

では得られない情報が得られ、より正確な分布特性評価が行えることが明らかとなった。

また、市販されている賦形剤が異なる固形製剤において、近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析を PCA により行った。製剤中の添加物が異なると、第 1 主成分もその影響を受けることが示され、第 1 主成分から混合均一性の情報が得られることが確認された。また、添加剤によっては第 2、第 3 主成分にスペクトル情報が抽出され、その分布特性がイメージ図として示された。よって PCA が近赤外イメージングシステムによる含有成分の分布特性解析及び製剤の品質評価を行うための有効な手法のひとつとなることが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 誌上発表

- 1) T. Sakamoto, K. Nakayama, A. Portieri, D. Arnone, D. Sasakura, P. Taday, A. Zeitler, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging, Proceeding of 36<sup>th</sup> International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves, 1-2 (2011)
- 2) Tomoaki Sakamoto, Alessia Portieri, Donald D. Arnone, Philip F. Taday, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama, Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *J Pharm Innov*, 7, 87-93 (2012).
- 3) 檜山行雄、最近の国際調和について—活動を通じ学んだこと、*GMP News* 37 (3) 3-24(2012).
- 4) 檜山行雄、PIC/S 加盟について—申請の課題と展望—、*Pharm Tech Japan* 28(12)、2229-2236(2012).
- 5) 檜山行雄、ICHQ8, Q9, Q10 ガイドライン実施作業部会(ICH Q-IWG)の完結と関連の活動、*医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 43、823-827(2012).
- 6) 香取典子、薬局方の試験規格を PAT、RTRT へ適用する場合の諸問題—PAT における製剤均一性試験法の判定基準について、*Pharm Tech Japan* 29 (1) 7-10 (2013).
- 7) T. Sakamoto, A. Portieri, D.D. Arnone, P.F. Taday, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Coating and density distribution analysis of commercial ciprofloxacin hydrochloride monohydrate tablets by terahertz pulsed spectroscopy and imaging, *J Pharm Innov*, 7, 87-93 (2012).
- 8) T. Sakamoto, Y. Fujimaki, Y. Takada, K. Aida, T. Terahara, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging, *J Pharm and Biomed Anal*, 74, 14-21 (2013)
- 9) 小出 達夫, 香取典子, 檜山行雄, 奥田晴宏, PAT による医薬品品質管理の課題と展望, *Pharm Tech Japan* 28 (4) 7-10 (2012)
- 10) T. Koide, T. Nagato, Y. Kanou, K. Matsui, S. Natsuyama, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Detection of component segregation in

- granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared chemical imaging, *Int. J. Pharm.* **441** 135–145 (2013)
- 11) 川西徹、清原孝雄、檜山行雄、津田重城、座談会；今後の日本薬局方の新しい流れ、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス **44**, 10, 790–801
  - 12) 坂本知昭, 村山広大, 藤巻康人, 小金井誠司, 北川雅博, 小宮山誠, 香取典子, 合田幸広, 高速 NIR 分光器を活用した錠剤含量分析法 –PAT の可能性を探る, *Pharm Tech Japan*, **30**(3), 45-52 (2014)
  - 13) Sakamoto T., Sasaki T., Kimura H., Kambara O., Tanabe T., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Application of terahertz/far-infrared spectroscopic analysis of an active pharmaceutical ingredient (API) and other medical additives for a pharmaceutical process analytical technology (PPAT), International Workshop on Optical Terahertz Science and Technology, Kyoto (2013.4)
  - 14) Murayama K., Sakamoto T., Fujimaki Y., Kitagawa M., Komiyama M., Koganei S., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Transmission measurement of tablet in very short-time by using high-speed and high-sensitive Near Infrared spectrometer, 16th International Conference on Near Infrared Spectroscopy, La Grande-Motte, France (2013.6)
  - 15) Sakamoto T., Sasaki T., Kimura H., Fujimaki Y., Tanabe T., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Vibrational spectral analysis of pharmaceutical ingredients during a tableting process by cross-sectional use of near-, mid, and far-infrared/terahertz electro-magnetic waves for process understanding, 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy, Kobe (2013.8)
  - 16) Sasaki T., Kimura H., Kambara O., Sakamoto T., Nishizawa J., Polarization Terahertz Spectroscopy of Organic Single Crystals Grown by TDM Method, 7<sup>th</sup> International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy, Kobe (2013.8)
  - 17) Sakamoto T., Sasaki T., Kimura H., Hiyama Y., Katori N., Okuda H., Analysis of hydration and dehydration on xanthine related compounds during pharmaceutical granulation process using terahertz spectroscopy, 38th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves, Mainz, Germany (2013.9)
  - 18) 佐々木哲朗, 木村寛子, 神原大, 坂本知昭, 西澤潤一, 医薬品単結晶のテラヘルツ偏光分光スペクトルとDFT計算の比較, 第74回応用物理学会秋季学術講演会, 京都(2013.9)
  - 19) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, テラヘルツ及び赤外分光法を用いた医薬品成分の品質特性解析, 日本分光学会テラヘルツ分光部会シンポジウム、京都 (2013.10)
  - 20) 佐々木哲朗, 坂本知昭, 木村寛子, 神原大, 単結晶偏光分光測定を用いた医薬品のテラヘルツ帯分子振動解析, 第23回日本赤外線学会研究発表会、横須賀 (2013.10)

