

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 9mg 「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 9mg 「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。

本製剤の長期保存試験及び加速試験では、ブラケットティング法^{*}を適用しており、中間用量（9mg 及び 13.5mg）の測定を全て省略した。9mg 及び 13.5mg 用量は両極端の用量に対し中間的な水準にあり、4.5 mg 及び 18mg 用量での結果を基に 9mg 及び 13.5mg 用量も同じ有効期間に設定できると判断した。

※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)

○リバスチグミンテープ 4.5mg 「日医工」

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ヵ月

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ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
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 <20.0 N/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				
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 <20.0 N/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 <20.0 N/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 (%) ※2 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。(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

○リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」

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°C±2°C, 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ヵ月

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ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
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	1.44～1.94 0.84～1.01 1.25～2.35	—	—	4.56 ^{※3} 1.32 ^{※3} 3.40 ^{※3}
粘着性 (N/cm ²) n=3 <20.0 N/cm ² 以上>	E0891 E1391 E1691	27.85～30.25 27.10～29.80 28.35～33.55	30.10～32.80 31.20～33.00 30.80～32.85	22.65～26.15 25.20～26.70 24.75～25.55	27.20～30.15 28.90～29.80 28.85～30.95
含量 (%) ※2 n=3 <90.0～110.0%>	E0891 E1391 E1691	98.01～99.59 100.26～101.71 99.67～100.34	96.05～96.27 98.94～99.74 97.60～98.31	95.28～96.74 97.60～98.41 97.55～98.04	93.63～95.91 97.05～97.88 95.72～96.73
(参考値) 放出性 (%) n=3 <①0.5時間: 20～40%, ②1.5時間: 40～60%, ③5時間: 70%以上>	E0891	①29.5～30.3	①26.0～27.1	①27.6～29.4	①28.5～29.4
		②49.4～50.8	②44.6～46.6	②46.1～48.5	②48.0～49.2
		③80.4～81.2	③73.8～76.6	③75.3～77.6	③76.6～79.3
	E1391	①29.8～30.7	①26.2～29.0	①27.9～28.9	①26.7～28.2
		②50.0～50.9	②44.5～48.9	②47.0～48.4	②45.4～47.4
		③81.2～81.7	③75.4～80.0	③76.2～77.9	③74.9～77.6
	E1691	①28.9～29.5	①26.8～28.3	①27.8～29.8	①26.5～29.1
		②48.8～49.4	②45.4～47.7	②46.8～48.9	②44.9～48.4
		③79.8～81.3	③75.0～77.9	③75.9～77.6	③73.9～78.0

※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°C±2°C, 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				
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	1.03~1.44 1.82~3.43 0.82~1.56	—	—	—	—
粘着性 (N/cm ²) n=3 <20.0 N/cm ² 以上>	G1171 G1371 G1971	26.10~28.90 28.20~28.85 26.40~27.70	26.15~26.85 24.35~25.95 25.25~26.00	26.15~28.10 26.15~28.05 27.25~29.10	27.25~28.70 26.60~29.25 27.05~29.10	28.60~31.30 29.20~31.20 30.10~31.25
含量 (%) ※2 n=3 <90.0~110.0%>	G1171 G1371 G1971	99.02~100.87 98.97~101.89 99.80~100.58	98.61~99.09 98.21~98.69 99.95~100.47	98.43~98.67 95.23~96.97 100.10~100.63	98.25~100.24 97.93~98.29 100.36~100.98	98.29~99.19 98.14~98.63 100.59~101.17
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: 75~88%>	G1171 G1371 G1971	①32.2~32.7 ②53.5~54.1 ③84.2~85.7 ①32.2~32.7 ②53.6~54.3 ③81.5~84.2 ①29.8~31.3 ②51.9~53.4 ③83.8~85.3	①30.0~30.7 ②52.1~52.5 ③83.7~84.0 ①29.5~30.0 ②51.5~51.7 ③82.5~84.2 ①30.2~31.0 ②51.6~52.7 ③83.8~85.4	①30.2~30.7 ②50.9~51.8 ③81.0~82.1 ①28.6~30.0 ②49.2~50.7 ③78.5~79.9 ①29.9~30.5 ②50.9~51.7 ③81.5~82.7	①30.5~31.0 ②51.8~52.6 ③82.1~82.9 ①30.0~30.7 ②51.0~52.1 ③80.9~81.8 ①30.1~30.3 ②51.5~51.6 ③82.5~83.4	①30.6~31.7 ②51.9~53.0 ③83.0~84.6 ①29.9~30.9 ②50.6~51.5 ③80.7~82.0 ①30.2~31.1 ②51.3~52.4 ③79.7~83.9

※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	0.89～1.15 2.23～3.96 1.01～1.49	1.99～4.56 2.69～3.72 0.77～2.14	—
粘着性 (N/cm ²) n=3 ＜20.0 N/cm ² 以上＞	G1171 G1371 G1971	25.10～29.45 27.10～29.40 26.05～27.70	28.30～30.45 25.35～29.05 26.65～29.20	27.25～28.90 27.70～28.70 29.00～30.35
含量 (%) ※2 n=3 ＜90.0～110.0%＞	G1171 G1371 G1971	98.70～99.22 99.81～102.18 99.72～100.16	99.07～102.38 96.84～101.72 99.92～102.88	98.59～99.17 99.77～100.22 99.04～99.83
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：75～88%＞	G1171	①30.6～31.1 ②50.9～51.5 ③81.0～81.9	①31.7～33.2 ②52.4～53.6 ③83.3～85.1	①30.4～31.5 ②51.3～52.6 ③81.7～83.6
	G1371	①29.6～30.2 ②49.7～50.6 ③79.5～81.4	①30.6～31.4 ②51.1～52.6 ③80.8～81.7	①28.6～29.6 ②48.6～50.2 ③78.9～80.8
	G1971	①29.1～30.1 ②49.1～50.5 ③79.7～81.0	①30.2～30.9 ②49.0～50.9 ③81.5～82.6	①28.8～29.1 ②48.7～48.8 ③78.6～79.0

※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

リバスチグミンテープ 4.5mg 及び 18mg 「日医工」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ヵ月（30ヵ月+6ヵ月）までの外挿が可能と判断し、使用期限は36ヵ月とした。