

医薬品の保存安定性試験

ファーマ事業部 安定性グループ 阪上 重幸
川瀬 明人

1 はじめに

医薬品は、それが製造されてから患者が服用するまでの過程、たとえば倉庫内での保管、配送、病院や薬局あるいは家庭における保存などの過程において、その品質が保たれることが重要な条件となる。どんなに有効性や安全性の高い医薬品であっても、実際に流通した際にその途中で容易に変質したり分解するようであれば、医薬品としての存在価値はない。従って、医薬品の品質が、温度や湿度、光などの環境因子の影響を受けてどのように経時的変化するかを明らかにし、更にその結果に基づいて有効期間を設定することが必要であり、医薬品の製造承認申請の際には、その医薬品の安定性を科学的に評価した資料を当局へ提出しなければならない。

これらの安定性に関する評価資料を作成するための指針として、厚生省より「安定性試験ガイドライン」が提示されている¹⁾²⁾。

2 ICHの活動とガイドライン

医薬品は全人類が必要としているものであるが、その8割が先進諸国であるヨーロッパ、米国及び日本で使用されている。しかし、これらの国際間でも、それぞれの国での独自の薬局方並びに新薬承認についての法規やガイドライン等が障壁となり、良い薬の自由な相互乗り入れは容易ではなかった。

そこで「日米EU三極の新医薬品の承認審査資料のハーモナイゼーション

を図ることにより、表1 分析法バリデーション (HPLC法での例)

データの国際的な相互受け入れを実現し、有効性や安全性の確保に妥協することなく、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、もって、優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けること」を目的とし、日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Human Use, ICH) が開かれ、1991年より1997年までに第4回を重ねるに至り、第5回は2000年11月に予定されている³⁾。

品質分野、安全性分野、臨床分野等において審議が重ねられ、品質分野の項目として、安定性試験法、分析法バリデーション、不純物に関するガイドライン等がステップ5 (国内、地域における法規制としてのガイドライン公

1. 特異性 (Specificity)
近接成分との分離の程度を示すデータ
代表的なクロマトグラム
ピークの単一性の証明 (フォトダイオードアレイは有効)
2. 直線性 (Linearity)
5水準以上の濃度での、相関係数、y - 切片、回帰直線の傾き、残差平方和、データ及び残差をプロットした図
3. 範囲 (Range)
類縁物質の定量：定量限界または不純物の規格の50~120%
原薬、製剤の定量：試験濃度の80~120%
含量均一性：70~130%
溶出試験：規格の範囲の±20%
4. 真度 (Accuracy)
定量及び不純物：添加回収実験
必要データ：3濃度×3回繰り返し、回収率、信頼区間、平均値と真値との差
5. 精度 (Precision)
併行精度 (Repeatability)：3濃度×3回繰り返し、100%濃度で6回以上
室内再現精度 (Intermediate precision)：代表的変動要因、試験日、試験者、装置等。実験計画法の利用
室間再現精度 (Reproducibility)：
局方収載や方法移管時に必要 / 承認申請書には不要
必要データ：標準偏差、相対標準偏差 (変動係数)、標準偏差の信頼区間
6. 検出限界 (Detection Limit)
シグナル対ノイズに基づく方法 (S/N=2~3)
検量線を用いる方法
(DL=3.3 / S, : プランクの標準偏差, S : 検量線の勾配)
7. 定量限界 (Quantitation Limit)
シグナル対ノイズに基づく方法 (S/N=10)
検量線を用いる方法 (DL=10 / S, : プランクの標準偏差, S : 検量線の勾配)
8. 頑健性 (Robustness)
試料溶液の安定性 (例：24時間)、カラムロット、温度の影響
移動相のpH、組成、流量の影響
(頑健性は分析法を開発する段階において検討しておくこと)

布) に至っている。

このICHの合意を受けて、1994年 (平成6年) 4月21日、薬新薬第30号として、厚生省薬務局新医薬品課 (現審査課) より国内の「安定性試験ガイドライン」が告示された。これは1997年 (平成9年) 4月1日以降に開始された新有効成分含有医薬品 (新薬) を対象とした安定性試験に適用されている。

