

製薬セミナー 5月期

- 安定性モニタリング

薬務課振興係

1

安定性モニタリング

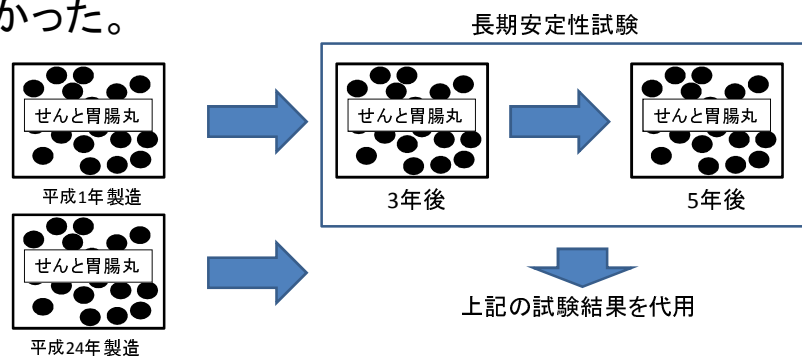
2

安定性モニタリングとは

- 製造した**最終製品**あるいは原薬が定められた保存条件下で、**有効期間**、リテスト期間又は**使用の期限にわたり**、**保存により影響を受け易い測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えるような測定項目が規格内に留まっており、また留まり続けることが期待できることを**、適切な継続的プログラムに従った**安定性モニタリングにより監視し**、その結果を記録し保管すること。

安定性モニタリングの背景

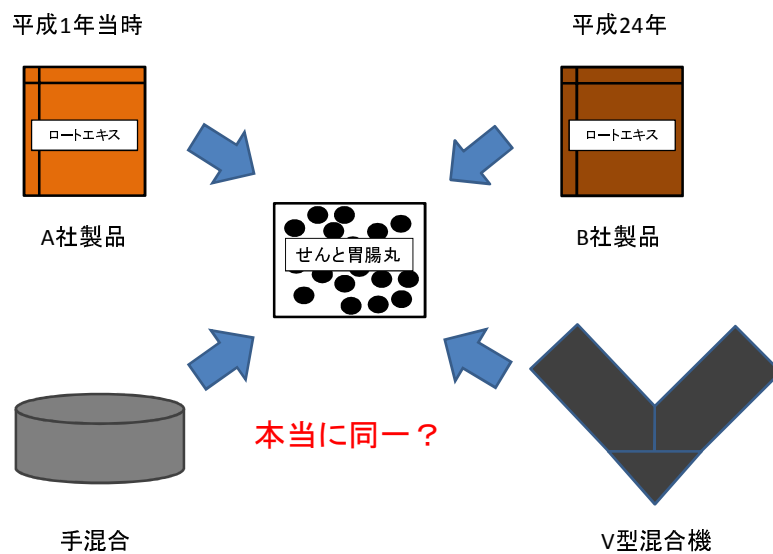
- 安定性は、有効期限までの長期安定性試験（保存試験）での結果をもって、有効期限を決めており、それ以降の確認は実施していなかった。



安定性モニタリングの背景②

- この場合、長期安定性試験を実施した製品から、原料等のメーカーの変更、製造機器の更新等により対象機器が変更となっている場合等を加味しても、本当に安定かどうかの担保まで可能かを検討する必要性が生じた。

安定性モニタリングの背景③



安定性モニタリング 各論

安定性モニタリングの測定項目

- 研究開発段階で実施された設計、試作検討や安定性試験等から得られた知見をもとに、**温度、湿度等の影響を受けやすい測定項目を選定。**
(明らかに経時変化がないと考えられる項目は省略してよい。(重金属、ヒ素))

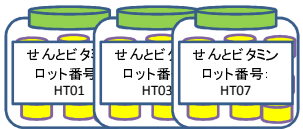

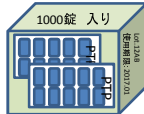
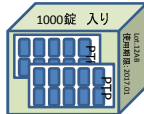
安定性モニタリングの実施頻度

- 毎年製造される製品は、少なくとも1ロット
(製造のない年を除く)

(上記にかかわらず)

