

【リバスチグミンテープ4.5mg・9mg・13.5mg・18mg「YP」】

安定性に関する資料

＜加速試験＞

＜長期保存試験＞

● 目的

リバスチグミンテープ4.5mg・9mg・13.5mg・18mg「YP」の市場流通下での安定性を確認するため、加速試験、長期保存試験を実施した。

なお、本製剤の加速試験及び長期保存試験では、ブラケットティング法^{*}を適用しており、9mg・13.5mgの加速試験における2及び4ヵ月と、長期保存試験における3、6、9、12及び30ヵ月の測定を省略した。

※ブラケットティング法

全数試験において設定する全測定時点において、含量や容器サイズ等の試験要因の両極端のものを検体とする安定性試験の手法である。この手法は、中間的な水準にある検体の安定性は、両極端の検体の安定性により示されるとの仮定に基づいている。一連の異なる含量の製剤が試験される場合、製剤の成分が同一であるか類似しているならば、ブラケットティング法が適用できる。

(医薬審発第0603001号 安定性試験ガイドラインの改定について 用語集)

1. 加速試験

● 保存条件

温度：40±1℃

湿度：75±5%RH

保存形態：遮光した気密容器〔複合フィルム（外側：ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレンテレフタレート：内側）の袋に1枚を入れ、ヒートシールしたもの〕

保存期間：6ヵ月

● 試験項目

性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性）、粘着性、放出性、定量法

● 結果

【リバスチグミンテープ4.5mg「YP」】

測定項目	開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	
性状	適合	適合	適合	適合	
確認試験	適合	—	適合	適合	
純度試験 (類縁物質 [*])	0.33~0.40	0.51~0.73	0.92~1.03	1.07~1.36	
製剤均一性 (含量均一性：%)	1.06~3.20	—	1.87~4.99	3.95~7.92	
粘着性 (最大荷重：N/cm ²)	26.50~32.05	28.65~30.75	27.10~28.60	23.30~29.60	
放出性 (放出率：%)	0.5h	28.0~31.4	27.5~30.0	26.7~29.3	27.7~30.8
	1.5h	48.8~53.4	47.8~50.4	46.5~51.1	47.3~51.8
	5h	79.6~83.3	78.2~81.2	74.9~81.4	77.6~81.5
定量法 (含量：%)	96.17~102.34	96.31~99.22	93.78~98.43	93.81~98.72	

^{*}標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。
表中の数値は、最小値～最大値を表す。

【リバスチグミンテープ9mg「YP」】

測定項目		開始時	6 ヶ月
性状		適合	適合
確認試験		適合	適合
純度試験 (類縁物質*)		0.35~0.44	1.10~1.27
製剤均一性 (含量均一性：%)		0.73~3.17	2.49~4.62
粘着性 (最大荷重：N/cm ²)		26.05~29.70	26.80~28.10
放出性 (放出率：%)	0.5h	30.3~32.7	28.6~31.4
	1.5h	50.7~55.0	48.4~52.4
	5h	83.6~86.3	77.6~82.4
定量法 (含量：%)		97.68~103.22	95.32~98.41

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。
表中の数値は、最小値～最大値を表す。

【リバスチグミンテープ13.5mg「YP」】

測定項目		開始時	6 ヶ月
性状		適合	適合
確認試験		適合	適合
純度試験 (類縁物質*)		0.32~0.41	1.07~1.27
製剤均一性 (含量均一性：%)		0.58~3.74	1.28~3.83
粘着性 (最大荷重：N/cm ²)		26.00~29.30	26.55~27.80
放出性 (放出率：%)	0.5h	28.7~30.9	29.3~30.8
	1.5h	49.8~52.4	49.3~51.4
	5h	77.8~82.8	78.7~81.9
定量法 (含量：%)		98.21~100.70	94.92~99.03

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。
表中の数値は、最小値～最大値を表す。

【リバスチグミンテープ18mg「YP」】

測定項目	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月	
性状	適合	適合	適合	適合	
確認試験	適合	—	適合	適合	
純度試験 (類縁物質*)	0.35~0.46	0.48~0.61	0.81~0.97	1.06~1.24	
製剤均一性 (含量均一性：%)	0.82~3.43	—	2.74~3.91	2.02~3.47	
粘着性 (最大荷重：N/cm ²)	26.10~28.90	29.00~31.40	26.55~28.40	27.45~28.85	
放出性 (放出率：%)	0.5h	29.8~32.7	29.7~30.8	28.7~31.1	29.0~31.4
	1.5h	51.9~54.3	50.8~52.2	49.4~52.5	49.2~50.8
	5h	81.5~85.7	80.5~83.9	80.3~83.4	78.4~79.7
定量法 (含量：%)	98.97~101.89	97.43~99.70	94.88~99.23	95.89~99.16	

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。
表中の数値は、最小値～最大値を表す。

2. 長期保存試験

● 保存条件

温度：25±2℃

湿度：60±5%RH

保存形態：遮光した気密容器 [複合フィルム (外側：ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート：内側) の袋に1枚を入れ、ヒートシールしたもの]

保存期間：30ヵ月

● 試験項目

性状、確認試験、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性 (含量均一性)、粘着性、放出性、定量法

