

タクロリムスカプセル0.5mg「JG」の安定性試験(無包装)

1.試験目的

タクロリムスカプセル0.5mg「JG」について、下記条件にて保存した検体について安定性を確認した。

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: 25±2°C/75±5%RH 3ヵ月 [遮光・開放容器]
- ・光に対する安定性試験: 120万lx・hr (温度/湿度なりゆき) [開放]

3.試験項目

性状、純度試験、異性体、溶出性、含量

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	0.5ヵ月後	1ヵ月後	3ヵ月後	
温度	性状	(1)	適合	適合	適合	適合	
	純度試験 (%)	類縁物質 1	(2)0.5%以下	0.10	0.18	0.26	0.49
			(3)0.3%以下	0.02	0.05	0.08	0.17
			(4)0.3%以下	0.05	0.06	0.06	0.06
			(5)0.2%以下	0.08	0.05	0.14	0.07
			(6)1.0%以下	0.29	0.37	0.58	0.84
			類縁物質 2	(7)0.4%以下	0.17	0.19	0.14
	(8)0.3%以下	0.07		0.09	0.12	0.14	
	(9)1.0%以下	0.35		0.39	0.50	0.57	
	異性体 (%)	(10)3.0%以下 (11)3.0%以下	0.55 0.51	1.86 0.92	2.92 2.22	3.41 2.53	
溶出性 (%)	(12)60分80%以上	91.6-96.1	89.1-93.8	84.5-98.6	81.9-97.3		
含量 (%)	表示量の93.0~107.0%	99.1	100.1	98.1	98.3		
	[開始時100%]	[100]	[101.1]	[99.0]	[99.2]		
評価			—	◎	◎	△	
湿度	性状	(1)	適合	適合	適合	適合	
	純度試験 (%)	類縁物質 1	(2)0.5%以下	0.10	0.13	0.13	0.18
			(3)0.3%以下	0.02	0.04	0.04	0.06
			(4)0.3%以下	0.05	0.06	0.06	0.06
			(5)0.2%以下	0.08	0.15	0.16	0.09
			(6)1.0%以下	0.29	0.43	0.45	0.45
			類縁物質 2	(7)0.4%以下	0.17	0.17	0.20
	(8)0.3%以下	0.07		0.07	0.07	0.09	
	(9)1.0%以下	0.35		0.38	0.41	0.51	
	異性体 (%)	(10)3.0%以下 (11)3.0%以下	0.55 0.51	1.39 1.37	1.59 1.38	2.58 1.79	
溶出性 (%)	(12)60分80%以上	91.6-96.1	82.9-91.9	85.1-93.8	82.6-92.7		
含量 (%)	表示量の93.0~107.0%	99.1	100.3	98.6	98.6		
	[開始時100%]	[100]	[101.3]	[99.5]	[99.5]		
評価			—	◎	◎	◎	

(1)淡黄色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末、(2)RRT<sup>※</sup>約0.83[タクロリムスレジオアイソマー]、(3)RRT<sup>※</sup>約0.62[タクロリムスジェン体]、(4)RRT<sup>※</sup>約0.94[アスコマイシン]、(5)その他の類縁物質[異性体は除く]、(6)総類縁物質[異性体は除く]、(7)RRT<sup>※</sup>約0.18[タクロリムス21-カルボン酸体]、(8)RRT<sup>※</sup>約1.28[タクロリムス 8-エピマー]、(9)総類縁物質[異性体は除く]、(10)RRT<sup>※</sup>約1.3[タクロリムス 19-エピマー]、(11)RRT<sup>※</sup>約2.0[タクロリムス開環体]、(12)溶出性第2液、バドル法(シンカー使用)50rpm  
 ※タクロリムスに対する相対保持時間

		規格	試験開始時	曝光(60万lx・hr)	曝光(120万lx・hr)	
光	性状	(1)	適合	適合	適合	
	純度試験 (%)	類縁物質 1	(2)0.5%以下	0.10	0.14	0.14
			(3)0.3%以下	0.02	0.04	0.05
			(4)0.3%以下	0.05	0.06	0.05
		類縁物質 2	(5)0.2%以下	0.08	0.30	0.40
			(6)1.0%以下	0.29	0.87	1.06
			(7)0.4%以下	0.17	0.14	0.14
	異性体 (%)	(8)0.3%以下	0.07	0.06	0.06	
		(9)1.0%以下	0.35	0.89	1.41	
	溶出性 (%)	(10)3.0%以下	0.55	1.23	1.10	
(11)3.0%以下		0.51	0.64	1.02		
含量 (%)	(12)60分80%以上	91.6-96.1	80.7-93.9	84.8-88.8		
	表示量の93.0~107.0% [開始時100%]	99.1 [100]	99.0 [99.9]	95.0 [95.9]		
評価			—	△	△	

(1)淡黄色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末、(2)RRT<sup>※</sup>約0.83[タクロリムスレジオアイソマー]、(3)RRT<sup>※</sup>約0.62[タクロリムスジェン体]、(4)RRT<sup>※</sup>約0.94[アスコマイシン]、(5)その他の類縁物質[異性体は除く]、(6)総類縁物質[異性体は除く]、(7)RRT<sup>※</sup>約0.18[タクロリムス21-カルボン酸体]、(8)RRT<sup>※</sup>約1.28[タクロリムス 8-エピマー]、(9)総類縁物質[異性体は除く]、(10)RRT<sup>※</sup>約1.3[タクロリムス 19-エピマー]、(11)RRT<sup>※</sup>約2.0[タクロリムス開環体]、(12)溶出性第2液、パドル法(シンカー使用)50rpm  
 ※タクロリムスに対する相対保持時間

6.結論

温度条件において3か月後に異性体の増加(規格外)、光条件において60万lx・hrで類縁物質の増加(規格外)、含量の低下傾向(規格内)及び120万lx・hrで類縁物質の増加(規格外)が認められた。

安定性の評価

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・異性体・溶出性】

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

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。