

【エスゾピクロン錠 1mg 「ケミファ」】

安定性に関する資料

＜加速試験＞

＜長期保存試験＞

日本ケミファ株式会社

● 目的

エスゾピクロン錠 1mg「ケミファ」の市場流通下における安定性を確認するため、加速試験及び長期保存試験を実施した。

1. 加速試験

● 保存条件

温度：40±2℃

湿度：75±5%RH

包装形態：①PTP包装（アルミピロー）

②バラ包装（ポリエチレン瓶）

保存期間：6ヵ月間

● 試験項目

性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法、確認試験（キラル液体クロマトグラフィー）*、純度試験（鏡像異性体）*、質量試験*

*規格及び試験方法以外の試験項目

● 結果

① PTP 包装

| 試験項目 | 規格 | 開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
|------------------------------|--|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 白色のフィルムコーティング錠 | | | |
| 確認試験 (紫外可視吸収スペクトル： nm) | 波長 215～219nm 及び 301～305nm に 吸収の極大を示す | 適合 | | | |
| 純度試験 (類縁物質含有量 ※：%) | 類縁物質 A ： 0.50%以下 | N.D. | 0.02 | 0.01～0.02 | 0.02 |
| | 類縁物質 B ： 0.50%以下 | 0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.03 |
| | 類縁物質 C ： 0.50%以下 | N.D. | | | |
| | ACP ： 0.50%以下 | N.D.～0.01 | 0.02 | 0.03 | 0.04～0.05 |
| | その他最大類縁物質 ： 0.50%以下 | 0.04～0.05 | 0.04～0.06 | 0.04～0.05 | 0.05～0.07 |
| | 類縁物質の合計 ： 2.0%以下 | 0.10～0.14 | 0.17～0.18 | 0.17～0.21 | 0.23～0.25 |
| 製剤均一性 (判定値：%) | 判定値が 15.0%以下 | 2.66～5.11 | — | — | 2.78～6.91 |
| 溶出性 (溶出率：%) | 30 分間の溶出率が 80%以上 | 89.7～100.7 | — | — | 89.9～101.2 |
| 定量法 (含量：%) | 95.0～105.0% | 98.92～101.06 | 98.11～102.02 | 99.63～101.55 | 99.21～100.66 |
| 確認試験 (キラル液体クロマトグラフィー) | 参考値 | 試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しかった | | | |
| 純度試験※ (鏡像異性体：%) | 参考値 | N.D. | | | |
| 質量試験 (mg) | 参考値 | 104.4～104.8 | 104.3～104.8 | 104.4～104.8 | 104.5～105.0 |

※標準溶液のエスゾピクロンのピーク面積を 1%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。 N.D.：検出しなかった —：実施せず

ACP：2-Amino-5-chloropyridine

② バラ包装

| 試験項目 | 規格 | 開始時 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
|------------------------------|--|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 白色のフィルムコーティング錠 | | | |
| 確認試験 (紫外可視吸収スペクトル： nm) | 波長 215～219nm 及び 301～305nm に 吸収の極大を示す | 適合 | | | |
| 純度試験 (類縁物質含有量 ※：%) | 類縁物質 A ： 0.50%以下 | N.D. | N.D.～0.01 | N.D.～0.02 | 0.02 |
| | 類縁物質 B ： 0.50%以下 | 0.01 | 0.01～0.02 | 0.02 | 0.04 |
| | 類縁物質 C ： 0.50%以下 | N.D. | | | |
| | ACP ： 0.50%以下 | N.D.～0.01 | 0.01～0.02 | 0.03～0.04 | 0.06～0.08 |
| | その他最大類縁物質 ： 0.50%以下 | 0.04～0.05 | 0.04～0.06 | 0.04～0.05 | 0.06～0.09 |
| | 類縁物質の合計 ： 2.0%以下 | 0.10～0.14 | 0.13～0.16 | 0.19～0.22 | 0.27～0.31 |
| 製剤均一性 (判定値：%) | 判定値が 15.0%以下 | 2.66～5.11 | — | — | 1.87～5.90 |
| 溶出性 (溶出率：%) | 30 分間の溶出率が 80%以上 | 89.7～100.7 | — | — | 91.6～101.4 |
| 定量法 (含量：%) | 95.0～105.0% | 98.92～101.06 | 99.27～101.45 | 99.63～101.43 | 99.14～101.88 |
| 確認試験 (キラル液体クロマト グラフィー) | 参考値 | 試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は 等しかった | | | |
| 純度試験※ (鏡像異性体：%) | 参考値 | N.D. | | | |
| 質量試験 (mg) | 参考値 | 104.4～104.8 | 104.6～105.0 | 104.6～105.3 | 105.1～105.4 |

