

スガマデクス静注液200mgシリンジ「ニプロ」の安定性(加速試験及び長期保存試験)に関する資料

ニプロ株式会社

<加速試験>

○検体形態

保存包装: バレル/ガスケット/トップキャップ
/鉄系脱酸素剤を封入したガスバリア性プリスター包材/紙箱

○試験検体

下記ロットを試験検体とした。

ロット番号: PFSUGD-1
PFSUGD-2
PFSUGD-3

○保存条件及び保存期間

保存条件: $40^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ / $75\%RH \pm 5\%RH$
保存期間: 6カ月

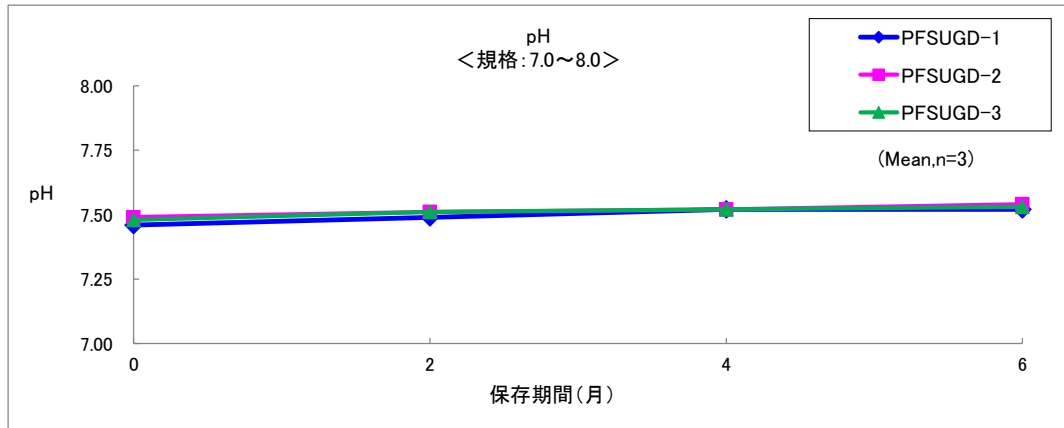
