

---

# 医薬品開発における 安定性試験の基礎と進め方

岡本 昌彦 著

## はじめに

医薬品の品質は、その製造直後のみならず、製造から流通・保管、最終的に患者の手に届くまでの間、一貫して保証される必要がある。安定性試験は、この品質保証の根幹をなす重要な試験であり、承認申請時の必須資料の一つである。安定性試験とは、医薬品の有効成分や製剤が一定の保存条件下において、時間の経過とともにどのように変化するか、あるいは変化しないかを科学的に検証する試験である。

安定性試験の目的は、医薬品の品質、安全性および有効性を、その使用期限まで保証することである。ICH-Q1A (R2) ガイドライン<sup>1)</sup>では、安定性試験の目的を「医薬品のリテスト期間または有効期間を設定するために必要なデータを得ること」と説明している。

安定性試験は製剤や原薬を適切に扱い、有効性と安全性が保証された状態で使用するために必要であり、医薬品の承認申請時に、安定性試験の成績の提出が求められる。安定性試験により、製品がいつまで有効で安全かを規定することが可能となる。たとえば、原薬の場合、安定性試験の結果から、保管開始後いつまで製剤化として使用可能かを判断する指標になるリテスト期間を定めるのに役立つ。湿度や光、温度変化、希釈などによる影響を調査することで、流通時の条件や、溶解後および希釈後の有効性や安全性の保証にもつながる。

開発期間中の安定性試験結果は、承認申請医薬品の品質を把握するための重要な要素である。安定性試験が適切に実施されて、前臨床試験にはじまり第Ⅰ相からⅢ相までの臨床試験の治験薬の品質と、承認後に市場に供給される医薬品の品質の間に一貫性が確保される。

医薬品の安定性を科学的に評価するには、単一の条件下での試験だけでは不十分である。温湿度、光といった保存環境の違いによって医薬品ごとの影響が異なるため、複数の試験条件を設定して多角的に品質の変化を評価する必要がある。

本書においては、まずは、医薬品の開発と安定性試験の位置づけについて説明し、安定性の予測とその基本的な考え方、それが必要とされる背景について解説する。

その後、開発段階から新薬承認申請 (NDA) に至る医薬品開発における安定性試験、とりわけ治験薬の安定性試験をどのように実施すべきなのか、安定性試験設計の考え方や、試験計画の立案と、これらの結果に基づいた、科学的で論理的な治験薬の有効期間を設定する方法について説明する。

また、最近の安定性評価の新しい潮流である、Lean Stability Strategy と安定性試験の外部委託 - 試験法のバリデーションと技術移転 - についても概説する。前者については、試験の削減や試験期間の短縮につながるアプローチであり、最新の規制にも

はじめに

対応できるソフトウェアなどが開発されている現状を踏まえて取り挙げた。後者については、承認申請用の安定性試験は、外部委託される場合が多く、その際に技術移転は必須であることから一章を設けて説明することとした。いずれの項目も、これまで安定性試験関係の書籍や文献などに取り挙げられていないように感じている。参考にしていただければ幸いである。

最後に、承認申請やGMP適合性調査などにおいて安定性試験に関する指摘事項（Q & A集）をまとめた。いずれも重要なポイントについての指摘であり、読者の方には、本書のまとめや、理解度の確認として利用いただけたらと思う。

なお、本書では、バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品など、特別な考え方が必要な医薬品は対象としていないので、この点をご理解をいただけたら幸いである。

#### 注釈

ICH-Q1A（R2）原薬・製剤の安定性試験ガイドラインは、現在、「ICH-Q1」として最新の分析技術、リスクマネジメント、先進的な製品特性（バイオ医薬品等）へ対応し、Q1A～Q1Fの連携強化と明確化を目的に大規模な統合・改訂作業が進行中である<sup>2)</sup>。

今後は、下記のスケジュールで改訂が進められる予定とされている。

- 2026年6月 パブリックコメント対応の完了
- 2026年11月 ステップ3 Sign Off, Step 4移行
- 2027年6月 ドラフトトレーニングマテリアル完成

#### 引用文献

- 1) ICH-Q1（R2）安定性試験法ガイドライン：  
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0038.html>  
(2025年12月29日確認)
- 2) 大橋 潤二：第52回 ICH即時報告会「ICH Q1原薬及び製剤の安定性試験ガイドライン改訂 2025年11月16日-19日 シンガポール会合」(2025年12月17日)  
<https://www.jpma.or.jp/english/ich/list/o23qqa0000000e9e-att/02.pdf>  
(2026年1月19日確認)

