

アンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」の加速試験に関する資料

全星薬品工業株式会社
医 薬 情 報 部

I. 医薬品製造販売承認申請書（平成25年2月27日提出）に基づき製したPTP100錠包装およびバラ500錠包装を使用した加速試験

1. 検体

アンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」（1錠中、アンブロキシソール塩酸塩45mg含有）3ロット（ABX-D-K161、ABX-D-K162、ABX-D-K163）

2. 包装形態

検体にPTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、乾燥剤を備えたアルミ箔製の袋に入れ密閉したもの（以下、AL包装と略記）及び乾燥剤を備えた白色のポリエチレン容器に入れ密栓したもの（以下バラ包装と略記）。

3. 保存条件と保存期間

上記の包装形態について、40°C（±2°C）、75%RH（±5%RH）下で1、3、6箇月間保存した。

4. 測定項目及び測定方法

アンブロキシソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」の規格及び試験方法に従って、次の項目について試験を行った。

- (1) 性状
- (2) 確認試験 呈色反応
- (3) 確認試験 紫外可視吸光度測定法
- (4) 純度試験 類縁物質
- (5) 製剤均一性 含量均一性試験
- (6) 崩壊性
- (7) 溶出性
- (8) 定量法

5. 試験時期と試験回数

開始時、1箇月、3箇月及び6箇月後に各ロットにつきそれぞれ3回ずつ試験を行った。製剤均一性については、製造時のバラツキを試験するための項目であり、包装形態によるバラツキの変化は考えられないことから、開始時についてバラ包装のみ実施した。

6. 結果

表1～8に示すとおりであり、いずれも本剤の規格に適合した。

表1 性状

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		ABX-D-K161	ABX-D-K162	ABX-D-K163
A L 包装	開始時	白色の素錠で微黄白色の斑点があった	白色の素錠で微黄白色の斑点があった	白色の素錠で微黄白色の斑点があった
	1箇月後	同上	同上	同上
	3箇月後	同上	同上	同上
	6箇月後	同上	同上	同上
バラ 包装	開始時	白色の素錠で微黄白色の斑点があった	白色の素錠で微黄白色の斑点があった	白色の素錠で微黄白色の斑点があった
	1箇月後	同上	同上	同上
	3箇月後	同上	同上	同上
	6箇月後	同上	同上	同上

表2 確認試験 呈色反応

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		ABX-D-K161	ABX-D-K162	ABX-D-K163
A L 包装	開始時	液は黄色を呈した	液は黄色を呈した	液は黄色を呈した
	1箇月後	同上	同上	同上
	3箇月後	同上	同上	同上
	6箇月後	同上	同上	同上
バラ 包装	開始時	液は黄色を呈した	液は黄色を呈した	液は黄色を呈した
	1箇月後	同上	同上	同上
	3箇月後	同上	同上	同上
	6箇月後	同上	同上	同上

表3 確認試験 紫外可視吸光度測定法

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		ABX-D-K161	ABX-D-K162	ABX-D-K163
A L 包装	開始時	適	適	適
	1箇月後	適	適	適
	3箇月後	適	適	適
	6箇月後	適	適	適
バラ包装	開始時	適	適	適
	1箇月後	適	適	適
	3箇月後	適	適	適
	6箇月後	適	適	適

表4-1 純度試験 類縁物質(検体ABX-D-K161)

試験回数:3回

形態	時期	ABXのピーク面積に対する含有率(%)		
		RRT1.1(ホルミル化閉環体)	その他最大	合計
A L 包装	開始時	0.03	0.03	0.06
	1箇月後	0.04~0.05	0.03	0.07~0.08
	3箇月後	0.04~0.05	0.04	0.08
	6箇月後	0.04	0.02	0.06
バラ包装	開始時	0.00	0.02~0.03	0.02~0.03
	1箇月後	0.00	0.03	0.03
	3箇月後	0.04~0.05	0.02	0.07
	6箇月後	0.14~0.15	0.02	0.18~0.19

表4-2 純度試験 類縁物質(検体ABX-D-K162)

試験回数:3回

形態	時期	ABXのピーク面積に対する含有率(%)		
		RRT1.1(ホルミル化閉環体)	その他最大	合計
A L 包装	開始時	0.02	0.03	0.05
	1箇月後	0.03~0.04	0.03	0.06~0.07
	3箇月後	0.03	0.04	0.07
	6箇月後	0.03	0.02	0.05
バラ包装	開始時	0.00	0.03	0.03
	1箇月後	0.00	0.03	0.03
	3箇月後	0.02~0.03	0.02	0.04~0.05
	6箇月後	0.19~0.20	0.02	0.21~0.22

