市販5-フロウラシル注射液の経時安定性^{*1}岡本尚子, 藤代とし, 金久保好男, 永瀬一郎^{*a}千葉大学医学部付属病院薬剤部^{*2}Stability of Commercial 5-Fluorouracil Injections^{*1}TAKAKO OKAMOTO, TOSHI FUJISHIRO, YOSHIO KANAKUBO,
and ICHIRO NAGASE^{*a}Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, Chiba University^{*2}

(Received July 2, 1980)

Two commercial 5-fluorouracil injections (A and B) were tested in time course for their stability during storage. Appearance, coloring, pH, content of 5-fluorouracil and decomposition products by TLC were followed every two months through the 2-year storage of A and B at room temperature, 35° and 40°. After the 2-year storage at room temperature, both A and B retained about 94% of their contents and showed no change in pH and in appearance, proving that they are comparatively stable. But at 35°, yellow-brown color gradually developed in the products, pH values declined and contents of 5-fluorouracil reduced to 80%. At 40° these changes were accelerated and finally produced brown solutions. Decomposition products, observed by TLC, were found to be in more than 6 kinds.

病院薬剤部の実務において、注射液の変色は時折見られるところであるが、保管期間、保管状態については明らかでないことが多く、変色から含量低下や内容物の変化を推測して使用を中止するのが常である。注射液の経時変化については、短期間の加熱試験による速度論的研究は多数なされているが、市販製剤の経日安定性試験についてはあまり報告を見ない。今回著者らは5-フロウラシルの製剤であるFU注および5-FU注について保管中の経時安定性を検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験の部

1. 試料

FU注 5 ml<三井製薬>(以下 A と略す): Lot No. B7037C, E7077F, G7127H および 5-FU注<協和薬業>

(以下 B と略す): Lot No. 261KGD を用い、A は製造後入手次第経時変化試験に供し、B は A の最終分と同時に試験した。試料はいずれも表示量 5 ml の無色透明ガラスアンプル入り無色澄明な注射液で、5 ml 中に 5-フロウラシル (以下 5-fu と略す) 250mg と、溶解補助剤としてトリスアミノメタン 423.5mg を含有する。

2. 保存条件

試料は 5 本単位の紙箱入りのまま、薬剤部試験室内に室温保存するとともに、試験開始当時 A の添付文書中の貯法が 10~35° となっていた (昭和 54 年 8 月改訂され、現在は室温保存) ところからその上限の 35°, および過酷条件としての 40° を選び、各々ふ卵器に保存して、2 カ月毎に外観、pH、5-fu 含量の測定を 2 年間行った。

別に光による影響を調べるために、室温で外光を遮断し、20W 自然色蛍光灯の直下 50cm、約 620 ルクス (ナショナル照度計 1 型) のところにアンプルを曝し、8 カ月毎に上記と同様の測定を行った。

3. pH 測定

アンプル開封後直ちに日立-堀場 pH 計 F 5 型を用いて pH を測定した。

^{*1} 日本病院薬剤師会第 8 回関東学術大会 (栃木, 1978) で一部発表。

^{*2} 千葉市亥鼻 1 丁目 8-1; Inohana 1-chome, Chiba-shi, 280 Japan

^{*a} 現: 東京通信病院薬剤部長

4. 5-fu 定量法

紫外吸光度測定法により行った。すなわち試料注射液 2 ml をとり、1N-HCl 20 ml および水を加えて 200 ml とし、この液 2 ml をとり、1N-HCl 10 ml および水を加えて 100 ml として試料溶液とする。別に 5-fu 原末約 100 mg を精秤し、0.1N-HCl に溶解して 200 ml としたのち同様に操作して標準溶液とする。試料溶液および標準溶液につき、0.1 N-HCl を対照として 265 nm おける吸光度を測定（日立分光光度計 124型）し、対表示量 % を求めた。

5. 着色度の測定

外観変化の観察の際、着色の程度をことばで表現して比較することは主観的になって困難であるので、420 nm における吸光度を測定して着色の程度を表わす指標として用い、着色度の経時変化を調べた。

