

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

안정성 데이터 평가
(Evaluation for Stability Data)
Q1E

Current *Step 4* version
dated 6 February 2003

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Q1E
Document History

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q1E	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	6 February 2002	Q1E

Current Step 4 version

Q1E	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	6 February 2003	Q1E
-----	---	-----------------	-----

EVALUATION FOR STABILITY DATA

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 6 February 2003, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

목차

1. 서론 (INTRODUCTION)

- 1.1 목적 (Objectives of the Guideline)
- 1.2 배경 (Background)
- 1.3 적용 범위 (Scope of the Guideline)

2. 가이드라인 (GUIDELINES)

- 2.1 일반 원칙 (General Principles)
- 2.2 데이터 정리 (Data presentation)
- 2.3 외삽 (Extrapolation)
- 2.4 실온 보관 원료의약품 또는 완제의약품의 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 데이터 평가 (Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products Intended for Room Temperature Storage)
 - 2.4.1 가속 조건에서 중대한 변화가 없는 경우 (No significant change at accelerated condition)
 - 2.4.2 가속 조건에서 중대한 변화가 발생한 경우 (Significant change at accelerated condition)
- 2.5 실온 이하 조건에서 보관할 원료의약품 또는 완제의약품의 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 데이터 평가 (Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products Intended for Storage Below Room Temperature)
 - 2.5.1 냉장 보관 원료의약품 또는 완제의약품 (Drug substances or products intended for storage in a refrigerator)
 - 2.5.2 냉동 보관 원료의약품 또는 완제의약품 (Drug substances or products intended for storage in a freezer)
 - 2.5.3 -20°C 이하 보관 원료의약품 또는 완제의약품 (Drug substances or products intended for storage below -20°C)
- 2.6 일반 통계 분석 방법 (General Statistical Approaches)

3. 부록(APPENDICES)

Appendix A: 원료의약품 또는 완제의약품(동결 제품 제외)의 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 데이터 평가 의사결정도(Decision Tree for Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products (excluding Frozen Products))

Appendix B: 안정성 데이터 통계 분석 방법의 예(Examples of Statistical Approaches to Stability Data Analysis)

EVALUATION FOR STABILITY DATA

1. 서론 (INTRODUCTION)

1.1 목적 (Objectives of the Guideline)

This guideline is intended to provide recommendations on how to use stability data generated in accordance with the principles detailed in the ICH guideline "Q1A(R) Stability Testing of New Drug Substances and Products" (hereafter referred to as the parent guideline) to propose a retest period or shelf life in a registration application. This guideline describes when and how extrapolation can be considered when proposing a retest period for a drug substance or a shelf life for a drug product that extends beyond the period covered by "available data from the stability study under the long-term storage condition" (hereafter referred to as long-term data).

이 가이드라인은 등록 신청 문서에서 재시험 기간 또는 유효 기간을 제시하기 위해 ICH 가이드라인 "Q1A(R) 새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(이하 "모 가이드라인")에 기술된 원칙에 따라 생산한 안정성 데이터의 활용 방법에 대한 권고 사항을 제시하기 위한 것이다. 이 가이드라인은 "장기 보관 조건 안정성 시험 데이터"(이하 "장기 데이터")의 대상 기간을 벗어나는 원료의약품 재시험 기간 또는 완제의약품 유효 기간을 제시함에 있어서, 외삽 방법을 언제, 어떻게 고려할 수 있는지 설명한다.

1.2 배경 (Background)

The guidance on the evaluation and statistical analysis of stability data provided in the parent guideline is brief in nature and limited in scope. The parent guideline states that regression analysis is an appropriate approach to analyzing quantitative stability data for retest period or shelf life estimation and recommends that a statistical test for batch poolability be performed using a level of significance of 0.25. However, the parent guideline includes few details and does not cover situations where multiple factors are involved in a full- or reduced-design study.

모 가이드라인에 기술된 안정성 데이터의 평가와 통계 분석에 관한 내용은 기본적으로 간략하고 제한적이다. 모 가이드라인은 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 정량적 안정성 데이터의 적절한 분석 방법이 회귀 분석이라고 제시하고, 0.25의 유의 수준을 활용해 배치 자료 통합 가능성의 통계적 검정을 권고한다. 하지만 모 가이드라인에는 자세한 내용이 없으며, 여러 요소가 관련된 완전 또는 단축 디자인의 안정성 시험 상황을

다루고 있지 않다.

This guideline is an expansion of the guidance presented in the Evaluation sections of the parent guideline.

이 가이드라인은 모 가이드라인의 평가 섹션에 기술된 사항을 확장한 것이다.

1.3 적용 범위(Scope of the Guideline)

This guideline addresses the evaluation of stability data that should be submitted in registration applications for new molecular entities and associated drug products. The guideline provides recommendations on establishing retest periods and shelf lives for drug substances and drug products intended for storage at or below “room temperature”*. It covers stability studies using single- or multi-factor designs and full or reduced designs.

이 가이드라인은 NME(new molecular entity)와 관련 완제의약품의 등록 신청 문서에 포함시켜 제출해야 할 안정성 데이터의 평가에 관한 것이다. "실온" 또는 그 이하에서 보관하는 원료의약품과 완제의약품의 재시험 기간과 유효 기간 설정에 관한 권고 사항을 기술한다. 단일 또는 복합 요소 디자인과 완전 디자인 또는 단축 디자인의 안정성 시험을 대상으로 한다.

* Note: The term “room temperature” refers to the general customary environment and should not be inferred to be the storage statement for labeling.

주: "실온"은 통상적인 환경을 의미하며 표시 보관 조건을 의미하지 않는다.

ICH Q6A and Q6B should be consulted for recommendations on the setting and justification of acceptance criteria, and ICH Q1D should be referenced for recommendations on the use of full- versus reduced-design studies.

허용 기준 설정 및 타당성 증명에 관한 사항은 ICH Q6A와 Q6B를 참조하며, 완전 디자인과 단축 디자인 시험에 관한 권고 사항은 ICH Q1D를 참조한다.

2. 가이드라인(GUIDELINES)

2.1 일반 원칙(General Principles)

The design and execution of formal stability studies should follow the principles outlined in the parent guideline. The purpose of a stability study is to establish,

based on testing a minimum of three batches of the drug substance or product, a retest period or shelf life and label storage instructions applicable to all future batches manufactured and packaged under similar circumstances. The degree of variability of individual batches affects the confidence that a future production batch will remain within acceptance criteria throughout its retest period or shelf life.

공식 안정성 시험의 디자인과 실행은 모 가이드라인의 원칙을 따라야 한다. 안정성 시험의 목적은 최소 3개 원료의약품 또는 완제의약품 배치 시험 결과를 토대로, 유사 환경에서 제조/포장될 미래의 모든 배치에 적용할 보관 조건과 재시험 기간 또는 유효 기간을 설정하는 것이다. 개별 배치의 편차 정도는 미래의 생산 배치가 재시험 기간 또는 유효 기간 전체에 걸쳐 허용 기준 이내로 유지될 것이라는 신뢰에 영향을 준다.

Although normal manufacturing and analytical variations are to be expected, it is important that the drug product be formulated with the intent to provide 100 percent of the labeled amount of the drug substance at the time of batch release. If the assay values of the batches used to support the registration application are higher than 100 percent of label claim at the time of batch release, after taking into account manufacturing and analytical variations, the shelf life proposed in the application can be overestimated. On the other hand, if the assay value of a batch is lower than 100 percent of label claim at the time of batch release, it might fall below the lower acceptance criterion before the end of the proposed shelf life.

정상적인 제조/분석 편차가 예상되기는 하지만, 배치 출하 승인 시점에 100%의 표시 원료의약품 함량을 제공할 수 있도록 완제의약품을 조제하는 것이 중요하다. 등록 신청 문서를 뒷받침하는 배치 분석 결과가 배치 출하 승인 당시에 표시량의 100%를 넘으면, 제조/분석 편차를 고려할 때 신청 문서에 제시된 유효 기간이 과대 평가된 것일 수 있다. 반면 배치의 함량 결과값이 배치 출하 승인 당시에 표시량의 100% 이하라면, 예정 유효기간이 끝나기도 전에 하한 허용 기준 아래로 떨어질 가능성이 있다.

A systematic approach should be adopted in the presentation and evaluation of the stability information. The stability information should include, as appropriate, results from the physical, chemical, biological, and microbiological tests, including those related to particular attributes of the dosage form (for example, dissolution rate for solid oral dosage forms). The adequacy of the mass balance should be assessed. Factors that can cause an apparent lack of mass balance should be considered, including, for example, the mechanisms of degradation and the stability-indicating capability and inherent variability of the analytical procedures.

체계적인 방법으로 안정성 정보를 정리하고 평가한다. 제형별 특성 관련 시험을 포함해(예,

내용고형제의 용출 시험) 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 시험 결과를 확보한다. 물질 수지의 적절성을 평가한다. 물질 수지의 명백한 결여를 유발할 수 있는 요소(예를 들어 분해 메커니즘과 분석 절차의 안정성 지시성 및 내재적 변동성 포함)를 고려한다.

The basic concepts of stability data evaluation are the same for single- versus multifactor studies and for full- versus reduced-design studies. Data from formal stability studies and, as appropriate, supporting data should be evaluated to determine the critical quality attributes likely to influence the quality and performance of the drug substance or product. Each attribute should be assessed separately, and an overall assessment should be made of the findings for the purpose of proposing a retest period or shelf life. The retest period or shelf life proposed should not exceed that predicted for any single attribute.

단일 요소/복합 요소 시험과 완전/단축 디자인 시험에 안정성 데이터 평가의 기본 개념을 동일하게 적용한다. 공식 안정성 시험 데이터와 적절한 경우에는 근거 데이터를 평가하여, 원료의약품이나 완제의약품의 품질과 성능에 영향을 미칠 가능성이 있는 중요 품질 특성 요소를 결정한다. 각 특성 요소를 별도로 평가하고 결과를 전반적으로 평가하여, 재시험 기간 또는 유효 기간을 제시한다. 예정 재시험 기간 또는 유효 기간은 단일 특성 요소에 대하여 예측되는 기간을 초과해서는 안 된다.

