

## テモカプリル塩酸塩錠の無包装状態での安定性に関する資料

ニプロESファーマ株式会社

テモカプリル塩酸塩錠 1mg「タナベ」、テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」及びテモカプリル塩酸塩錠 4mg「タナベ」のプロセスバリデーション品について、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℃、6 ヶ月（遮光・開放）、光：60 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。

	安定性		
	温度	湿度	光
テモカプリル塩酸塩錠 1mg「タナベ」／無包装	△ <sup>*1</sup>	△ <sup>*1</sup>	◎
テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」／無包装	◎	△ <sup>*1</sup>	◎
テモカプリル塩酸塩錠 4mg「タナベ」／無包装	◎	△ <sup>*2</sup>	◎

\*1: 純度試験において、規格値を超える類縁物質が認められた（保存3 ヶ月以降）

\*2: 純度試験において、規格値を超える類縁物質が認められた（保存6 ヶ月）

◎：すべての測定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）

I. テモカプリル塩酸塩錠 1mg 「タナベ」 (Lot No.: H333JL02) / 無包装

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 <sup>*1</sup>	白色の素錠		白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 <sup>*2</sup>	個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下	RRT 0.40 <sup>*6</sup>	0.05	0.21	<b>0.58</b>
		RRT 0.55	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.66	0.05	0.15	0.27
		RRT 0.75	0.09	0.06	< 0.05
		RRT 0.84	0.06	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.95	< 0.05	0.05	< 0.05
		Total	0.25	0.47	0.85
溶出試験 <sup>*3</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	101.3% (99.3-102.6%)	101.4% (98.9-104.8%)	97.4% (95.3-99.7%)	
含量 <sup>*4</sup>	93.0~107.0%	99.8% (99.7-99.9%)	98.2% (97.3-99.6%)	98.6% (97.9-99.4%)	
硬度 <sup>*5</sup>	設定なし	66N (60-73N)	63N (55-71 N)	70N (60-82 N)	

\*1: 承認規格では「白色の割線入り素錠」

\*2: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*3: 平均値, n=6 (最小値-最大値)      \*4: 繰り返し3回の平均値 (最小値-最大値)

\*5: 平均値, n=10 (最小値-最大値)

\*6: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

## 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ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 <sup>*1</sup>	白色の素錠		白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 <sup>*2</sup>	個々： 0.5 %以下 総量： 1.0 %以下	RRT 0.40 <sup>*6</sup>	0.05	0.40	<b>0.84</b>	<b>1.71</b>
		RRT 0.55	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.66	0.05	0.11	0.15	0.17
		RRT 0.75	0.09	0.06	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.84	0.06	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.95	< 0.05	0.05	< 0.05	< 0.05
		Total	0.25	0.62	0.99	<b>1.88</b>
溶出試験 <sup>*3</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上		101.3% (99.3－102.6%)	99.1% (96.4－101.2%)	97.3% (96.5－98.5%)	97.4% (95.4－99.1%)
含量 <sup>*4</sup>	93.0~107.0%		99.8% (99.7－99.9%)	98.6% (97.1－100.0%)	98.5% (98.0－99.1%)	97.4% (96.6－98.3%)
硬度 <sup>*5</sup>	設定なし		66N (60－73N)	55N (50－63N)	67N (59－78N)	56N (46－64N)

\*1: 承認規格では「白色の割線入り素錠」

\*2: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*3: 平均値, n=6 (最小値－最大値)      \*4: 繰り返し3回の平均値 (最小値－最大値)

\*5: 平均値, n=10 (最小値－最大値)

\*6: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

### 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 lux・hr
性状 <sup>*1</sup>	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
純度試験 <sup>*2</sup>	個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下	RRT 0.40 <sup>*6</sup>	0.05
		RRT 0.55	< 0.05
		RRT 0.66	0.05
		RRT 0.75	0.09
		RRT 0.84	0.06
		RRT 0.95	< 0.05
		Total	0.25
溶出試験 <sup>*3</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	101.3%(99.3－102.6%)	100.0%(96.9－102.1%)
含量 <sup>*4</sup>	93.0~107.0%	99.8%(99.7－99.9%)	96.8% (96.1－97.8%)
硬度 <sup>*5</sup>	設定なし	66N(60－73N)	62N(55－72N)

\*1: 承認規格では「白色の割線入り素錠」

\*2: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*3: 平均値, n=6 (最小値－最大値)      \*4: 繰り返し 3 回の平均値 (最小値－最大値)

\*5: 平均値, n=10 (最小値－最大値)

\*6: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

II. テモカプリル塩酸塩錠 2mg 「タナベ」 (Lot No.: H335JL05) / 無包装

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	白色の割線入り素錠		白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
純度試験 <sup>*1</sup>	個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下	RRT 0.41 <sup>*5</sup>	< 0.05	0.17	0.37
		RRT 0.55	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.67	0.05	0.11	0.16
		RRT 0.75	0.06	0.06	< 0.05
		RRT 0.86	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.94	0.05	0.05	0.05
		Total	0.16	0.39	0.58
溶出試験 <sup>*2</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	99.4% (99.0-100.0%)	101.4% (100.1-102.7%)	99.9% (99.0-100.9%)	
含量 <sup>*3</sup>	93.0~107.0%	100.5% (100.2-100.8%)	99.4% (99.1-99.7%)	99.8% (99.4-100.5%)	
硬度 <sup>*4</sup>	設定なし	63N(58-69N)	60N(56-66N)	61N(55-69N)	

\*1: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*2: 平均値, n=6 (最小値-最大値)      \*3: 繰り返し 3 回の平均値 (最小値-最大値)

\*4: 平均値, n=10 (最小値-最大値)

