

行政院衛生署 公告

115

台北市南港區昆陽街161-2號

受文者：行政院衛生署藥物食品檢驗局

發文日期：中華民國94年4月01日

發文字號：衛署藥字第0940310335號

附件：藥品安定性試驗基準



主旨：公告修訂「藥品安定性試驗基準」（如附件）。

公告事項：

- 一、藥品安定性試驗基準前經本署87年7月22日衛署藥字第87041838號公告在案。
- 二、自95年7月1日起凡申請藥品查驗登記者，檢附之安定性試驗報告應符合本基準，自公告之日起至95年6月31日止，申請藥品查驗登記者，得自行決定依原衛署藥字第87041838號公告或本基準之規定檢送安定性試驗資料。

副本：中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣區製藥工業同業公會、中華生物科技發展協會、中華民國生物產業發展協會、中華綜合發展研究院生物科技研究所、社團法人中華無菌製劑協會、財團法人醫藥品查驗中心、臺北市進出口商業同業工會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、財團法人製藥工業技術發展中心、行政院衛生署管制藥品管理局、行政院衛生署藥物食品檢驗局



署長侯勝茂

藥品安定性試驗基準

一、前言

為確保所申請藥品之品質，需執行安定性試驗以推定其有效期間¹。同時參照國際協調會議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH)之指引，特修訂並取代本署 87.7.22 公告之衛署藥字第 87041838 號「藥品安定性試驗基準」。

1. 本基準適用以下藥品種類：

(1) 新藥(新成分、新使用途徑及新療效複方藥品²)

(2) 新劑型³、新劑量與學名藥。

2. 本基準包括加速試驗⁴及長期試驗⁵。

3. 本基準乃為安定性試驗之一般規定，若送審資料與本基準有出入時，廠商則需提出科學之根據及支持其變更之各項資料。或與主管機關協商之情況下，廠商亦可採用替代的試驗方法。

二、目的

安定性試驗乃在研究藥品品質受到環境因素如溫度、濕度及光線等之影響隨時間變化之關係，研究出藥品降解曲線，據以推定有效期間，確保藥品使用時的有效性與安全性。

三、新藥(新成分、新使用途徑及新療效複方藥品)

(一) 一般規定

1. 安定性試驗之內容應包括藥品在儲存期間，易受變化的特性和可能影響品質、安全及療效等性質的試驗。試驗得包括：物理、化學、生物、微生物之屬性、防腐成分的含量和功能性試驗。安定性指標分析方法應經確效。
2. 申請時應檢附在規定條件下所實施之六個月加速及六個月長期試驗的試驗資料，據此推算可暫時獲得最多兩年有效期間之核准。在核准領證時，則需補繳十二個月之長期試驗資料。申請時若送審資料已包含達有效期間之長期試驗，可免除加速試驗，但須檢附統計分析資料。
3. 若所申請查驗登記之藥品長期安定性資料，未涵蓋至核准之有效期間；或未包括三個量產批次⁶時；於核准後，應繼續進行前三個量產批次至核准的有效期間之安定性試驗，以明確地建立藥品架儲期⁷。若申請時，已有該等的安定性試驗資料者，不在此限。所進行之三批產品長期試驗資料，應留廠商備查。廠商若欲延長有效期間，

則需有三批量產產品之長期試驗資料為依據，並需留存該資料備查。除非另有科學性之認定，應依原先之安定性試驗計畫書進行。

4. 核准後歷年安定性試驗之書面作業資料及實驗數據等，應依 cGMP 之規定保留備查。

(二) 加速及長期試驗

A) 試驗設計

1. 批數

(1) 需三批，其中二批可為先導性規模⁸，另外一批之批量可較小。

(2) 所製造之批次，應使用與實際生產時相同原理之機械與相同的關鍵製造方法。

(3) 執行安定性試驗之藥品批次的品質，應能代表將來上市之藥品的品質。

2. 測試項目及規格⁹

測試項目應選擇因儲存變化而對品質、安全或療效有影響之項目。

3. 儲存條件

(1) 儲存條件應充分考慮到儲存條件之耐受性¹⁰、運輸、及使用之狀況。

(2) 藥品之儲存條件如下：

a. 一般儲存條件

	儲存條件**
長期試驗	廠商可決定在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\% \text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $65\% \pm 5\% \text{RH}$ 情況下進行試驗
加速試驗	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\% \text{RH}$
中間試驗*	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $65\% \pm 5\% \text{RH}$

