

中小病院における院内製剤の品質評価 —プロゲステロン膣坐剤—

中山アヤコ*¹, 愛知史子¹, 近藤東臣²
砂田久一³, 米澤頼信³, 島田泰拓³
星ヶ丘マタニティ病院薬局¹
星ヶ丘マタニティ病院産婦人科²
名城大学薬学部³

Quality Testing of Hospital-formulated Progesterone Vaginal Suppositories

Ayako Nakayama*¹, Fumiko Aichi¹, Haruomi Kondo²,
Hisakazu Sunada³, Yorinobu Yonezawa³ and Yasuhiro Simada³
Department of Pharmacy, Hoshigaoka Maternity Hospital¹
Department of Obstetrics and Gynecology, Hoshigaoka Maternity Hospital²
Faculty of Pharmacy, Meijo University³

[Received August 30, 2004]
[Accepted July 21, 2005]

Progesterone (P) is an important hormone for achieving pregnancy, and administering it is a useful therapy for luteal insufficiency. However, owing to problems with existing oral preparations and injections, P is increasingly administered by the transvaginal route in suppository form in medical institutions. Since vaginal suppositories are not commercially available, each institution has to prepare its own.

For P-containing vaginal suppositories prepared in our hospital, we conducted hardness, weight variation, content uniformity, and elution tests as well as a 6-month stability test in cold storage and pharmacodynamics testing *in vivo*. The results confirmed that they were uniform in quality and stable, and valid for use as pharmaceutical preparations in clinical practice.

Furthermore, the sustained-release suppositories prepared by us were found to maintain adequate blood levels of P.

Key words — progesterone, hospital-formulated suppositories, uniform, sustained release, pharmacokinetics

緒 言

黄体ホルモンであるプロゲステロン(P)は妊娠の成立維持に重要なホルモンであり, 黄体機能不全に伴う不妊症, 特に体外受精(IVF)時の黄体補充療法としての投与は有用な治療法のひとつである。

投与剤形としては, 経口剤と注射剤が存在するが, 経口投与は代謝による個体差や高濃度代謝物の影響が, また筋肉注射では血清P値が非妊娠時黄体期の正常値(1.7~27ng/mL)を大幅に超える値になることや神経損

傷, 疼痛, 自己投与できない不便などが問題となる。

そこで近年臨床の場においては, 血中濃度が概ね生理的範囲内に保たれ, 比較的低い血中濃度でも子宮内膜の分泌変換を起こすことから, 経膣投与を試みるケースが増えている^{1,2)}。膣坐剤は市販の投与剤形としては存在しないため, 各施設での院内製剤となる。

当院でも平成12年不妊外来発足に伴い, 要望に応じ調製を行ってきたが, 基礎的な確証のないまま臨床での使用が優先されてきた。PL法の制定を機に院内製剤への捉え方も変化し, 責任所在を考えると消極的な選択になりがちであるが, 患者の利益と医療の倫理を考慮に入

* 愛知県名古屋市中種区井上町27; 27, Inoue-cho, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 464-0026 Japan

れると院内製剤の必要性は大きい。それゆえ今後さらに物理化学的や生理学的な裏付けは必須なものとなってくるが、人的な要因だけでなく、設備、システムなどの問題もあり、中小病院での十分な製剤評価を行うことは難しいのが現状である。

今回著者らは、院内製剤としてのプロゲステロン200 mg 膾坐剤(P 坐剤)の製剤学上の基礎的な評価を行うとともに、臨床での効果を評価するため健常成人女性による投与後の体内動態を測定した。さらに基剤の配合比を変化させ融点調節を行うことにより、徐放化製剤の調製を試みたので報告する。

実験の部

1. 試薬

主薬には、プロゲステロン(並木薬品(株))を使用した。基剤はホスコ S-55[®]・ホスコ E-75[®](丸石製薬(株))を用い、その他の試薬は特級品とした。

2. 坐剤の調製

坐剤の中の主薬含量が1個当たり200mg となるように、主薬と基剤を混合して溶解したのち、澄明になるまで攪拌溶解する。これを1.35mL のコンテナ(丸石製薬(株))に注入し、放冷固化後冷暗所(約4℃)保存1~3カ月(臨床使用と同等)のものおよび室温(25℃)保存のものを試験試料とした(経時変化、融点測定に関しては1日目~6カ月)。また、徐放化実験のために2種の基剤を選択し配合率を変化させることにより融点を調節し、Table 1 に示す3種類の処方調製した。

