

アマレット配合錠 2 番「TCK」の安定性試験

辰巳化学株式会社

2015 年 10 月作成

試験検体保管期間

長期保存試験：平成 24 年 3 月 30 日～平成 27 年 4 月 10 日

加 速 試 験：平成 24 年 3 月 30 日～平成 24 年 10 月 17 日

試験実施期間

平成 24 年 5 月 8 日～平成 27 年 5 月 11 日

アマレット配合錠 2 番「TCK」

1. 材料

(1) 検体

アマレット配合錠 2 番「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 3.47 mg のアムロジピンベシル酸塩(アムロジピンとして 2.5 mg) 及び 10.85 mg のアトルバスタチンカルシウム水和物 (アトルバスタチンとして 10 mg) を含む。

製造年月日	ロット
平成 24 年 3 月 30 日	AA-201 (以下 A と略する)
平成 24 年 3 月 30 日	AA-202 (以下 B と略する)
平成 24 年 3 月 30 日	AA-203 (以下 C と略する)

(2) 包装

PTP：本品をポリプロピレンフィルムとアルミニウム箔を用いて PTP 包装し、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、貼りあわせアルミ箔包装(乾燥機能付脱酸素剤(炭化水素化合物)入り)した製品にて試験を実施した。

2. 保存方法

(1) 長期保存試験

本品をロットごとに温度 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 5\% \text{RH}$ に設定した恒温恒湿器に 36 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、24 箇月、30 箇月及び 36 箇月)を検討した。

(2) 加速試験

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 箇月及び 6 箇月)を検討した。

3. 試験方法及び試験項目

アマレット配合錠 2 番「TCK」の規格及び試験方法に従い安定性の評価を行った。

なお、確認試験は保存状態によって影響を受けにくい項目であること、製剤均一性(含量均一性試験)は製造管理を目的とした試験であり、含量のばらつきは経時的に変化しないことから、長期保存試験においては開始時、24 箇月及び 36 箇月目のみ、加速試験においては開始時及び 6 箇月のみ試験を実施した。また、溶出性は同一性調査により試験方法を変更したため、長期保存試験においては開始時、30 箇月及び 36 箇月のみ、加速試験においては開始時及び 6 箇月のみ試験を実施した。

アマロエツト配合錠 2 番「TCK」

(1) 性状

規格：本品は淡紅色のフィルムコーティング錠である。

(2) 確認試験

規格：定量法で得た試料溶液及び標準溶液につき液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液のアムロジピン及びアトルバスタチンのピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの紫外可視吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 純度試験

アトルバスタチンに対する相対保持時間約 1.18、相対保持時間約 1.25 及び相対保持時間約 1.40 のピークの量はそれぞれ 0.2 % 以下、相対保持時間約 1.29 のピークの量は 0.5 % 以下であり、アトルバスタチン及び上記以外のアトルバスタチン由来のピークの量は 0.2 % 以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は 1.5 % 以下である。

(4) 製剤均一性 (含量均一性試験)

規格：日局一般試験法 製剤均一性試験法 含量均一性試験

(5) 溶出性

1) アムロジピンベシル酸塩

規格：45 分間の溶出率は 70 % 以上である。(パドル法、水、50 rpm)

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

規格：15 分間の溶出率は 70 % 以上である。(パドル法、水、50 rpm)

(6) 定量試験

1) アムロジピンベシル酸塩

規格：表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するアムロジピンベシル酸塩 ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$: 567.05) を含む。

2) アトルバスタチンカルシウム水和物

規格：表示量の 95.0 ~ 105.0 % に対応するアトルバスタチンカルシウム水和物 ($C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$: 1209.39) を含む。

4. 試験結果

本品 3 ロットについて長期保存試験及び加速試験を行い安定性に関する評価を行ったが、いずれの試験においても性状、確認試験、純度試験、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性及び含量に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、本品を PTP 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 長期保存試験

ロット	試験項目	期間 回数	開始時			3箇月			6箇月			
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	
A	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験		※1									
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.5	1.5	1.2							
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小	81.1	72.1	84.3						
			最大	88.4	87.4	89.4						
			平均	85.1	81.2	87.1						
	定量(%)	100.7	101.0	101.0	98.7	98.7	98.9	101.3	101.2	101.3		
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	2.2	1.8	2.1							
溶出性 ^{注2)} (%)		最小	73.4	84.3	83.8							
		最大	91.4	92.3	92.4							
		平均	87.9	88.0	87.9							
定量(%)	101.1	101.6	101.6	100.8	100.8	100.9	101.4	101.8	101.8			
B	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験		※1									
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.7	1.1	1.4							
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小	84.1	86.3	86.5						
			最大	88.6	92.1	91.3						
			平均	86.2	88.9	88.6						
	定量(%)	100.7	100.3	101.0	98.4	98.8	98.9	101.1	101.3	101.2		
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	2.1	1.4	1.7							
溶出性 ^{注2)} (%)		最小	81.0	82.5	88.4							
		最大	92.8	93.7	94.8							
		平均	88.5	88.7	92.9							
定量(%)	101.3	100.8	101.4	100.3	100.7	100.8	101.6	101.7	101.7			
C	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験		※1									
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.1	2.5	1.3							
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小	83.1	83.4	85.0						
			最大	88.2	87.1	88.2						
			平均	85.9	84.9	86.4						
	定量(%)	100.3	100.2	100.1	97.8	98.4	98.1	100.8	100.8	100.9		
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.5	2.3	1.1							
溶出性 ^{注2)} (%)		最小	75.6	76.4	77.7							
		最大	94.0	92.5	93.8							
		平均	88.9	87.8	87.5							
定量(%)	101.1	101.7	100.7	100.1	100.7	100.5	101.7	101.7	101.7			

