

2020年06月版

冷所保存製品 安定性

※冷所保存条件から逸脱した場合の品質保証は致しかねますが、大規模災害等のやむを得ない事情の際の参考にしていただければ幸いです

エスポー注射液

製剤の各種条件下における安定性

エスポー注射液 750

試験	長期保存試験	加速試験	苛酷試験 (温度)	光安定性試験	
保存条件	10°C、暗所	25°C、暗所	40°C、暗所	白色蛍光ランプ (120 万 lx・h) + 近紫外蛍光ランプ (200W・h/m ²)、10°C	
保存期間	3、6、9、12、 18、24 箇月	1、3、6 箇月	0.5、1、2 箇月		
保存形態	ガラスアンプル 紙箱包装			ガラスアンプル	
				直接包装	紙箱包装
エスポー 注射液 750	24 箇月まで安定	酸化体が増加するが、6 箇月まで ほぼ安定	2 箇月目で重合 体、切断体及び酸化 体の増加	重合体、切断体及 び酸化体の増加 生物活性の低下	変化なし

試験項目：含量、性状、確認試験、pH、類縁物質、生物活性、製剤試験等

(インタビューフォーム〔2020年6月版〕)

エスポー注射液750・1500・3000シリンジ

試験	長期保存試験	加速試験	苛酷試験 (温度)	光安定性試験		
保存条件	10°C、暗所	25°C、暗所	40°C、暗所	白色蛍光ランプ (120 万 lx・h) + 近紫外蛍光ランプ (200W・h/m ²)、10°C		
保存期間	3、6、9、12、 18、24 箇月	1、3、6 箇月	0.5、1、2 箇月			
保存形態	ガラスシリンジ 内袋/紙箱包装			ガラスシリンジ		
				直接包装	内袋包装	内袋/紙箱包装
エスポー 注射液750 シリンジ	24箇月まで安定	酸化体がわずかに増加するが、6 箇月までほぼ安定	0.5箇月以降、重合 体及び切断体の増加、酸化体 のわずかな増加、 生物活性の低下	重合体、切断体 及び酸化体の増加 生物活性の低下	変化なし	変化なし
エスポー 注射液1500 シリンジ	24箇月まで安定	変化なし	1箇月以降、重合 体、切断体及び 酸化体の増加、 生物活性の低下			
エスポー 注射液3000 シリンジ	24箇月まで安定	変化なし	1箇月以降、重合 体、切断体及び 酸化体の増加、 生物活性の低下			

試験項目：含量、性状、確認試験、pH、類縁物質、生物活性、製剤試験等

経過措置品 (インタビューフォーム〔2019年7月版〕)

エスポー皮下用24000シリンジ

製剤の各種条件下における安定性

エスポー皮下用24000シリンジ

試験	長期保存試験	加速試験	苛酷試験（温度）	光安定性試験		
保存条件	10℃、暗所	25℃、暗所	40℃、暗所	白色蛍光ランプ（120万lx・h）＋ 近紫外蛍光ランプ（200W・h/m ² ）、 10℃		
保存期間	3、6、9、12、 18、24 箇月	1、3、6 箇月	0.5、1、2 箇月			
保存形態	ガラスシリンジ 内袋／紙箱包装			ガラスシリンジ		
				直接包装	内袋包装	内袋/紙箱 包装
エスポー 皮下用 24000 シリンジ	24 箇月まで安定	6 箇月目で重合 体の増加、酸化 体のわずかな 増加	0.5 箇月以降、重合 体及び切断体の増 加、酸化体のわず かな増加、生物活 性の低下	重合体、切断 体及び酸化 体の増加 生物活性の 低下	変化なし	変化なし

