

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

容器と、前記容器中に充填された、配列番号 1 に示すアミノ酸配列からなるヒト P T H (1 - 3 4)、糖及びアミノ酸を水中に含む液体医薬組成物とを含む、医薬製剤。

【請求項 2】

前記糖がマンニトール、ソルビトール、及び、精製白糖から選択される 1 種以上である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記アミノ酸がメチオニンである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記液体医薬組成物が前記メチオニンを 1 ~ 1 0 m g / m L の濃度で含む、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記水が p H 5 . 0 以下の緩衝水溶液である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

容器と、前記容器中に充填された、配列番号 1 に示すアミノ酸配列からなるヒト P T H (1 - 3 4)、糖及びアミノ酸を水中に含む液体医薬組成物とを含む、医薬製剤を製造する方法であって、

前記糖及び前記アミノ酸を水中に含む水溶液中に、前記ヒト P T H (1 - 3 4) を加えることを含む、液体医薬組成物を調製する調製工程と、

前記液体医薬組成物を容器に充填する充填工程と

を含む方法。

【請求項 7】

前記糖がマンニトール、ソルビトール、及び、精製白糖から選択される 1 種以上である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記アミノ酸がメチオニンである、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記水溶液が前記メチオニンを 1 ~ 1 0 m g / m L の濃度で含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記水溶液中の水が p H 5 . 0 以下の緩衝水溶液である、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、容器に充填されたヒト P T H (1 - 3 4) (テリパラチド) を含有する液体医薬組成物を含む医薬製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ヒト P T H (1 - 3 4) (テリパラチド) はヒトパラチロイドホルモン (ヒト P T H) の N 末端の 1 - 3 4 残基からなるポリペプチド (アミノ酸配列を配列番号 1 に示す) であり、骨粗鬆症の治療薬として知られている。テリパラチド酢酸塩を有効成分とする注射剤として旭化成ファーマ株式会社から「テリボン皮下注用 5 6 . 5 μ g 」として販売されている。「テリボン皮下注用 5 6 . 5 μ g 」は凍結乾燥製剤であり、使用に際して用事溶解を必要とするため、作業が煩雑であり、医療従事者の採取容量ミスの可能性もある。そこで、医療現場ではテリパラチド製剤の液剤化が望まれている。

【0003】

特許文献 1 では、ヒト P T H (1 - 3 4)、医薬として用いるためのポリオール安定化

10

20

30

40

50

剤、および、組成物の pH を 3 より大きく 7 までの範囲内に維持するための緩衝剤を含む、ヒト患者に非経口投与可能な状態の保存安定性のある無菌溶液の形の医薬組成物が開示されている。そして、ポリオール安定化剤としてマンニトールが開示されている。

【0004】

特許文献 2 では、露光下でのヒト PTH (1 - 3 4) 水溶液注射剤の保存方法であって、該方法は、該水溶液注射剤の pH を 3 ~ 5 とし、且つ安定化剤としてメチオニンをヒト PTH (1 - 3 4) の 1 重量部に対して 40 ~ 400 重量部の割合で含有させることを特徴とし、但し該水溶液注射剤が 60 万 Lux · hr の条件で露光された際の当該注射剤中のヒト PTH (1 - 3 4) の残存率が 87 % 以上である、前記保存方法が開示されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】特許第 4405666 号公報

【特許文献 2】特許第 4252260 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

特許文献 1 では、前記無菌溶液の形の医薬組成物中のヒト PTH (1 - 3 4) 濃度として 100 μg / mL ~ 500 μg / mL が記載されているが、この濃度は、既存製品中のテリパラチド濃度 (56.5 μg / mL) よりも高いため、特許文献 1 に記載の前記無菌溶液の形の医薬組成物は注射剤としての実用性に乏しいものであった。

20

【0007】

特許文献 2 の実施例 1、2 では、1 mL 中に約 30 μg のヒト PTH (1 - 3 4) と、約 20 mg の DL - メチオニン、L - メチオニンを含有する水溶液注射剤が開示されており、この水溶液注射剤は 40 日の露光下での保存安定性が高いことが開示されている。一方で、メチオニンのヒトへの一日の投与の許容量は皮下注射の場合は 0.2 mg / kg 体重、静脈内注射の場合は 0.1 mg / kg 体重とされており (医薬品添加物事典 2016 (薬事日報社刊))、体重 60 kg のヒトに対する一日の投与の許容量は、皮下注射の場合は 12 mg、静脈内注射の場合は 6 mg、である。このため、特許文献 2 の実施例 1、2 に記載の水溶液注射剤の 1 mL を体重 60 kg のヒトに皮下注射又は静脈内注射で投与する場合、メチオニンを約 20 mg 投与することになり、皮下注射又は静脈内注射の一日の許容量を超えてしまうという問題がある。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、ヒト PTH (1 - 3 4) (テリパラチド) を有効成分とし保存安定性に優れた液体医薬組成物を含む医薬製剤及びその製造方法を提供することを目的として鋭意検討した結果、以下の発明を完成するに至った。

【0009】

(1) 容器と、前記容器中に充填された、配列番号 1 に示すアミノ酸配列からなるヒト PTH (1 - 3 4)、糖及びアミノ酸を水中に含む液体医薬組成物とを含む、医薬製剤。

40

(2) 前記糖がマンニトール、ソルビトール、及び、精製白糖から選択される 1 種以上である、(1) に記載の医薬製剤。

(3) 前記アミノ酸がメチオニンである、(1) 又は (2) に記載の医薬製剤。

(4) 前記液体医薬組成物が前記メチオニンを 1 ~ 10 mg / mL の濃度で含む、(3) に記載の医薬製剤。

(5) 前記水が pH 5.0 以下の緩衝水溶液である、(1) ~ (4) のいずれかに記載の医薬製剤。

(6) 容器と、前記容器中に充填された、配列番号 1 に示すアミノ酸配列からなるヒト PTH (1 - 3 4)、糖及びアミノ酸を水中に含む液体医薬組成物とを含む、医薬製剤を製

