

ICH-Q1A 新原料药和制剂的稳定性试验

ICH 三方协调指南

1993 年 10 月 27 日，在 ICH 进程第四阶段首次

1999 年 10 月 7 日，在 ICH 进程第二阶段修订，

并于 2000 年 11 月 8 日在 ICH 进程的第四阶段被推荐使用。

本指南已第二资助修订并于 2003 年 2 月 6 日达到 ICH 进程的第四阶段，
被推荐给三方的药政管理机构采用。

1. 序言

1.1 指南的目的

本指南是 ICH Q1A 指南的修订版本，定义了新原料药或制剂在欧盟、日本和美国三个地区注册申请所需要的稳定性资料。它不包括到世界其它地区注册或出口所需要的检验的要求。

本指南寻求建立新原料药和制剂的核心稳定性数据的例示，但是留有充足的灵活性，以便包括由于特定的科学考虑和被评估产品的特性而产生的各种不同的实际情况。在有科学正当理由的情况下，替代方法可以使用。

1.2 指南的使用范围

本指南描述了新分子实体和相关制剂在注册申请时所需要递交的信息。本指南通常不寻求包括简略申请、变更申请或临床试验申请等所递交的信息。

本指南不包括对具体剂型在其提交的包装系统中所要求的取样和检验的特定细节。

有关新剂型和生物技术产品/生物制品的后续指南，可以分别在 ICH 指南 Q1C 和 Q5C 中获得。

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、湿度和光照等条件影响下，其质量随时间是如何变化的，并且由此建立原料药的复验期或制剂的有效期和推荐的贮存条件。

本指南中定义的试验条件的选择是根据对欧盟、日本和美国三个地区的气候条件影响分析的基础上。世界上任何一个地区的平均动力学温度可以从气象数据中获得，世界可划分为 I-IV 四个气候带。本指南描述了 I 和 II 气候带。下列原则已经确立，只要数据符合本指南和标签符合国家或地区的要求，在欧盟、日本和美国三个地区中的任何一个地区获得的稳定性数据将被其它两个地区相互承认。

2. 指南

2.1 原料药

2.1.1 通则

原料药稳定性的资料是稳定性评价系统性方法的一个主要组成部分。

2.1.2 强制降解试验

强制降解试验有助于鉴别可能的降解产物，它能帮助建立降解途径和分子内在的稳定性，并验证所用分析方法的稳定性指示能力。强制降解试验的特性依据具体原料药和有关制剂的类型。

强制降解试验可用单批原料药完成。试验应包括在温度（以 10°C 为单位增加到加速试验温度之上，如 50°C、60°C 等）、适当的湿度（如 75% 的相对湿度或更高）、氧化和光照作用下对原料药的影响。试验还应通过在溶液或悬浮液情况下，在较宽的 pH 值范围，评估原料药对水解的变化情况。光稳定性应该是强制降解试验主要的组成部分。光稳定性试验的标准条件在 ICH Q1B 中有描述。

在强制降解试验条件下，检测降解产物对建立降解路径和开发、验证适当的分析方法是有益的。但是，如果已经证明降解产物不会在加速或长期贮存条件下形成，那么对它的鉴别检查可能是没必要的。

来源于这些研究的结果构成了提交给药政管理机构信息的主要组成部分。

2.1.3 批号的选择

正式稳定性研究数据至少包括最初的三批原料药。这些批至少应在试生产阶段，其合成路线与正式生产

批相同，生产方法和流程与生产批最终使用的工艺相似。放入正式稳定性研究的原料药批号的全部质量应能代表按照生产规模制造的产品质量。

其它支持性的数据也可以提供。

2. 1. 4 容器密闭系统

稳定性研究应在原料药按照相同的或模拟的拟提交贮存和销售的包装形式下进行。

2. 1. 5 质量规格

质量规格已在 ICH Q6A 和 Q6B 中规定，是参考分析方法，由一系列检测和递交的可接受标准组成。此外，原料药中降解产物的规格在 ICH Q3A 中讨论。

稳定性研究包括那些在贮存时易变化，且有可能影响质量、安全性和（或）有效性的测试项目。如适当，稳定性试验应当包括物理、化学、生物和微生物特性。应使用已验证的、有稳定性指示性的分析方法。是否重复和重复的程度取决于方法验证研究的结果。

