



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

国际人用药品注册技术
协调会

ICH三方协调指导原则

原料药和制剂的稳定性试验（Q1）

草案

批准于XXXX年XX月XX日

目前为公开征求意见阶段

在ICH进程的第2阶段，ICH大会按照国家或地区程序，将相应ICH专家工作组商定的共识草案文本或指导原则转交给ICH区域的监管机构，供内部和外部征求意见。

ICH Q1

编码	历史	日期
Q1	由ICH大会成员在第2阶段签署，并发布以供公开征求意见。	年/月/日

文件历史

31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

法律声明： 本文受版权保护，除了ICH标志外，在始终承认ICH版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、区分或以其他方式标记对文件进行的修改。必须避免任何暗示ICH授权或支持对原版文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。任何情况下，ICH或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对版权归属第三方的文件，必须从该版权持有者处获得复制许可。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

ICH三方协调指导原则

原料药和制剂的稳定性试验 (Q1)

ICH共识指导原则

57			
58			
59			
60	1	简介.....	5
61	1.1	指导原则的目的.....	5
62	1.2	指导原则的适用范围.....	5
63	1.3	指导原则和一般原则简介.....	5
64	2	影响因素和强制降解条件下的开发稳定性研究.....	8
65	2.1	影响因素条件的开发研究.....	9
66	2.2	强制降解条件的开发研究.....	9
67	2.3	结果分析与解读.....	9
68	3	正式稳定性研究的方案设计.....	10
69	3.1	一般原则.....	10
70	3.2	根据标准方法支持初始复检期和有效期的稳定性数据.....	12
71	3.3	稳定性指示关键质量属性.....	13
72	3.3.1	关于确定复检期/有效期的建议.....	13
73	3.3.2	生命周期稳定性方案建议.....	14
74	3.4	质量标准.....	14
75	3.4.1	测试和分析程序.....	14
76	3.4.2	可接受标准.....	14
77	3.4.3	药典关键质量属性和分析方法.....	14
78	3.5	关于疫苗的其他考虑因素.....	14
79	3.6	药械组合的其他考虑因素.....	15
80	3.7	风险管理.....	15
81	4	批次选择.....	15
82	4.1	注册稳定性批次选择的考虑因素.....	15
83	4.2	首次注册申报中对多个生产场地的考虑因素.....	16
84	4.3	疫苗的考虑因素.....	17
85	4.4	连续制造工艺的考虑因素.....	17
86	5	容器密封系统.....	17
87	6	检测频率.....	17
88	10	短期贮存条件.....	28
89	11	使用中稳定性.....	29
90	11.1	使用中稳定性试验的目的.....	29
91	11.2	使用中稳定性研究方案设计.....	29
92	11.2.1	批次选择.....	29
93	11.2.2	分析方法和可接受标准的选择.....	30
94	11.3	使用期间允许时限和贮存条件的标签.....	30

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

95	12	参比物质、新型辅料和佐剂	30
96	12.1	参比物质	30
97	12.1.1	化学药物参比物质的注意事项.....	31
98	12.1.2	生物制品参比物质的注意事项.....	31
99	12.2	新型辅料	31
100	12.3	疫苗佐剂	31
101	13	数据评价	31
102	13.1	一般考虑因素	31
103	13.1.1	复检期.....	32
104	13.1.2	化学合成实体制剂有效期起始.....	32
105	13.1.3	生物制剂有效期起始.....	32
106	13.2	确定复检期或有效期的长期条件稳定性特征的统计评价	33
107	13.2.1	单一批次的线性回归	33
108	13.2.2	合并批次.....	33
109	13.2.3	数据规模转换.....	33
110	13.2.4	外推和稳定性建模.....	34
111	13.2.5	化学合成实体的外推	34
112	13.2.6	在加速条件下无明显变化	36
113	13.2.7	加速条件下的显著变化	38
114	13.2.8	冷冻保存时化学实体的外推	38
115	13.2.9	生物制品外推	39
116	13.3	多因素、完整设计研究的数据评估	39
117	13.3.1	用于每个单独组合批次数据的合并测试.....	39
118	13.3.2	综合所有因素和因素组合数据的测试.....	40
119	13.4	数据呈现.....	40
120	14	说明书及标签	40
121	14.1	超出说明书及标签要求的偏离	41
122	15	关于承诺和产品生命周期管理的稳定性考虑因素	42
123	15.1	稳定性研究承诺	42
124	15.2	持续稳定性研究	42
125	15.3	产品生命周期稳定性研究	43
126	15.4	支持新剂型和新规格/浓度的稳定性研究	44
127	16	术语表	45
128	17	参考文件	48
129	18	附录	A1-1
130		附录1-简化稳定性方案设计	A1-1
131		附录2 稳定性建模.....	A2-1
132		附录3 先进治疗药品 (ATMP) 的稳定性.....	A3-1
133			

134 1 简介

135 1.1 指导原则的目的

136 本指导原则概述了原料药（生物制品也称原液）和制剂的稳定性数据要求，适用于已上市产
137 品，包括注册申报、生命周期/批准后变更相关的产品及主文件（如适用）。本指导原则统
138 称此类申请为注册申报。ICH Q1为整合修订版，取代了ICH Q1A-F和Q5C指导原则，并为稳
139 定性相关原则提供了更多指导。

140 1.2 指导原则的适用范围

141 本指导原则适用于由合成技术和生物技术制备的原料药及制剂，包括：

- 142 • 化学合成原料药，包括寡聚核苷酸、多糖和多肽类（在本指导原则中统称为“化学合
143 成实体”或“合成品”）、半合成原料药以及发酵原料药。
- 144 • 采用重组DNA（rDNA）技术生产或从人体、动物或植物组织，其他天然来源（包
145 括体液，如血浆衍生产品）或细胞培养物中分离的治疗性蛋白/多肽、多糖和蛋白聚
146 糖。
- 147 • 由蛋白/多肽与其他分子偶联形成的制品（如抗体药物偶联物）。
- 148 • 疫苗、过敏原产品和佐剂。
- 149 • 自体 and 异体细胞类物质，包括体外基因修饰产品（见附录3-先进治疗药品（ATMP）
150 的稳定性）。
- 151 • 通过遗传物质的表达（转录或翻译）介导其作用的基因治疗产品，以及用于细胞修
152 饰的基因编辑产品（见附录3-先进治疗药品（ATMP）的稳定性）。
- 153 • 药械组合（单一实体或组合包装）的药物组成部分。
- 154 • 组合包装的溶剂/稀释剂。
- 155 • 按药品监管的天然保健品。

156 本指导原则适用于所有注册申报，同时根据地区法规，可适用于处方药品和非处方药品（如
157 受监管的非处方药品）、原研药品（如新化学实体）、新剂型、简化申请（如仿制药）及生
158 物类似药。

159 本指导原则适用于需要进行支持性和确证性稳定性研究的批准后变更（PAC），包括ICH
160 Q12中讨论的情形。

161 本指导原则虽然不直接适用于临床开发阶段的原料药和制剂，但随着药学开发中对产品和工
162 艺的认知加深可逐渐适用。符合的开发批次的数据可用于支持注册申报及产品生命周期管理。
163 见第15节“稳定性承诺和产品生命周期管理的考量”）。

164 本指导原则不适用于器械组成部分、放射性药物和全血制品。

165 1.3 指导原则和一般原则简介

166 稳定性试验的目的在于提供证据，以说明在温度、湿度、光照或搅拌等各种环境因素和物理
167 因素的影响下，原料药或制剂的质量如何随时间变化。稳定性研究旨在建立并确认在拟定贮
168 藏条件下及拟定的包装系统中原料药的复检期或有效期，或制剂的有效期。某些地区，有效

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

169 期 (Shelf life) 也称为有效日期 (dating period) 或失效日期 (expiry period)。本指导原则
170 为其适用范围内的所有分子类型提供全面的稳定性研究指导, 并就如何应用基于科学和风险的
171 的原则提出了建议。通过阐述稳定性评估的一般原则和策略, 本指导原则提供了评估各稳定
172 性相关议题的标准方法。此外, ICH Q8-Q11和Q14综述了质量源于设计的原则, 因其对关键
173 质量属性 (CQAs) 以及生产工艺对这些属性影响的深入理解, 可将其应用于整体稳定性策
174 略的设计。