The decision tree in Appendix A outlines a stepwise approach to stability data evaluation and when and how much extrapolation can be considered for a proposed retest period or shelf life. Appendix B provides (1) information on how to analyze long-term data for appropriate quantitative test attributes from a study with a multifactor, full or reduced design, (2) information on how to use regression analysis for retest period or shelf life estimation, and (3) examples of statistical procedures to determine poolability of data from different batches or other factors. Additional guidance can be found in the references listed; however, the examples and references do not cover all applicable statistical approaches.

부록 A의 의사결정도는 단계적 안정성 데이터 평가 방법, 그리고 재시험 기간이나 유효 기간을 설정하기 위해 외삽 방법을 언제, 어느 정도 적용할 수 있는지 보여준다. 부록 B는 (1) 복합 요소, 완전 또는 단축 디자인 시험에서 확보한 관련 정량적 시험 항목의 장기 데이터를 분석하는 방법에 관한 정보, (2) 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 회귀 분석 방법에 관한 정보, (3) 다른 배치 또는 다른 요소에서 확보한 데이터의 통합 가능성 결정을 위한 통계 절차의 예를 설명한다. 참고 문헌 항목에 다양한 가이드라인 문서가 정리되어 있다. 하지만 예와 참고문헌은 해당되는 모든 통계 방법을 포괄하고 있지 않다.

In general, certain quantitative chemical attributes (e.g., assay, degradation products, preservative content) for a drug substance or product can be assumed to follow zero-order kinetics during long-term storage¹. Data for these attributes are therefore amenable to the type of statistical analysis described in Appendix B, including linear regression and poolability testing. Although the kinetics of other quantitative attributes (e.g., pH, dissolution) is generally not known, the same statistical analysis can be applied, if appropriate. Qualitative attributes and microbiological attributes are not amenable to this kind of statistical analysis.

일반적으로 원료의약품 또는 완제의약품의 정량적인 화학적 특성(예, 정량, 분해 산물, 보존제 함량)은 장기 보관 기간에 영차 역학을 따를 것으로 가정할 수 있다. 그러므로 이러한 특성 요소의 데이터는 선형 회귀와 자료 통합 가능성 검정을 포함해 부록 B에 기술된 통계 분석의 대상이 된다. 다른 정량적 특성 요소(예, pH, 용출)의 역학은 일반적으로 알려져 있지 않지만, 적절한 경우에 동일한 통계 분석 방법을 적용할 수 있다. 정성적 특성과 미생물학적 특성은 이와 같은 종류의 통계 분석으로 처리할 수 없다.

The recommendations on statistical approaches in this guideline are not intended to imply that use of statistical evaluation is preferred when it can be justified to be unnecessary. However, statistical analysis can be useful in supporting the extrapolation of retest periods or shelf lives in certain situations and can be called for to verify the proposed retest periods or shelf lives in other cases.

이 가이드라인에서 통계적 방법을 권고하지만, 필요하지 않음을 타당하게 증명할 수 있는 상황에서도 통계 평가를 해야 한다는 의미는 아니다. 하지만 통계 분석은 특정 상황에서 재시험 기간 또는 유효 기간의 외삽을 뒷받침하는데 유용하며, 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 확인하는데 필요할 수도 있다.

2.2 데이터 정리(Data presentation)

Data for all attributes should be presented in an appropriate format (e.g., tabular, graphical, narrative) and an evaluation of such data should be included in the application. The values of quantitative attributes at all time points should be reported as measured (e.g., assay as percent of label claim). If a statistical analysis is performed, the procedure used and the assumptions underlying the model should be stated and justified. A tabulated summary of the outcome of statistical analysis and/or graphical presentation of the long-term data should be included.

모든 특성 항목의 데이터를 적절한 형식(예, 표, 그래프, 서술)으로 정리하며, 데이터 평가 내용을 신청 문서에 기술한다. 모든 시점의 정량적 특성 항목 결과값을 실제 측정값(예,

정량: 표시량 대비 백분율)으로 기록한다. 통계 분석을 실시한다면, 통계 분석 절차와 통계 분석 모델의 기본 가정을 기술하고 그 타당성을 설명한다. 장기 데이터의 통계 분석 결과 요약표와 그래프를 포함시킨다.

2.3 외삽(Extrapolation)

Extrapolation is the practice of using a known data set to infer information about future data. Extrapolation to extend the retest period or shelf life beyond the period covered by long-term data can be proposed in the application, particularly if no significant change is observed at the accelerated condition. Whether extrapolation of stability data is appropriate depends on the extent of knowledge about the change pattern, the goodness of fit of any mathematical model, and the existence of relevant supporting data. Any extrapolation should be performed such that the extended retest period or shelf life will be valid for a future batch released with test results close to the release acceptance criteria.

외삽은 기지의 데이터 세트를 활용해 미래의 데이터에 관한 정보를 추론하는 방법이다. 외삽을 적용하여 장기 데이터 대상 기간 이상의 재시험 기간 또는 유효 기간을 설정해 신청할 수 있다. 가속 조건에서 중대한 변화가 관찰되지 않은 경우에 특히 그렇게 할 수 있다. 안정성 데이터의 외삽이 적절한지 여부는, 관련 근거 데이터의 존재와 수학적 모델의 적합도, 변화 패턴에 대한 지식의 정도에 따라 결정된다. 출하 허용 기준에 근접한 시험 결과를 근거로 출하 승인되는 미래의 배치에 대해서도 확대 산정한 재시험 기간 또는 유효 기간이 유효할 수 있도록 외삽을 실시한다.

An extrapolation of stability data assumes that the same change pattern will continue to apply beyond the period covered by long-term data. The correctness of the assumed change pattern is critical when extrapolation is considered. When estimating a regression line or curve to fit the long-term data, the data themselves provide a check on the correctness of the assumed change pattern, and statistical methods can be applied to test the goodness of fit of the data to the assumed line or curve. No such internal check is possible beyond the period covered by long-term data. Thus, a retest period or shelf life granted on the basis of extrapolation should always be verified by additional long-term stability data as soon as these data become available. Care should be taken to include in the protocol for commitment batches a time point that corresponds to the end of the extrapolated retest period or shelf life.

안정성 데이터의 외삽은 장기 데이터의 대상 기간이 지나도 동일한 변화 패턴이 계속

되리라는 가정을 토대로 한다. 외삽을 고려할 때는 변화 패턴 가정의 정확성이 중요하다. 장기 데이터에 맞춰 회귀선 또는 곡선을 추정할 때, 데이터 자체가 변화 패턴 가정의 정확성 점검 역할을 하고, 통계 방법을 적용하여 가정 회귀선 또는 곡선에 대비하여 데이터 적합도를 검정할 수 있다. 장기 데이터 대상 기간을 벗어나면 이와 같은 내부 점검이 가능하지 않다. 그러므로 외삽에 근거하여 재시험 기간이나 유효 기간이 승인되면, 추가 장기 안정성 데이터를 확보하여 가능한 빨리 재시험 기간이나 유효 기간을 확인한다. 외삽 재시험 기간 또는 유효 기간 말기에 상응하는 시점을 이행 배치의 프로토콜에 포함시킨다.

2.4 실온 보관 원료의약품 또는 완제의약품의 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 데이터 평가(Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products Intended for Room Temperature Storage)

A systematic evaluation of the data from formal stability studies should be performed as illustrated in this section. Stability data for each attribute should be assessed sequentially. For drug substances or products intended for storage at room temperature, the assessment should begin with any significant change at the accelerated condition and, if appropriate, at the intermediate condition, and progress through the trends and variability of the long-term data. The circumstances are delineated under which extrapolation of retest period or shelf life beyond the period covered by long-term data can be appropriate. A decision tree is provided in Appendix A as an aid.

공식 안정성 시험 데이터를 이 섹션에서 설명하는 바와 같이 체계적으로 평가한다. 특성 항목별 안정성 데이터를 순차적으로 평가한다. 실온 보관용 원료의약품이나 완제의약품인 경우, 가속 조건과 적절한 경우에는 중간 조건의 중대한 변화부터 평가하고, 장기 데이터의 경향 분석과 변동성 분석을 진행한다. 장기 데이터 대상 기간 이상의 재시험 기간 또는 유효기간 외삽이 적절한 상황을 규정한다. 이와 관련하여 참고할 수 있는 의사결정도가 부록 A에 제시되어 있다.

2.4.1 가속 조건에서 중대한 변화가 없는 경우(No significant change at accelerated condition)

Where no significant change occurs at the accelerated condition, the retest period or shelf life would depend on the nature of the long-term and accelerated data.

가속 조건에서 중대한 변화가 발생하지 않으면, 재시험 기간 또는 유효 기간은 장기 데이터와 가속 데이터의 특성을 고려하여 결정한다.

2.4.1.1 변동성이 거의 또는 전혀 없으며 시간 경과에 따라 변화가 거의 또는 전혀 없는 장기 데이터 및 가속 데이터(Long-term and accelerated data showing little or no change over time and little or no variability)

Where the long-term data and accelerated data for an attribute show little or no change over time and little or no variability, it might be apparent that the drug substance or product will remain well within the acceptance criteria for that attribute during the proposed retest period or shelf life. In these circumstances, a statistical analysis is normally considered unnecessary but justification for the omission should be provided. Justification can include a discussion of the change pattern or lack of change, relevance of the accelerated data, mass balance, and/or other supporting data as described in the parent guideline. Extrapolation of the retest period or shelf life beyond the period covered by long-term data can be proposed. The proposed retest period or shelf life can be up to twice, but should not be more than 12 months beyond, the period covered by long-term data.

