

## ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」の無包装状態での安定性について

全星薬品工業株式会社  
医 薬 情 報 部

### 1. 試験検体

品 名	ロット番号	製造年月日
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	025031 (5万錠/ロット)	2013.05.20

### 2. 保存条件及び保存形態

温度：50°C±2°C 成り行き湿度・遮光（褐色ガラス瓶、開栓）  
湿度：30°C±2°C/75%RH±5%RH 遮光（褐色ガラス瓶、開栓）  
光：1000lx 成り行き（PS製シャーレに入れ、シャーレ上部をサララップで軽く覆ったもの）

### 3. 保存期間

3箇月間、但し光照射については1000lx照射で約50日間（120万lx・hr相当）  
なお、温度条件（50°C±2°C）下において2箇月後の時点で規格逸脱が確認されたため、すべての項目の測定を実施した上で試験終了とした。

### 4. 試験項目及び試験方法

性状・純度試験・溶出性・定量は、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」の規格及び試験方法に従った。

質量（参考値）は、直示天秤を用い、各条件10錠につき個々の質量を測定し、平均値、最大値及び最小値を求めた。

錠径・錠厚（参考値）は、マイクロメーターを用い、各条件10錠につき個々の錠径・錠厚を測定し、平均値、最大値及び最小値を求めた。

硬度（参考値）は、木屋式デジタル硬度計を用い、各条件10錠につき個々の硬度（錠径方向）を測定し、平均値、最大値及び最小値を求めた。

乾燥減量（参考値）は、本品を粉末とし、その約3gを量り、簡易水分計（80°C）を用い測定した。

色差（参考値）は、色差計を用い、各条件5錠につきΔE値を求めた。

外観（参考値）は、目視による確認及びデジタルカメラを用い、各条件5錠につき記録し比較した。

なお、温度については開始時、1箇月、2箇月後に、湿度については開始時、1箇月、2箇月、3箇月後に、光については曝光量30万lx・hr、60万lx・hr、120万lx・hr時に各試験項目の試験を実施した。但し、錠径（参考値）は開始時及び最終時点のみ実施した。

### 5. 試験結果

<性状>

目視

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
30°C75%RH 遮光		変化なし	変化なし	
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし

いずれの条件においても、性状に変化は認められなかった。

<純度試験(類縁物質) (%)>

総合判定

(試験回数: 3回)

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	限度内	限度内	不適合	
30°C75%RH 遮光		限度内	限度内	不適合
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	限度内	限度内	限度内	不適合

類縁物質 RRT1.2 : 規格 1.0%以下

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	検出せず	0.703~0.737	0.798~0.879	
30°C75%RH 遮光		0.085~0.095	0.298~0.326	0.321~0.390
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	検出せず	0.468~0.487	0.516~0.529	0.835~0.956

類縁物質 RRT3.8 : 規格 1.0%以下

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	0.048~0.049	0.385~0.406	0.605~0.621	
30°C75%RH 遮光		0.576~0.580	0.621~0.628	0.669~0.670
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	0.048~0.049	0.167~0.172	0.214~0.236	0.413~0.422

上記以外の類縁物質 その他最大 : 規格 0.2%以下

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	0.033~0.034	0.161~0.172	0.291~0.298	
30°C75%RH 遮光		0.172~0.178	0.243~0.247	0.300~0.301
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	0.033~0.034	0.118~0.120	0.178~0.205	0.368~0.375

ビスプロロール以外の類縁物質総量 : 規格 2.5%以下

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	0.209~0.221	1.707~1.750	2.529~2.557	
30°C75%RH 遮光		1.130~1.143	1.524~1.528	1.614~1.684
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	0.209~0.221	0.964~0.975	1.140~1.228	1.914~2.091

RRT : ビスプロロールに対する相対保持時間

- ・ 50°Cの条件においては、類縁物質の増加が認められ2箇月後に規格を逸脱し、不適合となった。
- ・ 30°C75%RHの条件において、類縁物質の増加が認められ3箇月後に規格を逸脱し、不適合となった。
- ・ 光照射の条件では、類縁物質の増加傾向が認められ120万lx・hr後で規格を逸脱し、不適合となった。

