

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH三方协调指导原则

稳定性数据的评价

Q1E

在2003年2月6日由ICH指导委员会推荐进入ICH进程第四阶段

根据ICH进程，本指导原则由相应的ICH专家工作组制定，并已经提交给管理当局征询意见。在进程的第四阶段，最后的草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理局采纳。

目 录

1 前言

1.1本指导原则的目的

1.2背景

1.3本指导原则涉及的范围

2 指导原则

2.1通则

2.2数据申报

2.3 外推法

2.4 对建立原料药或制剂室温贮藏重检期或有效期数据的评价

2.4.1在加速条件下无明显变化

2.4.2在加速条件下有明显变化

2.5 对建立原料药或制剂低于室温储藏重检期或有效期数据的评价

2.5.1拟冷藏的原料药或制剂

2.5.2拟冷冻贮藏的原料药或制剂

2.5.3 拟在-20℃以下贮藏的原料药或制剂

2. 6 一般的统计方法

3 附录

附录A 建立原料药或制剂(除冷冻产品外) 重检期或有效期数据的评价决策树

附录B 稳定性数据分析统计方法举例

稳定性数据的评价

1 前言

1.1 本指导原则的目的

本指导原则对注册申报时如何利用稳定性数据来建立重检期或有效期提供建议，这些稳定性数据是按照ICH指导原则Q1A(R)（新原料药和制剂的稳定性试验）进行试验所得到的。本指导原则阐述了如何及何时可以使用外推法，以获得超越长期稳定性数据覆盖时间外的原料药的重检期和制剂的有效期。

1.2 背景

Q1A提供的稳定性数据评价及统计分析的指导原则是简要的和有限的。Q1A说明：为评估重检期或有效期，对可以定量测得的稳定性数据的分析，“回归分析”是一种合适的方法，并建议以显著水平为0.25进行批次合并可行性的统计检验。然而，Q1A不够详细，并且没有涵盖在完全设计或简化设计中的包括多个因子的那些情况。

本指导原则是对Q1A评价部分的补充。

1.3 本指导原则涉及的范围

本指导原则阐述了新分子实体及其相关制剂在注册申请时应呈报的稳定性数据的评价方法。还推荐了拟贮藏在“室温”或低于“室温”★的原料药或制剂建立重检期及有效期的方法。它涵盖了采用单因子或多因子研究设计、完全的或简化的研究设计进行的稳定性研究。

★注：术语“室温”指一般环境，不宜用于标签上的贮藏说明。

建立和验证认可标准时可参照ICH Q6A和Q6B。使用简化研究研究可参照ICH Q1D。

2 指导原则

2.1 通则

正式的稳定性研究设计和执行应遵循Q1A中的原则。稳定性研究的

目的是：根据至少三批原料或制剂的试验，确定可应用于以后在相似环境条件下生产和包装的所有批次样品的重检期或有效期及标签上的贮藏条件。批次之间的变异程度将影响以后的产品批次在整个重检期或有效期中能符合质量标准的可靠程度。

尽管在正常生产和分析中存在变异，但重要的是，制剂配方时应尽可能保证出厂时含量接近标示量的100%。如果用于注册申请的批次的含量在放行时高于标示量的100%，考虑生产和分析的变异，申请中建议的有效期可能是高估的。反之，如果含量在放行时低于标示量的100%，则在建议的有效期前，其含量可能会低于标准要求。

应对稳定性资料进行系统报告和评价。稳定性资料应包括物理、化学、生物和微生物试验的结果以及有关剂型特性的试验结果（例如：固体口服制剂的溶出速率）。应评估质量平衡，应考虑会影响质量平衡的因素，如降解机制、测定方法指示稳定性的能力和分析方法本身的变异。

单-多因素研究和完全-简化设计研究，它们的稳定性数据评估的基本原则是相同的。应采用从正式稳定性研究中得到的数据、必要时也可采用辅助性资料来确定可能影响原料药或制剂质量和性能的关键性质量指标。每个指标均应分别进行评估，还需对所有的结果作全面的评估，以确定重检期或有效期。所建立的重检期或有效期不能超过单个质量指标预示的有效期限。

附录A中的决策树概括了稳定性数据评估的一种阶梯式的方式，介绍了在什么情况下可进行外推及如何外推以得到建议的重检期或有效期。附录B提供了：（1）从一个多因子的完全或简化设计的研究中，如何分析所获得的定量测试指标的长期试验数据；（2）如何使用回归分析估算重检期或有效期；（3）举例说明如何用统计方法判断能否合并从不