- 安定性に影響を及ぼす一時的な変更
- 逸脱処理したロット

安定性モニタリングの実施頻度

	平成26年	安定性モニタリング
製造所 A		
製造所 E		

毎年製造される製品は、少なくとも1ロット

安定性モニタリングの実施頻度

	平成26年	平成27年	平成28年
製造所 A		製造なし	
安定性モニタリング		不要	

その年に製造のない場合は不要

安定性モニタリングの実施頻度












	平成26年	安定性モニタリング
製造所 A		
	<p>原薬メーカー変更</p>	
	<p>収率の低下</p>	

「安定性に影響を及ぼす一時的な変更」

「逸脱処理したロット」

は、計画に追加

安定性モニタリングの測定間隔

製造時	6ヶ月後	12ヶ月後	18ヶ月後	24ヶ月後	30ヶ月後	36ヶ月後
<p>少なくとも12ヶ月間隔</p>						
						
<p>ビタミンの安定性を確認したいため、測定間隔を短くした</p>						
						
<ul style="list-style-type: none"> 試験項目ごとに傾向分析を可能とする必要なデータ量を提供できることが必要 開発段階あるいはその後の評価においてのデータをもとに製品ごとに決定 						

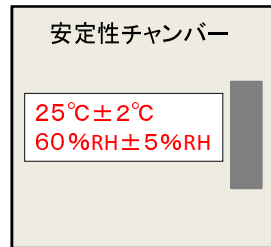
安定性モニタリングの規定

- 実施する製品の選択とサンプリング方法は、あらかじめ製品標準書等に規定すること。

安定性モニタリングの保存条件

原則

一般的な原薬、製剤



当面の間

承認条件による保存も可能



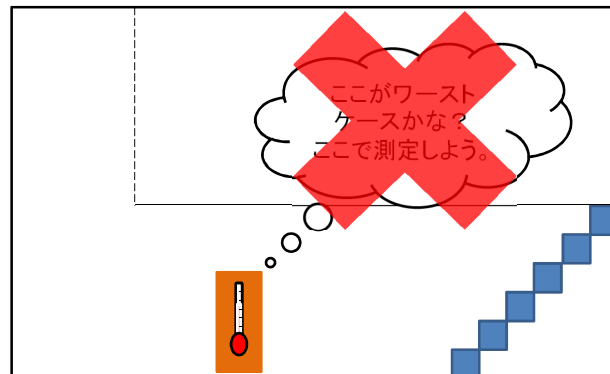
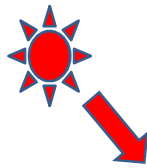
ただし、

1. 温湿度モニタリングが必要
2. モニタリング位置は、保存環境の代表的なポイントを測定できるよう配慮

(湿度の影響を受けないものや影響を受けない包装形態のものは、必ずしも湿度管理を必要としない)

安定性モニタリングの保管条件

当面の間:承認条件で保存する場合

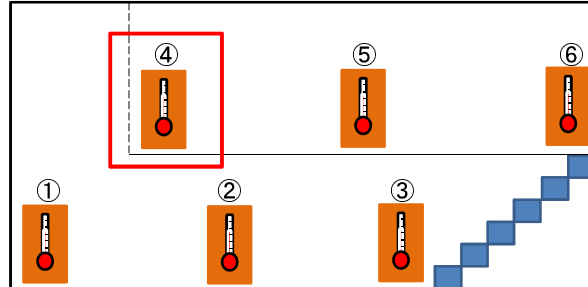
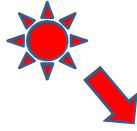


