

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH三方协调指导原则

新原料药和制剂的稳定性试验

Q1A (R2)

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专家工作组提出，并提交给管理当局征询过意见。在ICH进程第四阶段，最后的草案将推荐给欧盟、日本和美国当局采纳。

新原料药和制剂的稳定性试验Q1A（R）修订本的注释

本注释的目的是概述这个指导原则相对Q1A（R）的变化，这些变化是因采纳了ICH Q1F,即“在气候带III和IV地区注册申请的稳定性研究要求”这一指导原则而产生的相关内容，内容包括：

1 在下列章节中,中间放置条件由 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 改变为 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ ：

- 2.1.7.1 原料药-放置条件-一般情况
- 2.2.7.1 制剂-放置条件-一般情况
- 2.2.7.3 储藏在半渗透包装容器中的制剂
- 3 术语-“中间试验”

2 在下列章节中, $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 可作为长期试验放置条件 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 的合适替代条件：

- 2.1.7.1 原料药-放置条件-一般情况
- 2.2.7.1 制剂-放置条件-一般情况

3 在下列章节中, $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 已作为长期试验放置条件 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 的合适替代条件，相应的计算失水率比值的例子已包括其中：

- 2.2.7.3 包装在半渗透包装容器中的制剂

中间放置条件可从 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 切换为 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ ，但必须清楚记录切换前后的放置条件和切换日期并在注册申请中阐明。

在本修订的指导原则出版三年后，建议在ICH三地区注册申请中包含有在中

间放置条件 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 试验的全部数据。

新原料药和制剂的稳定性试验

ICH三方协调指导原则

1993年10月27日被首次推荐进入ICH进程第四阶段。

1999年10月7日于ICH进程第二阶段被修订，并于2000年11月8日进入ICH进程第四阶段被推荐使用。

2003年2月6日在ICH指导委员会会议上，本指导原则被进行第二次修订，并进入第四阶段,推荐给ICH三方管理当局采纳。

目录

1 介绍

1.1.指导原则的目的

1.2. 指导原则的范围

1.3..一般原则

2. 指导原则

2.1 原料药

2.1.1总则

2.1.2强制破坏试验

2.1.3 批次的选择

2.1.4 包装容器

2.1.5 质量标准

2.1.6 试验频率

2.1.7 放置条件

2.1.8 稳定性研究承诺

2.1.9 评价

2.1.10 说明书/标签

2.2 制剂

2.2.1 总则

2.2.2 光稳定性试验

2.2.3 批次的选择

2.2.4 包装容器

2.2.5 质量标准

2.2.6 试验频率

2.2.7 放置条件

2.2.8 稳定性研究承诺

2.2.9 评价

3.2.10 说明书/标签

3 术语

4 参考文献

新原料药和制剂的稳定性试验

1. 介绍

1、1 指导原则的目的

本指导原则是ICH Q1A指导原则的修订版，它规定了在欧盟、日本和美国三个地区注册申请新原料药或制剂所需的一整套稳定性资料的要求，它不包括到世界其他国家和地区注册或出口所要求的试验内容。

本指导原则旨在列举新原料药及其制剂稳定性试验主要研究内容，它对实际情况中要求有特定的技术和具有特殊性的药品保留了充分的灵活性。当有足够的科学依据时，也可使用其他方法。

1、2 指导原则的范围

本指导原则主要阐述新分子实体及其制剂注册申请时要提交的稳定性资料，目前尚不包括简略申请、变更申请及临床试验申请等所要求的资料。

对于特殊剂型，其试验样品及试验的特定要求不包括在本指导原则中。

生物技术 / 生物制品的新制剂的指导原则,分别见ICH Q1C和Q5C。

1、3 一般原则

稳定性试验的目的是提供原料药或制剂在各种环境因素如温度、湿度和光等条件影响下，其质量随时间变化的情况，并且由此建立原料药的再试验期或制剂的货架期以及推荐的贮存条件。

本原则是根据欧盟、日本和美国的气候条件来选择试验条件的。世界上任何地区的平

均动力学温度可从气候资料获得，世界可分成 I ~IV 四个气候带。本指导原则仅阐述气候带 I 和 II。已经建立了这样一个原则，即对欧盟、日本和美国中任何一方提供的稳定性资料，只要它与本指导原则保持一致，而且其标签符合国家/地区的规定，则该资料可被其他两方接受。

2. 指导原则

2. 1 原料药

2. 1. 1 总则

原料药稳定性研究是系统性的稳定性评价内容的一个组成部分。

2. 1. 2 强制破坏试验

原料药的强制破坏试验有助于确定可能的降解产物，而这些降解产物又可帮助了解降解途径和分子内在的稳定性,并论证使用的分析方法是否能反映产品的稳定性。强制破坏试验的类型将取决于各种原料药的性质及其所包含的制剂类型。