同批次或不同因子中得到的数据。另外的指导原则可在所列的参考文献中找到，但所举的例子和参考资料并没有包含所有可应用的统计方法。

一般来说，可假定原料药或制剂的某些可定量的化学指标（如：含量，降解产物，防腐剂含量）在长期贮存期间符合零级动力学。因此这些数据可照附录B中所述统计分析，包括线性回归和合并性试验方法进行分析。尽管其他一些可定量指标（如pH值，溶出度）的动力学尚不明确，如合适，也可用上述的统计分析方法。定性指标和微生物指标通常不适合这一类的统计分析。

本指导原则对统计分析方法的推荐，并不表明对于已经验证不需要统计分析的情况仍要求用统计的方法。然而，在某些情况下，统计分析可用于支持重检期或有效期的外推；在另外的一些情况下，可用于验证建议的重检期或有效期的合理性。

2. 2 数据申报

所有指标的数据都应以适当的形式（如表格、图、叙述）申报，同时应包括对这些数据的评价。所有时间点的可定量指标的值（如标示百分含量）应以实测值申报。如果进行统计分析，应对所使用的方法及所用模型的假设进行陈述并说明理由。申报资料中应包括对统计分析结果和/或长期试验数据的图表式总结。

2. 3 外推法

外推法是一种根据已知数据来推断未来的数据的方法。在申报中，可用外推法建立超过长期试验数据覆盖时间范围的重检期或有效期，尤其适用于在加速试验条件下没有发生明显变化的情况。对稳定性数据进行外推的合理性取决于对变化模式的了解程度、数学模型的拟合度和相关支持性数据。任何外推法应保证外推得到的重检期或有效期对未来放行时检验结果接近放行标准的批次是有效的。

稳定性数据的外推是假定：在所获得的长期试验数据覆盖范围外，其变化模式相同。在考虑采用外推法时，所假定的变化模式的正确性是关键。当判断长期数据是否符合直线回归或曲线回归时，数据本身也可验证所假设的变化模式的正确性，并可用统计方法对数据与假设的直线或曲线的拟合程度进行检验。在长期数据覆盖的时间范围外，不可能进行这种相互验证。因此，由外推法得到的重检期或有效期，应及时采用后续得到的长期稳定性数据不断进行验证。尤其要对承诺的批次，在外推的重检期或有效期的最后时间点上用测得的数据进行验证。

2. 4 对建立原料药或制剂室温贮藏重检期或有效期数据的评价

应按本节要求，对从正式稳定性研究中得到的数据进行系统评价。应依次对每一个指标的稳定性数据进行评估。对室温贮藏的原料药或制剂，评估应从加速条件下或在中间条件下出现任何明显变化开始，至整个长期试验结果的变化和趋势。在某些情况下，可超过长期试验数据所覆盖的时间范围，外推重检期或有效期。附录A提供的决策树可用于帮助判断。

2. 4. 1 在加速条件下没有明显变化

当加速条件下未发生明显变化时，可根据长期和加速试验的数据来确定重检期或有效期。

2. 4. 1. 1 长期和加速试验数据显示随时间没有或几乎没有变化和变异

当考察的某一指标的长期试验数据和加速试验数据显示没有或几乎没有随时间的变化及变异时，表明该原料药或制剂在建议的重检期或有效期内，该指标能很好地符合其认可标准。在这种情况下，一般认为不必进行统计分析，但应当说明判断理由。理由中可包括对变化模式或未变化的讨论，对加速试验数据、质量平衡和/或在Q1A中规定的其它支

持性数据的相关性的讨论。可用外推法来设置超过长期试验数据覆盖范围的重检期或有效期，所设置的重检期或有效期可达到长期试验数据覆盖范围的二倍，但不能超过覆盖范围外12个月。

2. 4. 1. 2 长期或加速试验数据显示有变化和变异性

如果考察的某一指标的长期试验数据和加速试验数据显示了随时间的变化、和/或因子内或各因子间的数据有变异性，则在建立重检期或有效期时应对长期试验数据进行统计分析。当稳定性差异发生在批次之间、其他因子（如：规格、容器大小和/或装量）之间或除数据组合外的其他因素组合（如规格与容器大小和/或与装量组合）之间，建议的重检期或有效期就不应超过由批次、因子或因子组合中所得到的最短时间期限。或者，当指标的变化是由一个特定因子（如规格）引起的，可针对该因子的不同水平（如不同规格）设计不同的有效期。应阐明引起产品变化有差异的原因和这些差异对产品的总体影响。可用外推来设置超过长期试验数据覆盖范围的重检期或有效期，但是，外推的程度取决于该指标的长期试验数据是否能进行统计分析。