50

造する方法であって、

前記糖及び前記アミノ酸を水中に含む水溶液中に、前記ヒトPTH(1-34)を加えることを含む、液体医薬組成物を調製する調製工程と、

前記液体医薬組成物を容器に充填する充填工程とを含む方法。

(7)前記糖がマンニトール、ソルビトール、及び、精製白糖から選択される1種以上である、(6)に記載の方法。

(8)前記アミノ酸がメチオニンである、(6)又は(7)に記載の方法。

(9)前記水溶液が前記メチオニンを1~10mg/mLの濃度で含む、(8)に記載の方法。

(10)前記水溶液中の水がpH5.0以下の緩衝水溶液である、(6)~(9)のいずれかに記載の方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明の医薬製剤は、ヒトPTH(1-34)(テリパラチド)を有効成分とする液体医薬組成物を安定に保存することができる。

【0011】

本発明の医薬製剤の製造方法によれば、製造中及び製造された製品の保存中のヒトPTH(1-34)(テリパラチド)の劣化を抑制することができる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】実験1(ガラスバイアルの比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図2】実験2(ゴム栓の素材の比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図3】実験3(水溶液製剤のpHの比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図4】実験4(緩衝液の比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図5】実験5(等張化剤の比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図6】実験6(L-メチオニン濃度の比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図7】実験7(異なるオゾン濃度下でのメチオニンの有無の比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【図8】実験7(異なるオゾン濃度下でのメチオニンの有無の比較)での相対保持時間0.76の類縁物質の含有率の測定結果を示す。

【図9】実験7(異なるオゾン濃度下でのメチオニンの有無の比較)での相対保持時間0.98の類縁物質の含有率の測定結果を示す。

【図10】実験8(不活性ガスの比較)での総類縁含有率の測定結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

<有効成分>

ヒトPTH(1-34)は、配列番号1に示すアミノ酸配列からなるポリペプチドである。配列番号1に示すアミノ酸配列からなるポリペプチドは、医薬として許容される塩の形態であるものも包含する。医薬として許容される塩としては酢酸塩が好ましい。酢酸塩の形態のヒトPTH(1-34)としては、CAS番号99294-7のテリパラチド酢酸塩(分子式 $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2 \cdot 5CH_3COOH$ 、分子量4417.97)が知られている。

【0014】

<医薬製剤の好ましい実施形態>

本発明の医薬製剤は、保存時に、ヒトPTH(1-34)の類縁物質への変性が抑制されており保存安定性に優れている。

【0015】

本発明の医薬製剤に使用することができる容器としては、液体医薬組成物を収容することができるものであればよいが、例えば、バイアル、アンプル、シリンジ等の各種形態の

10

20

30

40

50

容器が使用できる。前記容器の材質は特に限定されないが、例えば、ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレン、シリコン、ステンレス鋼等が挙げられる。前記容器は、より好ましくは、ガラス、ポリエチレン、ポリプロピレン又はシリコンを、少なくとも液体医薬組成物と接触する表面に含む容器が好ましい。前記容器は遮光された容器であることが好ましい。前記容器がガラス容器である場合、少なくとも液体医薬組成物と接触する表面が、 SiO_2 被膜で被覆（シリコート加工）された表面であることで、保存中のヒトPTH（1-34）の類縁物質への変性が更に効果的に抑制されるため好ましい。

【0016】

本発明の医薬製剤では、前記容器中に、配列番号1に示すアミノ酸配列からなるヒトPTH（1-34）、糖及びアミノ酸を水中に含む液体医薬組成物が充填され封入されたものである。容器は密封されており、容器内の気相部分の酸素濃度は、好ましくは5%以下、より好ましくは4%以下、より好ましくは2%以下、さらに好ましくは1%以下であり、特に好ましくは0.5%以下である。このような低い酸素濃度は、容器中に前記液体医薬組成物を充填し、気相部分を窒素、アルゴン等の不活性ガスにより置換した後、前記容器を密封することで達成できる。

10

【0017】

以下に、前記液体医薬組成物の好ましい実施形態について具体的に説明する。

【0018】

前記液体医薬組成物中のヒトPTH（1-34）の濃度は特に限定されないが、希釈を必要とせず注射剤として直接ヒトに投与できる濃度であることが好ましく、フリー体のヒトPTH（1-34）（テリパラチド）に換算した濃度として、例えば1~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、好ましくは1~150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、例えば56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。

20

【0019】

糖としては、医薬として許容される糖であれば特に限定されず、単糖、二糖、又は三糖以上の多糖であることができる。糖は1種の糖からなってもよいし、2種以上の糖の混合物であってもよい。糖は、前記液体医薬組成物の調節する等張化剤としての機能に加えて、ヒトPTH（1-34）の類縁物質への変性を抑制する機能を有する。糖の具体例としては、マンニトール、ソルビトール、精製白糖、マルトース、グルコース等が例示でき、好ましくは、マンニトール、ソルビトール及び精製白糖から選択される1種以上であり、最も好ましくはマンニトールである。マンニトール、ソルビトール及び精製白糖から選択される1種以上の糖は、ヒトPTH（1-34）の類縁物質への変性を抑制する機能が特に高いため好ましい。糖は、D体、L体、D体とL体との混合物のいずれであってもよい。前記液体医薬組成物中での糖の濃度は特に限定されないが、希釈を必要とせず注射剤として直接ヒトに投与できる濃度であることが好ましく、例えば0.5~500 mg/mL 、好ましくは5~100 mg/mL である。糖がマンニトールである場合には、その濃度として52.1 mg/mL が例示できる。