なお、保存中の結晶形の変化をみるための基剤だけの坐剤も同時に調製した。

3. 試験項目

1) 硬度

P 坐剤の硬度はデジタル式自動錠剤硬度計(Ts-50N 岡田精工(株))を用い、坐剤縦方向に対する加圧により破壊されたときの応力を求め、これを坐剤の硬度とした。測定は1ロット10個を行い、ロット内のバラツキを求めた。

2) 重量偏差試験

本坐剤の調製は、人の手を介し、かつ複数の調製者に

よって行われる。そこで同一調製者における再現性と調製者間の変動の有無の再現性の確認を行うため、同一溶液から調製した試料10個をとり、これを1ロットとし、重量を電磁式ばかり(ANDGF-300研精工業(株))を用い測定した。実験は4ロット行い、各ロット間およびロット内の重量偏差を求めた。

3) 主薬含量の測定

本坐剤において調製時、調製溶液は澄明となり混合均一性は予測されるが、実際の主薬含量の均一性を確認するため含量測定を行った。調製時間差に応じ無作為に試料10個を抽出し、それぞれの重量を正確に秤量したものを1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1L¹⁾に溶解した後、分光光度計(UV-160A(株)島津製作所)を用い、主薬の局方規定である241nm における吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線より坐剤中のP 量を求めた。

4) 溶出試験

P 坐剤6個の試料について、溶出試験器 Magstir Bath (富山産業(株))を用い、日局 XIV 溶出試験パドル法にて行った。試験液として1L の1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を用い、パドル回転数は100rpm, 37℃とし、シンカー2個を用いて坐剤が浮上しないよう固定した。試験開始後経時的に試験液6mL を採取したのち、同量の試験液を補充した。試験液中のP 量は、前述の分光光度計を用い241nm における吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線より求めた。

5) 経時変化と結晶多形

冷所(約4℃, 30%RH, 遮光)および室温(25℃, 30%RH, 遮光)におけるP 坐剤の外観、含量、溶出試験を、1日・7日・1カ月・2カ月・3カ月・6カ月目で観察測定し、経時変化を安定性の指標とした。

さらに、結晶形の変化と、それに伴う融点上昇を確認した。融点測定はP 坐剤およびS-55基剤だけの坐剤において融点測定装置 MICRO MELTING POINT APPARATUS(MP-J 8(株)ヤナコ機器開発研究所)を用い、冷所と室温における1日・1カ月・6カ月の値を測定し、基剤が結晶形の変化を起こすまでの時間を求め、使用坐剤の保存条件と、使用時期を検討した。各試料につき融点測定は3~10回行った。

また、S-55基剤のみの坐剤とP 坐剤各1個につき、X線回折装置(RAD-II VC 理学電気(株))と示差走査熱量計(DSC-60(株)島津製作所)を用い融点変化の原因となる基剤の結晶形の変化を調べた。

6) 徐放化製剤

Table 1 に示したような条件で2種の基剤の比率を変えた徐放坐剤3種の *in vitro* での評価を行うため、各3個の試料について溶出試験を、また各徐放坐剤において同一ロットで5個の試料で、融点測定装置を用い融点測定を行った。

Table 1. プロゲステロン膾坐剤の組成

処方内容	基剤 (ホスコ)		主薬	
	S-55	E-75		
既存坐剤	45g	0g	7.5g	
徐放坐剤	A (8 : 2)	36g	9g	7.5g
	B (7 : 3)	31.5g	13.5g	7.5g
	C (6 : 4)	27g	18g	7.5g

