

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

现行第四阶段版本
2003年2月16日

根据 ICH 进程，本指导原则由相关 ICH 专家工作组提出，并已提交给管理当局征询意见。在进程的第四阶段，最终的草案被推荐给欧盟、日本和美国管理当局采纳。

Q1E 文件历程

原编码	历程	日期	新编码 2005年11月
Q1E	指导委员会批准作为第二阶段草案发布，对外征求意见	2002年2月6日	Q1E

现行第4版本

Q1E	指导委员会批准作为第四阶段草案推荐给 ICH 三方的法规机构采纳	2003年2月6日	Q1E
-----	----------------------------------	-----------	-----

目 录

1、前言

1.1 指导原则的目的

1.2 背景

1.3 指导原则适用范围

2、指导原则

2.1 总则

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复验期或货架期数据的评价

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贮藏复验期或货架期数据的评价

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) 复验期或货架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 指导原则的目的

本指导原则的目的是提供建议，说明如何使用根据 ICH Q1A (R) 里详述的“新原料药和制剂稳定性试验”原则（下为“总指导原则”）产生的稳定性数据，拟定申报资料里的复验期或货架期。本指导原则阐述了如何及何时可以使用外推法，以获得长期稳定性数据覆盖时间外的原料药的复验期和制剂的货架期。

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简要且有限。总指导原则中说明回归分析适用于对预估复验期或货架期的稳定性试验数据进行定量分析，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，未包括多因素在完整或简化设计研究中的情况。

本指导原则是对 Q1A 评价部分的扩展。

1.3 指导原则适用范围

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复验期及货架期的方法。它涵盖了采用单因素或多因素研究设计、完整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。使用简化研究可参照 ICH Q1D。

2 指导原则

2.1 总则

正式稳定性研究的设计和应遵循 Q1A 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

样品的复验期或货架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复验期或货架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，但制剂配方时尽可能保证出厂含量接近标示量的 100% 非常重要。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，申请中拟定的货架期可能过长。反之，如果含量在放行时低于标示量的 100%，则在拟定的货架期结束前，其含量可能已低于质量标准。

应对稳定性资料进行系统的报告和评价。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）。应评估物料平衡，应考虑会影响物料平衡的因素，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。

稳定性单因素-多因素研究和完整-简化研究，它们数据评估的基本原则相同。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，以确定复验期或货架期。所建立的复验期或货架期不能超过单个质量指标预示的货架期限。

附件 A 为决策树，其中简要列出了稳定性数据评估的步骤，以及何时考虑采用外推法，能外推多少来拟定复检期或货架期。

附件 B 包括（1）如何分析采用多因素完整或简化设计所获得的长期稳定性数据中的定量检测属性。（2）如何使用回归分析估算复验期或有效期；（3）举例说明如何采用统计方法确定不同批次或其他因素数据的可合并性。其他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）在长期贮藏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。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此类统计分析。

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复验期或货架期的外推；在另外的一些情况下，可用于验证建议的复验期或货架期的合理性。

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（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将来的数据的方法。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复验期或货架期，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复验期或货架期对未来放行时检验结果接近放行标准的批次是有效的。

对稳定性数据进行外推假设了相同的变化模式会持续适用于已有稳定性数据时长之外。在考虑外推法是否适用时，假定的变化模式是否正确是很关键的。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，由外推法得到的复验期或货架期，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，在外推的复验期或货架期的最后时间点上用测得的数据进行验证。

2.4 打算贮藏于“室温”的原料药或制剂的复验期或货架期测定的数据评价

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，外推复验期或货架期。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复验期或货架期。

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复验期或货架期内，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、物料平衡和/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围的复验期或货架期，所设置的复验期或货架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

如果针对某一属性的长期或加速试验数据在单一因素或多因素条件下，随时间发生变化或差异，那么采用统计学分析长期数据对于确定复验期或货架期是可行的。在不同批次或其他因素（如剂量、规格或装量）或交叉因素（如剂量-规格/装量）之间稳定性差异较大的情况下，拟定的复验期或货架期不应超过任何批次、其他因素、交叉因素中所支持的最短周期。如若不然，如果差异是由某个特殊因素（如剂量）引起的，那么可根据因素内的不同水平拟定不同的货架期，但须解释这些差异的缘由及这些差异对产品制剂的整体意义。超过长期数据的试验周期时应用外推法是可行的。然而，外推法的适用范围将取决于针对某属性的长期数据是否服从统计学分析。