○評価

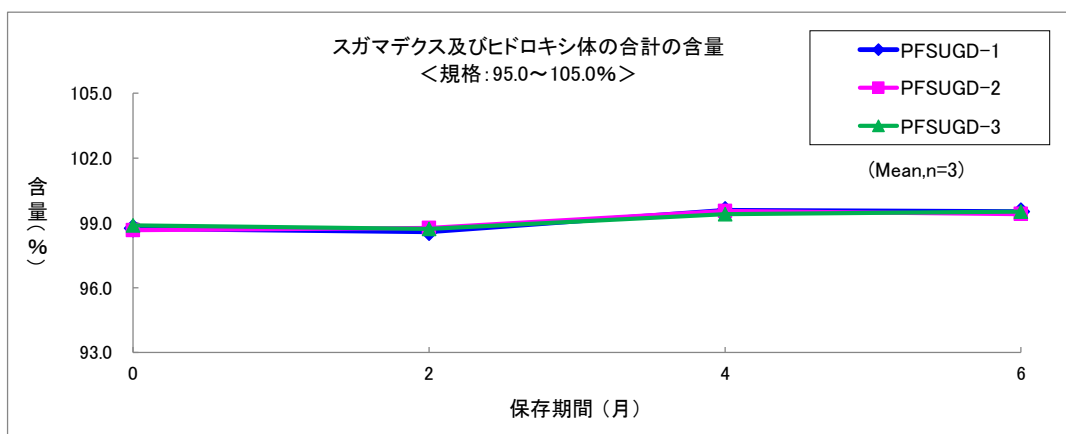
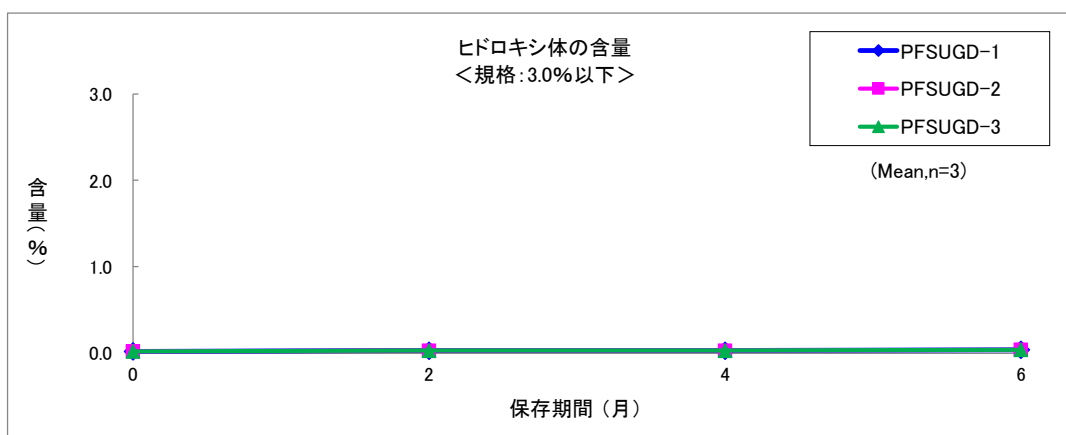
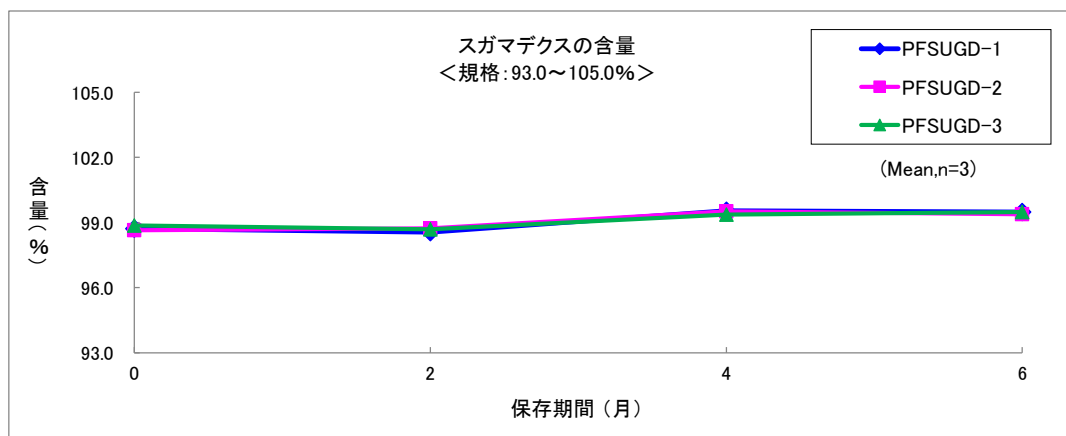
試験項目: 性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験 類縁物質、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、
不溶性微粒子、無菌、含量

試験時期: 開始時、2、4、6カ月後

(ただし、確認試験、エンドトキシン、採取容量、無菌は開始時と6カ月後のみ測定)

