

医薬審発第 0731004 号
平成 14 年 7 月 31 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

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

今般、日米 E U 医薬品規制調和国際会議における合意に基づき、別添のとおり、「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」（以下「本ガイドライン」という。）をとりまとめ、下記により取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御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを、日本製薬団体連合会会長宛に発出することを申し添える。

記

1. 本ガイドラインは、平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審発第 565 号審査管理課長通知「安定性試験ガイドラインの改定について」（以下「安定性試験ガイドライン」という。）の記の 2 の 5 に規定する「マトリキシング法及びブラケットティング法」に関する指針を示すものであること。
2. 本通知日以降、安定性試験ガイドラインの実施にあたり、マトリキシング法及びブラケットティング法を用いた試験を実施する場合には、本ガイドラインに基づき試験を行うこと。
3. 本ガイドラインは、安定性試験のマトリキシング法及びブラケットティング法の適用に関する標準的な考え方を示したものであり、合理的な理由がある場合

においては、一律に本ガイドラインの適用を求めるものではないこと。

(別添)

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

1 序論

1.1 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、日米 EU 医薬品規制調和ガイドラインの ICH Q1A(R) 新有効成分含有の原薬及び製剤の安定性試験ガイドライン(以後、親ガイドラインと呼ぶ)に示された原則に従って実施される安定性試験に、ブラケットティング法(bracketing)及びマトリキシング法(matrixing)を適用するときに推奨される事項を示すことにある。

1.2 背景

親ガイドラインにおいては、その妥当性を示すことにより、ブラケットティング法及びマトリキシング法を新有効成分含有の原薬及び製剤の安定性試験に適用できることを示しているが、それ以上の詳細については述べられていない。

1.3 本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、ブラケットティング法及びマトリキシング法の試験計画についての指針を示す。本ガイドラインでは、ブラケットティング法又はマトリキシング法が適用できる場合の原則を定めている。試験計画例は説明のために示したものであり、全てのケースにおいてこの手法が唯一の試験計画、又は最も適切な試験計画と考えるべきではない。

2 ガイドライン

2.1 一般的事項

全数試験とは、全測定時点において全ての試験要因の組み合わせについて検体を測定する方法である。これに対し、減数試験とは、測定時点の一部について測定を省略する、あるいは要因の組み合わせの一部について測定を省略する方法である。複数の試験要因がある場合には、減数試験は全数試験の適切な代替手段となり得る。ただし、いかなる減数試験もリテスト期間又は有効期間を適切に予測できるようにすべきである。従って、減数試験を計画する前には、その使用の適否を評価し、妥当性を示すべきである。また減数試験によって得られるデータ数が減少するために、全数試験の結果から設定しうる有効期間より短いリテスト期間又は有効期間が設定される危険性があることも認識すべきである。

減数試験の途中において、全数試験又は当初の計画より測定の省略度の少ない試験計画への変更を検討することができるが、その場合には妥当性を示し、全数試験及び減数試験の原理に従わなければならない。しかし、変更によってサンプル数が増えることを考慮して、可能ならば統計解析法を適切に調整すべきである。ただし一旦変更した場合は、安定性試験の残りの時点についても変更後の試験計画で続行すべきである。

2.2 減数試験の適用について

減数試験は、ほとんどのタイプの製剤の正式な安定性試験に適用可能である。ただし、薬物とデバイス間に様々な相互作用が起こりうる複雑な薬物送達システムなどにおいては、さらに十分な妥当性を示すべきである。原薬の安定性試験に関しては、マトリキシング法が適用できるケースは限られており、ブラケットティング法は一般的に適用できない。

ブラケットティング法又はマトリキシング法が適用できるかどうかは、後に詳しく述べるように、その状況によって決まる。いかなる減数試験においてもその妥当性を示すべきである。本ガイドラインに示されている条件が、減数試験を使用することの妥当な理由になる場合もあるが、さらに十分な妥当性を示さなくてはならない場合もある。いずれの場合においても、どの様な妥当性をどの程度示すかは、各々の製剤に関して得られている参考資料によって決まる。マトリキシング法を適用する場合には、参考資料によって示されるデータの変動性と製剤の安定性の程度を考慮すべきである。

ブラケットティング法とマトリキシング法は異なった概念に基づく減数試験である。従って、1つの安定性試験でブラケットティング法とマトリキシング法を同時に適用する場合には、前もって注意深く考察し、科学的に妥当性を示さなければならない。

