

リルゾール錠の無包装状態での安定性に関する資料

<試験期間：2020年4月～9月>

ニプロESファーマ株式会社

リルゾール錠 50mg「ニプロ」について、先に実施した無包装状態の安定性試験（実施期間：2013年6月～10月）では、高湿度条件下〔湿度：75%RH/25℃、3ヵ月〕で規格外の含量の低下が認められたが、その減少率は3%未満であり、類縁物質の明らかな増加も認められなかった。

これらのことから、含量低下による規格外れは、試験に供した製剤の初期含量が 96.5%（含量規格 95.0%～105.0%）と低いことも一因しているのではないかと考え、別ロットの製剤（初期含量値：97.9%）を用いて無包装状態での安定性試験〔温度：40℃、3ヵ月、遮光・気密容器）、湿度：75%RH/25℃、3ヵ月、遮光・開放、光：30万・60万・120万lx・hr、開放（45%RH/25℃）〕を実施した。

（社）日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」の評価分類（下記）を参考に、温度、湿度、光に対する安定性を評価した結果、以下の通りであった。

いずれの保存条件下においても、規格値を外れる試験項目はなかった。

| | 安定性 | | | | | | | | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|-------|
| | 温度 | | | 湿度 | | | 光 | | |
| | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 | 30 万 | 60 万 | 120 万 |
| リルゾール錠 50mg「ニプロ」 | ◎ | ◎ | ◎ | ○*1 | ○*1 | ○*1 | ○*2 | ○*2 | ○*2 |

*1：30%以上の硬度の低下（≧30N：実用上問題とならない程度の変化）

*2：類縁物質量の増加（規格内）

総合評価

◎：全ての試験項目で変化を認めない

○：いずれかの試験項目で、「規格内」の変化を認める

△：いずれかの試験項目で、「規格外」の変化を認める

判定基準

| 試験項目 | 試料数 | 評価 | | |
|-----------------|-------------------|-------------------|---|-----------------------------|
| | | 変化なし | 規格値内の変化 | 規格値外の変化 |
| 外観 | 5 | 変化をほとんど認めない。 | わずかな色調変化（退色等）を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。 | 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。 |
| 純度試験* （類縁物質） | 1 | 個々の類縁物質 ≦0.1% | 個々の類縁物質 ≦0.2% | 個々の類縁物質 >0.2% |
| 溶出性 | S1・S2 各 6 ベッセル | 規格値内 | — | 規格値外 |
| 含量 | 1 | 3%未満の低下で、 規格値内 | 3%以上の低下で、 規格値内 | 規格値外 |
| 硬度 | 5 | 30%未満の変化 | 30%以上の変化で、 硬度が 19.6 N 以上 | 30%以上の変化で、 硬度が 19.6 N 未満 |

* 規格値は設定されていないため、ICH ガイドライン Q3B『新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン』を参考に個々の類縁物質量が『報告が必要な閾値』0.1%以下を「変化なし」、『構造決定が必要あるいは安全性の確認が必要な閾値』0.2%以下を「規格値内の変化」、0.2%を超えると「規格値外の変化」とした。

リルゾール錠 50mg「ニプロ」(Lot. No. D024A)

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器（瓶）／褐色瓶（密栓）

A-2. 保存条件：40℃±2℃

A-3. 保存期間：3 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 判定規格 | | | 保存期間 | | | |
|------|--|---------------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | 開始時 | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状 | 淡黄白色~淡黄色の フィルムコーティング錠 | | | 淡黄白色の フィルム コーティング錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング錠 |
| 純度試験 | 設定なし | 個々の類縁物質質量（最大） | | 0.05% | 0.01% | 0.02% | 0.02% |
| | | 総類縁物質質量（%） | | 0.06% | 0.02% | 0.02% | 0.03% |
| 溶出試験 | 30分間のQ値は80% S1：個々の溶出率≥ Q値+5%以上 S2：12個の平均溶出 率≥Q & Q-15% 未満なし | S1 | 最小値 | 79% | 86% | 78% | 77% |
| | | | 最小値 | 79% | — | 77% | 77% |
| | | S2*1 | 平均値 | 95% | — | 88% | 84% |
| 含量*2 | 95.0～105.0% | | | 97.9% (100.0%) | 98.0% (100.1%) | 98.2% (100.3%) | 98.6% (100.7%) |
| 硬度*2 | 設定なし | | | 109.0N (100.0%) | 107.9N (99.0%) | 100.9N (92.6%) | 91.8N (84.2%) |