有意差検定は、統計処理ソフト JSTAT を用い、分散分析法で行った。

7) 臨床試験

ボランティアとして採用した健常成人女性(20代~40代)4名にて、P坐剤の体内動態を測定するため、卵胞期においてP坐剤を陰に挿入し、投与直前を含め経時的に1日8回肘静脈より血液約1mLを採取、3000rpm、5分間遠心分離し、血漿中のプロゲステロン値をエクルーシスプロゲステロンII(ロシュ・ダイアグノスティックス株)を用い、RIA法にて測定した。

なお、実験にあたり当院倫理委員会に申請書を提出し審議の結果、承認を受けた。また、協力者全例に対し、本試験の意義および方法を十分説明の上、同意を得て実施した。

結果および考察

1. 坐剤の硬度

P坐剤の硬度は、冷所(約4℃)保存で 6.2 ± 0.4 kg(Av. \pm S.D.)、変動係数6%、室温保存は 5.1 ± 0.7 kg、変動係数13%であった。P坐剤の調製は手作業のため、硬度は調製中に生じる亀裂や変形、空気の混入など、院内製剤として最もバラツキが生じやすいと考えられる。特に室温では基剤そのものがやわらかくなるため変動係数が大きくなることは容易に予想された。われわれは臨床使用において保存は冷所で行っており、実験結果からも冷所の変動係数は6%と室温に比べバラツキが小さく均一性が証明された。また、室温保存試料の硬度は、文献値³⁾では22℃保存でのS-55の硬度である3~4kgよりは若干高い値を示したが、既成の医薬品坐剤と比較しても十分使用可能なものであった。

2. 重量偏差

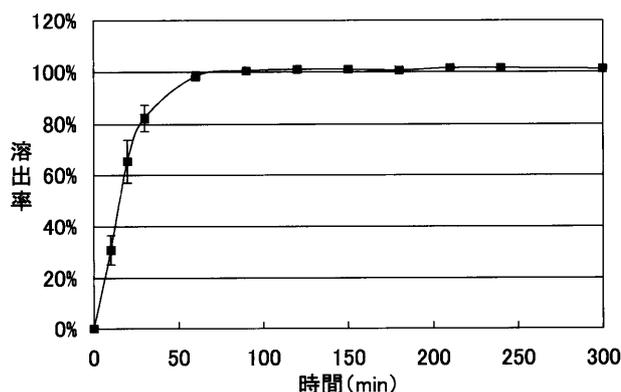
4ロットにおける重量測定の結果は、 1.319 ± 0.016 g(Av. \pm S.D.)で、各ロット間のバラツキもS.D.0.007とさわめて少なく、1本あたりの平均含有量は189mgであった。

3. 主薬含量の測定

主薬含量測定の結果は、バラツキは小さく重量から求められる含量の推定値に対する測定(含量の実測値)の比の平均は99.5%であり、両者は良く一致していることが明らかとなった。また、坐剤3本において、一本を3等分に分割しそれぞれの含量を測定した結果主薬の分散性に問題はなかった。

4. 溶出試験

Fig. 1は、P坐剤の生物学的同等性を確認するため、



<試験条件>試験坐剤：プロゲステロン陰坐剤、溶媒：1%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液
試験方法：パドル法(日局)、パドル回転数：100rpm、試験温度：37℃

Fig. 1. 溶出試験

試料からの主薬の試験溶液中への溶出を経時的に調べたものである。6個の試料間にバラツキはほとんどなく、各製剤は均一で十分溶解し、主薬の放出性に差がないことが証明された。

5. 経時変化と結晶多形

経時変化における安定性は製剤評価の重要な項目である。Table 2に各条件下での主薬の経時変化を示した。臨床での保存は冷所であり、6カ月後でも主薬含量の低下もなく、十分な安定性を示した。

基剤であるホスコは結晶多形を持つといわれる。溶解後固化したものは α 型であるが、保存温度条件によって結晶形は変化し、安定型の β 型へと移行する。 β 型に移行すれば最初と比較して1~1.5度の融点上昇を起し、S-55の場合 β 化で1.4度上昇するので⁴⁾、坐剤の融解、主薬の吸収への影響が懸念された。そのため各保存条件における β 化までの期間を確認した上で、臨床での保存および使用時期の決定が必要と思われた。

