

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」 の無包装状態での安定性について

全星薬品工業株式会社
医 薬 情 報 部

1. 試験検体

| 品 名 | ロット番号 | 製造年月日 |
|-----------------------|-------------------|--------------|
| ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」 | 330M (120 万錠/ロット) | 2009. 10. 22 |

2. 保存条件及び保存形態

温度：40°C±2°C 遮光・気密容器（褐色瓶、インキュベーター保存）
 湿度：25°C±2°C/75%RH±5%RH 遮光・開放（スチロールケース開放、恒温恒湿器保存）
 光：1200lx 気密容器（スチロールケースに蓋をし、パラフィルムを巻く。光安定性試験器保存。庫内は 25°C±2°C/60%RH±5%RH に調整）

3. 保存期間

3 箇月間、但し光照射については 1200lx 照射で約 42 日間（120 万 lx·hr 相当）

4. 試験項目及び試験方法

外観は、目視及び色差計を用い $\Delta E^*(ab)$ 値を求め比較した。
 平均質量・水分・定量・溶出性は、試験実施当時の規格及び試験方法 (SOP No. 3D-017-01) に従った。
 硬度は、錠剤破壊強度試験機を用い各条件 10 錠につき試験し、その平均を求めた。
 なお、温度・湿度については開始時、2 週間、1 箇月、2 箇月、3 箇月後に、光については曝光量 40 万 lx·hr、80 万 lx·hr、120 万 lx·hr 時に各試験項目の試験を実施した。

5. 試験結果

<外観>

目視

| 保存条件 | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------------|-----------------|----------|----------|-----------|------|
| 40°C遮光 気密容器 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 25°C75%RH 遮光 開放 | | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 保存条件 | 開始時 | 40万lx·hr | 80万lx·hr | 120万lx·hr | |
| 光照射 気密容器 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | |

色差： $\Delta E^*(ab)$ 値

| 保存条件 | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------------|------|----------|----------|-----------|------|
| 40°C遮光 気密容器 | 0.00 | 0.65 | 0.51 | 0.64 | 0.75 |
| 25°C75%RH 遮光 開放 | | 0.68 | 0.75 | 0.73 | 0.73 |
| 保存条件 | 開始時 | 40万lx·hr | 80万lx·hr | 120万lx·hr | |
| 光照射 気密容器 | 0.00 | 2.71 | 3.59 | 3.93 | |

いずれの条件下においても、外観に大きな変化はみられなかった。

<平均質量 (mg) >

| 保存条件 | | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------|-------|-------|----------|----------|-----------|-------|
| 40°C遮光 | 気密容器 | 173.0 | 173.4 | 173.3 | 173.0 | 172.0 |
| 25°C75%RH | 遮光 開放 | | 183.4 | 183.2 | 183.2 | 182.9 |
| 保存条件 | | 開始時 | 40万lx・hr | 80万lx・hr | 120万lx・hr | |
| 光照射 | 気密容器 | 173.0 | 176.5 | 175.2 | 175.9 | |

25°C75%RHの条件下において吸湿による平均質量の増加がみられた。

<水分 (%) >

| 保存条件 | | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------|-------|-----|----------|----------|-----------|-----|
| 40°C遮光 | 気密容器 | 2.5 | 3.0 | 2.7 | 3.1 | 2.8 |
| 25°C75%RH | 遮光 開放 | | 8.2 | 8.4 | 8.2 | 7.9 |
| 保存条件 | | 開始時 | 40万lx・hr | 80万lx・hr | 120万lx・hr | |
| 光照射 | 気密容器 | 2.5 | 4.5 | 4.6 | 4.6 | |

25°C75%RHの条件下において6%程度、光照射で2%程度の吸湿がみられた。

<硬度 (N) >

| 保存条件 | | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------|-------|-------|----------|----------|-----------|-------|
| 40°C遮光 | 気密容器 | 110.5 | 111.4 | 111.8 | 111.5 | 114.3 |
| 25°C75%RH | 遮光 開放 | | 68.6 | 68.7 | 68.2 | 69.0 |
| 保存条件 | | 開始時 | 40万lx・hr | 80万lx・hr | 120万lx・hr | |
| 光照射 | 気密容器 | 110.5 | 103.9 | 106.1 | 104.7 | |

