

藥品安定性研究綜論

林 慧 周賢忠

國立政治大學統計系 美國必治妥—施貴寶藥廠

摘 要

一般而言，各國政府藥品管理單位在廠商將藥品推出市面之前，均要求其實行安定性試驗以保證此藥品有優良藥品所應有之特性，如成份，效力，品質及純度。藥品安定性試驗的主要目的在於刻劃藥品之退化曲線，且估計其有效期限。本文回顧了安定性試驗的歷史，其中包括了對各國安定性試驗基準之比較及安定性試驗種類之概述。同時，我們亦略述了近年來的發展成果，且建議未來的研究方向。

關鍵詞：退化曲線，藥品架儲期，有效期限，加速試驗。

簡 介

一般而言，任何藥品在推出市面之前，各國政府均規定製藥廠商必須經由藥品安定性之研究(stability study)來評估藥品的品質。藥品安定性研究的主要目的不僅為描繪藥品的退化曲線(degradation curve)，且為建立藥品的有效期限(expiration dating period or shelf-life)。藥品的有效期限為藥品生產後，此特性仍能維持在所核准的規格內之期間，例如美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, 簡稱FDA)規定，所有市面上的藥品均需在其包裝上詳細地註明其有效期限以保證藥品在此期限內有優良藥品應有的特性，諸如：成份(identity)，效力(strength)，品質(quality)及純度(purity)。若藥品在有效期限內無法保有這些特質或藥品逾期，則極可能會對消費群眾造成危害。對於這些藥品，政府有關單位會下令廠商將此藥品自坊間收回(recall)。如此一來，不僅廠商可能會面臨財務上的損失，更會遭受名譽上的毀損。雖然從製造廠商的觀點上來看，藥品的有效期間愈長愈能增加其銷售的機率，相對地會增加其投資的報酬率，降低其固定成本。然而有效期限估計過長，不僅無法保證藥品仍具

有安全及效力的特性，且會危害消費者，並增加廠商回收的機率。因此，如何有效地刻劃藥品退化曲線及準確地估計藥品有效期限，在藥品的研究，開發與製造過程上實為重要的一環。

藥品安定性研究發展的歷史可追溯至1970年代。在1975年前，雖然有些藥品(如penicillin)並不具有安定性的本質，但政府藥品管理單位對其安定性試驗並無明文規定。1975年，美國藥典(The United States Pharmacopeia, 簡稱USP)首先釐定有關藥品有效期限的條款。美國食品藥物管理局在1984年草擬了藥物安定性的基準。然而在這基準中，美國食品藥物管理局對於人體用藥試驗設計及分析並無明顯的指示。在同年的八月，中華民國行政院衛生署亦頒發了藥物安定性試驗基準的公告⁽¹⁾。此公告的目的是為使國內製藥廠對其新申請的藥品，能在短期內評估其藥品之品質，並配合「優良藥品製造標準」(Good Manufacturing Practice, 簡稱GMP)之實施，使製藥廠對於安定性試驗之實行有所依據。在這公告中，衛生署規定安定性試驗應包括儲存試驗及加速性試驗。在民國75年的八月，衛生署頒佈了安定性試驗的第二次公告⁽²⁾。在這次的公告中，衛生

署除去了應存放至有效期間後一年，及在三年內至少每隔六個月試驗一次的規定，而改至“放置至該有效其間內”及“試驗間隔可視實際情形自定之”。但中藥製劑仍規定需六個月至少檢驗一次。此公告亦加入了追蹤核准新藥之儲存試驗結果，廠商需每兩年核報的規定。在1987年，美國食品藥物管理局頒發了現行的安定性試驗基準。在這基準中，美國食品藥物管理局詳細明示藥品安定性試驗的實驗設計及統計分析。在這基準頒佈後，一些統計的實驗設計及分析方法引起了廣泛的討論，如批次(batch)多寡的選擇和0.25的顯著水準作為綜合分析(pool analysis)不同批藥的準則等等。美國食品藥物管理局鑑於這些統計上的問題對藥效期限估計的影響之考量，已準備再次地修正安定性基準。目前新的基準仍在美國食品藥物管理局內部評估當中。

