

ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「TCK」 の安定性試験

辰巳化学株式会社

2017 年 7 月作成

|         | 試験実施年月日                           |
|---------|-----------------------------------|
| 加速試験    | 平成 27 年 7 月 7 日 ~ 平成 28 年 8 月 2 日 |
| 長期安定性試験 | 平成 27 年 7 月 6 日 ~ 平成 29 年 3 月 1 日 |

## ロスバスタチン OD 錠 2.5mg 「TCK」

### 1. 材料

#### (1) 検体

ロスバスタチン OD 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 2.5 mg のロスバスタチンを含む。

| 製造年月日           | ロット                 |
|-----------------|---------------------|
| 平成 27 年 7 月 2 日 | 6264001 (以下 A と略する) |
| 平成 27 年 7 月 2 日 | 6264002 (以下 B と略する) |
| 平成 27 年 7 月 2 日 | 6264003 (以下 C と略する) |

#### (2) 包装

PTP : 本品 140 錠を PTP 包装 (ポリプロピレン、アルミニウム箔) し、アルミニウム袋充填したものを紙箱に入れ、保存包装とした。

### 2. 保存方法

#### 2-1. 加速試験

本品をロットごとに温度  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度  $75\%RH \pm 5\%RH$  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。

#### 2-2. 長期安定性試験

本品をロットごとに温度  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度  $60\%RH \pm 5\%RH$  に設定した恒温恒湿器に 18 箇月間保存し本品の経時安定性 (試験開始時、3 箇月、6 箇月、9 箇月、12 箇月、18 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 OD 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 : 本品はうすい黄色のフィルムコーティング錠である。

#### (2) 確認試験

規格 : 試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認める。

#### (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 のピーク面積は、標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の  $3/10$  より大きくなく (0.3%以下)、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 より大きくない (0.2%以下)。  
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より大きくない (1.0%以下)。

(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) 崩壊性

規格：1 分以内

(6) 溶出性

規格：15 分間の溶出率は 80 %以上である。(パドル法、pH4.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、50 rpm)

(7) 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(C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S:481.54)を含む。

#### 4. 試験結果

##### 4-1. 加速試験 (表 1)

本品を 40°C±2°C、湿度 75%RH±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)、崩壊性、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。

##### 4-2. 長期安定性試験 (表 2)

本品を 25°C±2°C、湿度 60%RH±5%RH の条件下 18 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)、崩壊性、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

加速試験及び長期安定性試験いずれにおいてもその試験期間内において、全ての項目で品質の低下は認められず、安定であった。

加速試験 6 箇月経過時点まで「明確な品質の変化」は認められておらず、長期保存 18 箇月経過時点まで類縁物質、崩壊時間、溶出率及び定量値に経時的な変化及び変動は認められなかった。よって、「安定性データの評価に関するガイドライン (医薬審発第 0603004 号)」より、本品は長期データがカバーする 18 箇月を超えて 12 箇月の外挿が可能であり、30 箇月までは安定であると考えられた。ただし、先発医薬品として承認された Crestor OD 錠の使用期限が 2 年であったことより、本品の有効期限を 2 年とした。

表1 40℃, 75%RHにおける安定性試験結果(PTP包装)