2.3 ブラケットティング法

親ガイドラインの用語集に定義されているように、ブラケットティング法は、全数試験と同様に全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法である。この手法は、中間的な水準にある検体の安定性は試験された両極端の安定性により示されるとの仮定に基づいている。

ブラケットティング法は、試験するために選択された含量、容器サイズないし容れ目が、安定性の面からみた実質的な両極端であることが示されなければ適用することはできない。

2.3.1 試験要因

試験要因とは、安定性試験において製剤の安定性への影響を評価すべき変数（例えば、含量、容器サイズないし容れ目等）である。

2.3.1.1 含量

ブラケットティング法は、製剤の処方が同一か、もしくは極めて類似している含量違いの場合に適用することができる。例えば、（1）異なるサイズのカプセルに同一の混合末を充填して製造した含量違いのカプセル剤、（2）同一の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤、（3）着色剤や香料といったようなマイナーな添加剤の処方のみが異なる含量違いの経口液剤などである。

ブラケットティング法は、製剤処方中の原薬と添加剤の比率を変化させた複数の含量違いの場合には、その妥当性を示すことによって適用することができる。臨床又は開発ロットの安定性プロファイルが含量間で同等であることを示すことなどによってその妥当性を証明することができる。

なお、異なる添加剤を使用した含量違いの製剤については、一般にブラケットティング法を適用すべきではない。

2.3.1.2 容器サイズないし容れ目

ブラケットティング法は、他の条件が一定で容器サイズもしくは容れ目だけが異なる同じ容器施栓系に適用することができる。しかしながら、容器サイズと容れ目の両方が異なる場合について同時にブラケットティング法を適用しようとした場合、最も大きい容器と最も小さい容器がすべての包装仕様の両極端であると推測すべきではない。両極端を選択する際には、特に注意が必要であり、製品の安定性に影響すると考えられる容器施栓系の様々な特性を比較して行われるべきである。この特性としては、容器の壁の厚さ、施栓の構造、容量対表面積率、容量対空隙率、単位投与量又は単位容れ目量あたりの透湿速度、又は酸素透過速度等を必要に応じて考慮すべきである。

ブラケットティング法は、同じ容器で施栓が異なっている場合には、その妥当性を示すことにより適用することができる。その妥当性は、ブラケットティング法により省略した容器施栓系の相対透過速度について説明することによって示すことができる。

2.3.2 試験計画で考慮すべき点と潜在的なリスク

安定性試験を開始した後に、両極端の一つを市販する予定がなくなった場合においても、省略された中間的な水準の検体の安定性を保証するために試験を継続して差し支えない。ただし、承認後に、市販する製剤の両極端の安定性試験を行うことを、明記しなければならない。

ブラケットティング法を適用する前に、リテスト期間又は有効期間の予測への影響は評価しておくべきである。両極端の安定性が異なった場合、中間のものは最も安定性の悪いものより安定性が良いとみなすことはできず、中間のものの有効期間は最も安定性の悪いものの有効期間を超えて設定することはできない。

2.3.3 試験計画の例

ブラケットティング法の試験計画の例を表 1 に示す。この例では、3つの異なる含量と3つの異なる容器サイズの製品について考える。この例においては、15mL と 500mL 容量の高

密度ポリエチレンの容器サイズが真に両極端であることを示さなければならない。試験のために選ばれた組み合わせのロットは、全数試験と同様にそれぞれ全測定時点で試験する。

表1 ブラケットティング法の試験計画例

含量		50mg			75mg			100mg		
ロット		1	2	3	1	2	3	1	2	3
容 器 サ イ ズ	15mL	T	T	T				T	T	T
	100mL									
	500mL	T	T	T				T	T	T

T：試験サンプル

2.4 マトリキシング法

親ガイドラインの用語集に定義されているように、マトリキシング法はある特定の測定時点で全ての要因の組み合わせの全検体のうち選択された部分集合を測定する安定性試験の手法である。連続する2つの測定時点では、全ての要因の組み合わせのうちの異なる部分集合を測定する。この手法は、ある測定時点における全検体の安定性は各部分集合の安定性により代表されているという仮定に基づいている。従って、同じ品目の試料間で安定性に差が見られる場合には、その差が何に起因するのかを明らかにする必要がある。例えば、ロットの違い、含量の違い、同じ容器施栓系のサイズの違い、又、場合によっては容器施栓系の違いに起因するのかを明らかにする必要がある。