175 在制定稳定性研究的综合方法时, 应全面考虑本指导原则。

176 本指导原则通过示例形式, 说明了原料药和制剂的标准稳定性数据包, 并为替代性及科学论
177 证的方法提供指导, 这些方法涵盖了因被评估数据的特定科学考量和特性而可能遇到的各种
178 不同情况。注册申报的申请人可基于对原料药和制剂的科学和风险原则 (如ICH Q8-Q11和
179 ICH Q12 的IX部分所述), 利用质量风险管理原则、产品开发数据 (如第2节“影响因素条件
180 和强制降解条件下的开发研究”所述)、先验知识和建模, (如附录2-稳定性建模所述),
181 提出替代策略。具体章节提供的示例说明了如何应用基于科学和风险的策略。

182 除非另有说明, 本指导原则中的建议同时适用于原料药和制剂。此外:

- 183 • 各章节在适用时可包含针对特定产品类型的指导 (如, 合成药物、生物制品、疫苗
184 或药械组合)。
- 185 • 对于半合成、发酵和偶联产品, 酌情适用合成药物和生物制品的建议。
- 186 • 本指导原则中提及的“产品”, 应理解为“原料药和制剂”。
- 187 • 关于原料药和制剂稳定性研究的一般原则及数据要求的建议, 适用于所有气候带的
188 注册申报与生命周期管理。基于气候数据可推导全球任何地区的平均动力学温度,
189 据此将全球划分为I-IV四个气候带 (13、14)。四个气候带的划分基于W.Grimm
190 (15) 最初提出的理论框架, 该分类依据各地区显著的全年普遍气候条件特征, 后
191 续在W.Grimm (16) 的更新研究中得到完善, 并被WHO技术报告 (13、14) 所采纳。
192 本指导原则涵盖全部四个气候带, 确定如下原则: 若稳定性信息是在更严苛的气候
193 带贮藏条件下生成, 且符合本指导原则要求, 同时说明书及标签的贮藏声明符合地
194 区要求, 则可接受用于其他气候带。
- 195 • 本指导原则的建议可适用于原料药中间产品和制剂中间产品。作为生产工艺活动
196 (如未加工的原液、颗粒混合物) 组成部分贮藏的中间产品, 应根据第9节“中间产
197 品加工和保持时限的稳定性考量”进行评估。对于在生产工艺活动外进行包装和贮藏
198 的中间产品, 可依据本指导原则的适用章节 (如偶联前的抗体和喷雾干燥分散体)
199 建立保持时限, 或适当设定复检期或有效期。
- 200 • 本指导原则的建议可适用于标准物质, 以及含有特定辅料与佐剂的制剂, 其成分的
201 稳定性可能显著影响制剂的性能。具体指导见第12节“标准物质、新型辅料与佐剂”。
202 组合包装的溶剂/稀释剂应遵循制剂的相关建议。
- 203 • 本指导原则对稳定性数据包监管要求同样适用于通过连续制造 (CM) 工艺生产
204 的原料药和制剂。
- 205 • 附录旨在通过以下方式补充本指导原则: 提供针对强化方法的具体指导, 或为具有
206 特殊和独特稳定性考量的产品类型提供专项指导。附录1提供了简化方案设计的指
207 导; 附录2提供了稳定性建模的指导; 附录3提供了先进治疗产品 (ATMP) 的其他

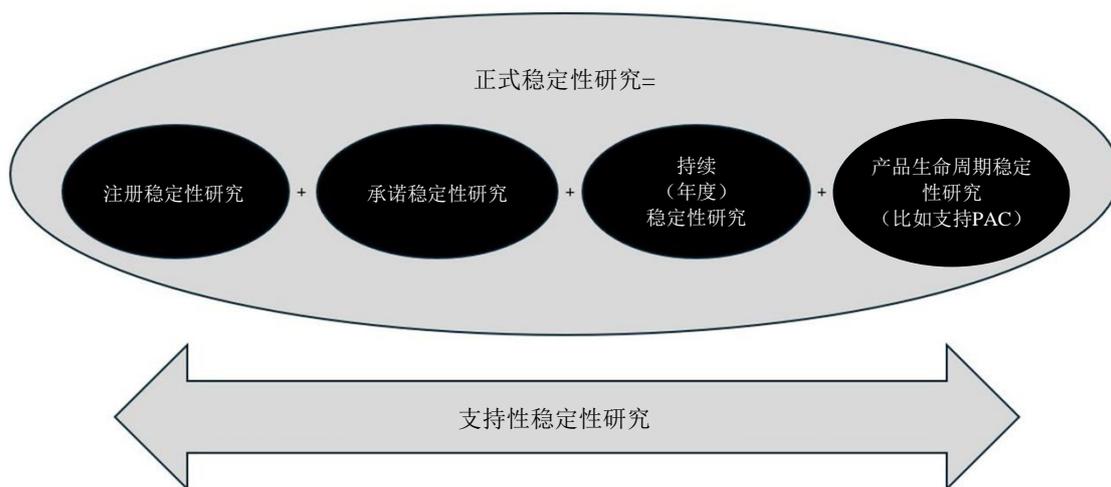
ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

208 考量。

209 稳定性研究的主要类型如图1所示。

210

211 图1 稳定性研究类型



212

213 正式稳定性研究系指在加速条件、中间条件和长期条件下（如适用）开展的所有注册、承诺、
 214 持续或产品生命周期稳定性研究，以建立或确认复检期或有效期。支持性稳定性研究系指为
 215 支持产品的实际使用（包括说明书及标签声明）或复检期或有效期而开展的稳定性研究（如
 216 适用）（如光稳定性、使用期间、短期贮存条件研究和支持偏离或建模的研究）。本指导原
 217 则各章节对正式与支持性稳定性研究及其目的进行了阐述。除正式稳定性研究外，本指导原
 218 则还提供增强稳定性认知与产品理解的研究指导（见第2节“影响因素条件和强制降解条件下的
 219 的开发研究”）。第2节对此类开发研究进行了介绍，因其中部分信息用于制定注册稳定性方
 220 案和验证稳定性的指示方法。

221 本指导原则在第3节“稳定性方案设计”至第7节“贮藏条件”讨论了方案设计策略。上述章节的
 222 建议适用于注册稳定性研究。但方案设计的原则拟适用于所有稳定性方案（如承诺、持续和
 223 产品生命周期稳定性研究，以及变更支持性研究）。

224 本指导原则全文引用了“代表性批次”概念以支持确定复检期或有效期。批次具有代表性的论
 225 证因原料药和制剂的类型、复杂程度和生产工艺而异，详见第4节“批次选择”。

226 申请人在设计稳定性方案和制定产品说明书及标签信息（如贮藏声明）时，应综合考虑所有
 227 可用的稳定性知识，包括保持时限的影响、注册稳定性数据和支持性稳定性数据对长期、短
 228 期和使用期间的贮藏条件。多数情况下，稳定性方案的设计可能取决于对终产品质量的潜在
 229 影响，因此应基于质量风险管理原则。

230 本指导原则不涉及具体的申报机制或区域要求。

231 2 影响因素和强制降解条件下的开发稳定性研究

232 产品认知有助于设计正式稳定性研究的方案。开发研究可能有助于表征贮藏期间可能发生的
 233 潜在的物理、化学和生物特性变化，以建立产品的降解特性谱和固有稳定性，确认并验证分
 234 析方法的稳定性指示能力，作为制定质量标准的依据，并评估偏离说明书及标签贮藏条件对
 235 产品的危害（见第14节“超出说明书及标签声明的偏离”）。此外，开发研究可用于帮助设计
 236 注册稳定性方案，也可应用于支持产品生命周期变更的方案（见第3节“稳定性方案设计”和
 237 第15节“稳定性承诺和产品生命周期管理的稳定性考量”）。

238 已有产品认知的前提下，可以在加速和/或影响因素条件下（包括强制降解条件）进行研究。
 239 试验的性质应与现有认知水平、所评价原料药或制剂的类型以及所研究的质量属性相称。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

240 在规定时间内，加速条件（温度和湿度，如适用）旨在提高产品的化学降解、物理变化和/
241 或生化反应的速率。加速条件下的数据可用于获取产品认知，支持外推、复检期或有效期的
242 确定，并评估偏离说明书及标签贮藏条件的影响。如第3节“稳定性方案设计”至第7节“贮藏
243 条件”所述，加速试验通常作为正式稳定性计划的一部分。

