

医薬審発第 0603004 号  
平成 15 年 6 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

### 安定性データの評価に関するガイドラインについて

近年、優れた医薬品の研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、新医薬品の承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されています。

このような要請に応えるため、日・米・EU 医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」という。）が組織され、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われています。

平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号薬務局長通知に規定する医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績についての取扱いについては、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 565 号医薬局審査管理課長通知）により示されていますが、今般、ICH での合意に基づき、「安定性データの評価に関するガイドライン」をとりまとめ、下記により取り扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方ご配慮お願いいたします。

なお、本通知の写しを日本製薬団体連合会会長ほか、関連団体の長あてに発出していることを申し添えます。

### 記

#### 1. 背景

「安定性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 1 日医薬審発第 565 号医薬局審査管理課長通知）（以下「親ガイドライン」という。）には、安定性データの評価及び統計的解析に関する指針が示されているが、記載が簡略で適用範囲も限られている。また、全数試験や減数試験に複数の要因が含まれる場合についての記載もない。そこで、親ガイドラインの評価の項の拡大版として本ガイドラインが作成されたものである。

## 2．適用

本通知日以降、医療用医薬品の新有効成分含有医薬品の安定性試験におけるデータ評価は、別添「安定性データの評価に関するガイドライン」に従って行うこと。

## 3．留意事項

申請時に安定性試験の途中であっても、長期保存試験データがカバーする期間を超えるリテスト期間又は有効期間を提示して差し支えないこと。また、その後引き続き実施した試験の成績により、リテスト期間又は有効期間を承認時に改めて評価して差し支えないこと。ただし、その場合は、承認書の備考欄に安定性評価が継続中であることを記載すること。

# 安定性データの評価に関するガイドライン

## 目次

### 1.序論

#### 1.1 ガイドラインの目的

#### 1.2 背景

#### 1.3 ガイドラインの適用範囲

### 2.ガイドライン

#### 2.1 一般原理

#### 2.2 データの記載

#### 2.3 外挿

#### 2.4 「室温」保存の原薬又は製剤のリテスト期間あるいは有効期間推定のためのデータ評価

#### 2.5 「室温」以下で保存の原薬又は製剤のリテスト期間又は有効期間推定のためのデータ評価

#### 2.6 一般的な統計的方法

### 3.付録

付録 A： 原薬又は製剤のリテスト期間又は有効期間推定におけるデータ評価のためのフローチャート（冷凍庫保存の製剤を除く）

付録 B： 安定性データ解析に対する統計的方法の例

## 安定性データの評価に関するガイドライン

### 1.序論

#### 1.1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、新有効成分含有医薬品の原薬および製剤の安定性試験ガイドライン(平成15年6月3日医薬審発第0603001号医薬局審査管理課長通知)(以下、「親ガイドライン」という。)に記載された原理に従って得られた安定性データを承認申請においてどのように利用してリテスト期間又は有効期間を提示したらよいかを示したものである。本ガイドラインには、長期保存条件での安定性試験により得られたデータ(以下、長期データという)がカバーする期間を超えた原薬のリテスト期間又は製剤の有効期間を提示する場合に、どのような状況で、またどの程度まで外挿することができるかを記載する。

#### 1.2 背景

安定性データの評価及び統計的解析に関する指針は、親ガイドラインには、簡略に記載されているにすぎず、その適用範囲も限られている。親ガイドラインでは、リテスト期間又は有効期間を推定するために定量的な安定性データを解析するための方法として回帰分析が認められており、全ロットを一括して評価できるか否かに関する統計的検定を有意水準 0.25 で実施することが推奨されている。しかし、親ガイドラインには、その詳細は記載されておらず、また、全数試験や減数試験に複数の要因が含まれる場合についての記載もない。このガイドラインは、親ガイドラインの評価の項の拡大版である。

#### 1.3 ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、新有効成分含有医薬品の原薬および製剤の承認申請において提出すべき安定性データの評価について記載する。本ガイドラインには、「室温」\*又は「室温」以下で保存される原薬及び製剤のリテスト期間又は有効期間を設定するための方法が推奨されている。

また、本ガイドラインは、単一又は複数の要因の全数又は減数試験計画を用いた安定性試験で得られたデータの評価についても記載する。

注：「室温」とは、一般的な慣例上の環境をいう。ラベル表示の貯蔵方法の意味ではない。

判定基準の設定及び根拠に関する指針は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号医薬局審査管理課長通知）及び「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）の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第571号医薬局審査管理課長通知）に記載されている。減数試験の適用については、「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ついて」（平成14年7月31日医薬審発0731004号医薬局審査管理課長通知）に記載されている。

## 2. ガイドライン

### 2.1 一般的な原理

正式な安定性試験は、親ガイドラインに記載された原理に従って計画し実施する。安定性試験の目的は、3ロット以上の原薬又は製剤について行う試験によって、将来にわたって同じ状況で製造、包装される全てのロットに適用できるリテスト期間又は有効期間、さらに貯蔵方法のラベル表示を設定することである。個々のロットの変動の度合いによっては、将来、生産されるロットがリテスト期間又は有効期間を通じて判定基準内に留まると確信できなくなる。

製造や分析時に、正常な範囲内での変動が起こりうるが、出荷判定時に含量が表示量の100%になるように処方することが重要である。承認申請資料に用いられるロットの含量が製造と分析の変動を考慮した結果、出荷判定時に表示量の100%より高くなる場合には、申請において提示する有効期間として長すぎる有効期間を推定しかねない。一方、ロットの含量が出荷判定時に表示量の100%より低い場合には、提示した有効期間より前に判定基準の下限以下になる可能性がある。

