

ロスバスタチン錠 2.5mg 「TCK」 の安定性試験

辰巳化学株式会社

2017 年 8 月作成

	試験実施期間
試験開始時	平成 28 年 2 月 12 日 ~ 平成 28 年 2 月 26 日
1 箇月後	平成 28 年 3 月 16 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日
3 箇月後	平成 28 年 5 月 11 日 ~ 平成 28 年 5 月 30 日
6 箇月後	平成 28 年 8 月 5 日 ~ 平成 28 年 8 月 20 日

ロスバスタチン錠 2.5mg 「TCK」

1. 材料

(1) 検体

ロスバスタチン錠 2.5mg 「TCK」 の製造販売承認申請書の製造方法に従って製造した下記の 3 ロットを検体とした。

本品は 1 錠中に 2.6mg のロスバスタチンカルシウム(ロスバスタチンとして 2.5mg) を含む。

製造年月日	ロット
PTP：平成 28 年 2 月 10 日 バラ：平成 28 年 2 月 3 日	BBRA (以下 A と略する)
PTP：平成 28 年 2 月 10 日 バラ：平成 28 年 2 月 3 日	BBRB (以下 B と略する)
PTP：平成 28 年 2 月 10 日 バラ：平成 28 年 2 月 3 日	BBRC (以下 C と略する)

(2) 包装

PTP：ポリプロピレン・環状ポリオレフィンラミネートフィルムとアルミニウム箔からなる PTP シートと乾燥剤（塩化カルシウム系）をアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムでシールしてアルミニウム袋充填品として、紙箱等の二次包装は行わず、試験を行った。

バラ：本品と乾燥剤（シリカゲル系）をポリエチレン容器に入れてポリプロピレンキャップで装栓したのち、紙箱等の二次包装は行わず、試験を行った。

2. 保存方法

本品をロットごとに温度 $40\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $75\pm 5\%\text{RH}$ に設定した恒温恒湿器に 6 箇月間保存し本品の経時安定性（試験開始時、1 箇月、3 箇月、6 箇月）を検討した。

3. 試験方法及び試験項目

ロスバスタチン錠 2.5mg 「TCK」 の規格及び試験方法に従い安定性の評価を行った。

(1) 性状

規格：白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 確認試験

赤外吸収スペクトル測定法（薄膜法）

規格：波数 1605cm^{-1} 、 1548cm^{-1} 、 1510cm^{-1} 、 1155cm^{-1} 、 963cm^{-1} 及び 844cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(3) 純度試験

規格：試料溶液のロスバスタチンに対する相対保持時間約 1.6 及び約 1.8 のピーク

ロスバスタチン錠 2.5mg 「TCK」

面積は、それぞれ標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の 7/10 より大きくなく、試料溶液のロスバスタチン及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の 1/5 より小さい。また、試料溶液のロスバスタチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の 1.5 倍より大きくない。

(4) 製剤均一性 (含量均一性試験)

規格：判定値は 15.0 %を超えない。

(5) 溶出性

規格：30 分間の溶出率は 80 %以上である。(パドル法、溶出試験第 2 液、50 rpm)

(6) 定量試験

規格：表示量の 95.0 ~ 105.0 %に対応するロスバスタチンカルシウム ($C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$: 1001.14) を含む。

4. 試験結果

本品を $40 \pm 1^\circ C$ 、湿度 $75 \pm 5\%RH$ の条件下 6 箇月間保存し、性状、確認試験、純度試験、製剤均一性 (含量均一性)、溶出性及び定量試験を行ったが、明確な品質の変化は認められなかった。

5. 考察

以上のことより、PTP 包装及びバラ包装で室温保存する限り、3 年間にわたり品質が十分保たれると考えられた。

表1 40°C, 75%RHにおける安定性試験結果(PTP包装)