| ロット<br>試験項目 | 期間<br>回数                 | 開始時   |       |       | 1箇月               |       |       | 3箇月               |       |      | 6箇月   |      |     |    |
|-------------|--------------------------|---|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------------------|-------|------|---|------|-----|----|
|             |                          | 1   | 2     | 3     | 1                 | 2     | 3     | 1                 | 2     | 3    | 1   | 2    | 3   |    |
| A           | 性状                       | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |       |       | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |       |       | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |       |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |      |     |    |
|             | 確認試験                     | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |       |       | /                 |       |       | /                 |       |      | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |      |     |    |
|             | 純度試験                     | ※   |       |       | ※                 |       |       | ※                 |       |      | ※   |      |     |    |
|             | 製剤均一性 <sup>注1)</sup> (%) | 2.6   | 2.2   | 1.7   | /                 |       |       | /                 |       |      | 1.9   | 2.9  | 3.1 |    |
|             | 崩壊性 <sup>注2)</sup> (秒)   | 最小  | 10    | 13    | 12                | 9     | 9     | 7                 | 7     | 7    | 9   | 11   | 8   | 9  |
|             |                          | 最大  | 20    | 17    | 18                | 12    | 12    | 12                | 17    | 15   | 16  | 17   | 17  | 18 |
|             | 溶出性 <sup>注2)</sup> (%)   | 最小  | 91    | 90    | 92                | 87    | 93    | 87                | 89    | 87   | 90  | 95   | 90  | 87 |
| 最大          |                          | 98  | 97    | 95    | 95                | 96    | 96    | 97                | 97    | 93   | 98  | 98   | 99  |    |
| 平均          |                          | 96  | 94    | 93    | 91                | 95    | 91    | 94                | 93    | 92   | 97  | 96   | 95  |    |
| 定量(%)       | 99.2                     | 98.4  | 99.1  | 98.8  | 99.4              | 98.5  | 99.8  | 99.5              | 98.9  | 98.5 | 98.5  | 98.7 |     |    |
| B           | 性状                       | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |       |       | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |       |       | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |       |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |      |     |    |
|             | 確認試験                     | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |       |       | /                 |       |       | /                 |       |      | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |      |     |    |
|             | 純度試験                     | ※   |       |       | ※                 |       |       | ※                 |       |      | ※   |      |     |    |
|             | 製剤均一性 <sup>注1)</sup> (%) | 2.6   | 2.9   | 1.4   | /                 |       |       | /                 |       |      | 3.4   | 2.9  | 1.9 |    |
|             | 崩壊性 <sup>注2)</sup> (秒)   | 最小  | 12    | 9     | 11                | 9     | 12    | 8                 | 9     | 9    | 9   | 12   | 8   | 11 |
|             |                          | 最大  | 20    | 18    | 22                | 18    | 17    | 20                | 13    | 17   | 21  | 24   | 25  | 20 |
|             | 溶出性 <sup>注2)</sup> (%)   | 最小  | 93    | 87    | 87                | 91    | 87    | 85                | 93    | 88   | 85  | 90   | 92  | 84 |
| 最大          |                          | 98  | 97    | 97    | 96                | 99    | 96    | 96                | 98    | 94   | 101   | 96   | 96  |    |
| 平均          |                          | 96  | 90    | 91    | 95                | 93    | 92    | 95                | 92    | 91   | 97  | 94   | 88  |    |
| 定量(%)       | 100.2                    | 99.1  | 99.3  | 100.1 | 99.9              | 99.7  | 99.8  | 99.9              | 99.4  | 98.9 | 98.9  | 99.0 |     |    |
| C           | 性状                       | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |       |       | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |       |       | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |       |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |      |     |    |
|             | 確認試験                     | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |       |       | /                 |       |       | /                 |       |      | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |      |     |    |
|             | 純度試験                     | ※   |       |       | ※                 |       |       | ※                 |       |      | ※   |      |     |    |
|             | 製剤均一性 <sup>注1)</sup> (%) | 1.4   | 1.9   | 2.9   | /                 |       |       | /                 |       |      | 4.0   | 3.1  | 2.5 |    |
|             | 崩壊性 <sup>注2)</sup> (秒)   | 最小  | 10    | 9     | 9                 | 8     | 7     | 6                 | 9     | 10   | 7   | 9    | 9   | 8  |
|             |                          | 最大  | 18    | 18    | 14                | 15    | 14    | 15                | 17    | 15   | 22  | 15   | 16  | 19 |
|             | 溶出性 <sup>注2)</sup> (%)   | 最小  | 91    | 89    | 86                | 90    | 92    | 91                | 86    | 83   | 88  | 92   | 86  | 89 |
| 最大          |                          | 96  | 98    | 96    | 99                | 98    | 97    | 94                | 96    | 97   | 101   | 97   | 94  |    |
| 平均          |                          | 94  | 93    | 91    | 95                | 95    | 93    | 90                | 91    | 92   | 97  | 92   | 92  |    |
| 定量(%)       | 100.2                    | 99.6  | 100.1 | 100.9 | 99.8              | 100.1 | 100.6 | 100.9             | 100.8 | 98.7 | 99.9  | 99.2 |     |    |