25°C75%RHの条件下において、吸湿による硬度の低下がみられたが、工程管理値の「40 N以上」を満たしており、製剤的に問題はなかった。

<定量 >

規格：95～105%

(試験回数：2回)

| 保存条件 | | 開始時 | 2週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 40°C | 平均 | 99.5 | 100.4 | 100.4 | 100.2 | 100.8 |
| 遮光 | 残存率 | 100.0 | 100.9 | 100.9 | 100.7 | 101.3 |
| 25°C75%RH | 平均 | 99.5 | 100.9 | 100.6 | 100.7 | 101.0 |
| 遮光 | 残存率 | 100.0 | 101.4 | 101.1 | 101.2 | 101.5 |

| 保存条件 | | 開始時 | 40万lx・hr | 80万lx・hr | 120万lx・hr |
|------|-----|-------|----------|----------|-----------|
| 光照射 | 平均 | 99.5 | 97.6 | 95.5 | 92.5 |
| 気密容器 | 残存率 | 100.0 | 98.1 | 96.0 | 93.0 |

光照射の条件下において含量の低下がみられ、120万 lx・hr から規格を下回った。その他の条件下では大きな変化はみられなかった。

<溶出性 >

光照射の条件下において溶出の遅延がみられ、40万 lx・hr 放置から規格を下回り不適合となった。その他の条件下ではいずれも規格に適合した（次ページ表参照）。

6. 結論

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」は無包装の状態において、光の条件下で含量の低下及び溶出性の遅延を生じ、含量に関しては曝光量 120万 lx・hr から、溶出性に関しては40万 lx・hr から規格を下回った。加湿（25°C±2°C/75%RH±5%RH）条件下では、水分で吸湿がみられ規格を上回った。なお、いずれもその他の項目については変化を認めなかった。

温度（40°C±2°C）においては安定であった。

<溶出性>

規格：120分 20~29%、240分 39~56%、360分 65%以上

(n=6)

| 保存条件 | | 開始時 | | | 2週間 | | | 1箇月 | | | 2箇月 | | | 3箇月 | | |
|--------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 |
| 40°C 遮光 気密容器 | 最小~最大 | 23.1~25.8 | 47.5~51.8 | 70.4~85.8 | 22.2~25.2 | 45.8~50.8 | 69.7~77.8 | 22.4~25.5 | 44.4~53.0 | 65.3~84.1 | 21.9~24.3 | 46.3~51.1 | 72.9~81.4 | 20.3~23.9 | 42.3~50.2 | 67.5~78.4 |
| | 平均 | 24.2 | 49.2 | 75.8 | 23.7 | 48.1 | 73.5 | 23.8 | 48.9 | 73.1 | 22.9 | 48.7 | 75.7 | 22.1 | 45.5 | 71.2 |
| | 判定 | 6/6 適合 | | | 6/6 適合 | | | 6/6 適合 | | | 6/6 適合 | | | 6/6 適合 | | |
| 25°C75%RH 遮光 開放 | 最小~最大 | 23.1~25.8 | 47.5~51.8 | 70.4~85.8 | 22.5~25.8 | 43.1~52.7 | 63.3~79.8 | 22.5~26.5 | 46.8~53.0 | 69.8~82.4 | 23.1~26.5 | 44.5~48.4 | 64.4~72.4 | 23.7~25.4 | 45.2~49.5 | 65.1~72.4 |
| | 平均 | 24.2 | 49.2 | 75.8 | 24.6 | 48.4 | 72.8 | 24.4 | 49.6 | 75.9 | 24.7 | 46.4 | 68.6 | 24.5 | 47.4 | 69.5 |
| | 判定 | 6/6 適合 | | | 11/12 適合 | | | 6/6 適合 | | | 11/12 適合 | | | 6/6 適合 | | |

| 保存条件 | | 開始時 | | | 40万lx・hr | | | 80万lx・hr | | | 120万lx・hr | | |
|-------------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 | 2時間 | 4時間 | 6時間 |
| 光照射 気密容器 | 最小~最大 | 23.1~25.8 | 47.5~51.8 | 70.4~85.8 | 18.2~21.6 | 39.1~48.2 | 62.6~73.4 | 16.2~19.1 | 38.2~42.9 | 58.4~69.4 | 13.5~18.4 | 34.6~42.7 | 56.6~67.8 |
| | 平均 | 24.2 | 49.2 | 75.8 | 19.5 | 42.9 | 67.7 | 17.3 | 40.8 | 64.2 | 15.6 | 38.4 | 61.5 |
| | 判定 | 6/6 適合 | | | 1/6 不適合 | | | 0/6 不適合 | | | 0/6 不適合 | | |