

カルベジロール錠の無包装状態での安定性に関する資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」、同錠 2.5mg「ニプロ」、同錠 10mg「ニプロ」及び同錠 20mg「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（瓶））、湿度：75%RH/25℃・3 ヶ月（遮光・開放）、光：60 万/20 万/10 万 lx・h（気密容器（瓶））〕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。

	温度	湿度	光 (lx・hr)		
			10 万	20 万	60 万
カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」	◎	○ ^{*1}	◎	◎	△ ^{*2}
カルベジロール錠 2.5mg「ニプロ」	◎	○ ^{*1}	◎	◎	△ ^{*2}
カルベジロール錠 10mg「ニプロ」	◎	○ ^{*1}	◎ [#]	◎ [#]	△ ^{*2}
カルベジロール錠 20mg「ニプロ」	◎	○ ^{*1}	◎ [#]	◎ [#]	△ ^{*2}

*1: 硬度で 30%以上の低下がみられたが、実用上問題となる変化ではなかった（ $\geq 3\text{kgf}/30\text{N}$ ）。

*2: 純度試験において、類縁物質量が規格値を上回った。

#: 試験項目は純度試験のみ（◎：規格内 –：実施せず）

◎：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。硬度：30%未満の変化。

溶出性：規格値内）

○：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 2.0kgf (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。

硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf (19.6 N) 未満。溶出性：規格値外）

注）硬度の単位について

カルベジロール錠 1.25mg「ニプロ」・同錠 2.5mg「ニプロ」： kgf

カルベジロール錠 10mg「ニプロ」・同錠 20mg「ニプロ」： N

I. カルベジロール錠 1.25mg 「ニプロ」 (Lot No.: 1512B)

A. 温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（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	規格	保存期間			
		イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	黄色の楕円形をした 割線入りフィルム コーティング錠	黄色の楕円形をした 割線入りフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
純度 試験*1	RRT1.7~1.9：0.3%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.0~3.1：1.6%以下	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
	その他ピークの最大： 0.2%以下	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
	合計：2.2%以下	—	—	—	—
溶出 試験*2	規定時間 20分、 溶出率 75%以上	97~99%	97~100%	97~99%	97~99%
含量*3	95.0~105.0%	99.8% (100.0%)	99.4% (99.6%)	99.3% (99.5%)	99.1% (99.3%)
硬度*4	設定なし	11.1kgf (100.0%)	11.2kgf (100.9%)	11.9kgf (107.2%)	11.6kgf (104.5%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

*2: 最小値~最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-2. 保存条件：75±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	保存期間			
		イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験*1	RRT1.7~1.9：0.3%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.0~3.1：1.6%以下	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
	その他ピークの最大：0.2%以下	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
	合計：2.2%以下	—	—	—	—
溶出試験*2	規定時間 20分、溶出率 75%以上	97~99%	98~100%	97~99%	97~99%
含量*3	95.0~105.0%	99.8% (100.0%)	100.4% (100.6%)	99.6% (99.8%)	100.9% (101.1%)
硬度*4	設定なし	11.1kgf (100.0%)	5.2kgf (46.8%)	5.6kgf (50.5%)	5.2kgf (46.8%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

*2: 最小値~最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し3回の平均値（開始時を100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を100%として換算した数値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,000 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量 10 万（4.2 日間）、20 万（8.4 日間）、60 万 lx・h（25 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	曝光量 (lx・h)			
		イニシャル	10万	20万	60万
性状	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	黄色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験*1	RRT1.7~1.9：0.3%以下	N.D.	N.D.	N.D.	0.05%
	RRT2.0~3.1：1.6%以下	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
	その他ピークの最大：0.2%以下	<0.03%	<0.03%	<0.03%	<u>0.22%</u>
	合計：2.2%以下	—	—	—	0.49%
溶出試験*2	規定時間 20分、溶出率 75%以上	97~99%	98~99%	97~100%	97~99%
含量*3	95.0~105.0%	99.8% (100.0%)	99.3% (99.5%)	99.8% (100.0%)	97.6% (97.8%)
硬度*4	設定なし	11.1kgf (100.0%)	10.8kgf (97.3%)	11.6kgf (104.5%)	10.4kgf (93.7%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