强制破坏试验通常仅需对一批原料药进行试验，它包括温度（高于加速试验温度10℃，如50℃、60℃等）、湿度（如 RH 75%或更大）、氧化、光照对原料药的影响；该试验也应评估原料药在溶液或混悬液状态时，及在较宽pH值范围内对水解的敏感程度。光稳定性试验是强制破坏试验的一部分，关于它的标准条件在ICH Q1B中讲述。

在强制破坏条件下检查降解产物，对于了解降解途径和建立并论证所使用的分析方法的有效性是有用的。然而，如果在加速或长期放置条件下已证明某些降解产物并不形成，则可不必再做专门检查。

这些研究的结果应整理成文并报告给管理部门。

2. 1. 3 批次的选择

进行正式的稳定性研究，应提供至少三个批次原料药的稳定性资料，这三个申报批次应是中试规模生产的批次，其合成路线和生产工艺应与最终生产时的相同。用于正式稳定性研究的各批次的样品质量应能代表规模化生产时的产品的质量。

还可提供其他支持性资料。

2. 1. 4 包装容器

进行稳定性研究的原料药应放置在与所建议的贮存和销售相同的或相似的包装容器中。

2. 1. 5 质量标准

质量标准就是一系列的试验、分析方法和建议认可的限度要求，在ICH的Q6A和Q6B中阐述。此外，对原料药降解产物的控制要求在Q3A中阐述。

稳定性研究应检验那些在贮藏期间易变化的、可能影响其质量、安全性和/或有效性的项目。检验项目应包括物理、化学、生物和微生物特性。应采用经验证能指示稳定性的分析方法。稳定性研究是否需重复及重复程度取决于验证研究的结果。

2. 1. 6 试验频率

对于长期试验，试验的频率应足以确定原料药的稳定性状况。对建议的再试验期至少为12个月的原料药，在长期放置条件下的试验频率一般为：第一年每3个月一次，第二年每6个月一次，以后每年一次，直到建议的再试验期。

在加速试验放置条件下为期六个月的研究中，至少进行包括初次和末次的3个时间点（如0、3、6月）的试验。根据研究开发的经验，预计加速试验结果可能会接近显著变化限

度，则应在最后一个时间点增加样本数或在研究设计中增加第4个时间点。

当加速试验结果产生了显著变化，则应进行中间放置条件试验。建议进行为期12个月的研究，其中至少包括初次和末次的四个时间点（如0、6、9、12个月）的试验。

2.1.7 放置条件

一般，原料药应在一定的放置条件下（在适当的范围内）进行考察，以考察其热稳定性，必要时也考察其对湿度的敏感性。选择的放置条件和研究时间的长短要充分考虑到贮藏、运输及其使用的整个过程。

申报时的长期试验应至少包括三个批次的至少12个月的试验，并应继续考察足够的时间以涵盖建议的再试验日期。当管理当局要求时，在注册申请评价期间积累的其他资料也应呈报。从加速试验和必要时进行的中间试验放置条件下得到的数据可用于评价短期偏离标签上所建议的贮藏条件的影响(如在运输途中可能发生的情况)。

原料药长期试验、加速试验及必要时中间试验放置条件在下节中详细列出,除另有规定外，原料药应采用下述“一般情况”的放置条件，经说明，也可使用其他放置条件。

2.1.7.1 一般情况

研究	放置条件	申报数据涵盖的最少时间周期
长期试验★	25°C ±2°C/60% RH±5%RH或 30°C ±2°C/65%RH±5%RH	12个月
中间试验★★	30°C ±2°C/65%RH±5%RH	6个月
加速试验	40°C ±2°C/75%RH±5%RH	6个月

★ 长期试验在25°C ±2°C/60%RH±5%RH还是在30°C ±2°C/65%RH±5%RH条件下进行，由申请者决定。

★ ★ 如果把 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 作为长期试验条件, 则无中间试验条件。

如果在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 条件下进行长期试验, 而在加速放置条件下的6个月期间的任何时间点发生“显著变化”, 则增加中间放置条件下的试验, 并对照显著变化的限度标准进行评价。除非另有规定, 中间试验应包括所有试验项目。初次申报应包括在中间试验条件下进行的12个月研究中的至少6个月的数据。

原料药“显著变化”即指不符合规定。

2.1.7.2拟冷藏的原料药

研究	放置条件	申报数据涵盖的最少时间周期
长期试验	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12个月
加速试验	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6个月