試験項目：含量、性状、確認試験、pH、類縁物質、生物活性、製剤試験等

（インタビューフォーム〔2020年6月版〕）

エスポー皮下用6000・9000・12000シリンジ

製剤の各種条件下における安定性

エスポー皮下用6000・9000・12000シリンジ

試験	長期保存試験	加速試験	苛酷試験(温度)	光安定性試験		
保存条件	10℃、暗所	25℃、暗所	40℃、暗所	白色蛍光ランプ(120万lx・h) + 近紫外蛍光ランプ(200W・h/m ²)、10℃		
保存期間	3、6、9、12、 18、24箇月	1、3、6箇月	0.5、1、2箇月			
保存形態	ガラスシリンジ 内袋/紙箱包装			ガラスシリンジ		
				直接包装	内袋包装	内袋/紙箱包装
エスポー 皮下用6000 シリンジ	24箇月まで安定	酸化体がわずかに増加するが6箇月までは安定	0.5箇月以降、重合体及び切断体の増加、酸化体のわずかな増加、生物活性の低下			
エスポー 皮下用9000 シリンジ	24箇月まで安定	6箇月目で重合体の増加、酸化体のわずかな増加	0.5箇月以降、重合体及び切断体の増加、酸化体のわずかな増加、生物活性の低下			
エスポー 皮下用 12000 シリンジ	24箇月まで安定	6箇月目で重合体の増加、酸化体のわずかな増加	0.5箇月以降、重合体及び切断体の増加、酸化体のわずかな増加、生物活性の低下			

試験項目: 含量、性状、確認試験、pH、類縁物質、生物活性、製剤試験等

経過措置品 (インタビューフォーム(2019年7月版))

製剤の各種条件下における安定性

グラン注射液

	保存条件	保存期間	保存容器	結果		
				グラン注射液		
				75	150	M300
長期保存試験	10℃、暗所	24 箇月	無色ガラスアンプル (紙箱包装)	安定	安定	安定
加速試験	25℃、暗所	6 箇月		安定	安定	安定
苛酷試験 (温度)	40℃、暗所	2 箇月		オリゴマーの増加 含量の低下	安定	安定
光安定性試験	白色蛍光ランプ照射 (総照度：120 万 lx・hr) ＋ 近紫外蛍光ランプ照射 (200 W・hr/m ²) 10℃		無色ガラスアンプル (非包装)	生物活性の低下	生物活性の低下	生物活性の低下
			無色ガラスアンプル (紙箱包装)	安定	安定	安定

(インタビューフォーム〔2020年4月版〕)

グランシリンジ

製剤の各種条件下における安定性

グランシリンジ

	保存条件	保存期間	保存容器	結果		
				グランシリンジ		
				75	150	M300
長期保存試験	10℃、暗所	24 箇月	シリンジ (内袋・紙箱包装)	安定	安定	安定
加速試験	25℃、暗所	6 箇月		安定	安定	安定
苛酷試験 (温度)	40℃、暗所	2 箇月		オリゴマーの増加	オリゴマーの増加	オリゴマーの増加

< グランシリンジの同等性/同質性に関する評価 (安定性試験結果) >

ガラスシリンジ及びプラスチックシリンジの加速試験結果

	保存条件	保存期間	保存容器	結果		
				グランシリンジ		
				75	150	M300
ガラスシリンジ	25℃、暗所 ^{※1}	6 箇月	シリンジ (内袋・紙箱包装)	安定	安定	安定
プラスチックシリンジ				安定	安定	安定

2020年06月現在

※1：ガラスシリンジは湿度成り行き、プラスチックシリンジは湿度 60%RH

(インタビューフォーム〔2020年4月版〕)

クリースピーータ皮下注

製剤の各種条件下における安定性

クリースピーータ[®]10 mg 20 mg 30 mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 ^a
長期保存試験	2~8℃	ガラスバイアル/紙箱	36 箇月	・経時的に変動する項目があるが、いずれも 36 箇月まで規格内であった (20 mg:試験継続中)
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	ガラスバイアル/紙箱	0、1、3、6 箇月	・3 箇月より生物活性の低下等が見られ規格外となった ・1 箇月まではいずれの項目も規格内であった
苛酷試験	40±2℃ 75±5%RH	ガラスバイアル/紙箱	0、1、2、4 週	・2 週間以降、切断体増加に伴うピークの減少等が見られ規格外となった ・1 週間まではいずれの項目も規格内であった
光安定性試験 ^b	2~8℃ 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル	総照度として 120 万 lx·h + 総近紫外放射 エネルギーとして 200 W· h/m ²	・切断体、重合体の増加等が見られ規格外となった
		ガラスバイアル/紙箱		・規格内

a : 試験項目 : 性状、pH、純度試験、生物学的活性、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量等

b : 10 mg 及び 30 mg について実施した*。

*ブラケット法を適用し、10 mg 及び 30 mg の長期保存試験の結果をもとにした。20 mg の試験を省略している。

ジーラスタ皮下注

製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	光	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	暗所	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装	3、6、9、12、 15、18、21、 24、36 ヶ月	36 ヶ月まで安定
加速試験	25℃	暗所	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装	1、3、6 ヶ月	3 ヶ月以降に SDS-PAGE (CBB 染色) で主泳動帯以外の泳動帯を 認めた
苛酷試験	40℃	暗所	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装	1、2 ヶ月	1 ヶ月以降に SDS-PAGE (CBB 染色) で主泳動帯以外の泳動帯、 純度試験で主ピークの低下及び主 ピーク以外のピークの増加を認 めた
光安定性試験	2~8℃	a)	プラスチックシリンジ	b)	曝光後に性状の変化 (微黄色澄 明)、SDS-PAGE (CBB 染色) で 主泳動帯以外の泳動帯、純度試験 で主ピークの低下及び主ピーク以 外のピークの増加を認めた
			プラスチックシリンジ /フィルム包装		変化なし
			プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙函 包装		