*2: 最小値~最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

II. カルベジロール錠 2.5mg 「ニプロ」 (Lot No.: 1512B)

A. 温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（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	規格	保存期間			
		イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色～微黄白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 ^{*1}	RRT1.7~1.9：0.3%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.0~3.1：1.6%以下	<0.03%	N.D.	N.D.	<0.03%
	その他ピークの最大：0.2%以下	<0.03%	N.D.	<0.03%	<0.03%
	合計：2.2%以下	—	—	—	—
溶出試験 ^{*2}	規定時間 20分、溶出率 75%以上	97～100%	95～98%	97～99%	97～99%
含量 ^{*3}	95.0～105.0%	99.3% (100.0%)	99.4% (100.1%)	100.0% (100.7%)	101.0% (101.7%)
硬度 ^{*4}	設定なし	9.7kgf (100.0%)	9.6kgf (99.0%)	9.8kgf (101.0%)	9.5kgf (97.9%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-2. 保存条件：75±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	保存期間			
		イニシャル	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	白色～微黄白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験*1	RRT1.7～1.9：0.3%以下	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.0～3.1：1.6%以下	<0.03%	N.D.	N.D.	<0.03%
	その他ピークの最大：0.2%以下	<0.03%	N.D.	<0.03%	<0.03%
	合計：2.2%以下	—	—	—	—
溶出試験*2	規定時間 20分、溶出率 75%以上	97～100%	97～99%	97～100%	96～99%
含量*3	95.0～105.0%	99.3% (100.0%)	101.1% (101.8%)	100.9% (101.6%)	99.9% (100.6%)
硬度*4	設定なし	9.7kgf (100.0%)	4.8kgf (49.5%)	7.1kgf (73.2%)	4.7kgf (48.5%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し3回の平均値（開始時を100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を100%として換算した数値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,000 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量 10 万（4.2 日間）、20 万（8.4 日間）、60 万 lx・h（25 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	曝光量 (lx・h)			
		イニシャル	10万	20万	60万
性状	白色～微黄白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	白色の楕円形をした割線入りフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験*1	RRT1.7~1.9：0.3%以下	N.D.	N.D.	N.D.	0.09%
	RRT2.0~3.1：1.6%以下	<0.03%	N.D.	<0.03%	<0.03%
	その他ピークの最大：0.2%以下	<0.03%	0.06%	0.13%	<u>0.35%</u>
	合計：2.2%以下	—	0.06%	0.22%	0.86%
溶出試験*2	規定時間 20分、溶出率 75%以上	97~100%	98~100%	97~99%	94~97%
含量*3	95.0~105.0%	99.3% (100.0%)	99.9% (100.6%)	100.0% (100.7%)	99.1% (99.8%)
硬度*4	設定なし	9.7kgf (100.0%)	9.5kgf (97.9%)	10.1kgf (104.1%)	9.2kgf (94.8%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.03%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

III. カルベジロール錠 10mg「ニプロ」(Lot No.: UADR)

A. 温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

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 ヶ月	3 ヶ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠		黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
純度試験 ^{*1}	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.	0.06
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.	<0.05
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	0.6%以下	—	—	0.06
溶出試験 ^{*2}	規定時間 30分、 溶出率 70%以上		85～95%	82～89%	83～91%
含量 ^{*3}	95.0～105.0%		99.5% (100.0%)	99.2% (99.7%)	98.7% (99.2%)
硬度 ^{*4}	設定なし		76N (100.0%)	90N (118.4%)	89N (117.1%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.05%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（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 ヶ月	3 ヶ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠		黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
純度試験*1	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	—	—
溶出試験*2	規定時間 30分、溶出率 80%以上		85～95%	87～92%	88～95%
含量*3	95.0～105.0%		99.5% (100.0%)	99.3% (99.8%)	99.6% (100.1%)
硬度*4	設定なし		76N (100.0%)	55N (72.3%)	56N (73.7%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.05%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；60 万 lx・h（約 17 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		イニシャル	60万lx・h
性状	黄色のフィルムコーティング錠		黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
純度試験*1	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	<u>0.12</u>
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	0.12
溶出試験*2	規定時間 30分、溶出率 80%以上		85～95%	82～87%)
含量*3	95.0～105.0%		99.5% (100.0%)	99.8% (100.3%)
硬度*4	設定なし		76N (100.0%)	93N (122.4%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.05%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