*数据不能进行统计分析

如果长期试验数据不能进行统计分析，但能提供相关支持性数据，建议的重检期或有效期可外推至长期试验数据覆盖时间的1.5倍，但不能超过长期试验覆盖时间外6个月。有关的支持性数据包括在开发阶段所研究批次的良好的长期试验数据，这些研究批次与进行初步稳定性的批次相比（1）处方相近；（2）生产规模较小；（3）包装容器相似。

*数据能进行统计分析

如果长期试验数据能进行统计分析但未进行统计分析，则外推的程度与“数据不能进行统计分析”相同。如果进行了统计分析，当有统计分析和有关支持性数据支持时，重检期和有效期可外推到长期试验数据覆

盖时间的2倍，但不得超过覆盖时间外12个月。

2. 4. 2在加速条件下产生明显变化

当在加速条件下产生明显变化^{*}时，重检期和有效期应根据中间条件和长期稳定性试验的结果来定。

^{*}注：下列物理变化在加速条件下可能会发生，但它们不属于明显变化。如果没有其他明显变化，则不需要进行中间条件试验：

- 设计应在37℃熔化的栓剂发生软化，且其熔点得到了明确的验证；
- 如果确属于明胶交联引起的，12粒明胶胶囊或凝胶包衣片的溶出度不符合规定。

然而，如在加速条件下半固体制剂发生相分离，则需进行中间条件的试验。另外，在确定“没有其他明显变化”时，应考虑潜在的相互影响。

2. 4. 2. 1 中间条件下没有明显变化

如果中间条件没有发生明显变化，可用超出长期试验数据覆盖时间的外推法，外推的程度取决于长期试验数据是否能进行统计分析。

- 数据不能进行统计分析

若某一考察指标的长期试验数据不能进行统计分析时，如果有相关的支持性数据，可将重检期或有效期外推到长期试验数据覆盖时间外3个月。

- 数据能进行统计分析

如果某一考察指标的长期试验数据可以进行统计分析但未进行统计分析，可外推的程度与数据“不能进行统计分析”相同。如果进行了统计分析，在统计分析和相关的支持性数据支持下，可将重检期或有效期外推到长期试验数据覆盖时间的1.5倍，但不得超过覆盖时间外6个月。

2. 4. 2. 2 在中间条件下发生明显变化

如果在中间条件进行试验时发生明显变化，建议的重检期或有效期

不应超过长期试验数据覆盖的时间。另外，还可以建议比长期试验数据覆盖时间更短的重检期或有效期。

2. 5 对建立原料或制剂低于室温贮藏重检期或有效期数据的评价

2. 5. 1 拟冷藏的原料药或制剂

除非下面另有规定，需贮存在冰箱的原料药或制剂的数据评估与在2.4节中阐述的贮存于室温的原料药或制剂的数据评估的原则相同。附录A中提供的决策树可提供帮助。

2. 5. 1. 1在加速试验条件下没有明显变化

在加速条件下未发生明显变化时，除了外推的程度应更受限制外，可采用在2.4.1节中阐述的原理外推超出长期稳定性数据覆盖范围的重检期或有效期。

如果长期或加速试验数据随时间几乎没有变化或变异时，一般不用统计分析支持。建议的重检期或有效期可外推到长期试验数据覆盖时间的1.5倍，但不能超出覆盖时间外6个月。

如果长期或加速试验数据显示随时间有变化或变异性，但如果（1）长期试验数据可以进行统计分析而未进行或（2）长期试验数据不能进行统计分析，但可提供相关的支持性数据，建议的重检期或有效期最多可超出长期试验数据覆盖时间3个月。

如果长期或加速试验数据显示随时间有变化或变异时，但如果（1）长期试验数据可以进行统计分析并已进行了统计分析，和（2）有统计分析结果和相关支持性数据的支持，则建议的重检期或有效期可外推到长期试验数据覆盖时间的1.5倍，但不能超出覆盖时间外6个月。