以下に、安定性試験のために要求される、分析法バリデーション（HPLC法での例）、安定性試験の概要、光安定性試験の考え方、有効期間の推定等について順次述べる。

3 分析法バリデーション

「分析法バリデーションとは、医薬品の試験法に用いる分析法が、分析法を使用する意図に合致していること、すなわち、分析法の誤差が原因で生じる試験の誤りの確率が許容できる程度であることを科学的に立証することである。」と日本薬局方（13改正）に記載されている。医薬品の規格試験法および安定性試験法の設定にあつては、この分析法バリデーションのデータが必要である。

バリデーションについては、ICHの国際会議で既に合意が得られ、厚生省通知（平成7年7月20日、薬審第755号、及び平成9年10月28日、医薬審第338号）として「分析法バリデーションに関するテキスト」（実施項目、実施方法）が告示されている。平成10年4月1日以降に承認申請される新医薬品については、バリデーション資料の添付が義務付けられている。

表1にHPLC法で必要とされるバリデーション実施内容例の要約を示す。バリデーションは、チャンピオン・データを求めるものではなく、実験者の能力をデータで評価するものでもない。また好ましくないデータにこそ重要な問題（情報）を含んでいることを忘れてはならない。

4 安定性試験

ICH合意に基づく「安定性試験ガイドライン」をもとに、長期保存、加速及び苛酷試験の目的及び方法の要約を表2に示す⁴⁾。ただし、これらガイドラインはあくまで指針であつて規則ではなく、目的達成のためにより適切な方法がある場合には、ガイドラインの記載にとらわれず、他の方法を用いることができるということが原則となっている。

5 光安定性試験

苛酷試験の中に光安定性試験がある。これもICHで合意に至り、国内では「新原薬及び新製剤の光安定性ガイドライン」として、平成9年5月28日、薬審第422号として通知され、平成

表2 安定性試験ガイドライン（適用：新有効成分含有医薬品）

	長期保存試験	加速試験	苛酷試験
目的	申請する貯蔵方法において物理的・化学的、生物学的及び微生物学的性質が申請する有効期間を通じて適正に保持されることを評価するための試験。	申請する貯蔵方法で長期保存した場合の化学的変化を予測すると同時に流通期間中に起こり得る貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響を評価するための試験。	流通の間に遭遇する可能性のある苛酷な条件における品質の安定性に関する情報を得るための試験であり加速試験よりも苛酷な保存条件を用いて行う。
検体	原薬：パイロットプラントスケール以上で製造された3ロット以上。 製剤：3ロットでその内2ロットはパイロットスケール以上とし他の1ロットは小規模で可。		1ロット。原則包装を除いた状態。必要に応じて包装をした状態。 製剤は、パイロットプラントスケール以上。
保存条件	温度：25 ± 2 湿度：60%RH ± 5% 根拠があれば他条件可	温度：40 ± 2 湿度：75%RH ± 5% 根拠があれば他条件可	原薬：特性に応じて設定。通常加速試験より苛酷な条件及び光安定性を検討。 製剤：光。極端な温度変動や湿度変動及び凍結によって品質の変化が予想される製剤についてはその影響を検出できる条件を設定する。
試験期間	最短保存期間12カ月で申請可（通常3年）	最短保存期間6カ月	試験目的に合うよう適宜設定。
測定時期	通常1年目は3カ月毎、2年目は6カ月毎、その後は1年毎とする。 製剤では、妥当であればマトリキシング法又はブラケット法を使用できる。	試験開始時を含めて適切に設定。 通常1,3,6又は2,4,6カ月目に測定。 製剤では、妥当であればマトリキシング法又はブラケット法を使用できる。	試験目的に合うよう適宜設定。 製剤では、ブラケット法が適用できる。
測定項目	申請書に記載する項目にとらわれず、保存により影響を受けやすい項目及び品質、安全性または有効性に影響を与えるような項目。 製剤の長期試験では、保存剤を含む場合、その量又は効力を測定する。		

10年4月1日以降に開始された試験はこれに従って行われている。

光安定性試験には、分解経路等解明のための「強制分解試験」と、標準化された条件下における光に対する特性を明らかにするために行われる「確証試験」がある。この確証試験は、原薬の製造や製剤化において必要な注意事項を確認し、また曝光の影響を軽減するために、遮光包装や特別な表示が必要かどうかを確認するために行われる。