安定性に関する情報は、系統的に記載し、評価しなければならない。安定性に関する情報に

は、ある剤型に特殊な項目（例えば、経口固形製剤については溶出速度）に関するものも含めて、必要に応じて物理的、化学的、生物学的及び微生物学的試験結果を入れる。物質収支の妥当性を評価し、物質収支が明らかに合わない場合には、その原因となる要因を考察しなければならない（例えば、分解機構、分析方法の安定性評価への適用性、さらに分析方法自体の変動性など）。

安定性データ評価の基本的な考え方は、単一要因の試験、複数要因の試験を問わず、また全数試験、減数試験を問わず、いずれも同じである。正式な安定性試験のデータ及び、必要なら参考資料を評価して、原薬又は製剤の品質及び性能に影響を与えやすい重要な品質項目を決める。各項目は別々に評価し、それぞれの評価結果に基づいてリテスト期間又は有効期間を提示するために全体的な評価を行う。リテスト期間又は有効期間は、個々の項目に対して予測した期間を超えて提示してはならない。

付録 A のフローチャートに、リテスト期間又は有効期間を提示するために、安定性データ評価を段階的に進める方法及び、どの程度の外挿を考慮できるかについての概略を示す。付録 B には（1）複数要因の全数試験又は減数試験から得られた定量的な試験項目の長期安定性データをいかに解析するかに関する情報、（2）リテスト期間又は有効期間を推定する際の回帰分析の適用方法に関する情報、（3）異なるロット又は異なる他の要因から得たデータを一括して評価できるか否かを判断するための統計的方法の例を示す。その他の指針はリストされた参考文献にある。しかし、記載された統計的方法の例及び参考文献は適用可能な統計的方法を網羅しているわけではない。

一般的に、原薬又は製剤のある種の定量的な化学的項目（例えば、含量、分解生成物、保存剤含量）は、長期保存において、ゼロ次速度論に従うと仮定することができる<sup>1</sup>。従って、これらの項目のデータには、直線回帰及び一括して評価できるかどうかに関する検定など、付録 B に示されている統計解析を適用することができる。他の定量的な項目（例えば、pH、溶出）の速度論は一般に明らかではないが、適当であれば、同じ統計解析を適用することができる。定性的な項目や微生物学的項目はこの種の統計解析を適用することはできない。

本ガイドラインは、統計的に評価することが必要でないといみなせる場合にも統計的評価を行うことを推奨するわけではない。しかし、統計解析は、リテスト期間又は有効期間の外挿をサポートする際に有用な場合もあり、またリテスト期間や有効期間を検証するために要求される場合もある。

## 2.2 データの記載

申請の際には、全項目のデータを適切なフォーマット（例えば、表、図、記述）で示し、これらのデータについての評価を加える。定量的な試験項目の値は、全時点の実測値で報告する（例えば、含量は表示量に対する%として）。統計解析を実施する場合、用いる手順及びモデルの基礎をなす仮定を記載し、それらの妥当性を示す。統計解析結果の要約を表示し、長期保存試験データを図示する。

## 2.3 外挿

外挿とは、既知のデータセットを用いて、将来のデータに関する情報を推論することである。特に加速条件で「明確な品質の変化」が認められない場合には、長期データがカバーする期間を超えてリテスト期間又は有効期間を延長するための外挿を申請時に提案できる。安定性データの外挿が適切かどうかは、変化のパターンに関する理解度、数学モデルの適合度、及び関連する参考資料の存在によって決まる。外挿は、延長されたリテスト期間又は有効期間が出荷判定基準に近い試験結果で出荷される将来のロットに対しても適用できるように行う。

安定性データの外挿では、長期データがカバーする期間を超えても同じ変化のパターンが継続することが仮定されている。外挿を行おうとする場合には、仮定した変化のパターンが正しいことが非常に重要である。長期データにフィットする回帰直線又は曲線を推定するときは、仮定した変化のパターンが正しいかどうかをデータそのものによってチェックでき、さらに仮定した直線又は曲線へのデータの適合度を統計的方法によって検定することができるが、長期データがカバーする期間を超えて回帰する場合にはそのようなチェックを行うことができない。

い。従って、外挿に基づいて得たリテスト期間又は有効期間は、長期保存試験の追加のデータが得られ次第、それらのデータによって常に検証しなければならない。コミットメントロットのプロトコールには、外挿して求めたリテスト期間又は有効期間の終点に相当する測定時点を含めるようにする。

#### 2.4 「室温」保存の原薬又は製剤のリテスト期間又は有効期間推定のためのデータ評価

正式な安定性試験から得たデータの評価は、本項に示すように系統的に行う。各項目の安定性データは逐次的に評価する。室温保存の原薬又は製剤についての評価は、加速条件、必要なら中間的条件で「明確な品質の変化」が認められるか否かの評価からはじまり、長期データが変化の傾向や変動を示すかどうかの評価へと進める。長期データがカバーする期間を超えたりテスト期間又は有効期間の外挿が適切であるとみなせる条件について記述されている。参考としてフローチャートを付録Aに示す。

##### 2.4.1 加速条件で「明確な品質の変化」を認めない場合

加速条件で「明確な品質の変化」を認めない場合、リテスト期間又は有効期間の設定は長期保存試験及び加速試験データの性格に依ることになる。

##### 2.4.1.1 長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さない場合

ある項目の長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さない場合には、原薬又は製剤が提示したリテスト期間又は有効期間にわたって、その項目の判定基準内に十分留まることは明白であると考えられる。このような状況では、通常、統計解析を行う必要はないと考えられるが、統計解析を省略することの妥当性を示さなければならない。妥当であるとみなす根拠としては、変化がみられるかどうか、変化がみられる場合にはそのパターン、加速データとの関連、物質収支などについての議論、その他、親ガイドラインに定義されている参考資料等がある。



長期データがカバーする期間を超えたリテスト期間又は有効期間の外挿を提示することができる。長期データがカバーする期間の2倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を12ヵ月以上超えてはならない。

