

ISSN 2186 – 3989

ニフェジピンソフトカプセルは湿度の影響により
二相性の軟化を示す

関本 啓好、小松 優花、高野 克彦、中川 輝昭

Nifedipine soft capsules show biphasic softening because of the
humidity

Keiko Sekimoto, Yuka Komatsu,
Katsuhiko Takano and Teruaki Nakagawa

北 陸 大 学 紀 要
第55号(2023年9月)抜刷

ニフェジピンソフトカプセルは湿度の影響により 二相性の軟化を示す

関本啓好^{*a}、小松優花^{*a}、高野克彦^{**}、中川輝昭^{*,**}

Nifedipine soft capsules show biphasic softening because of the humidity

Keiko Sekimoto^{*a}, Yuka Komatsu^{*a},

Katsuhiko Takano^{**} and Teruaki Nakagawa^{*,**}

Received July 3, 2023

Accepted July 31, 2023

抄録

我々は以前にソフトカプセル硬度の変化が湿度によって引き起こされることを示している。本研究では、以前の報告とは一部方法を変更した上で硬さの測定を実施し、湿度によりニフェジピンソフトカプセルの軟化が二相性に起こることを示す。高湿度でカプセルが軟化する時には、1、ないし 2 日くらいで急激に起こるが、それに伴い起こる重量変化は急激には起こらない。つまり、湿度、あるいは水分は確かにカプセル軟化の要因である。ただ、湿度という指標とカプセル軟化はパラレルではなく、水分活性がその硬さと非常に良い負の相関を示す。ソフトカプセルの製造において乾燥過程があるので、ソフトカプセル自体が吸水することが不思議ではないが、ニフェジピンソフトカプセルの軟化は水分の吸収により変形するほどに極端に起こる。トコフェロールソフトカプセルもまた二相性の軟化を示すが、その軟化の様式はニフェジピンソフトカプセル軟化の様式とは異なるようである。

Key Words (キーワード) : toughness of soft capsules (ソフトカプセルの硬さ),
water activity (水分活性), humidity (湿度),
durometer (デュロメータ), softening (軟化)

* 北陸大学薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

** (株) アモール Amall incorporated

※責任著者 高野克彦 Katsuhiko Takano k-takano@hokuriku-u.ac.jp

a 本論文は、2021 年度薬学部卒業生の卒業研究「ソフトカプセルの保管における温度、湿度の影響に関する研究」、ならびに 2022 年度薬学部卒業生の卒業研究「再硬化したトコフェロールニコチン酸エステルカプセルの崩壊性に関する研究」を元にしたものである。

はじめに

ニフェジピンは代表的な Ca 拮抗薬であり¹⁾、日本では 1976 年より臨床利用されている。開発時期から第一世代に分類され、構造上はジヒドロピリジン (DHP) 系に分類される。高血圧症、狭心症の治療に用いられ、「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013 年改訂版)²⁾」の中で、ニフェジピンを含む Ca 拮抗薬を治療の第一選択薬に位置付けている。ニフェジピンが強力な降圧作用を有する一方で、その作用時間が短いことは、血圧が動揺しやすく、虚血性心疾患の増悪を引き起こす可能性が指摘されている^{3,4)}ことから、1 日 3 回服用のニフェジピンソフトカプセルは「降圧薬としての使用は推奨されない」という位置付けになっている。さらには、1985 年より 1 日 2 回服用の L 錠⁵⁾、1 日 1 回服用の CR 錠⁶⁾が 1998 年に、それぞれ長時間作用型の製剤として順次発売されてきた。これと並行して、当初より販売されていたアダラート[®]カプセルは 2019 年 11 月に在庫がなくなり次第、販売中止する旨メーカーより発表され⁷⁾、2021 年 3 月 31 日に経過措置が期限を迎えた。