保管室A

安定性モニタリングの保存条件

当面の間：承認条件で保存する場合

保管室A



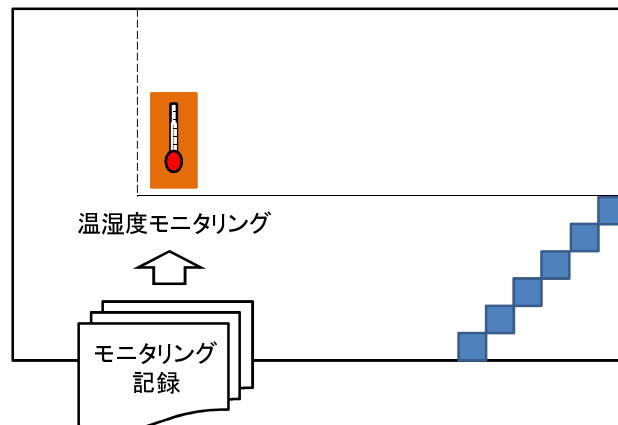
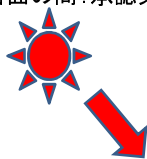
測定ポイント	温度	湿度
①	27°C	60%
②	26°C	60%
③	26°C	60%
④	28°C	65%
⑤	27°C	65%
⑥	27°C	60%

ワーストケース
代表ポイントとして
選定

安定性モニタリングの保存条件

当面の間：承認条件で保存する場合

保管室A



モニタリングとして、温湿度計を設置するだけでなく、
記録をすることが重要

特定の温湿度条件の場合

安定性モニタリング

- ①承認申請時の安定性条件で保管する。
もしくは
②規定した温度条件の上限 -2°C を
設定値とし、
設定温度条件 $\pm 2^{\circ}\text{C}$
湿度条件 $\pm 5\%$
で、規定した有効期間を十分に保証できるまで

20 $^{\circ}\text{C}$ (規定した温度の上限)

-2°C

18 $^{\circ}\text{C}$ (設定値)

18 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (設定温度条件 $\pm 2^{\circ}\text{C}$)
40%RH $\pm 5\%$ (湿度条件 $\pm 5\%$)
3年間モニタリング* (有効期間を十分に保証できる期間)



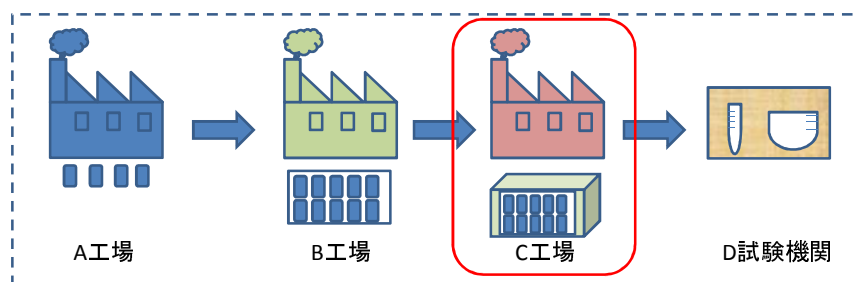
保存条件
15~20 $^{\circ}\text{C}$
40%RH
有効期間
2年