融点測定は、冷所ではP坐剤、基剤のみのものともにほとんど変化がなく安定性を示したが、室温では、いずれも6カ月後に文献値と同様約1.4℃の上昇を示し、室温保存での6カ月後の β 化が予測された。

次に融点測定での結果を裏付けるため、X線回折を用い結晶形の変化を確認した(Fig. 2, Fig. 3)。

冷所ではいずれの坐剤においても5カ月目でも変化は見られなかったが、室温では2カ月あたりから両者とも変化しはじめた。DSCの確認は室温保存のみであるが、Fig. 4に示すように変化し、この変化は3カ月あたりから生じたため、融点測定の結果も含めて、室温保存では、2~3カ月で β 化を起こしたと考えられる。

安定性試験とも合わせ、院内製剤としての使用期限は

Table 2. 経時変化

保存条件	冷所保存 (4°C)						室温保存 (25°C)					
	1D	1W	1M	2M	3M	6M	1D	1W	1M	2M	3M	6M
外 観	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含 量 (%)	99.99	99.86	99.51	100.23	98.72	99.85	99.42	97.04	96.46	99.71	99.46	99.93
溶出試験	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
X線回折	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	β化
融点 (°C)	34.40	—	34.96	—	—	33.81	35.10	—	34.80	—	—	36.50 (+1.4)

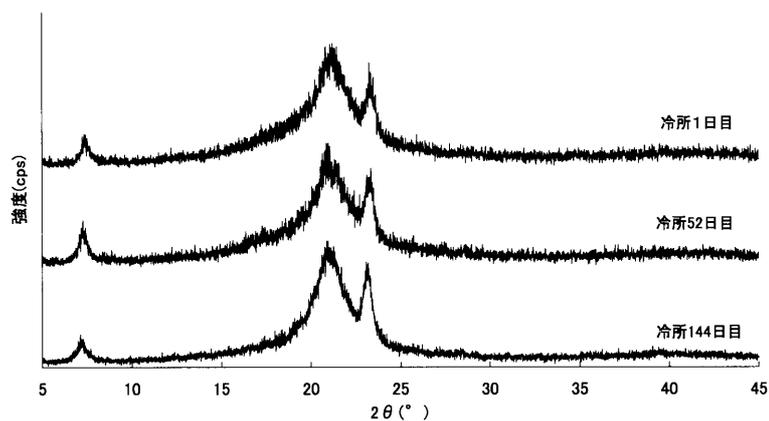


Fig. 2. 基剤(ホスコ S-55)のX線回折における経時変化(4°C)

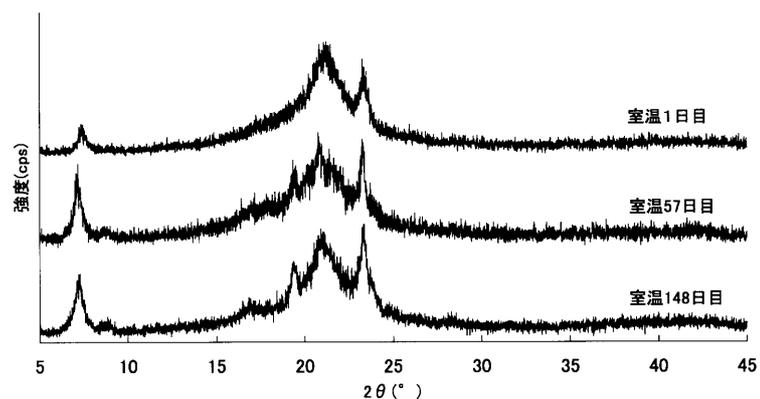


Fig. 3. 基剤(ホスコ S-55)のX線回折における経時変化(25°C)

これまでの冷所保存6カ月で融点変化を起こすこともなく問題ないと判断した。

6. 徐放化坐剤

基剤の配合比を変化させ、融点を調節することにより徐放性を持たせ⁵⁾、有効血中濃度を維持しうる製剤を検討した。

融点測定は、配合比に従ってE-75の割合が多いほど融点は高くなっており、ほぼ文献値⁶⁾と一致した(Table 3)。溶出試験は、A坐剤は立ち上がりでは若干の遅延を見たが、全体では有意差を見るほどではなかった。B坐剤とC坐剤では、十分な有意差が見られE-75の割合