6. 薄層クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィー（以下 TLC と略す）により分解物の存在の確認を行った。プレートは TLC plate Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) を用い、展開溶媒には酢酸エチル・ギ酸・水 (60:5:5) 系および n-ブタノール・ギ酸・水 (77:10:13) 系を用いて 10cm 展開し、スポットの確認は紫外線照射、および p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液あるいはニンヒドリン溶液の噴霧により行った。

7. 内容薬液重量の測定

アンプル入りの注射液重量と空アンプル重量とを直示天秤（安並 Y-2 形）で測定し、その差から内容薬液重量を求めた。

実験結果および考察

1. 室温の経時的変動

Fig. 1. Room Temperature during the Storage

試験期間中の室温の変動を自記温湿度計により測定し、2週間毎の平均として Fig.1 に示した。期間中の最高気温 30°、最低気温 7° で平均は約 21° であった。

2. 外観変化および着色度の経時変化

室温保存のものは2年経過後もすべて無色澄明で外観変化はまったく認められなかった。35° 保存では4～8ヵ月まではほとんど無色、6～10ヵ月後に淡黄色、1年2～6ヵ月後に黄色、1年10ヵ月～2年後に黄褐色となった。40° 保存では2ヵ月では無色、4ヵ月後には淡黄色、6～8ヵ月後に黄色、10ヵ月～1年後に黄褐色、1年2ヵ月～1年4ヵ月後には茶褐色となった。液はいずれも澄明で、他の変化は認められなかった。

試料注射液の可視部吸収スペクトルを Fig.2 に、420 nm における吸光度の経時の変化を Fig.3 に示した。室温保存では吸光度はほぼ0で変わらず、35° 保存では経時的に増大し、40° 保存ではさらに急速な増大を示した。Aの3ロットは同様の変化を示し、Bは35° 保存ではAよりも吸光度は低目であったが、40° 保存ではAより大きく、肉眼的観察による着色の進行と一致していた。

Fig. 2. Visible Absorption Curves of A

3. pH の経時変化

pH の測定結果を Table 1 に示した。添付文書によれば、A、B とも pH の規格域は 8.2～8.6 となっているが、本試験ではこの範囲からはずれるものがみられた。試料注射液の温度を変えて pH を測定したところ、Fig. 4 に示したように高温時低く、低温時高い値を示すことが認められ、測定時の室温に変動があったため、その影響を受けたものと考えられた。従って液温による pH 値の変動を勘案すると、室温保存の場合は変化なく、35° および 40° 保存では保存温度が高いほど pH は低下傾向

Fig. 3. Absorbance at 420 nm

Table 1. pH Values

Product	A: B7037C			A: E7077F			A: G7127H			B: 261KGD		
Condition	R.T.	35°	40°	R.T.	35°	40°	R.T.	35°	40°	R.T.	35°	40°
Initial	8.49			8.54			8.51			8.49		
After 2 months	8.54	8.53	8.52	8.51	8.55	8.55	8.57	8.56	8.54	8.55	8.54	8.53
4	8.49	8.54	8.52	8.57	8.53	8.50	8.62	8.56	8.52	8.52	8.49	8.47
6	8.57	8.51	8.47	8.61	8.56	8.53	8.65	8.61	8.57	8.63	8.59	8.56
8	8.58	8.54	8.50	8.62	8.59	8.54	8.64	8.59	8.54	8.61	8.58	8.50
10	8.59	8.54	8.50	8.64	8.57	8.50	8.51	8.43	8.38	8.49	8.45	8.35
12	8.64	8.56	8.47	8.50	8.44	8.36	8.42	8.38	8.30	8.41	8.34	8.26
14	8.50	8.42	8.33	8.41	8.38	8.29	8.62	8.53	8.44	8.60	8.52	8.41
16	8.40	8.35	8.26	8.59	8.52	8.42	8.71	8.61	8.52	8.66	8.59	8.48
18	8.60	8.50	8.39	8.74	8.60	8.50	8.68	8.57	8.47	8.67	8.57	8.45
20	8.73	8.59	8.46	8.67	8.54	8.44	8.65	8.54	8.43	8.58	8.47	8.35
22	8.66	8.52	8.38	8.62	8.52	8.40	8.40	8.27	8.14	8.40	8.25	8.12
24	8.59	8.47	8.33	8.39	8.27	8.12	8.41	8.27	8.15	8.39	8.26	8.14