2. 1. 6 检测频次

对于长期研究，检测频次应当足够，以建立原料药的稳定性档案。对于至少有 12 个月提议复验期的原料药，长期贮存条件下的检测频次通常应当是，第一年每三个月，第二年每六个月，此后在提议的复验期内每年一次。

在加速贮存条件下，建议进行 6 个月的试验，其中至少在三个时间点，包括起点和终点（如 0、3、6 月）。当加速研究的结果表明很可能接近显著的标准改变时（根据开发经验），应增加检测，包括要么在终点增加样品，或在研究设计中增加第四个时间点。

在加速贮存条件下，当检测结果有显著变化时，而需要中间贮存条件的试验时，建议在为期 12 个月的试验中至少包括 4 个时间点，包括起点和终点（如 0、6、9、12 月）。

2. 1. 7 贮存条件

通常，原料药的评估应当在贮存条件（有适当的误差）下进行，测试其热稳定性和对湿度的敏感性。贮存条件和研究时间的长度应足以包括贮存、运输和以后的使用。

在递交文件时长期试验至少应包括三个起始批号、为期至少 12 个月的数据，此后应继续试验一段时间，足以包括提议的复验期。如果需要，在注册申请期间所积累的数据也应向主管当局提交。加速贮存条件下的数据，有时是中间贮存条件下的数据，可以用来评估短期内超过标签贮存条件的影响（如运输过程中可能发生的）。

原料药的长期、加速和适当情况下的中间贮存条件，都在下面章节中详细描述。如果原料药在后续的章节中没有特殊提到，应该遵守一般条件。如有充足正当的理由，可以用其它贮存条件。

2. 1. 7. 1 一般条件

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期*	25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH	12 月
	或 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH	
中间**	30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH	6 月
加速	40°C ± 2°C / 75%RH ± 5%RH	6 月

*申请者可选择决定在 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH 或 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH 条件下进行长期稳定性研究。

**如果长期稳定性试验在 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH 条件下进行，则不再需要中间条件。

如果长期稳定性试验在 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH 进行，并且在加速条件下的 6 个月的试验过程中任何时间有“显著变化”时，应当在中间条件下增加试验，并与显著变化的数据比较。在中间贮存条件下的试验应包括所有检验，除非有其它正当理由。初次申请至少应包括中间贮存条件下 12 个月研究中的 6 个月的数据。

一般，原料药的“显著变化”是指不能满足它的规格。

2. 1. 7. 2 拟订在冰箱中贮存的原料药

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期	5°C ± 3°C	12 月
加速	25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH	6 月

冰箱贮存条件下的数据应当按照本指南评价部分进行评估，除非有以下明确注意的情况。

如果在加速贮存条件下，3个月和6个月之间出现显著变化，拟订的复验期应当根据在长期贮存条件真实时间数据而定。

如果在加速条件下，头3个月发生显著变化，应当提供对短期内超过标签规定的贮存条件（如在运输或处理过程中）产生的影响说明的讨论。如果适合，应通过单批原料药在短于3个月周期，但比正常情况更频繁的检测以支持该项讨论。当在头3个月内已发生显著变化时，原料药通常没必要继续检测到6个月。

2. 1. 7. 3 拟订在冰柜贮存的原料药

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期	-20°C ± 5°C	12月

对于拟订在冰柜贮存的原料药，其复验期应当根据在长期贮存条件下的实际时间数据而定。在冰柜贮存的原料药没有加速贮存条件的情况下，在适当的时间阶段内应当通过单批原料药提高温度（如5°C ± 3°C或25°C ± 2°C）进行试验，以对短期内超过标签规定的贮存条件（如运输或处理过程中）而产生的影响进行说明。