二次包装が製剤の安定性に寄与する場合には、複数の二次包装についてマトリキシング法を適用することができる。

保存条件が異なる場合は、それぞれ別々のマトリキシング法試験計画を適用しなければならない。マトリキシング法は試験項目間に適用してはならない。しかし、妥当性を示すことができれば、異なる試験項目について別々にマトリキシング法を適用することができる。

2.4.1 試験要因

マトリキシング法は、同一又は極めて類似した製剤処方間での含量違いの評価に適用することができる。例えば、(1)異なるサイズのカプセルに同一の混合末を充填して製造した含量違いのカプセル剤、(2)同一の顆粒で量を変えて製造した含量違いの錠剤、(3)着色剤や香料といったようなマイナーな添加物の処方のみが異なる含量違いの経口液剤などである。

適用できる他の例として、同一の製法と設備で製造されたロット間、同一の容器施栓系のサイズないし容れ目違いなどがある。

例えば、原薬と添加剤の比率が異なる含量違い、添加剤の種類が異なる含量違い、又は容器施栓系の違いなどについてマトリキシング法を適用する場合には、その妥当性を述べる必要がある。妥当性の証明は一般的に参考資料に基づいて行われるべきである。例えば、二つの異なる施栓又は容器施栓系間での安定性試験にマトリキシング法を適用する場合には、透湿性の比較や両包装とも同様の遮光性をもつことを示すことにより参考資料とすることができる。又は別にその製剤が酸素、湿度又は光によって影響されないという参考資料を示すことも良いであろう。

2.4.2 試験計画で考慮すべき点

全試験期間にわたって、また申請前の最終時点までの期間にわたって、各要因の組み合わせの測定回数ができるだけ偏らないようにマトリキシング法を計画するべきである。しかし、以下に述べるように、ある時点は全数試験が推奨されることから、測定時点マトリキシングにより省略する試験計画において、完全に偏りをなくすことはむしろ難しいかもしれない。

マトリキシングにより測定時点省略した安定性試験計画においては、中間時点は指定した組み合わせについて適当な間隔で測定するが、開始時点と最終時点は全ての要因について測定すべきである。予定される有効期間までの長期保存試験の全データが承認の前までに提出できない場合は、ロット、含量、容器サイズ、容れ目違いなどの全ての組み合わせの検体について12ヶ月時点又は申請前の最終時点のデータを取得すべきである。さらに、各検体とも最初の12ヶ月間は、各々の組み合わせについて、開始時点を含む少

なくとも 3 時点のデータが必要である。加速試験や中間的条件での試験にマトリキシング法を適用する場合には、各検体とも開始時点と最終時点を含む最低限 3 時点のデータを取得するようにすべきである。

試験要因を省略するマトリキシング法を適用するときは、含量、容器サイズないし容れ目違いの組み合わせの中の一つを市販する予定がなくなった場合においても他の含量、容器サイズないし容れ目違いの検体の安定性を保証するためにその安定性試験を継続して差し支えない。

2.4.3 試験計画の例

含量の異なる 2 種の製剤(S1 及び S2)について、マトリキシング法によって測定時点を省略した試験計画の例を表 2 に示す。1/2 省略(one half reduction)及び 1/3 省略(one third reduction)は、通常行われている全数試験に対する測定の省略方法を示すものである。例えば、全数試験に対して、1/2 省略は全測定時点の連続した 2 時点のうちの 1 時点を、1/3 省略は 3 時点のうちの 1 時点の測定を省略するものである。表 2 に示した例では、実際には 2.4.2 で論じた通り、全検体を測定する時点が存在するため省略される測定数は 1/2 又は 1/3 よりも少ない。これらの例では開始時と最終時に加えて 12 ヶ月時点における全検体測定を含んでいるからである。したがって、実際の省略は最終的には 1/2(24/48)又は 1/3(16/48)よりも少なく、15/48 又は 10/48 となる。

表2 含量の異なる2種の製剤に適用する試験計画の例

「測定時点を1/2省略したマトリキシング法」

測定時点(月)			0	3	6	9	12	18	24	36
含量	S1	ロット1	T	T		T	T		T	T
		ロット2	T	T		T	T	T		T
		ロット3	T		T		T	T		T
	S2	ロット1	T		T		T		T	T
		ロット2	T	T		T	T	T		T
		ロット3	T		T		T		T	T

