

医薬品規制調和国際会議

ICH 調和ガイドライン

原薬及び製剤の安定性試験

Q1

ドラフト版

承認日 2025 年 4 月 11 日

パブリックコメント用

変更履歴

コード	履歴	日付
Q1	ICH 総会メンバーにより Step2 承認されパブリックコメント募集用に公開。	2025 年 4 月 11 日

法的注意事項:

本文書は著作権により保護されており、ICH のロゴを除き、本文書に対する ICH の著作権を必ず明示した上で、使用、複製、転載、翻案、改変、翻訳、又は配布を行うことが認められる。本文書を翻案、改変、又は翻訳する場合は、原文書に変更を加えたこと又は原文書に基づくものであることをはっきりと明記、区別、又はその他の形で示す必要がある。原文書を翻案、改変、又は翻訳したものについて、ICH が公認若しくは保証しているという印象を与えることは避けなければならない。

本文書は「現状のまま」提供され、一切の保証はなされない。ICH 又は原文書の執筆者らは、いかなる場合も、本文書の使用に起因するあらゆる請求、損害、又はその他の義務に対して責任を負わないものとする。

前述の許可は、第三者によって提供された内容には適用されない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書については、当該著作権者から複製の許可を取得しなければならない。

ICH 調和ガイドライン

原薬及び製剤の安定性試験

Q1

- 1 緒言
 - 1.1 本ガイドラインの目的
 - 1.2 本ガイドラインの適用範囲
 - 1.3 本ガイドラインにおける一般原則
- 2 開発時における負荷及び強制分解条件下での安定性試験
 - 2.1 負荷条件における開発時試験
 - 2.2 強制分解条件における開発時試験
 - 2.3 結果の解析及び解釈
- 3 正式な安定性試験のデザイン
 - 3.1 一般原則
 - 3.2 リテスト期間及び有効期間を支持する標準的データ
 - 3.3 安定性評価のための重要品質特性
 - 3.3.1 リテスト期間及び有効期間設定に関する推奨事項
 - 3.3.2 ライフサイクルにおける安定性評価に関する推奨事項
 - 3.4 規格 13
 - 3.4.1 試験方法及び分析方法
 - 3.4.2 判定基準
 - 3.4.3 薬局方における重要品質特性及び分析方法
 - 3.5 ワクチンに関する留意事項
 - 3.6 機械器具とのコンビネーション製品に関する留意事項
 - 3.7 リスクマネジメント
- 4 ロットの選択 14
 - 4.1 安定性評価の基準ロット選択における留意事項
 - 4.2 初回申請での複数の製造施設に関する留意事項
 - 4.3 ワクチンに関する留意事項
 - 4.4 連続生産工程に関する留意事項
- 5 容器施栓系
- 6 測定時期
- 7 保存条件
 - 7.1 一般的留意事項
 - 7.2 室温保存の製品
 - 7.2.1 不透過性の容器に包装された製品
 - 7.2.2 半透過性の容器に包装された製品
 - 7.3 冷蔵保存における留意事項
 - 7.4 冷凍保存における留意事項
- 8 光安定性
 - 8.1 光安定性試験の目的
 - 8.2 強制光分解試験
 - 8.3 光安定性確認試験
 - 8.4 光源と曝露照射

- 9 中間体の工程内処理及び保持時間に関する安定性評価
 - 9.1 一般的留意事項
 - 9.2 化学薬品における留意事項
 - 9.3 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)における留意事項
 - 9.4 保持時間に関するリスク評価の例
- 10 短期保存条件
- 11 使用時安定性
 - 11.1 使用時安定性試験の目的
 - 11.2 使用時安定性試験のデザイン
 - 11.2.1 ロットの選択
 - 11.2.2 分析方法の選択と判定基準
 - 11.3 使用における期間及び保存条件に関する表示
- 12 標準物質、新添加剤、アジュバント
 - 12.1 標準物質
 - 12.1.1 化学合成の標準物質に関する留意事項
 - 12.1.2 生物学的な標準物質に関する留意事項
 - 12.2 新添加剤
 - 12.3 ワクチンのアジュバント
- 13 データ評価
 - 13.1 一般的留意事項
 - 13.1.1 リテスト期間
 - 13.1.2 化学薬品製剤における有効期間の開始
 - 13.1.3 生物薬品における有効期間の開始
 - 13.2 長期保存条件における安定性プロファイルの統計学的評価に基づくリテスト期間及び有効期間の設定
 - 13.2.1 個別ロットの直線回帰分析
 - 13.2.2 ロットの一括評価
 - 13.2.3 データのスケール変換
 - 13.2.4 外挿及び安定性モデリング
 - 13.2.5 化学薬品における外挿
 - 13.2.6 加速条件下において品質の明確な変化を認めない場合
 - 13.2.7 加速条件下において品質の明確な変化を認める場合
 - 13.2.8 冷凍保存される化学薬品における外挿
 - 13.2.9 生物薬品における外挿
 - 13.3 複数要因の全数試験におけるデータ評価
 - 13.3.1 個別の組み合わせによるロットの一括評価のための検定
 - 13.3.2 全ての要因の組み合わせによる評価のための検定
 - 13.4 データの記載
- 14 表示
 - 14.1 表示された要求事項からの逸脱
- 15 コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項
 - 15.1 コミットメントに基づく安定性試験
 - 15.2 継続安定性モニタリング試験
 - 15.3 製品ライフサイクルにおける安定性試験
 - 15.4 新投与経路医薬品、新剤形医薬品、剤形追加等を支持する安定性試験
- 16 用語集
- 17 参考文献
- 18 付属書

付属書 1 減数試験のデザイン

付属書 2 安定性モデリング

付属書 3 先進治療医薬品(ATMP)の安定性評価

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1 緒言

1.1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、原薬及び製剤に期待される安定性試験成績の概略を示すものである。本ガイドラインは、承認申請及び承認後のライフサイクルにおける変更を含め、製造販売される医薬品に適用され、必要に応じマスターファイルにも適用される。以下、本ガイドラインではこれらを「規制当局への提出」と総称する。本 ICH Q1 は、これまでの ICH Q1A-F 及び Q5C ガイドラインに対する統合的な改訂であり、安定性に関連する原則について追加の指針を提供するものである。

1.2 本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、以下を含む化学薬品及び生物薬品の原薬及び製剤に適用される：

- オリゴヌクレオチド、多糖類、及びポリペプチドを含む化学合成原薬(本ガイドラインでは「化学合成物質」又は「化成品」という)、半合成原薬、及び発酵由来原薬
- 組換え DNA 技術を用いて製造される、又はヒト、動物若しくは植物組織、体液(血漿由来製品など)を含む他の天然起源または培養細胞から単離される治療用タンパク質/ポリペプチド、多糖類、及びプロテオグリカン。
- タンパク質/ポリペプチドと他の成分とのコンジュゲート(抗体薬物結合体など)
- ワクチン、アレルゲン、及びアジュバント。
- ex vivo で遺伝子組換えされる可能性のあるものを含む、自家及び同種の細胞をベースとする物質(h 付属書 3 - 先進治療医薬品(ATMP)の安定性評価参照)。
- 導入された遺伝物質の発現(転写又は翻訳)により効果を生ずる遺伝子治療製品、及び細胞の改変に使用されるゲノム編集用製品(付属書 3-先進治療医薬品(ATMP)の安定性評価参照)。
- 医薬品たる医療機器とのコンビネーション製品の医薬品部分(一体化又は同梱されるもの)
- 医薬品と同梱される溶媒/溶解液
- 医薬品として規制される健康製品

本ガイドラインは、規制当局への全ての申請に適用可能であり、各極の規制に従い、処方箋医薬品、非処方箋医薬品(例：一般用医薬品)、新医薬品(例：新有効成分含有医薬品)、新剤形医薬品、後発医薬品、及びバイオ後続品に適用することができる。

本ガイドラインで概説される原則は、ICH Q12 で考察されているものを含め、裏付けや検証のための安定性試験を必要とする承認後の変更にも適用可能である。

本ガイドラインは、臨床開発段階の原薬及び製剤に直接適用されるものではないが、開発段階における製品及び製造工程の理解度の増加に応じた適用が可能である。安定性評価のための基準要件に適合する開発段階ロットのデータは、規制当局への提出及び製品のライフサイクルマネジメントの目的で使用可能な場合がある。第 15 章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」を参照すること。

本ガイドラインは、医薬品たるコンビネーション製品の医療機器の部分、放射性医薬品、及び全血製剤には適用されない。

1.3 本ガイドラインにおける一般原則

安定性試験の目的は、原薬及び製剤の品質が温度、湿度、光、攪拌といった様々な環境因子及び物理的因子の影響を受けて経時的にどのように変動するかを評価することである。安定性試験は、提案される保存条件での、提案される容器施栓系における、原薬のリテスト期間又は有効期間、もしくは製剤の有効期間を設定し、確認するためのものである。有効期間は地域によっては使用期限とも呼ばれる。本ガイドラインは、適用対象とする全ての分子種の安定性評価のための包括的な指針を提供するとともに、科学及びリスクに基づく原則をどのように適用すべきかに関する勧告を提供する。安定性評価のための一般原則及び戦略を記述し、安定性関連項目の評価に用いる標準的手法を提供する。さらに、ICH Q8-Q11 及び Q14 に記載される Quality by Design (QbD)の原則を適用し、重要品質特性(critical quality attribute、以下、CQA)の理解を深め、製造プロセスがこれらの特性に与える影響を明らかにすることにより、全体的な安定性戦略の計画を可能とする。

安定性試験の包括的な実施においては、本ガイドラインの全体を考慮する必要がある。

本ガイドラインは、原薬及び製剤に対する安定性データの標準的パッケージを例示し、評価対象とするデータの特性や遭遇する可能性のある様々な状況を考慮した、科学的に妥当性がある代替手法についての指針も提供する。付属書2「安定性モデリング」で議論されているように、申請者は原薬及び製剤について、品質リスクマネジメントの原則、第2章「開発

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

46 時における苛酷及び強制分解条件下での安定性試験」で議論されているような開発時データ、既に得られている知識、
47 付属書2「安定性モデリング」で議論されているようなモデリングを活用することで、ICH Q8-Q11及びICH Q12の第IX章に
48 記載されているような科学及びリスクに基づく代替戦略を提案することも可能である。例として、いくつかの章では科学
49 及びリスクに基づく戦略がどのように適用されるかを例示している。

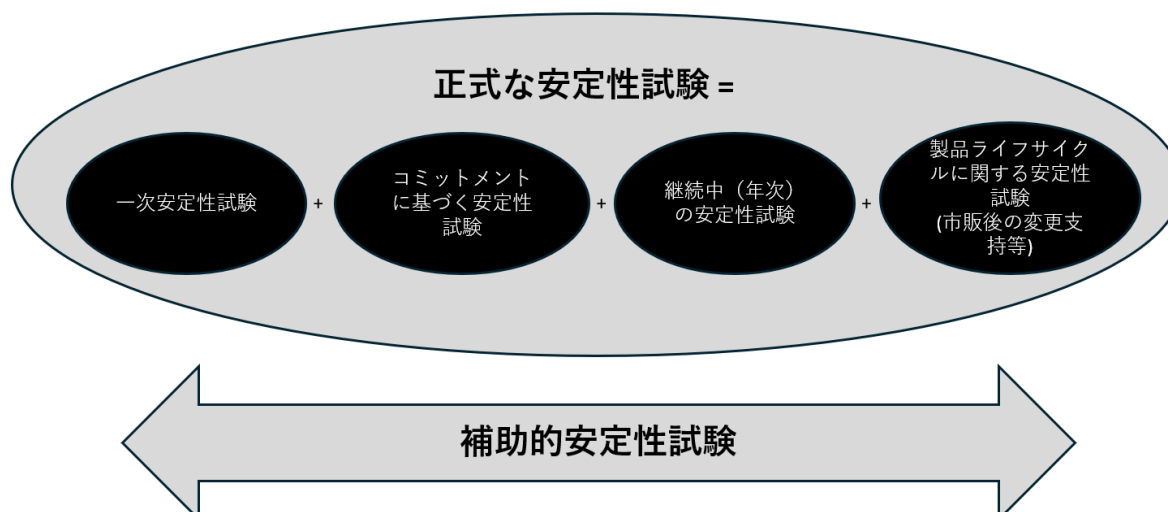
50 特に規定されない限り、本ガイドラインに記載されている勧告は、原薬及び製剤の両方に適用される。

51 さらに:

- 52 各章には必要に応じ、特定の製剤(化学薬品、生物薬品、ワクチン、又は薬物と機械器具とのコンビネーション
53 製品)に関するガイダンスが含まれる。
- 54 半合成品、発酵品、及びコンジュゲートについては、化学薬品及び生物薬品の推奨事項が適宜適用される。
- 55 本ガイドラインで「製品」と記載している場合は、「原薬及び製剤」と解釈する。
- 56 原薬及び製剤の安定性試験及び期待されるデータに関するの一般原則に関する勧告は、規制当局への申請
57 及びライフサイクル管理において、全ての気候区域に適用される。世界各地の平均キネティック温度は、世界を
58 4つの気候区域I~IVに分割した気候データから得ることができる(13、14)。これら4つの気候区域は、W. Grimm
59 (15)が最初に記述し、W. Grimm (16)が更新し、WHO Technical Reports(13、14)が採用した特徴的な年間気候条
60 件により区別される。本ガイドラインは、これら4つの気候区域全てを対象としている。より厳しい気候区域での
61 保存条件実施された安定性試験のデータは、本ガイドラインの原則に従い実施され、かつ表示事項や貯蔵方
62 法が地域の要件を満たす場合には、他の気候区域でも採用するという原則が確立されている。
- 63 本ガイドラインの勧告は、原薬中間体及び製剤中間体にも適用可能な場合がある。製造工程において保存さ
64 れる中間体(未加工/未精製の回収バルク、造粒等)は、9章「中間体の工程内処理及び保持時間に関する安定
65 性評価」の項に従い評価する必要がある。これらの中間体において、製造工程外で包装及び保存が行われる
66 場合は、保持時間の設定や、本ガイドラインの該当項に従ったリテスト期間又は有効期間の設定が適切な場合
67 がある(例:コンジュゲーション前の抗体及びスプレー乾燥分散液)。
- 68 標準物質、製剤の機能に著しく影響する可能性がある添加剤やアジュバントは本ガイドラインの対象となる可
69 能性がある。第12章「標準物質、新規添加剤、アジュバント」を参照すること。製剤と同梱される溶媒/溶解液
70 は、製剤に関する推奨事項に従うこと。
- 71 本ガイドラインに示された安定性データパッケージに関する規制上の推奨事項は、連続生産により製造される
72 原薬及び製剤にも適用可能である。
- 73 付属書は、より進歩的な手法に関する特定のガイダンスを提供する事で本ガイドラインを補完すること、及び安
74 定性評価に特別な考慮が求められる製品について固有のガイダンスを提供することを目的としている。付属書
75 1には減数試験のデザインに関するガイダンス、付属書2には安定性モデリングに関するガイダンス、及び付
76 属文書3には先進治療医薬品(ATMP)に関する追加検討事項が記載されている。

77
78 安定性試験の主な種類を図1に示す。

79 図1: 安定性試験の種類1
80



81
82 正式な安定性試験とは、加速条件、中間的保存条件、又は必要に応じ長期保存条件で実施した一次安定性試験、コミ
83 トメントに基づく試験、継続中の安定性試験、及び製品ライフサイクルに関する安定性試験であり、リテスト期間又は有効

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

84 期間の設定又は確認を行う。補助的安定性試験とは、製品の使用や表示、あるいはリテスト期間や有効期間を支持する
85 ため、必要に応じ実施される安定性試験である(例:光安定性、使用時安定性、短期保存試験、逸脱やモデリングを支持
86 する試験)。本ガイドラインの様々な章に、正式な安定性試験及び補助的な安定性試験とその目的は本ガイドラインの該
87 当章に記載されている。本ガイドラインでは正式な安定性試験に加え、安定性に関する知識や製品理解に資する試験
88 (第 2 章「開発時における苛酷及び強制分解条件下での安定性試験」参照)についても記載した。これらの開発時におけ
89 る試験は一次安定性試験計画や安定性評価に関する試験法の開発に利用されることがあるため、第 2 章に記載されて
90 いる。

91 本ガイドラインでは、第 3 章「正式な安定性試験のデザイン」から第 7 章「保存条件」において、試験プロトコルの計画戦
92 略について考察している。これらの章における推奨事項は、一次安定性試験に適用されるが、試験計画デザイン原則は、
93 あらゆる安定性試験の計画に適用することを意図している(例: コミットメントに基づく試験、継続試験、及び承認後の変更
94 を支持するものを含めた製品ライフサイクルに関する試験)。

95 リテスト期間又は有効期間の確立を支持する「代表的なロット」は、本ガイドラインで一貫する概念である。ロットを代表的
96 とする根拠は、原薬及び製剤の種類、複雑性、並びに製造工程により異なる。これについては、第 4 章「ロットの選定」に
97 において詳述する。

98 申請者は、安定性試験計画の立案時に得られている全ての安定性に関する知識を考慮し、製剤のラベル付けに含める
99 保存方法等の情報を明確にする必要がある。これには、長期、短期、及び使用時の保存を考慮した、保持時間、一次安
100 定性データ、及び補助的安定性データに対する考察が含まれる。多くの場合、安定性試験のデザインは最終製品の品質
101 に与える潜在的な影響に依存することから、そのため品質リスクマネジメントに基づくことになる。

102 本ガイドラインは申請における文書作成や地域の要件を特定するものではない。

103 2 開発時における負荷及び強制分解条件下での安定性試験

104 製品に関する知識は、正式な安定性試験計画のデザインに有用である。開発段階における試験は、保存において起こり
105 得る物理的、化学的、及び生物学的変化の特性を明らかにすること、製品の分解プロファイル及び本質的な安定性を確
106 認すること、分析試験法における安定性評価指標を確認すること、規格を明確化すること、ラベルで規定された条件以外
107 への予期せぬ曝露が製品に有害であるかを判断することに有用である(第 14 章「表示された要求事項からの逸脱」参照)。
108 また、これらの開発段階の研究は一次安定性試験のデザインに役立てることが可能であり、また、製品ライフサイクルに
109 における変更を支持するための試験プロトコルにも適用可能である(第 3 章「正式な安定性試験のデザイン及び第 15 章「コ
110 ミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」を参照)。

111 製品に関する知識を得るという観点からは、強制分解試験を含む加速条件や負荷条件での試験を実施されることもある。
112 試験内容は、入手可能な知識、評価する原薬又は製剤の種類、及び検討する品質特性に応じたものとなる必要がある。

113 加速条件(温度、及び必要に応じ湿度)は、一定期間における製品の化学的分解、物理的変化、生化学的変化の速度を
114 増加させることを目的としている。加速条件で得られたデータは、製品に関する知識の取得、外挿、リテスト期間又は有
115 効期間の決定の補助、及び表示された保存条件外の逸脱の影響評価に使用することができる。加速試験は通常、第 3
116 章「正式な安定性試験のデザイン」から第 7 章「保存条件」に記載されているように、通常は正式な安定性プログラムの一
117 部に含められる。

118 ストレスが原薬や製剤に与える影響を評価するために実施される開発段階の試験は、次の 2 つのカテゴリーに分類する
119 ことができる:

120 1) 負荷条件で実施される試験: 加速条件より厳しい条件で実施されるが、必ずしも意図的に試料を劣化させること
121 を意図しない。

122 2) 強制分解条件で実施される試験: 試料を意図的に劣化させる条件(温度の上昇、湿度、pH、酸化、攪拌、光)で
123 実施される。

124 本章の目的は、負荷条件及び強制分解条件における開発段階試験の原則を記述することである。本項では、試験の概
125 念、デザイン、及び結果解釈における留意点を明確化する。

126 2.1 負荷条件における開発時試験

127 負荷条件における試験は、製品知識の理解に寄与する可能性があり、これらの試験から収集されたデータは、表示され
128 た保存条件からの予期せぬ逸脱への対処に有用な場合がある(第 14 章の「表示された要求事項からの逸脱」を参照)。

129 負荷条件での苛酷試験には、必要に応じて、加速条件を超える温度、湿度、温度サイクル、及び凍結融解の試験を含め
130 ることができる。化学薬品の場合は、これらの試験は 1 ロットの製剤について実施することが可能であり、適切な場合には
131 は原薬 1 ロットについて、直接曝露又は容器施栓系において実施することも可能である。生物薬品の場合は、最低 1 ロッ

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

132 トの製剤を用いた試験が可能であるが、製剤を代表することが可能である場合は、最低1ロットの原薬を用いた試験の妥
133 当性を説明することも可能である。

134 2.2 強制分解条件における開発時試験

135 強制分解試験は潜在的な分解経路の検討、製品に関する知識の獲得、製品の本質的な安定性の理解、安定性評価に
136 用いる試験方法の開発及び確認に利用することが出来る(ICH Q2 及び ICH Q14 参照)。科学文献を含め、特定の分解生
137 成物及び経路に関するデータが利用可能な場合には、製品知識として活用することが許容される。

138 原薬 1 ロットについて強制分解条件を評価することが推奨される。必要に応じ、温度、湿度(例えば、75% 相対湿度(RH)
139 又はそれ以上)、酸化及び光が原薬に与える影響を含める必要がある。、原薬の加水分解に対する感受性については、
140 広範囲の pH の影響を評価する。また、強制分解の条件(攪拌、加熱等)を組み合わせることが適切な場合もある。

141 製剤については、むき出しの状態の 1 ロットについて強制分解試験を実施することが推奨される。その際は、必要に応じ
142 温度、湿度(75%RH 又はそれ以上など)、光の影響を考慮する。特定の種類の製剤及び剤形については、更なる強制分解
143 条件を設定することが適切な場合もある。

144 生物薬品については、強制分解条件の試験は原薬 1 ロットを用いて実施されるが、製剤 1 ロットを用いることが適切な場
145 合もありうる。

146 強制的な光分解条件は強制分解試験の重要な構成要素となり得る。強制的な光分解試験の目的は、製品の全般的な
147 光感受性を評価することである。製品の強制的な光分解試験では、第 8 章「光安定性」における確証試験で用いる光条
148 件よりも厳しい光条件に曝露する必要がある。

149 強制分解試験においては、必要に応じ製品の感度を考慮して条件及び期間を変更する必要がある。開発や試験方法
150 のバリデーションが目的である場合は、相当程度の分解が認められた時点で、曝露を打ちきって、強制分解試験を終了
151 することが可能である。安定な物質についても同様に、適切な曝露を実施した時点で試験を終了することが可能である。
152 強制分解試験の計画は申請者の判断に任せられるが、曝露の妥当性が示される必要がある。

153 2.3 結果の解析及び解釈

154 強制分解を含む苛酷な条件で試験を実施する場合には、曝露終了時に必要に応じて、物理的、化学的、又は生物学的
155 性質の変化(物理的状态、透明性、色、分解生成物、粒子径、力価など)について、必要に応じ適切な方法で検体を検査
156 する必要がある。

157 強制分解を含む苛酷な条件では、通常の保存条件で生じる可能性が低い特性の変化(分解物の生成など)が生じる可能
158 性がある。このような情報は、分析試験方法の適切な開発及びバリデーションに有用であり、製品の総合的な品質管理
159 戦略の妥当性を示す包括的手法の一部となりうる。

160 また、これらの開発段階での試験から得られたデータは、製品の理解に情報を与え、安定性試験中にモニタリングすべき
161 潜在的な安定性を示す CQA の特定に役立ち、安定性試験計画の立案に役立てることも可能である(第 3 章「正式な安定
162 性試験のデザイン」参照)。強制分解試験は正式な安定性試験の一部ではないが、強制分解試験の結果は規制当局に
163 提出されるべき包括的資料(試験方法のバリデーション、製品の特性評価、規格や包装の検討などの補足)である。開発
164 段階の苛酷条件での試験データが、製品の表示事項の裏付けとなる場合は、当該データを規制当局への申請に含める
165 必要がある。

166 3 正式な安定性試験のデザイン

167 本章では、正式な安定性試験をデザインする上で、第4章「ロットの選択」から第7章「保存条件」までと併せて使用するガ
168 イダンスを提示する。図 2に申請者が安定性試験計画のデザインにどのようにアプローチするかの方法を示す。図2にお
169 ける「入手可能な安定性データ」とは、開発の初期段階で実施した長期保存試験及び加速試験、並びに第2章「開発時に
170 における負荷及び強制分解条件下での安定性試験」から得られた知見をいう。

171 特に記載がある場合は、本章ではリテスト期間又は有効期間を決定するための一次安定性試験計画をデザインするた
172 めのガイダンスを提供している(第 13 章「データ評価」参照)。必要に応じ、本章のガイダンスは、15 章「コミットメント及び
173 製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」及び付属書 1「減数試験のデザイン」と併せて利用す
174 ること。

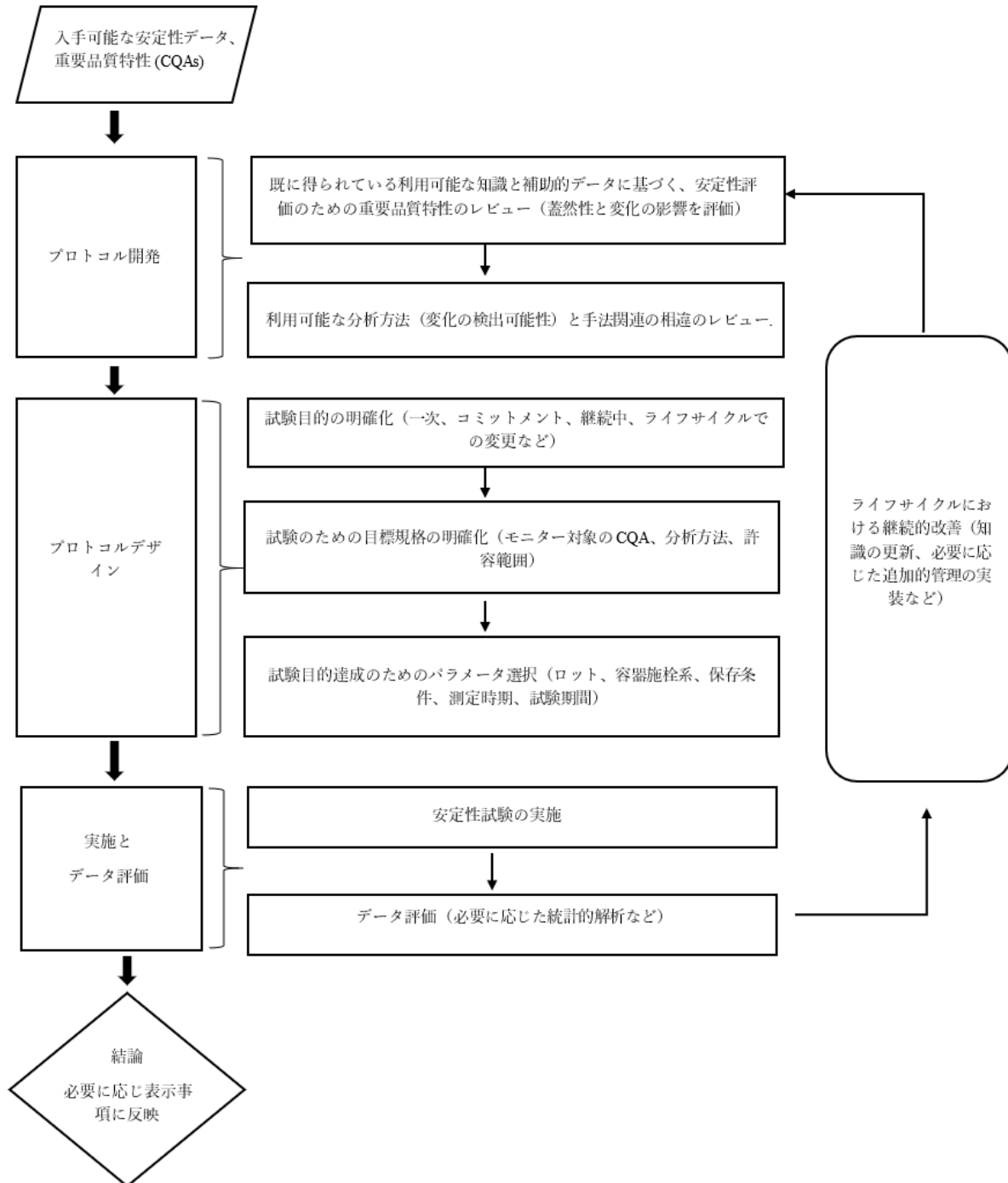
175 3.1 一般原則

176 リテスト期間及び有効期間の設定及び確認する場合は、安定性試験計画の要約を添付資料とする必要がある。安定性
177 試験計画書には、リテスト期間又は有効期間を通じ、推奨される保存条件のもとで原薬又は製剤の安定性を確立又は確
178 認するために必要な全ての情報を含めること。これには主要安定性試験及び補助的なデータから、長期保存、短期保存
179 試験、保存条件からの逸脱、及び使用時の条件をどのように説明するかを考察が含まれる。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

180 安定性試験計画の開発、計画及び実施のための一般的な工程を図 2 に示す。申請者は製品の開発時に知識及び理解
 181 を構築し、適切な保存条件での安定性を示す又は示す可能性のある CQA の特定と、この情報を用いた正式な安定性試
 182 験の実施のための計画を立案する必要がある。安定性試験には、保存中に変動する可能性がある品質特性、及び品質、
 183 安全性及び有効性に影響する可能性のある品質特性に対する試験を含める必要がある。製品のライフサイクルにおい
 184 て、得られた知識を利用することで、安定性試験計画を最適化することが期待される。リテスト期間又は有効期間を延長
 185 するための安定性試験計画の変更は、第 15 章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の
 186 留意事項」の項に従うこと。図 2 安定性試験計画の作成、立案、及び実施のための一般手的な工程 2

187 図 2 安定性試験計画の作成、立案、及び実施のための一般手的な工程 2



188

189

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

190 試験計画における原則の詳細は、規制当局への初回の申請から製品のライフサイクルを通じて適用される必要がある。
191 適正な試験計画は、原薬又は製剤、試験目的、及び入手可能な既に得られている知識に依存する。

192 光安定性、保存条件からの逸脱、短期保存、及び使用時の条件に関する試験計画におけるその他考慮すべき事項につ
193 いては、該当する章(第 8 章「光安定性」、第 14 章「表示」の「表示された要求事項からの逸脱」、第 10 章「短期保存条
194 件」、第 11 章「使用時安定性」)を参照すること。

195 完全な安定性試験計画とは、容器施栓系を含む原薬 3 ロット以上、又は製剤の各容れ目の 3 ロット以上を対象とし、全て
196 の試験要因の組み合わせについて、すべての測定時点で試験を実施するものである。ブラケットティング法、マトリキシン
197 法、知識及びリスクベースで安定性モデルによる減数試験などの代替手法については、付属書 1「減数試験のデザイ
198 ン」及び付属書 2「安定性モデリング」に記載されている。先進治療医薬品(ATMP)については、付属書 3 を参照すること。

199 3.2 リテスト期間及び有効期間を支持する標準的データ

200 本項では、主要安定性試験のデータを用いて、リテスト期間、有効期間、及び保存条件を設定するための標準的手法に
201 関する指針を示す(第 4 章「ロットの選択」を参照すること)。標準的な手法を採用する場合は、表 1、に示めされた勧告に
202 従い、第 13 章「データ評価」に従ったリテスト期間及び有効期間を設定するため、初回の申請時に必要となる適切な最小
203 データセットを設定する。本項に記載された原則および実践と異なる代替手法については、ICH-Q8-Q11 に示されるよう
204 な既に得られている知識に基づく製品性能に関するより深い理解や、付属書 2「安定性モデリング」で考察されているモ
205 デリングを含め、適切な根拠によって正当化される場合は受け入れられる可能性がある。表 1 標準的な手法において、
206 初回のリテスト期間又は有効期間を指示するために推奨される最低限必須の安定性データ 1 手法 1

