

(別紙)

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）新旧対照表

改正後	改正前
<p>別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p>目次</p> <p>1～7 (略)</p> <p>8 安定性に関する試験</p> <p>8-1～5 (略)</p> <p><u>8-6 気候区域Ⅲ及びⅣにおける動物用新原薬及び製剤の安定性試験 (VICH GL58)</u></p> <p><u>8-7 動物用医薬品新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関するガイドライン (VICH GL45)</u></p> <p><u>8-8 安定性データの統計学的評価に関するガイドライン (VICH GL51)</u></p> <p><u>8-9 安定性に関する試験</u></p> <p>9～21-2 (略)</p>	<p>別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等</p> <p>目次</p> <p>1～7 (略)</p> <p>8 安定性に関する試験</p> <p>8-1～5 (略)</p> <p>[新設]</p> <p><u>8-6 動物用医薬品新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関するガイドライン (VICH GL45)</u></p> <p><u>8-7 安定性データの統計学的評価に関するガイドライン (VICH GL51)</u></p> <p><u>8-8 安定性に関する試験</u></p> <p>9～21-2 (略)</p>
<p>1～7 (略)</p> <p>8 安定性に関する試験</p> <p>本ガイドラインは、動物用医薬品の承認申請等の目的で実施される安定性試験について、標準的な実施方法を示したものである。8-1は、新有効成分含有動物用医薬品 (<u>8-9</u>が適用されるも</p>	<p>1～7 (略)</p> <p>8 安定性に関する試験</p> <p>本ガイドラインは、動物用医薬品の承認申請等の目的で実施される安定性試験について、標準的な実施方法を示したものである。8-1は、新有効成分含有動物用医薬品 (<u>8-8</u>が適用されるも</p>

のを除く。以下「8 安定性に関する試験」において同じ。)の原薬及び製剤に適用する。8-2～8-8は、8-1に付属するガイドラインであり、8-1と共に利用するものである。8-2～8-8を適用される動物用医薬品の範囲は各ガイドライン中に示されている。8-9は、8-1～8-8が適用されない動物用医薬品に適用する。

なお、8-6は熱帯地域において販売することを目的として承認申請する場合の安定性試験であり、国内のみでの承認を取得する際には不要である。

8-1～8-5 (略)

8-6 気候区域Ⅲ及びⅣにおける動物用新原薬及び製剤の安定性試験 (VICH GL58)

(1) 緒言

ア ガイドラインの目的

本ガイドラインは「動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH GL3 (R) 以下「親ガイドライン」という。))の付属書であり、気候区域Ⅲ及びⅣの地域において新有効成分含有動物用医薬品の原薬及び製剤の承認申請を行うときに必要な安定性試験成績に関する指針を示したものである。本ガイドラインは新有効成分含有動物用医薬品の原薬及び製剤の安定性試験成績の主要部分を示したものであるが、試験対象となる物質の特性や特殊な科学的理由のために実際に直面しうる状況に対して柔軟に対応する必要がある。科学的に妥当な理由がある場合には、本ガイドライン以外の適切な実施方法を用いてもよい。

のを除く。以下「8 安定性に関する試験」において同じ。)の原薬及び製剤に適用する。8-2～8-7は、8-1に付属するガイドラインであり、8-1と共に利用するものである。8-2～8-7を適用される動物用医薬品の範囲は各ガイドライン中に示されている。8-8は、8-1～8-7が適用されない動物用医薬品に適用する。

8-1～8-5 (略)

[新設]

イ 背景

世界保健機関によって公表される一年の気候条件とガイドラインに基づいて、世界はⅠ～Ⅳの4つの気候区域に分けられる（付録参照）。

親ガイドラインは気候区域Ⅰ及びⅡに属するVICH三極（EU、日本及び米国）のための安定性試験成績の指針を示したものである。気候区域ⅣAの地域における長期保存条件と調和させるために、親ガイドライン中の気候区域Ⅰ及びⅡの地域における一般的な場合の中間的試験の保存条件が $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ に改訂されている。この $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の条件は、気候区域Ⅰ及びⅡの地域における長期試験保存条件である $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の代替にもなりえる。したがって、親ガイドラインは気候区域Ⅰ、Ⅱ及びⅣAに属する国又は地域で承認申請を行うための一般的な安定性試験成績の指針となる。

