

クロピドグレル錠25mg「ZE」の加速試験に関する資料

全星薬品工業株式会社
医 薬 情 報 部

1. 検体

クロピドグレル錠25mg「ZE」(1錠中、クロピドグレル硫酸塩32.63mg(クロピドグレルとして25mg)含有)3ロット(CO25-S1、CO25-S2、CO25-S3)

2. 包装形態

検体にPTP包装(ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔)した後、アルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの(以下、AL包装と略記)。

3. 保存条件と保存期間

上記の包装形態について、40°C(±1°C)、75%RH(±5%RH)下で1、3、6箇月間保存した。

4. 測定項目及び測定方法

日局「クロピドグレル硫酸塩錠」に則したクロピドグレル錠25mg「ZE」の規格及び試験方法に従って、次の項目について試験を行った。

(1) 性状 (n=1)

[規格] 白色～微黄白色のフィルムコーティング錠

(2) 確認試験 紫外可視吸光度測定法 (n=4)

[規格] 波長269～273nm及び276～280nmに吸収の極大を示す

(3) 純度試験 類縁物質 (n=6)

[規格] 試料溶液のクロピドグレルに対するRRT0.3、0.5及び0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10より大きくなく、試料溶液のRRT2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍より大きくない。

なお、RRTは相対保持時間で、いずれも約の時間である。

(4) 製剤均一性 含量均一性試験 (n=10)

[規格] 判定値15.0%以下

(5) 溶出性 (n=6)

[規格] 30分：70%以上

(6) 定量法 (n=20)

[規格] 95.0～105.0%

5. 試験時期と試験回数

開始時、1箇月、3箇月及び6箇月後に各ロットにつきそれぞれ3回ずつ試験を行った。ただし、製剤均一性については、安定性の評価に関与しないため、開始時のみ実施し、1箇月、3箇月及び6箇月後は実施しなかった。なお、定量法において経時的な含量の低下(残存率が98.5%未満)は認められなかった。

6. 結果

表1～6に示すとおりであり、純度試験 類縁物質において類縁物質のわずかな増加傾向が認められたが、規格内の変化であり、その他の項目においてもいずれも本剤の規格に適合した。

7. 結論

本品のAL包装を40°C(±1°C)、75%RH(±5%RH)下で6箇月間保存し、経時的安定性を試験したところ、純度試験 類縁物質について、類縁物質のわずかな増加傾向が認められたが、問題のないことを確認し、その他の項目については、変化は認められず、クロピドグレル錠25mg「ZE」は安定であった。

表1 性状

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		CO25-S1	CO25-S2	CO25-S3
AL包装	開始時	白色のフィルムコーティング錠であった	白色のフィルムコーティング錠であった	白色のフィルムコーティング錠であった
	1箇月後	同上	同上	同上
	3箇月後	同上	同上	同上
	6箇月後	同上	同上	同上

表2 確認試験 紫外可視吸光度測定法

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		CO25-S1	CO25-S2	CO25-S3
AL包装	開始時	適	適	適
	1箇月後	適	適	適
	3箇月後	適	適	適
	6箇月後	適	適	適

表3-1 純度試験 類縁物質(検体CO25-S1)

試験回数:3回

形態	時期	試料	標準溶液のクロピドグレルのピーク面積 [A_s] に係数を乗じた値に対する 試料溶液の各相対保持時間のピーク面積 [A_T]							
			RRT0.3、0.5、0.9		RRT2.0		その他		合計面積	
			A_T	$< A_s$ $\times 3/10$	A_T	$< A_s$ $\times 1.2$	A_T	$< A_s$ $\times 1/10$	ΣA_T	$< A_s$ $\times 1.7$
AL包装	開始時	1	1361、未検出、1072	18289	9796	73156	未検出	6096	12229	103638
		2	1159、未検出、1076	17781	9922	71125	未検出	5927	12157	100760
		3	1146、未検出、1109	17922	10319	71689	未検出	5974	12574	101559
	1箇月後	1	5303、5331、656	19235	12034	76941	1977	6411	25301	109000
		2	5801、5562、716	19438	12391	77755	2021	6479	26491	110153
		3	5151、5099、792	18696	11494	74786	1967	6232	24503	105947
	3箇月後	1	6765、9932、592	19047	15098	76188	674、2395	6349	35456	107933
		2	6443、10160、591	18859	15080	75436	638、2369	6286	35281	106868
		3	6888、10250、624	19277	15762	77109	709、2418	6425	36651	109238
	6箇月後	1	6154、14883、1070	18316	18079	73264	965、2795、738	6105	44684	103791
		2	5969、15597、982	18623	18847	74492	1131、3089、805	6207	46420	105530
		3	6209、15370、837	18229	19127	72918	968、2863、568	6076	45942	103300

