性	⑧ 生産額・生産量
③ 剤形	⑨ バリデーション
④ 包装形態	⑩ 他規格との関係 (JIS・ISO・ASTM・DIN・TAPPIなど)
⑤ 日局製剤総則との 整合性	
⑥ USP・EP・ICHとの 関係(Globalization)	⑪ 設定容易性
	⑫ 国際標準化推進 ⑬ 現行試験法の改良 他

# ①安全性

① <u>ガラス容器の アルカリ溶出性試験法</u>	④ガラス容器の破損性
	⑤容器・材料からの溶出性試験法
②ガラス容器からの フレークス発生性試験法	⑥ゴム栓コアリング性試験法※2
	⑦PTP誤飲性試験法
③無菌性試験法※1	⑧アンプルカット片試験法※3
<u>下線は日局に既記載の試験法</u>	⑨チューブ包装金属粒子試験法 他

※1 : 注射剤与薬時の無菌性維持に要注意

※2 : コアリングは人体組織内でも発生する可能性あり？

※3 : アンプルカット片は沈む可能性があるうえ、ろ紙上では観察が困難なことがある。不溶性異物試験法で試験可能か？

## ②安定性

① <u>ガラス容器のアルカリ 溶出性試験法・ フレークス発生性試験法</u>	⑥各種製剤・材料の 色調・色差試験法
②固形剤の水分活性測定法	⑦各種製剤・材料の 味・臭気・外観試験法
③固形剤の吸湿速度試験法	⑧分包散剤の分散性試験法
④半固形剤の分離性試験	⑨プラスチック容器の 耐環境応力性試験法
⑤アルミチューブの 気密性試験法	⑩包装・容器のピンホール 試験法 など
<u>下線は日局既収載の試験法</u>	

## ③剤形

例：注射剤(アンプル製品)

①寸法・形状試験法	⑦耐衝撃性試験法
②カット強度試験法	⑧耐熱衝撃性試験法
③アルカリ溶出性試験法	⑨気密性試験法
④フレークス発生性試験法	⑩熱溶解性試験法
⑤アルミニウム溶出性試験法	⑪汚れ・異物等試験法
⑥チューブ包装金属性異物試験	⑫カット片数試験法 他

下線は日局に既収載の試験法

## ④包装形態

### 直接容器に係る試験法

①アンプルカット強度試験法	⑦樹脂瓶の水蒸気透過性試験法
②カット片数試験法	⑧アルミチューブの押出性試験法
③ガラス瓶開栓トルク試験法	⑨アルミチューブの耐折試験法
④バイアルゴム栓コアリング試験法	⑩PTPポケットの水蒸気透過性試験法
⑤バイアルゴム栓刺通性・引抜性試験法	⑪SPの分割性・引裂性試験法
⑥ガラス瓶の耐衝撃・落下試験法	⑫バイアル包装の水蒸気透過性試験法 他

下線：日局に既掲載の試験法

# ⑤日本薬局方との関係

第16改正 日本薬局方 製剤総則 [2]製剤各条

第16改正 日本薬局方 一般試験法 <7.01>注射剤用ガラス容器試験法

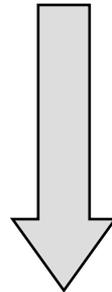
第16改正 日本薬局方 一般試験法 <7.02>プラスチック製医薬品容器試験法

第16改正 日本薬局方 一般試験法 <7.03>輸液用ゴム栓試験法

①防湿性試験法	⑥瓶-キャップ
②耐圧性試験法	トルク値測定試験法
③外観試験法	⑦コーティング・ラミネート
④ゴム栓コアリング試験法	材試験法
⑤ゴム栓 自己密閉性試験法	⑧ゴム栓 ラミネート材試験法 他

## ⑥USP・EP・ICH (Globalization)

USP・EP・ICH (Globalization) などの  
整合性を最優先  
(⑩ISO・JIS・DIN・ASTM・TAPPI などの  
他規格と密接に関係)



**詳細な検討必要**

## ⑦人間工学・UD・使用性

①開封性試験法	⑥誤用防止性試験法
②分割性試験	⑦改ざん防止性試験法
③取出性試験法	⑧視認性・読解性・誤読防止性試験法
④スクイズ性試験法	⑨最小可読文字試験法
⑤携帯性試験法	⑩印刷適性試験法
下線: JISに既記載の試験法	⑪半固形剤押出性試験法 他

