

## カペシタビン錠 300mg 「タカタ」

### 安定性に関する資料

販 売 元：高田製薬株式会社

製造販売元：ダイト株式会社

※必ず以下の留意点をご確認ください。

本剤の添付文書「取扱い上の注意」の項に、以下の記載がございます。

「アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。」

## 1. 長期保存試験

### **【 試験概要 】**

#### 1. 試験物質

製品名	ロット数
カペシタビン錠 300mg「タカタ」	3 ロット

#### 2. 試験条件

保存条件	保存形態	測定ポイント
25±2°C、60±5%RH	最終包装*	0、3、6、9、12、18、24、36、48か月 (確認試験・質量偏差試験は0、36、48か月のみ)

\* PTP 包装、ピロー包装、乾燥剤

### **【 結果 】**

性状	
確認試験 (1) UV	
確認試験 (2) IR	
純度試験 類縁物質	いずれのロットも36か月間規格に適合していた。
製剤均一性 (質量偏差試験)	安定性試験計画変更のため、48か月目の測定は中止した。
溶出性	
定量法	
水分	

### **【 結論 】**

カペシタビン錠 300mg「タカタ」の長期保存試験を行った結果、いずれの試験項目においても36か月間規格に適合していた。

以上の結果より、通常の市場流通下において少なくとも3年間は安定であることが確認された。

表1. 長期保存試験結果：ロットA

試験項目	開始時	3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月	36か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左						
確認試験(1) UV	規格に適合	—	—	—	—	—	—	規格に適合
確認試験(2) IR	規格に適合	—	—	—	—	—	—	規格に適合
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.16	0.17	0.18	0.19	0.21	0.23	0.25	0.32
製剤均一性 質量偏差試験 (判定値(%))	3.0	—	—	—	—	—	—	1.9
溶出性 (溶出率(%) ‡)	95~100	90~96	89~99	92~96	89~97	88~95	91~98	87~98
定量法(%)	100.2	99.8	99.9	98.5	101.4	100.3	100.4	99.9
水分(%)	0.8	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5	0.5	0.6

—：実施せず †：総類縁物質の量(%)を示した ‡：最小値～最大値

表2. 長期保存試験結果：ロットB

試験項目	開始時	3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月	36か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左						
確認試験(1) UV	規格に適合	—	—	—	—	—	—	規格に適合
確認試験(2) IR	規格に適合	—	—	—	—	—	—	規格に適合
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.16	0.15	0.19	0.20	0.21	0.22	0.25	0.32
製剤均一性 質量偏差試験 (判定値(%))	1.6	—	—	—	—	—	—	1.5
溶出性 (溶出率(%) ‡)	93~99	90~96	88~98	88~94	91~98	89~96	91~96	89~93
定量法(%)	99.4	98.6	99.0	99.1	99.4	98.8	99.7	100.1
水分(%)	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.7

—：実施せず †：総類縁物質の量(%)を示した ‡：最小値～最大値

表3. 長期保存試験結果：ロットC

試験項目	開始時	3か月	6か月	9か月	12か月	18か月	24か月	36か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左						
確認試験(1) UV	規格に適合	—	—	—	—	—	—	規格に適合
確認試験(2) IR	規格に適合	—	—	—	—	—	—	規格に適合
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.16	0.16	0.18	0.20	0.21	0.22	0.26	0.33
製剤均一性 質量偏差試験 (判定値(%))	1.6	—	—	—	—	—	—	1.5
溶出性 (溶出率(%) ‡)	91~98	90~99	90~96	87~94	87~98	92~95	90~92	87~97
定量法(%)	99.5	98.8	98.6	98.5	99.5	98.7	99.6	100.0
水分(%)	0.8	0.8	0.7	0.6	0.7	0.5	0.5	0.6