<溶出性(%)>

規格: 30分 85%以上

(n=6)

保存条件		開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50℃ 成り行き湿度 遮光	最小~最大	99.0~102.8	97.8~100.2	96.4~103.9	
	平均	101.4	99.2	98.8	
	判定	適合	適合	適合	
30℃75%RH 遮光	最小~最大	99.0~102.8	96.4~99.8	99.1~102.7	98.7~101.6
	平均	101.4	98.0	100.3	99.8
	判定	適合	適合	適合	適合

保存条件		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	最小~最大	99.0~102.8	98.2~100.8	98.5~101.3	98.5~100.9
	平均	101.4	99.3	100.1	99.7
	判定	適合	適合	適合	適合

いずれの条件においても、溶出率の低下はみられなかった。

<定量(%)>

規格: 95.0~105.0%

(試験回数: 3回)

保存条件		開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50℃ 成り行き湿度 遮光	平均	100.7	99.0	97.4	
	残存率	100.0	98.3	96.7	
30℃75%RH 遮光	平均	100.7	100.6	99.6	98.4
	残存率	100.0	99.9	98.9	97.7

保存条件		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	平均	100.7	100.8	99.9	98.5
	残存率	100.0	100.1	99.2	97.8

30℃75%RH 及び光照射の条件においては含量の低下はみられなかったが、50℃の条件においては含量の低下がみられたものの、規格内であった。

<平均質量(mg)> [参考値]

保存条件		開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50℃ 成り行き湿度 遮光		80.6	79.8	80.0	
			81.2	81.0	81.1
保存条件		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射	開放	80.6	80.7	80.6	80.6

いずれの条件においても、平均質量の変化は認められなかった。

<錠径(mm)> [参考値]

保存条件		開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50℃ 成り行き湿度 遮光		6.0		6.0	
					6.1
保存条件		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射	開放	6.0			6.1

いずれの条件においても、錠径の変化は認められなかった。

< 錠厚 (mm) > [参考値]

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	2.6	2.6	2.6	2.7
30°C75%RH 遮光		2.7	2.7	
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	2.6	2.7	2.7	2.7

いずれの条件においても、錠厚の変化は認められなかった。

< 硬度 (N) > [参考値]

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	35.3	40.5	39.3	19.6
30°C75%RH 遮光		18.6	19.3	
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	35.3	26.6	27.9	28.3

50°C及び光照射の条件においては硬度の変化はみられなかったが、30°C75%RHの条件においては水分増加に伴う硬度の低下が認められた。

< 乾燥減量 (%) > [参考値]

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	1.2	1.0	0.9	1.7
30°C75%RH 遮光		1.8	1.7	
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	1.2	1.6	1.3	1.7

いずれの条件においても、乾燥減量の変化は認められなかった。

< 色差 : ΔE 値 > [参考値]

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	0.00	0.75	1.22	1.33
30°C75%RH 遮光		0.94	1.17	
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	0.00	0.33	0.33	0.25

50°C及び30°C75%RHの条件において色差ΔE値の経時的な増加がみられた。

光照射の条件においては30万lx・hrで色差ΔE値が増加し、その後経時的な変化はみられなかった。

< 外観 > [参考値]

保存条件	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
50°C 成り行き湿度 遮光	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
30°C75%RH 遮光		変化なし	変化なし	
保存条件	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
光照射 開放	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし

いずれの条件においても、外観の変化は認められなかった。

## 6. 結論

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」は無包装の状態において、温度条件（50°C ±2°C）下で含量の低下が、加湿条件（30°C ±2°C / 75%RH ±5%RH）下で硬度の低下が認められたが問題となる変化ではなかった。また、温度条件（50°C ±2°C）下の2箇月後、加湿条件（30°C ±2°C / 75%RH ±5%RH）下の3箇月後及び光条件（曝光量 120 万 lx·hr）下の曝光量 120 万 lx·hr で類縁物質の増加が認められ、いずれも規格を逸脱し、不適合となった。その他の項目については変化は認められなかった。

以上より、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」は無包装状態で、温度 1 箇月、湿度 2 箇月及び光（曝光量 60 万 lx·hr）において安定である。従って、極端に高い温度、湿度、光を避けて保存することが望ましいと判断される。