除以下情况外, 应根据本指导原则评价冷藏条件下的稳定性试验数据。

在加速试验条件下, 如果在3个月到6个月之间出现了显著变化, 则应根据在长期试验条件下实际时间的数据来确定建议的再试验日期。

在加速试验条件下, 如果在前3个月内产生显著变化, 则应讨论短期偏离标签上贮藏条件 (如在运输途中或搬运中) 对药物的影响。必要时, 可对一批原料药进行少于3个月但取样更频繁的测试来论证。如果前3个月已产生显著变化, 就不必再继续进行6个月的试验了。

2.1.7.3拟冷冻贮藏的原料药

研究	放置条件	申报数据涵盖的最少时间周期
长期试验	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12个月

对于拟冷冻储存的原料药, 应根据在长期试验放置条件下实际时间的数据来确定再试验期。虽然没有加速试验放置条件, 但应取一批样品, 在略高的温度 (如: $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)

下放置适当的时间进行试验,以了解短期偏离标签上的所建议的贮藏条件(如在运输或搬运时)对药物的影响。

2.1.7.4拟在-20℃以下贮藏的原料药

应酌情处理。

2.1.8稳定性研究承诺

当申报批次的长期稳定性数据在批准时还无法涵盖所建议的再试验日期时,应承诺在批准后进行稳定性研究,以建立确切的再试验日期。

当申报的三批生产批次长期稳定性数据已涵盖了所建议的再试验日期,则认为不需进行批准后的承诺。否则,有下列情况之一的也应承诺:

1 如果递交资料包含了至少三批生产批次的稳定性研究数据但未至再试验日期,应承诺继续这些研究直到建议的再试验日期。

2 如果递交资料包含的生产批次的稳定性研究数据少于三批,应承诺继续进行这些长期稳定性研究直到建议的再试验日期,并补充生产规模的批次至少到三批,进行直到所建议的再试验期的长期稳定性研究。

3 如果递交的资料不包含生产批次稳定性数据,则应承诺用生产规模生产的前三批样品进行长期稳定性研究,直到所建议的再试验日期。

除非另有充分的科学依据,用于研究承诺批次的长期稳定性研究方案应与研究初始批次的方案相同。

2.1.9评价

稳定性研究的目的是通过对至少三批原料药的试验和对稳定性资料(包括物理、

化学、生物和微生物等试验结果)的评价,建立适合将来所有在相似条件下生产出来的原料药的再试验日期。批次间变异的程度将会影响将来生产的产品在再试验日期内质量符合标准的可靠程度。

有时数据表明降解和变异非常小,以致于从数据上就可以明显看出所申请的再试验期是合理的,这时通常不必进行正式的统计分析,只要提供省略的理由即可。

分析那些可能会随时间变化的定量参数的一个方法是:将平均曲线的95%单侧置信限与认可标准的相交点所对应的时间点作为再试验期。如果分析表明批间变异较小,最好将数据合并进行整体评估。具体做法是:先对每批样品的回归曲线的斜率和截距进行统计检验(如P值>0.25表示无显著性差异)。如果不能合并,总的再试验期可以根据其中那批再试验期最短的时间来定。

降解关系的性质将决定是否可将数据转换为线性回归分析。通常这种关系可表示为算术或对数的一次、二次或三次函数关系。各批次及合并批次(当适当时)的数据与假定降解直线或曲线拟合程度的好坏,应该用统计方法进行检验。

如果合理,在报批阶段,可依据长期储藏条件下获得的实测数据,有限外推得到超出观察时间范围外的再试验期。其合理性应基于已知的降解机制、加速试验的结果、数学模型的良好拟合度、批次规模及所获得的支持性的稳定性数据等。然而,外推法的应用建立在确信“在观察范围外也存在着相同的降解关系”的基础上的。

任何评价不仅应考虑含量,还应考虑降解产物的量和其他有关的属性。

2. 1. 10 说明书/标签

应按照国家/地区的要求,在标签上说明贮藏条件。该说明应建立在原料

药稳定性评价的基础上。必要时，应有特殊说明，尤其是对不能冷冻的原料药。应避免使用如“环境条件”或“室温”这一类术语。

从稳定性资料中可得出再试验日期，如必要，应在容器的标签上注明再试验日期。

2. 2制剂

2. 2. 1总则

制剂正式稳定性研究的设计应根据对原料药性质和特点的了解、原料药的稳定性试验和从临床处方研究中获得的结果而定。应说明在贮藏时可能产生的变化和在正式稳定性试验中试验项目的选择原则。

