

レトロゾール錠 2.5mg 「ヤクルト」

**安定性試験
(長期保存試験)**

販売元：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、長期保存試験を実施した。

2. 安定性試験の概要

- 長期保存試験

- 検体

レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」

ロット番号：LTZ3E01、LTZ3E02、LTZ3E03

- 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。

- 保管条件

温度：25 ± 2 °C

湿度：60 ± 5 %RH

- 試験項目および保存期間

表 1 安定性試験（長期保存試験）の試験項目

試験項目	長期保存試験							
	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 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、12 ヶ月毎に試験を行い、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
3 ヶ月	適合	適合	適合
6 ヶ月	適合	適合	適合
9 ヶ月	適合	適合	適合
12 ヶ月	適合	適合	適合
18 ヶ月	適合	適合	適合
24 ヶ月	適合	適合	適合
36 ヶ月	適合	適合	適合

試験開始時と比較して、36 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(開始時～12ヵ月)

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	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
LTZ3E01	1	標準溶液	0.50	0.49	0.45	0.50	0.51
		試料溶液	0.50	0.49	0.45	0.50	0.51
	2	標準溶液	0.49	0.48	0.46	0.51	0.49
		試料溶液	0.49	0.48	0.46	0.51	0.48
	3	標準溶液	0.50	0.47	0.49	0.51	0.51
		試料溶液	0.50	0.47	0.49	0.50	0.51
LTZ3E02	1	標準溶液	0.50	0.49	0.45	0.50	0.51
		試料溶液	0.50	0.49	0.45	0.50	0.51
	2	標準溶液	0.49	0.48	0.46	0.51	0.49
		試料溶液	0.49	0.48	0.46	0.51	0.48
	3	標準溶液	0.50	0.47	0.49	0.51	0.51
		試料溶液	0.50	0.47	0.49	0.51	0.51
LTZ3E03	1	標準溶液	0.50	0.49	0.45	0.50	0.51
		試料溶液	0.51	0.48	0.44	0.51	0.51
	2	標準溶液	0.49	0.48	0.46	0.51	0.49
		試料溶液	0.49	0.48	0.46	0.51	0.49
	3	標準溶液	0.50	0.47	0.49	0.51	0.51
		試料溶液	0.50	0.48	0.50	0.51	0.51

表3 確認試験（薄層クロマトグラフィー法）の試験結果(18 ヶ月～36 ヶ月)

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）		
			18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
LTZ3E01	1	標準溶液	0.49	0.56	0.55
		試料溶液	0.50	0.56	0.54
	2	標準溶液	0.51	0.55	—
		試料溶液	0.51	0.55	—
	3	標準溶液	0.50	0.54	—
		試料溶液	0.49	0.55	—
LTZ3E02	1	標準溶液	0.49	0.56	0.55
		試料溶液	0.51	0.55	0.55
	2	標準溶液	0.51	0.55	—
		試料溶液	0.51	0.55	—
	3	標準溶液	0.50	0.54	—
		試料溶液	0.49	0.54	—
LTZ3E03	1	標準溶液	0.49	0.56	0.55
		試料溶液	0.50	0.54	0.55
	2	標準溶液	0.51	0.55	—
		試料溶液	0.51	0.56	—
	3	標準溶液	0.50	0.54	—
		試料溶液	0.49	0.54	—

試験開始時と比較して、36 ヶ月後まで変化を認めなかった。

3) 製剤均一性

表 4 製剤均一性の試験結果(開始時～12 ヶ月)

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		12 ヶ月	
		判定値	判定	判定値	判定
LTZ3E01	1	4.3	適合	4.2	適合
	2	3.4	適合	3.9	適合
	3	4.3	適合	3.5	適合
LTZ3E02	1	4.1	適合	4.9	適合
	2	3.6	適合	4.9	適合
	3	4.2	適合	4.3	適合
LTZ3E03	1	3.3	適合	4.1	適合
	2	2.9	適合	3.6	適合
	3	3.0	適合	2.8	適合

表 5 製剤均一性の試験結果(24 ヶ月～36 ヶ月)

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	24 ヶ月		36 ヶ月	
		判定値	判定	判定値	判定
LTZ3E01	1	3.6	適合	3.6	適合
	2	5.2	適合	—	適合
	3	4.6	適合	—	適合
LTZ3E02	1	2.7	適合	4.4	適合
	2	4.8	適合	—	適合
	3	3.2	適合	—	適合
LTZ3E03	1	3.0	適合	3.6	適合
	2	2.7	適合	—	適合
	3	3.6	適合	—	適合

試験開始時と比較して、36 ヶ月後まで変化を認めなかった。

4) 溶出性

表 6 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 7 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	99.8	100.2	99.1
	2	99.2	99.9	98.3
	3	98.8	100.1	97.0
LTZ3E02	1	100.0	101.2	99.2
	2	100.0	101.2	99.2
	3	100.0	100.6	99.6
LTZ3E03	1	99.8	103.0	98.8
	2	99.2	100.0	98.5
	3	100.6	102.1	99.6