ロット	期間		開始時			1箇月			3箇月			6箇月		
	試験項目	回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
A	性状		白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠		
	確認試験	IR (cm ⁻¹)	1604.84	1604.84	1603.88	1604.84	1603.88	1604.84	1604.84	1604.84	1602.91	1603.88	1604.84	1603.88
			1548.91	1546.01	1545.05	1548.91	1548.91	1547.94	1546.01	1546.01	1548.91	1545.05	1548.91	1546.01
			1510.33	1509.36	1509.36	1510.33	1509.36	1509.36	1510.33	1510.33	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36
			1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1156.37	1155.41	1154.45	1155.41	1154.45	1155.41
			964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	965.41	964.45	965.41	964.45	964.45	964.45
			844.86	843.89	844.86	843.89	844.86	843.89	845.82	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86
	純度試験	類縁物質	※			※			※			※		
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		3.6	3.9	3.1							3.2	1.4	4.2
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	86.2	88.0	85.2	87.1	91.6	91.4	88.6	89.0	93.2	85.8	95.2	91.3
最大		91.7	95.4	94.9	94.2	96.0	93.0	91.2	92.1	95.8	93.5	99.7	95.4	
平均		90.4	93.3	90.7	91.2	93.6	92.0	90.1	90.6	93.9	90.7	97.5	93.1	
定量(%)		99.6	99.0	99.4	98.5	98.5	98.4	98.8	98.6	99.2	98.4	98.7	98.4	
B	性状		白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠		
	確認試験	IR (cm ⁻¹)	1604.84	1603.88	1603.88	1604.84	1604.84	1603.88	1604.84	1603.88	1603.88	1604.84	1604.84	1603.88
			1546.01	1545.05	1545.05	1546.98	1548.91	1546.01	1546.01	1546.01	1545.05	1548.91	1548.91	1546.01
			1510.33	1509.36	1509.36	1510.33	1510.33	1509.36	1510.33	1509.36	1509.36	1510.33	1510.33	1509.36
			1155.41	1155.41	1155.41	1156.37	1156.37	1156.37	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41
			964.45	963.48	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	965.41	964.45
			844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	843.89	844.86
	純度試験	類縁物質	※			※			※			※		
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		2.1	2.6	3.9							2.7	2.4	3.1
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	90.2	90.0	92.2	92.3	89.2	90.1	89.4	89.9	89.6	89.1	91.0	90.3
最大		95.7	97.7	96.2	96.8	93.3	92.0	93.0	94.4	98.3	94.7	96.2	95.2	
平均		93.2	94.4	94.0	95.1	91.9	90.9	91.4	92.8	94.1	92.6	93.3	92.6	
定量(%)		101.2	100.8	99.3	98.9	100.7	100.3	100.2	100.0	99.6	99.9	99.6	99.5	

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施

ロット	期間		開始時			1箇月			3箇月			6箇月		
	試験項目	回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
C	性状		白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠		
	確認試験	IR (cm ⁻¹)	1603.88	1603.88	1603.88	1604.84	1604.84	1603.88	1604.84	1604.84	1603.88	1602.91	1603.88	1604.84
			1546.01	1545.05	1546.01	1548.91	1546.01	1549.87	1545.05	1545.05	1546.01	1548.91	1546.01	1548.91
			1509.36	1509.36	1509.36	1510.33	1510.33	1509.36	1510.33	1510.33	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36
			1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1156.37	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1154.45	1155.41	1155.41
			964.45	964.45	963.48	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	965.41	964.45
			844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	843.89	844.86	844.86	844.86	844.86	843.89	844.86
	純度試験	類縁物質	※			※			※			※		
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		3.4	4.4	2.1							2.7	2.5	2.3
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	88.5	94.8	93.2	91.3	92.5	91.9	92.6	93.4	94.0	91.4	92.2	91.9
		最大	94.6	97.5	97.0	96.2	99.6	95.7	95.6	96.3	97.4	97.3	96.1	96.5
		平均	92.3	96.1	95.9	94.3	96.3	93.8	93.8	94.8	95.7	93.7	93.9	94.5
定量(%)		100.1	99.7	99.2	99.4	100.3	100.2	100.2	100.5	100.4	100.1	99.6	99.9	

※ 試料溶液のロスバスタチンに対する相対保持時間約1.6及び約1.8のピーク面積は、それぞれ標準溶液のロスバスタチンのピーク面積は、それぞれ標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の7/10より大きくなく、試料溶液のロスバスタチン及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の1/5より小さい。また、試料溶液のロスバスタチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の1.5倍より大きくない。

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施

表2 40°C, 75%RHにおける安定性試験結果(バラ包装)

