

アトルバスタチン錠 5mg「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. 試験の目的：

病院及び薬局等では、錠剤を無包装状態にて取り扱う機会が増えている。この状況をふまえ、アトルバスタチン錠 5mg「ZE」について無包装状態における安定性を確認した。また、先発医薬品の貯法・保存条件が「開封後は湿気を避けて保存すること。」となっているため、PTP 包装における湿度条件での安定性も併せて確認した。

2. 試験検体：

試験検体の名称：アトルバスタチン錠 5 mg「ZE」

Lot No. : AAI051

3. 試験操作の実施方法：

(1) 試験条件は、以下の条件にて実施した。

保存条件	測定時期	保存形態
40 °C	開始時、0.5、1、3箇月後	褐色ガラス瓶（密栓）
25 °C 75%RH	開始時、0.5、1、3箇月後	褐色ガラス瓶（開栓） PTP包装
2000 lx	開始時、60万、120万 lx・hr	無色ガラス瓶（密栓）

(2) 試験方法

性状、硬度、溶出性及び定量法、参考として類縁物質の測定を行った。

試験方法は、『アトルバスタチン錠5mg「ZE」の規格及び試験方法』に従い行った。ただし、類縁物質については、別途設けた『アトルバスタチン錠5mg「ZE」の安定性評価のための試験方法』に準じ試験を行った。なお、硬度、溶出性及び定量法は、(株)静環検査センターで得られた測定結果を用い判定した。

各試験項目における測定試料数は、以下のとおりとした。

試験項目	試料数又は試験回数
性状	3
硬度	5
溶出性	1 回 (6ベッセル)
定量法	3
類縁物質	3

(3) 判定基準

以下の判定基準に従い、判定を行った。ただし、類縁物質については、参考値であるため判定を行わなかった。

項目	判定基準	判定
性状	外観上の変化をほとんど認めない。	◎
	わずかな色調変化等認めるが、品質上問題とならない程度であり規格を満たしている。	○
	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。	△
硬度	硬度変化が30%未満である。	◎
	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重以上である。	○
	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重未満である。	△
溶出性	規格値(15分間の溶出率は80%以上)内である。	◎
	規格値外である。	△
定量法	含量低下が3%未満である。	◎
	含量低下が3%以上で、規格値(95.0~105.0%)内である。	○
	規格値外である。	△

4. 試験結果：

安定性試験を実施した結果は、無包装状態では別表1-1~1-3、PTP包装では別表1-4に示すとおりであった。

5. 考察：

アトルバスタチン錠5mg「ZE」(Lot No. AAI051)を用いて、各保存条件(温度：40℃3箇月、湿度：25℃75%RH3箇月、光：2000lx曝光量120万lx・hr)における無包装状態での安定性試験を実施した。

その結果、各保存条件における各試験項目に対し全て規格内であった。

ただし、硬度に関して、湿度条件において0.5箇月以降の変化率が30%以上となったが、3箇月後の硬度の平均値が3.32kg重と硬度の規格である2.0kg重以上を十分満足する結果であり、問題はないと判断した。また、参考として測定した類縁物質については、全ての保存条件においてわずかな増加がみられたが、問題となるものではなかった。

なお、PTP包装については、湿度の条件において、3箇月後の変化率が30%未満であり、無包装状態でみられた硬度変化がみられなかった。その他の試験項目については同様の結果であった。

別表 1-1 アトルバスタチン錠 5 mg「ZE」の無包装状態での安定性試験 保存条件：40℃

項目 \ 測定時期		試料	開始時	0.5 箇月後	判定	1 箇月後	判定	3 箇月後	判定
性状		3	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎
硬度	平均 最小～最大	5	62.6N(6.38kg) 58.0N(5.92kg)～72.9N(7.44kg)	56.3N(5.74kg) 50.7N(5.17kg)～61.6N(6.29kg)	◎	58.6N(5.98kg) 55.7N(5.68kg)～63.3N(6.46kg)	◎	57.0N(5.82kg) 54.5N(5.56kg)～61.5N(6.28kg)	◎
	変化率 (%)		—	—10.1		—6.4		—8.9	
溶出性 (%) 平均 (最小～最大)		6	101.9 (101.2～102.4)	97.8 (97.0～99.2)	◎	101.2 (100.5～101.8)	◎	101.0 (100.2～101.7)	◎
定量法	平均 (%) (最小～最大)	3	99.23 (99.15～99.37)	98.76 (98.67～98.92)	◎	98.38 (98.19～98.55)	◎	98.24 (98.02～98.46)	◎
	残存率 (%)		100.00	99.53		99.14		99.00	
類縁物質 (%) 平均 (最小～最大)		3	0.28 (0.27～0.28)	0.41 (0.41～0.42)	—	0.50 (0.50～0.51)	—	0.79 (0.77～0.81)	—

