

【ミルタザピン錠 30mg 「ケミファ」】
無包装状態・PTP 包装品の安定性に関する
資料

日本ケミファ株式会社

● 目的

ミルタザピン錠 30mg「ケミファ」の無包装状態及び PTP 包装品の安定性を確認するため試験を実施した。

● 保存条件

〈無包装状態〉

- (1) 温度 : 40±2°C、3 ヶ月、遮光・気密容器 (ガラス瓶)
- (2) 湿度 : 30±2°C、75±5%RH、3 ヶ月、遮光・開放
- (3) 光 : 蛍光灯 (D65)、約 1000lx・約 50 日 (総照度 120 万 lx・hr)、成り行き温・湿度、開放 (シャーレ、上部をラップで軽く覆う)
- (4) 通常 : 成り行き温・湿度、3 ヶ月、室内散乱光・開放 (シャーレ、上部をラップで軽く覆う)

〈PTP 包装品〉

- (5) 光 : 蛍光灯 (D65)、約 1000lx・約 50 日 (総照度 120 万 lx・hr)、成り行き温・湿度、PTP 包装

● 試験項目

性状、純度試験 (類縁物質)、溶出性、定量法、硬度*

※本剤には硬度の規格が設定されていないため、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報 改訂 6 版 (医薬ジャーナル社)」の評価基準 (下表) に従い、硬度を評価した。

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 2.0kg 重以上の場合
変化あり (規格外)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合

2.0kg 重 = 19.6N

● 結果

(1) 無包装状態の温度に対する安定性

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠			
純度試験 (類縁物質含量※:%)	類縁物質 A (RRT 0.26) : 0.2%以下	n.d.	0.014	0.027	0.029
	類縁物質 B (RRT 0.47) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 D (RRT 0.59) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 C (RRT 0.67) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 E (RRT 1.06) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 F (RRT 1.20) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.50 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	0.024	0.031
	RRT 0.95 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.04 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.75 : 0.2%以下	0.038	0.042	0.041	0.039
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.038	0.056	0.092	0.099
溶出性 (溶出率: %)	60 分間の溶出率が 75%以上	90.3~91.9	88.9~90.7	87.9~89.7	87.9~90.3
定量法 (含量: %)	95.0~105.0%	99.67~ 100.36	98.50~ 101.14	99.92~ 101.05	100.35~ 100.51
硬度 (N)	参考値 (最小値~最大値)	113.5~135.0	78.5~102.5	96.5~131.0	94.0~127.5
	平均値 [変化率]	123.6 [0.0]	88.8 [-28.2]	120.3 [-2.7]	110.7[-10.4]

※ミルタザピンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。

RRT : 相対保持時間 n.d. : 定量限界未満

(2) 無包装状態の湿度に対する安定性

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠			
純度試験 (類縁物質含量※:%)	類縁物質 A (RRT 0.26) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	0.015	0.015
	類縁物質 B (RRT 0.47) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 D (RRT 0.59) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 C (RRT 0.67) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 E (RRT 1.06) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 F (RRT 1.20) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.50 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.95 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.04 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.75 : 0.2%以下	0.038	0.042	0.041	0.039
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.038	0.042	0.056	0.055
溶出性 (溶出率 : %)	60 分間の溶出率が 75%以上	90.3~91.9	89.3~91.7	86.7~89.0	87.3~89.2
定量法 (含量 : %)	95.0~105.0%	99.67~ 100.36	98.45~ 101.01	99.78~ 100.74	99.85~ 100.64
硬度 (N)	参考値 (最小値~最大値)	113.5~135.0	59.0~69.5	58.0~79.5	59.5~88.0
	平均値 [変化率]	123.6 [0.0]	64.1 [-48.1]	70.7 [-42.8]	75.5 [-38.9]

※ミルタザピンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。

RRT : 相対保持時間 n.d. : 定量限界未満

(3) 無包装状態の光に対する安定性 (温度：22.8～26.6℃、湿度：33～47%RH)