除了中華民國及美國，世界各國政府機關對於安定性試驗亦有其實行的準則，例如，歐洲共同市場委員會(The Commission of European Community)於1987年頒佈管理醫藥產品規則。其中規定了對主成份(active substance)及完成產品(finished products)的安定性試驗規則⁽³⁾。日本最早之基準是1980年頒佈，1991年改訂⁽⁴⁾，1994年4月21日藥新藥第30號再改訂。由於不同國家對於藥品安定性試驗的要求不盡相同，因此若同一種藥品要在不同的國家上市，則發明此藥的廠商可能需重新在當地實行安定性試驗，以符合當地政府機關的要求。例如在歐洲共同市場(European Community，簡稱EC)上市的藥品，其安定性試驗只需做二個批藥。若同一產品要在美國上市，因美國食品藥物管理局規定在安定性試驗中至少要包括三批藥，所以出產此藥品的廠商則需在美國作一個至少包括三批藥的試驗。為了避免相同或相似的安定性試驗重覆地實施，美國、日本及歐洲共同市場三地區的代表在1993年所召開的國際標準化規範(International Conference on Homogenization，簡稱ICH)會議中，討論尋求在不同國家市場安定性試驗規則的整合，而製定了通用於美、日及歐洲三地區的安定性試驗基準⁽⁵⁾。而在同年，世界衛生組織(World Health Organization，簡稱WHO)亦在日內瓦發行了藥物劑型安定性基準(Well-established Drug Substance in Conventional Dosage Form)⁽⁶⁾。

在下一節中，我們將簡略地介紹中、美、日及歐洲政府所頒發的基準。基於目的及施行期間的不同，安定性試驗所區分成的長/短期(或稱儲存/加速)試驗，我們將在第三節中做一整理。在第四節中，我們回顧了近幾年來安定性試驗的研究發展成果，此回顧著重在統計的實驗計劃與分析。最後在第五節中，我們將列舉了安定性試驗未來的研究方向。

各國安定性試驗基準簡介

藥品安定性試驗的品質良窳實取決於當地政府機關對其試驗之要求是否嚴格。因而各藥品管理單位所頒發之基準實為安定性試驗之主導。在下列各小節中，我們將循序簡介中華民國、美國、日本及歐洲共同市場成員國政府所訂定之基準，我們亦比較了各基準相同及差異之處。

一、中華民國

行政院衛生署在民國75年所發佈的衛署藥字第五九七一八一號公告中，修正了民國73年的第一次藥品安定性試驗公告，且規定安定性試驗應包括儲存試驗及加速試驗。儲存試驗的目的為確保市面藥品的品質。其試驗過程需包括三批藥。試驗溫度為室溫或藥品所標示之存放條件。儲存期間為放置至所標示的有效期間。廠商可依個別需要釐定試驗間隔，衛生署對此則無硬性規定。加速試驗的主要目的為於短期內變更儲存條件(例如提高儲存溫度)，加速藥品退化之化學反應以推定藥品的有效期限。廠商只需試驗成品一批，試驗於三種自選之溫度及相對溼度 $75\% \pm 5\%$ 中(密封容器則免)。試驗期間需達三個月以上，次數需有四次以上，間隔則無規定。新藥核准上市後，廠商必須每兩年將儲存試驗結果呈報衛生署，以保證藥品之安定性。至於中藥製劑安定性試驗之設計以上述之規定為原則，但試驗間隔則最多為六個月。

二、美國

根據美國食品藥物管理局在1987年頒佈的基準中，藥品安定性定義為藥品在美國藥典及國民處方集(The United States Pharmacopeia and National Formulary，簡稱USP/NF)⁽⁷⁾中所設訂的規格內仍保有優良藥品應具有的特性。有效

