

医薬品のロット間、包装間、処方間における安定性の差の評価  
—マトリキシングおよびブラケットング適用の指針—

吉岡澄江<sup>#</sup>, 阿曾幸男, 小嶋茂雄

Assessment of Stability Variation among Batches, Packaging, and Formulations  
- Application of Matrixing and Bracketing -

Sumie Yoshioka<sup>#</sup>, Yukio Aso and Sigeo Kojima

Assessment of shelf-life equivalence among batches, packaging or formulations of pharmaceutical products, which was based on the range of shelf-life estimates, was proposed as an alternative method to an analysis of variance (ANOVA). The power of this analysis was not significantly affected by assay error, whereas that of ANOVA decreased markedly as assay error increased. Thus, ANOVA exhibits a tendency to overlook the stability variation from stability data of a larger assay error, but this is not the case for the proposed method.

**Keywords:** stability variation, shelf-life, range, stability equivalence

ICHによる安定性試験ガイドラインにおいては、ロット、包装、あるいは些少な処方異なる製剤の組み合わせがある場合に、それぞれについて得られた安定性試験データをまとめて一つの有効期間を推定し、その有効期間を組み合わせたすべての製剤に適用できることになっている。勿論ここで、ロット間、包装間あるいは処方間で安定性に有意な差がないことが前提になる。ロット間、包装間あるいは処方間で安定性の変動を評価する方法の一つに分散分析(ANOVA)があるが、ANOVAの検出力は定量誤差が大きくなるにしたがって減少するため、誤差の大きい定量法を用いるほど、安定性の変動を検出しにくくなるという欠点がある。そこでANOVAよりも定量誤差による影響を受けずにロット間、包装間あるいは処方間の安定性の変動を評価できる方法として、有効期間の推定値の範囲(レンジ)に基いて安定性の同等性を評価する方法を提案した。この同等性評価法の検出力と定量誤差の関係をANOVAと比較検討し、同等性を判断するためのレンジの基準値の考察を行った。

手 法

有効成分が0.2%/monthおよび0.7%/monthのゼロ次

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Sumie Yoshioka; NIHS, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel:03-3700-8547; Fax:03-3707-6950; E-mail: yoshioka@nihs.go.jp

本ステートメントは、日本薬学会第118年会レギュラトリーサイエンス討論会(1998.4京都)にて発表した内容をまとめたものである。

分解を示す製剤(有効期間はそれぞれ約3年および1年に相当)について、3ロット(あるいは3種類の包装、あるいは3種類の処方)の中で1ロットが他のロットより10%~25%速い分解を示すと仮定して500組の実験データをモンテカルロ法によって得た(定量誤差は0.5%~2.0%を仮定)。各データからWoolfe式にしたがって推定した有効期間の値を用いて、ANOVAによる方法および同等性評価による方法(推定値の範囲に基いて同等性を評価する方法)のそれぞれについて、安定性の差の検出力を計算した。

結果及び考察

3ロット(あるいは3種類の包装、あるいは3種類の処方)のそれぞれのロットのデータから得られた有効期間の推定値のレンジは、Fig.1およびFig.2に示すような分布を示した。0.2%/monthのゼロ次分解を示す製剤では、ロット間に25%の安定性の差がある場合の分布の20%ポイントは約7ヵ月となり、同等性判定の限界点が最大推定値の約15%であった。すなわち、同等性判定の限界点を最大推定値の約15%にすることによって、25%のロット間の安定性の差を見逃す確率( $\beta$ 誤差)を20%以下に抑えられることが分かった。0.7%/monthの速い分解を示す製剤においても、同等性判定の限界点が最大推定値の15%であれば、 $\beta$ 誤差は20%以下になることが分かった。

Fig.3に示すように、ロット間に安定性の差がない場合に安定性が同等でないと判断してしまう確率( $\alpha$ エラー)は定量誤差が大きくなるに従って高くなるが、 $\beta$ エラーは定量誤差による影響が小さいことが分かった。

