

注射用ナルトグラスチム（遺伝子組換え）

Nartograstim for Injection (Genetical Recombination)

本品は用時溶解して用いる注射剤である。

本品は定量するとき、表示量の 90.0～110.0% に対応するナルトグラスチム(遺伝子組換え)($C_{850}H_{1344}N_{226}O_{245}S_8$: 18905.65)を含む。

製法 本品は「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」をとり、注射剤の製法により製する。

性状 本品は白色の塊又は粉末である。

確認試験 本品 1 個の内容物を pH8.0 のトリス・塩化ナトリウム緩衝液 1mL に溶かす。この液適量を量り、1mL 中に「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」1 μ g を含むように pH8.0 のトリス・塩化ナトリウム緩衝液を加え、試料溶液とする。以下「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」の確認試験 (1) を準用する。

pH (2.54) 本品の表示量に従い 1mL 中に「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」100 μ g を含むように水を加えて溶かした液の pH は 4.0～5.5 である。

純度試験

(1) 溶状 本品の表示量に従い 1mL 中に「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」100 μ g を含むように水に溶かすとき、液は無色澄明である。

(2) 乳糖付加体 別に規定する。

水分 (2.48) 3.0%以下(50mg, 電量滴定法)。

エンドキシン (4.01) 0.62EU/ μ g 未満。

製剤均一性 (6.02) 質量偏差試験を行うとき、適合する。

不溶性異物 (6.06) 第 2 法により試験を行うとき、適合する。ただし、本品 1 個当たり注射用水又は注射用水(容器入り)3mL に溶解する。

不溶性微粒子 (6.07) 試験を行うとき、適合する。

無菌 (4.06) メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。ただし、本品を水に溶かし、用時の濃度に調製し、試料溶液とする。

比活性 本品につき、定量法及び次の試験を行うとき、たん白質 1mg 当たり 4.0×10^8 単位以上のナルトグラスチム(遺伝子組換え)を含む。

本品 10 個をとり、それぞれの内容物をナルトグラスチム試験用力価測定培地に溶かし、各々の容器はナルトグラスチム試験用力価測定培地で洗い、洗液は先の液に合わせ、ナルトグラスチム試験用力価測定培地を加えて正確に 50mL とする。この液適量を正確に量り、ナルトグラスチム(遺伝子組換え)を標準溶液の力価の 50～150% の範囲のとなるようにナルトグラスチム試験用力価測定培地を加え、試料溶液とする。別にナルトグラスチム標準品適量を正確に量り、表示単位に従い 1mL 中にナルトグラスチム 1.2×10^4 単位を含むようにナルトグラスチム試験用力価測定培地を正確に加えて、標準溶液とする。以下「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」の定量法 (2) を準用する。ただし、本品 1 個中のナルトグラスチム(遺伝子組換え)の力価(単位)を求める。

本品 1 個中のナルトグラスチム(遺伝子組換え)の力価(単位)

$$= S \times \text{試料溶液の平均相対力価} \times d \times 5$$

S : 標準溶液の濃度(単位/mL)

d : 試料溶液を調製したときの希釈倍数

5: 1 個当たりの溶解液量(mL)

$$\text{試料溶液の相対力価} = \frac{2^a}{\sum 2^b \times \frac{1}{3}}$$

a : $m_{T1} + (A_{T1} - A_M) / (A_{T1} - A_{T2})$

$$b : n_{S1} + (A_{S1} - A_M) / (A_{S1} - A_{S2})$$

43 力価と定量法により求めたナルトグラスチム(遺伝子組換え)の量の比を求める。

44 システム適合性

45 「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」の定量法(2)を準用する。

46 **定量法** 本品 10 個以上をとり、内容物の質量を精密に量る。表示量に従い「ナルトグラスチム(遺伝子組換え)」約
47 0.25mg に対応する量を精密に量り、移動相 5mL を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にナルトグラスチム
48 標準品に 1mL 中にナルトグラスチム約 50 μ g を含む液となるように移動相を加え、標準溶液とする。試料溶液及び
49 標準溶液 100 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行い、ナルトグラスチ
50 ムのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

51 本品 1 個中のナルトグラスチム(遺伝子組換え)の量(μ g) = $M_S \times A_T / A_S \times M / M_T \times 5$

52 M_S : 標準溶液 1mL 中のナルトグラスチムの量(μ g)

53 M : 個々の内容物の質量の平均値(mg)

54 M_T : 試料の秤取量(mg)

55 試験条件

56 検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 280nm)

57 カラム: 内径 7.8mm, 長さ 30cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用多孔質シリカゲルを充て
58 んする。

59 カラム温度: 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

60 移動相: リン酸二水素ナトリウム二水和物 15.6g 及びラウリル硫酸ナトリウム 1.0g を水 700mL に溶かし、水酸
61 化ナトリウム試液を加えて pH6.5 に調整し、水を加えて 1000mL とする。

62 流量: ナルトグラスチムの保持時間が約 16 分になるように調整する。

63 システム適合性

64 システムの性能: 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ナルトグラスチムのピークの理論段数
65 及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

66 システムの再現性: 標準溶液 100 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ナルトグラスチムのピー
67 ク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

68 **貯法**

69 保存条件 遮光して 10 $^{\circ}$ C 以下で保存する。

70 容器 密封容器。

71 -----

72 9.41 試薬・試液の項に次を追加する。

73 **トリス・塩化ナトリウム緩衝液, pH8.0** 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール 2.42g 及び塩化ナト
74 リウム 1.64g を水 900mL に溶かし、希塩酸を加えて pH8.0 に調整し、水を加えて 1000mL とする。

75 **力価測定培地, ナルトグラスチム試験用** RPMI-1640 培地 10.4g を適量の水に溶かし、炭酸水素ナトリウム溶液(3 \rightarrow
76 40)16mL を加え、水を加えて 1000mL とした後、二酸化炭素を吹き込み、pH7.0 に調整し、ろ過滅菌する。この
77 液 90mL に 56 $^{\circ}$ C で 30 分間加温したウシ胎児血清 10mL, ベンジルペニシリンカリウム 1.0×10^5 単位及びストレプ
78 トマイシン硫酸塩 0.1g(力価)を生理食塩液 10mL に溶かした液 1mL 及び 2-メルカプトエタノール溶液(9 \rightarrow
79 125)5 μ L を加えた後、ろ過滅菌する。

80

81