アゼルニジピン錠の無包装状態での安定性に関する資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

アゼルニジピン錠 8mg 「ニプロ」 及びアゼルニジピン錠 16mg 「ニプロ」 について、無包装状態の安定性試験〔温度：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器（瓶））、湿度：75%RH/25℃、6 ヶ月（遮光・開放）、光：60 万及び 10 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（3 ヶ月/6 ヶ月）	光
アゼルニジピン錠 8mg 「ニプロ」 / 無包装	◎	○ ^{*1} /△ ^{*2}	△ ^{*3}
アゼルニジピン錠 16mg 「ニプロ」 / 無包装	◎	○ ^{*1} /△ ^{*2}	△ ^{*4}

*1: 硬度が 30%以上低下したが、実用上問題にならない程度の変化であった。(≥ 30N)

*2: 性状（色調）の変化（規格外）及び硬度の 30%以上の低下（規格内）。硬度については、実用上問題にならない程度の変化であった。(≥ 30N)

*3: 性状（色調）の変化（規格外）、類縁物質量の増加（規格外）及び含量の 3%以上の低下（規格内）。但し、10 万 lx・h の条件では類縁物質がわずかに増加したが、それらは規格内の変化であり、また、その他の試験項目においても変化はなかった。

*4: 性状（色調）の変化（規格外）及び類縁物質量の増加（規格外）。但し、10 万 lx・h の条件では類縁物質がわずかに増加したが、それらは規格内の変化であり、また、その他の試験項目においても変化はなかった。

◎：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 (19.6 N) 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 (19.6 N) 未満。溶出性：規格値外）

I. アゼルニジピン錠 8mg 「ニプロ」 (Lot No.: U001A) / 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°C

A-3. 保存期間：3 ヶ月

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	淡黄白色の割線入りの素錠		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠
純度試験*1	RRT0.17付近	< 0.2% ^{注1)}	検出せず	0.05%	0.15%
	RRT0.10付近	< 0.5%	< 0.05%	0.06%	0.13%
	RRT0.50付近		0.10%	0.10%	0.11%
	RRT1.42付近		0.08%	0.11%	0.17%
	その他	< 0.2%	検出せず	< 0.05% (RRT0.14)	0.07% (RRT0.14)
	合計	< 2.5% ^{注2)}	0.18%	0.27%	0.47%
溶出試験*2	45分間の溶出率が75%以上		81.4%	83.9%	84.7%
含量*3	95.0~105.0%		99.9%	99.7%	99.5%
硬度*4	設定なし	割線に垂直	72N	72N	68N
		割線に平行	66N	71N	67N

*1: 類縁物質(1) 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

注 1) 0.2%以上の場合、試験条件の異なる純度試験（類縁物質(2)）で RRT0.17 のピークについて詳細解析。類縁物質(1)では、RRT0.17 は 3 本のピークが重なっている。

注 2) RRT0.17 付近のピークを除く、類縁物質量の合計

*2: 平均値, n=6 試験液: 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)

*3: 繰り返し 3 回の平均値

*4: 平均値, n=10

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 ヶ月

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	淡黄白色の割線入りの素錠		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠 一部の錠剤(27錠/80錠) で表面の一部が微赤色に変色
純度試験*1	RRT0.17付近	< 0.2% ^{注1)}	検出せず	検出せず	< 0.05%	< 0.05%
	RRT0.10付近	< 0.5%	< 0.05%	0.07%	0.20%	0.27%
	RRT0.50付近		0.10%	0.06%	0.13%	0.06%
	RRT1.42付近		0.08%	0.10%	0.32%	0.37%
	その他	< 0.2%	検出せず	< 0.05% (RRT0.14)	0.13% (RRT0.14)	0.17% (RRT0.14)
	合計	< 2.5% ^{注2)}	0.18%	0.22%	0.78%	0.87%
溶出試験*2	45分間の溶出率が75%以上		81.4%	85.1%	81.9%	81.6%
含量*3	95.0～105.0%		99.9%	100.7%	100.8%	99.8%
硬度*4	設定なし	割線に垂直	72N	<u>38N</u>	<u>37N</u>	<u>40N</u>
		割線に平行	66N	<u>37N</u>	<u>36N</u>	<u>38N</u>

*1: 類縁物質(1) 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

注 1) 0.2%以上の場合、試験条件の異なる純度試験（類縁物質(2)）で RRT0.17 のピークについて詳細解析。類縁物質(1)では、RRT0.17 は 3 本のピークが重なっている。

注 2) RRT0.17 付近のピークを除く、類縁物質量の合計

*2: 平均値, n=6 試験液: 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)

*3: 繰り返し 3 回の平均値

*4: 平均値, n=10

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（2,000 lx・h）照射

C-3. 保存期間：曝光量；10万 lx・h（2日間）・60万 lx・h（12.5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	10万lx・h	60万lx・h
性状	淡黄白色の割線入りの素錠		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	<u>(片面)淡黄白色</u> <u>(片面)淡黄色</u> <u>の割線入りの素錠</u>
純度試験*1	RRT0.17付近	< 0.2% ^{注1)}	検出せず	検出せず	検出せず
	RRT0.10付近	< 0.5%	< 0.05%	0.05%	0.13%
	RRT0.50付近		0.10%	0.32%	1.00%
	RRT1.42付近		0.08%	0.20%	0.43%
	その他	< 0.2%	検出せず	< 0.05% (RRT0.13-0.14) 0.09% (RRT0.26-0.27)	0.07% (RRT0.13-0.14) 0.37% (RRT0.26-0.27)
	合計	< 2.5% ^{注2)}	0.18%	0.66%	2.02%
溶出試験*2	45分間の溶出率が75%以上		81.4%	81.6%	82.8%
含量*3	95.0~105.0%		99.9%	99.0%	96.0%
硬度*4	設定なし	割線に垂直	72N	74N	70N
		割線に平行	66N	69N	66N