承認書に保存条件
が規定されている。

安定性モニタリングの実施場所

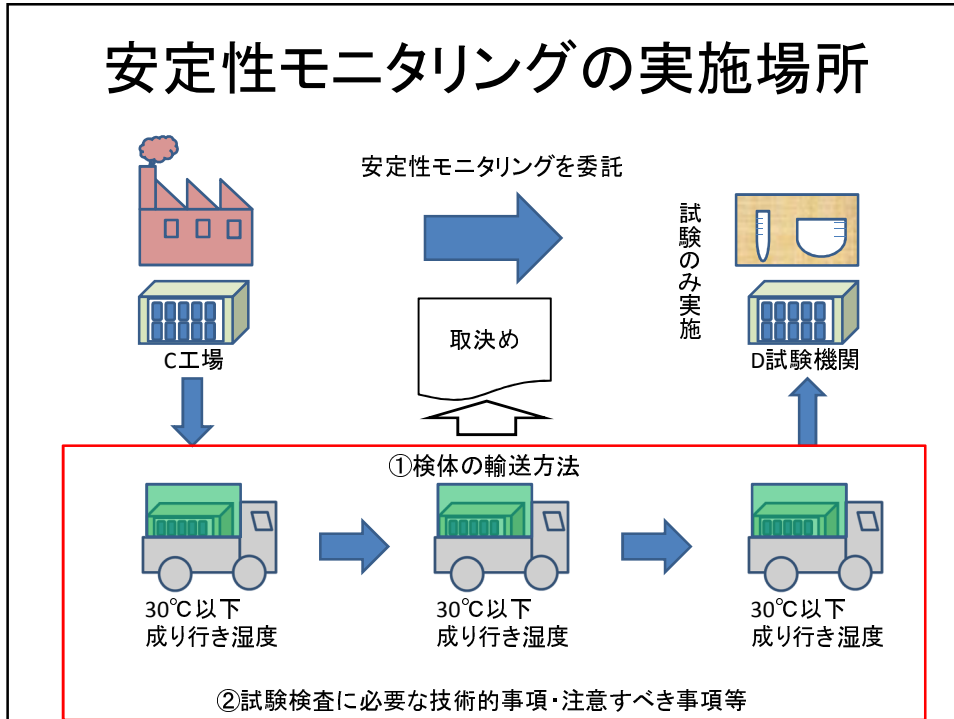
承認書の
【製造方法】欄に記載



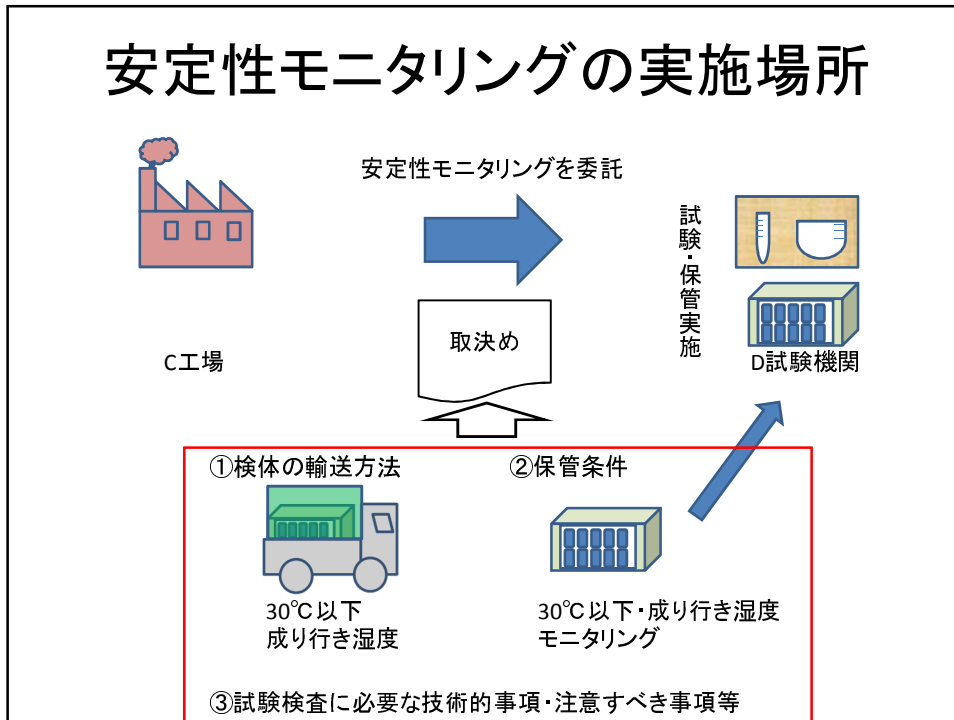
