

药品安定性试验基准

一、前言

为确保所申请药品之质量，需执行安定性试验以推定其有效期间¹。同时参照国际协调会议（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH）之指引，特修订并取代本署 87.7.22 公告之卫署药字第 87041838 号「药品安定性试验基准」。

1. 本基准适用以下药品种类：

- (1) 新药（新成分、新使用途径及新疗效复方药品²）
- (2) 新剂型³、新剂量与学名药。

2. 本基准包括加速试验⁴及长期试验⁵。

3. 本基准乃为安定性试验之一般规定，若送审资料与本基准有出入时，厂商则需提出科学之根据及支持其变更之各项资料。或与主管机关协商之情况下，厂商亦可采用替代的试验方法。

二、目的

安定性试验乃在研究药品质量受到环境因素如温度、湿度及光线等之影响随时间变化之关系，研究出药品降解曲线，据以推定有效期间，确保药品使用时的有效性及安全性。

三、新药（新成分、新使用途径及新疗效复方药品）

（一）一般规定

1. 安定性试验之内容应包括药品在储存期间，易受变化的特性和可能影响质量、安全及疗效等性质的试验。试验得包括：物理、化学、生物、微生物之属性、防腐成分的含量和功能性试验。安定性指标分析方法应经确效。

2. 申请时应检附在规定条件下所实施之六个月加速及六个月长期试验的试验数据，据此推算可暂时获得最多两年有效期间之核准。在核准领证时，则需补缴十二个月之长期试验资料。申请时若送审数据已包含达有效期间之长期试验，可免除加速试验，但须检附统计分析资料。

3. 若所申请查验登记之药品长期安定性数据，未涵盖至核准之有效期间；或未包括三个量产批次⁶时；于核准后，应继续进行前三个量产批次至核准的有效期间之安定性试验，以明确地建立药品架储期⁷。若申请时，已有该等的安定性试验数据者，不在此限。所进行之第三批产品长期试验数据，应留厂商备查。厂商若欲延长有效期间，则需有三批量产产品之长期试验数据为依据，并需留存该资料备查。除非另有科学性之认定，应依原先之安定性试验

计划书进行。

4. 核准后历年安定性试验之书面作业数据及实验数据等，应依cGMP之规定保留备查。

(二) 加速及长期试验

A) 试验设计

1.批数

- (1) 需三批，其中二批可为先导性规模 8，另外一批之批量可较小。
- (2) 所制造之批次，应使用与实际生产时相同原理之机械与相同的关键制造方法。
- (3) 执行安定性试验之药品批次的质量，应能代表将来上市之药品的质量。

2.测试项目及规格 9

测试项目应选择因储存变化而对质量、安全或疗效有影响之项目。

3.储存条件

- (1) 储存条件应充分考虑到储存条件之耐受性 10、运输、及使用之状况。
- (2) 药品之储存条件如下：

a. 一般储存条件

	储存条件
长期试验	厂商可在 25°C ± 2°C / 60% ± 5%RH 或 30°C ± 2°C / 65% ± 5% RH 情况下进行试验
加速试验	40°C ± 2°C / 75% ± 5%RH
中间试验*	30°C ± 2°C / 65% ± 5%RH

*若长期试验之条件已设定为 30°C ± 2°C/65% ± 5%RH 时，则无中间试验 11。

*若长期储存条件在 25°C ± 2°C/ 60% ± 5%RH 情况下进行，在加速试验若有显著变化 12 产生时，应追加中间试验。且应对照"显著变化"的标准加以评估。