● 結果

【リバスチグミンテープ4.5mg「YP」】

測定項目	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月		
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合		
確認試験	適合	—	—	—	—	適合	適合	—		
純度試験 (類縁物質*)	0.33～ 0.40	0.40～ 0.48	0.43～ 0.56	0.47～ 0.70	0.53～ 0.81	0.68～ 1.02	0.68～ 0.97	0.88～ 1.18		
製剤均一性 (含量均一性：%)	1.06～ 3.20	—	—	—	—	0.90～ 4.09	0.84～ 4.70	—		
粘着性(最大荷重:N/cm ²)	26.50～ 32.05	24.95～ 27.05	25.60～ 28.20	25.90～ 29.65	29.00～ 32.05	23.60～ 28.75	22.55～ 28.50	24.75～ 29.90		
放出性 (放出率：%)	0.5h	28.0～ 31.4	27.1～ 30.6	28.5～ 30.3	29.6～ 31.3	26.4～ 28.7	28.9～ 31.0	28.0～ 31.2	28.2～ 30.2	
		1.5h	48.8～ 53.4	47.6～ 52.4	49.3～ 51.5	50.5～ 52.4	46.9～ 50.0	48.9～ 51.9	48.1～ 51.8	48.6～ 50.7
			5h	79.6～ 83.3	78.3～ 84.1	78.8～ 81.1	81.4～ 83.9	76.7～ 80.8	77.8～ 81.9	77.3～ 82.3
定量法 (含量：%)	96.17～ 102.34	97.93～ 100.47	95.37～ 101.06	97.86～ 99.83	97.89～ 101.11	95.99～ 99.55	95.84～ 101.05	94.28～ 99.84		

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。

【リバスチグミンテープ9mg「YP」】

測定項目	開始時	18ヵ月	24ヵ月		
性状	適合	適合	適合		
確認試験	適合	適合	適合		
純度試験 (類縁物質*)	0.35～0.44	0.70～1.05	0.75～1.06		
製剤均一性 (含量均一性：%)	0.73～3.17	0.95～2.83	1.13～3.06		
粘着性(最大荷重:N/cm ²)	26.05～29.70	25.65～33.60	24.20～29.85		
放出性 (放出率：%)	0.5h	30.3～32.7	27.9～29.9	28.7～30.8	
		1.5h	50.7～55.0	46.9～50.7	48.8～52.0
			5h	83.6～86.3	76.7～80.2
定量法 (含量：%)	97.68～103.22	96.96～98.67	97.63～100.04		

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。

表中の数値は、最小値～最大値を表す。

【リバスチグミンテープ13.5mg「YP」】

測定項目	開始時	18 ヲ月	24 ヲ月	
性状	適合	適合	適合	
確認試験	適合	適合	適合	
純度試験 (類縁物質*)	0.32~0.41	0.57~0.85	0.73~0.99	
製剤均一性 (含量均一性：%)	0.58~3.74	0.98~4.10	0.92~4.30	
粘着性(最大荷重：N/cm ²)	26.00~29.30	26.00~29.45	26.90~30.45	
放出性 (放出率：%)	0.5h	28.7~30.9	28.7~30.4	30.5~32.6
	1.5h	49.8~52.4	48.7~50.6	49.7~53.0
	5h	77.8~82.8	78.1~80.5	79.0~83.6
定量法 (含量：%)	98.21~100.70	96.55~101.05	97.36~102.60	

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。
表中の数値は、最小値~最大値を表す。

【リバスチグミンテープ18mg「YP」】

測定項目	開始時	3 ヲ月	6 ヲ月	9 ヲ月	12 ヲ月	18 ヲ月	24 ヲ月	30 ヲ月		
性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合		
確認試験	適合	—	—	—	—	適合	適合	—		
純度試験 (類縁物質*)	0.35~ 0.46	0.40~ 0.52	0.45~ 0.56	0.49~ 0.57	0.52~ 0.65	0.58~ 0.80	0.73~ 0.88	0.86~ 1.14		
製剤均一性(含量均一性：%)	0.82~ 3.43	—	—	—	—	0.89~ 3.96	0.77~ 4.56	—		
粘着性 (最大荷重：N/cm ²)	26.10~ 28.90	24.35~ 26.85	26.15~ 29.10	26.60~ 29.25	28.60~ 31.30	25.10~ 29.45	25.35~ 30.45	27.25~ 30.35		
放出性 (放出率：%)	0.5h	29.8~ 32.7	29.5~ 31.0	28.6~ 30.7	30.0~ 31.0	29.9~ 31.7	29.1~ 31.1	30.2~ 33.2	28.6~ 31.5	
		1.5h	51.9~ 54.3	51.5~ 52.7	49.2~ 51.8	51.0~ 52.6	50.6~ 53.0	49.1~ 51.5	49.0~ 53.6	48.6~ 52.6
			5h	81.5~ 85.7	82.5~ 85.4	78.5~ 82.7	80.9~ 83.4	79.7~ 84.6	79.5~ 81.9	80.8~ 85.1
定量法 (含量：%)	98.97~ 101.89	98.21~ 100.47		95.23~ 100.63	97.93~ 100.98	98.14~ 101.17	98.70~ 102.18	96.84~ 102.38	98.59~ 100.22	

*標準溶液のリバスチグミンのピーク面積に対する類縁物質ピークの合計面積の割合を示す。
表中の数値は、最小値~最大値を表す。

● 結論

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)及び長期保存試験(25℃、相対湿度60%、30ヵ月)の結果、リバスチグミンテープ4.5mg・9mg・13.5mg・18mg「YP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。