ニフェジピン自体は水に難溶性であり、マクロゴールなどに溶解させることでカプセル内に封入されている。トコフェロールニコチン酸エステルのような油状物質も封入可能とするなど、製剤化に何かしらの難のある薬物に対しても、ソフトカプセルは製剤化のための一つの解を与えてくれることとなる。同じカプセルでも、硬カプセルでは成分により脱カプセルを行うことで用量調節が可能である一方、ソフトカプセルでは用量の調節を行い得ない。これも一つのソフトカプセルの弱点と言えるが、何よりも高温多湿の状態での保管に難があることが、ソフトカプセルの最大の弱点と言えよう。第十八改正日本薬局方の中でも「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は、防湿性の容器を用いるか、又は防湿性の包装を施す。」⁸⁾とされている。我々は以前の研究⁹⁾において、トコフェロールニコチン酸エステルカプセルを主な対象として、ソフトカプセルが高温多湿に弱いことを検証し、かつ、その硬さを、日本工業規格(JIS)で加硫ゴム及び熱可塑性ゴムの硬さの測定に用いる「デュロメーター」を用いることで、測定可能なことを示した。

高湿度環境下、トコフェロールニコチン酸エステルカプセル軟化に伴い、カプセル重量が増加するが、軟化が先行し重量増加のタイミングと一致しない。このことは環境の湿度、ないしは水分が何かを引き起こしているものの、湿度や水分では軟化の現象を十分説明し得ないことを示しているものと思われた。

水分活性は、「食品中で微生物が利用しうる水分、すなわち食品中の自由水分の含有率を表す尺度」として「衛生試験法・注解 2020」¹⁰⁾の中では、食品成分試験法の一つとして取り上げられている。つまり、試料に含まれる水分は、試料と化学的に結合している水分(結合水、または吸着水)と結合していない遊離の状態にある水分(自由水)とに大別できる。そしてこのうちの「自由水」の指標が水分活性(water activity、Aw)であり、0~1 の間の値をとる。そして値としては、試料を含む密閉系の相対湿度の 100 分の 1 に等しい¹¹⁾とされている。そこで本研究では、カプセル全体の水分含量より、「自由水」の方が直接的に軟化に関与しており、その指標である水分活性を示す方がより適切に軟化の状態を示せるのではないかと推測し、電気抵抗式センサーを用いた Lab-Swift aw (novasina 社製)を用いて水分活性の測定を行うこととした。

本研究では、デュロメーターによる硬さ測定法を一部改良した上で、市場から無くなってしまいう前に、ニフェジピンカプセルの性状を検討した。その中で、相対湿度 90% (以下、% RH と表記) という極めて特殊な環境下ではあるが、高湿度環境下にて 1 日目までに起こる急激な軟化とその後に起こる緩やかな軟化という二相性の軟化を示すことはトコフェロールニコチン酸エステルカプセルとも共通であるが、緩やかな軟化の傾向は両者でやや異なること、加えて、ソフトカプセルの軟化の程度は水分活性の変化として説明しうること、かつ変形するほどのニフェジピンカプセルの軟化には内容物の吸水が関係していることを明らかにしたので報告する。

方法

1. 測定試料

1) ソフトカプセル製剤

- ① ユベラ N®ソフトカプセル 200 mg (エーザイ：質量 465mg, 長径 14.7 mm, 短径 7.2 mm, PTP 包装材料 PP/Al(ポリプロピレン/アルミニウム), Lot 05R02F) (以下、ユベラと表記する)
 - ② アダラート®カプセル 10 mg (バイエル薬品(株)：質量 605.34 mg, 長径 17.1 mm, 短径 7.2 mm, PTP 包装材料 ポリプロピレン、アルミニウム、Lot JPS3463) (以下、アダラート 10)
 - ③ アダラート®カプセル 5 mg (バイエル薬品(株)：質量 290.82 mg, 長径 9.6 mm, 短径 6.55 mm, PTP 包装材料 ポリプロピレン、アルミニウム、Lot JPS3094) (以下、アダラート 5) 最低 5 日間以上、PTP 包装のまま室温で 30% RH の条件で保管したものを試料として用い、実験開始時に PTP より取り出した。
- 2) ポリエチレングリコール 400 (和光純薬：和光一級、161-09065、Lot ESG1337) (以下、マクロゴール 400)

2. 使用機器

1) デジタル温湿度計

テスト社の 608-H2 型デジタル温湿度計(測定範囲：-10~+70℃、2~98% RH)。

2) 自動上皿天秤

ザルトリウス社の自動上皿天秤 TE153S。

3) インキュベーター

東京硝子器械(株)の定温乾燥機 FO-60W をインキュベーターとして代用した。

4) デュロメーター®(硬さ測定器)