E試験機関

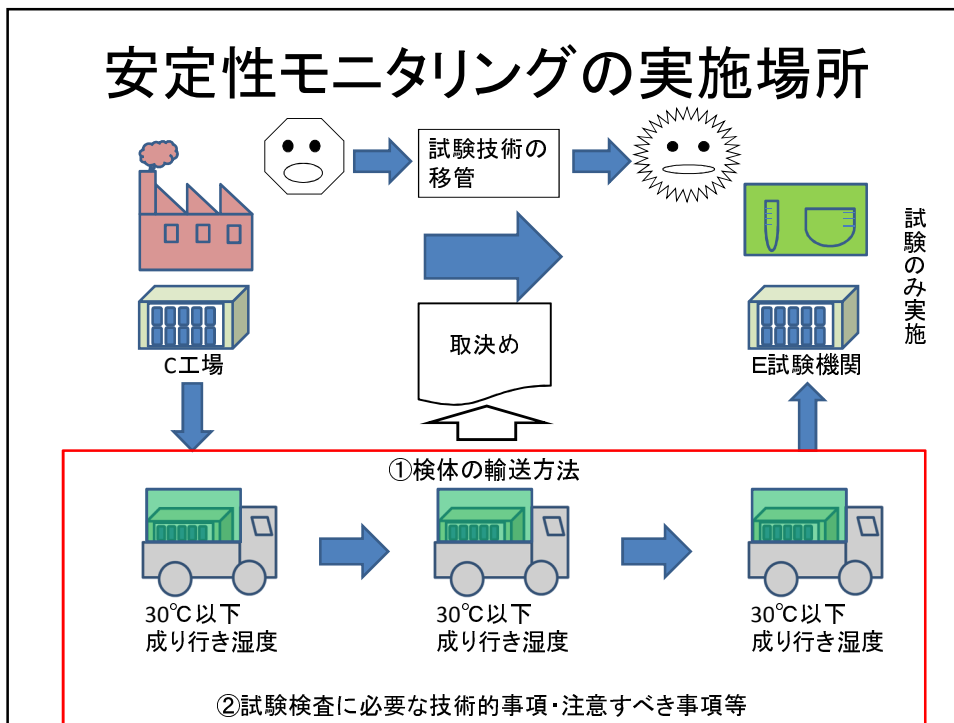
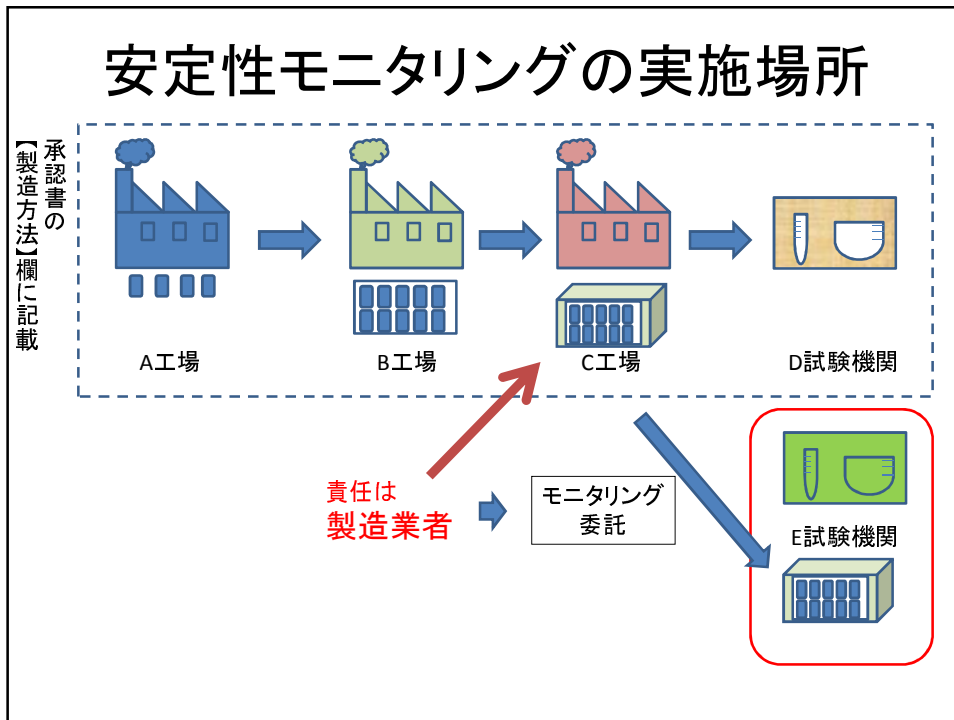
適切な取決めにより、いずれの場所でも
安定性モニタリングの実施は可能