*1：12 ベッセル（S1+S2）の最小値及び平均値 *2：（ ）開始時を 100%として換算した数値

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放／プラスチックシャーレ（開放）

B-2. 保存条件：75 % RH±5%RH／25℃±2℃

B-3. 保存期間：3 ヶ月

B-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格規格 | | | 保存期間 | | | |
|------|--|---------------|-----|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | | | 開始時 | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状 | 淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠 | | | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 |
| 純度試験 | 設定なし | 個々の類縁物質質量（最大） | | 0.05% | 0.01% | 0.01% | 0.02% |
| | | 総類縁物質質量（%） | | 0.06% | 0.02% | 0.02% | 0.03% |
| 溶出試験 | 30分間のQ値は80% S1：個々の溶出率≥Q値+5%以上 S2：12個の平均溶出率≥Q & Q-15%未満なし | S1 | 最小値 | 79% | 79% | 75% | 80% |
| | | | 最小値 | 79% | 79% | 75% | 75% |
| | | S2*1 | 平均値 | 95% | 86% | 87% | 85% |
| 含量*2 | 95.0～105.0% | | | 97.9% (100.0%) | 97.7% (99.8%) | 97.3% (99.4%) | 96.8% (98.9%) |
| 硬度*2 | 設定なし | | | 109.0N (100.0%) | 72.6N (66.6%) | 67.6N (62.0%) | 71.5N (65.6%) |

*1：12 ベッセル（S1+S2）の最小値及び平均値 *2：（ ）開始時を 100%として換算した数値

C. 光

C-1. 保存形態：開放（45%RH／25℃）／プラスチックシャーレ（開放）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（2,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；30 万 lx・hr（5 日間）

曝光量；60 万 lx・hr（10 日間）

曝光量；120 万 lx・hr（20 日間）

C-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 判定規格 | | | 開始時 | 30万lx・hr | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|------|--|---------------|-----|--|--|--|--|
| 性状 | 淡黄白色~淡黄色の フィルムコーティング錠 | | | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 |
| 純度試験 | 設定なし | 個々の類縁物質質量(最大) | | 0.05% | 0.11% | 0.17% | 0.19% |
| | | 総類縁物質質量（%） | | 0.06% | 0.20% | 0.31% | 0.38% |
| 溶出試験 | 30分間のQ値は80% S1：個々の溶出率≥ Q値+5%以上 S2：12個の平均溶出 率≥Q & Q-15% 未満なし | S1 | 最小値 | 79% | 97% | 81% | 98% |
| | | S2*1 | 最小値 | 79% | — | 81% | — |
| | | | 平均値 | 95% | — | 97% | — |
| 含量*2 | 95.0～105.0% | | | 97.9% (100.0%) | 98.5% (100.6%) | 98.8% (100.9%) | 98.1% (100.2%) |
| 硬度*2 | 設定なし | | | 109.0N (100.0%) | 104.1N (95.5%) | 100.3N (92.0%) | 97.7N (89.6%) |

*1：12 ベッセル（S1+S2）の最小値及び平均値

*2：（ ）開始時を 100%として換算した数値

(2023 年 11 月作成)

リルゾール錠の無包装状態での安定性に関わる資料

<試験期間：2013 年 6 月～10 月>

ニプロ E S ファーマ株式会社

リルゾール錠 50mg「ニプロ」について、無包装状態の安定性試験〔温度：40℃、3 ヶ月、遮光・気密容器）、湿度：75%RH／25℃、3 ヶ月、遮光・開放、光：30 万・60 万・120 万 lx・h、開放（45%RH／25℃）〕を実施した。

（社）日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」の評価分類（下記）に従い、温度、湿度、光に対する安定性を評価した結果、以下のとおりであった。

| | 安定性 | | | | | | | | |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|-------|
| | 温度 | | | 湿度 | | | 光 | | |
| | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 | 30 万 | 60 万 | 120 万 |
| リルゾール錠 50mg「ニプロ」 | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | △*1 | △*2 | ○*3 | ○*3 | ○*3 |

*1：含量の低下（規格外）・30%以上の硬度の低下（ $\geq 30\text{N}$ ：実用上問題とならない程度の変化）

*2：含量の低下（規格外）

*3：光照射面に若干の変色（規格内）

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。溶出性：規格値内。硬度：30%未満の変化。

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

外観：わずかな色調変化（退色等）を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 19.6 N 以上。