2. 2. 2 光稳定性试验

如必要，至少应用一批样品进行光稳定性试验，其标准条件在ICH Q1B项下有专述。

2. 2. 3 批次的选择

应提供至少三个批次样品的稳定性资料，申报批次的处方和包装应与拟上市产品相同，其生产工艺应与拟上市产品相似，其质量应与拟上市产品相同，符合相同的质量标准。如证明合理，其中两批必须至少在中试规模下生产，另一批可在较小规模下生产。可能的话，生产不同批次的制剂应采用不同批号的原料。

制剂的每一种规格和包装规格都应进行稳定性研究，除非应用了括号法和矩阵化设计。可提供其他支持性的资料。

2. 2. 4包装容器

应对装在上市包装容器（必要时，包括次级包装和容器上的标签）中的制剂进行稳定性试验。除去内包装的制剂或装在其他包装材料中的制剂所进行的稳定性研究，可以作为

制剂强制试验的一部分或其它支持性资料。

2.2.5 质量标准

质量标准就是一系列的试验，分析方法和建议的限度要求，包括两种：放行标准和货架期标准，在ICH的Q6A和 Q6B中有阐述。此外，制剂中降解产物的控制要求在Q3B中有阐述。

稳定性研究应检验那些在贮藏期间易变化的、可能影响质量、安全性和/或有效性的项目。检验应包括物理、化学、生物、微生物学特性、保护剂含量（如：抗氧化剂、抑菌剂）和功能性测试(如定量给药系统)。应采用充分验证的、能指示稳定性的分析方法。稳定性研究是否需重复及重复程度将取决于验证研究的结果。

根据所有稳定性资料来制定货架期的标准。根据稳定性结果和贮藏期观察到的变化，允许货架期标准和放行标准存在差异。放行标准和货架期标准中抑菌剂含量限度的任何不同，都应该在药物研发阶段中，对拟上市的最最终处方（除保护剂含量外）中化合物含量与保护剂有效性之间的相互关系进行验证，以支持这两种标准中限度的制定。不管放行标准和货架期标准中保护剂含量限度是否不同，都要取一批进行稳定性试验的申报制剂，在建议的货架期测定和证实抑菌剂的有效性（除测定抑菌剂含量外）。

2.2.6 试验频率

对长期稳定性研究，应有足够的试验频率，以了解制剂稳定性的总体情况。对于建议货架期至少为12个月的制剂，在长期试验放置条件下的试验频率一般为第一年每3个月1次，第二年每6个月1次，以后每年一次，直到建议的货架期期满。

在加速试验放置条件下，为期6个月的研究中至少进行包括初次和末次的3个时间点

（如：0、3、6月）的试验。根据开发研究的经验，预计加速试验结果可能会接近显著变化的限度，就应在最后一次时间点增加样本数或在研究设计中增加第4个时间点。

如果在加速试验放置条件下产生显著变化，则要增加中间放置条件试验。建议进行为期12个月的研究，其中至少进行包括初次和末次的4个时间点（如：0、6、9、12月）的试验。

合理的情况下，可采用减少试验次数的设计，如：采用矩阵化法设计或括号法设计，试验次数可减少或不试验某些因素的组合。

2.2.7 放置条件

通常，制剂应在一定的放置条件下（在适当的范围内）进行考察，以考察其热稳定性，必要时考察其对湿度的敏感性或潜在的溶剂损失。选择的放置条件和研究时间长短应充分考虑贮藏、运输和使用的整个过程。

必要时，对配制或稀释后使用的制剂应进行稳定性试验，可为标签上的配制、贮藏条件和配制或稀释后的使用期限提供依据。申报批次应在配制和稀释后的初始和建议的使用期末进行稳定性试验，作为正式稳定性试验的一部分。如果申报前不能提供整个货架期试验数据，应提供第12个月或最近一次测定的这些数据。通常，对承诺的批次不必重复这项试验。

申报时的长期试验应至少包括三个批次的至少连续12个月的试验，并应继续试验至足以涵盖建议的货架期。注册申报考察期间积累的其他数据，如有关当局需要，也要呈报。由加速试验和中间试验放置条件所得到的数据，可用于评价短期偏离标签贮藏条件的影响（如运输途中可能发生的情况）。

制剂长期试验、加速试验及必要时中间试验的放置条件在下节详述，除另有规定外，可采用下节所述的“一般情况”的放置条件。经说明也可使用其他放置条件。

2.2.7.1 一般情况

研究	放置条件	申报数据涵盖的 最少时间周期
长期试验★	25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH或 30°C ± 2°C/65%RH ± 5%RH	12个月
中间试验★★	30°C ± 2°C/65%RH ± 5%RH	6个月
加速试验★★★	40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH	6个月

