

ジルムロ配合錠 LD「TCK」の安定性試験

—加速試験—

辰巳化学株式会社

1. 材料

(1) 検体

ジルムロ配合錠 LD「TCK」の製造販売承認申請書の製造方法に従って製造した下記の3ロットを検体とした。

本品は1錠中に20mgのアジルサルタン及び3.47mgのアムロジピンベシル酸塩(アムロジピンとして2.5mg)を含む。

製造年月日	ロット
2019年7月29日	EHAA (以下Aと略する)
2019年7月29日	EHAB (以下Bと略する)
2019年7月29日	EHAC (以下Cと略する)

(2) 包装

PTP：ポリプロピレンフィルムとアルミニウム箔とからなるPTP包装とし、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムからなるアルミピローに入れ封をした。

2. 保存方法

本品をロットごとに温度40℃、湿度75%RHに設定した恒温恒湿器に6箇月間保存し本品の経時安定性(試験開始時、1箇月、3箇月、6箇月)を検討した。

試験実施期間

	試験実施年月日
試験開始時	2019年8月30日～2019年11月18日
1箇月後	2019年9月5日～2019年11月25日
3箇月後	2019年11月13日～2019年12月11日
6箇月後	2020年2月3日～2020年2月20日

3. 試験方法及び試験項目

ジルムロ配合錠 LD「TCK」の規格及び試験方法に従い安定性の評価を行った。

(1) 性状

規格：微赤色のフィルムコーティング錠である。

(2) 確認試験

1) アジルサルタン

液体クロマトグラフィー

規格：試料溶液のアジルサルタンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) アムロジピンベシル酸塩

液体クロマトグラフィー

規格：試料溶液のアムロジピンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 純度試験（類縁物質）

規格：

アジルサルタンに対する相対保持時間約 0.59 及び 1.25 の類縁物質

標準溶液のアジルサルタンの 1/2 より大きくない。

上記以外のアジルサルタン由来の個々の類縁物質

標準溶液のアジルサルタンの 1/5 より大きくない。

アジルサルタンに対する相対保持時間約 0.67 の類縁物質

標準溶液のアムロジピンの 1/2 より大きくない。

その他の個々の類縁物質

標準溶液のアムロジピンの 1/5 より大きくない。

アジルサルタン由来の類縁物質の総量

標準溶液のアジルサルタンの 1.5 倍より大きくない。

その他の類縁物質の総量

標準溶液のアムロジピンの 4/5 より大きくない。

(4) 製剤均一性（含量均一性試験）

規格：日本薬局方 製剤均一性 含量均一性試験判定基準に適合

(5) 溶出性

1) アジルサルタン

規格：15 分間の溶出率は 80 % 以上である。（パドル法、溶出試験第 2 液、50 rpm）

2) アムロジピンベシル酸塩

規格：15 分間の溶出率は 75 % 以上である。（パドル法、溶出試験第 2 液、50 rpm）

(6) 定量試験

1) アジルサルタン

規格：表示量の 95.0～105.0 %に対応するアジルサルタン ($C_{25}H_{20}N_4O_5$: 456.45) を含む。

2) アムロジピンベシル酸塩

規格：表示量の 95.0～105.0 %に対応するアムロジピンベシル酸塩 ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$: 567.05) を含む。

4. 試験結果

本品を 40℃、湿度 75%RH の条件下 6 箇月間保存し、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性）、溶出性及び定量試験を行ったところ、全て規格に適合した。

5. 考察

以上のことより、PTP 包装で室温保存する限り、3 年間にわたり品質が十分保たれると考えた。

表1 40℃, 75%RHにおける安定性試験結果 (PTP包装)

