

# リルゾール錠の無包装状態での安定性に関する資料

<試験期間：2020年4月～9月>

ニプロESファーマ株式会社

リルゾール錠 50mg「ニプロ」について、先に実施した無包装状態の安定性試験（実施期間：2013年6月～10月）では、高湿度条件下〔湿度：75%RH/25℃、3ヵ月〕で規格外の含量の低下が認められたが、その減少率は3%未満であり、類縁物質の明らかな増加も認められなかった。

これらのことから、含量低下による規格外れは、試験に供した製剤の初期含量が 96.5%（含量規格 95.0%～105.0%）と低いことも一因しているのではないかと考え、別ロットの製剤（初期含量値：97.9%）を用いて無包装状態での安定性試験〔温度：40℃、3ヵ月、遮光・気密容器〕、湿度：75%RH/25℃、3ヵ月、遮光・開放、光：30万・60万・120万 lx・hr、開放（45%RH/25℃）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）を参考に、温度、湿度、光に対する安定性を評価した結果、以下の通りであった。

いずれの保存条件下においても、規格値を外れる試験項目はなかった。

	安定性								
	温度			湿度			光		
	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	30万	60万	120万
リルゾール錠 50mg「ニプロ」	◎	◎	◎	○*1	○*1	○*1	○*2	○*2	○*2

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

\*2：類縁物質量の増加（規格内）

## 総合評価

◎：全ての試験項目で変化を認めない

○：いずれかの試験項目で、「規格内」の変化を認める

△：いずれかの試験項目で、「規格外」の変化を認める

## 判定基準

試験項目	試料数	評価		
		変化なし	規格値内の変化	規格値外の変化
外観	5	変化をほとんど認めない。	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。	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。
純度試験* （類縁物質）	1	個々の類縁物質 $\leq 0.1\%$	個々の類縁物質 $\leq 0.2\%$	個々の類縁物質 $> 0.2\%$
溶出性	S1・S2 各6ベッセル	規格値内	—	規格値外
含量	1	3%未満の低下で、規格値内	3%以上の低下で、規格値内	規格値外
硬度	5	30%未満の変化	30%以上の変化で、硬度が 19.6 N 以上	30%以上の変化で、硬度が 19.6 N 未満

\* 規格値は設定されていないため、ICH ガイドライン Q3B『新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン』を参考に個々の類縁物質量が『報告が必要な閾値』0.1%以下を「変化なし」、『構造決定が必要あるいは安全性の確認が必要な閾値』0.2%以下を「規格値内の変化」、0.2%を超えると「規格値外の変化」とした。

リルゾール錠 50mg 「ニプロ」 (Lot. No. D024A)

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器（瓶）／褐色瓶（密栓）

A-2. 保存条件：40°C±2°C

A-3. 保存期間：3 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

試験項目	判定規格		保存期間				
			開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
性状	淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠		淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	
純度試験	設定なし	個々の類縁物質質量（最大）	0.05%	0.01%	0.02%	0.02%	
		総類縁物質質量（%）	0.06%	0.02%	0.02%	0.03%	
溶出試験	30分間のQ値は80% S1：個々の溶出率≥ Q値+5%以上 S2：12個の平均溶出 率≥Q & Q-15% 未満なし	S1	最小値	79%	86%	78%	77%
		S2*1	最小値	79%	—	77%	77%
			平均値	95%	—	88%	84%
含量*2	95.0~105.0%		97.9% (100.0%)	98.0% (100.1%)	98.2% (100.3%)	98.6% (100.7%)	
硬度*2	設定なし		109.0N (100.0%)	107.9N (99.0%)	100.9N (92.6%)	91.8N (84.2%)	

\*1：12 ベッセル（S1+S2）の最小値及び平均値 \*2：（ ）開始時を100%として換算した数値

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放／プラスチックシャーレ（開放）

B-2. 保存条件：75 % RH±5%RH／25°C±2°C

B-3. 保存期間：3 ヶ月

B-4. 試験結果：下表

試験項目	規格規格		保存期間				
			開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
性状	淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠		淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	
純度試験	設定なし	個々の類縁物質質量（最大）	0.05%	0.01%	0.01%	0.02%	
		総類縁物質質量（%）	0.06%	0.02%	0.02%	0.03%	
溶出試験	30分間のQ値は80% S1：個々の溶出率≥ Q値+5%以上 S2：12個の平均溶出 率≥Q & Q-15% 未満なし	S1	最小値	79%	79%	75%	80%
		S2*1	最小値	79%	79%	75%	75%
			平均値	95%	86%	87%	85%
含量*2	95.0~105.0%		97.9% (100.0%)	97.7% (99.8%)	97.3% (99.4%)	96.8% (98.9%)	
硬度*2	設定なし		109.0N (100.0%)	72.6N (66.6%)	67.6N (62.0%)	71.5N (65.6%)	

\*1：12 ベッセル（S1+S2）の最小値及び平均値 \*2：（ ）開始時を100%として換算した数値

### C. 光

C-1. 保存形態：開放（45%RH/25℃）／プロスチックシャーレ（開放）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（2,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；30 万 lx・hr（5 日間）

曝光量；60 万 lx・hr（10 日間）

曝光量；120 万 lx・hr（20 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	判定規格		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠		淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠
純度試験	設定なし	個々の類縁物質質量(最大)	0.05%	<b>0.11%</b>	<b>0.17%</b>	<b>0.19%</b>
		総類縁物質質量 (%)	0.06%	0.20%	0.31%	0.38%
溶出試験	30分間のQ値は80% S1：個々の溶出率≥ Q値+5%以上 S2：12個の平均溶出率≥Q & Q-15% 未満なし	S1 最小値	<b>79%</b>	97%	<b>81%</b>	98%
		S2*1 最小値	79%	—	81%	—
			平均値	95%	—	97%
含量*2	95.0~105.0%		97.9% (100.0%)	98.5% (100.6%)	98.8% (100.9%)	98.1% (100.2%)
硬度*2	設定なし		109.0N (100.0%)	104.1N (95.5%)	100.3N (92.0%)	97.7N (89.6%)

