

レトロゾール錠 2.5mg 「ヤクルト」

**安定性試験
(加速試験)**

発売元：株式会社ヤクルト本社

製造販売元：富士化学工業株式会社

1. はじめに

レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」の安定性を検討するため、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 17 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331009 号）及び「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の取扱いについて」（平成 3 年 2 月 15 日付薬審第 43 号）に従い、加速試験を実施した。

2. 安定性試験の概要

・ 加速試験

1) 検体

レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」

ロット番号：LTZ3E01、LTZ3E02、LTZ3E03

2) 検体包装形態

フィルムコート錠を、PTP 包装（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔）した。

3) 保管条件

温度：40 ± 1 °C

湿度：75 ± 5 %RH

4) 試験項目および保存期間

表 1 安定性試験（加速試験、6 ヶ月間）の試験項目

試験項目	加速試験				
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	○	○	○	○	○
確認試験	○	○	○	○	○
製剤均一性	○	—	—	—	○
溶出性	○	○	○	○	○
定量（含量）	○	○	○	○	○
類縁物質	○	○	○	○	○

製剤均一性については、経時変化の可能性は無いと考えられるため、開始時と終了時に試験を行い、途中の時点は省略した。

3. 試験結果

1) 性状

表 1 性状の試験結果

規格	本品は帯赤黄色のフィルムコーティング錠である。		
ロット	LTZ3E01	LTZ3E02	LTZ3E03
開始時	適合	適合	適合
1 ヶ月	適合	適合	適合
2 ヶ月	適合	適合	適合
3 ヶ月	適合	適合	適合
6 ヶ月	適合	適合	適合

試験開始時と比較して、6 ヶ月後まで変化を認めなかった。

2) 確認試験（薄層クロマトグラフィー法）

表 2 確認試験（薄層クロマトグラフィー法）の試験結果

規格	試料溶液および標準溶液から得たスポットの Rf 値が等しい。						
ロット	繰り返し	試料	試験結果 (Rf 値)				
			開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
LTZ3E01	1	標準溶液	0.50	0.51	0.51	0.50	0.47
		試料溶液	0.50	0.50	0.51	0.50	0.46
	2	標準溶液	0.49	0.52	0.50	0.49	0.48
		試料溶液	0.49	0.51	0.50	0.49	0.47
	3	標準溶液	0.50	0.48	0.48	0.48	0.47
		試料溶液	0.50	0.47	0.48	0.48	0.46
LTZ3E02	1	標準溶液	0.50	0.51	0.51	0.50	0.47
		試料溶液	0.50	0.51	0.50	0.50	0.46
	2	標準溶液	0.49	0.52	0.50	0.49	0.48
		試料溶液	0.49	0.51	0.50	0.49	0.48
	3	標準溶液	0.50	0.48	0.48	0.48	0.47
		試料溶液	0.50	0.47	0.47	0.48	0.45
LTZ3E03	1	標準溶液	0.50	0.51	0.51	0.50	0.47
		試料溶液	0.51	0.51	0.51	0.50	0.46
	2	標準溶液	0.49	0.52	0.50	0.49	0.48
		試料溶液	0.49	0.51	0.50	0.48	0.48
	3	標準溶液	0.50	0.48	0.48	0.48	0.47
		試料溶液	0.50	0.48	0.48	0.48	0.46

試験開始時と比較して、6 ヶ月後まで変化を認めなかった。

3) 製剤均一性

表 8 製剤均一性の試験結果

規格	含量均一性試験を行うとき、適合する。				
ロット	繰り返し	開始時		6 ヶ月	
		判定値	判定	判定値	判定
LTZ3E01	1	4.3	適合	2.7	適合
	2	3.4	適合	4.1	適合
	3	4.3	適合	3.2	適合
LTZ3E02	1	4.1	適合	3.2	適合
	2	3.6	適合	4.6	適合
	3	4.2	適合	3.9	適合
LTZ3E03	1	3.3	適合	2.2	適合
	2	2.9	適合	3.7	適合
	3	3.0	適合	3.9	適合

