

アリピプラゾール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

アリピプラゾール錠 3 mg 「ヨシトミ」、同錠 6 mg 「ヨシトミ」 及び同錠 12 mg 「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、湿度：75%RH/25℃・3 ヶ月・遮光・開放、光：60 万・120 万 lx・h・気密容器〕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
アリピプラゾール錠 3 mg 「ヨシトミ」	◎	◎	◎	○ ^{*1}	○ ^{*1}	○ ^{*1}	◎	○ ^{*1}
アリピプラゾール錠 6 mg 「ヨシトミ」 [#]	◎	◎	◎	○ ^{*1}	○ ^{*1}	△ ^{*2}	○ ^{*1}	○ ^{*1}
アリピプラゾール錠 12 mg 「ヨシトミ」 [#]	◎	◎	◎	○ ^{*1}	○ ^{*1}	△ ^{*2}	◎	○ ^{*1}

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

*2：30%以上の硬度の低下（ $\geq 30\text{N}$ ：実用上問題とならない程度の変化）／溶出遅延（規格外）

#：『アリピプラゾール錠 6mg 「ヨシトミ」 及び同錠 12mg 「ヨシトミ」 において、湿度（75%RH / 25℃・遮光・開放）管理下で 2 ヶ月間保管した検体で溶出試験を実施した結果、規格に適合した。

◎：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。純度（類縁物質）：規格値内。含量：3%未満の低下。溶出性：規格値内。硬度：30%未満の変化。

○：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（19.6N）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。
純度（類縁物質）：規格値外。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（19.6N）未満。

アリピプラゾール錠 3mg 「ヨシトミ」

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器

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ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
性状 ^{*1}	青色の割線入り素錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17 ≤0.15%	0.00～0.02 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.02～0.02 %
	RRT 約 0.92 ≤0.15%	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.02 %
	RRT 約 1.06 ≤0.2%	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.02～0.02 %
	RRT 約 1.17 ≤0.15%	ND	ND	ND	ND
	個々の最大比 [°] ーク ≤0.1%	ND	ND	ND	ND～0.01 %
	総類縁物質 ^量 ≤0.5%	0.02～0.03 %	0.03～0.03 %	0.03～0.04 %	0.06～0.07 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	91.7～96.5 %	89.5～95.1%	92.4～95.7 %	94.2～95.6 %
含量 ^{*4}	95.0～105.0%	100.99 % (100.00 %)	100.98 % (99.99 %)	101.29 % (100.30 %)	100.82 % (99.83 %)
硬度 ^{*5}	—	68.1 N	62.7 N (-8.1 %)	65.5 N (-3.9 %)	59.8 N (-12.1 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値～最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

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}	青色の割線入り素錠		適合	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17	≤0.15%	0.00~0.02 %	0.01~0.01 %	0.00~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 0.92	≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.01~0.02 %	0.02~0.02 %
	RRT 約 1.06	≤0.2%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.02~0.02 %	0.03~0.03 %
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND	ND	ND~0.00 %
	個々の最大びく	≤0.1%	ND	ND	ND	ND
	総類縁物質量	≤0.5%	0.02~0.03 %	0.03~0.04 %	0.04~0.05 %	0.04~0.05 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上		91.7~96.5 %	93.1~97.2 %	91.0~93.7 %	82.2~85.3 %
含量 ^{*4}	95.0~105.0%		100.99 % (100.00 %)	101.93 % (100.93 %)	102.04 % (101.04 %)	101.09 % (100.10 %)
硬度 ^{*5}	—		68.1 N	29.5 N (-56.7 %)	30.5 N (-55.3 %)	31.0 N (-54.5 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値~最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値~最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

C. 光

C-1. 保存形態：気密容器

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 60 万 (12.5 日間)、120 万 lx・h (25 日間)