このガイドラインは親ガイドラインが対象としていない気候区域Ⅲ（高温かつ乾燥）及びⅣB（高温かつ多湿）に属する国において販売することを目的とした製剤のための安定性試験の保存条件についての追加の指針を示したものである。完全性のために、親ガイドラインの中で概説される気候区域ⅣAに対する保存条件（ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 又は中間的保存条件）についてもこのガイドラインの中で再び記載する。

ウ ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの適用対象は新有効成分含有動物用医薬品の原薬及び関係する製剤である。本ガイドラインは、それ以外の申請区分の申請のために提出すべき試験は対象としていない。新剤型、飼料添加剤及び生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）についての指針は「新剤形動物用医薬品の安定性試験」（VICH GL 4）、「動物用飼料添加剤の安定性試験」（VICH GL 8）及び「新動物用生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の安定性試験」（VICH GL17）にそれぞれ記載されている。製剤の初回使用時以降の安定性（例えばバイアルの初回開封後）については、このガイドラインは適用されない。

（2）ガイドライン

ア 親ガイドラインとの連続性

本ガイドラインは、親ガイドライン及びその後公表された品質ガイドラインと付属書（GL 4、GL 5、GL 8、GL17 及び GL45）と共に利用すべきである。特定の選択肢が本ガイドラインで記載されない限り、親ガイドライン及び上述の関連ガイドラインに推奨されている方法に従う。親ガイドラインに記されている以下の項目は世界のいずれの地域においても共通とみなすことができるので、本ガイドラインでは繰り返さない。

- ・ 苛酷試験
- ・ ロットの選択
- ・ 容器施栓系
- ・ 規格
- ・ 測定時期

- ・冷蔵庫で保存される原薬及び製剤の保存条件
- ・冷凍庫で保存される原薬及び製剤の保存条件
- ・安定性試験の確認のための試験の実施（コミットメント）
- ・評価
- ・取扱い上の注意／表示

イ 保存条件

（ア）一般的な場合

気候区域Ⅲ及びⅣの地域において、「一般的な原薬」及び「一般的な製剤」（親ガイドラインに記載）について推奨される長期保存試験及び加速試験の保存条件を以下に示す。

<u>試験の種類</u>	<u>気候区域</u>	<u>保存条件</u>	<u>申請時点での 最小試験期間</u>
<u>長期保存 試験</u>	<u>気候区域Ⅲ（高 温かつ乾燥）</u>	<u>30℃ ± 2℃/ 35%RH ± 5% RH</u>	<u>原薬：12 か 月 製剤：6 か月</u>
<u>長期保存 試験</u>	<u>気候区域ⅣA（高 温かつ多湿）[*]</u>	<u>30℃ ± 2℃/ 65%RH ± 5% RH</u>	<u>原薬：12 か 月 製剤：6 か月</u>
<u>長期保存 試験</u>	<u>気候区域ⅣB（高 温かつ高多湿）</u>	<u>30℃ ± 2℃/ 75%RH ± 5% RH</u>	<u>原薬：12 か 月 製剤：6 か月</u>
<u>加速試験</u>	<u>気候区域Ⅲ</u>	<u>40℃ ± 2℃/ 25%RH 以下</u>	<u>6 か月</u>

加速試験	気候区域ⅣA 及び ⅣB	40℃ ± 2℃/ 75%RH ± 5% RH	6 か月
------	-----------------	----------------------------	------

*親ガイドラインで定める気候区域Ⅰ及びⅡの地域における代替の長期保存試験条件と同じ条件

気候区域Ⅲ及びⅣの地域において中間的な保存条件での安定性試験は推奨されない。

製剤を複数の気候区域において販売することを意図するならば、適用可能な場合、長期保存試験を最も高い温度及び湿度条件で実施するかどうかを決めるのは申請者次第である。安定性試験条件の選択はリスク分析に基づく。

(イ) 不透過性容器に包装された製剤

水分及び溶媒が透過しない不透過性容器に入れられた製剤については、湿度に対する安定性や溶媒の損失の可能性についての検討の必要はない。したがって、不透過性の容器に入れられ貯蔵される製剤についての安定性試験については、相対湿度を調整する必要はないかもしれない。

