

レギュラトリーサイエンス討論会

マトリキシング法によって推定される医薬品製剤の有効期間

吉岡 澄江・阿曾 幸男・小嶋 茂雄

Shelf-life Estimation of Pharmaceutical Products by Matrixing

Sumie Yoshioka, Yukio Aso and Sigeo Kojima

The shelf-life estimates of pharmaceutical products obtained by matrixing are compared with those obtained by ordinary analysis, using stability data generated by the Monte Carlo method. The effect of the variation in stability due to different packaging and formulations on the shelf-life estimates is described. Analysis of variance is proposed for the evaluation of shelf-life estimates obtained by matrixing. The relationship between the power of the test and the significance level is discussed as well as the effect of assay error on the power of test.

Keywords : shelf-life, matrixing, stability testing, ANOVA

(Received May 31, 1996)

2種類以上の異なる包装形態をもつ製剤や、同一成分でも処方量が異なる複数の製剤について同時に有効期間を設定する際に、包装間や処方間で安定性に有意な差がないと考えられる場合には、すべての包装および処方の製剤をまとめて安定性試験を行い、その結果から推定される一つの有効期間をすべての製剤に適用する方法—マトリキシング法—がICHにおいて採択された。マトリキシング法を取り入れることによって安定性試験を大幅に省力化することが可能であるが、安定性に差がある製剤を同時に組み合わせた場合には適切でない有効期間が推定されるリスクが生じる。そこでマトリキシング法にしたがって推定された有効期間が適切であるかどうか判断するための統計的方法を確立することを目的として、マトリキシング法による有効期間の推定値がどのような特徴をもつかをシミュレーションで検討し、包装間や処方間、さらにはロット間の有意差検定における有意水準と検出力との関係を明らかにした。

マトリキシング法および従来法によって推定される有効期間の差異

3種類の包装および3種類の処方の合計9種の製剤の組み合わせを仮定し、これらの製剤の経時的な品質の低下が薬物のゼロ次分解による含量変化によって起こると仮定して、3年から4年の有効期間をもつ製剤の分解データを発生させ、マトリキシング法および従来法によって推定される有効期間の違いを検討した。安定性に及ぼす包装および処方の影響を段階的に変化させた10種類のモデル（最も安定な製剤と最も不安定な製剤の分解速度の差：0~16.6%）を仮定し、サンプリング回数を3/4に省略できる代表

的なサンプリング計画を用いた。マトリキシング法による有効期間として、包装および処方の異なる9種の製剤についてシミュレートした分解データをすべて合わせて有効期間を計算した。一方、従来法による有効期間としては、組み合わせた製剤の中で最も不安定な製剤のデータのみを用いて有効期間を計算した。有効期間はWoolfe式を用いて、薬物含量が90%以下になる時間の95%信頼下限値として計算した。

マトリキシング法による有効期間は、各製剤について得られたデータをすべて合わせて計算するためにデータ数が従来法より多くなり、その結果、得られる分解回帰曲線の分散が小さくなり、従来法に比較して長い推定値が得られる。今回のシミュレーションによって、包装間や処方間で安定性の差がない場合においても、マトリキシング法では従来法より約1.8%長い有効期間が推定されることが示された。この両方法による有効期間の推定値の差は、包装や処方による安定性の変動が大きくなるほど増大し、最も不安定な製剤と最も安定な製剤間で安定性が10.2%異なるモデルでは、従来法による有効期間は41.0ヶ月であるのに対し、マトリキシング法による有効期間は約3ヶ月長くなり、6%近い差が生じることが明らかになった。すなわち、マトリキシング法により10%以上安定性が異なる製剤を組み合わせると有効期間を設定した場合には、最も不安定な製剤にとっては3ヶ月程度長すぎる有効期間を設定してしまうリスクが生じることが分かった。

