

## 1 医薬品の安定性試験の実施方法

### 2 1. 序論

3 医薬品が製造されてから患者に投与されるまでの間、その品  
4 質が保持されていることが不可欠であり、品質が保持されてい  
5 ることを保証するために安定性試験を行う。安定性試験を実施  
6 することで、温度、湿度、光等の様々な環境要因の影響の下で  
7 の医薬品の品質の経時的変化を評価し、その結果に基づき、原  
8 薬のリテスト期間、製剤の有効期間及び医薬品の保存条件の設  
9 定に必要な情報を得る。

10 原薬のリテスト期間とは、原薬が定められた条件の下で保存  
11 された場合に、その品質が規格内に保持されていると想定され  
12 る期間であり、当該原薬が製剤の製造に使用できる期間をいう。  
13 この期間を超えて保存された原薬のロットを製剤の製造に使用  
14 する場合は、規格への適合性を確認し、速やかに使用する。原  
15 薬のロットは複数回再確認することができる。ただし、不安定  
16 であることが知られている抗生物質等の原薬については、リテ  
17 スト期間より有効期間を設定するほうが適切である。また、製  
18 剤の有効期間とは、製剤が定められた条件下で保存されたとき  
19 に、規格を満たしていることが想定される期間をいう。

20 本参考情報は、主として化学薬品の原薬及び製剤の安定性試  
21 験を行う際に設定可能な標準の実施方法を示すものであるが、  
22 化学薬品以外の医薬品の安定性試験においても参考にするこ  
23 ができる。なお、試験対象となる物質の特性や、特殊な科学的  
24 理由のために実際に直面しうる状況に対しては、柔軟に対応す  
25 る必要があり、科学的に妥当な理由がある場合には、本参考情  
26 報以外の適切な方法を用いて評価することもできる。

### 27 2. 試験条件

28 医薬品の安定性試験として苛酷試験、長期保存試験、加速試  
29 験及び必要があれば中間的試験を行う。

#### 30 2.1 苛酷試験

31 原薬の苛酷試験は、生成の可能性がある分解生成物を同定し、  
32 分解経路や医薬品本来の安定性を明らかにするために行う。ま  
33 た、安定性試験に用いる分析方法の開発及びその妥当性を評価  
34 するのも役立つ。苛酷試験は、加速試験の保存温度条件より  
35 も10℃ずつ高くなっていく温度条件(例えば、50℃、  
36 60℃、...)、又は、適切な湿度条件(例えば、75%RH以上)  
37 で実施する。同時に、酸化及び光分解による影響についても検  
38 討する。溶液又は懸濁液中では、広い範囲のpH領域における  
39 加水分解に対する反応性を検討する。

40 製剤の苛酷試験は、苛酷条件の影響を評価するために行う。  
41 光安定性試験や特定の製剤(例えば、定量吸入式製剤、クリー  
42 ム剤、乳剤、冷蔵保存の液剤など)については、特殊試験を行  
43 う。

#### 44 2.2 長期保存試験、加速試験及び中間的試験

45 長期保存試験は、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間を  
46 設定するために、定められた保存条件下で行う試験である。

47 加速試験は原薬及び製剤の化学的変化又は物理的変化を促進  
48 する保存条件を用いて行う試験である。加速試験の成績は、長  
49 期保存試験成績と共に、定められた保存方法で長期間保存した  
50 場合の化学的影響を評価するのに利用できる。同時に輸送中に  
51 起こり得る保存方法からの短期的な逸脱の影響の評価にも利用  
52 できる。

53 中間的試験は、25℃において長期間保存する原薬や製剤に  
54 ついて、化学的分解や物理的変化を緩やかに加速するように計  
55 画された試験であり、30℃/65%RHの条件下で行う。中間的  
56 試験は、加速試験において「明確な品質の変化」が認められた  
57 場合に追加で実施される。

