

エゼアト配合錠HD「JG」の安定性試験(無包装)

1. 試験目的

エゼアト配合錠HD「JG」を無包装状態で下記条件にて保存し、安定性を確認した。

2. 保存条件

- ・ 温度に対する安定性試験: 40±2°C 3ヵ月 [遮光・気密容器]
- ・ 湿度に対する安定性試験: ① 25±2°C/75±5%RH 3ヵ月 [遮光・開放]
② 25±2°C/60±5%RH 3ヵ月 [遮光・開放]
- ・ 光に対する安定性試験: 120万lx・hr(約4000lx(D65)・12.5日) 25°C [気密容器]

3. 試験項目

性状、純度試験(類縁物質)、水分、溶出性、含量、硬度<参考値>

4. 評価方法

「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)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準に準じる。<安定性の評価基準の項参照>

5. 試験結果

		規格	試験開始時	3ヵ月後	
温度	性状	白色の長円形のフィルムコーティング錠	白色の長円形のフィルムコーティング錠	変化なし	
	純度試験 (%)	RRT ^{※1} 約1.54の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.05
		RRT ^{※2} 約0.97の類縁物質量は0.35%以下		0.09	0.13
		RRT ^{※2} 約2.05の類縁物質量は0.25%以下		0.03	0.16
		RRT ^{※2} 約2.50の類縁物質量は0.45%以下		0.08	0.23
		RRT ^{※2} 約2.79の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.06
		RRT ^{※2} 約3.08の類縁物質量は0.3%以下		0.05	0.18
		その他の個々の類縁物質量は0.2%以下 総類縁物質量は1.3%以下		0.05 0.45	0.04 1.03
	水分 (%)	5%以下		3.82	3.73
	溶出性 (%)	エゼチミブ	60分間のQ値は80% ^{※3}	84.2 (79.9-87.1)	84.3 (80.6-87.5)
アトルバスタチン カルシウム水和物		15分間のQ値は85% ^{※3}	100.6 (99.3-102.2)	94.4 (90.2-100.3)	
含量 (%)	エゼチミブ	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	98.03 [100]	97.73 [99.7]	
	アトルバスタチン カルシウム水和物	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	100.30 [100]	99.33 [99.0]	
硬度(N)	参考値		290	282	
評価			—	◎	

溶出性: 平均(最小-最大) 硬度: 1N≒0.1kgf

※1 エゼチミブに対する相対保持時間

※2 アトルバスタチンに対する相対保持時間

※3 次の判定基準を満たす

S1: 6個の個々試料からの溶出率がQ+5%以上

S2: 12個(S1+S2)の試料の平均溶出率≧Q、Q-15%未満のものがない

		規格	試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	
湿度 ① 75 % RH	性状	白色の長円形のフィルムコーティング錠	白色の長円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	
	純度試験 (%)	RRT ^{※1} 約1.54の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.03		
		RRT ^{※2} 約0.97の類縁物質量は0.35%以下		0.09	0.13		
		RRT ^{※2} 約2.05の類縁物質量は0.25%以下		0.03	0.04		
		RRT ^{※2} 約2.50の類縁物質量は0.45%以下		0.08	0.58		
		RRT ^{※2} 約2.79の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.08	— ^{※4}	— ^{※4}
		RRT ^{※2} 約3.08の類縁物質量は0.3%以下		0.05	0.02		
		その他の個々の類縁物質量は0.2%以下 総類縁物質量は1.3%以下		0.05	0.03		
	水分 (%)	5%以下		3.82	6.01	— ^{※4}	— ^{※4}
	溶出性 (%)	エゼチミブ	60分間のQ値は80% ^{※3}	84.2 (79.9-87.1)	83.6 (79.9-86.8)	— ^{※5}	— ^{※5}
		アトルバスタチンカルシウム水和物	15分間のQ値は85% ^{※3}	100.6 (99.3-102.2)	99.5 (96.6-103.1)		
	含量 (%)	エゼチミブ	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	98.03 [100]	97.09 [99.0]	97.40 [99.4]	97.40 [99.4]
		アトルバスタチンカルシウム水和物	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	100.30 [100]	100.05 [99.8]	100.06 [99.8]	99.56 [99.3]
	硬度(N)	参考値		290	177	188	206
	評価			—	△	— ^{※4}	— ^{※4}
湿度 ② 60 % RH	性状	白色の長円形のフィルムコーティング錠	白色の長円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	
	純度試験 (%)	RRT ^{※1} 約1.54の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.03	0.04	
		RRT ^{※2} 約0.97の類縁物質量は0.35%以下		0.09	0.13	0.13	
		RRT ^{※2} 約2.05の類縁物質量は0.25%以下		0.03	0.06	0.06	
		RRT ^{※2} 約2.50の類縁物質量は0.45%以下		0.08	0.30	0.59	
		RRT ^{※2} 約2.79の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.06	0.07	— ^{※4}
		RRT ^{※2} 約3.08の類縁物質量は0.3%以下		0.05	0.04	0.04	
		その他の個々の類縁物質量は0.2%以下 総類縁物質量は1.3%以下		0.05	0.03	0.04	
	水分 (%)	5%以下		3.82	5.19	5.09	4.83
	溶出性 (%)	エゼチミブ	60分間のQ値は80% ^{※3}	84.2 (79.9-87.1)	85.1 (82.5-88.1)	84.6 (79.6-88.4)	— ^{※5}
		アトルバスタチンカルシウム水和物	15分間のQ値は85% ^{※3}	100.6 (99.3-102.2)	97.5 (91.0-100.3)	100.2 (98.4-101.9)	
	含量 (%)	エゼチミブ	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	98.03 [100]	97.60 [99.6]	97.27 [99.2]	97.06 [99.0]
		アトルバスタチンカルシウム水和物	表示量の95.0~105.0% [開始時100%]	100.30 [100]	101.29 [101.0]	99.92 [99.6]	99.57 [99.3]
	硬度(N)	参考値		290	224	226	231
	評価			—	◎	△	— ^{※4}