2. 5. 1. 2在加速试验条件下发生明显变化

如果在加速放置条件的第3到第6个月发生明显变化，建议的重检期或有效期应依据长期试验的数据来定，不宜外推。另外，还可能定一个

比长期试验的数据覆盖的时间更短的重检期或有效期。如果长期试验的数据显示变异性，应采用统计分析对建议的重检期或有效期进行验证。

如果在加速放置条件试验的前3个月发生明显变化，建议的重检期或有效期应依据长期试验数据来定，不宜外推。还可能定一个比长期试验的数据覆盖的时间更短的重检期或有效期。如果长期试验的数据显示变异性，应采用统计分析对设置的重检期或有效期进行验证。另外还应讨论说明在短期偏离标签上的贮藏条件（如在运输途中或处置过程中）时所产生的影响。可用一批原料或制剂进行短于3个月的加速试验，来进一步支持这一讨论。

2. 5. 2 拟冷冻贮藏的原料药或制剂

如果原料药或制剂需冷冻贮存，重检期或有效期应根据长期试验数据来定。对于需要冷冻贮存的原料药或制剂，在缺乏适宜的加速试验条件的情况下，可取一批样品在较高的温度（如 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）下、在一个适当的时间周期内进行试验，以说明短期偏离标签上的贮存条件（如运输途中或处置过程中）所产生的影响。

2. 5. 3 需在低于 -20°C 贮存的原料药或制剂

需贮存于 -20°C 以下的原料药或制剂，其重检期或有效期应根据长期试验数据来定，并个案评估。

2. 6 一般的统计方法

如果可能，申报资料中应采用适当的统计方法来对长期稳定性数据进行分析。其目的是建立一个高可信度的重检期或有效期，以确保将来在相似条件下生产、包装和贮藏的所有批次的样品的特性在此期间内能符合质量标准的要求。

一旦采用一种统计分析方法评价随时间变化或变异的长期试验数据，则应采用相同的统计方法，去分析承诺批次的数据，用于验证或延

长已批准的重检期或有效期。

回归分析是评价定量指标的稳定性数据和建立重检期或有效期的一种合适的方法。定量指标与时间之间的关系决定了这些数据是否需进行转换以进行线性回归分析。一般这种关系可用算术或对数坐标中的线性或非线性函数来表示。有时非线性回归能更好反映其真实关系。

评估重检期或有效期的一个合适的方法是：通过确定某一定量指标（如含量，降解产物）平均值的95%置信限与建议的认可标准（限度）相交的第一时间点来定。

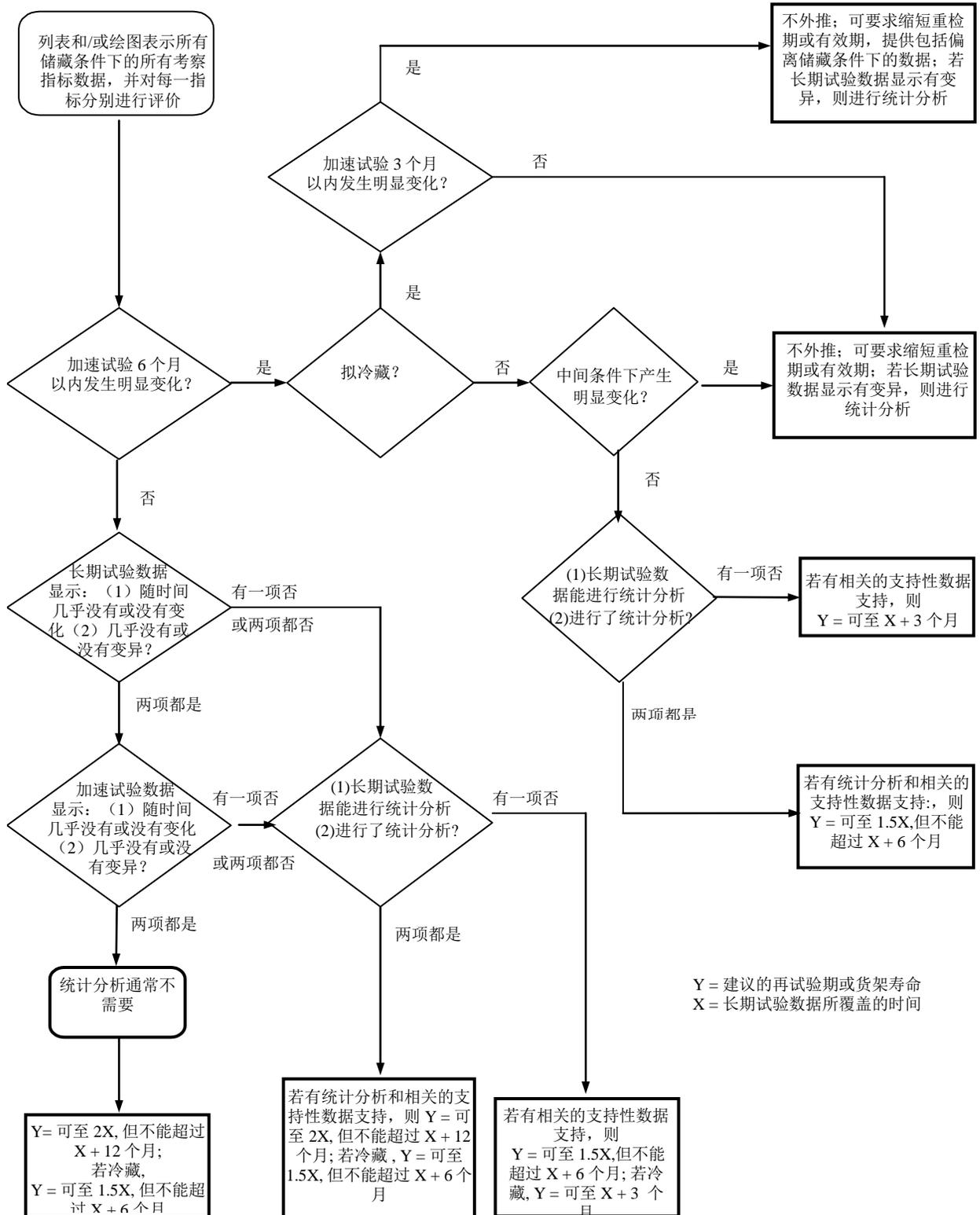
对于随着时间而减小的考察指标，应将其95%单侧置信限的低侧与认可标准相比。对于随时间增大的考察指标，应将其95%单测置信限的高侧与认可标准相比。对于那些既可能增大又可能是减小或者变化的方向未知的考察指标，应计算95%置信限的双侧并与认可标准的上限和下限进行比较。