ロット	期間		開始時			1箇月			3箇月			6箇月			
	試験項目	回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
A	性状		白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			
	確認試験	IR (cm ⁻¹)	1604.84	1604.84	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1604.84
			1548.91	1546.01	1545.05	1549.87	1549.87	1549.87	1546.01	1546.01	1546.01	1546.01	1546.01	1546.01	1544.08
			1510.33	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36	1510.33	1509.36	1510.33	1509.36	1510.33	1509.36	1509.36
			1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41
			964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45
			844.86	843.89	844.86	843.89	844.86	844.86	844.86	844.86	843.89	844.86	843.89	844.86	844.86
	純度試験	類縁物質	※			※			※			※			
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		3.6	3.9	3.1							2.1	1.8	2.2	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	86.2	88.0	85.2	86.9	90.1	91.6	88.6	87.6	92.3	92.5	92.4	91.0	
最大		91.7	95.4	94.9	93.7	95.0	95.3	94.4	93.1	97.4	97.5	93.9	94.4		
平均		90.4	93.3	90.7	91.7	91.9	93.4	91.3	91.0	95.1	94.2	93.1	92.2		
定量(%)		99.6	99.0	99.4	97.7	98.4	99.5	100.7	99.7	100.1	98.8	98.6	99.1		
B	性状		白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			
	確認試験	IR (cm ⁻¹)	1604.84	1603.88	1603.88	1603.88	1605.81	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1604.84	1604.84	1604.84	
			1546.01	1545.05	1545.05	1545.05	1548.91	1545.05	1546.01	1546.01	1549.87	1545.05	1546.01	1545.05	
			1510.33	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36	1507.43	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36	1509.36	1510.33	1509.36
			1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1156.37	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41
			964.45	963.48	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45	965.41	964.45	964.45	964.45	964.45	964.45
			844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	843.89	843.89	844.86	844.86	844.86
	純度試験	類縁物質	※			※			※			※			
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		2.1	2.6	3.9							3.8	1.8	3.2	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	90.2	90.0	92.2	90.1	89.4	94.5	89.4	92.0	84.9	93.4	91.8	94.1	
最大		95.7	97.7	96.2	97.4	96.0	98.6	93.4	96.5	97.9	95.3	95.6	96.1		
平均		93.2	94.4	94.0	94.9	93.1	97.1	91.6	94.9	90.5	94.5	93.7	95.1		
定量(%)		101.2	100.8	99.3	99.6	99.7	100.8	100.4	100.7	100.0	99.3	100.4	100.1		

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施

ロット	期間		開始時			1箇月			3箇月			6箇月			
	試験項目	回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
C	性状		白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠			
	確認試験	IR (cm ⁻¹)	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1603.88	1604.84	1604.84	1604.84
			1546.01	1545.05	1546.01	1545.05	1545.05	1545.05	1546.01	1546.01	1546.01	1544.08	1548.91	1545.05	
			1509.36	1509.36	1509.36	1508.40	1507.43	1507.43	1509.36	1509.36	1510.33	1509.36	1510.33	1509.36	
			1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	1155.41	
			964.45	964.45	963.48	964.45	964.45	964.45	965.41	964.45	964.45	965.41	964.45	964.45	
			844.86	844.86	844.86	844.86	844.86	843.89	843.89	844.86	843.89	843.89	843.89	844.86	844.86
	純度試験	類縁物質	※			※			※			※			
	製剤均一性 ^{注1)} (%)		3.4	4.4	2.1							3.7	3.4	2.5	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	88.5	94.8	93.2	87.0	89.4	90.0	95.3	90.5	91.2	92.9	90.8	89.9	
		最大	94.6	97.5	97.0	97.2	98.3	99.9	97.6	96.1	93.8	94.3	95.7	96.2	
平均		92.3	96.1	95.9	93.9	93.6	96.4	96.3	93.8	92.4	93.8	93.3	94.0		
定量(%)		100.1	99.7	99.2	99.6	99.8	101.0	100.1	100.5	100.4	99.1	99.3	100.5		

※ 試料溶液のロスバスタチンに対する相対保持時間約1.6及び約1.8のピーク面積は、それぞれ標準溶液のロスバスタチンのピーク面積は、それぞれ標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の7/10より大きくなく、試料溶液のロスバスタチン及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の1/5より小さい。また、試料溶液のロスバスタチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の1.5倍より大きくない。

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施