(ウ) 半透過性容器に包装された製剤

半透過性容器（親ガイドラインに記載）に入れられた製剤については、気候区域Ⅲ及びⅣの地域における長期保存試験及び加速試験の保存条件として、以下に示す条件が推奨される。

試験の種類	保存条件	申請時点での最小 試験期間
-------	------	------------------

長期保存試験	30°C ± 2°C / 35 %RH ± 5%RH	6 か月
加速試験	40°C ± 2°C / 25%RH ± 5%RH 以下	6 か月

上記の表（長期保存試験または加速試験のいずれも）で推奨される低い相対湿度で試験する方法のかわりに、比較的高い相対湿度下で安定性試験を行い、より低い相対湿度下での水分損失を計算により求める方法も採用することができる。参照相対湿度での水分損失率の算出は、親ガイドラインに記載されているように実施することができる。

製剤が半透過性容器に包装された水性製剤である場合は、水分損失の程度を評価できる適切な情報を提供する必要がある。

（エ）高温、高湿度条件における安定性試験

本ガイドラインで推奨される保存条件以外の特別な輸送条件及び気候条件は、加速条件（すなわち長期保存条件からの短期的な逸脱）での試験結果に基づき妥当な説明がされるべきであり、必要に応じて、より苛酷な条件での追加のデータによってカバーする必要がある。例えば、1 ロットの製剤について 50°C / なりゆき湿度で 3 か月間行う試験によって得られる追加データは高温で乾燥した条件をカバーすると考えられ、25°C / 80%RH で 3 か月間行う試験によって得られる追加データは極度に湿度の高い保存条件をカバーすると考えられる。気候区域 IVB のような極めて高湿度の地域で販売される製剤の長期保存には、そのような貯蔵条件をカバーする安定性

データがない限り、透過性容器を使用しないことが推奨される。

PVC/ アルミニウムブリスター包装のように水蒸気透過性のある容器に包装された固形製剤を気候区域IVB のような極度に湿度の高い地域で製造販売する場合には、高湿度条件における安定性試験（例えば 40°C/75%RH）の実施が推奨される。しかし、アルミニウム/アルミニウムブリスター包装のように水蒸気を遮るように設計された一次包装に入れられた固形製剤にあっては、極度の高湿度条件における安定性試験は必ずしも実施する必要はないと考えられる。

ウ 追加で考慮すべき事項

イ（ア）に示された条件で保存した原薬あるいは製剤がリテスト期間又は有効期間を通じて判定基準内にとどまることを示すことができない場合には、(1)リテスト期間又は有効期間を短縮する、(2)（原薬あるいは製剤を）保護する性能がより高い容器施栓系を適用する、あるいは、(3)取り扱い上の注意をラベルに追加する、のいずれかのオプションについて考慮する必要がある。

(3) 参考

1. WHO Technical Report Series, No. 953, 2009, Annex 2;
Stability Testing of active pharmaceutical ingredients
and finished pharmaceutical products
2. VICH GL3(R):Stability Testing of New Veterinary Drug
Substances and Medicinal Products

3. VICH GL4: Stability Testing of New Veterinary Dosage Forms
4. VICH GL5: Photostability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products
5. VICH GL8: Stability Testing for Medicated Premixes
6. VICH GL17: Stability Testing of New Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products
7. VICH GL45: Bracketing and Matrixing Designs For Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products

付録

世界各地の平均キネティック温度は気候データから求めることができ、世界を I ~IV の 4 つの気候区域に分けることができる。

2005 年 10 月にジュネーブで開催された「医薬品製剤の規格に関する WHO の専門家委員会」の第 40 回会議において、現在の気候区域 IV（高温かつ多湿）を 2 つの区域に分けることが推奨された：気候区域 IVA は従前のおり 30℃/65%RH の標準的な長期保存試験条件のまま、そして気候区域 IVB は妥当であれば 30℃/75%RH が長期保存試験条件となる。