*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，建议的复验期或货架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，复验期和货架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 加速条件下的明显变化

当在加速条件下产生明显变化★时，复验期和货架期取决于中间条件和长期稳定性试验结果。

★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，可将复验期或货架期外推到长期试验数据覆盖时间不超过 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，可将复验期或货架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，建议的复验期或货架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复验期或货架期。

2.5 对建立原料或制剂低于室温贮藏复验期或货架期数据的评价

2.5.1 拟冷藏的原料药或制剂

除非下面另有规定，原料药或制剂在冷藏条件下数据评估与在 2.4 节中的室温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复验期或货架期。

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。建议的复验期或货架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，建议的复验期或货架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，则建议的复验期或货架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，建议的复验期或货架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复验期或货架期。如果长期试验的数据显示变异性，应通过统计分析对建议的复验期或货架期进行验证。

如果在加速放置条件试验的前 3 个月发生明显变化，建议的复验期或货架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复验期或货架期。如果长期试验的数据显示变异性，应通过统计分析对设置的复验期或货架期进行验证。另外还应论证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藏，复验期或货架期应根据长期试验数据来定。对于需要冷冻贮藏的原料药或制剂，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藏条件（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 贮藏的原料药或制剂

需贮藏于 -20°C 以下的原料药或制剂，其复验期或货架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复验期或货架期，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复验期或货架期。

回归分析是评价定量指标的稳定性数据和建立复验期或货架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。

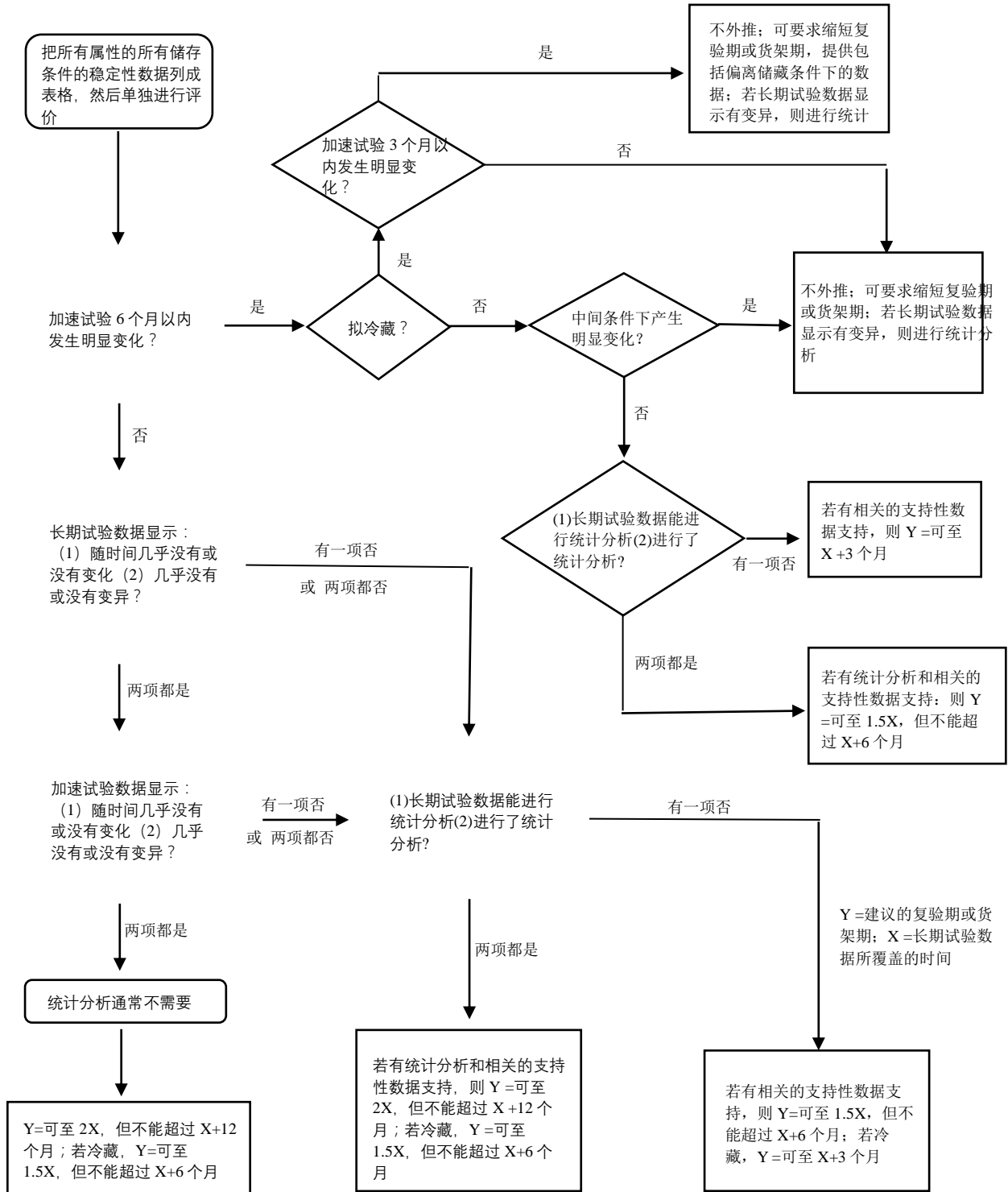
评估复验期或货架期的一个合适的方法是：通过确定某一定量指标（如含量，降解产物）平均值的 95% 置信限与建议的认可标准（限度）相交的第一时间点来定。