★ 长期稳定性研究在25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH还是在30°C ± 2°C/65%RH ± 5%RH条件下进行，由申请者决定。

★ ★ 如果把30°C ± 2°C/65%RH ± 5%RH作为长期试验条件，则无中间试验条件。

如果在25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH条件下进行长期试验，而在加速放置条件下的6个月期间的任何时间点发生“显著变化”，则增加中间放置条件下的试验，并对照显著性变化的情况进行评价。初次申报应包括在中间放置条件下进行12个月研究中的至少6个月数据。

通常制剂的“显著性变化”定义为：

- 1 含量与初始值相差5%；或采用生物或免疫法测定时效价不符合规定；
- 2 任何降解产物超过标准限度要求；
- 3 外观、物理常数、功能试验（如颜色、相分离、再分散性、粘结、硬度、每揆剂量）不符合标准要求。然而，一些物理性能（如：栓剂的变软、霜剂的熔化）的变化可能会在加速试验条件下出现；

另外，对于某些剂型：4 pH值不符合规定；

- 5 12个剂量单位的溶出度不符合标准的规定；

2.2.7.2 包装在非渗透容器中的制剂

对包装在非渗透容器中的药物制剂可不考虑药物的湿敏感性或可能的溶剂损失，因为这种容器具有防止潮湿和溶剂通过的永久屏障。因此，包装在非渗透容器中的制剂稳定性研究可在任何湿度下进行。

2.2.7.3 包装在半渗透容器中的制剂

包装在半渗透容器中的水溶液制剂，除物理、化学、生物和微生物稳定性考察外，应考察潜在的失水性。这种考察可在如下所述的低相对湿度条件下进行，以证明其可以放在低相对湿度的环境中。

对于非水或溶剂型基质的药物，可建立其他可比较的方法并报告。

研究	放置条件	申报数据涵盖的最少时间周期
长期试验★	25°C ± 2°C / 40%RH ± 5%RH或 30°C ± 2°C / 35%RH ± 5%RH	12个月
中间试验★★	30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH	6个月
加速试验	40°C ± 2°C / 不超过 (NMT) 25%RH	6个月

- 长期试验在25°C ± 2°C/40%RH ± 5%RH还是在30°C ± 2°C/35%RH ± 5%RH条件下进行，由申请者决定。

★★如果把30°C ± 2°C/35%RH ± 5%RH作为长期试验条件，则无中间试验条件。

如果在25°C ± 2°C/40%RH ± 5%RH条件下进行长期试验，而在加速放置条件下的6个月期间的任何时间点发生除失水外的显著变化，应增加按“一般情况”下所述的中间试验，以考察30°C时温度的影响。在加速试验放置条件下，仅失水一项发生显著性变化，不必进行中间试验。然而，应有数据证明制剂在建议的货架期贮藏在25°C，40%RH时无明显失水。

包装在半渗透容器中的制剂，在40°C、不超过25%RH的条件下放置3个月，失水量与原

始值相差5%，可认为有显著性变化。然而，对小容器（≤1ml）或单剂量包装容器，只要说明理由，40℃不超过25%RH放置3个月失水5%或以上是可以的。

可用另一种方法来进行上表推荐的参比相对湿度条件下的研究（无论是长期还是加速试验），即在高湿情况下进行稳定性研究，然后通过计算算出参比相对湿度时的失水率。具体方法是通过实验测定包装容器的渗透因子，或如下例所示，利用计算得到的同一温度下不同湿度的失水率之比得出。一个包装容器的渗透因子可以用拟包装的制剂在最差的情况下（如：系列浓度中最稀的一种）经实验测定而得。

测定失水的例子：

对于包装在一定包装容器、一定大小尺寸、一定装量的制剂，计算其在参比相对湿度下的失水率的方法，是用在相同温度下和实测相对湿度下测得的失水率与下表中的失水率之比相乘。但应证明在贮藏过程中，实测时的相对湿度与失水率之间呈线性关系。

例如，在温度40℃下，计算放置在不超过25%RH时的失水率，就是将75%RH时测得的失水率乘以3（相应的失水率之比）。

实测时的相对湿度	参比相对湿度	给定温度下失水率之比
60%RH	25%RH	1.9
60%RH	40%RH	1.5
65%	35%	1.9
75%RH	25%RH	3.0