規定の曝光量として総照度120万lx・h以上、及び総近紫外エネルギー200W・h/m²以上が定められている。光源としては2つのオプションが提示され、オプション1はISOで屋外昼光の標準とされているD65と、室内の間接昼光の標準とされているID65に相当する波長を示す光源が採用されている。これらは近紫外から可視領域までの波長分布を有するキセノンランプや昼白色蛍光ランプなどが該当する。

一方オプション2は、白色蛍光ランプ（可視光）と近紫外ランプの組み合わせで、総照度120万lx・hは前者で、総近紫外放射エネルギーは後者でそれぞれ規定値を達成することになる。両者は同時または時間をずらして照射してよいが、当然一つの試料に両方の照射が行われなければならない。

このオプション1は、ヨーロッパ等で窓際での保存等を考慮して、太陽光の影響を中心に評価すべきであるという考えに由来している。ただし、たとえばD65で120万lx・hを照射した時に、同時に総近紫外照射エネルギーの方は、200W・h/m²を若干越える傾向にある。

一方、オプション2は、日本で医薬品はむしろ室内光に曝されるとの考えから評価方法が提案されたものであり、たとえば白色蛍光ランプで120万lx・h（1000lxで約50日、2500lxなら約20日）、近紫外ランプで200W・h/m²（約3日）を別々に定量的に照射できることを特徴とする⁵⁾。

6 有効期間の推定

6.1 測定温度条件における有効期間の推定

医薬品の安定性試験を行う重要な目的の一つに、有効期間の推定、設定がある。医薬品の有効期間とは、医薬品がその品質の規格値を維持できる期間であり、その間の有効性および安全性は製造直後の水準が維持されていることを意味する。有効期間を直接的に推定するためには、医薬品を目的条件下で保存し、目的の期間安定であることを確認すればよいが、もし規格を逸脱した場合、あるいは経時変化が認められる場合は、品質変化曲線の95%信頼限界を統計的手法によって求め、その有効期間を推定する必要がある。通常以下の手順で推定することができる。

分解（品質変化）曲線の式⁶⁾を求める。一般には擬ゼロ次式～擬二次式にデータを代入し、得られた式より求めた計算値と実測値との誤差（平方和）が最も小さい式を採用する。

擬ゼロ次式.. $A = A_0 - kt$

擬一次式 .. $A = A_0 \exp(-kt)$

擬二次式 .. $A = A_0 / (1 + A_0 kt)$

ただし、

A : 時間t (月数)における値

A₀ : 試験開始時の値 (初期値)

