

ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」の安定性(加速及び長期)に関する資料

ニプロ株式会社

<加速試験>

○検体形態

保存包装: 紙箱

○試験検体

検体名: ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」

製造番号: SA030B02

SA030B03

SA030B04

○保存条件及び保存期間

保存条件: $40^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$

保存期間: 6カ月

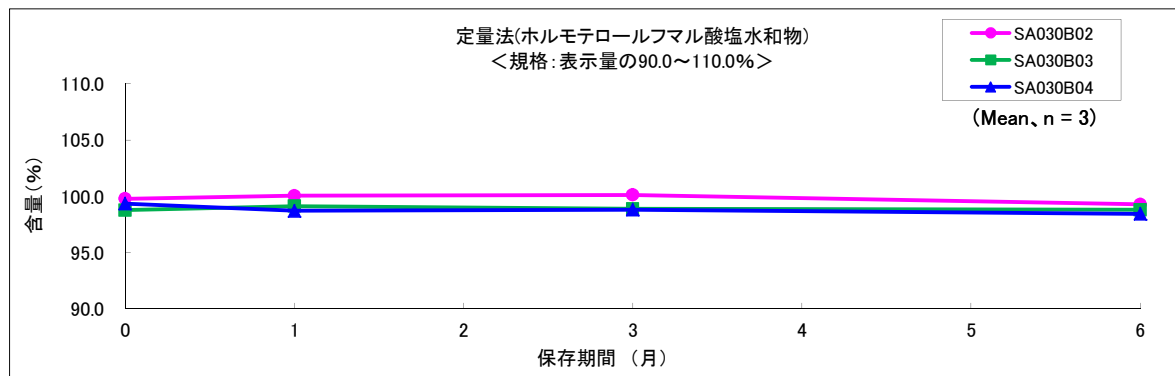
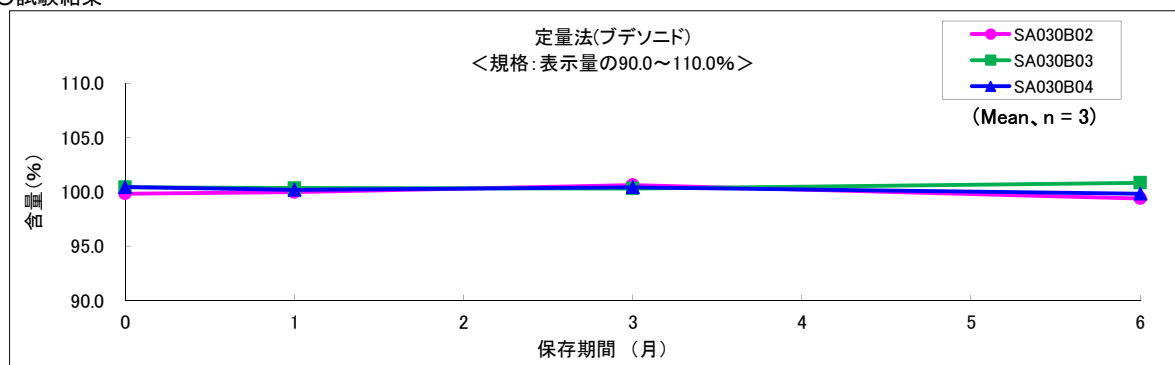
○評価

試験項目: 性状、確認試験(1)(2)、微生物限度、送達量均一性(1)(2)、微粒子量、定量法

試験時期: 開始時、1、3、6カ月後

(但し、微生物限度は開始時及び6カ月後のみ測定。)