30

【0020】

アミノ酸は、医薬として許容されるアミノ酸であれば特に限定されず、例えばメチオニン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン、オルニチン等が挙げられ、特に好ましくはメチオニンである。アミノ酸は1種のアミノ酸からなってもよいし、2種以上のアミノ酸の混合物であってもよい。アミノ酸は、ヒトPTH（1-34）の類縁物質への変性を抑制する機能を有する。特に、アミノ酸を糖と共存させることで、両物質が単独でも有しているヒトPTH（1-34）の類縁物質への変性を抑制する機能が相乗的に発揮されるため、アミノ酸を単独でヒトPTH（1-34）の保存剤として用いる場合と比較して、アミノ酸の使用量を大幅に低減することができる。この作用は、アミノ酸がメチオニンである場合に特に顕著である。アミノ酸は、L体、D体、L体とD体との混合物のいずれであってもよい。前記液体医薬組成物中でのアミノ酸の濃度は特に限定されないが、希釈を必要とせず注射剤として直接ヒトに投与できる濃度であることが好ましい。アミノ酸がメチオニンである実施形態では、前記液体医薬組成物中でのメチオニンの濃度

40

50

は、好ましくは1～10mg/mLであり、より好ましくは、1～5mg/mLであり、例えば2mg/mLである。このようなメチオニン濃度がこのような低濃度の液体医薬組成物は、有効量のヒトPTH(1-34)をヒトに投与した場合でも、メチオニンの投与量としてはヒトへの1日の許容量(皮下注射の場合は0.2mg/kg体重、静脈内注射の場合は0.1mg/kg体重)を下回ることが容易であるため好ましい。

【0021】

前記液体医薬組成物中の水は医薬として許容される水であればよい。前記液体医薬組成物中の水は、医薬として許容される、pH5.0以下の緩衝水溶液の形態であってもよい。pH5.0以下の緩衝水溶液としては酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液等が例示でき、好ましくは、酢酸緩衝液又はリン酸緩衝液である。酢酸緩衝液、リン酸緩衝液又はクエン酸緩衝液の濃度としては6.0～21.0mMが例示できる。pH5.0以下の緩衝水溶液中では、ヒトPTH(1-34)が安定に保持され易い。pH5.0以下の緩衝水溶液は、より好ましくはpH3.0～5.0、より好ましくはpH3.5～5.0、特に好ましくはpH4.0～4.5の緩衝水溶液である。

10

【0022】

前記液体医薬組成物の、特に好ましい実施形態としては、pH5.0以下の酢酸緩衝液中に、ヒトPTH(1-34)、D-マンニトール及びL-メチオニンを含む液体医薬組成物である。前記特に好ましい実施形態において、ヒトPTH(1-34)はテリパラチド酢酸塩であることが更に好ましい。前記特に好ましい実施形態において、ヒトPTH(1-34)の濃度は、フリー体換算で、56.5µg/mLであることが更に好ましい。前記特に好ましい実施形態において、D-マンニトールの濃度は52.1mg/mLであることが更に好ましい。前記特に好ましい実施形態において、L-メチオニンの濃度は2mg/mLであることが更に好ましい。

20

【0023】

本発明の医薬製剤中では、前記液体医薬組成物は保存安定性に優れており、例えば、25で1ヵ月保存したときのヒトPTH(1-34)に由来する類縁物質の総量が、原料として用いたヒトPTH(1-34)に対して5%以下であることができる。

【0024】

本発明の医薬製剤中では、前記液体医薬組成物は保存安定性に優れており、例えば、25で1ヵ月保存したときのヒトPTH(1-34)に由来する類縁物質のうち実施例で定義する相対保持時間0.76の類縁物質の量が、原料として用いたヒトPTH(1-34)に対して0.5%以下であることができる。

30

【0025】

< 医薬製剤の製造方法の好ましい実施形態 >

本発明の医薬製剤の製造方法は、

糖及びアミノ酸を水中を含む水溶液中に、ヒトPTH(1-34)を加えることを含む、液体医薬組成物を調製する調製工程と、

前記液体医薬組成物を容器に充填する充填工程とを含むことが好ましい。

【0026】

ここで、ヒトPTH(1-34)、糖、アミノ酸、水、容器、医薬製剤及び液体医薬組成物の好ましい実施形態については医薬製剤に関して上記の通りである。前記水溶液中での糖又はアミノ酸の好ましい濃度は、液体医薬組成物における糖又はアミノ酸の好ましい濃度と同様である。

40

【0027】

前記調製工程では、糖及びアミノ酸を水中を含む水溶液を予め用意し、その中にヒトPTH(1-34)を加えることにより、ヒトPTH(1-34)の劣化を最小限に抑制することができる。

【0028】

前記調製工程は、オゾンを含まない窒素雰囲気下で行う必要はないが、オゾン濃度

50

の低い雰囲気下で行うことが、前記調製工程中でのヒトPTH(1-34)の劣化が抑制されるため好ましい。

【0029】

前記調製工程及び前記充填工程では、前記水溶液又は調製された前記液体医薬組成物は、不活性ガスでバブリングしながら取り扱うことが好ましい。

【0030】

前記充填工程において、前記液体医薬組成物を容器に充填する際は、容器内の気相部分を不活性ガスで置換して封入することが好ましい。

【実施例】

【0031】

<保存試験の手順>

1 mLあたりテリパラチド酢酸塩60.6 µg(テリパラチドとして56.5 µg)と、各実験で説明する他の成分とを調合して調製した水溶液製剤1.2 mLを、バイアル中に充填し、気相を不活性ガスで置換し、接液部にテフロンラミネートを有するゴム栓で封入したものを、保存試験用試料とした。

【0032】

前記水溶液製剤を調製する際の原料の調合とバイアルへの充填は、特に明示しない限り、室温(22)にて空気雰囲気下で行い、原料の調合から充填の完了までを約5時間かけて行った。原料の調合の際は、先に、テリパラチド酢酸塩以外の成分を調合し、その後に、テリパラチド酢酸塩を調合した。原料の調合は、水又は水溶液中を窒素でバブリングしながら非遮光条件下で行った。バブリング及びバイアル内の気相を置換するための不活性ガスとしては、特に明示しない限り、窒素を用いた。

