

クロピドグレル錠の無包装状態での安定性に関わる資料

ニプロ ES ファーマ株式会社

クロピドグレル錠 25mg「NP」、同錠 50mg「NP」及び同錠 75mg「NP」について、無包装状態の安定性試験〔温度：40℃、2 ヶ月（遮光・気密容器（瓶））、湿度：75%RH／25℃、3 ヶ月（遮光・開放）、光：60 万 lx・h（気密容器（瓶））〕を実施した。

（社）日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」の評価分類（下記）に従い、温度、湿度、光に対する安定性を評価した結果、以下のとおりであった。

| | 安定性 | | | | | | |
|-----------------------|------|------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| | 温度 | | | 湿度 | | | 光 |
| | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 [#] | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | |
| クロピドグレル錠 25mg「NP」／無包装 | ◎ | ◎ | — | △ ^{*1} | △ ^{*2} | △ ^{*1} | ◎ |
| クロピドグレル錠 50mg「NP」／無包装 | ◎ | ◎ | — | △ ^{*2} | △ ^{*2} | △ ^{*2} | ◎ |
| クロピドグレル錠 75mg「NP」／無包装 | ◎ | ◎ | — | ○ ^{*3} | △ ^{*2} | △ ^{*2} | ◎ |

*1：類縁物質の増加（規格外）、30%以上の硬度の低下（ $\geq 3.0\text{kgf}$ ：実用上問題とならない程度の変化）

*2：類縁物質の増加（規格外）

*3：類縁物質の増加（規格内）、30%以上の硬度の低下（ $\geq 3.0\text{kgf}$ ：実用上問題とならない程度の変化）

#：試験（保管）条件に逸脱が発生し、「3 ヶ月」時点での評価を行えなかった。なお、バラ包装（密栓）の加速安定性試験（40℃／75%RH、6 ヶ月）において、いずれの項目（硬度は評価外）にも変化が認められなかったことから、気密容器で実施される「温度」試験の 3 ヶ月時点においても、変化は認められないと考えられる。

参考）「田辺三菱製薬(株)：クロピドグレル錠の安定性に関わる資料（加速安定性試験）」

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

（外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。

溶出性：規格値内）

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

（外観：わずかな色調変化（退色等）を認めるが、品質上、問題とならない程度

の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。溶出性：規格値内、硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 以上）

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

（外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。

硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 未満。溶出性：規格値外）

I. クロピドグレル錠 25mg「NP」(Lot No.: 1412A) / 無包装

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密ガラス瓶

A-2. 保存条件：40±2℃

A-3. 保存期間：2 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 保存期間 | | |
|--------|-----------------------|--------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | | | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 |
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験*1 | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.03 | 0.05 | 0.06 |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.04 | 0.06 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | 0.01 | ND | 0.01 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | ND | 0.01 | 0.03 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.02 | 0.04 |
| | 合計 | <1.7 % | 0.04 | 0.14 | 0.22 |
| 溶出試験*2 | 規定時間30分、 溶出率 70%以上 | | 87～90 % | 88～94 % | 90～95 % |
| 含量*3 | 95.0～105.0% | | 98.2 % (100.0 %) | 99.7 % (101.5 %) | 100.1% (101.9 %) |
| 硬度*4 | 設定なし | | 6.3 kgf (100.0 %) | 6.1 kgf (96.8 %) | 6.7 kgf (96.8 %) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6 (最小値～最大値) / 試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値 (開始時を 100%として換算した数値)

*4: 平均値, n=10 (開始時を 100%として換算した数値)

ND: 検出されず

B. 湿度

A-1. 保存形態：遮光・開放

A-2. 保存条件：75±5%RH / 25±2℃

A-3. 保存期間：3 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 保存期間 | | | |
|--------------------|-------------------|---------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験 ^{*1} | RRT 約 0.3 | < 0.3 % | 0.03 | <u>0.35</u> | <u>0.50</u> | <u>0.63</u> |
| | RRT 約 0.5 | < 0.3 % | ND | 0.19 | 0.20 | 0.26 |
| | RRT 約 0.9 | < 0.3 % | 0.01 | ND | 0.01 | 0.02 |
| | RRT 約 2.0 | < 1.2 % | ND | 0.03 | 0.06 | 0.08 |
| | その他 (最大ピーク) | < 0.1 % | ND | <u>0.15</u> | <u>0.30</u> | <u>0.53</u> |
| | 合計 | < 1.7 % | 0.04 | 0.76 | 1.12 | 1.62 |
| 溶出試験 ^{*2} | 規定時間30分、溶出率 70%以上 | | 87～90 % | 77～83 % | 79～83 % | 80～83 % |
| 含量 ^{*3} | 95.0～105.0% | | 98.2 % (100.0 %) | 99.3 % (101.1 %) | 98.3 % (100.1 %) | 97.7 % (99.5 %) |
| 硬度 ^{*4} | 設定なし | | 6.3 kgf (100.0 %) | 4.2 kgf (66.6 %) | 5.2 kgf (82.5 %) | 4.4 kgf (69.8 %) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6（最小値～最大値）／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