- 21) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, 製薬用顆粒物調製における結合剤作用の分子振動分光学的解析, 第 29 回近赤外フォーラム、つくば (2013.11)
- 22) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, セルロース誘導体の糊化作用が水和キサンチン化合物の脱水に与える影響及び脱水・非晶質化メカニズムの分子振動解析, 第 61 回応用物理学会春季学術大会, 相模原 (2014.3)
- 23) 佐々木哲朗, 木村寛子, 神原大, 坂本知昭, 西澤潤一, テオフィリン無水物単結晶のテラヘルツ偏光分光スペクトル測定, 第 61 回応用物理学会春季学術大会, 相模原 (2014.3)
- 24) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 香取典子, 合田幸広, 分子振動解析による水和医薬品の脱水及び非晶質化に対する結合剤作用の分子科学的考察, 日本薬学会第 134 年会, 熊本 (2014.3)
- 25) Y. Yamamoto, T. Fukami, T. Koide, Y. Onuki, T. Suzuki, K. Metori, N. Katori, Y. Hiyama, K. Tomono, Comparative pharmaceutical evaluation of brand and generic clobetasone butyrate ointments, *Int. J. Pharm.* **463** 62–67 (2014)
2. 口頭発表
- 1) Tomoaki Sakamoto, Koji Nakayama, Toru Kawanishi, Yukio Hiyama, Vibrational Spectroscopic analysis of pharmaceuticals and tablet process understanding using near-, mid-, and far-infrared / terahertz spectroscopy, IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011 (ICAS 2011), Kyoto, Japan (2011. 5)
- 2) 坂本知昭、中山幸治、A. Portieri、D. Arnone、P. Taday、笹倉大督、A. Zeitler、川西 徹、檜山行雄、錠剤コーティング工程解析手法としてのテラヘルツ波技術の導入研究、日本薬剤学会第26年会、東京 (2011.5)
- 3) T. Sakamoto, K. Nakayama, A. Portieri, D. Arnone, D. Sasakura, P. Taday, A. Zeitler, T. Kawanishi, Y. Hiyama, Time-course analysis of tablet film-coating using terahertz pulsed imaging, 36<sup>th</sup> International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves, Houston, TX, USA (2011.10)
- 4) 坂本知昭、医薬品品質評価科学への遠赤外／テラヘルツ分光法及びイメージング技術の導入と将来への課題、テラヘルツテクノロジーフォーラムビジネスセミナー2012、東京 (2012.1)
- 5) 坂本知昭、医薬品評価科学へのテラヘルツ波技術の導入研究、独立行政法人日本学術振興会テラヘルツ波科学技術と産業開拓第 182 委員会、大阪府 (2012.2)
- 6) 坂本知昭、藤巻康人、小金井誠司、村山広大、小宮山誠、香取典子、檜山行雄、奥田晴宏、高速透過含量測定と分光分析バリデーションアプローチ、日本薬学会第 132 年会、札幌 (2012.3) 香取典子、小出達夫、檜山行雄、奥田晴宏; PAT における製剤均一性試験法の判定基準について - Large N の妥当性、日本薬剤学会第 27 年会、神戸 (2012.05)
- 7) N. Katori, T. Koide, Y. Hiyama, T. Kawanishi, H. Okuda: Large sample size

- test for uniformity of dosage units – applicability of pharmacopeial test criteria for real time release testing, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2012.3)
- 8) 坂本 知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 西澤潤一, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏、テラヘルツ分光法を用いた湿式打錠用顆粒物製造工程におけるテオフィリンの振動分光学的解析、日本分析化学会第61年会、金沢(2012.9)
- 9) T. Sakamoto, T. Sasaki, J. Nishizawa, Y. Hiyama, N. Katori, H. Okuda, Vibrational spectroscopic analysis of theophylline in a pharmaceutical granulation process using near-, mid- and far-infrared/terahertz spectroscopy, 37th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves, Wollongong, NSW, Australia (2012.9)
- 10) T. Sasaki, K. Itatani, T. Sakamoto, J. Nishizawa, Nondestructive sample preparation of pharmaceutical samples for wide frequency range THz spectroscopy, 37th International Conference on Infrared Millimeter and Terahertz Waves (2012.9)
- 11) T. Sakamoto, T. Sasaki, H. Kimura, T. Tanabe, J. Nishizawa, Y. Hiyama, N. Katori, H. Okuda, Understanding of pseudo-polymorphism conversion mechanism of theophylline under a wet granulation process using terahertz spectroscopy, International Symposium on Frontiers in Terahertz Technology, Nara (2012.11)
- 12) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 木村寛子, 田邊匡生, 西澤潤一, 檜山行雄, 香取典子, 奥田晴宏, テラヘルツ分光法を用いた疑似結晶形転移プロセスの解析, 日本薬学会第 133 年会、横浜(2013.3)
- 13) T. Sakamoto, T. Sasaki, H. Kimura, T. Tanabe, Y. Fujimaki, J. Nishizawa, Y. Hiyama, N. Katori, H. Okuda, Vibrational spectroscopic analysis of pseudo-polymorphism conversion of theophylline during a tableting process, Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy, Philadelphia, PA, USA (2013.3)
- 14) 小出達夫, 香取典子, 深水啓朗, 山本佳久, 奥田晴宏、近赤外ケミカルイメージングによる製剤評価～原料の粒子径が測定に与える影響についての検討、第28回近赤外フォーラム(2013.3 那覇)
- 15) 香取 典子; QbD/リアルタイムリリースの現状と将来展望 – 公的試験規格を適用する場合の諸問題, インターフェックスジャパン 2013、東京(2013.07)
- 16) 香取 典子; PAT とは何か – 品質を廻るパラダイムの変遷, 日本薬剤学会主催「PAT に関する実習講習会」、千葉(2013.09)
- 17) 香取 典子; 医薬品の収去検査における PIC/S 加盟の影響, 第 50 回全国薬事指導協議会総会、三重(2013.10)
- 18) T. Koide, N. Katori, T. Fukami Y. Yamamoto, H. Okuda, Analyzing the quality of solid dosage forms by using pharmaceutical imaging techniques, FIP World Congress 2013 (2013,9) Dublin, Ireland.
- 19) 小出達夫, 香取典子, 奥田晴宏、近赤外イメージングによる製剤の混合均一性評価における医薬品原料の粒子径の影響についての検討、日本薬剤学