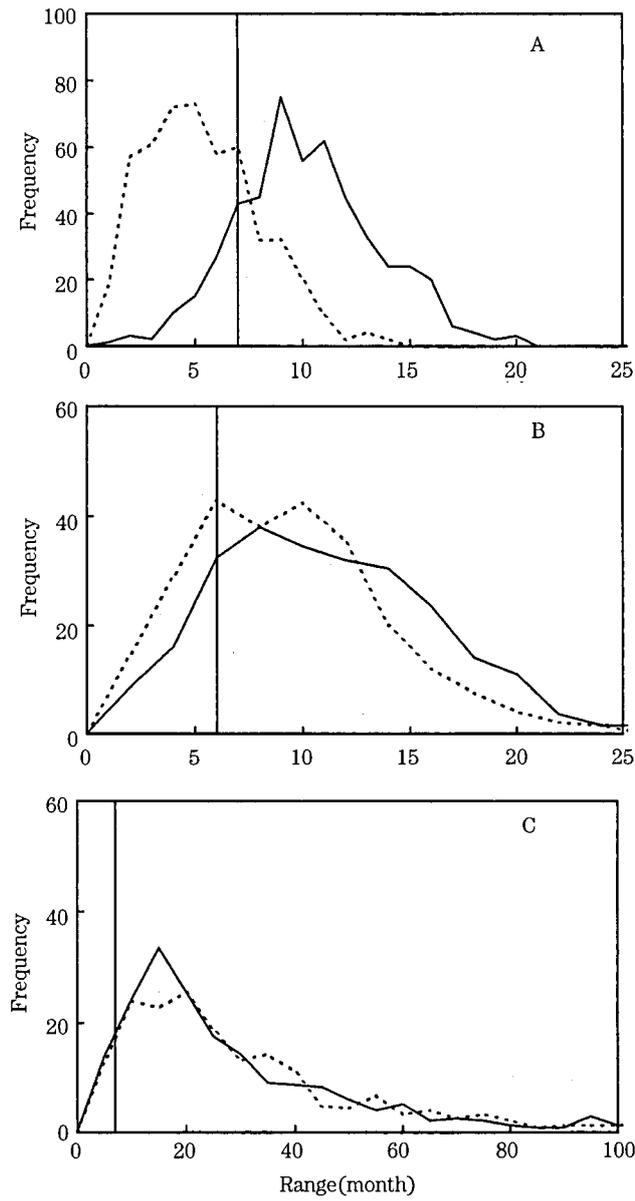


Fig. 1 Distribution of range of  $t_{90}$  estimates for 0.2%/month degradation.  
 Assay error: 0.5 (A), 1.0 (B), and 2.0% (C).  
 Stability variation: 0% (-----) and 25% (———).  
 Bars represent the 20% point of the distribution for 25% stability variation.

