

クロピドグレル錠75mg「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75mg「ZE」(1錠中、クロピドグレル硫酸塩97.88mg(クロピドグレルとして75mg)含有)3ロット(CO75-S1、CO75-S2、CO75-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)及び乾燥剤を備えたポリエチレン瓶に入れ密栓したもの(以下バラ包装と略記)。

3. 保存条件と保存期間

上記の包装形態について、40℃(±1℃)、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75mg「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=2)

[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=2)

[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] 45分：80%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包装及びバラ包装を40℃(±1℃)、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75mg「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		
		CO75-S1	CO75-S2	CO75-S3
Aシ包装	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
バラ包装	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		
		CO75-S1	CO75-S2	CO75-S3
Aシ包装	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
バラ包装	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CO75-S1)

試験回数:3回

形態	時期	試料	準溶液のクロピドグレルのピーク面積 [As] 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 [At]							
			RRT0.3、0.5、0.9		RRT2.0		その他		合計面積	
			At	<As ×3/10	At	<As ×1.2	At	<As ×1/10	ΣAt	<As ×1.7
A L 包 装	開始時	1	890、未検出、841	17930	10151	71722	未検出	5976	11882	101607
		2	765、未検出、1038	18268	9297	73072	未検出	6089	11100	103519
		3	837、未検出、962	18663	9717	74653	未検出	6221	11516	105758
	1箇月後	1	4548、4450、1030	19524	11839	78096	未検出	6508	21867	110636
		2	4431、4636、973	19846	11980	79386	未検出	6615	22020	112463
		3	4319、4549、1119	19711	12600	78846	未検出	6570	22587	111698
	3箇月後	1	4136、10050、942	19152	14032	76610	712、813	6384	30685	108531
		2	3734、10354、903	18534	14459	74139	621、746	6178	30817	105031
		3	3705、9657、780	18046	14027	72184	624、808	6015	29601	102261
	6箇月後	1	3929、14762、645	18430	17266	73722	696、1285、442	6143	39025	104439
		2	4023、14917、621	18155	17218	72622	683、1264、357	6051	39083	102882
		3	4017、14535、450	18175	17711	72702	683、1187、354	6058	38937	102994
バ ラ 包 装	開始時	1	890、未検出、841	17930	10151	71722	未検出	5967	11882	101607
		2	765、未検出、1038	18268	9297	73072	未検出	6089	11100	103519
		3	837、未検出、962	18663	9717	74653	未検出	6221	11516	105758
	1箇月後	1	2878、3192、865	18351	11344	73407	537	6117	18816	103994
		2	2927、3333、961	18216	11382	72866	625	6072	19228	103227
		3	2940、3359、958	19468	11400	77872	830	6489	19487	110319
	3箇月後	1	2960、7906、927	18648	12440	74594	379、446	6216	25058	105675
		2	2910、8017、876	18936	13124	75745	278、322	6312	25527	107305
		3	3054、7921、866	18598	12766	74394	354、384	6199	25345	105391
	6箇月後	1	5196、11808、675	18052	15152	72208	691、1558、633	6017	35713	102295
		2	5342、11791、632	18025	15525	72103	703、1612、573	6008	36178	102146
		3	5458、11888、702	18728	15764	74913	708、1504、585	6242	36609	106127

RRTは約の値である。

表3-2 純度試験 類縁物質(検体CO75-S2)

試験回数:3回

形態	時期	試料	準溶液のクロピドグレルのピーク面積 [As] 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 [Ar]							
			RRT0.3、0.5、0.9		RRT2.0		その他		合計面積	
			Ar	<As ×3/10	Ar	<As ×1.2	Ar	<As ×1/10	ΣAr	<As ×1.7
Aシ包装	開始時	1	621、未検出、988	17905	10320	71623	未検出	5968	11929	101466
		2	1446、未検出、1094	18511	10157	74044	未検出	6170	12697	104896
		3	809、未検出、972	18112	9716	72450	未検出	6037	11497	102637
	1箇月後	1	3489、3878、1033	19527	11841	78110	未検出	6509	20241	110656
		2	3538、4119、857	19383	12057	77532	未検出	6461	20571	109837
		3	3980、4059、1104	19224	12140	76896	未検出	6408	21283	108936
	3箇月後	1	3401、8692、845	19150	14134	76603	540、904	6383	28516	108521
		2	3616、8822、856	18194	13845	72777	648、988	6064	28775	103101
		3	3462、8622、890	18529	13926	74119	603、962	6176	28465	105002
	6箇月後	1	4003、14936、632	17798	16970	71192	730、1204、375	5932	38850	100855
		2	3950、15088、598	18217	17450	72868	662、1334、428	6072	39510	103230
		3	4044、14774、627	19000	17265	76000	699、1277、465	6333	39151	107667
バラ包装	開始時	1	621、未検出、988	17905	10320	71623	未検出	5968	11929	101466
		2	1446、未検出、1094	18511	10157	74044	未検出	6170	12697	104896
		3	809、未検出、972	18112	9716	72450	未検出	6037	11497	102637
	1箇月後	1	2764、2823、922	18406	11096	73627	775	6135	18380	104305
		2	2718、2882、987	18837	11398	75350	740	6279	18725	106746
		3	2697、3113、943	18524	10709	74098	784	6174	18246	104973
	3箇月後	1	2925、6621、901	18835	12838	75340	409、585	6278	24279	106732
		2	3071、6549、955	19137	12385	76550	338、545	6379	23843	108446
		3	3138、6615、964	18710	12628	74841	424、492	6236	24261	106025
	6箇月後	1	5179、11902、539	18675	15326	74700	722、1391、470	6225	35529	105825
		2	5300、11741、649	18063	15380	72254	695、1445、640	6021	35850	102360
		3	5139、11754、617	18000	15477	72001	669、1486、554	6000	35696	102001

