

安定性試験

(加速試験・長期保存試験)

リバスチグミンテープ 4.5mg 「日医工」

加速試験 (40℃, 75%RH, 6 ヶ月) 及び長期保存試験 (25℃, 60%RH, 30 ヶ月) の結果より、リバスチグミンテープ 4.5mg 「日医工」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。

1. 加速試験

試験実施期間：2019/5/27～2020/2/14

● 保存包装：遮光した気密容器

[複合フィルム (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) の袋に 1 枚を入れ、ヒートシールしたもの]

保存条件：加速試験 (40℃±2℃, 75%RH±5%RH)

試験項目：性状, 確認試験, 純度試験, 製剤均一性, 粘着性, 放出性, 定量試験

試験時期：開始時, 2, 4, 6 ヶ月

ロット番号：E0891, E1391, E1691

(最小値～最大値)

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|--|-------------------------|---|---|---|--|
| | | 開始時 | 2 ヶ月 | 4 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 性状 n=3 (ベージュ色の支持体, 無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤) | E0891 E1391 E1691 | ベージュ色の支持体, 無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤 | ベージュ色の支持体, 無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤 | ベージュ色の支持体, 無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤 | ベージュ色の支持体, 無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤 |
| 確認試験 n=3 (TLC) | E0891 E1391 E1691 | 適合 | — | — | 適合 |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | E0891 E1391 E1691 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下> | E0891 E1391 E1691 | 1.73~2.48 1.22~1.32 1.10~1.78 | — | — | 4.73 ^{※3} 3.93 ^{※3} 3.76 ^{※3} |
| 粘着性 (N/cm ²) n=3 <20.0N/cm ² 以上> | E0891 E1391 E1691 | 26.90~31.40 30.10~31.45 31.20~32.75 | 27.45~34.45 28.10~31.00 28.45~31.10 | 24.30~25.65 24.60~27.20 25.65~27.30 | 26.35~27.55 28.80~30.55 29.20~29.85 |
| 含量 (%) ^{※2} n=3 <90.0~110.0%> | E0891 E1391 E1691 | 98.01~98.56 99.62~101.16 98.81~101.29 | 94.15~97.06 96.68~97.83 95.26~96.72 | 94.51~96.69 95.55~98.05 96.42~98.83 | 94.74~95.15 94.91~96.71 94.81~96.74 |
| (参考値) 放出性 (%) n=3 <①0.5 時間の放出率: 20~40%, ②1.5 時間の放出率: 40~60%, ③5 時間の放出率: 70%以上> | E0891 | ①28.9~30.5 ②47.7~50.6 ③78.1~81.7 | ①25.0~26.8 ②42.9~45.7 ③72.2~74.5 | ①25.4~27.1 ②43.1~45.5 ③70.6~73.4 | ①27.0~27.6 ②45.7~46.4 ③74.6~75.5 |
| | E1391 | ①29.0~30.2 ②47.3~49.9 ③77.7~80.8 | ①25.9~26.6 ②44.9~45.6 ③75.3~76.0 | ①26.2~26.7 ②44.2~44.7 ③71.9~72.7 | ①26.4~28.3 ②44.7~47.2 ③73.6~76.4 |
| | E1691 | ①27.5~28.8 ②47.5~49.3 ③78.8~80.6 | ①25.8~27.5 ②44.6~47.1 ③74.2~76.8 | ①25.9~27.5 ②43.8~46.1 ③70.3~74.5 | ①25.6~26.8 ②44.1~45.1 ③73.7~74.6 |

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の 3 倍より大きくない。(RRT0.97 の類縁物質 A 及び RRT1.16 の類縁物質 B のピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数 0.54 及び 0.33 を乗じる。)

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：n=1

—：未実施

2.長期保存試験

試験実施期間：2017/8/4～2020/9/14

●保存包装：遮光した気密容器

[複合フィルム（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）の袋に1枚を入れ、ヒートシールしたもの]

保存条件：長期保存試験（25℃±2℃，60%RH±5%RH）

試験項目：性状，確認試験，純度試験，製剤均一性，粘着性，放出性，定量試験

試験時期：開始時，3，6，9，12，18，24，30 ヶ月

ロット番号：G1171，G1371，G1971

(最小値～最大値)