試験開始時と比較して、6 ヶ月後まで変化を認めなかった。

4) 溶出性

表 9 溶出性の試験結果（開始時）

規格	本品の 30 分間の溶出率は 80%以上である。			
ロット	繰り返し	平均値 (%)	最大値 (%)	最小値 (%)
LTZ3E01	1	99.0	99.9	97.8
	2	101.2	105.4	99.5
	3	102.4	103.7	100.9
LTZ3E02	1	100.4	101.4	98.7
	2	100.8	103.5	98.4
	3	100.5	101.5	99.0
LTZ3E03	1	99.1	100.4	98.5
	2	99.3	99.7	98.5
	3	99.2	99.4	98.7

表 10 溶出性の試験結果（1 ヶ月）

規格	本品の 30 分間の溶出率は 80%以上である。			
ロット	繰り返し	平均値 (%)	最大値 (%)	最小値 (%)
LTZ3E01	1	99.6	101.1	97.7
	2	98.9	100.9	97.6
	3	98.9	101.0	97.1
LTZ3E02	1	99.7	100.8	98.9
	2	99.8	102.4	98.9
	3	99.0	99.9	98.2
LTZ3E03	1	98.3	99.8	96.7
	2	99.1	100.4	98.1
	3	99.6	102.4	97.6

表 11 溶出性の試験結果（2 ヶ月）

規格	本品の 30 分間の溶出率は 80%以上である。			
ロット	繰り返し	平均値 (%)	最大値 (%)	最小値 (%)
LTZ3E01	1	97.9	99.1	96.4
	2	97.9	99.2	96.6
	3	98.2	99.4	96.6
LTZ3E02	1	97.7	98.1	96.7
	2	98.1	99.0	97.1
	3	98.2	99.0	97.7
LTZ3E03	1	96.3	97.4	95.0
	2	96.4	97.8	95.1
	3	96.6	97.4	95.3

表 12 溶出性の試験結果（3 ヶ月）

規格	本品の 30 分間の溶出率は 80%以上である。			
ロット	繰り返し	平均値 (%)	最大値 (%)	最小値 (%)
LTZ3E01	1	96.9	97.9	96.5
	2	96.3	98.0	94.9
	3	97.8	99.0	97.2
LTZ3E02	1	97.3	98.3	96.3
	2	98.1	98.4	97.7
	3	99.1	99.9	97.5
LTZ3E03	1	96.9	97.6	96.2
	2	97.4	98.3	95.7
	3	97.9	98.6	97.2

表 13 溶出性の試験結果 (6 ヶ月)

規格	本品の 30 分間の溶出率は 80%以上である。			
ロット	繰り返し	平均値 (%)	最大値 (%)	最小値 (%)
LTZ3E01	1	95.6	97.8	94.2
	2	96.6	97.8	96.1
	3	96.6	98.0	95.4
LTZ3E02	1	98.5	99.0	98.1
	2	97.2	97.8	96.5
	3	97.8	99.3	95.5
LTZ3E03	1	96.6	97.4	95.9
	2	96.7	97.2	96.0
	3	96.8	97.6	95.9

試験開始時と比較して、6 ヶ月後まで変化を認めなかった。

5) 定量 (含量)

表 14 定量 (含量) の試験結果 (%)

規格	表示量の 95.0~105.0%に対応するレトロゾールを含む。		
保存期間	LTZ3E01	LTZ3E02	LTZ3E03
開始時	103.1	103.6	103.5
1 ヶ月	103.1	103.7	103.8
2 ヶ月	103.3	103.6	103.5
3 ヶ月	103.5	103.7	103.5
6 ヶ月	103.4	103.7	103.4

試験開始時と比較して、6 ヶ月後まで変化を認めなかった。

6) 類縁物質

表 15 類縁物質の試験結果(%) (開始時)

ロット番号	繰り返し	類縁物質 A ^{*1}	類縁物質 B ^{*2}	その他の類縁物質		総量
				RRT(約 0.40)	RRT(約 2.10)	
LTZ3E01	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.029	0.029
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.028	0.028
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.028	0.028
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.029	0.029
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.029	0.029
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.032	0.032

