

アリピプラゾール錠の一次包装での安定性に関わる資料

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、一次包装 (PTP シート) での安定性試験 [湿度 : 75%RH / 25°C ・ 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。

	湿度			光	
	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	◎	◎
アリピプラゾール錠 6 mg 「ヨシトミ」	◎	◎	○*1	◎	◎
アリピプラゾール錠 12 mg 「ヨシトミ」	◎	◎	○*1	◎	◎

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

◎ : 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。

A. 湿度

A-1. 保存形態：遮光・開放

A-2. 保存条件：75±5% RH/25±2°C

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 %	0.01~0.01 %
	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%	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~0.00 %
	個々の最大ビーク	≤0.1%	ND	ND	ND	ND
	総類縁物質量	≤0.5%	0.02~0.03 %	0.03~0.04 %	0.03~0.03 %	0.04~0.04 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上		91.7~96.5 %	90.4~97.4 %	93.1~95.2 %	87.3~91.2 %
含量 ^{*4}	95.0~105.0%		100.99 % (100.00 %)	101.71 % (100.71 %)	101.10 % (100.11 %)	101.10 % (100.11 %)
硬度 ^{*5}	—		68.1 N	52.1 N (-23.5 %)	46.6 N (-31.5 %)	39.3 N (-42.3 %)

*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. 光

B-1. 保存形態：気密容器

B-2. 保存条件：白色蛍光灯 (2,000 lx) 照射

B-3. 保存期間：曝光量 60 万 (12.5 日間)、120 万 lx・h (25 日間)

B-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 %	0.04~0.04 %	0.07~0.08 %
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND	ND
	個々の最大ピーク	≤0.1%	ND	ND~0.01 %	0.02~0.03 %
	総類縁物質	≤0.5%	0.02~0.03 %	0.06~0.08 %	0.16~0.17 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	91.7~96.5 %	94.4~102.5 %	96.5~101.4 %	
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.99 % (100.00 %)	101.29 % (100.30 %)	100.17 % (99.19 %)	
硬度 ^{*5}	—	68.1 N	57.0 N (-16.3 %)	61.3 N (-9.9 %)	

*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%)

アリピプラゾール錠 6 mg 「ヨシトミ」 (Lot No. P-01)

A. 湿度

A-1. 保存形態：遮光・開放

A-2. 保存条件：75±5% RH/25±2°C

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%	0.01~0.01 %	0.00~0.01 %	0.01~0.02 %	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 %	ND~0.01 %	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%	0.02~0.03 %	0.02~0.03 %	0.02~0.04 %	0.02~0.03 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	90.4~97.0 %	92.7~94.9 %	91.7~94.1 %	86.2~89.8 %
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.22 % (100.00 %)	101.10 % (100.88 %)	100.51 % (100.29 %)	101.10 % (100.11 %)
硬度 ^{*5}	—	85.8 N	69.2 N (-19.3 %)	63.2 N (-26.3 %)	39.3 N (-42.3 %)

*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. 光

B-1. 保存形態：気密容器

B-2. 保存条件：白色蛍光灯 (2,000 lx) 照射

B-3. 保存期間：曝光量 60 万 (12.5 日間)、120 万 lx・h (25 日間)

B-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%	0.01~0.01 %	0.00~0.01 %	0.01~0.01 %
	RRT 約 0.92	≤0.15%	0.01~0.01 %	0.01~0.01 %	0.02~0.02 %
	RRT 約 1.06	≤0.2%	ND	0.02~0.02 %	0.03~0.04 %
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND	ND
	個々の最大ピーク	≤0.1%	ND	ND	ND~0.02 %
	総類縁物質量	≤0.5%	0.02~0.03 %	0.03~0.04 %	0.06~0.09 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	90.4~97.0 %	93.3~98.0 %	91.8~95.6 %	
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.22 % (100.00 %)	101.05 % (100.83 %)	99.97 % (99.75 %)	
硬度 ^{*5}	—	85.8 N	77.7 N (-9.4 %)	80.7 N (-5.9 %)	

*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%)

A. 湿度

A-1. 保存形態：遮光・開放

A-2. 保存条件：75±5% RH/25±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%	ND~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	ND	ND
	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 %	0.02~0.02 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	89.7~94.9 %	89.8~92.1 %	89.4~93.9 %	89.8~91.3 %
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.63 % (100.00 %)	101.37 % (100.74 %)	100.64 % (100.01 %)	100.59 % (99.96 %)
硬度 ^{*5}	—	81.5 N	72.6 N (-10.9 %)	66.3 N (-18.6 %)	54.8 N (-32.8 %)

*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. 光

B-1. 保存形態：気密容器

B-2. 保存条件：白色蛍光灯 (2,000 lx) 照射

B-3. 保存期間：曝光量 60 万 (12.5 日間)、120 万 lx・h (25 日間)

B-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%	ND~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 %
	RRT 約 1.06	≤0.2%	ND	ND	ND
	RRT 約 1.17	≤0.15%	ND	ND	ND
	個々の最大ピーク	≤0.1%	ND	ND	ND
	総類縁物質量	≤0.5%	0.01~0.02 %	0.032~0.02 %	0.06~0.09 %
溶出試験 ^{*3}	規定時間30分、 溶出率 80%以上	89.7~94.9 %	89.5~93.0 %	89.9~91.5 %	
含量 ^{*4}	95.0~105.0%	100.63 % (100.00 %)	101.44 % (100.80 %)	100.79 % (100.16 %)	
硬度 ^{*5}	—	81.5 N	75.7 N (-7.2 %)	77.3 N (-5.2 %)	

*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)