

Q5c

# 人用药品注册技术要求 国际协调会

## ICH三方协调指导原则

生物技术企物制品质量:生物  
技术/生物制品稳定性试验

ICH指导委员会在  
1995年11月30日  
ICH进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的ICH专家小组制定，按照ICH进程，已递交管理部门讨论。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

# 生物技术/生物制品质量:生物技术/生物制品稳定性试验

## 1. 引言

由ICH三方协调制定的“新药原料及制剂稳定性试验”(1993年10月27日)的指导原则总体上适用于生物技术产品及生物制品。然而,生物技术产品及生物制品确有其明显的特点,因此,在设计实验方案,确证在预期的贮藏期内制品的稳定性时,需要考虑这些特点。由于这类制品的活性成分一般是蛋白质和/或多肽,因此,维持其分子构型,从而保持其活性取决于共价键和非共价键的作用力。这些制剂对诸如温度变化、氧化、光照、离子含量及切割力等环境因素较为敏感,为保持其生物活性,避免降解,必须严格规定其贮藏条件。

稳定性的评价可能需要采用复杂的分析方法。生物活性测定是稳定性研究的关键内容之一。在制品纯度和分子特性允许的情况下,用适当的理化、生化和免疫化学的方法分析分子实体及定量检测降解产物也是稳定性研究的一部分。

申报者应根据以上所述的这些概念,提供能支持生物技术产品及生物制品稳定性的数据,同时还应考虑到许多外部条件亦会影响产品的效价、纯度和质量。应根据长期、真实时间、真实条件的稳定性研究的初步数据制定原材料和制剂的贮藏

期。由此可见，合适的长期稳定性研究是成功开发上市产品的关键。本文旨在指导申报者在产品上市申请时应提供的各类稳定性研究资料。申报者还应认识到，稳定性数据在审评过程中需不断更新。

## 2. 附件的范围

本附件适用于明确的蛋白质、多肽及其衍生物和含有这些衍生物的制剂以及从组织、体液、细胞培养物中分离或是用DNA重组技术生产的产品。因此，该文件涵盖了以下品种的稳定性资料的研究和申报：细胞因子类(干扰素、白介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子)、促红细胞生成素、纤溶酶原激活素、血浆因子、生长激素和生长因子、胰岛素、单克隆抗体和由明确的蛋白质和多肽构成的疫苗。

本指导原则的下列章节，在与药品管理机构协商后，还可用于其他类制品，如传统疫苗；但不包括抗生素、变态原提取物、肝素、维生素、全血或血细胞成分。

## 3. 术语

一些基本术语可参见ICH三方协调指导原则“新原液和制剂稳定性试验（1993年10月27日）”。由于生物技术产品及生物

制品的生产厂家有时使用传统术语，故用括号列出这些传统术语以帮助读者理解，另外还列出一些生物技术产品及生物制品生产用术语作为补充。

#### 4. 批的选择

##### 4.1 原液

原液生产出的原液，若需在配方和制成成品之前贮藏，则稳定性研究应至少提供3批稳定性数据，这3批应能代表生产规模的生产和贮藏条件。当原液贮藏期要求大于6个月时，申报时需提供至少6个月的稳定性试验资料。当贮藏期要求小于6个月时，最初申报所需的最短稳定性资料将依不同的原液而定。在向管理机构申报全套资料时，如果稳定性研究数据来源于试生产规模的发酵及纯化工艺所生产的原液，因该试生产规模比规模化生产小，则申报者应承诺在获得批准后，对最初三批规模化生产的原液进行长期稳定性试验。

进行稳定性试验的原液的质量应能代表用于临床前研究、临床研究以及规模化生产制品的质量。此外，试生产规模生产的原液的生产工艺和贮存条件亦应与规模化生产相同。进行稳定性试验的原料应贮藏在能充分代表其规模化生产所使用的真实容器中，也可将用于稳定性试验的原液置于较小容器中，但这些容器应与规模化生产所用容器的材料及封口的方式相

同。

## 4.2 半成品

生物技术产品及生物制品生产过程中，某些半成品的质量控制对成品的生产不可缺少。通常，生产商应检验半成品，以得到内控数据和工艺限度，确保其在生产过程中保持质量稳定性。当稳定性数据来源于试生产规模产品时，生产商应采用规模化生产工艺生产的产品开展稳定性数据的研究。