## ⑧生産額・生産量 (例:PTP)

①成形材料の 溶融性・軟化性試験法	⑦取出性試験法
	⑧誤用防止性試験法
②成形材料の加熱伸縮性試験法	⑨開封性試験法
③ヒートシール強度試験法	⑩視認性・読解性試験法
④PTPシートの気密性試験法	⑪改ざん防止性試験法
⑤PTPポケットの 水蒸気透過性試験法	⑫成形材料の帯電性試験法
	⑬引張・伸び試験法
⑥分割性試験法	⑭寸法試験法                      他

## ⑨バリデーション (例:ガラス瓶包装)

①材質試験法	⑥密封性・気密性試験法
②瓶肉厚試験法	⑦透明性試験法
③寸法試験法・ 平滑性試験法	⑧開栓トルク値試験法
	⑨アルカリ溶出性試験法
④質量試験法	⑩耐熱衝撃性試験法 他
⑤耐衝撃性試験法	<u>下線:日局に既掲載の試験法</u>

# ⑩他規格との関係

(JIS・ISO・ASTM・DIN・TAPPIなど)

JIS・ISO・ASTM・BS・DIN・TAPPIなどの  
詳細を調査



必要試験法の選定



日局との比較検討



具体的検討



オーソライズ・明文化

## ⑪設定容易性

外観試験法・寸法試験法などの設定が比較的容易と思われる試験法から具体的検討を開始し、実験・測定を必要とする試験法は、予備的検討から開始する。

## ⑫国際標準化推進

日本が明らかに先行していると思われる分野の試験法を設定し、国際的標準化をリードする。  
例えば、下記の分野を考慮する。

- ☆使用性・高齢化対策・UD分野
- ☆PTP関係
- ☆キット製品(ダブルバッグ製品)
- ☆バイアル製品(特にゴム栓関係)

内容によってはデファクトスタンダードを目指す？

## ⑬ 現行試験法の改良

- ① プラスチック製医薬品容器試験法
- ② 注射剤用ガラス容器試験法
- ③ 輸液用ゴム栓試験法

上記の試験法の改訂・改善を  
加速する。  
詳細省略

# 公定書への収載が望ましい包装試験法(例)

- ①外観試験法・寸法試験法・質量試験法
- ②固形剤の吸湿速度試験法
- ③水蒸気・酸素・窒素・炭酸ガス透過性試験法, 容器の気密性試験法(含改良)
- ④ガラス容器のアルミニウム溶出性試験法
- ⑤ゴム栓の刺通力・引抜き力・コアリング・自己密閉性・脱落性・液漏洩試験法
- ⑥ガラス容器の耐衝撃性試験法, 耐熱強度試験法
- ⑦アンプルカット強度試験法
- ⑧キャップトルク値試験法
- ⑨改ざん防止性試験・開封性試験・取出性試験・分割性試験・読解性試験
- ⑩軟膏・クリーム製剤用チューブ包装などの取出可能量試験法
- ⑪包装の透視性試験法
- ⑫落下試験法・振動試験法・圧縮試験法など
- ⑬その他(バリデーション関係試験法など)

※必要に応じて他の基準書中の適切な試験法を利用することに関しては, 日局技術情報[7.02 プラスチック製医薬品容器試験法 2. 参考情報「プラスチック製医薬品容器」2設計における基本要件]に記載されている。可能な試験に関しては, JISなどの試験法を随時使用する。  
JISなどの他規格試験法の採用可否判断の基準は？

# 一般試験法の検討体制

## 現状及び問題点

- ①現在の正確な体制については川西徹先生資料(スライド9)参照
- ②上記の方式は、予算措置もなされており、確実かつ堅実な方式である。
- ③進捗速度が遅い点が問題で、業界の技術進展、社会状況・海外状況変化への対応が十分か否か疑問
- ④企業サイドの一部に“試験法がないことを歓迎する傾向”がある？
- ⑤全体的にアンバランスで包装・容器分野が“弱い輪”になっている。
- ⑥材料・包装・容器分野に関する知識・認識不足？