期限定義為藥品生產後，其特性(如效力)仍維持在美國藥典及國民處方集的規範內之期限。在基準中，美國食品藥物管理局建議效力對隨時間而退化的藥品之有效期限決定於美國藥典及國民處方集對該藥品所設立之最低規範(lower approved specification)與藥品之平均效力退化曲線(degradation curve)的95%信賴區間下限相交之時間點。對於效力隨時間而增加的藥品則採95%信賴區間上限。藥品儲存亦在室溫(15°C ~ 30°C)或適當的溫度中。試驗至少包括三批藥，每批需有至少12個月的資料(儲存試驗)。試驗區間在第一年中每隔三個月，第二年每隔六個月，第三年後則以一年作測試區間。每個測驗點的藥品必需使用兩種以上的包裝。美國食品藥物管理局亦建議在後期試驗多使用重複試驗值(replicates)以增加所估計有效期限的信賴度及提供對所選用模型的適合度檢定(goodness-of-fit test)。如果各批次間的差異甚大而不能合併(pooled)綜合分析時，美國食品藥物管理局建議對各批次個別估計有效期限，而以所有批藥間最短的有效期限做為整個產品的有效期限。在送審新藥核准時(New Drug Application，簡稱NDA)，美國食品藥物管理局准許核發超出試驗資料的有效期限(如資料為12個月，而有效期限為18個月等)。但廠商日後仍需補送包含至有效期限的試驗結果，以保證其藥品之效力及安全。

三、歐洲

歐洲共同市場委員會(The Commission of European Community)規定安定性試驗至少包括兩批次，在室溫(15~25°C)及相對溼度的環境中試驗六個月以上(儲存試驗)。送審新藥核准時的試驗必需包含至所宣稱的有效期間。歐洲政府並不根據時間不足的資料核准暫時的有效期限(如美國)。如果批次間差異大，則選擇最不安定的批號試驗結果做為此藥品的有效期限。

四、日本

日本的安定性試驗基準中，規定長期試驗可分為方法A與B二種。方法A為儲存於室溫或廠商所指定之條件下，試驗需達三年或廠商所設定之有效期限以上，且在開始及六個月以下之間隔定期施行。方法B為儲存於溫度25°C(±1°C)及相對濕度75%RH(±5%)下，第一年為每

三個月，第二年為每六個月作試驗，即(0, 3, 6, 9, 12, 18, 24月)。而不論方法A或B，每次試驗必須包含三批次，且每個測定次數必須包含三個重複值。加速測驗原則上是保存於40°C(±1°C)的溫度(但若藥品不適合於此溫度保存時，可採用35°C(±1°C))及75% RH(±5%)的相對濕度下。測定期間為六個月以上。測定時期為4點以上(包括時間0點)。和長期試驗的基準一樣，加速試驗需至少包含三批次，且每次測試需含三個重複測試值。除了長期及短期的試驗，日本的安定性試驗基準亦定義了苛酷試驗的條件。苛酷試驗的主要目的為瞭解分解物。試驗需考慮光、溫度、濕度等三條件。此外，需鑑定分解物，對主要分解物需檢討其毒性及藥理作用，且需使用三種以上的層析分析法(或其他確適之方法)以確認無分解物之生成。

五、國際標準化(ICH)規範

由美、日、歐洲三方面代表在1993年釐定的基準中認同了藥品在這三地上市所需安定性試驗之要求。基本上，這個基準和美國食品藥物管理局所頒佈的基準差異不大。其中包括試驗期間需至少長達12個月。每次試驗至少包括三批藥劑，藥量及包裝均相同之藥品。如果批藥間差異甚大，則個別對不同批藥估計有效期限，而以所估計出的最小值為此產品之有效期限。試驗所使用之包裝須為日後市場產品包裝。試驗區間為第0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48月等。短期試驗所使用之溫度必須比長期高出15°C等等。由於這個基準獲得美、日、歐洲三方面藥品管理單位代表的認可，故若某國所屬藥廠欲於其他二地上市，則此藥廠只需遵循ICH的基準，即可避免重複安定性試驗。此不僅可減低此藥廠之成本，亦可減輕相關藥品管理單位之作業。