除表中所列之外，其他相对湿度条件下有充分根据的失水率之比也可采用。

2.2.7.4 拟冷藏的制剂

研究	放置条件	申报数据涵盖的最少时间周期
长期试验	5℃ ±3℃	12个月
加速试验	25℃ ±2℃/60%RH ±5%RH	6个月

如果制剂包装在半渗透容器中，应提供适当的信息以考察失水程度。

除以下情况外，应根据本指导原则考察冷藏条件下的稳定性实验数据。

如果加速试验3至6个月期间发生显著变化，建议的货架期应根据长期试验中实际时间的数据而定。

如果加速试验前三个月发生显著性变化，应讨论短期偏离标签上的贮藏条件（如在运输途中或搬运中）对药物的影响。必要时可对一批制剂进行少于3个月但更频繁的测试来验证。如果前3个月已发生了显著变化，就不必继续进行6个月的试验。

2.2.7.5 拟冷冻贮藏的制剂

研究	放置条件	申报数据涵盖的最少时间周期
长期	-20°C ±5°C	12个月

对拟冷冻贮藏的制剂，货架期应根据长期试验放置条件下实际时间的数据而定。虽然没有加速试验放置条件，但应对一批样品在略高的温度下（如：5°C ±3°C或25°C ±2°C）放置适当时间进行考察，以了解短期偏离标签贮藏条件对该制剂的影响。

2.2.7.5 拟在-20°C以下贮藏的制剂

应酌情处理。

2.2.8 稳定性研究承诺

当申报批次的长期稳定性数据在批准时还无法涵盖所建议的货架期时,应承诺在批准后继续进行稳定性研究，以建立确切的货架期。

当申报的三批生产批次长期稳定性数据已涵盖了所建议的货架期,则认为不需进行批准后的承诺。否则，有下列情况之一的也应承诺：

1. 如果递交资料包含了至少三批生产规模批次的稳定性研究数据但未至货架期，应承诺继续这些研究直到建议的货架期和进行六个月的加速试验。
2. 如果递交的稳定性研究数据资料包含的生产批次少于三批，应承诺继续进行这些长期稳定性研究直到建议的货架期和进行六个月的加速试验，并补充试验的批次到至少三批，进行直到所建议的货架期的长期稳定性试验和进行六个月的加速试验。
3. 如果递交的资料不包含生产批次稳定性数据，则应承诺用生产规模生产的前三批进行长期稳定性研究直到所建议的货架期和进行六个月的加速试验。

除非有其他的科学依据，用于研究承诺批次的长期稳定性研究方案应与研究申报批次的方案相同。

当申报批次的加速试验有显著变化而需进行中间试验时，承诺批次可进行中间试验，也可进行加速试验。然而，如果承诺批次的加速试验有显著性变化，也要进行中间试验。

2.2.9 评价

申报时应采用系统评估方法来评价稳定性资料，包括物理、化学、生物和微生物测定等的结果，以及制剂的特殊性能指标（如：固体口服制剂的溶出度）。

稳定性研究的目的是根据至少三批制剂的测定结果，确定将来所有在相似条件下生产和包装的制剂的货架期和标签上的贮藏条件。批次间变异的程度有可能产生产品质量的差异，但产品在货架期内应符合质量标准的要求。

有时数据表明降解和变异非常小，以致于从数据上就可以明显看出所申请的货架期是合理的，这时通常不必进行正式的统计分析，只要提供省略的理由即可。

分析那些可能会随时间变化的定量参数的一个方法是：将平均曲线的95%单侧置信限

与认可标准的相交点所对应的时间点作为货架期。如果分析表明批间变异较小，最好将数据合并进行整体评估。具体做法是：先对每批样品的回归曲线的斜率和截距进行统计检验（如 P 值 >0.25 表示无显著性差异）。如果不能合并，总的货架期可以根据其中那批货架寿命最短的时间来定。

降解关系的性质将决定是否可将数据转换为线性回归分析。通常这种关系可表示为算术或对数的一次、二次或三次函数关系。各批次及合并批次（如有必要）的数据与假定降解直线或曲线拟合程度的好坏，应该用统计方法进行检验。

如果合理，在报批阶段，可依据长期储藏条件下获得的实测数据，有限外推得到超出观察时间范围外的货架期。这合理性应基于已知的降解机制、加速试验的结果、数学模型的良好拟合度、批次规模、稳定性数据的支持程度等。然而，外推法的应用是建立在确信“在观察范围外也存在着相同的降解关系”的基础上的。

任何评价不仅要考虑含量，还要考虑降解产物和其他有关的性能指标。如有必要，应注意考察质量平衡情况和不同的稳定性及降解特性。

2.2.10 说明书 / 标签

应按照相应的国家/地区的要求，在标签上说明贮藏条件。该说明应建立在制剂稳定性研究的基础上。必要时，应有特殊说明，尤其是对不能冷冻的制剂。应避免使用如“环境条件”或“室温”这一类术语。