○試験結果





各試験項目について、各ロットの結果は下記の通りであった。

試験項目	ロット番号	規格	繰り返し回数	保存期間			
				開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状	PFSUGD-1	無色～淡黄褐色澄明の液	3	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合
確認試験	PFSUGD-1	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。	3	適合			適合
	PFSUGD-2			適合			適合
	PFSUGD-3			適合			適合
浸透圧比	PFSUGD-1	1.0 ~ 1.4	3	1.18	1.16	1.17	1.17
	PFSUGD-2			1.17	1.16	1.16	1.16
	PFSUGD-3			1.17	1.16	1.16	1.16
pH	PFSUGD-1	7.0 ~ 8.0	3	7.46	7.49	7.52	7.52
	PFSUGD-2			7.49	7.51	7.52	7.54
	PFSUGD-3			7.48	7.51	7.52	7.53
純度試験 (類縁物質)	PFSUGD-1	試料溶液のシガマデクスに対する相対保持時間約0.42のビスルホキシド体、約1.18のジスルフィド二量体、約1.26のジスルフィド体及び約1.33のチオール体のピーク面積は、標準溶液のシガマデクスのピーク面積の1/2より大きくなく、試料溶液のシガマデクスに対する相対保持時間約0.59のスルホキシド体A及び約0.72のスルホキシド体Bのピーク面積は、標準溶液のシガマデクスのピーク面積より大きくなく、試料溶液のシガマデクスに対する相対保持時間約0.8のヒドロキシ体のピーク面積は、標準溶液のシガマデクスのピーク面積の3倍より大きくなく、試料溶液のシガマデクス及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のシガマデクスのピーク面積の1/5より大きくない。また、試料溶液のシガマデクス及びシガマデクスに対する相対保持時間約0.8のヒドロキシ体以外のピークの合計面積は、標準溶液のシガマデクスのピーク面積の3倍より大きくない。	3	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合
エンドトキシン	PFSUGD-1	0.25 EU/mg未満	3	適合			適合
	PFSUGD-2			適合			適合
	PFSUGD-3			適合			適合
採取容量	PFSUGD-1	表示量(2mL)以上	3	適合			適合
	PFSUGD-2			適合			適合
	PFSUGD-3			適合			適合
不溶性異物	PFSUGD-1	たやすく検出される不溶性異物を認めてはならない	3	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子	PFSUGD-1	10 μm以上: 6000個以下/容器 25 μm以上: 600個以下/容器	3	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合
無菌	PFSUGD-1	微生物の増殖が観察されない	3	適合			適合
	PFSUGD-2			適合			適合
	PFSUGD-3			適合			適合
含量	PFSUGD-1	シガマデクスの含量: 93.0~105.0%	3	98.72	98.55	99.55	99.48
	PFSUGD-2			98.64	98.73	99.51	99.38
	PFSUGD-3			98.86	98.69	99.37	99.48
	PFSUGD-1	ヒドロキシ体の含量: 3.0%以下	3	0.02	0.03	0.03	0.04
	PFSUGD-2			0.02	0.03	0.03	0.04
	PFSUGD-3			0.02	0.03	0.03	0.04
	PFSUGD-1	シガマデクス及びヒドロキシ体の合計の含量: 95.0 ~ 105.0%	3	98.74	98.58	99.58	99.52
	PFSUGD-2			98.66	98.76	99.55	99.41
	PFSUGD-3			98.88	98.72	99.40	99.52

<長期保存試験>

○検体形態

保存包装：パレル/ガスケット/トップキャップ
/鉄系脱酸素剤を封入したガスバリア性プラスチック包材/紙箱

○試験検体

下記ロットを試験検体とした。

ロット番号：PFSUGD-1
PFSUGD-2
PFSUGD-3

○保存条件及び保存期間

保存条件：25°C ± 2°C/ 60%RH ± 5%RH
保存期間：24カ月(36カ月まで試験継続中)