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。

含量：規格値外。溶出性：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 19.6 N 未満。

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器（瓶）

A-2. 保存条件：40℃

A-3. 保存期間：3 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | | 保存期間 | | | |
|--------|---|------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | イニシャル | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状*1 | 淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠 | | | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 | 淡黄白色のフィルムコーティング錠 |
| 純度試験*2 | 設定なし | 総類縁物質質量（％） | | 0.03% | 0.03% | 0.05% | 0.05% |
| 溶出試験*3 | 30分間のQ値は80% S1：Q値+5% S2：平均溶出率≥Q &Q-15%未満なし | S1 | 最小値 | 92.1% | 76.4% | 76.3% | 78.1% |
| | | | 平均値 | 97.6% | 86.3% | 89.7% | 81.6% |
| | | S2 | 最小値 | — | 75.0% | 75.2% | 79.7% |
| | | | 平均値*4 | — | 82.2% | 87.9% | 82.3% |
| 含量*5 | 95.0～105.0% | | | 96.5% (100.0%) | 96.5% (100.0%) | 97.7% (101.2%) | 95.7% (99.2%) |
| 硬度*6 | 設定なし | | | 97.5N (100.0%) | 93.8N (96.2%) | 93.5N (95.9%) | 99.2N (101.7%) |

*1: n=1

*2: 検出された類縁物質の総量

*3: S1 及び S2 各 6 ベッセル

*4: 12 ベッセル（S1+S2）の平均

*5: n=1 （開始時を 100% として換算した数値）

*6: 平均値, n=5 （開始時を 100% として換算した数値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

B-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-3. 保存期間：3 ヶ月

B-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | | 保存期間 | | | |
|------------|---|------------|-----|--|--|--|--|
| | | | | イニシャル | 1ヵ月 | 2ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状*1 | 淡黄白色~淡黄色の フィルムコーティング錠 | | | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング [※] 錠 |
| 純度 試験*2 | 設定なし | 総類縁物質質量（％） | | 0.03% | 0.03% | 0.06% | 0.06% |
| 溶出 試験*3 | 30分間のQ値は80% S1：Q値+5% S2：平均溶出率≥Q &Q-15%未満なし | S1 | 最小値 | 92.1% | 73.7% | 77.2% | 80.3% |
| | | | 平均値 | 97.6% | 82.8% | 84.5% | 83.8% |
| | | S2*4 | 最小値 | — | 73.7% | 80.3% | 78.8% |
| | | | 平均値 | — | 85.7% | 83.9% | 82.9% |
| 含量*5 | 95.0～105.0% | | | 96.5% (100.0%) | 96.8% (100.3%) | 94.7% (98.1%) | 93.9% (97.3%) |
| 硬度*6 | 設定なし | | | 97.5N (100.0%) | 77.8N (79.8%) | 67.7N (69.4%) | 73.5N (75.4%) |

*1: n=1

*2: 検出された類縁物質の総量

*3: S1 及び S2 各 6 ベッセル

*4: 12 ベッセル (S1+S2) の平均

*5: n=1 (開始時を 100% として換算した数値)

*6: 平均値, n=5 (開始時を 100% として換算した数値)

C. 光

C-1. 保存形態：開放（45%RH／25℃）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（2,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；30 万 lx・h（5 日間）

曝光量；60 万 lx・h（10 日間）

曝光量；120 万 lx・h（20 日間）

C-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | | イニシャル | 30万lx・h | 60万lx・h | 120万lx・h |
|--------|---|------------|-----|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 性状*1 | 淡黄白色~淡黄色の フィルムコーティング錠 | | | 淡黄白色の フィルム コーティング錠 | 淡黄白色の フィルム コーティング錠# | 淡黄白色の フィルム コーティング錠# | 淡黄白色の フィルム コーティング錠# |
| 純度試験*2 | 設定なし | 総類縁物質質量（％） | | 0.03% | 0.10% | 0.12% | 0.14% |
| 溶出試験*3 | 30分間のQ値は80% S1：Q値+5% S2：平均溶出率≥Q &Q-15%未満なし | S1 | 最小値 | 92.1% | 93.4% | 74.6% | 86.5% |
| | | | 平均値 | 97.6% | 96.5% | 88.5% | 92.9% |
| | | S2*4 | 最小値 | — | — | 74.6% | — |
| | | | 平均値 | — | — | 91.0% | — |
| 含量*5 | 95.0～105.0% | | | 96.5% (100.0%) | 96.4% (99.9%) | 96.6% (100.1%) | 96.2% (99.7%) |
| 硬度*6 | 設定なし | | | 97.5N (100.0%) | 94.8N (97.2%) | 92.0N (94.4%) | 91.4N (93.7%) |

#：光照射面に若干の変色（規格内）

*1: n=1

*2: 検出された類縁物質の総量

*3: S1 及び S2 各 6 ベッセル

*4: 12 ベッセル（S1+S2）の平均

*5: n=1（開始時を 100% として換算した数値）

*6: 平均値，n=5（開始時を 100% として換算した数値）

(2023 年 11 月改訂)