## 目次

はじめに	3
<b>第1章 医薬品の開発と安定性試験の位置づけ</b>	<b>11</b>
1 安定性試験の意義	11
2 医薬品の開発段階と安定性試験	11
3 安定性試験に係る薬事規制	13
4 ICH-Q1安定性試験法ガイドライン	13
<b>第2章 安定性予測—熱分解装置と 液体クロマトグラフを用いる安定性予測法</b>	<b>17</b>
1 はじめに	17
2 反応速度論的解析	17
3 反応速度論的解析における問題点	18
4 熱分析装置を用いた試料の分解方法	19
5 熱分析装置を用いる利点	20
6 解析上限温度の決定	20
7 分解要因の探索	21
7.1 分解要因の検討	22
7.2 光による分解	22
8 反応速度式の選択	23
9 実施例	24
10 方法の検証	25
10.1 分解の再現性	25
10.2 熱分析による安定性予測法の精度	26
10.3 熱分析による安定性予測法の正確さ	27
11 まとめ	27
<b>第3章 開発中に必要な安定性試験</b>	<b>29</b>
1 処方開発・包材選択のための安定性試験	30
2 バルクホールド（保持時間）安定性試験	30

3	輸送時・流通時の品質保証に必要な安定性試験	31
4	使用時の安定性試験 (In-use stability study)	32
5	変更申請の際に必要な安定性試験	33
6	新薬承認申請のための安定性試験	33
7	治験薬の安定性試験	35

## 第4章 治験薬の有効期間設定に適用される基本的な考え方

1	はじめに	37
2	開発段階での安定性試験に求められること	37
3	安定性試験計画の考え方 (6つのステップ)	38
4	安定性試験計画の考え方 (11の検討項目)	38
5	有効期間の設定	40
5.1	有効期間設定のための実施手順	40
5.2	有効期限と使用期限	41
6	まとめ	42

## 第5章 安定性試験で必要とされる検討項目

1	バッチおよび検体の選択	44
2	測定 (分析) 項目	44
3	分析・試験方法	45
4	規格 (項目と規格値)	46
5	保存条件	47
6	測定頻度 (試験間隔)	48
7	保存期間	49
8	バッチ数	49
9	包装形態	50
10	評価	51
11	安定性情報・知見	54
12	安定性情報を得るための所要時間	54
13	まとめ	54

## 第6章 最近の安定性評価の潮流 – Lean Stability Strategy

1	はじめに	57
2	Lean Stability Strategy とは	57

3	Arrhenius式を用いた安定性予測の問題点と湿度補正 Arrhenius式	58
4	医薬品分解の反応機構と反応速度	58
4.1	拡散による反応 (Janderの式: 3次元拡散)	60
4.2	Weibullの式	60
4.3	Avrami式	60
4.4	液体生成物を生じる反応 (Bawn式)	60
4.5	自触媒反応 (Prout-Tompkins式)	61
4.6	Kawakita式	61
4.7	吸着した水分量で進行する反応 (Leeson-Mattocks式)	61
4.8	有効成分が製剤中の水分と環境温度によって分解する場合 (Carstensen式)	62
4.9	固体中の相転移や化学反応の速度論を記述するモデル式 (Avrami-Erofeev式)	63
5	アイソコンバージョン (Isoconversion)	63
5.1	アイソコンバージョンの特徴	63
6	湿度の影響	64
7	Accelerated Stability Assessment Program (ASAP)	65
8	ASAPの安定性予測での課題	66
9	ASAPの活用	67
10	Lean Stability Strategyに基づいた申請戦略	67
10.1	開発初期	67
10.2	開発後期	68
10.3	新薬承認申請	68
10.4	承認後 (市販後)	68
11	おわりに	69
<b>第7章 試験法の技術移転の手順とバリデーション</b>		<b>71</b>
1	はじめに	71
2	技術移転の形式	72
3	技術移転における試験法のバリデーション	73
4	技術移転の実際 - ISPE 技術移管ガイドライン -	74
4.1	技術移転の手順	75
4.2	実験計画および判定基準例	75
5	まとめ	78

<b>第8章 承認申請やGMP適合性調査などにおける 安定性試験の指摘事項 (Q &amp; A集)</b> .....	80
1 安定性試験全般に関わる内容.....	80
▶第1問～第16問	
2 試験計画およびデータ取得に関する内容.....	92
▶第1問～第9問	
3 有効期間の設定、および、そのデータ評価に関わる内容.....	97
▶第1問～第10問	
著者略歴.....	104