**玻璃安瓿等密闭之不透性容器，可免除湿度条件。

除非另作认定，否则于中间试验，仍应依安定性试验计划书，执行所有检验项目。加速试验数据须要有六个月，安定性试验之中间试验及长期试验，最短涵盖时间为十二个月。但申请时，至少应有前六个月之资料。在核准领证时，则需补足十二个月之资料。

b. 储存于冰箱

	储存条件
长期试验	5°C ± 3°C
加速试验	25°C ± 2°C / 60% ± 5%RH

c. 储存于冷冻库

	储存条件
长期试验	-20°C ± 5°C
加速试验	5°C ± 3°C

为了解药品于运销或处理时，储存条件的短时间偏离所造成之影响，宜使用药品一批，进行运销或处理之偏离模拟试验。

d. 如有科学根据，亦可采用替代储存条件。较严苛之虐待试验 13 条件，在合理情况下，亦可接受。

e. 含水或溶剂等可能发生溶剂流失的制剂，若包装在半透性容器 14 时，安定性评估应于低的相对湿度下，进行长期试验或中间试验 12 个月，加速试验 6 个月，以证明置于半透性容器之药品，能耐受低相对湿度的环境。

	储存条件
长期试验	厂商可决定在 25°C ± 2°C / 40% ± 5%RH 或 30°C ± 2°C / 35% ± 5% RH 下执行长期试验。
加速试验	40°C ± 2°C 不超过 25%RH
中间试验*	30°C ± 2°C / 35%RH ± 5%RH

*若长期试验的条件为 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 35\% \pm 5\% \text{RH}$ 时，则无[†]

f. 定温 40°C 相对水分流失率之计算如下表：

替代相对湿度 (A)	对照相对湿度 (R)	水分流失速率比 ($[1-R]/[1-A]$)
60%RH	25%RH	1.9
60%RH	40%RH	1.5
65%RH	35%RH	1.9
75%RH	25%RH	3.0

说明：置于半透性容器之含水药品，25%RH下其水分流失率是75%RH的三倍。

4. 试验间隔

试验间隔应能充分地掌握制剂之安定性特性。

(1) 长期试验

a. 如有效期间为一年以下，试验间隔原则上应为前三个月每月一次，而后每三个月一次，如0、1、2、3、6、9及12月。

b. 如有效期间为一年以上，试验间隔应原则上为第一年每三个月，第二年每六个月，而后每年一次，如0、3、6、9、12、18、24、36、48...月。

(2) 加速试验

为了解药品降解情形，应有3点以上测试时间点，如0、3、6月。基于研发之经验，预期加速试验之结果，很接近显著变化的标准时，则应增加测试点。可增加最后时间点之样本数目或增加试验设计之第四个时间点（fourth time point）。

5. 包装

应以与上市品相同材质之直接包装的容器封盖系统 15 进行试验，不同材质时：每种包装材料均需测试。

6. 影响安定性因子之选择

以完全因子试验为基准。若有统计依据，亦可采用部份因子试验，矩阵试验（matrixing） 16 或篮状试验（bracketing） 17，但若主成分比例变化时，不适宜使用矩阵试验，而篮状试验

则不适宜用在起始及最后的试验时间点。

B) 评估

1. 合并长期试验数据前，应先检定批次间之变异，例如检验降解曲线斜率及截距（显著水平使用 0.25）。如果批次间存在显著差异时（P值小于 0.25），则需对各批次个别分析，而此药品之有效期间乃为各批次所推定之最小有效期间。
2. 有效期间乃根据长期试验结果来推定，对于随时间递减（或递增）之量化特性，有效期间乃为 95% 下限（或上限）信赖区间与规格下限（或上限）所相交之时间点。
3. 药品降解曲线（如直线，二次或三次曲线）应以适合度（goodness of fit）检定其合适性。
4. 降解之函数关系，需详加研讨以判断数值转换之必要性和可行性（如对数转换）。
5. 效价（potency）为主要分析之项目，其他应包括之项目，则根据剂型之特征检送相关数据。
6. 若经评估，可用执行长期储存试验所得之数据，作有限度的外插，以延长药品架储期。外插法乃假定相同的降解关系将持续适用于观察数据以外的情况。此评估应依：所知的降解机转；加速试验之结果；任何数学模式之适合性；批次量；及安定性的支持性资料 18 等而定。
7. 任一评估除效价测定外，应包括降解产物的量及其他适当的特性。若情况允许时，应注意质量平衡 19 及不同的安定性与降解情形之变化。
8. 若长期试验数据结果，显示出药品降解及变异程度极小且充分明显时，可省略正式的统计分析。

