リティンパ耳科用250μgセット

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2）

2.3　品質に関する概括資料

本項は、医薬品インタビューフォームに準ずる内容に置き換えた。

ノーベルファーマ株式会社

2.3.S 原薬

1. 一般情報

1) 名称

一般的名称(JAN)は、第9回医薬品名称調査会(平成8年11月28日開催)により決定され、平成9年1月14日薬研第2号で通知された。

一般的名称：　［日本名］トラフェルミン（遺伝子組換え）
　　［英名］Trafermin (Genetical Recombination)

2) 構造式、分子式、分子量

```
   1                                  10                                  20
    R  -Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-

21                                    30                                  40
Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-

41                                    50                                  60
Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-

61                                    70                                  80
Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-

81                                    90                                  100
Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-

101                                   110                                 120
Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-

121                                   130                                 140
Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-

141                                   150             154
Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser
```

R=Ala-Ala（65%以上）
R=Ala（35%以下）

分子式：$C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$（65%以上）及び$C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$（35%以下）
分子量：17,122.42及び17,051.35

化学名又は本質：

ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個（$C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$；分子量：17,122.42）及び 153 個（$C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$；分子量：17,051.35）のアミノ酸残基からなるタンパク質（N 末端；Ala-Ala：65%以上、Ala：35%以下）

2. 物理化学的性質

性状：無色澄明の液である

等電点：約 10

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	5℃、暗所	ポリプロピレン製気密容器	4 週	わずかに沈殿物、重合体、スクシンイミド体及び低分子化分解物の生成が認められた。
	10℃、暗所	ポリプロピレン製気密容器	4 週	わずかに沈殿物、重合体、スクシンイミド体及び低分子化分解物の生成が認められた。
	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	無色ガラスアンプル	21 日 (50 万 Lux･hr)	沈殿物、重合体、スクシンイミド体、低分子化分解物及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
	25℃ ケミカルランプ	無色ガラスアンプル	13 日	沈殿物、重合体、スクシンイミド体、低分子化分解物及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
長期保存試験	-70℃、暗所	ポリプロピレン製気密容器	36 カ月	変化なし
加速試験	-20℃、暗所	ポリプロピレン製気密容器	12 カ月	変化なし

2.3.P 製剤

1. 製剤の組成及び性状

本剤は、凍結乾燥品、添付溶解液及び鼓膜用ゼラチンスポンジから構成される。

有効成分	＜凍結乾燥品＞ 1バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え） 250μg（30万国際標準単位）を含有する。	
添加物	＜凍結乾燥品＞エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤 ＜添付溶解液＞ベンザルコニウム塩化物 ＜鼓膜用ゼラチンスポンジ＞	
性状	＜凍結乾燥品＞白色の塊又は粉末である。 ＜添付溶解液＞無色澄明の液で、振ると泡立つ。 ＜溶解後＞凍結乾燥品を添付溶解液で溶解したとき、液は無色澄明である。 ＜鼓膜用ゼラチンスポンジ＞白色～淡黄褐色の凍結乾燥した多孔性のゼラチンスポンジ 円柱状：直径約1.5 cm、厚さ約1 cm 重量の約30 倍以上の水を吸収する。	
	浸透圧比	0.9～1.3（250μg/2.5mL 添付溶解液）
	pH	4.8～5.4（250μg/2.5mL 添付溶解液）

2. トラフェルミン凍結乾燥品及び添付溶解液の各種条件下における安定性

トラフェルミン凍結乾燥品の安定性

試験		温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	試験結果
苛酷試験	温度	40℃	―	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	16週	わずかに重合体及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた
		50℃	―		無色ガラス製密封容器（バイアル）	8週	わずかに重合体及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた
	光	室温	―	白色蛍光灯（1000Lux）	無色ガラス製密封容器（バイアル）	53日（120万Lux･hr）	わずかに重合体及び酸化体の生成が認められた
		25℃	―	ケミカルランプ	無色ガラス製密封容器（バイアル）	8週	わずかに重合体及び酸化体の生成が認められた
長期保存試験		15℃	―	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	36箇月	変化なし
加速試験		30℃	75%RH	暗所	無色ガラス製密封容器（バイアル）	12箇月	変化なし

本剤は、トラフェルミン(遺伝子組換え)250μg の凍結乾燥品のバイアルに添付溶解液 2.5 mL を加えて用時溶解する。この用時調製した液の安定性を参考に以下に示す。

<参考> トラフェルミン凍結乾燥品の溶解後の安定性

温度	湿度	光	容器・曝気	保存期間	試験結果
5℃	―	暗所	無色ガラス製 気密容器	17 日	変化なし
10℃	―	暗所	無色ガラス製 気密容器	17 日	わずかに重合体の生成が認められたが、力価の低下は認められなかった

3. 容器・包装

1) 包装

リティンパ®耳科用 250μg セット（凍結乾燥品 1 バイアル・添付溶解液 1 本・鼓膜用ゼラチンスポンジ 1 個）：1 セット

2) 容器の材質

品名	構成部材	材質及び仕様等
凍結乾燥品	瓶	ガラス
	ゴム栓	ブチルゴム
	キャップ	金属(アルミキャップ)
	ラベル	アート紙
添付溶解液	瓶、キャップ	ポリプロピレン
	中栓	ポリエチレン
	ラベル 1)	ポリ塩化ビニル

1) 改ざん防止のため、シュリンク包装とする。

4. 貯法

容器　密封容器
保存条件　冷所保存