

ボルビサール注の安定性に関する資料

(長期安定性試験)

株式会社ヤクルト本社

【 試験概要 】

1. 試験物質

アンプル製剤、試験ロット：BB28-1、BB28-2、BB28-3

製品名	添加物成分区分	成分名	添加量 1管(2mL)中
ボルビサル注	主剤	塩化第二鉄	9.460mg
	主剤	硫酸亜鉛水和物	17.25mg
	主剤	硫酸銅	1.248mg
	主剤	ヨウ化カリウム	0.166mg
	安定剤	コンドロイチン硫酸ナトリウム	9.774mg
	pH 調節剤	水酸化ナトリウム	適量
	pH 調節剤	塩酸	適量
	溶剤	注射用水	適量

2. 試験条件

保存条件	包装形態	測定ポイント
25±2℃、遮光	ガラスアンプル製剤、専用アンプルホルダーに詰め、紙箱にいたもの	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 か月 (繰り返し数：3回)

【 結果及び考察 】

性状	いずれのロットにおいても、全ての測定項目について顕著な経時的な変化は認められず、規格を満たした。
確認試験	
pH	
浸透圧比	
純度試験	
実容量試験	
不溶性異物試験	
不溶性微粒子試験	
無菌試験	
含量	

【 結論 】

25℃、3年の長期安定性試験を実施した結果、本品を最終包装したものは通常の市場流通下において、3年間安定であることが確認された。

表 1. 長期保存試験結果 : Lot BB28-1

測定項目		試験開始時	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	18 か月	24 か月	30 か月	36 か月
性状		暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
確認試験	(1)第二鉄塩	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		248.3nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(2)亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(3)第二銅塩	表面に赤色の金属の膜を生じた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		324.8nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(4)カリウム塩	766.5nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(5)ヨウ化物 保持時間(分) : 試料 / 標準	保持時間は等しかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		10.38 / 10.46	10.31 / 10.31	10.21 / 10.06	10.08 / 10.13	10.07 / 10.08	10.13 / 10.13	9.96 / 9.95	10.14 / 10.19	10.07 / 10.07
		10.39 / 10.47	10.31 / 10.31	10.21 / 10.17	10.08 / 10.12	10.07 / 10.07	10.13 / 10.14	9.95 / 9.96	10.12 / 10.18	10.07 / 10.07
		10.39 / 10.47	10.31 / 10.31	10.22 / 10.22	10.08 / 10.13	10.07 / 10.08	10.13 / 10.13	9.95 / 9.95	10.11 / 10.17	10.06 / 10.07
(6)塩化物	白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けなかったが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えたとき、溶けた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
(7)硫酸塩	白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
	白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニア試液を追加したとき、沈殿は溶けた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
(8)コトローイン 硫酸塩	赤紫色を呈した。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
	褐色の沈殿を生じた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	

表 1.(つづき) 長期保存試験結果 : Lot BB28-1

測定項目		試験開始時	3 か月		6 か月		9 か月		12 か月		18 か月		24 か月		30 か月		36 か月																
pH		5.93	5.91		5.88		5.78		5.76		5.84		5.79		5.79		5.79																
浸透圧比		0.516	0.525		0.522		0.521		0.523		0.527		0.526		0.523		0.526																
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下	/		/		/		0.06ppm 以下		/		/		/		/		0.06ppm 以下														
実容量試験 (mL)		2.11							/										/		/		2.12	/		/		/		/		2.09	
		2.11																					2.11									2.11	
		2.12	2.13	2.10																													
不溶性異物試験		不溶性異物を認めなかった。	同左		同左		同左		同左		同左		同左		同左		同左		同左														
不溶性微粒子試験		10 μ m以上	25 μ m以上		10 μ m以上	25 μ m以上																											
		0.5	0.1		0.3	0	0.2	0	0.6	0.1	0.4	0	0.2	0.1	0.7	0.1	0.5	0.1	0.6	0.0													
無菌試験		菌の発育を認めなかった。	/		/		/		菌の発育を認めなかった。		/		/		/		/		菌の発育を認めなかった。														
定 量 (%)	塩化第二鉄	100.5							99.1										99.7		99.6		99.5		100.4		100.0		100.2		100.3		
	硫酸亜鉛水和物	98.1							100.4										98.6		99.5		99.2		98.2		100.2		99.3		99.5		
	硫酸銅	99.2	99.8		99.4		99.0		99.7		99.6		100.7		100.7		100.0																
	酸化カリウム	97.6	97.9		98.0		98.3		98.3		97.9		98.4		98.3		98.8																

表 2. 長期保存試験結果 : Lot BB28-2

測定項目		試験開始時	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	18 か月	24 か月	30 か月	36 か月
性状		暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
確認試験	(1)第二鉄塩	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		248.3nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(2)亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		表面に赤色の金属の膜を生じた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(3)第二銅塩	324.8nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		766.5nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(5)ヨウ化物 保持時間(分) : 試料 / 標準	保持時間は等しかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		10.40 / 10.46	10.30 / 10.31	10.22 / 10.06	10.08 / 10.13	10.07 / 10.08	10.12 / 10.13	9.95 / 9.95	10.11 / 10.19	10.06 / 10.07
		10.42 / 10.47	10.31 / 10.31	10.21 / 10.17	10.08 / 10.12	10.07 / 10.07	10.12 / 10.14	9.94 / 9.96	10.12 / 10.18	10.06 / 10.07
		10.42 / 10.47	10.31 / 10.31	10.21 / 10.22	10.08 / 10.13	10.07 / 10.08	10.13 / 10.13	9.95 / 9.95	10.12 / 10.17	10.06 / 10.07
(6)塩化物	白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けなかったが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えたとき、溶けた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
(7)硫酸塩	白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
	白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニア試液を追加したとき、沈殿は溶けた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
(8)コントロール 硫酸塩	赤紫色を呈した。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
	褐色の沈殿を生じた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	