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% 单侧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，以便为评估复验期或货架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复验期或货架期。用于分析单或多因素、完整或简化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）复验期或货架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

下面描述的线性回归、合并检验和统计模型，是统计方法和程序的例子，这些方法和程序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，建议的货架期为 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，可支持货架期设为 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，建议的货架期为 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，可支持货架期设为 24 个月。

如果使用以上方法，可预计在复验期和货架期的终点，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复验期或货架期，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复验期或货架期。

B.2 单因素、完整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复验期或货架期。在分析这些单因素、仅与批次有关、完整设计研究的数据时，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复验期或货架期。

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复验期或货架期。

B.2.1 评价是否所有批次均支持建议的复验期或货架期

本方法的目的是评估从所有批次中评估得到的复验期或货架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，估算各个批次的复验期或货架期。如果估算的每批的复验期或货架期比建议的长，只要遵循 2.4 和 2.5 节中的外推法指导原则，一般认为建议的复验期或货架期是合适的，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复验期或货架期比建议的短，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复验期或货架期。

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复验期或货架期均比建议的复验期或货架期长，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复验期或货架期之前，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复验期或货架期。所有批次中最短的估测值应被选作全部批次的复验期或货架期。

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复验期或货架期。所有批次中最短的估测值应被选作全部批次的复验期或货架期。

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复验期或货架期并适用于所有批次。从合并的数据中估测的货架期通常比从各个批次中估测的货架期长，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）来评估复验期或货架期。

B.2.2.2 其他方法

除上述方法以外的其他统计方法[2-6]也可用于估测复验期或有效期。例如，如果事先能确定不同批次间“斜率”或“平均复验期或货架期”的可接受差异，可用适当方法评估斜率或评估平均复验期或货架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 多因素、完整设计研究的数据分析

在多因素完整设计研究中，在不同的组合中，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素组合得到的数据是否支持建议的货架期。

第二种方法即合并检验，目的是确定从不同因素组合得到的数据是否能合并，用于全面评估一个共同的货架期。

B.3.1 评价是否所有因素组合都支持建议的货架期

本方法的目的是评价从所有因素组合中得到的货架期是否都比建议的货架期长。根据 B.3.2.2.1 所述方法，建立一个包括所有因素和因素组合的统计模型，估测每一因素和因素组合的每一水平的货架期。如果所有由最初模型估测的货架期都比建议的货架期长，只要是遵循了 2.4 和 2.5 节的指导原则，则不必再建立模型，该建议的货架期一般是可行的。如果一个或多个估测的货架期短于建议的货架期，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货架期前，不必确定最后的模型。在建立模型的每一阶段都能估测货架期，如果在任一阶段所估测到的货架期都比建议的货架期长，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素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，因素的不同组合所得到的稳定性数据不能合并。

B.3.2.1 仅对批次因素的合并性检验

如果分别考虑每一个因素组合，对稳定性数据只做批次的合并性检验，对每个非批次因素组合的货架期，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 个货架期。如果需要设置共同的货架期，所有因素组合中估测的最短货架期就是该制剂的货架期。但本法没有充分利用来自所有因素组合的数据，因此，得到的货架期比 B.3.2.2 方法的短。

B.3.2.2 所有因素和因素组合的合并性检验

如果对所有因素和因素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素组合单独估算更长的货架期。因为当批次、规格、容器大小或装量等因素合并后，稳定性数据增多，平均值的置信限宽度变窄，所以货架期更长。

