

發文日期：中華民國九十二年十二月十一日
發文字號：衛署藥字第0九二0三三一九三六號
附件：見主旨

主旨：公告「藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性試驗」，自即日起實施。

依據：藥事法第四十二條。

公告事項：嗣後生物技術/生物性藥品之查驗登記，須符合此基準。

全文：

藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性試驗

一、前言

為確保申請生物技術/生物性藥品之品質，推定有效期間，且配合國際醫藥法規協會（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use, ICH）之精神，特增訂本文件做為衛生署「藥品安定性試驗基準」之補充說明。

衛生署公告之「藥品安定性試驗基準」適用於生物技術/生物性藥品，然而，因為生物技術/生物性藥品具有其特殊性質，所以應以設計良好之試驗計畫，證實該類藥品於預期儲存期間內的安定性。對於活性成分為典型的蛋白質及/或多胜肽的藥品而言，其分子結構乃至生物活性的維持，端賴非共價力及共價力，此類藥品對環境因子，例如：溫度的變化、氧化作用、光線、離子含量等特別敏感，是以為維持此類藥品的生物活性及避免退化，通常必需對其儲存條件作嚴格的要求。

安定性的評估需要複雜的分析方法，對生物活性的分析

應是安定性研究的重要部分，當藥品之純度及分子特徵能用適當之物理化學、生化及免疫化學的方法分析時，以此種方法分析生物技術/生物性藥品的分子本質及定量測定退化藥品，應是安定性試驗計畫的一部分。

對於上述關切的事項，申請者應擬定能適當支持生物技術/生物性藥品的安定性資料，並考慮會影響藥品效價、純度及品質的許多外部情況。用以支持藥品成分 (drug substance) 或藥品 (drug product) 可達要求的有效期間之原始數據，應依據長期、實際時間、實際條件的安定性研究而來，所以有必要制定適當的長期安定性試驗計畫。

本文件之目的，係提供申請者在申請查驗登記時，對於所應檢送的安定性試驗資料提供指導。且藥品於申請查驗登記之審查及評估過程中，申請者亦應持續更新最初檢送的安定性資料。

二. 適用範圍

本文件中陳述的規範適用於：特徵完整的蛋白質及多胜肽之衍生物及其藥品，從組織、體液及細胞培養分離出來或利用基因重組技術製造之成分的衍生物及其藥品。所以本文件包含了如細胞激素(干擾素、介白素、群落刺激因子、腫瘤壞死因子等)、紅血球生成素、血纖維蛋白溶酶原活化因子、血漿因子、生長激素及成長因子、胰島素、單株抗體及包含完整特徵的蛋白質或多胜肽疫苗等藥品的安定性試驗。此外，下列章節列舉的規範，某些情況下，也適用於如傳統疫苗等其他類型的藥品。本文件的適用範圍並不包含抗生素、過敏原萃取物、肝素、維生素、全血或血液的細胞成分。

三. 專業術語

本文件所使用的基本名詞，可參考衛生署公告之「藥品安定性試驗基準」之「辭彙」部分。另外本文件亦附加「辭彙」，以包括使用於生物技術/生物性藥品中特定的名詞解釋。

四. 批次的選擇

(一) 藥品成分 (原料藥)

原料藥是於製造後，但在調配及最終製造前所儲存的具藥理作用的活性成分，應提供能代表生產規模之製造及儲存條件，至少三批的安定性資料。當原料藥之有效期間為六個月以上者，於申請查驗登記時，應檢附至少六個月的安定性資料。有效期間為六個月以下者，於申請查驗登記時，應提供之安定性資料，視個案決定。申請時可提供三批試製規模之安定性資料，但應檢附實際生產規模前三批之長期安定性試驗計畫書。

用於安定性試驗計畫的原料藥批次，其品質要能代表臨床前試驗及臨床試驗所使用批次的品質，並代表實際生產規模製造的品質。此外，試製規模製造的原料藥應以能代表生產規模的過程及儲存條件去製造。參與安定性計畫的原料藥，應儲存於能適當代表製造時實際使用的保存容器內，如能提供安定性試驗中使用的容器，與預定於生產使用的容器，係相同的材料建構及同樣的容器封蓋系統，則原料藥之容器減小是可接受的。