ロット	試験項目		開始時			1箇月			3箇月			6箇月		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	回数													
A	性状		微赤色のフィルムコーティング錠											
	確認試験	HPLC	適合※1											
	純度試験 (類縁物質)		適合※3											
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		1.7	5.0	2.8									
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	95.1	94.2	96.3	94.6	91.9	94.3	90.8	95.1	90.2	93.7	3.5	1.6
		最大	100.8	100.5	98.4	99.5	99.4	98.5	98.4	98.3	98.0	99.6	100.0	101.4
	平均	98.3	98.8	97.4	97.3	96.0	96.9	95.4	96.9	95.0	97.7	98.1	99.2	
	定量 (%)		99.6	100.6	100.4	101.6	100.9	100.7	99.0	100.0	99.8	99.7	100.4	99.3
	確認試験	HPLC	適合※2											
	純度試験 (類縁物質)		適合※3											
製剤均一性 ^{注1)} (%)		3.1	3.5	3.5										
溶出性 ^{注2)} (%)	最小	91.2	91.7	89.3	90.4	89.1	90.3	85.9	83.7	87.3	86.0	87.8	83.6	
	最大	98.8	97.9	93.5	96.3	96.3	94.9	94.4	94.8	92.3	91.8	93.0	92.9	
平均	95.1	95.0	92.4	94.0	92.4	92.8	89.8	90.5	90.1	89.3	90.3	89.8		
定量 (%)		101.2	100.6	100.9	99.2	99.7	100.2	100.5	99.8	100.1	98.1	99.7	98.1	
B	性状		微赤色のフィルムコーティング錠											
	確認試験	HPLC	適合※1											
	純度試験 (類縁物質)		適合※3											
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		1.6	2.3	2.3									
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	93.7	94.9	93.8	93.8	92.3	93.5	93.7	94.1	93.3	95.3	1.9	1.8
		最大	99.6	99.9	99.6	98.9	100.5	101.2	98.0	101.3	98.0	101.3	101.1	101.2
	平均	96.7	98.3	97.3	96.0	95.6	96.9	95.9	96.9	95.3	97.3	97.6	97.0	
	定量 (%)		102.0	100.7	101.6	101.8	101.6	102.4	99.5	100.7	100.6	100.6	99.4	101.0
	確認試験	HPLC	適合※2											
	純度試験 (類縁物質)		適合※3											
製剤均一性 ^{注1)} (%)		2.7	1.6	4.1										
溶出性 ^{注2)} (%)	最小	90.2	88.8	89.1	93.1	87.5	89.2	84.4	86.4	83.5	82.3	87.0	83.3	
	最大	96.6	96.3	95.4	95.8	93.0	94.1	90.5	91.5	90.7	89.6	91.8	92.0	
平均	92.7	92.5	91.8	94.9	90.0	91.3	88.2	88.6	87.0	86.3	90.4	89.8		
定量 (%)		101.3	101.7	100.0	100.6	100.3	100.3	99.0	99.4	99.8	98.7	100.4	97.9	

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ペーパーセル実施

ロット	期間		1箇月			3箇月			6箇月		
	試験項目	回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3
			微赤色のフィルムコーティング錠			微赤色のフィルムコーティング錠			微赤色のフィルムコーティング錠		
C	性状		微赤色のフィルムコーティング錠			微赤色のフィルムコーティング錠			微赤色のフィルムコーティング錠		
	確認試験	HPLC	適合※1			適合※3			適合※1		
	純度試験(類縁物質)		適合※3			適合※3			適合※3		
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		0.7	1.9	2.9				3.7	2.8	2.1
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	96.0	93.6	94.7	92.0	91.1	95.8	95.2	91.1	94.4
		最大	101.1	99.3	99.4	97.6	98.5	97.8	99.5	101.8	98.7
	平均	98.0	96.4	97.2	95.8	95.2	96.9	97.9	96.7	97.0	97.5
定量(%)		100.3	101.2	100.8	101.9	99.7	100.8	99.3	99.6	100.1	100.2
確認試験	HPLC	適合※2			適合※3			適合※2			
純度試験(類縁物質)		適合※3			適合※3			適合※3			
製剤均一性 ^{注1)} (%)		4.6	3.0	2.5				5.9	2.2	4.4	
溶出性 ^{注2)} (%)	最小	90.2	89.3	89.3	89.9	88.7	90.2	88.6	87.6	85.2	88.2
	最大	98.9	93.2	96.3	93.7	96.4	95.6	93.6	93.3	94.3	93.0
平均	94.3	91.5	92.0	91.9	92.8	92.9	91.1	91.1	90.6	90.4	91.0
定量(%)		101.2	98.6	100.7	100.1	99.5	100.3	99.1	99.6	97.5	98.8

※1 試料溶液のアジサルタンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

※2 試料溶液のアムロジピンのピーク及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

※3 アジサルタンに対する相対保持時間約0.59及び1.25の類縁物質 標準溶液のアジサルタンの1/2より大きくない。上記以外のアジサルタン由来の個々の類縁物質 標準溶液のアジサルタンの1/5より大きくない。アジサルタンに対する相対保持時間約0.67の類縁物質 標準溶液のアムロジピンの1/2より大きくない。その他の個々の類縁物質 標準溶液のアムロジピンの1/5より大きくない。アジサルタン由来の類縁物質の総量 標準溶液のアジサルタンの1.5倍より大きくない。その他の類縁物質の総量 標準溶液のアムロジピンの4/5より大きくない。