k : 速度定数

あてはめた式について、その95% (下方) 信頼限界と規格値が交わる点が計算により推定有効期間として得られる。

実際には、その他の規格項目の安定性試験実測結果についても考察した上で、総合的に判断されなければならない。

6.2 長期保存安定性の予測

主に製剤化の初期検討において、苛酷温度条件下での短期試験結果より、長期保存安定性の挙動を予測する方法

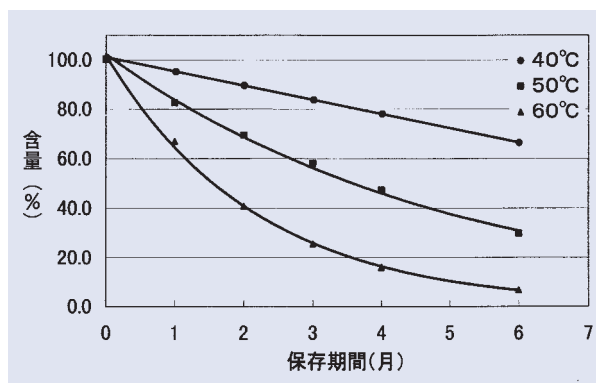


図1 製剤Bの安定性試験結果

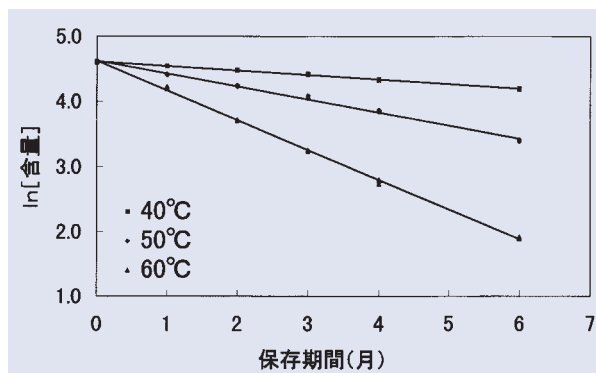


図2 製剤Bの含量 (対数) と保存期間との相関

が用いられる。これは、3点以上の温度条件下で試験を行い、前述の式を用いて速度定数を求め、更にアレニウスの式を用いて活性化エネルギーを求め、その結果から、目的の温度条件下での有効期間を外挿により推定する方法である。本稿では、アレニウス式による分解速度予測⁷⁾と、実測値との比較についての検討データを紹介する。

温度に特に不安定な -ラクタム系の製剤Bの、5、10及び25における安定性を予測すべく、まず40、50及び60における6カ月間の安定性試験を行った。その結果を図1に示す。

次に、含量の対数を縦軸に、保存期間を横軸にとってプロットしたものを図2に示す。回帰式は良好な直線性を示し、これより擬一次式の適用が示唆された。得られた回帰式の勾配より速度定数kを求め、相関係数と共にそれらの結果を表3に示す。

次にアレニウスの式より両辺の対数をとると、

$$k = Ze^{-E/RT} \dots\dots (\text{アレニウスの式})$$

$$\ln k = \ln Z - E/RT$$

ここで、Zは頻度因子、Tは絶対温度、Eは活性化エネルギー、Rは気体定数

各測定温度におけるlnkを縦軸に、各測定温度の絶対温度の逆数を横軸にプロットしたものが、一般にアレニウス・プロットと呼ばれており、図3に示すように良好な直線関係が得られた。この回帰式の勾配より活性化エネルギーが求まり、これを用いて5、10及び25における推定速度定数を求めた結果を表4に示す。また、別途比較検討のために行った25における製剤Bの安定性試験の実測値より求めた速度定数を同表に示す。25における推定値と実測値は0.0146と0.0162で、近似の値を示した。

更に、得られた速度定数から、擬一次式を用いて5、10及び25における開始時から36カ月までの含量を推定し、25での実測値を併記して図4に示す。25における推定値と実測値は、実測値がやや低めの傾向が得られたが、いずれも近似した値が得られ、本推定方法の有用性が確認された。

また、10保存では36カ月後でも90%以上、5では約95%の含量が

維持されることが推定された。

7 おわりに

医薬品の安定性試験は、申請資料に必要な資料「イ」～「ト」の中の「ハ」に位置付けられ、「ロ」の構造決定、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等と共に、信頼性基準(薬事法施行規則第18条の4の3)でデータを取得し、添付資料をまとめるべく要求されている。これは 正確さ(生データと報告書)、完全性・網羅性(疑義データも網羅)、根拠資料の保存(承認の結論が出る時まで)について義務付けられている。またバリデーションデータについてもその統計的判断等、煩雑なプロセスが必要で、それらの専門的技術の必要性と共に、これらの業務の分析受託機関への委託が医薬業界の大きな流れとなっている。

表3 製剤Bの速度定数と相関係数の測定結果

保存温度	速度定数	相関係数
40	0.0691	- 0.9982
50	0.1998	- 0.9976
60	0.4563	- 0.9996

表4 製剤Bの速度定数の推定と実測値との比較

温度(絶対温度)	速度定数の推定値	速度定数の実測値
5 (278)	0.0014	
10 (283)	0.0025	
25 (298)	0.0146	0.0162