試験項目	規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠 (光照射面についてのみ退色)	
純度試験 (類縁物質含量※:%)	類縁物質 A (RRT 0.26) : 0.2%以下	n.d.	0.019	0.020
	類縁物質 B (RRT 0.47) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 D (RRT 0.59) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 C (RRT 0.67) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 E (RRT 1.06) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 F (RRT 1.20) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.50 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.95 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.04 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.75 : 0.2%以下	0.038	0.041	0.038
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.038	0.061	0.058
溶出性 (溶出率 : %)	60 分間の溶出率が 75%以上	90.3～91.9	88.2～89.9	87.8～90.1
定量法 (含量 : %)	95.0～105.0%	99.67～ 100.36	100.49～100.97	99.52～101.27
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	113.5～135.0	65.5～83.5	59.5～79.0
	平均値 [変化率]	123.6 [0.0]	77.4 [-37.3]	72.3 [-41.5]

※ミルタザピンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。

RRT : 相対保持時間 n.d. : 定量限界未満

(4) 無包装状態の通常環境下における安定性 (温度 : 18~28℃、湿度 : 33~97%RH、光 : 247~317lx)

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠			
純度試験 (類縁物質含量※:%)	類縁物質 A (RRT 0.26) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	0.021	0.019
	類縁物質 B (RRT 0.47) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 D (RRT 0.59) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 C (RRT 0.67) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 E (RRT 1.06) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 F (RRT 1.20) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.50 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	0.028
	RRT 0.95 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.04 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.75 : 0.2%以下	0.038	0.042	0.041	0.039
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.038	0.042	0.062	0.086
溶出性 (溶出率 : %)	60 分間の溶出率が 75%以上	90.3~91.9	89.3~89.8	88.5~89.9	87.6~90.3
定量法 (含量 : %)	95.0~105.0%	99.67~ 100.36	98.62~ 100.69	100.49~ 100.66	99.78~ 101.10
硬度 (N)	参考値 (最小値~最大値)	113.5~135.0	67.5~96.5	71.0~89.0	69.0~87.0
	平均値 [変化率]	123.6 [0.0]	82.2 [-33.5]	81.7 [-33.9]	79.8 [-35.4]

※ミルタザピンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値~最大値を表す。

RRT : 相対保持時間 n.d. : 定量限界未満

(5) PTP 包装品の光に対する安定性 (温度：22.8～26.6℃、湿度：33～47%RH)

試験項目	規格	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	黄赤色のフィルムコーティング錠	黄赤色のフィルムコーティング錠		
純度試験 (類縁物質含量※：%)	類縁物質 A (RRT 0.26) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 B (RRT 0.47) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 D (RRT 0.59) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 C (RRT 0.67) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 E (RRT 1.06) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	類縁物質 F (RRT 1.20) : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.50 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 0.95 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.04 : 0.2%以下	n.d.	n.d.	n.d.
	RRT 1.75 : 0.2%以下	0.038	0.040	0.039
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.038	0.040	0.039
溶出性 (溶出率：%)	60 分間の溶出率が 75%以上	90.3～91.9	88.7～90.8	87.7～89.9
定量法 (含量：%)	95.0～105.0%	99.67～ 100.36	100.27～ 100.42	99.60～ 101.11
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	113.5～135.0	54.5～82.0	65.0～87.5
	平均値 [変化率]	123.6 [0.0]	68.1 [-44.9]	76.7 [-37.9]

※ミルタザピンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。

RRT：相対保持時間 n.d.：定量限界未満

● 結論

ミルタザピン錠 30mg「ケミファ」の無包装状態における安定性を確認するため試験を実施した結果、温度に対する安定性においては、問題となる変化は認められなかった。湿度に対する安定性においては、硬度低下（規格内）が認められた。光に対する安定性においては、硬度低下（規格内）及び光照射面についてのみ退色（規格内）が認められた。通常環境下においては、硬度低下（規格内）が認められた。

また、PTP 包装品の光に対する安定性を確認するため試験を実施した結果、硬度低下（規格内）が認められた。

日本ケミファ株式会社：無包装状態・PTP 包装品の安定性に関する資料（社内資料）

2018 年 10 月 29 日作成