244 为评估影响因素条件对原料药和/或制剂的影响进行的开发研究可分为两类：

245 1) 影响因素条件研究：条件比加速条件严苛，但非刻意诱导样品降解。

246 2) 强制降解研究：刻意诱导样品降解（如高温、高湿、pH值、氧化、搅拌和光照）。

247 本节旨在介绍影响因素条件和强制降解条件下开发研究的基本原则。阐明了概念、研究设计
248 和结果解释的考虑因素。

249 2.1 影响因素条件的开发研究

250 影响因素条件研究有助于增进产品认知，其数据可用于应对超出说明书及标签规定条件的意
251 外偏离（见第14.1节“超出说明书及标签声明的偏离”）。

252 影响因素条件研究可以包括高于加速条件的温度和湿度水平、热循环和冻融试验（如适用）。
253 对于化学合成实体，上述研究可采用一批制剂进行（必要时可同时采用一批原料药进行，原
254 原料药可采用直接暴露方式或置于容器密封系统，如适用）。对于生物制品，至少应对一批制
255 剂进行影响因素研究，但如果原料药批次能代表制剂特性，则可以提供合理性论证后使用该
256 批原料药。

257 2.2 强制降解条件的开发研究

258 强制降解研究可用于研究潜在的降解途径；获取产品知识；了解产品的固有稳定性，并用于
259 开发和确认分析方法具有稳定性指示特性（见ICH Q2和ICH Q14）。当可获得已鉴定的降解
260 产物和降解途径的数据时（包括科学文献），可以利用现有产品知识。

261 建议对单批原料药的强制降解条件进行评估，评估应包括温度、湿度（如 $\geq 75\%$ 相对湿度
262 （RH），如适用）、氧化和光降解的影响。应评估原料药在一定pH值范围内对水解的敏感
263 性。此外，在某些情况下（如搅拌和加热），可能需要组合使用强制降解条件进行试验。

264 对于制剂，建议对单批制剂开展强制降解条件，试验应包括温度、湿度（如 $\geq 75\%$ RH，如
265 适用）和光照的影响。对于特定类型的产品和剂型，可能需要进行额外的强制降解条件。

266 对于生物制品，应对单批原料药进行强制降解条件的研究，或者，如果能证明制剂批次具有
267 代表性，也可使用单批制剂。

268 强制光降解条件可作为强制降解研究的组成部分，其目的是评估产品的整体光敏性。强制光
269 降解研究需要采用比确证性研究更严苛的光照条件（见第8节“光稳定性”）。

270 强制降解研究的条件和持续时间可根据产品的敏感性进行调整。开发和分析方法验证时，若
271 发生显著性的分解，则可适当限制暴露并终止研究。同样地，对于稳定的样品，在达到适当
272 暴露水平后可终止研究。申请人可自主设计试验方案，但应对所用的暴露水平进行论证。

273 2.3 结果分析与解读

274 在影响因素条件下（包括强制降解）进行试验时，应采用适当的检测方法，在暴露期结束时
275 评估样品的物理、化学或生物学特性的变化（如物理状态、澄清度、颜色、降解产物、粒度、
276 效价）（如适用）。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

277 在常规贮藏条件下不太可能发生的属性变化，但在强制降解条件和影响因素条件下可能发生
278 （如形成降解产物）。这些信息有助于开发和验证分析方法，并可作为综合方法的一部分，
279 用以证明整体控制策略的合理性。

280 这些开发研究数据可增进产品认知，帮助识别稳定性研究中需监测的稳定性指示CQA，从而
281 协助设计稳定性方案（见第3节“稳定性方案设计”）。虽然强制降解研究不属于正式稳定性
282 研究，但其结果是提交给监管机构的重要组成部分（如支持分析方法验证、产品表征、质量
283 标准或包装的筛选）。若影响因素条件下的开发研究数据支持药品说明书及标签的声明，则
284 应将其纳入注册申报资料中。

285 3 正式稳定性研究的方案设计

286 本节提供了旨在与第4节“批次选择”至第7节“贮藏条件”配合使用的指导，以建立正式稳定性
287 研究的方案。图2说明了申请人如何设计和制定正式稳定性研究的方案。图中的“现有稳定性
288 数据”是指从开发早期进行的长期和加速稳定性研究以及第2节“强力条件和强制降解条件下的
289 的开发研究”中获得的知识。

290 如有注明，这些章节提供了关于制定注册稳定性方案的具体指导，以确定复检期/有效期
291 （见第13节“数据评估”）。在适用的情况下，这些章节中的指导应与第15节“关于承诺与产
292 品生命周期管理的稳定性考虑因素”（适用于承诺稳定性研究、持续稳定性研究和生命周期
293 稳定性研究）和附录1-简化稳定性方案设计（可能适合简化研究设计）配合使用。

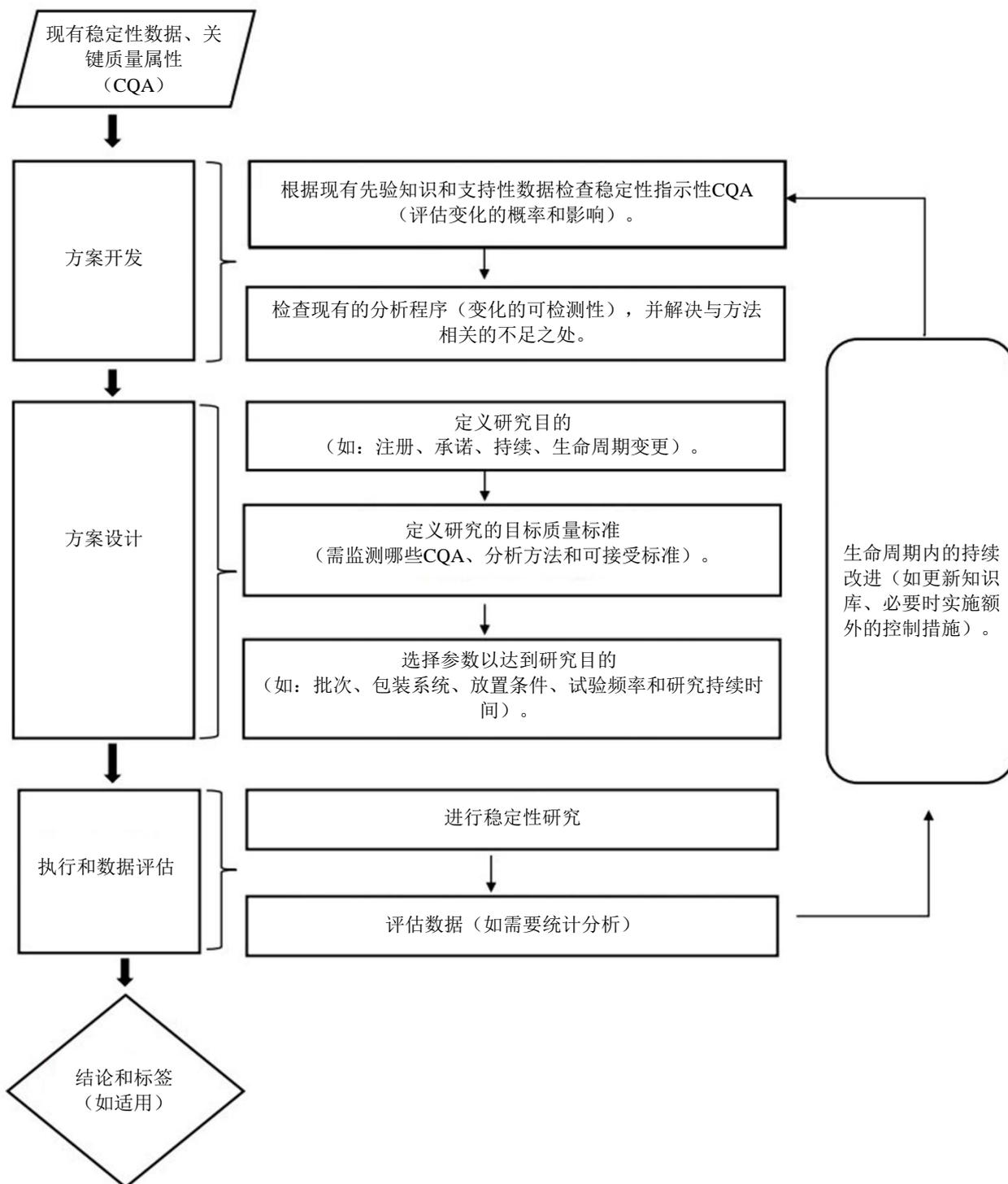
294 3.1 一般原则

295 当需要建立或确认复检期/有效期时，应在注册申报资料中纳入稳定性方案的摘要。稳定性
296 方案应包含所有必要的信息，以确认原料药或制剂在其整个复检期/有效期内推荐的贮藏
297 条件下的稳定性。这包括对注册稳定性研究的数据和支持性数据的考虑，以告知长期贮藏、
298 短期贮藏、偏离和使用期间条件。