ND: 検出されず

C. 光

C-1. 保存形態：気密ガラス瓶（無色）

C-2. 保存条件：温湿度なりゆき、曝光量 60 万 lux・hr

C-3. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 開始時 | 60万lx・hr |
|--------------------|-----------------------|--------|----------------------|---------------------|
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験 ^{*1} | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.03 | 0.09 |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.05 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | 0.01 | 0.01 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | ND | 0.01 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.01 |
| | 合計 | <1.7 % | 0.04 | 0.18 |
| 溶出試験 ^{*2} | 規定時間30分、 溶出率 70%以上 | | 87～90 % | 89～93 % |
| 含量 ^{*3} | 95.0～105.0% | | 98.2 % (100.0 %) | 98.4 % (100.2%) |
| 硬度 ^{*4} | 設定なし | | 6.3 kgf (100.0 %) | 6.3 kgf (100.2%) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6（最小値～最大値）／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

ND: 検出されず

II. クロピドグレル錠 50mg 「N P」 (Lot No.: 1412A) ／無包装

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密ガラス瓶

A-2. 保存条件：40±2℃

A-3. 保存期間：2 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 保存期間 | | |
|--------|-----------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 |
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験*1 | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.02 | 0.07 | 0.18 |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.03 | 0.13 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | 0.01 | 0.04 | 0.01 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | 0.01 | 0.01 | 0.11 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.01 | 0.07 |
| | 合計 | <1.7 % | 0.04 | 0.19 | 0.56 |
| 溶出試験*2 | 規定時間45分、 溶出率 80%以上 | | 90～95 % | 93～99 % | 96～100 % |
| 含量*3 | 95.0～105.0% | | 98.7 % (100.0 %) | 99.5 % (100.8 %) | 99.9 % (101.2 %) |
| 硬度*4 | 設定なし | | 8.1 kgf (100.0 %) | 8.2 kgf (101.2 %) | 8.8 kgf (108.6 %) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6 (最小値～最大値) ／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値 (開始時を 100%として換算した数値)

*4: 平均値, n=10 (開始時を 100%として換算した数値)

ND: 検出されず

B. 湿度

A-1. 保存形態：遮光・開放

A-2. 保存条件：75±5%RH / 25±2℃

A-3. 保存期間：3 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 保存期間 | | | |
|--------------------|-----------------------|--------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験 ^{*1} | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.02 | <u>0.33</u> | <u>0.48</u> | <u>0.59</u> |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.17 | 0.22 | 0.25 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.02 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | 0.01 | 0.02 | 0.03 | 0.08 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | <u>0.12</u> | <u>0.28</u> | <u>0.47</u> |
| | 合計 | <1.7 % | 0.04 | 0.67 | 1.23 | 1.49 |
| 溶出試験 ^{*2} | 規定時間45分、 溶出率 80%以上 | | 90～95 % | 88～91 % | 90～93 % | 84～90 % |
| 含量 ^{*3} | 95.0～105.0% | | 98.7 % (100.0 %) | 99.3 % (100.6 %) | 97.7 % (99.0 %) | 98.4 % (99.7 %) |
| 硬度 ^{*4} | 設定なし | | 8.1 kgf (100.0 %) | 5.9 kgf (72.8 %) | 6.7 kgf (82.7 %) | 6.1 kgf (75.3 %) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6（最小値～最大値）／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

ND: 検出されず

C. 光

C-1. 保存形態：気密ガラス瓶（無色）

C-2. 保存条件：温湿度なりゆき、曝光量 60 万 lux・hr

C-3. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 開始時 | 60万lx・hr |
|--------|-----------------------|--------|----------------------|---------------------|
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート | 白色のフィルムコート |
| 純度試験*1 | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.02 | 0.07 |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.05 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | 0.01 | 0.01 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | 0.01 | 0.02 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.01 |
| | 合計 | <1.7 % | 0.04 | 0.18 |
| 溶出試験*2 | 規定時間45分、 溶出率 80%以上 | | 90～95 % | 95～99 % |
| 含量*3 | 95.0～105.0% | | 98.7 % (100.0 %) | 98.3% (99.6%) |
| 硬度*4 | 設定なし | | 8.1 kgf (100.0 %) | 8.3 kgf (102.4%) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6（最小値～最大値）／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