- 会第 28 年会、名古屋(2013.5)
- 20) 竹内理沙、斉藤奈央子、深水啓朗、山本佳久、小出達夫、香取典子、鈴木豊史、伴野和夫、「ネット経由で個人輸入される医療用医薬品の品質評価-アトルバスタチン Ca 錠の場合」第 19 回創薬フォーラム若手研究会、12/7 千葉(2013.12)
- 21) 小島理美、竹内理紗、山本佳久、深水啓朗、小出達夫、香取典子、鈴木豊史、伴野和夫、「加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性」第 19 回創薬フォーラム若手研究会、千葉(2013.12)
- 22) 小出達夫、深水啓朗、香取典子、奥田晴宏、鈴木豊史、伴野和夫、合田幸広、「超低波数及びアンチストークス領域を用いたラマン分光法による主薬及び医薬品添加物の確認試験に関する研究」日本薬学会第 134 年会(2014.3 熊本)
- 23) 山本佳久、小島理美、増田彩、竹内理紗、深水啓朗、小出達夫、香取典子、鈴木豊史、伴野和夫、「加熱融解したアセトアミノフェン坐剤における主薬の均一性および溶出性に関する研究」日本薬学会第 134 年会(2014.3 熊本)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 検討課題

### 施行通知改訂方針(分科会案):

- 目的を明記する
- 安定性モニターのプログラム構築を求める
- リスクマネジメントの適用を記載する
- 原則は PIC/S ガイドラインにそろえる
- 「年次照査」に含まれることをどこかに記載する。
- 施行通知では特殊な場合についての記載はしない。 → 事例集へ
- モニター条件は書かない。 → 事例集へ

### 検討項目(事例集への反映が必要)

- モニタリングロットの選択はリスクベースで行うべきである。
  - 原薬以外の処方と同じで原薬の含量違いの製剤については、開発時の安定性でワーストのものに限定して良いこととする。その他の要因についても、リスク評価にもとづいて限定して実施することを可とする。(ICH Q1D 参照)
- 保存条件については製品の特性に応じてリスクベースで行う。成り行き条件を選択した場合のリスクは製造者が負うことになる。
- 承認後の工程上の何らかの変化により、安定性が影響を受けていた場合に検出できるプログラムが必要。
- モニター結果の評価・判断・アクションに対する議論が必要である。
- 一般薬や漢方薬等で、承認された安定性データの条件や安定性試験条件等が明確でないものについてどうモニタリングするのか。

## 参考情報

### 1. 施行通知改訂案:

#### 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令、第3 逐条解説

(12)製品(医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第136号)第9条第2項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。)の安定性の問題(例えば、含量、溶出性等)を確認するため、出荷後の製品の安定性モニタリングを行い、その結果を記録し保管すること。

#### コメント:

(PIC/S 6.23)

- 保管条件は事例集に記載することで対応したい。
- 一方、現在の事例集では以下のとおり。  
現行のGMP事例集 GMP11-55(参考品保管) GMP11-56(参考品保管)において、  
「安定性モニタリング(原薬 GMP ガイドライン(平成13年11月2日医薬発第1200号)の規定を参照)のための検体保管は参考品保管とは別のものであり、上記の答は、安定性試験のための検体をICH 安定性試験ガイドラインに規定されている条件において保管することを妨げるものではない。」  
の記載がある。
- なりゆき室温とICH条件と比較してどちらが厳しい条件か?  
施行通知の中で限定するのは問題だが、リスクに応じてワーストが何か、根拠をもって対応するのでは如何か。
- ICH以外で実施した場合、結果が微妙になるときの判断に困らないのか
- ICHは申請時の条件を設定しているものではないか。
- 海外では現実的にICHガイドラインに従っているのか?
- 米国では年次レビューで安定性モニタリングが求められていないか?
- 事例集で記載できないか。課長通知の記載とすみ分けが必要。
- 文言について検討する必要があるが、ICHの条件での安定性試験条件を妨げるものではないという方向性でどうか。

#### 6/15 キックオフミーティングの議事録から:

- 全ての品目について、一様にモニタリングを求めることは疑問がある。
- 承認時の安定性が、その後の工程上の何らかの変化により影響を受けていた場合に早期に検出するのが目的である。
- 一般薬や漢方薬等で、承認された安定性データの条件や安定性試験条件等が明確でないものについてどうモニタリングするのかという議論もある。
- 施行通知では特殊な場合についての記載までは必要ない。原則として必要な項目を規定する。品目の実情に応じた対応はリスクベースで行うべきであり、事例集で記載する。

#### 指針又は事例集:

1. PIC/S ガイドライン(第6章 品質管理、安定性監視プログラム)
2. ICH Q7の11.5(原薬の安定性モニタリング)
3. ICH Q1A(評価項目、保存条件等)
4. ICH Q1D(ブラケットティング法及びマトリキシング法)

## 2. PIC/S ガイドライン中の安定性モニタリング

### 第 6 章 品質管理

#### 原則

品質管理は、サンプリング、規格及び試験、ならびに必要な関連する試験が実施され、原料又は製品の品質が満足できると判断されるまでは原料が使用のため出庫許可されず、また製品が販売又は供給のため出荷許可されないことを保証する、組織、文書化及び出荷許可手順について取り扱う。品質管理は試験室作業に限定されず、製品の品質に関わる可能性のあるすべての決定に関与しなければならない。品質管理が製造から独立していることは品質管理の満足すべき業務に必須であると考えられる。

(第 1 章も参照)。

...中略...

