

バルヒディオ配合錠の無包装状態での安定性に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」及び同配合錠 EX「タナベ」について、無包装状態の安定性試験〔温度：40℃、3 ヶ月、遮光・気密容器（瓶）〕、湿度：75%RH／25℃、3 ヶ月、遮光・開放、光：20 万・60 万・120 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
バルヒディオ配合錠 MD「タナベ」／無包装	◎	◎	◎
バルヒディオ配合錠 EX「タナベ」／無包装	◎	◎	◎

◎：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。溶出性：規格値内。硬度：30%未満の変化。

○：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。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。溶出性：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 未満。

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器（瓶）

A-2. 保存条件：40℃

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			
			イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ^{*1}	うすい赤色のフィルムコーティング錠		うすい赤色の FC 錠	うすい赤色の FC 錠	うすい赤色の FC 錠	うすい赤色の FC 錠
純度試験 ^{*2}	Val. ^{#1} 由来	RRT 約 0.49	ND	0.00%	0.00%	0.00%
		RRT 約 0.92	0.03%	0.03%	0.03%	0.03%
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.84	0.04%	0.05%	0.04%	0.05%
		RRT 約 0.90	ND	0.01%	0.00%	0.00%
		RRT 約 1.85	0.02%	0.03%	0.04%	0.04%
	その他の類縁物質		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
	光学異性体(RRT 約 0.62)		0.04%	0.05%	0.05%	0.06%
溶出試験 ^{*3}	Val ^{#1}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	89～98%	96～98%	95～97%	95～96%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	90～100%	97～99%	98～100%	97～98%
含量 ^{*4}	Val ^{#1}	95.0～105.0%	99.6% (100.0%)	99.2% (99.6%)	97.9% (98.3%)	100.7% (101.1%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	97.6% (100.0%)	98.5% (100.9%)	99.6% (102.0%)	101.0% (103.5%)
硬度 ^{*5}	設定なし		11.5kgf (100.0%)	12.0kgf (104.3%)	12.4kgf (107.8%)	12.1kgf (105.2%)

*1: 外観、n=3

*2: 類縁物質 量（%）

規格の設定なし（参考：個々の類縁物質 量について、報告が必要とされる閾値；0.1%、
構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；
0.5%）

#1: バルサルタン #2: ヒドロクロロチアジド ND: 検出されず

RRT: バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドのピークに対する相対保持時間

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：50rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=10（開始時からの変化率）

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

B-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-3. 保存期間：3 ヶ月

B-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		保存期間			
			イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状*1	うすい赤色のフィルムコーティング錠		うすい赤色のFC 錠	うすい赤色のFC 錠	うすい赤色のFC 錠	うすい赤色のFC 錠
純度試験*2	Val. #1 由来	RRT 約 0.49	ND	0.00%	0.00%	0.00%
		RRT 約 0.92	0.03%	0.03%	0.03%	0.03%
	Hyd. #2 由来	RRT 約 0.84	0.04%	0.05%	0.05%	0.05%
		RRT 約 0.90	ND	0.01%	0.01%	0.01%
		RRT 約 1.85	0.02%	0.02%	0.03%	0.03%
	その他の類縁物質		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
	光学異性体(RRT 約 0.62)		0.04%	0.05%	0.04%	0.05%
溶出試験*3	Val. #1	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	89～98%	96～98%	96～97%	96～98%
	Hyd. #2	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	90～100%	99～101%	101～102%	99～101%
含量*4	Val. #1	95.0～105.0%	99.6% (100.0%)	98.8% (99.2%)	98.7% (99.1%)	100.9% (101.3%)
	Hyd. #2	95.0～105.0%	97.6% (100.0%)	99.8% (102.3%)	98.5% (100.9%)	100.7% (103.2%)
硬度*5	設定なし		11.5kgf (100.0%)	10.0kgf (87.0%)	10.3kgf (89.6%)	10.5kgf (91.3%)

*1: 外観、n=3

*2: 類縁物質質量 (%)

規格の設定なし（参考：個々の類縁物質質量について、報告が必要とされる閾値；0.1%、
構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；
0.5%）

#1: バルサルタン #2: ヒドロクロロチアジド ND: 検出されず

RRT: バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドのピークに対する相対保持時間

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：50rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=10（開始時からの変化率）