【0033】

保存試験用試料を、各実験で説明する温度、時間条件で保存した。保存試験を行った安定性試験機内は遮光されている。

【0034】

各条件で保存した保存試験用試料中のテリパラチドの類縁物質の含有量を、後述する手順で測定した。

【0035】

原料として投入したテリパラチド酢酸塩のテリパラチド換算重量(56.5 µg)に対する、各条件で保存後に測定された保存試験用試料中の類縁物質の総重量の割合を、百分率で表したものを、総類縁含有率(%)とした。

【0036】

封入する直前の前記水溶液製剤についても、同様の手順で総類縁含有率(%)を求めた。

【0037】

封入する直前の前記水溶液製剤中の総類縁含有率(%)を A_{IN} (%)とし、各条件で保存後の保存試験用試料中の総類縁含有率(%)を $A_{\text{保存条件}}$ (%)とした。

【0038】

A_{IN} (%)は、前記水溶液製剤の調合と充填の段階で生じた類縁物質の割合を示す。

【0039】

A_{IN} (%)から $A_{\text{保存条件}}$ (%)への変化幅は、各条件での保存中の類縁物質の増加幅、すなわち劣化度合いの指標となる。

【0040】

更に、各条件での保存後のテリパラチド残存率(%)を次式により算出した。

テリパラチド残存率(%) = $100 \times (100 - A_{\text{保存条件}}) / (100 - A_{IN})$

テリパラチド残存率は、バイアル内での保存中のテリパラチドの安定性の指標となる。

【0041】

<類縁物質の総量の測定>

類縁物質の測定は以下の条件で行った。

10

20

30

40

50

試料溶液：各条件で保存した保存試験用試料のテリパラチド約56.5 µgに対応する量（本品1 mLに相当）をとり、溶解液（塩化ベンザルコニウム3 gを硫酸緩衝溶液に溶かし、全量を2000 mLとした液）80 µL及び液体クロマトグラフィー用アセトニトリル120 µLを加えて試料溶液とする。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：214 nm）

カラム：内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に3.5 µmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相A：0.05 mol/L 硫酸塩緩衝液/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液（9：1）

移動相B：0.05 mol/L 硫酸塩緩衝液/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液（3：7）

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

【0042】

【表1】

注入後の時間（分）	移動相A（Vol %）	移動相B（Vol %）
0～2	100	0
2～5	100 → 80	0 → 20
5～8	80	20
8～40	80 → 70	20 → 30
40～50	70 → 0	30 → 100

【0043】

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：試料溶液注入後 50分間

類縁物質の相対保持時間（RRT）は、ヒトPTH（1-34）のメインピークの相対保持時間を1.0としたときの相対保持時間を示す。

【0044】

<実験1>

水溶液製剤として、水中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 µg/mL）を含み、氷酢酸を添加してpH4.5に調整した水溶液製剤を用いた。

【0045】

バイアルとして、5 mL容量の内面をSiO₂被膜で被覆（シリコート加工）したホウ珪酸ガラス製バイアル（CS-5シリコート加工）、2 mL容量の内面をシリコート加工したホウ珪酸ガラス製バイアル（CS-2シリコート加工）、5 mL容量の内面をシリコート加工していない褐色のホウ珪酸ガラス製バイアル（CS-5）の3種を用いた。

【0046】

保存試験用試料の保存条件は、5 で3カ月間、10 で2週間、1カ月間及び3カ月間、25 で2週間及び1カ月間、40 で1週間及び2週間とした。

【0047】

総類縁含有率の測定結果を図1に示す。

【0048】

テリパラチド残存率を表2に示す。

【0049】

10

20

30

40

【表 2】

テリパラチド残存率

5°C安定性試験

	開始時	3 カ月
CS-5 (シリコート加工)	100.0	99.3
CS-2 (シリコート加工)	100.0	99.5
CS-5	100.0	98.7

10°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
CS-5 (シリコート加工)	100.0	99.9	99.7	98.8
CS-2 (シリコート加工)	100.0	100.0	99.8	99.0
CS-5	100.0	99.9	99.4	97.9

25°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
CS-5 (シリコート加工)	100.0	98.6	97.4
CS-2 (シリコート加工)	100.0	98.9	97.6
CS-5	100.0	97.6	88.1

40°C安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
CS-5 (シリコート加工)	100.0	96.1	91.9
CS-2 (シリコート加工)	100.0	96.5	92.5
CS-5	100.0	94.1	87.2

【0050】

内面をSiO₂被膜で被覆（シリコート加工）したホウ珪酸ガラス製バイアル（CS-5シリコート加工、CS-2シリコート加工）を用いることで、保存期間中のバイアル内でのテリパラチドの安定性が高まり類縁物質の生成が抑制されることが確認された。また、2 mLのバイアルを用いるほうが、5 mLのバイアルを用いるよりもテリパラチドの安定性が高まり類縁物質の生成が抑制される傾向が認められた。

【0051】

以下の実験では、特に明示しない限り、バイアルとして、5 mL容量の内面をシリコート加工したホウ珪酸ガラス製バイアル（CS-5シリコート加工）を用いた。

【0052】

< 実験 2 >

水溶液製剤として、水中に、60.6 μg/mLのテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 μg/mL）を含み、氷酢酸を添加してpH 4.5に調整した水溶液製剤を用いた。

【0053】

ゴム栓として塩素化ブチルゴムを材料とするゴム栓と、n-ブチルゴムを材料とするゴム栓の2種類を用いた。

【0054】

保存試験用試料の保存条件は、5 で3カ月間、10 で2週間、1カ月間及び3カ月間、25 で2週間及び1カ月間、40 で1週間及び2週間とした。

【0055】

総類縁含有率の測定結果を図2に示す。

【 0 0 5 6 】

テリパラチド残存率を表 3 に示す。

【 0 0 5 7 】

【 表 3 】

テリパラチド残存率

5℃安定性試験

	開始時	3 カ月
塩素化ブチルゴム	100.0	99.3
n-ブチルゴム	100.0	99.4

10

10℃安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
塩素化ブチルゴム	100.0	99.9	99.7	98.8
n-ブチルゴム	100.0	100.0	99.6	98.7