207 申請に添付する安定性データのパッケージは、申請するリテスト期間又は有効期間、並びに保存条件を支持するのに十
208 分なものでなければならない。長期保存試験の計画は、少なくとも申請するリテスト期間又は有効期間の間の継続を保
209 証する必要がある。

210 加速条件、又は必要に応じ中間的保存条件のデータを用いて、表示された保存条件外(例えば、輸送中)の短期的な逸
211 脱の影響を評価することができる。化学薬品については、第 13 章の 2.5「化学薬品における外挿」に従い、外挿を可能に
212 するためには、加速条件のデータも必要とする。生物薬品については、加速条件のデータは製品の理解に利用され、分
213 析的な同等性/同質性の評価に利用可能な場合もある。加速条件で得られたデータは、生物薬品のリテスト期間及び有
214 効期間の設定には用いないが、これらのデータは承認申請に含めることが強く推奨される。

215 基準ロットの選定に関するガイダンスは、第 4 章「ロットの選択」の、表 2 を参照すること。化学薬品及び生物薬品につ
216 ては、基準ロットは生産ロットでもよいが、生産ロットとすることが必須ではない。表 2 原薬及び製剤の安定性評価のため
217 の基準ロットに関する考察 2

218 生物薬品の原薬及び製剤は、分子構造や生物活性が共有結合のみならず非共有結合に依存し、その結果として温度変
219 化、酸化、光、イオン強度、せん断のような環境因子に対する感受性が高いため、生物活性を維持し、分解等を回避す
220 るには、一般に厳密な保存条件を必要とする。また、安定性評価を行うためには、物理化学的、生物学的、免疫学的手法
221 を含む複雑な分析手法を必要とする場合がある。生物薬品の原薬及び製剤については、代替手法の妥当性が示されな
222 い限りは、申請する有効期間を網羅する 3 ロットの基準ロットのデータを提出する必要がある。これらの基準ロットが製造
223 スケールでない場合は、承認申請の評価資料として製造スケールロットに対する最低 6 ヶ月の安定性データを追加提出
224 する必要がある。申請する有効期間が 6 ヶ月を超える場合は、基準ロットから 6 ヶ月以上の安定性データを提出する必要
225 がある。申請する有効期間が 6 ヶ月未満の原薬及び製剤については、承認申請で必要となる最低限の安定性データは
226 ケースバイケースで決定することとなる。製造販売承認後にコミットメントとして安定性データを提出する場合は、第 15 章
227 「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」を参照すること。

228 リテスト期間又は有効期間を設定するための安定性試験は、容器施栓系を含め、申請する少なくとも原薬 3 ロット、又は
229 各容れ目の製剤少なくとも 3 ロットを対象とする必要がある。妥当性が認められる場合は、減数試験計画を適用すること
230 も可能である(付属書 1-減数試験のデザイン)を参照)。

231 化学薬品及び生物薬品については、基準ロットの全部又は一部が製造スケールでない場合、申請者は第 15 章の「コミ
232 トメントに基づく安定性試験」の項に従い、リテスト期間又は有効期間の設定及び確認を行うために、コミットメントに基づ
233 く安定性試験を継続又は開始し、完了することを約束する必要がある。

234

235

236

237

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

238 表 1 標準的な手法において、初回のリテスト期間又は有効期間を指示するために推奨される最低限必須の安定性デー
239 タ¹手法 1

製品種別	ロット種類	ロット ² 数	長期保存条件	加速条件
新薬申請が必要となる、化学合成される新有効成分含有医薬品の原薬及び製剤 ⁴	基準ロット ⁵	3	12 カ月	6 カ月 ³
既存の化学合成の原薬及び関連する製剤であって、承認申請を簡略化出来るもの	基準ロット ⁵	3	6 カ月 months	6 カ月 ³
生物薬品の原薬及び/又は製剤	基準ロット、実生産スケールロット ⁵	3	6 カ月 ⁶	6 カ月 ⁷

1 測定時期の指針は第 6 章「測定時期」を参照

2 完全な安定性試験デザインの場合は、予定する容器施栓系を含め、原薬 3 ロット、製剤の容れ目毎にそれぞれ 3 ロットを保存すること。妥当性が認められる場合は、減数試験を適用可能してもよい(付属書 1「減数試験のデザイン」を参照)

3 加速条件で、最初の 3 カ月以内に品質の明確な変化(第 13 章「データの評価」参照)又は規格逸脱が認められた場合は、6 カ月まで試験を継続する必要はない。

4 新投与経路医薬品、新剤形医薬品及び剤形追加医薬品については、原則として新有効成分含有医薬品と同等の安定性評価を実施すべきであるが、妥当性が示される場合は、申請時の提出データを減数試験(例:長期保存試験 6 カ月及び加速試験 6 カ月)とすることが可能である(第 15 章の「新投与経路医薬品、新剤形医薬品、剤形追加等を支持する安定性試験」を参照)(15.3-新製剤及び新含量/新濃度を支持する安定性試験の項を参照)。

5 実生産スケールで製造されるロットに対し、申請するリテスト期間又は有効期間に相当する期間の安定性試験を継続するコミットメントが必要となる

6 基準ロットは実生産スケールロットでもよいが、生産スケールロットとすることが必須ではない。実生産スケールロットではない基準ロットのデータから6か月を超えるリテスト期間又は有効期間を提案する場合は、最低限6か月の生産スケールロットに対する安定性データが必要である。有効期間は通常、有効期間までの安定性データを有する3ロットの一次ロットにより支持される。

7 保存条件と製品の種類に応じて必要な場合、加速条件下の試験実施が強く推奨される。また申請者は選択した保存条件に応じて最小限の保存期間を正当化する必要がある。開始時点と最終時点を含め、最低 3 時点が推奨される。

240 原薬及び製剤について表 1 の推奨期間未満の保存期間を設定する場合は、初回申請時の最低限の安定性データは、
241 製品固有のリスクに基づき、第 6 章「測定時期」に従い決定する必要がある。
242

243 3.3 安定性評価のための重要品質特性

244 重要品質特性(CQA)は、ICH Q6A、ICH Q6B 及び ICH Q8-Q11 で概説されている原則を用いて特定されるべきである。
245 原薬又は製剤の安定性試験をデザインする際は、CQA 及びその許容範囲についての情報が既に得られている必要がある。
246 申請者は、既に得られている知識及び開発時のデータに基づき、保存中に変動する可能性があり、原薬又は製剤の
247 機能及び品質に影響を与える可能性がある品質特性として、安定性評価のための CQA を特定する必要がある。

248 3.3.1 リテスト期間及び有効期間設定に関する推奨事項

249 リテスト期間又は有効期間を設定するための安定性試験計画には、安定性評価のための CQA を含め、保存中から使用
250 時までの製品の品質を示す適切なデータセットを作成する必要がある。化学薬品の原薬及び製剤については、必要に応じ
251 物理的、化学的な品質性質を検討すること。生物薬品の原薬及び製剤については、必要に応じて、製品の物理的
252 的性質、純度・不純物含量、免疫化学的性質、及び生物活性に影響を与える CQA の変動を評価すること。化学薬品及
253 び生物薬品のいずれにおいても、必要に応じ、微生物学的特性及び製剤機能に関する特性を確認すること。温度、酸化、
254 光、含水率、及びせん断力の変化に特に敏感な製品については、影響を受ける可能性のある品質特性を評価する必要
255 がある。原薬又は製剤の規格に含めるべき項目に関するその他の情報については、ICH Q6A 及び Q6B を参照すること。

256 界面活性剤や保存剤の濃度など、添加剤の含量や特性が保存中に変化し、製剤のCQAに影響を与える可能性がある
257 場合は、製剤の安定性試験の一環として評価する必要がある。生物薬品の原薬において安定化剤が必要な場合も同様の
258 配慮が必要である。製剤に同梱される溶解液は、製剤に対する安定性評価の推奨事項に従うこと。原薬及び製剤に対
259 する、更なる安定性データの必要性について、開発時のデータ及び添加剤に関する既に得られている知識がリテスト期
260 間又は有効期間の支持に利用可能な場合には、リスクベースの手法が推奨される。
261 ICH Q3D 及び Q3E に概説される原則に従い、安定性評価のための CQA の検討事項には、各保存容器との潜在的な相
262 互作用、投与又はデリバリーのための装置(シリンジ壁、カテーテル、及び注射針など)及び溶解液(再溶解や希釈に用い
263 る液など)との接触の可能性を含めること。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

264 3.3.2 ライフサイクルにおける安定性評価に関する推奨事項

265 リテスト期間又は有効期間の設定後に、一部の CQA が安定であることが確認された場合、製品のライフサイクルを支持
266 する安定性試験計画は、それに応じて更新される可能性がある(第 15 章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメント
267 における安定性関連の留意事項」及び付属書 1.「減数試験のデザイン」を参照)。

268 3.4 規格

269 3.4.1 試験方法及び分析方法

270 正式な安定性試験計画を開始する前に、安定性評価のための CQA の変化を検出するため分析方法の適合性を、ICH
271 Q2(R2)及び ICH Q14 に従い評価する必要がある。安定性評価のための CQA の変化をモニタリングするために用いた試
272 験方法は、期待するリテスト期間又は有効期間にわたって、製品の品質の変化が確実に検出、測定及び理解出来るよう
273 選択必要がある。分析方法の開発及びバリデーションにおいては、予想される分解経路の同定が重要である(第 2 章の
274 「2.3 結果の解析及び解釈」を参照)。化学薬品においては、適切な安定性評価試験を選択する際に、試験対象とした品
275 質特性間における質量バランス関係を観察する必要がある。例えば、固形原薬及び製剤については、分解生成物や
276 含水率の増加により活性成分の見かけ上の低下が生じる可能性がある。

277 適切と判断される場合には、安定性試験に用いる試験方法を、同じ品質特性に対する出荷試験と異なる方法に出来る場
278 合がある(例えば、無菌試験の代替として容器施栓の完全性試験を実施することがある)。安定性評価のための試験項目
279 を出荷試験項目としない場合(例えば、ICH-Q8 で示されているように関連する CQA を製造工程内で測定及び管理する
280 場合)には、安定性試験を行うために追加の分析方法を設定する必要がある。

281 3.4.2 判定基準

282 有効期間の判定基準は、ICH Q6A及びQ6Bに従い、原薬から最終製剤に至るまでの開発及び製造において得られる全
283 ての安定性情報を考慮して設定する必要がある。安定性評価のためのCQAが経時的に変化した場合には、原薬及び製
284 剤の品質が有効期間の終了時まで維持されることを担保するため、これらのガイドラインに従い有効期間規格よりも厳格
285 な出荷規格を設定することが適切と考えられる。一般的に、出荷時と有効期間の規格値に差がある場合は、その妥当性
286 をデータに基づいて示す必要がある。なお、リテスト期間を原薬に設定した場合は、通常、規格値は出荷時と同じとする。

287 3.4.3 薬局方における重要品質特性及び分析方法

288 原薬及び製剤の各条、又は一般試験法が利用可能であり、地域における規制当局への申請において適切である場合に
289 は、各条に記載された CQA 及び分析方法は、製品特有の安定性試験をデザインする上で、適切な出発点である。提案
290 する分析方法が薬局方の分析方法と異なる場合は、その妥当性を科学的に正当化する必要がある(同等性を証明する
291 など)。さらには、どのような安定性の挙動の差についても適切なコントロールが可能となるよう、知識に基づくリスクベ
292 スの手法を適用する必要がある。

293 3.5 ワクチンに関する留意事項

294 製品の力価が有効成分と担体のような他の成分とのコンジュゲーションや吸着に依存している場合には、申請者は有効
295 成分が保存中に解離する可能性を評価する必要がある。

296 製品の力価がアジュバントの含有量に依存する場合には、アジュバントの CQA を安定性試験において評価する必要が
297 ある。

298 ワクチンの安定性試験においては、製品の力価を評価する方法を含めることが強く推奨される(期待する効果を得るため
299 の特異的な機能を適切な方法で評価すること)。

300 3.6 機械器具とのコンビネーション製品に関する留意事項

301 薬物と機械器具を組み合わせたコンビネーション製品の安定性評価では、(a)薬物の CQA 及び(b)保存から投与終了時ま
302 での薬物と機械器具とを組み合わせた性能を考慮する(第 11 章「使用時安定性参照」)。機械器具部分のみの機能や性能
303 の評価は、本ガイドラインの範囲外であり、機械器具の設計と性能の評価試験において取り扱われるべきである。

304 薬物と機械器具とのコンビネーション製品(一体化又は同梱)のための安定性試験計画の立案は、リスク評価及び接触す
305 る材料の適合性を含め、医薬品の製剤と同じ評価の原則に従う必要がある。薬物成分の安定性評価のための品質特性
306 が、機械器具の機能や性能の特性に影響を与える可能性があるため、安定性試験の実施と結論においては、これらの
307 相互作用を考慮する必要がある。また、完全に組み立てられた薬物と機械器具とのコンビネーション製品における投与
308 に影響しうる機能や性能(組立て後のみに評価可能となるCQA)を考慮することが必要である。保存時の製品の向きにつ
309 いては、リスク評価に基づく設定が可能である。薬物と機械器具とのコンビネーション製品の有効期間は、製品を構成す
310 る機械器具又は薬物のうち、有効期間がより短いものに基づき設定する必要がある。薬物と機器が一体化された製品に
311 関しては、構成する薬物又は機器、若しくは最終的なコンビネーションのうち、有効期間がより短いものに基づき決定す
312 る必要がある。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

313 薬物と機械器具とのコンビネーション製品は、組み合わせのタイプに応じ特有の品質特性、機能及び性能を有すること
 314 になる。製品特有の設計に基づき、重要な品質特性を特定するためのリスク評価を行う必要がある。リスク評価では、機械
 315 器具の設計時の試験データや、類似の組み合わせから得られた既に得られている知識を利用可能である。安定性試験
 316 においては、製造販売する予定の製品を代表するものとして、組み合わせ後の製品(一体化又は同梱)を使用する必要が
 317 ある。製造販売予定のコンビネーション製品自体を用いた安定性試験を実施しなかった場合には、その相違が安定性に
 318 与える影響を評価し、妥当性を示す必要がある。

319 3.7 リスクマネジメント

320 第4章「ロットの選択」から第7章「保存条件」において概説される試験計画の様々な面を理解するため、科学及びリスク
 321 に基づく手法による情報提供が必要である。

322 提出する安定性試験計画にリスク管理情報を含めることは必須ではないが、それが強化又は簡略化された試験計画の
 323 妥当性を裏付けるものである場合には、リスク評価のプロセス、結果、及び安定性試験計画との関連についての情報を
 324 記載する必要がある。

325 4 ロットの選択

326 原薬及び製剤のリテスト期間又は有効期間を設定するためには、通常、3 ロットの安定性データを提出する必要がある。
 327 妥当と判断される場合は、ロットの要求事項として代替の手法を採用可能である。原薬及び製剤の基準ロットの製造工
 328 程は、実生産スケールのロットと類似する代表的なものであるべきであるが、必ずしも実生産スケールロットの製造工
 329 程と同一である必要はない。つまり、基準ロットは実生産スケールロットに限定されるものではない。基準ロットと実生産スケ
 330 ールロットとの製造工程の相違については妥当性を示すことが必要である。安定性評価における基準ロットに対する特
 331 別な考察結果を表2に示す。表2 原薬及び製剤の安定性評価のための基準ロットに関する考察2

332 主要試験以外の試験(使用時安定性、光安定性、承認後の変更を支持するための安定性試験など)については、以下に
 333 記載するロットを代表的なものとする:

- 334 • 化学薬品: 原薬は同一の合成経路で製造する。製造工程/パラメータの相違は科学的妥当性を示す必要がある。
 335 製剤は同一の処方及び製造方法で製造する。
- 336 • 生物薬品: 安定性試験に用いる原薬及び製剤ロットは、申請する製造工程と同様の工程を用いて製造し、品質
 337 を実生産スケールロットと同等/同質とする必要がある(ICH Q5E 参照)。臨床試験用ロット及び実生産スケール
 338 以外のロットと、実生産スケールロットとの間で分析上の同等性/同質性が示される必要がある。包括的な同等
 339 性/同質性評価においては、追加の特性解析試験を含めることができる。

340 4.1 安定性評価の基準ロット選択における留意事項

341 可能な場合、安定性試験に用いる製剤ロットは、原薬におけるロット間のばらつきを考慮して、異なる原薬ロットから製造
 342 する必要がある。減数試験を適用しない限りは、製剤の個々の含量、充填量、及び容器施栓系について安定性試験を実
 343 施する(付属書1「減数試験のデザイン」参照)。

344 原薬及び製剤の安定性評価に用いる基準ロットは、上述したように臨床試験用ロット及び実生産スケールロットを代表す
 345 るものでなければならない。また、補助的な安定性データとして、基準ロット及び実生産スケールロットを代表し得るその
 346 他の開発時のロットのデータを含めてもよい。

347 安定性評価のための基準ロット選定における更なる考察については、以下の表2を参照すること。表2 原薬及び製剤の
 348 安定性評価のための基準ロットに関する考察2

349 表2 原薬及び製剤の安定性評価のための基準ロットに関する考察2

	化学薬品	生物薬品
原薬	<ul style="list-style-type: none"> • 同一の化学合成経路 • 類似の製造工程(相違は正当化する) • 少なくともパイロットスケール²で製造したロット • 申請の規格に適合 • 実生産スケールロットと同じ材料及び種類の容器施栓系 	<ul style="list-style-type: none"> • 可能であれば、同一の生産細胞系 • 類似の製造工程(相違は正当化する) • 申請の規格に適合 • 実生産スケールロットと同じ材料及び種類の容器施栓系 • 実生産スケールロットと同等/同質(ICH Q5E)

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

製剤	<ul style="list-style-type: none"> • 同一の処方¹、剤形 • パイロットスケール²以上で製造した2ロット以上。他のロットは妥当と判断された場合は、より小さな製造スケールでよい。 • 同一の操作原理の製造装置による同一の製造工程 • 申請の規格に適合 • 減数試験を適用しない場合は同一の充填量¹ • 申請と同一の容器施栓系 	<ul style="list-style-type: none"> • 同一の処方、剤形 • 製造ロット(例:ICH Q5E)と同等 • 申請の規格に適合 • 減数試験を適用しない場合は同一の充填量¹ • 申請と同一の容器施栓系
----	--	---

1 付属書 1「減数試験のデザイン」を参照。

2 ICH Q13 に従い、化学薬品のパイロットスケールの定義は連続生産には適用しない。

350 承認申請する時点での長期保存試験データが、申請するリテスト期間又は有効期間を満たしていない場合は、第 15 章
351 「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」を参照すること。

352 4.2 初回申請での複数の製造施設に関する留意事項

353 規制当局への初回申請時に提出する各施設に対応する安定性試験データは、地域の要求事項に従い、製品、製造工程、
354 及び製造施設のリスクに応じたものとする必要がある。化学薬品及び生物薬品のいずれについても、製品、製造工程、
355 及び製造施設が同等/同質である場合には、付加的製造施設毎にリテスト期間や有効期間をあらためて設定する必要は
356 ない可能性がある。付加的製造施設とは、初回申請のため実生産スケールの原薬及び製剤のロットを製造した施設では
357 ない、その他全ての初回申請される製造施設を意味する。

358 化学薬品については、基準ロットのデータと各製造施設のデータとの比較を添付資料とする必要がある。各製造施設に
359 ついて提供すべき安定性データの量は、原薬又は製剤に対する各付加的製造施設のリスクに依存するになる。コミット
360 メントに基づく安定性試験は、第15章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」
361 に従い、各製造施設に対し設定する。コミットメントに基づく安定性試験では、科学的な妥当性が示されれば各施設対
362 する実生産スケールロット数を3ロット未満とすることが可能である。

363
364 生物薬品については、各製造施設に対し初回に提出する最小限の安定性データは、第 3 章の「3.2 リテスト期間及び有
365 効期間を支持する標準的データ」の項の表 1 に概説されているとおりである。しかしながら、製品及び製造工程に対する
366 理解レベルが向上した生物薬品については、大元の製造施設から製造方法を移管される付加的製造施設において、科
367 学及びリスクベースの手法による代替評価が正当化される可能性がある。この場合、申請する付加的施設で製造した実
368 生産スケールロットについて、大元の製造施設出製造されたの基準ロットに対し、加速条件や負荷条件での安定性評価
369 を含め、品質の同等性/同質性を説明する必要がある(ICH Q5E 参照)。品質の同等性/同質性、製造工程の類似性、類
370 似製品の製造実績を考慮したリスク評価に基づき、製造方法の移管を受ける施設においては、実生産スケールのロット
371 数を減らした申請を提案できる可能性がある。データセットの低減が正当化された場合は、第 15 章の「15.1 コミット
372 メントに基づく安定性試験」の項に従い、実生産スケールの 3 ロットに対し、リテスト期間又は有効期間を通じて、各製造施設に
373 対する安定性試験の継続を約束する必要がある。表 1 標準的な手法において、初回のリテスト期間又は有効期間を指
374 示するために推奨される最低限必須の安定性データ 1 手法 1

375 4.3 ワクチンに関する留意事項

376 一般に、ワクチンの有効期間の設定においては、実生産スケールで製造されたロットを用いることが期待される。生産ス
377 ケール以外のロットを基準ロットとする場合は、その妥当性を製品の知識、同等性/同質性及びリスクに基づいて説明す
378 る必要がある。表 2 に示された生物薬品の基準ロットに対するその他の留意事項はワクチンにも適用される。表 2 原薬
379 及び製剤の安定性評価のための基準ロットに関する考察 2

380 4.4 連続生産工程に関する留意事項

381 連続生産工程からのロット選択に関しては、ICH Q13ガイドラインを参照すること。組換えタンパク質からなる生物薬品に
382 ついては、1 回のスタートアップ/シャットダウン(ICH-Q13参照)から原薬の安定性評価のための複数の基準ロットを製
383 造することは一般に適用できない。原薬の安定性評価のための基準ロットは、複数回のセルバンク融解及びハーベスト
384 により得られるべきであり、細胞培養の全期間を網羅する必要がある。製剤の安定性評価のための基準ロットについ
385 ては、連続生産工程で製造される原薬ロットにおける変動性を考慮する必要がある。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

386 5 容器施栓系

387 容器施栓系は、製品と接触する一次包装と、機能的なものである場合(薬物と機械器具のコンビネーションなど)や、製品
388 に対する更なる保護を目的とする場合には二次包装から構成される。安定性試験においては、妥当性が認められない限
389 りは、化学的、物理的、又は機能的性質に対して保護的であるか、直接的に影響を与える二次包装を含める必要がある。

390 原薬の主要な安定性試験は、保存や輸送・流通のために提案されるものと同一又はそれを代表しうる容器施栓系で実施
391 する必要がある。容器施栓系は、実生産スケールロットより少ない容量であっても、それと同一の種類であり、同一の材
392 質で構成されている必要がある。製剤については、申請する容器施栓系が有効期間を通して申請される製剤剤形を適切に
393 保護できることを示せるよう、製造販売されるものと同じ容器施栓を使用することが推奨される。必要に応じ、包装ラベル
394 のインクや貼付剤の成分が移行する可能性と影響を考慮する必要がある。

395 原薬又は製剤とそれぞれの容器施栓系との相互作用により、製品の品質変化が生じる可能性があるため、このような相
396 互作用が製品の安定性に与える影響を評価する必要がある。容器の向きが製品の重要品質特性に与える影響は、開発
397 時に得られた既に得られている知識や、一部の安定性試験データに基づき評価する必要がある。基準ロットが、液体、溶液、
398 半固体、及び懸濁液である場合は、ワーストケースとなる向きがデータにより正当化されない限りは、正立だけでなく倒立
399 又は横倒しの向きとする必要がある。製品と容器施栓系の相互作用が否定できない場合は、安定性試験では垂直な正
400 立並びに倒立又は横倒しの向きで検体を保存する必要がある(例えば、加圧式定量噴霧吸入器による投与の用量や再
401 投与時期に大きく影響することがありうる)。

402 6 測定時期

403 提案される計画には製品のタイプに応じ、第 13 章「データ評価」に概説される原則に従い、いかなる外挿や安定性モデル
404 の評価においても、十分な測定時点を含めるべきである。

405 安定性評価の主要試験は、原薬及び製剤の安定性プロファイルを十分把握できるよう測定時期を設定する必要がある。
406 リテスト期間又は有効期間を 12 ヶ月以下とする原薬又は製剤においては、長期保存試験の測定時期は最初の 3 ヶ月は
407 1 ヶ月ごとに、その後は 3 ヶ月ごとに実施することが推奨される。予定するリテスト期間又は有効期間が非常に短い場合
408 には、十分となる測定時期を考慮する必要がある。リテスト期間又は有効期間が 12 ヶ月を超える原薬又は製剤について
409 は、長期保存試験の測定時期は、通常、1 年目は 3 ヶ月ごと、2 年目は 6 ヶ月ごと、その後は申請するリテスト期間又は
410 有効期間の終わりまで 1 年ごとに実施することが推奨される。無菌試験又はその代替法(容器施栓完全性試験など)は、
411 申請するリテスト期間又は有効期間の開始時点及び終了時点を含め、少なくとも年 1 回は実施する必要がある。

412 加速条件での試験では、開始時点と最終時点を含む最低 3 時点が推奨される(例えば、6 ヶ月の試験なら 0、3、6 ヶ月の
413 試験が推奨される)。加速試験において、品質の明確な変化(第 13 章「データ評価」参照)や、規格からの逸脱が生じるこ
414 とが予測される場合(例えば、開発時の経験など)が存在する場合は、試験を追加することが推奨される。試験の追加は、
415 (a)長期安定性をよりよく予測できる中間的な温度条件を含めることや、(b)加速試験において最終時点より早い時点の測
416 定を追加することにより実施可能である。ただし、このことにより第 13 章「データ評価」に示される外挿が適用可能か否か
417 の判断に関する要件が除外されるわけではないことに留意すること。中間的保存条件では、開始時点及び最終時点を含
418 め 4 時点の測定が推奨される(12 ヶ月の試験の場合は 0、6、9、及び 12 ヶ月とするなど)。

419 付属書 1「減数試験のデザイン」及び第 15 章の「15.3 製品ライフサイクルにおける安定性試験」で考察されるように、安定
420 性評価のための CQA が経時的な変化を示さない場合は、測定時期を減らすことを正当化できる場合がある。代替的な
421 評価手法(第 13 章「データ評価」及び付属書 2「安定性モデリング」を参照)が適用される場合は、本項で推奨される最小
422 測定時期は適用されない場合がある。

423 7 保存条件

424 7.1 一般的留意事項

425 原薬及び製剤の安定性は、温度及び含水率、並びに可能であれば溶媒の損失に対する感受性についても検討可能な
426 保存条件下で実施される必要がある。光に対する感受性については第 8 章「光安定性」を参照すること。保存の条件と期
427 間は、出荷や短期保管(第 10 章「短期保管を参照」)に対する考慮を含め、目的とする保存と使用を網羅するよう選択す
428 る必要がある。また、使用時の安定性を評価するための保存条件については、第 11 章「使用時の安定性」に詳述
429 されている。

430 加速条件における試験又は苛酷試験は、分解経路、分子本来の安定性、分析方法による安定性評価の本質、意図しな
431 い保存条件からの逸脱といった製品の安定性に関する情報を確立するために必須なものである(第 2 章「開発時におけ
432 る負荷及び強制分解条件下での安定性試験」及び第 3 章の「3.3 安定性評価のための重要品質特性」を参照)。加速条
433 件で得られたデータは安定性のモデリングに利用できる場合がある。また、加速条件で得られたデータにより、リテスト期
434 間及び有効期間の外挿を支持できる場合がある(第 13 章「データ評価」参照)。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

ほとんどの生物薬品は物理的条件の影響を受けやすいため、加速条件で得られたデータは安定性評価のための試験方法の本質の理解や、原薬及び製剤の分解プロファイルの解明に役立つ可能性がある。製造方法の変更が安定性プロファイルに影響しないことを加速条件のデータから支持する可能性もある。

申請する容器施栓系及び保存条件が、高湿度及び低湿度の条件に対して十分な保護を与えることを正当化できる場合には、相対湿度の異なる条件での安定性試験は通常省略可能である。不透過性容器以外の容器を使用する場合には、推奨される保存条件での適切な安定性データを提出する必要がある。

安定性試験における各種の保存条件を以下に詳述する。使用する機器は、本ガイドラインで指定された範囲内で、保存条件を管理できるものでなければならない。管理下の実際の温度及び湿度は、安定性評価のための保存時にモニタリングする必要がある。保管設備の開扉による短期の変動は避けられないものとされている。装置の故障による逸脱の影響は、安定性評価に影響すると判断した場合には、記録し報告する必要がある。許容限度から 24 時間を超える逸脱は、試験報告書に記載し、その影響を評価する必要がある。

妥当性が認められた場合は、異なる保存条件を用いることもできる。推奨事項は別に規定されない限り、化学薬品及び生物薬品の両方に適用可能である。

7.2 室温保存の製品

各気候区域に適用される保存条件の概略を以下の表に示す。

表 3 各気候区域¹の推奨保存条件

気候区域 ¹	長期保存試験 ²	中間的試験	加速試験
I 及び II	25° C ± 2° C / 60% RH ± 5% RH	30° C ± 2° C / 65% RH ± 5% RH、又は 30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	40° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH
	30° C ± 2° C / 65% RH ± 5% RH、又は 30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	該当なし	40° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH
III	30° C ± 2° C / 35% RH ± 5% RH、又は 30° C ± 2° C / 65% RH ± 5% RH、又は 30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	該当なし	40° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH
IVa	30° C ± 2° C / 65% RH ± 5% RH、又は 30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	該当なし	40° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH
IVb	30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	該当なし	40° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH

¹ 地域の要求に従いより厳しい保存条件を適用することも可能。

² 第 1 章の「1.3 本ガイドラインの紹介と一般原則」を参照

申請者は、実施する長期保存試験の条件を決定し正当化する必要がある。

一般的に、ラベルの表示事項を支持する目的で、表 3 に示されたより厳しい気候区域の保存条件における安定性に関する情報を取得することは許容される。原薬又は製剤が曝露されうる気候区域を網羅するより厳しい長期保存条件(例えば、30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH)で試験を行うことも可能である。ただし、より厳しい保存条件(例えば、30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH)において、原薬又は製剤が提案するリテスト期間又は有効期間を通して、その判定基準内に留まらないことが示された場合は、以下の点を考慮する必要がある:

- 予定する気候区域に対応する代替の長期保存条件
- リテスト期間又は有効期間の最低限の短縮
- 異なる容器施栓系を用いた安定性評価
- 処方及び製造工程の選択肢の評価

長期保存試験を 25° C ± 2° C / 60% RH ± 5% RH で実施し、加速条件で 6 ヶ月の試験のいずれかの時点で「明確な品質の変化」が認められた場合には、中間的な保存条件での追加試験を実施し、「明確な品質の変化」の判定基準に対する評価を行う必要がある(第 13 章「データ評価」を参照)。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

465 長期保存条件が $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 又は $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の場合は、中間的保存条件
466 は規定されない。

467 気候区域 III における安定性試験については、より高い相対湿度(例えば、 $65\% \text{RH} \pm 5\%$ 、又は $75\% \text{RH} \pm 5\%$)での安定性
468 試験を実施することで、数学的計算により基準とする相対湿度(例えば、 $35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$)での試験実施を代替可能である。
469 これは容器施栓系の透過係数を実験的に求めることにより達成される(7.2.2 項の「半透過性の透明容器に包装された製品」の例 1 を参照)。
470