*1: 類縁物質(1) 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

注 1) 0.2%以上の場合、試験条件の異なる純度試験（類縁物質(2)）で RRT0.17 のピークについて詳細解析。類縁物質(1)では、RRT0.17 は3本のピークが重なっている。

注 2) RRT0.17 付近のピークを除く、類縁物質量の合計

*2: 平均値, n=6（最小値－最大値） 試験液: 溶出試験第1液（pH 1.2）

*3: 繰り返し3回の平均値

*4: 平均値, n=10

II. アゼルニジピン錠 16mg 「ニプロ」 (Lot No.: U001A) / 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 ヶ月

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	淡黄白色の割線入りの素錠		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠
純度試験*1	RRT0.17付近	< 0.2% ^{注1)}	検出せず	0.05%	0.16%
	RRT0.10付近	< 0.5%	< 0.05%	0.05%	0.11%
	RRT0.50付近		0.09%	0.09%	0.11%
	RRT1.42付近		0.07%	0.10%	0.16%
	その他	< 0.2%	検出せず	< 0.05% (RRT0.14)	0.05% (RRT0.14)
	合計	< 2.5% ^{注2)}	0.16%	0.24%	0.44%
溶出試験*2	45分間の溶出率が75%以上		84.6%	86.6%	88.3%
含量*3	95.0~105.0%		99.7%	100.1%	100.3%
硬度*4	設定なし	割線に垂直	97N	100N	93N
		割線に平行	94N	94N	92N

*1: 類縁物質(1) 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

注 1) 0.2%以上の場合、試験条件の異なる純度試験（類縁物質(2)）で RRT0.17 のピークについて詳細解析。類縁物質(1)では、RRT0.17 は 3 本のピークが重なっている。

注 2) RRT0.17 付近のピークを除く、類縁物質量の合計

*2: 平均値, n=6 試験液: 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)

*3: 繰り返し 3 回の平均値

*4: 平均値, n=10

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 ヶ月

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	淡黄白色の割線入りの素錠		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠 <u>一部の錠剤(23錠/80錠)で表面の一部が微赤色に変色</u>
純度試験*1	RRT0.17付近	< 0.2% ^{注1)}	検出せず	検出せず	< 0.05%	< 0.05%
	RRT0.10付近	< 0.5%	< 0.05%	0.06%	0.18%	0.29%
	RRT0.50付近		0.09%	0.05%	0.11%	0.07%
	RRT1.42付近		0.07%	0.08%	0.28%	0.38%
	その他	< 0.2%	検出せず	< 0.05% (RRT0.14)	0.11% (RRT0.14)	0.18% (RRT0.14)
	合計	< 2.5% ^{注2)}	0.16%	0.18%	0.69%	0.93%
溶出試験*2	45分間の溶出率が75%以上		84.6%	87.8%	85.7%	85.6%
含量*3	95.0~105.0%		99.7%	101.3%	101.8%	100.2%
硬度*4	設定なし	割線に垂直	97N	65N	65N	71N
		割線に平行	94N	60N	57N	62N

*1: 類縁物質(1) 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

注 1) 0.2%以上の場合、試験条件の異なる純度試験（類縁物質(2)）で RRT0.17 のピークについて詳細解析。類縁物質(1)では、RRT0.17 は 3 本のピークが重なっている。

注 2) RRT0.17 付近のピークを除く、類縁物質量の合計

*2: 平均値, n=6 試験液: 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)

*3: 繰り返し 3 回の平均値

*4: 平均値, n=10

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（2,000 lx・h）照射

C-3. 保存期間：曝光量；10万 lx・h（2日間）・60万 lx・h（12.5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	10万lx・h	60万lx・h
性状	淡黄白色の割線入りの素錠		淡黄白色の割線入りの素錠	淡黄白色の割線入りの素錠	<u>(片面) 淡黄白色</u> <u>(片面) 淡黄色</u> <u>の割線入りの素錠</u>
純度試験*1	RRT0.17付近	< 0.2% ^{注1)}	検出せず	検出せず	検出せず [※]
	RRT0.10付近	< 0.5%	< 0.05%	< 0.05%	0.11%
	RRT0.50付近		0.09%	0.27%	0.83%
	RRT1.42付近		0.07%	0.18%	0.36%
	その他	< 0.2%	検出せず	< 0.05% (RRT0.13-0.14) 0.09% (RRT0.26-0.27)	0.06% (RRT0.13-0.14) 0.30% (RRT0.26-0.27)
	合計	< 2.5% ^{注2)}	0.16%	0.54%	1.65%
溶出試験*2	45分間の溶出率が75%以上		84.6%	88.2%	85.5%
含量*3	95.0~105.0%		99.7%	98.7%	96.8%
硬度*4	設定なし	割線に垂直	97N	95N	92N
		割線に平行	94N	90N	91N

*1: 類縁物質(1) 0.05%以上の量が検出された類縁物質 (RRT: Relative Retention Time)

注 1) 0.2%以上の場合、試験条件の異なる純度試験（類縁物質(2)）で RRT0.17 のピークについて詳細解析。類縁物質(1)では、RRT0.17 は 3 本のピークが重なっている。

注 2) RRT0.17 付近のピークを除く、類縁物質量の合計

*2: 平均値, n=6

試験液: 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)

*3: 繰り返し 3 回の平均値

*4: 平均値, n=10

(2023 年 11 月改訂)