

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」の 安定性試験に関する資料

株式会社ケミックス

1. 加速試験

<試験目的>

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」と標準製剤の市場流通下における安定性を確認するため、加速試験を実施した。

<試験条件>

温度：40℃±2℃

湿度：75±5% RH

保存期間：6 ヶ月

保存形態：PTP 包装+紙箱

<試験項目>

性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出試験、製剤均一性試験、定量試験

<結果>

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質：0.5%以下	0.005～0.09	0.01～0.1	0.001～0.08	0.04～0.18	0.17～0.21
	総類縁物質：2.0%以下	0.005～0.1	0.01～0.2	0.001～0.18	0.1～0.3	0.6～0.8
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率が 85%以上	96.1～98.9	97.4～101.4	97.4～99.8	95.4～98.0	94.2～101.3
製剤均一性試験 （判定値：%）	判定値：15.0%以下	1.3～3.0	—	—	—	1.5～4.8
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	97.1～101.2	98.2～100.3	98.0～100.2	97.1～99.3	96.6～98.7

各ロット n=3

—：測定せず

<結論>

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であった。

2017 年 5 月作成

2. 長期保存試験

<試験目的>

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」と標準製剤の市場流通下における安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。

<試験条件>

温度：25±2℃

湿度：65±5% RH

保存期間：36 ヶ月

保存形態：PTP 包装+紙箱

<試験項目>

性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出試験、製剤均一性試験、定量試験

<結果>

項目及び規格		開始時	12 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験		適合	適合	適合	適合
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質：0.5%以下	0.005～0.09	0.03～0.05	0.03～0.06	0.04～0.07
	総類縁物質：2.0%以下	0.005～0.10	0.07～0.10	0.07～0.10	0.2～0.3
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率が 85%以上	96.1～98.9	98.9～102.2	97.0～99.6	95.7～97.2
製剤均一性試験 （判定値：%）	判定値：15.0%以下	1.3～3.0	1.2～3.6	1.9～4.2	2.1～5.3
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	97.1～101.2	98.1～98.8	97.5～99.8	95.9～98.6

各ロット n=3

<結論>

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 65%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、エンテカビル錠 0.5mg「CMX」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。

2018 年 3 月作成

3. 苛酷試験

<試験目的>

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」の苛酷環境下における安定性を確認するため、苛酷試験を実施した。

<試験条件>

- ①温度：50℃±2℃、PTP 包装、13 週
- ②温湿度：40℃±2℃、75±5% RH、開放、13 週
- ③湿度：25℃±2℃ 60±5% RH、開放、52 週
- ④光：総照度 136、272 万 Lx・hrs（17 万 Lx/hr、8 時間・16 時間）、20℃±2℃、開放

<試験項目>

性状、水分、純度試験（類縁物質）、溶出試験、硬度、定量試験

<結果>

①温度

項目及び規格		開始時	4 週後	9 週後	13 週後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合
水分（%）		2.35	1.88	1.38	3.43
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率 が 85%以上	97.3～ 99.1	99.0～ 101.6	96.5～ 100.8	95.4～ 97.9
硬度（kp）		8.1	9.3	9.8	9.2
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質：0.5%以下	0.01	0.3	0.05	0.09
	総類縁物質：2.0%以下	0.04	0.5	0.11	0.2
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	99.4	98.4	98.3	98.6

②温湿度

項目及び規格		開始時	4 週後	9 週後	13 週後
性状（白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠）		適合	適合	適合	適合
水分（%）		2.35	4.00	4.00	3.50
溶出試験 （溶出率：%）	30 分間の溶出率 が 85%以上	97.3～ 99.1	95.9～ 101.8	97.2～ 98.3	95.4～ 97.3
硬度（kp）		8.1	5.5	5.8	8.6
純度試験 （類縁物質含量：%）	個々の類縁物質：0.5%以下	0.01	0.06	0.04	0.06
	総類縁物質：2.0%以下	0.04	0.2	0.15	0.3
定量試験 （含量：%）	95.0～105.0%	99.4	98.0	97.2	98.2

③湿度

項目及び規格		開始時	4 週後	9 週後	13 週後	26 週後	39 週後	52 週後
性状 (白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠)		適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分 (%)		2.35	3.17	2.84	3.63	2.97	3.38	2.85
溶出試験 (溶出率：%)	30 分間の溶出率 が 85%以上	97.3～ 99.1	96.7～ 102.4	98.4～ 100.8	94.5～ 98.6	96.3～ 98.7	92.8～ 97.8	96.0～ 99.6
硬度 (kp)		8.1	6.3	5.9	6.2	5.8	6.2	5.7
純度試験 (類縁物質 含量：%)	個々の類縁物質： 0.5%以下	0.01	0.1	0.04	0.03	0.04	0.04	0.04
	総類縁物質： 2.0%以下	0.04	0.2	0.19	0.06	0.1	0.09	0.1
定量試験 (含量：%)	95.0～105.0%	99.4	97.9	97.1	100.0	99.4	98.3	96.7

④光

項目及び規格		開始時	136 万 Lx・hrs	272 万 Lx・hrs
性状 (白色～微黄白色の三角形のフィルムコート錠)		適合	適合	適合
水分 (%)		2.35	2.33	2.80
溶出試験 (溶出率：%)	30 分間の溶出率 が 85%以上	97.3～99.1	96.4～98.5	97.2～100.7
硬度 (kp)		8.1	8.2	8.4
純度試験 (類縁物質 含量：%)	個々の類縁物質： 0.5%以下	0.01	0.05	0.03
	総類縁物質： 2.0%以下	0.04	0.1	0.09
定量試験 (含量：%)	95.0～105.0%	99.4	100.5	100.4

保存条件：蛍光ランプ+紫外ランプ、8 時間=1.36×10⁶Lx・hr+275.6W・h/m²、16 時間=2.72×10⁶Lx・hr+551.2W・h/m² (ICH ガイドライン Q1B に定められた基準値の 2 倍量、通常散光下 600Lx とすると、曝光量 8 時間は 2000 時間、16 時間は 4000 時間にそれぞれ相当)。

※本剤は硬度の規格が設定されていないため、参考として「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)」の評価基準に従い評価した。

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 (kp) 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 (kp) 未満の場合

<結論>

エンテカビル錠 0.5mg「CMX」の苛酷環境下における安定性試験を実施した結果は下記のとおりである。

温度に対する安定性（PTP 包装）では、性状、溶出性、定量及び水分・硬度に変化は認められなかった。

温湿度に対する安定性（開放）では、性状、溶出性、定量及び水分に変化は認められなかった。また、硬度の変化が認められたが規格内の範囲であった。

温度に対する安定性（開放）では、性状、溶出性、定量及び水分に変化は認められなかった。また、硬度の変化が認められたが規格内の範囲であった。

光に対する安定性（開放）では、性状、溶出性、定量及び水分・硬度に変化は認められなかった。

2017 年 5 月作成