表 8 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	97.4	100.7	95.4
	2	98.1	99.0	96.7
	3	98.6	100.4	97.6
LTZ3E02	1	98.9	99.6	97.9
	2	97.9	98.7	97.2
	3	98.6	99.2	97.9
LTZ3E03	1	97.8	99.0	96.8
	2	97.0	97.9	96.2
	3	98.3	98.9	97.9

表 9 溶出性の試験結果（9 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	98.8	99.8	97.6
	2	98.9	99.7	98.3
	3	99.2	100.1	98.2
LTZ3E02	1	99.4	100.4	98.9
	2	99.4	99.8	98.8
	3	99.3	99.8	98.8
LTZ3E03	1	98.3	98.9	96.9
	2	97.5	98.7	96.4
	3	98.1	99.0	97.0

表 10 溶出性の試験結果（12 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	97.4	98.1	96.6
	2	99.1	100.0	97.7
	3	99.6	103.6	96.9
LTZ3E02	1	98.3	98.9	97.7
	2	99.4	100.1	98.9
	3	98.4	99.0	96.6
LTZ3E03	1	97.3	97.9	96.7
	2	98.1	98.6	97.5
	3	97.5	98.3	96.8

表 11 溶出性の試験結果（18 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	98.1	98.8	97.4
	2	99.0	100.4	97.9
	3	98.4	99.8	97.1
LTZ3E02	1	98.5	99.1	98.0
	2	98.8	99.3	97.5
	3	98.3	100.9	96.9
LTZ3E03	1	97.7	99.0	97.0
	2	98.1	99.5	96.9
	3	97.2	97.4	96.9

表 12 溶出性の試験結果（24 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	98.1	98.3	97.7
	2	98.6	98.9	98.0
	3	98.2	99.2	97.6
LTZ3E02	1	98.4	98.8	98.1
	2	98.9	100.5	97.8
	3	98.0	98.9	97.2
LTZ3E03	1	97.8	98.0	97.5
	2	97.6	98.2	96.9
	3	97.4	98.5	96.5

表 13 溶出性の試験結果（36 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	97.2	98.7	96.3
	2	—	—	—
	3	—	—	—
LTZ3E02	1	97.3	98.1	96.4
	2	—	—	—
	3	—	—	—
LTZ3E03	1	96.1	96.6	94.9
	2	—	—	—
	3	—	—	—

試験開始時と比較して、36 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
3 ヶ月	103.5	104.0	103.6
6 ヶ月	103.4	104.5	104.0
9 ヶ月	103.1	103.5	103.6
12 ヶ月	103.3	103.6	103.6
18 ヶ月	103.4	103.9	103.4
24 ヶ月	103.0	103.9	103.2
36 ヶ月	104.4	104.8	104.3

試験開始時と比較して、36 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（3 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	検出せず	0
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	検出せず	0

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（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	<0.0125	0.020	0.020
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.019	0.019
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.019	0.019
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.021	0.021
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020

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（9 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	<0.0125	0.019	0.019
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.022	0.022
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.018	0.018
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.020	0.020
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.018	0.018
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	<0.0125	0.018	0.018
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.017	0.017
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.018	0.018

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（12 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	<0.0125	0.013	0.013
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.013	0.013
	3	検出せず	検出せず	0.013	0.014	0.027
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	0.013	<0.0125	0.013
	2	検出せず	検出せず	0.013	0.013	0.026
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.014	0.014
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.013	0.014	0.026
	2	検出せず	検出せず	<0.0125	0.014	0.014
	3	検出せず	検出せず	<0.0125	0.014	0.014

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 20 類縁物質の試験結果（18 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	0.014	<0.0125	0.014
	2	検出せず	検出せず	0.013	0.013	0.026
	3	検出せず	検出せず	0.013	0.013	0.027
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	0.014	0.013	0.027
	2	検出せず	検出せず	0.013	<0.0125	0.013
	3	検出せず	検出せず	0.014	0.015	0.029
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.013	<0.0125	0.013
	2	検出せず	検出せず	0.013	<0.0125	0.013
	3	検出せず	検出せず	0.013	0.014	0.027

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 21 類縁物質の試験結果（24 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	0.014	0.018	0.033
	2	検出せず	検出せず	0.014	0.021	0.035
	3	検出せず	検出せず	0.014	0.020	0.034
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	0.019	0.034
	3	検出せず	検出せず	0.015	0.020	0.035
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.015	0.020	0.034
	2	検出せず	検出せず	0.015	0.020	0.035
	3	検出せず	検出せず	0.015	0.021	0.036

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 22 類縁物質の試験結果（36 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	0.016	0.023	0.039
	2	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—
LTZ3E02	1	検出せず	検出せず	0.017	0.025	0.042
	2	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—
LTZ3E03	1	検出せず	検出せず	0.018	0.024	0.042
	2	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—

RRT：相対保持時間

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

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

試験開始時と比較して、36 ヶ月後まで変化を認めなかった。

4. 結論

長期保存試験（ 25 ± 2 °C / 60 ± 5 %RH、36 ヶ月）の結果より、通常の保存条件下では3年間安定であることを確認した。