別表 1-2 アトルバスタチン錠 5 mg「ZE」の無包装状態での安定性試験 保存条件：25℃75%RH

項目 \ 測定時期		試料	開始時	0.5 箇月後	判定	1 箇月後	判定	3 箇月後	判定
性状		3	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎
硬度	平均 最小～最大	5	62.6N(6.38kg) 58.0N(5.92kg)～72.9N(7.44kg)	31.9N(3.26kg) 29.8N(3.04kg)～34.5N(3.52kg)	○	33.4N(3.40kg) 30.8N(3.14kg)～34.5N(3.52kg)	○	32.5N(3.32kg) 30.9N(3.15kg)～33.2N(3.39kg)	○
	変化率 (%)		—	—49.0		—46.6		—48.1	
溶出性 (%) 平均 (最小～最大)		6	101.9 (101.2～102.4)	101.0 (100.1～101.5)	◎	101.5 (100.5～102.6)	◎	101.1 (99.6～102.0)	◎
定量法	平均 (%) (最小～最大)	3	99.23 (99.15～99.37)	98.74 (98.43～98.91)	◎	97.87 (96.49～98.74)	◎	98.78 (98.64～99.01)	◎
	残存率 (%)		100.00	99.51		98.63		99.55	
類縁物質 (%) 平均 (最小～最大)		3	0.28 (0.27～0.28)	0.36 (0.35～0.36)	—	0.39 (0.39～0.40)	—	0.52 (0.51～0.53)	—

別表 1-3 アトルバスタチン錠 5 mg「ZE」の無包装状態での安定性試験 保存条件：2000lx

項目		測定時期	試料	開始時	60 万 lx・hr	判定	120 万 lx・hr	判定
性状			3	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎
硬度	平均 最小～最大	5	5	62.6N(6.38kg) 58.0N(5.92kg)～72.9N(7.44kg)	55.3N(5.65kg) 51.4N(5.24kg)～64.3N(6.56kg)	◎	51.2N(5.22kg) 47.7N(4.87kg)～53.0N(5.41kg)	◎
	変化率 (%)			—	—11.7		—18.2	
溶出性 (%) 平均 (最小～最大)		6	6	101.9 (101.2～102.4)	99.9 (98.8～101.1)	◎	100.5 (99.1～101.1)	◎
定量法	平均 (%) (最小～最大)	3	3	99.23 (99.15～99.37)	98.40 (98.11～98.75)	◎	97.80 (97.52～97.99)	◎
	残存率 (%)			100.00	99.16		98.56	
類縁物質 (%) 平均 (最小～最大)		3	3	0.28 (0.27～0.28)	0.49 (0.48～0.49)	—	0.78 (0.77～0.80)	—

別表 1-4 アトルバスタチン錠 5 mg「ZE」の無包装状態での安定性試験 包装形態：PTP 保存条件：25℃75%RH

項目		測定時期	試料	開始時	0.5 箇月後	判定	1 箇月後	判定	3 箇月後	判定
性状			3	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎	ごくうすい紅色のフィルムコーティング錠であった	◎
硬度	平均 最小～最大	5	5	62.6N(6.38kg) 58.0N(5.92kg)～72.9N(7.44kg)	52.9N(5.40kg) 52.0N(5.31kg)～54.0N(5.51kg)	◎	53.4N(5.45kg) 49.0N(5.00kg)～58.3N(5.95kg)	◎	44.9N(4.58kg) 42.2N(4.31kg)～48.9N(4.99kg)	◎
	変化率 (%)			—	—15.5		—14.7		—28.3	
溶出性 (%) 平均 (最小～最大)		6	6	101.9 (101.2～102.4)	99.4 (98.2～100.0)	◎	101.6 (99.7～103.2)	◎	101.7 (100.1～102.9)	◎
定量法	平均 (%) (最小～最大)	3	3	99.23 (99.15～99.37)	98.90 (98.66～99.09)	◎	98.09 (97.64～98.58)	◎	98.30 (98.22～98.45)	◎
	残存率 (%)			100.00	99.67		98.85		99.06	
類縁物質 (%) 平均 (最小～最大)		3	3	0.28 (0.27～0.28)	0.35 (0.33～0.37)	—	0.37 (0.37～0.38)	—	0.50 (0.50～0.51)	—