2. 1. 7. 4 拟订在-20°C以下贮存的原料药

拟订在-20°C以下贮存的原料药应具体情况具体处理。

2. 1. 8 稳定性承诺

如果在获得批准时起始批号的长期稳定性数据还没有覆盖拟订的复验期，应当做出继续在批准后进行稳定性试验的承诺，以稳固地建立复验期。

在递交申请时已包括覆盖拟订复验期的三批生产批号的长期稳定性数据时，批准后的承诺被认为是不必要的。然而，应做出如下承诺之一：

- 如果递交申请时包含至少三批生产批号的稳定性数据时，应承诺继续进行试验直到拟订的复验期。
- 如果递交申请时包含少于三批生产批号的稳定性数据，应承诺继续进行试验直到拟订的复验期，并放入增加的生产批号，至总数至少三个批号到长期稳定性研究中，直到拟订的复验期。
- 如果递交申请时没有包含生产批号的稳定性数据，应承诺将头三个生产批号放入长期稳定性研究，直到拟订的复验期。

稳定性承诺的长期稳定性试验所用的稳定性方案，除非有科学正当的理由，应与初始批号的相同。

2. 1. 9 评估

稳定性试验的目的就是根据至少三批原料药的检测结果和对稳定性信息（适当时包括物理、化学、生物学和微生物检测）的评估，以确定在相同条件下生产的所有未来原料药批号的复验期。单个批号的变化幅度影响着这样的信心，即未来生产批号在设定的复验期内将保持合格。

有时数据表明降解和变化非常小，以至于从数据上就可以明显看出所申请的复验期是合理的。在这种情况下，通常不必进行正式的统计分析，需提供充足的正当理由。

对随时间而变化的定量项目数据的分析，一个确定时间的方法是以平均降解曲线在95%单侧置信限和可接受标准相交的时间来确定。如果分析表明批与批间的变化较小，最好将数据合并进行全面的评估。具体做法是首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表示拒绝的显著性水平）。如果几个批号的数据合并是不适当的，整体的复验期可以根据其中某批样品预期保持在可接受的合格标准内的最短时间来确定。

任何降解关系的性质，将决定数据在进行线性回归分析时是否需要进行转换。通常这种关系可用算术或对数的线性、二次或三次函数关系来表示。统计方法应用于测试各批号及合并批号（如适合）的数据与假设的降解直线或曲线的拟合程度。

为了延长复验期，从长期贮存条件下得到的实时数据有限度外推超过已观测到的数据，如果有正当理由，在批准时可能被采用。正当的理由应基于对降解机理的了解程度、在加速条件下的测试结果、数学模型的似合程度、批量大小、支持性稳定性数据的存在等。但是，这种外推是假定相同的降解关系延伸应用到已观测到的数据之外。

所有评价不仅应包括含量测定，还应包括降解产物的水平和其它有关的项目。

2. 1. 10 声明/标签

应当按照相关国家或地区的要求，在标签上建立贮存声明。该声明应当基于原料药的稳定性评估。如可能，应提供特殊的说明，特别对不能冷冻的原料药。诸如“自然条件”或“室温”之类的术语应避免使用。

复验期应从稳定性信息中得到，如可能，复验日期应在容器标签上显示。

2. 2 制剂

2. 2. 1 通则

制剂正式的稳定性试验设计应以对原料药的性质和行为的了解、以及从临床处方研究和原料药稳定性研究中得到的经验为基础，应阐述贮存中可能发生的变化以及在正式稳定性研究中检测项目选择的基本理由。

2. 2. 2 光稳定性试验

如可能，光稳定性试验至少应以一个起始制剂产品批号开展。光稳定性试验的标准条件在 ICH Q1B 中有规定。

2. 2. 3 批号的选择

稳定性研究应提供至少三个制剂起始批号的数据。起始批号应与拟市场上销售的批号有相同的处方和相同的包装。起始批号使用的生产工艺应模拟生产批号的工艺，应能提供相同质量的产品，并能满足与拟上市销售相同的质量规格。三批中的两批至少应是试生产放大的批号，如有理由，第三个批号可以小一些。如有可能，制剂的各个批号应使用不同批号的原料药生产。

除非使用交叉法或矩阵法，应该对制剂的每个剂量和包装尺寸分别进行稳定性研究。

其他支持性数据也可以提供。

2. 2. 4 包装密闭系统

稳定性试验应该按照制剂拟上市的包装密闭系统条件进行（如适合，包括任何外包装和容器标签）。在未加内包装或其它包装材料中完成的任何制剂有用研究，可成为该剂型强制降解试验有用的组成部分，或者可做为相应的支持性资料。