\*1：12 バッセル（S1+S2）の最小値及び平均値

\*2：（ ）開始時を100%として換算した数値

(2023 年 11 月作成)

## リルゾール錠の無包装状態での安定性に関する資料

<試験期間：2013年6月～10月>

ニプロESファーマ株式会社

リルゾール錠 50mg「ニプロ」について、無包装状態の安定性試験〔温度：40℃、3ヵ月、遮光・気密容器）、湿度：75%RH/25℃、3ヵ月、遮光・開放、光：30万・60万・120万lx・h、開放（45%RH/25℃）〕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		
	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	30万	60万	120万
リルゾール錠 50mg「ニプロ」	◎	◎	◎	◎	△*1	△*2	○*3	○*3	○*3

\*1：含量の低下（規格外）・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：含量の低下（規格外）

\*3：光照射面に若干の変色（規格内）

◎：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。

○：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。

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19.6N未満。

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器（瓶）

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	淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠		淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	
純度試験*2	設定なし	総類縁物質質量 (%)	0.03%	0.03%	0.05%	0.05%	
溶出試験*3	30分間のQ値は80% S1：Q値+5% S2：平均溶出率≥Q &Q-15%未満なし	S1	最小値	92.1%	<b>76.4%</b>	<b>76.3%</b>	<b>78.1%</b>
			平均値	97.6%	86.3%	89.7%	81.6%
		S2	最小値	—	75.0%	75.2%	79.7%
			平均値*4	—	82.2%	87.9%	82.3%
含量*5	95.0~105.0%		96.5% (100.0%)	96.5% (100.0%)	97.7% (101.2%)	95.7% (99.2%)	
硬度*6	設定なし		97.5N (100.0%)	93.8N (96.2%)	93.5N (95.9%)	99.2N (101.7%)	

\*1: n=1

\*2: 検出された類縁物質の総量

\*3: S1 及び S2 各 6 ベッセル

\*4: 12 ベッセル (S1+S2) の平均

\*5: n=1 (開始時を 100%として換算した数値)

\*6: 平均値, n=5 (開始時を 100%として換算した数値)

## B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

B-2. 保存条件：75 % RH/25°C

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か月	2か月	3か月	
性状*1	淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠		淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	淡黄白色のフィルムコーティング錠	
純度試験*2	設定なし	総類縁物質質量 (%)	0.03%	0.03%	0.06%	0.06%	
溶出試験*3	30分間のQ値は80% S1：Q値+5% S2：平均溶出率≥Q &Q-15%未満なし	S1	最小値	92.1%	<b>73.7%</b>	<b>77.2%</b>	<b>80.3%</b>
			平均値	97.6%	82.8%	84.5%	83.8%
		S2*4	最小値	—	73.7%	80.3%	78.8%
			平均値	—	85.7%	83.9%	82.9%
含量*5	95.0~105.0%		96.5% (100.0%)	96.8% (100.3%)	<b>94.7%</b> <b>(98.1%)</b>	<b>93.9%</b> <b>(97.3%)</b>	
硬度*6	設定なし		97.5N (100.0%)	77.8N (79.8%)	<b>67.7N</b> <b>(69.4%)</b>	73.5N (75.4%)	

\*1: n=1

\*2: 検出された類縁物質の総量

\*3: S1 及び S2 各 6 ベッセル

\*4: 12 ベッセル (S1+S2) の平均

\*5: n=1 (開始時を 100%として換算した数値)

\*6: 平均値, n=5 (開始時を 100%として換算した数値)

### C. 光

C-1. 保存形態：開放（45%RH/25℃）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（2,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；30 万 lx・h（5 日間）

曝光量；60 万 lx・h（10 日間）

曝光量；120 万 lx・h（20 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		イニシャル	30万lx・h	60万lx・h	120万lx・h	
性状 <sup>*1</sup>	淡黄白色~淡黄色のフィルムコーティング錠		淡黄白色のフィルムコーティング錠 <sup>#</sup>	淡黄白色のフィルムコーティング錠 <sup>#</sup>	淡黄白色のフィルムコーティング錠 <sup>#</sup>	淡黄白色のフィルムコーティング錠 <sup>#</sup>	
純度試験 <sup>*2</sup>	設定なし	総類縁物質質量（%）	0.03%	0.10%	0.12%	0.14%	
溶出試験 <sup>*3</sup>	30分間のQ値は80% S1：Q値+5% S2：平均溶出率≥Q &Q-15%未満なし	S1	最小値	92.1%	93.4%	<b>74.6%</b>	86.5%
			平均値	97.6%	96.5%	88.5%	92.9%
		S2 <sup>*4</sup>	最小値	—	—	74.6%	—
			平均値	—	—	91.0%	—
含量 <sup>*5</sup>	95.0~105.0%		96.5% (100.0%)	96.4% (99.9%)	96.6% (100.1%)	96.2% (99.7%)	
硬度 <sup>*6</sup>	設定なし		97.5N (100.0%)	94.8N (97.2%)	92.0N (94.4%)	91.4N (93.7%)	

#：光照射面に若干の変色（規格内）

\*1: n=1

\*2:検出された類縁物質の総量

\*3: S1 及び S2 各 6 ベッセル

\*4: 12 ベッセル（S1+S2）の平均

\*5: n=1（開始時を 100%として換算した数値）

\*6: 平均値, n=5（開始時を 100%として換算した数値）

(2023 年 11 月改訂)