*若長期試驗之條件已設定為 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\% \text{RH}$ 時，則無中間試驗¹¹。

*若長期儲存條件在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{RH}$ 情況下進行，在加速試驗若有顯著變化¹²產生時，應追加中間試驗。且應對照“顯著變化”的標準加以評估。

**玻璃安瓿等密閉之不透性容器，可免除濕度條件。

除非另作認定，否則於中間試驗，仍應依安定性試驗計畫

書，執行所有檢驗項目。加速試驗資料須要有六個月，安定性試驗之中間試驗及長期試驗，最短涵蓋時間為十二個月。但申請時，至少應有前六個月之資料。在核准領證時，則需補足十二個月之資料。

b. 儲存於冰箱

	儲存條件
長期試驗	$5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$
加速試驗	$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\%\pm 5\%\text{RH}$

c. 儲存於冷凍庫

	儲存條件
長期試驗	$-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$
加速試驗	$5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$

為瞭解藥品於運銷或處理時，儲存條件的短時間偏離所造成之影響，宜使用藥品一批，進行運銷或處理之偏離模擬試驗。

d. 如有科學根據，亦可採用替代儲存條件。較嚴苛之虐待試驗¹³條件，在合理情況下，亦可接受。

e. 含水或溶劑等可能發生溶劑流失的製劑，若包裝在半透性容器¹⁴時，安定性評估應於低的相對濕度下，進行長期試驗或中間試驗 12 個月，加速試驗 6 個月，以證明置於半透性容器之藥品，能耐受低相對濕度的環境。

	儲存條件
長期試驗	廠商可決定在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $40\%\pm 5\%\text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $35\%\pm 5\%\text{RH}$ 下執行長期試驗。
加速試驗	$40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 不超過 $25\%\text{RH}$
中間試驗*	$30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $35\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$

*若長期試驗的條件為 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $35\%\pm 5\%\text{RH}$ 時，則無中間試驗。

f. 定溫 40°C 相對水分流失率之計算如下表：

替代相對濕度 (A)	對照相對濕度 (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

說明：置於半透性容器之含水藥品，25%RH 下其水分流失率是 75%RH 的三倍。

4. 試驗間隔

試驗間隔應能充分地掌握製劑之安定性特性。

(1) 長期試驗

- 如有效期間為一年以下，試驗間隔原則上應為前三個月每月一次，而後每三個月一次，如 0、1、2、3、6、9 及 12 月。
- 如有效期間為一年以上，試驗間隔應原則上為第一年每三個月，第二年每六個月，而後每年一次，如 0、3、6、9、12、18、24、36、48...月。

(2) 加速試驗

為瞭解藥品降解情形，應有 3 點以上測試時間點，如 0、3、6 月。基於研發之經驗，預期加速試驗之結果，很接近顯著變化的標準時，則應增加測試點。可增加最後時間點之樣本數目或增加試驗設計之第四個時間點(fourth time point)。

5. 包裝

應以與上市品相同材質之直接包裝的容器封蓋系統¹⁵進行試驗，不同材質時：每種包裝材質均需測試。

6. 影響安定性因子之選擇

以完全因子試驗為基準。若有統計依據，亦可採用部份因子試驗，矩陣試驗(matrixing)¹⁶或籃狀試驗(bracketing)¹⁷，但若主成分比例變化時，不適宜使用矩陣試驗，而籃狀試驗則不適宜用在起始及最後的試驗時間點。

B) 評估

1. 合併長期試驗資料前，應先檢定批次間之變異，例如檢驗降解曲線斜率及截距(顯著水準使用 0.25)。如果批次間存在顯著差異時(P 值小於 0.25)，則需對各批次個別分析，而此藥品之有效期間乃為各批次所推定之最小有效期間。
2. 有效期間乃根據長期試驗結果來推定，對於隨時間遞減(或遞增)之量化特性，有效期間乃為 95%下限(或上限)信賴區間與規格下限(或上限)所相交之時間點。
3. 藥品降解曲線(如直線，二次或三次曲線)應以適合度(goodness of fit)檢定其合適性。
4. 降解之函數關係，需詳加研討以判斷數值轉換之必要性和可行性(如對數轉換)。
5. 效價(potency)為主要分析之項目，其他應包括之項目，則根據劑型之特徵檢送相關資料。
6. 若經評估，可用執行長期儲存試驗所得之資料，作有限度的外插，以延長藥品架儲期。外插法乃假定相同的降解關係將持續適用於觀察資料以外的情況。此評估應依：所知的降解機轉；加速試驗之結果；任何數學模式之適合性；批次量；及安定性的支持性資料¹⁸等而定。
7. 任一評估除效價測定外，應包括降解產物的量及其他適當的特性。若情況允許時，應注意質量平衡¹⁹及不同的安定性與降解情形之變化。
8. 若長期試驗資料結果，顯示出藥品降解及變異程度極小且充分明顯時，可省略正式的統計分析。