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|--|-------------------------|--|--|--|--|--|
| | | 開始時 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | 12 ヶ月 |
| 性状 n=3 ＜ベージュ色の支持体， 無色透明のライナー及び無 色透明の膏体よりなる テープ剤＞ | G1171 G1371 G1971 | ベージュ色の 支持体，無色透明 のライナー及び無 色透明の膏体より なるテープ剤 | ベージュ色の 支持体，無色透明 のライナー及び無 色透明の膏体より なるテープ剤 | ベージュ色の 支持体，無色透明 のライナー及び無 色透明の膏体より なるテープ剤 | ベージュ色の 支持体，無色透明 のライナー及び無 色透明の膏体より なるテープ剤 | ベージュ色の 支持体，無色透明 のライナー及び無 色透明の膏体より なるテープ剤 |
| 確認試験 n=3 (TLC) | G1171 G1371 G1971 | 適合 | — | — | — | — |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | G1171 G1371 G1971 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞ | G1171 G1371 G1971 | 1.06～1.63 2.08～3.11 1.18～3.20 | — | — | — | — |
| 粘着性 (N/cm ²) n=3 ＜20.0N/cm ² 以上＞ | G1171 G1371 G1971 | 27.25～32.05 28.05～29.30 26.50～28.85 | 25.25～26.75 26.10～27.05 24.95～26.10 | 26.50～28.10 25.60～28.20 26.25～27.65 | 26.10～28.85 25.90～27.70 26.55～29.65 | 30.80～31.10 29.00～32.05 30.15～31.40 |
| 含量 (%) ※n=3 ＜90.0～110.0%＞ | G1171 G1371 G1971 | 99.19～99.92 96.17～97.58 101.27～102.34 | 98.16～99.17 97.93～99.09 99.15～100.47 | 96.95～97.68 95.37～97.19 99.67～101.06 | 97.86～99.14 98.58～98.98 99.25～99.83 | 98.15～98.54 97.89～98.37 100.91～101.11 |
| 放出性 (%) n=3 ＜①0.5時間の放出率： 20～40%， ②1.5時間の放出率：40～60%， ③5時間の放出率：72～87%＞ | G1171 | ①29.8～31.0 ②51.4～52.9 ③81.9～83.3 | ①27.1～28.0 ②47.6～48.8 ③78.3～79.8 | ①29.3～29.5 ②49.6～50.2 ③80.1～81.0 | ①30.2～30.6 ②51.0～52.1 ③81.7～82.6 | ①27.8～28.7 ②48.4～50.0 ③79.2～79.9 |
| | G1371 | ①30.0～31.4 ②51.0～53.4 ③80.3～82.9 | ①29.2～30.0 ②50.3～51.6 ③81.3～82.5 | ①28.5～30.3 ②49.3～51.5 ③78.8～80.5 | ①30.7～31.3 ②51.6～52.4 ③81.8～83.4 | ①26.9～28.4 ②46.9～49.0 ③76.7～79.4 |
| | G1971 | ①28.0～30.6 ②48.8～52.7 ③79.6～83.3 | ①29.6～30.6 ②50.9～52.4 ③82.3～84.1 | ①28.5～30.0 ②49.3～51.3 ③79.5～81.1 | ①29.6～30.6 ②50.5～52.4 ③81.4～83.9 | ①26.4～28.5 ②47.3～49.9 ③77.9～80.8 |

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は，標準溶液のピーク面積より大きくない。また，類縁物質のピーク面積合計は標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。(RRT0.97の類縁物質A及びRRT1.16の類縁物質Bのピーク面積は，自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.54及び0.33を乗じる。)

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

(最小値～最大値)

| 試験項目 ＜規格＞ | ロット 番号 | 保存期間 | | |
|---|-------------------------|--|--|--|
| | | 18 ヶ月 | 24 ヶ月 | 30 ヶ月 |
| 性状 n=3 (ベージュ色の支持体、 無色透明のライナー及び無色透 明の膏体よりなるテープ剤) | G1171 G1371 G1971 | ベージュ色の 支持体、無色透明のラ イナー及び無色透明の 膏体よりなるテープ剤 | ベージュ色の 支持体、無色透明のラ イナー及び無色透明の 膏体よりなるテープ剤 | ベージュ色の 支持体、無色透明のラ イナー及び無色透明の 膏体よりなるテープ剤 |
| 確認試験 n=3 (TLC) | G1171 G1371 G1971 | 適合 | 適合 | — |
| 純度試験 (HPLC) n=3<※1> | G1171 G1371 G1971 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下> | G1171 G1371 G1971 | 0.90～4.09 3.82～3.97 1.03～2.26 | 0.84～1.25 1.39～4.70 0.98～1.58 | — |
| 粘着性 (N/cm ²) n=3 <20.0N/cm ² 以上> | G1171 G1371 G1971 | 26.55～27.65 26.60～28.75 23.60～27.50 | 26.30～28.50 26.20～27.85 22.55～27.00 | 24.75～26.85 26.75～29.90 28.45～29.25 |
| 含量 (%) ※n=3 <90.0～110.0%> | G1171 G1371 G1971 | 97.97～98.36 95.99～97.94 97.21～99.55 | 98.27～99.02 95.84～99.97 99.56～101.05 | 96.71～97.44 94.28～95.24 99.06～99.84 |
| 放出性 (%) n=3 <①0.5 時間の放出率：20～40%、 ②1.5 時間の放出率：40～60%、 ③5 時間の放出率：72～87%> | G1171 | ①29.4～29.8 ②50.3～51.3 ③80.1～81.2 | ①29.0～31.2 ②49.7～51.8 ③79.3～82.3 | ①28.2～29.5 ②48.6～50.7 ③78.4～80.6 |
| | G1371 | ①29.0～31.0 ②48.9～51.9 ③77.8～81.9 | ①28.0～30.5 ②48.1～51.2 ③77.3～81.0 | ①28.3～29.0 ②49.4～49.8 ③78.2～78.8 |
| | G1971 | ①28.9～29.9 ②49.3～51.0 ③79.9～81.8 | ①28.7～30.3 ②48.3～50.9 ③78.1～81.6 | ①29.1～30.2 ②49.1～50.6 ③79.1～81.6 |

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。(RRTO.97の類縁物質A及びRRT1.16の類縁物質Bのピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.54及び0.33を乗じる。)

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

本品の一定の流通期間中における安定性を確認するため、平成3年2月15日薬審第43号「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」に準拠して、安定性試験の結果から、純度試験、粘着性、放出性及び定量法について検討した。その結果、平成15年6月3日医薬審発第0603004号「安定性データの評価に関するガイドラインについて」の「長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さない場合」に該当すると考えられたことから、長期保存試験のデータがカバーする期間の2倍まで、かつ長期保存試験12箇月を超えない期間として、36ヶ月（30ヶ月+6ヶ月）までの外挿が可能と判断し、使用期限は36ヶ月とした。