

# ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「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
ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「ZE」	101S (75万錠/ロット)	2013.05.24

## 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：1000lx 気密容器（透明ガラス瓶、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1000lx照射で約13日間（30万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YI ASTM E313値を求め比較した。  
硬度・厚みは、錠剤破壊強度測定機を用い各条件10錠につき試験し、その平均を求めた。  
乾燥減量は、本品を粉末とし、その約1gを精密に量り、乾燥減量試験法（105°C、2時間乾燥）により試験を行い、その減量を測定した。  
平均質量・純度試験（類縁物質）・定量・溶出性は、ピタバスタチンカルシウム錠1mg「ZE」の規格及び試験方法（SOP No. 3D-094）に従い行った。  
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10万lx・hr、20万lx・hr、30万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	白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	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	白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：YI ASTM E313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	4.43	4.59	4.74	4.56	4.23
25°C75%RH 遮光 開放		5.12	5.68	5.70	5.79
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	4.43	6.12	6.09	6.37	

40°C気密容器の条件下において色差YI ASTM E313値及び目視ともに変化はみられなかった。

25°C75%RH及び光照射の条件下において色差YI ASTM E313値は経時的な増加はみられるが、目視では変化はみられなかった。

<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	90	91	91	94	93
25°C75%RH 遮光 開放		51	52	52	53
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	90	75	68	72	

40°C気密容器の条件下において、若干の硬度の上昇がみられ、25°C75%RH及び光照射の条件下において、硬度の低下がみられた。

<厚み (mm) >

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	2.67	2.67	2.67	2.68	2.67
25°C75%RH 遮光 開放		2.82	2.83	2.82	2.82
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	2.67	2.71	2.71	2.71	

25°C75%RH 及び光照射の条件下において、厚みの増加がみられた。

<乾燥減量 (%) >

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	3.6	3.6	2.2	1.9	3.4
25°C75%RH 遮光 開放		4.6	3.9	3.3	4.3
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	3.6	3.1	3.3	2.9	

- ・40°C気密容器の条件下では2週間後から徐々に減少し2箇月目で1.7%減少した。その後3箇月目で再度増加した。
- ・25°C75%RHの条件下においては2週間目で1%増加後徐々に減少し2箇月目で1.3%減少した。その後3箇月目で再度増加した。
- ・光照射の条件下では経時的に僅かに減少する傾向を示した。
- ・乾燥減量においては、経時的な増減の傾向はみられず、僅かな外的条件で変化を受けやすいと思われる。

<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	86.2	86.1	86.0	86.1	86.2
25°C75%RH 遮光 開放		89.5	89.3	89.2	89.1
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	86.2	86.6	86.4	86.4	

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。

<純度試験(類縁物質) (%) >

総合判定

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	限度内	限度内	限度内	限度内	限度内
25°C75%RH 遮光 開放		限度内	限度内	限度内	限度内
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	限度内	限度内	不適合	不適合	

類縁物質 RRT2.4 : 規格 0.5%以下

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	検出せず	0.05	0.06	0.09	0.13
25°C75%RH 遮光 開放	検出せず	0.03	0.03	(0.02)	0.03
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	検出せず	0.05	(0.02)	0.03	

類縁物質 RRT0.3 : 規格 0.2%以下

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	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
25°C75%RH 遮光 開放	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	

類縁物質 RRT1.5 : 規格 0.2%以下

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	(0.02)	0.03	0.03	0.04	0.05
25°C75%RH 遮光 開放	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	0.03
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	(0.02)	0.03	0.30	0.48	

未知の類縁物質 : 規格 0.1%以下

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	(0.02)	0.03	0.03	0.03	0.03
25°C75%RH 遮光 開放	(0.02)	0.03	0.03	0.03	0.03
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	(0.02)	(0.01)~0.03	(0.02)~0.09	0.03~0.17	