(二) 中間產品

於生物技術/生物性藥品的製造過程中，特定中間物質的品質及管制，對最終產品的製造相當重要。一般而言，製造業者應鑑別這些中間產品，並建立自廠的數據及製程限制，以確保其於研發的製程範圍內之安定性。雖然可以使用試製規模的資料，但製造業者應建立這些資料使用於實際生產規模的適當性。

(三) 藥品(最終產品)

應提供至少三批能代表實際生產規模的最終產品之安定性試驗資料，安定性試驗使用之最終產品應儘可能來自不同批號之原料藥。有效期間為六個月以上者，於申請查驗登記時，應檢附至少六個月的安定性資料。有效期間為六個月

以下者，於申請查驗登記時，應提供之安定性資料，視個案決定。有效期間應依據查驗登記檢附的實際數據來支持，由於有效期間是依據實際時間/實際溫度的數據，所以於審查及評估的過程中，應持續更新申請時檢附之安定性試驗資料。用於安定性試驗計畫的最終產品，其品質要能代表臨床前試驗及臨床試驗所使用的品質。申請查驗登記時，可提供三批試製規模之安定性資料，但應檢附實際生產規模前三批之長期安定性試驗計畫書。當實際生產規格製造的藥品不能符合以試製規模建立之有效期間之安定性試驗規格時，或不能代表臨床前試驗及臨床試驗之藥品時，申請者應採取適當行動。

(四) 樣本選擇

當藥品以不同的充填體積(例如：1毫升、2毫升、或10毫升)、劑量(例如：10單位、20單位、或50單位)或重量(例如：1毫克、2毫克、或5毫克)銷售時，參與安定性計畫的樣本應以矩陣(matrix)系統及/或籃狀(bracketing)的基礎來選擇。

矩陣亦即安定性試驗研究之統計設計，在不同的採樣時間點測試不同部分的樣本，此方法僅適用於有適當文件證明，所選擇測試樣本之安定性能代表所有樣本之安定性的情況。如果相同藥品，選擇的樣本有差異時應加以鑑別，例如：包括不同的批號、不同的強度、同樣封蓋但尺寸不同、不同的容器封蓋系統等。矩陣不能適用於樣本存在有會影響安定性之差異的情況，例如：不同的強度、不同的容器封蓋等，於此種情況，則無法確認於相同的儲存狀況下，藥品會有相似的反應。

當相同的強度及確實的容器封蓋系統，使用三個以上的充填容量時，製造業者可只選取最小及最大的容器進入安定性計畫中，亦即籃狀(bracketing)試驗。於計畫書的設計中併入籃狀來假定極端情況樣本的安定性能代表中間情況樣本的安定性。於特定的案例中，可能必須提供資料，以證明極

端情況樣本所得的資料，可代表所有的樣本。

五.安定性試驗資料

整體而言，沒有單一顯示生物技術/生物性藥品的安定性特徵的分析或參數。通常，製造業者應提出一安定性試驗資料，以保證生物技術/生物性藥品之鑑別、純度及效價的變化能被測得。申請查驗登記時，申請者應檢附安定性試驗之試驗分析方法確效資料。安定性應包括何種試驗視藥品特殊性而定。下列所強調各項毋需全部包含於資料中，但可代表藥品之特性應特別述明，以適當地證明藥品的安定性。

(一) 計畫書

應包括評估原料藥及藥品安定性的詳細計畫書，以支持預定的儲存條件及有效期間。計畫書中應包括能證明生物技術/生物性藥品於預定的有效期間內之安定性的所有必需資料，例如：完整定義的規格及試驗間隔。使用的統計方法請參照「藥品安定性試驗基準」中之描述。

(二) 效價

當藥品的預期用途與可定義及可測量的生物活性有關時，效價測試應為安定性試驗的一部分。為達本文件中所述藥品安定性試驗的目的，效價是藥品達到其預期效應的特定能力，依據測量藥品的一些特質及適當的定量方法來測定。一般而言，不同實驗室所作的效價試驗，如以相對於適當對照標準品的方式表達，即可有意義地進行比較，基於此目的，試驗應包括對照標準品直接或間接與相當於國家或國際標準品進行校正之結果。效價試驗應依計畫書所定的適當間隔進行，其結果應儘可能的用國家或國際認定的標準品校正過的生物活性單位記錄。當無國家或國際對照標準品存在時，分析結果可以用自廠以特性明確的對照標準品所得之單位記錄。