2. 2. 5 质量规格

质量规格，是由一系列测试项目、参考的分析方法和拟订的可接受标准组成，包括产品放行的可接受标准和货架寿命质量规格概念的区别等，在 Q6A 和 Q6B 中都有规定。此外，制剂中降解产物的规格在 ICH Q3B 中规定。

稳定性研究应包括那些在贮存过程中容易变化和可能影响质量、安全性和（或）有效性的制剂项目的测试。如适合，检测项目应包括物理的、化学的、生物学和微生物特性、防腐剂含量（如抗氧化剂、抗菌防腐剂）和功能性测试（如剂量给药系统）。分析方法应该充分验证并具有稳定性指示性，是否重复以及重复的程度取决于方法验证研究的结果。

有效期的可接受标准应该来自于对所有有用的稳定性信息的考虑。依据稳定性评价和贮存中观察到的变化得到的放行可接受标准和有效期可接受标准有差别，有正当理由也可能是适当的。对于抗菌防腐剂含量的放行和有效期可接受标准之间任何的差别，都应通过已验证的化学含量和防腐剂效力的相互关系得到支持，防腐剂效力（除了防腐剂浓度）已在产品的开发阶段用产品拟上市的最佳处方证明。不管在防腐剂含量的放行和有效期的可接受标准是否有差异，制剂起始稳定性批号中有一批应在拟订的有效期时进行抗菌防腐剂效力（除防腐剂含量以外）的测试，以确认能达到目的。

2. 2. 6 检测频次

对于长期研究，检测频次应足以建立制剂的稳定性档案。对于拟订有效期至少 12 个月的制剂，长期贮存条件下的检测频次通常应当是第一年每三个月，第二年每六个月，此后每年一次直到拟订的有效期。

在加速贮存条件下，建议进行 6 个月的试验，至少在三个时间点，包括起始点和终点（如 0、3、6 月）。当加速研究的结果表明很可能接近显著变化的标准情况存在时（根据研发经验），应增加试验，包括在终点增加样品或在研究设计中增加第四个时间点。

当因加速贮存条件下有显著变化的结果，需要采用中间贮存条件的试验时，建议进行为期 12 个月的试验，至少包括 4 个时间点，包括起始点和终点（如 0、6、9、12 月）。

简化设计（即交叉或矩阵），减少检验频次或某些因素组合根本不检验，如果证明是合理的也可以采用。

2.2.7 贮存条件

通常，制剂应该在贮存条件下（有适当的偏差）进行评价，测试它的热稳定性，以及它对湿度的敏感性或潜在的溶剂损失（如适合）。选择的贮存条件和研究时间长短应该足以覆盖贮存、运输和后续使用。

配制或稀释后制剂进行的稳定性试验，如可行，应该能为配制或稀释后的制剂的贴签、贮存条件和使用阶段提供信息。试验应该用配制或稀释后的制剂进行，使用正式稳定性试验的起始批，在预期使用期的起始点和最终点，如果递交前整个有效期的长期数据不全，应提供 12 月或最新时间点的数据。通常，这种试验不必要在承诺批号上重复进行。

在递交文件时，长期试验至少应包括三个起始批号、为期至少 12 个月的数据，此后应继续试验一段时间，足以覆盖拟订的有效期。如果需要，在注册申请评审期间所积累的数据也应向主管当局提交。加速贮存条件下的数据，有时是中间贮存条件下的数据，可以用来评估短期内超过标签贮存条件的影响（如运输过程中可能发生的）。

制剂的长期、加速、有些情况下的中间贮存条件，在以下章节详述。如果制剂不是在后续章节包括的特殊情况，应采用一般情况。如有正当理由，替代的贮存条件也可以使用。

2.2.7.1 一般情况

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期*	25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH	12 月
	或 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH	
中间**	30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH	6 月
加速	40°C ± 2°C / 75%RH ± 5%RH	6 月

*申请者可选择决定在 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH 或 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH 条件下进行长期稳定性研究。

**如果长期稳定性试验在 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH 条件下进行，则不再需要中间条件。

如果长期稳定性试验在 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH 进行，并且在加速条件下的 6 个月的试验过程中任何时间有“显著变化”时，应当在中间条件下增加试验，并与显著变化的标准进行评价。初次申请至少应包括中间贮存条件下 12 个月研究中的 6 个月的数据。

