Jpn. J. Hosp. Pharm.
23(5) 437 — 444 (1997)

アルファカルシドール製剤成分含量に及ぼす保存環境の影響

中村裕義*, 木村真春, 山形真一, 中村 均, 大森 栄, 北田光一

千葉大学医学部附属病院薬剤部†

Effect of Preservative Environment on Alfacalcidol Content in Preparations

HIROYOSHI NAKAMURA*, MAHARU KIMURA, SHIN-ICHI YAMAGATA,

HITOSHI NAKAMURA, SHIGERU OHMORI and MITSUKAZU KITADA

Department of Pharmacy, Chiba University Hospital†

(Received November 19, 1996)
(Accepted April 30, 1997)

In the present study, we examined the effects of light, temperature and humidity on the residual rate of alfacalcidol in four commercially available preparations of alfacalcidol (Alfarol® capsules, Alfarol® powder, Warkmin® capsules and Onealfa® tablets). The tests were performed for up to 10 weeks with PTP seals, or without PTP seals. The changes in residual rate of alfacalcidol in Alfarol® powder packaged with cellophane-laminate paper, and Onealfa® tablets packaged with cellophane-laminate paper after crushing were also examined.

The residual rate of alfacalcidol decreased in Alfarol® capsules packaged with PTP seals under fluorescent lighting (1000 lux) and in Alfarol® powder without an aluminum seal under all conditions. There were no changes in the contents of alfacalcidol in Alfarol® capsules with PTP seals and Alfarol® powder packaged by aluminum seal. A slight decrease in the residual rate of alfacalcidol in Warkmin® capsules was found under fluorescent lighting. The residual rate of alfacalcidol decreased in Onealfa® tablets under high temperature and/or high humidity. Alfarol® powder packaged with cellophane-laminate paper and Onealfa® tablets packaged with cellophane-laminate paper after crushing were found to be unstable, indicating that long-term storage should be avoided when these formulations are prepared.

Key words — alfacalcidol, stability, residual rate, high-performance liquid chromatography

緒 言

アルファカルシドール製剤は、副甲状腺機能低下症、骨軟化症等の治療において広く有用性が認められており^{1,2)}、軟カプセル剤、錠剤、散剤、液剤等の剤形が複数のメーカーより発売されてい

る。アルファカルシドール製剤成分含量に及ぼす保存環境の影響に関しては、インタビューフォームの“製剤に関する項目”に記載がなされている。しかしながら、その試験は最終包装で行われていたり、PTPシートから取り出した状態での試験がなされていないと、実際に患者の手に渡った後の安定性がどの程度であるか、また、交付の際に患者に対してどのような保存上の注意を提供

† 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1; 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260 Japan

すべきかを知るためには不十分な条件設定であると言わざるを得ない。

また、実際に錠剤を粉碎して調剤したり、散剤を分包して調剤して患者に交付するケースもあることから調剤後の成分含量の低下が問題となる可能性も考えられる。しかし、これまでにアルファカルシドール液剤の調剤後の光安定性に関する報告³⁾がなされている以外、アルファカルシドール製剤の調剤後の安定性に関する報告は見られない。

そこで今回著者らは、軟カプセル剤であるアルファロールカプセル、ワークミンカプセルとアルファロール散、ワンアルファ錠の4製剤のアルファカルシドール含量をHPLC法により定量し、光、温度、湿度(RH)等の保存条件の違い、剤形の違いによる残存率の変化について検討を行った。また、アルファロール散をセロハンラミネートの分包紙で分包後の残存率の変化、ワンアルファ錠粉碎後の残存率の変化についても合わせて報告する。

方 法

1. 試験方法

試験に用いた製剤は、アルファロールカプセル0.5 μ g(中外製薬, Lot G5F 02), アルファロール散1 μ g(中外製薬, Lot G4G 01), ワークミンカプセル0.5 μ g(グレラン製薬, Lot 063), ワンアルファ錠0.5 μ g(帝人, Lot 5360)の4種類である。

アルファロールカプセル、ワークミンカプセルはPTP包装の状態(シール)とPTP包装から取り出した裸の状態(バラ)で試験を行った。ワンアルファ錠はカプセル剤と同様、シールの状態とバラの状態、さらに錠剤を乳鉢で粉碎して1包0.3中に2錠分を含有するように乳糖を加え賦形し、セロハンラミネートの分包紙で分包したもの(分包)で試験を行った。アルファロール散は、アルミパック包装の状態(シール)、シールを開けて厚さ5mmでシャーレに撒いたもの(バ