（三）标示

标示之储存温度需量化。若有短期温湿度偏离的安定性试验支持，产品可适当地标示储存温度之范围。必要时可标明特别之储存规定。

（四）安定性试验指标之分析方法及其方法的确效 20

1. 在实施安定性试验以前，需先建立合适之具安定性指标的分析方法（stability indicating method）。
2. 确效需包括以下各项特性：
 - （1）系统适用性（System suitability）
 - （2）专一性（Specificity）
 - （3）准确度（Accuracy）

- (4) 精密度 (Precision)
- (5) 线性 (Linearity)
- (6) 范围 (Range)
- (7) 不纯物及降解物之最低定量浓度 (Quantitation limit, QL)

3. 确效需经合适之统计分析。

(五) 其他

必要时应检附主管机关所要求之安定性相关资料。

四、新剂型、新剂量与学名药

1. 使用先导性规模一批, 申请时应检附六个月加速及十二个月长期试验的前六个月资料, 据此可获得最多两年之暂定有效期间的核准。在核准领证时, 则需补缴十二个月之长期试验资料。若申请时, 送审数据已包含达保存期限之长期试验资料, 可免除加速试验。
2. 加速试验若有显著变化产生时, 应追加中间试验。申请查验登记需中间试验时, 应检附中间试验至少前六个月之数据。在核准领证时, 则需补足中间试验十二个月之资料。
3. 加速及长期试验之实验设计、测试项目及规格、储存条件、试验间隔、包装及影响安定性因子选择, 应符合新药之相关规定。标示及安定性试验指标之分析方法及其方法的认定, 亦应符合新药之相关规定。
4. 核准上市后之前三批量产产品, 必须依照查验登记核准时, 相同之安定性试验计划书进行长期试验。若厂商欲延长有效期间, 则需有三批实际量产后之长期试验数据数据为依据, 并需留存该资料备查。
5. 核准后, 历年安定性试验之书面作业数据及实验数据等应依cGMP之规定保留备查。
6. 必要时, 应检附主管机关所要求之安定性相关资料。

五、词汇与附注

1. 有效期间 (Expiration date): 标示在药品容器外之日期, 该时间是一产品批次, 在特定的储存条件下, 于核准之架储期内, 能符合规格。过期则不能使用。
2. 药品 (Drug product): 供上市的最终直接包装之剂型。
3. 剂型 (Dosage form): 药剂产品之形式 (如: 锭剂、胶囊剂、溶液剂、乳液), 通常含原料药 (Drug substance), 但不一定要有赋形剂。原料药 (Drug substance) 为未经配方的药物, 可与赋形剂配方后制造出一剂型。赋形剂 (Excipient) 为任何剂型中, 除原料药 (活性成分) 以外的其他物质。
4. 加速试验 (Accelerated testing): 借着使用较严苛的储存条件当作正式安定性试验的一

部份，以加速药品化学性之降解和物理性之变化的一种试

加速试验的数据，亦可用于评估长期试验之化学变化。且可评估于标示储存条件之外（如：运销时可能遭到短暂脱离标示之储存条件）对安定性之影响。加速试验的物理变化之研究结果，或仅作为安定性之参考。

5. 长期试验（Long term testing）：在建议储存条件下，欲标示药品的架储期时，所须进行之安定性试验。

6. 量产批次（Production batch）：依登记申请案中，所指定的生产设施中之生产设备，所制造的药品批次。

7. 架储期（Shelf-life, 亦即有效期间 expiration dating period）：药品在标示于容器上之储存条件下，符合其架储期规格的期间。

8. 先导性规模（Pilot scale）：药品之制程，可充分代表和仿真将应用于生产规模的批次。对学名药品、新剂型或新剂量而言，其规模为 10,000 单位或 1/10 以上生产规模。较小批量的先导性规模其意为先导性批量的 1/2~1/4。