#### 2.4.1.2 長期データ又は加速データが経時的な変化ないし変動を示す場合

ある項目の長期データ又は加速データが経時的な変化を示す場合、また要因内あるいは要因間変動を示す場合には、長期データの統計解析がリテスト期間又は有効期間を設定する上で有用である。ロット間又は他の要因間（例えば、含量、容器サイズないし容れ目）、あるいは要因の組み合わせ（例えば、容器サイズないし容れ目ごとの含量）の間に安定性に差があり、データを一括できない場合には、リテスト期間又は有効期間として、最も安定性の悪いロット、要因又は要因の組み合わせの期間を超えて提示してはならない。あるいは、ある要因（例えば、含量）に差が起因することが明らかな場合は、その要因内の他の水準（例えば、他の含量違い）に対し異なる有効期間を割当てることができる。差を生じる原因を検討し、そのような差が製品に及ぼす全体的な意味合いについて考察する。長期データがカバーする期間を超えて外挿することはできるが、外挿の程度は、その項目の長期データに統計解析を適用できるか否かによって決まる。

#### ・統計解析を適用できないデータ

長期データに統計解析を適用できない場合でも、関連する参考資料がある場合には、長期データがカバーする期間の1.5倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を6ヵ月以上超えてはならない。関連する参考資料とは、（1）基準ロットに近い処方では製造された開発ロット、（2）基準ロットよりも小さなスケールで製造された開発ロット、（3）基準ロットと類似の容器施栓系で包装された開発ロットで得られた十分長期のデータをいう。

- ・統計解析を適用できるデータ

長期データに統計解析を適用できるが、統計解析を実施しない場合、外挿の程度は、統計解析を適用できないデータの場合と同じである。一方、統計解析を実施し、統計解析の結果及び関連する参考資料で裏づけられる場合は、長期データがカバーする期間の2倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を12ヵ月以上超えてはならない。

#### 2.4.2 加速条件で「明確な品質の変化」が認められる場合

加速条件で「明確な品質の変化」\*が認められる場合、リテスト期間又は有効期間は、中間的試験並びに長期保存試験の結果に依ることになる。

\*注：以下に示すような物理的な変化は、加速条件において認められることがあるが、他の項目に「明確な品質の変化」がない場合には、これらは中間的試験が要求される「明確な品質の変化」とはみなされない。

- ・ 融点が明確に示されている場合に、37℃で溶けるよう設計された坐剤の軟化
- ・ 「明確な品質の変化」の原因が架橋によることが明らかである場合に、ゼラチンカプセル又はゲルコーティング錠の12個に対して溶出が判定基準を満たさないこと。

しかし、加速条件で半固形製剤が相分離を起こす場合は、中間的試験を行わなければならない。さらに、他の項目に「明確な品質の変化」がないことを確認する際には、他の項目がこれらの物理的な変化の影響を受ける可能性についても考慮しなければならない。

##### 2.4.2.1 中間的条件で「明確な品質の変化」が認められない場合

中間的条件で「明確な品質の変化」が認められない場合、長期データがカバーする期間を超える外挿を提示できる。しかし、外挿の程度はその項目の長期保存試験データに統計解析を適用できるか否かに依る。

- ・統計解析を適用できないデータ

ある項目の長期データが統計解析を適用できない場合、関連する参考資料により裏づけられるなら、リテスト期間又は有効期間を長期データがカバーする期間を超えて提示できるが、3ヵ月以上超えてはならない。

- ・統計解析を適用できるデータ

統計解析を適用できる項目の長期データについて統計解析を実施しない場合には、外挿の程度は統計解析を適用できないデータの時と同じである。一方、統計解析を実施し、その結果並びに関連する参考資料によって裏づけられる場合には、長期データがカバーする期間の1.5倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を6ヵ月以上超えてはならない。

#### 2.4.2.2 中間的条件で「明確な品質の変化」が認められた場合

中間的条件で「明確な品質の変化」が認められた場合には、長期データがカバーする期間を超えるリテスト期間又は有効期間を提示してはならない。また、長期データがカバーする期間より短いリテスト期間又は有効期間を要求されることもある。

### 2.5 「室温」以下で保存の原薬又は製剤のリテスト期間又は有効期間推定のためのデータ評価

#### 2.5.1 冷蔵庫保存の原薬又は製剤

冷蔵庫保存の原薬又は製剤から得られたデータは、「室温」保存の原薬又は製剤に関する2.4項と同じ原理に従って評価する。ただし、以下の項に明確に記載されている場合はこの限りでない。参考として、付録Aのフローチャートを利用できる。

##### 2.5.1.1 加速条件で「明確な品質の変化」が認められない場合

加速条件で「明確な品質の変化」が認められない場合、2.4.1 項に概説する原理に基づき、長期データがカバーする期間を超えるリテスト期間又は有効期間を提示することができる。ただし、外挿の範囲は、「室温保存」の原薬又は製剤の場合より限定される。

長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さない場合には、通常、統計解析の裏づけがなくても、長期データがカバーする期間の 1.5 倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を 6 ヶ月以上超えてはならない。

長期データ又は加速データが経時的な変化ないし変動を示す場合で、(1)長期データが統計解析を適用できるが統計解析を行わない場合、又は(2)長期データが統計解析を適用できないが関連する参考資料により裏づけられる場合には、長期データがカバーする期間を超えるリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を 3 ヶ月以上超えてはならない。

長期データ又は加速データが経時的な変化ないし変動を示す場合で、(1)統計解析を適用できる長期データについて統計解析を行い、かつ(2)解析結果並びに関連する参考資料により裏づけられる場合には、長期データがカバーする期間の 1.5 倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データがカバーする期間を 6 ヶ月以上超えてはならない。