标签上的贮藏条件直接反映制剂稳定性。失效期应标在容器标签上。

3. 术语

下面的术语是为便于理解本指导原则而提供的。

加速试验(*Accelerated Testing*)

加速试验是通过使用超常的贮存条件来加速原料药或制剂的化学降解或物理变化。它是正式的稳定性研究的一部分。

除了长期稳定性研究外，从这些研究中得到的数据也可以评估在非加速条件下更长时间内的化学变化以及评价在短期偏离标签上所注明的储存条件，如运输过程中可能遇到的情况时的影响，加速试验研究的结果有时不能预示物理变化。

括号法(*Bracketing*)

这是一种稳定性试验方案的简略设计方法，它仅针对某些设计因素极端点的样品进行考察，如在所有的时间点进行完整试验一样进行考察。这种设计假定中间条件下样品的稳定性可用这些极端条件下样品的稳定性来代表。在试验一个系列规格的某制剂时，如果其组成相同或非常相近（如将相似的颗粒压成不同片重的系列，或将相同组份填充于不同体积的空胶囊中所得到的不同填充量的胶囊系列），即可用括号法。括号法也适用于盛装在不同大小的容器或相同大小容器但填充量不同的制剂系列。

气候带(*Climatic Zones*)

根据常规的年度的气候条件，将全球分为4个气候带。依据是W.Grimm提出的概念 (Drugs Made in Germany 28:196-202,1985 and 29:39-47.1986)

承诺批次(*Commitment batches*)

在注册申请时，承诺在获得批准后，开始进行或继续完成稳定性研究的原料药或制剂

的生产规模批次。

包装系统 (Container closure system)

用于盛装和保护制剂的包装总和，包括内包装和次级包装，次级包装是为了给制剂提供进一步的保护。一个包装系统与一个包装容器系统相当。

剂型 (Dosage Form)

通常含有一种药物活性成分及各种辅料（但不一定必须有辅料）制成的药物制剂形式（如片剂、胶囊、溶液剂、乳膏剂）。

制剂 (Drug Product)

置内包装中上市的剂型。

原料药 (Drug substance)

可与辅料一起生产制剂的未经配方的药物。

辅料(Excipient)

在剂型配方中除药物以外的其他成分。

有效日期(Expiration Date)

这是制剂容器标签上的一个日期，在此日期前，某一批制剂只要储存于规定的条件下，将保持符合其批准的货架期标准的要求，在此日期以后该药不能使用。

正式稳定性研究(Formal stability Studies)

按照呈报的稳定性方案对申报和/或承诺的批次的样品进行的长期和加速（和中间）试验，以建立或确定原料药的再试验期或制剂的货架期。

非渗透性容器 (Impermeable containers)

能对气体或溶剂通透设置永久性屏障的容器，如半固体（制剂）的密封铝管，溶液剂的密封玻璃安瓿。

中间试验 (Intermediate testing)

为拟在25℃下长期贮藏的原料药和制剂所设计的在30℃/65%RH条件下的试验，以适当加速其化学降解或物理变化。

长期试验(Long-Term Testing)

为确立标签上建议（或批准）的再试验期和货架期、在推荐的贮藏条件下进行的稳定性研究。

质量平衡 (Mass Balance)

在充分考虑了分析方法误差的情况下，将含量和降解产物测定值相加，以考察其是否接近初始值的100%。

矩阵设计(Matrixing)

这是稳定性试验方案的一种简略设计方法。据此方法，在指定的取样时间点，只需从所有因子组合的总样品数中取出一组进行测定。在随后的取样时间点，则测定所有因子组合的总体样品中的另一组样品。此设计假定在特定时间点被测定的每一组样品的稳定性具有代表性。同一种制剂中样品的各种差异应作为因子加以考，如不同的批号、规格、大小不同的相同包装容器，在某些情况可能连包装容器也不同。

平均动力学温度 (Mean Kinetic Temperature)

单一的推导温度。如果在相同特定的时期将原料药或制剂维持在该温度下，和同时经历较高和较低温度的情况相比，该推导温度可以对原料药或制剂提供相同的热挑战。平均

动力学温度比算术平均温度高，其考虑了 Arrhenius 方程。

在为一个特定的时期估计平均动力学温度时，可用 J. D. Haynes (*J. Pharm. Sci.*, 60: 927—929, 1971) 的公式来计算。

新分子实体 (New Molecular Entity)

