

## オランザピン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

オランザピン錠 2.5mg「ヨシトミ」、同錠 5mg「ヨシトミ」及び同錠 10mg「ヨシトミ」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・120 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	
	0.5 ヵ月	1 ヵ月	3 ヵ月	0.5 ヵ月	1 ヵ月	3 ヵ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
オランザピン錠 2.5mg「ヨシトミ」／無包装	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
オランザピン錠 5mg「ヨシトミ」／無包装	◎	◎	◎	○ <sup>*1</sup>	○ <sup>*1</sup>	△ <sup>*2</sup>	◎	◎
(参)オランザピン錠 5mg「ヨシトミ」／PTP 包装	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
オランザピン錠 10mg「ヨシトミ」／無包装	◎	◎	◎	○ <sup>*1</sup>	○ <sup>*1</sup>	◎	◎	◎

\*1：30%以上の硬度の低下（ $\geq 3.0\text{kgf}$ ：実用上問題とならない程度の変化）

\*2：溶出遅延

◎：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 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 未満。溶出性：規格値外）

I. オランザピン錠 2.5mg 「ヨシトミ」 (Lot No.: P-01) / 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±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			
		開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
性状*1	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠
純度 試験*2	RRT 約 0.30    ≤0.5%	<LOQ	0.05～0.05 %	0.08～0.09 %	0.24～0.24 %
	RRT 約 0.37    ≤0.5%	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.04～0.04 %	0.06～0.06 %
	RRT 約 0.45    ≤0.5%	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %
	RRT 約 0.90    ≤0.5%	0.02～0.02 %	0.04～0.04 %	0.07～0.07 %	0.17～0.17 %
	個々の最大ピーク    ≤0.2%	0.02～0.02 %	0.03～0.04 %	0.04～0.04 %	0.07～0.07 %
	総類縁物質質量    ≤1.5%	0.09～0.10 %	0.19～0.21 %	0.31～0.32 %	0.71～0.72 %
溶出 試験*3	規定時間30分、 溶出率 85%以上	98.7～105.3 %	95.4～98.0 %	94.0～95.7 %	94.1～97.9 %
含量*4	93.0～105.0%	98.24 % (100.00 %)	98.03 % (99.79 %)	98.33 % (100.09 %)	96.85 % (98.59 %)
硬度*5	設定なし	11.83 kgf (-)	12.16 kgf (2.8 %)	11.74 kgf (-0.8 %)	12.83 kgf (8.5%)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3    RRT：相対保持時間    <LOQ：類縁物質質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液 (pH6.8) 回転数：50rpm

\*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. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開栓）

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			
		開始時	0.5ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
性状*1	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠
純度 試験*2	RRT 約 0.30    ≤0.5%	<LOQ	0.03～0.03 %	0.05～0.05 %	0.10～0.10 %
	RRT 約 0.37    ≤0.5%	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %
	RRT 約 0.45    ≤0.5%	0.02～0.02 %	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.90    ≤0.5%	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.05～0.05 %	0.09～0.10 %
	個々の最大ピーク    ≤0.2%	0.02～0.02 %	0.02～0.03 %	0.03～0.03 %	0.03～0.04 %
	総類縁物質量    ≤1.5%	0.09～0.10 %	0.13～0.14 %	0.19～0.19 %	0.32～0.34 %
溶出 試験*3	規定時間30分、 溶出率 85%以上	98.7～105.3 %	98.0～100.1 %	86.5～93.3 %	86.1～88.6 %
含量*4	93.0～105.0%	98.24 % (100.00 %)	98.30 % (100.06 %)	98.66 % (100.43 %)	97.29 % (99.03 %)
硬度*5	設定なし	11.83 kgf (-)	9.15 kgf (-22.7 %)	9.03 kgf (-23.7 %)	9.96 kgf (-15.8%)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3    RRT：相対保持時間    <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

\*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：気密ガラス瓶（無色）

C-2. 保存条件：曝光量 60 万・120 万 lx・hr（2000 lx；12.5 日・25 日）

C-3. 試験結果：下表

試験項目	規格	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状*1	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠	白色の割線入り フィルムコーティング錠
純度 試験*2	RRT 約 0.30	≤0.5%	<LOQ	0.02～0.03 %
	RRT 約 0.37	≤0.5%	0.02～0.02 %	0.03～0.04 %
	RRT 約 0.45	≤0.5%	0.02～0.02 %	0.04～0.04 %
	RRT 約 0.90	≤0.5%	0.02～0.02 %	0.06～0.07 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.02～0.02 %	0.05～0.06 %
	総類縁物質量	≤1.5%	0.09～0.10 %	0.41～0.41 %
溶出 試験*3	規定時間30分、 溶出率 85%以上	98.7～105.3 %	96.2～99.4 %	92.6～96.2 %
含量*4	93.0～105.0%	98.24 % (100.00 %)	98.11 % (99.87 %)	97.98 % (99.74 %)
硬度*5	設定なし	11.83 kgf (-)	10.87 kgf (-8.1 %)	10.28 kgf (-13.1 %)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