試験項目：含量、性状、確認試験 (SDS-PAGE (ウェスタンブロット))、pH、純度試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性、SDS-PAGE (CBB 染色) 等

a) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

b) 総照度として 120 万 lx・h+総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²

ダルベポエチン アルファ注シリンジ「KKF」

製剤の各種条件下における安定性

以下の試験報告は、ダルベポエチン アルファ製剤[®]のインタビューフォームを参考に記載した。

§「ダルベポエチンアルファ製剤」は「ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）製剤（ネスプ[®]注射液プラシリンジ）」を指す。

ネスプ[®]注射液 5 μ g プラシリンジ

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃ 暗所	24 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	規格内
加速試験	25℃ 暗所	1、3、 6 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	酸化体がわずかに増加するが、規格内であった

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等

ネスプ[®]注射液 10 μ g プラシリンジ、同 15 μ g、同 20 μ g、同 30 μ g、同 40 μ g、同 60 μ g、同 120 μ g、同 180 μ g*

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃ 暗所	24 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	規格内
加速試験	25℃ 暗所	1、3、 6 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6 箇月で重合体が増加し規格外となった ・ 酸化体がわずかに増加するが、少なくとも 3 箇月までは規格内であった

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等

* ネスプ[®]注射液 10 μ g プラシリンジ、同 180 μ g で実施。ネスプ[®]注射液 15 μ g プラシリンジ、同 20 μ g、同 30 μ g、同 40 μ g、同 60 μ g 及び同 120 μ g については、ブラケット法^{*}を適用し省略した。

※ブラケット法

全数試験と同様に全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法。

〔「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケット法及びマトリキシング法の適用について」

(平成 14 年 7 月 31 日医薬審発第 0731004 号)〕

製剤の各種条件下における安定性

3) 加速試験

加速試験(20℃ ×6 ヶ月)では、17-Deacetyl体のわずかな生成を認めたが(但し、規格限度値内の変動)、他の試験項目において目立った変化は認められなかった。

3) 加速試験

保存条件	保存形態	ロットNo.	試験項目	保存期間			
				試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
20℃ 暗所	無色瓶 密封	1001	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.53	3.55	3.55	3.58
			含量残存率	100.0%	100.5%	99.8%	100.7%
20℃ 暗所	無色瓶 密封	1002	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.54	3.55	3.55	3.58
			含量残存率	100.0%	100.1%	99.5%	99.9%
20℃ 暗所	無色瓶 密封	1003	外観	微黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.53	3.59	3.59	3.61
			含量残存率	100.0%	99.6%	99.4%	100.8%

(インタビューフォーム(2019年7月版))

製剤の各種条件下における安定性

ネスブ[®]注射液 5 µg プラシリンジ

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃ 暗所	24 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	規格内
加速試験	25℃ 暗所	1、3、 6 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	酸化体がわずかに増加するが、規格内であった

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等
 ネスブ[®]注射液 10 µg プラシリンジ、同 15 µg、同 20 µg、同 30 µg、同 40 µg、同 60 µg、
 同 120 µg、同 180µg*

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃ 暗所	24 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	規格内
加速試験	25℃ 暗所	1、3、 6 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6 箇月で重合体が増加し規格外となった ・ 酸化体がわずかに増加するが、少なくとも 3 箇月までは規格内であった

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等

* ネスブ[®]注射液 10 µg プラシリンジ、同 180 µg で実施。ネスブ[®]注射液 15 µg プラシリンジ、同 20 µg、
 同 30 µg、同 40 µg、同 60 µg 及び同 120 µg については、ブラケット法^{*}を適用し省略した。

※ブラケット法

全数試験と同様に全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法。

〔「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケット法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号)〕