RRT : 相対保持時間

*1 4,4'-(1H-1,3,4-triazol-1-ylmethylene)dibenzonitrile

*2 4,4',4''-Methanetriyl-tribenzonitrile

表 16 類縁物質の試験結果 (1 ヶ月)

ロット番号	繰り返し	類縁物質 A ^{*1}	類縁物質 B ^{*2}	その他の類縁物質		総量
				RRT(約 0.40)	RRT(約 2.10)	
LTZ3E01	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.025	0.025
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.029	0.029
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.029	0.029
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.028	0.028
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.029	0.029
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.030	0.030

RRT : 相対保持時間

*1 4,4'-(1H-1,3,4-triazol-1-ylmethylene)dibenzonitrile

*2 4,4',4''-Methanetriyl-tribenzonitrile

表 17 類縁物質の試験結果 (2 ヶ月)

ロット番号	繰り返し	類縁物資 A ^{*1}	類縁物資 B ^{*2}	その他の類縁物質		総量
				RRT(約 0.40)	RRT(約 2.10)	
LTZ3E01	1	検出せず	検出せず	0.015	0.020	0.035
	2	検出せず	検出せず	0.014	0.018	0.033
	3	検出せず	検出せず	0.014	0.024	0.038
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	0.015	0.019	0.034
	2	検出せず	検出せず	0.015	0.018	0.033
	3	検出せず	検出せず	0.015	0.021	0.035
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.015	0.019	0.034
	2	検出せず	検出せず	0.015	0.018	0.034
	3	検出せず	検出せず	0.015	0.022	0.037

RRT : 相対保持時間

*1 4,4'-(1H-1,3,4-triazol-1-ylmethylene)dibenzonitrile

*2 4,4',4''-Methanetriyl-tribenzonitrile

表 18 類縁物質の試験結果 (3 ヶ月)

ロット番号	繰り返し	類縁物資 A ^{*1}	類縁物資 B ^{*2}	その他の類縁物質		総量
				RRT(約 0.40)	RRT(約 2.10)	
LTZ3E01	1	検出せず	検出せず	0.017	0.021	0.039
	2	検出せず	検出せず	0.016	0.022	0.038
	3	検出せず	検出せず	0.016	0.021	0.037
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	0.018	0.020	0.038
	2	検出せず	検出せず	0.018	0.022	0.039
	3	検出せず	検出せず	0.018	0.019	0.037
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.018	0.020	0.038
	2	検出せず	検出せず	0.017	0.020	0.037
	3	検出せず	検出せず	0.018	0.013	0.030

RRT : 相対保持時間

*1 4,4'-(1H-1,3,4-triazol-1-ylmethylene)dibenzonitrile

*2 4,4',4''-Methanetriyl-tribenzonitrile

表 19 類縁物質の試験結果 (6 ヶ月)

ロット番号	繰り返し	類縁物資 A* ¹	類縁物資 B* ²	その他の類縁物質		総量
				RRT(約 0.40)	RRT(約 2.10)	
LTZ3E01	1	検出せず	検出せず	0.022	0.015	0.038
	2	検出せず	検出せず	0.024	検出せず	0.024
	3	検出せず	検出せず	0.024	検出せず	0.024
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	0.022	検出せず	0.022
	2	検出せず	検出せず	0.024	検出せず	0.024
	3	検出せず	検出せず	0.023	検出せず	0.023
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.023	検出せず	0.023
	2	検出せず	検出せず	0.024	検出せず	0.024
	3	検出せず	検出せず	0.023	検出せず	0.023

RRT : 相対保持時間

*1 4,4'-(1H-1,3,4-triazol-1-ylmethylene)dibenzonitrile

*2 4,4',4''-Methanetriyl-tribenzonitrile

4. 結論

レトロゾール錠 2.5mg 「ヤクルト」は、6 ヶ月間の加速試験 (40 ± 1 °C / 75 ± 5 %RH) の結果、明確な品質の変化を認めなかったことから、通常の市場流通下において 3 年間安定であると推定された。