(三)標示

標示之儲存溫度需量化。若有短期溫濕度偏離的安定性試驗支持，產品可適當地標示儲存溫度之範圍。必要時可標明特別之儲存規定。

(四)安定性試驗指標之分析方法及其方法的確效²⁰

1. 在實施安定性試驗以前，需先建立合適之具安定性指標的分析方法(stability indicating method)。
2. 確效需包括以下各項特性：
 - (1)系統適用性(System suitability)
 - (2)專一性(Specificity)
 - (3)準確度(Accuracy)
 - (4)精密度(Precision)
 - (5)線性(Linearity)

(6)範圍(Range)

(7)不純物及降解物之最低定量濃度(Quantitation limit, QL)

3. 確效需經合適之統計分析。

(五)其他

必要時應檢附主管機關所要求之安定性相關資料。

四、新劑型、新劑量與學名藥

1. 使用先導性規模一批，申請時應檢附六個月加速及十二個月長期試驗的前六個月資料，據此可獲得最多兩年之暫定有效期間的核准。在核准領證時，則需補繳十二個月之長期試驗資料。若申請時，送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料，可免除加速試驗。
2. 加速試驗若有顯著變化產生時，應追加中間試驗。申請查驗登記需中間試驗時，應檢附中間試驗至少前六個月之資料。在核准領證時，則需補足中間試驗十二個月之資料。
3. 加速及長期試驗之實驗設計、測試項目及規格、儲存條件、試驗間隔、包裝及影響安定性因子選擇，應符合新藥之相關規定。標示及安定性試驗指標之分析方法及其方法的認定，亦應符合新藥之相關規定。
4. 核准上市後之前三批量產產品，必須依照查驗登記核准時，相同之安定性試驗計畫書進行長期試驗。若廠商欲延長有效期間，則需有三批實際量產後之長期試驗數據資料為依據，並需留存該資料備查。
5. 核准後，歷年安定性試驗之書面作業資料及實驗數據等應依 cGMP 之規定保留備查。
6. 必要時，應檢附主管機關所要求之安定性相關資料。

五、辭彙與附註

1. 有效期間(Expiration date)：標示在藥品容器外之日期，該時間是一產品批次，在特定的儲存條件下，於核准之架儲期內，能符合規格。過期則不能使用。
2. 藥品 (Drug product)：供上市的最終直接包裝之劑型。
3. 劑型(Dosage form)：藥劑產品之形式(如：錠劑、膠囊劑、溶液劑、乳液)，通常含原料藥 (Drug substance)，但不一定要有賦形劑。原料藥(Drug substance)為未經配方的藥物，可經與賦形劑配方後製造出一劑型。賦形劑(Excipient)為任何劑型

中，除原料藥(活性成分)以外的其他物質。

4. 加速試驗 (Accelerated testing)：藉著使用較嚴苛的儲存條件當作正式安定性試驗的一部份，以加速藥品化學性之降解和物理性之變化的一種試驗設計。