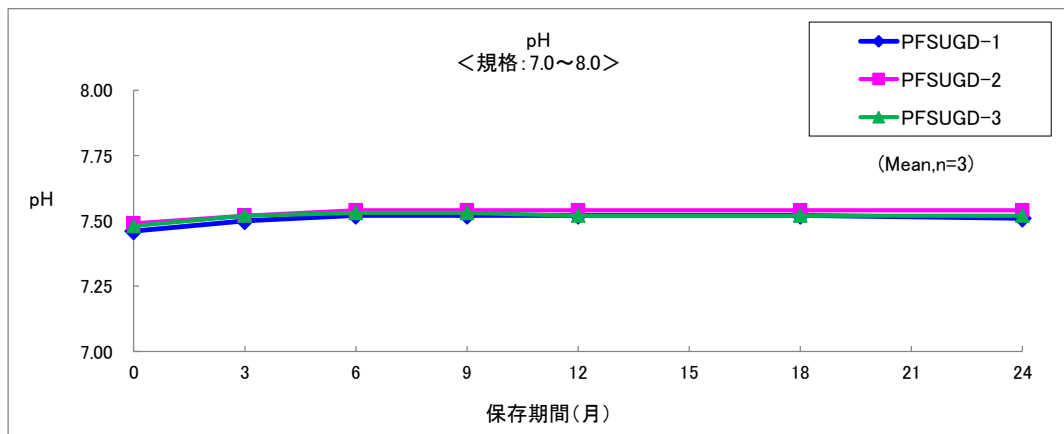
○評価

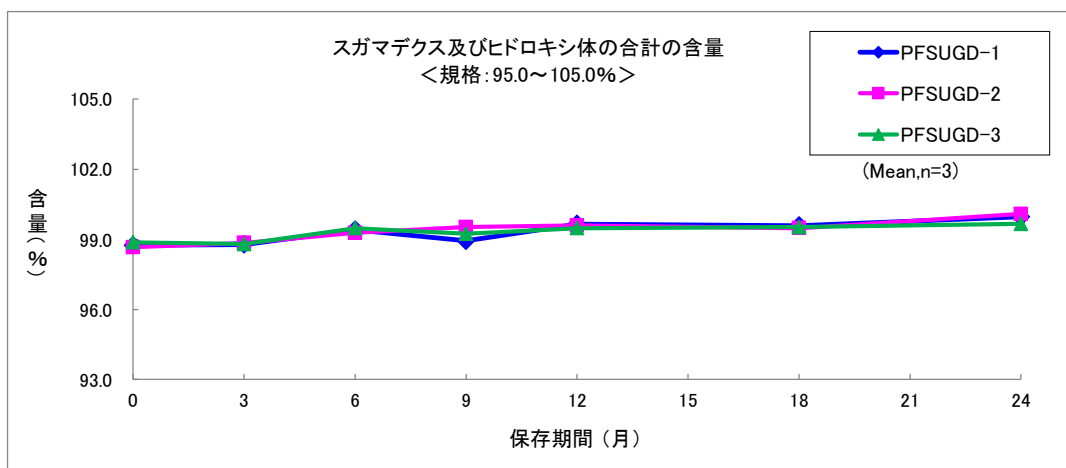
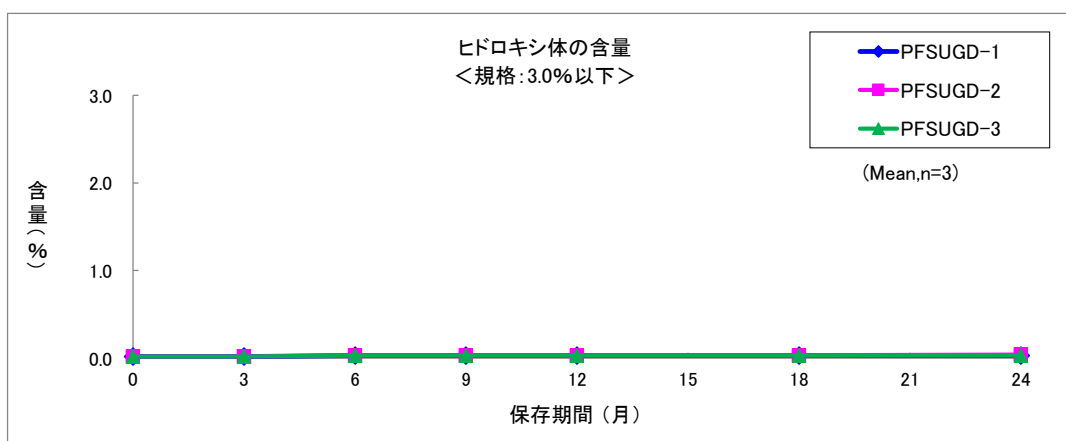
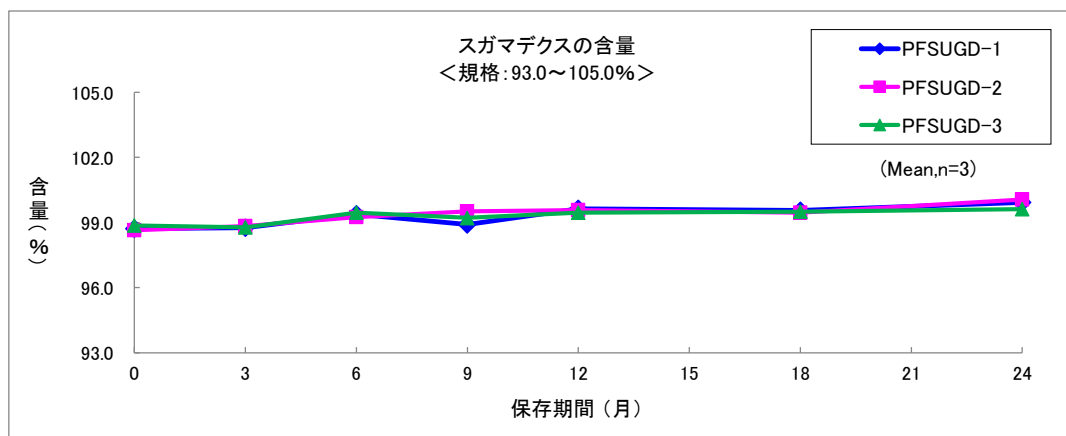
試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験 類縁物質、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、
不溶性微粒子、無菌、含量

