

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 | △ ^{*1} | △ ^{*1} | ◎ |
| テモカプリル塩酸塩錠 2mg「タナベ」／無包装 | ◎ | △ ^{*1} | ◎ |
| テモカプリル塩酸塩錠 4mg「タナベ」／無包装 | ◎ | △ ^{*2} | ◎ |

*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 ^{*1} | 白色の素錠 | | 白色の素錠 | 白色の素錠 | 白色の素錠 |
| 純度試験 ^{*2} | 個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下 | RRT 0.40 ^{*6} | 0.05 | 0.21 | 0.58 |
| | | 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 ^{*3} | 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 ^{*4} | 93.0~107.0% | 99.8% (99.7-99.9%) | 98.2% (97.3-99.6%) | 98.6% (97.9-99.4%) | |
| 硬度 ^{*5} | 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 ^{*1} | 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 ^{*2} | 個々： 0.5 %以下 総量： 1.0 %以下 | RRT 0.40 ^{*6} | 0.05 | 0.40 | 0.84 | 1.71 |
| | | 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 | 1.88 |
| 溶出試験 ^{*3} | 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 ^{*4} | 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 ^{*5} | 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 ^{*1} | 白色の素錠 | 白色の素錠 | 白色の素錠 |
| 純度試験 ^{*2} | 個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下 | RRT 0.40 ^{*6} | 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 ^{*3} | 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 ^{*4} | 93.0~107.0% | 99.8%(99.7－99.9%) | 96.8% (96.1－97.8%) |
| 硬度 ^{*5} | 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 ^{*1} | 個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下 | RRT 0.41 ^{*5} | < 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 ^{*2} | 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 ^{*3} | 93.0~107.0% | 100.5% (100.2-100.8%) | 99.4% (99.1-99.7%) | 99.8% (99.4-100.5%) | |
| 硬度 ^{*4} | 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 ^{*1} | 個々： 0.5 %以下 総量： 1.0 %以下 | RRT 0.41 ^{*5} | < 0.05 | 0.29 | 0.57 | 1.22 |
| | | 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 | 1.35 |
| 溶出試験 ^{*2} | 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 ^{*3} | 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 ^{*4} | 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 ^{*1} | 個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下 | RRT 0.41 ^{*5} | < 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 ^{*2} | 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 ^{*3} | 93.0~107.0% | 100.5%(100.2－100.8%) | 99.2%98.5－100.3%) | |
| 硬度 ^{*4} | 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 ^{*1} | 個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下 | RRT 0.41 ^{*5} | < 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 ^{*2} | 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 ^{*3} | 93.0~107.0% | 100.0% (99.7-100.3%) | 99.4% (98.7-100.2%) | 99.6% (99.4-100.3%) | |
| 硬度 ^{*4} | 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 ^{*1} | 個々： 0.5 %以下 総量： 1.0 %以下 | RRT 0.41 ^{*5} | < 0.05 | 0.19 | 0.39 | 0.79 |
| | | 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 ^{*2} | 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 ^{*3} | 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 ^{*4} | 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 ^{*1} | 個々： 0.5%以下 総量： 1.0%以下 | RRT 0.41 ^{*5} | < 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 ^{*2} | 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 ^{*3} | 93.0~107.0% | 100.0%(99.7－100.3%) | 99.7% (99.5－100.0%) |
| 硬度 ^{*4} | 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)