B.3.2.2.1 协方差分析

协方差分析可用于测定各因素和因素组合[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素组合所得到的数据是否能合并用于估测单一的货架期。完整的统计模型应包括全部主要影响因素及相互作用因素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。

对合并性检验做出规定，以确定不同因素之间和因素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货架期。

所有检验都应当使用适当的显著性水平。任何涉及批次的项目推荐使用 0.25 的显著水平，不涉及批次的使用 0.05 显著水平。如果合并检验证明不同因素组合的数据可以合并，可按 B.1 所述，用合并的数据来估测货架期。

如果合并检验证明，某些因素或因素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货架期。

（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货架期来估测单一的货架期。

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，评价斜率或平均货架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货架期；或者根据 B.3.2.2，在估测货架期前进行合并检验。

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 的货架期不应超过 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，凡能影响货架期估测的所有因素和因素间的组合都已经被合理的测试到了。对研究结果和货架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，某些因素或因素间的相互影响可能不能估测。再者，对于因素组合的不同水平的合并，只有在假定更高水平的因素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素的相互影响，应提供所用的方法并说明其合理性。应阐明估测货架期的最终模型，应对模型中余留的每个因子进行货架期的估测。使用矩阵设计估测到的货架期可能会比完整设计估测的货架期短。

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,”.
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.*,(11):1322-1326, 1995.

B.7 附图

图 1

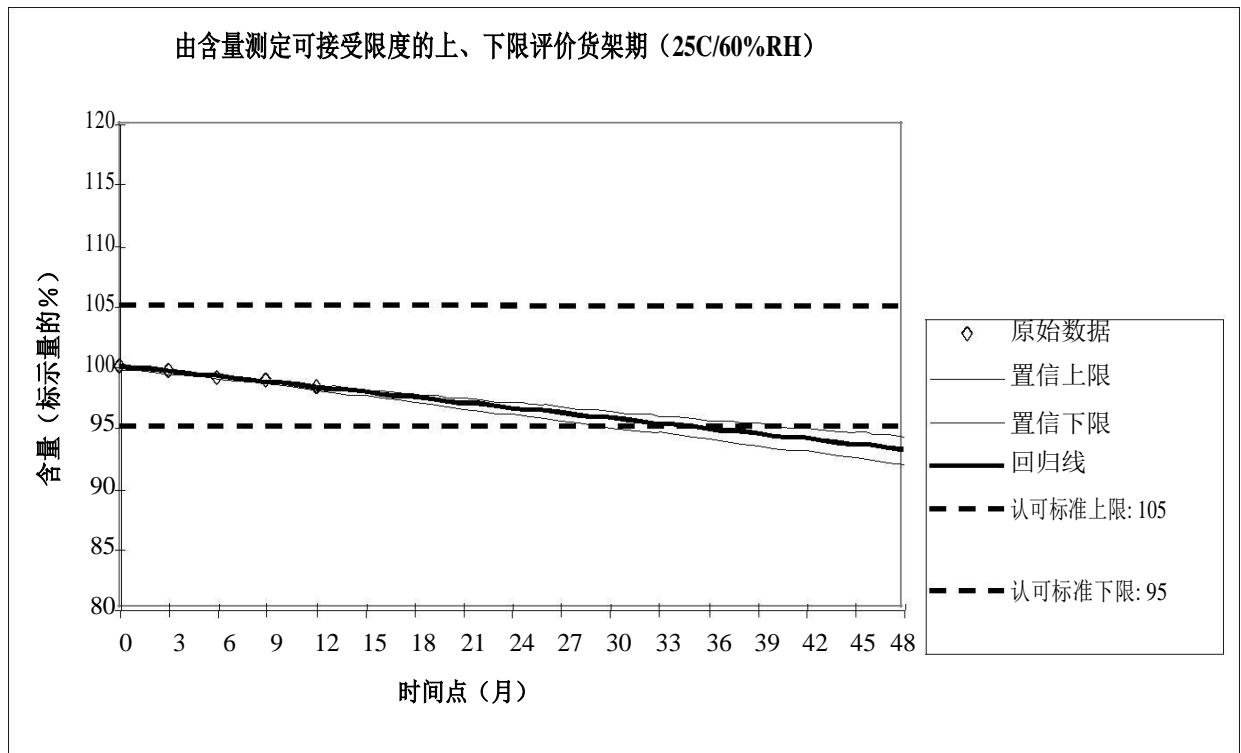


图 2