299 稳定性方案的开发、设计和执行的一般过程如图2所示。申请人负责在产品开发过程中积累
300 知识和理解，从而确定在适当贮藏条件下具有或可能指示稳定性的CQA，并使用该信息设计
301 方案，以支持正式稳定性研究。稳定性研究应包括对贮藏期间易发生变化且可能影响质量、
302 安全性和有效性的属性进行检测。在产品的生命周期中，随着知识的不断获取，可以不断优
303 化稳定性方案设计。为延长复检期/有效期而对稳定性方案进行的变更，应根据第15节“关于
304 承诺和产品生命周期管理的稳定性考虑因素”进行确定。

305

图2 稳定性方案开发、设计和执行的一般流程



308 方案设计的详细原则应涵盖从首次注册申报到产品生命周期的所有内容。方案设计精确与否
 309 将取决于原料药/制剂、研究目的和可用的先验知识。

310 关于光稳定性、偏离、短期贮藏和使用期间条件的其他方案考虑因素，在相应章节中均有描
 311 述（见第8节“光稳定性”、第14.1节“超出说明书及标签声明的偏离”、第10节“短期贮存条件”
 312 和第11节“使用中稳定性”）。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

313 完整稳定性设计方案是指在所有时间点纳入并检测至少三批原料药或每种规格至少三批制剂
314 （涵盖所有设计因素的每种组合的拟定容器密封系统）的方案。稳定性方案设计的替代方案，
315 如括号法、矩阵设计、基于知识和风险的方案简略以及稳定性模型，见附录1-简化稳定性方
316 案设计和附录2-稳定性建模。附录3-先进治疗产品（ATMP）的稳定性中介绍了ATMP的其
317 他考虑因素。

318 3.2 根据标准方法支持初始复检期和有效期的稳定性数据

319 本节对使用注册稳定性研究数据确定复检期、有效期和贮藏条件提供了指导（见第4节“批次
320 选择”）。这被认为是标准方法。当采用标准方法时，表1中的建议是在首次申报时建立一个
321 适当的最小数据集，以便根据第13节“数据评估”中提供的指导确定复检期/有效期。如果有
322 充分的依据支持，包括根据ICH Q8-Q11和附录2-稳定性建模中讨论的建模，从先验知识中增
323 强对产品性能的了解，则可以使用本节所述原则和实践的替代方案。

324 注册申报资料中提供的稳定性数据包应足以支持拟定的复检期/有效期和贮藏条件。长期稳
325 定性方案至少应确保检测在建议的复检期/有效期内持续进行。

326 来自加速条件和中间条件（如适用）的数据可用于评估短期偏离标签上的贮藏条件（比如运
327 输期间）的影响。对于化学合成实体，还需要加速条件下的数据，以便根据第13.2.5节“化学
328 合成实体的外推法”进行外推。对于生物制品，加速条件下的数据用于产品理解，并可用于
329 支持分析可比性。尽管加速条件下生成的数据不用于建立生物制品的复检期/有效期，但本
330 指导原则强烈建议将这些数据纳入注册申报资料中。

331 有关注册稳定性批次选择的指导，请参阅第4节“批次选择”中的表2。对于化学合成实体和生
332 物制品，注册稳定性批次可以是生产批次，但不必须是生产批次。

333 生物制品原液和制剂通常需要严格的贮藏条件，以确保维持生物活性并避免降解，这是因为
334 其分子构象和生物活性依赖于共价和非共价力，使其对环境因素（如温度变化、氧化、光照、
335 离子含量和剪切力）极为敏感。对其稳定性的评估可能需要采用复杂的分析方法，包括理化、
336 生化和免疫化学方法，也需要考虑许多可能影响产品效价、纯度和质量的外部条件。对于生
337 物制品原液和制剂，应提交涵盖拟定的有效期的三个注册批次的的数据，除非可以解释替代方
338 案的合理性。当这些注册稳定性批次的规模不是生产规模时，还应提交至少6个月的生产批
339 次数据，以支持对注册申报的审评。如果有效期超过6个月，应提交注册稳定性批次至少6个
340 月的稳定性数据。对于有效期小于6个月的原液和制剂，首次注册申报时的稳定性数据最低
341 数量应视具体情况而定。关于在获得上市许可后提供承诺稳定性数据的指导，请参阅第15节
342 “关于承诺和产品生命周期管理的稳定性考虑因素”。

343 旨在确定复检期/有效期的稳定性研究应包含使用拟定容器密封系统的至少三个原料药/原液
344 批次或每种规格、装量或浓度的至少三个制剂批次。在合理的情况下，可采用简化设计（见
345 附录1-简化稳定性方案设计）。

346 对于化学合成实体和生物制品，如果注册稳定性批次不是生产规模或并非全部处于生产规模，
347 申请人应承诺继续或启动并完成承诺稳定性研究，以根据第15.1节“承诺稳定性研究”建立并
348 确认复检期/有效期。

349 表1 在申报时用于支持初始复检期/有效期标准方法的建议核心稳定性数据¹

产品类型	批次类型	批次数量 ²	长期条件	加速条件
需进行新的药物注册申报的 新化学合成实体原料药和/或制剂 ⁴	注册稳定性 批次 ⁵	3	12个月	6个月 ³

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

需进行简化/简略注册申报的 现有化学合成实体原料药和/或相关制剂	注册稳定性 批次 ⁵	3	6个月	6个月 ³
生物原液和/或制剂	注册稳定性 批次, 生产 批次 ⁵	3	6个月 ⁶	6个月 ⁷

350 ¹有关检测频率的指导, 请参阅第6节“试验频率”

351 ²对于完整设计, 至少三个原料药/原液批次或至少每种规格或装量生产3个制剂批次, 包含建议的容器密封系统。在合理的情况下, 可采用简化设计(见附录1-简化稳定性方案设计)

353 ³如果在加速条件下的前3个月内出现显著变化(见第13节“数据评估”)或超标结果, 则认为没有必要继续进行为期6个月的试验。

355 ⁴原则上, 新剂型和新规格/浓度的稳定性方案应遵循新药的指导。但在某些合理的情况下(见第15.3节“支持新剂型和新规格/浓度的稳定性研究”), 申报时简略的稳定性数据集(例如6个月加速试验和6个月长期试验的数据)或许是可以接受的。

358 ⁵与拟定复检期/有效期相对应的生产批次, 应承诺继续进行稳定性研究。

359 ⁶注册稳定性批次可以是生产批次, 但不必须是生产批次。如果非生产注册稳定性批次数据建议的复检期/有效期大于6个月, 则生产批次的稳定性数据应至少为6个月。有效期通常由三个具有有效期内稳定性数据的注册稳定性批次支持。

362 ⁷当贮藏条件和产品类型适当时, 本指导原则强烈建议在加速条件下进行试验, 申请人应根据选定的贮藏条件证明最短时间期限的合理性。建议至少设置三个时间点, 包括初次时间点和末次时间点。

364 对于预期的贮藏期比表1中的推荐期限更短的原料药和制剂, 在首次注册申报时, 应根据产品特定风险, 并按照第6节“试验频率”确定最低的稳定性数据量。

366 3.3 稳定性指示关键质量属性

367 应根据ICH Q6A, Q6B和ICH Q8-Q11中概述的原则鉴别CQA。在设计支持原料药或制剂的稳定性方案时, 应已获得关于CQA及其目标可接受标准的信息。根据先验知识和开发数据, 申请人应确定指示稳定性的CQA, 这些属性可能在贮藏后发生变化, 并可能影响原料药或制剂的功能性和/或质量。

371 3.3.1 关于确定复检期/有效期的建议

372 用于确定复检期/有效期的稳定性方案应包括指示稳定性的CQA, 并汇编适当的数据集以证明在贮藏和使用过程中的产品质量。对于合成化学原料药和制剂, 稳定性方案应酌情考虑理化属性。对于生物制品的原液和制剂, 方案应酌情评估影响产品理化性质、纯度和杂质水平、免疫化学性质和生物活性的CQA的变化。对于化学合成实体和生物制品, 应酌情确认稳定性的微生物属性和产品性能特征。对于对温度、氧化、光照、水分含量和剪切力变化特别敏感的产品, 应评估其可能受影响的质量属性。有关原料药或制剂质量标准中包含的质量属性的其他信息, 请参考ICH Q6A和Q6B。

379 如果辅料水平或其特性在稳定性期间可能发生变化, 从而可能影响制剂CQA, 则应将其作为制剂稳定性试验的一部分进行评估(比如表面活性剂的水平和防腐剂含量)。对于生物制品需要使用稳定剂的情况, 也应进行同样的考量。合并包装的稀释剂将遵循针对制剂的建议。建议采用基于风险的方法, 其中开发数据和辅料先验知识可用于了解是否需要额外的原料药和/或制剂稳定性数据, 合理支持复检期或有效期。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