## 4.3 制剂

应提供至少3批能代表生产规模情况的制剂的稳定性资料。如可能，用于制剂稳定性试验的各批次应源于不同批号的原液。当贮藏期要求大于6个月时，申报时需至少提供6个月的稳定性试验资料。如贮藏期小于6个月时，最初申报所需的最短稳定性资料将依不同的制剂而定。制剂的有效期应根据申报的真实数据而定。由于效期是依据所审查资料中的真实时间和真实温度数据而制定的，因此在工艺研究过程中和审评过程中对原始稳定性的数据可不断更新。进行稳定性试验的制剂质量应能代表用于临床前和临床研究的产品质量。在向管理机构申报全套资料时，如果稳定性数据是由试生产工艺制备的制剂研究得来，则申报者应承诺在获得批准后对最初三批规模化生产的制剂进行长期稳定性试验。当效期的制定是依据试生产批次制剂的数据，而生产规模生产的制剂的长期稳定性试验结果显示其在有效期内不符合质量验收标准或其质量不能代表用于临床前和临床

研究的产品质量时，生产商应报告管理机构以便采取适当的措施。

#### 4.4 样品选择

对一个具有不同装量(如1ml、2ml或10ml)、不同单位(如10个单位、20个单位、或50个单位)或不同重量(如1mg、2mg或5mg)的制剂进行稳定性试验时，可采用矩阵法或归一法选择样品。

矩阵化设计是稳定性试验的统计学设计方法，据此，若可以证明被测样品的稳定性可代表总体样品的稳定性，就可在不同的取样点取出不同的部分样品进行测定。研究中需明确同一制剂中样品的不同之处，如不同的批号、规格、大小不同的同种容器/闭塞物，在某些情况可能容器/闭塞系统也不尽相同。矩阵化设计不适用于其不同之处会影响稳定性的样品，如不同浓度、不同容器/闭塞物；因在这些情况下，不能证实在贮存条件下，存在差异样品的稳定性表现是一致的。

如果相同浓度和相同密封系统的容器用于3种或3种以上的装量时，生产商可仅选取最小和最大的装量来作稳定性试验，即归一法。归一法的设计是假设在两个极端条件下的稳定性试验结果能代表中间条件下的样品稳定性。有时，需证明在两个极端条件下收集的数据确能代表所有样品的情况。

#### 5. 反映稳定性的指标

总的来说，没有哪一个单独的稳定性测试方法或参数能反映生物技术产品及生物制品稳定性特征的全貌，生产商应设计一系列稳定性试验指标，以保证能检测出制品成分、纯度及效价的变化。

申报者应将验证稳定性指标的方法和稳定性试验的数据一并上报，采用哪些稳定性指标应以不同的制剂而定。下列各节内容不是稳定性研究的全部指标，而是列出了能证明制剂稳定性的一些产品特征。

## 5.1 方案

在向管理部门申请制品上市的资料中，应包括原液和制剂稳定性评价的详细方案，以支持所建议的贮藏条件和有效期。方案中包括所有能证明生物技术产品及生物制品整个有效期的稳定性所必需的资料，如明确的标准规范和试验间隔。所使用的统计方法也应在三方制定的稳定性指导原则中收载。

## 5.2 效价

当制剂的用途与明确的、可测定的生物活性相关时，效价测定应是稳定性试验的一部分。本指导原则中提到的稳定性研究中的效价是指制剂能达到其预期作用的一种能力，它是根据制剂的某种属性用一个合适的定量方法来测定的。一般来说，当效价用与其相同的参比物质的效价表示时，不同实验室测得的生物技术产品及生物制品的效价的相互比较才是有意义的。

为此，分析试验中应包括经与国家或国际参比物质直接或间接标化的参比物质。

在稳定性试验方案中，应规定效价研究的合理间隔期，其结果应以生物活性单位表示，如有可能，生物活性单位应用国家或国际公认的标准品进行标化。如尚未建立相应的国家或国际标准品，测定结果可用经标化的内部参比物质的单位表示。

某些生物技术产品及生物制品，其效价取决于其活性成分与另一种物质或佐剂的嵌合，这时，应在真实时间/真实温度(包括装运条件)的条件下，测定活性成分与结合物中的载体或佐剂的解离度。对于这类制品，有时稳定性评价较为困难，因为体外生物活性的检测方法和物理化学试验方法难于提供准确的结果。这时，需采取适当的措施(如在结合前测定、评估活性成分从嵌合体中解离的情况以及体内检测等方法)或使用适宜的替代方法，以克服体外试验的不足。