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	開始時	60万lx・h	120万lx・h	
性状 ^{*1}	青色の割線入り素錠	適合	適合	適合	
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17	≤0.15%	0.00~0.02 %	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 0.92	≤0.15%	0.01~0.01 %	0.02~0.02 %	0.03~0.03 %
	RRT 約 1.06	≤0.2%	0.01~0.01 %	0.05~0.05 %	0.07~0.09 %
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND	ND
	個々の最大ピーク	≤0.1%	ND	0.01~0.01 %	0.02~0.02 %
	総類縁物質量	≤0.5%	0.02~0.03 %	0.10~0.10 %	0.14~0.18 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	91.7~96.5 %	98.7~102.7 %	93.5~96.8 %	
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.99 % (100.00 %)	101.20 % (100.21 %)	101.06 % (100.07 %)	
硬度 ^{*5}	—	68.1 N	48.5 N (-28.8 %)	44.5 N (-34.7 %)	

*1: 外観、n=3

*2: 最小値~最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値~最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

アリピプラゾール錠 6 mg 「ヨシトミ」

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器

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ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
性状 ^{*1}	白色の素錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17 ≤0.15%	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.02～0.02 %
	RRT 約 0.92 ≤0.15%	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.02 %
	RRT 約 1.06 ≤0.2%	ND	ND～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.02 %
	RRT 約 1.17 ≤0.15%	ND	ND	ND	ND
	個々の最大ビーク ≤0.1%	ND	ND	ND	ND～0.01 %
	総類縁物質量 ≤0.5%	0.02～0.03 %	0.02～0.03 %	0.03～0.03 %	0.04～0.06 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	90.4～97.0 %	95.4～98.2 %	94.4～98.4 %	92.1～96.8 %
含量 ^{*4}	95.0～105.0%	100.22 % (100.00 %)	100.50 % (100.28 %)	100.86 % (100.64 %)	100.23 % (100.01 %)
硬度 ^{*5}	—	85.8 N	87.2 N (1.6 %)	87.1 N (1.5 %)	81.9 N (-4.6 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値～最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

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}	白色の素錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17 ≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.00~0.01 %
	RRT 約 0.92 ≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 1.06 ≤0.2%	ND	ND	0.01~0.01 %	0.02~0.02 %
	RRT 約 1.17 ≤0.15%	ND	ND	ND	ND
	個々の最大ピーク ≤0.1%	ND	ND	ND	ND
	総類縁物質量 ≤0.5%	0.02~0.03 %	0.02~0.02 %	0.03~0.03 %	0.03~0.04 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	90.4~97.0 %	87.0~92.7 %	84.7~90.2 %	76.5~79.2 %
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.22 % (100.00 %)	100.97 % (100.75 %)	101.47 % (101.25 %)	100.74 % (100.52 %)
硬度 ^{*5}	—	85.8 N	36.7 N (-57.1 %)	36.4 N (-57.6 %)	38.4 N (-55.2 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値~最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値~最大値(%)/試験液: リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
回転数: 50rpm

追加試験 (2 ヶ月時点)

結果: 78.0~85.8 % (規格外 1/12) / 判定: 適合

12 ベッセル、最小値~最大値(%)/試験液: リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
回転数: 50rpm

<判定方法>

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。

*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), n=5 (開始時からの変化率%)

C. 光

C-1. 保存形態：気密容器

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 60 万 (12.5 日間)、120 万 lx・h (25 日間)

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	開始時	60万lx・h	120万lx・h
性状 ^{*1}	白色の素錠	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17	≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 0.92	≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 1.06	≤0.2%	ND	0.02~0.02 %
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND
	個々の最大ピーク	≤0.1%	ND	ND
	総類縁物質量	≤0.5%	0.02~0.03 %	0.05~0.05 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	90.4~97.0 %	93.3~96.0 %	93.6~95.7 %
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.22 % (100.00 %)	100.53 % (100.31 %)	100.44 % (100.22 %)
硬度 ^{*5}	—	85.8 N	57.8 N (-32.6 %)	54.3 N (-36.7 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値~最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値~最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