384 根据ICH Q3D和Q3E中概述的原则，指示稳定性的CQAs考虑因素应包括与相应贮藏容器的
385 潜在相互作用、与给药或递送装置（如注射器壁、导管和注射针）和分散介质（如复溶溶剂
386 或稀释剂）之间的接触。

387 3.3.2 生命周期稳定性方案建议

388 在确定复检期/有效期并获得更多信息后，数据可确认某些CQAs是否在稳定性研究中未发生
389 变化，并相应更新支持产品生命周期的稳定性方案（见第15节“关于承诺和产品生命周期管
390 理的稳定性考虑因素”

391 3.4 质量标准

392 3.4.1 测试和分析程序

393 在启动正式稳定性研究的方案之前，应根据ICH Q2和ICH Q14评估用建议的分析方法检测指
394 示稳定性的CQA变化的适用性。应选择并验证用于监测指示稳定性的CQA变化的分析方法，
395 以确保在预期的复检期/有效期内检测、测量和理解产品质量的变化。在开发和验证合适的
396 分析方法时，确定潜在的降解途径（见第2.3节“结果分析与解读”）非常重要。如果对于化学
397 合成实体可行，在选择适当的指示稳定性试验时，应观察被测属性之间的质量平衡关系。例
398 如，对于固体原料药或制剂，活性部分的明显减少可能是由降解产物的增加和/或水分含量
399 的增加引起的。

400 在合理的情况下，用于稳定性测试的分析程序可与相同质量属性的放行分析程序不同（比如
401 在稳定性研究期间可能使用容器密封完整性测试代替无菌测试）。在未将指示稳定性的质量
402 属性作为放行检测的一部分进行检测的情况下（比如按照ICH Q8所述在处理过程中测量和控
403 制相关CQA），应建立额外的分析方法来支持稳定性研究。

404 3.4.2 可接受标准

405 根据ICH Q6A和Q6B，有效期可接受标准的制定应考虑从原料药/原液开发和生产到最终制剂
406 有效期的所有可用稳定性信息。根据这些指导原则，当指示稳定性的关键质量属性随时间变
407 化时，可能需要建立比有效期质量标准更为严格的放行标准，以确保原料药和/或制剂能够
408 在有效期结束前一直维持良好质量。一般来说，放行标准和有效期可接受标准之间的任何差
409 异都应该用数据来证明。如果为原料药指定了复检期，则其可接受标准通常与放行标准相同。

410 3.4.3 药典关键质量属性和分析方法

411 当原料药/原液和/或制剂专论或常规方法在拟提交注册申报的地区可用并相关时，专论CQA
412 和分析方法可以作为设计产品特定稳定性方案的合适起点。建议的分析方法与药典方法的任
413 何差异都应有科学依据（比如包括等效性证明）。应该采用基于知识和风险的策略，以确保
414 任何稳定性行动之间的差异都能得到有效控制。

415 3.5 关于疫苗的其他考虑因素

416 如果制剂的效价取决于活性成分与另一个部分（如载体）的结合和/或吸附，申请人应评估
417 在贮藏期间活性成分与载体可能的解离情况（比如在结合疫苗中解离）。

418 如果产品的效价取决于是否含有佐剂，则应在稳定性研究期间评估佐剂的CQA。

419 本指导原则强烈建议在关于疫苗的稳定性研究中纳入评估产品效价的机制（即用适当方法达
420 到预期效果的特定能力或容量）。

421 3.6 药械组合的其他考虑因素

422 药械组合的稳定性考虑因素包括：（a）制剂CQA和（b）从贮藏至给药完成期间的药械组合
423 性能特征（见第11节“使用中稳定性”）。设备组件单独的功能性能特征不在本指导原则的范
424 围内，需通过组件设计验证研究加以解决。

425 药械组合（单一实体或组合包装）的稳定性方案设计应遵循与制剂相同的原则，包括风险评
426 估以及与直接接触材料的相容性。药物成分的稳定性指示属性可能会影响医疗器械功能性能
427 特征，稳定性研究和结论应对这些相互作用做出解释。应该考虑制剂与医疗器械完全组装后
428 的组合在给药依赖下的功能性能特征，这些特征可能会受到长期贮藏的影响（即只能在组装
429 后评估的关键质量属性）。可根据风险评估确定贮藏考量。组合包装的药械组合的有效期应
430 以器械组成部分或制剂有效期中的较短者为准。对于一体式包装的药械组合，有效期应以器
431 械组成部分或最终药械组合制剂有效期中的较短者为准。

432 制剂与医疗器械的每种组合类型都有其独特的质量属性和基于给药方式的功能性能特征列表。
433 应根据产品的具体设计对其属性进行风险评估，以确定关键属性或特性。风险评估可能包括
434 器械设计开发研究的数据以及制剂与医疗器械类似组合的先验知识。稳定性方案应使用代表
435 拟上市产品的组装（一体式包装或组合包装）产品。如果未以拟上市组合形式进行稳定性研
436 究，则应对相应变更进行评估，并说明其对稳定性的影响。

437 3.7 风险管理

438 应采用基于科学和风险的方法，为第4节“批次选择”至第7节“贮藏条件”中概述的方案设计的
439 提供不同的决策依据。

440 尽管不强制要求在注册稳定性方案中纳入风险管理信息，但如果该信息构成扩充或简略方案
441 方法的依据，则应描述风险评估过程、风险评估结果及其与稳定性方案的关联信息。

442 4 批次选择

443 为建立原料药和制剂的复检期或有效期，通常应提供三个注册稳定性批次的稳定性数据。在
444 合理的情况下，可支持批量要求的替代方案。原料药和制剂注册稳定性批次的生产工艺应当
445 相似或具有代表性，但不一定与用于生产批次的生产工艺完全相同。因此，注册稳定性批次
446 可以是生产批次，但不一定是生产批次。注册稳定性批次和拟生产批次的生产工艺差异应合
447 理。注册稳定性批次的具体考虑因素见表2。

448 对于非主要研究（例如，使用中稳定性、光稳定性、支持性研究和支持批准后变更的稳定性
449 研究）和使用非生产批次的研究，使用的批次应具有代表性，如下所述：

- 450 • 化学合成实体：化学合成的原料药应采用相同的合成路线进行生产。生产工艺参数的
451 变更应有科学依据。制剂的处方和生产方法应相同。
- 452 • 生物制品：稳定性计划中的所有原液和制剂批次应采用与建议生产工艺相似的工艺
453 进行生产，并在分析上与生产批次具有可比性（见ICH Q5E）。应证明临床批次和
454 非生产批次与生产批次的分析可比性。全面的分析可比性研究可能包括额外的特性
455 鉴定试验。

456 4.1 注册稳定性批次选择的考虑因素

457 在可能的情况下，稳定性试验中包含的制剂批次应来自不同的原料药批次，以将原料药批次
458 的变异性纳入考虑。应对制剂的每种规格、装量和容器密封系统进行稳定性研究，除非采用

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

459 了简略方案设计（见附录1-简化稳定性方案设计）。

460 原料药/原液和制剂的注册稳定性批次应代表上述临床和生产批次。代表申报批次和生产批
461 次的其他开发批次也可作为支持性稳定性数据。

462 选择注册稳定性批次时的其他考虑因素见下表2。

463 **表2 原料药和制剂注册稳定性批次的考虑因素**

	化学合成实体	生物制剂
原料药	<ul style="list-style-type: none"> • 相同的化学合成路线 • 相似的生产工艺（差异合理） • 至少，所有批次均以中试规模生产² • 符合拟定的注册标准 • 由与生产批次采用相同材料和类型的容器密封系统构成的容器。 	<ul style="list-style-type: none"> • 相同的细胞生产系统（如适用） • 相似的生产工艺（差异合理） • 符合拟定的注册放行标准 • 由与生产批次采用相同材料和类型的容器密封系统构成的容器。 • 与生产批次具有可比性（ICH Q5E）
制剂	<ul style="list-style-type: none"> • 处方¹和剂型相同 • 至少生产2个中试规模批次²，如果有合理依据，可以减小其他批次规模 • 生产工艺相同，设备操作原理相同。 • 符合拟定的注册放行标准 • 除非采用简化的方案设计，否则装量相同¹ • 与拟上市的容器密封系统相同 	<ul style="list-style-type: none"> • 处方和剂型相同 • 与生产批次具有可比性（比如ICH Q5E） • 符合拟定的注册放行标准 • 除非采用简化的方案设计，否则设计装量相同¹ • 与拟上市的容器密封系统相同。

