

【ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5  $\mu$ g「ケミファ」】  
無包装状態における安定性に関する資料

日本ケミファ株式会社

● 目的

ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μg「ケミファ」の無包装状態での安定性を確認するため試験を実施した。

● 保存条件

- (1) 温度 : 40±2°C、3 ヶ月間、遮光・気密容器 (ガラス瓶)
- (2) 湿度① : 25±2°C、75±5%RH、1 ヶ月間、恒温恒湿槽 (遮光)・シャーレ開放
- (3) 湿度② : 25±2°C、60±5%RH、1 ヶ月間、恒温恒湿槽 (遮光)・シャーレ開放
- (4) 光 : 1000lx・50 日間 (総照度 120 万 lx・hr)、25±2°C、成り行き湿度

● 試験項目

性状、純度試験 (類縁物質)、崩壊性、定量法

● 結果

(1) 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                       | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤 | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤 |                 |                 |                 |
| 純度試験<br>(類縁物質含量※<br>: %) | RRT 約 0.76 : 2%以下   | ≦0.10               | ≦0.10           | ≦0.10           | ≦0.10           |
|                          | RRT 約 0.78 : 2%以下   | N.D.                | N.D.~<br>≦0.10  | N.D.~<br>≦0.10  | N.D.~<br>≦0.10  |
|                          | その他の最大 : 1.0%以下     | ≦0.10               | ≦0.10           | ≦0.10~<br>0.21  | 0.11~0.18       |
|                          | 類縁物質合計 : 4.0%以下     | ≦0.10               | ≦0.10           | ≦0.10~<br>0.37  | 0.12~0.34       |
| 崩壊性<br>(崩壊時間<br>分 : 秒)   | 20 分以内に崩壊する         | 12:28~<br>13:06     | 12:28~<br>12:36 | 12:07~<br>12:38 | 12:20~<br>12:56 |
| 定量法<br>(含量 : %)          | 90.0~110.0%         | 100.1~100.5         | 100.2~103.1     | 98.9~100.6      | 100.1~102.2     |

※標準溶液のナルフラフィンのピーク面積を 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. : 検出せず

## (2)湿度①に対する安定性

| 試験項目                                     | 規格                      | 開始時                               | 1日        | 3日        | 1週間        | 2週間        | 1ヵ月             |
|--|-------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------------|
| 性状 <sup>※1</sup>                         | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤     | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤 <sup>※3</sup> |           |           |            |            |                 |
|  | 長径約 9.7mm               | 9.66                              | 9.64      | 10.14     | 10.22      | 10.18      | 10.06           |
|  | 短径 (参考値 <sup>※2</sup> ) | 6.30                              | 6.57      | 6.59      | 6.70       | 6.77       | 6.80            |
| 純度試験<br>(類縁物質<br>含量 <sup>※4</sup><br>：%) | RRT 約 0.76<br>：2%以下     | ≦0.10                             | ≦0.10     | ≦0.10     | ≦0.10~0.11 | ≦0.10~0.15 | ≦0.10~0.13      |
|  | RRT 約 0.78<br>：2%以下     | N.D.                              | ≦0.10     | 0.16~0.32 | 0.22~0.44  | 0.27~0.62  | 0.24~0.57       |
|  | その他の最大<br>：1.0%以下       | ≦0.10                             | ≦0.10     | 2.60~5.22 | 3.23~7.76  | 2.47~7.83  | 2.99~9.75       |
|  | 類縁物質合計<br>：4.0%以下       | ≦0.10                             | ≦0.10     | 4.89~9.07 | 5.47~13.44 | 5.03~11.59 | 4.63~10.47      |
| 崩壊性<br>(崩壊時間<br>分：秒)                     | 20分以内に<br>崩壊する          | 12:28~<br>13:06                   | —         | —         | —          | —          | 10:22~<br>10:59 |
| 定量法<br>(含量：%)                            | 90.0~110.0%             | 100.1~100.5                       | 96.7~98.1 | 72.1~76.1 | 65.7~70.7  | 59.8~66.8  | 62.2~68.2       |

