

タクロリムスカプセル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	0.11	0.16	0.23	0.44
			(3)0.3%以下	未検出	0.01	0.02	0.05
			(4)0.3%以下	0.11	0.11	0.11	0.11
			(5)0.2%以下	0.07	0.11	0.08	0.13
			(6)1.0%以下	0.37	0.44	0.49	0.78
			類縁物質 2	(7)0.4%以下	0.05	0.09	0.07
	(8)0.3%以下	0.02		0.07	0.11	0.14	
	(9)1.0%以下	0.25		0.34	0.38	0.47	
	異性体 (%)	(10)3.0%以下 (11)3.0%以下	0.49 0.67	0.68 1.16	0.81 1.38	1.24 2.12	
溶出性 (%)	(12)60分80%以上	85.8-93.7	84.2-92.7	77.2*-93.2	82.1-87.5		
含量 (%)	表示量の93.0~107.0%		99.5	98.7	99.0	99.1	
	[開始時100%]		[100]	[99.3]	[99.6]	[99.6]	
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	0.11	0.13	0.14	0.20
			(3)0.3%以下	未検出	0.01	0.01	0.02
			(4)0.3%以下	0.11	0.11	0.11	0.11
			(5)0.2%以下	0.07	0.11	0.17	0.16
			(6)1.0%以下	0.37	0.45	0.55	0.63
			類縁物質 2	(7)0.4%以下	0.05	0.06	0.07
	(8)0.3%以下	0.02		0.06	0.06	0.08	
	(9)1.0%以下	0.25		0.28	0.30	0.40	
	異性体 (%)	(10)3.0%以下 (11)3.0%以下	0.49 0.67	0.81 0.72	0.75 1.12	1.29 1.32	
溶出性 (%)	(12)60分80%以上	85.8-93.7	84.8-89.2	79.2*-88.5	85.5-89.5		
含量 (%)	表示量の93.0~107.0%		99.5	99.0	98.4	99.2	
	[開始時100%]		[100]	[99.5]	[98.9]	[99.7]	
評価			—	◎	◎	◎	

(1) 灰赤色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末、(2) RRT[※]約0.83[タクロリムスレジオアイソマー]、(3) RRT[※]約0.62[タクロリムスジェン体]、(4) RRT[※]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[※]約0.18[タクロリムス21-カルボン酸体]、(8) RRT[※]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[※]約1.3[タクロリムス 19-エピマー]、(11) RRT[※]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個中1個が規定する値(80%)から外れたため、日本薬局方の試験法に従い新たに6個実施し、12個中11個適合した。

		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	0.11	0.13	0.15
			(3) 0.3%以下	未検出	0.03	0.04
	類縁物質 2	(4) 0.3%以下	0.11	0.10	0.09	
		(5) 0.2%以下	0.07	0.16	0.26	
		(6) 1.0%以下	0.37	0.83	1.04	
	異性体 (%)	(7) 0.4%以下	(7) 0.4%以下	0.05	0.05	0.05
			(8) 0.3%以下	0.02	0.06	0.05
			(9) 1.0%以下	0.25	0.72	1.22
	溶出性 (%)	(10) 3.0%以下		0.49	0.69	0.68
(11) 3.0%以下		0.67	0.65	0.70		
含量 (%)	表示量の93.0~107.0%		99.5	96.0	95.8	
	[開始時100%]		[100]	[96.5]	[96.3]	
評価				—	○	△

(1) 灰赤色の硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末、(2) RRT[※]約0.83[タクロリムスレジオアイソマー]、(3) RRT[※]約0.62[タクロリムスジェン体]、(4) RRT[※]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[※]約0.18[タクロリムス 21-カルボン酸体]、(8) RRT[※]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[※]約1.3[タクロリムス 19-エピマー]、(11) RRT[※]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

光条件において、60万lx・hrで含量の低下傾向(規格内)、120万lx・hrで含量の低下傾向(規格内)及び類縁物質の増加(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。