RRTは約の値である。

表3-3 純度試験 類縁物質(検体CO75-S3)

試験回数:3回

形態	時期	試料	準溶液のクロピドグレルのピーク面積 [As] 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 [Ar]							
			RRT0.3、0.5、0.9		RRT2.0		その他		合計面積	
			Ar	<As ×3/10	Ar	<As ×1.2	Ar	<As ×1/10	ΣAr	<As ×1.7
A L 包 装	開始時	1	673、未検出、998	17975	9592	71901	未検出	5991	11263	101860
		2	1210、未検出、974	17897	10798	71588	未検出	5965	12982	101416
		3	962、未検出、923	17940	10060	71760	未検出	5980	11945	101660
	1箇月後	1	3358、3716、1112	19275	11606	77101	未検出	6425	19792	109226
		2	3606、3663、996	18990	11340	75962	未検出	6330	19605	107613
		3	3694、3886、1132	20330	12430	81320	未検出	6776	21142	115203
	3箇月後	1	3756、8077、893	18780	13700	75120	584、859	6260	27869	106420
		2	3290、8260、922	18828	13658	75314	514、931	6276	27575	106695
		3	3381、7816、865	18159	13832	72638	476、1043	6053	27413	102904
	6箇月後	1	4225、14604、608	18195	17317	72783	698、1255、495	6065	39202	103110
		2	4028、14892、440	18031	17172	72126	705、1254、445	6010	38936	102178
		3	3880、14826、660	18415	18022	73662	715、1252、327	6138	39682	104354
バ ラ 包 装	開始時	1	673、未検出、998	17975	9592	71901	未検出	5991	11263	101860
		2	1210、未検出、974	17897	10798	71588	未検出	5965	12982	101416
		3	962、未検出、923	17940	10060	71760	未検出	5980	11945	101660
	1箇月後	1	2921、2812、963	18709	11292	74839	730	6236	18718	106022
		2	2812、3006、924	18405	10999	73621	811	6135	18552	104296
		3	2787、3295、1035	18889	11019	75558	810	6296	18946	107040
	3箇月後	1	2912、7770、905	18717	12897	74871	438、402	6239	25324	106068
		2	2860、7958、923	19257	12977	77031	433、354	6419	25505	109128
		3	2915、8036、952	19204	13135	76818	427、427	6401	25892	108825
	6箇月後	1	5311、11842、653	18377	15614	73508	709、1514、627	6125	36270	104136
		2	5029、11526、689	18364	14513	73456	643、1521、423	6121	34344	104063
		3	5215、11915、608	18044	15209	72176	683、1610、610	6014	35850	102249

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		
		CO75-S1	CO75-S2	CO75-S3
包装A	開始時	適	適	適
包装B	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		
		CO75-S1	CO75-S2	CO75-S3
包装A	開始時	87.4～93.0	88.1～94.3	90.7～95.9
	1箇月後	91.2～94.9	90.1～97.6	88.7～96.9
	3箇月後	92.3～98.6	92.9～98.8	92.5～98.6
	6箇月後	85.9～100.4	90.5～97.5	87.9～98.3
包装B	開始時	87.4～93.0	88.1～94.3	90.7～95.9
	1箇月後	91.4～95.4	88.8～95.5	90.8～98.8
	3箇月後	91.0～97.0	87.6～98.4	92.6～97.1
	6箇月後	92.9～98.4	95.7～99.8	93.4～98.7

表6 定量法

試験回数:3回

形態	時期	ロット番号					
		CO75-S1		CO75-S2		CO75-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A	開始時	99.81	—	100.37	—	100.15	—
	1箇月後	99.79	99.98	100.27	99.90	100.25	100.10
	3箇月後	99.37	99.56	99.51	99.14	99.05	98.90
	6箇月後	99.04	99.23	99.54	99.17	99.32	99.17
包装B	開始時	99.81	—	100.37	—	100.15	—
	1箇月後	99.47	99.66	99.79	99.42	99.31	99.16
	3箇月後	99.62	99.81	99.54	99.17	99.51	99.36
	6箇月後	99.12	99.31	99.57	99.20	99.42	99.27