58 長期保存試験及び加速試験並びに必要に応じて中間的試験は、  
59 3ロット以上の基準ロットについて実施する。原薬の基準ロッ  
60 トは最終的な製造方法及び製造工程を反映して製造されたロッ  
61 トで、その品質は実生産で製造されるものの品質を反映する必  
62 要があり、生産スケールロット又はパイロットスケールロット  
63 以上でなくてはならない。市販するものと同一の包装又はそれ  
64 に準じて包装したものに対して試験する。製剤の基準ロットは、  
65 市販予定製剤と同一処方、同一の包装(必要ならば二次包装及  
66 び容器ラベルを含める)とする。製造工程は実生産で適用され  
67 る方法を反映するものとし、市販予定製剤と同等な品質で、か  
68 つ同じ品質規格を満たすものとなるようにする。3ロットのう  
69 ちの2ロットはパイロットスケール以上とし、他の1ロットは、  
70 正当化できれば小規模でも差し支えない。もちろん、基準ロッ  
71 トは、生産スケールロットでもよい。可能ならば、製剤の各ロ  
72 ットは、異なる原薬ロットを使用して製造する。ここで、パイ  
73 ロットスケールロットとは実生産に適用される製造方法、製造  
74 工程を十分に反映して製造されたものであり、経口製剤におい  
75 ては、通常、少なくとも実生産スケールの10分の1又は10万錠  
76 (カプセル)のいずれか大きい方をパイロットスケールとする。  
77 以下に試験に用いられる保存条件を記す。

表1 異なる保存条件及び包装の医薬品の安定性試験における  
保存条件

保存条件及び包装	長期保存試験	加速試験	中間的試験
一般的な原薬及び製剤	25±2℃/60±5% RH 又は 30±2℃/65±5% RH <sup>1)</sup>	40±2℃/75±5% RH	30±2℃/65±5% RH <sup>2)</sup>
冷蔵庫で保存する原薬及び製剤 <sup>3)</sup>	5±3℃	25±2℃/60±5% RH	-
冷凍庫で保存する原薬及び製剤 <sup>4)</sup>	-20±5℃	-	-
-20℃以下で保存される原薬及び製剤	個別に妥当な保存条件の下で試験を実施する		
水分及び溶媒が透過しない不透過性の容器に入れられた製剤	相対湿度を調整する必要はない		
半透過性の容器に包装された製剤 <sup>5)</sup>	25±2℃/40±5%RH 又は 30±2℃/35±5% RH <sup>6)</sup>	40±2℃/25%RH 以下	30±2℃/65±5% RH <sup>7)</sup>

78 <sup>1)</sup> 試験者は、長期保存試験として25±2℃/60±5%RH又は30±2℃/65±5%RH  
79 のどちらの条件で行うかを決定する。

80 <sup>2)</sup> 加速試験において「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  
81 の試験を実施する。ただし、30±2℃/65±5%RHが長期保存条件の場合は、中間  
82 的条件はない。ここで、原薬についての「明確な品質の変化」とは、規格からの逸  
83 脱が認められた場合をいう。製剤についての「明確な品質の変化」とは、次に掲げ  
84 る場合である。

- 85 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  
86 いる時は、力価が判定基準から逸脱した場合
- 87 2. 特定の分解生成物が判定基準を超えた場合
- 88 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、  
89 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  
90 件下では、物理的的特性の変化(例えば、坐剤の軟化、クリームの融解)が予想され  
91 ることもある。

さらに、剤形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  
 ③ 半透過性容器に包装された製剤の場合、水分損失の程度を評価できる適切な情報を提出する。冷蔵庫で保存する原薬及び製剤の加速試験において、測定開始後3箇月以内に「明確な品質の変化」が認められた場合、あえて6箇月まで試験を継続する必要はない。  
 ④ 輸送中や保管中における保存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、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 又は $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ )で適切な期間にわたる試験を実施する。  
 ⑤ 半透過性容器に包装された、水を基剤又は溶剤とした製剤の場合、水分損失の程度を評価できるように低湿度の条件で試験を行う。非水性溶剤を基剤又は溶剤とした製剤については、水を基剤又は溶剤とした製剤と同様の方法を開発し、試験を実施する。  
 ⑥ 試験者は、長期保存試験として $25\pm 2^{\circ}\text{C}/40\pm 5\% \text{RH}$ 又は $30\pm 2^{\circ}\text{C}/35\pm 5\% \text{RH}$ のどちらの条件で行うかを決定する。  
 ⑦ 加速試験において、6箇月の試験で水分損失以外に、「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する。水分の損失のみに「明確な品質の変化」が認められる場合は、中間的な条件における試験は必要とされないが、製剤を $25^{\circ}\text{C}/40\%$ の参照相対湿度条件下で保存した場合に、有効期間を通じて水分の損失に係る「明確な品質の変化」を認めないことを示さなければならない。ただし、 $30\pm 2^{\circ}\text{C}/35\pm 5\% \text{RH}$ が長期保存条件の場合は、中間的な条件はない。ここで、半透過性の容器に容れられた製剤についての水分の損失に係る「明確な品質の変化」とは、 $40^{\circ}\text{C}/25\% \text{RH}$ 以下、3箇月間に相当する保存の後に、5%の水分の損失が認められた場合である。しかし、小容量(1 mL以下)又は、単回投与製剤については、根拠があれば、 $40^{\circ}\text{C}/25\% \text{RH}$ 以下、3箇月間に相当する保存の後に、5%以上の水分損失があっても許容されることがある。