R.T.: Room Temperature

にあるが、標準温度で測定すれば規格域の下限に納まる程度と考えられた。

4. 5-fu 含量の変動

Fig. 5-(a)に5-fuとA [Lot No. B7037C]の室温、35°、40°保存2年後の紫外外部吸収スペクトルを示した。AおよびBは5-fu原末と同一のスペクトルを示し、ま

た経時試験中に着色を示したのもすべて 265 nm における吸収ピークの高さの減少以外にはスペクトルに変化は認められなかった。Fig. 5-(b) は 5-fu の検量線である。Table 2 および Fig. 6 に 5-fu 含量の経時変化を示した。A の 3 ロット、B ともに同様の経過を示し、含量はほぼ直線的に低下し、高温保存ほど残存率は小さかった。試験開始時の含量は A が 99~100%，B が 101% で、室温 2 年経過後の含量は 4 試料とも約 94% であった。U. S. P. XX の「Fluorouracil Injection¹⁾」では含量許容範囲は±10%であり、本試験では試験開始時の含量とともに室温 2 年保存後も十分にこの範囲内に入っていた。35° 保存では 1 年後 90%，2 年後 80%の含量を示し、40° 保存では 6 カ月後 90%，1 年後 80%，2 年後には約 66%の含量であった。保存月数と 5-fu 含量の減少率（最初を 100%とする）との関係は、最小 2 乗法によると Table 3 のようになった。室温保存ではほぼ 0.2~0.3%/月、35° 保存ではほぼ 0.75~0.8%/月、40° 保存ではほぼ 1.5%/月の割合で含量は低下した。

Fig. 5-(a). UV Absorption Spectra of 5-Fluorouracil and A [Lot No. B7037C] after 2 Years at R.T., 35° and 40°

5. 含量と着色の相関

保存温度が高く、経過期間の長いほど含量低下は大きく、着色も著しいことが認められたため、420 nm における吸光度を着色度として含量との相関関係を調べたところ、A の相関係数は 0.87、B は 0.86 でともに相関が認められた。Fig. 7 に A の含量と着色度との関係を示

Fig. 4. Effect of Temperature on pH of 5-Fluorouracil Injection

Fig. 5-(b). Calibration Curve of 5-Fluorouracil

した。含量 95% までは肉眼的に着色は認められず、吸光度も 0.02 以下で、94~93%からわずかに着色が認められ、約 90%で黄色になった。

6. TLC による分解物

試料注射液 5 µl をスポットした場合には 5-fu のスポットに tailing が見られたが、その長さは含量の低下

Fig. 6. Residual Rate of 5-Fluorouracil

Table 2. Content of 5-Fluorouracil

(% of Labeled Amount)

Product	A: B7037C			A: E7077F			A: G7127H			B: 261KGD		
Condition	R.T.	35°	40°	R.T.	35°	40°	R.T.	35°	40°	R.T.	35°	40°
Initial	99.88			99.03			99.07			100.92		
After												
2 months	98.18	96.91	96.97	98.21	98.12	96.91	99.39	97.74	95.79	100.67	99.82	97.24
4	97.84	97.09	93.27	97.26	95.98	93.12	97.74	95.36	93.09	99.39	96.14	92.37
6	96.71	93.30	89.70	96.79	92.97	89.39	98.07	93.88	88.85	99.34	96.56	90.29
8	95.80	91.85	84.69	97.33	92.12	85.94	97.93	92.88	87.90	99.58	94.40	87.04
10	95.66	89.75	82.70	95.92	90.88	82.91	96.61	91.57	83.48	99.60	94.42	85.79
12	95.44	90.02	79.93	95.47	90.53	80.78	96.85	89.92	81.73	98.92	91.84	80.16
14	94.61	87.44	76.82	95.46	88.85	79.21	97.82	89.34	78.99	97.69	91.07	79.57
16	95.19	86.25	75.30	96.41	88.20	76.35	95.92	87.70	77.86	98.77	88.41	74.69
18	93.40	85.71	71.54	96.57	85.70	75.08	95.18	85.29	74.41	97.46	86.98	73.50
20	94.19	83.40	70.22	94.99	83.53	71.09	94.43	83.04	70.99	97.12	85.27	72.89
22	93.69	81.90	66.02	95.35	82.84	68.30	93.65	81.67	68.59	97.56	85.26	70.77
24	94.17	81.53	65.23	94.55	81.09	66.41	93.67	80.87	66.79	94.14	79.54	65.97

