

# タゾピペ配合静注用バッグ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（ポリエチレン製バッグ）

保存条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目：

キット部：性状、pH

薬剤部：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

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バッグ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バッグ4.5「DSEP」は、通常の市場流通下において30ヵ月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〔※1〕		適	適	適	適
確認試験	(1)赤外吸収スペクトル法〔※2〕	適	/	/	適
	(2)核磁気共鳴スペクトル法〔※3〕	適	/	/	適
pH〔5.1～6.3〕		適	適	適	適
純度試験	溶状	適	適	適	適
	類縁物質	適	適	適	適
水分〔0.6%以下〕		適	適	適	適
エンドトキシン（ゲル化法）〔※4〕		適	/	/	適
製剤均一性試験〔判定値15.0%以下〕		適	適	適	適
不溶性異物試験〔※5〕		適	適	適	適
不溶性微粒子試験〔※6〕		適	適	適	適
無菌試験（メンブランフィルター法）〔※7〕		適	/	/	適
定量〔※8〕 （液体クロマトグラフィー）	タゾバクタム	99.3	99.5	98.1	97.9
	ピペラシリン	100.9	100.6	100.0	99.7

※1：キット部：薬剤部と溶解液部を弱溶着部分で連結させた一体キットである

薬剤部：白色～微黄白色の塊又は粉末である

※2：54.2ppm付近に単一線シグナルAを、57.3～7.5ppm付近に多重線のシグナルBを、57.8ppm付近に二重線のシグナルCを、58.1ppm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。

※3：ナトリウム塩の定性反応(1)を呈する（黄色を呈する）

※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：10個以下/mL、25μm以上：3個以下/mL

※7：微生物の増殖が観察されない。

※8：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%（数値は3ロットの平均値(%)）

## 一 長期保存試験

### 1. 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

保存形態：最終包装製品（ポリエチレン製バッグ）

保存条件：25±2℃

試験項目：

キット部：性状、pH

薬剤部：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

測定時期：試験開始時、2ヵ月後、4ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後

### 2. 試験結果

タゾピペ配合静注用バッグ4.5「DSEP」の最終包装製品（3ロット）を25℃、18ヵ月間保存の長期保存試験を実施した。その結果、すべてのロットで経時に伴うpHの僅かな低下、類縁物質の増加及び水分の僅かな増加が認められたが、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バッグ4.5「DSEP」は、室温保存において2年6ヵ月間安定であることが推測された。

なお、長期保存試験は引き続き継続中である。

測定項目〔規格値〕		開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後
性状〔※1〕		適	適	適	適	適	適
確認試験	(1)赤外吸収スペクトル法〔※2〕	適	/	/	/	適	/
	(2)核磁気共鳴スペクトル法〔※3〕	適	/	/	/	適	/
pH〔5.1～6.3〕		適	適	適	適	適	適
純度試験	溶状	適	適	適	適	適	適
	類縁物質	適	適	適	適	適	適
水分〔0.6%以下〕		適	適	適	適	適	適
エンドトキシン（ゲル化法）〔※4〕		適	/	/	/	適	/
製剤均一性試験〔判定値15.0%以下〕		適	適	適	適	適	適
不溶性異物試験〔※5〕		適	適	適	適	適	適
不溶性微粒子試験〔※6〕		適	適	適	適	適	適
無菌試験（メンブランフィルター法）〔※7〕		適	/	/	/	適	/
定量（%）〔※8〕	タゾバクタム	99.3	98.9	98.6	98.6	98.5	98.8
	ピペラシリン	100.9	100.6	100.0	100.5	99.9	100.4

※1：キット部：薬剤部と溶解液部を弱溶着部分で連結させた一体キットである

薬剤部：白色～微黄白色の塊又は粉末である

※2：54.2ppm付近に単一線シグナルAを、57.3～7.5ppm付近に多重線のシグナルBを、57.8ppm付近に二重線のシグナルCを、58.1ppm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。