高分子計器(株)のアスカーゴム硬度計 C1L。定圧荷重器 CL-150L、固定ジョイント CL-150RJ を合わせて用いた。

5) 水分活性測定機

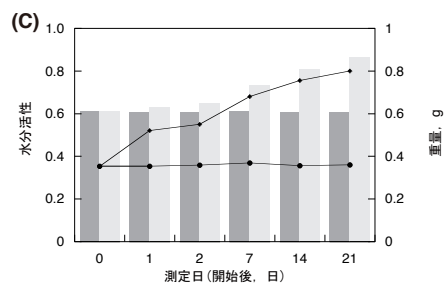
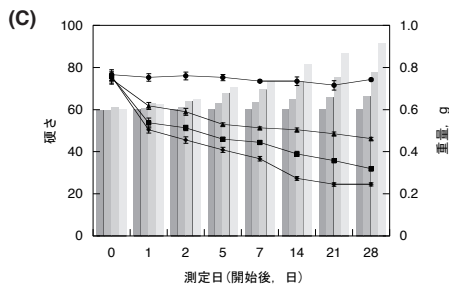
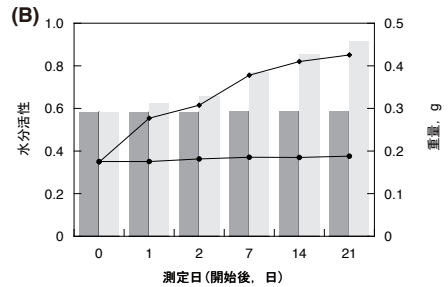
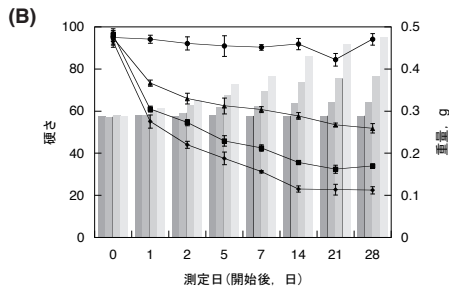
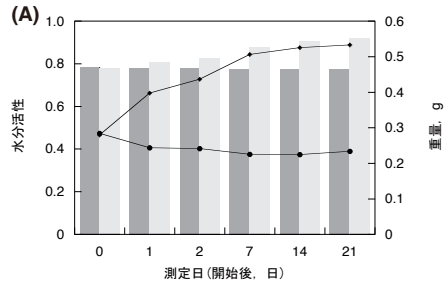
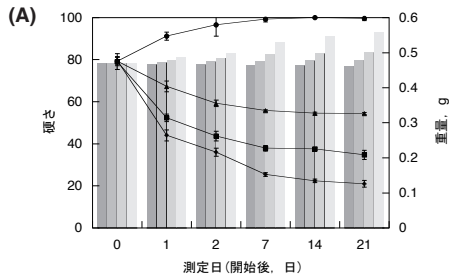
novasina 社の LabSwift-aw。

3. 各種の条件設定及び測定方法

1) 湿度環境の設定

塩化マグネシウム、臭化ナトリウム、塩化ナトリウムおよび硝酸カリウムの各飽和溶液を調製した。この飽和溶液をデシケーター中に入れ、約 30%、50%、75%、90% RH の湿度環境を作製した。また、温度条件は原則 25℃とした。

30% RH(室温)条件は、測定前の試料の保存(5 日間以上)に使用した。



(左)Fig. 1. ソフトカプセルの硬さおよび重量の経日変化 A:ユベラ, B:アダラート5, C:アダラート10. ●30% RH, ▲50% RH, ■75% RH, ◆90% RHでの硬さ(左軸)を示す。■ 30% RH, ■ 50% RH, ■ 75% RH, ■ 90% RHでの重量(右軸)を示す。

(右)Fig. 2. ソフトカプセルの水分活性および重量の経日変化. A:ユベラ, B:アダラート5, C:アダラート10. ●30% RH, ◆90% RHでの水分活性(左軸)を示す。■ 30% RH, ■ 90% RHでの重量(右軸)を示す。測定時点での温度範囲は22.9℃～25.8℃。