### 5.3 纯度和分子特性

在制剂稳定性试验的指导原则中，纯度是一个相对概念。由于糖基化、脱酰胺或其他的异质性，测定生物技术产品及生物制品的绝对纯度极为困难。因此，生物技术产品及生物制品的纯度通常用几种方法综合评估，而且其纯度值取决于所用的检测方法。在稳定性试验中，纯度检测方法应侧重于检测产品的降解情况。

在稳定性试验中涉及到的生物技术产品及生物制品的纯度以及单一的或总的降解产物均应成文上报，降解产物的可接受限度应根据临床前和临床研究所用各批原液和制剂分析结果的总体概况而定。

物理化学、生物化学和免疫化学有关分析方法的应用可对原液和制剂作全面鉴定(如分子大小、电荷、疏水性)，而且可以准确测定在贮藏过程中的脱酰胺、氧化、磺化氧化、聚集或片段化所造成的降解变化。测定的方法包括电泳(SDS-PAGE、免疫电泳、Western blot、等电聚焦)、高分辨色谱(如反相色谱、凝胶过滤色谱、离子交换色谱、亲和层析)和肽图。

当在长期稳定性试验、加速试验和/或强制破坏试验中检出降解产物有明显的定性或定量变化时,应考虑其潜在的危害性,并需在长期稳定性试验中对降解产物进行定性和定量的分析。并根据用于临床前和临床研究样品的实际水平制定降解产物的可接受限度。

对于不能用适宜方法鉴定的物质或不能用常规分析方法检测其纯度的制品,申报者应提出替代试验的方法,并证明其合理性。

#### 5.4 其他项目

以下所列项目,虽然并不特指生物技术产品及生物制品,但仍应对包装于终容器中产品进行监控和报告:

外观(溶液/混悬液的颜色和浊度、粉剂的颜色、质地和溶出时间),溶液、粉末或冻干粉溶解后的可见微粒,pH,粉末剂和冻干制剂的水分。

应在预定货架寿命初期和末期进行无菌试验或替代试验(如容器/密封系统的完整性试验)。

添加剂(如稳定剂、防腐剂)或赋形剂在制剂的效期内也可能降解,如初步稳定性试验有迹象表明这些物质的反应或降解对药品质量有不良影响时,应在稳定性试验中加以监控。

容器/密封系统对制品有潜在的不良影响，应注意评价(见下)。

## 6. 贮藏条件

### 6.1 温度

由于大多数生物技术产品及生物制品需明确规定贮藏温度，因此，进行真实时间/真实温度的稳定性研究的条件应与规定的贮藏温度相同。

### 6.2 湿度

生物技术产品及生物制品通常应密封防湿贮藏。当所使用的容器(及贮藏条件)证明可防高湿度和低湿度时，则可略去在不同相对湿度下的稳定性试验。如没有使用防湿容器，应提供相应的稳定性数据。

### 6.3 加速条件和强制破坏条件

如前所述，有效期的制定应根据真实时间/真实温度的数据。但是，对原料和制剂还应在加速条件和强制破坏条件下进行研究，这是因为加速条件的研究能为建立有效期提供支持性数据，为产品的进一步开发提供稳定性根据(如:对配方、规模放大等生产工艺改变作初步评估)，亦有助于验证稳定性试验方案中的分析方法及阐明原液和制剂的降解概况。强制破坏试验的研究可推测在意外情况下而不是在规定条件下(如运输过程中)产品是否会变质，也可评价哪项实验指标是该制剂稳定性试

验的最佳指标。原液或制剂在极端条件下的稳定性研究还有助于揭示产品的降解形式，如有降解，可在建议的贮藏条件下监控。在三方制定的稳定性试验指导原则中，描述了加速试验和强力破坏试验研究的条件，这些条件并不都适用于生物技术产品及生物制品，申报者应对每一项试验条件根据具体情况进行慎重选择。