※3：ナトリウム塩の定性反応(1)を呈する（黄色を呈する）

※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：10個以下/mL、25μm以上：3個以下/mL

※7：微生物の増殖が観察されない。

※8：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%（数値は3ロットの平均値(%)）

## 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：最終包装製品（ポリエチレン製バッグ）

保存条件：50±1℃

試験項目：

キット部：性状、pH

薬剤部：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

測定時期：試験開始時、20日、40日、60日

## 2. 試験結果

タゾピペ配合静注用バッグ4.5「DSEP」の最終包装製品（1ロット）を 50±1℃の条件下で60日間の苛酷試験を行った結果、薬剤部 純度試験（類縁物質）で規格不適合であった。その他の測定項目は全て規格内で推移した。

測定項目〔規格値〕		開始時	20日後	40日後	60日後
性状〔※1〕		適	適	適	適
pH〔5.1～6.3〕		適	適	適	適
純度試験	溶状	適	適	適	適
	類縁物質	適	適	適	不適
水分〔0.6%以下〕		適	適	適	適
不溶性異物試験〔※2〕		適	適	適	適
不溶性微粒子試験〔※3〕		適	適	適	適
定量（%）〔※4〕	タゾバクタム	98.2	97.7	96.6	96.9
	ピペラシリン	100.0	99.5	98.7	98.8

※1：キット部：薬剤部と溶解液部を弱溶着部分で連結させた一体キットである

薬剤部：白色～微黄白色の塊又は粉末である

※2：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。

※3：10μm以上：10個以下/mL、25μm以上：3個以下/mL

※4：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%（数値は1ロットの平均値(%)）

## II. 溶解後の安定性

1. タゾピペ配合静注用 4.5「DSEP」は溶解液に溶解して使用する製剤であることから、臨床使用時を想定し、溶解後の安定性を確認した。

検 体：タゾピペ配合静注用バッグ 4.5「DSEP」の薬剤部を添付溶解液（生理食塩水）に溶解した液

保存条件：5±1℃、遮光及び 25±2℃、散光（1000 Lux）

試験項目：外観、pH、浸透圧比、定量（残存率）

測定時期：5±1℃：溶解直後、24、48、72 時間後

25±2℃：溶解直後、6、24 時間後

### 2. 試験結果

5±1℃、遮光下及び 25±2℃、散光下（1000Lux）において、経時的な pH 低下が認められたが、その他の試験項目においては、大きな変化は認められなかった。

#### 5±1℃、遮光下

測定項目		溶解直後 <sup>※2</sup>	24時間 <sup>※2</sup>	48時間 <sup>※2</sup>	72時間 <sup>※2</sup>
外観		無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし
pH		5.39 (5.38~5.40)	5.26 (5.24~5.27)	5.19 (5.17~5.21)	5.12 (5.11~5.12)
浸透圧比		1.52 (1.51~1.53)	1.52 (1.52~1.53)	1.53 (1.52~1.53)	1.52 (1.52)
定量 (%) <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.9 (99.7~100.3)	99.8 (99.6~99.9)	99.7 (99.5~100.0)
	ピペラシリン	100.0	99.8 (99.5~100.1)	99.8 (99.6~100.1)	99.7 (99.4~100.2)

#### 25±2℃、散光下（1000 Lux）

測定項目		溶解直後 <sup>※2</sup>	6時間 <sup>※2</sup>	24時間 <sup>※2</sup>
外観		無色澄明の液	変化なし	変化なし
pH		5.41 (5.39~5.42)	5.12 (5.12~5.13)	4.84 (4.82~4.86)
浸透圧比		1.53 (1.52~1.53)	1.53 (1.52~1.53)	1.53 (1.52~1.53)
定量 (%) <sup>※1</sup>	タゾバクタム	100.0	99.7 (99.4~99.9)	98.8 (98.7~99.0)
	ピペラシリン	100.0	99.7 (99.4~100.1)	98.9 (98.5~99.6)

※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回の結果。上段は平均値、下段は（最小値～最大値）を示す

TAZ45BST1606