#### 2.5.1.2 加速条件で「明確な品質の変化」が認められる場合

加速条件において、測定開始後 3 から 6 ヶ月の間に「明確な品質の変化」が認められた場合、リテスト期間又は有効期間は、長期データに基づいて提示する。外挿は適切でないとみなされる。さらに、長期データがカバーする期間より短いリテスト期間又は有効期間を要求されることもある。長期データが変動を示す場合は、リテスト期間又は有効期間を統計解析によって検証することが適切である。

加速条件において、測定開始後 3 ヶ月以内に「明確な品質の変化」が認められた場合は、リテスト期間又は有効期間は長期データに基づいて提示する。外挿は適切でないとみなされる。長期データがカバーする期間より短いリテスト期間又は有効期間を要求されることもある。長

期データが変動を示す場合は、リテスト期間又は有効期間を統計解析によって検証することが適切である。さらに、輸送中や取り扱い中等においてラベルに表示される貯蔵方法から短期的に逸脱した場合の影響を考察しなければならない。必要に応じて、原薬又は製剤の1ロットにつき加速条件で3ヶ月より短い期間で追加試験を行うことにより考察することもできる。

#### 2.5.2 冷凍庫保存の原薬又は製剤

冷凍庫保存の原薬又は製剤については、リテスト期間又は有効期間は長期データに基づいて提示する。冷凍庫保存の原薬又は製剤についての加速保存条件はないので、上昇させた温度(例えば、 $5 \pm 3$  又は  $25 \pm 2$ )で適切な期間にわたる試験を1ロットについて実施し、輸送中や取り扱い中等においてラベルに表示される貯蔵方法から短期的に逸脱した場合の影響を説明する。

#### 2.5.3 - 20 以下で保存される原薬又は製剤

- 20 以下で保存される原薬又は製剤については、リテスト期間又は有効期間は長期データに基づいて提示しなければならず、事例毎に適切な方法で評価する。

#### 2.6 一般的な統計的方法

統計解析が適用できる場合には、新規申請における長期保存試験データを適切な統計的方法を用いて解析しなければならない。この解析は、将来同じように製造され、包装され、貯蔵されるすべてのロットについて、ある定量的な項目が判定基準内に留まる期間をリテスト期間又は有効期間として高い信頼性において設定することが目的である。

経時的な変化ないし変動がみられた長期データを評価するために統計解析を適用した場合には、最初に承認されたリテスト期間又は有効期間を検証又は延長するためのコミットメントロットのデータ解析にも、同じ統計的方法を適用する。

定量的な項目の安定性データを評価し、リテスト期間又は有効期間を設定するには、回帰分

析が適切な方法である。直線回帰分析のためにデータを変換する必要があるかどうかは、項目と時間の関係の形によって決まる。その関係は算術目盛又は対数目盛で直線又は非線形関数によって表される。時には、非線形回帰の方が真の関係をより適切に表す場合がある。

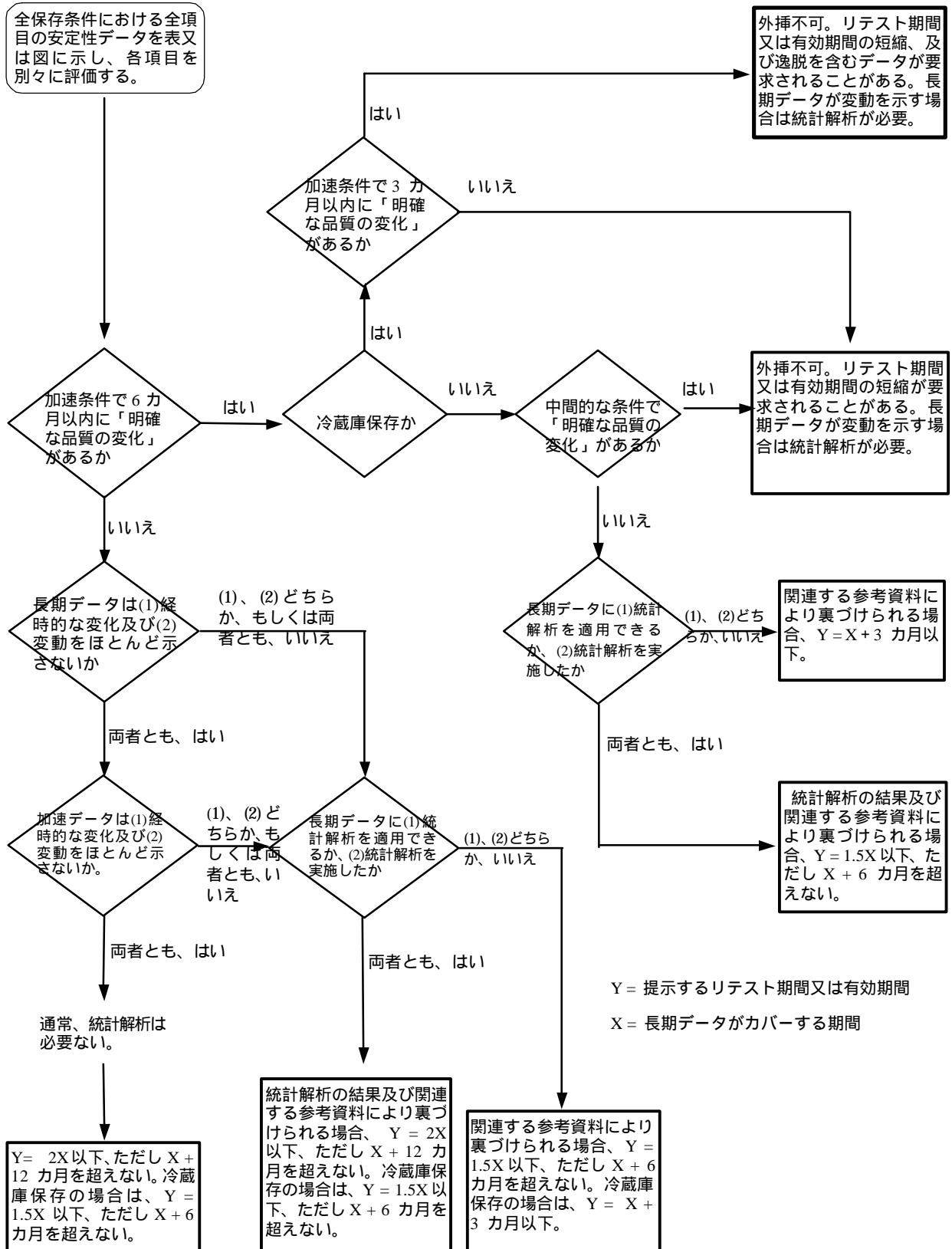
リテスト期間又は有効期間を推定するための適切な方法は、定量的な項目(例えば、含量、分解物)を分析して、母平均の 95%信頼限界が判定基準と交差する最も早い時間を決定することである。