특정 특성 항목의 장기 데이터와 가속 데이터가 변동성이 거의 또는 전혀 없으며 시간 경과에 따른 변화도 거의 또는 전혀 없는 경우, 원료의약품 또는 완제의약품의 해당 특성 항목은 예정 재시험 기간 또는 유효 기간 동안 허용 기준 이내로 유지되리라고 생각할 수 있다. 이와 같은 경우에는 일반적으로 통계 분석이 필요하지 않다고 생각되지만, 그와 같은 통계 분석의 생략 이유를 타당하게 설명해야 한다. 이때 변화 패턴이나 변화의 결여, 가속 데이터의 연관성, 물질 수지, 그리고 모 가이드라인에 기술된 기타 근거 데이터를 토대로 타당성을 제시할 수 있다. 장기 데이터 대상 기간 이상의 재시험 기간 또는 유효 기간 외삽 방법을 제시할 수도 있다. 예정 재시험 기간이나 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간의 최대 2배까지 정할 수 있으나, 그 기간보다 12개월 이상으로 할 수는 없다.

2.4.1.2 변동성 및/또는 시간 경과에 따른 변화를 보여주는 장기 데이터 또는 가속 데이터(Long-term or accelerated data showing change over time and/or variability)

If the long-term or accelerated data for an attribute show change over time and/or variability within a factor or among factors, statistical analysis of the long-term data can be useful in establishing a retest period or shelf life. Where there are differences in stability observed among batches or among other factors (e.g., strength, container size and/or fill) or factor combinations (e.g., strength-by-container size and/or fill) that preclude the combining of data, the proposed retest

period or shelf life should not exceed the shortest period supported by any batch, other factor, or factor combination. Alternatively, where the differences are readily attributed to a particular factor (e.g., strength), different shelf lives can be assigned to different levels within the factor (e.g., different strengths). A discussion should be provided to address the cause for the differences and the overall significance of such differences on the product. Extrapolation beyond the period covered by long-term data can be proposed; however, the extent of extrapolation would depend on whether long-term data for the attribute are amenable to statistical analysis.

특정 특성 항목의 장기 데이터 또는 가속 데이터가 특정 요소 안에서 또는 여러 요소 사이에 변동성 및/또는 시간 경과에 따른 변화를 보이는 경우, 장기 데이터의 통계 분석이 재시험 기간이나 유효 기간을 설정하는데 유용할 수 있다. 배치 또는 기타 요소(예, 함량, 용기 크기 및/또는 충전량) 또는 요소 조합(예, 함량/용기 크기 및/또는 충전량) 사이에 안정성 차이가 관찰되어 데이터의 종합이 불가능한 경우, 예정 재시험 기간이나 유효 기간이 특정 배치, 기타 요소 또는 요소 조합에서 나타난 가장 짧은 기간을 초과해서는 안 된다. 또는 그러한 안정성 차이의 원인이 되는 요소(예, 함량)를 용이하게 파악할 수 있다면, 그 요소 범위 안에서(예, 여러 함량 제품) 유효 기간을 다르게 설정할 수도 있다. 차이의 원인과 그러한 차이가 제품과 관련하여 갖는 전반적인 의미를 설명한다. 장기 데이터 대상 기간 이상의 외삽을 제시할 수도 있다. 하지만 외삽의 정도는 해당 특성 항목 장기 데이터의 통계 분석 여부에 따라 달라진다.

- 통계 분석이 가능하지 않은 데이터(Data not amenable to statistical analysis)

Where long-term data are not amenable to statistical analysis, but relevant supporting data are provided, the proposed retest period or shelf life can be up to one-and-a-half times, but should not be more than 6 months beyond, the period covered by long-term data. Relevant supporting data include satisfactory long-term data from development batches that are (1) made with a closely related formulation to, (2) manufactured on a smaller scale than, or (3) packaged in a container closure system similar to, that of the primary stability batches.

장기 데이터의 통계 분석이 가능하지 않지만 관련 근거 데이터가 있다면, 예정 재시험 기간이나 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간의 최대 1.5배까지 설정할 수 있지만, 그 기간보다 6개월 이상 길게 설정해서는 안 된다. 관련 근거 데이터로는 기본 안정성 배치와 (1) 밀접하게 연관된 조성으로 제조하거나 (2) 더 작은 규모로 제조하거나 (3) 유사한 용기 마개 시스템으로 포장한 개발 배치로 확보한 장기 데이터가 있다.

- 통계 분석이 가능한 데이터(Data amenable to statistical analysis)

If long-term data are amenable to statistical analysis but no analysis is performed, the extent of extrapolation should be the same as when data are not amenable to statistical analysis. However, if a statistical analysis is performed, it can be appropriate to propose a retest period or shelf life of up to twice, but not more than 12 months beyond, the period covered by long-term data, when the proposal is backed by the result of the analysis and relevant supporting data.

장기 데이터의 통계 분석이 가능하지만 분석을 실시하지 않았다면, 외삽 정도는 데이터의 통계 분석이 가능하지 않은 경우와 동일하다. 하지만 통계 분석을 실시한다면, 예정 재시험 기간이나 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간의 최대 2배까지 설정할 수 있지만, 그 기간보다 12개월 이상 길게 설정해서는 안 된다. 다만 분석 결과와 관련 근거 데이터로 뒷받침해야 한다.

2.4.2 가속 조건에서 중대한 변화가 발생한 경우(Significant change at accelerated condition)

Where significant change* occurs at the accelerated condition, the retest period or shelf life would depend on the outcome of stability testing at the intermediate condition, as well as at the long-term condition.

가속 조건에서 중대한 변화가 발생한다면, 장기 조건과 중간 조건 안정성 시험 결과를 고려하여 재시험기간이나 유효 기간을 설정한다.

* 주(Note): The following physical changes can be expected to occur at the accelerated condition and would not be considered significant change that calls for intermediate testing if there is no other significant change:

가속 조건에서 다음과 같은 물리적 변화가 발생하리라 예상할 수 있으며, 다른 중대한 변화가 없는 경우에는 이와 같은 물리적 변화를 중간 조건 시험이 필요한 중대한 변화로 간주하지 않는다.

- softening of a suppository that is designed to melt at 37°C, if the melting point is clearly demonstrated,
녹는점이 명확히 증명된 경우에 37°C에서 녹도록 설계된 좌약의 연화
- failure to meet acceptance criteria for dissolution for 12 units of a gelatin capsule or gel-coated tablet if the failure can be unequivocally attributed to cross-linking.

젤라틴 캡슐 또는 젤 코팅 정제 12개의 용출 시험 결과가 허용 기준에 부합하지 않고 가교 결합 때문에 부적합이 발생했다고 할 수 있는 경우.

However, if phase separation of a semi-solid dosage form occurs at the accelerated condition, testing at the intermediate condition should be performed. Potential interaction effects should also be considered in establishing that there is no other significant change.

하지만 가속 조건에서 반고형제의 상분리가 일어나면, 중간 조건 시험을 실시한다. 다른 중대한 변화가 없다고 판단할 때, 상호 작용 영향 또한 고려해야 한다.

2.4.2.1 중간 조건에서 중대한 변화가 없는 경우(No significant change at intermediate condition)

If there is no significant change at the intermediate condition, extrapolation beyond the period covered by long-term data can be proposed; however, the extent of extrapolation would depend on whether long-term data for the attribute are amenable to statistical analysis.

중간 조건에서 중대한 변화가 없다면, 장기 데이터 대상 기간을 넘어서는 외삽이 가능하다. 하지만 외삽의 정도는 해당 특성 항목 장기 데이터의 통계 분석 여부에 따라 달라진다.

- 통계 분석이 가능하지 않은 데이터(Data not amenable to statistical analysis)

When the long-term data for an attribute are not amenable to statistical analysis, the proposed retest period or shelf life can be up to 3 months beyond the period covered by long-term data, if backed by relevant supporting data.

특정 특성 항목 장기 데이터의 통계 분석이 가능하지 않지만 관련 근거 데이터가 있다면, 장기 데이터 대상 기간에 최대 3개월까지 추가하여 재시험 기간 또는 유효 기간을 제시할 수 있다.

- 통계 분석이 가능한 데이터(Data amenable to statistical analysis)

When the long-term data for an attribute are amenable to statistical analysis but no analysis is performed, the extent of extrapolation should be the same as when data are not amenable to statistical analysis. However, if a statistical analysis is performed, the proposed retest period or shelf life can be up to one-and-a-half times, but should not be more than 6 months beyond, the period covered by long-term

data, when backed by statistical analysis and relevant supporting data.

특정 특성 항목 장기 데이터의 통계 분석이 가능하지만 통계 분석을 실시하지 않은 경우, 외삽 정도는 통계 분석이 가능하지 않을 때와 동일하다. 하지만 통계 분석을 실시한다면, 예정 재시험기간 또는 유효기간을 장기 데이터 대상 기간의 최대 1.5배까지 설정할 수 있지만, 그 기간보다 6개월 이상 길게 설정해서는 안 된다. 다만 통계 분석 결과와 관련 근거 데이터로 뒷받침해야 한다.

2.4.2.2 중간 조건에서 중대한 변화가 발생한 경우(Significant change at intermediate condition)

Where significant change occurs at the intermediate condition, the proposed retest period or shelf life should not exceed the period covered by long-term data. In addition, a retest period or shelf life shorter than the period covered by long-term data could be called for.

중간 조건에서 중대한 변화가 발생한다면, 예정 재시험 기간 또는 유효 기간은 장기 데이터 대상 기간을 초과할 수 없다. 또한 재시험 기간 또는 유효 기간은 장기 데이터 대상 기간보다 더 짧아야 할 것이다.

2.5 실온 이하 조건에서 보관할 원료의약품 또는 완제의약품의 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 데이터 평가(Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products Intended for Storage Below Room Temperature)

2.5.1 냉장 보관 원료의약품 또는 완제의약품(Drug substances or products intended for storage in a refrigerator)

Data from drug substances or products intended to be stored in a refrigerator should be assessed according to the same principles as described in Section 2.4 for drug substances or products intended for room temperature storage, except where explicitly noted in the section below. The decision tree in Appendix A can be used as an aid.