7.2.1 不透過性容器包装製品の保存条件

472 不透過性の容器(アルミニウム、アルミニウムフィルム PTP、密封ガラスアンプルなど)に包装された原薬及び製剤は、水
473 分又は溶媒の通過がないため、湿度に対する安定性や溶媒の損失は懸念されない。したがって、不透過性容器に保存
474 される製品の安定性試験は、いずれの湿度条件においても実施可能である。

7.2.2 半透過性の容器に包装された製品

476 半透過性の容器に保存される原薬及び製剤においては、含水率又は溶媒損失の潜在的可能性が懸念される。半透過
477 性の容器は、溶質の損失を防ぐことは出来るが、水分、溶媒、気体を透過することができる。溶媒の移行は、容器表面へ
478 の吸着、容器内の拡散、容器の反対側への脱離の機序によって生じる。容器壁を通過する移行は分圧勾配により起こる。

479 水を基剤とし、半透過性の容器で包装される製品は、物理的、化学的、生物学的、及び微生物学的安定性に加え、潜在
480 的な水分喪失について評価されるべきである。この評価は、以下に示すように、相対湿度の低い条件で実施する必要がある。
481 最終的には、半透過性の容器に保存された水を基剤とする製品が、相対湿度の低い環境に耐えることを示す必要
482 がある。

483 水ではない溶媒を基剤とする製品については、同等の手法を開発し適用することができる。

484 **表 4 半透過性容器において推奨される保存条件 3**

長期保存試験	中間的試験	加速試験
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{not more than (NMT)} 25\% \text{RH}$
$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	該当なし	

485

486 より苛酷な長期保存試験(例えば、 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$)の実施は、正当化できる。

487 、半透明の容器に包装された製品において、 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\% \text{RH}$ に 3 ヶ月間保存したときに、初期値から 5%の
488 水分喪失が生じると有意な変動とみなされる。ただし、小容器(1mL 以下)又は単回投与製剤については、 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
489 $/\text{NMT } 25\% \text{RH}$ に 3 ヶ月間保存した場合に、5%以上の水分が失われることは妥当と判断された場合には許容される。

490 加速条件において、水分損失のみに「明確な品質の変化」が認められた場合は、中間的な保存条件での試験は不要で
491 ある。ただし、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ に保存した場合に、申請するリテスト期間又は有効期間を通じて、明確な
492 水分喪失が認められなかったことを示すデータを提示する必要がある。

493 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ で長期保存試験を実施した場合、加速条件で 6 ヶ月の試験期間中に水分の損失以外
494 の「明確な品質の変化」が認められた場合には、中間的条件で追加試験を実施し、 30°C の温度の影響を評価する必要
495 がある。

496 長期保存条件が $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の場合、中間的な条件はない。

497 表 4 で推奨される基準の相対湿度での検討の代替として、相対湿度のより高い安定性試験を実施し、算出により基準の
498 相対湿度における水分損失を求める方法がある。これは、容器施栓系の透過係数を実験的に求めること(例えば以下の
499 例示のように、同一温度における 2 条件の相対湿度間で算出される容器施栓系の水分損失率比を利用するなど)により
500 達成可能である。容器施栓系の透過係数は、申請する製剤でのワーストケース(例えば一連の製剤のうち最も濃度が薄
501 いもの)に基づき実験的に求めることが許容される。

例 1.水分損失量の測定法:

503 ある容器施栓系、容器サイズ、及び充填量の製品について、基準の相対湿度での水分損失率を求めるための適切な方
504 法は、同じ温度において代替の相対湿度で同じ温度で測定した水分損失率に、以下の表 4 で実験的に求めた水分損失
505 率比を乗じることである。保存期間中の相対湿度における直線的な水分損失率が示される必要がある。表 5 水分損失率
506 の例 4

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

507 以下の例は、提案する容器施栓系である温度(例えば、40° C)において相対湿度 25% RH 以下で保存する場合の水分
508 損失率は、相対湿度 75%で測定された水分損失率に対応する水分損失率比 3.0 を乗じることで求められる。

509 **表 5 水分損失率の例 4**

代替相対湿度	基準相対湿度	特定の温度 ¹ における水分損失率の比
60% RH	25% RH	1.9
60% RH	40% RH	1.5
65% RH	35% RH	1.9
75% RH	25% RH	3.0

1 水分損失比 = (100-基準相対湿度の% RH)/(100-代替の相対湿度の% RH)

510

511 上記の表 4 に記載した比率は例示であり、申請する容器施栓系に対して、種々の相対湿度条件で水分損失率の比を実
512 験的に求める必要がある。表 5 水分損失率の例 4

513 7.3 冷蔵保存における留意事項

514 冷蔵条件での長期保存が想定される原薬及び製剤における推奨事項を以下に示す。加速条件は、温度の影響を明らか
515 にすることを目的としており、妥当性が示される場合には、積極的な湿度管理は必要とされない。

516 **表 6 冷蔵条件における保存 5**

長期保存試験	加速試験
5° C ± 3° C	25° C ± 2° C 又は正当と判断されるそれ以外の温度条件

517

518 半透過性の容器に包装された水を基剤とする製品については、水分損失の程度が評価可能な適切な情報を提供する必
519 要がある。

520 冷蔵条件で保存される製品において、加速条件での試験開始後 3 ヶ月以内に「明確な品質の変化」が認められた場合は、
521 輸送及び取扱いの影響を考察すること(第 14 章「表示」を参照)。

522 化学薬品については、測定開始後 3 ヶ月以内に「明確な品質の変化」が認められた場合は、加速条件で 6 ヶ月まで試験
523 を継続する必要はないと考えられる。

524 7.4 冷凍保存における留意事項

525 以下に、凍結条件での長期保存が想定される原薬及び製剤の推奨事項を示す。

526 **表 7 冷凍庫又は-20° C 以下での保存 6**

長期保存試験
-20° C 以下

527

528 申請する保存条件から短期に逸脱した場合の影響を評価するため、加速条件又は負荷条件(例えば、5° C ± 3° C 又は
529 25° C ± 2° C、又は 30° C ± 2° C、又は製剤の固有の特性に基づく適切な条件)での適切な期間の試験を実施するこ
530 と(第 14 章の「14.1 表示された要求事項からの逸脱」を参照)。

531 8 光安定性

532 8.1 光安定性試験の目的

533 本章では、初回承認申請時及びライフサイクルマネジメントにおける変更で必要となる、光安定性に関する情報作成の統
534 括的原則を説明する。

535 光曝露により製品の有効性や患者の安全性を損なうおそれがある許容できない変化が生じないことを示すため、製品が
536 有する光に対する特性を評価する必要がある。通常、光安定性試験は、試験目的に適する代表的な 1 ロットを用いて実
537 施する。初回承認申請時に提出される光安定性の特性や初回の承認申請時に確立した管理方法に影響すると判断され

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

538 る場合は、適切な変更(例えば、処方、容器施栓系、及び使用条件)を行った上で再度光安定性試験を実施することが必要となる可能性がある(第 15 章の「15.3 製品ライフサイクルにおける安定性試験」の項参照)。

540 光安定性データの作成及び評価を目的として、以下の 2 試験を実施する:

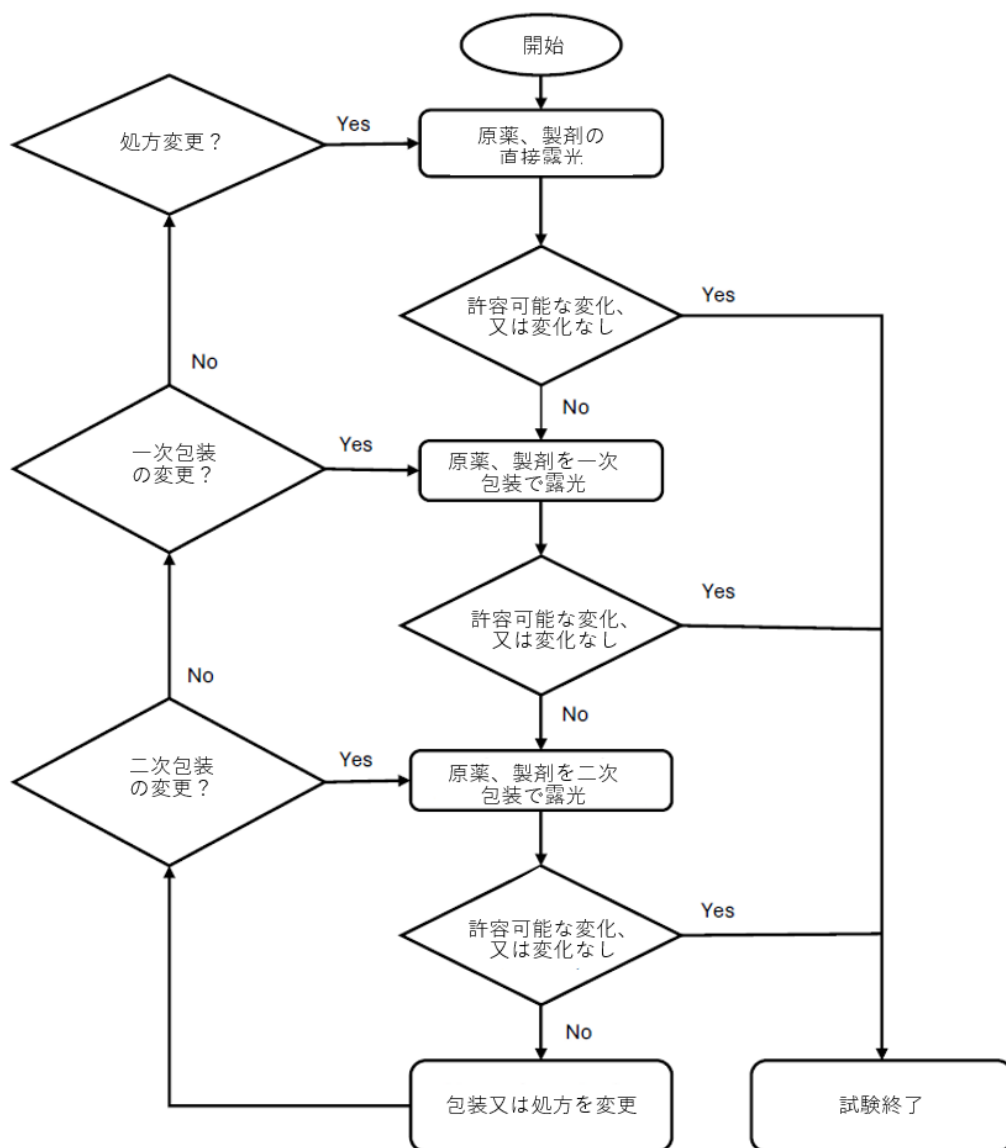
- 541 • 強制光分解試験-強制分解評価の一部となる試験であり、開発段階で実施される場合がある。この情報は、分析
542 方法の開発、分解経路の解明、管理戦略に有益な情報取得の目的で、原薬及び製剤の全般的な光感受性を
543 評価するものである(第 2 章「開発時における負荷及び強制分解条件下での安定性試験」を参照)
- 544 • 光安定性確証試験-光分解のリスクが特定された場合に実施する試験であり、光安定性の特性を明らかにし、
545 光感受性の製品における一次包装や二次包装の保護能力や、製造、保存、輸送、及び使用において光が製品
546 品質に及ぼす影響を理解することを目的とするものである。また、また貯法など製品の表示事項を裏付けする
547 データになりうるものである。

548 光安定性試験では以下のような系統的な手法が推奨される:

- 549 i) むき出しの原薬及び製剤の試験
- 550 ii) 必要に応じ、一次包装された原薬及び製剤の試験
- 551 iii) 必要に応じ、二次包装までされた原薬及び製剤の試験

552 通常、むき出しの試料に対する試験から始め、必要に応じて一次包装、さらに必要であれば二次包装に対する試験の順
553 番で試験を実施する。ほとんどの生物薬品のように製品が光に感受性であることが判明している場合は、科学及びリスク
554 に基づき、試験を並行的に実施することが可能である。曝光試験の終了時に、許容可能な変化あるいは変化が生じてい
555 ないことを評価し、試験の実施範囲を決定する必要がある。許容可能な変化とは、申請者によって事前に正当化された
556 範囲内の変化である。許容できない変化が認められた場合は、包装や処方の変更が必要となる。試験は、原薬及び製剤
557 が曝光に対し十分に保護されていることを示す結果が得られるまで実施する必要がある(図 3「光安定性試験の判定フ
558 ーチャート」を参照)。図 3 光安定性試験の判定フローチャート 3

559 図 3 光安定性試験の判定フローチャート 3



560

561 **8.2 強制光分解試験**

562 強制光分解は強制分解戦略の不可欠な一部であることから、その概念、試験デザインに関する留意点、及び結果の解
 563 釈の詳細は第 2 章「開発時における負荷及び強制分解条件下での安定性試験」に示されている。強制光劣化試験の光
 564 源及び曝光条件の詳細は「8.4 光源と曝露照射」の項を参照すること。

565 強制光分解試験と光安定性確認試験を併行して実施する場合は、例えば固体物の場合などで「8.3 光安定性確認試験」
 566 に示される特別な配慮が必要となる。

567 **8.3 光安定性確認試験**

568 確認試験は製造、処方、長期保存及び使用時(第 11 章「使用時の安定性」参照)に特別な措置が必要であるか、また容
 569 器施栓系の遮光や特別な表示事項が必要であるかを決定するために実施する。確認試験を実施すべきかの決定、試験
 570 計画、及び結果の解釈については図 3「光安定性試験のフローチャート」を参照すること。

571 化学薬品においては、光安定性確認試験は原薬及び製剤の 1 ロットを用いて実施されるのが一般的であるが、生物薬品
 572 においては、製剤 1 ロットを用いて実施されるのが一般的である。確認試験は、通常一次包装に対し実施されるが、必要
 573 に応じ二次包装に対し実施される場合もある。適切に正当化することにより、科学及びリスクに基づく代替手法が許容可
 574 能であり、光安定性確認試験を不要とする場合も考えられる。例えば、十分に曝光された原薬及び製剤の試料において、
 575 光分解が観察されない場合には、更なる確認試験の実施は不要である。光を通さないことが確認されている一次包装

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

576 (例: アルミのチューブ缶やアルミ箔ブリスター)では、包装なしのむき出しの製剤に対する試験を実施することが一般的で
577 ある。

578 確証試験のロットの結果が光耐性や光感受性に関して決定的なものではない場合は、ロットの追加や新たな試験計画に
579 ついて考慮する必要がある。

580 固形製品が検体の場合は、適切な量の試料を採取し、ガラス又はプラスチックのシャーレに単層となるよう撒き、必要に
581 応じ適切な光透過性のある被覆カバーで保護する必要がある。錠剤及びカプセル剤は単層となるよう撒く必要がある。
582 錠剤又はカプセル剤以外の固体は、3 mm 以下の厚さとなるように全体に分散して撒くこと。直接の曝光が不可能な場合
583 (例えば、液体や、光以外の方法での酸化に敏感な製品)は、試料を保護可能な不活性で光透過性のある容器(例えば、
584 石英)に入れること。一般に、試料は光源に曝される面積が最大となるよう配置する。

585 一次包装又は二次包装の製剤に対する試験が必要な場合は、曝光が最大限均一となるよう、試料を光源に対して水平
586 又は横断方向に配置すること。輸液バックのように大容量の容器の試験では、試験条件の一部を変更する必要があるか
587 もしれない。一般に、容器の曝光が最も大きくなる試料に対し試験を行う。

588 曝光の終了時には、曝光の均一性を考慮した代表的な試料について、光分解により生じうる物理的、化学的、又は生物
589 学的性質、含量、及び分解物の変化について、その目的にかなった適切な試験方法により検討を行うこと。粉末試料の
590 場合は、個々の試験において代表的な部分が使用されていることを確認する必要がある。経口固形製剤(錠剤、カプセル
591 剤など)は、適切な数を用いて試験を実施する必要がある(統計学的なサンプリング法が利用される場合もある)。曝光後
592 の試料が不均一である可能性がある場合(クリーム、軟膏、懸濁剤など)は、試料全体の均一化又は溶解を行った後サン
593 プリングを実施する。

594 遮光試料を対象とする場合は、曝光試料と同時の分析を実施する必要がある。曝光による品質の変化が許容可能か判
595 定するには、リテスト期間及び有効期間を通して、製品が承認申請する規格に適合するよう、他の正式な安定性試験
596 結果についても考慮することが重要である。変化の程度や判定基準からの逸脱の程度に応じて、処方や二次包装を含
597 む容器施栓系の変更や、長期安定性データも踏まえた原薬及び製剤のリテスト期間及び有効期間の見直し、保存と使
598 用に関する表示の変更など、曝光を緩和するための特別な注意が必要とされる場合がある(図 3「光安定性試験の判定
599 フローチャート」参照)。図 3 光安定性試験の判定フローチャート3

600 8.4 光源と曝露照射

601 本項では、強制光分解試験及び光安定性確証試験に利用可能な光源及び曝光について述べる。強制光分解試験では、
602 製品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とが可能である。光安定性確証試験では、製造、
603 保存、輸送・流通及び使用で生じうる曝光に基づいて実施する必要がある。
604 光安定性試験では光による分解速度や試験デザインに影響しうる、光のスペクトル特性、累積光曝露量、温度を考慮す
605 ることが重要である。

606 光安定性試験には、以下に示す光源が適切と考えられる。妥当性が認められる場合は、別の光源を使用してもよい。申
607 請者は、理由がない限りは局所的な温度変化の影響を最小限に抑えるよう、適切な温度管理を維持するか、又は遮光
608 対照を同一環境下で管理する必要がある。申請者は光源製造者のスペクトル分布規格に基づき、以下の選択肢を考慮
609 する必要がある:

610 オプション 1:

611 D65(屋外日光)放射基準に類似する。可視光出と紫外光(UV)を組み合わせた人工の昼光色日光蛍光ランプ。キセノン又
612 はハロゲンランプと、適切なフィルターを組み合わせたものを推奨する。放射基準はISO/CIE 18909:2022で定義されて
613 いる(17)。

614 オプション 2:

615 ID65(室内日光)放射基準に類似する曝光が可能な白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプの組み合わせ。紫外ランプは320
616 ~360nmの紫外線Aが25%以上、360~400nmの紫外線Aが25%以上のもの。

617 オプション 3:

618 蛍光ランプ又は LED ランプが推奨される環境/軽度光条件(製造工程、及び使用時の光の大半が 400nm を超える)

619 強制光分解試験のための曝光では、確証試験で用いる2倍など、より高い光強度が必要となる場合がある。但し、製品の
620 光感受性によっては、著しい分解を回避するために、より軽度の条件がより適切となる場合がある。例えば、環境光ある
621 いは軽度の光条件では、試料は1~7日の曝露期間中、通常400nm超を $43 \sim 260 \times 10^3$ lux h、350~400nm を $0.3 \sim 3$
622 Wh/m²を曝光される可能性がある。

623 確証試験では、製造、保存、及び使用における管理下での光の影響を評価するため、試料を120万 lux・hr以上の総照度

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

624 及び200 Wh/m²以上の総近紫外放射エネルギーをもたらず光に曝露することが可能である。製品の光感受性、選択した
625 光源、製造条件、及び包装形態に応じて、別の方法を採用することも正当化される場合がある。製造時の総曝露量は、
626 光曝露量を測定し、平均光曝露量及びUVエネルギー(例えば、Lux及び/又はWh/m²中)を定めることにより求めることが
627 できる。確証試験における曝露時間と光源までの距離を設定するためには、ワーストケースの曝露時間を含む平均曝露
628 量を利用可能である。

629 9 中間体の工程内処理及び保持時間に関する安定性評価

630 9.1 一般的留意事項

631 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)及び医薬品の流通管理に関する基準(GDP)では、中間体(すな
632 わち、原薬の中間体及び製剤の中間体(バルク製剤を含む))を適切な条件下で製造し、保管することを保証できるよう管
633 理することが求められている。医薬品の流通管理に関する基準に従い、保管や輸送は、その後の中間体の処理、安定性、
634 安全性及び品質に悪影響を及ぼさないことが必要である。

635 処理時間は、単一又は一連の製造工程を実施するために必要な設定期間と考えられ、製造設備との適合性を考慮する
636 必要がある。一方で、保持時間は対象物質(調製された原材料、原薬中間体、及び製剤中間体)が更なる加工又は最終
637 的な容器施栓系による包装を待っている状態で規定される時間であり、規定された条件において保持や輸送される可能
638 性がある。このような中間体については、その品質を保証し、工程内での品質に関して確立された管理戦略から外れた
639 結果が生じることなく、次の工程まで保持できるように、最大保持時間を設定する必要がある。設定された保持時間を超
640 えて中間体を使用するべきではない。保持時間に関する試験の計画や方法は、第3章の「3.1 総括原則」に記載した原則
641 に従う必要がある。

642 保持時間を設定するために使用するデータは、中間体に対して予定される保持時間を網羅するものでなければならず、
643 安定性試験は、原薬又は製剤の中間体に対して予想される保存条件を裏付けるために、適切な温度及び湿度条件で実
644 施しなければならない。試験で用いる温度及び湿度の条件が、本ガイドラインの第7章「保存条件」に記載されている保
645 存条件と一致しない場合は、妥当性を説明する必要がある。製品が保存中に生じる曝露に感受性がある場合は、第8
646 章「光安定性」に記載されている許容レベルに曝露を制限するための管理が十分であることをデータにより確認する必要
647 がある。複数の製造施設が関与する場合には、中間体の輸送を安定性試験において考慮する必要がある。減数試験を
648 考慮する場合は、付属書1「減数試験のデザイン」の原則を適用可能である。保持時間の累積の影響は通常、プロセス
649 バリデーションの一環として評価される。安定性リスクが特定された場合には、保持時間の累積を検討する試験が必要と
650 なる可能性がある。

651 製造工程外で包装され保管される原薬及び製剤の中間体を購入するような場合は、保持時間ではなく、リテスト期間又
652 は有効期間を設定することが適切な場合もある。このような場合に、リテスト期間又は有効期間を設定するために実施す
653 る安定性試験は、本ガイドラインの各項に記載された推奨事項に従う必要がある。

654 以下に、化学薬品及び生物薬品に特有の考慮事項を含む中間体の安定性評価における推奨事項を記載する。

655 9.2 化学薬品における留意事項

656 原薬中間体の保持時間は、GMPの原則を考慮し、文書化された手順を遵守する必要がある。しかし、原薬の製造工程内
657 に保持時間が存在し、保持時間によって原薬の品質が影響を受ける可能性がある場合は、本項の原則が適用される。

658 製剤中間体に対し、処理時間及び最大保持時間を設定した場合は、製造工程の説明に含める必要がある。製剤の製造
659 工程のリスク評価及び管理戦略には、保持時間の検討を実施すべきかどうかに関する評価を含める必要がある。該当す
660 る場合は、処理時間と保持時間を裏付ける情報を規制当局への申請に含める必要がある。

661 製剤中間体の保持時間を、例えば、固形生剤では製造工程全体で30日以上、非固形又は無菌の製剤では24時間以上
662 に延長する場合は、その保持時間の妥当性を示す根拠を、予定する代表的容器、保存期間及び輸送の手段の情報と
663 ともに規制当局からの求めに応じて提出する必要がある。中間体を製造施設間で輸送する場合は、製造工程の説明に
664 において、輸送の方法や手段(中間体の容器、保存条件及び輸送条件など)を一般的な用語で説明すること。

665 連続生産工程ではなく、ロット工程で製造される原薬及び製剤については、工程全体を代表する保持時間の妥当性を支
666 持するデータが得られることが期待される。保持時間の妥当性を支持するデータが実生産スケールのロットで得られてい
667 ない場合は、承認後の安定性試験において実生産スケールのロットで試験を実施すること。実生産スケール連続生産工
668 程を用いる場合は、保持時間を支持するロットを選択する際、ICH Q13 ガイドラインに概説されている原則に従うこと。

669 9.3 生物薬品における留意事項

670 生物薬品の製造においては、特定の中間体の品質と管理が原薬又は製剤の製造にとって重要となる場合がある。製造
671 者は開発する製造方法において、そのような工程の中間体を特定し、データを取得し、工程内の条件での安定性を確保

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

672 するための、工程限度値及び保持時間を定めることが一般的に求められる。保持時間の影響を受ける可能性のある製
673 品品質特性については、定期的なサンプルの試験を実施する。

674 生物薬品の保持時間の試験では、通常、(a)物理化学的安定性、及び(b)微生物管理戦略の 2 つの要素を考慮する。物
675 理化学的安定性は、工程の特性解析の一環として生産スケールを代表する小規模ロットを用いて実施することが可能で
676 あり、純度及び不純物といった関連する CQA をモニタリングすることにより評価する実生産スケールのロットの製造工程
677 については、微生物の管理を示す必要がある。代替評価物質の使用は他の手法同様にその妥当性を示す必要がある。

678 物理化学的な保持時間と微生物学的な保持時間を別々の試験から決定した場合、確立される保持時間は 2 つの時間
679 のうち短い方となる。保持時間を決定するために中間体に分析法を適用することができない場合、保持時間の妥当性は、
680 その後の段階の中間体、原薬又は製剤の品質を評価することによって裏付けることができる。

681 9.4 保持時間に関するリスク評価の例

682 以下は、2 種類の異なる製剤タイプの製造工程に対するリスク評価の対象となり得る段階の例である。剤形に応じて、他
683 の段階及び留意事項が適切となる場合がある。

684 9.4.1 非無菌の経口投与固形製剤

685 以下は、非無菌の経口投与固形製剤の製造工程において中間体の処理と保持時間がリスク評価の検討対象となり得る
686 工程段階の例である。剤形に応じて、他の段階及び留意事項が適切となる場合がある。

687 **表 8: 非無菌の経口投与固形における製造工程及び関連中間体 7**

製造工程	中間体
バインダー調製～造粒	造粒物
湿式造粒～乾燥	乾燥顆粒
乾燥顆粒～滑沢/混合	滑沢剤混合物
混合～打錠	混合物
打錠～圧縮錠	素錠
コーティング液・懸濁液～調製	コーティング溶液・懸濁液
コーティング～バルク容器包装	バルクコーティング錠

688

689 9.4.2 無菌注射液

690 以下は、無菌注射液の製造工程において中間体の処理と保持時間がリスク評価の対象となり得る工程段階の例である

- 691
- 692 ● 原薬からバルクを調整する工程における 15° C～25° C の処理時間
 - 693 ● 冷凍過程にある物質
 - 694 ● 製剤の製造開始(例: 原薬融解)から充填完了までの室温(例: 15° C～25° C)での処理時間

695 10 短期保存条件

696 製剤の表示(第14章「表示」を参照)には、製剤の短期保存条件を記載することが可能である。短期保存は、一次包装で
697 ある容器施栓系が破損しておらず、長期保存条件とも使用時とも異なる状態である。短期保存は任意であるため、患者
698 又は医療従事者が短期保存条件を実施しなくてはならない必要はない。短期保存条件は、製剤で予想される保存条件
699 に基づき、各地域の要件に従い、患者又は医療従事者の利便性のために設けられるものである。例えば、短期保存条件
700 は、患者が特定の期間、冷蔵された製剤を室温条件で保存することを可能にする。この場合は長期保存の条件及び有
701 効期間とともに、短期保存の条件及び有効期間を表示することが必要である。短期保存条件は、製剤の有効期間を超え
702 て適用することを意図するものではない。短期保存条件は、例えば、使用上の注意の指示に従い医薬品の投与のために
703 必要となる調製操作(例えば、周囲温度への平衡化)とは異なる。短期保存の許容期間に製剤を長期保存条件に戻すこと
704 を可能とする場合は、短期保存条件を支持するデータを主要な安定性試験の一部として提出する必要がある。全ての製
705 剤が短期保存条件を必要とするわけではない。一旦、短期保存条件が確立されれば、安定性に影響する可能性のある
706 変更がない限り、定期的な再評価の必要はない。

707 特定の短期保存条件での安定性試験は、長期安定性試験に適用される一般原則(第3章「正式な安定性試験のデザ
708 イン」参照)に従い、かつ全ての適切な気候区域を考慮して計画する必要がある。通常、2ロット以上を試験に含める必要が
709 ある。ロット数及び経時検体についての留意事項は、使用時の安定性試験における一般原則に基づく必要がある(第11
710 章の「11.2.1 ロットの選択」を参照)。申請者は、短期の保存条件を支持するために、モデリング(付属書2「安定性モデリン
711 グ」参照)のような代替戦略の妥当性を示すことが可能である。

712 申請者は、短期保存条件を提案する製剤が、有効期間内の規格の範囲に留まることを示す必要がある。

713 11 使用時安定性

714 11.1 使用時安定性試験の目的

715 本章では、製剤の品質が予め定めた規格値内に維持される使用時における期間及び保存条件の設定又は確認を目的
716 とした使用時安定性試験の原則を示す。使用条件とは、一次容器がはじめて開封された後のことであり、また該当する場
717 合は適切な指示に従って調製、保存、及び投与を行う際の条件と定義される。本章で概説する原則は、通常、希釈、再
718 構成、又は混合を含む、投与前に操作、調製、又は、保存される単一容量の製剤、同様にマルチドーズ投与を目的とした
719 単一容器、又は機械器具との組み合わせ製剤に適用される。単回使用の容器に包装され、調整不要で即時に使用され
720 る製剤は、通常、使用期間の設定を必要とせず、使用時安定性試験の対象とはならない。使用時安定性試験において
721 は、即時使用するため、医薬品と医療機器の組み合わせを組み立てることは調製には該当しない。

722 薬物を含む埋め込み型輸液ポンプなど、保管とは異なる条件で、長期間の投与にわたり、機械器具と薬物が接触するよ
723 うな製剤については、使用期間において、薬物が安定した状態であり、送達する機械器具に悪い影響を与えないことを使
724 用時安定性試験で確認する必要がある。

725 調製が必要な製剤及びマルチドーズの製剤の使用条件は、物理的・化学的性質や微生物学的混入に関し、製剤品質にリ
726 スクをもたらす可能性がある。これらの製剤の承認申請には、使用期間及び使用上の注意の根拠となる使用時安定性
727 データを含める必要がある。本章では、複数の製品タイプに適用される、ロットの選択、試験計画、試験方法、及び規格
728 値を含む、使用期間及び保存条件の確立又は確認のための中心的な枠組みを定義する。製剤と接触する物質や、調整
729 及び投与に使用される物質は、製剤との適合性を示すことが求められる。

730 承認後に、処方や容器施栓系などの変更がある場合には、試験を繰り返し実施する必要がある場合もある。試験を繰り
731 返し実施すべきか否かを決定するため、第15章の「15.3 製品ライフサイクルにおける安定性試験」の項に従って変更の
732 評価を実施する必要がある。

733 11.2 使用時安定性試験のデザイン

734 使用時安定性試験のデザインは、第3章「正式な安定性試験のデザイン」で概説された一般原則に従うべきである。試験
735 計画は、使用説明にある詳細な指示を模倣することが必要である(例えば、バイアル包装されたマルチドーズ製剤につい
736 ては、使用時の安定性として容器施栓系が繰り返しの穿刺及び採取の条件に耐えることを示す必要がある)。使用時の
737 試験を計画する際には、使用中に製剤が種々の環境要因に曝露される最大時間を含め、製剤が使用される条件を考慮
738 すべきである。再調製、希釈、又は混合などの調製が必要な試料については、使用時試験では、規定された保存条件に
739 おける最長保存期間での調製及び取扱いを行い、製剤の安定性を示す必要がある。また、試験期間、試験条件、試験方
740 法の選択及び判定基準の選択について、使用期間を通して製品の品質が維持されていることを示すために適切であるこ
741 とを示さなければならない。保存条件及び採取頻度は、少なくとも使用上の注意を反映するか、あるいはワーストケース
742 を考慮してもよい。