安定性モニタリングの実施場所

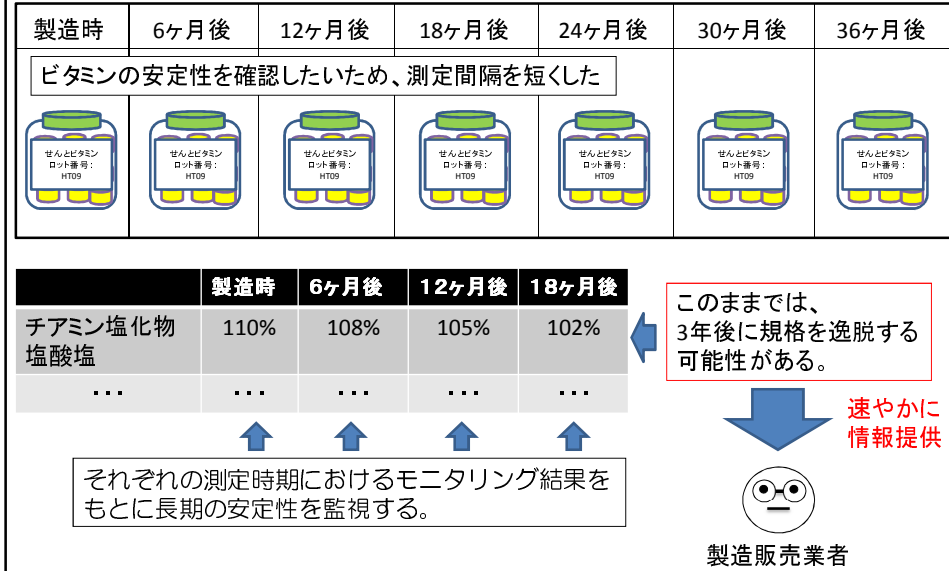


安定性モニタリングの実施場所



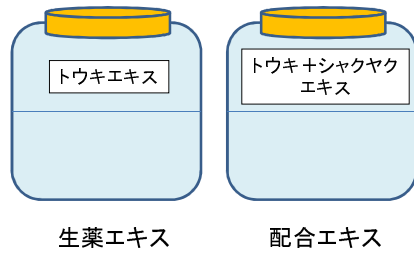


継続的プログラムとは

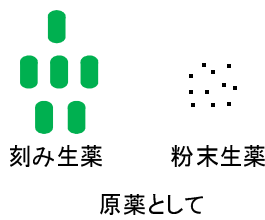


生薬及び漢方生薬製剤の対象

安定性モニタリングの対象



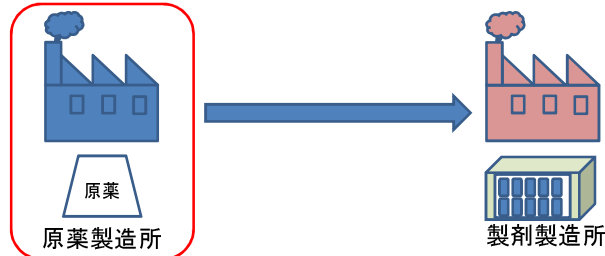
安定性モニタリングの対象外



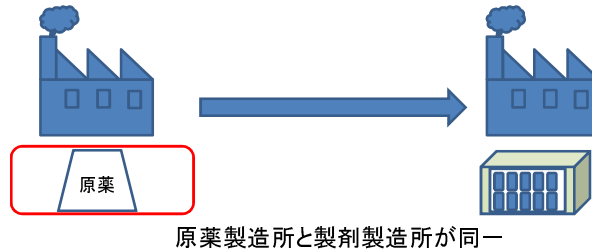
個体間で品質の差が大きいことから安定性モニタリングを実施することが極めて困難であるため。