経時的に減少することが既知の項目については、下方の片側 95%信頼限界を判定基準と比較する。経時的に増加することが分かっている項目については、上方の片側 95%信頼限界を判定基準と比較する。増加も減少もできる項目や、変化の方向が分からない項目については、両側 95%信頼限界を計算し、判定基準の上限および下限と比較する。

データ解析に用いる統計的方法は、リテスト期間又は有効期間の推定値の統計的推論を適切に行えるよう安定性試験の計画を考慮した方法でなければならない。単一ロットのリテスト期間又は有効期間、および統計的検定を適切に行った後に一括される複数のロットのリテスト期間又は有効期間を推定するために、上記の方法を使用できる。単一又は複数要因の全数試験又は減数試験による安定性データを解析するための統計的方法の例を付録 B に記載する。現時点での参考文献を付録 B.6 に示す。

### 3.付録

#### 付録 A: 原薬又は製剤のリテスト期間又は有効期間の推定のためのデータ評価のフローチャート（冷凍庫で保存される製剤を除く）



## 付録 B： 安定性データ解析の統計的方法の例

以下に記載する直線回帰、一括評価に関する検定及び統計モデルの構築は、定量的な項目(統計解析が適用でき、判定基準のあるもの)の安定性データの解析に利用できる統計的方法及び手順の例である。

### B.1 単一ロットのデータ解析

一般的に、項目と時間の関係は直線であると仮定できる<sup>1</sup>。図 1 は判定基準の上限および下限がそれぞれラベル表示の 105%及び 95%である製剤について、12 ヶ月の長期データで 24 ヶ月の有効期間を申請する場合の含量の回帰直線を示す。この例では、含量が経時的に増加するか減少するか前もって分からないため、母平均の両側 95%信頼限界を適用する(例えば、半透過性容器に包装された水性基材の製剤の場合)。下側 95%信頼限界は 30 ヶ月において判定基準の下限と交差する。一方、上側信頼限界は 30 ヶ月より以前には判定基準の上限と交差することはない。従って、2.4 項及び 2.5 項の記載に従えば、24 ヶ月までの有効期間が含量の統計解析によって裏づけられる。

判定基準が上限あるいは下限のいずれか一方のみの項目についてデータを解析する場合には、対応する側の母平均の片側 95%信頼限界が推奨される。図 2 は 12 ヶ月の長期データで 24 ヶ月の有効期間を申請する製剤の分解生成物の回帰直線であり、判定基準は 1.4%以下の場合である。母平均についての上方の片側 95%信頼限界は 31 ヶ月において判定基準と交差する。従って、2.4 項及び 2.5 項の記載に従えば、24 ヶ月の有効期間が分解生成物データの統計解析によって裏づけられる。

上記の方法を用いれば、定量的な項目(例えば、含量、分解生成物)の母平均は、95%の信頼水準でリテスト期間又は有効期間の最後まで判定基準内に留まると予想できる。

上記の方法を用いて、単一ロット、複数のロットがある場合の個々のロット、又は B.2 項から B.5 項に記載された適切な統計的検定後に一括する場合の複数のロットについてのリテスト期間又は有効期間を推定できる。



## B.2 単一要因の全数試験におけるデータ解析

単一含量及び単一容器サイズないし容れ目で供される原薬又は製剤については、リテスト期間又は有効期間は一般的に3ロット以上から得た安定性データに基づいて推定する。このようなロットのみを単一要因とする全数試験のデータを解析する際には、2通りの統計的取り組み方がある。

- ・第一の取り組み方は、全てのロットのデータが提示するリテスト期間又は有効期間を支持するか否かを判断するために行う。

- ・第二の取り組み方、すなわち一括評価に関する検定は、異なるロットに由来するデータを一括して、全体に対して単一のリテスト期間又は有効期間を推定できるか否かを判断するために行う。

### B.2.1 全てのロットが提示したリテスト期間又は有効期間を支持するか否かの評価

本方法は、すべてのロットから推定したリテスト期間又は有効期間が、提示したリテスト期間又は有効期間より長いかな否かを評価するために行う。まず、個々のロットのリテスト期間又は有効期間を、個々の縦軸切片、個々の傾き及びすべてのデータから計算した平均二乗誤差を用いて、B.1に記載された手順に従って推定する。各ロットのリテスト期間又は有効期間の推定値が提示したものより長い場合には、一般的に、2.4項及び2.5項の外挿に関する指針に従えば、提示したリテスト期間又は有効期間は適切であると考えられる。ここでは一般的に、一括評価に関する検定を実施したり、最減数モデルを確認する必要はない。しかし提示した期間より短いリテスト期間又は有効期間が一つでも推定された場合は、一括評価に関する検定を実施することによって、ロットを一括し、より長いリテスト期間又は有効期間を推定することができるか否かを判断できる。