9 规格（Specification）：综合物理，化学，生物，微生物试验和规格，以决定药品的放行（放行规格）或在整个架储期的可用性的架储期规格。放行规格与架储期规格可以有不同。

10. 储存条件之耐受性（Storage condition tolerances）：正式安定性试验中，储存设备之温度和相对湿度的可接受变动范围。此储存设备应监测其实际的温度和湿度。打开储存设备所造成的短期温湿度变动是可接受的。因设备因素造成之偏离，若会影响到安定性结果，则应详述之。超出原定耐受性二十四小时以上的偏离（Excursions），应详述且评估其影响。

11. 中间试验（Intermediate testing）：在 30°C/65%RH 之试验条件下，对于将长期储存在 25°C 下之药品，适当的增加其化学性降解和物理性变化的速率。

12 显著变化：

（1）效价比初期值减少 5%；或用生物学或免疫学试验方法，效价不符合其规格；

（2）任何降解产物超过其规格；

（3）外观、物理性和功能试验（如：颜色、相分离、再悬浮性、结块性、硬度、剂量传输）不符合其规格。然而，在加速条件下，某些物理特性的变化（如栓剂的软化、乳膏的融化等）是可预期的，规格或可宽松一些；

（4）酸碱度不符合其规格或；

（5）溶离试验有 12 个剂型单元不符合其规格。

13. 药品虐待试验（Stress testing of drug product）：用以评估药品在严苛条件下反应的研究。

此试验包括光的安定性试验和某些特定产品的试验（如：贮藏之水性液剂产品）。

14. 半透性容器（Semi-permeable containers）：可让溶剂（水）通过，但不使溶质通过的容器。包括塑料袋及低密度之聚乙烯（low density polyethylene, LDPE）容器，大型输注液（large volume parenterals），LDPE之安瓿、瓶、小瓶等。而不透性容器（Impermeable containers）为可提供对气体或溶剂永久屏障的容器。

15. 容器封盖系统（Container closure system）：连同封装和保护剂型的包装组件之总称。包括直接包装组成（primary packaging component）和拟对药品提供更进一步保护的间接包装组件。「包装系统」与「容器封盖系统」同义。

16. 矩阵试验（Matrixing）：安定性试验之时程中，于特定时间点的试验，选择实验因素中一部分组合之样本，而在下一个时间点，则选择实验因素中的另一部分组合之样本。对所有变项，每一个部分组合的样本，均可被测试到。此设计系假设每一受测的部分组合之安定性，均可代表所有样本在一既定的时间点之安定性。应清楚界定药品的不同样本，包括如：不同批次、不同含量、相同材质的容器封盖系统但大小不同及容器封盖系统的材质与大小都不同。所有批次在起始及最后时间点均需测试。厂商在使用此试验时，应有科学根据。

17. 篮状试验（bracketing）：安定性试验之全部时程中，仅测试某些因素之两极端（extreme）的样本（如效价高低、包装大小）。此实验设计系假设位于该因素之中间样本的安定性试验，可被两极端值的样本之安定性试验所代表。若于材质相同的容器封盖系统，对含量组成相同或接近之配方，可就充填量的不同，运用篮状实验设计。厂商在使用此试验时，应有科学根据。

18. 支持性资料（Supporting data）：可支持分析步骤，架储期和储存标示的非正式安定性数据。包括：

- （1）早期研究药物合成途径之批次、使用小批量之材料、非用于上市的配方资料。
- （2）非用于上市的容器封盖研究之资料。
- （3）其他科学性的理论说明。

19. 质量平衡（Mass balance）：将分析后之药物含量值和其降解产物含量值的总和，可看出其和初始值的100%和分析误差的极限（margin of analytical error）之接近程度。

20. 安定性试验指标之分析方法及其方法的确效

参照"分析确效作业指导手册"办理。