短期(short-term)及長期(long-term) 安定性試驗

安定性試驗包括短期及長期兩種試驗。短期試驗是在加速的狀況下實施，故一般稱為加速試驗。其主要目的是加速藥品化學及物理的反應，進而在短期內推算出藥品的有效期限，作為長期試驗的參考。長期試驗亦稱為儲存試驗，是在正常狀況下實行。主要目的是估計藥

品有效期限及確保藥品銷售的品質。下面兩小節分別簡單介紹了短期及長期兩種安定性試驗。

一、短期安定性試驗

在整個冗長的藥品開發過程中，藥廠在不同時段根據目的的不同實施了數次的短期安定性試驗。例如在藥品開發的初期，安定性試驗的實施是為了決定化學及物理的反應率及觀察其儲藏環境，如溫度、溼度...等的關係。而在送審研發中新藥申請(Investigational New Drug Application, 簡稱IND)時，短期試驗主要是從動物的實驗中證明藥的安定性仍在所規定的範圍內，且從實驗中獲得藥劑的一些資訊。所謂的加速狀況，一般是包含溫度 5°C ， 50°C ， 75°C ，大於75%的相對溼度，及無密封式的包裝等等。從短期試驗中，我們估計反應率的一些動力學參數(kinetic parameter)。然後根據這些估計參數和儲存條件的關係，使用一些模型，將在加速環境下所估計出的信賴區間，外插(extrapolate)至其市場的儲存條件。一般常使用的模型有Arrhenius⁽⁸⁻¹⁰⁾方程式及Eyring⁽¹¹⁾方程式。這兩者又以Arrhenius方程式較常使用。

在觀察溫度與反應率關係時，我們需先決定化學動力學反應的級數(order)。在製藥界最常見的是擬一次反應(apparent first-order reaction)，其在時間 t 點的退化率是和其濃度成比例。其次為擬零次反應(apparent zero-order reaction)。零次反應常被用來描述時間與原始單位的效力呈直線的關係，而一次反應則是描述時間與經過對數轉換後的效力為直線關係。然而，若退化率小於15%時。此二者則不容易辨認。在決定反應常數後，我們採用Arrhenius方程式，建立溫度與反應率的關係，且使用迴歸分析以估計Arrhenius方程式中的參數。而後我們將所得出的結果利用外插法，推至市場的儲存溫度，以估計其有效期限。

二、長期安定性試驗

在美國，長期安定性試驗主要分為藥品上市前(pre-marketing)及上市後(post-marketing)之試驗。上市前之試驗即為新藥送審之試驗(NDA Stability)，其主要目的為估計藥品的有效期限。而上市後所作的試驗，目的在於監視(monitoring)架儲藥品的安定性。為了準確地估計有效期限及監控市面上藥品的安定性，如何

設計實驗與分析實為重要之一環。

安定性試驗之設計首先應考慮實驗的目的及參與試驗所需的因子(factor)。當然，政府機關之規定亦會直接影響試驗之設計。一般試驗的因子包括批次(batch)，藥效(strength)，包裝(package)及儲存條件(storage condition)。試驗設計的選擇可選用因子(factorial)試驗設計⁽¹²⁾，matrixing 試驗設計，或bracketing 試驗設計。因子試驗包括了所有因子的組合。假設某個試驗包括三批次，三種包裝及三種藥效，這個試驗在室溫(35°C)，12個時間點作分析。此時，若使用因子試驗，需包含所有 $3 \times 3 \times 3 \times 12 = 324$ 個組合。此種試驗優點之一為可檢定因子間是否有交互作用(interaction)存在。然而此種試驗相當地耗費財力及時間。有鑑於此，部分因子試驗(fractional factorial design)的matrixing及bracketing 試驗設計常被引用。Chow⁽¹³⁾定義任何完全因子試驗的子集合均可考慮為matrixing 試驗設計。ICH提出只考慮因子在極點的組合之試驗為bracketing 試驗設計(例如最大及最小的效力，最大及最小的包裝等等)。Holboe⁽¹⁴⁾討論了這兩種設計的應用。Matrixing及bracketing試驗設計的基本假設即需在因子間無交互作用時使用。雖然這兩種實驗的設計較完全因子試驗設計來得經濟，但其亦有缺失。例如若有交互作用產生時，單一有效期限並不存在。此時，應對不同的因子組合分別估計有效期限。然而由於這兩種實驗並不包含所有的因子組合，故某些組合的有效期限則無法估計。此外，由於樣本數的減少，估計有效期限準確度亦相對地減低，且此二試驗設計並不適用於兩個時間端點等⁽¹⁵⁾均為其缺失。