### 3. 測定項目及び測定時期

安定性試験の測定項目として、保存により影響を受けやす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。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。測定の繰り返し及び回数、バリデーション試験の結果に基づき決定する。

長期保存試験における測定時期は、原薬及び製剤の安定性の特性を十分に把握できるように、1年以上のリテスト期間を設定する原薬及び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箇月ごと、2年目は6箇月ごと、その後はリテスト期間及び有効期間を通して1年ごととする。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箇月の試験につき3回以上(例えば、0, 3, 6箇月)行うことが望ましい。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箇月の試験につき4回以上(例えば、0, 6, 9, 12箇月)行うことが望ましい。

複数の試験要因(例えば、含量、容器サイズないし容れ目等)の組み合わせを持つ製剤について安定性試験を行うとき、妥当であれば、測定時点の一部について測定を省略する、又は要因の組み合わせの一部について測定を省略する減数試験(マトリキシング法やブラケットティング法)を適用できる。ブラケットティング法は中間的な水準にある検体の安定性は試験された両極端の安定性により示されるとの仮定に基づいている。全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について、両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法である。ブラケットティング法は、製剤の処方が同一か、若しくは極めて類似している含量違いの場合に適用することができる。例えば、(1)異なるサイズのカプセルに同一の混合末を充填して製造した含量違いのカプセル剤、(2)同一の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤、(3)着色剤や香料といったようなマイナーな添加剤の処方のみが異なる含量違いの経口液剤などである。また、ブラケットティング法は、他の条件が一定で

容器サイズ若しくは容れ目だけが異なる同じ包装に適用することができる。ブラケットティング法は、試験するために選択された含量、容器サイズないし容れ目が、安定性の面からみた実質的な両極端であることが示されなければ適用することはできない。表2にブラケットティング法の試験計画例を示す。試験計画例は説明のために示したものであり、全てのケースにおいてこの手法が唯一の試験計画、又は最も適切な試験計画と考えるべきではない。

マトリキシング法は、ある測定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。ある特定の測定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し、連続する二つの測定時点では、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安定性試験の手法である。マトリキシング法は、同一又は極めて類似した製剤処方間での含量違いの評価に適用することができる。例えば、(1)異なるサイズのカプセルに同一の混合末を充填して製造した含量違いのカプセル剤、(2)同一の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤、(3)着色剤や香料といったようなマイナーな添加剤の処方のみが異なる含量違いの経口液剤などである。適用できる他の例として、同一の製法と設備で製造されたロット間、同一の包装のサイズないし容れ目違いなどがある。表3にマトリキシング法の試験計画例を示す。試験計画例は説明のために示したものであり、全てのケースにおいてこの手法が唯一の試験計画、又は最も適切な試験計画と考えるべきではない。

表2 ブラケットティング法の試験計画例

含 量	50 mg			75 mg			100 mg		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ロット									
容器サイズ									
15 mLビン	T	T	T				T	T	T
100 mLビン									
500 mLビン	T	T	T				T	T	T

T: 測定サンプル

表3 含量の異なる2種の製剤に適用する試験計画の例  
「測定時点を1/2省略したマトリキシング法」

測定時点(月)		0	3	6	9	12	18	24	36
含量	S1	ロット1	T	T		T	T		T
		ロット2	T	T		T	T	T	
		ロット3	T		T		T	T	
	S2	ロット1	T		T		T		T
		ロット2	T	T		T	T	T	
		ロット3	T		T		T		T

T: 測定サンプル

### 4. 光安定性試験

光安定性試験は原薬又は製剤が本来有する光に対する特性を評価するために行う苛酷試験である。

#### 4.1 光源

光安定性試験に用いる光源は、次に示す二つのオプションの光源のいずれかを用いることができる。

(i) オプション1  $D_{65}$ 又は $ID_{65}$ の放射基準に類似の出力を示すように設計された光源。例えば、可視光と紫外放射の両方の出力を示す昼光色蛍光ランプ、キセノンランプ、ハロゲンランプ等がある。