<追加試験>

60 万 lx・h で相対保持時間 1.8 の類縁物質が規格値を上回ったため、下記条件で追加試験を実施した。

保存形態：ガラス瓶（密栓）

保存条件：白色蛍光灯（約 1,000 lx）照射

保存期間：曝光量；10 万 lx・h（4.2 日間）、20 万 lx・h（8.4 日間）

試験項目：純度試験

試験結果：下表

試験項目	規格		10万lx・h	20万lx・h
純度試験*1	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	<0.05
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	—

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、Total: 0.05%以上のピーク合計

IV. カルベジロール錠 20mg 「ニプロ」 (Lot No.: TIDO)

A. 温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

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 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠（割線入）		白色のフィルムコーティング錠(割線入)	白色のフィルムコーティング錠(割線入)	白色のフィルムコーティング錠(割線入)
純度試験 ^{*1}	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.	<0.05
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	—	—
溶出試験 ^{*2}	規定時間 30分、 溶出率 80%以上		93～98%	93～97%)	92～98%
含量 ^{*3}	95.0～105.0%		100.6% (100.0%)	99.2% (98.6%)	99.4% 98.8%
硬度 ^{*4}	設定なし		80N (100.0%)	90N (112.5%)	87N (108.8%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.05%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-2. 保存条件：75 % RH/25℃

B-3. 保存期間：6 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 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠（割線入）		白色のフィルムコーティング錠（割線入）	白色のフィルムコーティング錠（割線入）	白色のフィルムコーティング錠（割線入）
純度試験 ^{*1}	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.	N.D.
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	—	—
溶出試験 ^{*2}	規定時間 30分、溶出率 80%以上		93～98%	93～97%	94～98%
含量 ^{*3}	95.0～105.0%		100.6% (100.0%)	99.3% (98.6%)	99.2% (98.6%)
硬度 ^{*4}	設定なし		80N (100.0%)	56N (70.0%)	59N (73.8%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.05%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；60 万 lx・h（約 17 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		イニシャル	60万lx・h
性状	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠（割線入）		白色のフィルムコーティング錠（割線入）	白色のフィルムコーティング錠（割線入）
純度試験*1	RRT1.8	0.1%以下	N.D.	<u>0.28</u>
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	N.D.
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	0.28
溶出試験*2	規定時間 30分、溶出率 80%以上		93～98%	91～97%
含量*3	95.0～105.0%		100.6% (100.0%)	99.1% (98.5%)
硬度*4	設定なし		80N (100.0%)	89N (111.2%)

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、合計 0.05%以上のピーク合計

*2: 最小値～最大値, n=6

試験条件：試験液：0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、回転数：50rpm

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

<追加試験>

60 万 lx・h で相対保持時間 1.8 の類縁物質が規格値を上回ったため、下記条件で追加試験を実施した。

保存形態：ガラス瓶（密栓）

保存条件：白色蛍光灯（約 1,000 lx）照射

保存期間：曝光量；10 万 lx・h（4.2 日間）、20 万 lx・h（8.4 日間）

試験項目：純度試験

試験結果：下表

試験項目	規格		10万lx・h	20万lx・h
純度試験*1	RRT1.8	0.1%以下	<0.05.	0.05
	RRT2.2	0.4%以下	N.D.	N.D.
	RRT2.6	0.4%以下	N.D.	<0.05
	その他	0.1%以下	<0.05	<0.05
	Total	0.6%以下	—	0.05

N.D.: 検出せず

*1: RRT: Relative Retention Time、Total: 0.05%以上のピーク合計

（2023 年 11 月改訂）