○試験結果



○各ロットの試験結果を以下に示す。

試験項目	ロット番号	規格	繰返し回数	保存期間			
				開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状	SA030B02	本品の内容物は白色～微黄白色の粒である。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
確認試験(1)	SA030B02	定量法のクロマトグラムから得た試料溶液及び標準溶液のブデソニドエピマーA及びブデソニドエピマーBのピーク保持時間は等しい。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
確認試験(2)	SA030B02	定量法のクロマトグラムから得た試料溶液及び標準溶液のホルモテロールのピーク保持時間は等しい。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
微生物限度	SA030B02	本品1容器当たり、総好気性微生物数の許容基準は 1.4×10^1 CFU、総真菌数の許容基準は 1.4×10^0 CFUである。また、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない。	3	適合	—	—	適合
	SA030B03			適合	—	—	適合
	SA030B04			適合	—	—	適合
送達量均一性 (1)吸入器内の送達量の均一性の評価 (ブデソニド)	SA030B02	送達量10回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10回のうち9回が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、使用開始時3回毎、中間期4回毎、使用終了時3回毎の平均送達量はそれぞれ1吸入量の65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10回の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30回の送達量値を得る。このとき、送達量30回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30回中3回以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、使用開始時3回毎、中間期4回毎、使用終了時3回毎の平均送達量はそれぞれ1吸入量の65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
送達量均一性 (1)吸入器内の送達量の均一性の評価 (ホルモテロール フマル酸塩水和物)	SA030B02	送達量10回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10回のうち9回が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10回の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30回の送達量値を得る。このとき、送達量30回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
送達量均一性 (2)吸入器間の送達量の均一性の評価 (ブデソニド) 注1)	SA030B02	送達量10個の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。このとき、送達量30個の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	1	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
送達量均一性 (2)吸入器間の送達量の均一性の評価 (ホルモテロール フマル酸塩水和物) 注1)	SA030B02	送達量10個の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。このとき、送達量30個の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	1	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
微粒子量 (0.5～5 μ m)	SA030B02	1放出当たりのステージ1～5(0.5 μ m～5 μ m)のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ69～106 μ g及び1.9～3.0 μ gである。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
微粒子量 (5 μ m以上)	SA030B02	1放出当たりのマウスピースアダプター～ステージ0(5 μ m以上)のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ56～96 μ g及び1.6～2.7 μ gである。	3	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合
定量法 (ブデソニド)	SA030B02	90.0～110.0%	3	99.8	100.0	100.6	99.4
	SA030B03			100.4	100.3	100.3	100.8
	SA030B04			100.4	100.2	100.4	99.8
定量法 (ホルモテロール フマル酸塩水和物)	SA030B02	90.0～110.0%	3	99.8	100.0	100.1	99.3
	SA030B03			98.8	99.1	98.9	98.8
	SA030B04			99.3	98.7	98.8	98.4

注1) 規格及び試験方法に規定する吸入回数(15吸入目)でなく、中間期である30吸入目で実施したため参考値とする

<長期保存試験>

○検体形態

保存包装： 紙箱

○試験検体

検体名： ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」

製造番号： SA030B02

SA030B03

SA030B04

○保存条件及び保存期間

保存条件： 25°C±2°C／60%RH±5%RH

保存期間： 24カ月

○評価

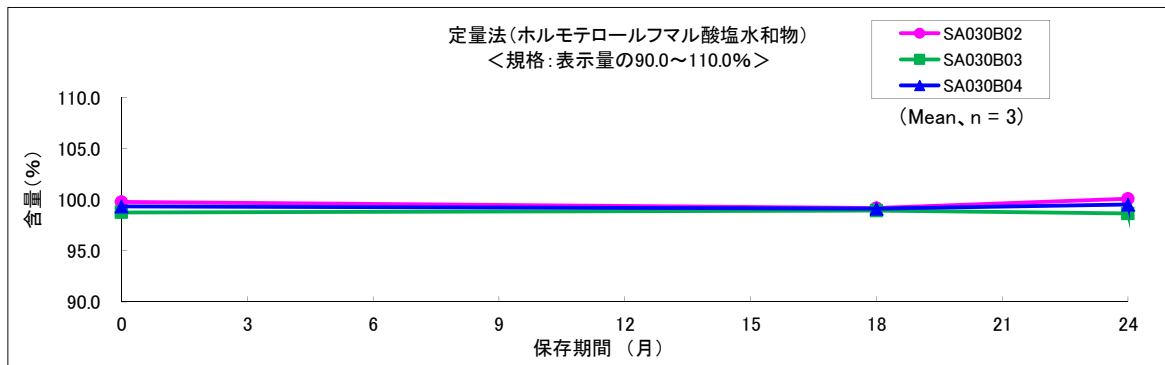
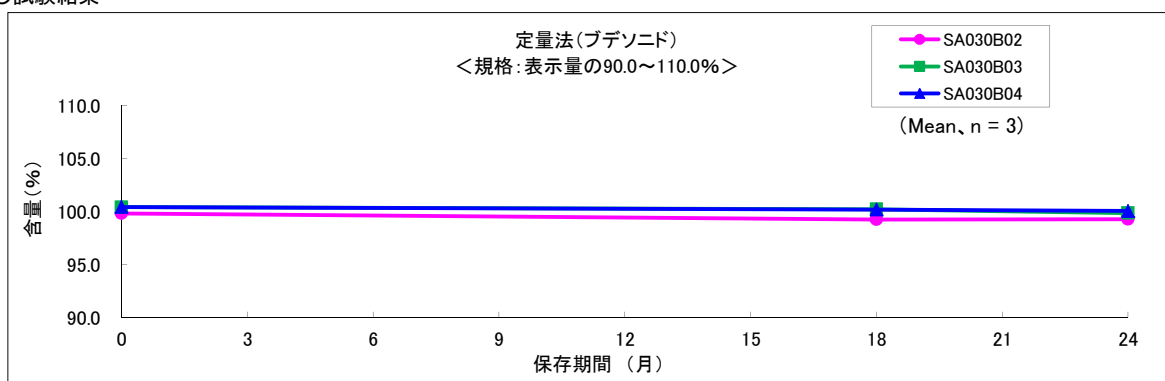
試験項目： 性状、確認試験(1)(2)、微生物限度、送達量均一性(1)(2)、微粒子量、定量法