が多いほど有意に遅延し、徐放化が示唆された(Fig. 5)。

7. 臨床実験

基礎的製剤評価をもとに臨床におけるP坐剤本来の体内動態を測定した。Pの正常値は卵胞期で0.2~1.52 ng/mL、黄体期で1.7~27.02 ng/mLであるため、自己Pの影響を考慮し、分泌のほとんどない卵胞期での投与を試みた。Fig. 6にその結果を示す。T_{max}は2.75±0.5時間(AV.±S.D.)、C_{max}は18.2±6.9 ng/mL(AV.±S.D.)、T_{1/2}は5.4±0.45時間(AV.±S.D.)であった。

黄体機能不全の当院の診断基準が10 ng/mL以下であることからT_{max}における治療濃度の確保が可能である

と思われる。

また、実際の臨床使用においては、黄体機能不全治療には1日1回、IVF後のホルモン維持には1日2回の投

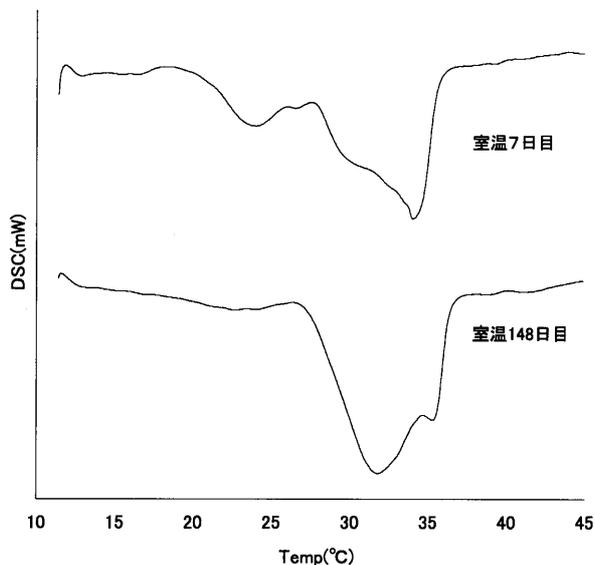


Fig. 4. 基剤(ホスコ S-55)のDSCにおける経時変化(25°C)

Table 3. 融点測定

	実測融点 (°C)	文献値
Sのみ	34.96	33.5~35.5
A (8 : 2)	35.44	34.5~36.5
B (7 : 3)	36	35.0~37.3
C (6 : 4)	36.5	35.7~38.3

与であり挿入後30分の安静を義務づけている。

今回の実験では、局部症状として灼熱感を訴えた症例が1例あったが、臨床では連日投与となるためより局部副作用による継続困難例は生じる可能性がある。また、全例について挿入後の安静を行わなかったため多少のものは生じたが、特に血中濃度に影響のない程度であった。実際の臨床投与は就寝前挿入であるためより安定した体内動態が確保されると予測する。

以上より、製剤評価の基礎実験においては、硬度・重量・含量・溶出試験においていずれの結果も試料坐剤が人の手を介する調製法であるにもかかわらず、バラツキは少なく院内製剤として臨床使用可能と判断できる結果であった。また、冷所保存における6カ月の安定性も確保された。また、*in vivo*におけるデータからも当院のプロゲステロン坐剤は医薬品製剤として十分臨床応用に値すると考える。

また、融点操作における徐放化製剤の可能性は実験上示唆されたが、別に報告すべく実験を行ったP値の日内変動を利用した血中濃度維持の可能性の方が現実的と考えられたため、臨床実験の追加継続は行わなかったが、今後は添加物を考慮した徐放化製剤の検討も可能と思われる。

これまで、P坐剤は、基礎的な確証のないまま臨床での使用が優先されてきたため、院内製剤のもつ問題点を常に認識せざるを得なかった。本研究の結果これらの問題点を解決できたことは大変価値のあるものであった。これらの結果をもとにさらに臨床に適した院内製剤の利用を検討していきたい。

