

日本薬局方注射用タゾバクタム・ピペラシリン

# タゾピペ配合静注用 2.25 「DSEP」の 安定性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

## (1)加速試験

### 1)方法

|      |  |
|------|--|
| 保存形態 | ガラスバイアル  |
| 保存条件 | 40℃、75%RH  |
| 試験項目 | 性状、確認試験、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法 |
| 測定時期 | 試験開始時、2ヵ月後、4ヵ月後、6ヵ月後   |

### 2)結果

| 試験項目〔規格〕                           |                    | 試験開始時  | 2ヵ月後   | 4ヵ月後   | 6ヵ月後   |
|------------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|
| 性状〔白色～微黄白色の塊又は粉末〕                  |                    | 適      | 適      | 適      | 適      |
| 確認試験                               | 核磁気共鳴スペクトル法〔※1〕    | 適      | /      | /      | 適      |
|                                    | ナトリウム塩の定性反応(1)〔※2〕 | 適      | /      | /      | 適      |
| pH〔5.1～6.3〕                        |                    | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
| 純度試験                               | 溶状〔液が無色透明〕         | 適      | 適      | 適      | 適      |
|                                    | 類縁物質〔※3〕           | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
| 水分〔0.6%以下〕                         |                    | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
| エンドトキシン（ゲル化法）〔※4〕                  |                    | 規格内    | /      | /      | 規格内    |
| 製剤均一性（質量偏差試験）〔判定値 15.0%以下〕         |                    | 規格内    | /      | /      | 規格内    |
| 不溶性異物試験〔※5〕                        |                    | 適      | 適      | 適      | 適      |
| 不溶性微粒子試験〔※6〕                       |                    | 規格内    | 規格内    | 規格内    | 規格内    |
| 無菌試験（メンブランフィルター法）〔※7〕              |                    | 適      | /      | /      | 適      |
| 定量法（タゾバクタム）<br>〔表示力価の 93.0～107.0%〕 | Lot1               | 101.06 | 100.62 | 100.40 | 99.85  |
|                                    | Lot2               | 101.18 | 100.50 | 100.76 | 100.11 |
|                                    | Lot3               | 100.84 | 100.26 | 100.44 | 99.58  |
| 定量法（ピペラシリン）<br>〔表示力価の 95.0～105.0%〕 | Lot1               | 101.39 | 100.77 | 100.57 | 100.65 |
|                                    | Lot2               | 101.40 | 100.94 | 100.80 | 100.68 |
|                                    | Lot3               | 101.45 | 100.90 | 100.97 | 100.67 |

※1： 84.2ppm 付近に単一線のシグナル A を、87.3～7.5ppm 付近に多重線のシグナル B を、87.8ppm 付近に二重線のシグナル C を、88.1ppm 付近に二重線のシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A:B はほぼ 1:5 であり、C:D はほぼ 1:1 である。

※2： ナトリウム塩の定性反応(1)を呈する（黄色を呈する）。

※3： 日本薬局方「注射用タゾバクタム・ピペラシリン」参照

※4： ピペラシリン水和物 1mg（力価）当たり 0.07EU 未満

※5： 澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含んではならない。

※6： 10 $\mu$ m 以上：6000 個以下/容器、25 $\mu$ m 以上：600 個以下/容器

※7： 微生物の増殖が観察されない。

## (2)長期保存試験

### 1)方法

|      |  |
|------|--|
| 保存形態 | ガラスバイアル  |
| 保存条件 | 25℃、60%RH  |
| 試験項目 | 性状、確認試験、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法 |
| 測定時期 | 試験開始時、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後、36ヵ月後                                 |