T：試験サンプル

「測定時点を1/3省略したマトリキシング法」

測定時点(月)			0	3	6	9	12	18	24	36
含量	S1	ロット1	T	T		T	T		T	T
		ロット2	T	T	T		T	T		T
		ロット3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	ロット1	T		T	T	T	T	T	T
		ロット2	T	T		T	T		T	T
		ロット3	T	T	T		T	T		T

T：試験サンプル

3種の含量違い及び3種の容器サイズ違いの製剤に適用する試験計画の例を表3 a 及び表3 b に示す。表3 a は測定時点のみを省略したマトリキシング法を、表3 b は測定時点と要因の双方を省略したマトリキシング法を示す。表3 a では、ロット、含量及び容器サイズの全ての組み合わせについて測定されるが、表3 b では、測定されないロット、含量及び容器サイズの組み合わせが存在する。

表 3 a、表 3 b 3種の含量違い及び3種の容器サイズ違いの製剤に適用する試験計画の例

表 3 a 測定時点を省略したマトリキシング法

含量	S1				S2				S3		
容器サイズ	A	B	C		A	B	C		A	B	C
ロット 1	T1	T2	T3		T2	T3	T1		T3	T1	T2
ロット 2	T2	T3	T1		T3	T1	T2		T1	T2	T3
ロット 3	T3	T1	T2		T1	T2	T3		T2	T3	T1

表 3 b 測定時点と要因の双方を省略したマトリキシング法

含量	S1				S2				S3		
容器サイズ	A	B	C		A	B	C		A	B	C
ロット 1	T1	T2			T2		T1			T1	T2
ロット 2		T3	T1		T3	T1			T1		T3
ロット 3	T3		T2			T2	T3		T2	T3	

測定時点 (月)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

S1-S3 : 含量違い、A-C : 容器サイズ違い

T : 試験サンプル

2.4.4 適用性と減数の度合い

マトリキシング法を計画する際には、下記の点などを考慮すべきである。

- ・データの変動性に関する知見
- ・製剤の想定される安定性
- ・参考資料の有無
- ・製剤の要因内又は要因間の安定性の差

・試験における要因の組み合わせの数

一般にマトリキシング法は参考資料によって製剤の安定性が予測できることが示された場合に適用できる。参考資料によって変動性が小さいことが示された場合は、マトリキシング法を適用できる。参考資料によって中程度の変動があることが示された場合は、統計的処理によりマトリキシング法の妥当性を確認すべきである。参考資料によって変動性が大きいことが示された場合にはマトリキシング法を適用すべきではない。

選択したマトリキシング法の統計的処理による妥当性の確認は、要因間における分解速度の差に対する検出力、又は有効期間推定の精度を評価することによって行うことができる。

マトリキシング法を適用しうると考えられる場合、全数試験からの省略の度合いは、評価する要因の組み合わせの数に依存する。製剤に関する要因が多ければ多いほど、そしてそれぞれの要因における種類（水準）が多ければ多いほど、省略できる度合いも大きくすることができる。しかし、いかなる減数計画も製剤の有効期間を適切に予測できるものでなければならない。

2.4.5 マトリキシング法の潜在的なリスク

測定時点以外の要因についてマトリキシング法を適用した場合は、省略することによって測定データが減少するため、一般に有効期間を推定する精度が低く、全数試験で求められる有効期間よりも有効期間は短くなる。さらに、このようなマトリキシング法は主効果又は交互作用に対する検出力が不十分な場合があり、そのために有効期間の推定において異なる試験要因から得られるデータを不当に一つに纏めてしまうことになる。要因の組み合わせ数を省略し過ぎて、各組み合わせから得られるデータを一つに纏めて共通に適用できる有効期間を推定することができない場合には、省略した要因の組み合わせの有効期間を推定することが不可能である。

測定時点のみをマトリキシングにより省略した試験計画は、要因間の変化率の差に対する検出力が全数測定と同程度であり、信頼できる有効期間が得られる。この場合は、データに直線性が成立すると推測されること、さらに、全要因の組み合わせの全検体測定が開始時点及び申請前の最終時点で行われることが前提となる。

2.5 データの評価

減数試験による安定性データは、全数試験から得られたデータと同様に取り扱われる。