包装間および処方間の回帰式の一様性の検定

シミュレーションによって明らかにされたマトリキシン

グ法および従来法による有効期間の推定値の差から判断して、包装および処方異なることによって安定性に10%以上の差がある製剤の組については、有効期間をマトリキシング法によって設定することは適切ではないと考えられる。マトリキシング法にしたがって推定された有効期間が適切であるかどうか、すなわち包装間および処方間で安定性に10%以上の差がある製剤を組み合わせせていないかどうかを判断するためには、包装間および処方間で回帰式が一樣であるかどうかを検定することが必要である。回帰式の一樣性の検定に用いる有意水準を設定することを目的として、シミュレートした分解データを用いて、包装および処方間の安定性の差の検出力に及ぼす有意水準の影響を検討した。初期と最終時点の分解データから計算した最終残存率に基づいて、包装および処方の各要因について分散分析を行った。

包装間や処方間に有意差が検出される率は、有意水準の上昇とともに当然増大する。今回、シミュレートした分解データに基づいて検討した結果、包装や処方が異なっても安定性に差がない場合においても検出率は有意水準の上昇にしたがって増大し、有意水準が0.1および0.25においてはそれぞれ約35%および50%になることが示された。一方、包装間や処方間での安定性の変動が大きくなるにしたがって検出力は増大するが、包装や処方によって最も不安定な製剤と最も安定な製剤間で安定性が10.2%異なるモデルでは、有意水準が0.1および0.25においては有意差の検出率はそれぞれ60%および80%近くに達することが明らかになった。したがって、包装間および処方間で安定性に10%の差がある製剤の組み合わせを、最低限検出すべき差（最小検出差）と仮定した場合には、有意水準を0.25に設定することによって、 β エラー、すなわち不安定な製剤にとって長すぎる有効期間を設定してしまうリスクを20%以下に抑えられることが分かった。これらの結果から、包装間および処方間での回帰式の一樣性の検定に用いる有意水準としては、0.25が適切であると考えられた。

以上に記した有意水準と検出力の関係は、分解データを得るときの定量誤差に大きく影響される。上記の具体的な数値は定量誤差が0.5%の場合に得られた値であり、定量誤差が上昇すると、包装間および処方間での回帰式の一樣性の検定の検出力は著しく低下する。

定量誤差が2%になると、有意水準を0.25に設定しても10%の安定性の差に対する検出力は約60%に減少することが示され、定量誤差の影響を0.5%以下に抑える必要性が明示された。なお、マトリキシング法を適用するとデータ数の増加によって従来法より長い有効期間の推定値が得られるメリットがあるが、定量誤差が大きいため有意差が検出されずにマトリキシング法を適用した場合には、大きな定量誤差に起因して分解回帰式の分散が大きくなるために、著しく短い有効期間が推定されることになる。したがって、有効期間の推定を目的とした分解データの測定は、精密な方法を用いるか、定量を繰り返すことによって、約0.5%以下の定量誤差で行うことが原則である。

さらに今回のシミュレーションの結果から、包装および処方の各因子によって安定性が少しずつ変化する場合よりも、一つの因子だけが安定性に差を生じる場合の方が、例えば、ある一つの包装の製剤のみが低い安定性を示す場合の方が、その差を検出されやすいことが分かった。

ロット間の回帰式の一樣性の検定

包装間および処方間での回帰式の一樣性の検定を行う際には、それぞれの分解データに有意なロット間変動はないことが前提である。ロット間変動の検定における有意水準としては0.25の値が現行のガイドラインにおいて設定されているが、この値については議論がしばしば生じており、0.05の値への変更が提案されたりしている。この有意水準の設定の意味を明らかにすることを目的として、有意水準と検出力との関係をシミュレーションで検討した結果、ロット間に25%の安定性の差がある場合に、有意水準が0.05では β エラーすなわちロット間に差があるのに差がないと見なす誤差が50%近くに達するのに対して、有意水準が0.25では20%以下になることが示された。すなわち、有意水準が0.05ではロット間に25%も変動がある場合にも50%の確率で検出できないのに対して、有意水準0.25では、 β 誤差を通常の検定で考察される20%以下にできることが分かった。以上の結果から、ロット間変動の検定における有意水準としても、0.25が適当であると考えられた。

ロット間変動の検定の検出力も定量誤差に大きく依存することが示され、有効期間推定のための分解データは、0.5%程度の小さい誤差の条件で集積することが重要であることが確認された。