通常，制剂的“显著变化”定义为：

1. 含量较它的初始值变化了 5%，或用生物或免疫学方法检测效价时不符合可接受标准；
2. 任何降解产物超过了它的可接受标准；
3. 外观、物理特性和功能性测试（如颜色、相分离、重新混悬能力、结块、硬度、每次给药剂量）不符合可接受标准，然而，加速条件下有些物理特性的改变可以除外（如栓剂的软化、乳剂的融化）；
4. pH 值不符合可接受标准；
5. 12 个剂量单位的溶出度不符合可接受标准。

2.2.7.2 非渗透性容器包装的制剂

包装在非渗透性容器中的制剂，其包装提供了湿气和溶剂通过的持久屏障，对于潮湿的敏感性或潜在溶剂损失不再是关注问题。所以，贮存在非渗透性容器中的制剂的稳定性研究可以在任何控制的或室内湿度条件下进行。

2.2.7.3 半渗透性容器包装的制剂

包装在半渗透性容器中以水为介质的制剂，应评价除物理的、化学的、生物学和微生物学稳定性之外潜在的水分损失。这种评价可在如下面讨论的较低相对湿度的条件下进行。最后，应能证明贮存在半透性包装中以水为介质的制剂能够耐受较低相对湿度的环境。

对于非水的、以溶剂为介质的制剂，可开发和上报其它可比的方法。

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期*	25°C ± 2°C / 40%RH ± 5%RH	12 月

	或 30°C ± 2°C / 55%RH ± 5%RH	
中间**	30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH	6 月
加速	40°C ± 2°C / 不大于 25%RH	6 月

*由申请者决定是否在 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH 还是 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH 条件下进行长期稳定性研究。

**如果长期稳定性试验在 30°C ± 2°C / 65%RH ± 5%RH 条件下进行，则不再需要中间条件。

如果长期稳定性试验在 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH 进行，如果在加速条件下的 6 个月的试验过程中除了失水外出现其它显著变化时，应当按一般情况描述的条件，增加在中间贮存条件下的试验，以评估在 30°C 时温度的影响。在加速贮存条件下只是失水方面的显著变化不需要在中间贮存条件进行试验。然而，必须提供数据证明在 25°C 和相对湿度 40% 贮存条件下，制剂在整个拟订的有效期内没有显著的失水。

包装在半透性容器中的制剂，经过 40°C 和相对湿度不大于 25% 条件下 3 个月等效贮存后，比初始值失水 5% 被认为有显著变化。然而，对于小的包装（1ml 或更小）或单剂量包装制剂，经过 40°C 和相对湿度不大于 25% 条件下 3 个月等效贮存后，比初始值失水 5% 或更多，如果有正当的理由，可能也是适当的。

上面表格中推荐的相对湿度条件下（对长期或加速试验）研究的替代方法，是在更高的相对湿度条件下进行稳定性研究，通过计算得出在指定相对湿度下的水分损失。这可以通过实验确定容器密闭系统的渗透系数来完成，或像下面的例子，使用相同温度下两个不同湿度条件下的水分损失率计算比来完成。容器密闭系统的渗透系数可通过指定产品的最坏情况假设实验确定（如一系列一系列的最稀情况）。

测定失水的方法举例：

在给定容器密闭系统、容器尺寸和填充量下，得到指定相对湿度条件下的水分损失率是通过相同温度下另一相对湿度条件下测得的水分损失率乘以下表中给出的水分损失系数。贮存期内另一相对湿度条件下线性水分损失系数应证明。

例如，在指定温度（如 40°C）条件下，计算贮存在相对湿度不大于 25% 条件下的失水速率是在相对湿度 75% 下测定的失水速率乘以 3.0（相对的失水速率比）。

替代的相对湿度	参考的相对湿度	指定温度下的失水速率比
60%RH	25%RH	1.9
60%RH	40%RH	1.5
65%RH	35%RH	1.9
75%RH	25%RH	3.0

除上面表格给出的，在相对湿度条件下有根据的失水速率比也可以使用。

2. 2. 7. 4 拟在冰箱中贮存的制剂

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期	5°C ± 3°C	12 月
加速	25°C ± 2°C / 60%RH ± 5%RH	6 月

