

オランザピン OD 錠の無包装状態での安定性に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

オランザピン OD 錠 5mg「ヨシトミ」及び同 OD 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 OD 錠 5mg「ヨシトミ」／無包装	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
オランザピン OD 錠 10mg「ヨシトミ」／無包装	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

◎：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。その他評価項目（純度試験・崩壊試験）：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：19.6N（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：19.6N（2.0kgf）未満。溶出性：規格値外。

その他評価項目（純度試験・崩壊試験）：規格値外）

I. オランザピン OD 錠 5mg 「ヨシトミ」 (Lot No.: 101U) / 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±1℃

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}	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.27	≤0.4%	0.02～0.03 %	0.04～0.05 %	0.10～0.11 %	0.16～0.17 %
	RRT 約 0.30	≤0.4%	<LOQ～0.02 %	0.02～0.02 %	0.04～0.04 %	0.06～0.06 %
	RRT 約 0.35	≤0.4%	0.03～0.03 %	0.04～0.05 %	0.07～0.07 %	0.08～0.09 %
	RRT 約 0.90	≤0.4%	<LOQ	0.04～0.04 %	0.06～0.06 %	0.07～0.07 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.03～0.06 %	0.03～0.07 %	0.06～0.07 %	0.06～0.06 %
	総類縁物質質量	≤1.0%	0.11～0.15%	0.22～0.24%	0.34～0.35 %	0.43～0.45 %
崩壊試験 ^{*3}	試験液：水 試験時間 1 分		18～19 秒	17～20 秒	19～23 秒	16～22 秒
溶出試験 ^{*4}	規定時間15 分 溶出率 85%以上		96～99 %	97～100 %	98～100 %	96～99 %
含量 ^{*5}	95.0～105.0%		99.4 %	98.8 %	98.9 %	99.0 %
硬度 ^{*6}	設定なし		63 N	65 N	71 N	69 N

*1: 外観、n=10

*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質質量が 0.02%未満

*3: 最小値～最大値、n=6

*4: 最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を充たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*5: 平均値、n=3

*6: 平均値、n=5

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 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ^{*1}	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.27	≤0.4%	0.02～0.03 %	<LOQ	0.04～0.04 %	0.03～0.03 %
	RRT 約 0.30	≤0.4%	<LOQ～0.02 %	0.03～0.03 %	0.05～0.05 %	0.11～0.12 %
	RRT 約 0.35	≤0.4%	0.03～0.03 %	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.90	≤0.4%	<LOQ	0.03～0.03%	0.04～0.04 %	0.07～0.07 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.03～0.06 %	0.03～0.06 %	0.03～0.08 %	0.03～0.07 %
	総類縁物質質量	≤1.0%	0.11～0.15%	0.14～0.15%	0.23～0.25 %	0.37～0.38 %
崩壊試験 ^{*3}	試験液：水 試験時間 1 分		18～19 秒	16～21 秒	14～16 秒	19～24 秒
溶出試験 ^{*4}	規定時間15 分 溶出率 85%以上		96～99 %	97～99 %	95～98%	89～93 %
含量 ^{*5}	95.0～105.0%		99.4 %	98.9 %	98.8 %	99.1 %
硬度 ^{*6}	設定なし		63 N	49N	48N	53 N

*1: 外観、n=10

*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質質量が 0.02%未満

*3: 最小値～最大値、n=6

*4: 最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を充たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*5: 平均値、n=3

*6: 平均値、n=5

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（1000 lx；25 日・50 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}	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.27	≤0.4%	0.02～0.03 %	0.05～0.07 %	0.06～0.07 %
	RRT 約 0.30	≤0.4%	<LOQ～0.02 %	<LOQ～0.02 %	0.03～0.03 %
	RRT 約 0.35	≤0.4%	0.03～0.03 %	0.07～0.08 %	0.08～0.08 %
	RRT 約 0.90	≤0.4%	<LOQ	<LOQ～0.02 %	0.11～0.12 %
	個々の最大比重量	≤0.2%	0.03～0.06 %	0.02～0.09%	0.03～0.12 %
	総類縁物質質量	≤1.0%	0.11～0.15%	0.42～0.54%	0.85～0.95 %
崩壊試験 ^{*3}	試験液：水 試験時間 1 分		18～19 秒	17～23 秒	17～20 秒
溶出試験 ^{*4}	規定時間15 分 溶出率 85%以上		96～99 %	95～98 %	94～97 %
含量 ^{*5}	95.0～105.0%		99.4 %	98.7 %	97.9 %
硬度 ^{*6}	設定なし		63 N	64N	58 N

*1: 外観、n=10

*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質質量が 0.02%未満

*3: 最小値～最大値、n=6

*4: 最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を満たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を満たすとき適合とする。