选择进行数据分析的统计方法，应考虑采用的稳定性设计方案，以便为评估重检期或有效期提供有效的统计学依据。前文讨论的方法可用于评估单批或经适当的统计分析后合并的多批次产品的重检期或有效期。用于分析单或多因素、完全或简化设计研究方案的稳定性数据的统计方法的例子，参见附录B。参考文献见附录B. 6。

3. 附录

附录A

建立原料药或制剂(除冷冻制剂外)重检期或有效期数据的评价决策树



附录B 稳定性数据分析统计方法举例

以下描述的线性回归、合并检验和统计模型，是统计方法和步骤的例子，这些方法和步骤可用于具有认可标准（限度）的定量指标的稳定性数据的统计分析。

B.1 单批的数据分析

通常假设某一定量指标和时间的关系是呈线性的^[1]。图1所示为某一制剂的含量测定数据回归曲线，其认可标准上下限分别为标示量的95%和105%，有12个月的长期试验数据，建议的有效期为24个月。在这个例子中，因为事先不知道含量随时间是增高或降低（例如，包装在半渗透的容器中的水性制剂），可以使用平均值的双侧95%置信限。在30个月时，回归线的低侧95%置信限与认可标准下限相交，而高侧置信限在以后亦未与认可标准上限相交。因此，按2.4节和2.5节所述，根据含量测定数据统计分析结果，可支持货架寿命设为24个月。

当分析的某一指标数据仅有认可标准的上限或下限，推荐使用平均值的相应单侧的95%置信限。图2所示为某一制剂的降解产物回归曲线，有12个月的长期试验数据，建议的有效期为24个月，降解产物认可标准为不超过1.4%。平均值的高侧95%置信限在31个月处与认可标准相交。因此，按2.4节和2.5节所述，根据降解产物数据统计分析结果，可支持有效期设为24个月。

如果使用以上方法，可预计在重检期和有效期的终点，定量指标（如含量、降解产物）的平均值在95%的置信水平上，符合认可标准。

上述方法可用于估算单一批次及若干不同批次的重检期或有效期，

也可用于估算多个批次按B. 2节至B. 5节描述的合适的统计检验合并后的重检期或有效期。

B. 2单因子、完全设计研究的数据分析

对原料药和/或单一规格、单一容量和/或装量的制剂，通常根据至少三个批次的稳定性试验数据来确定重检期或有效期。在分析这些单因素、仅与批次有关、完全设计研究的数据时，可考虑用两种统计方法。