#### 安定性監視プログラム

6.23. 市販されているパッケージ内の製剤に関連するいかなる安定性の問題(例えば、不純物レベル又は溶出プロファイルにおける変化)も検出可能である適切な継続的プログラムに従い、市販後に医薬品の安定性はモニターされること。

6.24. 安定性監視プログラムの目的は、製品を有効期限にわたりモニターすること、及び製品が表示された保管条件下で規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できるかを決定することである。

6.25. これは主に市販包装形態での医薬品に対して適用されるが、バルク製品をこのプログラムに含めることについても考慮すること。例えばバルク製品が、包装される前及び/又は製造場所から包装場所へ移送される前に長期間保管される場合は、包装後の製品の安定性に対する影響が成り行き条件下で評価され、また検討されること。さらに、長期間にわたり保存され、使用される中間製品にも考慮を払うこと。(凍結乾燥製品や濃厚溶液等の投与前の)再溶解後の製品の安定性検討は製品開発期間中に実施され、その場合は同時にモニターする必要はない。しかし、該当する場合には、再溶解後の製品の安定性も又モニターすること。

6.26. 安定性監視プログラムは文書化されたプロトコル中に、第 4 章の全般事項に従い記載され、結果は報告書として正式なものとする。安定性監視プログラムで使用される機器(とりわけ安定性チャンバー)は第 3 章の全般事項並びに Annex 15 に従い適格性を確認し、及び保守管理すること。

6.27. 適格性安定性プログラムについてのプロトコルは使用期限の最終時点にまで及び、限定はされないが以下のパラメータを含むこと

- 力価当り、及び該当する場合には異なるバッチサイズ当りのバッチ数
- 関連する物理的、化学的、微生物学的及び生物学的な試験方法
- 合格基準
- 試験方法への参照
- 容器蓋システムの記述
- 試験間隔(タイムポイント)
- 保存条件についての記述(製品の表示に整合する、長期試験に対する標準化された



ICH 条件が用いられること)

- 医薬品に特に適用されるパラメータ

6.28. 安定性監視プログラムに対するプロトコルは、もしそれが正当化されプロトコルに文書化されているなら、販売承認申請書中で提出された当初の長期安定性検討に対するプロトコルと異なってもよい(例えば試験頻度、又は ICH 勧奨条件へ更新する場合)。

6.29. バッチ数及び試験頻度は傾向分析を可能とする十分なデータ量を提供するものであること。別途正当化されない限り、毎年製造される製品につき、該当する場合は各力価及び、各一次包装のタイプ毎に少なくとも 1 バッチが安定性プログラムに含められること(該当年に何も生産されない場合を除く)。通常、動物を用いる試験が同時的安定性モニタリングに必要であり、検証済の適切な代替の方がいい場合は、試験頻度にリスク-ベネフィットの考えをいれてよい。ブラケティング法及びマトリキシングデザインの原則は、プロトコル中で科学的な正当性がある場合には適用してよい。

6.30. ある状況下では、追加のバッチを安定性監視プログラムに含めなければならない。例えば、安定性監視は、工程又は包装に対するいかなる重大な変更又はいかなる重大な逸脱の後でも検討されること。いかなる再処理、再加工又は回収の作業も安定性プログラムに含めることについて考慮すること。

6.31. 安定性監視試験の結果は主要責任者及び、特にオーソライズドパーソン が利用できるようにしなければならない。安定性監視試験が、バルク製品又は最終製品の製造場所以外のサイトで実施される場合には、関係者間の文書化された取り決め書があること。同時的安定性検討の結果は、所轄官庁による照査のため製造場所にて利用可能であること。

6.32. 規格外、又は重大な非定常の傾向は調査しなければならない。いかなる確認された規格外の結果、又は重大な有害傾向も関連する所轄官庁に報告すること。市場に流通しているバッチに対しておこり得る影響については本 GMP ガイド第 8 章に従い、また関連する所轄官庁に相談して考慮すること。

6.33. プログラムに関するいかなる中間的結論も含め、生成された全データのまとめが文書化され保存されること。このまとめは定期的照査の対象であること。

## 11.5 原薬の安定性モニタリング

11.50 文書化された実施中の安定性試験プログラム(安定性評価及び確認を含む。)は、原薬の安定性特性をモニタリングするように設計されていること。また、その結果は、適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限を確認するために用いること。

11.51 安定性試験に使用する試験手順は、バリデーションが行われたものであり、安定性を評価できるものであること。

11.52 安定性用の検体は、販売用に用いる容器と同等な容器に保管すること。例えば、原薬をファイバードラム内の袋に入れて販売する場合には、安定性用検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用のドラムと同等又は同一の小スケールのドラムに入れること。

11.53 通常、リテスト日又は使用期限を確認するために、最初の市販用 3 ロットを安定性のモニタリングプログラムに用いること。ただし、それまでの研究データにより原薬が少なくとも 2 年間安定であることが予測されている場合には、3 ロットより少ないロット数を用いる