## 将来

- ①専門性
- ②迅速性
- ③継続性
- ④注力性
- ⑤技術検討遂行性
- ⑥その他

上記を考慮した新たな検討体制構築及び従来の体制との協力強化による試験法設定促進

# 安定性試験ガイドライン(1)

医薬審発0603001号, 厚労省医薬局審査管理課長, 平成15年6月3日

保存条件：製剤の安定性は、熱安定性、必要であれば、湿度に対する安定性、また溶媒の損失の可能性について試験できる保存条件において評価されるべきである。保存条件及び試験期間は、貯蔵、流通及びそれに続く使用を十分考慮にいったものとする。

長期保存試験：25±2℃, 60±5%RH, 12ヵ月 または 30±2℃, 65±5%RH, 12ヵ月

中間的試験：30±2℃, 65±5%RH, 6ヵ月

加速試験：40±2℃, 75±5%RH, 6ヵ月

- ①申請者は、長期保存試験条件として、25±2℃, 60±5%RHまたは30±2℃, 65±5%RHのいずれを選択するかを決定する。
- ②25±2℃, 60±5%RHの長期保存試験を行い異常がなく、40±2℃, 75±5%RHの加速試験において“明確な品質の変化”を認めたとときには、中間的な条件で追加の試験を実施する。……。



- ①生産量の多い固形剤の場合、いずれの条件で長期保存試験を実施すべきかについては、その吸湿性に依存するところ大であると予想される。吸湿挙動を求める試験法があることが望ましい。
- ②加速試験において“明確な品質の変化”の防止を志向する傾向大のため、結果的に、安全係数を乗じた包装設計即ち過剰包装になりやすい。
- ③直線性が期待できない吸湿挙動に関しては、環境湿度の選定には注意を要する。  
少なくとも国内で販売する品目については、すべての相対湿度を“75%RH”に変更する方がより実用的？
- ④長期保存試験・加速試験を実施後に、あらためて中間的試験を実施することは、申請タイミング遅延を招来する可能性がある。そのため全条件で経時試験を実施せざるを得ないことがある。
- ⑤加速試験で明確な品質の変化を認めたとにもかかわらず、長期保存試験において異常を認めないことが判明した時点で、可及的速やかに包装改良検討に着手することを奨励すべきである。
- ⑥申請用データ取得にいたる前の安定性試験は、反応メカニズムの温湿度依存性を知ること及び相対比較の意味が強いことを考慮し、非等温法などの簡易法の積極的活用を考慮するのが望ましい。

# 日本国内の主要地点の平均温湿度

気象庁データ, (1971~2000年)

地点名	年平均温度	年平均湿度	地点名	年平均温度	年平均湿度
札幌	8.5	70	名古屋	15.4	68
仙台	12.1	71	京都	15.6	67
新潟	13.5	73	大阪	16.5	64
東京	15.9	63	福岡	16.6	69
横浜	15.5	68	那覇	22.7	75
			<b>平均</b>	<b>18.2</b>	<b>68.8</b>
			<b>全国平均※</b>	<b>13.7</b>	<b>72.0</b>

- ①各社個別の試験条件設定の許容
- ②実際の保管条件の調査推進
- ③全国主要地点約400ヶ所の公開気象データを参照して、より正確な情報を入手し、経時試験条件を設定できることを認識すべきであり、柔軟に対応することが望まれる。

※全国80地点(気象庁データ)の平均値

温度・湿度については、平均値のみでは不十分なことがあり、特に分布が双峰形を示す場合などに要注意

# 相対湿度の意味と対策

高分子学会編, 材料と水分ハンドブック, P6, 共立出版(1973)