- ※1 試料溶液及び標準溶液のアムロジピン及びアトルバスタチンのピークの保持時間は等しかった。またそれらのピークの紫外可視吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。
- ※2 アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、1.25及び1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下、アトルバスタチン及び上記アトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。

注1) 判定値を記載
注2) 試験は各6ベッセル実施

表1 長期保存試験

ロット	試験項目	期間	9箇月			12箇月			18箇月			
		回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
A	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験											
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験		※2			※2			※2		
		製剤均一性 ^{注1)} (%)										
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小									
			最大									
	平均											
	定量(%)		99.6	99.7	99.6	98.7	100.0	100.0	99.2	99.3	99.2	
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験		※2			※2			※2		
		製剤均一性 ^{注1)} (%)										
溶出性 ^{注2)} (%)		最小										
		最大										
	平均											
定量(%)		100.1	100.3	100.4	100.0	101.4	101.8	100.7	101.0	100.6		
B	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験											
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験		※2			※2			※2		
		製剤均一性 ^{注1)} (%)										
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小									
			最大									
	平均											
	定量(%)		99.6	99.6	99.5	97.7	100.3	99.8	100.5	100.7	100.8	
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験		※2			※2			※2		
		製剤均一性 ^{注1)} (%)										
溶出性 ^{注2)} (%)		最小										
		最大										
	平均											
定量(%)		100.4	100.3	100.3	96.1	101.7	101.5	101.6	101.4	101.8		
C	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験											
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験		※2			※2			※2		
		製剤均一性 ^{注1)} (%)										
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小									
			最大									
	平均											
	定量(%)		99.0	99.1	99.1	100.1	100.2	99.4	99.1	99.1	99.1	
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験		※2			※2			※2		
		製剤均一性 ^{注1)} (%)										
溶出性 ^{注2)} (%)		最小										
		最大										
	平均											
定量(%)		99.8	100.2	100.2	101.4	101.7	101.1	100.9	101.0	101.0		

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施

表1 長期保存試験

ロット	試験項目	期間 回数	24箇月			30箇月			36箇月			
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	
A	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験		※1			※1			※1			
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.3	1.4	1.5	※2			0.9	1.4	2.6	
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小	/			80.9	81.7	82.0	81.3	83.4	81.3
			最大				86.4	88.6	92.0	84.6	85.4	84.2
			平均				84.0	84.7	88.4	82.6	84.3	82.6
		定量(%)	99.4	99.7	99.5	100.3	99.9	100.1	99.6	99.3	99.6	
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.2	2.0	2.0	※2			1.4	2.1	2.7	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	/			91.0	80.1	77.5	90.6	88.3	87.1	
		最大				94.0	95.2	95.9	96.7	93.9	90.1	
		平均				92.2	89.9	90.0	93.7	90.8	88.4	
	定量(%)	101.4	101.7	101.4	101.7	100.9	101.6	100.8	100.4	100.7		
B	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験		※1			※1			※1			
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.0	2.0	1.7	※2			1.3	1.5	1.4	
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小	/			82.7	82.9	86.7	77.1	81.3	82.8
			最大				87.3	89.9	92.6	85.7	86.5	85.0
			平均				85.4	86.5	89.0	83.2	84.3	84.0
		定量(%)	99.3	99.5	99.2	100.6	100.5	100.3	99.0	100.0	99.7	
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.4	2.5	2.0	※2			1.3	0.9	1.4	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	/			90.4	86.8	75.8	88.3	87.9	85.8	
		最大				93.4	95.8	91.7	95.8	90.2	88.8	
		平均				92.1	91.4	87.7	92.6	88.9	87.6	
	定量(%)	101.0	101.3	101.0	101.9	101.7	101.5	100.1	101.2	100.8		
C	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			
	確認試験		※1			※1			※1			
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.4	1.2	0.9	※2			0.8	1.4	1.0	
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小	/			83.8	82.7	86.2	80.9	86.8	82.6
			最大				88.0	88.7	89.7	90.7	92.5	87.7
			平均				85.6	84.9	88.5	85.9	89.3	84.6
		定量(%)	98.5	98.6	99.0	99.8	99.7	99.2	99.0	98.8	99.2	
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			※2			※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.1	1.9	0.8	※2			1.0	1.3	1.1	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	/			80.2	86.1	74.7	87.5	81.9	74.1	
		最大				94.7	92.9	94.5	94.1	92.8	94.5	
		平均				89.9	90.1	82.9	90.5	88.5	88.6	
	定量(%)	100.7	100.8	101.1	101.3	101.2	100.7	100.3	100.2	100.7		