743 妥当性が示される場合は、代替の試験デザイン(例えばワーストケース)を考慮することが可能である。例えば、経口投
744 与の固形剤については、申請者は使用試験の代わりにOpen Dish(容器施栓の継続的開放)試験の使用を正当化するこ
745 とができる。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

11.2.1 ロットの選択

746 使用時安定性試験は、通常、代表的な製剤 2 ロットに対し実施する。製品に関する知識及び利用可能な主要安定性試験
747 データを考慮したリスクアセスメントに基づき、その妥当性が示される場合には、ロット選択において代替手法を検討可能
748 である。少なくとも一つのロットは有効期間終了に近いものを選択する必要がある。そのような経時ロットの結果が得られ
749 ない場合には、提出する安定性試験の最終時点において 1 ロットについて試験を実施する必要がある。申請時に、経時
750 ロットのデータが入手できていない場合は、提出する旨、あるいはリスクアセスメントに基づきデータが不要である旨を規
751 制当局への申請に含める必要がある。
752

753 使用時安定性評価に用いる全てのロットは、申請する容器施栓系(マルチドーズ投与のためのバイアルや、製剤と機械
754 器具との組み合わせなどを含む、及び投与のためのセットアップとすること。充填量、含量、又は処方が異なる製剤につ
755 いては、妥当性が示されれば、代表的製剤、ワーストケースによる手法や、ブラケットティング法、又はマトリキシング法を
756 適用することが可能である(付属書 1「減数試験のデザイン」を参照)。

11.2.2 分析方法の選択と判定基準

758 試験に用いる分析方法と判定基準については、使用の期間中に変動する可能性が最も高い CQA を考慮したリスクに基
759 づく手法のよりその妥当性を示す必要がある(第 3 章の「3.3 安定性評価のための重要品質特性」を参照)。分析方法は、
760 目的に適したものでなければならず、使用の期間における製品の物理的、化学的、及び微生物学的な安定性を実証でき
761 るよう選択する必要がある。

762 化学薬品については、それぞれの剤形や処方に対し適切な、物理的・化学的な品質特性を選択する必要がある。例えば、
763 色、におい、澄明性、施栓の完全性、微粒子、粒子径、含水率、原薬含量、分解生成物量、溶出性、抗菌剤含量、抗酸化
764 剤含量、pH、粘度、及び微生物などの特性については、剤形に関連するリスクも踏まえ、試験の実施を考慮すべきである。

765 生物薬品についても、それぞれの剤形や処方に対し適切な、物理的・化学的な品質特性を選択する必要がある(18)。例え
766 ば、妥当な説明がなされない限りは、タンパク質含量、外観、澄明性、色、可視粒子、及び高分子量種といった物理的・化
767 学的品質特性について試験を実施する必要がある。目的物質に由来する変化体や不純物、不溶性微粒子については、
768 必要に応じて試験を実施するべきである。作用機序に関する力価試験などは、必要に応じて実施するが、分析方法の潜
769 在的な限界は理解しておく必要がある。生物薬品の製剤で提案される使用の期間に対しては、微生物学的安定性を評
770 価する必要がある。推奨される一般的な試験には、保存剤効力試験(PET) や、抗菌剤有効性試験(AET)、あるいは生菌
771 数試験(例えば、バイオバーデン)が含まれる。低リスクの状況で、妥当性が適切に説明される場合は、リスク評価に基
772 づき微生物試験を実施しないことが可能な場合がある。

11.3 使用の期間及び保存条件の表示

774 使用の期間及び保存条件の明示の必要性は、使用時安定性データを用いて判断する必要がある。使用の期間及び保
775 存条件の表示は地域の規制に従うこと。

776 使用の期間を表示する必要がない場合も存在する。例えば、マルチドーズ用の容器に保存される調製済み経口投与剤
777 を、間欠投与ではなく継続的に使用する場合は、意図する使用における安定性を使用時安定性試験により支持できるな
778 らば、使用期間の表示を必要としないことがある。

12 標準物質、新添加剤、アジュバント

780 本章では標準物質、新添加剤(医薬品の添加剤として初めて使用されるもの、及び新投与経路で使用されるもの)、及び
781 アジュバントについての安定性について述べる。新添加剤及びアジュバントは、製剤の品質に重大な影響を与える可能
782 性があることから対象とするものである。

783 安定剤や保存剤などの添加剤は、原薬のリテスト期間及び有効期間、並びに製剤の有効期間内に、劣化する可能性が
784 ある。このような添加剤物質における、化学反応、劣化、又は枯渇が製剤の品質に影響を与える可能性がある場合は、
785 安定性試験においてモニタリングする必要がある。安定性試験のデザインに関して留意すべき事項全般は第 3 章の「3.3
786 安定性評価のための重要品質特性」を参照すること。

12.1 標準物質

788 保存される中間体、原薬、又は製剤の品質特性の管理に用いる標準物質(ICH Q2/Q14 で定義される)は、科学的に妥当
789 な結果が得られるように十分均質かつ安定なものでなければならない。標準物質の処方、組成、保存条件、及び容器施
790 栓系が原薬又は製剤と異なる場合には、その違いを反映した使用期限を設定するための、特別な標準品の安定性評価
791 プログラムを実施する必要があるかもしれない。外部から供給され、特性が十分に解明された標準物質(局方の標準品
792 など)は、供給元からの安定性及び保存方法に関する推奨事項に従い、品質管理システム(PQS)内で管理されるべきで
793 ある。自家の標準物質については、使用期限を裏付ける安定性データが必要である。生物薬品製剤においては、このよう

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

794 なデータは、一般的に、承認申請において提出提供され、化学薬品においては医薬品品質システム(PQS)内で管理され
795 る。

796 12.1.1 化学合成の標準物質に関する留意事項

797 化学薬品の原薬、中間体、及び製剤の標準物質の使用期限は、PQS のもとで確立された管理戦略に従い、許容可能な
798 安定性データ及び品質適格性の再評価を経て延長可能である。化学薬品の標準物質は、原薬及び製剤より保守的な条
799 件で保存される場合がある。

800 12.1.2 生物学的な標準物質に関する留意事項

801 生物薬品の標準物質の使用期間は、対応する原薬、中間体、又は製剤の保存条件で保存する場合には、通常、利用可
802 能な長期安定性データによって支持される必要がある。十分に特性解析された原薬又は製剤を自家標準物質として使用
803 し、原薬又は製剤と同じ条件で保存する場合は、原薬又は製剤の安定性データにより標準物質の使用期限を指示可能
804 であり、追加で標準物質独自の安定性試験を実施する必要はないと考えられる。

805 保存条件を変えることで、自家の生物薬品の標準物質の使用期限を、原薬、中間体、又は製剤のリテスト期間又は有効
806 期間を超えて延長可能な場合がある(例えば、原薬又は製剤の保存条件より十分低い温度による安定化された保存条件
807 など)。保存条件の変更の妥当性は、標準物質自体の長期保存試験、又は安定性データの傾向分析を可能とする同時
808 進行の安定性試験戦略により裏付ける必要がある。標準物質の使用期限は、適格性評価のような計画により得られる
809 許容可能な安定性データに基づき延長可能である。

810 原薬又は製剤の安定性を示す重要品質特性(例:力価)が標準物質により管理されている場合は、原薬又は製剤の安定
811 性プロファイルの変動を防ぐ目的で、より厳格な安定性の判定基準や傾向分析を含むリスクに基づく手法を考慮する必
812 要がある。

813 12.2 新添加剤

814 新添加剤については、第 3 章「正式な安定性試験のデザイン」、第 6 章「測定時期」、及び第 7 章「保存条件」に示された
815 推奨事項に従い、製剤の安定性に与える影響について評価し、適切な情報を申請時に提出する必要がある。添加剤
816 自体がタンパク質(アルブミンなど)であり、生物薬品の原薬と共に使用される場合には、添加剤で分かっている分解プロ
817 ファイルと、その生物薬品の原薬及び製剤への影響を明らかとするため、追加のリスク評価を実施する必要がある。タン
818 パク質からなる添加剤については、製剤の安定性試験において、タンパク性の添加剤との相互作用、製剤における内在
819 及び免疫原性について、製造工程由来不純物のマスクングの可能性も含め、検討する必要がある。

820 12.3 ワクチンのアジュバント

821 ワクチンの承認申請においては、アジュバントの安定性試験成績を提出する必要がある。アジュバントの安定性は、正式
822 な安定性試験により評価する必要がある。アジュバントの安定性を異なる戦略で決定しようとする場合は、早期の規制当
823 局との協議を検討すること。

824 安定性試験は処方や構成に依存する、アジュバントと共に製剤化されるワクチンと、ワクチンとアジュバントが別のバイア
825 ルとなっているワクチンとは、考慮すべき事項が異なる。製造施設においてアジュバント添加ワクチン製剤とするため、原
826 薬と混合されるアジュバントについては、一次包装されたアジュバント添加ワクチン製剤としての有効期間を支持するデ
827 ータが必要となる。水酸化アルミニウムと抗原の混合のような、アジュバントへの抗原の吸着に依存するアジュバント添
828 加ワクチンの場合は、安定性モニタリングでは、保存時の抗原の吸着/結合の程度、アジュバントからの抗原の解離の程
829 度を考慮する必要がある。

830 アジュバント及びワクチン抗原(ワクチン成分)が別個の容器で供給される場合は、各々の成分の安定性は、構成毎の保
831 存期間及び保存条件に応じて、事前に規定された適切な計画に従って評価する必要がある。

832 アジュバント-抗原混合物の使用時の安定性は、調製直後に混合液を投与しない状況がある場合は、意図する使用の条
833 件及び期間で評価すべきである(第 11 章「使用時安定性」を参照)。アジュバント/ワクチン抗原混合物におけるアジュバ
834 ントの完全性を評価するためには、適切な規格値を設定することが重要である。使用時の安定性試験で得られたデータ
835 は、混合ワクチンの使用方法を裏付けるものとなりうる。

836 13 データ評価

837 13.1 一般的留意事項

838 安定性データは製品のライフサイクルを通じ、様々な目的で収集される。安定性に関する情報は系統的に提示し評価す
839 る必要がある。本章では、推奨される保存条件における長期保存のデータに基づいて、原薬のリテスト期間及び有効期
840 間並びに製剤の有効期間を設定するための安定性データの評価に焦点をあてる。申請時点で最低限必要となる安定性
841 データについては、第 3 章「正式な安定性試験のデザイン」の表 1 を参照のこと。あるいは、推奨する保存条件での長期

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

842 保存試験データが限られている場合は、以下のような根拠に基づきリテスト期間や有効期間を提案することが可能である。表 1 標準的な手法において、初回のリテスト期間又は有効期間を指示するために推奨される最低限必須の安定性データ 1 手法 1

- 845 ● 実際のデータが得られた時点以降の安定性プロファイルを予測又は外挿するための、より進んだ安定性モデリング手法の利用(付属書 2 の「より進んだ安定性モデリング」の項を参照)。
- 847 ● 化学薬品における、加速条件の安定性データとフローチャートの手法による、長期保存試験データの限定的な外挿。生物薬品については、加速条件での品質特性変化の程度に基づくフローチャートの手法は、生物薬品間における分解機序やその他の構造機能の違いから、適切とは判断されない。

850 安定性データの総合的評価においては、保存された中間体、工程における保持時間、保存条件からの逸脱及び患者への投与までの操作(使用時安定性)を含む長期保存条件以外での短期間の保存のリスクを考慮に入れる必要がある。

852 本ガイダンスは、単一ロット要因に対し、少なくとも 3 つの基準ロットから得られた安定性データや、複数のロット要因(同一の原薬から得られる異なる充填量、異なる濃度、異なる容器施栓系寸法など)に対する完全な試験データをもつ、原薬および製剤のデータ評価のためのものである。加えて、ロット間の変動の程度や他の要因も、将来生産されるロットがリテスト期間又は有効期間を通じて判定基準内に留まるかの信頼性に影響する。複数のロット要因の製品における減数試験については、付属書 1「減数試験のデザイン」で議論される。

857 申請者は、外挿及びモデリングの原則を先進治療医薬品(ATMP)やワクチンのような他の製品タイプにも適用可能と考える場合は、規制当局との早期の協議を考慮すべきである。

859 13.1.1 リテスト期間

860 リテスト期間は通常、化学薬品の原薬に対し有効期間を設定する代わりに適用される。また、この手法は、安定性プロファイルが十分に理解されている生物薬品の原薬についても、妥当と判断される場合は適用される可能性がある。生物薬品の原薬にリテスト期間が適用される例としては、凍結保存され、保存期間中に製品品質にほとんど変化が認められない、又は全く変化が認められない、十分に特性解析された治療用のモノクローナル IgG 抗体がある。

864 13.1.2 化学薬品製剤における有効期間の開始

865 有効期間の開始は製造日とすること、これは原薬と他の成分を混合した最初の製造工程の日付と定義される。

866 以下の手法は、地域要件に従い考慮する:

- 867 ● 出荷日が製造日から 30 日未満の場合、製造ロットの有効期間は、そのロットの出荷日から起算することが可能である。
- 869 ● 最終容器に充填される 1 つの原薬からなる製剤については、充填操作の開始日を製造日とする。

870 次工程に進む前の製剤の中間体の保持段階であり、有効期間の開始が上記のように規定されていない場合は、その妥当性を明らかとし、製剤中間体の累積最大保持時間を代表する製剤ロットを安定性評価プログラムに含める必要がある。

872 13.1.3 生物薬品における有効期間の開始

873 生物薬品製剤の有効期間の開始は、製造日(例えば、液状製剤の場合は、ろ過日や充填日)から起算する。製剤の充填操作が 1 日を超えて実施される場合は、充填操作の開始日を製造日とする。妥当性が示されるならば、有効期間の開始を決定するためにその他の手法を用いることが可能である。

876 13.2 長期保存条件における安定性プロファイルの統計学的評価に基づくリテスト期間及び有効期間の設定

877 正式な安定性試験から得られる全ての安定性データを評価し、リテスト期間及び有効期間を設定すること。統計的評価には、全ての主要安定性試験、及び利用可能な実生産スケール試験が含まれるべきであり、必要に応じ安定性プログラムに含まれるロットから得られたデータにより補足されるべきである(第4章「ロットの選択」参照)。リテスト期間及び有効期間の設定では、推奨する保存条件において経時的に変化する可能性があるCQAの安定性プロファイルを評価する必要がある。有効期間又は再試験期間の提案を目的として、各CQAについての別個の評価及び総合的な評価実施すること。リテスト期間又は有効期間は、個々の品質特性において予測される期間を超えてはならない。

883 定量的な分析方法から得られるデータは、適切な統計学的手法を用いて評価する必要があるが、統計解析を適用出来ない半定量的又は定性的な試験方法からの結果も評価する必要がある。将来の製造ロットがリテスト期間又は有効期間を通して規格内に留まるかの信頼性は、個々のロット間の変動の程度及びデータの測定時点数に影響される。

886 原材料、中間体、又は製品のロットから、リテスト期間又は有効期間を設定する目的で安定性データを評価するための同等に有効な統計方法は多く存在する。使用する統計解析手法は、製品の種類、解析に用いるデータセット(ロット、試験デ

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

888 ザインの因子など)、及び評価の目的に対して適切なものであることが正当化される必要がある。以下の章では一般的に
889 選択され用いられる手法の概略を説明するが、全ての状況を網羅しているわけではない(26、27)。

890 13.2.1 個別ロットの直線回帰分析

891 リテスト期間又は有効期間を設定する目的で、長期保存試験における各基準ロットを個別に評価することが可能である。
892 ロット間、他の因子間、または因子の組み合わせ間で安定性の差が認められ、データの結合ができない場合は、リテスト
893 期間又は有効期間について、いずれかのロット、他の因子、又は因子の組み合わせで最早期(ワーストケース)を超えて
894 設定するべきではない。定量的な測定項目のデータが推奨される保存条件において、直線パターン又は対数変換後に
895 直線パターンを示すと期待される場合は、直線回帰分析をデータ評価に用いる。仮定した経時的な直線関係及び変数が
896 正規分布に従うかは、回帰直線の残差(適合度)を評価することで可能であろう。
897 定量的な項目の解析は、判定基準と母平均の 95%信頼区間が交差する最も早い時間を決定することにより実施可能で
898 ある。判定基準に上限及び下限が両方存在する項目については、両側 95%の信頼限界を設定することが望ましい。通常、
899 評価対象の個々のロットごとに平均値の信頼限界が許容限度値と交差するポイントを決定する(個別ロットの例示は、付
900 属書 2「安定性モデリング」を参照)。この手法を用いて、上限及び下限をそれぞれ上限及び下限の規格値に対して片側
901 限として個別に評価することができる。純度/不純物の規格値の下限又は上限値のみの特性については、片側 95%信頼
902 限界が推奨される。

903 個々のロットのリテスト期間又は有効期間は、まず、個々の縦軸切片、個々の傾き、及び全ロットをプールした平均二乗
904 誤差から推定する。各ロットのリテスト期間又は有効推定値が、提案されるリテスト期間又は有効期間取り長い場合、一般
905 的に提案される設定は適切であると考えられる。しかしながら、もしもリテスト期間又は有効期間の推定値のうち、1 つ以
906 上が提案よりも短い場合は、そのロットを一括し、より長期のリテスト期間又は有効期間を推定できるか否か統計的検定
907 を実施することが可能である。

908 13.2.2 ロットの一括評価

909 統計的評価を行う上では、異なる代表的ロットから得られたデータを一括した推定値を得ることが有益であろう。直線回
910 帰分析では、ある単一ロットのある品質特性の直線的安定性プロファイルを定義するパラメータについて、まずは経時的
911 な変化又は傾き、続いて y 切片について、一括評価が可能であるかを検定する。異なるロットのデータを一括可能か評
912 価するには、統計学的に適切な方法を事前に定め、その妥当性を示す必要がある(22、23)。更なる統計学的考察につい
913 ては、付属書 2「安定性モデリング」を参照のこと。選択した統計学的手法の適切性を明らかとする目的で、シミュレーシ
914 ョン試験の実施が有用な場合がある(25)。

915 13.2.3 データのスケール変換

916 分解速度が複雑で減速する(例えば、速い初期速度と、その後長期での速度低下を特徴とする二相性の分解プロファイル、あるいは得
917 られたデータがプラトー化している場合)場合、ワーストケースのリテスト期間又は有効期間をえるには、直線回帰分析を提案可能であ
918 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は、品質特性と時間との関係性により決定される。関係性は算術スケール又
919 は対数スケールによる線形関数又は非線形関数により表わすことができる。非線形回帰が真の関係性をより適切に反映することができ
920 る場合がある。プラトーに達したデータに線形関数をあてはめると、プラトーを超えた時点のデータのため、その後の回帰直線に偏りが
921 生じる可能性に留意すべきである。本項では直線回帰分析を取り扱うが、正当な理由があれば非直線回帰など他の手法が使用可能で
922 ある。スケール変換を行う場合は、全てのロットと一括したロットにおいて、推定される分解プロファイルへのデータの適合度を統計学的
923 手法を用いて前向きに評価する必要がある。非線形モデルにおいて変換を行う場合は、科学的見地(品質特性や分析方法など)から
924 の妥当性が示されるべきである。

925 13.2.4 外挿及び安定性モデリング

926 外挿とは、既知のデータセットを利用して将来のデータに関する情報を推定することであり、特定の条件においては、化
927 学薬品及び生物薬品に適用しうる安定性モデリングの一形態である。外挿により、長期試験のデータが網羅する期間を
928 超えた有効期間を申請時に提案することが可能となる。安定性データの外挿が適切であるか否かは、製品種類に関する
929 理解度、安定性評価のための品質特性及び経時的な変化に関する知識、数学的又はその他の計算モデルの適合性、
930 並びに追加測定時点、追加ロット又は既に得られている知識の存在に依存する。関連する補助的データとしては、(1)基
931 準ロットと同等処方での製造、(2)基準ロットよりも小さなスケールでの製造、(3)基準ロットと類似する容器施栓系での包
932 装、以上に該当する開発ロットに対する十分長期のデータが含まれる。

933 化学薬品の場合、原薬又は製剤の定の定量的な化学的特性(含量、化学的分解産物、保存剤含量など)は、一般的に長期
934 保存においてゼロ次速度論に従うと想定される。その他の定量的特性(pH、溶出性など)の速度論は一般に不明である
935 が、適切と判断される場合には、同一の統計解析を適用することができる。定性的な項目や微生物学的特性については、
936 このような統計解析は適用できない。生物薬品については、生物学的及び免疫学的な特性がゼロ次速度論に従うとは想
937 定されないため、一般に外挿は適用されず、フローチャート型的手法は推奨されない。特性解析が十分なされた生物薬
938 品においては、第 13 章の「13.2.9 生物薬品における外挿」に外接するように、リスクの評価基準及び裏付けとなる長期保
939 存データを用いることで、外挿が可能ながある。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

940 安定性データの外挿では、現在得られている長期保存試験データが網羅する期間を超えても、同一の変動プロファイル
941 が継続することが仮定され、今後のロットにも適用可能であることが必要である。特に安定性データが限られている場合
942 には、想定される変動プロファイルの正確性が重要な考慮事項となる。全ての外挿は既に得られている知識に基づきそ
943 の妥当性を説明する科学的根拠を有する必要がある。

944 本項に概説する方法論を用いることで、長期保存試験データの外挿が可能となる場合がある。長期データに適合する回
945 帰直線又は曲線を推定する場合、そのデータ自体が想定される変化パターンの正確度のチェックを行い、推定直線又は
946 曲線に対する既存データの適合度(又は同等の有効な統計方法)を評価し、将来のロットが推測される安定性プロファイ
947 ルの範囲にあることの信頼性を付与するものである必要がある(付属書 2 の「単一又は多因子試験デザインからの安定
948 性データの統計評価」の項を参照)。基準ロットの長期保存データが網羅する期間を超えて、そのような確認を行うことは
949 できないが、過去の知見により傾向の推測を裏付けることは可能な場合がある。

950 付属書 2 の「より進んだ安定性モデリング」で言及されているような、より進んだ安定性モデリングを考慮することも可能で
951 ある。

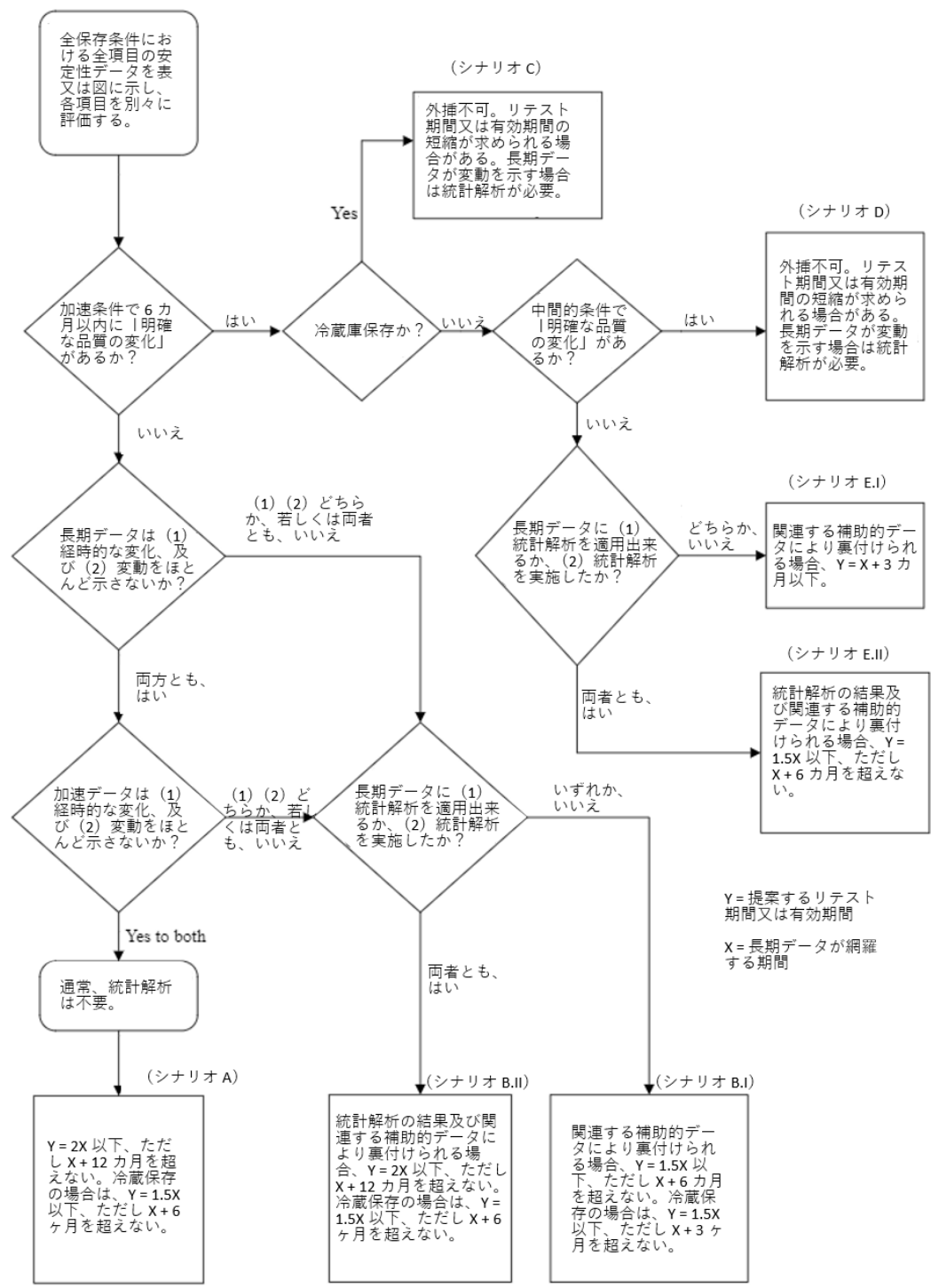
952 外挿に基づき提案されるリテスト期間及び有効期間は全て、長期保存試験のデータが得られた時点で、当該データによ
953 る検証がなされるべきである。

954 13.2.5 化学薬品における外挿

955 長期保存試験データが網羅する期間を超えて適切にデータを外挿するためのツールとして、フローチャート(図 4)を用い
956 た系統的な手法を示す。本フローチャートは、室温又は冷蔵条件で長期保存され、長期保存データ及び加速試験データ
957 を有する化学薬品を対象としているに適用される。本フローチャートは、これ以外の製品や保存条件を対象としていない
958 (例えば生物薬品や凍結など)。フローチャートは、長期保存試験データの統計的解析を補完するものである。フローチャ
959 ートによる外挿には限界があるが、他のモデリング手法(付属書 2「安定性モデリング」参照)によりこの限界を超える外挿
960 が可能となる場合がある。

961 フローチャートを使用する際は、推奨する貯蔵方法でのリテスト期間及び有効期間における安定性プロファイルが、ロット
962 間及びロット内の変動を踏まえ、品質特性規格に適合することを確実にする必要がある。なお、本章における「室温」とい
963 う用語は、一般的な慣習的環境を意味し、表示事項における貯蔵方法を意味するものではない(第 14 章「表示」参照)。

964 図 4 合成原薬及び製剤の再試験期間及び有効期間推定のためのデータ評価の流れ図(凍結製剤を除く)4



965 外挿にフローチャートを使用する場合、有効期間内規格の各品質特性規格は系統的に評価する必要がある。評価は、加速
 966 条件及び必要に応じて中間的な条件で「明確な品質の変化」が認められるか否かの評価からはじめ、次に長期保存試験
 967 データが変化の傾向や変動を示すかを評価する。以下に長期保存試験データが網羅する期間を超えたりテスト期間及び
 968 有効期間の外挿が適切と考えられる状況を記述する。定量性がない品質特性が加速条件で「明確な品質の変化」を示
 969 す可能性がある場合は、フローチャートは利用出来ない。
 970 以下の項に、フローチャートの利用法を示す。
 971

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

972 13.2.6 加速条件下において品質の明確な変化を認めない場合

973 加速条件で「明確な品質の変化」が認められない場合は、リテスト期間及び有効期間の設定は長期保存試験及び加速
974 試験の試験結果に依る。これは加速条件で「明確な品質の変化」が認められない室温及び冷蔵保存の原薬及び製剤に
975 適用される。

976 13.2.6.1 長期保存試験及び加速試験の結果、経時的な変化及び変動をほとんどもしくは全く示さない場合(シナリオ A)

977 ある品質特性の長期保存試験データ及び加速試験データが、経時的な変化や変動をほとんど又は全く示さない場合、提
978 案するリテスト期間又は有効期間にわたって、その品質特性の判定基準内に原薬又は製剤が十分留まることは明確と
979 考えられる。このような場合、通常、統計解析の実施は不要と考えられるが、統計解析を省略することの妥当性は示す必
980 要がある。妥当であると判断する根拠としては、変化のパターンや、変化がないこと、加速データとの関連性、質量バラン
981 ス、及びその他の補足データに関する考察を含めることができる。長期保存試験データが網羅する期間を超えたリテスト
982 期間又は有効期間の外挿を提案可能である。長期保存試験データの 2 倍までのリテスト期間又は有効期間を提案可能
983 であるが、長期保存試験データが網羅する期間から 12 ヶ月を超えることはできない。冷蔵保存の原薬又は製剤について
984 は、長期保存試験及び加速試験データに経時的な変化がほとんど認められず、かつ変動が小さい場合、長期保存試験
985 データの網羅する期間の 1.5 倍までのリテスト期間または有効期間を提案可能であるが、長期保存試験データが網羅す
986 る期間から 6 ヶ月を超えてはならない。

987 13.2.6.2 長期保存試験又は加速試験データが経時的な変化や変動を示す場合(シナリオ B)

988 フローチャートは、加速条件及び長期保存条件における経時的な変動の重要性、並びに分析方法の変動を考察するも
989 のである。化学薬品の原薬の場合、「明確な品質の変化」とは、ある品質特性が加速試験なら 6 ヶ月以内、長期保存試験
990 なら意図する有効期間又はリテスト期間内に判定基準を超過した場合である。化学薬品製剤の「明確な品質の変化」に
991 ついては、次のような追加の考慮事項が存在する。:

- 992 (1) 試験開始時からの含量の 5%以上の変化
993 (2) 分解生成物、物性(色、相分離、再懸濁性、ケーキング、硬度など)、及び該当する場合は機能性試験(作動毎の
994 投与量など)の規格に不適合、

995 また剤形に応じて:

- 996 (3)pH の規格不適合
997 (4)溶出試験の規格に不適合

998 加速条件では、物理的特性の変化に関して以下のような現象が生じうるが、それ以外に「明確な品質の変化」がない場
999 合には、中間的試験を必要とする「明確な品質の変化」とはみなさない:

1000
1001 ・37° C で融解するように設計された坐剤の軟化、但し融点が明示されること

1002
1003 ・ゼラチンのカプセルやゲルコーティング錠からの溶出基準不適合、但し「明確な品質の変化」の原因が架橋結合
である場合。

1004 しかし、加速条件において半固形製剤が相分離を起こした場合は、中間的条件で試験を行う必要がある。また、「明確な
1005 品質の変化がない」ことを確認する際には、相互作用(例えば他の製剤成分)との相互作用の可能性を考慮する必要が
1006 ある。

1007 室温保存される製品において、特定の加速条件で「明確な品質の変化」が認められる、又は予測される場合は、試験の
1008 計画とデータ評価に、中間的条件を含めることを検討すること。化学薬品に適用される適切な中間的保存条件は、製品
1009 の意図する気候区域に依存する(第 7 章「保存条件」を参照)。