Table 3. Decrease of Content of 5-Fluorouracil by the Storage

Storage	Room Temp.	35°	40°
Product			
A: B7037C	$y=0.312x+0.418$	$y=0.829x+0.352$	$y=1.549x+0.404$
A: E7077F	$y=0.200x+0.265$	$y=0.754x+0.088$	$y=1.421x+0.276$
A: G7127H	$y=0.242x-0.489$	$y=0.772x+0.018$	$y=1.404x+0.285$
B: 261KGD	$y=0.200x-0.025$	$y=0.775x-0.055$	$y=1.483x+0.599$

x: months

y: % of decrease

Fig. 7. Relationship between Content of 5-Fluorouracil and Absorbance at 420 nm

とともに減少した。Bは試験開始時から、酢酸エチル・ギ酸・水系および *n*-ブタノール・ギ酸・水系による展開で 5-fu スポットと原点との間に UV 254 nm 照射によりうすいスポットが認められ、経時的にその濃度が増強したが、Aでは室温 2 年保存後もこのスポットは認められず、35° および 40° 保存では経時的に出現した。酢酸エチル・ギ酸・水系による展開、*p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液噴霧による発色時、*R_f* 0.33 付近に黄色スポットがA, Bとも試験開始時からごくうすく出現し、経時的に、また保存温度が高いほど早く増大濃色化した。この黄色スポットと原点のトリスアミノメタンの黄色スポットとの間に 2 個の桃赤色スポットが、室温保存で 6 カ月後、35° 保存で 2~4 カ月後、40° 保存では 2 カ月後から出現した。40° 保存のものではこれとは

1, 12: A R.T.2y	4: B R.T.2y
2: A 35°2y	5: B 35°2y
3, 13: A 40°2y	6: B 40°2y
7, 14: Trisaminomethane 423.5mg in 5ml H ₂ O	
8, 15: 5-fu 250mg } in 5ml H ₂ O	
Trisaminomethane 423.5mg }	
9, 16: 5-fu 50mg in 5ml H ₂ O	
10: diluted A 40°2y(1→5)	
11: diluted B 40°2y(1→5)	
17: 0.5% Urea soln.	

Spot: 5μl

Solvent System: CH₃COOC₂H₅ · HCOOH · H₂O(60:5:5)

1~11: under 254nm UV light

12~17: *p*-dimethylaminobenzaldehyde T.S.

Fig. 8. TLC of A and B

Table 4. Weight and Volume of Injection in Container (n=40)

Product		A: B7037C	A: E7077F	A: G7127H	B: 261KGD
Weight	Mean(g)	5.6022	5.5590	5.5697	5.5624
	S.D.(g)	0.0257	0.0324	0.0446	0.0368
	C.V.(%)	0.46	0.58	0.80	0.66
Volume	Mean(ml)	5.37	5.32	5.33	5.33
	S.D.(ml)	0.02	0.03	0.04	0.04
	C.V.(%)	0.37	0.56	0.75	0.75

S.D.: Standard Deviation

C.V.: Coefficient of Variation

ば同時に、35° 保存では遅れて、Rf 0.6 にも桃赤色スポットが出現し、その後さらに Rf 0.5 付近にも同色のスポットが認められたが、この2つのスポットは室温保存ではA、Bともに2年後も認められなかった。これらの桃赤色スポットも保存温度が高いほど、また経過期間の長いほど鮮明であった。他にもスポットとスポットとの間にわずかな呈色が認められることもあり、分解物は6種以上あるものと推測された。

Fig. 8 に TLC の結果の主なものを示した。Rf 0.33 付近の黄色スポットは尿素水溶液のスポットと同位置で、この部分の薄層をかき取り、抽出液をジメチルグリオキシム・チオセミカルバジド試液と反応させたところ、鮮紅色を呈したことから 5-fu の分解で生じた尿素と考えられた。尿素水溶液は 5 μ l をスポットした場合 0.005% では(±)、0.01% では(+)であったので、本注射液 5 μ l のスポットで 5-fu 0.2~0.4% の分解時には尿素スポットが出現することになり、5-fu 原末では認められないのに試験開始時から認められたことは、その時点で既に幾分かの分解が起っていたと考えられる。