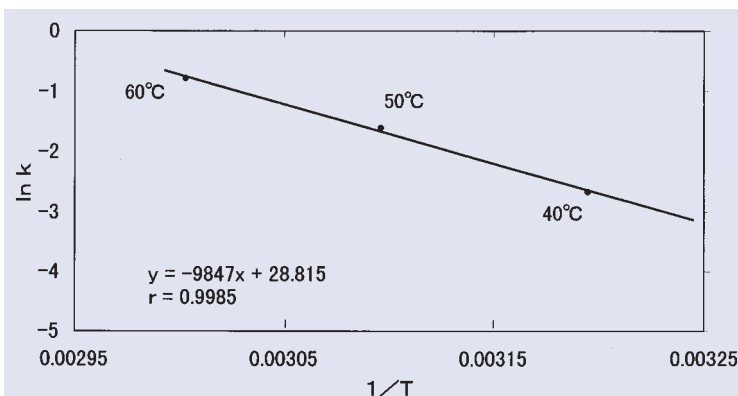


図3 製剤Bのアレニウスプロット

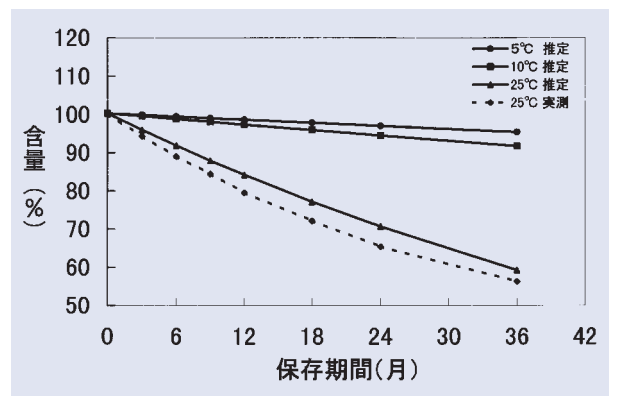


図4 製剤Bの5～25℃における安定性の推定結果

本稿では、ICHの経緯とガイドラインの関係、バリデーション及び安定性試験の内容の要約、光安定性試験の実状と問題、そして医薬品の有効期間の推定、アレニウスの式を用いる分解速度の推定等について、解説並びに実測例の紹介を行った。今後、医薬品の安定性試験に携わる人にとって、参考になれば幸いである。

文 献

- 1)「安定性試験実施方法のガイドライン」, 薬発第165号 (1991年2月)
- 2)「安定性試験ガイドライン」, 薬新薬第30号 (1994年4月)
- 3) 医薬品製造管理者講習会 (平成11年度) 資料, p.10, 厚生省医薬安全局, 日本製薬団体連合会主催 (1999年10月)
- 4) 社団法人東京医薬品工業協会編: 各種ガイドライン・ガイダンスの検討・安定性試験ガイドライン (1995年7月)
- 5) 吉岡澄江: PHARM TECH JAPAN, 13 (7) p.7 (1997)
- 6) 宮嶋孝一郎編集: “医薬品の開発 第15巻”, p.136 (1989), 廣川書店
- 7) 吉岡澄江: “医薬品の安定性”, p.95 (1995), 南江堂



阪上 重幸
(さかうえ しげゆき)
ファーマ事業部



川瀬 明人
(かわせ あきと)
ファーマ事業部

K E Y W O R D

最新分析用語解説

製剤の安定性試験省力化のための **ブラケット法とマトリキシング法**

1. ブラケット法

ブラケット (Bracketing) 法とは、「試験条件の省略」のための方法であり、製剤の一連の含量違いや容器の大きさ違いの両極端について試験する方法である。この手法は例えば含量違いの3種類以上の検体において、中間的な含量の検体の安定性は、両極端の検体の安定性により代表されるとの仮定に基づいている。また本法は全ての製剤の安定性試験を行う代替法であることから、中間処方製剤についても試験を実施したことになるため、中間処方の製剤のみの申請になっても問題はない。実施計画の例を表1に示す。

2. マトリキシング法

マトリキシング (Matrixing) 法とは、「試験頻度の省略」のための方法であり、含量違い、容器の大き

さ違い、ロット違いなどをすべて保存して試験を行うが、測定は測定時点ごとに、計画的に選択した検体についてのみ行う方法である。この手法は、全検体の安定性は一部分の検体の安定性で代表されるとの仮定に基づいている。なお長期保存試験においては、最初と最後には全検体を

試験する必要がある。実施計画例を表2に示す。

ただし、ガイドラインでは「製剤の安定性試験にマトリキシング法を適用する場合は、予備試験結果、試験計画書等をもって、実施前に当局の担当者と相談されたい」となっていることに注意。

表1 ブラケット法：製剤含量 / 錠剤の例

検 体	保存期間(月)							
	0	3	6	9	12	18	24	36
1mg錠								
2mg錠								
5mg錠								
10mg錠								

: 測定実施

表2 マトリキシング法：ロットの例

ロット	保存期間(月)							
	0	3	6	9	12	18	24	36
A								
B								
C								

: 測定実施