464 ¹有关可能适用例外情况的详细信息，请参阅附录1-简化稳定性方案设计

465 ²根据ICH Q13，化学合成实体中试批次的定义不适用于连续生产。

466 在提交上市申请时，长期稳定性数据未包含建议的复检期/有效期，相关承诺见第15节“关于
467 承诺和产品生命周期管理的稳定性考虑因素”。

468 **4.2 首次注册申报中对多个生产场地的考虑因素**

469 首次注册申报中提供的每个场地的稳定性数据应与整体的产品、工艺和设施风险成比例，并
470 符合地区要求。对于化学合成实体和生物制品，当产品、工艺和生产场地具有可比性时，不
471 需要在其他生产场地重新确定复检期和/或有效期。额外生产场地是指除用于生产初始生产
472 规模批次的原料药和制剂场地外的，首次注册申报时建议的任何生产场地。

473 对于化学合成实体，应在注册申报中提供注册稳定性批次的批次数据与每个生产场地数据的
474 比较情况。为每个生产场地提供的稳定性数据批次数量取决于与实施原料药或制剂的每个额
475 外生产场地相关的风险。应根据第15.1节“承诺稳定性研究”，为每个生产场地建立承诺稳定
476 性研究。在承诺稳定性研究中，每个生产场地的生产批次数量可以少于三个，但需要具有支
477 持性的科学依据和风险评估。

478 对于生物制品，每个生产场地的默认最低稳定性数据应如第3.2节中的表1“在申报时用于支
479 持初始复检期/有效期标准方法的建议最低核心稳定性数据”所述一致。然而，对于产品和工
480 艺已得到深入理解的生物制品而言，其他的、从初始生产场地接收和转移制造工艺的生产场
481 地采用科学的、基于风险的替代方案却可能是更合理的。应提供可比性评估，包括在建议的
482 额外场地生产的商业规模生产批次相对于初始生产场地的注册稳定性批次在加速和/或强力
483 条件下的稳定性结果（见ICH Q5E）。根据风险评估，并考虑到分析的可比性、工艺的可比

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

484 性和生产类似产品类型的生产场地历史，接收生产工艺转移的场地起初可在注册申报中建议
485 减少生产规模稳定性研究的数量。如果简化的数据集是合理的，则应承诺按照第15.1节“承
486 诺稳定性研究”，继续在每个生产场地进行总共三个生产规模批次的稳定性研究至拟定复检
487 期/货架期。

4.3 疫苗的考虑因素

489 一般来说，使用生产规模批次来设定疫苗的有效期。如果使用非生产规模批次作为注册稳定
490 性批次，则应根据产品知识、可比性研究和风险进行论证。表2中关于生物制品注册稳定性
491 批次的其余建议也适用于疫苗。

4.4 连续制造工艺的考虑因素

493 关于从连续制造（CM）工艺中批次选择的指导，请参考ICH Q13指导原则。对于重组蛋白
494 生物制品，使用单一启动/关闭顺序（见ICH Q13）来生产多个原液注册稳定性批次的方法通
495 常不适用。原液注册稳定性批次应从多次收获/细胞库解冻中获得，并应涵盖整个细胞培养
496 过程所用时间。通过CM工艺生产的制剂注册稳定性批次应包括不同原液批次的变异性。

5 容器密封系统

498 容器密封系统包括内包装（与产品直接接触）和次级包装，前提是后者具有一定功能（比如
499 药械组合），或旨在为药品提供额外的保护。除非另有说明，否则当次级包装具有保护性或
500 直接影响产品的化学、物理或功能属性时，稳定性研究设计应考虑并纳入次级包装。

501 原料药的注册稳定性研究应在与拟用于贮藏和分销的包装相同或具有代表性的容器密封系统
502 中进行。容器密封系统的类型和材质应与生产批次相同（尺寸可能更小）。对于制剂，建议
503 采用商业容器密封系统，以确保建议的容器密封系统能够充分保护剂型、与剂型相容，并在
504 产品预期有效期内按照设计的方式发挥作用。在适用的情况下，还应考虑可能迁移到产品中
505 的物质的包装组件的影响（比如标签上的墨水或粘合剂）。

506 原料药或制剂同相应的容器密封系统之间的相互作用可能会导致产品质量发生变化，应评估
507 这种相互作用对产品稳定性的影响。应根据通过开发获得的先验知识和/或作为稳定性研究
508 的一部分，评估容器放置方向对制剂关键质量属性有何影响。对于液体、溶液、半固体和悬
509 浮液的注册稳定性批次，产品应以倒置（或水平）放置和直立（或垂直）方式放置，除非有
510 支持性数据证明提出的最差情况下的方向是合理的。然而，当无法排除制剂-容器密封系统
511 相互作用时，稳定性研究应包括样品在倒置（或水平）位置和直立（或垂直）位置的贮藏
512 （比如当贮藏方向对加压定量吸入器的剂量/再启动期有显著影响时）。

6 检测频率

514 建议方案应符合第13节“数据评价”中概述的原则，并包括足够的时间点，以验证适用于产品
515 类型的任何建议外推或稳定性模型。

516 对于注册稳定性研究，检测频率应足以建立原料药或制剂的稳定性特征。对于建议复检期/
517 有效期为12个月或更短的原料药或制剂，在长期条件下建议前3个月每月检测一次，以后每
518 隔3个月检测一次。对于预期的复检期/有效期较短的情况，应考虑足够的时间点。对于建议
519 复检期/有效期大于12个月的原料药或制剂，在长期条件下的建议试验检测频率通常为第一
520 年每3个月一次，第二年每6个月一次，此后每年一次，直至建议复检期/有效期结束。无菌
521 测试或替代测试（如容器密封完整性测试）应至少每年进行一次，包括初始和建议的复检期
522 /有效期结束时。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

523 对于加速条件下的研究，建议至少设置三个时间点，包括初次时间点和末次时间点（比如对
524 一项考察期为6个月的研究而言，建议将时间点设置为0、3和6个月）。如果预计（比如基于
525 开发经验）加速研究的结果可能接近显著变化标准（见第13节“数据评估”）或可能超出质量
526 标准，则建议增加试验。增加的试验可通过以下方式进行：（a）纳入一个额外的不太严格的
527 的温度条件（即中间温度），这可能更好地预测长期稳定性；和/或（b）在加速研究设计中
528 纳入一个额外的时间点，该时间点可能早于末次时间点。请注意，在决定外推是否适用时，
529 并不排除要遵循第13节“数据评估”中的建议。在中间条件下，建议至少设置四个时间点，包
530 括初次和末次时间点（比如对一项考察期为12个月的研究而言，建议将时间点设置为0、6、
531 9和12个月）。

532 如附录1-简化稳定性方案设计和第15.3节“产品生命周期稳定性研究”中所述，当潜在指示稳
533 定性的CQA未随时间变化时，可证明降低试验频率是合理的。如果采用替代策略，本节中推
534 荐的最低试验频率可能不适用（见第13节“数据评估”和附录2-稳定性建模）。

535 7 贮藏条件

536 7.1 一般考虑因素

537 应在具有适当耐受性的贮藏条件下对原料药和制剂的稳定性进行评估，以检测其热稳定性和
538 湿度稳定性，以及对潜在溶剂损失的敏感性（如适用）。关于对光的敏感性，请参阅第8节
539 “光稳定性”。所选择的贮藏条件和研究持续时间应涵盖预期的贮藏和情况，包括对运输以及
540 任何短期贮存条件的考虑（见第10节“短期条件”）。第11节“使用中稳定性”中详细介绍了支
541 持使用中保存条件建议。

542 加速条件下的试验或强制降解试验对于确定产品稳定性信息至关重要，例如确定降解途径、
543 和分子的固有稳定性、确认分析方法的稳定性指示性质（见第2节“强力条件和强制降解条件
544 下的开发研究”和第3.3节“指示稳定性的关键质量属性”）和贮藏条件下的非预期偏离。在加
545 速条件下生成的数据可以实现稳定性建模。加速条件数据可支持对预期的复检期和有效期进
546 行外推（见第13节“数据评估”）。

547 由于大多数生物制品都对贮藏条件敏感，因此在加速条件下获得的数据可证实分析方法的稳
548 定性指示性质，或有助于了解生物原料药或制剂的降解产物谱。加速条件下的数据也可为生
549 产变更没有影响稳定性特征提供支持。

