

ロサルヒド配合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

ロサルヒド配合錠 LD「タナベ」及び同配合錠 HD「タナベ」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：10 万・20 万＜配合錠 HD のみ＞・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
ロサルヒド配合錠 LD「タナベ」／無包装	◎	△ ^{*#}	◎
ロサルヒド配合錠 HD「タナベ」／無包装	◎	△ [*]	◎

*: 類縁物質量の増加と硬度の 30%以上の上昇

#: 一次包装品（PTP 包装）を用いた同条件における安定性試験では、全ての試験項目で変化は認められなかった。

◎：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。

純度試験：

クロロチアジド/開環化合物；「安全性の確認が必要とされる閾値(0.5%)」を超えないこと

その他；；「構造決定が必要とされる閾値（0.2%）」を超えないこと

○：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。

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

クロロチアジド/開環化合物；> 0.5%

その他；；> 0.2%

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}	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験 ^{*2}	Los. ^{#1} 由来	RRT 約 1.31	ND	ND	ND
		RRT 約 1.43	ND	ND	ND
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.18 (クロロチアジド [*])	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	ND	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.92	0.07%	0.06%	0.07%
	その他	RRT 約 0.14	ND	ND	ND
		RRT 約 1.13	ND	ND	ND
溶出試験 ^{*3}	Los. ^{#1}	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	99.6～102.2%	99.0～103.6%	99.6～104.4%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98.3～101.6%	99.6～101.5%	98.2～102.0%
含量 ^{*4}	Los. ^{#1}	95.0～105.0%	99.8% (100.0%)	99.3% (99.5%)	99.6% (99.8%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	99.7% (100.0%)	99.3% (99.6%)	99.2% (99.5%)
硬度 ^{*5}	設定なし		53N (100.0%)	54N (101.9%)	52N (98.1%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、

構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

B-1. 湿度

B-1-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-1-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-1-3. 保存期間：3 ヶ月

B-1-4. 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}	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験 ^{*2}	Los. ^{#1} 由来	RRT 約 1.31	ND	ND	ND
		RRT 約 1.43	ND	ND	ND
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.18 (クロロチアジド [*])	<0.05%	0.20%	0.30%
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	ND	0.21%	0.27%
		RRT 約 0.92	0.07%	0.15%	0.15%
	その他	RRT 約 0.14	ND	0.28%	0.50%
		RRT 約 1.13	ND	ND	<0.05%
溶出試験 ^{*3}	Los. ^{#1}	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	99.6～102.2%	99.6～103.6%	99.4～101.4%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98.3～101.6%	99.6～102.2%	97.1～101.4%
含量 ^{*4}	Los. ^{#1}	95.0～105.0%	99.8% (100.0%)	99.6% (99.8%)	99.4% (99.6%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	99.7% (100.0%)	98.4% (98.7%)	97.6% (97.9%)
硬度 ^{*5}	設定なし		53N (100.0%)	87N (164.2%)	85N (160.4%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、
構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；
0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

B-2. 湿度

B-2-1. 保存形態：一次包装品（PTP 包装）

B-2-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-2-3. 保存期間：3 ヶ月

B-2-4. 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	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験 ^{*1}	Los. ^{#1} 由来	RRT 約 1.31	—	—	—
		RRT 約 1.43	—	—	—
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.18 (クロロチアジド [*])	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	—	<0.05%	—
		RRT 約 0.92	0.07%	0.07%	0.07%
	その他	RRT 約 0.14	—	—	—
		RRT 約 1.13	—	—	—
溶出試験 ^{*2}	Los. ^{#1}	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	99.6～102.2%	101.5～103.5%	98.7～101.9%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98.3～101.6%	100.2～102.4%	98.9～101.8%
含量 ^{*3}	Los. ^{#1}	95.0～105.0%	99.8% (99.7～100.0%)	99.9% (99.5～100.1%)	99.9% (99.8～100.0%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	99.7% (100.0%)	99.5% (99.8%)	99.7% (100.0%)
硬度 ^{*4}	設定なし		53N (100.0%)	51N (96.2%)	49N (92.5%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、

構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

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（2,000 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；10 万 lx・h（2.1 日間）
 曝光量；60 万 lx・h（12.5 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		イニシャル	10万lx・h	60万lx・h
性状*1	白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
純度試験*2	Los. #1 由来	RRT 約 1.31	ND	ND	ND
		RRT 約 1.43	ND	ND	ND
	Hyd. #2 由来	RRT 約 0.18 (クロロチアジド*)	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	ND	ND	ND
		RRT 約 0.92	0.07%	0.06%	0.07%
	その他	RRT 約 1.04	ND	ND	0.05%
		RRT 約 1.13	ND	ND	0.08%
溶出試験*3	Los. #1	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	99.6～102.2%	100.3～104.6%	99.8～103.7%
	Hyd. #2	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98.3～101.6%	98.0～102.4%	98.8～102.8%
含量*4	Los. #1	95.0～105.0%	99.8% (100.0%)	99.3% (99.5%)	99.4% (99.6%)
	Hyd. #2	95.0～105.0%	99.7% (100.0%)	99.1% (99.4%)	99.3% (99.6%)
硬度*5	設定なし		53N (100.0%)	52N (98.1%)	51N (96.2%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、