※ 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のピーク面積は標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の3/10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より大きくない。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 25℃, 60%RHにおける安定性試験結果(PTP包装)

| ロット   | 試験項目                     | 期間<br>回数 | 開始時   |       |      | 3箇月               |      |      | 6箇月               |      |      | 9箇月               |      |      | 12箇月  |      |      | 18箇月              |      |    |    |
|-------|--------------------------|----------|---|-------|------|-------------------|------|------|-------------------|------|------|-------------------|------|------|---|------|------|-------------------|------|----|----|
|       |                          |          | 1   | 2     | 3    | 1                 | 2    | 3    | 1                 | 2    | 3    | 1                 | 2    | 3    | 1   | 2    | 3    | 1                 | 2    | 3  |    |
| A     | 性状                       |          | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |       |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |    |    |
|       | 確認試験                     |          | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |       |      | /                 |      |      | /                 |      |      | /                 |      |      | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |      |      | /                 |      |    |    |
|       | 純度試験                     |          | ※   |       |      | ※                 |      |      | ※                 |      |      | ※                 |      |      | ※   |      |      | ※                 |      |    |    |
|       | 製剤均一性 <sup>注1)</sup> (%) |          | 2.6   | 2.2   | 1.7  | /                 |      |      | /                 |      |      | /                 |      |      | 2.4   | 1.9  | 1.9  | /                 |      |    |    |
|       | 崩壊性 <sup>注2)</sup> (秒)   | 最小       |   | 10    | 13   | 12                | 7    | 7    | 9                 | 13   | 11   | 12                | 10   | 12   | 10  | 7    | 9    | 9                 | 12   | 13 | 10 |
|       |                          | 最大       |   | 14    | 15   | 15                | 11   | 13   | 12                | 15   | 14   | 13                | 15   | 16   | 13  | 11   | 12   | 12                | 13   | 14 | 12 |
|       | 溶出性 <sup>注2)</sup> (%)   | 最小       |   | 91    | 90   | 92                | 93   | 93   | 90                | 93   | 87   | 87                | 86   | 88   | 84  | 88   | 89   | 85                | 90   | 89 | 91 |
|       |                          | 最大       |   | 98    | 97   | 95                | 97   | 100  | 97                | 99   | 96   | 97                | 96   | 96   | 96  | 97   | 94   | 93                | 95   | 96 | 99 |
| 平均    |                          |          | 96  | 94    | 93   | 95                | 96   | 94   | 96                | 92   | 91   | 92                | 92   | 92   | 94  | 92   | 90   | 92                | 94   | 95 |    |
| 定量(%) |                          | 99.2     | 98.4  | 99.1  | 98.7 | 98.7              | 98.9 | 99.4 | 99.2              | 98.8 | 98.6 | 98.3              | 98.8 | 99.3 | 99.5  | 98.6 | 98.1 | 98.8              | 99.4 |    |    |
| B     | 性状                       |          | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |       |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |    |    |
|       | 確認試験                     |          | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |       |      | /                 |      |      | /                 |      |      | /                 |      |      | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |      |      | /                 |      |    |    |
|       | 純度試験                     |          | ※   |       |      | ※                 |      |      | ※                 |      |      | ※                 |      |      | ※   |      |      | ※                 |      |    |    |
