ベニジピン塩酸塩錠の無包装状態での安定性に関わる資料

ニプロＥＳファーマ株式会社

ベニジピン塩酸塩錠 2mg「タナベ」、ベニジピン塩酸塩錠 4mg「タナベ」及びベニジピン塩酸塩錠 8mg「タナベ」の無包装状態について、安定性試験〔温度：40℃、3 ヵ月（遮光・気密容器（瓶））、湿度：75%RH／25℃、6 ヵ月（遮光･開放）、光：60 万 lx･h（気密容器（瓶））〕を実施した。

（社）日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」の評価分類（下記）に従い、温度、湿度、光に対する安定性を評価した結果、以下のとおりであった。

	安定性		
	温度	湿度	光
ベニジピン塩酸塩錠 2mg「タナベ」／無包装	◎	◎	◎
ベニジピン塩酸塩錠 4mg「タナベ」／無包装	◎	○*	○*
ベニジピン塩酸塩錠 8mg「タナベ」／無包装	◎	◎	◎

*：「硬度」のみで変化がみられた（30%以上の低下）。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。
（外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内）

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。
（外観：わずかな色調変化（退色等）を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 以上）

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。
（外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 未満。溶出性：規格値外）

Ⅰ．ベニジピン塩酸塩錠 2mg「タナベ」（Lot No.77002）／無包装

A．温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

A-2. 保存条件：40℃

A-3. 保存期間：3 ヵ月

A-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間		
		イニシャル	1ヵ月	3ヵ月
性状	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.23%	酸化体: 0.29%	酸化体: 0.45%
		RRT 0.4*: 0.05%	RRT 0.4*: 0.05%	RRT 1.4*: 0.06%
溶出試験[*2]	規定時間 30分、溶出率 80%以上	99.8% （97.1~102.9%）	97.0% （90.8~99.5%）	90.3% （87.1~94.9%）
含量[*3]	95.0~105.0%	100.7%	101.3%	102.4%
硬度[*4]	——	74.0 N（61~87 N）	75.5 N（67~84 N）	77.3 N（71~86 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-3. 保存期間：6 ヵ月

B-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間			
		イニシャル	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.23%	酸化体: 0.23%	酸化体: 0.24%	酸化体: 0.27%
		RRT 0.4*: 0.05%	認めず*		
溶出試験[*2]	規定時間 30分、溶出率80%以上	99.8% (97.1~102.9%)	101.1% (96.4~103.3%)	95.2% (91.1~97.3%)	98.2% (95.8~101.5%)
含量[*3]	95.0~105.0%	100.7%	101.3%	101.6%	102.7%
硬度[*4]	——	74.0 N（61~87 N）	55.0 N（51~58 N）	53.2 N（48~61 N）	63.6 N（54~73 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；60 万 lx･h（約 17 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間	
		イニシャル	60 万 lx･h
性状	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠	黄色のフィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.29% 認めず*	酸化体: 0.40% RRT 1.4*: 0.16%
溶出試験[*2]	規定時間 30分、溶出率80%以上	97.5% (94.8~98.9%)	97.9% (93.7~102.0%)
含量[*3]	95.0~105.0%	100.7%	98.6%
硬度[*4]	——	75.1 N（69~86 N）	59.4 N（54~66 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

Ⅱ．ベニジピン塩酸塩錠 4mg「タナベ」（Lot No.77002）／無包装

A．温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

A-2. 保存条件：40℃

A-3. 保存期間：3 ヵ月

A-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間		
		イニシャル	1ヵ月	3ヵ月
性状	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.22%	酸化体: 0.27%	酸化体: 0.34%
		認めず[*1]		
溶出試験[*2]	規定時間 30分、溶出率 80%以上	90.5% （81.5~96.0%）	104.0% （101.2~106.7%）	89.0%[#1] （77.9~95.8%）
含量[*3]	95.0~105.0%	101.8%	101.9%	102.3%
硬度[*4]	——	59.8 N（56~66 N）	58.9 N（53~66 N）	60.5 N（53~70 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