ND: 検出されず

III. クロピドグレル錠 75mg 「N P」 (Lot No.: 1412A) / 無包装

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密ガラス瓶

A-2. 保存条件：40±2℃

A-3. 保存期間：2 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 保存期間 | | |
|--------|-------------------|--------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | | | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 |
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験*1 | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.02 | 0.04 | 0.16 |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.01 | 0.13 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | ND | 0.01 | ND |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | ND | ND | 0.08 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.01 | 0.08 |
| | 合計 | <1.7 % | 0.02 | 0.08 | 0.51 |
| 溶出試験 | 規定時間45分、溶出率 80%以上 | | 95～98 %*2 | 95～98 %*2 | 79～93% (10/12)*3 |
| 含量*3 | 95.0～105.0% | | 99.1% (100.0%) | 99.8% (100.7%) | 100.1% (101.0%) |
| 硬度*4 | 設定なし | | 7.6kgf (100.0%) | 7.4kgf (97.4%) | 8.3kgf (109.2%) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6 (最小値～最大値) / 試験液:水

*3: 平均値, n=12 (最小値～最大値) / 試験液:水

規格値から外れた試料が 1 個または 2 個のとき、新たに試料 6 個をとって溶出試験を再度行い、12 個中 10 個以上の個々の溶出率が規格を充たすとき適合とする。

*4: 繰り返し 3 回の平均値 (開始時を 100%として換算した数値)

*5: 平均値, n=10 (開始時を 100%として換算した数値)

ND: 検出されず

B. 湿度

A-1. 保存形態：遮光・開放

A-2. 保存条件：75±5%RH / 25±2℃

A-3. 保存期間：3 ヶ月

A-4. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 保存期間 | | | |
|--------|-------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | 開始時 | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 | 白色のフィルムコート錠 |
| 純度試験*1 | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.02 | 0.20 | <u>0.31</u> | <u>0.44</u> |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.12 | 0.16 | 0.21 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | ND | ND | 0.01 | 0.01 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | ND | 0.02 | 0.03 | 0.06 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.09 | <u>0.16</u> | <u>0.27</u> |
| | 合計 | <1.7 % | 0.02 | 0.41 | 0.72 | 1.11 |
| 溶出試験*2 | 規定時間45分、溶出率 80%以上 | | 95～98 % | 87～94 % | 81～93 % | 87～92 % |
| 含量*3 | 95.0～105.0% | | 99.1% (100.0%) | 100.4% (101.3%) | 99.6% (100.5%) | 98.7% (99.6%) |
| 硬度*4 | 設定なし | | 7.6kgf (100.0%) | 5.2kgf (68.4%) | 5.9kgf (77.6%) | 5.4kgf (71.1%) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6（最小値～最大値）／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

ND: 検出されず

C. 光

C-1. 保存形態：気密ガラス瓶（無色）

C-2. 保存条件：温湿度なりゆき、曝光量 60 万 lux・hr

C-3. 試験結果：下表

| 試験項目 | 規格 | | 開始時 | 60万lx・hr |
|--------------------|-----------------------|--------|--------------------|-------------------|
| 性状 | 白色～微黄白色のフィルムコート錠 | | 白色のフィルムコート | 白色のフィルムコート |
| 純度試験 ^{*1} | RRT 約 0.3 | <0.3 % | 0.02 | 0.06 |
| | RRT 約 0.5 | <0.3 % | ND | 0.03 |
| | RRT 約 0.9 | <0.3 % | ND | 0.01 |
| | RRT 約 2.0 | <1.2 % | ND | 0.01 |
| | その他 (最大ピーク) | <0.1 % | ND | 0.01 |
| | 合計 | <1.7 % | 0.02 | 0.14 |
| 溶出試験 ^{*2} | 規定時間45分、 溶出率 80%以上 | | 95～98 % | 93～99 % |
| 含量 ^{*3} | 95.0～105.0% | | 99.1% (100.0%) | 98.7% (99.6%) |
| 硬度 ^{*4} | 設定なし | | 7.6kgf (100.0%) | 7.4kgf (97.4%) |

*1: RRT：クロピドグレルに対する相対保持時間

*2: 平均値, n=6（最小値～最大値）／試験液:水

*3: 繰り返し 3 回の平均値（開始時を 100%として換算した数値）

*4: 平均値, n=10（開始時を 100%として換算した数値）

ND: 検出されず

（2023 年 11 月改訂）