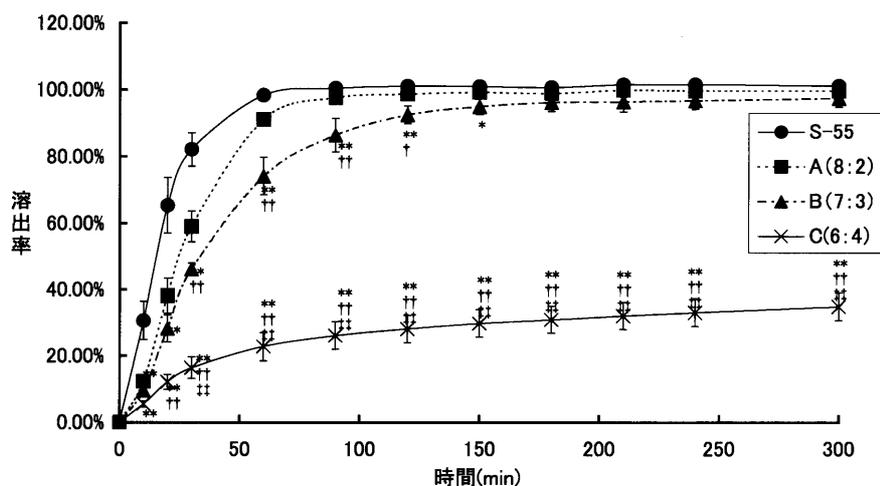


Fig. 5. S-55と各徐放化坐剤の溶出試験比較

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ S-55との有意差

† $p < 0.05$, †† $p < 0.01$ A(8 : 2)との有意差

‡ $p < 0.01$ A(7 : 3)との有意差

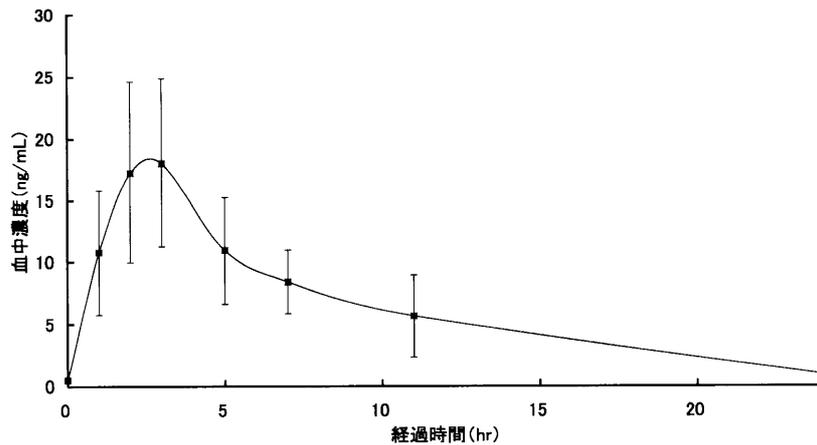


Fig. 6. プロゲステロン膈坐剤体内動態(卵胞期投与)

謝辞 本研究に際し、多大なご指導、ご協力を賜りました名城大学薬学部製剤学教室教授 檀上和美先生、助教授 岡本浩一先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 岩田政則, 小宮幸子, 中村宏司, 木内雅和, 米谷芳枝, 安藤紀子, 平原史樹, 高山幸三, 徐放性プロゲステロン坐剤の物性と薬物吸収に対するカプリン酸

ナトリウムの添加効果, 医療薬学, **27**, 137-142 (2001).

- 2) 神谷博文, 森若治, 東口篤司, 高階俊充, 葦原康氏, 田中恵美, 凍結受精卵移植時の内膜調整法, 臨産産, **51**, 60-65 (1997).
- 3) WITEPSOL, ミツバ貿易, 25 (1985).
- 4) WITEPSOL, ミツバ貿易, 36-37 (1994).
- 5) WITEPSOL, ミツバ貿易, 38 (1985).
- 6) WITEPSOL, ミツバ貿易, 39 (1985).