

クロピドグレル錠の無包装状態での安定性に関する資料

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する資料（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ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
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
	RRT 約 0.5	<0.3 %	ND
	RRT 約 0.9	<0.3 %	0.01
	RRT 約 2.0	<1.2 %	ND
	その他 (最大ピーク)	<0.1 %	ND
	合計	<1.7 %	0.04
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 「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 %	0.02	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ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
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 「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 %	0.02	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ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
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	0.31	0.44
	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	0.16	0.27
	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)