

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL
「トーワ」の安定性に関する資料

東和薬品株式会社

1. 加速試験¹⁾

■目的

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」の安定性を確認するため、加速試験を実施した。

■結果

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
確認試験	適合			適合
pH	3.5～3.6	3.5～3.6	3.5	3.5
純度試験	規格内	同左	同左	規格外
水分(%)	0.5	0.5～0.6	0.5～0.6	0.5
エンドトキシン	適合			適合
採取容量	適合			適合
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
無菌試験	適合			適合
含量(%)	99.8～100.1	99.7～100.2	98.9～99.2	98.8～99.0

2. 長期保存試験²⁾

■目的

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」の市販後の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。

■結果

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：5℃、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	30 箇月
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左
確認試験	適合	同左
pH	3.5～3.6	3.5
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.5	0.5～0.6
エンドトキシン	適合	同左
採取容量	適合	同左
不溶性異物	適合	同左
不溶性微粒子	適合	同左
無菌試験	適合	同左
含量(%)	99.8～100.1	100.1～100.3

■考察

最終包装製品を用いた長期保存試験(5℃、30 箇月)の結果、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」は規定条件の市場流通下において 30 箇月安定であることが確認された。

3. 光安定性試験³⁾

■目的

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」の光に対する安定性を確認するため、試験を実施した。

■結果

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：3000lx、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
pH	3.5	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	規格外	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性 微粒子試験	適合	同左	同左	同左
含量(%)	99.8～100.0	98.4～98.5	97.5～97.6	96.2～96.4

包装形態：透明ガラスバイアルに入れアルミ箔包装した製品

試験条件：3000lx、1ロット(n=1)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左	同左	同左
pH	3.5	3.5	3.5	3.5
純度試験	規格内	同左	同左	同左
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性 微粒子試験	適合	同左	同左	同左
含量(%)	99.8～100.0	99.7～99.8	99.3～99.7	99.6～99.7

■考察

光安定性試験(3000lx 散光下、120 万 lx・hr)の結果、透明ガラスバイアルのみでは 30 万 lx・hr で規格に適合しなかったが、アルミ箔包装した透明ガラスバイアルでは 120 万 lx・hr まで規格に適合した。以上より、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」は、遮光することで安定化が図れることから、遮光保存が必要である。

4. 温度サイクル試験⁴⁾

■目的

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」の苛酷条件（サイクル試験）での安定性を確認するため、試験を実施した。

■結果

包装形態：透明ガラスバイアルに入れた製品

試験条件：－20℃で2日間、25℃60%RHで2日間を1サイクルとし、3サイクル保存、
1ロット(n=1)

試験項目	開始時	3サイクル
性状	淡黄色澄明の 粘稠性のある液	同左
純度試験	規格内	同左
不溶性微粒子	適合	同左
含量(%)	99.6	99.6

■考察

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トーワ」を－20℃で2日間、25℃60%RHで2日間を1サイクルとし、3サイクル保存し安定性試験を行った結果、変化は認められなかった。

5. 希釈後の安定性⁵⁾

■目的

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トローワ」の希釈後の安定性を確認するため、試験を実施した。

■結果

調製方法：希釈液(1)－(4)：試験製剤をそれぞれ、予め同量の液を抜き取った生理食塩液に添加し全量を 250mL とした

希釈液(5)－(6)：試験製剤を 100mg(5)または 360mg(6)、生理食塩液 50mL に添加した

保存容器：ポリエチレン製輸液バッグ

試験条件：室温、室内照明下、1ロット(n=1)

	試験項目	開始時	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間	7 時間
希釈液(1) 0.4mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.8	3.8	3.8	3.7	3.7	3.7
	総類縁物質	0.528	2.850	3.619	4.486	5.346	6.210
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	96.0	96.0	95.4	94.5	92.8
希釈液(2) 0.8mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
	総類縁物質	0.557	2.837	3.451	4.125	4.766	5.421
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	96.2	95.6	94.3	94.0	93.2
希釈液(3) 1.2mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.6	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	総類縁物質	0.563	2.462	3.048	3.626	4.163	4.782
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	98.0	97.1	96.1	95.9	95.3
希釈液(4) 1.44mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左	同左	同左
	pH	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.4
	総類縁物質	0.549	2.324	2.806	3.301	3.796	4.294
	不溶性微粒子	適合				適合	同左
	残存率 (%)	100.0	95.6	95.6	94.7	93.9	93.9
希釈液(5) 1.85mg/mL	性状	無色澄明の液	同左			同左	同左
	pH	3.5	3.6			3.5	3.6
	総類縁物質	0.359	1.341			2.289	2.528
	残存率 (%)	100.0	99.8			98.8	98.1
希釈液(6) 5.6mg/mL	性状	微黄色澄明の液	同左			同左	同左
	pH	3.5	3.5			3.5	3.5
	総類縁物質	0.364	0.736			1.063	1.143
	残存率 (%)	100.0	99.7			99.1	99.1

調製方法：試験製剤をそれぞれ、予め同量の液を抜き取った生理食塩液に添加し全量を 250mL とした
 保存容器：ポリエチレン製輸液バッグ
 試験条件：2～8℃、暗室、1 ロット(n=1)

	試験項目	開始時	12 時間	24 時間	36 時間
希釈液(1) 0.4mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.8	3.7	3.7	3.7
	総類縁物質	0.553	1.593	2.148	2.763
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	98.8	97.8	97.3
希釈液(2) 0.8mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.7	3.6	3.6	3.6
	総類縁物質	0.575	1.377	1.893	2.498
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.0	98.2
希釈液(3) 1.2mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.6	3.5	3.5	3.5
	総類縁物質	0.576	1.372	1.907	2.332
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	98.9	98.5	98.2
希釈液(4) 1.44mg/mL	性状	無色澄明で、析出や沈殿はなかった	同左	同左	同左
	pH	3.5	3.5	3.5	3.5
	総類縁物質	0.566	1.246	1.704	2.109
	不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
	残存率 (%)	100.0	100.5	97.8	97.1
希釈液(5) 1.85mg/mL	性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
	pH	3.5	3.5	3.4	3.4
	総類縁物質	0.374	0.965	1.347	1.795
	残存率 (%)	100.0	98.7		97.9
希釈液(6) 5.6mg/mL	性状	微黄色澄明の液	同左	同左	同左
	pH	3.4	3.4	3.4	3.4
	総類縁物質	0.316	0.544	0.696	0.868
	残存率 (%)	100.0	99.9		99.8

ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トール」を生理食塩液で 6 種類の濃度に希釈した場合の希釈液の安定性試験を、室温で 7 時間保存、2～8℃で 36 時間保存の条件で実施した結果、含量低下は 10%未満であった。

以上より、ベンダムスチン塩酸塩点滴静注液 100mg/4mL「トール」を調製後に保存する必要がある場合には、室温保存で 6 時間以内、2～8℃保存の場合は 24 時間以内に投与を終了する必要があると考えられる。(調製方法は、電子添文「14. 適用上の注意」の項参照)

6. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(M73564-1)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(M76832-1)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：光安定性試験(M73564-1)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：温度サイクル試験(M74644-1)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：希釈後の安定性(M73564-1、M74030-2)