如果制剂包装在半透性容器中，应该提供适当的信息以评估失水量。

除了以下明确说明的情况，源于冰箱贮存的数据应按本指南的评估章节进行评价。

如果加速贮存条件下 3 个月至 6 个月之间发生显著变化，拟订的有效期应以长期贮存条件的实时数据为依据。

如果在加速贮存条件下的头 3 个月出现显著改变，应当对标签规定的存放条件（如在运输或处理过程中）外的短期偏离影响做出讨论。该讨论应有单批制剂进一步检验数据支持，该检验期限可以少于 3 个月，但应比正常情况检验频次更频繁。在显著改变在头 3 个月发生时，通常没必要继续检测到 6 个月。

2. 2. 7. 5 拟在冰柜条件下贮存的制剂

研究	贮存条件	递交数据时包含的至少时间周期
长期	-20°C ± 5°C	12 月

对于拟订在冰柜条件下存放的制剂，其有效期应以长期贮存条件下的实时的数据为依据。在冰柜条件下存

放的制剂没有加速贮存条件，应当在适当的时间周期内进行单批产品提高温度（如 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）的试验，以进行短期内偏离拟订的标签贮存条件之外影响的说明。

2. 2. 7. 6 拟在 -20°C 以下贮存的制剂

拟在 -20°C 以下贮存的制剂应具体情况具体对待。

2. 2. 8 稳定性承诺

如果在获得批准时起始批号的长期稳定性数据还没有覆盖拟订的有效期，应当做出继续在批准后进行稳定性试验的承诺，以稳固地建立有效期。

在递交申请时已包括覆盖拟订有效期的三批生产批号的长期稳定性数据时，批准后的承诺被认为是不必要的。然而，应做出如下承诺之一：

1. 如果递交申请时包含至少三批生产批号的稳定性数据时，应承诺继续进行试验直到拟订的有效期和加速研究到 6 个月。
2. 如果递交申请时包含至少三批生产批号的稳定性数据，应承诺继续进行试验直到拟订的有效期和加速研究到 6 个月。并放入增加的生产批号，至总数至少三个批号到长期稳定性研究中，直到拟订的有效期和加速研究到 6 个月。
3. 如果递交申请时没有包含生产批号的稳定性数据，应承诺将头三个生产批号放入长期稳定性研究直到拟订的有效期，进行加速研究直到 6 个月。

稳定性承诺的长期稳定性试验所用的稳定性方案，除非有科学正当的理由，应与初始批号的相同。

当初始批的加速贮存条件出现重大改变需要中间条件试验时，承诺批的试验可以在中间或加速贮存条件进行。然而，如果承诺批加速贮存条件下出现显著变化时，也应该进行中间贮存条件的试验。

2. 2. 9 评估

提交和评估稳定性信息时应采用系统化的方法，如适合，应包括物理、化学、生物学和微生物学检验的结果，包括剂型的特殊属性（如口服固体制剂的溶出度）。

稳定性试验的目的就是根据至少三批制剂的检测，来建立相同条件下生产和包装的所有未来批制剂的有效期和标签贮存指示。单个批号的变化幅度影响着这样的信心，即未来的批在确定的有效期内将保持合格规格。

有时数据表明降解和变化非常小，以至于从数据上就可以明显看出所申请的有效期是合理的，这时通常不必进行正式的统计分析，只需提供正当的理由。

对随时间而变化的定量项目数据的分析，一个确定时间的方法是以平均降解曲线在 95% 单侧置信限和可接受标准相交的时间来确定。如果分析表明批与批之间的变异较小，最好将数据合并进行整体评估，具体做法是首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 表示拒绝的显著性水平）。如果不能合并，有效期可以根据其中某批样品预期保持在可接受的合格标准内的最短时间来确定。

进行线性回归分析时，是否需要数据进行转换，取决于降解关系的性质。通常可用算术或对数的一次、二次或三次函数关系来表示。各批次及合并批次（如适合）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。

如果经过评价，在正式批准时，可在观察时间范围外将实测数据外推到有效期。这种评价应建立在对降解机制的了解、加速条件下的试验结果、数学模型的拟合度、批量大小和（或）支持性稳定性数据的基础上。然而，这种外推是假定在观察范围外也存在相同的降解关系。