場合がある。

- 11.54 その後、生産した原薬について、少なくとも年 1 ロット(その年に製造がない場合を除く)を安定性モニタリングプログラムに用い、また、安定性を確認するために少なくとも年 1 回試験を行うこと。
- 11.55 有効期間が短い原薬については、試験を更に頻繁に行うこと。例えば、有効期間が 1 年以下の、バイオテクノロジー原薬、生物由来原薬及びその他の原薬については、安定性用検体を採取し、最初の 3 ヶ月間は毎月試験を行い、その後は 3 ヶ月間隔で試験を行うこと。原薬の安定性が低下しないことを確認できるデータが存在する場合には、特定の試験間隔(例えば 9 ヶ月試験)の削除を考慮する場合がある。
- 11.56 必要な場合には、保存条件は、ICH の安定性に係るガイドラインの規定によること。

### 3. Q1A(R2) 施行通知(抜粋)

#### 2. ガイドライン

##### 2.1. 原薬

###### 2.1.5. 規格

規格, 即ち測定項目, 分析方法及び判定基準は, ICH ガイドライン Q6A 及び Q6B に記載されている。原薬中の分解生成物の規格は, ICH ガイドライン Q3A で論議されている。

安定性試験は, 保存により影響を受け易い測定項目及び品質, 安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目を選定する。試験には, 原薬の物理的, 化学的, 生物学的及び微生物学的測定項目を適切に含める。測定方法としては, 安定性試験に用いる方法として適合性が検証された分析方法を採用する。測定の繰り返しの必要性及び回数は, バリデーション試験の結果に基づき決定する。

###### 2.1.6. 測定時期

長期保存試験における測定時期は, 原薬の安定性の特性を十分に把握できるように, 1年以上のリテスト期間を設定する原薬については, 通常, 1年目は3ヵ月毎, 2年目は6ヵ月毎, その後はリテスト期間を通して 1年毎とする。

###### 2.1.7. 保存条件

一般に, 原薬の安定性は, 熱安定性と必要であれば湿度に対する安定性が試験できるような適切な保存条件において評価されるべきである。保存条件及び試験期間は, 貯蔵, 流通及びそれに続く使用を十分考慮にいたしたものとする。

長期保存試験は, 申請時において, 試験の途中であっても3ロット以上の基準ロットの12ヵ月以上の期間の試験成績をもって承認申請して差し支えないが, 申請されるリテスト期間を保証する十分な期間継続する。承認申請後引き続き実施した成績は, 行政当局の求めに応じて提出する。加速試験成績又は必要に応じて中間的な保存条件で試験された成績は, 輸送中に起こりうる貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価するために利用される。

原薬の長期保存試験の保存条件, 加速試験の保存条件及び必要な場合の中間的試験の保存条件の詳細は, 下記に示す。後続の項に該当しない原薬は, 一般的な原薬として取り扱う。根拠があれば, 他の保存条件を採用することができる。

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25°C±2°C/60%RH±5%RH 又は 30°C±2°C/65%RH±5%RH	12ヵ月
中間的試験**	30°C±2°C/65%RH±5%RH	6ヵ月
加速試験	40°C±2°C/75%RH±5%RH	6ヵ月

\* 申請者は, 長期保存試験として25°C±2°C/60%RH±5%RH 又は30°C±2°C/65%RH±5%RHどちらの条件で行うかを決定する。

\*\* 30°C±2°C/65%RH±5%RH が長期保存条件の場合は, 中間的条件はない。

###### 2.1.7.1. 一般的な原薬

25℃±2℃/60%RH±5%RHで長期保存試験を行い、加速試験において、6か月の試験のいずれかの時点で、「明確な品質の変化」が認められた場合、中間的な条件で追加の試験を実施し、「明確な品質の変化」の基準に対して評価しなければならない。中間的試験は、別に何か根拠がない限りすべての試験を実施する。承認申請時には、中間的な条件で実施される12か月の試験より、6か月以上の試験成績を提出する。

以下、原薬についての「明確な品質の変化」とは、規格からの逸脱が認められた場合をいう。

#### 2.1.7.2. 冷蔵庫での保存の場合

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	5℃±3℃	12か月
加速試験	25℃±2℃/60%RH±5%RH	6か月

#### 2.1.7.3. 冷凍庫での保存の場合

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	-20℃±5℃	12か月

#### 2.1.7.4. -20℃以下での保存の場合

-20℃以下で保存される原薬は、個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する。

#### 2.1.9. 評価

安定性試験は、3ロット以上の原薬について実施し、必要な物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験等で得られる安定性の情報を適正に評価することにより、同様の条件で製造されるすべてのロットに適用できるリテスト期間を設定するものである。将来生産されるロットがリテスト期間を通じて規格に適合する確かさは、各ロットのばらつきの程度に影響される。

得られたデータから原薬がリテスト期間中ほとんど分解せず、変動もほとんどないことが示され、申請するリテスト期間が十分保証される場合は、通常、正式な統計解析を実施する必要はないが、解析を省略する正当性を記載する。

経時的に変化する定量的測定項目のデータからリテスト期間を求める場合、母平均の曲線の95%片側信頼限界が判定基準と交差する時期をもって決定する。ロット間の変動が小さいことが統計解析から明らかな場合は、全ロットのデータを一括して評価し、全体として一つのリテスト期間を求めるのが有益な方法である。この解析は、個々のロットの回帰直線の傾き及び縦軸切片に対して適切な統計解析を適用することによって行うことができる(たとえば、棄却の有意水準として0.25より大きいp値を用いる)。また、全ロットのデータを一括して評価することが不適切な場合は、個々のロットのリテスト期間のうちの最短の期間をリテスト期間とする。

直線回帰分析のためにデータを変換する必要があるかどうかは、分解曲線の形によって決まる。通常、分解曲線は算術目盛あるいは対数目盛で時間の1次、2次又は3次関数によって表わされる。個々のロットのデータ又は全ロットを一括したデータが、推定された分解直線又は曲線に適合するかどうかは統計解析により検定する。