2) ソフトカプセルの品質評価試験

(1) 硬さ測定

デュロメーターを用い、ソフトカプセルの硬さを測定し数値化した。定圧荷重器、ならびに固定ジョイントを用いて、加圧面に 1.0 kg の質量が加わるよう、前報⁹⁾より変更した。ソフトカプセルの半分が隠れるような台座を用意し、ソフトカプセルの短径部分を測定するようにし、ソフトカプセルの繋ぎ目が水平方向を向くように台座に載せて測定を行った。荷重をかけてから 40 秒後の目盛りを読み取り、カプセルの硬さとした。

なお、硬さは 1 条件につき 5 カプセルずつ測定し、その平均±標準偏差で示した。

(2) 重量測定

測定開始時および各条件下での保管後、電子天秤にてソフトカプセルの重量を測定した。重量の増減は水分変化量と考えた。重量は 1 条件につき 5 カプセルをまとめて測定し、1 カプセルあたりの重量として表記した。

(3)水分活性の測定

試料をセットして測定開始後、測定装置には水分活性値の変化が1分ごとに記録され、この変化が4分間で0.001以下になった状態を stable とし、平衡に達したと装置が判断する。この時の温度と水分活性値を読み取ることとした。また、LabSwift^{aw}には温度制御機能がないため、stable となった時点での温度範囲も併せて表記した。温度制御機能がないこと、条件によっては測定に時間がかかることから複数回の測定は行っておらず、統計処理も行っていない。

(4)カプセル内容物の採取

ニフェジピンカプセルでは、注射針をカプセルに刺し、内部の液体を吸い上げて採取した。トコフェロールニコチン酸エステルカプセルでは、カッターまたはメスでカプセルを切開し、スパーテルで半固形状の内容物を採取した。採取者の手技に依存するため、やむを得ない場合を除き同一人が行った。

結果

1. ソフトカプセルの硬さと重量変化

トコフェロールニコチン酸エステルソフトカプセル製剤2種、ニフェジピン5mgソフトカプセル製剤2種、ニフェジピン10mgソフトカプセル製剤3種を25°C、4湿度条件に置き、実験開始時、およびその後経日的に硬さを測定した。後発品も含め測定したが、いずれもその先発品と概ね同様の結果を示したことから、Fig. 1には、先発品の結果のみ示している。

ユベラは30%RHの湿度条件においては、経日的にやや硬くなる傾向を示した。これに対し、50%RH以上の湿度条件においては1日後までに急激な軟化を示し、その後も7日後まで湿度に依存して軟化し、7日後以後の硬さはほぼ一定となった。カプセルの保管条件はやや異なるものの、前報と同様の傾向を示し、定圧荷重器を用いた方法でも測定可能であることが示された。

アダラート5、アダラート10では2種とも、30%RHの条件で保管した場合に、測定開始後ほぼ一定の硬さを示した。50%RH以上の条件で保管した場合に、1日後までに急激な軟化傾向を示し、その後も経日的に、かつ湿度依存的に軟化傾向を示すのはユベラと同様であるが、この軟化の傾向は少なくとも2週間程度は継続するものと推測された。

2. ソフトカプセルの水分活性の変化

ユベラ、アダラート5、アダラート10を30%RH、および90%RHの条件に置き、水分活性、および重量の変化を測定した(Fig. 2)。いずれの製剤においても、90%RHで保管した場合に、保管開始から1日目までに大きな値の変化を示したあと、測定期間中緩やかな上昇傾向を示した。データには示していないが、いずれの製剤の後発品においても、その先発品と同様の傾向を示した。

ここで、Fig. 1とFig. 2で示したニフェジピン10の硬さと水分活性の関係をプロットすると、両者には極めて強い負の相関が認められた(Fig. 3)。

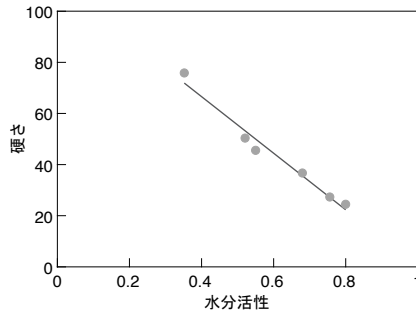


Fig. 3. アダラート10の硬さおよび水分活性の相関性 Fig. 1とFig. 2に示した90% RHの同じ日数保管した時点での硬さと水分活性をプロットした。