加速試驗的資料，亦可用於評估長期試驗之化學變化。且可評

存條件)對安定性之影響。加速試驗的物理變化之研究結果，或僅作為安定性之參考。

5. 長期試驗(Long term testing)：在建議儲存條件下，欲標示藥品的架儲期時，所須進行之安定性試驗。
6. 量產批次(Production batch)：依登記申請案中，所指定的生產設施中之生產設備，所製造的藥品批次。
7. 架儲期(Shelf-life，亦即有效期間 expiration dating period)：藥品在標示於容器上之儲存條件下，符合其架儲期規格的期間。
8. 先導性規模(Pilot scale)：藥品之製程，可充分代表和模擬將應用於生產規模的批次。對學名藥品、新劑型或新劑量而言，其規模為 10,000 單位或 1/10 以上生產規模。較小批量的先導性規模 其意為先導性批量的 1/2~1/4。
9. 規格(Specification)：綜合物理，化學，生物，微生物試驗和規格，以決定藥品的放行(放行規格)或在整個架儲期的可用性的架儲期規格。放行規格與架儲期規格可以有不同。
10. 儲存條件之耐受性 (Storage condition tolerances)：正式安定性試驗中，儲存設備之溫度和相對濕度的可接受變動範圍。此儲存設備應監測其實際的溫度和濕度。打開儲存設備所造成的短期溫濕度變動是可接受的。因設備因素造成之偏離，若會影響到安定性結果，則應詳述之。超出原定耐受性二十四小時以上的偏離(Excursions)，應詳述且評估其影響。
11. 中間試驗(Intermediate testing)：在 30°C/65%RH 之試驗條件下，對於將長期儲存在 25°C 下之藥品，適當的增加其化學性降解和物理性變化的速率。
12. 顯著變化：
 - (1)效價比初期值減少 5%；或用生物學或免疫學試驗方法，效價不符合其規格；
 - (2)任何降解產物超過其規格；
 - (3)外觀、物理性和功能試驗(如：顏色、相分離、再懸浮性、結塊性、硬度、劑量傳輸)不符合其規格。然而，在加速條件下，某些物理特性的變化(如栓劑的軟化、乳膏的融

化等)是可預期的，規格或可寬鬆一些；

(4)酸鹼度不符合其規格或；

(5)溶離試驗有 12 個劑型單元不符合其規格。

13. 藥品虐待試驗(Stress testing of drug product)：用以評估藥品在嚴苛條件下反應的研究。此試驗包括光的安定性試驗和某些特定產品的試驗(如：計量吸入劑、乳膏劑、乳劑、需冷藏之水性液劑產品)。
14. 半透性容器(Semi-permeable containers)：可讓溶劑(水)通過，但不使溶質通過的容器。包括塑膠袋及低密度之聚乙烯(low density polyethylene, LDPE)容器，大型輸注液(large volume parenterals)，LDPE 之安瓿、瓶、小瓶等。而不透性容器(Impermeable containers) 為可提供對氣體或溶劑永久屏障的容器。
15. 容器封蓋系統(Container closure system)：連同封裝和保護劑型的包裝組件之總稱。包括直接包裝組成(primary packaging component)和擬對藥品提供更進一步保護的間接包裝組件。「包裝系統」與「容器封蓋系統」同義。
16. 矩陣試驗(Matrixing)：安定性試驗之時程中，於特定時間點的試驗，選擇實驗因素中一部分組合之樣本，而在下一個時間點，則選擇實驗因素中的另一部分組合之樣本。對所有變項，每一個部分組合的樣本，均可被測試到。此設計係假設每一受測的部分組合之安定性，均可代表所有樣本在一既定的時間點之安定性。應清楚界定藥品的不同樣本，包括如：不同批次、不同含量、相同材質的容器封蓋系統但大小不同及容器封蓋系統的材質與大小都不同。所有批次在起始及最後時間點均需測試。廠商在使用此試驗時，應有科學根據。
17. 籃狀試驗(bracketing)：安定性試驗之全部時程中，僅測試某些因素之兩極端(extreme)的樣本(如效價高低、包裝大小)。此實驗設計係假設位於該因素之中間樣本的安定性試驗，可被兩極端值的樣本之安定性試驗所代表。若於材質相同的容器封蓋系統，對含量組成相同或接近之配方，可就充填量的不同，運用籃狀實驗設計。廠商在使用此試驗時，應有科學根據。
18. 支持性資料(Supporting data)：可支持分析步驟，架儲期和儲存標示的非正式安定性資料。包括：
 - (1) 早期研究藥物合成途徑之批次、使用小批量之材料、非用於上市的配方資料。
 - (2) 非用於上市的容器封蓋研究之資料。

(3) 其他科學性的理論說明。

19. 質量平衡(Mass balance)：將分析後之藥物含量值和其降解產物含量值的總和，可看出其和初始值的 100%和分析誤差的極限(margin of analytical error)之接近程度。
20. 安定性試驗指標之分析方法及其方法的確效²⁰
參照“分析確效作業指導手冊”辦理。