(ii) オプション2 このオプションを採用する場合には、次の白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射を同一の試料

192 を用いて行わなければならない。

193 ①ISO10977 (1993)に類似の出力を示す白色蛍光ランプ

194 ②320 ~ 400 nmにスペクトル分布をもち、350 ~ 370 nm

195 に放射エネルギーの極大を示す近紫外蛍光ランプ。320 ~

196 360 nm及び360 ~ 400 nmの波長域のそれぞれに有意な

197 量の放射エネルギーを示すものであること。

#### 198 4.2 曝光量及び曝光条件

199 原薬の光安定性試験は、強制分解試験と光安定性を確認する  
200 ための試験(以下「確認試験」という。)の二つからなる。強制  
201 分解試験は、分析法を開発したり、分解経路を解明するために  
202 その物質の全般的な光感受性を評価するために行う。分析法の  
203 バリデーシヨンのためには、原薬自体のほか、単純な溶液又は  
204 懸濁液を用いて強制分解試験を行う。強制分解試験では、原薬  
205 の光感受性や使用する光源の強度に応じた曝光条件を用いるこ  
206 とができる。分析法の開発やバリデーシヨンの目的であるなら、  
207 分解がかなり認められたときには曝光を打ち切って、試験を終  
208 了してもよい。光に対して安定な物質については、適切な量の  
209 曝光を行ったらその時点で試験を終了してもよい。これらの実  
210 験計画は、試験者の判断に任せられるが、曝光量の妥当性が明  
211 示される必要がある。原薬の確認試験は、取扱い、包装及び表  
212 示に必要な情報を得るために行われる。確認試験における曝光  
213 量は、原薬と製剤の結果を直接比較できるように、総照度とし  
214 て120万lx・h以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・  
215 h/m<sup>2</sup>以上でなければならない。曝光にあたり、試料の昇華、  
216 蒸発、融解等の物理的状態の変化による影響が最小になるよう  
217 に試料を冷却したり、密封した容器に入れる。用いる容器は試  
218 験試料の曝光をできるだけ妨げないものとし、試料との間の相  
219 互作用等に試験の妨げの原因となるものを避ける。原薬につい  
220 て試験を行う場合は適切なガラス又はプラスチック製の皿状容  
221 器に入れ、必要な場合には適切な透明なカバーで覆う。粉末の  
222 原薬の場合は一般的には3 mm以下の厚さになるように容器中  
223 に広げる。液状の原薬は、化学的に不活性で透明な容器に入れ  
224 て曝光する。一次包装から取り出した製剤について試験する場  
225 合には、原薬について述べた条件と同様の方法で試料を配列す  
226 る。試料は、光源に曝される面積が最大になるように配置する。  
227 例えば、錠剤、カプセル剤等は単一の層になるように広げて配  
228 置する。直接に曝光するのが実際的でない場合には(例えば、  
229 製剤が酸化されるために)、適切に保護できる不活性で透明な  
230 容器(例えば、石英)に試料を入れる。一次包装に入れた製剤又  
231 は最終包装の製剤についての試験が必要な場合には、曝光が最  
232 も均一になるように、試料を水平に又は光路に対して直角にな  
233 るように配置する。容積の大きい包装の製剤(例えば、調剤用  
234 の包装)を試験するときには、試験条件を調節することが必要  
235 な場合もある。

#### 236 5. 安定性データ評価

237 安定性データ評価は、長期保存試験及び加速試験並びに必要  
238 に応じて中間的試験のデータ及び必要ならば参考資料(開発時  
239 の原薬や製剤を用いた安定性試験成績等)を評価して、原薬又  
240 は製剤の品質及び性能に影響を与えやすい重要な品質項目を決  
241 める。各項目は別々に評価し、それぞれの評価結果に基づいて  
242 リテスト期間又は有効期間を提示するために全体的な評価を行  
243 う。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  
244 間又は有効期間を求める場合、母平均の曲線の95%信頼限界  
245 が判定基準と交叉する時期をもって決定することができる。リ

246 テスト期間又は有効期間は、個々の項目に対して予測した期間

247 を超えて提示してはならない。