3. カプセル内容物およびマクロゴール 400 の水分活性の変化

カプセル内容物の水分活性の変化を検討することにした。さらに、ニフェジピンカプセルの内容物の主成分と思われるマクロゴール 400 を同条件にて保管した場合の水分活性の変化も併せて検討した。Fig. 4 に示すように、90% RH で保管したマクロゴール 400 は、21 日間の保管期間中にそれ自体の 70%強もの重量の水分を吸収したと推測され、これを反映するように、測定開始時と比較して水分活性は大きく上昇した。また、測定開始時点で取り出したカプセル内容物を 30% RH、および 90% RH の条件に置いた場合、あるいは同条件にて、保管したカプセルから都度内容物を取り出し、それぞれについて重量、および水分活性を経日的に測定した。その結果、アダラート 10 を 30% RH に置いた場合を除き、測定開始時点で取り出したカプセル内容物の水分活性は、都度取り出した内容物のそれよりも早く保管条件に近づくべく経日的に変化した。都度取り出した内容物の水分活性も、測定開始時点で取り出したカプセル内容物の水分活性の変化からは遅れるものの、その値は追いつく傾向にあった(Fig. 5A, B)。同時に測定したカプセル内容物の重量は、90% RH に置いたアダラート 10 の内容物のみが経日的な増加傾向を示し、測定開始時点で取り出したカプセル内容物の方が、都度取り出した内容物より重い傾向を示した(Fig. 5C, D)。その他の条件では重量の変化はほとんど観察されなかった。

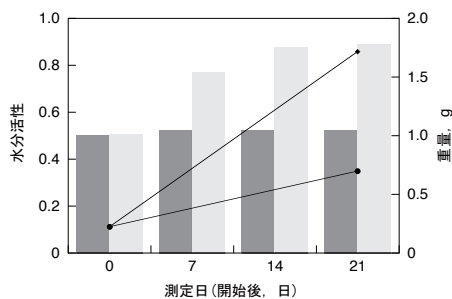


Fig. 4. マクロゴール400の水分活性および重量の経日変化 ●30% RH, ◆90% RHでの水分活性(左軸)を示す。■ 30% RH, □ 90% RHでの重量(右軸)を示す。測定時点での温度範囲は23.2℃～23.9℃。

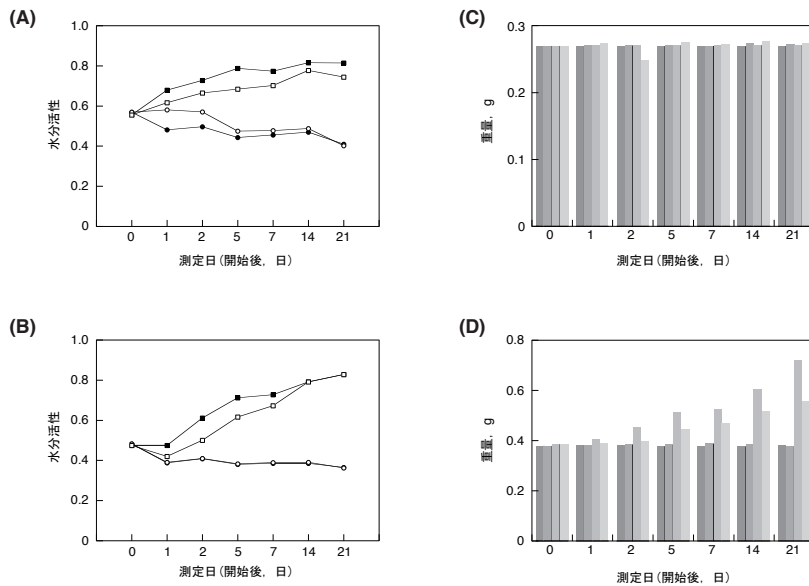


Fig. 5. カプセル内容物の水分活性(A, B)と重量(C, D)の経日変化 A, C: ユベラ, B, D: アダラート10. ●■は保管開始時に取り出したカプセル内容物を保管、○□は所定の期間保管したカプセルより測定時に取り出した内容物、●○は30% RHで保管、■□は90% RHで保管(A, B)。■ 保管開始時に取り出したカプセル内容物を30% RHで保管、■ 所定の期間30% RHで保管したカプセルより測定時に取り出した内容物、■ 保管開始時に取り出したカプセル内容物を90% RHで保管、■ 所定の期間90% RHで保管したカプセルより測定時に取り出した内容物(C, D)。測定時点での温度範囲は22.2℃～26.6℃。