- 第一种方法的目的是确定从所有批次中得到的数据是否支持建议的重检期或有效期。

- 第二种方法即合并检验，目的是确定从不同批次中得到的数据是否能合并，用于全面评估一个共同的重检期或有效期。

B. 2. 1评价是否所有批次均支持建议的重检期或有效期

本方法的目的是评估从所有批次中评估得到的重检期或有效期是否比建议的更长。首先采用在B. 1节中描述的方法得到各个批次的截距、各个斜率和从全部批次计算得平均方差，估算各个批次的重检期或有效期。如果估算的每批的重检期或有效期比建议的长，只要遵循2. 4和2. 5节中的外推法指导原则，一般认为建议的重检期或有效期是合适的，没有必要进行合并性检验或对最简化模型的识别。但是，如果一个或多个估算的重检期或有效期比建议的短，应进行合并性检验，以确定能否合并这些批次以评估一个比较长的重检期或有效期。

在B. 2. 2所述的合并检验中可以使用上述方法。如果所有批次的回归线有一个共同的斜率，并且根据共同斜率和各个截距评估的重检期或有效期均比建议的重检期或有效期长，一般没有必要继续检验截距的可合并性。

B. 2. 2批的合并检验

B. 2. 2. 1 协方差分析

在将几个批次的数据合并估测重检期或有效期之前，应先进行预统计分析来确定不同批次的回归线是否有共同的斜率和共同的零时间截距。如把时间看成协变量，可使用协方差分析（ANCOVA）确定各批次回归线的斜率和截距的差异。每一个检验都用0.25的显著性水平来补偿由于正式稳定性试验时样本量限制所导致的设计上的较低把握度。

如果检验拒绝斜率相同的假设（即：不同批次间斜率有显著性差异），不宜将这些批次数据进行合并。这时可按B.1节中所述的方法求得各批次截距、各个斜率及从全部批次计算得到的平均方差，来估算在稳定性研究中各单个批次的重检期或有效期。所有批次中最短的估测值应被选作全部批次的重检期或有效期。

如果检验拒绝截距相同的假设，但不能拒绝斜率相同的假设（即不同批号间截距有显著差异，而斜率没有显著差异），可合并这些数据，建立共同的斜率。这时可按B.1节中所述的方法用共同斜率、各自的截距来评估在稳定性研究中各个批次的重检期或有效期。所有批次中最短的估测值应被选作全部批次的重检期或有效期。

如果在0.25的显著性水平不能拒绝斜率和截距相同的假设（即不同批次间斜率和截距均无显著性差异），则所有批次的数据可以合并。按照B.1节的方法，可从合并的数据中估测重检期或有效期并适用于所有批次。从合并的数据中估测的有效期通常比从各个批次中估测的有效期长，因为当批次合并时，数据量增多，平均值置信限的宽度就变窄。

以上合并检验应按一定顺序进行，如斜率检验在截距检验之前进行。可选择最简化的模型（如不同斜率，相同斜率和不同截距，或相同的斜率和相同截距）来评估重检期或有效期。

B. 2. 2. 2 其他方法

除上述方法以外的其他统计方法^[2-6]也可用于估测重检期或有效期。例如，如果事先能确定不同批次间“斜率”或“平均重检期或有效期”的可接受差异，可用适当方法评估斜率或评估平均重检期或有效期的相似性以确定数据是否可以合并。但是，应预先制定、评估和论证这一方法，必要时与管理当局讨论。如可能，可使用模拟研究来证明所选替代方法的统计性质是合适的。

B. 3 多因子、完全设计研究的数据分析

在多因子完全设计研究中，在不同的因子的组合中，制剂的稳定性会有一定程度的差异。在分析这些数据时，可考虑两种方法。

- 第一种方法的目的是确定从所有不同因子组合得到的数据是否支持建议的有效期。

- 第二种方法即合并检验，目的是确定从不同因子组合得到的数据是否能合并，用于全面评估一个共同的有效期。

B. 3. 1 评价是否所有因子组合都支持建议的有效期

本方法的目的是评价从所有因子组合中得到的有效期是否都比建议的有效期长。根据B. 3. 2. 2. 1所述方法，建立一个包括所有因子和因子组合的统计模型，估测每一因子和因子组合的每一水平的有效期。

如果所有由最初模型估测的有效期都比建议的有效期长，只要是遵循了2. 4和2. 5节的指南，则不必再建立模型，该建议的有效期一般是可行的。如果一个或多个估测的有效期短于建议的有效期，可使用在B. 3. 2. 2. 1中所述的方法建立模型。不过，一般在评价数据是否能支持建议的有效期前，不必确定最后的模型。在建立模型的每一阶段都能估测有效期，如果在任一阶段所估测到的有效期都比建议的有效期长，就