—：実施せず †：総類縁物質の量(%)を示した ‡：最小値～最大値

## 2. 加速試験

### **【 試験概要 】**

#### 1. 試験物質

製品名	ロット数
カペシタビン錠 300mg「タカタ」	3 ロット

#### 2. 試験条件

保存条件	保存形態	測定ポイント
40±2°C、75±5%RH	最終包装*	0、1、3、6か月 (確認試験・質量偏差試験は0、6か月のみ)

\* PTP 包装、ピロー包装、乾燥剤

### **【 結果 】**

性状	いずれのロットも6か月間規格に適合していた。
確認試験	
純度試験　類縁物質	
製剤均一性 (質量偏差試験)	
溶出性	
定量法	
水分	

### **【 結論 】**

カペシタビン錠 300mg「タカタ」の加速試験を行った結果、いずれの試験項目においても6か月間規格に適合していた。

以上の結果より、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。

表 4. 加速試験結果：ロット D

試験項目	開始時	1か月	3か月	6か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
確認試験	規格に適合	—	—	規格に適合
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.14	0.22	0.32	0.41
	0.14	0.26	0.32	0.45
	0.15	0.25	0.31	0.45
製剤均一性 質量偏差試験 (判定値(%))	1.9	—	—	1.7
	2.8	—	—	1.7
	1.9	—	—	0.7
溶出性 (溶出率(%) ‡)	89~96	88~100	87~99	85~99
	87~99	86~100	92~99	93~98
	87~98	86~99	90~100	89~100
定量法(%)	98.3	98.2	98.4	98.6
水分(%)	1.29	1.15	1.07	1.08

—：実施せず †)：総類縁物質の量(%)を示した ‡)：最小値～最大値

表 5. 加速試験結果：ロット E

試験項目	開始時	1か月	3か月	6か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
確認試験	規格に適合	—	—	規格に適合
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.08	0.15	0.25	0.33
	0.07	0.18	0.21	0.33
	0.08	0.15	0.22	0.34
製剤均一性 質量偏差試験 (判定値(%))	2.6	—	—	1.9
	3.1	—	—	1.7
	3.6	—	—	2.6
溶出性 (溶出率(%) ‡)	92~100	92~101	94~98	89~100
	89~100	95~97	88~98	92~101
	90~96	95~102	97~100	90~100
定量法(%)	99.1	98.8	99.2	99.0
水分(%)	1.24	1.15	1.08	1.09

—：実施せず †)：総類縁物質の量(%)を示した ‡)：最小値～最大値

表6. 加速試験結果：ロットF

試験項目	開始時	1か月	3か月	6か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
確認試験	規格に適合	—	—	規格に適合
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.05	0.12	0.21	0.32
	0.05	0.15	0.22	0.35
	0.05	0.14	0.20	0.35
製剤均一性 質量偏差試験 (判定値(%))	2.9	—	—	1.7
	3.9	—	—	1.7
	3.9	—	—	1.7
溶出性 (溶出率(%) ‡)	92~100	90~99	91~101	93~97
	91~99	92~99	91~100	93~99
	92~98	91~97	92~100	94~97
定量法(%)	98.2	98.6	98.5	99.0
水分(%)	1.27	1.18	1.14	0.99

—：実施せず †)：総類縁物質の量(%)を示した ‡)：最小値～最大値

### 3. 無包装状態での安定性試験①

#### 【 試験概要 】

##### 1. 試験物質

製剤名	ロット数
カペシタビン錠 300mg「タカタ」	1 ロット

##### 2. 試験条件

	保存条件	保存形態	測定ポイント
温度	$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (遮光、気密容器)	無包装	0、1、2、3 か月
湿度	$25 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RH}$ (遮光、開放)	無包装	0、1、2、3 か月
光	D65 蛍光ランプ、2,500 lx ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C} / 45 \pm 5\% \text{RH}$ 、開放)	無包装	120 万 lx·hr (0、30 万、60 万、120 万)