種々の濃度の尿素水溶液のスポットの呈色と試料注射液の呈色との比較から、5-fu の分解率を求めることは肉眼による呈色度の比較同定に困難があったが、概略、この呈色から算出した分解率と先の定量による含量低下とは平行していた。

7. 光による影響

光曝試料の 5-fu 含量は8ヵ月および1年4ヵ月後では室温保存のものとはほぼ同じであったが、2年後にはやや低く、残存率約 91% となった。着色については8ヵ月後では無色で、420 nm の吸光度もほぼ0であったが、1年4ヵ月後には淡黄色の着色がみられ、2年後にはさらに進んでAの 35°、8ヵ月保存と同程度の着色となっ

た。pH や TLC の結果は室温保存のものとはほぼ同じであった。

8. 内容薬液重量

Table 4 に内容薬液重量の測定結果を示した。変動係数はいずれも小さく、充填技術の精確さがうかがわれた。本注射液の比重を測定したところ、1.044 であったので、薬液容量を算出して Table 4 にあわせ示した。J.P. IX の製剤総則注射液の項には薬液の実容量の規定があり²⁾、ここに求めた容量は表示量とその過量の和にほぼ等しく、A、Bとも J.P. IX の流動性液体の場合の規定に十分適合していた。

結 論

市販 5-フロロウラル注射液の経時安定性試験の結果、A、Bとも室温では2年間保存後も外観、pH に変化はなく、含量約 94%、残存率 93% 以上で比較的安定であると考えられたが、TLC では購入時からともにわずかな分解が推定され、Bでは 5-fu 以外のスポットも認められた。35°、40° の保存では分解は高温ほど促進され、6種以上の分解物の存在が推定された。35°、4ヵ月保存までは外観変化もなく、含量低下も小さいが、それ以上では着色が見られ、含量低下も進行するので、高温の場所に長期にわたって保管することには注意を要し、貯法を 35° までとするのは好ましくないと考えられた。光に対しては8ヵ月までは安定であることが認められたが、長期間光曝を受けると着色がみられ、含量の低下も促進された。初期含量約 100% でその低下が 95% までは無色澄明、94~93% 以下になると着色が認められたことから、本剤では着色を含量低下のおよその目安となし得ると思われた。なお、内容薬液の実容量試験の結果、優れた充填技術がうかがわれた。

注射液の安定性については分解物の安全性も問題にな

るが、著者らが僅少の分解物についてその安全性を究明することはほとんど不可能で、本試験においては外観、pH、含量のみからその安定性を考察した。

謝辞 試料および原末の提供を賜った三井製薬工業株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) U.S.P. XX, 333 (1980).
- 2) 第九改正日本薬局方 解説書, A-102, 広川書店 1976.

適応症が追加されました!

●気管支炎 ●細気管支炎 ●気管支拡張症
●気管支喘息 ●肺結核 ●肺気腫

消炎酵素剤

〔健保適用〕

オノプロゼ SA 錠15mg

包装 1,400錠、4,000錠 薬価基準 (15mg) 1錠 75.90

適 応 症

1. 手術後および外傷後の腫脹の緩解
- ※2. 次の疾患の喀痰喀出困難
気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、
気管支喘息、肺結核、肺気腫 (※追加効能)

用法・用量

セアプロゼSとして、通常成人 1回10～15mgを1日3～4回毎食後および就寝前に経口投与する。

本剤の体内での作用機序はなお解明されない点も多く、また、用量、効果の関係も必ずしも明らかにされていない。従って漫然と投与すべきでない。

使用上の注意

●次の患者には慎重に投与すること。

- 1) 血液凝固に異常のある患者 2) 重篤な肝障害のある患者

●副作用

- 1) 過敏症 ときに発疹・発赤等の過敏症状あらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 2) 消化器 下痢、胃痛、ときに食欲不振、胃部不快感、悪心・嘔吐等の症状があらわれることがある。
- 3) 血液 ときに血痰があらわれることがある。

●相互作用

抗凝血剤との併用により、抗凝血剤の作用が増強することがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

小野薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目14

800219