不必进一步考虑简化(reduce)模型。

与B. 3. 2. 2. 1中所述方法比较, 该方法能简化复杂的多因子稳定性研究的数据分析。

B. 3. 2 合并性检验

除非合并性检验统计结果认为可以合并, 因子的不同组合所得到的稳定性数据不能合并。

B. 3. 2. 1 仅对批次因子的合并性检验

如果分别考虑每一个因子组合, 对稳定性数据只做批次的合并性检验, 对每个非批次因子组合的有效期, 可分别用B. 2所述方法估测。例如: 对一个有两种规格、4种包装容器的制剂, 由 2×4 (规格-包装)可知, 要分析8套数据, 因此分别相应应有8个有效期。如果需要设置共同的有效期, 所有因子组合中估测的最短有效期就是该制剂的有效期。但本法没有充分利用来自所有因子组合的数据, 因此, 得到的有效期比B. 3. 2. 2方法的短。

B. 3. 2. 2 所有因子和因子组合的合并性检验

如果对所有因子和因子组合的稳定性数据进行合并性检验, 而且结果表明数据可以合并, 通常可以得到比各因子组合单独估算更长的有效期。因为当批次、规格、容器大小或装量等因子合并后, 稳定性数据增多, 平均值的置信限宽度变窄, 所以有效期更长。

B. 3. 2. 2. 1 协方差分析

协方差分析可用于测定不同因子和因子组合^[7, 8]的回归线的斜率和截距的差异。本方法的目的是确定多种因子组合所得到的数据是否能合并用于估测单一的有效期。

完整的统计模型应包括全部主要影响因子及相互作用因子的截距

和斜率的参数、及包括能反映测量随机误差的参数。如果能证明在较高水平相互作用很小，一般不必在模型中列入这些参数。例如，最初时间点的分析结果来自包装前的制剂，则在统计模型中可除去容器的截矩参数，因为在不同容器尺寸和/或装量中得到的结果是相同的。

应采用特定的、有专属性的合并性检验，以确定不同因子之间和因子组合之间是否有统计学上的显著性差异。通常，合并检验应按一定顺序进行，如斜率检验在截矩检验之前，相互影响检验在主要影响检验之前。例如，检验从最高水平相互影响的斜率开始，然后是其截矩，再是单一主要影响的斜率，然后是其截矩。当所有余留的因子都被证明具有统计学上显著性时，可将所得到的最简化模型用于估测有效期。

所有检验都应当在适当的显著性水平进行。建议0.25的显著性水平用于批次相关因子，0.05的显著性水平用于非批次相关因子。如果合并检验证明不同因子组合的数据可以合并，可按B.1所述，用合并的数据来估测有效期。

如果合并检验证明，某些因子或因子组合所得到的数据不能合并，可用以下两种方法之一：（1）可分别估测模型中各余留因子及每个因子组合的每个水平的有效期。（2）可根据模型中所有余留因子及因子组合所有水平中最短的有效期来估测单一的有效期。

B.3.2.2.2 其他方法

可用其他统计方法²⁻⁶来替代上述方法。例如，评价斜率或平均有效期相似性的方法可用于确定数据是否能合并，但这一方法要事先制定、论证和评价，必要时与管理当局讨论。如可能，可以使用模拟研究，证明替代方法的统计性质是合适的⁷。

B.4 括号法设计研究的数据分析

B. 3所述的统计方法可用于括号法设计所获得的稳定性数据的分析。例如：3种规格（S1、S2、和S3）和3种包装（P1、P2、和P3）的制剂，按照括号法设计进行研究，只试验两个极端的包装（P1和P3），从规格-包装 3×2 种组合将得到6套数据，可根据B. 3. 2. 1对这六种组合的数据分别分析并估测有效期；或者根据B. 3. 2. 2，在估测有效期前进行合并检验。

括号法设计假设极端时的稳定性可代表中间规格或中间包装的稳定性。如果统计分析表明极端规格或包装间的稳定性是不同的，则应认为中间包装或规格不会比最不稳定的极端规格或包装更稳定。例如：上述括号法设计中，P1比P3不稳定，则P2的有效期不应超过P1，也不应在P1和P3之间。