냉장 보관 원료의약품이나 완제의약품의 데이터를, 아래에서 명확히 설명한 부분을 제외하고는 실온 보관 원료의약품 또는 완제의약품에 관한 섹션 2.4에 기술된 원칙에 따라 평가한다. 부록 A의 의사결정도를 참조한다.

2.5.1.1 가속 조건에서 중대한 변화가 없는 경우(No significant change at

accelerated condition)

Where no significant change occurs at the accelerated condition, extrapolation of retest period or shelf life beyond the period covered by long-term data can be proposed based on the principles outlined in Section 2.4.1, except that the extent of extrapolation should be more limited.

가속 조건에서 중대한 변화가 발생하지 않으면, 외삽의 정도가 더 제한적인 점을 제외하고, 섹션 2.4.1에 기술된 원칙에 의거하여 장기 데이터 대상 기간을 넘어서는 재시험 기간 또는 유효 기간의 외삽이 가능하다.

If the long-term and accelerated data show little change over time and little variability, the proposed retest period or shelf life can be up to one-and-a-half times, but should not be more than 6 months beyond, the period covered by long-term data normally without the support of statistical analysis.

장기 데이터와 가속 데이터가 변동성과 시간 경과에 따른 변화를 거의 보이지 않는 경우, 일반적으로 통계 분석으로 뒷받침하지 않고도 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간의 최대 1.5배까지 설정할 수 있지만, 그 기간보다 6개월 이상으로 설정해서는 안 된다.

Where the long-term or accelerated data show change over time and/or variability, the proposed retest period or shelf life can be up to 3 months beyond the period covered by long-term data if (1) the long-term data are amenable to statistical analysis but a statistical analysis is not performed, or (2) the long-term data are not amenable to statistical analysis but relevant supporting data are provided.

장기 데이터 또는 가속 데이터가 변동성 및/또는 시간 경과에 따른 변화를 보이는 경우, (1) 장기 데이터의 통계 분석이 가능하지만 통계 분석을 실시하지 않거나 (2) 장기 데이터의 통계 분석이 가능하지 않지만 관련 근거 데이터가 있다면, 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간보다 최대 3개월까지 길게 설정할 수 있다.

Where the long-term or accelerated data show change over time and/or variability, the proposed retest period or shelf life can be up to one-and-a-half times, but should not be more than 6 months beyond, the period covered by long-term data if (1) the long-term data are amenable to statistical analysis and a statistical analysis is performed, and (2) the proposal is backed by the result of the analysis and relevant supporting data.

장기 데이터 또는 가속 데이터가 변동성 및/또는 시간 경과에 따른 변화를 보이는 경우,

(1) 장기 데이터의 통계 분석이 가능하고 통계 분석을 실시하며, (2) 분석 결과와 관련 근거 데이터로 뒷받침이 된다면, 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간의 최대 1.5배까지 설정할 수 있지만, 그 기간보다 6개월 이상 길게 설정해서는 안 된다.

2.5.1.2 가속 조건에서 중대한 변화가 발생한 경우(Significant change at accelerated condition)

If significant change occurs between 3 and 6 months' testing at the accelerated storage condition, the proposed retest period or shelf life should be based on the long-term data. Extrapolation is not considered appropriate. In addition, a retest period or shelf life shorter than the period covered by long-term data could be called for. If the long-term data show variability, verification of the proposed retest period or shelf life by statistical analysis can be appropriate.

가속 조건에서 3개월 시험과 6개월 시험 사이에 중대한 변화가 발생하는 경우, 장기 데이터에 근거하여 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 설정한다. 외삽은 적절하지 않은 것으로 간주된다. 또한 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간보다 짧게 할 필요가 있다. 장기 데이터가 변동성을 보인다면, 통계 분석으로 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 확인하는 것이 적절할 수 있다.

If significant change occurs within the first 3 months' testing at the accelerated storage condition, the proposed retest period or shelf life should be based on long-term data. Extrapolation is not considered appropriate. A retest period or shelf life shorter than the period covered by long-term data could be called for. If the long-term data show variability, verification of the proposed retest period or shelf life by statistical analysis can be appropriate. In addition, a discussion should be provided to address the effect of short-term excursions outside the label storage condition (e.g., during shipping or handling). This discussion can be supported, if appropriate, by further testing on a single batch of the drug substance or product at the accelerated condition for a period shorter than 3 months.

가속 조건에서 첫 3개월 시험 사이에 중대한 변화가 발생하는 경우, 장기 데이터에 근거하여 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 설정한다. 외삽은 적절하지 않은 것으로 간주된다. 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터 대상 기간보다 짧게 할 필요가 있다. 장기 데이터가 변동성을 보인다면, 통계 분석으로 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 확인하는 것이 적절할 수 있다. 또한 라벨 보관 조건의 단기 이탈에 따른 영향을 평가하고 기술한다(예, 운반 또는 취급 시). 이때 3개월보다 짧은 기간 동안 가속 조건에서

원료의약품이나 완제의약품 한 배치를 추가로 시험하여 뒷받침할 수 있다.

2.5.2 냉동 보관 원료의약품 또는 완제의약품(Drug substances or products intended for storage in a freezer)

For drug substances or products intended for storage in a freezer, the retest period or shelf life should be based on long-term data. In the absence of an accelerated storage condition for drug substances or products intended to be stored in a freezer, testing on a single batch at an elevated temperature (e.g., $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ or $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) for an appropriate time period should be conducted to address the effect of short-term excursions outside the proposed label storage condition (e.g., during shipping or handling).

냉동 보관 원료의약품이나 완제의약품의 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터에 근거하여 설정한다. 냉동 보관 원료의약품이나 완제의약품에 대하여 가속 조건 시험을 하지 않은 경우, 적절한 기간 동안 높은 온도(예, $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 또는 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)에서 한 배치를 시험하여, 예정 라벨 보관 조건의 단기 이탈에 따른 영향을 평가한다(예, 운반 또는 취급 시).

2.5.3 -20°C 이하 보관 원료의약품 또는 완제의약품(Drug substances or products intended for storage below -20°C)

For drug substances or products intended for storage below -20°C , the retest period or shelf life should be based on long-term data and should be assessed on a case-by-case basis.

-20°C 이하 보관 원료의약품이나 완제의약품의 재시험 기간 또는 유효 기간을 장기 데이터에 근거하여 설정하며 상황별로 평가한다.

2.6 일반 통계 분석 방법(General Statistical Approaches)

Where applicable, an appropriate statistical method should be employed to analyze the long-term primary stability data in an original application. The purpose of this analysis is to establish, with a high degree of confidence, a retest period or shelf life during which a quantitative attribute will remain within acceptance criteria for all future batches manufactured, packaged, and stored under similar circumstances.

해당되는 경우에는 적절한 통계 방법을 채택하여, 신청 문서에 포함시켜 제출하는 장기 기본 안정성 데이터를 분석한다. 이 분석의 목적은 유사한 상황에서 제조, 포장, 보관되는

미래의 모든 배치에 대하여 특정 정량적 특성이 허용 기준 이내로 유지되리라고 생각되는 재시험 기간 또는 유효 기간을 높은 수준의 신뢰도로 확립하는 것이다.

In cases where a statistical analysis was employed to evaluate long-term data due to a change over time and/or variability, the same statistical method should also be used to analyse data from commitment batches to verify or extend the originally approved retest period or shelf life.

변동성 및/또는 시간 경과에 따른 변화 때문에 통계 분석 방법으로 장기 데이터를 평가한 경우, 동일한 통계 방법을 사용하여 이후 이행 배치의 데이터를 분석해 승인 받은 재시험 기간 또는 유효 기간을 확인하거나 연장한다.

Regression analysis is considered an appropriate approach to evaluating the stability data for a quantitative attribute and establishing a retest period or shelf life. The nature of the relationship between an attribute and time will determine whether data should be transformed for linear regression analysis. The relationship can be represented by a linear or non-linear function on an arithmetic or logarithmic scale. In some cases, a non-linear regression can better reflect the true relationship.

회귀 분석이 정량적 특성 항목의 안정성 데이터를 평가하고 재시험 기간 또는 유효 기간을 설정하는 적절한 방법으로 생각된다. 특성 항목과 시간 사이의 관계에 따라, 선형 회귀 분석을 위한 데이터 변환의 필요성이 결정된다. 이 관계를 산술 또는 로그 스케일의 선형 또는 비선형 함수로 표현할 수 있다. 비선형 회귀가 진정한 관계를 더 잘 반영하는 경우도 있다.

An appropriate approach to retest period or shelf life estimation is to analyze a quantitative attribute (e.g., assay, degradation products) by determining the earliest time at which the 95 percent confidence limit for the mean intersects the proposed acceptance criterion.

재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 적절한 방법은, 평균의 95% 신뢰한계가 예정 허용 기준과 교차하는 가장 이른 시점을 파악하는 식으로 정량적 특성 항목(예, 정량, 분해산물)을 분석하는 것이다.

For an attribute known to decrease with time, the lower one-sided 95 percent confidence limit should be compared to the acceptance criterion. For an attribute known to increase with time, the upper one-sided 95 percent confidence limit should be compared to the acceptance criterion. For an attribute that can either

increase or decrease, or whose direction of change is not known, two-sided 95 percent confidence limits should be calculated and compared to the upper and lower acceptance criteria.

