

【ミルタザピン錠 15mg 「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 15mg 「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℃、3 ヶ月、遮光・気密容器 (ガラス瓶)
- (2) 湿度 : 30±2℃、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	黄色のフィルムコーティング錠	黄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.	0.015	0.028	0.028
	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	0.030
	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	0.039	0.041	0.041	0.039
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.039	0.056	0.093	0.098
溶出性 (溶出率: %)	45 分間の溶出率が 75%以上	91.4~92.4	91.9~94.6	91.2~92.7	91.4~93.7
定量法 (含量: %)	95.0~105.0%	100.05~ 100.20	98.39~ 101.07	100.05~ 100.77	100.17~ 100.62
硬度 (N)	参考値 (最小値~最大値)	100.0~126.5	81.5~109.0	99.0~127.5	96.5~132.0
	平均値 [変化率]	114.7 [0.0]	99.7 [-13.1]	116.1 [1.2]	117.3 [2.3]

※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	黄色のフィルムコーティング錠	黄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.	0.018	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.	0.019
	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	0.039	0.041	0.041	0.040
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.039	0.041	0.059	0.077
溶出性 (溶出率 : %)	45 分間の溶出率が 75%以上	91.4~92.4	93.9~94.6	88.4~90.5	91.3~93.6
定量法 (含量 : %)	95.0~105.0%	100.05~ 100.20	98.33~ 101.28	99.68~ 101.18	100.02~ 100.96
硬度 (N)	参考値 (最小値~最大値)	100.0~126.5	52.5~59.5	60.0~65.5	64.0~71.5
	平均値 [変化率]	114.7 [0.0]	56.5 [-50.7]	63.3 [-44.8]	67.4 [-41.2]

※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	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠	黄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.	0.031	0.027
	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.	0.019
	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	0.039	0.041	0.038
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.039	0.072	0.084
溶出性 (溶出率：%)	45 分間の溶出率が 75%以上	91.4～92.4	90.8～92.2	91.5～93.3
定量法 (含量：%)	95.0～105.0%	100.05～100.20	100.62～101.24	99.87～ 101.27
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	100.0～126.5	66.5～78.0	59.5～83.5
	平均値 [変化率]	114.7 [0.0]	73.6 [-35.8]	70.1 [-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

(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	黄色のフィルムコーティング錠	黄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.	0.021	0.038	0.030
	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.	0.014
	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.	0.019	0.041
	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	0.039	0.041	0.041	0.040
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.039	0.062	0.098	0.125
溶出性 (溶出率：%)	45 分間の溶出率が 75%以上	91.4～92.4	91.5～93.5	90.4～92.8	90.4～92.6
定量法 (含量：%)	95.0～105.0%	100.05～ 100.20	98.52～ 101.32	100.46～ 100.91	100.65～ 100.70
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	100.0～126.5	72.0～86.0	62.0～85.0	73.5～81.0
	平均値 [変化率]	114.7 [0.0]	81.3 [-29.1]	75.4 [-34.3]	77.2 [-32.7]

※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	黄色のフィルムコーティング錠	黄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.	0.013	0.013
	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	0.039	0.039	0.038
	類縁物質合計 : 1.0%以下	0.039	0.053	0.052
溶出性 (溶出率：%)	45 分間の溶出率が 75%以上	91.4～92.4	88.9～91.5	91.6～92.6
定量法 (含量：%)	95.0～105.0%	100.05～ 100.20	100.21～ 100.44	99.85～ 101.23
硬度 (N)	参考値 (最小値～最大値)	100.0～126.5	61.0～77.5	72.5～84.0
	平均値 [変化率]	114.7 [0.0]	72.3 [-37.0]	77.2 [-32.7]

※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 15mg「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