B. 5矩阵法设计研究的数据分析

●矩阵法设计在任何一个指定的时间点只试验总样本的一部分。因此，重要的是要明确，凡能影响有效期估测的所有因子和因子间的组合都已经被合理的测试到了。对研究结果和有效期的估测之间关系的解释，应建立相应的假设，并应经过论证。例如，应能证明“测试样品的稳定性能代表所有样品的稳定性”这一假设是合理的。另外，如果设计不平衡，某些因子或因子间的相互影响可能不能估测。再者，对于因子组合的不同水平的合并，只有在假定更高水平的因子间相互影响可忽略不计的条件下才能进行。因为通常无法用统计分析来验证更高水平的因子间相互影响可忽略不计的假设，因此，只有当支持性数据表明这些相互影响的确非常小的假设是合理的时候，这类矩阵法设计才可以使用。

B. 3所述的统计方法可用于分析矩阵设计所得到的稳定性数据。需阐明统计分析所用的方法和所用的假设，例如：应申明，支持该模型的

假设中，相互影响被忽略不计了。如果采用预试验从模型中排除因子的相互影响，应提供所用的方法并说明其合理性。应阐明估测有效期的最终模型，应对模型中余留的每个因子进行有效期的估测。使用矩阵设计估测到的有效期可能会比完全设计估测的有效期短。

在一个设计中，同时应用括号法和矩阵法时，可使用B.3所述的统计方法。

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.*,

9:1482-1484, 1997.

7. Chen, J. J., Ahn, H., and Tsong, Y., "Shelf-life Estimation for Multi-factor 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 (11):1322-1326, 1995

B.7 附图（注：图中货架寿命均修订为有效期）

图 1

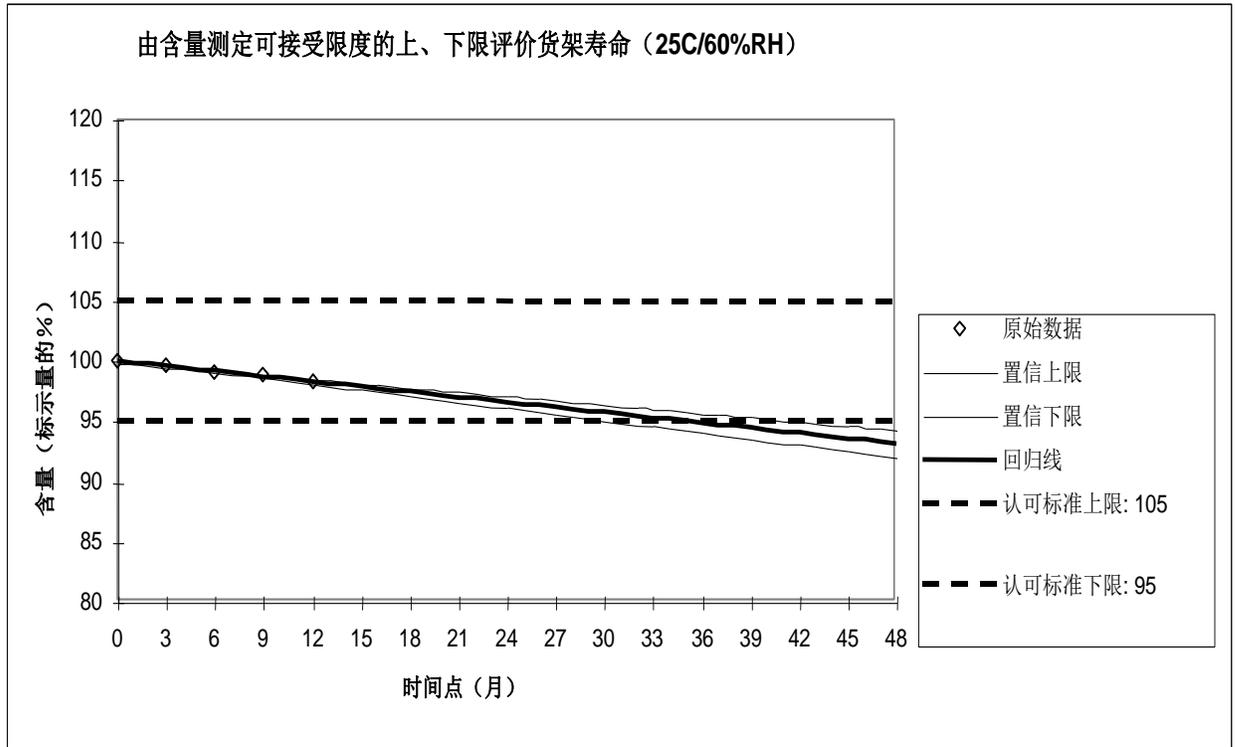


图 2