表 2.(つづき) 長期保存試験結果 : Lot BB28-2

測定項目		試験開始時	3 か月		6 か月		9 か月		12 か月		18 か月		24 か月		30 か月		36 か月													
pH		5.91	5.91		5.91		5.86		5.85		5.90		5.82		5.85		5.87													
浸透圧比		0.532	0.539		0.535		0.537		0.537		0.543		0.539		0.534		0.545													
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下	/		/		/		0.06ppm 以下		/		/		/		0.06ppm 以下													
実容量試験 (mL)		2.12							2.12								2.12		2.12		2.11									
		2.11							2.11								2.11		2.11		2.10									
		2.13	2.12		2.12		2.12		2.11																					
不溶性異物試験		不溶性異物を認めなかった。	同左																											
不溶性微粒子試験		10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上											
		0.3	0.1	0.4	0	0.1	0	0.5	0.1	0.5	0	0.1	0	0.6	0	0.1	0	1.0	0.1											
無菌試験		菌の発育を認めなかった。	/		/		/		菌の発育を認めなかった。		/		/		/		菌の発育を認めなかった。													
定 量 (%)	塩化第二鉄	101.7							101.4								100.6		100.4		100.9		100.4		99.5		101.9		101.3	
	硫酸亜鉛水和物	100.5							101.3								101.6		100.7		100.6		100.6		100.9		100.5		101.1	
	硫酸銅	99.9	99.9		100.3		99.2		99.8		99.8		100.9		100.5		101.8													
	酸化カリウム	100.8	100.6		100.8		100.8		100.0		101.2		101.5		101.8		100.9													

表 3. 長期保存試験結果 : Lot BB28-3

測定項目		試験開始時	3 か月	6 か月	9 か月	12 か月	18 か月	24 か月	30 か月	36 か月
性状		暗赤褐色のコロイド液であり、透過光によりチンダル現象を示した。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
確認試験	(1)第二鉄塩	青色の沈殿を生じ、希塩酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		248.3nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(2)亜鉛塩	213.9nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		表面に赤色の金属の膜を生じた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(3)第二銅塩	324.8nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		766.5nm に吸収を認めた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
	(4)カリウム塩	保持時間は等しかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		10.43/10.46	10.31/10.31	10.21/10.06	10.08/10.13	10.07/10.08	10.13/10.13	9.95/9.95	10.12/10.19	10.06/10.07
		10.44/10.47	10.31/10.31	10.21/10.17	10.08/10.12	10.07/10.07	10.13/10.14	9.95/9.96	10.12/10.18	10.06/10.07
		10.45/10.47	10.31/10.31	10.21/10.22	10.08/10.13	10.07/10.08	10.12/10.13	9.95/9.95	10.12/10.17	10.06/10.07
(5)珽化物 保持時間(分): 試料/標準										
(6)塩化物	白色の沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けなかったが、他の一部に過量のアンモニア試液を加えたとき、溶けた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
	白色沈殿を生じ、希硝酸を追加しても沈殿は溶けなかった。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
(7)硫酸塩	白色の沈殿を生じ、酢酸アンモニウム試液を追加したとき、沈殿は溶けた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
(8)コトロイソ硫酸塩	赤紫色を呈した。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
	褐色の沈殿を生じた。	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	

表 3.(つづき) 長期保存試験結果 : Lot BB28-3

測定項目		試験開始時	3 か月		6 か月		9 か月		12 か月		18 か月		24 か月		30 か月		36 か月											
pH		5.91	5.90		5.91		5.90		5.90		5.92		5.90		5.91		5.92											
浸透圧比		0.531	0.538		0.534		0.535		0.536		0.540		0.537		0.537		0.543											
純度試験 (ヒ素)		0.06ppm 以下	/		/		/		0.06ppm 以下		/		/		/		0.06ppm 以下											
実容量試験 (mL)		2.13							/								/		/		2.13	/		/		/		2.11
		2.11																			2.11							2.10
		2.11	2.12	2.12																								
不溶性異物試験		不溶性異物を認めなかった。	同左																									
不溶性微粒子試験		10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上	10 μ m以上	25 μ m以上									
		0.3	0.1	0.3	0	0.5	0	0.4	0	0	0	1.1	0.1	0.4	0.1	0.3	0	0.2	0									
無菌試験		菌の発育を認めなかった。	/		/		/		菌の発育を認めなかった。		/		/		/		菌の発育を認めなかった。											
定量 (%)		塩化第二鉄							102.1	100.3							101.1	100.8	100.7	100.0	100.0	102.4	100.3					
		硫酸亜鉛水和物	99.7	101.3	101.0	99.9	100.5	101.5	101.0	101.8	101.5																	
		硫酸銅	101.5	100.0	99.9	99.4	100.8	100.0	100.9	101.9	100.3																	
		酸化カリウム	100.9	100.7	100.0	101.3	101.2	100.4	101.5	101.4	100.2																	