1010 ある品質特性の長期保存試験データ又は加速試験データが要因内又は要因間(例えば、含量、容器のサイズ及び充填
1011 量)で、経時的な変化や変動を示す場合は、リテスト期間及び有効期間を設定する上で、長期保存試験データの統計的
1012 解析が有用である。ロット間、並びに他の要因内及び要因間(例えば、含量、容器のサイズ及び充填量)の組み合わせに
1013 より安定性に差がありデータの一括ができない場合は、リテスト期間又は有効期間として、最も安定性の悪いロット、要因
1014 又は要因の組み合わせを超える期間を提案することはできない。あるいは、差の原因が特定の因子(例えば、含量)であ
1015 ると明確である場合は、その要因における違い(例えば含量違い)に対し異なる有効期間を割り当てることが可能である。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1016 差の生じる原因を検討し、そのような差が製品に及ぼす総合的な重要性を考察する必要がある。長期保存試験データが
1017 網羅する期間を超えて外挿することは可能であるが、外挿の程度はその品質特性の長期保存試験データに統計解析を
1018 適用できるか否かに依存する。

1019 13.2.6.3 統計解析が適用できないデータ(シナリオ B.I)

1020 長期保存試験データに統計解析を適用できない場合(例えば、色、定性又は半定量的方法を用いた澄明性)でも、経時的
1021 な変化及び関連する補助的データが得られる場合は、室温保存のリテスト期間又は有効期間を長期保存試験データが
1022 網羅する期間の 1.5 倍まで提案可能だが、長期保存試験データが網羅する期間から 6 ヶ月を超えてはならない。また、冷
1023 蔵庫での保存については、長期保存試験が網羅する期間から 3 ヶ月までのリテスト期間又は有効期間を提案可能である。

1024 13.2.6.4 統計解析が適用できるデータ(シナリオ B.II)

1025 長期保存試験データに統計解析を適用できるが、統計解析を実施しない場合には、外挿の程度は統計解析をデータに
1026 適用できない場合と同じとなる。統計解析を実施し、解析結果及び関連する補助的データによって裏付けられる場合は、
1027 長期保存試験データが網羅する期間の 2 倍までのリテスト期間又は有効期間を提案可能であるが、長期保存試験データ
1028 が網羅する期間から 12 ヶ月を超えてはならない。冷蔵保存の化学薬品において、冷蔵された化学薬品で統計解析を実
1029 施する場合は、長期保存試験データが網羅する期間の 1.5 倍までのリテスト期間又は有効期間を提案可能であるが、長
1030 期保存試験データが網羅する期間から 6 ヶ月を超えてはならない。

1031 13.2.7 加速条件下において品質の明確な変化を認める場合

1032 加速条件で「明確な品質の変化」が認められた場合には、リテスト期間又は有効期間の設定は、保存条件(室温又は冷蔵)
1033 及び中間的条件での安定性データの有無に依存する。

1034 13.2.7.1 加速条件(冷蔵保存)で「明確な品質の変化」が認められる場合(シナリオ C)

1035 冷蔵保存については、加速条件で「明確な品質の変化」が認められた場合、提案するリテスト期間又は有効期間は、長
1036 期保存試験データに基づくべきであり、一般に外挿は適切でないと考えられる。科学とリスクに基づき、更には、長期保
1037 存試験データが網羅する期間より短いリテスト期間又は有効期間を設定することが可能である。長期保存試験データが
1038 変動を示す場合には、提案するリテスト期間又は有効期間を統計解析法により検証することが適切である。

1039 13.2.7.2 加速条件で「明確な品質の変化」が認められ、中間的条件で「明確な品質の変化」が認められる場合(室温保 1040 存)(シナリオ D)

1041 加速条件及び中間的条件の両方で「明確な品質の変化」が認められた場合には、提案するリテスト期間又は有効期間は
1042 長期保存試験データに基づくべきであり、一般に外挿は適切でないと考えられる。更には、科学とリスクに基づき、長期
1043 保存試験データが網羅する期間より短いリテスト期間又は有効期間を設定することが可能である。長期保存試験データ
1044 が変動を示す場合には、提案するリテスト期間又は有効期間を統計解析法により検証することが適切である。

1045 13.2.7.3 加速条件で「明確な品質の変化」が認められ、中間的条件で「明確な品質の変化」が認められない場合(室温保 1046 存)(シナリオ E)

1047 加速条件で「明確な品質の変化」が認められたが、中間条件で「明確な品質の変化」が認められなかった場合には、長期
1048 保存試験データが網羅する期間を超えて外挿することは可能であるが、外挿の程度はその品質特性の長期保存試験デ
1049 ータに統計解析を適用できるか否かに依存する。

1050 13.2.7.3.1 統計解析が適用できないデータ(シナリオ E.I)

1051 ある品質特性の長期保存試験データに統計解析を適用できない場合、関連する補助的データによる裏付けが可能であ
1052 れば、長期保存試験データが網羅する期間を超えて、リテスト期間又は有効期間を 3 ヶ月まで延長することが可能であ
1053 る。

1054 13.2.7.3.2 統計解析が適用できるデータ(シナリオ E.II)

1055 ある品質特性の長期保存試験データに統計解析を適用できるが、統計解析を実施しない場合には、外挿の程度は統計
1056 解析を適用できないデータの場合と同じとする。一方、統計解析を実施する場合は、統計的解析と関連する補助的デー
1057 タによる裏付けがあれば、長期保存試験データが網羅する期間の 1.5 倍までのリテスト期間又は有効期間を提案可能で
1058 あるが、長期保存試験データが網羅する期間から 6 ヶ月を超えないこと。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1059 13.2.8 冷凍保存される化学薬品における外挿

1060 原薬又は製剤が凍結保存され、推奨する保存条件でモニタリングした全ての品質特性の利用可能なデータに統計的に
1061 有意な経時的変化が認められない、あるいは判定基準内に十分留まる軽微な変化が認められた場合には、適切な既に
1062 得られている知識及びより進んだ安定性モデリング(付属書 2「安定性モデリング」参照)に基づく外挿を考慮してもよい。

1063 13.2.9 生物薬品における外挿

1064 十分に特性解析された凍結保存される生物薬品の原薬については、その品質特性、重要性、及び患者の安全性を担保
1065 するためのリスク評価に基づき、長期保存試験の主要安定性データが網羅する期間を超えた外挿を考慮可能である。原
1066 薬の有効期間の外挿は、妥当性が示される場合は、安定性評価のための基準ロットから得られた長期保存試験データ
1067 の 1.5 倍まで、最大 12 ヶ月までとする。妥当性の判断には、外挿の提案では、その外挿を十分に支持するためのリスク
1068 に基づく手法を含める必要があり、基準ロットと分析的に同等と考えられるロットに対する提案する有効期間の終了まで
1069 の長期保存試験データが含まれる必要がある。また、妥当性の判断では、代表的ロット及び基準ロットの長期保存試験
1070 のデータについて、統計的に有意又は意味のある変化が認められないことを統計的に示すことが必要である(例えば、
1071 95%信頼区間での直線回帰など)また観察された傾向については、その全てに対し妥当性を示すことが必要である。更に、
1072 外挿のためのリスク評価では分子に関する知識、分解プロファイル、製剤における分解の影響、原薬の凍結融解が安定
1073 性に与える影響、容器施栓系、及び原薬の濃度・処方などの他の側面も考慮に入れる必要がある。

1074 適切な既に得られている知識及びより進んだ安定性モデリングに基づき、外挿や有効期間の予測を目的とする代替法を
1075 提案し、その妥当性を示すことができる(付属書 2「安定性モデリング」)。

1076 ここで述べた原薬における外挿の原則は、製剤の外挿に適用できる場合があるが、リスクの増大を踏まえ、申請者は、
1077 患者における安全性及び有効性への潜在的な影響を含め、外挿の案について規制当局との合意を求めることが奨励さ
1078 される。また、生物薬品の製剤については、付属書 2「安定性モデリング」に示される、より進んだモデリングの手法を考慮
1079 することが推奨される。

1080 化学薬品及び生物薬品に関し、提案する有効期間について、主要安定性試験から入手可能な長期保存試験データを超
1081 えて外挿する場合は、安定性試験を承認後も継続し、長期保存試験データに基づき有効期間を確認することが必要であ
1082 る。安定性データのモニタリング/動向は、製造販売業が PQS で管理する必要がある。PQS は、適用される外挿に関連し
1083 て、ICH Q10 に記載されるように、確認された安定性の傾向や規格逸脱を検出し、適切な是正措置及び予防措置(GAPA)
1084 による管理が可能である必要がある。

1085 13.3 複数要因の全数試験におけるデータ評価

1086 例えば、充填量又は含量が異なる製品、容器の寸法が異なる製品など、製剤及び場合によっては原薬において、異なる
1087 要因の組み合わせ間で安定性にある程度の差が生じる可能性がある。そのようなデータを解析する際には、2 つの手法
1088 を考慮することができる。

- 1089 ● 全ての要因(例えば、充填量やバイアル径などの容器寸法など)の組み合わせから得られたデータが、各組み
1090 合わせの製剤に対し提案する有効期間を支持するかどうかを確認する。
- 1091 ● 異なる要因の組み合わせから求めたデータを一括し、各組み合わせの製剤全体に適用する単一の有効期間を
1092 推定可能かを判定する。

1093 全ての要因とその組み合わせを適切に含む統計モデルを構築、製品の有効期間を支持するため、全ての要因とその組
1094 み合わせにおいて、有効期間を推定する必要がある。

1095 以上の統計モデルから推定した有効期間が全て、提案する有効期間より長い場合は、さらなるモデル構築は不要と考え
1096 られ、提案された有効期間は全ての要因の組み合わせに対し適切であろうと考えられる。科学的理解及び統計的検定に
1097 より裏付けられない限り、異なる要因の安定性データを一括すべきではない。

1098 13.3.1 個別の組み合わせによるロットの一括評価のための検定

1099 各因子の組み合わせを個別に検討する場合は、個々の組み合わせに対して得られたロットの安定性データを一括して、
1100 統計学的検定を行うことができる。ロット以外の各要因の組み合わせにおける有効期間は、単一要因を用いた全数試験
1101 で示した手順により各々推定可能である(付属書 2 の「単一又は複数の要因についての試験デザインによる安定性デー
1102 タの統計的検定」の項を参照)。例えば、2 種類含量及び 4 種類の容器サイズがある製剤については、2×4 の組み合わ
1103 せから得られる 8 セットのデータを解析し、8 つの個別の有効期間を推定する必要がある。含量及び容器サイズを横断す
1104 る単一の有効期間については、全ての要因の組合せの中で最短(ワーストケース)の有効期間の推定値が製品の有効期
1105 間となる。しかしながら、本手法は全ての要因の組み合わせから得られる全てのデータを考慮していないため、一般に全
1106 ての要因及びその組み合わせについてロットを一括する手法よりも得られる有効期間が短いことになる。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1107 13.3.2 全ての要因の組み合わせによる評価のための検定

1108 全ての要因及びその組み合わせを一括して安定性データを検定し、結果がデータの一括を可能であることを示す場合は、
1109 すべての組み合わせに対する単一の有効期間であり、要因の組み合わせごとに推定したものより長い有効期間を提案
1110 可能である。ロット、含量、容器サイズ、充填量等を一括して、単一の共分散分析(例えば、ANCOVA)を行うと、データ量
1111 の増加に応じて母平均の信頼限界の幅がより狭くなるため、有効期間はより長くなる。

1112 共分散分析(例えば、ANCOVA)を用いて、要因及びその組み合わせ間の回帰直線の傾き及び切片の差を検定すること
1113 ができる。本法の目的は、複数の要因の組み合わせから得られたデータを一括して、前術した例示における 8 つの全製
1114 剤に適用可能な単一の有効期間の推定が可能か否かを判断することである(第 13 章の「13.3.1 個別の組み合わせによ
1115 るロットの一括評価のための検定」を参照)。

1116 統計のフルモデルには、全ての主効果及び交互作用の縦軸切片及び傾きの項、並びに測定ランダム誤差を反映する
1117 項を含める必要がある。高次の交互作用が極めて小さいことが正当化できる場合には、一般にモデルにこれらの項を含
1118 める必要はない。最初の測定時点の分析結果が、包装前の剤形から得られた場合は、包装前に解析した最初の測定時
1119 点との比較のため、各測定項目における容器の影響を考慮する。

1120 要因及びその組み合わせ間間に統計的な有意差があるか否かを判断するために、一括評価に関する検定の方法を特
1121 定する必要がある。一般に共分散に関する統計検定は、傾きの項を縦軸切片の項より前に、また交互作用を主効果の
1122 前に検定するよう適切な順序で実施する必要がある。例えば、高次交互作用の傾きの項から検定を開始し、次に縦軸切
1123 片の項を検定し、更に単純な主効果の傾き項、そして縦軸切片の項へと進むべきである。全ての残りの項が統計的に有
1124 意であることが明らかなる場合に得られる最減数モデルを利用して、有効期間を推定することができる。

1125 全ての検定は適切な有意水準を用いて実施する必要がある(付属書 2「安定性モデリング」参照)。一般的に、ロットが関
1126 わる項には 0.25 の有意水準を用い、ロットが関わらない項には 0.05 の有意水準を用いることが可能である。検定の結果
1127 異なる要因の組み合わせから求められたデータを一括評価可能であることが示された場合には、一括したデータを用い
1128 て、単一のロットについて記載した手順(第 13 章の「13.2.1 個別ロットの直線回帰分析」参照)に従って有効期間を推定で
1129 きる。

1130 検定の結果、特定の要因又はその組み合わせから得られたデータを一括すべきではないことが示された場合は、モデル
1131 に残っている要因及びその組み合わせの全水準のうち最も短い有効期間の推定値に基づいて、単一の有効期間を推定
1132 することができる。

1133 モデルの選択及び実施後に付属書 2「安定性モデリング」の「リスクマネジメントとモデルライフサイクルの考慮」に従い、
1134 モデルライフサイクルに関する考察を行う必要がある。

1135 13.4 データの提示

1136 申請者は、ICH M4Q に従いデータの提示を行う必要がある。一般に、安定性データについては、全ての品質特性のデー
1137 タを適切な様式(例えば、表形式、図形式、記述形式)で提示するとともにそのデータを評価する必要がある。すべての時
1138 点での定量的品質特性の値は、表示事項の裏付けとするため、計算値として報告する。統計解析を実施する場合には、
1139 使用した手順とモデルの基礎となる仮定を記述し、その妥当性を示す必要がある。

1140 14 表示

1141 原薬及び製剤の表示及び貯法の記載に関するガイダンスを以下に示す。該当する場合は、中間体の保存にも同じ原則
1142 を適用する必要があることに留意すること。

1143 貯法は、原薬及び製剤が保存、出荷、又は使用される気候区域における安定性データの評価に基づいて、表示設定す
1144 る必要がある。必要に応じて、貯法には使用期間及び保存条件に関する情報を反映させる必要がある。表示には適切な
1145 温度範囲を記載することが推奨される。なお、「成り行き温度」又は「室温」のような表示は避けること。

1146 必要に応じ、特に凍結融解、光又は湿気に曝されることに耐えられない原薬、中間体、製剤については、特別な指示を表
1147 示すべきである。短期の保存条件が確立している製剤については、追加情報を表示することが可能である(第 10 章「短
1148 期保存の条件」を参照)。

1149 貯法の表示と、提示された安定性との間には直接的な関連が必要である。必要に応じ、安定性情報に由来する有効期
1150 間又はリテスト期日を容器施栓系に表示すること。

1151 14.1 表示された要求事項からの逸脱

1152 原薬及び製剤の品質特性は、取扱い、輸送、及び保存中の環境要因の程度により影響を受ける可能性がある。これらの
1153 影響は評価されるべきであり、製品に特定の指示事項を表示することが可能である。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1154 表示された保管条件からの一時的な温度の逸脱は、その妥当性が示され、安定性データにより裏付けされる場合は許
1155 容可能である。流通網全体の様々な段階における取扱い、輸送及び保管における表示事項の要求からの逸脱のリスク
1156 および影響を評価するには、流通網に関する包括的な知識と、原薬及び製剤の安定性プロファイルの理解が必要である。
1157 加速試験及び苛酷試験(必要に応じ凍結融解及び輸送シミュレーションを含む)による安定性試験から得られるデータは、
1158 原薬又は製剤における逸脱の影響評価に利用可能である(第2章「開発時における負荷及び強制分解条件下での安定
1159 性試験」を参照)。更に分解経路に関する十分な知識が存在し、適切なモデルに適合する場合は、統計評価又はモデリ
1160 ングを利用して、温度逸脱の影響評価が可能である。各逸脱は文書として記録し、該当する PQS または適切なリスク評
1161 価の範囲内で取り扱う必要がある。

1162 15 コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項

1163 ICH Q8 に従って、製品ライフサイクルには初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの原薬及び製剤の全過程
1164 が含まれる。安定性に関連するライフサイクルマネジメントには、初期安定性試験、リテスト期間と有効期間の決定、安定
1165 性モニタリング試験(年次)、承認後の変更又は製品のライフサイクルにわたるコミットメントを裏付ける安定性試験が含
1166 まれる。また、新たな剤形や含量/濃度の導入も含まれる。コミットメントに基づく安定性試験には、商業生産で初期に提
1167 案されたリテスト期間及び有効期間を裏付ける試験が含まれる。また、本章ではリテスト期間又は有効期間が最初に承
1168 認された後、製品のライフサイクルを支持するために必要な安定性試験に関するガイダンスも提供する。本章のガイダ
1169 スは原薬及び製剤の製品ライフサイクル管理に焦点を当てているが、リテスト期間、有効期間、又は保持時間を裏付け
1170 る試験が必要な中間体についても一般原則を適用することができる。

1171 品質調査の確認により、コミットメントに基づく安定性試験のデータが、規格値を逸脱した場合について、安定性に関する
1172 コミットメントには、地域の要件に従い、規制当局に対して講じる措置が含まれる必要がある。

1173 15.1 コミットメントに基づく安定性試験

1174 コミットメントに基づく安定性試験は、初回承認されたリテスト期間又は有効期間を確立又は確認する目的で、必要に応じ、
1175 加速条件、中間的保存条件、又は長期保存条件で実施する。初回承認の時点で、原薬又は製剤の主要安定性試験が、
1176 提案されたリテスト期間又は有効期間を網羅していない場合は、リテスト期間又は有効期間を確認する目的で安定性試
1177 験を継続するコミットメントを形成することが必要である。製造スケールが製品の安定性に影響しないという主張を裏付け
1178 が必要がある場合は、該当するデータを規制当局の評価のために提供すること。主要安定性試験で用いたロットが全て
1179 実生産スケールであり、その安定性データが提案されたリテスト期間又は有効期間を網羅する場合は、承認後のコミット
1180 メントは不要と考えられる。それ以外は、以下の項目のいずれかを実施する必要がある:

- 1181 ● 実生産スケールの少なくとも3ロットについて、リテスト期間または有効期間より短い長期保存試験データが承認
1182 申請で提出された場合は、提案されたリテスト期間又は有効期間まで試験を継続するコミットメントが必要で
1183 ある。
- 1184 ● 実生産スケールのロット数が3未満の安定性試験データが承認申請で提出された場合は、実生産スケール
1185 のロット数が3以上となるようコミットメントに基づく試験を実施する必要がある。コミットメントに基づく長期保
1186 存条件での試験は、提案されたリテスト期間又は有効期間を通して開始し継続する必要があり、実生産スケール
1187 必要に応じて、加速条件6ヵ月間までについても開始し、継続すること。
- 1188 ● 化学薬品については、規制当局への申請に生産スケールロットの安定性データが含まれていない場合は、実
1189 生産スケールで3ロット以上の安定性データを得るために、コミットメントに基づく安定性試験を実施する必要が
1190 ある。コミットメントに基づく長期保存条件での試験は、提案されたリテスト期間又は有効期間を通して開始し継
1191 続する必要があり、必要に応じ加速条件6ヵ月間までについても開始し、継続すること。

1192 コミットメントに基づく安定性試験は、科学的な妥当性がない限りは、主要安定性試験と同一の計画とするべきである。ま
1193 た、安定性コミットメントに基づく安定性試験において、新たなブラケットティング又はマトリキシング法の継続又は適用を行
1194 う場合は、付属書1「減数試験のデザイン」に従い妥当性を示す必要がある。

1195 15.2 安定性モニタリング試験

1196 安定性モニタリング試験は、製品ライフサイクルを通じて、安定性に関連する品質特性の恒常的確保のため、長期保存
1197 条件において年1回実施する。また、これらの試験は、製品に適した保存条件や、リテスト期間及び有効期間を確認する
1198 ための、安定性特性のモニタリング、及び安定性データの傾向の検討を可能とする。

1199 ICH Q7 の一般原則に従い、原薬については実生産スケールの1ロット以上、製剤については容器施栓系を網羅する実
1200 生産スケールの各含量を1ロット以上を毎年の継続試験に追加すること(その年製造品が無い場合を除く)。安定性モニタ
1201 リング試験は、規制当局が追加の情報及びデータの提出を要求しない限り、通常は医薬品品質システムの中で管理され
1202 る。各製造施設は GMP に従い、安定性モニタリング試験計画を実施する必要がある。また、妥当性が示される場合は、
1203 減数試験を適用可能である(以下、及び付属書1「減数試験のデザイン」を参照)。

1204

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1205 安定性モニタリング試験は、主要安定性試験との整合性を図る必要はないが、リテスト期間又は有効期間の終了時まで
1206 試験を継続する必要がある。製品に関する知識が蓄積された後、第3章「安定性試験計画」で詳述されているように、リ
1207 スクアセスメントに基づき、安定性に関連しない試験項目の削除や測定時点の削減を検討可能である。安定性の知識と
1208 リスクアセスメントに基づいて、ブラケットティング法やマトリキシング法を含む減数試験を行う場合は、付属書1「減数試験
1209 のデザイン」に詳述するように、規制当局への申請において妥当性を説明する必要がある。初回の承認申請で適用した
1210 減数試験の計画は、含量や濃度などの構成に変化が生じない限り、継続するべきである。承認後に減数試験の計画を
1211 変更した場合は、その変更が製品品質に与える影響について評価した上で、年次の安定性試験計画を変更する必要が
1212 ある。開発段階における試験間隔は、承認前の段階では適切かも知れないが、承認後に適切かつ恒常的な安定性を示
1213 すデータが得られた段階では、減数試験が適切である可能性がある。製品の安定性に問題がないことを示すデータが存
1214 在する場合は、申請者は承認後の長期保存試験における特定の試験(例えば、9カ月の試験間隔)や特定の品質特性(例
1215 えば、直交試験)の低減又は削除を提案することが推奨される。

1216 15.3 製品ライフサイクルにおける安定性試験

1217 製品ライフサイクルにおける安定性試験は、製品のライフサイクルでの変更を裏付けるため、必要に応じ、加速、中間的、
1218 又は長期保存の条件で実施し、表示された保管、取扱い及び使用の条件において、変更が市販後の原薬又は製剤の安
1219 定性に関連する品質特性に影響を与えるかを評価するものである。リスクアセスメントは、変更を正当化し、各地域の要
1220 求事項に従い承認後の変更を裏付けるための試験の必要性と程度を決定するため実施する必要がある。承認後の変更
1221 は、変更の性質と影響度、安定性データ要件、リテスト期間又は/有効期間の設定変更の可能性を踏まえ、以下のいづ
1222 れか1つのシナリオに該当する:

- 1223 • シナリオ 1: 安定性に関するリスクアセスメントから、提案する変更が安定性プロファイルに影響を与えないことが示さ
1224 れた場合(同等な分析方法への変更、外部のキャップの色の変更など)。この場合、安定性データは不要であり、リテ
1225 スト期間又は有効期間は再度設定しない。製品の安定性維持は、継続試験プログラムの一環として確認されること
1226 になる。
- 1227 • シナリオ 2: 提案する変更が安定性プロファイルに潜在的に影響を与える可能性がある(例: 製造工程の変更、処方
1228 の変更)。この変更を裏付けるためには、安定性試験、安定性に関するリスクアセスメント、又はこれらの組み合わせが
1229 適切であると考えられる。リスクアセスメントのプロセスでは、追加の正式な安定性試験又はその他の補助的な安定
1230 性試験が必要かどうか決定するため、適切に計画された試験を含めることが可能である。アセスメントの結果、リテ
1231 スト期間又は有効期間並びに保存条件を維持できるか、あるいは再設定すべきかを決定する。
 - 1232 - 変更案が当初の安定性試験の結果に基づき、リテスト期間又は有効期間を短縮、又は延長しうる影響を
1233 及ぼすことが確認された場合は、第3章「正式な安定性試験のデザイン」から第7章「保存条件」の勧告に
1234 従い、リテスト期間、有効期間及び保存条件の再設定が必要になる可能性がある。
 - 1235 - 変更案の影響は軽微と予想されるが、事前データ及びリスクアセスメントから正式な安定性試験が必要と
1236 なる場合は、リテスト期間又は有効期間を通じて試験を実施するコミットメントが求められるが、リテスト期
1237 間又は有効期間の再設定は不要である。
 - 1238 - 変更案がリスクアセスメント及び適切にデザインされた安定性試験(生物薬品については ICH-Q5E に従っ
1239 た同等性/同質性が求められることに留意)により、リテスト期間又は有効期間に影響しないことが示され
1240 た場合は、この評価とデータをもって、現在のリテスト期間又は有効期間を維持するための正式な安定性
1241 試験は不要である事を正当化できる可能性がある。
 - 1242 - リスクアセスメント又は当初の安定性試験のセットにより、リテスト期間又は有効期間への影響が分からな
1243 い場合は、変更後の安定性データに基づき、リテスト期間又は有効期間の再設定が必要になる可能性が
1244 ある。
 - 1245 - リテスト期間又は有効期間を延長しようとする製品ライフサイクルにおける安定性試験は、リテスト期間や
1246 有効期間の設定のための主要安定性試験の原則に従う必要がある。承認後の変更として有効期間の短
1247 縮を提案する場合は、その妥当性を示す必要がある。この妥当性の根拠は科学的根拠にのみ基づく必要
1248 がある。

1249 ほとんどの場合、安定性評価は特定の変更に関連して実施されることが期待され、原薬、中間体、及び/又は最終製剤
1250 の影響評価を含める必要がある。変更後の製品の安定性を保証し、検証的な安定性試験を開発するための戦略や、安
1251 定性に関連する品質特性の特定のための、更なる科学的でリスクに基づく考察と手法については、ICH-12 第9章「CMC
1252 に関する変更の評価を支持する安定性データのアプローチ」や承認後の変更に関する推奨事項に含まれている。生物薬
1253 品については、安定性プロファイルを含め、ICH Q5E に従い、分析的な同等性/同質性の証明に成功した後、変更前の物
1254 質の有効期間を変更後の物質に割り当てることができる。分析的な同等性/同質性評価が実証できなかった場合は、追
1255 加の安定性試験が必要になる可能性がある。

1256

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1257 状況によっては、将来の有効期間の延長(例えば、供給管理の問題回避など)の目的で、安定性試験の計画に提案する
1258 有効期間を超えた測定時点を追加することが考えられる。より長期の有効期間を可能にするためには、最低 3 ロットの基
1259 準ロットによる許容可能な安定性データの提出が必要となる。

1260 申請者は、確立したりテスト期間、又は有効期間並びに保存条件が依然として正確であることを示す適切な安定性に関
1261 する戦略を適用する必要がある。そのような場合の、適切な安定性戦略としては以下のようなものがある:

- 1262 ● 影響を受ける可能性がある安定性評価のための品質特性、及びリテスト期間又は有効期間を制限する品質特
1263 性に焦点を当てた安定性試験。
- 1264 ● 工程や製品の変更に関する理解を示すための、比較可能性がある加速試験、苛酷試験、及び予見的な安定性
1265 試験の利用(例えば、外挿含むモデリングや、生物薬品の安定性に関するブリッジング試験など)。
- 1266 ● 変更前と同じリテスト期間又は有効期間を主張するが、変更後の物質に対し限定的な長期保存データしかない
1267 状況で、安定性関連の品質特性への影響を理解するためのリスクアセスメント。
- 1268 ● 長期保存試験における安定性評価のための品質特性の十分な評価。これは、変更の影響が十分に理解され
1269 ていない場合、又は立証されていない場合に必要となり得る。

1270 複数の市販形態を有する製剤で安定性が一般的に十分理解されているものについては、減数試験を適用可能である。
1271 例えば、複数のボトル形態を有する製品に対し、ワーストケースの考え方を適用し、水蒸気透過率(MVTR)が最も高い形
1272 態を評価のために選択することが考えられる(付属書 1「減数試験のデザイン」を参照)。また、一次/二次包装や、使用条
1273 件の変更を裏付ける光安定性試験や、使用時の試験にも、減数試験のための考慮事項が適用可能であり、上記の考察
1274 及び第 8 章「光安定性試験」及び第 11 章「使用時の安定性試験」と同じ考慮事項に従う必要がある。

1275 もしも、安定性モニタリング試験において、主要安定性試験の特定の試験又は測定時点が除かれているならば、承認後
1276 の変更を裏付けるための安定性試験においては、これらを戻す必要がある。

1277 15.4 新投与経路医薬品、新剤形医薬品、剤形追加等を支持する安定性試験

1278 本項では、新剤形や、剤形追加の新たな申請において、安定性に関して提出されるべき要件を示す。新剤形や剤形追加
1279 では、既承認の製剤と同一の原薬が含有されている。新剤形の範囲には、投与経路の異なる新医薬品(例えば、経口か
1280 ら非経口や静脈内から皮下など)、新規の特定の機能や送達システム(例えば、即放錠から徐放錠や、凍結乾燥製剤か
1281 ら液剤など)、及び同一投与経路の剤形違い(例えば、カプセルから錠剤、溶液から懸濁液、バイアル〜プレフィルドシリン
1282 ジなど)がある。

1283 新剤形や剤形追加の製剤の安定性試験計画は通常、主要な安定性試験のガイダンス(表 1 参照)に従う必要がある。既
1284 に得られている知識や確立された安定性プロファイルに基づき妥当性が示される場合は、科学及びリスクに基づく減数
1285 試験計画による申請が受け入れられる可能性がある(例えば、表 1 に示すように、化学薬品の新剤形に対して、加速試
1286 験 6 ヶ月及び長期保存試験 6 ヶ月のデータとするなど)。既存の市販品データが、新剤形や剤形追加に関連する場合は、
1287 適切な理由と追加の補助的情報(例えば、予測データ、比較可能性に関するブリッジングデータ、及び既に得られている
1288 知識など)と共にリスクアセスメントを提示する必要がある。このような場合は、第 15 章の「コミットメントに基づく安定性試
1289 験」で述べた原則に従い、コミットメントに基づく安定性試験の実施が求められる場合がある。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1290 16 用語集

1291 **加速試験(Accelerated Studies)**: 原薬及び製剤に対し、特定の期間にわたって物理的、化学的、及び生化学的変化の
1292 速度を加速する保存条件(温度、及び必要に応じ湿度)により実施する試験。加速試験のデータは、製品知識の取得に使
1293 えると共に、外挿、リテスト期間又は有効期間の設定の補助や、表示された保存条件からの逸脱の影響評価に利用する
1294 ことができる。

1295 **AI-ML: 人工知能・機械学習(Artificial Intelligence Machine Learning)**

1296 **ANCOVA: 共分散分析(Analysis of covariance)**

1297 **ATMP: 先進治療用医薬品(Advanced Therapy Medicinal Products)**

1298 **容器施栓系(Container Closure System)**: 製剤を収容し保護する包装構成要素の合計。これには一次包装構成要素と、
1299 例えば製剤と機械器具の組み合わせのように機能性を有する場合や、製剤の更なる保護を目的とする場合は、二次包
1300 装構成要素が含まれる。包装システムは、容器施栓系と同義である。原薬については、容器施栓系は、貯蔵及び流通の
1301 目的で提案される包装形態のことである。

1302 **コミットメントに基づく安定性試験(Commitment stability studies)**: 初回承認されたリテスト期間又は有効期間を確認する
1303 目的で、承認申請時のコミットメントに従い、必要に応じ、加速条件、中間的条件、又は長期保存条件で実施される安定
1304 性試験。