#### 6.4 光照

申报者应根据具体情况咨询药物管理机构，以制定试验指南。

#### 6.5 容器/密闭系统

生物技术产品及生物制品的质量可能会由于制剂各成分与容器或闭塞物的相互作用而发生变化。如不能排除液体制剂与容器或闭塞物的相互作用(除密封安瓿这种包装形式外)，应将样品以倒立放置、水平放置(即与闭塞物接触)和正立放置情况下进行稳定性研究，以确定闭塞物是否影响产品质量。具有不同容器/闭塞物组合上市的制品也应提供其稳定性研究的数据。

除了对传统单剂量西林瓶包装需提供标准的数据外，申报者应提供数据证明多剂量西林瓶包装产品在容器、包装和说明书上指定的最长使用期限内，闭塞物能耐受多次重复的插入与抽出，而产品的效价、纯度及其质量依然不变。这种标签应符合当地有关国家/地区的规定。

#### 6.6 冻干制品溶解后的稳定性

应在容器、包装和使用说明书上注明冻干制品溶解后的稳定性，其中应包括溶解后的贮藏条件和最长贮藏期，这些标签均应符合当地有关国家/地区规定。

## 7. 测试频度

由于生物技术产品及生物制品的效期可从几天到几年不等，难以制定统一的适用于各类生物技术产品及生物制品稳定性试验的期限和测试频度。然而，除少数品种外，大多数已上市和即将上市的产品，其货架寿命一般在半年到5年之间。因此，制定该指导原则所依据的货架寿命是在这个范围之内。另外，还应考虑到在较长贮藏期内的不同时段，生物技术产品及生物制品的降解可能不受相同因素的影响。如预定架寿命在1年或1年以内，真实时间稳定性研究应为前3个月每月进行一次，以后每3个月一次。

如预定货架寿命在1年以上，稳定性试验应在贮藏期的第一年每3个月进行一次，第二年每6个月进行一次，以后每年进行一次。

以上所规定的测试频度适用于批准前产品的稳定性试验，如在该产品批准后，提供的数据说明产品仍是相当稳定的，则可减少稳定性试验频度。当有数据说明产品的稳定性没有降低时，申报者可递交一份方案，说明在批准后的产品长期稳定性试验中可删去某些特定时段(如9个月试验)

## 8. 规范

虽然生物技术产品及生物制品在贮藏期内易于发生明显的活性降低、物理化学变化或降解，但国际和国家的规范中鲜有提供制品出厂时和效期结束时在质量上的区别。目前，对生物技术产品及生物制品在货架寿命期限内的活性降低、物化变化或降解产物，尚未分门别类地提出最大可接受降低值或变化范围的建议，应随不同制品的情况而定。制品在整个货架寿命期内应符合其保证安全纯度和效价的规范，这些规范和限度是通过对所有资料进行统计计算而得到的。如在出厂时和有效期内采用不同的规范，则应有足够数据证明，不同的规范对临床效果不受影响。

## 9. 标签

对于大多数生物技术产品及生物制品，建议标明明确的贮藏温度。对不能冷冻的原液或制剂应另行说明。若产品要求避光和防湿，建议在各类容器包装和说明书中标明。标签应符合当地国家和地区的有关规定。

## 10. 术语

**结合物** 结合物是指一个活性成分(如多肽、碳水化合物等)通过共价键或非共价键与载体(如蛋白质、多肽、无机盐等)连接,以增强制品的效力或稳定性。

**降解产物** 原液随时间发生变化而产生的物质。如本指导原则在稳定性研究目的中所述,这种变化的发生可能发生在产品生产过程中或储藏过程中(如脱酰胺、氧化、聚合、蛋白质水解)。对于生物技术产品及生物制品而言,有些降解产物可能具有活性。

**杂质** 指既不是原液本身成分,也不是赋形剂或制剂的添加剂成分,却存在于原液和制剂中的任何其他的成分。

**半成品** 对生物技术产品及生物制品来讲,半成品是生产过程中生产的、对进一步生产原液和制剂极为关键的物质,它不是原液也不是成品。半成品一般是可以定量的,并且可通过建立的质量标准判断在进行下一步生产工艺之前该生产步骤是否合格。半成品包括需进一步进行分子修饰的产品或在进行下一步工艺前需保存一定时间的产品。

**生产规模的生产** 通常指在能够提供上市销售的生产规模下生产出的产品。

**试生产规模、中试** 一种能代表和模拟生产规模生产原液和制剂的规模。除生产规模外,细胞扩增、收获和产品纯化的方法均应与生产规模中应用的一致。