また、上記方法は、B.2.2項に記載された一括評価に関する検定のプロセスで使うこともできる。ロットの回帰直線が共通の傾きを持ち、共通の傾きと個々の縦軸切片に基づいて推定し

たりテスト期間又は有効期間が提示したリテスト期間又は有効期間よりも長い場合には、一般的に、一括評価が可能であるか否かについて縦軸切片の検定を継続する必要はない。

## B.2.2 ロットの一括評価に関する検定

### B.2.2.1 共分散分析

リテスト期間又は有効期間を推定するためにいくつかのロット由来のデータを一括する前に、予備的な統計的検定を実施して、異なるロットの回帰直線の傾きと時間ゼロ時の縦軸切片が共通であるかどうかを判断する。時間を共変量とみなす共分散分析（ANCOVA）によってロット間の回帰直線の傾きおよび縦軸切片の差を検定できる。通常、正式な安定性試験では検体サイズが比較的小さく、検出力が低いことが予想されるので、それを補償するために、有意水準は0.25として各検定を行う。

傾きが等しいとする仮説が検定で棄却された場合（すなわち、ロット間に傾きの有意差が存在する場合）、全ロットのデータを一括することは不適切とみなされる。安定性試験を行っている個々のロットのリテスト期間又は有効期間は、個々の縦軸切片及び個々の傾き、並びにすべてのロットから計算した平均二乗誤差を用いて、B.1項に記載された方法を適用して推定することができる。全ロットのリテスト期間又は有効期間として、個々のロットの推定値のうち最も短いものを選ぶ。

縦軸切片が等しいとする仮説が検定で棄却されるが、傾きが等しいことを棄却できない場合（すなわち、ロット間で縦軸切片には有意差があるが、傾きには有意差がない場合）、データを一括して共通の傾きを求めることができる。安定性試験における個々のロットに対するリテスト期間又は有効期間は、共通の傾き及び個々の縦軸切片を用いてB.1項に記載された方法を適用して推定する。全ロットのリテスト期間又は有効期間として、個々のロットの推定値のうち最も短いものを選ぶ。

傾きが等しいとする仮説および縦軸切片が等しいとする仮説が有意水準0.25で棄却されない場合（すなわち、ロット間で傾きおよび縦軸切片に有意差がない場合）、全ロットのデータ

を一括して評価できる。B.1 項に記載された方法によって一括したデータから単一のリテスト期間又は有効期間を推定し、それを全ロットに適用できる。ロットを一括することによってデータ量が増加するにしたがって母平均の信頼限界の幅が狭くなるので、通常、一括したデータから推定したリテスト期間又は有効期間は個々のロットから求めたものよりも長くなる。

上記の一括評価に関する検定は、縦軸切片の項の前に傾きの項を検定するように適切な順番で実施する。項の数を最も減らしたモデル(最減数モデル)(すなわち、個々の傾きをもつモデル、個々の縦軸切片で共通の傾きをもつモデル、又は共通の縦軸切片と共通の傾きをもつモデルのうち、適宜)を選んでリテスト期間又は有効期間を推定する。

#### B.2.2.2 その他の方法

上に記載した以外の統計的手順<sup>2-6</sup>を用いてリテスト期間又は有効期間を推定することもできる。例えば、ロット間で傾きや平均リテスト期間又は平均有効期間の差としてどの程度許容できるかを前もって決められることができる場合には、傾きや平均リテスト期間又は平均有効期間の同等性を評価するための適切な手順を用いてデータの一括評価の可能性を判断できる。しかし、このような手順については前もって定義し、評価し、その妥当性を示さなければならない。さらに、必要に応じて規制当局と相談しなければならない。適用できる場合は、選択した代替法の統計的特性が適切であることを明らかにするために、シミュレーションによる検討が有用なこともある<sup>7</sup>。

#### B.3. 複数要因の全数試験におけるデータ解析

複数要因の全数試験では、製剤の異なる要因の組み合わせ間である程度安定性が異なる可能性がある。このようなデータを解析する際には、2通りの取り組み方が考えられる。

- ・ 第一の取り組み方は、全ての要因の組み合わせから得られたデータが提示する有効期間を支持するか否かを判断するために行う。

- ・ 二番目の取り組み方、すなわち一括評価に関する検定は、異なる要因の組み合わせから求

めたデータを一括して、全体に対して単一の有効期間を推定できるか否かを判断するために行う。

#### B.3.1 全ての要因の組み合わせが提示する有効期間を支持するか否かの評価

本方法は、すべての要因の組み合わせから推定した有効期間が、提示する有効期間より長い  
か否かを評価するために行う。B.3.2.2.1に記載するように、統計的モデルを構築して各要因及  
び要因の組み合わせの各水準の有効期間を推定する。

最初のモデルにより推定した全ての有効期間の推定値が提示した有効期間より長い場合は、  
それ以上モデルを構築しなおす必要はないとみなされ、2.4 項及び 2.5 項の指針に従う限り、  
一般的に、提示した有効期間は適切であると考えられる。有効期間の推定値のうち提示した有  
効期間より短いものがある場合は、B.3.2.2.1に記載するようにモデルを再構築することができ  
る。しかし、一般的に最終モデルを確認しないで、データが提示する有効期間を支持するか  
否か評価することができる。有効期間はモデル構築過程の各段階で推定することができ、いず  
れの段階においても全ての有効期間が提示したものより長い場合には、それ以上、モデルを縮  
小する試みは必要でないとみなされる。この方法によって複雑な複数要因の安定性試験のデー  
タ解析を B.3.2.2.1に記載するデータ解析に比べて簡単に行うことができる。