25℃安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
塩素化ブチルゴム	100.0	98.6	97.4
n-ブチルゴム	100.0	98.6	97.0

20

40℃安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
塩素化ブチルゴム	100.0	96.1	91.9
n-ブチルゴム	100.0	96.3	91.7

【 0 0 5 8 】

どちらのゴム栓を用いた場合でも、テリパラチドの総類縁含有率及びテリパラチド残存率に関して差異は認められなかった。

30

【 0 0 5 9 】

以下の実験では、特に明示しない限り、ゴム栓として塩素化ブチルゴムを材料とするゴム栓を用いた。

【 0 0 6 0 】

< 実験 3 >

水溶液製剤として、水中に、60.6 µg/mL のテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして 56.5 µg/mL）、及び、0.17 mM の氷酢酸を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加して pH を 3.5、4.0、4.5、5.0 又は 5.5 に調整した水溶液製剤を用いた。

【 0 0 6 1 】

40

保存試験用試料の保存条件は、5 で 3 カ月間、10 で 2 週間、1 カ月間及び 3 カ月間、25 で 2 週間及び 1 カ月間、40 で 1 週間及び 2 週間とした。

【 0 0 6 2 】

総類縁含有率の測定結果を図 3 に示す。

【 0 0 6 3 】

テリパラチド残存率を表 4 に示す。

【 0 0 6 4 】

【表 4】

テリパラチド残存率

5°C安定性試験

	開始時	3 カ月
pH 3.5	100.0	99.1
pH 4.0	100.0	99.5
pH 4.5	100.0	99.3
pH 5.0	100.0	99.2
pH 5.5	100.0	98.2

10

10°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
pH 3.5	100.0	100.0	99.5	98.5
pH 4.0	100.0	100.0	99.8	98.7
pH 4.5	100.0	99.9	99.7	98.8
pH 5.0	100.0	99.9	99.6	98.6
pH 5.5	100.0	99.6	98.5	97.2

20

25°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
pH 3.5	100.0	98.3	96.6
pH 4.0	100.0	98.7	97.1
pH 4.5	100.0	98.6	97.4
pH 5.0	100.0	98.3	96.0
pH 5.5	100.0	96.6	92.7

40°C安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
pH 3.5	100.0	95.7	91.5
pH 4.0	100.0	96.3	92.7
pH 4.5	100.0	96.1	91.9
pH 5.0	100.0	94.0	87.8
pH 5.5	100.0	91.1	81.5

30

【 0 0 6 5 】

pH が 4.0 又は 4.5 である場合に保存期間中のテリパラチドの総類縁含有率の上昇及びテリパラチド残存率の低下が抑制され、テリパラチドが安定化されることが確認された。特に pH 4.5 の場合にテリパラチドが安定化される効果が高い。

40

【 0 0 6 6 】

水溶液製剤のバイアルへの充填までのテリパラチドの劣化を反映する開始時の総類縁含有率（図 3 の IN）に関しては pH 間で差異はない。

【 0 0 6 7 】

< 実験 4 >

5 種類の組成の異なる水溶液製剤を調製した。

【 0 0 6 8 】

「酢酸緩衝液（6.8 mM）」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして 56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を含み、適

50

量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0069】

「氷酢酸 + NaOH」試験区は、水中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 µg/mL）、6.8 mMの氷酢酸を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0070】

「酢酸緩衝液（20.4 mM）」試験区は、20.4 mMの酢酸緩衝水溶液中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 µg/mL）を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

10

【0071】

「クエン酸緩衝液（6.8 mM）」試験区は、6.8 mMのクエン酸緩衝水溶液中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 µg/mL）を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0072】

「リン酸緩衝液（6.8 mM）」試験区は、6.8 mMのリン酸緩衝水溶液中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 µg/mL）を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

20

【0073】

保存試験用試料の保存条件は、5 で3カ月間、10 で2週間、1カ月間及び3カ月間、25 で2週間及び1カ月間、40 で1週間及び2週間とした。

【0074】

総類縁含有率の測定結果を図4に示す。

【0075】

テリパラチド残存率を表5に示す。

【0076】

【表 5】

テリパラチド残存率
5°C安定性試験

	開始時	3 カ月
酢酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	98.8
氷酢酸+NaOH	100.0	99.0
酢酸緩衝液 (20.4mM)	100.0	98.7
クエン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	99.0
リン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	99.3

10

10°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
酢酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	99.5	99.5	98
氷酢酸+NaOH	100.0	99.7	99.6	98.5
酢酸緩衝液 (20.4mM)	100.0	99.5	99.3	97.8
クエン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	99.5	99.5	98.3
リン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	99.8	99.8	98.7

20

25°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
酢酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	97.9	96.9
氷酢酸+NaOH	100.0	98.4	96.7
酢酸緩衝液 (20.4mM)	100.0	97.7	96.6
クエン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	98.4	96.9
リン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	98.8	97.6

40°C安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
酢酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	96.6	91.2
氷酢酸+NaOH	100.0	96.5	91.5
酢酸緩衝液 (20.4mM)	100.0	96.1	91.1
クエン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	95.8	89.3
リン酸緩衝液 (6.8mM)	100.0	96.2	91.7

30

【 0 0 7 7 】

「クエン酸緩衝液 (6.8mM)」試験区において40 で保存期間中の総類縁含有率の上昇及びテリパラチド残存率の低下が認められ、他の試験区間では差異は無かった。

40

【 0 0 7 8 】

水溶液製剤のバイアルへの充填までのテリパラチドの劣化を反映する開始時の総類縁含有率 (図 4 の IN) に関しても試験区間で差異は無かった。

【 0 0 7 9 】

< 実験 5 >

5 種類の組成の異なる水溶液製剤を調製した。

【 0 0 8 0 】

「D-マンニトール」試験区は、6.8mMの酢酸緩衝水溶液中に、60.6µg/mLのテリパラチド酢酸塩 (テリパラチドとして56.5µg/mL) と、52.1mg/mLのD-マンニトールを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.