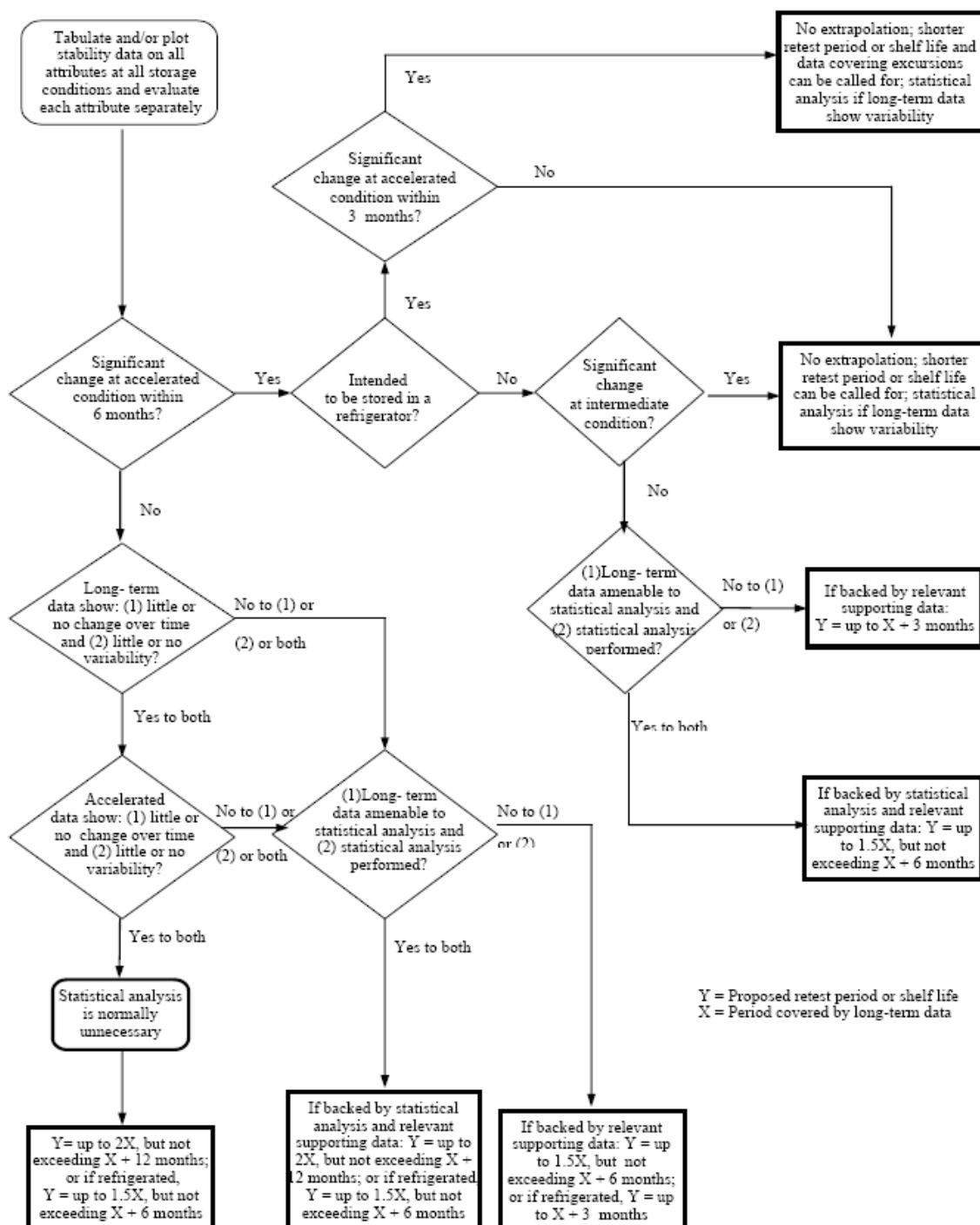
시간 경과에 따라 감소되는 것으로 알려진 특성 항목인 경우, 하한 단측 95% 신뢰 한계를 허용 기준과 비교한다. 시간 경과에 따라 증가하는 것으로 알려진 특성 항목인 경우, 상한 단측 95% 신뢰 한계를 허용 기준과 비교한다. 증가하거나 감소할 수 있는 특성 항목이나 변화의 방향을 알지 못하는 항목인 경우, 양측 95% 신뢰 한계를 계산하고 상하한 허용 기준과 비교한다.

The statistical method used for data analysis should take into account the stability study design to provide a valid statistical inference for the estimated retest period or shelf life. The approach described above can be used to estimate the retest period or shelf life for a single batch or for multiple batches when the data are combined after an appropriate statistical test. Examples of statistical approaches to the analysis of stability data from single or multi-factor, full- or reduced-design studies are included in Appendix B. References to current literature sources can be found in Appendix B.6.

안정성 시험 디자인을 감안하여 통계적으로 유효한 재시험 기간 또는 유효 기간 추정 가능한 통계 방법으로 데이터를 분석한다. 적절한 통계 검정 이후 데이터를 종합할 때, 다수 배치 또는 단일 배치에 대하여, 위의 방법을 활용해 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정할 수 있다. 단일 요소 또는 복합 요소, 완전 또는 단축 디자인 안정성 시험 데이터를 통계적으로 분석하는 방법의 예가 부록 B에 정리되어 있다. 최신 참고 문헌은 부록 B.6을 참조한다.

3. 부록(APPENDICES)

Appendix A: 원료의약품 또는 완제의약품(동결 제품 제외)의 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위한 데이터 평가 의사결정도(Decision Tree for Data Evaluation for Retest Period or Shelf Life Estimation for Drug Substances or Products (excluding Frozen Products))



Appendix B: 안정성 데이터 통계 분석 방법의 예(Examples of Statistical Approaches to Stability Data Analysis)

Linear regression, poolability tests, and statistical modeling, described below, are examples of statistical methods and procedures that can be used in the analysis of stability data that are amenable to statistical analysis for a quantitative attribute for which there is a proposed acceptance criterion.

아래에서 설명하는 선형 회귀, 자료 통합 가능성 검정, 통계 모델링은 예정 허용 기준이 설정되어 있고 통계 분석이 가능한 정량적 특성 항목의 안정성 데이터를 분석하는데 사용할 수 있는 통계 방법과 절차의 예이다.

B.1 단일 배치 데이터 분석(Data Analysis for a Single Batch)

In general, the relationship between certain quantitative attributes and time is assumed to be linear¹. Figure 1 shows the regression line for assay of a drug product with upper and lower acceptance criteria of 105 percent and 95 percent of label claim, respectively, with 12 months of long-term data and a proposed shelf life of 24 months. In this example, two-sided 95 percent confidence limits for the mean are applied because it is not known ahead of time whether the assay would increase or decrease with time (e.g., in the case of an aqueous-based product packaged in a semi-permeable container). The lower confidence limit intersects the lower acceptance criterion at 30 months, while the upper confidence limit does not intersect with the upper acceptance criterion until later. Therefore, the proposed shelf life of 24 months can be supported by the statistical analysis of the assay, provided the recommendations in Sections 2.4 and 2.5 are followed.

일반적으로 특정 정량적 특성 항목과 시간 사이의 관계는 선형을 보인다고 가정한다. 그림 1은 정량 항목의 상하한 허용 기준이 표시량의 105%와 95%이고 장기 데이터 기간이 12개월이며 예정 유효기간이 24개월인 완제의약품의 회귀선이다. 이 예에서 시간 경과에 따라 정량 결과가 증가할지 감소할지 미리 알 수 없기 때문에(예, 반투성 용기에 포장한 수성 제품인 경우), 평균의 양측 95% 신뢰한계를 적용한다. 하한 신뢰한계는 30개월 시점에 하한 허용 기준과 교차하며, 상한 신뢰한계는 그 이후까지도 상한 허용기준과 교차하지 않는다. 그러므로 섹션 2.4와 2.5의 권고 사항에 따라, 정량 결과의 통계 분석으로 예정 유효기간 24개월을 뒷받침할 수 있다.

When data for an attribute with only an upper or a lower acceptance criterion are analyzed, the corresponding one-sided 95 percent confidence limit for the mean is

recommended. Figure 2 shows the regression line for a degradation product in a drug product with 12 months of long-term data and a proposed shelf life of 24 months, where the acceptance criterion is not more than 1.4 percent. The upper one-sided 95 percent confidence limit for the mean intersects the acceptance criterion at 31 months. Therefore, the proposed shelf life of 24 months can be supported by statistical analysis of the degradation product data, provided the recommendations in Sections 2.4 and 2.5 are followed.

상하한 허용 기준 가운데 하나만 있는 특성 항목의 데이터를 분석할 때는, 평균의 단측 95% 신뢰한계만 적용한다. 그림 2는 분해 산물의 허용 기준이 1.4% 이하이고 장기 데이터 기간이 12개월이며 예정 유효기간이 24개월인 완제의약품의 회귀선이다. 평균의 상한 단측 95% 신뢰한계는 31개월 시점에 허용 기준과 교차한다. 그러므로 섹션 2.4와 2.5의 권고 사항에 따라, 분해 산물 데이터의 통계 분석으로 예정 유효기간 24개월을 뒷받침할 수 있다.

If the above approach is used, the mean value of the quantitative attribute (e.g., assay, degradation products) can be expected to remain within the acceptance criteria through the end of the retest period or shelf life at a confidence level of 95 percent.

상기 방식을 사용한다면 정량적 특성 항목(예, 정량, 분해산물)의 평균값은 95% 신뢰수준에서 재시험 기간 또는 유효 기간 말기까지 허용 기준 이내를 유지하리라 예상할 수 있다.

The approach described above can be used to estimate the retest period or shelf life for a single batch, individual batches, or multiple batches when combined after appropriate statistical tests described in Sections B.2 through B.5.

섹션 B.2부터 B.5까지 기술한 통계 검정 이후에 종합할 때, 단일 배치, 개별 배치, 또는 여러 배치의 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정하는데 상기 방식을 사용할 수 있다.

B.2 1개 요소, 완전 디자인 시험의 데이터 분석(Data Analysis for One-Factor, Full-Design Studies)

For a drug substance or for a drug product available in a single strength and a single container size and/or fill, the retest period or shelf life is generally estimated based on the stability data from a minimum of three batches. When analyzing data from such one-factor, batch-only, full-design studies, two statistical approaches can be considered.