#### B.3.2 一括評価に関する検定

一括評価に関する統計的検定によって裏づけられない限り、異なる要因の組み合わせから求  
めた安定性データを一括して評価することはできない。

##### B.3.2.1 ロット要因のみについての一括評価に関する検定

各要因の組み合わせを別々に検討する場合は、安定性データはロットについてのみ一括評価  
に関する検定を行うことができ、ロット以外の要因の組み合わせの有効期間は B.2 項に記載さ  
れた手順を用いて別々に推定することができる。例えば、2 種類の含量及び 4 種類の容器サイ

ズがある製剤については、2x4 の含量 - サイズの組み合わせから得られた 8 セットのデータを解析し、8 つの別々の有効期間を推定する。単一の有効期間が望ましい場合は、全ての要因の組み合わせのうち最も短い有効期間の推定値が当該製品の有効期間となる。しかし、この方法は全ての要因の組み合わせから得られたデータを利用していないので、一般的に B.3.2.2.1 項の方法で得られるものより短い有効期間が得られる。

### B.3.2.2 全要因及び要因の組み合わせについての一括評価に関する検定

全要因及び要因の組み合わせの一括評価について安定性データを検定し、その結果がデータを一括評価できることを示す場合には、一般に、個々の要因の組み合わせについて推定した有効期間より長い単一の有効期間を得ることができる。ロット、含量、容器サイズないし容れ目等を一括することによってデータ量が増加するにしたがって、母平均の信頼限界の幅は狭くなるので、得られる有効期間は長くなる。

#### B.3.2.2.1 共分散分析

共分散分析によって、要因及び要因の組み合わせ間の回帰直線の傾きと縦軸切片の差を検定することができる<sup>7,8</sup>。この方法は、複数の要因の組み合わせから得られたデータを一括して、単一の有効期間を推定できるか否かを判断するための方法である。

統計的フルモデルには、全ての主効果及び交互作用の縦軸切片及び傾きの項、及び測定のランダム誤差を反映する項が含まなければならない。高次の交互作用が極めて小さいことが正当化される場合は、一般的にモデルにこれらの項を含める必要はない。最初の測定時点の分析結果が包装前の最終剤型から得られた場合は、分析結果は種々の容器サイズないし容れ目間で共通であるので、容器の縦軸切片項をフルモデルから削除できる。

要因及び要因の組み合わせ間に統計的な有意差があるか否かを判断するために、一括評価に関する検定の方法を特定する。一般的に、一括評価に関する検定は、傾きの項を縦軸切片の項より前に、また交互作用を主効果の前に検定するように、適切な順番で実施する。例えば、高

次交互作用の傾きの項から検定を開始し、次に縦軸切片の項を検定し、さらに単純な主効果の傾きの項、そして縦軸切片の項へと進むべきである。全ての残りの項が統計的に有意であることが明らかな場合に得られる最減数モデルを利用して、有効期間を推定することができる。

全ての検定は適切な有意水準を用いて行う。ロットが関わる項には0.25の有意水準を用い、ロットが関わらない項には0.05の有意水準を用いることが推奨される。一括評価に関する検定によって、異なる要因の組み合わせから求めたデータを一括評価できることが示された場合には、一括したデータを用いて、B.1項に記載された手順に従って有効期間を推定できる。

一括評価に関する検定によって特定の要因又は要因の組み合わせから得たデータを一括すべきではないと示された場合には、次の2つうちいずれかを適用できる。(1)モデルに残っている要因及び要因の組み合わせの各水準に対し、別々の有効期間を推定する。又は(2)モデルに残っている要因及び要因の組み合わせの全水準のうち最も短い有効期間の推定値に基づいて、単一の有効期間を推定する。

#### B.3.2.2.2 その他の方法

上に記載した以外の統計的手順<sup>2-6</sup>も適用することができる。例えば、傾き又は平均有効期間の同等性を評価するための適切な手順を用いて、データの一括評価の可能性を判断できる。しかし、このような手順については前もって定義し、評価し、その妥当性を示さなければならない。さらに、必要に応じて規制当局と相談しなければならない。適用できる場合は、選択した代替法の統計的特性が適切であることを明らかにするために、シミュレーションによる検討が有用なこともある<sup>7</sup>。

#### B.4.ブラケットティング法のデータ解析

ブラケットティング法で得られた安定性データの解析にも、B.3項に記載した統計的手順が適用できる。例えば、3種類の含量(S1、S2及びS3)及び3種類の容器サイズ(P1、P2及びP3)があり、容器サイズの両極端(P1及びP3)のみを試験するブラケットティング法に従って

試験された製剤については、 $3 \times 2$  の含量 - サイズの組み合わせから 6 組のデータが得られる。そのデータは、6 つの組み合わせのそれぞれについて、B.3.2.1 項に従って別々に解析し、有効期間を推定するか、又は B.3.2.2 項に従って一括評価に関する検定を行ってから有効期間を推定することができる。

ブラケットティング法では、中間の含量又はサイズの安定性は両極端の安定性で表されることを仮定している。統計解析の結果、両極端の含量又はサイズの安定性が異なることが示された場合は、中間の含量又はサイズは最も安定性の低い両極端のものより安定であるとみなしてはならない。例えば、上記のブラケットティング法の P1 が P3 より安定性が低いことが分かったときは、P2 の有効期間は P1 の有効期間を超えてはならない。P1 と P3 間の内挿を行うことはできない。