#1: n=12（規格外 1/12）

<判定>

試料 6 個について溶出試験を行い、個々の試料からの溶出率がすべて規格を充たす場合は適合とする。規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-3. 保存期間：6 ヵ月

B-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間			
		イニシャル	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.22%	酸化体: 0.22%	酸化体: 0.22%	酸化体: 0.28%
		認めず*			
溶出試験[*2]	規定時間 30分、溶出率80%以上	90.5% （81.5~96.0%）	104.1% （100.9~107.9%）	94.1% （90.0~97.3%）	96.5% （91.5~99.3%）
含量[*3]	95.0~105.0%	101.8%	100.1%	102.3%	101.9%
硬度[*4]	——	59.8 N （56~66 N）	39.8 N （36~45 N）	42.7 N （41~45 N）	41.8 N （39~48 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；60 万 lx･h（約 17 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間	
		イニシャル	60 万 lx･h
性状	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.27% 認めず*	酸化体: 0.33% RRT 1.4*: 0.07%
溶出試験[*2]	規定時間 30分、 溶出率80%以上	96.1% (91.6~98.7%)	96.0% (91.4~99.8%)
含量[*3]	95.0~105.0%	101.1%	99.2%
硬度[*4]	——	57.5 N（50~69 N）	37.0 N（32~43 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

Ⅲ．ベニジピン塩酸塩錠 8mg「タナベ」（Lot No. 128232HG43）／無包装

A．温度

A-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

A-2. 保存条件：40℃

A-3. 保存期間：3 ヵ月

A-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間		
		イニシャル	1ヵ月	3ヵ月
性状	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.13%	酸化体: 0.15%	酸化体: 0.27%
		認めず*		
溶出試験[*2]	規定時間 45分、 溶出率 85%以上	95.2% （87.4~98.5%）	98.7% （94.4~103.7%）	96.6% （93.1~98.8%）
含量[*3]	95.0~105.0%	100.1%	100.6%	100.2%
硬度[*4]	——	105.3 N（94~115 N）	104.1 N（95~134 N）	98.5 N（89~106 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

B. 湿度

B-1. 保存形態：褐色ガラス瓶（開放）

B-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-3. 保存期間：6 ヵ月

B-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間			
		イニシャル	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠	黄色の割線入りフィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.13%	酸化体: 0.10%	酸化体: 0.16%	酸化体: 0.22%
		認めず*			
溶出試験[*2]	規定時間 45分、溶出率85%以上	95.2% （87.4~98.5%）	96.3% （93.8~99.3%）	95.9% （92.0~101.1%）	94.8% （85.6~99.4%）
含量[*3]	95.0~105.0%	100.1%	102.9%	102.7%	100.8%
硬度[*4]	——	105.3 N （94~115 N）	94.7 N （83~104 N）	95.6 N （88~103 N）	96.3 N （92~104N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

C. 光

C-1. 保存形態：ガラス瓶（密栓）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（1,500 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；60 万 lx･h（約 17 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格	保存期間	
		イニシャル	60 万 lx･h
性状	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠	黄色の割線入り フィルムコート錠
純度試験[*1]	酸化体: 0.5%以下	酸化体: 0.20%	酸化体: 0.25%
		認めず*	
溶出試験[*2]	規定時間 45分、 溶出率85%以上	98.7% (96.3~101.6%)	101.0% (94.0~106.8%)
含量[*3]	95.0~105.0%	102.1%	99.5%
硬度[*4]	——	106.2 N（95~123 N）	76.9 N（65~88 N）

*1:総類縁物質量：酸化体及びその他の 0.05%以上の量が検出された類縁物質の総量

*2:平均値, n=6（最小値～最大値）　試験液：日本薬局方崩壊試験法の第 1 液（pH1.2）

*3:繰り返し 3 回の平均値

*4:平均値, n=10（最小値～最大値）

(2017 年 10 月改訂)