단일 함량 및 단일 용기 크기 및/또는 충전량의 완제의약품이나 원료의약품인 경우, 일반적으로 최소 3개 배치의 안정성 데이터에 근거하여 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정한다. 1개 요소 완전 디자인 시험 데이터를 분석할 때, 두 가지 통계 방법을 고려할 수 있다.

- The objective of the first approach is to determine whether the data from all batches support the proposed retest period or shelf life.
첫 번째 방법의 목적은 모든 배치의 데이터가 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 뒷받침하는지 평가하는 것이다.
- The objective of the second approach, testing for poolability, is to determine whether the data from different batches can be combined for an overall estimate of a single retest period or shelf life.
두 번째 방법(자료 통합 가능성 검정)의 목적은 하나의 재시험 기간 또는 유효 기간을 전반적으로 추정하기 위하여 서로 다른 배치의 데이터를 종합할 수 있는지 평가하는 것이다.

B.2.1 모든 배치가 예정 재시험 기간 또는 유효 기간을 뒷받침하는지 평가(Evaluating whether all batches support the proposed retest period or shelf life)

The objective of this approach is to evaluate whether the estimated retest periods or shelf lives from all batches are longer than the one proposed. Retest periods or shelf lives for individual batches should first be estimated using the procedure described in Section B.1 with individual intercepts, individual slopes, and the pooled mean square error calculated from all batches. If each batch has an estimated retest period or shelf life longer than that proposed, the proposed retest period or shelf life will generally be considered appropriate, as long as the guidance for extrapolation in Sections 2.4 and 2.5 is followed. There is generally no need to perform poolability tests or identify the most reduced model. If, however, one or more of the estimated retest periods or shelf lives are shorter than that proposed, poolability tests can be performed to determine whether the batches can be combined to estimate a longer retest period or shelf life.

이 방법의 목적은 모든 배치를 바탕으로 추정한 재시험 기간 또는 유효 기간이 예정 기간보다 더 긴 것인지 평가하는데 있다. 먼저 모든 배치의 데이터를 토대로 계산한 합동 평균 제곱 오차, 각 절편과 기울기로 섹션 B.1에 기술된 절차를 이용해 개별 배치에 대한

재시험 기간 또는 유효 기간을 추정한다. 각 배치의 추정 재시험 기간 또는 유효 기간이 예정 기간보다 더 길고 섹션 2.4 및 2.5의 외삽 가이드라인을 준수하면, 예정 재시험 기간 또는 유효 기간이 일반적으로 적절하다고 간주한다. 자료 통합 가능성 검정을 수행하거나 최대 단축 모델을 파악할 필요가 없다. 하지만 추정 재시험 기간 또는 유효 기간 가운데 하나 이상이 예정 기간보다 짧으면, 자료 통합 가능성 검정을 실시하여 여러 배치를 종합해 더 긴 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정하는 것이 가능한지 평가할 수 있다.

Alternatively, the above approach can be taken during the pooling process described in Section B.2.2. If the regression lines for the batches are found to have a common slope and the estimated retest periods or shelf lives based on the common slope and individual intercepts are all longer than the proposed retest period or shelf life, there is generally no need to continue to test the intercepts for poolability.

또는 섹션 B.2.2에 기술된 자료 통합 시에 상기 방법을 적용할 수 있다. 배치들의 회귀선이 공통 기울기를 보이며 공통 기울기와 각 절편에 근거하여 추정한 재시험 기간이나 유효 기간이 예정 재시험 기간 또는 유효 기간보다 모두 더 길다면, 일반적으로 절편의 자료 통합 가능성 검정을 계속할 필요가 없다.

B.2.2 배치 자료 통합 가능성 검정(Testing for poolability of batches)

B.2.2.1 공분산 분석(Analysis of covariance)

Before pooling the data from several batches to estimate a retest period or shelf life, a preliminary statistical test should be performed to determine whether the regression lines from different batches have a common slope and a common time-zero intercept. Analysis of covariance (ANCOVA) can be employed, where time is considered the covariate, to test the differences in slopes and intercepts of the regression lines among batches. Each of these tests should be conducted using a significance level of 0.25 to compensate for the expected low power of the design due to the relatively limited sample size in a typical formal stability study.

여러 배치의 데이터를 통합하여 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정하기 전에, 예비 통계 검정을 실시해 서로 다른 배치의 회귀선이 공통 기울기와 공통 시간-0 절편을 갖는지 확인한다. 시간이 공변량인 경우에 여러 배치 회귀선의 기울기와 절편 차이를 검정하기 위해 공분산 분석(ANCOVA)을 실시할 수 있다. 공식 안정성 시험의 표본 크기가 상대적으로 제한적이기 때문에 디자인의 낮은 검정력을 보상하기 위하여, 유의 수준 0.25를 적용하여 각 검정을 실시한다.

If the test rejects the hypothesis of equality of slopes (i.e., if there is a significant difference in slopes among batches), it is not considered appropriate to combine the data from all batches. The retest periods or shelf lives for individual batches in the stability study can be estimated by applying the approach described in Section B.1 using individual intercepts and individual slopes and the pooled mean square error calculated from all batches. The shortest estimate among the batches should be chosen as the retest period or shelf life for all batches.

기울기 동일성 가설이 기각된다면(여러 배치의 기울기가 유의미한 차이를 보인다면), 모든 배치의 데이터를 종합하는 것은 적절하다고 볼 수 없다. 안정성 시험 대상 개별 배치의 재시험 기간 또는 유효 기간은, 모든 배치의 데이터로 계산한 합동 평균 제곱 오차와 개별 절편/기울기로, 섹션 B.1에 기술된 방식을 적용해 추정할 수 있다. 이 가운데 가장 짧은 추정치를 모든 배치의 재시험 기간 또는 유효 기간으로 선택한다.

If the test rejects the hypothesis of equality of intercepts but fails to reject that the slopes are equal (i.e., if there is a significant difference in intercepts but no significant difference in slopes among the batches), the data can be combined for the purpose of estimating the common slope. The retest periods or shelf lives for individual batches in the stability study should be estimated by applying the approach described in Section B.1, using the common slope and individual intercepts. The shortest estimate among the batches should be chosen as the retest period or shelf life for all batches.

절편 동일성 가설이 기각되지만 기울기가 동일하다는 가설은 기각되지 않는 경우(여러 배치의 절편은 유의미한 차이를 보이지만 기울기에는 유의미한 차이가 없는 경우), 데이터를 종합하여 공통 기울기를 추정할 수 있다. 안정성 시험 대상 개별 배치의 재시험 기간 또는 유효 기간은 공통 기울기와 개별 절편을 활용하여 섹션 B.1의 방식을 적용해 추정한다. 이 가운데 가장 짧은 추정치를 모든 배치의 재시험 기간 또는 유효 기간으로 선택한다.

If the tests for equality of slopes and equality of intercepts do not result in rejection at a level of significance of 0.25 (i.e., if there is no significant difference in slope and intercepts among the batches), the data from all batches can be combined. A single retest period or shelf life can be estimated from the combined data by using the approach described in Section B.1 and applied to all batches. The estimated retest period or shelf life from the combined data is usually longer than that from individual batches because the width of the confidence limit(s) for the mean will

become narrower as the amount of data increases when batches are combined.

기울기와 절편의 동일성 검정이 0.25의 유의 수준에서 기각되지 않으면(여러 배치의 기울기와 절편에 유의미한 차이가 없는 경우), 모든 배치의 데이터를 종합할 수 있다. 섹션 B.1의 방식을 적용하여 종합 데이터로부터 하나의 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정하고 모든 배치에 적용할 수 있다. 종합 데이터에서 도출한 추정 재시험 기간 또는 유효 기간은 일반적으로 개별 배치의 것보다 더 길다. 배치를 종합하면 데이터의 양이 증가하므로 평균 신뢰한계의 폭이 좁아 지기 때문이다.

The pooling tests described above should be performed in a proper order such that the slope terms are tested before the intercept terms. The most reduced model (i.e., individual slopes, common slope with individual intercepts, or common slope with common intercept, as appropriate) can be selected for retest period or shelf life estimation.

위에서 설명한 자료 통합 가능성 검정은 기울기 다음에 절편을 검정하도록 순서를 지켜 실시한다. 재시험 기간 또는 유효 기간 추정을 위해 최대 탄축 모델(개별 기울기, 공통 기울기와 개별 절편, 또는 공통 기울기와 공통 절편)을 선정할 수 있다.

B.2.2.2 기타 방법(Other methods)

Statistical procedures²⁻⁶ other than those described above can be used in retest period or shelf life estimation. For example, if it is possible to decide in advance the acceptable difference in slope or in mean retest period or shelf life among batches, an appropriate procedure for assessing the equivalence in slope or in mean retest period or shelf life can be used to determine the data poolability. However, such a procedure should be prospectively defined, evaluated, and justified and, where appropriate, discussed with the regulatory authority. A simulation study can be useful, if applicable, to demonstrate that the statistical properties of the alternative procedure selected are appropriate⁷.

위에서 설명한 것 이외의 다른 통계 방법으로도 재시험 기간 또는 유효 기간을 추정할 수 있다. 예를 들어 여러 배치의 평균 재시험 기간 또는 유효 기간이나 기울기의 허용 차이를 미리 정해 놓을 수 있다면, 기울기 또는 평균 재시험 기간이나 유효 기간의 동등성을 평가하는 적절한 절차를 활용하여 데이터 통합 가능성을 결정할 수 있다. 하지만 그와 같은 절차를 미리 규정하고 평가하고 타당성을 입증해야 하며, 적절한 경우에는 규제 기관과 미리 협의해야 한다. 해당되는 경우에는 시뮬레이션 시험을 실시하여, 대체 방법의 통계적 특징이 적절함을 증명할 수 있다.

B.3 다요소, 완전 디자인 시험의 데이터 분석(Data Analysis for Multi-Factor, Full-Design Studies)

The stability of the drug product could differ to a certain degree among different factor combinations in a multi-factor, full-design study. Two approaches can be considered when analyzing such data.