ラ)、セロハンラミネートの分包紙で1包1gとなるように分包したもの(分包)で試験を行った。

試験条件は、光による影響をみる条件として、照度1000ルクスの蛍光灯下(25℃/RH50%)、温度・湿度による影響をみる条件として、25℃/RH50%、25℃/RH75%、40℃/RH50%、40℃/RH75%の合計5条件で試験を行った。ただしワンアルファ錠の分包とアルファロール散の分包については25℃の3条件で試験を行った。なお、温度、湿度の調整は恒温恒湿器(タバイエスペック社製, LH-112T)を用いて行った。

アルファカルシドールの含量測定は、開始時、2, 4, 6, 10週後の計5ポイントで行った。

2. 定量方法

各製剤中のアルファカルシドール含量の定量はHPLC法にて行った。アルファカルシドール測定のHPLC条件をTable 1に示した。なお検量線は、1回にHPLCに注入するアルファカルシドールが約25~50ngであることから、5~100ngの間の6点から作成した。アルファロールカプセル、アルファロール散、ワンアルファ錠のHPLC条件およびワークミンカプセルのHPLC条件における検量線はともに良好な直線性が得られ、相関係数はそれぞれ $r=0.9998$ および 1.0000 であった。また、繰り返し10回による変動係数はそれぞれ1.1%および0.6%であった。

各製剤の測定に際しての前処理方法を以下に記す。

1) アルファロールカプセル

本品5個の重量を精密に量り、カプセルを切り開いて内容物を取り出した。カプセルをヘキサンでよく洗い、乾燥後カプセルの重量を精密に量り、カプセル重量を差し引いた値を内容物の重量とした。内容物をよく混ぜ、その約0.12gを精密に量りヘキサン1mlを加えて溶解した。この液を固相抽出用カラム(6cc/1g Si)に吸着させた後、ヘキサン8ml及びヘキサン・エタノール混液8ml(97:3)で洗浄した。次にエタノール4

Table 1. HPLC条件

	ワンアルファ [®] 錠 アルファロール [®] カプセル アルファロール [®] 散	ワークミン [®] カプセル
ポンプ	L-6000 (日立)	655A-11 (日立)
検出器	L-4200 (日立)	638-41 (日立)
波 長	265 nm	265 nm
カラム	Inertsil ODS - III (4.6mm × 150 mm)	Lichrosorubu Si60 (4mm × 250 mm)
カラム温度	25℃	25℃
移動相	アセトニトリル・水・酢酸 (870:130:1)	ジクロロメタン・THF・メタノール・水 (760:28:12:2)
流 速	1.3 ml/min	0.7 ml/min
IS溶液	P-ヒド [®] ナ [®] 安息香酸 n-ド [®] デシ [®] の7 [®] セ [®] ニトリル溶液 (0.5 µg/ml)	レゾルシンの移動相溶液 (2 µg/ml)

mlで溶出した後、溶媒を留去し、残留物に内部標準物質 (IS) 溶液 1 ml を正確に加えて溶解したものを試料溶液とした。試料溶液 50 µl を HPLC 分析に使用した。

2) アルファロール散

本品の約 1 g を精密に量り、ジクロロメタン 4 ml を正確に加えて約 20 秒間激しく振り混ぜた後、HPLC 用前処理フィルター (φ 0.22 µm) でろ過した。ろ液 2 ml を正確に量り、溶媒を留去した後、残留物に IS 溶液 1 ml を正確に加えて溶解したものを試料溶液とした。試料溶液 50 µl を HPLC 分析に使用した。

3) ワークミンカプセル

本品 5 個の重量を精密に量った後、カプセルを切り開いて内容物を取り出した。カプセルをヘキサ[®]ンで洗浄、乾燥後カプセルの重量を精密に量り、カプセル重量を差し引いた値を内容物の重量とした。内容物をよく混ぜ、その約 0.1 g を精密に量り、IS 溶液 1 ml を正確に加えて溶解したものを試料溶液とした。試料溶液 50 µl を HPLC 分析に使用した。