相対湿度(H)は次のように表される。

$$H = P / P_s$$

ただし, P : 任意の一定温度における空気中の水蒸気圧

P<sub>s</sub> : 任意の一定温度における空気中の飽和水蒸気圧

一方, 理想気体1モルあたりのGibbsの自由エネルギー(G: 化学ポテンシャル)を温度(T), 圧力(P)の関数として表すと,

$$G(P, T) = f(T) + RT \cdot \ln P$$

ただし, f(T): 温度のみの関数 R : 気体定数 T : 絶対温度

自由エネルギー(G)はlnPに比例する。水蒸気と空気との混合気体の場合も, その中の水蒸気の化学ポテンシャルは上式と同一形になる。

標準状態として飽和水蒸気圧(P<sub>s</sub>)の時を考えると,

$$G(P, T) - G(P_s, T) = RT \cdot \ln(P / P_s) = RT \cdot \ln H$$



①相対湿度とGibbsの自由エネルギー(G)は一義的な関係にある。

相対湿度には温度と同様に重要な物理的意味がある。

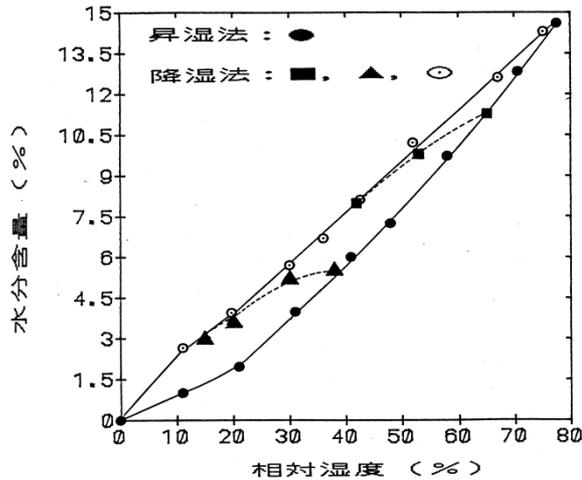
②吸湿現象は, 一種の熱力学的過程であり相対湿度に依存する。吸湿は, 絶対水分量ではなく自由エネルギーと密接な関係を有する相対湿度によって左右される。

③固形剤の吸湿挙動は千差万別であるから, 相対湿度の選定には注意を要する。

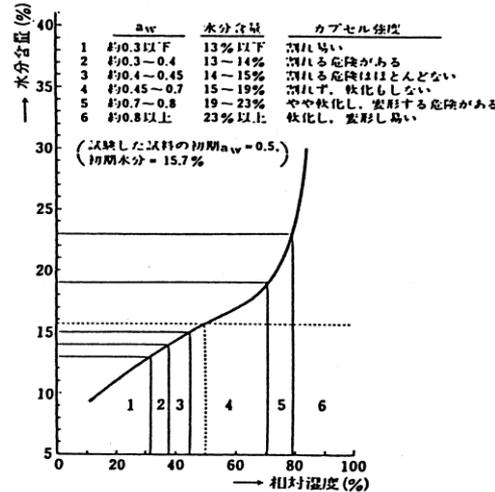
④医薬品の貯法に相対湿度を表記することを検討する。

# 種々の吸湿等温曲線

馬鈴薯澱粉の等温吸脱湿曲線  
(40°C)

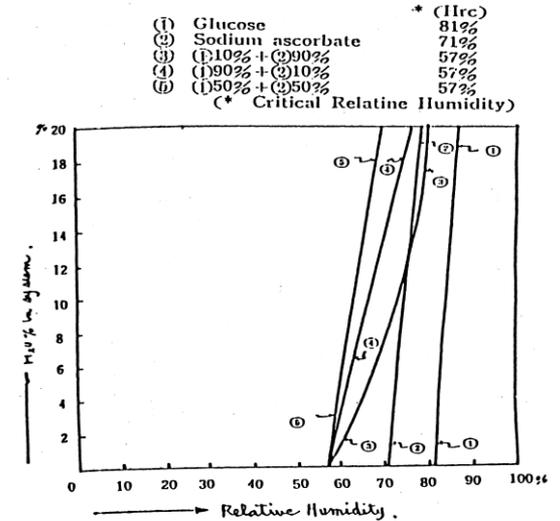


第4図 吸湿等温平衡曲線 [硬カプセル: 20°C]



林 直一, 医薬品の包装設計, P219, 南山堂(1984)

第5図 エルダールの仮則 [グルコース, アスコルビン酸ナトリウムの例]



L.W.Elder, Modern Packaging, 23(2), 138 (1949)

“科学的に妥当な理由がある場合には、本ガイドライン以外の適切な実施方法を用いてもよい”との記述があるから、技術力のある企業に対しては下記例のようなアプローチが許容されてしかるべきである。