※1：長径と短径の測定は一部の検体で実施した（参考データ）。

※2：短径は規格として設定されていない（添付文書上では約 6.4mm）。

※3：1週間時点以降でカプセルの膨張や変形等が認められた。

※4：標準溶液のナルフラフィンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。（長径、短径は平均値）

RRT：相対保持時間 N.D.：検出せず —：実施せず

## (3)湿度②に対する安定性

| 試験項目                                     | 規格                      | 開始時                               | 3日          | 1週間         | 2週間         | 1ヵ月         |
|--|-------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 性状 <sup>※1</sup>                         | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤     | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤 <sup>※3</sup> |             |             |             |             |
|  | 長径約 9.7mm               | 9.66                              | 9.69        | 9.64        | 9.71        | 9.70        |
|  | 短径 (参考値 <sup>※2</sup> ) | 6.30                              | 6.43        | 6.55        | 6.56        | 6.57        |
| 純度試験<br>(類縁物質<br>含量 <sup>※4</sup><br>：%) | RRT 約 0.76<br>：2%以下     | ≦0.10                             | ≦0.10       | ≦0.10       | ≦0.10       | ≦0.10       |
|  | RRT 約 0.78<br>：2%以下     | N.D.                              | N.D.        | N.D.~≦0.10  | ≦0.10       | ≦0.10       |
|  | その他の最大<br>：1.0%以下       | ≦0.10                             | ≦0.10~0.36  | ≦0.10       | ≦0.10~0.32  | ≦0.10       |
|  | 類縁物質合計<br>：4.0%以下       | ≦0.10                             | ≦0.10~0.36  | ≦0.10       | ≦0.10~0.48  | ≦0.10       |
| 崩壊性<br>(崩壊時間<br>分：秒)                     | 20分以内に<br>崩壊する          | 12:28~13:06                       | 11:54~12:07 | 12:05~12:41 | 12:33~12:34 | 11:46~12:11 |
| 定量法<br>(含量：%)                            | 90.0~110.0%             | 100.1~100.5                       | 100.3~101.4 | 99.4~101.7  | 98.2~100.7  | 96.1~98.9   |

※1：長径と短径の測定は一部の検体で実施した（参考データ）。

※2：短径は規格として設定されていない（添付文書上では約 6.4mm）。

※3：1週間時点以降でカプセルの膨張が認められた。

※4：標準溶液のナルフラフィンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。（長径、短径は平均値）

RRT：相対保持時間 N.D.：検出せず

(4) 光に対する安定性

| 試験項目                                 | 規格                  | 開始時                               | 33.6 万 lx・hr<br>(2 週間) | 60 万 lx・hr<br>(25 日) | 120 万 lx・hr<br>(50 日) |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| 性状                                   | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤 | 淡黄白色不透明の楕円球状の軟カプセル剤 <sup>※1</sup> |                        |                      |                       |
| 純度試験<br>(類縁物質含量 <sup>※2</sup><br>：%) | RRT 約 0.76 : 2%以下   | ≤0.10                             | —                      | ≤0.10                | ≤0.10                 |
|                                      | RRT 約 0.78 : 2%以下   | N.D.                              | —                      | N.D.                 | N.D.                  |
|                                      | その他の最大 : 1.0%以下     | ≤0.10                             | —                      | ≤0.10                | ≤0.10                 |
|                                      | 類縁物質合計 : 4.0%以下     | ≤0.10                             | —                      | 0.26                 | 0.44                  |
| 崩壊性<br>(崩壊時間<br>分 : 秒)               | 20 分以内に崩壊する         | 12:38                             | —                      | 12:25                | 12.07                 |
| 定量法<br>(含量 : %)                      | 90.0~110.0%         | 100.3                             | —                      | 102.3                | 100.4                 |

※1 : 光照射側の色調が、60 万 lx・hr 時点でごくわずかに黄味がかっているのが認められ、120 万 lx・hr 時点では黄味がかっているのが認められた。

※2 : 標準溶液のナルフラフィンのピーク面積を 100%として算出。

表中の数値は、1 回の測定値を示す。

RRT : 相対保持時間    N.D. : 検出せず    — : 実施せず

● 結論

ナルフラフィン塩酸塩カプセル 2.5 μg 「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ついては、問題となる変化は認められなかった。湿度①に対する安定性については、3 日時点で類縁物質の増加（規格外）及び含量の低下（規格外）が認められ、1 週間時点でカプセルの膨張（長径 +0.56mm、短径 +0.40mm）や変形が認められた。湿度②に対する安定性については、含量の低下（規格内）が認められ、1 週間時点でカプセルの膨張（長径 -0.02mm、短径 +0.25mm）が認められた。光に対する安定性については、60 万 lx・hr 時点以降で着色が認められたが規格内であった。

日本薬品工業株式会社：無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）

2018 年 6 月作成