1305 **CAPA: 是正措置及び予防措置(Corrective and Preventive Actions (ICH Q12))**

1306 **CM: 連続生産(Continuous Manufacturing (ICH Q13))**

1307 **CQA: 重要品質特性(Critical Quality Attributes(ICH Q8))**

1308 **分解生成物(Degradation Product)**: 目的物質又は目的物質関連物質から、経時的に、あるいは光、熱、pH、水分等の
1309 作用により、若しくは添加剤、容器施栓系、及び装置等の構成要素との反応により、生じた、化学的もしくは生化学的変
1310 化による分子変化体もしくは不純物。例えば、加水分解、脱アミド化、酸化、凝集、プロテアーゼによる分解などが、製造
1311 あるいは保管の結果として生じる可能性がある。

1312 **DP: 製剤(Drug Product)**

1313 **DS: 原薬(Drug Substance)**

1314 **全数安定性試験計画(Full design stability protocol)**: 原薬3ロット以上、又は容器施栓系、各含量又は各濃度を網羅す
1315 る製剤3ロット以上を対象とし、全ての試験要因と、全ての測定時点の組み合わせを検討する試験計画。

1316 **正式な安定性試験(Formal Stability Studies)**: リテスト期間又は有効期間の設定又は確認のため、必要に応じ、加速条
1317 件、中間的条件、又は長期保存条件で実施される主要安定性試験、コミットメントに基づく安定性試験、安定性モニタリ
1318 ング試験、及び製品ライフサイクルにおける安定性試験。

1319 **GMP: 製造管理及び品質管理の基準(Good Manufacturing practice)**

1320 **IgG: 免疫グロブリン G(Immunoglobulin G)**

1321 **不透過性の容器(Impermeable Container)**: 恒久的に気体又は溶媒を通過させない容器、例えば、半固形製剤における
1322 密封アルミニウムチューブ、液剤における密封ガラスアンプル、及び固形製剤におけるアルミニウムやアルミニウムPTP
1323 シートなど。

1324 **不純物(Impurity)**: 有効成分、添加剤、又はその他の添加物として定義される化学薬品又は生物薬品以外の全ての原薬
1325 又は製剤の成分。不純物の起源は製品又は製造工程に関連する可能性がある。

1326 **中間体(Intermediate)**: 製造工程の途中で得られる物質であり、最終原薬及び最終製剤ではないもの。製造業者は製造
1327 工程における中間体を特定し、その安定性を保証するための管理戦略を確立し、その妥当性を示す必要がある。製剤パ
1328 ルクは製剤の中間体と考えられる。

1329 **LED: 発光ダイオード(Light-emitting diode)**

1330 **長期保存試験(Long-term Testing)**: リテスト期間若しくは申請又は承認され表示事項となる有効期間で推奨する長期
1331 保存条件下の安定性試験。長期保存試験により、長期保存条件下での実保存期間のデータが得られる。

1332 **質量収支(Mass balance)**: 化学薬品において、分析方法の誤差範囲を考慮した上で、測定値と分解生成物との和が、初

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

- 1333 期値の100%にどれほど近いかを確認する手法。
- 1334 **平均キネティック温度 (Mean kinetic temperature)** : ある一定期間にわたって維持された場合、同じ期間において、高温と
1335 低温の両方の範囲が与えるのと同等の熱負荷を原薬又は製剤に与える単一の導出温度。平均キネティック温度は算術
1336 平均温度よりも高く、Arrhenius式を考慮する。
1337 一定期間における平均キネティクス温度を求めるには、J. D. Haynes (28)の式を用いることができる。
- 1338 **モデルベリフィケーション (Model verification)** : モデルが意図したとおりに実装されていることを確実化するプロセス。例
1339 えば、最初に提案された有効期間又はリテスト期間におけるモデル化データが検証的な実験データと同等であることを確
1340 認する。
- 1341 **モデルバリデーション (Model validation)** : 独立した試験データでモデルを検証し、その結果をあらかじめ設定した性能基
1342 準と比較することで、モデルの適合性を判断するプロセス。
- 1343 **NMT**: 以下 (NOT More Than)
- 1344 **安定性モニタリング試験 (年次安定性試験ともいう) (Ongoing stability studies (also referred to as annual stability
1345 studies))** : 承認された保存条件における安定性関連品質特性の製品ライフサイクルにおける一貫性を確保するため、年
1346 次で長期保存条件で実施される試験。本試験により、製品の適切な保存条件を確認、及び再試験期間又は有効期間の
1347 確認のための、安定性特性のモニタリングや、安定性データの推移の検討も可能となる、。
- 1348 **シャーレ開放試験 (Open dish studies)** : ワーストケースの場合を代表する管理条件下での、容器の保護なしで実施される
1349 試験。
- 1350 **パイロットスケールロット (Pilot Scale Batch)** : 実生産スケールに適用される製造方法を十分に代表し、シミュレートしてい
1351 る工程により製造される有効成分又は最終製剤のロット。実生産スケール例えば、化学薬品の固形製剤においては、
1352 妥当な理由がない限り、パイロットスケールは通常、実生産スケールの1/10又は100,000単位の、いずれか大きいほう
1353 とする。生物薬品については、製造スケールを除いて上流工程と下流工程は同一である必要がある。
- 1354 **基準ロット (Primary Batch)** : 主要安定性試験に使用する原薬又は製剤のロット
- 1355 **主要安定性試験 (Primary Stability Studies)** : リテスト期間又は有効期間を設定するため、基準ロットに対し、加速及び長
1356 期保存条件 (必要に応じ中間的条件) で実施する安定性試験。適切な場合には、非製造スケールのロットを用いて主要
1357 安定性試験を実施することができる。
- 1358 **既に得られている知識 (Prior Knowledge)** : 既に得られている知識とは、既存知識のことであり、内部知識 (例えば、開発、
1359 製造経験等)、外部知識 (ベンダーのデータ、文献、査読出版物等の科学技術出版物)、確立した科学原則の応用 (化学、
1360 物理、工学の原則)等を含む。
- 1361 **PQS**: 医薬品品質システム (Pharmaceutical Quality System)
- 1362 **実生産ロット (Production Batch)** : 規制当局への申請書に規定するとおりの、製造設備及び製造工程を用いて、実製造ス
1363 ケールで製造される原薬又は製剤のロット。
- 1364 **製品ライフサイクルにおける安定性試験 (Product lifecycle stability studies)** : 製品のライフサイクルの変更を支持するた
1365 めに、必要に応じ、加速条件、中間的保存条件、又は長期保存条件で実施される安定性試験であり、その変更が承認さ
1366 れた保存条件、取扱い及び使用において、安定性評価のための品質特性に何らかの影響を与えるかどうかを評価する。
- 1367 **RH**: 相対湿度 (Relative Humidity)
- 1368 **リテスト期日 (Re-test Date)** : 当該日付以後は、原薬が依然として規格に適合し、製剤の製造に使用できることを確認す
1369 るために、当該原薬の検体を用いて試験検査しなければならないことを示す日付。
- 1370 **リテスト期間 (Re-test Period)** : リテスト期間は原薬が定められた条件下で保存された場合に、その品質が規格内に留ま
1371 ると想定される期間であり、当該原薬が製剤の製造に使用出来る期間。この期間を超えて保存された原薬のロットを製
1372 剤の製造に使用する場合は、規格へ適合性を再試験し速やかに使用する。通常、リテスト期間は化学薬品の原薬に適
1373 用されるが、十分に特性解析された生物薬品の原薬にも適用可能な場合がある。
- 1374 **半透過性の容器 (Semi-permeable Containers)** : 溶質の損失を防ぐが、溶媒、気体が透過する容器。半透過性の容器の
1375 例としては、大用量輸液 (LVPs)用のプラスチックバッグ、セミリジッド低密度ポリエチレン (LDPE) ポーチや、LDPEのアン
1376 プル、ビン及びバイアルなどがある。
1377 有効期間: 原薬又は製剤が、容器ラベルに表示された条件下で保存されたときに、承認された有効期間の規格を満たし
1378 ていることが想定される期間。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

- 1379 **化学薬品における「明確な品質の変化」(Significant Change for Synthetics):** 原薬における「明確な品質の変化」とは規格からの逸脱が認められる事をいう。製剤における「明確な品質の変化」とは一般的に、(1)含量が初期値から5%変動する
1380 こと、又は生物学的又は免疫学的方法(抗生物質等)を使用した場合に力価の判定基準を超える低下が認められること、
1381 (2)いずれかの分解生成物が、判定基準を超過したこと、(3)外観、物性、機能性の試験が半値基準から逸脱すること(例
1382 えば、色、相分離、再懸濁性、ケーキ、1回あたり投与量等)、しかしながら物性変化のうち、坐薬の軟化やクリーム
1383 の融解などは、加速条件で想定され剤形によっては適合とされる可能性がある、(4)pHの判定基準不適合、(5)溶出試験
1384 の判定に適合しないこと、(6)半透過性容器に保存された製剤において初期値から5%以上水分が低下すること。
- 1386 **保存条件許容値(Storage Condition Tolerances):** 正式な安定性試験のための保存設備において、温度及び相対湿度の
1387 許容される変動
- 1388 **苛酷試験(Stress Studies):** 苛酷条件が原薬又は製剤に与える影響を評価するために実施する試験であり、次の二つに
1389 分類することができる:
- 1390 1) 加速条件より厳しいが、必ずしも意図的に試料を劣化させることを意図しない負荷条件で実施される試験であり、製品
1391 知識の取得や表示事項の保存条件以外の逸脱の影響の評価に有用な場合がある。
- 1392 2) 試料を意図的に分解することを目的とした強制分解条件(温度、湿度、pH、酸化、攪拌、及び光)で実施される試験で、
1393 以下の目的に使用されることがある: 潜在的な分解経路の検討、製剤知識の取得、原薬の安定性の本質的理解、安定
1394 性評価のための試験方法の開発及び確認。
- 1395 **補助的データ(Supporting Data):** 試験方法、リテスト期間又は有効期間、及び表示される貯法を支持する、正式な安定
1396 性試験のデータ以外のデータ。そのようなデータには、(1)初期の合成経路による原薬ロット、小規模ロットの物質、市販
1397 用と異なる試験的処方、市販用と異なる容器施栓系の製品ロット、(2)容器に関する試験結果関連情報、(3)その他の科
1398 学的根拠が含まれる。
- 1399 **補助的安定性試験(Supportive stability studies):** 製品の実用的使用や、リテスト期間又は有効期間(表示事項を含む)
1400 を支持するため、必要に応じ実施される補助的な安定性試験(例: 光安定性試験、使用時試験、短期試験や、逸脱やモ
1401 デリングを支持する試験)。短期保存条件を支持するデータは、必要に応じて主要安定性試験の一部として提供する。

ICH Q1 原薬及び製剤の安定性試験

1402 17 参考文献

- 1403 1. ICH Q2 Validation of Analytical Procedures/ ICH Q14 Analytical Procedure Development
- 1404 2. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing
- 1405 Process
- 1406 3. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug
- 1407 Products: Chemical Substances)
- 1408 4. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnology/Biological Products
- 1409 5. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- 1410 6. ICH Q8 Pharmaceutical Development
- 1411 7. ICH Q9 Quality Risk Management
- 1412 8. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
- 1413 9. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological
- 1414 Entities
- 1415 10. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management
- 1416 11. ICH Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
- 1417 12. ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2): Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation
- 1418 13. World Health Organisation. Technical Report Series 953, Annex 2, Appendix 1: Stability testing of active
- 1419 pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products: Stability conditions for WHO Member States
- 1420 by Region (Updated March 2021).
- 1421 14. WHO TRS 1010 – Annex 10: WHO guidelines on stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished
- 1422 pharmaceutical products (2018).
- 1423 15. Grimm W. Drugs Made in Germany. 1985;28;196–202 and 1986; 29:39–47
- 1424 16. Grimm W. Drug Dev Ind Pharm. 1998;24(4):313–25
- 1425 17. ISO/CIE International Organization for Standardization/International Commission on Illumination, International
- 1426 Standard 18909:2022,
- 1427 18. Blümel A, et al. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023; 112(9):2332–2346,
- 1428 19. Qiu F, Scrivens G. Accelerated predictive stability (APS): fundamentals and pharmaceutical industry practices.
- 1429 London, UK;2018
- 1430 20. Murphy JR, Weisman D. Using random slopes for estimating shelf-life. Proceedings of the American Statistical
- 1431 Association of the Biopharmaceutical Section. 1990; p. 196–200
- 1432 21. Carstensen JT. Stability and dating of solid dosage forms. In: Pharmaceutics of solids and solid dosage forms.
- 1433 Wiley-Interscience; 1977. p. 182–185
- 1434 22. Ruberg SJ, Stegeman JW. Pooling data for stability studies: Testing the equality of batch degradation slopes.
- 1435 Biometrics. 1991;47(4):1059–1069
- 1436 23. Ruberg SJ, Hsu JC. Multiple comparison procedures for pooling batches in stability studies. Technometrics.
- 1437 1992;34(4):465–472
- 1438 24. Shao J, Chow SC. Statistical inference in stability analysis. Biometrics. 1994;50(3):753–763
- 1439 25. Yoshioka S, Aso Y, Kojima S. Assessment of shelf-life equivalence of pharmaceutical products. Chem Pharm
- 1440 Bull (Tokyo). 1997;45(8):1482–4
- 1441 26. Chen JJ, Ahn H, Tsong Y. Shelf-life estimation for multifactor stability studies. Drug Inf J. 1997;31(3):573–587
- 1442 27. Fairweather W, Lin TD, Kelly R. Regulatory, design, and analysis aspects of complex stability studies. J Pharm
- 1443 Sci. 1995;84(11):1322–1326
- 1444 28. J. D. Haynes, J. Pharm. Sci., 60:927–929, (1971)

付属書 1 減数試験のデザイン

1445 18 付属書

付属書 1 減数試験のデザイン

1447 A1-1 緒言

1448 本付属書の目的は、ガイドライン本文に概説されている原則に従い実施される減数安定性試験計画の適用に関する推奨事項を示すことである。

1450 減数試験とは、全ての試験要因の組み合わせについて、全ての測定時点での検体の試験を実施しない試験デザインのことである。

1452 以下に示す減数試験は、全ての正式な安定性試験計画に適用可能である(すなわち、主要安定性試験、コミットメントに基づく安定性試験、安定性モニタリング試験)。戦略の中には、製品の安定性及びリスクに対するより深い理解を必要とし、ライフサイクルへの適用や既に得られている知識の活用をする場合により適しているものがある。初回承認後に減数試験計画を導入する場合には、各極の要件に従い、変更管理手順(ICH Q10参照)に従う必要がある。

1456 本付属書は、ブラケットティング法、マトリキシング法の試験計画、及びその他の科学とリスクに基づく減数試験の計画戦略に関する指針を提供するものである。減数試験戦略を適用可能な場合の特定の原則が定められている。全ての場合において、試験計画の例は説明のために示したものであり、全ての場合においてこれが唯一の試験計画であるもしくは、最も適切な試験計画であると理解すべきではない。

1460 A1-2 減数試験計画デザインの一般原則

1461 減数試験は、定義づけとリスクにおける全数試験との比較で、試験の目的に適うものでなければならない。減数試験に関連する潜在的リスクを考慮すべきである(例えば、収集されるデータ量が少ないため、リテスト期間又は有効期間が全数試験よりも短くなるなど)。

1464 減数試験は、ほとんどの種類の製剤の長期保存試験に適用可能であるが、複雑な製品(例えば、薬物と機械器具の相互作用が想定されるドラッグデリバリーシステムや、生物薬品の一部など)については、更なる妥当性を示す必要がある。原薬の安定性試験では、マトリキシング法の有用性は通常限定的であり、ブラケットティング法は一般に適用できないが、分解産物がほとんど又は全く生じない場合には、測定時点や特性試験の省略が可能な場合もある。製品と安定性に関する知識が豊富な場合に適切となるであろう、更なる減数試験のデザインについても考察する(例えば、承認後の変更の裏付けなど。第15章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」を参照)。

1470 以下で詳細に考察するように、減数試験のデザインが適用可能であるかは、多くの状況に依存する。減数試験を実施する場合は、その妥当性を示す必要がある。本付属書に示されている条件が、減数試験を利用する妥当な理由になる場合もあるが、さらなる妥当性の説明が必要となる場合もある。このような場合に、どのような妥当性をどの程度示すべきかは、利用可能な補助的データ及びリスクアセスメントに依存する。

1474 以下に述べる減数試験デザインは異なる原則に基づいている。そのため、一つの試験の中で複数の減数試験の原則を用いるには、前もって慎重に考察し、科学的妥当性を示す必要がある。

1476 減数試験計画中にリスクが特定された場合、試験数を増やす理由を説明した上で、全数試験又は当初より測定のプロセスを下げた試験計画に変更することが可能な場合がある。変更の結果、サンプル数が増加することを考慮し、必要に応じて統計解析を適切に調整する必要がある(26-27)。計画を変更した場合は、全数試験または省略の程度を下げた試験を、安定性試験の残りの時点まで実施する必要がある。

1480 A1-3 減数試験デザインの方法

1481 A1-3.1 ブラケットティング法

1482 ブラケットティングは、全数試験と同様に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。この手法は、中間的な水準のものの安定性は、試験した両極端の安定性によって示されるとの仮定に基づいている。ブラケットティング法は同じ容器施栓系で、容器径又は容れ目が異

付属書 1 減数試験のデザイン

1485 なる場合にも適用可能である。

1486 ブラケットティング法は、試験のために選択した含量、容器サイズ又は容れ目が、安定性の観点からみた実質的な両極端であ
1487 ることが示されなければ、適用を適切とみなすべきではない。

1488 A1-3.1.1 試験要因

1489 試験要因とは、安定性試験において製剤の安定性への影響を評価すべき変数(例えば含量、容器サイズ、容れ目等)である。

1490 A1-3.1.1.1 含量

1491 ブラケットティング法は、安定性の傾向が類似していると考えられる同一又は極めて類似した処方の含量違い製剤の試験に適
1492 用することができる。例えば、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
1493 の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤、(3)複雑な生物薬品又は生ワクチンを除外する追加検討事項がない限りは、
1494 異なる濃度又は充填量の生物薬品の液剤、(4)着色剤や香料の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
1495 口液剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

1496 ブラケットティング法は、製剤処方中の原薬と添加剤の比率を変化させた複数の含量違いの場合には、その妥当性を示すこと
1497 によって適用することができる。

1498 なお、異なる添加剤を使用した含量違いの製剤については、一般にブラケットティング法を適用すべきではない。

1499 A1-3.1.1.2 容器サイズないし容れ目

1500 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容器施栓系に適用することができる。
1501 しかしながら、容器サイズと容れ目の両方が異なる場合についてブラケットティング法を適用しようとした場合、最も大きい容器
1502 と最も小さい容器が全ての容器施栓仕様の両極端であると推測すべきではない。両極端を選択する際には、特に注意が
1503 必要であり、製品の安定性に影響すると考えられる容器施栓系の様々な特性を比較して行われるべきである。剤形及び容器
1504 施栓系の違いにより、容器壁厚、施栓の構造、容量対表面積率、容量対空隙率、単位投与量又は単位容れ目量あたりの透
1505 湿度又は酸素等加速度、製品と接触するコーティング等を、必要に応じて考慮すべきである。

1506 ブラケットティング法は、同じ容器で施栓が異なっている場合に適用可能である。その妥当性はブラケットティング法により省略し
1507 た容器施栓系の相対通過速度について説明することで示すことができる。半透過性の容器で保存される製剤については、特
1508 別な配慮とその妥当性の立証が求められる場合がある(第7章の「7.2.2 半透過性の容器に保存された製品」を参照)。

1509 A1-3.1.2 試験計画で考慮すべき点と潜在的なリスク

1510 ブラケットティング法を適用する前に、それがリテスト期間又は有効期間の予測への影響は評価しておくべきである。両極端の
1511 安定性が異なった場合、中間のものは最も安定性が悪いものより安定性がよいとみなすことはできず、中間のものの有効期
1512 間は最も安定性が悪いものの有効期間を超えて設定することはできない。

1513 安定性試験の開始後、両極端の1つを市販する予定がなくなった場合においても、省略された中間的な水準の検体の安定性
1514 を保証するために試験を継続して差し支えない。

1515 A1-3.1.3 試験デザインの例

1516 試験デザインの例としてブラケットティング法による試験デザインの一例を表 1 に示す。この例では 3 つの異なる含量と3つの
1517 異なる容器サイズの製品について考える。この例においては、15 mLと500 mL容量の容器サイズが両極端である。試験のた
1518 めに選ばれた組み合わせのロットは、全数試験と同様にそれぞれ全測定時点で試験する。以下の例は、化学薬品や生物薬
1519 品のような複数の製品タイプを示している場合があることに留意すること。

1520 表1 ブラケットティング法の試験デザインの例 1

力価		50 mg			75 mg			100 mg		
ロット		1	2	3	1	2	3	1	2	3
容器径	15 mL	T	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

付属書1 減数試験のデザイン

1521 T=試験サンプル

1522 A1-3.2 マトリキシング法

1523 マトリキシング法は、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する安定
1524 性試験の手法である。連続する2つの測定時点では、すべ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
1525 手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。例
1526 えば、異なるロット、異なる含量、同じ容器施栓系のサイズ違い、及び異なる容器施栓系といった違いがある場合、同一製剤
1527 の試料における差を特定する必要がある。

1528 二次包装が製剤の安定性に寄与する場合は、複数の容器施栓系にわたってマトリキシング法を適用可能である(例えば、アル
1529 ミホイルによる包装の有無など)。

1530 保存条件が異なる場合は、それぞれ別々のマトリキシング法試験計画を適用しなければならない。マトリキシング法は試験項
1531 目に適用してはならない。しかし、妥当性を示すことができれば、異なる試験項目について別々にマトリキシング法を適用
1532 することができる。

1533 A1-3.2.1 試験要因

1534 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
1535 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
1536 いの錠剤、(3)マイナーな添加物(例えば、着色剤又は香料)のみが異なる処方の含量違いの経口液剤、(4)異なる濃度及
1537 び充填量の生物薬品、(5)異なるサイズの容器又はプレフィルドシリンジに充填された異なる濃度の生物薬品、(6)添加物の
1538 相対量(例:充填剤の濃度の軽微な変動)などが挙げられるが、これらに限定されない。妥当性の証明は一般的に補助的デ
1539 ータに基づいて行われるべきである。例えば、二つの異なる施栓又は容器施栓系間での安定性試験にマトリキシング法を適
1540 用する場合には、透湿性の比較や両包装とも同様の遮光性をもつことを示すことにより参考資料とすることができる。又は別
1541 にその製剤が酸素、湿度又は光によって影響されないという参考資料を示すことでも良い。

1542 例えば、同一の工程、同一の設備、同一の容器サイズ、同一の容器施栓系に同一又は異なる充填量のロットといった場合に
1543 は、他の試験要因も妥当性を示すことで考慮可能である。

1544 A1-3.2.2 デザイン上の留意点

1545 全試験期間にわたって、また申請前の最終時点までの期間にわたって、各要因の組み合わせの測定回数ができるだけ偏ら
1546 ないようにマトリキシング法を計画するべきである。しかし、以下に述べるように、ある時点は全数試験が推奨されることから、
1547 測定時点をマトリキシングにより省略する試験計画において、完全に偏りをなくすことはむずかしいかもしれない。

1548 マトリキシングにより測定時点を省略した安定性試験計画においては、中間時点は指定した組み合わせについて適当な間隔
1549 で測定するが、開始時点と最終時点は全ての要因について測定すべきである。さらに、各検体とも最初の12ヶ月間は、各々
1550 の組み合わせについて、開始時点を含む少なくとも3時点のデータが必要である。

1551 加速試験にマトリキシング法を適用する場合には、各検体とも開始時点と最終時点を含む最低限3時点のデータを取得する
1552 ようにすべきである。従って、加速試験に対するマトリキシング法の適用には限界があると考えられる。

1553 試験要因を省略するマトリキシング法を適用するときは、含量、容器サイズないし容れ目違いの組み合わせの中の一つを市
1554 販する予定がなくなった場合においても他の含量、容器サイズないし容れ目違いの検体の安定性を保証するためにその安定
1555 性試験を継続して差し支えない。第15章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおける安定性関連の留意事項」
1556 に従った安定性に関するコミットメントは、提案された市販製剤の仕様を反映する必要がある。

1557 A1-3.2.3 試験デザインの例

1558 含量の異なる2種の製剤(50 mg及び75mg)について、マトリキシング法によって測定時点を省略した試験計画の例を表2及び
1559 表3に示す。1/2 省略(one half reduction)及び1/3 省略(one third reduction)は、通常行われている全数試験に対する測定の
1560 省略戦略を示すものである。例えば、全数試験に対して、1/2 省略は全測定時点の連続した2時点のうちの1時点を、1/3省
1561 略は3時点のうちの1時点の測定を省略するものである。表2及び表3に示した例では、全検体を測定する時点が存在するた
1562 め省略される測定数は1/2又は1/3よりも少ない。

1563

付属書 1 減数試験のデザイン

1564 表 2 含量の異なる2種の製剤における測定時点を 1/2 省略したマトリキシング法の例 2

測定時点(月)			0	3	6	9	12	18	24	36
含量	50 mg	ロット1	T	T		T	T		T	T
		ロット2	T	T		T	T	T		T
		ロット3	T		T		T	T		T
	75 mg	ロット1	T		T		T		T	T
		ロット2	T	T		T	T	T		T
		ロット3	T		T		T		T	T

1565 T: 試験サンプル

1566 表 3 含量の異なる 2 種の製剤における測定時点を 1/3A 省略したマトリキシング法の例 3

測定時点(月)			0	3	6	9	12	18	24	36
含量	50 mg	ロット1	T	T		T	T		T	T
		ロット2	T	T	T		T	T		T
		ロット3	T		T	T	T	T	T	T
	75 mg	ロット1	T		T	T	T	T	T	T
		ロット2	T	T		T	T		T	T
		ロット3	T	T	T		T	T		T

1567 T: 試験サンプル

1568 3種の含量違い(50 mg、75 mg 及び 100 mg)及び3種の容器サイズ違い(15 mL、100 mL、500 mL)の製剤に適用する試験
 1569 計画の例を表 4 及び表 5 に示す。表 4 は測定時点のみを省略したマトリキシング法を、表 5 は測定時点と要因の双方を省
 1570 略したマトリキシング法を示す。表 4 では、ロット、含量及び容器サイズの全ての組み合わせについて測定されるが、表 5 で
 1571 は、測定されないロット、含量及び容器サイズの組み合わせが存在する。

1572 表 4 3種の含量違い及び3種の容器サイズ違いの製剤に適用する、測定時点のマトリキシング法の例 4

含量	50 mg			75 mg			100 mg		
	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL
ロット1	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
ロット2	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
ロット3	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

1573

1574 表 5 3種の含量違い及び3種の容器サイズ違いの製剤に適用する、測定時点と要因のマトリキシング法の例 3 含量及び 3
 1575 含量の製剤の時点及び因子に対するマトリキシング法の例 5

含量	50 mg			75 mg			100 mg		
	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL
容器サイズ									

付属書 1 減数試験のデザイン

ロット1	T1	T2		T2		T1		T1	T2
ロット2		T3	T1	T3	T1		T1		T3
ロット3	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

1576
1577 **表4及び表5の測定時点との対応表4** 3種の含量違い及び3種の容器サイズ違いの製剤に適用する、測定時点のマトリキ
1578 **ング法の例4表5** 3種の含量違い及び3種の容器サイズ違いの製剤に適用する、測定時点と要因のマトリキシング法の例 3
1579 **含量及び3含量の製剤の時点及び因子に対するマトリキシング法の例5**

測定時点(月)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

1580 T = 試験サンプル

1581

1582 **A1-3.2.4 適用性と減数の度合い**

1583 下記は網羅的な一覧ではないが、マトリキシング法を計画する際に留意すべき点である:

- 1584 ● データの変動性に関する知見
- 1585 ● 製品の想定される安定性
- 1586 ● 可能であればより進んだ安定性の知識などを含めた、補助的データの利用可能性
- 1587 ● 製品の要因内又は要因間の安定性の差
- 1588 ● 試験における要因の組み合わせの数
- 1589 ● 実施される場合は安定性に関するリスクアセスメント

1590 マトリキシング法を適用する場合には、補助的資料により示されるデータの変動性と製品の安定性の程度を考慮する必要が
1591 ある。補助的データから変動性が大きいことが示された場合には、マトリキシング法を適用すべきではない。

1592 マトリキシング法を適用しうると考えられる場合、全数試験からの省略の度合いは、評価する要因の組み合わせの数に依存
1593 する。製剤に関する要因が多ければ多いほど、そしてそれぞれの要因における種類(水準)が多ければ多いほど、省略できる
1594 度合いも大きくすることができる。しかし、いかなる減数計画も製剤の有効期間を適切に予測できるものでなければならない。

1595 **A1-3.2.5 潜在的リスク**

1596 測定時点以外の要因についてマトリキシング法を適用した場合は、省略することによって測定データが減少するため、一般に
1597 有効期間を推定する精度が低く、全数試験で求められる有効期間よりも有効期間は短くなる。さらに、このようなマトリキシン
1598 グ法は主効果又は交互作用に対する検出力が不十分な場合があり、そのために有効期間の推定において異なる試験要因
1599 から得られるデータを不当に一つに纏めてしまうことになる。要因の組み合わせ数を省略し過ぎて、各組み合わせから得られ
1600 るデータを一つに纏めて共通に適用できる有効期間を推定することができない場合には、省略した要因の組み合わせの有効
1601 期間を推定することが不可能である。このリスクは安定性試験の参考資料を用いることにより軽減できることもある。

1602 要因間の変化率の差を検出して信頼できる有効期間を得るために、測定時点のみをマトリキシングにより省略した試験計画
1603 を用いることもできる。この戦略は、開始時点と最終時点の両方で他の全ての要因の組み合わせが直線性を示し、全検体が
1604 測定されるとの仮定に基づいている。

1605 **A1-3.3 知識とリスクに基づく試験計画の省略**

1606 ブラケットティング法及びマトリキシング法とは異なる、別の減数試験計画を提案することも可能である。製品知識とリスクに基
1607 づく評価が、その安定性確保の戦略の妥当性を示すために利用される。知識及びリスクに基づく減数試験計画により承認後
1608 の変更を行う場合は、当該変更が製品の安定性に及ぼしうる影響についてもリスクアセスメントの実施を考慮すること。ICH-
1609 Q12の第9章で議論されているように、変更の影響を評価する方法は長期保存試験以外にも多く存在する。

付属書 1 減数試験のデザイン

1610 **A1-3.3.1 試験要因**

1611 妥当であれば、項目、測定時点、検体、保存条件について削減を行ってもよい。これらの戦略を適用するために、申請者は、
1612 どの項目がリテスト期間/有効期間を通じて変更されるか、また、どのような条件がそれらの変化率に影響を及ぼすかについ
1613 ての理解を示す必要がある。このことはデータ及び/又は製品知識によって裏付けられ、提案された削減を正当化するリスク
1614 アセスメントの実施に用いられるべきである。

1615 **A1-3.3.2 試験計画で考慮すべき点と潜在的リスク**

1616 安定性リスク評価の手法は、ICH-Q9 に従い、製品ライフサイクルを通じ開発する必要がある。リスク評価に用いる安定性に
1617 関する理解は、苛酷試験、加速試験、正式な安定性試験、及び製品開発からの既に得られている知識(例えば、浸出物や容
1618 器施栓系の完全性など)を含む、複数の情報源から得られる可能性がある。