- ① 固形剤の水蒸気吸湿等温曲線を測定し、臨界湿度又は限界湿度を求める。
- ② 各社が、“臨界湿度又は限界湿度”を基にして包装形態及び加速試験・長期保存試験条件を設定する。
- ③ 臨界湿度又は限界湿度が75%RH以上なら防湿包装は簡易でも十分である可能性大
- ④ 75%RH以下の場合には、防湿包装などに配慮せざるを得ないと考えられる。
- ⑤ 重大な悪影響を与える環境ストレス(例えば湿度)を貯法欄に記載することを検討したらどうか？  
例えば、“30%RH以下, 30~50, 50~70%RHに保管”など

過剰包装の排除, 廃棄物減少, コスト低減などの効果

# 安定性試験条件(温度)の速度論的対応 定性的な対応関係

林 直一, 安定性と包装(包装アカデミー)講義資料, P69(1991)

活性化 エネルギー kj/mol(kcal/mol)	室温 (20.88°C) (年)	25°C (年)	40°C (年)
71 (17)	3. 0	2. 00	0. 50
84 (20)	3. 0	1. 87	0. 37
94 (22.5)	3. 0	1. 76	0. 29
105 (25)	3. 0	1. 66	0. 22
126 (30)	3. 0	1. 47	0. 13

現在のICHの安定性試験法(温湿度条件)下での安定性は, 極めて限定された条件下での安定性を示していることを認識すべきである。

# 安定性試験ガイドライン(2)

医薬審発0603001号, 厚労省医薬局審査管理課長, 平成15年6月3日

## 容器施栓系

検体は, 申請する**容器施栓系**で包装されたものとする(必要ならば二次包装及び**容器ラベル**を含める)。直接容器に容れられていない製剤についての試験成績は苛酷試験の一部として, また他の**包装材料**で包装された製剤についての試験成績は参考情報として利用できる。



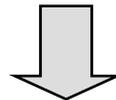
- ①“容器施栓系” → 通則37の“**容器**”への変更が望ましい。  
通則38, 39, 40の存続を前提とする。
- ②医薬品業界のみで通用する特有な単語の使用を慎む。
- ③“容器ラベル” → “**表示ラベル**”への変更が望ましい。
- ④“包装材料”には, “包装容器”は含まれている?
- ⑤直訳日本語の可否を検討する。用語の混乱は, 全体的混乱を助長する。

# 安定性試験ガイドライン(3)

医薬審発0603001号, 厚労省医薬局審査管理課長, 平成15年6月3日

不透過性の容器に包装された製剤：水分及び溶媒が透過しない不透過性の容器に入れられた製剤については、湿度に対する安定性や溶剤の損失の可能性についての検討の必要はない。

半透過性の容器に包装された製剤：水を基剤とする製剤で半透過性の容器に容れられたものについては、物理的, 化学的, 生物学的及び微生物学的安定性に加えて, 予想される水分の損失についても評価する。



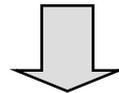
- ① “入れられた” と “容れられた” の区別は？ 用語の統一を図るべきである。
- ② 少なくともICHと日本薬局方のいずれを優先させるかを検討する。
- ③ “不透過性の容器” ⇒ “密封容器” への変更を検討？
- ④ “半透過性の容器” ⇒ “気密容器” への変更を検討？
- ⑤ 不透過性容器を使用した場合の “湿度に対する安定性や溶剤の損失の可能性についての検討の必要はない” は不要である。自明のことを記載する必要はない。

# 安定性試験ガイドライン(4)

医薬審発0603001号, 厚労省医薬局審査管理課長, 平成15年6月3日

水分の損失率を求める方法の例: 一定温度下での水蒸気圧換算

任意な相当湿度 (水蒸気圧Pa)	参照相対湿度 (水蒸気圧Pa)	一定温度における 水分損失率	水蒸気圧 換算結果
60%RH (7412)	25%RH(3088)	1.9	2.4
60 (7412)	40(4941)	1.5	1.5
65 (8029)	35(4324)	1.9	1.9
75 (9265)	25(3088)	3.0	3.0

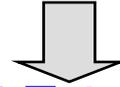


- ①一定温度(40°C)における水蒸気を換算して水分損失率を簡便に計算できるように工夫されているが, 赤字の係数はどのような計算で得られたのか?  
公表に際しては細心の注意が必要である。
- ②室温(1~30°C)における水分損失率を求める努力をすべきである。  
※“間違ったデータ”に基づく承認の取り扱いはどうなるのか?