*5: 平均値、n=3

*6: 平均値、n=5

II. オランザピン OD 錠 10mg 「ヨシトミ」 (Lot No.: 101U) / 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±1℃

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}	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.27	≤0.4%	<LOQ	0.03～0.03 %	0.07～0.07 %	0.12～0.12 %
	RRT 約 0.30	≤0.4%	<LOQ	0.02～0.03 %	0.04～0.04 %	0.07～0.07 %
	RRT 約 0.35	≤0.4%	<LOQ	<LOQ	0.05～0.05 %	0.06～0.06 %
	RRT 約 0.90	≤0.4%	<LOQ	0.03～0.03 %	0.05～0.05 %	0.07～0.07 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.06～0.07 %	0.07～0.08 %	0.07～0.08 %	0.03～0.07 %
	総類縁物質質量	≤1.0%	0.06～0.07%	0.15～0.17%	0.28～0.29 %	0.38～0.42 %
崩壊試験 ^{*3}	試験液：水 試験時間 1 分		25～26 秒	23～29 秒	25～31 秒	25～29 秒
溶出試験 ^{*4}	規定時間15 分 溶出率 85%以上		94～98 %	96～99 %	93～99 %	95～96 %
含量 ^{*5}	95.0～105.0%		98.5 %	98.3 %	98.0 %	98.5 %
硬度 ^{*6}	設定なし		59 N	70 N	75 N	77 N

*1: 外観、n=10

*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質質量が 0.02%未満

*3: 最小値～最大値、n=6

*4: 最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を充たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*5: 平均値、n=3

*6: 平均値、n=5

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 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ^{*1}	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.27	≤0.4%	<LOQ	<LOQ	0.03～0.03 %	0.02～0.02 %
	RRT 約 0.30	≤0.4%	<LOQ	0.03～0.03 %	0.05～0.05 %	0.11～0.12 %
	RRT 約 0.35	≤0.4%	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	RRT 約 0.90	≤0.4%	<LOQ	0.02～0.02%	0.03～0.04 %	0.06～0.06 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.06～0.07 %	0.02～0.07 %	0.02～0.08 %	0.03～0.08 %
	総類縁物質量	≤1.0%	0.06～0.07%	0.14～0.15%	0.22～0.26 %	0.35～0.38 %
崩壊試験 ^{*3}	試験液：水 試験時間 1 分		25～26 秒	24～28 秒	22～29 秒	21～26 秒
溶出試験 ^{*4}	規定時間15 分 溶出率 85%以上		94～98 %	94～98 %	93～95%	83～86 % (2/6) [#] 85～88 % (0/6) [#]
含量 ^{*5}	95.0～105.0%		98.5 %	97.5%	97.8 %	98.1 %
硬度 ^{*6}	設定なし		59 N	55N	53N	57 N

*1: 外観、n=10

*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質量が 0.02%未満

*3: 最小値～最大値、n=6

*4: 最小値～最大値／試験液：溶出試験第 2 液（pH6.8）回転数：50rpm

#：（規格外となった個数／供試数）

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を充たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*5: 平均値、n=3

*6: 平均値、n=5

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（1000 lx；25 日・50 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}	淡黄色の素錠		淡黄色の素錠	淡黄色の素錠	淡黄色の素錠
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.27	≤0.4%	<LOQ	0.04～0.04 %	0.04～0.05 %
	RRT 約 0.30	≤0.4%	<LOQ	0.02～0.04 %	0.02～0.03 %
	RRT 約 0.35	≤0.4%	<LOQ	0.05～0.05 %	0.05～0.06 %
	RRT 約 0.90	≤0.4%	<LOQ	0.02～0.03 %	0.07～0.09 %
	個々の最大ピーク	≤0.2%	0.06～0.07 %	0.02～0.06%	0.03～0.09 %
	総類縁物質質量	≤1.0%	0.06～0.07%	0.35～0.45%	0.65～0.72 %
崩壊試験 ^{*3}	試験液：水 試験時間 1 分		25～26 秒	19～28 秒	24～27 秒
溶出試験 ^{*4}	規定時間15 分 溶出率 85%以上		94～98 %	94～97 %	94～97 %
含量 ^{*5}	95.0～105.0%		98.5 %	97.6 %	97.0 %
硬度 ^{*6}	設定なし		59 N	61N	63 N

*1: 外観、n=10

*2: 最小値～最大値、n=3 RRT：相対保持時間 <LOQ：類縁物質質量が 0.02%未満

*3: 最小値～最大値、n=6

*4: 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

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を充たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*5: 平均値、n=3

*6: 平均値、n=5

(2017 年 10 月改訂)