所有评价不仅应包括含量测定，还应包括降解产物的水平和其他有关的项目。适当时，还应该关注审核物质平衡、不同的稳定性和降解属性。

2. 2. 10 声明/标签

应当按照国家（地区）的要求在标签上建立贮存声明。该声明应当建立在制剂的稳定性评估之上。如可能，应提供具体说明，特别是对不能冰冻的制剂。应避免使用“自然条件”或“室温”这类的术语。

制剂标签贮存说明应与证明的稳定性有直接的关系。有效期应在容器标签上注明。

3. 术语

以下定义有助于对本指南的解释。

加速试验：做为正式稳定性研究的一部分，是使用超常的贮存条件，设计的提高原料药和制剂的化学降解和物理变化速度的研究。从这些研究得到的数据，加上长期稳定性研究数据，能够用来评价在非加速条件下的长期化学影响，以及评估可能发生的短期偏离标签贮存条件的影响，如在运输过程中。加速稳定性试验研究的结果不总是能预测物理变化。

交叉设计：这是一种稳定性试验方案的设计，按照这种设计，在所有规定的时间点，仅对某些设计因素（如剂量、包装尺寸）的极端情况下的样品进行试验。这种设计假定中间条件下的样品稳定性可用极端条件下的样品稳定性代表。当试验制剂的剂量范围时，交叉法适用于剂量相同或组分非常相近的制剂（如相似的颗粒压成不同片重范围，或相同组分组用不同大小的填充塞加入到不同体积空胶囊制成不同剂量的胶囊）。交叉设计可应用于不同容器尺寸或相同容器密闭系统的不同填充量。

气候带：根据普遍的年度气候条件特征，将世界划分为4个带。以 W. Grimm 描述的概念为基础（《德国生产的药品》，28：196-202，1985 和 29：39-47，1986）。

承诺批号：注册申请中承诺的原料药或制剂的生产批号，用于稳定性研究的开始或批准后的完成。

容器密闭系统：包括容纳和保护剂型的包装组成的总和。包括内包装组成和外包装组成，如果后者用于对制剂提供额外的保护。包装系统与容器密闭系统是等同的。

剂型：通常含有原料药与辅料结合（但不是必须的）的药品类型（如片剂、胶囊、溶液剂、软膏剂）。

制剂：以最终直接包装的拟上市的剂型。

原料药：后续可能与辅料配方生产剂型的未成型的药用物质。

辅料：剂型中除了原料药外的任何其它成分。

失效期：制剂容器标签上标注的日期，如果在规定的条件下贮存，在这个时间前认为药品保持在批准的有效期规格内，超过此日期药品不能使用。

正式稳定性研究：用于建立或确认原料药的复验期或制剂的有效期，按照规定的稳定性方案对起始批和（或）承诺批进行的长期和加速（和中间）研究。

非渗透性容器：提供持久的气体或溶剂通过通过的屏障的容器（如用于半固体的密封铝管、溶液的密封玻璃官瓶）。

中间试验：对长期拟在 25℃ 贮存的原料药或制剂，在 30℃/65%RH 条件下进行的适度加速的化学降解或物理变化的研究。

长期试验：在推荐的贮存条件下进行的稳定性研究，其用于确定标签上拟订的（或批准）的复验期或有效期。

物质平衡：将含量和降解产物含量相加，以观察是否接近初始值 100% 的过程，同时考虑分析误差的影响。

矩阵化设计：是一种稳定性试验方案的统计学设计方法。在任一指定的时间点，只需从总样品中取一部分进行测试。在随后的时间点，必须测定总体中不同组的样品。此设计假定被测样品的稳定性具有代表性。同一制剂样品的各种差异应明确，如不同批号、不同剂量、同一容器密闭系统不同的尺寸、可能在有些情况下不同的容器密闭系统。

平均动力学温度：一个单独的温度源于如果保持规定的时间周期内，原料药或制剂在相同规定的周期内在温度上限和下限之间，经受了相同的热力学挑战。平均动力学温度高于算术平均温度，并考虑了 Arrhenius 方程。确定建立规定周期内的平均动力学温度时，可用 J.D. Haynes 公式（J. Pharm. Sci., 60:927-929, 1971）。