\*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）

II. オランザピン錠 5mg 「ヨシトミ」 (Lot No.: P-01) / 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±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			
		開始時	0.5 ヶ月	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	白色のフィルムコーティング錠
純度試験*2	RRT 約 0.30 ≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.06～0.06 %
	RRT 約 0.37 ≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.06～0.07 %
	RRT 約 0.45 ≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %
	RRT 約 0.90 ≤0.5%	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.06～0.06 %
	個々の最大ビーク ≤0.2%	0.02～0.02 %	0.03～0.04 %	0.03～0.04 %	0.05～0.05 %
	総類縁物質 ≤1.5%	0.08～0.10 %	0.13～0.16 %	0.17～0.18 %	0.33～0.33 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	97.8～100.9 %	97.6～99.7 %	93.1～95.9 %	95.0～98.0 %
含量*4	93.0～105.0%	99.14 % (100.00 %)	98.11 % (98.96 %)	98.59 % (99.45 %)	97.27 % (98.11 %)
硬度*5	設定なし	17.54 kgf (—)	17.10 kgf (-2.5 %)	17.63 kgf (0.5 %)	18.13 kgf (3.4 %)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値/試験液：溶出試験第 2 液 (pH6.8) 回転数：50rpm

\*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. 湿度**

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開栓）

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			
		開始時	0.5ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
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	白色のフィルムコーティング錠
純度試験*2	RRT 約 0.30 ≤0.5%	<LOQ	0.02~0.02 %	0.04~0.04 %	0.08~0.08 %
	RRT 約 0.37 ≤0.5%	<LOQ	0.02~0.02 %	0.02~0.02 %	0.02~0.02 %
	RRT 約 0.45 ≤0.5%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.90 ≤0.5%	0.02~0.02 %	0.03~0.03 %	0.04~0.04 %	0.07~0.07 %
	個々の最大ピーク ≤0.2%	0.02~0.02 %	0.02~0.03 %	0.03~0.03 %	0.04~0.04 %
	総類縁物質量 ≤1.5%	0.08~0.10 %	0.11~0.12 %	0.15~0.16 %	0.28~0.29 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	97.8~100.9 %	88.1~92.3 %	87.4~91.0 %	<b>82.1~85.2 %</b> (規格外 5/6)
含量*4	93.0~105.0%	99.14 % (100.00 %)	98.75 % (99.61 %)	98.88 % (99.74 %)	97.13 % (97.97 %)
硬度*5	設定なし	17.54 kgf (-)	<b>11.54 kgf</b> <b>(-34.2)</b>	<b>11.56kgf</b> <b>(-34.1 %)</b>	12.76 kgf (-27.3%)

\*1: 外観、n=3 \*2: 最小値~最大値、n=3 RRT: 相対保持時間 <LOQ: 類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値~最大値/試験液: 溶出試験第 2 液 (pH6.8) 回転数: 50rpm

\*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)

(参考) 一次包装 (PTP) 状態の安定性試験結果

保存形態：PTP 保存条件：75±5%RH / 25±2℃ 保存期間：3 ヶ月

試験項目	規格	保存期間			
		開始時	0.5ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
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	白色のフィルムコーティング錠
純度試験*2	RRT 約 0.30 ≤0.5%	<LOQ	<LOQ	0.02~0.02 %	0.05~0.05 %
	RRT 約 0.37 ≤0.5%	<LOQ	0.02~0.02 %	0.02~0.03 %	0.03~0.03 %
	RRT 約 0.45 ≤0.5%	<LOQ	0.02~0.02 %	0.02~0.02 %	0.02~0.02 %
	RRT 約 0.90 ≤0.5%	0.02~0.02 %	0.02~0.02 %	0.02~0.02 %	0.04~0.04 %
	個々の最大ピーク ≤0.2%	0.02~0.02 %	0.03~0.03 %	0.03~0.03 %	0.04~0.05 %
	総類縁物質量 ≤1.5%	0.08~0.10 %	0.11~0.11 %	0.12~0.13 %	0.23~0.24 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	97.8~100.9 %	99.1~101.8 %	95.8~99.7 %	93.3~98.0 %
含量*4	93.0~105.0%	99.14 % (100.00 %)	98.35 % (99.20 %)	98.66 % (99.52 %)	98.13 % (98.98 %)
硬度*5	設定なし	17.54 kgf (-)	14.64 kgf (-16.5)	15.25kgf (-13.1 %)	13.86 kgf (-21.0%)

