

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4.5「DSEP」の 安定性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

# I. 包装状態での安定性

## －加速安定性試験

1. 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従って実施した。

保存形態：最終包装製品（ガラスバイアル）

保存条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量

測定時期：試験開始時、2ヵ月後、4ヵ月後、6ヵ月後

## 2. 試験結果

タゾピペ配合静注用4.5「DSEP」の最終包装製品（3ロット）を加速条件下で1、3及び6ヵ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法により試験した結果、すべてのロットで経時に伴うpHの低下、類縁物質の増加及び水分の増加が認められたが、いずれも規格内で推移した。それ以外の測定項目については品質の経時変化はほとんど認められなかった。

これより、タゾピペ配合静注用4.5「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推測された。

測定項目〔規格値〕		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	(1)赤外吸収スペクトル法〔※1〕	適			適
	(2)核磁気共鳴スペクトル法〔※2〕	適			適
pH（平均値）〔5.1～6.3〕		適	適	適	適
純度試験	溶状	適			適
	類縁物質	適			適
水分〔0.6%以下〕		適	適	適	適
エンドトキシン（ゲル化法）〔※3〕		適			適
製剤均一性試験〔判定値：15.0%以下〕		適			適
不溶性異物試験〔※4〕		適	適	適	適
不溶性微粒子試験〔※5〕		適	適	適	適
無菌試験（メンブランフィルター法）〔※6〕		適	適	適	適
定量（平均含有率：%）〔※7〕	タゾバクタム	101.7	101.3	100.9	100.3
	ピペラシリン	101.5	101.2	101.0	100.9

※1：84.2ppm付近に単一線シグナル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：ピペラシリン水和物1mg（力価）当たり0.07EU未満

※4：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。

※5：10μm以上：6000個以下/容器、25μm以上：600個以下/容器

※6：微生物の増殖が観察されない。

※7：タゾバクタム：表示力価の93.0～107.0%、ピペラシリン：95.0～105.0%

## II. 無包装状態での安定性

### 一 苛酷試験

1. 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従って実施した。

保存形態：暴光（裸バイアル）、遮光（バイアルをアルミホイルで覆う）

保存条件：2000 Lux

試験項目：性状、確認試験、pH、純度（溶状、類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量

### 2. 試験結果

タゾピペ配合静注用4.5「DSEP」を無包装状態で2000 Lux の条件下で25日間（120万Lux・hr）の苛酷試験を行った結果、すべての測定項目で規格に適合した。

測定項目〔規格値〕	開始時	120万Lux・hr	
		暴光	遮光
性状〔白色～微黄白色の塊又は粉末である〕	適	適	適
pH〔5.1～6.3〕	5.53	5.53	5.55
純度試験	溶状	適	適
	類縁物質	適	適
水分〔0.6%以下〕	適	適	適
不溶性異物試験〔※1〕	適	適	適
不溶性微粒子試験〔※2〕	適	適	適
定量（%）〔※3〕	タゾバクタム	101.7	100.4
	ピペラシリン	100.6	100.6

※1：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。

※2：10 $\mu$ m以上：6000個以下/容器、25 $\mu$ m以上：600個以下/容器

※3：タゾバクタム：表示力価の93.0～107.0%、ピペラシリン：95.0～105.0%

### Ⅲ. 溶解後の安定性

検 体：タゾピペ配合静注用 4.5「DSEP」を注射用水、生理食塩液、5%ブドウ糖液に溶解

保存条件：5±3℃、遮光及び 25±5℃、室内散乱光下（約 1000 Lux）

試験項目：外観、pH、浸透圧比、定量（残存率）

保存条件：5±3℃、湿度なりゆき、遮光

	測定項目	溶解直後 <sup>※2</sup>	24時間後 <sup>※2</sup>	48時間後 <sup>※2</sup>	72時間後 <sup>※2</sup>	
注射用水 (20mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.72	5.60	5.50	5.45	
	浸透圧比	2.25	2.28	2.28	2.29	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	100.5	100.1	99.6
		ピペラシリン	100.0	100.4	100.0	99.6
生理食塩液 (20mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.70	5.57	5.48	5.42	
	浸透圧比	3.26	3.28	3.27	3.31	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.1	99.2	98.6
		ピペラシリン	100.0	99.2	99.2	98.7
5%ブドウ糖液 (20mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.73	5.61	5.52	5.45	
	浸透圧比	3.28	3.26	3.27	3.31	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	100.7	100.5	100.2
		ピペラシリン	100.0	100.8	100.3	100.1

※1：溶解直後の含量を 100.0%とした残存率(%)

※2：1ロット、繰り返し3回の平均値

保存条件：25±5℃、湿度なりゆき、室内散乱光下（約 1000 Lux）

	測定項目	溶解直後 <sup>※2</sup>	3時間後 <sup>※2</sup>	6時間後 <sup>※2</sup>	
注射用水 (20mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	
	pH	5.70	5.60	5.53	
	浸透圧比	2.22	2.23	2.22	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	100.7	100.7
		ピペラシリン	100.0	100.6	100.6
生理食塩液 (20mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	
	pH	5.67	5.57	5.51	
	浸透圧比	3.28	3.30	3.30	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.9	99.8
		ピペラシリン	100.0	99.8	99.7
5%ブドウ糖液 (20mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	
	pH	5.69	5.60	5.53	
	浸透圧比	3.29	3.29	3.29	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	100.0	99.4
		ピペラシリン	100.0	100.1	99.7

※1：溶解直後の含量を 100.0%とした残存率(%)

※2：1ロット、繰り返し3回の平均値

保存条件：5±3℃、湿度なりゆき、遮光

	測定項目	溶解直後 <sup>※2</sup>	24時間後 <sup>※2</sup>	48時間後 <sup>※2</sup>	72時間後 <sup>※2</sup>	
生理食塩液 (100mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.39	5.26	5.19	5.12	
	浸透圧比	1.52	1.52	1.53	1.52	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.9	99.8	99.7
		ピペラシリン	100.0	99.8	99.8	99.7
5%ブドウ糖液 (100mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	
	pH	5.41	5.30	5.22	5.16	
	浸透圧比	1.60	1.59	1.61	1.61	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	100.3	100.0	100.0
		ピペラシリン	100.0	100.3	100.1	100.2

※1：溶解直後の含量を100.0%とした残存率(%)

※2：1ロット、繰り返し3回の平均値

保存条件：25±5℃、湿度なりゆき、室内散乱光下（約1000 Lux）

	測定項目	溶解直後 <sup>※2</sup>	6時間後 <sup>※2</sup>	24時間後 <sup>※2</sup>	
生理食塩液 (100mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	
	pH	5.41	5.12	4.84	
	浸透圧比	1.53	1.53	1.53	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.7	98.8
		ピペラシリン	100.0	99.7	98.9
5%ブドウ糖液 (100mLに溶解)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	
	pH	5.42	5.21	5.04	
	浸透圧比	1.59	1.59	1.59	
	定量 <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.8	99.8
		ピペラシリン	100.0	99.7	99.5

※1：溶解直後の含量を100.0%とした残存率(%)

※2：1ロット、繰り返し3回の平均値

TAZ45VST1510