4. 吸湿させたソフトカプセルの乾燥条件下での重量変化

Fig. 6 に示すように、アダラート 10、ユベラを 90% RH にて 21 日間保管後、30% RH にて保管し、その際の重量変化を確認した。いずれのカプセルも 90% RH にて保管することで重量は増加し、ユベラは 30% RH で保管した 7 日目までには、90% RH での保管開始前の重量にまで戻った。これに対し、アダラート 10 では、30% RH に保管してから 7 日後の時点で保管開始前の重量より大きく、その後 21 日後まで緩やかに重量は減少した。この 90% RH にて保管している間、アダラート 10 は膨張し、21 日間の 30% RH での保管期間後には水分が抜けたことに起因すると推測される変形（凹み）が見られた。

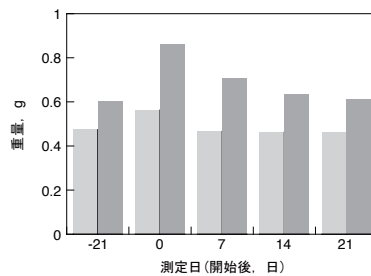


Fig. 6. ソフトカプセルの重量の経日変化 ■ ユベラ, ■ アダラート10を25℃、90% RHの環境に21日間保管後、30% RH環境にて21日後まで保管した。

考察

以前に我々の報告した⁹⁾デュロメーターを用いたソフトカプセルの硬さの測定方法を一部変更しても、同様にソフトカプセルの硬さが測定可能なことを明らかにした。その上で本研究においては、次の3点を明らかにした。ソフトカプセルの硬さはカプセル表面の水分活性と強い負の相関関係にあること、90% RHと極端な湿度条件ながら、ニフェジピンソフトカプセルの軟化様式がトコフェロールニコチン酸エステルソフトカプセルのそれとは異なること、そしてその軟化は水分の吸収により変形するほどに極端に起こること、である。

ニフェジピン自体は、第一世代に分類されるほど古くから使用され、既に先発品のソフトカプセル剤は販売中止、経過措置満了になっている。従って、この製剤の特性などを調査した文献も公表されている¹²⁻¹⁴⁾が、市場から消えてしまう前に我々の実験系においてその性状を確認することとした。

アダラート5、およびアダラート10はFig. 1に示したように、湿度依存的、かつ経日的な軟化を示した。この結果は、ユベラの場合との類似点と相違点が認められた。すなわち、湿度依存的、かつ経日的な軟化（ユベラの30% RHにおいては硬化）を示し、それらの軟化（ないしは硬化）は概ねソフトカプセルの重量変化と一致するものであった、という点については類似している。一方、数日のうちに軟化の度合いがプラトーに達するユベラの軟化の傾向とは異なるものと推測された。

いずれであっても、以前の我々の報告から若干測定方法を変更しているが、硬さの測定は可能であることを示しているものと推測される。

湿度条件の変化は、カプセルの経日的な重量変化に確かに影響を与えるようである。しかし、1日目でもある程度の硬さの変化がある一方で、1日目までの重量変化は微々たるものである。このことから、湿度よりももっと直接的にソフトカプセルの硬さに影響を与える指標があるのではないかと考え、その要因を探索することにした。物質を取り巻く水分には、2種類存在する。対象となる物質成分と化学的に結合した水分（結合水）と結合していない遊離した状態にある水分（自由水）である。このうちの後者を示す指標が水分活性である。水分活性は衛生試験法・注解2020の中でも食品成分試験法の一つとして規定されており、一般に水分含量の高い食品は細菌類による腐敗やカビを発生させやすく、微生物の利用する水分を少なくするための指標として水分活性が用いられている。水分活性測定法自体は第十八改正日本薬局方にも粉体物性測定法として記載があるが、カプセル軟化に関する記載ではない。

こうした水分活性の変化がソフトカプセルの軟化に影響を与えているのではないかと考え、30% RH、および90% RHの条件にソフトカプセルを置き、経日的にカプセルの重量と水分活性の推移を検討した。その結果として、Fig. 2に示したように90% RHに保管した場合に、いずれのソフトカプセルにおいても1日目までに大きな水分活性の上昇を示し、その後も上昇を続けた。また、ユベラの水分活性は7日目くらいで環境中の湿度に近づき、その後変化が緩やかとなったのに対し、アダラート5、アダラート10の場合は期間を通して上昇の程度は緩やかである、という点も含め、上昇、下降の違いはあるものの、水分活性の上昇と軟化の変化の様式は一致しているように推測された。