### 付録 CD

- 付録1 ICH Q1A (R2)
  - 付録2 ICH Q1B
  - 付録3 ICH Q1C
  - 付録4 ICH Q1D
  - 付録5 ICH Q1E
  - 付録6 ICH Q1F
  - 付録7 (和訳)「ICH Q1原薬及び製剤の安定性試験 (案)」
-

医薬品開発における安定性試験の基礎と進め方

SAMPLE

## 第1章 医薬品の開発と安定性試験の位置づけ

### 1 安定性試験の意義

医薬品品質（drug products quality）を考えると、その品質の時間的継続の度合、換言すると、ある期間、ある条件下で規定の機能が遂行される度合が安定性と定義できる<sup>1)</sup>。

Münzelは、安定性の概念を実用安定性（practical stability）と表現している<sup>2)</sup>。実用安定性とは、単に化学的安定性に限定せず、物理的安定性、物理化学的安定性、製剤安定性（galenical stability）、微生物学的安定性（microbiological stability）、生物薬剤学的安定性（biopharmaceutical stability）、さらに毒性より見た安定性（toxicological stability）などを包含している。この概念は現在のICH-Q1安定性試験法ガイドライン<sup>3)</sup>に踏襲されていると考えられる。本章における安定性もこの概念に準じて、論じている。

医薬品の特徴として、医薬品単独に何らかの機能を発揮するものではなく、適切な使用を通して、はじめてその機能を発揮するという点があげられる。さらに、それが実際に使用される時点で有効性と安全性が担保された品質を保証されていなければならない。そのため、医薬品が製剤化・出荷されて、患者に投与されるまでの様々な過程、たとえば、製造後の保管庫、輸送、病院や薬局あるいは家庭における保存の過程で、その品質が常に保たれていることが前提となる。

したがって、使用にあたって必要な働きを十分に発揮させるためには、安定性を保持させることが強く要望される。医薬品は販売承認を得て、はじめて製造できるものであるから、製造開始後にその安定性を改善することは、規制上も許されない。

そこで、販売承認前の品質設計において、安定性を評価、予測しておくことが他の産業に比べて大きな意味をもつ。

そのためには、開発段階の早い段階から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に変化するかを明らかにすること、さらに、これら安定性評価に基づいて有効期間（shelf-life）を設定し、治験薬の品質を保証しつつ計画的かつ科学的に開発を進めることが必要である。

### 2 医薬品の開発段階と安定性試験

安定性試験計画が科学的に裏付けられ、体系的に計画され、論理的に組み合わせられているなら、得られる安定性情報や知見は蓄積されて、開発段階が進むにつれて、より信頼性の高いものとなる。

開発期間を通じて、計画的に安定性に関するデータを取得し、安定性評価を行うことで、医薬品開発、生産、流通面での重要な課題の解決につながる、次の4点に対し

第1章 医薬品の開発と安定性試験の位置づけ

てキーとなる情報を与える。

- i) 原薬（化学物質・有効成分）の基礎的安定性情報の把握
- ii) 処方設計
- iii) 包装設計
- iv) 有効期間、貯法の設定

したがって、安定性試験は、開発初期段階の原薬（たとえば、前臨床試験段階）の少量合成品から臨床試験、さらに販売承認を得た後の製品として連続生産段階に至る品質の一貫性を担保するための極めて重要な位置づけであるといえる。