新分子实体：以前没有在相关国家或地区药政当局注册的任何制剂中包含的一种活性药物。在本指南下为了稳定性研究的目的，已批准的原料药衍生出来的新盐、酯或非共价键结合物被认为是新分子实体。

中试规模批号：按照完全代表和模拟全规模生产批方法生产的原料药或制剂批号。对于口服固体剂型，中试规模通常最少是正常生产规模的 1/10，或 100,000 片片剂或 100,000 粒胶囊，选择两者的较大者。

起始批：正式稳定性研究中使用的原料药或制剂，从中得到在注册申请中递交的稳定性数据，目的是分别建立复验期或有效期。原料药的起始批至少是中试规模，对于制剂，三批中的两批至少是中试规模批，如果关键生产步骤有代表性，第三批可以小一些。然而，起始批可以是生产。

生产批：使用在申请中指定的生产设施的生产设备，以生产规模生产的原料药或制剂。

复验期：过了该日期原料药的样品就应检验，以保证物料仍然符合质量规格并适合特定制剂生产使用。

复验周期：复验周期是一段时间，在这段时间内原料药质量应该保持在质量规格范围内，并且可用于特定制剂的生产使用。过了该周期，用于制剂生产使用的原料药应复验，满足质量规格后并立即使用。一批原料药可以多次复验，每次复验后可使用本批的不同部分，只要它持续符合质量规格。对大多数生物技术/生物产品，已知是不稳定怕，更适合建立有效期而不是复验期，对某些抗生素也是如此。

半透性容器：允许溶剂（通常是水）通过，但阻止溶质流失的容器。溶剂传输发生的机理是吸附至容器一侧表面，通过容器材料扩散，再从另一侧脱附。传输受局部压力梯度驱动。半透性容器的例子包括塑料袋、装大容量注射剂的半硬质低密度聚乙烯（LDPE）袋和 LDPE 安瓿、瓶子和小瓶。

货架寿命（也叫有效期）：指一个时间周期，在这个时间周期内，如果在容器标签规定的条件下贮存，制剂质量应该保持在批准的有效规格内。

质量规格：见 ICHQ6A 和 Q6B。

放行规格：制剂放行时确定其符合性的物理、化学、生物学和微生物检测及其可接受标准的结合。

有效期规格：确定原料药在整个复验期或制剂在整个有效期内确定其符合性的物理、化学、生物学和微生物检测及其可接受标准的结合。

贮存条件允许误差：正式的稳定性研究贮存设施温度和相对湿度可接受的变化。设备有能力控制贮存条件在指南规定的范围之内。在稳定性贮存期间实际的温度和湿度（被控制的）应监控。由于贮存设备开门短期的波动不可避免，可以接受。由于设备的故障造成漂移的影响，如果对稳定性结果有影响，应说明和报告。超过规定的误差超过 24 小时的漂移，应在研究报告中描述并评价它们的影响。

强力试验（原料药）：为说明原料药内在稳定性而进行的研究，这项测试是整个产品开发策略的一部分，通常在比加速试验条件更剧烈的多种条件下进行。

强力试验（制剂）：为评估剧烈条件对制剂的影响进行的研究，包括光稳定性试验（见 ICHQ1B）和对某些产品（如定量吸入剂、软膏、乳剂、冷冻水溶液剂）的特定试验。

支持性数据：除正式稳定性研究以外，支持分析方法、预定的复验期或有效期和标签贮存声明的数据。这些数据包括：（1）原料药的早期合成路线的批号、物料的小规模的批号、非上市的研究处方、相关的处方和存放在非上市包装容器中的产品的稳定性数据；（2）包装容器有关测试结果的信息；（3）其它科学的基本原理。

4. 参考资料

ICH Q1B: 新原料药和制剂的光稳定性试验

ICH Q1C: 新剂型的稳定性试验

ICH Q3A: 新原料药的杂质

ICH Q3B: 新制剂的杂质

ICH Q5C: 生物技术产品/生物制品的稳定性试验

ICH Q6A: 质量规格: 新原料药和新制剂的检验方法和可接受标准（化学物质）

ICH Q6B: 质量规格: 新原料药和新制剂的检验方法和可接受标准: 生物技术产品/生物制品