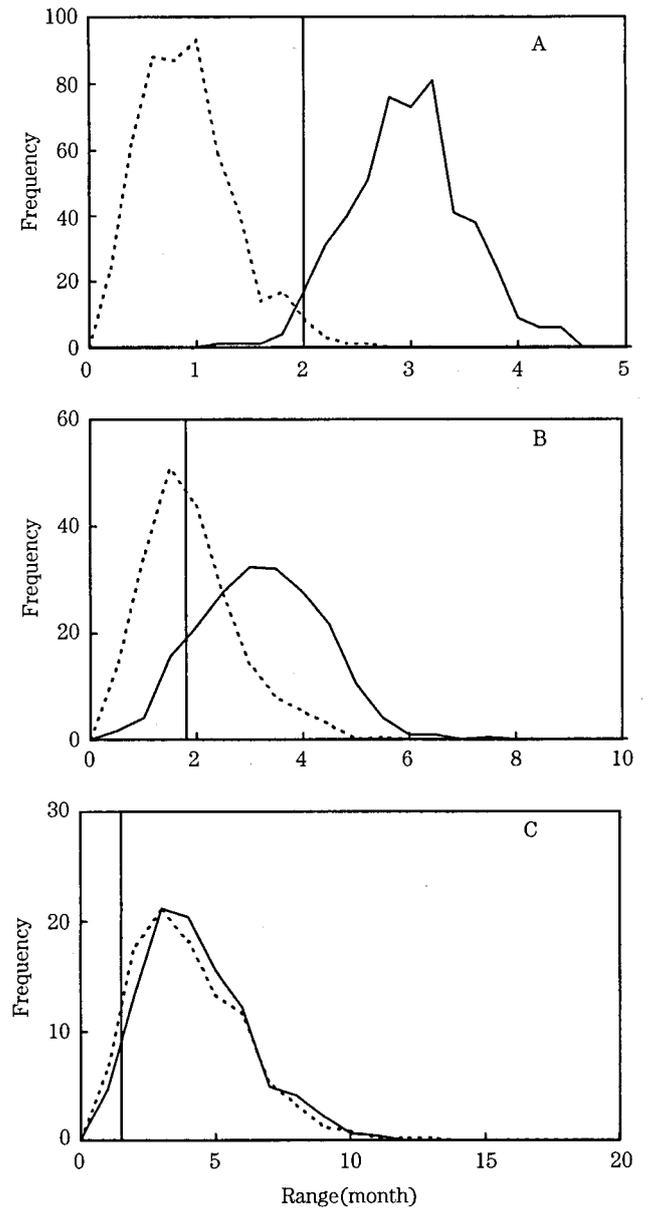


Fig. 2 Distribution of range of  $t_{90}$  estimates for 0.7%/month degradation.  
 Assay error: 0.5 (A), 1.0 (B), and 2.0% (C).  
 Stability variation: 0% (-----) and 25% (———).  
 Bars represent the 20% point of the distribution for 25% stability variation.

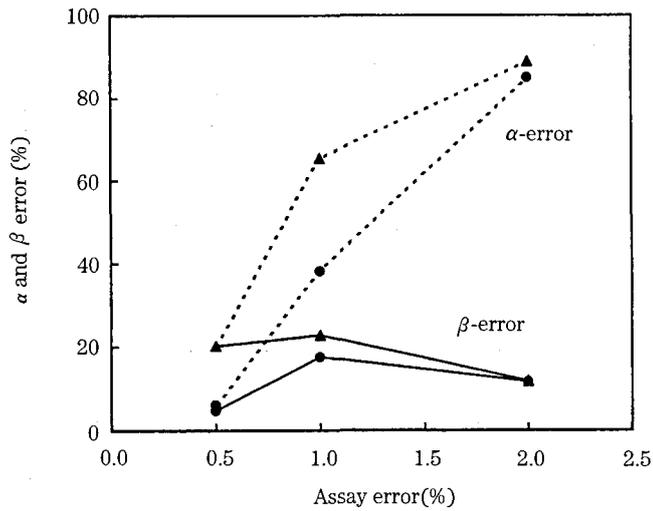


Fig. 3 Effect of assay error on  $\alpha$ - (---) and  $\beta$ -error (—).  
 Degradation: 0.2 (▲) and 0.7 (●) %/month.  
 Stability variation: 25%.  
 Critical point: 15% of the largest  $t_{90}$  estimate.

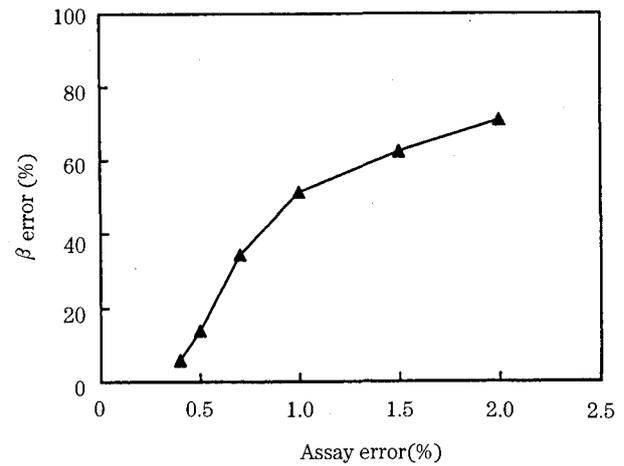


Fig. 4 Effect of assay error on  $\beta$ -error in ANOVA analysis.  
 Degradation: 0.2 %/month. Stability variation: 25%.  
 Significance level: 0.25.

一方、25%の安定性の差をANOVAによって評価した場合には、誤差が約0.5%以下の定量法を用いた場合に限って、有意水準が0.25であれば80%以上の確率でその差を検出できる。すなわち $\beta$ エラーは20%以下にすることができた。しかし、Fig. 4に示すように定量誤差が大きくなるにしたがって $\beta$ エラーは著しく増大し、検出力が低下することが示された。

以上のように、ANOVAでは誤差の大きい定量法を用いるほど安定性の差を見落とす傾向が大きくなるのに対して、同等性評価による方法では、定量誤差によって大きな影響は受けないことが分かり、ロット間、包装間あるいは処方間の安定性の変動を評価する方法としては、同等性評価による方法がANOVAより有用であると考えられた。さらにその場合に、同等性判断の基準値としては最大推定値の15%が一応の目安として提案できると考えられた。