#### B.5 マトリキシング法のデータ解析

マトリキシング法では、ある特定の測定時点で全検体の一部だけを試験する。したがって、有効期間の推定に影響を与える可能性のあるすべての要因及び要因の組み合わせが適切に試験されているかどうかを確かめることが重要である。試験結果の解釈及び有効期間の推定を合理的に行うためには、一定の仮定をし、それを正当化することが必要である。例えば、試験した検体の安定性が全検体の安定性を表すという仮定が正しくなければならない。さらに、試験のバランスがとれていない場合には、一部の要因や要因間交互作用を推定することができないことがある。さらに、要因の組み合わせの異なる水準を一括評価できるようにするには、より高次の要因間交互作用は無視できると仮定しなければならない。より高次の項が無視できるという仮定を統計的に検定することは通常、不可能なので、マトリキシング法は、これらの交互作用が極めて小さいと仮定することが参考資料から妥当と考えられる場合にのみ適用することができる。

B.3 項に記載した統計的手順を、マトリキシング法で得られた安定性データの解析に適用できる。統計解析では使用する手順と仮定を明確に示さなければならない。例えば、モデルの基

礎をなす仮定、すなわち交互作用の項を無視できるという仮定を述べなければならない。モデルから要因間交互作用を除くために予備的な検定を実施する場合は、用いる手順を示し、その正当性を示す。有効期間の推定に用いた最終モデルを記載する。モデルに残っている項のそれぞれについて、有効期間の推定を行う。マトリキシング法を使うことによって、全数試験のときより短い有効期間の推定値が得られることがある。

一つの試験にブラケットティング法とマトリキシング法を組み合わせる場合には、B.3項に記載した統計的手順が適用される。

#### B.6 参考文献

1. Carstensen, J.T., "Stability and Dating of Solid Dosage Forms"  
*Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley-Interscience, 182-185, 1977
2. Ruberg, S.J. and Stegeman, J.W., "Pooling Data for Stability Studies: Testing the Equality of Batch Degradation Slopes"  
*Biometrics*, 47:1059-1069, 1991
3. Ruberg, S.J. and Hsu, J.C., "Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies"  
*Technometrics*, 34:465-472, 1992
4. Shao, J. and Chow, S.C., "Statistical Inference in Stability Analysis"  
*Biometrics*, 50:753-763, 1994
5. Murphy, J.R. and Weisman, D., "Using Random Slopes for Estimating Shelf-life"  
*Proceedings of American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section*, 196-200, 1990
6. Yoshioka, S., Aso, Y. and Kojima, S., "Assessment of Shelf-life Equivalence of Pharmaceutical Products"  
*Chem. Pharm. Bull.*, 45:1482-1484, 1997
7. Chen, J.J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf-life Estimation for Multifactor Stability Studies"  
*Drug Inf. Journal*, 31:573-587, 1997
8. Fairweather, W., Lin, T.D., and Kelly, R., "Regulatory, Design, and Analysis Aspects of Complex Stability Studies"  
*J. Pharm. Sci.*, 84:1322-1326, 1995



B.7 図

図 1

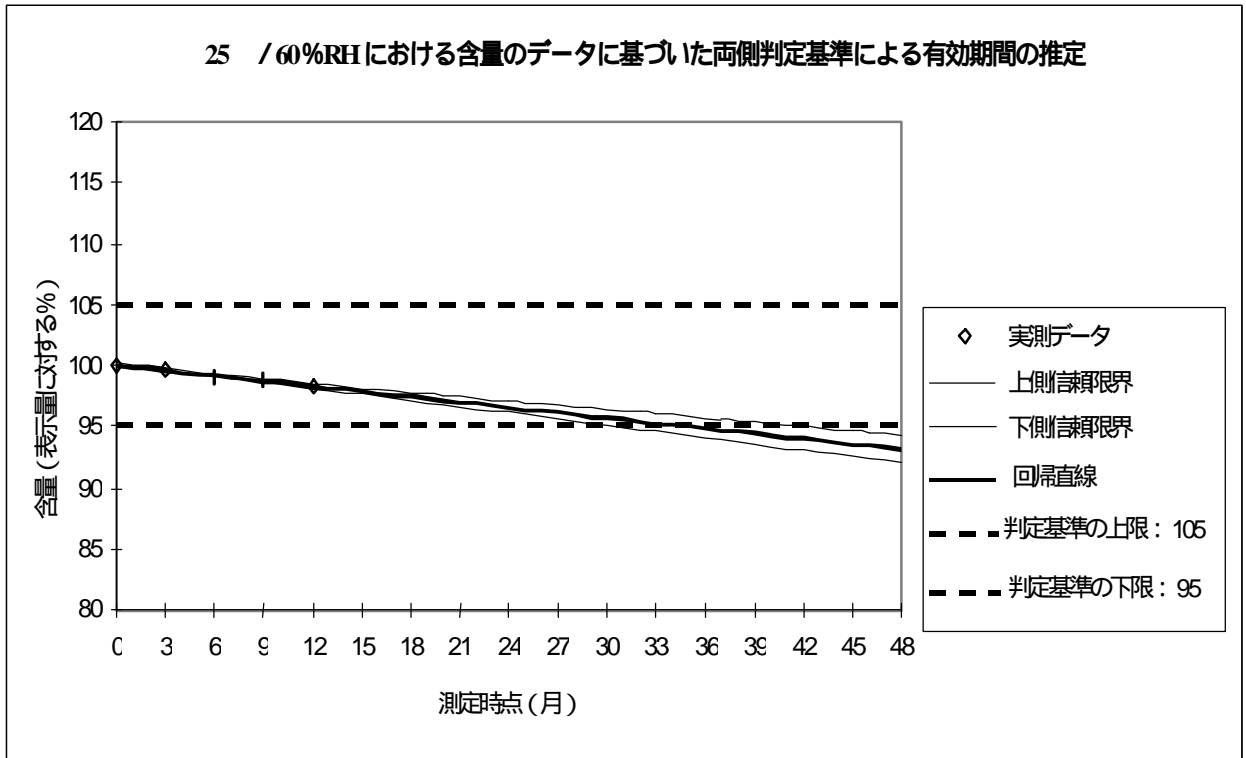


図 2