※標準溶液のエスゾピクロンのピーク面積を 1%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。 N.D.：検出しなかった —：実施せず

ACP：2-Amino-5-chloropyridine

2. 長期保存試験

● 保存条件

温 度：25±2℃

湿 度：60±5%RH

包装形態：①PTP包装（アルミピロー）

②バラ包装（ポリエチレン瓶）

保存期間：36 ヶ月間

● 試験項目

性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法、確認試験（キラル液体クロマトグラフィー）*、純度試験（鏡像異性体）*、質量試験*

*規格及び試験方法以外の試験項目

なお、同一性調査の照会により試験途中で溶出性の「規格及び試験方法」が変更となった。そのため、「溶出性」について、「溶出性①」として変更前の規格及び試験方法に従い試験した結果を、「溶出性②」として変更後の規格及び試験方法に従い試験した結果を示した。

● 結果

① PTP 包装 (アルミピロー)

| 試験項目 | 規格 | 開始時 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | 12 ヶ月 | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | 30 ヶ月 | 36 ヶ月 |
|----------------------------|--|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 性状 | 白色のフィルム コーティング錠 | 白色のフィルムコーティング錠 | | | | | | | | |
| 確認試験 (紫外可視 吸収スペクトル: nm) | 波長 215~219nm 及び 301~305nm に 吸収の極大を示す | 適合 | | | | | | | | |
| 純度試験 (類縁物質含有量*: %) | 類縁物質 A : 0.50%以下 | N.D. | 0.01 | N.D.~0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.02~0.03 | 0.02 |
| | 類縁物質 B : 0.50%以下 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01~0.02 | 0.01~0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | 類縁物質 C : 0.50%以下 | N.D. | | | | | | | | |
| | ACP : 0.50%以下 | N.D.~0.01 | 0.01 | 0.01~0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02~0.03 | 0.03~0.04 | 0.03~0.04 | 0.03~0.04 |
| | その他最大類縁物質 : 0.50%以下 | 0.04~0.05 | 0.04 | 0.03~0.05 | 0.04~0.05 | 0.04~0.05 | 0.04~0.06 | 0.04~0.06 | 0.05~0.06 | 0.06 |
| | 類縁物質の合計: 2.0%以下 | 0.10~0.14 | 0.14~0.16 | 0.15~0.17 | 0.14~0.16 | 0.16~0.18 | 0.18~0.20 | 0.18~0.20 | 0.17~0.20 | 0.19~0.22 |
| 製剤均一性 (判定値: %) | 判定値が 15.0%以下 | 2.66~5.11 | — | — | — | — | — | — | — | 3.91~5.66 |
| 溶出性① (溶出率: %) | 15 分間の溶出率が 85%以上 | 89.6~ 101.0 | 92.6~ 104.5 | 92.7~ 103.0 | 91.4~ 103.0 | 92.0~ 102.6 | 92.1~ 101.6 | — | — | — |
| 溶出性② (溶出率: %) | 30 分間の溶出率が 80%以上 | 89.7~100.7 | — | — | — | — | 93.5~103.3 | 89.0~101.3 | 92.5~102.2 | 92.0~103.8 |
| 定量法 (含量: %) | 95.0~105.0% | 98.92~ 101.06 | 98.17~ 100.83 | 99.74~ 101.65 | 99.22~ 102.05 | 97.90~ 102.39 | 98.87~ 102.18 | 99.43~ 101.29 | 98.96~ 102.05 | 98.42~ 103.26 |
| 確認試験 (キラル液体クロ マトグラフィー) | 参考値 | 試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しかった | | | | | | | | |
| 純度試験* (鏡像異性 体: %) | 参考値 | N.D. | | | | | | | | |
| 質量試験 (mg) | 参考値 | 104.4~ 104.8 | 104.3~ 105.0 | 104.5~ 105.1 | 104.5~ 104.8 | 104.4~ 104.9 | 104.4~ 104.8 | 104.4~ 104.9 | 104.6~ 105.0 | 104.6~ 105.1 |