製剤の各種条件下における安定性

【5-FU 注 250mg、1000mg のデータ】

長期保存試験においては、経時的にわずかな尿素の増加が認められた以外は変化を認めず安定であった。加速試験においては、経時的な含量のわずかな低下傾向、尿素の増加が認められた。そのほかの試験項目については、経時的な変化は認められず安定であった。苛酷試験の光安定性試験においては、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められず安定であった。

安定性試験結果の概要

試験	温度	湿度	光	期間	保存形態	結果
長期保存	5℃	—	暗所	3、6、9、 12、18、24、 30、36 ヶ月	無色ガラス製バイアル、倒立、正立	わずかな尿素の増加が認められた ^{a)}
加速	25℃	60% RH	暗所	1、3、6 ヵ月	無色ガラス製バイアル、倒立	経時的に含量のわずかな低下、尿素の増加が認められた ^{a)}
苛酷 (光)	25℃	60% RH	30,000 lx	40 時間 ^{b)}	無色ガラス製バイアル	変化なし

試験項目：外観、pH、含量、純度試験等

a) 有効成分の含量として規格値内の変動

b) 総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 223.0W・h/m²

製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	2~8℃	暗所	ガラスバイアル /紙箱	36 箇月	規格内
加速試験	25℃	暗所	ガラスバイアル /紙箱	1、3、6 箇月	6 箇月時点で類縁物質が増加し規格外となった
苛酷試験	40℃	暗所	ガラスバイアル /紙箱	1、2、3 箇月	1 箇月時点で類縁物質が増加、生物活性が低下し規格外となった
光安定性試験	2~8℃	白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル	総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ²	重合体及び類縁物質が増加し規格外となった
			ガラスバイアル /紙箱		規格内

a) 試験項目：含量、性状、確認試験、pH、還元キャピラリー SDS ゲル電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性等

(インタビューフォーム〔2020年4月版〕)

製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	5°C	/	充填済みシリンジ	24 箇月	規格内（継続中）
加速試験	25°C	/	充填済みシリンジ	0.25、0.5、1、3、6 箇月	<ul style="list-style-type: none"> ・6 箇月時点で類縁物質の増加を認め規格外となった ・3 箇月までは規格内
苛酷試験	40°C	/	充填済みシリンジ	3 日、0.25、0.5、1、3 箇月	<ul style="list-style-type: none"> ・1 箇月以降で類縁物質の増加を認め規格外となった ・0.5 箇月までは規格内
光安定性試験	5°C	b)	充填済みシリンジ	c)	曝光後では類縁物質の増加を認め規格外であった
			充填済みシリンジ/ 二次包装 (遮光)		規格内

(社内資料)

a) 試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量等

b) 白色蛍光ランプ+近紫外蛍光ランプ

c) 総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²

(インタビューフォーム〔2020年2月版〕)

製剤の各種条件下における安定性

包装状態の製剤の保存安定性試験（3ロットの平均値）の結果を以下に示す。
 なお、ロイナーゼの残存率は酵素活性の測定によった。

1. 温度に対する安定性（10,000K.U.製剤での試験）

保存条件	試験項目	Initial	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月
15℃	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	7.09	7.09	7.05	7.06	7.08	7.10
	残存率 (%)	100.0	98.9	97.1	95.5	94.0	92.0
室温	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	7.09	7.10	7.11	7.09	7.09	7.09
	残存率 (%)	100.0	98.1	95.5	92.7	89.4	86.7

(-) : 変化なし

(インタビューフォーム〔2019年7月版〕)

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果 ^{a)}
長期保存試験	5℃	36 ヶ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	29℃	0.25、0.5、1、 3、6、9、 12 ヶ月	ガラスバイアル	<ul style="list-style-type: none"> ・ 9 箇月以降酸化体等が増加し規格外となった ・ 6 箇月までは規格内
苛酷試験 (温度)	37℃	0.25、0.5、1、 3、6、9、 12 ヶ月	ガラスバイアル	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 箇月以降酸化体等が増加し規格外となった ・ 0.5 箇月までは規格内
光安定性試験 (溶解前)	白色蛍光ランプ (120 万 lx·h) +近紫外蛍光ランプ (200W· h/m ²)、5℃		ガラスバイアル	分解物の増加等がみられ 規格外
			ガラスバイアル (紙箱包装)	規格内
光安定性試験 (溶解後)	2,000lx、5℃	1、3、5、7 日	ガラスバイアル	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 日以降酸化体が増加し規格外となった ・ 1 日までは規格内
	2,000lx、25℃	1 日	ガラスバイアル	規格内

a) 試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、定量法等

(インタビューフォーム〔2020年6月版〕)