某些生物技術/生物性藥品，效價需視活性成分接合至另

一組成或與佐劑鍵結而定。活性成分自接合物或佐劑的載體中分離效果，應以實際時間/實際溫度研究來調查(包括運送條件)。對此種藥品的評估可能有些困難，某些例子中，生物活性及物化特徵的體外測試並不實用或提供不準確的結果。適當的方法或使用適當的替代測試，應考慮克服體外測試的不適當性。

(三) 純度與分子特徵

為達本文件所述藥品安定性試驗的目的，純度是一種相對的名詞。因醱化作用、去醯氨作用及異質性的影響，使得生物技術/生物性藥品的絕對純度很難測定，所以其純度通常需要用一種以上的方法加以評估，且純度值與使用的方法相關。基於安定性試驗的目的，純度測試應著重於測定退化藥品的方法。

進入安定性試驗之生物技術/生物性藥品，應記錄其純度、退化藥品個別的量及總量。可接受的退化限量，應得自使用於臨床前及臨床試驗的原料藥及藥品批號之分析資料。

使用相關的物化、生化及免疫化學的分析方法，應能對原料藥及藥品作詳細的特徵描述(例如：分子大小、電荷、忌水性)，及準確偵測出於儲存期間因去醯氨作用、氧化作用、硫基氧化、凝集或分裂所造成的退化改變，例如：有用的方法包括：電泳、高分辨力色層分析及多胜肽圖譜等。

當長期、加速及/或壓力安定性試驗中，偵測出有明顯的質及量的改變，顯示退化藥品形成，應於長期安定性計畫中，考慮此退化藥品可能造成的危害，及對其特徵描述及定量的必要性。應提出並驗證可接受的限量，並考量臨床前及臨床試驗使用之藥品產生的程度。

對無法適當描述其特徵的物質或以例行性的分析方法無法正確分析其純度的藥品，申請者應提出並驗證替代的試驗程序。

(四) 其他藥品特徵

於最終容器內的下列藥品特徵，雖然並非特別與生物技術/生物性藥品有關，但仍應加以監視及記錄：

藥品可見的外觀(溶液/懸浮液的顏色及不透明度、顏色、質地及粉末的溶解時間)、溶液或粉末或親水性凝塊重組後可見的顆粒、酸鹼值及粉末及親水性藥品的水分程度。

最少應在預定儲架期間的開始及結束時實施無菌測試或替代的測試(例如：容器/封蓋的完整性測試)。

添加物(例如：安定劑、防腐劑)及賦形劑於藥品註明的期間內可能會退化，如果於初期安定性試驗中，顯示此類物質的反應或退化，會對藥品的品質產生不利的影響時，則應在安定性計畫中對這些項目加以監視。

容器/封蓋也有可能對藥品造成不利的影響，應對其謹慎評估。

六. 儲存條件

(一) 溫度

因大多數最終生物技術/生物性藥品必須確實界定儲存的溫度，所以實際時間/實際溫度的安定性試驗，其儲存條件應為預定的儲存溫度。

(二) 濕度

生物技術/生物性藥品一般均以能對抗濕度的容器包裝銷售，所以當能證明預定的容器(及儲存條件)能於高濕度及低濕度的安定性試驗中，提供藥品足夠的保護，則於不同的相對濕度下的安定性試驗可以省略。當未使用能對抗濕度的容器時，則應提供適當的安定性資料。

(三) 加速與壓力條件

有效期間應依據實際時間/實際溫度的資料來制定，但建

議應進行原料藥及藥品在加速及壓力條件下之研究。於加速情況下的研究，能提供制定有效期間之有用佐證資料、提供藥品安定性資料以供未來藥品研發(例如：處方、製造規模等製造改變時的先期評估)、幫助確效安定性計畫的分析方法或產生幫助闡明原料藥或藥品的退化情況的資料。於壓力情況下的研究，可用於決定意外暴露於非預定的條件下(例如：運送過程)時，是否會對藥品造成危害，以及評估何種特定測試參數可作為藥品安定性的最佳指標。