1619 安定性試験において低リスクと考えられる品質特性は、安定性に変化が生じる可能性が低く、製品の安全性及び有効性に重
1620 要ではない品質特性である。この一例は、化学薬品の結晶性の原薬における残留溶媒含量であり、残留溶媒量は出荷時に
1621 評価され、経時的に増加することがなく、他の CQA に影響を及ぼす可能性もない。妥当な説明があれば、このような品質特
1622 性を安定性試験計画から削除可能である。

1623 ある品質特性について、潜在的に変化する可能性はあるが、経時的な変化がないことが確認されている場合や、他の品質特
1624 性によりモニタリングされ、その変化がリテスト期間又は有効期間を通じて品質、安全性、及び有効性に意味のある影響を及
1625 ぼさないことが確認されている場合は、その品質特性は削除可能である。しかし、将来の変更を支持するために、これらの品
1626 質特性の安定性に及ぼす影響を評価し、必要であれば再導入することが望ましい。

1627 **A1-3.3.3 計画の戦略及び例**

1628 試験計画省略戦略の説明及び妥当性を示すことで、試験計画の削減を適用可能な例を以下に示す。これらの戦略は、妥当
1629 性が示されれば、他の状況にも適用することができる。

1630 **安定性に関するコミットメントにおける主要安定性試験計画からの削除:**

1631 申請者は、製品に関する総合的な知識、開発データ及び進行中もしくは完了した主要安定性試験の結果に基づき、品質特性
1632 項目、保存条件及び測定時点を新たな試験計画から削除することを提案してもよい。これは、以下の場合に正当化される

- 1633 • 当該特性が安定性に関して変化しないこと、臨床的に意味がないこと、リテスト期間又は有効期間の評価に関連しないこ
1634 と、出荷後及び予想されるライフサイクルにおいて製剤の品質、安全性及び有効性のモニタリングに必要なでないことを示
1635 す。異なる保存条件が安定性にどのような影響を及ぼす可能性があるかを示し、原薬又は製剤に関連するワーストケー
1636 スの保存条件を評価のために選択する。
- 1637 • 傾向の評価に意味がない、特定の時点を示す。

1638 **例1-化学薬品の経口固形製剤における、一次安定性試験に対する有効期間を確認するコミットメント試験での削減。**

1639 有効期間の確認のためのコミットメントに基づく試験における、一次安定性試験計画からの削減の正当化には、以下を指示
1640 する過去データ及び蓄積された知識含まれる可能性がある(第15章「コミットメント及び製品ライフサイクルマネジメントにおけ
1641 る安定性関連の留意事項」を参照):

- 1643 • 水分及び微生物学的観点からの品質特性の変化がないこと、
- 1644 • 傾向が有意でないことを示すことによる9か月及び18か月の測定時点の削減の正当化
- 1645 • 製品が 30°C/75% RH で保存したときに安定であり、当該データがあまり苛酷でない室温条件での保存が可能であることを示
1646 す知識

1647 **表 6 主要安定性試験のデザイン例 6**

保存条件	測定時点(月)							
	開始時 点	3	6	9	12	18	24	36
25° C/60% RH	A	B	B	B	C	B	C	C
30° C/75% RH		B	B	B	C	B	C	C
40° C/75%RH		B	B					

付属書 1 減数試験のデザイン

- 1648 A: 出荷試験
1649 B: 外観、含量、分解生成物、溶出性、水分
1650 C: 外観、含量、分解生成物、溶出性、水分、微生物試験

1651 表 7 有効期間を確認するためのコミットメントに基づく安定性試験デザインの例 7

保存条件	測定時点(月)					
	開始 時点	3	6	12	24	36
30° C/75% RH	A	B	B	B	B	B
40° C/75%RH		B	B			

- 1652 A: 出荷試験
1653 B: 外観、含量、分解生成物、溶出性

1654 絞り込んだ安定性試験デザイン:

1655 **ワーストケース分析戦略:** ある製剤の安定性特性が十分に理解されており、ワーストケースの状態が予測できる場合には、
1656 申請者は、非ワーストケースの状態は同等以上の安定性性能を示すという結論に基づき、ワーストケースの状態を評価する
1657 安定性試験戦略を立案することができる。

1658 *例 2-異なる製剤濃度:* 原薬及び添加剤の相対量が複数の濃度の安定性プロファイルにどのように影響するかが十分に理解
1659 され、予測できる場合には、検体数を減らすためにワーストケースのアプローチを提案することができる。このアプローチは、
1660 安定性にワーストケースの影響を及ぼす濃度を評価する場合に正当化される。製品知識に基づき、ワーストケースの濃度で
1661 適切な安定性が示されれば、他の濃度での安定性も同様か、又は改善されると推測される。

1662 *例 3 - 複数容器施栓系の構成及び/又は充てん量:* 異なる容器サイズ又は容れ目違いの製品の特性が十分に理解されてお
1663 り、それらが安定性に関連する品質特性に及ぼす影響が予測できる場合には、検体数を減らすためにワーストケースのアプ
1664 ローチを提案することができる。この例では、製品の安定性に関して「ワーストケース」となる状態を安定性試験用を選択する。
1665 製品の知識から、ワーストケースの状態が適切な安定性が示されれば、他の形態の安定性も同様か、あるいは改善されるで
1666 であろうと推測される。

1667 A1-4 減数試験デザインにおけるのデータ評価

1668 減数試験で得られる安定性データの解析にも、第 13 章「データ評価」に記載された統計的手法が適用可能である。

1669 ブラケットティング法を用いる場合は、中間の含量又はサイズ・容れ目の安定性は両極端の安定性で表されるという仮定があ
1670 る。統計解析の結果、両極端の含量又はサイズ・容れ目の安定性が異なることが示された場合は、中間の含量又はサイズ・
1671 容れ目は最も安定性の低い両極端のものより安定であるとみなしてはならない。複数要因の全数試験に適した統計的手順を、
1672 マトリキシング法で得られた安定性データの解析に適用できる。統計解析では使用する手順と仮定を明確に示さなければな
1673 らない。マトリキシング法を使うことによって、全数試験のときより短い有効期間の推定値が得られることがある。

1674 一つの試験にブラケットティング法とマトリキシング法を組み合わせる場合、あるいは省略した代替試験を用いる場合には、同
1675 じ統計的原則が適用される。

付属書 2 安定性モデリング

1676 付属書 2 安定性モデリング

1677 申請時におけるロット及び最低限必要となる安定性データの選択に関する一般的な情報、及び利用可能な安定性データの
1678 総合的な評価のための総合的な情報は、第 3 章「正式な安定性試験のデザイン」の表 1、及び第 13 章「データ評価」にそれ
1679 ぞれ示されている。得られている実保存期間のデータが限られている場合、化学薬品のためのフローチャートを利用して、原
1680 薬又は製剤の初回のリテスト期間又は有効期間の設定に関する一般的な考え方について、第 13 章の「一般的留意事項」を
1681 参考可能である。生物薬品製品の有効期間は長期保存試験データに基づいて設定することが一般的であるが、安定性プロ
1682 ファイルが十分に理解されており、十分に特性解析がなされた生物薬品の原薬及び製剤については、本付属書の第 2 章の
1683 原則又は外挿(第 13 章の「生物薬品における外挿」を参照)の原則を利用し、より進んだ安定性モデリングの手法を検討可能
1684 である。本付属書では、外挿及びより進んだ安定性モデリングの適用を支持するための統計手法及びモデルに関する、追加
1685 的かつ具体的な勧告を提供する。表 1 標準的な手法において、初回のリテスト期間又は有効期間を指示するために推奨され
1686 る最低限必須の安定性データ 1 手法 1

1687 本付属書は2つのパートから構成され、第一のパートでは、リテスト期間又は有効期間を設定するための単一要因及び複数
1688 要因の全数試験において、ロット間のデータの変動を評価するために一般的に使用される統計的手法及びモデルの例を示
1689 す。第二のパートでは、十分に特性解析された分子のための、安定性データの数値関数への経験的当てはめや、データ評価
1690 に既に得られている知識を組み込むことによる、より進んだ安定性モデルについて示す。

1691 一般原則として、データを最も詳細に記述する、最も単純な統計モデルを使用することが推奨される。モデル及びその使用状
1692 況に応じて、有望な安定性モデリング戦略の一部となる中核的の試験デザインの要素には以下が含まれる。(1)モデルの目
1693 的の定義、(2)モデル、及びモデリングの種類(例えば、機序的なものや経験的なもの)と、何を推定、検定又は予測するかの
1694 特定を含む、構成要素の説明、(3)試験目的を達成するための変数及び適切な統計的手法の特定、(4)検体数の計画、(5)
1695 入力データの適切性の正当化を含む、モデルの開発と最適化、(6)製品特有の既に得られている知識の利用と、既に得られ
1696 ている知識の情報源の説明、関連付け、及び正当化、(7)出力データ、限界を含むモデルの評価と、モデルの頑健性、(8) 得ら
1697 れた結論の適切な統計的保証を提供する推定又は予測における不確実性の定量化及び影響(例えば信頼区間、許容区間、
1698 予測区間)、(9)実保存期間データを用いたモデルバリデーションとモデルペリフィケーション。(10)必要に応じて、継続的なモ
1699 デルモニタリング及びライフサイクルにおける考慮事項の計画、(11) 検証的データに基づいて予測された有効期間と実際の
1700 有効期間に差が認められた場合のリスク管理戦略。したがって、その使用は、モデル化の方法、入力又は出力データ、評価
1701 された条件などによって制限されることが予想され、メカニズムの理解又は関連する既に得られている知識に基づく頑健な科
1702 学的根拠がない場合は、異なる分子への適用を含め、モデルのバリデートされた範囲外の条件に適用すべきではない。モデ
1703 ルの開発、バリデーション、及び検証に関連する追加の一般原則については、ICH Q8-10の留意事項を参照のこと。モデルは、
1704 バリデーション及び検証が成功した後、医薬品品質システム(PQS)を介して管理する必要がある。

1705 A2-1 単一又は複数要因試験デザインによる安定性データの統計的評価

1706 本付属書の本項では、(A)単一要因及び(B)複数要因の全数試験のデータ評価について論じる。単一要因は単一の製品に使用
1707 するロットである場合があり、複数要因には充填量、濃度、容器寸法などが含まれる、リテスト期間又は有効期間を設定す
1708 るための安定性試験でブラケット法やマトリキシング法による減数試験を行わない場合が該当する(21)。基準ロット以
1709 外のロットのデータを用いる場合は、製造工程、容器及び施栓系、並びに分析方法の代表性について、差異による影響も含
1710 めて、提示しようとするモデリングの戦略との関連において正当性を示す必要がある。基準ロットのデータは、第 3 章「正式な
1711 安定性試験のデザイン」をはじめ本ガイドラインに概説される基準に適合する必要がある。本ガイドラインで示された統計的ア
1712 プローチにおける有用な参考文献は、第 17 章「参考文献」に示されている。減数試験計画のデータ評価については、付属書
1713 1「減数試験のデザイン」及び第 13 章「データ評価」に示されている。

1714 A2-1.1 線形回帰モデルを用いた単一要因の全数試験における安定性データの変動の評価

1715 一般に、原薬又は製剤の定量的品質特性と時間との数学的關係は、関心のある範囲内では、合理的な近似として、線形で
1716 あると推定される。本ガイドライン(第 13 章「データ評価」参照)では、化学薬品について、フローチャートを用いて、入手可能
1717 な長期保存試験データを外挿して有効期間を設定する方法が記載されている。正式な試験における基準ロット、実生産ロット、
1718 代表的な開発時ロットは、長期保存条件で保存した後、別々に評価し、ワーストケースのロットをリテスト期間又は有効期間の
1719 設定に用いることがありうる。複数ロットの一括については、付属書 2 の「複数ロットを用いた安定性プロファイル評価のため
1720 の線形モデル」及び第 13 章の「13.2.2 ロットの一括評価」の項で考察されている。

1721 図 A2-1 に、判定基準の上限及び下限が各々、表示量の 105%及び 95%である化学薬品製剤の単一含量のロット(単一要因)
1722 の回帰直線を示す。加速試験及び中間的試験の安定性データに明確な傾向が認められない場合は、12 ヶ月の長期保存試
1723 験結果から、外挿により、24 ヶ月の有効期間を設定することが可能である。本例では、母平均の両側 95%信頼限界を算出す
1724 る。下側信頼限界は 30 ヶ月時点で判定基準の下限と交差するが、上側信頼限界はその後も、判定基準の上限と交差しない。

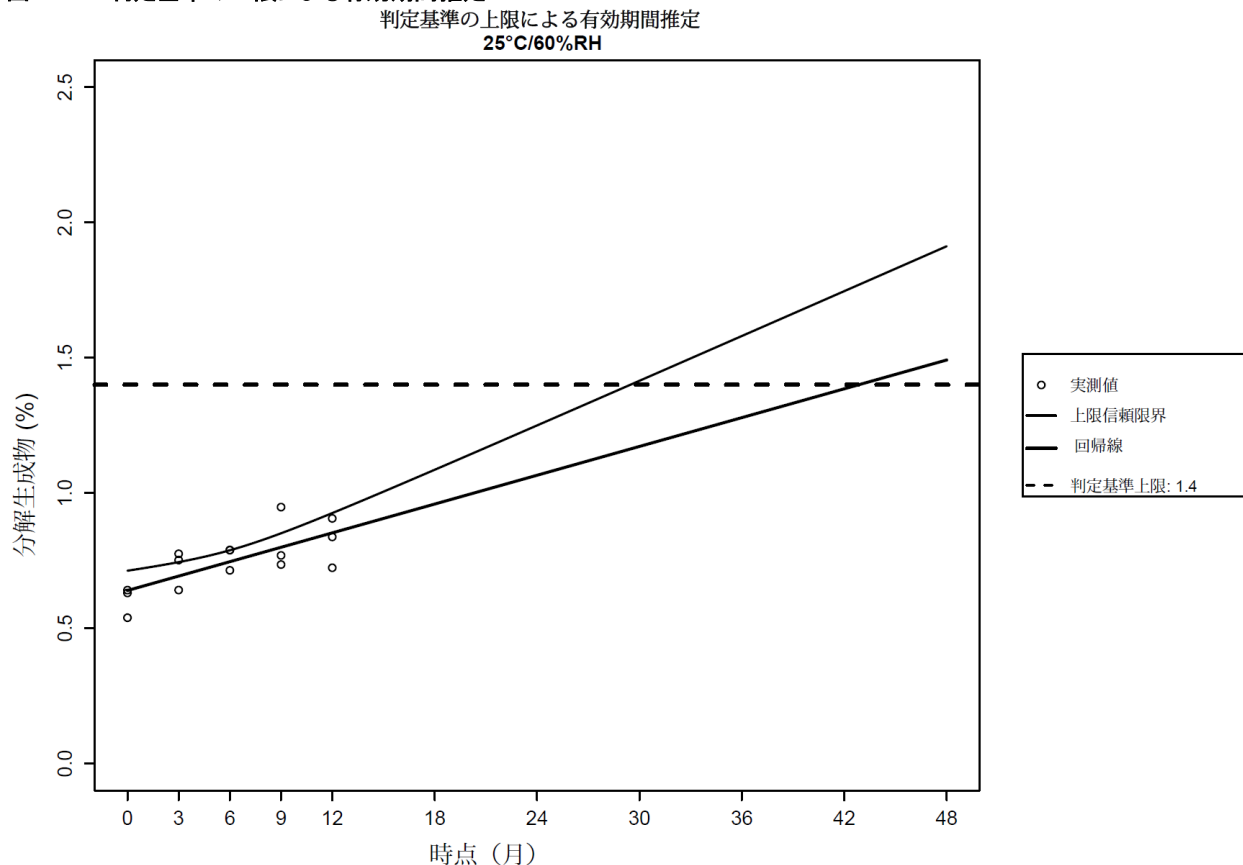
付属書 2 安定性モデリング

1725 従って、本含量の統計解析結果より、24 ヶ月の有効期間の申請が裏付けられる。同様の方法は、経時的に増加する不純物
1726 のような品質特性で、上側 95%信頼限界が品質特性の規格と交差し、目標有効期間を支持する場合にも利用可能である(図
1727 A2-2)。

1728 **図: A2-1 判定基準許容値の上限及び下限による有効期間の推定 1**

1729 図: A2-2 判定基準の上限による有効期間推定 2 上記の手法を用いる場合、定量的品質特性(含量、分解生成物など)の母
1730 平均は、リテスト期間又は有効期間の終了まで 95%の信頼水準で判定基準内にとどまることが予測できる。

1731 **図: A2-2 判定基準の上限による有効期間推定 2**



1732
1733

1734 A2-1.2 複数ロットを用いた安定性プロファイル評価のための線形モデル

1735 複数のロットの安定性データが得られた場合、表示された保存条件における品質特性の安定性プロファイルの評価や、リテ
1736 スト期間及び有効期間の確立や裏付けにおいては、データ評価に線形モデルを用いることが可能である。線形モデルとして
1737 は、共分散分析(ANCOVA)、固定効果モデル、又は混合効果モデルを適用することが可能であり、その目的は信頼限界(又は
1738 混合効果モデルでは許容区間)を設定し、主張可能な最大のリテスト期間又は有効期間を確立することである。解析の真度
1739 及び精度は、解析に適したロット数、データの均一性の信頼性、及び 各経時試験内のデータポイント数により決定する。申請
1740 者は、使用するロットの数に依存して、製造ロットの安定性プロファイルが不正確に示されるリスクが本来的にあること、また
1741 ロット数は試験計画で考慮すべきものであることに留意されたい。最低限必要となるデータセットについては、ガイドラインで
1742 考察している(第3章「正式な安定性試験のデザイン」を参照)。有効期間を通した長期保存試験データが利用可能な場合は、
1743 有効期間の評価に、信頼区間に基づくアプローチを適用可能な場合がある(20)。

1744 リテスト期間又は有効期間を設定するための、安定性データの線形回帰評価として、固定効果モデル、及び混合効果モデル
1745 の2種の概要を以下に示す。これらのモデルは、ロットを固定変数(付属書 2「安定性モデリング」の「固定効果モデル」参照)と
1746 みなすか、ランダム変数(付属書 2「安定性モデリング」の「混合効果モデル」参照)とみなすか、又は変数が固定変数であるか
1747 ランダム変数であるかによって変わってくる。モデルの選択は通常、評価に使用するロット数に依存する。

付属書 2 安定性モデリング

1748 • 固定効果モデル

1749 固定効果モデルは、利用可能な基準ロットが3ロットなど限られたロットが利用可能な場合に選択することができる。ANCOVA
1750 固定効果モデルは、各時点及び各ロットにおける特性値を、ロット間のそれぞれの変動を伴う平均 y 切片及び平均傾きの関
1751 数として表す。切片及び傾きのロット間の類似性の有意水準は、解析に用いたロット数に比例する必要があり、つまり、ロット
1752 数が多いほど有意水準は低くなる。実生産ロットの代表として3ロットのみが利用可能な場合、モデルはロットをランダム変数
1753 ではなく固定効果とみなし、縦軸切片及び傾きの有意水準(p 値)として 0.25 を選択する。回帰直線からの 95%信頼限界は、品
1754 質特性の判定基準に応じ、片側又は両側とすることができ、例えば、純度試験の項目は、典型的には片側の判定基準を有す
1755 るが、生物薬品の原薬又は製剤の力価は通常、両側の規格値を有する。片側信頼区間の有意水準を上昇させることが適切
1756 な場合もありうる。

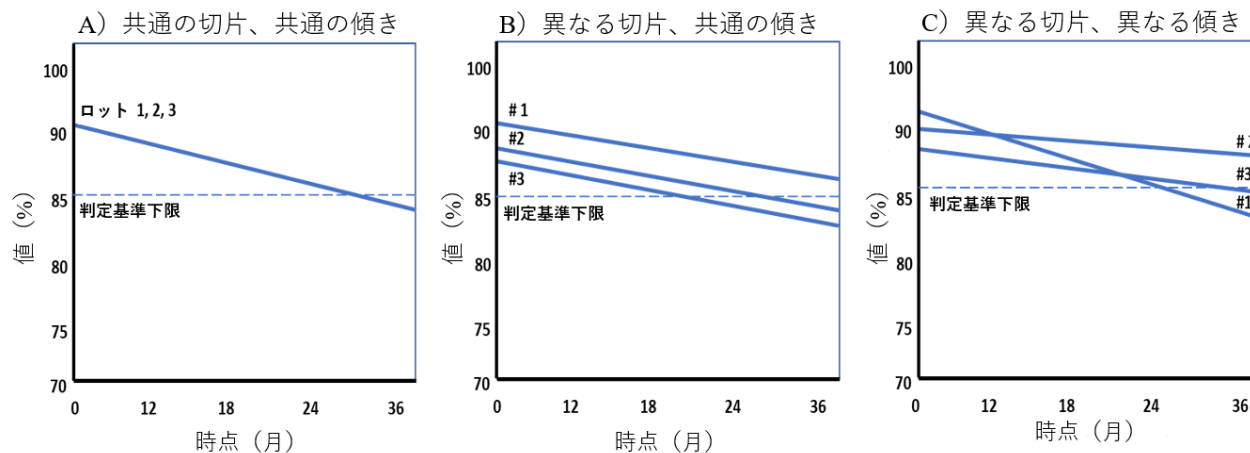
1757 ロット間の傾きの変動及び縦軸切片の変動の有意性を連続的に評価した後に考えられるモデルを図 3 に示す。全てのロット
1758 が時間(t)=0 で同じ初期値から開始し、その後異なる傾きを持つことは、実用的な観点から現実的ではないため、異なる傾き、
1759 共通の縦軸切片の選択肢はない。ロット間及び分析法の変動により出荷時(時間 0)の品質特性に分布がある場合、モデル
1760 はロット間で異なる縦軸切片を許容する。

1761 シナリオ A: 傾き間に統計学的な有意差は認められず、y 縦軸切片間に統計学的な有意差が認められなかった場合(p 値
1762 >0.25)、ロットの項をモデルから削除し、共通の傾き/共通の縦軸切片のモデルをデータに適合させる。この例は、提案する有
1763 効期間又はそれ以降に信頼限界が有効期間内規格の許容限度を超えることに基づき、24 ヶ月の有効期間を裏付ける単純な
1764 線形回帰モデルとみなすことができる。

1765 シナリオ B: 傾きの差が統計的に有意でない(p 値>0.25)が、y 縦軸切片間の差が統計的に有意である(p 値<0.25)品質特性につ
1766 いて、共通の傾き/異なる縦軸切片のモデルを最終モデルとして使用した。図 3 に記載したとおり、ワーストケースのロットが
1767 特定された(ロット#3)。ワーストケースのロットの信頼限界が、提案する有効期間(例えば 18 ヶ月後)又はそれ以降で、有効期
1768 間内規格の許容限度を超える場合、有効期間は適切と判断する。

1769 シナリオ C: 傾き間の差が統計的に有意(p 値<0.25)な品質特性について、異なる傾き/異なる縦軸切片のモデルを最終モデル
1770 として使用した。ワーストケースのロットは、信頼限界が有効期間内規格の許容限度と最も早く交差するロット(ロット#1)であ
1771 る。ワーストケースのロットの 95%信頼限界が、提案する有効期間(例:24 ヶ月後)の時点又はそれ以降に有効期間内規格の
1772 許容限度を超える場合、有効期間は適切と判断する。

1773 図 A2-3 傾き及び縦軸切片評価後の潜在的な最終モデル 3



1774
1775 品質特性項目ごとの最終モデルを用いて次に、品質特性項目の平均値及び 95%信頼限界を予測し、適切な信頼区間の上限
1776 又は下限と、品質特性項目の規格との交点を超えないよう、リテスト期間又は有効期間を設定することが可能である。

1777 混合効果モデル

1778 統計学的評価に 5 ロット以上が利用できる場合は、ロットをランダム変数として扱うことができるよう、混合効果モデルを選択
1779 可能である。安定性の基準ロットと指定とづけられるロットは、包括的な分析的同等性/同質性試験によって、原薬及び製剤
1780 の安定性プロファイルに影響を及ぼさないと結論された、十分に代表性がある基準ロットや将来生産されるロットが該当する
1781 と考えられる。ロットの均一性にリスクがある場合(ロット間の変動のリスクが大きくなること)は混合効果モデルが推奨される。

付属書 2 安定性モデリング

1782 ランダムな傾き及び縦軸切片の項の分散成分が 0 又は 0 に近いと推定される場合は、固定効果モデルの適用がより適切で
1783 あると考えられる。

1784 混合効果モデルは、初期の水準及び経時的な傾向に関するロット間のランダムな変動の予測(すなわち、線形モデルの縦軸
1785 切片及び傾き)を反映するため、真の有効期間は各ロットに固有であるため、真の有効期間は各ロットごとに固有のものであ
1786 る。ロット数が多いほど、推測される安定性プロファイルが、同じ工程を用いて製造される将来のロットを代表している保証が
1787 より大きくなる。長期保存試験データが網羅する期間を超えて有効期間を延長するため、線形混合効果モデルを用いた許容
1788 区間に基づく手法を適用することが可能である。例えば、製品の有効期間は、CQA の下側信頼限界の 5 パーセント(又
1789 は 95%/90%許容区間の下限-前者は網羅される対象集団の%、後者は信頼水準レベル)が判定基準を上回った(最も遅い)
1790 時点として決定する。これに対応する許容区間に基づく方法を用いて、線形混合効果モデルにより、長期保存データが網羅
1791 する期間を超えて延長された有効期間を外挿することが可能となる場合がある。

1792 A2-2 高次安定性モデリング

1793 本項では、リテスト期間又は有効期間を支持する目的で、製品ライフサイクルを通じた安定性モデルの開発、適格性評価及
1794 び維持の強化について科学的及び規制上の考慮事項を示す。関連する分解経路の特定を含め、十分に特性解析され理解さ
1795 れた 原薬又は製剤に適用される可能性のある安定性モデルに関する指針を示す。より進んだ安定性モデリングを用いる場
1796 合は、申請で期待される事項を理解するため、申請者は規制当局と相談することが推奨される。

1797 経時的な線形及び非線形の品質特性の変化を評価及び外挿することが可能な、より進んだ安定性モデルの設計及びデータ
1798 評価に焦点を当て、既に得られている知識の利用も含める。安定性データの外挿のための線形回帰及び異なるロットの安定
1799 性データの利用については、ガイドライン本体の第 13 章「データ評価」と本付属書(第 1 章「単一又は複数要因試験デザイン
1800 による安定性データの統計的評価」参照)で考察している。

1801 A2-2.1 より進んだ安定性モデリングの一般原則

1802 ICH ICH Q8/Q9/Q10 実装のための考慮事項ガイドに記載されている原則は、リテスト期間又は有効期間の外挿に用いられ
1803 る安定性モデルにも適用される。これらの概念は、本付属書の以降の章で展開される。市販におけるリテスト期間又は有効
1804 期間の設定に使用する安定性モデルは、モデルのバリデーション、ベリフィケーション、及び文書化の検討項目に従い、影響
1805 度の大きいモデルとみなされ、例えば開発段階で使用されるモデルよりもリスクが高いと考えられる。

1806 利用可能な、または現在開発中の多くのタイプの安定性モデルがあり、それに対応して、このような安定性モデルからのデー
1807 タを評価するツールも存在する。本付属書は、現在知られている動力学、熱動力学及び機序モデルの一般原則、並びに既知
1808 の特性安定性プロファイルをシミュレートする *in silico* 又は新規の計算方法における一般原則を対象とする。本付属書は、考
1809 えられるすべての安定性モデル又は正当な理由があれば許容できると考えられるモデルデータ評価方法を網羅的に記述す
1810 ることを意図しているわけではない。安定性モデルは、得られている安定性データ及び既知の変数を、定められた条件下で測
1811 定された品質特性の安定性プロファイルが経時的にどのように変化するかを記述する数学的な関係式に当てはめることによ
1812 って、本質的に経験的なものとなる場合がある。より進んだ安定性モデルは、申請時の安定性プロファイルの予測に用いられ
1813 る可能性があるが、これらのモデルは包括的な安定性評価計画の一部と考えるべきであり、長期保存試験の代わりとなるも
1814 のではない。

1815 原薬又は製剤の開発研究から得られた既に得られている知識及び「類似分子」と呼ばれる構造的及び機能的に関連した分
1816 子から得られた情報を含め、開発中の原薬又は製剤(ICH Q8)に対する理解が深まれば、安定性モデルの使用が可能となる。
1817 既に得られている知識に関しては、第 2 章「開発時における負荷及び強制分解条件下での安定性試験」、及び第 3 章「正式
1818 な安定性試験のデザイン」を参照すること。検証的データを含む利用可能な安定性データの知識の総和、定量的な予測モデ
1819 ルを裏付けることとなる。

1820 リテスト期間又は有効期間の設定、保存条件からの逸脱の影響評価、又は製造方法の変更の影響評価など、安定性モデル
1821 を適用できる多くの状況が存在する。安定性モデルは、原薬又は製剤の開発段階、初回承認申請時、又は承認後のライフサ
1822 イクルマネジメント活動として適用可能である。モデルの目的及びその使用の具体的な背景は明確に記述する必要がある。

1823 A2-2.2 モデル開発

1824 A2-2.2.1 モデル種を選択

付属書 2 安定性モデリング

1825 温度・湿度を上昇させた条件で得られたデータを用いて、ある種の安定性モデルが構築される。実験加速条件は、選択され
1826 た特定のパラメータのセットであり、第 7 章「保存条件」に記載されているように、正式な加速及び負荷試験の保存条件と重複
1827 する場合としない場合がある。

1828 申請する安定性モデリングの方法論の基礎となる原理、検討中の製品タイプ、及びモデルの特定の目的に依存して、特定の
1829 モデルタイプが他のものより適切な場合がある。モデルの選択は以下に依存する可能性がある:

- 1830 ● モデルを使用する意図
- 1831 ● 推奨の保存条件での安定性データの速度論的公式への適合
- 1832 ● アレニウス式又はその誘導体を加速温度での安定性データにあてはめた熱動力学的反応
- 1833 ● 関連する既に得られている知識へのアクセス、
- 1834 ● 有効期間を制限する品質特性の性質、その重要度の順位、安定性プロファイルへの影響、及び分子の構造又は機
1835 能との既知の相関

1836 選択したモデルの使用目的に対する適切性については、簡潔に記述し、その使用を提案する特定の状況における妥当性を
1837 示す必要がある。モデルについては、そのモデルがどのように開発されたか、また、品質特性の安定性プロファイルを正確に
1838 予測又は推測するためにどのようにそのモデルが使用されているかが理解できるように、十分に詳細に記述すること。

1839 生物薬品の原薬又は製剤は、加速条件データを用いた湿度修正 Arrhenius 式によるモデリングを適用しがたいが、化学薬品
1840 の固形の原薬又は製剤の温度/湿度依存の動態は、有効期間を制限する品質特性に対する湿度修正 Arrhenius 式に従う可
1841 能性がある。また、物理的品質特性の変化に対しては、ケースバイケースではあるが、モデルは適切でない場合がある。

1842 より進んだ安定性モデルは、(1)製品固有の代表的なロット安定性データ(長期保存及び/又は加速)のみを利用するものと、
1843 (2)製品固有の情報と類似分子からの前予備知識を追加的に組み合わせるもの、2 つのタイプに大きく分類するこ
1844 とができる。既に得られている知識は、様々な方法で安定性モデルの評価に取り入れられる。例えば、品質特性の安定性プ
1845 ロファイルの許容範囲を設定したり、ベイズ統計を用いるなどである。

1846 今後、新たなモデル種が出現する可能性が高いことが認識されている(人工知能機械学習法、AI-ML の利用等)。新規の安定
1847 性モデルを開発する際には、データ要件に関する他の考慮事項が適用される場合もあるが、本付属書に概説されている原則
1848 が一般的に適用されるべきである。このような場合には、規制当局との早期の連携が推奨される。