正当化できれば、承認時に、長期保存試験の成績を外挿することにより、実測範囲以上にリテスト期間を限られた範囲で延長することができる。分解機構について明らかになっていること、加速試験の成績、数式モデルの適合性、ロットサイズ、参考資料の存在等に基づいて正当化することができる。ただし、この外挿は実測期間を超えても同一の分解曲線が継続するとの仮定に基づいている。

含量のみならず、分解生成物の量やその他の適切な測定項目についても評価する必要がある。

## 2.2. 製 剤

### 2.2.5. 規 格

規格、即ち測定項目、分析方法及び判定基準は、出荷判定時の規格と有効期間中の規格の異なった判定基準の考え方を含めて、ICHガイドラインQ6A及びQ6Bに記載されている。製剤中の分解物の規格は、ICHガイドラインQ3Bに記載されている。

安定性試験には、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目を選定する。試験には、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的測定項目、保存剤含量(例えば、坑酸化剤、抗菌剤)、並びに機能性試験(例えば、一回当りの投与量)を適切に含める。分析方法は、安定性試験に用いる方法として適合性が十分に検証された方法を採用する。測定の繰り返しの必要性及び回数は、分析法バリデーションの結果に基づき決定する。

有効期間の判定基準は、得られるすべての安定性試験の成績を考察して決定する。有効期間の規格は、安定性評価及び保存中に観察された変化に基づき、妥当な理由がある場合には、出荷判定の判定基準と異なることもある。保存剤含量試験において、出荷判定の判定基準と有効期間の判定基準の間に差がある場合は、製剤開発中に、市販予定の最終処方(保存剤濃度以外)の製剤について、化学的含有と保存効力との相関関係を検証することによって説明する。保存剤含量試験における出荷判定と有効期間の判定基準の違いの有無に係らず、一つの基準ロットの製剤を用い、有効期間の最終時点において、保存剤含量試験に加え、保存効力試験を行い、確認する。

### 2.2.6. 測定時期

長期保存試験における測定時期は、製剤の安定性の特性を十分に把握できるように、1年以上の有効期間を設定する製剤については、通常、1年目は3ヵ月毎、2年目は6ヵ月毎、その後は有効期間を通じて1年毎とする。

また、加速試験にあつては試験開始時と終了時を含めて、6ヵ月の試験につき3回以上(例えば、0, 3, 6ヵ月)行うことが望ましい。開発時の経験に基づいて、加速試験の結果に品質の明確な変化が示されることが予想される場合には、測定終了時において検体数を増やして試験を行うか、又は試験計画に4番目の測定時点を加えることにより、増強した試験を行う。

加速試験において、品質の明確な変化が示されたために中間的な条件での試験が必要になった場合には、試験開始時と終了時を含めて、12ヵ月の試験につき4回以上(例えば、0, 6, 9, 12ヵ月)行うことが望ましい。

妥当であれば、マトリキシング法やブラケットティング法等、測定時点を減らす減数試験、ある

いはある要因の組み合わせの製剤については全く試験を行わない減数試験を適用することができる。

## 2.2.7. 保存条件

一般に、製剤の安定性は、熱安定性、必要であれば、湿度に対する安定性、また溶媒の損失の可能性について試験できる保存条件において評価されるべきである。保存条件及び試験期間は、貯蔵、流通及びそれに続く使用を十分考慮にいたしたものとする。

溶解又は希釈後の製剤の安定性についても、調製方法、保存条件並びに溶解又は希釈後の使用期間についての表示のための情報を提供するために必要に応じて実施する。この試験は試験開始時と最終時点において正式な安定性試験の一部として、基準ロットの製剤について溶解又は希釈後に使用期間まで行う。申請前に有効期間までの長期保存試験成績が得られていない場合は、12ヵ月又はデータの得られる最終時点で行う。一般的に、この試験はコミットメントロットについて繰り返す必要はない。

長期保存試験は、申請時において、試験の途中であっても、3ロット以上の基準ロットの12ヵ月以上の期間の試験成績をもって承認申請して差し支えないが、申請される有効期間を保証する十分な期間継続する。承認申請後引き続き実施した成績は、行政当局の求めに応じて提出する。加速試験成績又は必要に応じて中間的な保存条件で試験された成績は、輸送中に起こりうる貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価するために利用される。

製剤の長期保存試験の保存条件、加速試験の保存条件及び必要な場合の中間的試験の保存条件の詳細は、下記に示す。後続の項に該当しない製剤は、一般的な製剤として取り扱う。根拠があれば、他の保存条件を採用することができる。

### 2.2.7.1. 一般的な製剤

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25°C±2°C/60%RH±5%RH又は 30°C±2°C/65%RH±5%RH	12ヵ月
中間的試験**	30°C±2°C/65%RH±5%RH	6ヵ月
加速試験	40°C±2°C/75%RH±5%RH	6ヵ月

\* 申請者は、長期保存試験として25°C±2°C/60%RH±5%RH又は30°C±2°C/65%RH±5%RHどちらの条件で行うかを決定する。

\*\* 30°C±2°C/65%RH±5%RHが長期保存条件の場合は、中間的条件はない。

25°C±2°C/60%RH±5%RHで長期保存試験を行い、加速試験において、6ヵ月の試験のいずれかの時点で、「明確な品質の変化」が認められた場合、中間的な条件で追加の試験を実施し、「明確な品質の変化」の基準に対して評価しなければならない。承認申請時には、中間的な条件で実施された12ヵ月の試験より、6ヵ月以上の試験成績を提出する。