試験時期：開始時、3、6、9、12、18、24、36カ月後

(ただし、確認試験、エンドトキシン、採取容量、無菌は開始時と12、24、36カ月後のみ測定)

○試験結果





各試験項目について、各ロットの結果は下記の通りであった。

試験項目	ロット番号	規格	繰り返し回数	保存期間						
				開始時	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後	18カ月後	24カ月後
性状	PFSUGD-1	無色～淡黄褐色澄明の液	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	PFSUGD-1	試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。	3	適合				適合		適合
	PFSUGD-2			適合				適合		適合
	PFSUGD-3			適合				適合		適合
浸透圧比	PFSUGD-1	1.0 ~ 1.4	3	1.18	1.15	1.16	1.16	1.16	1.17	1.17
	PFSUGD-2			1.17	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16	1.16
	PFSUGD-3			1.17	1.15	1.15	1.15	1.15	1.17	1.17
pH	PFSUGD-1	7.0 ~ 8.0	3	7.46	7.50	7.52	7.52	7.52	7.52	7.51
	PFSUGD-2			7.49	7.52	7.54	7.54	7.54	7.54	7.54
	PFSUGD-3			7.48	7.52	7.53	7.53	7.52	7.52	7.52
純度試験 (類縁物質)	PFSUGD-1	試料溶液のスガマデクスに対する相対保持時間約0.42のビスルホキシド体、約1.18のジスルフィド二量体、約1.26のジスルフィド体及び約1.33のテオール体のピーク面積は、標準溶液のスガマデクスのピーク面積の1/2より大きくなく、試料溶液のスガマデクスに対する相対保持時間約0.59のシルホキシド体A及び約0.72のシルホキシド体Bのピーク面積は、標準溶液のスガマデクスのピーク面積より大きくなく、試料溶液のスガマデクス及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のスガマデクスのピーク面積の1/5より大きくない。また、試料溶液のスガマデクス及びスガマデクスに対する相対保持時間約0.8のヒドロキシ体以外のピークの合計面積は、標準溶液のスガマデクスのピーク面積の3倍より大きくない。	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドキシン	PFSUGD-1	0.25 EU/mg未満	3	適合				適合		適合
	PFSUGD-2			適合				適合		適合
	PFSUGD-3			適合				適合		適合
採取容量	PFSUGD-1	表示量(2mL)以上	3	適合				適合		適合
	PFSUGD-2			適合				適合		適合
	PFSUGD-3			適合				適合		適合
不溶性異物	PFSUGD-1	たやすく検出される不溶性異物を認めてはならない	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子	PFSUGD-1	10 μm以上:6000個以下/容器 25 μm以上:600個以下/容器	3	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-2			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	PFSUGD-3			適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌	PFSUGD-1	微生物の増殖が観察されない	3	適合				適合		適合
	PFSUGD-2			適合				適合		適合
	PFSUGD-3			適合				適合		適合
含量	PFSUGD-1	スガマデクスの含量:93.0~105.0%	3	98.72	98.76	99.38	98.91	99.63	99.55	99.93
	PFSUGD-2			98.64	98.84	99.25	99.51	99.57	99.45	100.06
	PFSUGD-3			98.86	98.77	99.45	99.21	99.45	99.50	99.62
	PFSUGD-1	ヒドロキシ体の含量:3.0%以下	3	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	PFSUGD-2			0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04
	PFSUGD-3			0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	PFSUGD-1	スガマデクス及びヒドロキシ体の合計の含量:95.0 ~ 105.0%	3	98.74	98.78	99.41	98.94	99.66	99.59	99.96
	PFSUGD-2			98.66	98.85	99.28	99.53	99.60	99.48	100.09
	PFSUGD-3			98.88	98.80	99.48	99.24	99.48	99.53	99.66

○考察

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6カ月)で明確な品質の変化が認められず、また加速試験及び長期保存試験(25℃、相対湿度60%、24カ月)で経時的な変化及び変動を示さなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付医薬審発第0603004号)に従い、有効期間を外挿し、長期保存試験期間24カ月の2倍以下かつ+12カ月を超えない「36カ月」を本品の有効期間として設定した。なお、長期保存試験は36カ月まで継続中である。