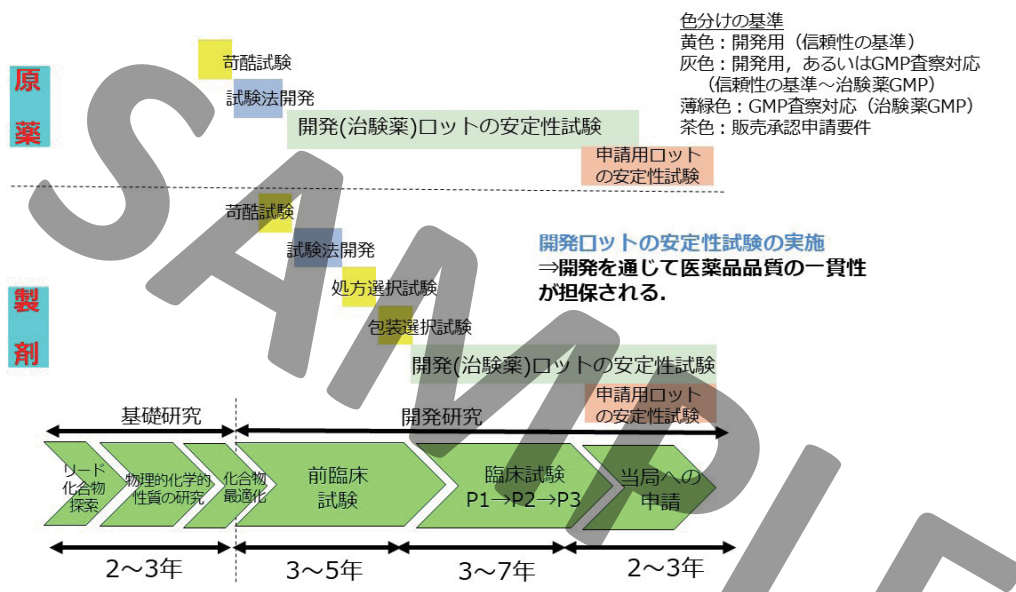


図1.1 医薬品の開発ステージにおける安定性試験の位置づけ

上記は模式図であり、実施期間や実施時期は必ずしも実際の開発と整合していない部分もある。また、治験薬の安定性試験は正当化されない限り、ロットごとに実施される。その他の試験についても合成ルート、処方、包装形態などが変更されると正当化されない限り、実施が必要である。

これを確かめるためには、全ての試験結果、たとえば、官能試験項目（organoleptic test）、物理的・化学的試験項目（physicochemical test）、化学的試験項目（chemical test）、微生物学的試験項目（microbial test）が、患者へ投与されるまで品質規格に適合していなければならない。

医薬品の承認申請時には、医薬品の安定性を科学的に評価した資料の提出が求められている。これら安定性に関する資料作成の指針として、安定性試験ガイドラインが厚生労働省から示されている<sup>3)</sup>。

### 3 安定性試験に係る薬事規制

最初の安定性試験ガイドラインは、1980年に発出された新薬に関する試験条件や方法についての試験基準だった。その後、数回にわたり一連の通知が出されたが、固定的な試験基準を提示することによって生じる非科学性や非合理性といった問題点も顕在化してきた。これを是正する目的もあり、1991年に大幅なガイドラインの改訂が行われた。この改訂では、安定性試験の意義、取組み方、考え方が整理され、i) 柔軟な運用、ii) 単なる安定性の観察ではなく、安定性を科学的に保証するための試験、iii) 科学的な根拠に基づいた合理的試験、の3点を基調としたものとなった。

さらに、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議において安定性試験ガイドラインが取りあげられ、1994年3月に新有効成分含有医薬品についての国際調和安定性試験ガイドライン（ICH-Q1安定性ガイドライン）が三極間で合意に達した。それにともない、我が国でもこのガイドラインの精神を盛込んで、1994年4月21日付けで国内の医療用医薬品の有効成分含有医薬品に対するガイドラインの改訂が行われ、1997年度に開始する安定性試験から適用されている。

ガイドラインには、承認申請に必要な資料作成やそれに関連した試験方法が示されているほか、多くの科学的検討に基づいて、その時点で最適と考えられる内容が記載されており、反応速度論などの科学的で論理的な手法も取り入れられている。しかし、ガイドラインはあくまでも指針であり規則ではない。安定性評価という目的に対して、もし、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に、他の方法を用いることできる。

### 4 ICH-Q1安定性試験法ガイドライン<sup>3)</sup>

医薬品の承認申請における安定性試験は、医薬品の有効性及び安全性を維持するために必要な品質の安定性を評価し、医薬品の貯蔵方法及び有効期間の設定に必要な情報を得るために行う試験である。

ICH-Q1安定性試験法ガイドラインはQ1シリーズといわれるように、複数のガイドラインによって構成されている。ICH-Q1安定性試験法ガイドラインの体系と主な内容を表1.1に示す。

Q1A (R2)「安定性試験ガイドライン」は、まえがきにも記載したが、新有効成分含有医薬品の承認申請に必要とされる安定性試験の目的と標準的な実施方法が示されており、医薬品の安定性を担保するための最低限の基準であると言える。

著者

おかもと まさひこ  
岡本 昌彦

京都大学総合研究推進本部 研究プロモート部門 副領域長 農学博士

[専門]

有機化学、品質製造管理（医薬品/農業化学品）、計測科学、プロジェクトマネジメント、知的財産等

[略歴]

京都大学大学院農学研究科博士課程修了後、住友化学（株）入社。

同社の研究開発部門では医薬品（主として原薬）、農業化学品、機能性材料ならびに基盤技術開発（コーポレート研究）などの研究開発に携わる。

医薬品分野では、特にCMC（Chemical Manufacturing Control）に従事。

IND申請・NDA用安定性試験、新薬の承認申請等を経験。

2020年4月より現部署（京都大学 総合研究推進本部）