550 如果能够证明建议的容器密封系统和贮藏条件在高湿度和低湿度条件下提供了足够的保护，
551 则通常可以省略不同相对湿度下的稳定性研究。如果使用非渗透性容器以外的容器，应提供
552 推荐贮藏条件下的适当稳定性数据。

553 适用于不同稳定性研究的贮藏条件详见以下章节。所使用的设备应能将贮藏条件控制在本指
554 导原则规定的范围内。在稳定性贮藏期间，应在实际温度和湿度（得到控制时）对其进行监
555 测。由于贮藏设施的门打开而导致出现的短期峰值被认为是不可避免的。如果判断设备故障
556 导致的偏移影响到稳定性结果，则应说明并报告该偏移的影响。应在研究报告中描述超过规
557 定24小时的偏移，并评估其影响。

558 如果合理，可以使用其他贮藏条件。除非另有规定，否则建议适用于化学合成实体和生物制
559 品。

560 7.2 拟在室温下贮藏产品的注意事项

561 下表列出了适用于每个气候带的推荐贮藏条件。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

562 表 3 各气候带的贮藏条件建议¹

气候带 ¹	长期 ²	中期	加速
I和II	25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH	30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH, 或 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH
	30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH, 或 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	不适用	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH
III	30 °C ± 2 °C/35% RH ± 5% RH, 或 30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH, 或 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	不适用	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH
IVa	30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH, 或 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	不适用	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH
IVb	30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	不适用	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH

563 ¹然而，对于更苛刻贮藏条件，可能适用特定区域要求

564 ²参见第1.3节-指导原则和一般原则简介

565 申请人应确定并证明要进行的长期试验的条件。

566 一般而言，在表3中定义的更严酷的气候带贮藏条件下生成的稳定性信息是可以接受的，以
567 支持说明书及标签。在更苛刻的长期条件下（如30 °C±2 °C/75%RH±5%RH）进行试验是合理的
568 的，因为该条件涵盖了原料药或制剂可能暴露的所有气候带。但是，如果证明原料药或制剂
569 在更苛刻的条件下（如30 °C±2 °C/75%RH±5%RH）在建议的复检期或有效期内贮藏时不能保
570 持在其可接受标准范围内，则应考虑以下方法：

- 571 • 预期气候带的替代长期条件
- 572 • 复检期或有效期的最小缩减
- 573 • 替代容器密封系统的稳定性评估
- 574 • 剂型和生产工艺方案的评估

575 当在25 °C±2 °C/60%RH±5%RH条件下进行长期研究，并在加速条件下6个月的试验期间的任
576 何时间发生显著性变化时，应在中间条件下进行额外试验，并根据显著性变化标准进行评估
577 （参见第13节-数据评估）。

578 如果30 °C±2 °C/65%RH±5%RH或30 °C±2 °C/75%RH±5%RH为长期条件，则无需定义中间条件。

579 对于气候带III的稳定性研究，可以通过数学计算在较高相对湿度（如65%RH±5%或
580 75%RH±5%）下进行稳定性研究，从而实现参考相对湿度（如35%RH±5%RH）下的替代研
581 究方法。这可以通过实验确定容器密封系统的渗透系数来实现（例如，参考第7.2.2节“包装
582 在半渗透性容器中的产品的贮藏条件”中的示例1）。

583 7.2.1 包装在非渗透性容器中的产品的贮藏条件

584 由于包装在非渗透性容器（如铝/铝箔泡罩、密封玻璃容器）中的原料药和制剂为水分或溶

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

585 剂通过提供了永久性屏障，因此对水分的灵敏度或溶剂损失的可能性不是问题。因此，对
586 于贮藏在非渗透性容器中的产品，可以在任何湿度条件下进行稳定性研究。

587 7.2.2 包装在半渗透性容器中的产品的贮藏条件

588 对于包装在半渗透性容器中的原料药和制剂，对水分的灵敏度或溶剂损失的可能性是一个问
589 题。半渗透性容器可以允许水分、溶剂或气体通过，同时防止溶质损失。溶剂运输的机制是
590 通过吸收到一个容器表面、通过容器材料的本体扩散以及从另一个表面解吸而发生的。通过
591 容器壁运输是由分压梯度驱动的。

592 除物理、化学、生物和微生物稳定性外，还应评估包装在半渗透性容器中的水基产品的潜在
593 失水情况。应在低相对湿度条件下进行该评估，如下所述。最终，应证明贮藏在半渗透性容
594 器中的水基产品能够承受低相对湿度环境。

595 对于非水性溶剂型产品，可以开发和应用类似的方法。

596 表 4 半渗透性容器的贮藏条件建议

长期	中期	加速
25 °C ±2 °C/40% RH ±5% RH	30 °C ±2 °C/35% RH ±5% RH	40 °C±2 °C/NMT 25% RH
30 °C ±2 °C/35% RH ±5% RH	不适用	

597 在更严苛的长期条件下进行试验是合理的，如30 °C±2 °C/35%RH±5%RH。

598 对于包装在半渗透性容器中的产品，在40 °C±2 °C/NMT 25% RH条件下贮藏3个月后，其水分
599 含量与初始值相比损失5%被视为显著变化。但是，对于小容器（1 mL或更少）或单位剂量
600 制剂，在40 °C±2 °C/NMT 25% RH条件下贮藏3个月后，失水量≥5%是可以接受的（如果证明
601 合理）。

602 仅在加速条件下失水量发生显著变化时，无需在中间条件下进行试验。但是，应提供数据证
603 明在25 °C±2 °C/40%RH±5%RH条件下贮藏时，在整个拟议的复检期/有效期内未观察到显著
604 的失水。

605 当在25 °C±2 °C/40%RH±5%RH条件下进行长期研究时，如果在加速条件下的6个月试验期间
606 发生失水以外的显著变化，则应在中间条件下进行额外试验，以评估30 °C下的温度影响。

607 如果长期条件为30 °C±2 °C/35%RH±5%RH，则无需设置中间条件。

608 在表5中推荐的参考相对湿度下进行研究的另一种方法是在较高相对湿度下进行稳定性研究，
609 并通过计算得出在参考相对湿度下的失水量。这可以通过实验确定容器密封系统的渗透系数
610 来实现（例如，如以下说明性示例所示，通过计算在相同温度下两种相对湿度条件下容器密
611 封系统的失水率的比率）。容器密封系统的渗透系数可以通过使用拟申报制剂的最差情况
612 （例如，一系列浓度的最大稀释度）进行实验确定。

613 示例1测定失水的方法：

614 对于在特定容器密封系统、容器尺寸和装量的产品，推导参考相对湿度下的失水率的适当方
615 法是将相同温度下在替代相对湿度下测得的失水率乘以通过实验确定的失水率比（见下表
616 5）。应证明贮藏期间在替代相对湿度下的线性失水率。

617 对于下面的说明性示例，在设定的温度（例如40 °C）下，通过实验确定的拟定的容器密封系
618 统在不超过25%RH下贮藏期间的失水率是在75%RH下测得的失水率乘以3.0，即相应的失水

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

619 率比。

620 表 5 失水率计算示例

替代相对湿度	参考相对湿度	给定温度下的失水率比 ¹
60% RH	25% RH	1.9
60% RH	40% RH	1.5
65% RH	35% RH	1.9
75% RH	25% RH	3.0

621 ¹失水率 = (100 - 参考%RH) / (100 - 替代%RH)

622 上述表5中描述的比率仅用于说明目的。应提供在各种相对湿度条件下，通过实验测定的拟
623 定容器密封系统失水率的实际比率。

624 7.3 冷藏温度贮藏的注意事项

625 对拟在冷藏条件下长期贮藏的原料药和制剂的建议如下。加速条件旨在证明温度和主动湿度
626 控制的影响，如果合理，可能不需要。

627 表 6 冷藏条件下的贮藏

长期	加速
5 °C ±3 °C	25 °C±2 °C或任何替代温度条件（如合理）。

628 对于包装在半渗透性容器中的水性产品，应提供适当的信息以评估失水程度。

629 对于在冷藏条件下贮藏的产品，当在加速条件下试验的前3个月内发生显著变化或超标时，
630 应进行讨论以说明运输和搬运的影响（参见第14节 - 说明书及标签）。

631 对于合成制剂，当在前3个月内发生显著变化时，则认为无必要在加速条件下继续检测产品
632 直至6个月。

633 7.4 冷冻温度贮藏的注意事项

634 对拟在冷冻条件下长期贮藏的原料药和制剂（根据产品确定）的建议如下。

635 表 7 冷冻柜或-20°C 以下贮藏

长期
-20 °C或以下

636 应在加速或下（如5 °C±3 °C、25 °C±2 °C、30 °C±2 °C或基于原料药或制剂内在特性的任何适当
637 条件）进行适当的时间周期的试验，以研究短期偏移拟定说明书及标签贮藏条件的影响（参
638 见第14.1节 - 说明书及标签声明之外的偏移）。