原料藥或藥品暴露於極端條件下的研究有助於顯示退化的模式，如果如此，在預定的儲存條件下，應對此種改變進行監視。雖然在「藥品安定性試驗基準」中，有對加速及壓力研究加以描述，但申請者應注意這些條件可能不適用於生物技術/生物性藥品，而應以個案來決定儲存的條件。

(四) 光度

應以個案來決定試驗的規範。

(五) 容器/封蓋

調配好之生物技術/生物性藥品，可能因與容器/封蓋的相互反應，而造成藥品品質的改變。液狀藥品(非封蓋的安瓿)無法排除此種交互反應時，安定性試驗應包括保持於反轉或水平位置(亦即與封蓋接觸)及垂直位置的樣品，以決定封蓋對藥品品質的影響。應提供即將上市之所有不同的容器/封蓋組合的資料。除了傳統單次使用的小瓶所必需的標準資料外，申請者應證明多劑量瓶的封蓋，於最長保存期限內，能耐受重複的插入及抽出，以保持其完整的效價、純度及品質。並於容器、包裝及/或仿單中述明。

(六) 冷凍乾燥藥品在摻加溶劑後的安定性

冷凍乾燥藥品在摻加溶劑後的安定性，應證明其條件及最大的有效期間。並於容器、包裝及/或仿單中述明。

七. 試驗間隔

當預定的儲架期為一年或少於一年時，實際時間之安定性試驗，於前三個月應以每月一次的方式，而後應以每三個月一次的方式實施。對預定的儲架期為一年以上的藥品，安定性試驗在第一年應以每三個月一次，第二年應以每六個月一次，以後每年一次的方式實施。

上述的試驗間隔適用於申請查驗登記的階段，但在核發許可證後，如有資料可用以證明適當的安定性，則可適當的減少測試次數。當已有資料顯示藥品的安定性無損時，申請者可提交計畫書，以支持於核准上市後，延長長期安定性試驗之試驗間隔(例如每九個月實施一次)。

八.規格

雖然生物技術/生物性藥品易發生失去活性、物理化學性質改變或儲存期間的退化，但相關的規範或指引卻很少。對某一種類或類型的生物技術/生物性藥品，其最大可接受之活性流失量、物理化學性質改變的限量或預期儲架期限內的退化等的建議事項尚未被制定出來，仍應以個案來考量。每個藥品在預期儲架期限內，均應維持其規格於所制定有關安全性、純度和效價等之限量範圍內。這些規格及限量應以適當的統計方法分析資訊而來。對於放行及有效期間使用不同規格時，應用足夠的資料來佐證，以證明藥品的臨床功能並未受到影響。

九.標示

對大多數生物技術/生物性原料藥及藥品而言，應確實闡明儲存的溫度。特定的建議事項應加以陳述，尤其是無法耐受冷藏的原料藥及藥品。上述的情況及適當的避光及/或濕度的建議事項，應標示於容器、包裝及/或仿單中。

十.辭彙

(一) 接合藥品(Conjugated Product)

接合藥品是由一種活性成分(例如：胜肽、醣類)用共價

鍵或非共價鍵與一載體(例如：蛋白質、胜肽、無機礦物質)結合所組成的藥品，其目的在改善藥品的效能或安定性。

(二) 退化產品(Degradation Product)

藥品成分(原料藥)因過期而導致組成的改變稱之。此種變化可因加工或儲存所造成(例如：去醯氨作用、氧化、凝集、蛋白水解)，對生物技術/生物性藥品而言，某些退化藥品仍具有活性。

(三) 不純物(Impurity)

藥品成分(原料藥)或藥品(最終產品)中非定義為藥品成分、賦形劑或其他藥品添加物之化學實體的任何成分。

(四) 中間產品(Intermediate)

對生物技術/生物性藥品而言，中間產品係指於製造過程中，非藥品成分或藥品，但其製造對藥品成分或藥品的成功製造非常重要的物質。一般而言，中間產品必需加以定量及制定規格，使在繼續製造過程前，能決定是否成功完成該製造步驟。中間產品包括已進行進一步分子修飾，或在進一步加工前能長時間保存的物質。

十一.參考文獻

1. International Conference on Harmonization (1995). Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products.
2. 衛生署 89.7.22.衛署藥字第 87041838 號公告：「藥品安定性試驗基準」。