# 安定性試験ガイドライン(5)

医薬審発0603001号, 厚労省医薬局審査管理課長, 平成15年6月3日

ブラケットイング法 : 全数試験において設定する全測定時点において, 含量や容器サイズ等の試験要因の両極端のものを検体とする安定性試験の手法



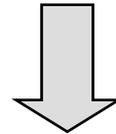
容器の場合, 防湿・防ガス性の観点からは最小サイズが最も条件が過酷であり, 溶出性も小サイズの方が製剤重量あたりの溶出量が最大であるから, 理論的には最小サイズの容器のデータでのみで十分である。機械的に最大最小サイズの容器を選択することは, いたずらに負担を増大させる。再検討されるべきである。

1辺の長さ (cm)	全表面積 (cm <sup>2</sup> )	容積 (cm <sup>3</sup> )	表面積 ／容積	容積 ／表面積
1	6	1	6	0.17
↓↓↓	100倍	1000倍	10倍	0.1倍
10	600	1000	0.6	1.67

長さは1乗, 面積は2乗, 容積は3乗のオーダーであるから, スケール効果は絶大である。小サイズの容器は接触面積は相対的に大きく, 容積は著しく小である。

# 安定性試験ガイドライン(6)

従来のガイドラインでは、環境ストレスを“温度・相対湿度”と“光”に二分して個別に安定性試験を実施するような考え方になっている。

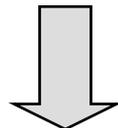


- ①一定の環境ストレスのみではなく、環境ストレスの回帰・順序や物理的衝撃なども同時に考慮されるべきである。
- ②細分化された環境ストレス下での安定性試験体制を維持すべきか？
- ③安定性と密接な関係を有する包装に関するICHガイドラインの必要性が議論される時期ではないか？  
日本の積極的な対応が必要？

# 医薬品等及びその原材料の品質の再点検

医政発第0414006号医薬発第0414001号，平成20年4月14日

品質に問題が……，改めて，その取り扱っている医薬品等及びその原材料について，安全性確保の観点から品質に問題がないことを，その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うことにより、速やかに点検すること。なお、……。  
上記により、ベンダーオーディットによって、サプライヤー(設備等)が、高品質な製品/サービスを提供できるかどうかの能力評価が行われている。



## 問題点

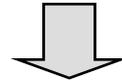
- ①各社の個別対応に起因する過度な回数の査察
- ②各社の要望・指摘が異なるケースが多い。
- ③各社が自社の要望を最優先するよう要求するため優先順位を決めにくい。
- ④予算措置をとまなう場合には時間的な余裕が必要である。
- ⑤材料メーカーでは新技術開発を抑制せざるを得ない状況が続いている。
- ⑥厳しい指摘に対応しているにもかかわらず，多くの場合発注量は“研究用レベル”である。
- ⑦メーカーによっては，医薬品用包装材料分野からの撤退が話題になることがある。
- ⑧第三者的機関などによる客観的な査察を志向すべきではないか？

# 表示(1)

## 薬事法第50条

第50条 医薬品は、その直接の容器又は直接の被包に、次に掲げる事項が記載されていなければならない。  
ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

1. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所
2. 名称
3. 製造番号又は製造記号
4. 重量、容量又は個数等の内容量
5. 日本薬局方に収められている医薬品にあつては、「日本薬局方」の文字及び日本薬局方において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項
6. 貯法、有効期間その他の基準において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項
7. 日本薬局方に収められていない医薬品にあつては、その有効成分の名称及びその分量
8. 習慣性のある医薬品にあつては「注意-習慣性あり」の文字
9. 処方せんの交付又は指示によって医薬品を販売する場合、「注意-医師等の処方せんにより使用すること」の文字
10. 厚生労働大臣の指定する医薬品にあつては、その使用の期限
11. その他