表4-3 純度試験 類縁物質(検体ABX-D-K163)

試験回数:3回

形態	時期	ABXのピーク面積に対する含有率(%)		
		RRT1.1(ホルミル化閉環体)	その他最大	合計
A L 包装	開始時	0.03	0.03	0.06
	1箇月後	0.04	0.03~0.04	0.08
	3箇月後	0.04	0.04	0.08
	6箇月後	0.04	0.02	0.06
バラ 包装	開始時	0.00	0.02~0.03	0.02~0.03
	1箇月後	0.00	0.03	0.03
	3箇月後	0.02~0.04	0.02	0.04~0.06
	6箇月後	0.14	0.02~0.03	0.16~0.18

表5 製剤均一性 含量均一性試験

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		ABX-D-K161	ABX-D-K162	ABX-D-K163
包装 バラ	開始時	適	適	適

表6 崩壊性

試験回数:3回

形態	時期	崩壊時間(秒、最小値~最大値)		
		ロット番号		
		ABX-D-K161	ABX-D-K162	ABX-D-K163
A L 包装	開始時	15"61~18"20	15"35~17"63	17"50~19"35
	1箇月後	14"78~16"78	15"11~17"75	15"54~18"30
	3箇月後	12"61~15"15	11"71~15"37	11"88~15"58
	6箇月後	14"21~16"84	13"51~16"35	13"56~16"96
バラ 包装	開始時	16"34~20"55	14"86~17"86	17"22~20"20
	1箇月後	14"15~17"18	13"14~17"19	15"35~17"56
	3箇月後	14"61~16"77	14"05~15"49	14"17~16"01
	6箇月後	13"90~17"41	12"80~16"01	14"00~16"15

表7-1 溶出性(検体ABX-D-K161)

試験回数:3回

形態	時期	溶出率(%、最小値～最大値)		
		60分	120分	300分
AL包装	開始時	24.7～28.6	45.2～52.5	81.7～87.9
	1箇月後	26.4～28.9	47.4～51.8	81.6～87.7
	3箇月後	25.6～29.0	45.8～51.8	82.4～86.0
	6箇月後	26.0～30.6	47.7～53.9	83.8～87.5
バラ包装	開始時	25.3～29.8	45.9～52.8	83.4～88.1
	1箇月後	26.5～28.5	47.2～52.0	81.6～87.6
	3箇月後	26.5～30.1	47.7～53.8	83.2～88.6
	6箇月後	26.1～29.7	47.4～53.0	82.8～87.4

表7-2 溶出性(検体ABX-D-K162)

試験回数:3回

形態	時期	溶出率(%、最小値～最大値)		
		60分	120分	300分
AL包装	開始時	25.2～27.8	44.9～50.5	80.8～86.8
	1箇月後	24.7～28.3	44.5～51.3	81.3～86.7
	3箇月後	25.5～29.7	45.7～52.7	79.6～89.3
	6箇月後	25.8～29.5	45.9～52.9	81.8～88.2
バラ包装	開始時	25.4～28.2	46.5～51.4	82.1～88.1
	1箇月後	24.9～28.8	43.8～51.7	81.0～89.2
	3箇月後	25.4～29.7	45.7～53.6	84.1～88.1
	6箇月後	25.7～28.9	46.5～52.5	82.3～89.7

表7-3 溶出性(検体ABX-D-K163)

試験回数:3回

形態	時期	溶出率(%、最小値～最大値)		
		60分	120分	300分
AL包装	開始時	24.6～27.7	44.1～49.7	80.4～87.7
	1箇月後	25.1～29.5	45.0～51.5	79.8～87.2
	3箇月後	24.9～28.0	44.4～50.2	81.1～86.8
	6箇月後	25.3～29.4	44.4～52.3	79.4～87.6
バラ包装	開始時	24.4～28.2	44.0～49.4	78.6～85.6
	1箇月後	22.8～29.4	42.7～51.9	83.3～88.8
	3箇月後	25.7～28.8	45.9～52.3	83.0～89.4
	6箇月後	24.6～28.7	44.0～51.7	82.8～89.1