原薬の安定性モニタリング

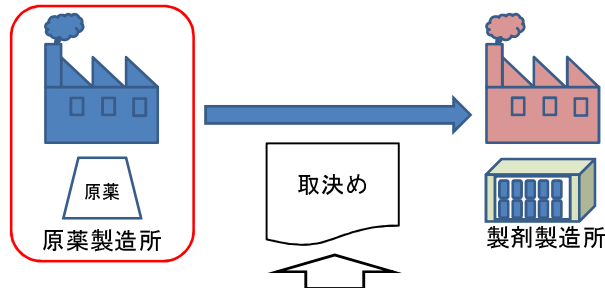
ケース1



ケース2



原薬の安定性モニタリング



少なくとも

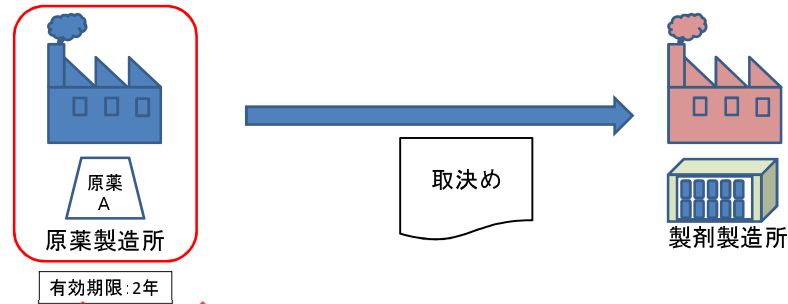
安定性モニタリングの結果で

①好ましくない傾向が確認された場合

②逸脱が発生した場合

に速やかに連絡できる体制を構築

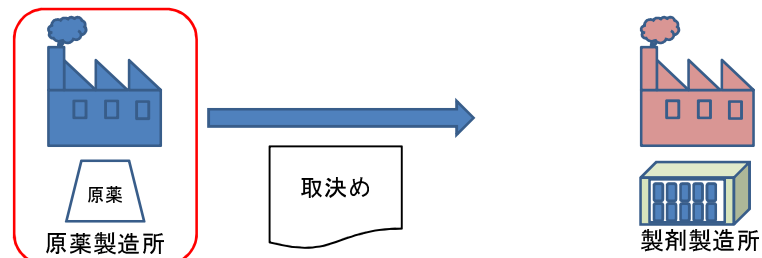
原薬の安定性モニタリング



	製造時	6ヶ月後	12ヶ月後	24ヶ月後	36ヶ月後
原薬A	100%	95%	93%	91%	90%

36ヶ月後まで安定性データを取得し、その結果を保存しておいた。
(製造業者には連絡しなかった)