#### 【 結果 】

温度	性状、純度試験、水分、溶出性、定量法、色差及び硬度について、3 か月後まで大きな変化を認めなかった。
湿度	性状、純度試験、溶出性、定量法、色差及び硬度について、3 か月後まで大きな変化を認めなかった。水分については 1 か月時点で規格値を超え、規格外となった。
光	性状、純度試験、水分、溶出性、定量法、色差及び硬度について、120 万 lx 照射後まで大きな変化を認めなかった。

#### 【 結論 】

カペシタビン錠 300mg「タカタ」の無包装状態での安定性を評価した。その結果、温度 ( $40^{\circ}\text{C}$ ) については 3 か月まで安定であり、光 (2,500 lx) については 120 万 lx·hr まで安定であると考えられた。湿度 ( $25^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH}$ ) については 1 か月時点で水分が規格外となった。湿度条件では水分の影響を受けるため注意が必要である。

表7 無包装形態での安定性試験結果（温度）

試験項目	開始時	1か月	2か月	3カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.14	0.22	0.30	0.37
水分(%)	0.62	0.63	0.69	0.56
溶出性 (溶出率(%) ‡)	93~99	93~97	91~100	93~98
定量法(%)	99.1	98.3	99.6	99.3
色差( $\Delta E^{*ab}$ )	—	0.57	0.63	0.68
硬度(N)	91.6	92.9	94.5	95.7

－：実施せず †)：総類縁物質の量(%)を示した ‡)：最小値～最大値

表8 無包装形態での安定性試験結果（湿度）

試験項目	開始時	1か月	2か月	3カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.14	0.18	0.21	0.25
水分(%)	0.62	2.20	2.00	1.90
溶出性 (溶出率(%) ‡)	93~99	92~97	96~101	92~100
定量法(%)	99.1	99.0	99.5	99.4
色差( $\Delta E^{*ab}$ )	—	0.47	0.57	0.55
硬度(N)	91.6	77.7	81.4	86.2

－：実施せず †)：総類縁物質の量(%)を示した ‡)：最小値～最大値

表9 無包装形態での安定性試験結果（光）

試験項目	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質(%) †)	0.14	0.14	0.15	0.15
水分(%)	0.62	1.05	1.02	0.95
溶出性 (溶出率(%) ‡)	93~99	92~100	94~99	93~100
定量法(%)	99.1	98.1	98.9	98.7
色差( $\Delta E^{*ab}$ )	—	0.77	0.40	0.38
硬度(N)	91.6	91.3	83.7	85.2

－：実施せず †)：総類縁物質の量(%)を示した ‡)：最小値～最大値

#### 4. 無包装状態での安定性試験②

##### **【 試験概要 】**

###### **1. 試験物質**

製剤名	ロット数
カペシタビン錠 300mg「タカタ」	1 ロット

###### **2. 試験条件**

	保存条件	保存形態	測定ポイント
温度①	50±2°C (遮光、気密容器)	無包装	0、1、2、3か月
温度②	60±2°C (遮光、気密容器)	無包装	0、1、2、3か月
温湿度	50±2°C／75±5%RH (開放)	無包装	0、2週間、1、2、3か月

##### **【 結果 】**

温度①	性状、水分、溶出性、定量法、色差及び硬度について、3か月後まで大きな変化を認めなかった。純度試験については3か月時点で規格外となった。
温度②	性状、水分及び色差について、3か月後まで大きな変化を認めなかった。純度試験については1か月時点で規格外となり、溶出性については2か月時点で規格外となり、定量法については3か月時点で規格外となった。硬度については経時的な上昇を認めた。
温湿度	性状について、3か月後まで大きな変化を認めなかった。純度試験については1か月時点で規格外となり、水分については2週間時点で規格外となり、溶出性及び定量法については3か月時点で規格外となった。色差については経時的な変化を認めた。硬度については経時的な低下を認め、3か月時点では測定エラーとなった。