目前安定性實驗設計選擇的標準有從檢定力⁽¹⁶⁾(power)及精確度⁽¹⁷⁾(precision)出發的兩派學說。Nordbrock⁽¹⁶⁾的檢定力學說主張在相同的樣本數下，檢定斜率即安全性損失(stability loss)之差異。具有最大檢定力的設計即為最好的設計。反之，在相同的檢定力下，應選擇最小的樣本數。然而，Ju and Chow⁽¹⁷⁾以精確度為出發點，主張試驗設計的選擇應基於精確度的考量，而非檢定力。因安定性試驗的主要目的乃於精確地估計藥品有效期間。對於相同的樣本數，應選擇能較準確地估計有效期間的試驗設計。而若精確度相同時，使用較少樣本數的設計則為較佳的選擇。在考慮批號為隨機⁽¹⁸⁻²⁴⁾的條件下，他們導出了一個選擇試驗設計的

方法，以準確地估計有效期間。

近年來的發展

安定性試驗近來因受到各國政府的重視，研究發展之風逐漸蓬勃。其中根據批次(batch)為固定^(25, 26)(fixed)或隨機(random)效應之不同，可分為兩派學說。

在批次為固定效應的假設下，美國食品藥物管理局建議在綜合分析前先檢定批藥間的藥品退化曲線是否相似。換言之，即檢定由每個批藥推算出的退化曲線之截距及斜率。此時我們可使用共變異數分析(Analysis of Covariance)來檢定。若結果在顯著水準0.25的條件下為相似時，可合併各批次間之資料，進而估計一個單一有效期限。反之，則採用由每個批次所算出的最短有效期限為此產品的有效期限。此法雖然保守，然而缺乏統計上之依據。有鑑於此，Ruberg and Hsu⁽²⁶⁾提出使用最壞的批次多重比較(multiple comparison)之方法。此法導出的信賴區間比Tukey-Kramer的區間為小，且他們提出採取類似生體相等性⁽²⁷⁾的決策準則，具有較佳的效力。

批次為隨機效應之提出主因為試驗結果及所估計出的有效期限將推論至所有未來的批次藥品。在批次是隨機的假設下，Chow and Shao⁽¹⁸⁾首先提出了檢定批次間變異是否顯著存在的統計方法。一些估計有效期限的方法亦先後被提出，例如Murphy and Weisman⁽²¹⁾於1990年提出使用隨機退化曲線之斜率(random slope)來估計有效期限，然而他們的方法完全忽略了在時間零點時的訊息。Chow and Shao⁽¹⁹⁾從隨機的觀點為出發，著重於有效期間的機率分配而非平均退化區線。這個方法往往低估了真正的有效期限。另外，Liu⁽²⁰⁾及Ho⁽²²⁾在推導平均退化曲線的95%下信賴區間時，加入了批次間的變異，給予平均藥品特性在到達估計的有效期限時仍有90%信賴度會在所定的規範內。然而這個方法所估計的信賴區間較Chow and Shao的方法為寬。

近兩年來安定性試驗的研究除了上述各項之外。在各文獻中亦不虞匱乏。例如，1994年Nordbrock⁽²⁸⁾使用部分因子及D-最適性(D-optimality)對任意選擇的批次效力及包裝作為試驗設計的考量。他的基礎仍是建立在檢定力的學說而非估計準確性的基準上。Grimes⁽²⁹⁾等