表8 定量法

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号					
		ABX-D-K161		ABX-D-K162		ABX-D-K163	
		定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)	定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)	定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)
A L 包 装	開始時	99.8	—	99.2	—	99.9	—
	1箇月後	99.7	99.9	100.4	101.2	99.3	99.4
	3箇月後	100.3	100.5	100.5	101.3	100.3	100.4
	6箇月後	100.4	100.6	100.1	100.9	101.1	101.2
バ ラ 包 装	開始時	101.1	—	100.5	—	100.2	—
	1箇月後	99.8	98.7	100.8	100.3	101.7	101.5
	3箇月後	100.2	99.1	101.6	101.1	101.3	101.1
	6箇月後	100.1	99.0	100.9	100.4	101.4	101.2

II. 実生産の製造方法・スケールにて製したバラ300錠包装を使用した加速試験

1. 検体

アンブロキソール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」(1錠中、アンブロキソール塩酸塩45mg含有)1ロット(ABX-D-P004)

2. 包装形態

検体を乾燥剤を備えた白色のポリエチレン容器に入れ密栓したもの(以下バラ包装と略記)。

3. 保存条件と保存期間

I - 3と同様

4. 測定項目及び測定方法

I - 4と同様

5. 試験時期と試験回数

開始時、1箇月、3箇月及び6箇月後に1回ずつ試験を行った。ただし、定量法については3回試験を行った。なお、確認試験については、物質をその特性に基づいて確認する定性試験であり、含量の著しい低下がない限り規格に適合しない可能性は低く、定量法を各測定時点において実施していることから、測定は省略した。また、製剤均一性については、製造時のバラツキを試験するための項目であるため開始時についてのみ実施した。

6. 結果

表9～16に示すとおりであり、いずれも本剤の規格に適合した。

表9 性状

試験回数:1回

形態	時期	ロット番号
		ABX-D-P004
バラ包装	開始時	白色の素錠で微黄白色の斑点があった
	1箇月後	同上
	3箇月後	同上
	6箇月後	同上

表10 確認試験 呈色反応

試験回数:1回

形態	時期	ロット番号
		ABX-D-P004
バラ包装	開始時	液は黄色を呈した

表11 確認試験 紫外可視吸光度測定法

試験回数:1回

形態	時期	ロット番号
		ABX-D-P004
バラ包装	開始時	適

表12 純度試験 類縁物質(検体ABX-D-P004)

試験回数:1回

形態	時期	ABXのピーク面積に対する含有率(%)		
		RRT1.1(ホルミル化閉環体)	その他最大	合計
バラ包装	開始時	0.03	0.02	0.05
	1箇月後	0.03	0.03	0.06
	3箇月後	0.05	0.02	0.08
	6箇月後	0.20	0.02	0.23

表13 製剤均一性 含量均一性試験

試験回数:1回

形態	時期	ロット番号
		ABX-D-P004
バラ包装	開始時	適

表14 崩壊性

試験回数:1回

形態	時期	崩壊時間(秒、最小値~最大値)
		ロット番号
バラ包装	開始時	16"59~18"70
	1箇月後	16"13~18"19
	3箇月後	16"39~19"30
	6箇月後	16"77~18"82

表15 溶出性(検体ABX-D-P004)

試験回数:1回

形態	時期	溶出率(%、最小値～最大値)		
		60分	120分	300分
バラ包装	開始時	25.5～29.2	48.4～54.9	87.8～90.8
	1箇月後	25.8～29.9	50.4～56.1	88.0～89.7
	3箇月後	26.4～27.8	51.3～52.8	85.2～87.6
	6箇月後	26.6～28.8	52.0～54.7	88.2～90.3

表16 定量法

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号	
		ABX-D-P004	
		定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)
バラ包装	開始時	102.0	—
	1箇月後	101.4	99.4
	3箇月後	102.8	100.8
	6箇月後	101.0	99.0

III. 結論

本品のPTP100錠包装及びバラ500錠包装を医薬品製造販売承認申請書に基づき、40℃(±2℃)、75%RH(±5%RH)下で6箇月間保存し、経時的安定性を試験したところ、純度試験 類縁物質において類縁物質の増加を認めたが、規格内の変化であり、その他の試験項目に変化は認められなかった。また、バラ300錠包装を同様に試験したところ、純度試験 類縁物質において類縁物質の増加を認めたが、規格内の変化であり、その他の試験項目に変化は認められなかった。従って、アンプロキシール塩酸塩徐放OD錠45mg「ZE」はいずれの包装形態においても安定であった。