2010 年に実施された調査に基づいて、現在の WHO の気候区域の定義と長期保存条件を下記の表に示す：

気候 区域	定義	基準 屋外の年間平均気温 ／年間平均蒸気圧	保存条件
<u>I</u>	温帯	$\leq 15^{\circ}\text{C} / < 11 \text{ hPa}$	$21^{\circ}\text{C} / 45\%$ RH
<u>II</u>	亜熱帯及び地中海性気候	$> 15 \sim 22^{\circ}\text{C} / > 11 \sim 18 \text{ hPa}$	$25^{\circ}\text{C} / 60\%$ RH
<u>III</u>	高温、乾燥気候	$> 22^{\circ}\text{C} / \leq 15 \text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C} / 35\%$ RH
<u>IVA</u>	高温、多湿気候	$> 22^{\circ}\text{C} / > 15 \sim 27 \text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C} / 65\%$ RH
<u>IVB</u>	高温かつ非常に高湿度	$> 22^{\circ}\text{C} / > 27 \text{ hPa}$	$30^{\circ}\text{C} / 75\%$ RH

<p><u>8-7</u> 動物用医薬品新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関するガイドライン (VICH GL45)</p> <p>(1)・(2) (略)</p> <p><u>8-8</u> 安定性データの統計学的評価に関するガイドライン (VICH GL51)</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p><u>8-9</u> 安定性に関する試験</p> <p>(1) 安定性に関する試験の添付資料の提出範囲</p> <p>本ガイドラインにおいて提出するものとする安定性試験資料は、「8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH</p>	<p><u>8-6</u> 動物用医薬品新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関するガイドライン (VICH GL45)</p> <p>(1)・(2) (略)</p> <p><u>8-7</u> 安定性データの統計学的評価に関するガイドライン (VICH GL51)</p> <p>(1)～(3) (略)</p> <p><u>8-8</u> 安定性に関する試験</p> <p>(1) 安定性に関する試験の添付資料の提出範囲</p> <p>本ガイドラインにおいて提出するものとする安定性試験資料は、「8-1 動物用新原薬及び製剤の安定性試験」(VICH</p>
---	---

GL3R) 及びその付属文書 (8-2 ~ 8-8) の試験資料をもって代えることができるものとする。

ア～ウ (略)

エ なお、局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の2に該当する医薬品のうち、国内において人用として承認され、かつ再審査が終了しているものと同じ成分、組成、剤形(形状、容量及び重量を含む。)、規格(原料規格を含む。)、製造方法、貯法、容器及び有効期間が当該人用医薬品と同じ場合において、人用の製造販売承認申請で添付された製剤の安定性試験成績を用いることで差し支えないこととする(原薬の安定性試験を添付する必要はない。)

ただし、人用医薬品と主剤が同一であっても、安定剤、賦形剤等の種類又は量が異なる場合、あるいは安定性が異なると考えられる場合は、安定性試験法ガイドライン8-1 ~ 8-8が適用される。

人用医薬品の安定性試験成績を添付する場合、当該資料の本文末尾等の余白部分に、人用医薬品の製造販売承認申請の際に使用された資料である旨の申請者等の陳述及び署名を記さなければならない。

(略)

GL3R) 及びその付属文書 (8-2 ~ 8-7) の試験資料をもって代えることができるものとする。

ア～ウ (略)

エ なお、局長通知第3の2別表第三及び別表第四の区分の2に該当する医薬品のうち、国内において人用として承認され、かつ再審査が終了しているものと同じ成分、組成、剤形(形状、容量及び重量を含む。)、規格(原料規格を含む。)、製造方法、貯法、容器及び有効期間が当該人用医薬品と同じ場合において、人用の製造販売承認申請で添付された製剤の安定性試験成績を用いることで差し支えないこととする(原薬の安定性試験を添付する必要はない。)

ただし、人用医薬品と主剤が同一であっても、安定剤、賦形剤等の種類又は量が異なる場合、あるいは安定性が異なると考えられる場合は、安定性試験法ガイドライン8-1 ~ 8-7が適用される。

人用医薬品の安定性試験成績を添付する場合、当該資料の本文末尾等の余白部分に、人用医薬品の製造販売承認申請の際に使用された資料である旨の申請者等の陳述及び署名を記さなければならない。

(略)