다요소 완전 디자인 시험에서 여러 요소 조합 사이에 의약품 안정성이 어느 정도 다를 수 있다. 데이터 분석 시에 두 가지 방식을 고려할 수 있다.

- The objective of the first approach is to determine whether the data from all factor combinations support the proposed shelf life.
첫 번째 방법의 목적은 모든 요소 조합의 데이터가 예정 유효 기간을 뒷받침하는지 평가하는 것이다.
- The objective of the second approach, testing for poolability, is to determine whether the data from different factor combinations can be combined for an overall estimate of a single shelf life.
두 번째 방법(자료 통합 가능성 검정)의 목적은 하나의 유효 기간을 전반적으로 추정하기 위하여 서로 다른 요소 조합의 데이터를 종합할 수 있는지 평가하는 것이다.

B.3.1 모든 요소 조합이 예정 유효 기간을 뒷받침하는지 평가(Evaluating whether all factor combinations support the proposed shelf life)

The objective of this approach is to evaluate whether the estimated shelf lives from all factor combinations are longer than the one proposed. A statistical model that includes all appropriate factors and factor combinations should be constructed as described in Section B.3.2.2.1, and the shelf life should be estimated for each level of each factor and factor combination.

이 방법의 목적은 모든 요소 조합의 추정 유효 기간이 예정 기간보다 더 긴 것인지 평가하는 데 있다. 모든 관련 요소와 요소 조합을 포함하는 통계 모델을 섹션 B.3.2.2.1에 기술한 바에 따라 구성하고, 각 요소 및 요소 조합의 수준별로 유효 기간을 추정한다.

If all shelf lives estimated by the original model are longer than the proposed shelf life, further model building is considered unnecessary and the proposed shelf life will generally be appropriate as long as the guidance in Sections 2.4 and 2.5 is

followed. If one or more of the estimated shelf lives fall short of the proposed shelf life, model building as described in Section B.3.2.2.1 can be employed. However, it is considered unnecessary to identify the final model before evaluating whether the data support the proposed shelf life. Shelf lives can be estimated at each stage of the model building process, and if all shelf lives at any stage are longer than the one proposed, further attempts to reduce the model are considered unnecessary.

오리지널 모델로 추정된 모든 유효 기간이 예정 유효 기간보다 더 길다면, 추가적인 모델 구축은 필요하지 않다고 볼 수 있고, 섹션 2.4와 2.5의 가이드라인을 따른다면 예정 유효 기간은 일반적으로 적절하다. 추정 유효 기간 가운데 하나 이상이 예정 유효 기간보다 짧은 경우에는 섹션 B.3.2.2.1에 기술된 모델 구축 방법을 채택할 수 있다. 하지만 데이터가 예정 유효 기간을 뒷받침하는지 평가하기 전에 최종 모델을 파악하는 것은 불필요하다고 생각된다. 모델 구축 절차의 각 단계에서 유효 기간을 추정할 수 있으며, 특정 단계에서 추정된 모든 유효 기간이 예정 유효 기간보다 더 길다면, 모델 단축을 위한 추가적인 시도는 불필요하다고 간주된다.

This approach can simplify the data analysis of a complicated multi-factor stability study compared to the data analysis described in Section B.3.2.2.1.

섹션 B.3.2.2.1에 기술된 데이터 분석과 비교하면, 이 방식은 복잡한 다요소 안정성 시험의 데이터 분석을 단순화시킬 수 있다.

B.3.2 자료 통합 가능성 검정(Testing for poolability)

The stability data from different combinations of factors should not be combined unless supported by statistical tests for poolability.

자료 통합 가능성 통계 검정으로 뒷받침되지 않으면, 서로 다른 요소 조합의 안정성 데이터를 종합해서는 안 된다.

B.3.2.1 배치 요소만의 자료 통합 가능성 검정(Testing for poolability of batch factor only)

If each factor combination is considered separately, the stability data can be tested for poolability of batches only, and the shelf life for each non-batch factor combination can be estimated separately by applying the procedure described in Section B.2. For example, for a drug product available in two strengths and four container sizes, eight sets of data from the 2x4 strength-size combinations can be analyzed and eight separate shelf lives should be estimated accordingly. If a single

shelf life is desired, the shortest estimated shelf life among all factor combinations should become the shelf life for the product. However, this approach does not take advantage of the available data from all factor combinations, thus generally resulting in shorter shelf lives than does the approach in Section B.3.2.2.

각 요소 조합을 별도로 검토한다면, 배치 요소만의 자료 통합 가능성 검정을 할 수 있으며, 섹션 B.2에 기술된 절차를 적용하여 배치 요소와 관련 없는 조합의 유효 기간을 별도로 추정할 수 있다. 예를 들어 2개 함량과 4개 용기 크기의 의약품이 있다면, 2 x 4 함량-크기 조합에서 확보한 8개 데이터 세트를 분석하여 8개의 유효기간을 추정한다. 하나의 유효 기간을 원한다면, 모든 요소 조합 가운데 가장 짧은 추정 유효 기간을 그 제품의 유효 기간으로 설정한다. 하지만 이 방법은 모든 요소 조합의 데이터를 감안하지 않기 때문에, 섹션 B.3.2.2의 방식보다 더 짧은 유효 기간이 나오게 된다.

B.3.2.2 모든 요소 및 요소 조합의 자료 통합 가능성 검정(Testing for poolability of all factors and factor combinations)

If the stability data are tested for poolability of all factors and factor combinations and the results show that the data can be combined, a single shelf life longer than that estimated based on individual factor combinations is generally obtainable. The shelf life is longer because the width of the confidence limit(s) for the mean will become narrower as the amount of data increases when batches, strengths, container sizes and/or fills, etc. are combined.

모든 요소 및 요소 조합의 자료 통합 가능성을 검정하고 그 결과에 의거하여 데이터를 종합할 수 있다면, 개별 요소 조합에 근거하여 추정한 것보다 더 긴 하나의 유효 기간을 확보할 수 있다. 배치, 함량, 용기 크기 및/또는 충전량 등을 종합하면 데이터 양이 증가하고 평균의 신뢰한계 폭이 좁아지므로 유효 기간이 길어진다.

B.3.2.2.1 공분산 분석(Analysis of covariance)

Analysis of covariance can be employed to test the difference in slopes and intercepts of the regression lines among factors and factor combinations^{7, 8}. The purpose of the procedure is to determine whether data from multiple factor combinations can be combined for the estimation of a single shelf life.

요소 및 요소 조합 사이의 회귀선 기울기와 절편 차이를 검정하기 위하여 공분산 분석을 실시할 수 있다. 이 절차의 목적은 복합 요소 조합의 데이터를 종합하여 하나의 유효 기간을 추정할 수 있는지 판단하는데 있다.

The full statistical model should include the intercept and slope terms of all main effects and interaction effects and a term reflecting the random error of measurement. If it can be justified that the higher order interactions are very small, there is generally no need to include these terms in the model. In cases where the analytical results at the initial time point are obtained from the finished dosage form prior to its packaging, the container intercept term can be excluded from the full model because the results are common among the different container sizes and/or fills.

임의 측정 오류를 반영한 항과 모든 주 영향 및 상호 작용 영향의 절편과 기울기 항을 포함하는 통계 모델을 만든다. 고차 상호 작용이 매우 적음을 입증할 수 있다면, 이와 같은 항을 모델에 포함시킬 필요는 없다. 초기 시점의 분석 결과를 포장 이전 최종 제품에서 확보하는 경우, 그와 같은 결과는 여러 용기 크기 및/또는 충전량 사이에 공통적이므로, 완전 모델에서 용기 절편 항을 제외시킬 수 있다.

The tests for poolability should be specified to determine whether there are statistically significant differences among factors and factor combinations. Generally, the pooling tests should be performed in a proper order such that the slope terms are tested before the intercept terms and the interaction effects are tested before the main effects. For example, the tests can start with the slope and then the intercept terms of the highest order interaction, and proceed to the slope and then the intercept terms of the simple main effects. The most reduced model, obtained when all remaining terms are found to be statistically significant, can be used to estimate the shelf lives.

요소 및 요소 조합 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 있는지 평가하기 위해 자료 통합 가능성 검정을 규정한다. 일반적으로 기울기 항을 검정한 다음에 절편 항을 검정하고 상호 작용 영향을 검정한 다음에 주 영향을 검정하는 식으로 자료 통합 검정을 순차적으로 실시한다. 예를 들어 최고 고차 상호 작용의 기울기와 절편 항부터 시작하고, 다음에 단순 주 영향의 기울기와 절편 항으로 진행한다. 나머지 모든 항이 통계적으로 유의미한 것으로 밝혀지는 경우에 최대 단축 모델을 활용하여 유효 기간을 추정할 수 있다.

All tests should be conducted using appropriate levels of significance. It is recommended that a significance level of 0.25 be used for batch-related terms, and a significance level of 0.05 be used for non-batch-related terms. If the tests for poolability show that the data from different factor combinations can be combined, the shelf life can be estimated according to the procedure described in Section B.1 using the combined data.

모든 검정은 적절한 유의 수준을 적용하여 실시한다. 배치 관련 항인 경우에는 0.25의 유의 수준을 적용하고, 배치와 관련 없는 항에는 0.05의 유의 수준을 적용한다. 자료 통합 가능성 검정을 통해 서로 다른 요소 조합의 데이터를 종합할 수 있는 것으로 밝혀지면, 종합 데이터를 활용하여 섹션 B.1에 기술된 절차에 따라 유효 기간을 추정할 수 있다.

If the tests for poolability show that the data from certain factors or factor combinations should not be combined, either of two alternatives can be applied: (1) a separate shelf life can be estimated for each level of the factors and of the factor combinations remaining in the model; or (2) a single shelf life can be estimated based on the shortest estimated shelf life among all levels of factors and factor combinations remaining in the model.