原薬の安定性モニタリング



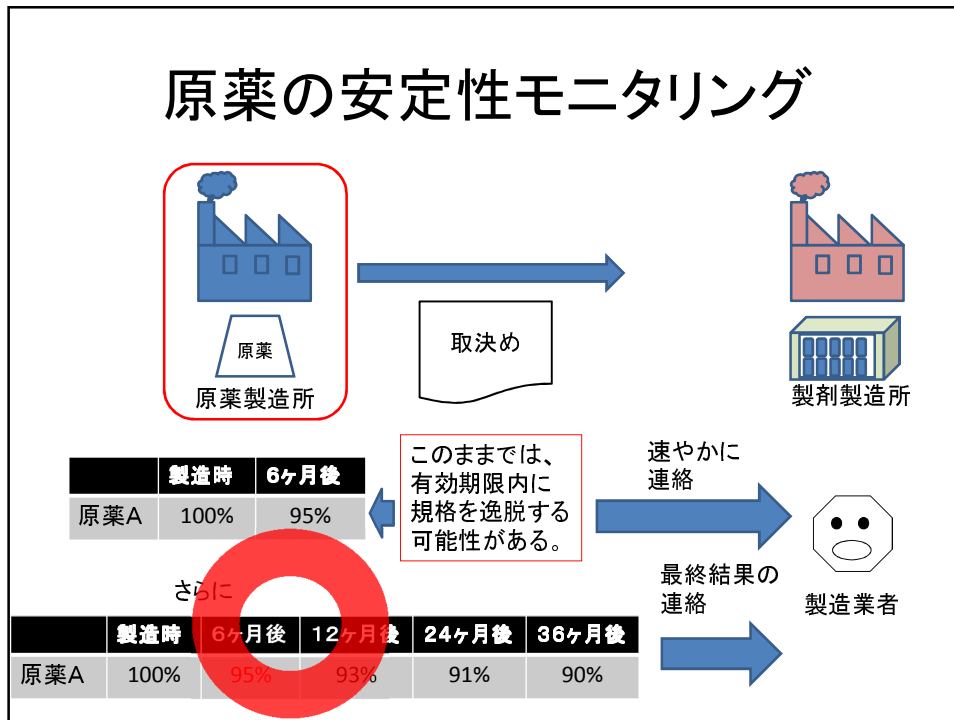
	製造時	6ヶ月後
原薬A	100%	95%

このままでは、有効期限内に規格を逸脱する可能性がある。

速やかに連絡



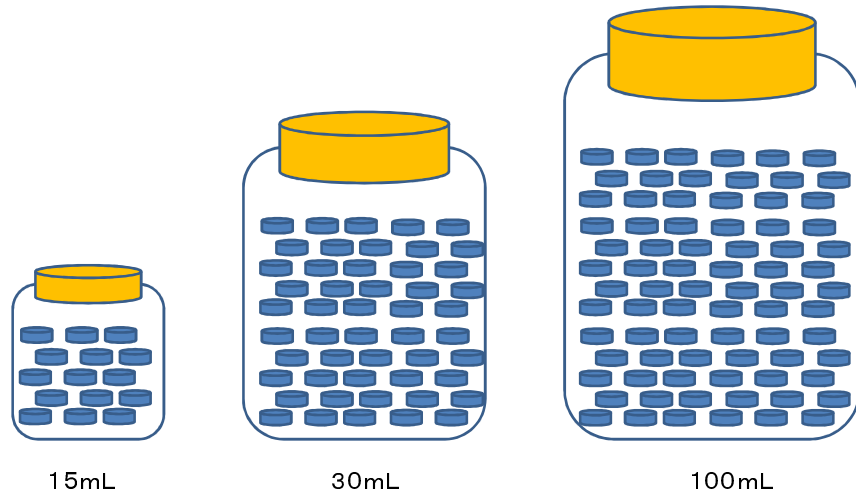
原薬の安定性モニタリング



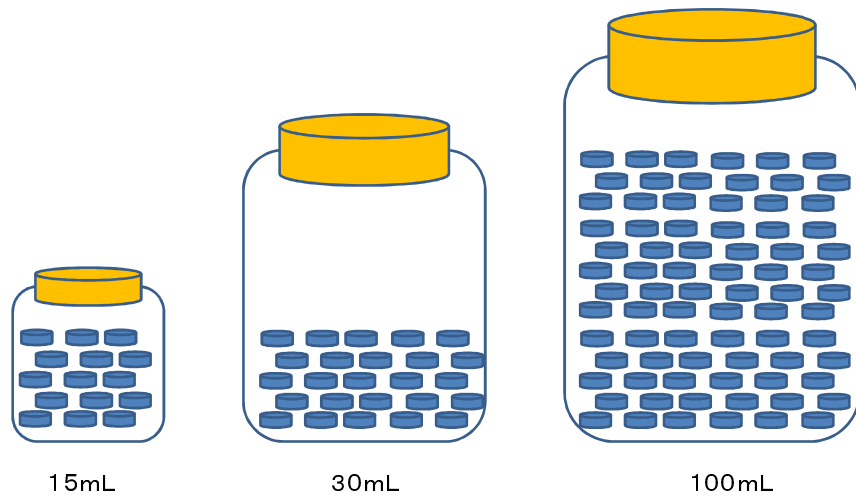
ブラケットティング法とは

- 含量や容器サイズ等の試験要因の両極端の製剤を検体とする安定性試験の手法
- 仮定
- 中間的な水準にある検体の安定性は両極端の検体の安定性によって評価できる

両極端の検体の選定



両極端の検体の選定



空間率が多く、不安定
(100mLは両極端のにできない)

マトリキシング法とは

- ある特定の時点について、全検体のうち選択した部分について測定する安定性試験の手法
- 仮定
- ある時点における全検体の安定性は選択した部分の安定性によって評価できる。

マトリキシング法

含量	S1			S2			S3		
容器サイズ	A	B	C	A	B	C	A	B	C
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	

測定時点と要因の双方を省略したマトリキシング法

上記の2法を適用する場合

- 全ての製剤に適用できるわけではない。
- 減数試験を実施する場合には、その妥当性を示す必要がある。
- 省略した分のサンプルの保管は必要。

※詳細は、
「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成14年7月31日医薬審発第0731004号)を参考にしてください。

ご清聴ありがとうございました。