##### **【 結論 】**

カペシタビン錠 300mg「タカタ」の無包装状態での安定性を評価した。その結果、温度① (50°C) については3か月時点で規格外となり、温度② (60°C) については1か月時点で規格外となり、温湿度 (50°C／75%RH) については2週間時点で規格外となった。これらの保存条件では影響を大きく受けるため注意が必要である。

表 10 無包装形態での安定性試験結果 (50°C)

試験項目	開始時	1か月	2か月	3か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質 (%) †)	0.14	0.45	0.61	0.73
水分 (%)	0.62	0.43	0.67	0.57
溶出性 (溶出率 (%) ‡)	93~99	94~101	92~100	91~98
定量法 (%)	99.1	99.5	98.2	98.4
色差 ( $\Delta E^*ab$ )	—	0.93	0.94	1.09
硬度 (N)	91.6	95.0	97.0	93.4

— : 実施せず † : 総類縁物質の量 (%) を示した ‡ : 最小値～最大値

表 11 無包装形態での安定性試験結果 (60°C)

試験項目	開始時	1か月	2か月	3か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質 (%) †)	0.14	1.66	4.11	20.05
水分 (%)	0.62	0.43	0.57	0.51
溶出性 (溶出率 (%) ‡)	93~99	87~96	72~91	33~49
定量法 (%)	99.1	98.7	93.2	75.4
色差 ( $\Delta E^*ab$ )	—	1.42	2.50	2.50
硬度 (N)	91.6	102.3	101.3	142.9

— : 実施せず † : 総類縁物質の量 (%) を示した ‡ : 最小値～最大値

表 12 無包装形態での安定性試験結果 (50°C / 75%RH)

試験項目	開始時	2週間	1か月	2か月	3か月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質 (%) †)	0.14	0.61	1.19	2.92	12.24
水分 (%)	0.62	2.19	2.15	2.14	3.48
溶出性 (溶出率 (%) ‡)	93~99	93~99	93~99	86~96	29~69
定量法 (%)	99.1	99.8	97.3	96.0	84.5
色差 ( $\Delta E^*ab$ )	—	1.51	1.91	2.17	4.24
硬度 (N)	91.6	88.0	84.4	84.3	— <sup>¶</sup>

— : 実施せず † : 総類縁物質の量 (%) を示した ‡ : 最小値～最大値 <sup>¶</sup> : 吸湿によりフィルムコーティング部分も含めて柔らかくなり、硬度測定を行った際に錠剤が割れずに潰れたため、圧変動を感知できずに測定エラーとなつた

## 5. PTP 包装状態での安定性試験

### 【 試験概要 】

#### 1. 試験物質

製剤名	ロット数
カペシタビン錠 300mg「タカタ」	1 ロット

#### 2. 試験条件

保存条件	保存形態	測定ポイント
25±2°C／60±5%RH (遮光)	PTP 包装 (ピロー包装なし)	0、1、3、6 か月

### 【 結果 】

性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、色差及び硬度について、6 か月後まで大きな変化を認められなかった。平衡相対湿度については 1 か月経過時に増加したもの、以降の変化は認められなかった。

### 【 結論 】

カペシタビン錠 300mg「タカタ」の PTP 包装状態での安定性を評価した。その結果、25°C／60%RH の条件下で 6 か月まで安定であった。

表 13 PTP 包装形態での安定性試験結果

試験項目	開始時	1 か月	3 か月	6 カ月
性状	白色のフィルム コーティング錠 であった	同左	同左	同左
純度試験 (類縁物質 (%) †)	0.14	0.16	0.18	0.22
溶出性 (溶出率 (%) ‡)	89～96	88～99	85～99	91～99
定量法 (%)	98.3	98.0	98.3	98.8
色差 ( $\Delta E^{*ab}$ )	—	0.15	0.16	0.28
硬度 (N)	75.5	83.1	81.4	83.4
平衡相対湿度 (%RH)	25.9	35.7	34.0	36.3

—：実施せず †：総類縁物質の量（%）を示した ‡：最小値～最大値