試験時期： 開始時、3、6、9、12、18、24カ月後

(但し、確認試験及び定量法は開始時、18カ月後及び24カ月後のみ測定。

また微生物限度は開始時、12カ月後及び24カ月後のみ測定。)

○試験結果



○各ロットの試験結果を以下に示す。

試験項目	ロット番号	規格	繰返し回数	保存期間						
				開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後	18カ月後	24カ月後
性状	SA030B02	本品の内容物は白色～微黄白色の粒である。	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験(1)	SA030B02	定量法のクロマトグラムから得た試料溶液及び標準溶液のブデソニドエビマーA及びブデソニドエビマーBのピーク保持時間は等しい。	3	適合	—	—	—	—	適合	適合
	SA030B03			適合	—	—	—	—	適合	適合
	SA030B04			適合	—	—	—	—	適合	適合
確認試験(2)	SA030B02	定量法のクロマトグラムから得た試料溶液及び標準溶液のホルモテロールのピーク保持時間は等しい。	3	適合	—	—	—	—	適合	適合
	SA030B03			適合	—	—	—	—	適合	適合
	SA030B04			適合	—	—	—	—	適合	適合
微生物限度	SA030B02	本品1容器当たり、総好気性微生物数の許容基準は 1.4×10^1 CFU、総真菌数の許容基準は 1.4×10^0 CFUである。また、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない。	3	適合	—	—	—	適合	—	適合
	SA030B03			適合	—	—	—	適合	—	適合
	SA030B04			適合	—	—	—	適合	—	適合
送達量均一性 (1)吸入器内の送達量の均一性の評価 (ブデソニド)	SA030B02	送達量10回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10回のうち9回が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、使用開始時3回毎、中間期4回毎、使用終了時3回毎の平均送達量はそれぞれ1吸入量の65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10回の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30回の送達量値を得る。このとき、送達量30回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30回中3回以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、使用開始時3回毎、中間期4回毎、使用終了時3回毎の平均送達量はそれぞれ1吸入量の65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性 (1)吸入器内の送達量の均一性の評価 (ホルモテロール フマル酸塩水和物)	SA030B02	送達量10回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10回のうち9回が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10回の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30回の送達量値を得る。このとき、送達量30回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性 (2)吸入器間の送達量の均一性の評価 (ブデソニド 注1)	SA030B02	送達量10個の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。このとき、送達量30個の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	1	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性 (2)吸入器間の送達量の均一性の評価 (ホルモテロール フマル酸塩水和物 注1)	SA030B02	送達量10個の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10個のうち9個が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。このとき、送達量30個の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。	1	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
微粒子量 (0.5～5 μ m)	SA030B02	1放出当たりのステージ1～5(0.5 μ m～5 μ m)のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ69～106 μ g及び1.9～3.0 μ gである。	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
微粒子量 (5 μ m以上)	SA030B02	1放出当たりのマウスピースアダプター～ステージ0(5 μ m以上)のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ56～96 μ g及び1.6～2.7 μ gである。	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B03			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	SA030B04			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量法 (ブデソニド)	SA030B02	90.0～110.0%	3	99.8	—	—	—	—	99.3	99.3
	SA030B03			100.4	—	—	—	—	100.2	99.9
	SA030B04			100.4	—	—	—	—	100.2	100.1
定量法 (ホルモテロール フマル酸塩水和物)	SA030B02	90.0～110.0%	3	99.8	—	—	—	—	99.2	100.1
	SA030B03			98.8	—	—	—	—	98.9	98.7
	SA030B04			99.3	—	—	—	—	99.1	99.5

注1) 規格及び試験方法に規定する吸入回数(15吸入目)でなく、中間期である30吸入目で実施したため参考値とする

○考察

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。
また、加速試験(40℃、相対湿度75%、6カ月)の結果、全ての項目において変化は認めなかった。