4) ワンアルファ錠

シールおよびバラについては錠剤 5 個の重量を精密に量り、乳鉢でよくすりつぶし、その約 0.17

g を秤取した。分包した試料については約 0.3 g を精密に量り、以下アルファロール散と同様の方法により行った。

3. 残存率算出法

各測定ポイントにおける残存率は、試験開始時における各製剤中のアルファカルシドール含量を 100% として算出した。

結 果

25℃/RH50% の条件下における 4 種のアルファカルシドール製剤の残存率の変化を Fig. 1 に示す。測定は各ポイントで 3 回行い、その平均値を示した。なお、3 回測定データの変動係数はすべて 5% 以下であり、グラフに誤差線の表示はしなかった。シールの状態においては、いずれの製剤も残存率に 10 週後まで変化は認められなかった。バラの状態では、アルファロール散の残存率は 2 週後で約 5% と著しく低下した。一方、アルファロール散以外の製剤では、10 週までの残存率低下は認められなかった。

25℃/RH75% の条件下における残存率の変化を Fig. 2 に示す。シールの状態では 25℃/RH50% の条件下の時と同様、いずれの製剤も 10 週までの残存率低下は認められなかった。バラの状態におい

Fig. 1. 25°C, RH 50% (遮光) の条件下における
各種製剤のアルファカルシドール残存率の変化

Fig. 2. 25°C, RH 75% (遮光) の条件下における
各種製剤のアルファカルシドール残存率の変化

Fig. 3. 40°C, RH 50% (遮光) の条件下における
各種アルファカルシドール製剤の残存率の変化

ては、アルファロール散の著しい残存率低下が認められたが、25°C/RH50%の条件の時と比べると残存率低下は若干緩やかであった。ワンアルファ錠は10週後で残存率が約85%と若干の低下が認められた。また、軟カプセル2剤はいずれも残存率低下は認められなかったが、RH75%の条件下ではシールの状態においてもカプセル皮剤の軟化が認められ、PTPシールからの取り出しが困難となった。

40°C/RH50%の条件下における残存率の変化をFig. 3に示す。25°Cの条件の時と同様、シールの状態ではいずれの製剤も10週までの残存率低下は認められず、バラの状態ではアルファロール散の著しい残存率低下が認められた。また、バラの条件下でワンアルファ錠は経時的に残存率低下が認められ、10週後で約45%となった。

40°C/RH75%の条件下における残存率の変化をFig. 4に示す。シールの状態では、40°C/RH50%の条件下では残存率低下が認められなかったワン

アルファ錠で著しい残存率低下が認められ、10週後で約35%に低下した。しかし、他の3製剤では残存率低下は認められなかった。バラの状態においては、アルファロール散、ワンアルファ錠とも10週後で残存率が約20%と著しい低下が認められた。ただし、アルファロール散の残存率低下は25°Cの条件の場合と同様RH50%よりもRH75%の時の方が緩やかであった。軟カプセル2剤は、25°C/RH75%の条件の場合と同様、残存率低下は認められなかったが、カプセル皮剤の軟化が認められた。

照度1000LUXの照度下(25°C/RH50%)における残存率の変化をFig. 5に示す。シールの状態では、ワークミンカプセルの10週後における残存率が約85%と若干低下したが、他の3製剤の残存率低下は認められなかった。バラの状態においては、ワークミンカプセルがシールの状態の時とほぼ同様に、若干の残存率低下が認められたのに対して、同じ軟カプセル剤であるアルファロール

Fig. 4. 40°C, RH 75% (遮光) の条件下における
各種アルファカルシドール製剤の残存率の変化

Fig. 5. 25°C, RH 50% (1000 Lux 光照射) の条件下における
各種アルファカルシドール製剤の残存率の変化

Fig. 6. アルファロール散をセロハンラミネート紙で分包した際の残存率の変化 (25°C, RH 50%)

カプセルの10週後における残存率が約50%と大きく低下した。また、アルファロール散では、2週後の残存率が約10%と著しく低下した。

アルファロール散をセロハンラミネート紙で分包した試料を25°C/RH50%、照度1000LUXの光照射および遮光の条件下における残存率の変化をFig. 6に示す。いずれも経時的に残存率低下が認められ、10週までの残存率は、光照射では約15%、遮光で約60%に低下した。

Fig. 7に、ワンアルファ錠粉碎後、25°C/RH 50%、照度1000LUXの光照射の条件および遮光の条件下における残存率の変化を示す。光照射では経時的に残存率低下が認められ、10週後で約50%に低下した。遮光においても10週での残存率は約85%と若干の低下が認められた。