### 2)結果

| 試験項目〔規格〕                       |                    | 試験開始時 | 6ヵ月後  | 12ヵ月後 | 18ヵ月後 | 24ヵ月後 | 36ヵ月後 |
|--------------------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 性状〔白色～微黄白色の塊又は粉末〕              |                    | 適     | 適     | 適     | 適     | 適     | 適     |
| 確認試験                           | 核磁気共鳴スペクトル法〔※1〕    | 適     | /     | /     | /     | /     | 適     |
|                                | ナトリウム塩の定性反応(1)〔※2〕 | 適     | /     | /     | /     | /     | 適     |
| pH〔5.1～6.3〕                    |                    | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   |
| 純度試験                           | 溶状〔液が無色透明〕         | 適     | 適     | 適     | 適     | 適     | 適     |
|                                | 類縁物質〔※3〕           | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   |
| 水分〔0.6%以下〕                     |                    | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   |
| エンドトキシン（ゲル化法）〔※4〕              |                    | 規格内   | /     | /     | /     | /     | 規格内   |
| 製剤均一性（質量偏差試験）〔判定値 15.0%以下〕     |                    | 規格内   | /     | /     | /     | /     | 規格内   |
| 不溶性異物試験〔※5〕                    |                    | 適     | 適     | 適     | 適     | 適     | 適     |
| 不溶性微粒子試験〔※6〕                   |                    | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   | 規格内   |
| 無菌試験（メンブランフィルター法）〔※7〕          |                    | 適     | /     | /     | /     | /     | 適     |
| 定量法（タゾバクタム）〔表示力価の 93.0～107.0%〕 | Lot1               | 99.9  | 100.4 | 99.0  | 99.9  | 96.9  | 99.9  |
|                                | Lot2               | 100.6 | 100.0 | 99.0  | 100.5 | 98.9  | 100.2 |
|                                | Lot3               | 101.5 | 99.7  | 98.9  | 98.4  | 99.0  | 101.5 |
| 定量法（ピペラシリン）〔表示力価の 95.0～105.0%〕 | Lot1               | 100.1 | 100.2 | 99.1  | 100.9 | 98.4  | 99.5  |
|                                | Lot2               | 101.3 | 99.9  | 99.1  | 101.2 | 98.2  | 99.9  |
|                                | Lot3               | 102.0 | 99.6  | 99.1  | 99.8  | 98.1  | 100.2 |

※1： 64.2ppm 付近に単一線のシグナル A を、67.3～7.5ppm 付近に多重線のシグナル B を、67.8ppm 付近に二重線のシグナル C を、68.1ppm 付近に二重線のシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A:B はほぼ 1:5 であり、C:D はほぼ 1:1 である。

※2： ナトリウム塩の定性反応(1)を呈する（黄色を呈する）。

※3： 日本薬局方「注射用タゾバクタム・ピペラシリン」参照

※4： ピペラシリン水和物 1mg（力価）当たり 0.07EU 未満

※5： 澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含んではならない。

※6： 10μm 以上：6000 個以下/容器、25μm 以上：600 個以下/容器

※7： 微生物の増殖が観察されない。

### 3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36ヵ月）の結果、タゾピペ配合静注用 2.25「DSEP」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。

### (3)光に対する安定性

保存条件：温湿度成り行き、光照射（D65 ランプ、2000lx）、ガラスバイアル

| 試験項目〔規格〕                           | 試験開始時      | 120 万 lx・hr 後 |        |
|------------------------------------|------------|---------------|--------|
|                                    |            | 曝光            | 遮光     |
| 性状〔白色～微黄白色の塊又は粉末〕                  | 適          | 適             | 適      |
| pH〔5.1～6.3〕                        | 規格内        | 規格内           | 規格内    |
| 純度試験                               | 溶状〔液が無色透明〕 | 適             | 適      |
|                                    | 類縁物質〔※1〕   | 規格内           | 規格内    |
| 水分〔0.6%以下〕                         | 規格内        | 規格内           | 規格内    |
| 不溶性異物試験〔※2〕                        | 適          | 適             | 適      |
| 不溶性微粒子試験〔※3〕                       | 規格内        | 規格内           | 規格内    |
| 定量法（タゾバクタム）<br>〔表示力価の 93.0～107.0%〕 | 100.20     | 100.87        | 100.57 |
| 定量法（ピペラシリン）<br>〔表示力価の 95.0～105.0%〕 | 100.09     | 100.73        | 100.65 |

※1：日本薬局方「注射用タゾバクタム・ピペラシリン」参照

※2：明らかに認められる不溶性異物を含んではならない。

※3：10 $\mu$ m 以上：6000 個以下/容器、25 $\mu$ m 以上：600 個以下/容器