\*1: 外観、n=3 \*2: 最小値~最大値、n=3 RRT: 相対保持時間 <LOQ: 類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値~最大値/試験液: 溶出試験第 2 液 (pH6.8) 回転数: 50rpm

\*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：気密ガラス瓶（無色）

C-2. 保存条件：曝光量 60 万・120 万 lx・hr（2000 lx；12.5 日・25 日）

C-3. 試験結果：下表

試験項目	規格	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
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	RRT 約 0.30	≤0.5%	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.37	≤0.5%	<LOQ	0.02～0.03 %
	RRT 約 0.45	≤0.5%	<LOQ	0.03～0.03 %
	RRT 約 0.90	≤0.5%	0.02～0.02 %	0.02～0.03 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %
	総類縁物質量	≤1.5%	0.08～0.10 %	0.23～0.24 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	97.8～100.9 %	98.3～101.1 %	96.8～99.2 %
含量*4	93.0～105.0%	99.14 % (100.00 %)	97.63 % (98.48 %)	98.41 % (99.26 %)
硬度*5	設定なし	17.54 kgf (-)	17.41 kgf (-0.7 %)	16.53 kgf (-5.8 %)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

\*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）

III. オランザピン錠 10mg 「ヨシトミ」 (Lot No.: P-01) / 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±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			
		開始時	0.5 ヶ月	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	白色のフィルムコーティング錠
純度試験*2	RRT 約 0.30   ≤0.5%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03～0.03 %
	RRT 約 0.37   ≤0.5%	<LOQ	<LOQ～0.02 %	0.02～0.02 %	0.04～0.04 %
	RRT 約 0.45   ≤0.5%	<LOQ	<LOQ	0.02～0.02 %	0.02～0.03 %
	RRT 約 0.90   ≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.04～0.04 %
	個々の最大ピーク   ≤0.2%	0.03～0.03 %	0.03～0.03 %	0.02～0.02 %	0.03～0.04 %
	総類縁物質量   ≤1.5%	0.09～0.09 %	0.11～0.12 %	0.10～0.11 %	0.19～0.19 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	98.0～99.7 %	98.8～99.6 %	93.9～97.1 %	97.2～98.8 %
含量*4	93.0～105.0%	98.27% (100.00 %)	98.62 % (100.36 %)	98.73 % (100.47 %)	97.55 % (99.27 %)
硬度*5	設定なし	17.12 kgf (—)	18.64 kgf (8.9 %)	18.00 kgf (5.1 %)	19.17 kgf (12.0%)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値/試験液：溶出試験第 2 液 (pH6.8) 回転数：50rpm

\*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. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開栓）

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			
		開始時	0.5ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
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	白色のフィルムコーティング錠
純度試験*2	RRT 約 0.30 ≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.06～0.06 %
	RRT 約 0.37 ≤0.5%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.45 ≤0.5%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.90 ≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %	0.06～0.06 %
	個々の最大ピーク ≤0.2%	0.03～0.03 %	0.03～0.03 %	0.03～0.03 %	0.03～0.03 %
	総類縁物質量 ≤1.5%	0.09～0.09 %	0.09～0.10 %	0.12～0.12 %	0.20～0.21 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	98.0～99.7 %	95.8～99.1 %	89.3～95.1 %	83.2～86.1 %
含量*4	93.0～105.0%	98.27% (100.00 %)	98.72 % (100.46 %)	99.13 % (100.88 %)	97.60 % (99.32 %)
硬度*5	設定なし	17.12 kgf (-)	<b>11.37 kgf</b> <b>(-33.6 %)</b>	<b>10.46 kgf</b> <b>(-38.9 %)</b>	12.14 kgf (-29.1%)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液 (pH6.8) 回転数：50rpm

\*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：気密ガラス瓶（無色）

C-2. 保存条件：曝光量 60 万・120 万 lx・hr（2000 lx；12.5 日・25 日）

C-3. 試験結果：下表

試験項目	規格	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
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	RRT 約 0.30	≤0.5%	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.37	≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %
	RRT 約 0.45	≤0.5%	<LOQ	0.02～0.02 %
	RRT 約 0.90	≤0.5%	<LOQ	0.04～0.04 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.03～0.03 %	0.02～0.03 %
	総類縁物質量	≤1.5%	0.09～0.09 %	0.20～0.21 %
溶出試験*3	規定時間30分、溶出率 85%以上	98.0～99.7 %	97.4～99.5 %	97.9～99.4 %
含量*4	93.0～105.0%	98.27% (100.00 %)	98.36 % (100.09 %)	97.25 % (98.96 %)
硬度*5	設定なし	17.12 kgf (-)	16.75 kgf (-2.2 %)	16.69 kgf (-2.5 %)

\*1: 外観、n=3

\*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.01%以下

\*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

\*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）

(2017 年 10 月改訂)