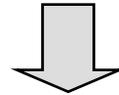


- ①可能な限り簡略記載を広げる。バーコード記載などの例に見るように記載すべき事項が増大しつつある。印刷文字ポイント縮小にともなって読解が困難になりつつあり、ユニバーサルデザイン思想と逆行している。法的規制に整合性があっても実際の読解性が低下する事態は改善することが望ましい。
- ②従来、簡略記載が認められている注射剤などで問題が発生している例は少なく、医療従事者は簡略記載に慣れているのではないか？
- ③同一内容を通常の記載方法と簡略記載の2通りで表示することはむしろ混乱の原因たりうるのではないか？
- ④多すぎる表示・印刷は“模様として認識される可能性”を秘めている。
- ⑤“読解困難で不完全な表示の医薬品は危険物である”との認識が重要である。

# 表示(2)

## 内袋への変動情報表示 第16改正 日本薬局方 通則42, 43

日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において表示量、表示単位又は有効期限の規定があるものについては、その含量、含有単位又は最終有効年月を、直接の容器又は直接の被包に記載しなければならない。日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において基原、数値、物性等、特に表示するよう定められているものについては、その表示を、直接の容器又は直接の被包に記載しなければならない。



- ①現状では、内袋(PTP・SP)へのロット番号・有効期限などの文字による変動情報は表示されていない。PTPの生産量は圧倒的に大であり大きな問題である。
- ②変動情報は患者の安全、物流管理などの面からは必須の情報であり、新バーコード付与(変動情報を含む)によって解消されるが、医薬品メーカー側での多額な設備投資・印刷改善・擦れ問題など経済的・技術的問題あり。
- ③従来、技術的問題もあったと推定されるが、先進国で表示されていないのは日本のみである。観点を変えれば、技術発展のドライビングフォースになり得るから、可及的速やかに再検討すべきである。
- ④PTPに記載されている“リサイクルマーク”“取り出し図”の効果を検査のうえ、現実的な対応を目指すべきである。簡略化又は省略の検討を実施するのが適切である。
- ⑤表示スペース拡大が必要

# 表示(3)

## 薬事法第44条

- ①毒薬に関しては、直接の容器又は直接の被包に、黒地に白枠、白字をもって、その品名及び「毒」の文字が記載されていなければならない。
- ②劇薬に関しては、直接の容器又は直接の被包に、白地に赤枠、赤字をもって、その品名及び「劇」の文字が記載されていなければならない。



- ①“被包”の“被”に道具の意味があるが、“包装されるもの”とも解釈できる。  
紛らわしい用語は可及的に避けるべきである。
- ②「劇」の表示は識別しやすさを念頭においた措置と考えられるが、ユニバーサルデザインの観点からは適正とはいいいにくい。劇表示の近傍に緑色を配置しないなどの配慮が必要である。
- ③赤色と緑色の区別が困難なヒトがいることを忘れてはならない。

色弱者(P型)の色の見え方  
伊賀公一, 創包工学研究会  
第37回講演会要旨集, (2008)

通常



色弱者(P型)



# 表示(4)

## 医薬品を官能的に識別することの危険性

- ①現状では包装・容器の形状・大きさ・色調で識別する傾向が大きい。
- ②医薬品メーカー側では種々の工夫を凝らしているが、おのずと限界がある。
- ③このような性向はヒトの本質的なものとも考えられるが、“ヒトの命を預かっている医療従事者”が官能的データによって識別することの是非を検討すべきである。



## ①官能的判断の正確性には問題がある。

官能的特性にとって識別することは、事故発生の原因を自ら作っていることを意味する。

- ②正確な色調の再現には高度な技術が必要である。
- ③印刷物の色調は経時変化する。
- ④色覚異常者が、全人口の約3～5%程度を占めている。
- ⑤数種の色からなる図形・模様などの記憶はかなり困難である。
- ⑥色調は、年齢・明るさ・地色・光源などの多くの要因によって異なって見える。
- ⑦“服薬管理指導料”を得ている薬局などの医療関係者が、官能的データによって識別を行うことは望ましくない。
- ⑧一字一句を必ず読解するよう指導することが肝要である。
- ⑨表示・識別の何らかの標準化が望ましい。  
例えば、表示部位を固定する、薬効群分類を一定位置に示すなど。

一部の問題点について記載したが、医薬品包装には問題が山積しており、公的規制・試験法などの見直しや業界全体の協力が必要である。ご清聴に感謝する。