一般に、製剤に関する「明確な品質の変化」とは、次に掲げる場合である。

1. 試験開始時から含量が5%以上変化した場合、生物学的又は免疫学的方法を用いる時は、力価が判定基準から逸脱した場合
2. 特定の分解生成物が判定基準を超えた場合
3. 外観、物理的項目及び機能性試験が判定基準から逸脱した場合(例えば、色、相分離、再懸濁性、ケーキング、硬度、1回当りの投与量)、しかし、加速試験条件下では、物理

的特性の変化(例えば、坐剤の軟化、クリームの融解)が予想されることもある。  
さらに、剤型により必要に応じて

4. pHが判定基準を逸脱した場合
5. 溶出試験(12投与単位)で判定基準を逸脱した場合

### 2.2.7.3. 半透過性の容器に包装された製剤

水を基剤とする製剤で半透過性の容器に容れられたものについては、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的安定性に加えて、予想される水分の損失についても評価する。この評価は下記のように、低い相対湿度条件下で行われる。最終的には、半透過性の容器に容れられた水を基剤とする製剤は、低い相対湿度条件における貯蔵に耐えることを示す必要がある。非水溶媒を基剤とした製剤については、同様の方法を開発し、報告する。

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験*	25℃±2℃/40%RH±5%RH 又は 30℃±2℃/35%RH±5%RH	12ヵ月
中間的試験**	30℃±2℃/65%RH±5%RH	6ヵ月
加速試験	40℃±2℃/25%RH以下	6ヵ月

\* 申請者は、長期保存試験として25℃±2℃/40%RH±5%RH又は30℃±2℃/35%RH±5%RHどちらの条件で行うかを決定する。

\*\* 30℃±2℃/35%RH±5%RHが長期保存条件の場合は、中間的条件はない。

### 2.2.7.4. 冷蔵庫での保存の製剤

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	5℃±3℃	12ヵ月
加速試験	25℃±2℃/60%RH±5%RH	6ヵ月

### 2.2.7.5. 冷凍庫での保存の製剤

試験の種類	保存条件	申請時点での最小試験期間
長期保存試験	-20℃±5℃	12ヵ月

冷凍庫での保存の場合の有効期間は、長期保存試験で得られる試験成績(リアルタイムのデータ)に基づいて申請する。冷凍庫での保存の場合は、加速試験がないため、貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を説明するため、上昇させた温度(例えば、5℃±3℃又は25℃±2℃)で適切な期間にわたる試験を1ロットについて実施する。

### 2.2.7.6. -20℃以下での保存の場合

-20℃以下で保存される製剤は、個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する。

## 2.2.9. 評価

製剤の安定性に関する情報は、物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果、さらには剤型に特有な項目(例えば、経口固形製剤の溶出時間)を適切に含めて、系統的に記載し、評価しなければならない。

安定性試験は、3ロット以上の製剤に基づき、同様の条件で将来にわたって製造及び包装

されるすべてのロットに適用できる有効期間及び取扱い上の注意を設定するものである。将来生産されるロットが有効期間を通じて規格に適合する確かさは、各ロットのばらつきの程度に影響される。

得られたデータから製剤が有効期間中ほとんど分解せず、変動もほとんどないことが示され、申請する有効期間が十分保証される場合は、通常、正式な統計解析を実施する必要はないが、解析を省略する正当性を記載する。

経時的に変化する定量的測定項目のデータから有効期間を求める場合、母平均の曲線の95%片側信頼限界が判定基準と交差する時期をもって決定する。ロット間の変動が小さいことが統計解析から明らか場合は、全ロットのデータを一括して評価し、全体として一つの有効期間を求めるのが有益な方法である。この解析は、個々のロットの回帰直線の傾き及び縦軸切片に対して適切な統計解析を適用することによって行うことができる(たとえば、棄却の有意水準として0.25より大きいp値を用いる)。また、全ロットのデータを一括して評価することが不適切な場合は、個々のロットの有効期間のうちの最短の期間を有効期間とする。

直線回帰分析のためにデータを変換する必要があるかどうかは、分解曲線の形によって決まる。通常、分解曲線は算術目盛あるいは対数目盛で時間の1次、2次又は3次関数によって表わされる。個々のロットのデータ又は全ロットを一括したデータが、推定された分解直線又は曲線に適合するかどうかは統計解析により検定する。

正当化できれば、承認時に、長期保存試験の成績を外挿することにより、実測範囲以上に有効期間を限られた範囲で延長することができる。分解機構について明らかになっていること、加速試験の成績、数式モデルの適合性、ロットサイズ、参考資料の存在等に基づいて正当化することができる。ただし、この外挿は実測期間を超えても同一の分解曲線が継続するとの仮定に基づいている。

含量のみならず、分解生成物の量やその他の適切な測定項目についても評価する必要がある。必要に応じて、物質収支の妥当性や異なる分解挙動についても注意を払うべきである。

### ブラケットティング法(Bracketing)

全数試験において設定する全測定時点において、含量や容器サイズ等の試験要因の両極端のものを検体とする安定性試験の手法である。この手法は、中間的な水準にある検体の安定性は、両極端の検体の安定性により示されるとの仮定に基づいている。一連の異なる含量の製剤が試験される場合、製剤の成分が同一であるか類似しているならば、ブラケットティング法が適用できる(例:同様の組成の原料顆粒を使用して製造した含量違いの錠剤、異なるサイズのカプセルに異なる量の同一組成の成形粉末を充填して製造したカプセル剤)。