溶出性:平均(最小-最大) 硬度:1N≒0.1kgf

※1 エゼチミブに対する相対保持時間

※2 アトルバスタチンに対する相対保持時間

※3 次の判定基準を満たす

S1:6個の個々試料からの溶出率がQ+5%以上

S2:12個(S1+S2)の試料の平均溶出率≧Q、Q-15%未満のものがない

※4 前の測定時点で規格値外となったため未実施

※5 前の測定時点で純度試験または水分において規格値外となったため未実施

		規格	試験開始時	120万lx・hr	
光	性状	白色の長円形のフィルムコーティング錠		変化なし	
	純度試験 (%)	RRT ^{※1} 約1.54の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.04
		RRT ^{※2} 約0.97の類縁物質量は0.35%以下		0.09	0.16
		RRT ^{※2} 約2.05の類縁物質量は0.25%以下		0.03	0.08
		RRT ^{※2} 約2.50の類縁物質量は0.45%以下		0.08	0.09
		RRT ^{※2} 約2.79の類縁物質量は0.2%以下		0.02	0.04
		RRT ^{※2} 約3.08の類縁物質量は0.3%以下		0.05	0.11
		その他の個々の類縁物質量は0.2%以下 総類縁物質量は1.3%以下		0.05	0.04
	水分 (%)	5%以下		3.82	3.53
	溶出性 (%)	エゼチミブ	60分間の Q値は80% ^{※3}	84.2 (79.9-87.1)	87.5 (85.3-88.9)
アトルバスタチン カルシウム水和物		15分間の Q値は85% ^{※3}	100.6 (99.3-102.2)	98.4 (93.6-105.5)	
含量 (%)	エゼチミブ	表示量の 95.0~105.0% [開始時100%]	98.03 [100]	98.47 [100.4]	
	アトルバスタチン カルシウム水和物	表示量の 95.0~105.0% [開始時100%]	100.30 [100]	100.59 [100.3]	
硬度 (N)	参考値		290	262	
	評価		—	◎	

溶出性:平均(最小-最大) 硬度:1N≒0.1kgf

※1 エゼチミブに対する相対保持時間

※2 アトルバスタチンに対する相対保持時間

※3 次の判定基準を満たす

S1:6個の個々試料からの溶出率がQ+5%以上

S2:12個(S1+S2)の試料の平均溶出率≧Q、Q-15%未満のものがない

6. 結論

湿度条件において、①75%RHでは1ヵ月で類縁物質及び水分の増加(規格外)、硬度の低下傾向(規格内)が認められた。また、②60%RHでは2ヵ月で類縁物質の増加(規格外)が認められた。

なお、本剤の添付文書 20.取扱い上の注意の項に以下の記載がある。

「アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。」

安定性の評価基準

安定性の評価は、「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)」に記載された試験項目毎の評価基準に従って行った。

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)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場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい変化を認め、規格を逸脱している場合

【純度試験・溶出性・水分】

分類	評価基準
変化なし	規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【含量】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2kgf(19.6N)未満の場合

安定性の評価分類

安定性の評価分類は、原則として無包装状態での安定性試験における、保存条件、試験項目および試験結果から、下記の評価分類に従って分類した。

試験結果	評価
測定された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	△

※平成11年8月20日付「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)」(日本病院薬剤師会)に準ずる。

2023年3月

001