在退化曲線之斜率為隨機的條件下，導出了批次通過的極限(release limit)。此極限加入了估計改變及批次通過值之不定性。而1995年中，Chen⁽³⁰⁾等提出使用混合效用(mixed effect)來估計有效期限。Copeland and Nelson⁽³¹⁾對加速試驗在不同的條件下提出了估計有效期限的模型。Sun等⁽³²⁾評估了一些估計有效期限方法之統計特性。Chow and Pong⁽³³⁾評估了政府管理藥品單位所訂定之基準。值得一提的是Chow and Liu⁽³⁴⁾在他們1995年出版的專書中，亦對藥品安定性試驗有詳盡的介紹與評估。

未來研究方向

自ICH準則頒佈後，美、日、歐各國近年來均依據此方針來修正其內部之準則。ICH準則將於1997年1月起開始實施。

藥品安定性試驗發展至今，有許多問題仍需研究。各國政府單位對安定性試驗所定之規章亦有許多爭議之處。例如：

一、目前美國食品藥物管理局所定之0.25準則是否合理？應如何決定是否能合併各批藥一起分析？

二、抽樣間隔如何選定？是應由廠商自行決定(如中華民國)或政府單位應給予更明顯的指示，以協助廠商有效地刻劃出退化曲線及準確地估計有效曲線。

三、雖然重複試驗值能給予所選擇刻劃退化曲線的模型之適合度檢定(如日本每點使用二個重複值)，在成本及精確度權宜下，如何決定是否需要在全部或部分時間點有重複試驗值。

四、政府對藥品有效期限之核准應根據實際資料或准於外插至試驗期間之外(如美國，日本，中華民國等)？如准於使用外插法，又應如何估計其延伸期限及其準確度？

五、一般消費者在藥品到期後之一段期間內仍會繼續使用此藥品。故除了對有效期限作點估計外，如何給予有效期限之區間估計值及其精確度以提供消費者參考之依據亦有其研究的價值。

六、如何決定非連續試驗值(如顏色等物理性安定度)之有效期限。

七、如何有效及科學地估計含有一種以上主成分之藥品的有效期限(目前美國食品藥物管理局對每種主成分分別估計其有效期限，而

採用最小之估計值為此藥品之有效期限，此乃缺乏科學之根據)。

諸如此問題均值得更深一層之研究。

參考文獻

1. 行政院衛生署公告。73.8.20.衛署藥字第四七八〇九〇號。
2. 行政院衛生署公告。75.8.13.衛署藥字第五九七一八一號。
3. EC. 1987. Stability Tests of Active Substances and Finished Products. Rules Governing Medical Products in the European Community, Brussels, Belgium.
4. MHW. 1991. Stability Guidelines. Ministry of Health and Welfare, Tokyo.
5. ICH. 1993. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Tripartite International Conference on Harmonization Guideline.
6. WHO. 1993. World Health Organization Guidelines on Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well-Established Drug Substances in Conventional Dosage Forms. Reference WHO/PHARM/92, 158/Rev.4. WHO, Geneva.
7. USP/NF. 1990. The United States Pharmacopeia XXII and the National Formulary XVII. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md.
8. Bohidar, N. R., Peace, K. 1988. Pharmaceutical Formulation Development. Chapter 4 in Biopharmaceutical Statistics for Drug Development, ed. Peace, K. Marcel Dekker, New York, pp. 149-229.
9. Davies, O. L., and Hudson, H. E. 1981. Stability for Drugs: Accelerated Storage Tests. Chapter 15 in Statistics in the Pharmaceutical Industry, ed. Buncher, C. R., and Tsay, J. Y. Marcel Dekker, New York, pp. 355-395.
10. Carstensen, J. T. 1990. Drug Stability. Marcel Dekker, New York.
11. Kirkwood, T. B. L. 1977. Predicting the Stability of Biological Standards and Products. Biometrics, 33: 736-742.
12. Montgomery, D.C. 1991. Design and Analysis of Experiments, 3rd ed. John Wiley & Sons, New York.
13. Chow, S. C. 1992. Statistical Design and Analysis of Stability Studies. Presented at the 48th Conference on Applied Statistics, Atlantic City, N.J.
14. Helboe, P. 1992. New Design for Stability Testing Programs: Matrix or Factorial Designs Authorities' Viewpoint on the Predictive Value of Such Studies. Drug Info. J., 26: 629-634.
15. Lin, T. Y. D. 1994. Applicability of Matrixing and Bracketing Approach to Stability Study Design. Presented at the 4th ICSA Applied Statistics Symposium, Food and Drug Administration, Rockville, Md.
16. Nordbrock, E. 1992. Statistical Comparison of Stability Study Designs. J. Biopharm. Stat., 2: 91-113.
17. Ju, H. L. and Chow, S.C. 1995. On Statistical Design of Stability Studies, J. of Biopharm. Stat. 5: 201-214.
18. Chow, S. C. and Shao, J. 1989. Test for Batch-to-Batch Variation in Stability Analysis. Stat. Med., 8: 883-890.
19. Chow, S. C. and Shao, J. 1991. Estimating Drug Shelf-life with Random Batches. Biometrics. 47: 1071-1079.
20. Liu, J. P. 1992. On Analysis of Stability Data, Presented at the 48th Conference on Applied Statistics, Atlantic City, N.J.
21. Murphy, J. R. and Weisman, D. 1990. Using Random Slopes for Estimating Shelf-life. Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association, pp. 196-203.
22. Ho, C. H., Liu, J. P. and Chow, S. C. 1992. On Analysis of Stability Data, Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association, pp. 198-203.
23. Shao, J. and Chow, S. C. 1994. Statistical Inference in Stability Analysis, Biometrics, 50: 753-763.
24. Chow, S. C. and Wang, S. G. 1994. On the Estimation of Variance Components in Stability Analysis. Commun. Stat. Theory