考 察

各種保存環境下におけるアルファカルシドールの残存率では、アルファロールカプセル、ワークミンカプセルの軟カプセル2剤は、今回行った温度・湿度の条件下でバラ、シールとも10週までに残存率低下は認められず、温度、湿度の影響を受けにくいものと考えられた。しかし、RH75%の条件では、温度25°C、40°Cのいずれにおいても軟

Fig. 7. ワンアルファ錠を粉碎しセロハンラミネート紙で分包した際の残存率の変化 (25°C, RH 50%)

カプセルの皮膜の軟化を認め、PTPシールからの取り出しが困難となった。残存率低下は認められなかったが、高湿度での保存は避けるべきであると考えられた。一方、光に対しては両剤とも残存率への影響が観察され、特に、アルファロールカプセルのバラの状態での低下は大きかった。しかし、アルファロールカプセルはPTPシールにUVカットの加工がなされていることから、シールの状態での保存では特に問題ないと考えられた。また、ワークミンカプセルは、バラの状態においても残存率低下は少なかった。

ワンアルファ錠は、温度25°Cの条件下においては、RH75%のバラで若干の残存率低下が認められた以外は湿度、光に対してほぼ安定であったが、温度40°Cの条件下においては大きな残存率低下が認められた。その残存率の低下傾向は、温度40°C条件下のRH75%バラ、RH75%シール、RH 50%バラ、温度25°C条件下のRH75%の順であった。また、ワンアルファ錠は錠剤のままでは光照射による大きな残存率低下は認められなかったが、粉碎後セロハンラミネート紙で分包した後では、光の照射により大きな残存率低下が認められた。これは、同じ粉碎したものであっても遮光の条件下では大きな残存率低下が認められなかったことか

ら見て、粉碎により光照射を受ける面積が増大したためではないかと考える。本結果より、錠剤を粉碎した後の保存には光に対して注意をはらう必要があるといえる。

今回行った試験条件において、アルファロール散は、アルミシール包装の状態では残存率の低下は認められなかったが、アルミシール包装を開封したバラの状態では速やかに残存率は低下した。また、バラの状態では、温度25℃、40℃の両条件ともRH75%よりもRH50%のほうが残存率の低下は顕著であった。外観の性状として、RH50%の条件においてはシャーレに入れた散剤の上層部から下層部まで一様に微黄変化し固結が認められたのに対し、RH75%の条件においては散剤の上層部のみ黄変し皮膜状に強固な固結が認められ、下層部は外観上試験開始時の状態を保っていた。RH75%の条件においては散剤の下層部が上層部に生じた強固な固結が保護膜様の作用を示し、RH50%条件下より残存率の低下が抑制されたものと推察された。実際、40℃/RH75%の条件で試験開始2週後でアルファカルシドール含量を上層部と下層部で別々に定量したところ、両者の間には約4倍の含量の差が認められた。また、分包後は25℃/RH50%の条件下で遮光して保存したもののにおいてもかなりの残存率低下が認められ、アルファロール散はアルミシール包装を開封して調剤

することは避けるべきであると考えられた。また、アルファロール散にはバラの包装が市販されているが、今回の結果より開封後の残存率低下が懸念される。

以上、PTPシート、アルミシール包装のままの状態においては、今回試験した4製剤では、ワンアルファ錠が高温、高湿の条件で残存率低下が認められた以外は、残存率の著しい低下は認められなかった。しかし、バラの状態においては温湿度、光によって残存率の低下する製剤が見られ、バラの状態ではワンドースの機械のカートリッジに装着した後、ワンドース包装後の残存率低下には注意が必要になると考えられる。

また、アルファカルシドール製剤は副甲状腺の機能低下症に対して90日投与が認められているが、錠剤を粉碎したもの、散剤を分包し直したものを長期に投与することは避けるべきであると考えられた。

引用文献

- 1) 古川洋太郎, 三浦良, 水梨一利, ホルモンと臨床, **40**, 1075-1083 (1992).
- 2) R. G. Russell, R. Smith, R. J. Walton, C. Preston, R. Basson, R. G. Henderson and A. W. Norman, *Lancet.*, **2** (871), 14-17 (1974).
- 3) 鈴木時紀, 石川安信, 二橋喜一郎, 病院薬学, **19**, 503-508 (1993).