ピタバスタチン以外の類縁物質総量 (%) : 規格 1.5%以下

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	0.11	0.12	0.16	0.21
25°C75%RH 遮光 開放	0.00	0.06	0.06	0.03	0.09
保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	0.00	0.11	0.62	1.24	

RRT : ピタバスタチンカルシウムに対する相対保持時間

検出限界 : 0.025% ; ( ) 表示は検出限界以下で参考値

類縁物質 : RRT2.4 ; ラクトン体、RRT1.5 ; 5-ケト体

- ・ 40°C気密容器の条件下においては RRT2.4 (ラクトン体) と RRT1.5 (5-ケト体) の類縁物質の経時的な増加がみられ、特にラクトン体の増加は大きく、3 箇月で 0.13%となったが、規格内であった。又、その他の類縁物質 (未知) がみられたが僅かであり、規格内であった。
- ・ 25°C75%RH の条件下において経時的な類縁物質の増加はみられなかった。
- ・ 光照射の条件下では、RRT1.5 (5-ケト体) の類縁物質の経時的な増加、又、その他の類縁物質 (未知) の数と量の経時的な増加がみられ、曝光量 20 万 lx・hr において RRT1.5 (5-ケト体) で規格を超え、不適合となった。
- ・ 条件別にみると、熱と光で分解が生じ、特に光による類縁物質の増加が大きかった。湿度による影響はみられなかった。

<定量 (%)>

規格 : 95.0~105.0%

(試験回数 : 3 回)

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	平均	101.4	101.8	102.0	101.0	99.1
	残存率	-	100.4	100.6	99.6	97.7
25°C75%RH 遮光 開放	平均	101.4	104.0	103.6	103.2	103.2
	残存率	-	102.6	102.2	101.8	101.8

保存条件	開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr	
光照射 気密容器	平均	101.4	101.1	98.5	97.9
	残存率	-	99.7	97.1	96.5

40°C気密容器及び 25°C75%RH の条件下においては含量の低下はみられなかったが、光

照射下では徐々に低下し 3 箇月目では 3.5%の含量低下がみられたが、規格内であった。

<溶出性(%)>

規格: 15分 85%以上

(n=6)

保存条件		開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
40℃ 遮光 気密容器	最小～最大	95.1～98.1	100.4～105.7	95.2～100.9	102.0～103.8	102.6～104.9
	平均	96.3	102.7	99.3	102.7	103.7
	判定	適合	適合	適合	適合	適合
25℃75%RH 遮光 開放	最小～最大	95.1～98.1	98.3～103.7	97.9～103.8	102.0～105.5	102.4～105.0
	平均	96.3	101.6	99.8	103.2	103.3
	判定	適合	適合	適合	適合	適合

保存条件		開始時	10万lx・hr	20万lx・hr	30万lx・hr
光照射 気密容器	最小～最大	95.1～98.1	100.7～103.5	100.1～102.9	95.8～101.1
	平均	96.3	101.6	101.0	98.4
	判定	適合	適合	適合	適合

いずれの条件下においても溶出率の低下はみられなかった。

## 6. 結論

ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「ZE」は無包装の状態において、温度条件（40℃±2℃）下で硬度の上昇、乾燥減量の増減、類縁物質の増加が、加湿条件（25℃±2℃／75%RH±5%RH）下で色差 YI ASTM E313 値の増加、硬度の低下、厚みの増加、乾燥減量の増減、平均質量の増加が認められたが問題となる変化ではなかった。光条件（曝光量 30 万 lx・hr）下で色差 YI ASTM E313 値の増加、硬度の低下、厚みの増加、乾燥減量の減少、含量の低下が認められたものの問題となる変化ではなかったが、類縁物質の増加が認められ、曝光量 20 万 lx・hr において規格を超え、不適合となった。その他の項目については変化は認められなかった。

以上より、ピタバスタチンカルシウム錠 1mg「ZE」は無包装状態で、温度 3 箇月、湿度 3 箇月及び光（曝光量 10 万 lx・hr）において安定である。