※標準溶液のエスゾピクロンのピーク面積を1%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。 N.D. : 検出しなかった — : 実施せず

ACP : 2-Amino-5-chloropyridine

② バラ包装 (ポリエチレン瓶)

| 試験項目 | 規格 | 開始時 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | 12 ヶ月 | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | 30 ヶ月 | 36 ヶ月 |
|----------------------------|--|-------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 性状 | 白色のフィルム コーティング錠 | 白色のフィルムコーティング錠 | | | | | | | | |
| 確認試験 (紫外可視 吸収スペクトル: nm) | 波長 215~219nm 及び 301~305nm に 吸収の極大を示す | 適合 | | | | | | | | |
| 純度試験 (類縁物質含有量 ※: %) | 類縁物質 A : 0.50%以下 | N.D. | N.D.~0.01 | 0.01~0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.01~0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | 類縁物質 B : 0.50%以下 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01~0.02 | 0.01~0.02 | 0.02~0.03 | 0.02~0.03 | 0.03 | 0.03 |
| | 類縁物質 C : 0.50%以下 | N.D. | | | | | | | | |
| | ACP : 0.50%以下 | N.D.~0.01 | 0.01~0.02 | 0.01~0.02 | 0.02~0.03 | 0.02~0.03 | 0.03~0.04 | 0.04~0.05 | 0.05~0.06 | 0.05~0.06 |
| | その他最大類縁物質 : 0.50%以下 | 0.04~0.05 | 0.03~0.05 | 0.04~0.05 | 0.04~0.05 | 0.04~0.05 | 0.05~0.06 | 0.05~0.06 | 0.05~0.07 | 0.07~0.08 |
| | 類縁物質の合計: 2.0%以下 | 0.10~0.14 | 0.13~0.17 | 0.14~0.16 | 0.15~0.17 | 0.16~0.18 | 0.19~0.20 | 0.18~0.21 | 0.19~0.23 | 0.24~0.26 |
| 製剤均一性 (判定値: %) | 判定値が 15.0%以下 | 2.66~5.11 | — | — | — | — | — | — | — | 3.79~6.18 |
| 溶出性① (溶出率: %) | 15 分間の溶出率が 85%以上 | 89.6~ 101.0 | 91.2~ 102.2 | 90.7~ 102.5 | 91.3~ 101.2 | 92.3~ 102.9 | 93.1~ 105.2 | — | — | — |
| 溶出性② (溶出率: %) | 30 分間の溶出率が 80%以上 | 89.7~100.7 | — | — | — | — | 92.5~103.6 | 92.8~101.2 | 88.6~100.4 | 90.9~104.0 |
| 定量法 (含量: %) | 95.0~105.0% | 98.92~ 101.06 | 100.37~ 101.55 | 99.93~ 101.53 | 98.58~ 100.81 | 98.35~ 102.31 | 98.26~ 102.10 | 98.36~ 101.25 | 99.33~101.83 | 99.01~102.42 |
| 確認試験 (キラル液体 クロマトグラフィー) | 参考値 | 試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しかった | | | | | | | | |
| 純度試験* (鏡像異性体: %) | 参考値 | N.D. | | | | | | | | |
| 質量試験 (mg) | 参考値 | 104.4~ 104.8 | 104.4~ 104.9 | 104.3~ 104.9 | 104.5~ 104.9 | 104.7~ 105.1 | 104.8~ 105.2 | 104.9~ 105.4 | 105.1~ 105.8 | 105.1~ 105.5 |

※標準溶液のエスゾピクロンのピーク面積を 1%として算出。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。 N.D. : 検出しなかった — : 実施せず

ACP : 2-Amino-5-chloropyridine

● 結論

PTP 包装：PTP 包装 [PTP シートをピロー包装したもの] を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、3 年) の結果、エスゾピクロン錠 1mg 「ケミファ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

バラ包装：バラ包装 [ポリエチレン瓶] を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、3 年) の結果、エスゾピクロン錠 1mg 「ケミファ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

日本ケミファ株式会社：安定性に関する資料 (社内資料)

2022 年 6 月作成