アリピプラゾール錠 12 mg 「ヨシトミ」

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器

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ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
性状 ^{*1}	黄色の素錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17 ≤0.15%	ND～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %
	RRT 約 0.92 ≤0.15%	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %
	RRT 約 1.06 ≤0.2%	ND	ND	ND	0.01～0.01 %
	RRT 約 1.17 ≤0.15%	ND	ND	ND	ND
	個々の最大ビーク ≤0.1%	ND	ND	ND	ND
	総類縁物質 ≤0.5%	0.01～0.02 %	0.02～0.02 %	0.02～0.02 %	0.03～0.03 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 75%以上	89.7～94.9 %	90.2～91.9 %	92.0～96.8 %	88.7～93.6 %
含量 ^{*4}	95.0～105.0%	100.63 % (100.00 %)	100.33 % (99.70 %)	100.89 % (100.26 %)	100.61 % (99.98 %)
硬度 ^{*5}	—	81.5 N	81.1 N (-0.5 %)	80.5 N (-1.3 %)	79.2 N (-2.9 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値～最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

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}	黄色の素錠	適合	適合	適合	適合
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17 ≤0.15%	ND～0.01 %	ND～0.01 %	ND～0.01 %	0.01～0.01 %
	RRT 約 0.92 ≤0.15%	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %	0.01～0.01 %
	RRT 約 1.06 ≤0.2%	ND	ND	ND～0.01 %	0.01～0.01 %
	RRT 約 1.17 ≤0.15%	ND	ND	ND～0.00 %	ND
	個々の最大ピーク ≤0.1%	ND	ND	ND	ND
	総類縁物質量 ≤0.5%	0.01～0.02 %	0.01～0.02 %	0.01～0.03 %	0.03～0.03 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 75%以上	89.7～94.9 %	86.1～88.8 %	79.8～84.6 %	70.7～74.3 %
含量 ^{*4}	95.0～105.0%	100.63 % (100.00 %)	101.25 % (100.62 %)	101.85 % (101.21 %)	101.03 % (100.40 %)
硬度 ^{*5}	—	81.5 N	37.6 N (-54.0 %)	36.2 N (-55.6 %)	39.8 N (-51.2 %)

*1: 外観、n=3

*2: 最小値～最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値(%)/試験液: リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
回転数: 50rpm

追加試験 (2 ヶ月時点)

結果: 70.6～81.7 % (規格外 2/12) / 判定: 適合

12 ベッセル、最小値～最大値(%)/試験液: リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
回転数: 50rpm

<判定方法>

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。

*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), n=5 (開始時からの変化率%)

C. 光

C-1. 保存形態：気密容器

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 60 万 (12.5 日間)、120 万 lx・h (25 日間)

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	開始時	60万lx・h	120万lx・h	
性状 ^{*1}	黄色の素錠	適合	適合	適合	
純度試験 ^{*2}	RRT 約 0.17	≤0.15%	ND~0.01 %	ND~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 0.92	≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.02~0.02 %
	RRT 約 1.06	≤0.2%	ND	ND	0.02~0.03 %
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND	ND
	個々の最大ピーク	≤0.1%	ND	ND	ND~0.01 %
	総類縁物質量	≤0.5%	0.01~0.02 %	0.01~0.02 %	0.04~0.06 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 75%以上	89.7~94.9 %	90.2~92.9 %	91.3~98.6 %	
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.63 % (100.00 %)	100.93 % (100.30 %)	101.20 % (100.57 %)	
硬度 ^{*5}	—	81.5 N	59.3 N (-27.3 %)	54.5 N (-33.2 %)	

*1: 外観、n=3

*2: 最小値~最大値(%), n=3 RRT: 相対保持時間、ND: 検出されず

*3: 6 ベッセル、最小値~最大値(%)/試験液：リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 (pH4.5)
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), n=5 (開始時からの変化率%)

(2017 年 10 月改訂)