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施

表2 加速試験

ロット	試験項目	期間	開始時			1箇月			3箇月					
		回数	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
A	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠					
	確認試験		※1											
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験		※2			※2			※2				
		製剤均一性 ^{注1)} (%)		1.5	1.5	1.2								
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小		81.1	72.1	84.3							
			最大		88.4	87.4	89.4							
			平均		85.1	81.2	87.1							
		定量(%)		100.7	101.0	101.0	100.0	100.0	99.9	99.5	99.8	99.5		
		アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験		※2			※2			※2			
			製剤均一性 ^{注1)} (%)		2.2	1.8	2.1							
			溶出性 ^{注2)} (%)	最小		73.4	84.3	83.8						
				最大		91.4	92.3	92.4						
平均				87.9	88.0	87.9								
定量(%)		101.1	101.6	101.6	100.6	101.0	100.6	99.9	100.7	100.2				
B	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠					
	確認試験		※1											
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験		※2			※2			※2				
		製剤均一性 ^{注1)} (%)		1.7	1.1	1.4								
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小		84.1	86.3	86.5							
			最大		88.6	92.1	91.3							
			平均		86.2	88.9	88.6							
		定量(%)		100.7	100.3	101.0	100.1	100.2	100.7	99.3	99.6	99.6		
		アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験		※2			※2			※2			
			製剤均一性 ^{注1)} (%)		2.1	1.4	1.7							
			溶出性 ^{注2)} (%)	最小		81.0	82.5	88.4						
				最大		92.8	93.7	94.8						
平均				88.5	88.7	92.9								
定量(%)		101.3	100.8	101.4	100.7	100.8	101.7	100.2	100.8	100.5				
C	性状		淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠			淡紅色のフィルムコーティング錠					
	確認試験		※1											
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験		※2			※2			※2				
		製剤均一性 ^{注1)} (%)		1.1	2.5	1.3								
		溶出性 ^{注2)} (%)	最小		83.1	83.4	85.0							
			最大		88.2	87.1	88.2							
			平均		85.9	84.9	86.4							
		定量(%)		100.3	100.2	100.1	99.8	99.8	99.8	99.0	99.1	99.4		
		アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験		※2			※2			※2			
			製剤均一性 ^{注1)} (%)		1.5	2.3	1.1							
			溶出性 ^{注2)} (%)	最小		75.6	76.4	77.7						
				最大		94.0	92.5	93.8						
平均				88.9	87.8	87.5								
定量(%)		101.1	101.7	100.7	101.1	100.6	100.6	100.4	100.6	100.7				

※1 試料溶液及び標準溶液のアムロジピン及びアトルバスタチンのピークの保持時間は等しかった。またそれらのピークの紫外可視吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。

※2 アトルバスタチンに対する相対保持時間約1.18、1.25及び1.40のピークの量はそれぞれ0.2%以下、相対保持時間約1.29のピークの量は0.5%以下、アトルバスタチン及び上記アトルバスタチン由来のピークの量は0.2%以下である。また、アトルバスタチン以外のアトルバスタチン由来のピークの合計量は1.5%以下である。

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施

表2 加速試験

ロット	試験項目	期間	6箇月			
		回数	1	2	3	
A	性状	淡紅色のフィルムコーティング錠				
	確認試験	※1				
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.7	1.0	2.1	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	80.8	86.2	84.6	
		最大	89.0	89.6	92.7	
		平均	85.0	87.7	88.6	
	定量(%)	99.4	99.4	99.7		
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	2.0	1.1	2.0	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	91.2	93.4	88.4	
		最大	96.8	95.9	95.3	
		平均	93.3	94.7	92.9	
定量(%)	101.2	101.1	101.3			
B	性状	淡紅色のフィルムコーティング錠				
	確認試験	※1				
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.2	1.4	1.5	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	85.9	82.2	85.5	
		最大	91.0	92.1	93.0	
		平均	88.8	88.9	88.9	
	定量(%)	99.5	99.3	98.9		
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.4	1.8	1.2	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	88.0	90.3	90.0	
		最大	92.7	94.4	97.2	
		平均	89.8	92.4	93.7	
定量(%)	101.3	101.1	100.7			
C	性状	淡紅色のフィルムコーティング錠				
	確認試験	※1				
	アムロジピンベシル酸塩	純度試験	※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.2	1.3	2.7	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	88.7	85.3	86.6	
		最大	96.3	90.5	93.2	
		平均	93.0	87.8	89.9	
	定量(%)	99.1	99.1	99.0		
	アトルバスタチンカルシウム水和物	純度試験	※2			
		製剤均一性 ^{注1)} (%)	1.1	1.5	1.8	
	溶出性 ^{注2)} (%)	最小	86.9	86.4	87.7	
		最大	94.1	95.2	95.4	
		平均	92.0	91.8	92.1	
定量(%)	101.1	100.8	100.8			

注1) 判定値を記載

注2) 試験は各6ベッセル実施