C. 光

C-1. 保存形態：気密容器（瓶）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（2,000 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；20 万 lx・h（4.2 日間）

曝光量；60 万 lx・h（12.5 日間）

曝光量；120 万 lx・h（25 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		保存期間			
			イニシャル	20万lx・h	60万lx・h	120万lx・h
性状 ^{*1}	うすい赤色のフィルムコーティング錠		うすい赤色のFC錠	うすい赤色のFC錠	うすい赤色のFC錠	うすい赤色のFC錠
純度試験 ^{*2}	Val. ^{#1} 由来	RRT 約 0.49	ND	ND	0.00%	0.00%
		RRT 約 0.92	0.03%	0.03%	0.03%	0.03%
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.84	0.04%	0.05%	0.05%	0.05%
		RRT 約 0.90	ND	ND	0.01%	0.01%
		RRT 約 1.85	0.02%	0.02%	0.03%	0.03%
	その他の類縁物質		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
	光学異性体(RRT 約 0.62)		0.04%	0.05%	0.05%	0.04%
溶出試験 ^{*3}	Val. ^{#1}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	89～98%	87～98%	92～96%	92～98%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	90～100%	87～98%	93～97%	95～99%
含量 ^{*4}	Val. ^{#1}	95.0～105.0%	99.6% (100.0%)	97.7% (98.1%)	98.1% (98.5%)	97.7% (98.1%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	97.6% (100.0%)	98.4% (100.8%)	98.3% (100.7%)	100.4% (102.9%)
硬度 ^{*5}	設定なし		11.5kgf (100.0%)	11.6kgf (100.9%)	10.7kgf (93.0%)	10.8kgf (93.9%)

*1: 外観、n=3

*2: 類縁物質質量（%）

規格の設定なし（参考：個々の類縁物質質量について、報告が必要とされる閾値；0.1%、構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

#1: バルサルタン #2: ヒドロクロロチアジド ND: 検出されず

RRT: バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドのピークに対する相対保持時間

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：50rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=10（開始時からの変化率）

A. 温度

A-1. 保存形態：遮光・気密容器（瓶）

A-2. 保存条件：40℃

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			
			イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ^{*1}	ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠		ごくうすい赤色の FC 錠	ごくうすい赤色の FC 錠	ごくうすい赤色の FC 錠	ごくうすい赤色の FC 錠
純度試験 ^{*2}	Val. ^{#1} 由来	RRT 約 0.49	ND	ND	0.00%	0.00%
		RRT 約 0.92	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.84	0.03%	0.03%	0.04%	0.05%
		RRT 約 0.90	ND	ND	0.01%	0.00%
		RRT 約 1.85	0.00%	0.01%	0.01%	0.02%
	その他の類縁物質		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
	光学異性体(RRT 約 0.62)		0.06%	0.06%	0.06%	0.08%
溶出試験 ^{*3}	Val ^{#1}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	94～98%	94～97%	91～98%	93～96%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	93～97%	94～97%	93～101%	93～98%
含量 ^{*4}	Val ^{#1}	95.0～105.0%	98.2% (100.0%)	100.8% (102.6%)	97.3% (99.1%)	100.9% (102.7%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	99.0% (100.0%)	99.2% (100.2%)	97.5% (98.5%)	99.6% (100.6%)
硬度 ^{*5}	設定なし		12.2kgf (100.0%)	12.2kgf (100.0%)	12.8kgf (104.9%)	12.8kgf (104.9%)

*1: 外観、n=3

*2: 類縁物質質量（%）

規格の設定なし（参考：個々の類縁物質質量について、報告が必要とされる閾値；0.1%、
構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；
0.5%）

#1: バルサルタン #2: ヒドロクロロチアジド ND: 検出されず

RRT: バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドのピークに対する相対保持時間

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：50rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=10（開始時からの変化率）