Fig. 3で示したように、Fig. 1とFig. 2におけるアダラート10の硬さと水分活性の関係をプロットすると、両者には極めて強い負の相関が認められた。データには示していないが、この強い負の相関はユベラ、あるいはこれらの後発品でも認められた。我々の結果と同様、橋爪はソフトカプセルの硬さと水分活性の間に強い負の相関があることを示している¹⁵⁾。明確な比較はできないものの、これらのことから、自由水の存在、すなわち水分活性はソフトカプセルの軟化を非常によく示す指標であると考えられた。

我々が今回測定に用いた機器は温度管理の機能を持たず、複数回の測定を行い統計処理を行うことが不可能であったことに加え、測定原理、および機器の特性から、測定条件によっては、結果を得るまでに長時間を要することから、ルーチンで測定する指標には向かないも

のと考えられるが、今後も引き続き検討する必要がある。

Fig. 1 で示されたアダラート 5、およびアダラート 10 とユベラの軟化様式の差は内容物の違いに起因するように推測された。つまり油状であるトコフェロールニコチン酸エステルと、ニフェジピンが水に難溶性でありマクロゴール 400 を主成分とする内容成分に溶解した状態で充填されていると推測される違いである。このことからまず、マクロゴール 400 を Fig. 2 と同じ環境に置き、重量と水分活性の推移を検討した (Fig. 4)。その結果、21 日間の保管後、水分活性はいずれも保管環境と同等の値にまで上昇していた。90% RH に保管したもののみ顕著な重量の増加が認められた。加えて、カプセル内容物を取り出して保管した場合と所定期間保管したカプセルからその都度取り出したカプセル内容物の水分活性、および重量変化を検討した (Fig. 5)。カプセル内容物は、90% RH で保管した場合にのみ重量の増加が認められた。このうち、カプセル内容物を取り出して保管した場合の方が、その増加は顕著であった。つまり、アダラート 10 の内容物は直接的に水分を吸収することが可能であり、この傾向はユベラのそれとは明らかに異なる。加えて、アダラート 10 の内容物の吸湿は一定程度、剤皮が抑えているものと推測された。これと呼応するように水分活性も経日的に上昇するものの、カプセル内容物を取り出して保管した場合の方が先行して上昇し、所定期間保管したカプセルから取り出したカプセル内容物の方が遅れて上昇するものの 14 日後にはほぼ同じ値を示した。逆のことは、30% RH で保管したユベラでも認められた。すなわち、カプセル剤皮がカプセル内容物を保管環境の湿度変化から守り、2~3 週間程度、湿度の変化を遅らせる効果をもたらすものと推測された。

一方で、30% RH にアダラート 10 ないしはその内容物を置いた場合には、測定期間を通して、あらかじめ取り出しておくか否かに関わらず、ほぼ同じ値を示した。元々そこまで多くの水分を含有しておらず、かつ、PTP 包装内の湿度環境とも近かったことが影響したものと推測された。従って、ユベラで見られるように、取り出した内容物の水分活性が、1 日保管したカプセルから取り出したカプセル内容物の水分活性より先行して低下した可能性もあり、カプセル剤皮がカプセル内容物を保管環境の湿度変化から守るとしても、乾燥の場合には、湿度変化から内容物を守るとしても最大で 24 時間以内であるものと推測された。なお、カプセル内容物の採取には、採取者の手技にも依存することが予想される。目的は異なるものの、柴田ら¹³⁾は同じニフェジピンカプセルの内容物採取においてばらつきが生じる可能性を示している。本研究ではそうした影響を排除するため、可能な限り一人で採取した。