ブラケットティング法は同じ包装仕様で異なるサイズの容器もしくは容れ目違いにおいても適用できる。

### マトリキシング法(Matrixing)

ある特定の時点で全ての要因の組み合わせの全検体のうち選択された部分集合を測定する安定性試験の手法である。連続する2つの測定時点では、全ての要因の組み合わせのうちの異なる部分集合を測定する。この手法は、ある時点における全検体の安定性は各部分集合の安定性により代表されているという仮定に基づいている。従って、同じ品目の試料間で見られる差が何に起因する差であるかを明らかにする必要がある。例えば、ロットの違い、含量の



違い, 同じ容器/栓システムのサイズの違い, 又, 場合によっては異なる容器/栓システムの違いに起因するのかを明らかにする必要がある。

#### 関連するICHガイドライン

- Q1B:「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第422号薬務局審査課長通知)
- Q1C:「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第425号薬務局審査課長通知)
- Q1D:「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング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号医薬局審査管理課長通知)
- Q3A:「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて」(平成7年9月25日薬審第877号薬務局審査課長通知)
- Q3B:「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成9年6月23日薬審第39号薬務局審査課長通知)
- Q5C:「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」(平成10年1月6日医薬審第6号医薬安全局審査管理課長通知)
- Q6A:「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日医薬審発第568号医薬局審査管理課長通知)
- Q6B:「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日医薬審発第571号医薬局審査管理課長通知)

安定性モニタリング GMP 施行通知  
(薬食監麻発 0830 第 1 号 平成 25 年 8 月 30 日)

抜粋

第 3 章 第 3 第 11 条 (品質管理) 関係 (8) イとして規定

(8) 第 1 項第 6 号の「その他品質管理のために必要な業務」とは以下のとおり。

イ 安定性モニタリング

- (ア) 製造業者等は、製造した最終製品あるいは原薬が定められた保管条件下で、有効期間、リテスト期間又は使用の期限にわたり、保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを、適切な継続的プログラムに従った安定性モニタリングによって監視し、その結果を記録し保管 する必要があること。
- (イ) 製造業者等は、安定性モニタリングの対象とする製品、ロットを自ら選択し、その必要量を採取しておくこと。

\* 目的、実施条件、実施頻度、実施項目、グルーピング等は事例集で解説する。

## 安定性モニタリングにおける保存条件に関する考察

## (1) ICH ガイドラインの保存温度(=25°C)の根拠

実際に市場に流通する医薬品は季節や保存する地域によって変動する温度条件に保存されます。季節により変動する温度条件に保存したときの安定性と一定温度に保存したときの安定性を関連付けるパラメーターとして平均キネティック温度があります。平均キネティック温度とは変動する温度条件に保存された医薬品が分解するのと同じだけ分解する一定の保存温度と定義されます。1991年から2010年までの気温のデータ(気象庁において測定)をもとに算出した日本の主な都市における平均キネティック温度を表に示します。日本の中で最も暑い地域のひとつと考えられる沖縄県那覇市の平均キネティック温度は25°Cと算出されています。沖縄県まで医薬品を流通させるためには、那覇市において成り行き温度で安定性試験を行うか、25°Cの一定温度で安定性試験を行い、安定であることを示す必要があると考えられます。

	日本の主な都市の平均キネティック温度		
	平均キネティック温度(°C)		
	活性化エネルギー (kcal/mol)		
	10	20	30
札幌	11.7	14.1	15.9
仙台	14.6	16.5	18.1
東京	18.2	20.0	21.4
大阪	19.0	20.9	22.5
鹿児島	20.3	21.8	23.0
那覇	23.8	24.4	25.0

1991年から2010年の1時間ごとの気温をもとに計算

(2) 平均キネティック温度( $T_{MK}$ )の計算法

医薬品の保存温度が実測されていれば、アレニウス式(1式)を用いて平均キネティック温度( $T_{MK}$ )を計算することができます。

アレニウス式：反応速度の温度依存性を表す経験式

$$k_i = A \exp(-E_a / RT_i) \quad (1)$$

$k_i$ ：絶対温度  $T_i$  の条件において保存したときの分解速度定数

$A$ ：分解速度定数の高温極限值

$E_a$ ：活性化エネルギー

変動する温度条件に保存したときの平均の分解速度( $k_{MK}$ )は2式で表されるから、

$$k_{MK} = A \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp(-E_a / RT_i) = A \exp(-E_a / RT_{MK}) \quad (2)$$

$T_{MK}$ は3式になります。ここで注意すべき点は平均キネティック温度は反応の活性化エネルギー( $E_a$ )に依存することです。いま問題としている医薬品の分解反応の活性化エネルギーが既知であればその値を用いて計算できますが、活性化エネルギーが未知の場合はリスクを軽減できるような活性化エネルギーの値を用いて計算する必要があります。

$$T_{MK} = \frac{-E_a/R}{\ln\left\{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \exp(-E_a/RT_i)\right\}} \quad (3)$$

(2) 成り行き温度保存により得られた安定性データをもとに、25°C一定温度における安定性の評価

成り行き温度に保存したときの安定性データがないので、シミュレーションにより、安定性データを作成し、25°C一定温度における安定性の予測について説明いたします。保存温度データは気象庁発表の東京都の2008年から2010年の日別の平均気温(図1)を用いました。モデル製剤は1錠当たり10mgの有効成分を含有し(規格値95.0%~105.0%)、分解は0次反応速度式に従い(4式)、25°Cにおける分解速度は0.0006mg/dayと仮定しました。

$$\text{含量} = 10 - kt \quad (4)$$

このような仮定の下で算出された1、2、2.5、3年間保存した時の錠剤の含量は、それぞれ、9.88、9.77、9.73、9.63mg/錠となりました。これらの値を成り行き温度で得られた含量の実測値とし、25°C保存における含量を推定する方法を以下に記します。

東京都 2008年から2010年の日別平均気温