構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

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	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ^{*1}	白色・楕円形のフィルムコーティング錠		白色・楕円形の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 ^{*2}	Los. ^{#1} 由来	RRT 約 0.81	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 0.97	<0.05%	<0.05%	<0.05%	ND
		RRT 約 1.03	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 1.30	ND	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 1.43	ND	<0.05%	<0.05%	<0.05%
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.19 (クロロチアジド [*])	<0.05%	<0.05%	<0.05%	ND
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.70	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 0.91	0.07%	0.06%	0.07%	0.06%
	その他		<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
溶出試験 ^{*3}	Los. ^{#1}	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	100～102%	97～102%	97～99%	97～99%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98～99%	98～100%	98～101%	99～101%
含量 ^{*4}	Los. ^{#1}	95.0～105.0%	99.1% (100.0%)	99.4% (100.3%)	98.4% (99.3%)	99.1% (100.0%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	98.3% (100.0%)	98.4% (100.1%)	98.1% (99.8%)	97.5% (99.2%)
硬度 ^{*5}	設定なし		6.1kg (100.0%)	5.9kg (96.7%)	5.9kg (96.7%)	5.8kg (95.1%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、

構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

B-1. 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	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ^{*1}	白色・楕円形のフィルムコーティング錠		白色・楕円形の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 ^{*2}	Los. ^{#1} 由来	RRT 約 0.81	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 0.97	<0.05%	<0.05%	<0.05%	ND
		RRT 約 1.03	ND	<0.05%	<0.05%	ND
		RRT 約 1.30	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 1.43	ND	<0.05%	<0.05%	ND
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.19 (クロロチアジド [*])	<0.05%	0.11%	0.17%	0.10%
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	<0.05%	0.17%	0.23%	0.28%
		RRT 約 0.70	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 0.91	0.07%	0.11%	0.11%	0.10%
	その他		<0.05%	0.24%	0.30%	0.29%
溶出試験 ^{*3}	Los. ^{#1}	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	100～102%	100～102%	97～99%	85～99%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98～99%	97～99%	98～101%	98～100%
含量 ^{*4}	Los. ^{#1}	95.0～105.0%	99.1% (100.0%)	100.1% (101.0%)	98.3% (99.2%)	99.3% (100.2%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	98.3% (100.0%)	97.7% (99.4%)	97.1% (98.8%)	95.4% (97.0%)
硬度 ^{*5}	設定なし		6.1kg (100.0%)	8.6g (141.0%)	10.0kg (163.9%)	8.9kg (145.9%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、

構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

C-1. 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 lx・h（約 4.2 日間）

曝光量；20 万 lx・h（約 8.4 日間）

曝光量；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 ^{*1}	白色・楕円形のフィルムコーティング錠		白色・楕円形の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 ^{*2}	Los. ^{#1} 由来	RRT 約 0.81	ND	ND	ND	<0.05%
		RRT 約 0.97	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 1.03	ND	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 1.30	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 1.43	ND	<0.05%	<0.05%	<0.05%
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.19 (クロロチアジド)	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.27 (開環化合物)	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
		RRT 約 0.70	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 0.91	0.07%	0.07%	0.08%	0.08%
	その他		<0.05%	<0.05%	<0.05%	0.10%
溶出試験 ^{*3}	Los. ^{#1}	規定時間 30分 溶出率 85 %以上	100～102%	95～100%	97～100%	96～100%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 45分 溶出率 80 %以上	98～99%	99～101%	96～99%	97～99%
含量 ^{*4}	Los. ^{#1}	95.0～105.0%	99.1% (100.0%)	99.4% (100.3%)	99.2% (100.1%)	99.6% (100.5%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	98.3% (100.0%)	98.0% (99.7%)	98.4% (100.1%)	98.7% (100.4%)
硬度 ^{*5}	設定なし		6.1kg (100.0%)	6.0g (98.4%)	6.7kg (109.8%)	6.4kg (104.9%)

*1: 外観、n=3

*2: 報告の閾値 0.05%（規格の設定なし）ND: 検出されず

RRT: ロサルタンのピークに対する相対保持時間 #1: ロサルタン #2: ヒドロクロチアジド

規格設定なし（参考：個々の類縁物質について、報告が必要とされる閾値；0.1%、

構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：75rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=5（開始時からの変化率）

(2018 年 6 月改訂)