50

5 に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0081】

「精製白糖」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と、97.9 mg/mL の精製白糖を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0082】

「D-ソルビトール」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と、52.1 mg/mL のD-ソルビトールを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

10

【0083】

「マルトースー水和物」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と、51.0 mg/mL のマルトースー水和物を含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0084】

「D-グルコース」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩（テリパラチドとして56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と、51.0 mg/mL のD-グルコースを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

20

【0085】

保存試験用試料の保存条件は、5 で3カ月間、10 で2週間、1カ月間及び3カ月間、25 で2週間及び1カ月間、40 で1週間及び2週間とした。

【0086】

総類縁含有率の測定結果を図5に示す。

【0087】

テリパラチド残存率を表6に示す。

【0088】

【表 6】

テリパラチド残存率
5°C安定性試験

	開始時	3 カ月
D-マンニトール	100.0	100.2
精製白糖	100.0	99.4
D-ソルビトール	100.0	99.9
マルトースー水和物	100.0	100.4
D-グルコース	100.0	99.4

10

10°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
D-マンニトール	100.0	100.5	100.5	99.5
精製白糖	100.0	100.0	99.7	98.5
D-ソルビトール	100.0	100.5	100.1	98.9
マルトースー水和物	100.0	100.8	100.6	99.3
D-グルコース	100.0	99.8	99.7	98.3

20

25°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
D-マンニトール	100.0	99.4	98.3
精製白糖	100.0	98.6	97.1
D-ソルビトール	100.0	98.6	96.7
マルトースー水和物	100.0	99.2	97.2
D-グルコース	100.0	98.2	96.2

40°C安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
D-マンニトール	100.0	97.0	93.4
精製白糖	100.0	95.8	89.9
D-ソルビトール	100.0	95.4	89.7
マルトースー水和物	100.0	94.0	85.6
D-グルコース	100.0	93.6	86.8

30

【0089】

等張化剤としてD-マンニトール、精製白糖又はD-ソルビトールを用いた試験区では、40 で保存期間中の総類縁含有率の上昇及びテリパラチド残存率の低下が、等張化剤としてマルトースー水和物又はD-グルコースを用いた試験区と比較して小さく、保存安定性が高いことが確認された。

40

【0090】

水溶液製剤のバイアルへの充填までのテリパラチドの劣化を反映する開始時の総類縁含有率(図5のIN)に関しても試験区間で差異は無かった。

【0091】

< 実験 6 >

3種類の組成の異なる水溶液製剤を調製した。

【0092】

「L-メチオニン(1mg/mL)」試験区は、6.8mMの酢酸緩衝水溶液中に、6

50

0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩 (テリパラチドとして 56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と、52.1 mg/mL の D-マンニトールと、1 mg/mL の L-メチオニンとを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加して pH を 4.5 に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0093】

「L-メチオニン (2 mg/mL)」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩 (テリパラチドとして 56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と、52.1 mg/mL の D-マンニトールと、2 mg/mL の L-メチオニンとを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加して pH を 4.5 に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

10

【0094】

「L-メチオニン (10 mg/mL)」試験区は、6.8 mM の酢酸緩衝水溶液中に、60.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテリパラチド酢酸塩 (テリパラチドとして 56.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と、52.1 mg/mL の D-マンニトールと、10 mg/mL の L-メチオニンとを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加して pH を 4.5 に調整した水溶液製剤を用いた試験区である。

【0095】

保存試験用試料の保存条件は、5 で 3 カ月間、10 で 2 週間、1 カ月間及び 3 カ月間、25 で 2 週間及び 1 カ月間、40 で 1 週間及び 2 週間とした。

【0096】

総類縁含有率の測定結果を図 6 に示す。

20

【0097】

テリパラチド残存率を表 7 に示す。

【0098】

【表 7】

テリパラチド残存率
5°C安定性試験

	開始時	3 カ月
L-メチオニン(1mg/mL)	100.0	99.1
L-メチオニン(2mg/mL)	100.0	99.3
L-メチオニン(10mg/mL)	100.0	99.4

10°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
L-メチオニン(1mg/mL)	100.0	99.7	99.4	98.4
L-メチオニン(2mg/mL)	100.0	99.8	99.4	98.7
L-メチオニン(10mg/mL)	100.0	99.9	99.5	98.9

25°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
L-メチオニン(1mg/mL)	100.0	98.7	97.2
L-メチオニン(2mg/mL)	100.0	98.8	97.3
L-メチオニン(10mg/mL)	100.0	99.0	97.6

40°C安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
L-メチオニン(1mg/mL)	100.0	96.1	92.7
L-メチオニン(2mg/mL)	100.0	96.2	93.3
L-メチオニン(10mg/mL)	100.0	96.3	93.1

【0099】

D-マンニトールとL-メチオニンとを併用する場合、L-メチオニンの濃度が1mg/mL、2mg/mL、10mg/mLのいずれでも、テリパラチドの劣化の抑制及び類縁物質の生成の抑制に関して同等の効果が認められた。

【0100】

<実験7>

水溶液製剤の調製時の雰囲気中のオゾン濃度とメチオニンの添加の有無の、テリパラチドの類縁物質の生成への影響を調べるために以下の試験を行った。

【0101】

「0ppm(メチオニン有)」試験区及び「0ppm(メチオニン無)」試験区は、水溶液製剤の原料の調合から充填までの約5時間の工程を、オゾンを含まない窒素雰囲気下で行った試験区である。

【0102】

「0.01ppm(メチオニン有)」試験区及び「0.01ppm(メチオニン無)」試験区は、水溶液製剤の原料の調合から充填までの約5時間の工程を、オゾン濃度が0.01ppmの空気雰囲気下で行った試験区である。

【0103】

「0.1~0.5ppm(メチオニン有)」試験区及び「0.1~0.5ppm(メチオニン無)」試験区は、水溶液製剤の原料の調合から充填までの約5時間の工程を、オゾン濃度が0.1~0.5ppmの空気雰囲気下で行った試験区である。