B. 湿度

B-1. 保存形態：遮光・開放

B-2. 保存条件：75 % RH／25℃

B-3. 保存期間： 3 ヶ月

B-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		保存期間			
			イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状*1	ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠		ごくうすい赤色の FC 錠	ごくうすい赤色の FC 錠	ごくうすい赤色の FC 錠	ごくうすい赤色の FC 錠
純度試験*2	Val. #1 由来	RRT 約 0.49	ND	0.00%	0.00%	0.00%
		RRT 約 0.92	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	Hyd. #2 由来	RRT 約 0.84	0.03%	0.04%	0.04%	0.05%
		RRT 約 0.90	ND	0.00%	0.01%	0.00%
		RRT 約 1.85	0.00%	ND	0.01%	0.01%
	その他の類縁物質		0.02%	0.03%	0.02%	0.02%
	光学異性体(RRT 約 0.62)		0.06%	0.06%	0.06%	0.06%
溶出試験*3	Val. #1	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	94～98%	96～97%	96～99%	95～98%
	Hyd. #2	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	93～97%	99～100%	98～102%	97～100%
含量*4	Val. #1	95.0～105.0%	98.2% (100.0%)	100.0% (101.8%)	101.0% (102.9%)	100.4% (102.2%)
	Hyd. #2	95.0～105.0%	99.0% (100.0%)	97.5% (98.5%)	98.9% (99.9%)	99.2% (100.2%)
硬度*5	設定なし		12.2kgf (100.0%)	10.7kgf (87.7%)	11.0kgf (90.2%)	10.7kgf (87.7%)

1: 外観、n=3

*2: 類縁物質量 (%)

規格の設定なし（参考：個々の類縁物質量について、報告が必要とされる閾値；0.1%、
構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；
0.5%）

#1: バルサルタン #2: ヒドロクロロチアジド ND: 検出されず

RRT: バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドのピークに対する相対保持時間

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：50rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=10（開始時からの変化率）

C. 光

C-1. 保存形態：気密容器（瓶）

C-2. 保存条件：白色蛍光灯（2,000 lx）照射

C-3. 保存期間：曝光量；20 万 lx・h（4.2 日間）

曝光量；60 万 lx・h（12.5 日間）

曝光量；120 万 lx・h（25 日間）

C-4. 試験結果：下表

試験項目	規格		保存期間			
			イニシャル	20万lx・h	60万lx・h	120万lx・h
性状 ^{*1}	ごくうすい赤色のフィルムコーティング錠		ごくうすい赤色のFC錠	ごくうすい赤色のFC錠	ごくうすい赤色のFC錠	ごくうすい赤色のFC錠
純度試験 ^{*2}	Val. ^{#1} 由来	RRT 約 0.49	ND	ND	ND	ND
		RRT 約 0.92	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	Hyd. ^{#2} 由来	RRT 約 0.84	0.03%	0.04%	0.04%	0.04%
		RRT 約 0.90	ND	ND	0.01%	0.00%
		RRT 約 1.85	0.00%	0.01%	0.04%	0.02%
	その他の類縁物質		0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
	光学異性体(RRT 約 0.62)		0.06%	0.06%	0.06%	0.06%
溶出試験 ^{*3}	Val. ^{#1}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	94～98%	87～99%	93～95%	89～96%
	Hyd. ^{#2}	規定時間 15分 溶出率 80 %以上	93～97%	86～99%	95～99%	92～98%
含量 ^{*4}	Val. ^{#1}	95.0～105.0%	98.2% (100.0%)	98.7% (100.5%)	100.7% (102.5%)	98.9% (100.7%)
	Hyd. ^{#2}	95.0～105.0%	99.0% (100.0%)	98.3% (99.3%)	98.7% (99.7%)	96.6% (97.6%)
硬度 ^{*5}	設定なし		12.2kgf (100.0%)	12.0kgf (98.4%)	12.2kgf (100.0%)	12.4kgf (101.6%)

1: 外観、n=3

*2: 類縁物質質量（%）

規格の設定なし（参考：個々の類縁物質質量について、報告が必要とされる閾値；0.1%、構造決定が必要とされる閾値；0.2%、安全性の確認が必要とされる閾値；0.5%）

#1: バルサルタン #2: ヒドロクロロチアジド ND: 検出されず

RRT: バルサルタンあるいはヒドロクロロチアジドのピークに対する相対保持時間

*3: 6 ベッセル、最小値～最大値／試験液：水、回転数：50rpm

*4 平均値、n=3（開始時を 100%として換算した数値）

*5:平均値、n=10（開始時からの変化率）

（2017 年 10 月改訂）