RRTは約の値である。

表3-2 純度試験 類縁物質(検体CO25-S2)

試験回数:3回

形態	時期	試料	標準溶液のクロピドグレルのピーク面積 [A_s] に係数を乗じた値に対する 試料溶液の各相対保持時間のピーク面積 [A_T]							
			RRT0.3、0.5、0.9		RRT2.0		その他		合計面積	
			A_T	$< A_s$ $\times 3/10$	A_T	$< A_s$ $\times 1.2$	A_T	$< A_s$ $\times 1/10$	ΣA_T	$< A_s$ $\times 1.7$
ALS包装	開始時	1	1392、未検出、1083	18411	9857	73646	未検出	6137	12332	104332
		2	1093、未検出、1024	18489	10491	73957	未検出	6163	12608	104772
		3	1023、未検出、931	17874	10199	71497	未検出	5958	12153	101287
	1箇月後	1	5276、4902、781	18721	11814	74887	1992	6240	24765	106090
		2	5979、5145、731	18715	12084	74863	1849	6238	25788	106056
		3	5529、5324、715	19180	11408	76720	1914	6393	24890	108687
	3箇月後	1	6899、9652、521	18079	14870	72318	552、2422	6026	34916	102450
		2	6880、9821、543	18830	14989	75320	646、2447	6276	35326	106703
		3	6632、9562、581	18451	15098	73806	622、2561	6150	35056	104558
	6箇月後	1	5876、14361、781	19296	18154	77184	967、2676、596	6432	43411	109344
		2	6027、14844、921	18241	18915	72966	979、2818、841	6080	45345	103368
		3	6078、14931、1129	18665	18817	74661	927、2803、666	6221	45351	105770

RRTは約の値である。

表3-3 純度試験 類縁物質(検体CO25-S3)

試験回数:3回

形態	時期	試料	標準溶液のクロピドグレルのピーク面積 [A_s] に係数を乗じた値に対する 試料溶液の各相対保持時間のピーク面積 [A_T]							
			RRT0.3、0.5、0.9		RRT2.0		その他		合計面積	
			A_T	$< A_s$ $\times 3/10$	A_T	$< A_s$ $\times 1.2$	A_T	$< A_s$ $\times 1/10$	ΣA_T	$< A_s$ $\times 1.7$
ALS包装	開始時	1	1735、未検出、892	17742	9724	70971	未検出	5914	12351	100543
		2	1587、未検出、1002	18211	10268	72846	未検出	6070	12857	103198
		3	1197、未検出、1035	18217	10201	72871	未検出	6072	12433	103234
	1箇月後	1	5544、5221、655	19420	12413	77680	1863	6473	25696	110047
		2	6235、5398、682	18822	11803	75288	2009	6274	26127	106658
		3	5447、5329、733	18805	12152	75222	1912	6268	25573	106564
	3箇月後	1	6845、9541、595	18315	14914	73263	586、2410	6105	34891	103790
		2	6793、9868、550	18658	15862	74634	683、2467	6219	36223	105731
		3	7129、9816、580	18828	15128	75315	617、2530	6276	35800	106697
	6箇月後	1	6291、14977、766	18806	18368	75225	939、2945、781	6268	45067	106569
		2	5863、14581、994	18019	17952	72078	1004、2520、710	6006	43624	102110
		3	5906、14987、828	18532	18175	74131	943、2677、738	6177	44254	105019

RRTは約の値である。

表4 製剤均一性 含量均一性試験

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号		
		CO25-S1	CO25-S2	CO25-S3
包装AL	開始時	適	適	適

表5 溶出性

試験回数:3回

形態	時期	溶出率(最小～最大) %		
		ロット番号		
		CO25-S1	CO25-S2	CO25-S3
包装AL	開始時	85.8～93.1	84.3～94.8	86.9～95.7
	1箇月後	88.3～93.5	87.1～95.4	87.3～96.3
	3箇月後	87.3～96.1	87.4～96.7	84.5～96.2
	6箇月後	82.9～94.1	80.8～96.8	84.7～95.8

表6 定量法

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号					
		CO25-S1		CO25-S2		CO25-S3	
		定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)	定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)	定量値 (平均)(%)	開始時に対 する割合(%)
包装AL	開始時	99.89	—	99.92	—	100.05	—
	1箇月後	99.65	99.76	99.72	99.80	99.18	99.13
	3箇月後	99.43	99.54	99.50	99.58	99.05	99.00
	6箇月後	98.78	98.89	99.03	99.11	98.89	98.84