【0104】

「0ppm(メチオニン有)」試験区、「0.01ppm(メチオニン有)」試験区及

10

20

30

40

50

び「0.1～0.5 ppm (メチオニン有)」試験区は、いずれも、水溶液製剤として、6.8 mMの酢酸緩衝水溶液中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩(テリパラチドとして56.5 µg/mL)と、52.1 mg/mLのD-マンニトールと、2 mg/mLのL-メチオニンとを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた。

【0105】

「0 ppm (メチオニン無)」試験区、「0.01 ppm (メチオニン無)」試験区及び「0.1～0.5 ppm (メチオニン無)」試験区は、いずれも、水溶液製剤として、6.8 mMの酢酸緩衝水溶液中に、60.6 µg/mLのテリパラチド酢酸塩(テリパラチドとして56.5 µg/mL)と、52.1 mg/mLのD-マンニトールとを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた。

10

【0106】

保存試験用試料の保存条件は、5 で3カ月間、10 で2週間、1カ月間及び3カ月間、25 で2週間及び1カ月間、40 で1週間及び2週間とした。

【0107】

総類縁含有率の測定結果を図7に示す。

【0108】

テリパラチド残存率を表8に示す。

【0109】

また表9には、保存試験開始前、5 で3カ月間、10 で3カ月間、及び、25 で1カ月間保存後の総類縁含有率(上段)及びテリパラチド残存率(下段)の数値を示す。

20

【0110】

【表 8】

テリパラチド残存率
5℃安定性試験

	開始時	3 カ月
0ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	99.7
0ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	99.7
0.01ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	99.5
0.01ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	99.5
0.1~0.5ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	99.6
0.1~0.5ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	99.4

10

10℃安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
0ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	99.8	99.6	99.4
0ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	99.9	99.8	99.4
0.01ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	99.9	99.7	99.3
0.01ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	99.8	99.5	99.0
0.1~0.5ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	99.9	99.7	99.5
0.1~0.5ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	100.0	99.7	99.2

20

25℃安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
0ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	98.7	97.4
0ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	98.9	97.3
0.01ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	98.8	97.4
0.01ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	98.6	97.4
0.1~0.5ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	98.9	97.6
0.1~0.5ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	98.9	97.5

30

40℃安定性試験

	開始時	1 週間	2 週間
0ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	96.5	93.1
0ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	96.4	93.2
0.01ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	96.5	93.2
0.01ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	96.2	93.0
0.1~0.5ppm (メチオニン有/マンニトール有)	100.0	96.6	93.2
0.1~0.5ppm (メチオニン無/マンニトール有)	100.0	96.5	93.8

40

【 0 1 1 1 】

【表 9】

総類縁/残存率	IN	5°C3ヵ月	10°C3ヵ月	25°C1ヵ月
0ppm (メチオニン有/マンニトール有)	0.81 (100.0%)	0.81 (100.0%)	1.43 (99.4%)	3.41 (97.4%)
0ppm (メチオニン無/マンニトール有)	1.24 (100.0%)	1.53 (99.7%)	1.82 (99.4%)	3.90 (97.3%)
0.01ppm (メチオニン有/マンニトール有)	0.78 (100.0%)	1.23 (99.5%)	1.50 (99.2%)	3.31 (97.4%)
0.01ppm (メチオニン無/マンニトール有)	0.94 (100.0%)	1.43 (99.5%)	1.91 (99.0%)	3.45 (97.4%)
0.1~0.5ppm (メチオニン有/マンニトール有)	1.60 (100.0%)	2.03 (99.6%)	2.07 (99.5%)	3.98 (97.6%)
0.1~0.5ppm (メチオニン無/マンニトール有)	3.78 (100.0%)	4.33 (99.4%)	4.59 (99.2%)	6.19 (97.5%)

10

【0112】

テリパラチド水溶液製剤を調製するための、原料の調合から充填までの約5時間の工程を、同じオゾン濃度の雰囲気中で行う条件下では、保存試験開始時の総類縁含有率(図7、表9のIN)が、メチオニンを配合しない場合(メチオニン無)と比較して、メチオニンを配合する場合(メチオニン有)に顕著に低いことが確認された。

20

【0113】

保存試験開始時の総類縁含有率は、水溶液製剤のバイアルへの充填までのテリパラチドの劣化を反映する。水溶液製剤中のメチオニンにより、水溶液製剤の調製時の雰囲気中のオゾンによるテリパラチドの劣化が抑制されて類縁物質の生成が抑制されることが示された。

【0114】

保存期間中の各試験区の水溶液製剤における、テリパラチドの類縁物質のうち、HPLCでの相対保持時間が0.76の類縁物質(RRT0.76)、及び、HPLCでの相対保持時間が0.98の類縁物質(RRT0.98)の、原料テリパラチドに対する含有率を、それぞれ、図8、図9に示す。

30

【0115】

図8から、テリパラチド水溶液製剤の調製を同じオゾン濃度の雰囲気中で行う条件下では、保存試験開始時の類縁物質RRT0.76の含有率(図8のIN)が、メチオニンを配合しない場合(メチオニン無)と比較して、メチオニンを配合する場合(メチオニン有)に顕著に低いことが確認された。類縁物質RRT0.76は、テリパラチドのメチオニン残基が変性した類縁物質であると推定されており、メチオニンの添加は、テリパラチドのメチオニン残基のオゾンによる変性を抑制することが推定される。

【0116】

<実験8>

水溶液製剤として、6.8mMの酢酸緩衝水溶液中に、60.6µg/mLのテリパラチド酢酸塩(テリパラチドとして56.5µg/mL)と、52.1mg/mLのD-マンニトールと、2mg/mLのL-メチオニンとを含み、適量の塩酸又は水酸化ナトリウムを添加してpHを4.5に調整した水溶液製剤を用いた。