在有关国家或地区的药品管理机构注册过的任何药品中从未出现过的一种活性药物成分。在本指导原则中，一种已批准原料药的新的盐、酯或非共价结合的衍生物也认为是一种需进行稳定性试验的新分子实体。

中试规模批次(Pilot Scale batch)

按照和模拟生产规模所生产的原料药或制剂批次。对固体口服制剂，中试生产规模一般至少是生产规模的十分之一或至少生产100000片或粒的规模，取较大值者。

申报批次 (Primary batch)

用于正式稳定性研究的原料药或制剂批次，其稳定性数据在注册申报时可分别用于建立再试验期或货架期。原料药的申报批次至少是中试生产规模批次。对于制剂，三批中至少两批是中试规模批次，第三批规模可小一些，只要它代表了关键生产步骤。然而，一个申报批次也可以是生产规模的批次。

生产批次 (Production batch)

使用在申报时规定的生产设备和场所，以生产规模生产的原料药或制剂批次。

再试验日期(Re-Test Date)

在这一日期以后必须对原料药进行再测试，以保证其仍符合标准并适合用于生产规定的制剂。

再试验期限(*Re-Test Period*)

在这段时间内，只要原料药保存于规定的条件下就被认为其质量符合标准要求，可用于生产相应的制剂。在此期限以后，这批药物必须再检测以考察其是否符合标准要求，如符合就立刻使用。一批原料药可进行多次再测试，每次再测试后，只要符合标准要求，该批原料药即可用来投料。对已知不稳定的生物技术/生物制品，建立货架期比建立再试验期更合适，对某些抗生素也一样。

半渗透性容器 (Semi-permeable containers)

可防止溶质损失，但能允许溶剂尤其是水通过的容器。溶剂渗透的机制为：被容器的内一侧表面吸收、扩散进入容器材料，再从另一侧表面解吸附。渗透是通过分压梯度来完成的。半渗透性容器的例子有塑料袋和用于大输液制剂（LVPs）的半硬性的低密度聚乙烯（LDPE）袋及低密度聚乙烯安瓿、瓶、小瓶。

货架期（也指有效期）(*Shelf life;also referred to as expiration Dating Period*)

在这段时间内，只要制剂在容器标签指定的条件下储存，就能符合经批准的货架期标准。

质量标准(*Specification*)

见Q6A和Q6B

放行标准(*Specification-Release*)

包括物理、化学、生物学、微生物学试验和认可的限度要求。在放行时，用于判断制剂是否合格。

货架期标准(*Specification-Shelf life*)

包括物理、化学、生物学、微生物学试验和认可的限度要求。在整个再试验期限内，用于判断原料药是否合格。或在整个货架期内制剂必须符合其标准的要求。

放置条件偏差 (*Storage condition tolerances*)

在正式稳定性研究中，对放置设备的温度和相对湿度的可接受的偏差。该设备应能将放置条件控制在本指导原则规定的范围内。在稳定性放置期间应监控温度和湿度（当需控制时）。由于开启放置设备的门而导致的短期偏离认为是不可避免的。应记录设备失控而导致的偏离的影响，如已证明影响稳定性结果，则需报告。超过允许偏差24小时的偏离，应在研究报告中说明并评估其影响。

强制破坏试验(原料药)(*Stress Testing(Drug Substance)*)

为了揭示原料药内在稳定性而进行的研究，它是开发研究的一部分。这些试验通常是在比加速试验更剧烈的条件下进行。

强制破坏试验(制剂) (*Stress Testing(Drug Product)*)

为评估剧烈的条件对制剂的影响而进行的研究。包括光稳定性研究（见ICHQ1B）和对特定制剂（如定量吸入剂、乳膏、乳剂和需冷藏的水性液体制剂）的特殊试验。

支持性数据 (*Supporting Data*)

除了正式稳定性研究资料外，其他支持分析方法、再试验期或货架期和储存条件的试验数据。这些数据资料包括（1）最初合成路线生产的原料药，小试规模生产的原料药，不作为上市用的研究性处方，相关的其他处方及非市售容器包装的药品所进行的稳定性研究数据，（2）对容器进行的试验资料，（3）其他科学原理的试验资料。

4 参考文献

- ICH Q1B 稳定性试验：新原料药和制剂的光稳定性试验
- ICH Q1C 稳定性试验：新剂型的要求
- ICH Q3A 新原料药中的杂质
- ICH Q3B 新药制剂中的杂质
- ICH Q5C 生物技术/生物制品质量：生物技术/生物制品稳定性试验
- ICH Q6A 质量标准：新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质
- ICH Q6B 质量标准：生物技术产品及生物制品的测试方法和认可标准