- Methods, 23(1): 289-303.
25. Ruberg, S. and Stegeman, J. W. 1991. Pooling Data for Stability Studies: Testing the Equality of Batch Degradation Slopes. *Biometrics*, 47: 1059-1069.
26. Ruberg, S. and Hsu, J. 1992. Multiple Comparison Procedures for Pooling Batches in Stability Studies. *Technometrics*, 34: 465-472.
27. Chow, S. C. and Liu, J. P. 1992. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Marcel Dekker, New York.
28. Norbrock, E. 1994. Design and Analysis of Stability Studies. *Proceedings of the American Statistical Association*, pp. 291-294.
29. Grimes, J.A. and Foust, L. B. 1994. Establishing Release Limits with a Random Slopes Stability Model. *Proceedings of the American Statistical Association*, pp. 498-502.
30. Chen, J.J., Hwang, J.S. and Tsong, Y. 1995. Estimation of the Shelf-life of Drugs with Mixed Effects Models. *J. Biopharm. Stat.*, 5: 131-140.
31. Copeland, K.A.F. and Nelson, P.R. 1995. Statistical Modeling of Accelerated Stability Studies. Submitted to *Biometrics*.
32. Sun, Y., Chow, S.C., Li, G. and Chen, K.W. 1995. Assessing Distributions of Estimated Drug Shelf-lives in Stability Analysis. Submitted to *Biometrics*.
33. Chow, S.C. and Pong, A. 1995. Current Issues in Regulatory Requirements of Drug Stability. *藥物食品分析*, 第三卷, 第二期, pp. 75-86.
34. Chow, S. C. and Liu, J. P. 1995. Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science: Validation, Process Controls and Stability. Marcel Dekker, New York.

An Overview of Stability Studies

HUEY LIN JU AND SHEIN-CHUNG CHOW

National Chengchi Univ., Taiwan and Bristol-Myers Squibb Company, U.S.A.

ABSTRACT

Before any drug products are marketed, it is required by the government regulatory agencies that stability studies to be conducted. The objective of the stability studies is not only to characterize the degradation curve but also to estimate the shelf-life of the drug products. The estimated shelf-life gives a certain assurance that the drug

products retains its identity, strength, quality and purity during the time period. In this paper, we give an overview of the stability studies, which includes the historical background, comparisons of guidelines among various countries, recent developments, as well as future research topics.

Key words: Degradation curve, shelf-life, expiration dating period, accelerating testing.