\*5: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

## 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ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠		白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
純度試験 <sup>*1</sup>	個々： 0.5 %以下 総量： 1.0 %以下	RRT 0.41 <sup>*5</sup>	< 0.05	0.29	<b>0.57</b>	<b>1.22</b>
		RRT 0.55	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.67	0.05	0.08	0.10	0.13
		RRT 0.75	0.06	0.06	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.86	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.94	0.05	0.05	< 0.05	< 0.05
		Total	0.16	0.48	0.67	<b>1.35</b>
溶出試験 <sup>*2</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	99.4% (99.0-100.0%)	100.8% (99.4-101.9%)	99.2% (98.3-100.7%)	99.1% (98.0-101.7%)	
含量 <sup>*3</sup>	93.0~107.0%	100.5% (100.2-100.8%)	99.4% (98.9-99.9%)	99.7% (99.6-99.9%)	99.3% (98.5-100.0%)	
硬度 <sup>*4</sup>	設定なし	63N(58-69N)	53N(44-66N)	55N(49-61N)	48N(45-53N)	

\*1: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*2: 平均値, n=6 (最小値-最大値)      \*3: 繰り返し3回の平均値 (最小値-最大値)

\*4: 平均値, n=10 (最小値-最大値)

\*5: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

## 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 lux・hr	
性状	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	
純度試験 <sup>*1</sup>	個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下	RRT 0.41 <sup>*5</sup>	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.55	< 0.05	0.05
		RRT 0.67	0.05	0.25
		RRT 0.75	0.06	0.06
		RRT 0.86	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.94	0.05	0.09
		Total	0.16	0.45
溶出試験 <sup>*2</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	99.4%(99.0－100.0%)	98.3%(97.5－99.6%)	
含量 <sup>*3</sup>	93.0~107.0%	100.5%(100.2－100.8%)	99.2%98.5－100.3%)	
硬度 <sup>*4</sup>	設定なし	63N(58－69N)	63N(59－68N)	

\*1: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*2: 平均値, n=6 (最小値－最大値)      \*3: 繰り返し 3 回の平均値 (最小値－最大値)

\*4: 平均値, n=10 (最小値－最大値)

\*5: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

Ⅲ. テモカプリル塩酸塩錠 4mg 「タナベ」 (Lot No.: H337JL08) / 無包装

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	白色の割線入り素錠		白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
純度試験 <sup>*1</sup>	個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下	RRT 0.41 <sup>*5</sup>	< 0.05	0.10	0.24
		RRT 0.55	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.67	0.05	0.07	0.12
		RRT 0.75	0.06	0.06	< 0.05
		RRT 0.86	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.94	0.05	0.05	< 0.05
		Total	0.16	0.28	0.36
溶出試験 <sup>*2</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	95.3% (94.1-97.7%)	95.9% (93.2-98.0%)	97.2% (95.8-98.9%)	
含量 <sup>*3</sup>	93.0~107.0%	100.0% (99.7-100.3%)	99.4% (98.7-100.2%)	99.6% (99.4-100.3%)	
硬度 <sup>*4</sup>	設定なし	67N(59-74N)	64N(56-75N)	61N(56-66N)	

\*1: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*2: 平均値, n=6 (最小値-最大値)      \*3: 繰り返し 3 回の平均値 (最小値-最大値)

\*4: 平均値, n=10 (最小値-最大値)

\*5: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

## 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ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠		白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
純度試験 <sup>*1</sup>	個々： 0.5 %以下 総量： 1.0 %以下	RRT 0.41 <sup>*5</sup>	< 0.05	0.19	0.39	<b>0.79</b>
		RRT 0.55	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.67	0.05	0.06	0.08	0.08
		RRT 0.75	0.06	0.06	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.86	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
		RRT 0.94	0.05	0.05	< 0.05	< 0.05
		Total	0.16	0.36	0.47	0.87
溶出試験 <sup>*2</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上		95.3% (94.1-97.7%)	92.1% (88.6-93.6%)	95.9% (94.8-98.9%)	93.9% (92.3-95.7%)
含量 <sup>*3</sup>	93.0~107.0%		100.0% (99.7-100.3%)	99.6% (99.1-99.9%)	99.7% (99.3-99.9%)	99.8% (99.4-100.2%)
硬度 <sup>*4</sup>	設定なし		67N(59-74N)	54N(50-60N)	56N(51-62N)	51N(46-55N)

\*1: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*2: 平均値, n=6 (最小値-最大値)      \*3: 繰り返し3回の平均値 (最小値-最大値)

\*4: 平均値, n=10 (最小値-最大値)

\*5: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

## 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 lux・hr
性状	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
純度試験 <sup>*1</sup>	個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下	RRT 0.41 <sup>*5</sup>	< 0.05
		RRT 0.55	< 0.05
		RRT 0.67	0.05
		RRT 0.75	0.06
		RRT 0.86	< 0.05
		RRT 0.94	0.05
		Total	0.16
溶出試験 <sup>*2</sup>	規定時間 30分、 溶出率 85%以上	95.3%(94.1－97.7%)	94.5%(92.9－95.7%)
含量 <sup>*3</sup>	93.0~107.0%	100.0%(99.7－100.3%)	99.7% (99.5－100.0%)
硬度 <sup>*4</sup>	設定なし	67N(59－74N)	65N(58－73N)

\*1: 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

\*2: 平均値, n=6 (最小値－最大値)      \*3: 繰り返し 3 回の平均値 (最小値－最大値)

\*4: 平均値, n=10 (最小値－最大値)

\*5: テモカプリラート (プロドラッグであるテモカプリル塩酸塩錠の活性本体)

(2017 年 10 月改訂)