40

【0117】

「窒素」試験区は、水溶液製剤調合時のバブリング及びバイアル内の気相の置換のための不活性ガスとして窒素ガスを用いた試験区である。

【0118】

「アルゴン」試験区は、水溶液製剤調合時のバブリング及びバイアル内の気相の置換のための不活性ガスとしてアルゴンガスを用いた試験区である。

50

【 0 1 1 9 】

保存試験用試料の保存条件は、5 で3カ月間、10 で2週間、1カ月間及び3カ月間、25 で2週間及び1カ月間、40 で1週間及び2週間とした。

【 0 1 2 0 】

総類縁含有率の測定結果を図10に示す。

【 0 1 2 1 】

テリパラチド残存率を表10に示す。

【 0 1 2 2 】

【表10】

テリパラチド残存率

5°C安定性試験

	開始時	3 カ月
窒素	100.0	99.9
アルゴン	100.0	99.7

10

10°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
窒素	100.0	99.7	99.8	99.5
アルゴン	100.0	99.8	99.8	99.4

20

25°C安定性試験

	開始時	2 週間	1 カ月
窒素	100.0	99.0	97.9
アルゴン	100.0	99.0	98.0

40°C安定性試験

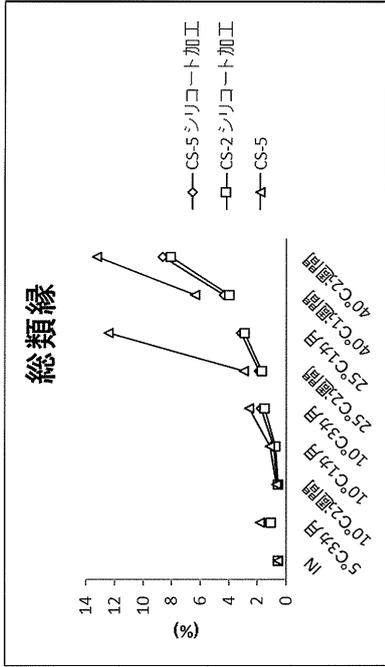
	開始時	1 週間	2 週間
窒素	100.0	97.0	93.7
アルゴン	100.0	96.9	93.6

30

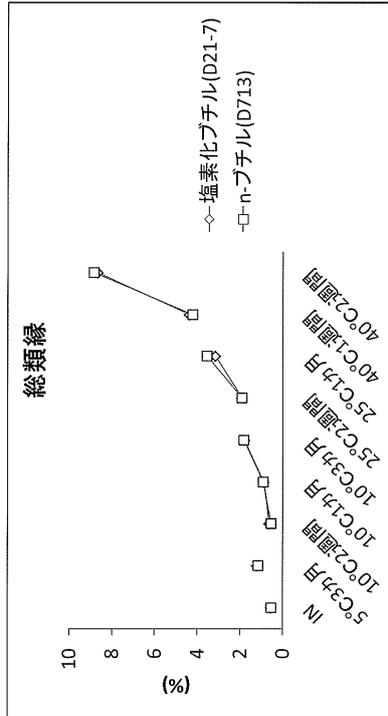
【 0 1 2 3 】

不活性ガスとして窒素を用いた場合もアルゴンを用いた場合も、テリパラチドを同等に保持できることが確認された。

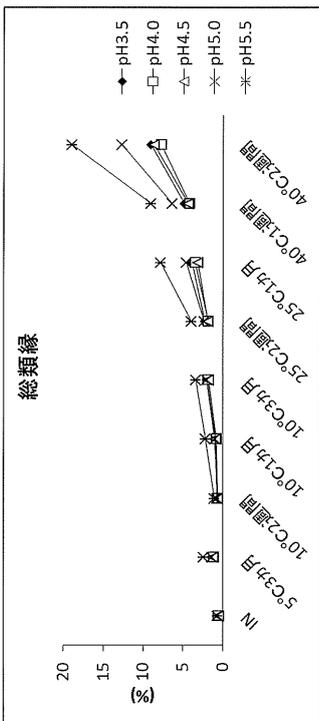
【 図 1 】



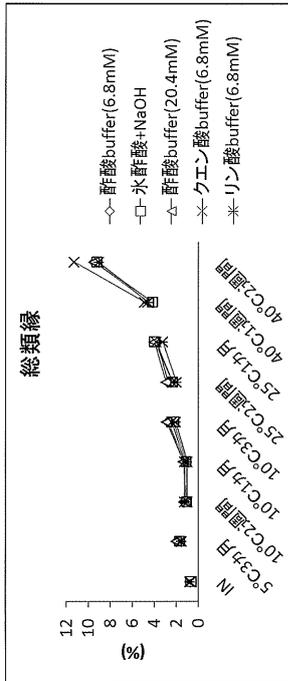
【 図 2 】



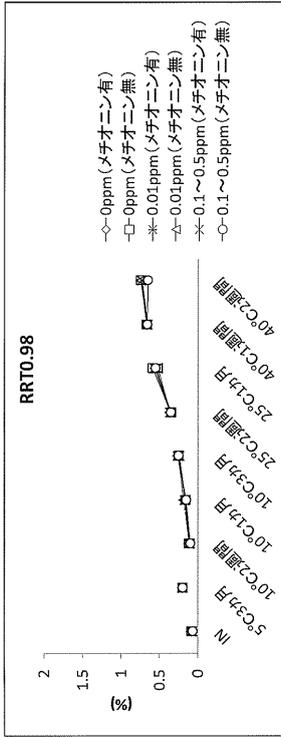
【 図 3 】



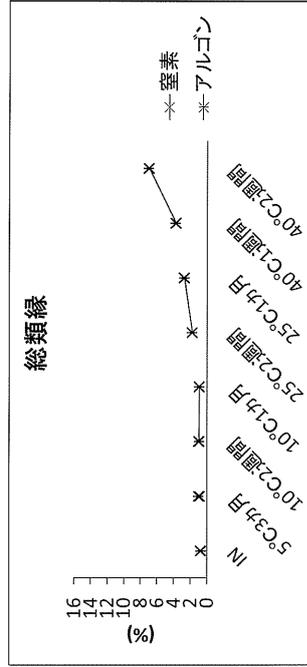
【 図 4 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 配列表 】

2019156805000001.app

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA19 BA23 DB32 MA05 MA17 MA66
NA03 ZA971 ZC061