자료 통합 가능성 검정에서 특정 요소 또는 요소 조합의 데이터를 종합할 수 없는 것으로 나타난다면, (1) 모델의 나머지 요소와 요소 조합의 각 수준에 대하여 별도의 유효 기간을 추정하거나 (2) 모델의 나머지 요소와 요소 조합의 모든 수준 가운데 가장 짧은 추정 유효 기간을 근거로 하나의 유효 기간을 추정할 수 있다.

B.3.2.2.2 기타 방법(Other methods)

Alternative statistical procedures²⁻⁶ to those described above can be applied. For example, an appropriate procedure for assessing the equivalence in slope or in mean shelf life can be used to determine the data poolability. However, such a procedure should be prospectively defined, evaluated, properly justified, and, where appropriate, discussed with the regulatory authority. A simulation study can be useful, if applicable, to demonstrate that the statistical properties of the alternative procedure selected are appropriate⁷.

위에서 설명한 것 이외의 다른 통계 방법을 활용할 수 있다. 예를 들어 평균 유효 기간 또는 기울기의 동등성을 평가하는 적절한 절차를 활용하여 데이터 통합 가능성을 결정할 수 있다. 하지만 그와 같은 절차를 미리 규정하고 평가하고 적절하게 타당성을 입증해야 하며, 적절한 경우에는 규제 기관과 미리 협의해야 한다. 해당되는 경우에는 시뮬레이션 시험을 실시하여, 대체 방법의 통계적 특징이 적절함을 증명할 수 있다.

B.4 브라켓 디자인 시험의 데이터 분석(Data Analysis For Bracketing Design Studies)

The statistical procedures described in Section B.3 can be applied to the analysis of stability data obtained from a bracketing design study. For example, for a drug

product available in three strengths (S1, S2, and S3) and three container sizes (P1, P2, and P3) and studied according to a bracketing design where only the two extremes of the container sizes (P1 and P3) are tested, six sets of data from the 3x2 strength-size combinations will be obtained. The data can be analyzed separately for each of the six combinations for shelf life estimation according to Section B.3.2.1, or tested for poolability prior to shelf life estimation according to Section B.3.2.2.

브라켓 디자인 시험에서 확보된 안정성 데이터의 분석에 섹션 B.3에 기술된 통계 절차를 적용할 수 있다. 예를 들어 3개 함량(S1, S2, S3)과 3개 용기 크기(P1, P2, P3)의 의약품이고 브라켓 디자인에 의거하여 극한 조건에 해당되는 2개 용기 크기(P1과 P3)를 대상으로 안정성 시험을 실시한 경우, 3x2 함량-크기 조합의 6개 데이터 세트를 확보하게 된다. 이 데이터를 섹션 B.3.2.1에 의거하여 6개 조합 각각에 대하여 별도로 분석해 유효 기간을 추정하거나 자료 통합 가능성 검정을 먼저 하고 나서 섹션 B.3.2.2에 의거하여 유효 기간을 추정할 수 있다.

The bracketing design assumes that the stability of the intermediate strengths or sizes is represented by the stability at the extremes. If the statistical analysis indicates that the stability of the extreme strengths or sizes is different, the intermediate strengths or sizes should be considered no more stable than the least stable extreme. For example, if P1 from the above bracketing design is found to be less stable than P3, the shelf life for P2 should not exceed that for P1. No interpolation between P1 and P3 should be considered.

브라켓 디자인은 극한 조건의 안정성이 중간 함량 또는 크기의 안정성을 대표한다고 가정한 것이다. 통계 분석에서 극한 함량 또는 크기의 안정성이 다른 것으로 나타나면, 중간 함량 또는 크기는 안정성이 가장 떨어지는 극한 조건보다 더 안정하다고 간주해서는 안 된다. 예를 들어 상기 브라켓 디자인에서 P1이 P3보다 덜 안정한 것으로 나타나면, P2의 유효 기간을 P1보다 길게 설정해서는 안 된다. P1과 P3 사이의 내삽을 고려해서는 안 된다.

B.5 매트릭스 디자인 시험의 데이터 분석(Data Analysis For Matrixing Design Studies)

A matrixing design has only a fraction of the total number of samples tested at any specified time point. Therefore, it is important to ascertain that all factors and factor combinations that can have an impact on shelf life estimation have been appropriately tested. For a meaningful interpretation of the study results and shelf life estimation, certain assumptions should be made and justified. For instance, the

assumption that the stability of the samples tested represents the stability of all samples should be valid. In addition, if the design is not balanced, some factors or factor interactions might not be estimable. Furthermore, for different levels of factor combinations to be poolable, it might have to be assumed that the higher order factor interactions are negligible. Because it is usually impossible to statistically test the assumption that the higher order terms are negligible, a matrixing design should be used only when it is reasonable to assume that these interactions are indeed very small, based on supporting data.

매트릭스 디자인은 전체 검체 가운데 일부만 지정 시점에 시험하는 방법이다. 그러므로 유효 기간 추정에 영향을 줄 수 있는 모든 요소 및 요소 조합을 적절하게 테스트하는 것이 중요하다. 시험 결과의 유의미한 해석과 유효 기간 추정을 위하여, 가정을 정하고 타당성을 입증해야 한다. 예를 들어, 시험한 검체의 안정성이 모든 검체의 안정성을 대표한다는 가정이 유효해야 한다. 또한 디자인이 균형을 이루지 못하면, 일부 요소 또는 요소 상호 작용을 추정하지 못할 수 있다. 이외에도 서로 다른 수준의 통합 가능한 요소 조합인 경우, 고차 요소 상호 작용을 무시할 수 있다고 가정해야 할 수 있다. 고차 항을 무시할 수 있다는 가정을 통계적으로 검정하기 불가능하므로, 근거 데이터를 바탕으로 이러한 상호 작용이 실제로 매우 적다는 가정이 합리적인 경우에만 매트릭스 디자인을 적용한다.

The statistical procedure described in Section B.3 can be applied to the analysis of stability data obtained from a matrixing design study. The statistical analysis should clearly identify the procedure and assumptions used. For instance, the assumptions underlying the model in which interaction terms are negligible should be stated. If a preliminary test is performed for the purpose of eliminating factor interactions from the model, the procedure used should be provided and justified. The final model on which the estimation of shelf life will be based should be stated. The estimation of shelf life should be performed for each of the terms remaining in the model. The use of a matrixing design can result in an estimated shelf life shorter than that resulting from a full design.

매트릭스 디자인 시험에서 확보된 안정성 데이터의 분석에 섹션 B.3의 통계 절차를 적용할 수 있다. 절차와 가정을 명확히 제시해야 한다. 예를 들어 상호 작용 항은 무시할 수 있는 모델의 기본 가정을 명확히 설명한다. 모델에서 요소 상호 작용을 배제할 목적으로 예비 실험을 실시한다면, 그 절차를 설명하고 타당성을 제시한다. 유효 기간 추정의 근거가 되는 최종 모델을 명시한다. 모델의 나머지 항 각각에 대하여 유효 기간 추정을 실시한다. 매트릭스 디자인을 활용하면, 완전 디자인에서 확보되는 것보다 유효 기간이 더 짧게 추정될 수 있다.

Where bracketing and matrixing are combined in one design, the statistical procedure described in Section B.3 can be applied.

브라켓 방법과 매트릭스 방법을 하나의 디자인에 결합시킨다면, 섹션 B.3의 통계 절차를 적용할 수 있다.

B.6 참고 문헌(References)

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 그림 (Figures)

Figure 1

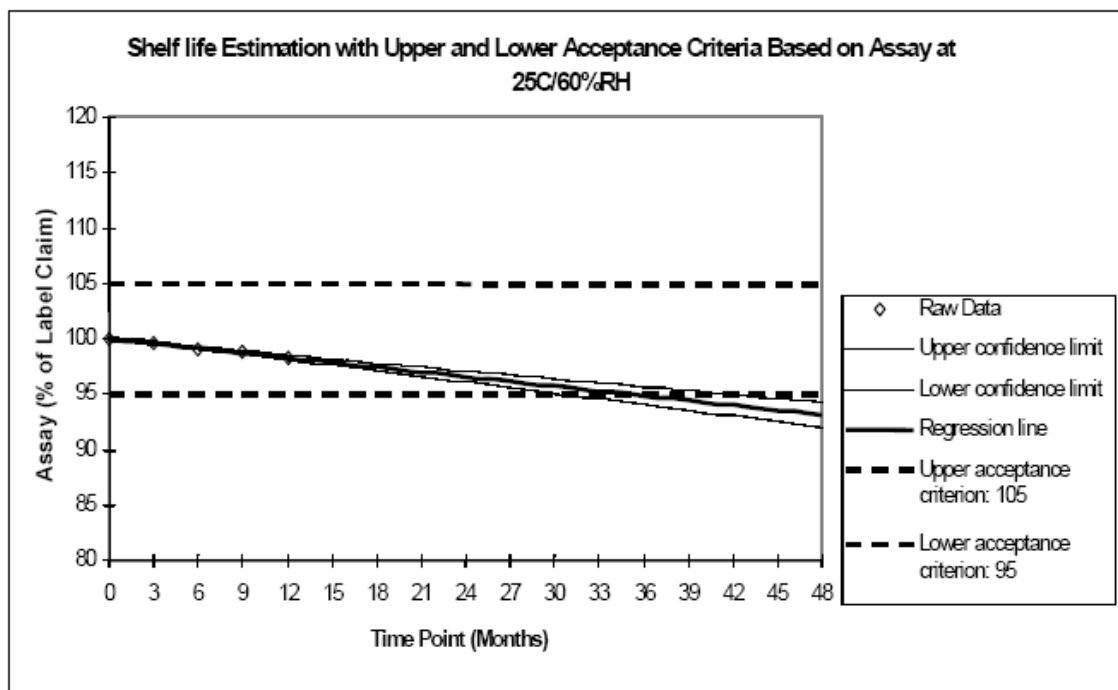


Figure 2