|       | 製剤均一性 <sup>注1)</sup> (%) |          | 2.6   | 2.9   | 1.4  | /                 |      |      | /                 |      |      | /                 |      |      | 2.2   | 2.6  | 2.6  | /                 |      |    |    |
|       | 崩壊性 <sup>注2)</sup> (秒)   | 最小       |   | 12    | 9    | 11                | 11   | 8    | 6                 | 12   | 12   | 13                | 12   | 10   | 11  | 13   | 11   | 10                | 12   | 10 | 8  |
|       |                          | 最大       |   | 15    | 15   | 15                | 13   | 12   | 10                | 13   | 14   | 15                | 15   | 15   | 15  | 14   | 12   | 15                | 13   | 10 | 11 |
|       | 溶出性 <sup>注2)</sup> (%)   | 最小       |   | 93    | 87   | 87                | 88   | 87   | 86                | 90   | 88   | 86                | 92   | 84   | 88  | 90   | 86   | 90                | 86   | 85 | 88 |
|       |                          | 最大       |   | 98    | 97   | 97                | 99   | 97   | 97                | 100  | 99   | 96                | 97   | 93   | 95  | 98   | 96   | 95                | 98   | 98 | 99 |
| 平均    |                          |          | 96  | 90    | 91   | 95                | 92   | 94   | 97                | 94   | 91   | 94                | 90   | 93   | 94  | 92   | 93   | 93                | 93   | 94 |    |
| 定量(%) |                          | 100.2    | 99.1  | 99.3  | 99.4 | 99.3              | 98.8 | 98.4 | 99.2              | 98.8 | 98.4 | 98.7              | 99.6 | 99.5 | 99.7  | 99.0 | 98.6 | 98.6              | 99.0 |    |    |
| C     | 性状                       |          | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |       |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠   |      |      | うすい黄色のフィルムコーティング錠 |      |    |    |
|       | 確認試験                     |          | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |       |      | /                 |      |      | /                 |      |      | /                 |      |      | 得たピークは、標準溶液から得た主ピークの保持時間と同一であり、また、吸収スペクトルは同一波長のところに吸収を認めた |      |      | /                 |      |    |    |
|       | 純度試験                     |          | ※   |       |      | ※                 |      |      | ※                 |      |      | ※                 |      |      | ※   |      |      | ※                 |      |    |    |
|       | 製剤均一性 <sup>注1)</sup> (%) |          | 1.4   | 1.9   | 2.9  | /                 |      |      | /                 |      |      | /                 |      |      | 1.9   | 1.9  | 3.1  | /                 |      |    |    |
|       | 崩壊性 <sup>注2)</sup> (秒)   | 最小       |   | 10    | 9    | 9                 | 7    | 7    | 7                 | 11   | 10   | 10                | 8    | 10   | 11  | 7    | 7    | 9                 | 11   | 10 | 9  |
|       |                          | 最大       |   | 14    | 14   | 11                | 13   | 13   | 10                | 12   | 11   | 11                | 11   | 13   | 13  | 12   | 10   | 11                | 12   | 12 | 10 |
|       | 溶出性 <sup>注2)</sup> (%)   | 最小       |   | 91    | 89   | 86                | 93   | 89   | 84                | 95   | 90   | 94                | 90   | 86   | 83  | 86   | 91   | 89                | 86   | 90 | 90 |
|       |                          | 最大       |   | 96    | 98   | 96                | 99   | 97   | 97                | 100  | 95   | 98                | 95   | 96   | 97  | 97   | 96   | 96                | 94   | 97 | 94 |
| 平均    |                          |          | 94  | 93    | 91   | 96                | 94   | 91   | 98                | 93   | 96   | 93                | 91   | 90   | 94  | 94   | 94   | 91                | 94   | 92 |    |
| 定量(%) |                          | 100.2    | 99.6  | 100.1 | 99.6 | 99.3              | 99.7 | 99.5 | 100.1             | 99.4 | 98.8 | 98.9              | 99.3 | 99.6 | 99.8  | 99.4 | 99.1 | 99.5              | 99.3 |    |    |

※ 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のピーク面積は標準溶液のロスバスタチンのピーク面積の3/10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より大きくない。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