1849 A2-2.2.2 安定性モデリングにおける重要品質特性の選択

1850 モデルの目的と利用可能な安定性の知識に基づき、モデリングに用いる品質特性を選択する必要がある。モデリングに選択
1851 しなかった品質特性については、その妥当性を示す必要がある。モデリングにおける安定性評価のための CQA の安定性プ
1852 ロファイルを規定するもの(第 3 章「正式な安定性試験のデザイン」参照)からの選択は、正当化されるべきであり、想定外の
1853 品質特性(モデル外)への影響はリスクマネジメントの一環として考慮すべきである(付属書 2「安定性モデリング」の「リスクマ
1854 ネジメント及びモデルのライフサイクルにおける留意点」を参照)。

1855 リテスト期間又は有効期間を設定するためには、製品の有効期間に影響を与える可能性が最も高いと特定された CQA、すな
1856 わち保存期間中に品質特性の安定性判定基準の許容の上限又は下限(ICH Q6A 及び 6B)に最も近づく可能性が高いと考え
1857 られる特性、つまり、「有効期間の制限」を選択することになる。選択した品質特性の妥当性を示し、安定性モデル構築の焦
1858 点とすべきである。

1859 A2-2.2.3 安定性モデルの構築のためのデータ及びパラメータの選択

1860 安定性モデルの構築に使用するデータは、通常、長期保存試験の基準ロット及び製造用安定性試験ロット又は加速条件(例:
1861 温度及び/又は湿度の上昇)で得られたデータに基づく。また、開発段階と製造時の分子の同等性/同質性が十分に理解され
1862 ている場合は、初期の開発段階のデータを取り入れることが可能である。

1863 正式な安定性試験計画から得られるデータに限られている場合には、既に得られている知識をモデルの評価及び構築に
1864 活用することを考慮してもよい。製品自体ではない類似分子からの既に得られている知識が、製品特有の安定性データを補
1865 完する可能性がある。関連する他の製品からの情報を用いてモデルを開発する場合は、原薬又は製剤への移行が妥当と
1866 判断できるだけの十分な既に得られている知識へのアクセスが求められる。既に得られている知識となる分子と、原薬又は
1867 製剤との間の違いについて、対応する特性を評価することにより、ファミリー又はクラスに分類される既に得られている知
1868 識となる分子を正当化することができる。これらの特性には、構造モダリティ、安定性に影響する特性、製造工程、処方、容器
1869 施栓、保存条件、試験方法、及び分解プロファイルを含む安定性データが含まれる。安定性モデルの作成には、基準ロット及
1870 び実生産ロットのデータと併せて既に得られている知識を利用することも可能である。当該分子又は類似分子から得られた既

付属書 2 安定性モデリング

1871 に得られている知識データを記述し、安定性プロファイルに及ぼす影響の観点から、構造機能の差異を正当化する必要がある。
1872 える。また、安定性モデルの構築に際して、データが適切に転送できるように、品質特性に対し、同様の分析方法を用いなければならぬ。
1873

1874 類似分子からの既得られている知識を安定性モデルに使用する場合、モデルの適合過剰又は適合不足を招き、モデルの
1875 精度を低下させる可能性のあるバイアスを特定し、それに対処することが重要である。用いたデータセットからのモデルにお
1876 けるバイアスの管理を記述する必要がある。

1877 適合過剰を避けつつ、推測される安定性プロファイルの真度を最大にするために、安定性モデルの構築に用いるパラメータ
1878 (反応速度、反応順序など)を選択する必要がある。既得られている知識が利用可能な場合は、安定性プロファイルが既知
1879 のモデルデザインに含まれていない類似分子のデータセットを使用して、モデルの精度を評価することが可能である。安定性
1880 モデルの開発は、最良の予測精度(予測値と実際の実験値との差が最も小さい)を提供する最終的な最も単純なモデルを達
1881 成するためにパラメータを最適化しながら、繰り返しを通じて実行される可能性がある。

1882 A2-2.3 安定性モデリングのためのデータ評価

1883 使用する統計的方法及び関連する統計的パラメータを明確に記述し、妥当性を示す必要がある。安定性モデルは、線形又は
1884 非線形の実験データに基づいて、経時的に変化する品質特性の傾向を定義する。線形回帰により評価した分子特異的安定
1885 性データ、及び原薬又は製剤のロットの一括評価に関する統計的手法については、ガイドライン本体の第 13 章「データ評価」
1886 と本付属書の第 1 章に概説されている。本付属文書の以下の章では、推奨される保存条件において、これまでに得られてい
1887 るデータを超えて安定性プロファイルを外挿する目的で、より進んだ安定性モデルを使用する場合の追加の選択肢を示す。
1888 経時的なデータ分布は、通常、選択したモデル及び統計的区間に応じて、データの定義された割合が区間内にあること、又
1889 は将来のデータが区間内にあることを保証するために、正当化された統計的区間を用いて特徴付けられる。

1890 最新のより進んだ安定性モデルは、実験的安定性データを数学的又は時間の速度関数と比較する経験的アプローチから開
1891 始されている。経験的なモデルを使用し、利用可能な安定性データをモデルと比較する場合、モデルに変動が組み込まれて
1892 いる場合の速度関数によるデータの過剰適合による予測精度の低下を避けるため、適切な統計ツールを用いて適合性の証
1893 明を行う必要がある。

1894 適切な統計学的ツールを用いて、利用可能なデータの最終時点を過ぎた安定性プロファイルを推定または予測するためのモ
1895 デルの真度を実証することが重要である(19-27)。例えば、最終時点の結果が含まれていない既知の完全な安定性データセ
1896 ャットにモデルを適用することにより、その最終時点の値を予測することができる。次に、予測値を、真度の指標として既知の実
1897 験的に導出された値と比較することが可能である。変動の大きい品質特性については、単一の時点でモデルの真度を示すだ
1898 けでは十分ではない可能性があるため、その他の統計学的手法も考慮すべきである。

1899 既得られている知識データは、従来の頻度論的統計の代替としてベイズ統計を用いて評価することができ、利用可能な長
1900 期保存条件のデータ時点以降の原薬又は製剤の経時的な安定性データ予測を可能とすることができる。ベイズ法は、観察デ
1901 タの尤度分布と既得られている知識とを組み合わせることにより、関心のあるパラメータの事後分布を導出する。申請者
1902 は、事前分布の導出方法の妥当性を説明する必要がある。本付属書で概説する安定性モデルについての一般原則は、使用
1903 したモデルとデータが意図した目的に適合することを示すための、モデルベリフィケーションとモデルバリデーションを含め、
1904 ベイズ手法を用いたモデルに適用される。

1905 より進んだモデリング戦略は、現在のところ有効期間及びリテスト期間の上限値の予測とは関連していないが、申請者はより
1906 進んだ方法を用いて、提示する有効期間又はリテスト期間についてリスクに基づき科学的に正当化された値を提示すべきで
1907 ある。有効期間又は再試験期間を支持するために、より進んだ安定性モデリングを利用する場合は、予測の範囲は、科学的
1908 理解、リスク評価(利用可能な長期保存試験データ及び補助的データ全体など)、既得られている知識(例えば、提案する有
1909 効期間における代表的ロット)、第 13 章「データ評価」で考察した限度値、容器施栓系の限界、モデルのライフサイクルにお
1910 ける考察からのフィードバック(例えば、新たに得られた検証的データ)、及び統計計画に基づくべきである。

1911 A2-2.4 モデルのバリデーションとベリフィケーション

1912 安定性モデルは、意図した目的に適していることを示さなければならない。これはバリデーション及びベリフィケーションの手
1913 順により実証可能であり、その方法はモデルの目的及び種類に依存する。モデルのバリデーション及びベリフィケーションの
1914 ための包括的手法には、分析的手法及び統計的手法の両方の専門家との討議を含めるべきである。モデル予測は、同源性
1915 /同質性が実証されており、実生産を反映しているロットと考えられる場合には、開発初期のデータを用いて検証することが
1916 できる(第 4 章「ロットの選択」を参照)。加速条件データを用いたモデルで、分解の速度論が修正アレニウス式に従う場合、異
1917 なる保存条件における修正アレニウス式への当てはめにより、モデルは検証されたものとみなされる。

付属書 2 安定性モデリング

1918 安定性モデルは、モデルに加えて実施されるべき長期の実保存期間の製品データに代わるものではない。モデル予測に信
1919 頼性が依然としてあるかを評価するため、検証又は継続的な検証としてデータを継続的に取得し、評価すべきである。検証又
1920 は継続的な検証としてデータを継続的に取得し、評価されるべきである。加速条件データを用いて構築されるモデルには、モ
1921 デル検証の一部として利用可能な長期安定性データを含める場合がある。

1922 A2-2.5 リスクマネジメントとモデルライフサイクルにおける留意点

1923 これまでに得られている原薬又は製剤のデータを越えた安定性プロファイルを推測又は予測する安定性モデルには固有のリ
1924 スクが伴う。リテスト期間又は有効期間の設定に、より進んだ安定性モデルを用いる承認申請資料には、リスクマネジメントに
1925 ついて記載する必要がある。安定性モデルを使用する際のリスクは、リスクマネジメント手法(ICH Q9)を用いて特定すべきで
1926 あり、適用可能な場合には、及びバリデーション活動を通じてこれらのリスクを低減するための適切な低減戦略を実施する必
1927 要がある。安定性モデルを使用することにより生じるリスクは、可能な限り低くすべきである。安定性モデルの使用は、十分に
1928 理解されており、品質特性が明らかになっており、患者の安全性を保証するために対応する重要度及び残留リスクが評価さ
1929 れている原薬及び製剤を対象としている。安定性指示特性を選択し、安定性プロファイルを定義すること。「類似分子」を使用
1930 することによって生じるリスクを検討する際には、安定性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある分子間の差異及び安定性
1931 モデルに使用するために知識を移転できる程度に特に注意を払うべきである。

1932 モデルの種類及び意図する目的に応じて、安定性モデルは原薬及び製剤のライフサイクルを通じて更新する必要がある。モ
1933 デルの更新の必要性はリスク管理の一環として評価されるべきである。安定性モデルを使用している期間を通じて新しいデ
1934 ータが得られた場合には、(ICH Q9 に記載されているように、公式又は非公式のリスクマネジメントによる)リスクアセスメント
1935 の結果をレビューすべきである。一般に、あるモデルをリテスト期間又は有効期間を設定するために一度使用した後は、特定
1936 された特性の傾向を裏付ける新たな長期保存試験データが得られない限り、ライフサイクルマネジメント期間中にモデルを継
1937 続的に更新する必要はない。新たな原薬又は製剤の承認後の継続的モニタリング/傾向分析は、製造業者の PQS(医薬品品
1938 質システム)により管理されるべきである。PQS は、リテスト期間又は有効期間の設定に用いる安定性モデルに関連して、安
1939 定性の傾向におけるあらゆる予期しない変化及び規格外試験結果を検出し、ICH Q10 項に記載されているような適切な是正
1940 措置及び予防措置(CAPA)により管理できるものでなければならない。傾向の予期しない変化により、品質特性が判定基準
1941 を超え、リテスト期間又は有効期間に影響を及ぼす可能性が確認された場合は、モデル及びその使用を再評価する必要が
1942 ある。

1943

付属書 3 先進治療用医薬品(ATMP)の安定性評価

1944 付属書 3 先進治療用医薬品(ATMP)の安定性評価

1945 A3-1 緒言

1946 先進治療用医薬品(Advanced therapy medical products、以下、ATMP)は、体細胞治療、遺伝子治療、及び組織工学的製剤
1947 を含む革新的で複雑な生物薬品の製剤の多様なカテゴリである。ATMP は、安定性プログラムの設計及び実行に反映される
1948 べきいくつかの独自の特性を有する。場合によっては、作用機序が複雑で、標的が複数あり、作用機序も複数ある可能性が
1949 あるため、重要品質特性は必ずしも完全には理解されていない。また、複雑な分解特性を有することから、加速安定性試験
1950 の条件では保存中の実際の分解プロファイルを予測できない可能性がある。しかしながら、加速試験により分解プロファイル
1951 及び安定性プロファイルの知識を得られるということであれば、データとその妥当性を説明することは可能である。一部の患
1952 者固有の ATMP ではロットサイズが小さいため、安定性試験用の材料の利用可能性が厳しく制限される可能性がある。小規
1953 模な患者集団を対象としてデザインされた ATMP は、実生産で用いるロットサイズが小さい場合や、臨床試験全体で十分と考
1954 えられる単一のロットで製造される場合があり、そのため複数のロットを用いた安定性試験の実施が困難となることが懸念さ
1955 れる。ATMP は治療薬にクラス分けされるものであり、モデルに基づいた安定性評価の手法を支持する利用可能な既に得ら
1956 れている知識が限られている可能性がある。通常、原薬、中間体、及び製剤の有効期間は実保存期間の安定性試験に基づ
1957 くべきである。

1958 本付属書は、ATMP の安定性試験をデザインするための推奨事項を示す。本付属書に示されていない内容については、
1959 ATMPに一般的に関連すると考えられるガイドライン本体の安定性評価の原則を参照すること。第3章「正式な安定性試験の
1960 デザイン」から第14章「表示」に詳述した情報の基本要素は、ATMP の安定性評価計画をデザインするための基礎となるは
1961 ずである。例えば、使用の期間が必要とされるのであれば、第11章「使用時安定性」を参照すること。ただし、これらの項に記
1962 載されているすべての情報が ATMP に直接関連するわけではないことに注意すること。

1963 A3-2 適用範囲

1964 本付属書の勧告は、製品及び製造工程に応じて、適宜、ATMP の原薬、中間体、及び製剤の安定性評価に適用される。本付
1965 属書は、出発物質(例:ウイルスバンク/ウイルスシードストック)の安定性に関する留意事項にも言及している。ATMP の評価に
1966 使用される標準物質の安定性に関する留意事項は、他の生物薬品の標準物質の留意事項と一致しており、ガイドライン本体
1967 の第12章の「12.1.2 生物学的な標準物質に関する留意事項」で議論されている。本文書は、自家及び同種細胞由来製品(例:
1968 間葉系間質細胞(MSC)、臍島細胞、T細胞、NK細胞)、異種移植製品(例:動物由来細胞製品)、ヒトに直接投与される遺伝
1969 子治療製品(例:遺伝子組換え細胞、組換え核酸、ウイルス、遺伝子組換え細菌ベクター)、腫瘍溶解製品、ゲノム編集製品、
1970 組織改変製品などの生物学的活性物質を含有する製品の安定性データの作成及び申請を対象とする。

1971 本付属書は、製剤として直接投与される、又は ex vivo で細胞を改変するために使用されるベクター(例:レトロウイルス、アデ
1972 ノ随伴ウイルス及びその他の核酸ベースのベクター)、並びにウイルスベクター及び細菌ベクターの製造に使用されるウイル
1973 スバンクに適用される。

1974 ATMP 製品は多様であるため、安定性評価計画は工程及び製品知識に基づく必要がある。本付属書の推奨事項は、製品タ
1975 イプによる具体的な相違を強調している場合があるが、安定性評価計画においては、ATMP 製品の種類に加え、その製造工
1976 程を考慮すべきである。例えば、より大きな患者集団を処置するためのベクターベースの遺伝子治療のための主要安定性試
1977 験は、患者特異的な細胞ベースの治療(すなわち、個別化細胞治療)とは異なる可能性がある。

1978 A3-3 安定性試験のデザイン

1979 ガイドライン本体に概説されているとおり、安定性試験は製剤の CQA を理解した上で設定する必要がある。ATMP の安定性
1980 試験計画は、特定の製品タイプ及び特定の製造工程における製品と工程の知識に基づいて設定する必要がある。安定性試
1981 験の実施頻度は、第6章「測定時期」の項に詳述した推奨の測定時期に従う必要がある。患者特有の ATMP が保存される場
1982 合、又は入手可能な製品ロットの量が限られている場合は、測定時期に対するリスクに基づくアプローチが推奨され、利用可
1983 可能な開発時のデータ及び既に得られている知識に基づいてその妥当性を示す必要がある。ATMP の安定性試験については、
1984 代替の容器施栓系の適合性を示すデータによって正当化され、裏付けられる場合は、実生産とは異なる容器施栓系を用いて
1985 実施可能な場合がある。ATMP の輸送に関する安定性試験は、通常、ガイドライン本体に記載されている原則に従う必要が
1986 ある。また、細胞で構成される ATMP の輸送に関する安定性試験では、輸送中に加えられる物理的な力の影響を評価する試
1987 験を含める必要がある。

付属書 3 先進治療用医薬品(ATMP)の安定性評価

1988 申請者は、安定性試験の計画において、リスクに基づくアプローチを用いることが奨励される。リスクに基づくアプローチを採用する場合には、リスクアセスメントとその妥当性の裏付けを提出する必要がある。

1990 A3-3.1 分析方法及び判定基準の選択

1991 分析方法及び判定基準の選択は、ガイドライン本体に詳述されている(第3章の「規格」を参照)。試験の変動が大きいことによる安定性 CQA に関する不確実性は、直交的試験を実施することで軽減することが可能であり、CQA によっては、直交的試験を実施することで、経時的な安定性の傾向に対する信頼性が高まる可能性がある。力価は ATMP の安定性を決定する重要な品質特性である。しかしながら、いくつかの ATMP の効力の評価は、製品の作用機構の知識が不完全であること、製品機能を正確に予測するための適切な試験方法がないこと、患者固有の製品における固有の変動性、及び所定の結果を出すための ATMP の作用機序が複雑であることから、困難かつ複雑である可能性がある。したがって、保存中の力価の変化は、目的とする生物学的作用を適切に保証した上で測定する必要がある。選択した力価試験が力価の低い又は分解した製品を検出できることの妥当性を示し、分解プロファイル及びそれが力価に及ぼす影響を評価する必要がある。製品の異なるすべての機能を十分に評価するために1つの試験では不十分な場合、力価の評価に複数の試験を用いることが可能である。細胞で構成される製品については、細胞生存率測定法、細胞表面マーカーの免疫化学的及び免疫学的測定法、機能(力価)の評価方法等の試験により評価することが可能である。遺伝子治療用の製品については、発現産物の形質導入、感染性、遺伝子発現、及び活性等の試験により評価可能である。

2003 ATMP の純度は、保存期間及び保存条件によって不純物の含量が実証された許容範囲を超えて増加しないことを保証することを目的に評価する必要がある。ATMP 中の不純物は、製造工程に起因するものと目的物質由来のものがあり、目的物質由来のものには、例えば、死細胞、空のウイルス粒子又は分解生成物が含まれる。製造工程由来不純物は製造工程中に管理されるが、保存条件及び保存期間によっては目的物質由来不純物が増加する可能性がある。このため、ATMP 中の目的物質由来不純物のレベルを定量的に評価し、安定性の許容限界の妥当性を示す必要がある。目的物質由来不純物に関連する安定性特性は、様々な製造及び保存の段階(例えば凍結融解など)におけるリスクアセスメントに基づいて評価する必要がある。リスクに応じ、分解物/目的物質由来物質の代表的な特性を測定し、他の製品 CQA と組み合わせることで、十分な安定性評価が可能と考えられる。

2011 ATMP の安定性を評価するための一般的な留意事項に加えて、安定性評価の一環として評価すべき製品固有の安定性に関する留意事項の例を以下に示す(安定性を評価するために、製品固有の追加パラメータが必要となる場合もある)：

- 2013 ● 凍結保存される生細胞から構成される製品については、安定性試験の一環として解凍後の生存率を測定することが重要である。その後の工程(中間体の場合)又は投与(最終製品の場合)では、細胞生存率及び細胞濃度の変化の影響を考慮する必要がある。
- 2014 ● ウイルスから構成される製品については、総粒子数、ゲノムコピー数、感染性粒子数、及びウイルスゲノム力価の変化といった製品 CQA を安定性試験に含める必要がある。
- 2016 ● *ex vivo* での細胞改変に使用されるウイルス療法ベクターについては、ベクターの完全性、力価及び含量は、通常、安定性試験に含まれるべき安定性を示す CQA である。
- 2017 ● 細菌を用いる製品については、生存率、細菌数、プラスミドコピー数(該当する場合)を考慮する必要がある。
- 2018 ● DNA または RNA を用いる製品については、安定性の評価には、他の純度評価に加えて、構造完全性及び物質量の評価も含まれる。
- 2019 ● 組織工学製品については、安定性試験の一部として、物理化学的及び機能的な重要品質特性を評価する必要がある。製品の構造的安定性は、サイズ及び形状の測定、並びに構造的完全性の評価などの試験により評価することができる。製品が担体又は支持体と共に構成されている場合は、原薬との複合体の安定性を検討する必要がある。

2026 判定基準は、非臨床試験及び臨床試験での使用物のデータを考慮して設定する必要がある。通常の方法では適切に特性解析ができない物質又は通常の方法では CQA を示す安定性を正確に測定することができない製品については、申請者は代替試験法を設定し、その妥当性の根拠を示す必要がある。ATMP の中には、出荷試験に用いる品質特性が必ずしも安定性試験に適さないものもある(CD80、CD86、CD83、MHC II 等の細胞表面マーカーの発現に基づく樹状細胞の成熟及び未成熟の定義等;*ex vivo* で改変された細胞製品の場合は形質導入産物の割合(%);ウイルス表現型及びウイルスの遺伝的特性)。許容される不純物の規格値は、非臨床試験及び臨床試験に用いた原薬及び製剤の分析結果に基づいて設定し、安全性や力価に影響を及ぼさなかったロットのデータを用いて不純物の許容限度値を設定する。妥当性が示される場合には、有効期間内の規格と、出荷規格とが異なることがありうる。

2034 A3-3.2 試験条件の選択

付属書 3 先進治療用医薬品(ATMP)の安定性評価

2035 試験条件の選択に関する勧告は、ガイドライン本体に概説されている(第3章「正式な安定性試験のデザイン」から第7章「保
2036 存条件」までを参照)。ATMP の安定性試験には、実保存期間及び使用期間の条件を含めることが望ましい。一般に、加速
2037 試験又は苛酷試験は有効期間を裏付ける直接的な情報を提供しないものの、ATMP には加速及び苛酷試験が推奨される。
2038 加速試験は安定性プロファイルの知識を得るために利用可能である。これらの条件での試験は、許容可能な温度逸脱の程
2039 度を決定するのに役立つが、より厳しい苛酷試験の条件は、製品の分解プロファイルに関する情報を提供する可能性がある。
2040 加速又は強制分解試験は、試験法の安定性指標となる性質及びそれに対応する感度のレベルを示すためにも有用である。
2041 ガイドライン本体の第7章「保存条件」に規定された加速条件は、ATMP に直接適用できない場合があり、加速及び苛酷試験
2042 の条件は、ATMP の取扱い及び保存に関連するリスクアセスメント及びワーストケース条件に基づいて慎重に選択する必要
2043 がある。

2044 A3-3.3 ロットの選択

2045 ロットの選択に関する推奨事項は、ガイドライン本体に概説されている。一般的に、ATMP の有効期間を裏付けるためには、
2046 3つの基準ロットから得られた安定性データが推奨されるが、リスク評価に基づいて、異なるロット数を正当化する事は可能で
2047 ある。ATMP の有効期間の正確な予測の決定に対するリスクとしては、分析法の限界、出発物質及び製品の本質の変動な
2048 どの様々な要因に依存する。ATMP の有効期間は、リアルタイムの安定性データに基づいて適切に正当化されるべきである。
2049 場合によっては、類似製品から得られた既に得られている知識に基づいた安定性プロファイル(別紙 2「安定性モデリング」を
2050 参照)により、安定性を裏付ける追加データが得られることがある。場合によっては、類似品の既に得られている知識に基づく
2051 安定性プロファイル(付属書 2「安定性モデリング」参照)から補助的な安定性データが得られる場合もある。ガイドライン本体
2052 の第4章の「4.1 安定性評価の基準ロット選択における留意事項」の項に記載したとおり、スケールの変更が安定性に対して
2053 重大なリスクとならない限り、ATMP の基準となる安定性試験用ロットの製造スケールは、実生産スケールとは異なる可能性
2054 がある。安定性評価のための基準ロットは、実生産ロットとの同等性/同質性が適切に示されていれば、実生産スケールでな
2055 い臨床試験用ロットでもよい。基準ロットが実生産スケールでない場合は、安定性を確認するために承認後のコミットメントが
2056 必要となる場合がある。

2057 患者特異的な細胞ATMPの安定性は、患者由来の材料から得る必要がある。しかしながら、これは、限られた入手可能性(例
2058 えば、自己CAR-T細胞)のため、常に実行可能とは限らない。正当な理由があれば、患者由来の材料に基づく安定性データと
2059 ともに、代表的な健康ドナー由来の材料から得られた安定性データも受け入れられる可能性がある。安定性試験実施計画書
2060 で推奨される安定性試験を実施するために患者由来の原材料が限られた量しか入手できない場合は、ブラケットティング法の
2061 原則(別紙1「減数試験計画」を参照)をATMPに適用してもよい。安定性を決定するために評価する安定性指標となるCQA
2062 は製剤に依存し、その妥当性が示される必要がある。ATMP製造用の細胞基材として使用する凍結保存細胞の安定性につ
2063 いては、承認申請時のリアルタイムデータを超える初期有効期間を設定するために、既に得られている知識(例えば、細胞の
2064 種類、剤形、容器、細胞密度)に基づくモデリングの原則を適用してもよい。

2065 ATMP は、明確なバルク原薬ロットがなく、明確な原薬保管ステップがなく、連続した1つの流れで製造されるなど、標準的な
2066 製造工程フローが異なる場合がある。この種の製造の例には、連続的に培養、精製、製剤化され、最終的にすぐに使用でき
2067 る製剤として保管(又は新鮮な状態で投与)される多数の細胞製品が含まれる。

2068 明確な原薬段階があるATMPの場合、原薬の製造日と製剤の製造日が2つの別々の日付となる場合があり、最終製剤に加
2069 工される前の原薬の保管期間が製剤の保管期間に影響する可能性がある。このような場合には、リスクアセスメントを実施し、
2070 安定性評価に原薬及び製剤の累積保管期間も考慮する必要があるかどうかを決定する必要がある。製造工程に短い保持時
2071 間が含まれる場合は、保持時間の安定性試験の必要性及び程度を決定するためのリスクアセスメントを評価し、正当化する
2072 必要がある。一部のATMP製造工程には、凍結工程が含まれる場合がある(例えば、次の工程までの細胞の短期間の保存)。
2073 このような場合、保存した中間体の安定性を解凍時に評価すべきである。

2074 A3-4 出発物質及び安定性

2075 ATMP の安定性は出発物質及びウイルスベクターの品質の影響を受ける可能性があることを考慮しなければならない。安定
2076 性評価では、細胞治療製品の出発物質(例:同種、自己細胞)、輸送、製造工程の保存段階、及び短期又は長期保存条件
2077 (例:短期細胞保存と長期凍結保存)の影響を考慮すべきである。細胞出発物質(例、ドナー細胞)の安定性は、保存及び輸送
2078 の過程で評価する必要がある。一般に、保存及び輸送中の細胞出発物質の安定性評価は、細胞ベースのATMPについての
2079 本ガイドラインで詳述されている勧告に従い、その安定性を決定するためにリスクベースのアプローチに従うべきである。遺伝
2080 子治療用ベクターの製造に用いる出発物質(プラスミド、ベクターの製造に用いるウイルスバンクなど)の安定性についても管
2081 理する必要がある。

付属書 3 先進治療用医薬品(ATMP)の安定性評価

2082 ATMP 製造のため ex vivo で細胞改変に使用されるウイルスベクター(例、レトロウイルス、レンチウイルス)は通常、バルク
2083 で製造され、精製され、適切な濃度で調節され、使用するまで凍結保存される。保存されたウイルスベクターについては、ベク
2084 ターの完全性、含量(例えば、感染力価、形質導入力価、ゲノム力価、及びウイルス粒子数)、目的物質由来不純物プロファイ
2085 ル、空粒子対完全粒子の比率(該当する場合)、力価(例えば、遺伝子発現)、及び無菌性(又は容器施栓完全性試験)などの安
2086 定性に関連する CQA について評価する必要がある。ウイルスベクターを様々な濃度で保存する場合は、ブラケット法
2087 の妥当性が示されない限り、個々の濃度におけるウイルスベクターの安定性を評価すべきである(付属書 1「減数試験のデザ
2088 イン」参照)。

2089 A3-4.1 セルバンク及びウイルスバンク

2090 解凍した細胞が保存期間中に生存し、その CQA が保持されていることを検証するために、ICH Q5D に概説した勧告に沿って、
2091 規定した保存条件下におけるセルバンクの安定性試験を実施する必要がある。バンク化した細胞をモニタリングするための
2092 安定性試験の実施計画を承認申請に添付する必要がある。評価に用いた安定性評価のための CQA については、その妥当
2093 性を示す必要がある。

2094 直接投与を目的とするウイルス性医薬品の製造に用いられるウイルスバンク、又は細胞を in vitro で改変して製造する際に
2095 用いられるウイルスベクターのウイルスバンクについては、その安定性を評価する必要がある。

2096 ウイルスバンクの品質は十分に確立されている必要があり、通常、その安定性を示す CQA の評価が含まれる。ウイルスバン
2097 クの安定性期間を確立する際に、ウイルスバンクの有効期間終了時に保存品から製造された原薬の品質特性を評価するこ
2098 により、ウイルス安定性が示される場合もある。確立したマスターウイルスバンク(一部地域ではウイルスシードストックとも
2099 呼ばれる)とワーキングウイルスバンクの安定性は、安定性評価計画書に従って定期的に評価する必要がある。安定性試験
2100 計画書には、使用目的に基づいて設定する試験パラメータと安定性判定基準を記載し、その妥当性を示す必要がある。力価
2101 はまた、ウイルスバンクの用途の意図(例えば、ウイルス製剤の製造時)に依存して、安定性を示す CQA である場合もある。
2102 ウイルスバンクの使用目的によっては、力価も安定性を評価する CQA となり得る(例:ウイルス性製剤の製造に使用する場合)
2103 し、ウイルスバンクの使用目的によっては(例:ウイルス性製剤の製造に使用する場合)、感染性の力価も安定性に関連する
2104 CQA となり得るため、これらをウイルスバンクの安定性評価に含める必要がある。

2105 A3-5 有効期間の設定

2106 ATMP の挙動は温度及び関連する保存培地の変化によって大きく変化する可能性があるため、加速安定性試験から ATMP
2107 の有効期間を正確に予測することはできないと考えられる。細胞死や分解プロファイルが異なるため、加速安定性試験から
2108 得られる情報が限定的な場合には、製剤の安定性を裏付けるための安定性試験は、予定される保存条件下で、実保存期間
2109 で実施する必要がある。ATMP について実生産ロットから十分なリアルタイムの安定性データが得られていない場合には、開
2110 発時のロットからの安定性データ及び類似の製品から得られている既に得られている知識を補助的資料として使用し、安定
2111 性試験計画にコンカレントな試験戦略を組み込んで、初期の安定性期間設定を正当化できる可能性がある。ATMP の有効期
2112 間の決定を裏付けるための、既に得られている知識の使用については、必要に応じて規制当局と協議する必要がある。

2113 承認申請時には、6 カ月以上の安定性試験成績を提出する必要がある。追加の安定性データが得られた場合には、当初の
2114 6 カ月を超えて有効期間を延長することができる。6 カ月未満の有効期間を予定している製剤については、当初の申請時に提
2115 出する最低限の安定性試験成績が、予定している有効期間をカバーしている必要がある。

2116 原薬段階及び製剤段階での保存期間を有する ATMP については、ガイドライン本体の第 3 章「正式な安定性試験のデザイ
2117 ン」に詳細に記載された安定性試験の計画で安定性を評価する必要がある。細胞性製品及びウイルスベクターの製造に用い
2118 る中間体を保存する場合には、それらの安定性を事前に規定した試験計画で評価し、実保存期間の安定性情報に基づく有
2119 効期間を設定する必要がある。