

成果物  
(資料3関連)

# 安定性モニタリングに関する手順書 (案)

作成者		作成日：	年	月	日
確認者		確認日：	年	月	日
承認者		承認日：	年	月	日

## 制定・改訂履歴

制定日	版番号	理由又は概略
年 月 日	01	安定性モニタリングに関する手順書として第1版を制定した。

## 目次

1. 総則 .....	4
1.1 目的 .....	4
1.2 適用範囲 .....	4
1.3 文書管理 .....	4
2. 安定性モニタリングの実施方法 .....	4
2.1 安定性モニタリングの実施品目の選定 .....	4
2.2 安定性モニタリングの実施 .....	5
2.3 安定性モニタリング用検体の保存条件 .....	5
2.4 安定性モニタリング試験の測定項目 .....	5
2.5 安定性モニタリング試験の測定間隔 .....	5
3. 安定性モニタリングの実施手順 .....	6
3.1 安定性モニタリング計画書の作成 .....	6
3.2 安定性モニタリング用検体の採取 .....	6
3.3 試験検査用検体のサンプリング .....	6
3.4 試験検査の実施 .....	6
3.5 試験結果の報告 .....	6
4. 試験結果の異常時の措置 .....	6
5. 温湿度異常時の対応 .....	7

## 1. 総則

### 1.1 目的

安定性モニタリングとは、定められた保存条件の下で、製品が有効期間若しくは使用の期限（以下単に「有効期間」という。）までの期間<sup>注1</sup>にわたって規格に適合しているかどうかについて、継続的に確認することをいう<sup>注2</sup>。

本手順書は、本製造所において製造された最終製品たる医薬品の市場における品質を保証するために、定められた条件下で有効期間にわたり規格に適合しているかを計画的かつ適切にモニタリングするために制定する。

注1：原薬たる医薬品については、「リテスト期間、又は使用期限」とする。

注2：適切な製品開発が行われ、バリデーションで製品品質が保証されることが確認されたとしても、製品品質には、原料等の供給者の変更、設備の経年劣化、手順の見直し等、安定性へ影響を与えうる種々のリスクがあり、有効期間内に承認規格に適合しなくなる可能性があることも想定し、安定性モニタリング計画書を作成し、得られた試験結果を十分に精査・分析する必要がある。

### 1.2 適用範囲

製造販売業者との取り決めに従い、本製造所で製造された最終製品たる医薬品<sup>注</sup>の安定性モニタリング試験に適用する。

原薬たる医薬品：製造販売業者との取り決めに従い、本製造所で製造された原薬たる医薬品の安定性モニタリング試験に適用する。

### 1.3 文書管理

本手順書の作成、承認、改訂、配布、保管、廃棄等に関しては、文書管理に関する手順書に従う。

## 2. 安定性モニタリングの実施方法

以下の一般的事項を踏まえて品目毎に安定性モニタリングの実施方法を定め、医薬品製品標準書等に規定する。

### 2.1 安定性モニタリングの実施品目の選定

製造している全ての最終製品が安定性モニタリングの対象となるが、下記考え方に基づいて安定性モニタリングの実施品目を選定することができる<sup>注</sup>。なお、実施品目を選定した場合は、その根拠等を医薬品製品標準書等に記載する必要がある。

#### (1) 含量違いや入れ目違いの製剤

剤形が同じで含量違いや入れ目違いの製剤、一次包装のみが異なる同一の有効成分を含有する複数の製剤の安定性モニタリングに対して、ブラケットティング法やマトリキシング法を適用することができる。

#### (2) 包装形態

品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて、安定性モニタリングの実施品目を選定することができる。

注：原薬たる医薬品については、製造している全ての原薬が安定性モニタリングの対象となる。安

定性モニタリングを行う原薬は、製品の容器と同じ材質のものであることが原則である。ただし、容器の材質が異なることによる当該製品に及ぼす影響が同等であることを確認し、その根拠を医薬品製品標準書等に記載している場合にはこの限りでない。

## 2.2 安定性モニタリングの実施

少なくとも年に1ロット（その年に製造がない場合を除く。）を対象として実施する。また、安定性に影響を及ぼす可能性のある逸脱が発生したロットや安定性に影響を及ぼす可能性のある変更を行った最初のロットも安定性モニタリングの対象とする。

## 2.3 安定性モニタリング用検体の保存条件

### 記載1

保存条件が室温と定められている製品においては、ICH-Q1 の安定性試験ガイドラインに基づく保存条件に従い、原則として、 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$  で保管する。また、室温保管以外の条件が承認条件として定められている製品においては、所定の条件により保管し、温湿度のモニタリングを行う<sup>注</sup>。

### 記載2

承認条件で貯法が室温と定められている製品は、ICH-Q1 の安定性試験ガイドラインに基づく保存条件に従い、 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$  で保管するか、室温で保管する。承認条件でそれ以外の貯法が定められている場合は、その条件で保管する。

保管場所の温湿度をモニタリングし、所定の条件が維持されていることを継続的に確認する<sup>注</sup>。

注：温湿度モニタリングに当たっては、保管環境の代表的なポイントを測定できるように配慮すること。また、湿度の影響を受けない品目や、影響を受けない包装形態の品目については、必ずしも湿度管理を必要としない。