Fig. 6 で示しているように、ユベラにおいては、Fig. 5 の結果と合わせ、30% RH での保管開始後 7 日目までに速やかに 90% RH での保管開始前の重量に戻っていることから、水分の移動が環境とカプセル剤皮の間でのみ起こったことが推測された。これに対し、アダラート 10 では、90% RH での保管後にカプセル自体が膨張し、30% RH での保管の過程で保管開始前の重量にまで速やかに戻らないだけでなく、変形 (凹み) を生じたことから、水分の移動はカプセル剤皮を介して、カプセル内部と環境との間で起こっていることが推測された。こうした点が、Fig. 1 でのアダラート 5、およびアダラート 10 とユベラの軟化様式の違いにつながっているものと推測される。

カプセル製造過程に目を向けると、成形後に乾燥過程を経て完成へと至る。この点については、カプセル製造工程の中でも乾燥工程で逆のことが起こること、加えて、この乾燥工程が二相性に起こることも既に示されている^{15, 16)}。あるいは von Czetsch-Lindenwald は、条件付きながら 100% RH ではソフトカプセルが 2 倍にまで膨張することを示しており¹⁷⁾、Fig. 6 で観察された事象は、これらを再現したに過ぎないとも言える。ただ、カプセルに変形を生じていることから、この工程で除去される水分量を上回る、変形を起こしうるほどの水分が吸湿過程で吸水しているものと考えられた。

上述のとおり、既に先発品のソフトカプセル剤は販売中止になっているが、依然として後発品は市販されている。詳細は示していないが、後発品に対しても同様に硬さの測定等を行い、概ね同じ軟化傾向を示す結果が得られている。本研究における保管環境が極端とは言え、今後ニフェジピンの後発品ソフトカプセルを使用する患者において、保管条件が悪ければ本研究におけるカプセルの変形といったことにつながりうる。

こうしたことから本研究の一連の結果は、元より「製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、又は防湿性の包装を施す。」⁸⁾ことが必要な旨注意書きがされているソフトカプセルであるが、ソフトカプセル保管時の患者へのさらなる啓発材料の一つとなりうると思う。加えて、よりよいソフトカプセルの保管方法を模索する必要があると考えている。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

謝辞

本研究は、北陸大学特別研究助成金の支援を受けて実施した。

また、本研究に際し、貴重なご助言を賜りました DKSH ジャパン株式会社 山中 将輝様、本学薬学部 岡本 晃典准教授に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) アダラート®カプセルインタビューフォーム2020年7月改訂(第5版).
- 2) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013年改訂版)
- 3) 高血圧治療ガイドライン2019
- 4) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV, Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 1995, **92**, 1326-1331.
- 5) アダラート®L錠インタビューフォーム2022年6月改訂(第6版).
- 6) アダラート®CR錠インタビューフォーム2022年5月改訂(第8版).
- 7) 「アダラート®カプセル 5mg/10mg 販売中止のお知らせ」
https://pharma-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlpx9646/files/2020-12/ADL_PNS_CUP_201911110_1572941124.pdf 2022年10月22日
- 8) 十八改正日本薬局方 廣川書店, 東京, 2021, pp.A44-47.
- 9) 高野克彦, 近藤智彦, 早苗富士子, 中川輝昭, ソフトカプセルの硬さの数値化と温度, 湿度の影響, *医療薬学*, 2008, **34**, 530-537.
- 10) 衛生試験法・注解2020 金原出版, 東京, 2020, pp.203-207.
- 11) 十八改正日本薬局方 廣川書店, 東京, 2021, pp.B517-525.
- 12) 平野栄作, 直良浩司, 片桐義博, 佐伯孝雄, ニフェジピン軟カプセル剤の薬剤学的検討, *医学と薬学*, 1985, **13**, 693-699.
- 13) 柴田秀郎, 岩本充代, 柏崎紀子, 柳田智子, 伊藤好夫, 本田雅巳, 岩瀬利康, 齋藤昭好, ニフェジピンカプセルの内容液採取方法の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 1997, **33**, 1133-1137.
- 14) Rosen WJ, Johnson CE, Evaluation of five procedures for measuring nonstandard doses of nifedipine liquid, *Am J Hosp Pharm*, 1989, **46**, 2313-2317.
- 15) 橋爪圭吾, 軟カプセル剤と水分, *PHARM TECH JAPAN*, 2010, **26**, 2545-2548.
- 16) Gullapalli RP, Soft gelatin capsules (softgels), *J Pharm Sci*, 2010, **99**, 4107-4148.
- 17) Von Czetsch-Lindenwald H, Kapseln und Klima, *Pharm Ind*, 2010, **26**, 454-456.