## 2.4 安定性モニタリング試験の測定項目

承認書の規格及び試験方法に規定されている測定項目のうち、保管による影響を受けやすい測定項目及び当該規格に適合しない場合に当該製品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる測定項目を選定し、その内容を医薬品製品標準書等に記載する。

但し、重金属やヒ素など明らかに経時変化がないと考えられる項目については省略可能であるが、省略する測定項目と省略する根拠を医薬品製品標準書等に記載する。

## 2.5 安定性モニタリング試験の測定間隔

有効期間<sup>注1</sup>に亘って、少なくとも12か月<sup>注2</sup>ごとに測定する。ただし、有効期間が3年に満たない製品については、上記の間隔によらず適切な間隔で測定する。

注1：原薬たる医薬品の場合、「リテスト日、又は使用期限」とする。

注2：逸脱や変更の理由により安定性モニタリングを行う場合は、必要に応じて測定間隔を適切に設定する。

### 3. 安定性モニタリングの実施手順

#### 3.1 安定性モニタリング計画書の作成

品質部門は、生産計画等から、安定性モニタリングの対象とする製品のロットを選択し、品目名、ロット番号、保存条件、必要検体数量<sup>注1</sup>、サンプリング予定日<sup>注2</sup>・採取量等を記載した安定性モニタリング計画書を作成する。品質部門の責任者は、安定性モニタリング計画書を承認する。計画を変更する場合は、変更する内容・理由等を記載した安定性モニタリング計画書を作成し、品質部門の責任者の承認を得る。

**注1：安定性モニタリングの傾向分析の結果から承認規格を外れると予測された際に、測定時点を追加することが必要となる場合があることを考慮して、必要検体数量を計算する。**

**注2：安定性モニタリング計画書の承認時には、予定日が決定出来ない場合は、6ヵ月、12ヵ月等の記載のみとし、承認以降にサンプリング予定日を記入することができる。**

#### 3.2 安定性モニタリング用検体の確保

試験責任者は、安定性モニタリング計画書に記載された量の安定性モニタリング用検体の採取<sup>注</sup>を、試験担当者に指示する。試験担当者は、必要数量の検体を採取し、安定性モニタリング用の検体である旨、保存条件等を表示した後、速やかに安定性試験チャンバー等に保管し、記録する。

**注：検体を採取したロットの製造記録書等には安定性モニタリング用の検体を採取した旨を記録する。**

#### 3.3 試験検査用検体のサンプリング

試験担当者は、安定性モニタリング計画書に従って、安定性試験チャンバー等から試験検査用検体をサンプリングし記録する。

#### 3.4 試験検査の実施

試験責任者は、安定性モニタリング計画書に基づき、試験検査指図書を発行し、試験担当者に試験の実施を指示する。試験担当者は、試験検査指図書に基づき速やかに試験検査を実施<sup>注</sup>する。

**注：速やかに試験検査を実施できない場合は、品質に影響を及ぼさない保存条件で保管する。試験検査の実施が遅れ過ぎないようにするため、サンプリング日から試験検査終了までの最長日数を設定することが望ましい。**

#### 3.5 試験結果の報告

試験担当者は、試験の実施毎に試験記録書を作成する。試験の結果、規格外となった場合は、試験異常の調査等（OOS）に関する手順書等に従って対応する。測定時点において、すべての試験が完了後、製品品質への影響を評価し、安定性モニタリング結果記録書を作成する。

試験担当者は、安定性モニタリング結果記録書を試験記録書とともに試験責任者へ報告する。

最終測定時点の試験が完了した後、試験担当者は、安定性モニタリング結果完了報告書を作成し、試験責任者の承認後、品質部門の責任者へ報告する。

### 4. 試験結果の異常時の措置

試験結果より、有効期間<sup>注1</sup>内に承認規格に適合しない結果が得られた場合、あるいは適合しない

ことが予測された場合、試験責任者は、速やかに製造管理者および品質部門の責任者に連絡する。製造販売業者<sup>注2</sup>との取決めに従い、速やかに連絡し、その指示に従い、当該措置に係る記録を作成し、保管する。

注1：原薬たる医薬品の場合、「リテスト日、又は使用期限」とする。

注2：原薬たる医薬品の製造所で、製剤の製造業者と安定性モニタリングに関する取決めを締結している場合等、製剤の製造業者にも連絡が必要な場合もある。

## 5. 温湿度異常時の対応

検体の保管中に、安定性チャンバー等の異常又は停電等によって温湿度が管理範囲から外れた場合、逸脱に関する手順書等に従って処理する。

例1：検体の保管中に、機器の異常又は停電等によって温湿度が管理範囲から外れた場合等で復旧に時間を要する場合は、同一保存条件の別の安定性チャンバー等に移し、保管する。

例2：同一保存条件の別の安定性チャンバー等が設置されていない場合は、品質に影響を及ぼさない条件で保管し、その期間は、安定性モニタリングとしての保管期間から除外する。