639 8 光稳定性

640 8.1 光稳定性试验的目的

641 本节介绍了初始注册申报和全生命周期管理中的中光稳定性信息的指导原则。

642 应评估产品的固有的光稳定性特性，以证明光暴露不会导致可能危及产品有效性或患者安全

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

643 性的不可接受的变化。通常，光稳定性试验是在适合研究目的单个代表性批次上进行的。
644 当评估初始监管申报时建立的光稳定性特征和控制措施会受到影响时，可能需要重复光稳定
645 性研究以应对相关变化（例如剂型、容器密封系统和使用条件的变化）（参见第15.3节-产品
646 生命周期稳定性研究）。

647 为生成和评估光稳定性数据，进行了两项特定研究：

- 648 • 强制光降解研究 - 可能是强制降解评估的一个组成部分，并可在开发阶段进行。该
649 信息可用于评估原料药和制剂的整体光敏性，用于方法开发、降解途径阐明和控制
650 策略（参见第2节 - 影响因素和强制降解条件下的开发稳定性研究）。
- 651 • 确认光稳定性研究 - 当确定存在光降解风险时进行的研究。研究的目的是确定光稳
652 定性特性，了解内包装或外包装材料在生产、贮藏、运输和使用过程中保护光敏感
653 产品的能力以及光对产品质量的影响。这些数据也可支持说明书及标签信息（例如，
654 存储说明）。

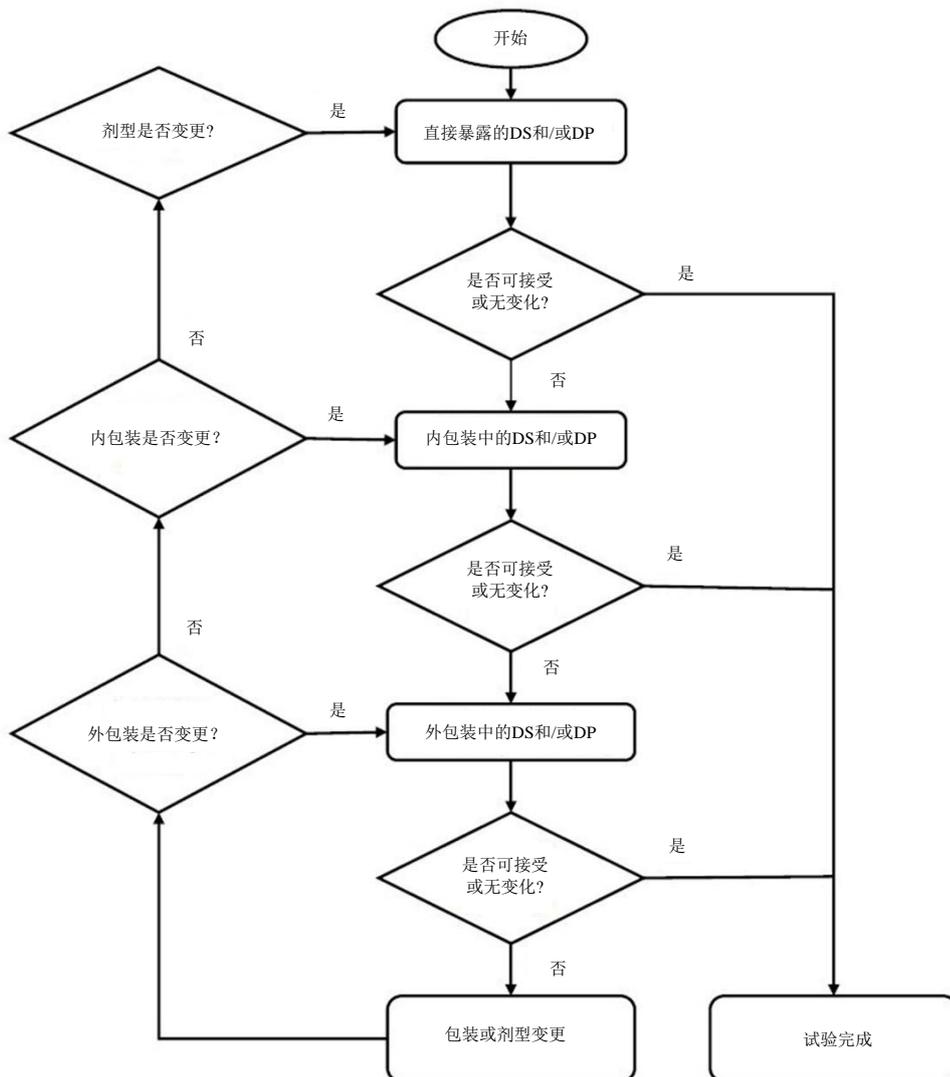
655 建议采用系统方法进行光稳定性试验，包括（如适用）：

- 656 i) 对直接暴露的原料药和/或制剂的检测；如有必要。
- 657 ii) 对内包装中的原料药和/或制剂的检测；如有必要。
- 658 iii) 对外包装中原料药和/或制剂的检测。

659 通常情况下，研究是按顺序进行的，首先测试直接暴露的样品，然后根据需要对内包装中的
660 原料药和/或制剂进行检测，然后对外包装中的原料药和/或制剂进行检测（如适用）。如果
661 已知产品（例如大多数生物制品）具有光敏性，则可以基于科学和风险进行平行试验。应通
662 过评估光暴露试验结束时是否发生可接受的变化或无变化来确定试验范围。可接受的变化是
663 指在申请人先前证明的限度范围内的变化。如果观察到不可接受的变化，应提议对包装或剂
664 型进行变更。试验应持续进行，直至结果证明原料药和/或制剂充分避光（参见图3 - 系统光
665 稳定性试验的决策流程图）。

666

667 图 3 系统光稳定性试验的决策流程图



668

669 **8.2 强制光降解**

670 由于强制光降解是强制降解策略的组成部分，有关概念、研究设计注意事项和结果分析的详
 671 细信息，请参见第2节 - 影响因素和强制降解条件下的开发研究。有关强制光降解研究的辐
 672 射源和光暴露条件的详细信息，请参见第8.4节 - 辐射源和光暴露。

673 如果结合强制光降解研究与确认光稳定性研究，应考虑第8.3节 - 确认光稳定性中提供的特定
 674 样本考虑因素，例如对于固体物质。

675 **8.3 确认光稳定性**

676 确认研究用于确定在生产、产品剂型、长期贮藏或使用期间是否需要采取特殊预防措施（参
 677 见第11节 - 使用中稳定性），以及是否需要避光容器密封系统和/或特殊说明书及标签信息。
 678 为确定是否应进行确认研究、研究设计和结果分析提供了指导（参见图3 - 系统光稳定性试
 679 验的决策流程图）。

680 对于化学合成实体，通常对一批原料药和制剂进行确认光稳定性试验，而对于生物制品，通
 681 常对一批制剂进行试验。通常在内容器密封系统中进行确认试验，如有必要，包括外容器密

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

682 封系统。在适当证明合理时，可以考虑替代科学和基于风险的方法，并且可能包括无需进行
683 确认光稳定性试验的情况。例如，如果在完全暴露的原料药样品或完全暴露的制剂样品中未
684 观察到光降解，则无需作为确认研究一部分进行进一步试验。对于某些已证明内包装完全不
685 透光的产品（如铝管、罐或箔/箔泡罩），通常仅对直接暴露的制剂进行试验。

686 如果确认研究批次的结果在光稳定性或光敏性方面无法得到结论，则应考虑对其他批次进行
687 试验或采用新的研究设计。

688 作为对固体产品样品的直接挑战，应采集适量的样品，并将其放置在单层铺开的玻璃或塑料
689 皿中，并在必要时用适当的透明盖保护。片剂和胶囊应单层铺开。固体样本（除片剂或胶囊
690 外）应在培养皿上铺开，厚度通常不超过3毫米。当直接暴露不可行时（例如，液体或对非
691 光致氧化敏感的产品），样品应放置在合适的保护性惰性透明容器中（如石英）。一般而言，
692 样品应放置在能提供最大光源区域面积的位置。

693 如果需要对内包装或外包装中的制剂进行检测，样品应相对于光源水平或横向放置，以使样
694 品暴露最均匀。在测试大体积容器（例如，分发包装）时，可能需要对测试条件进行一些调
695 整。一般而言，应检测容器中受光面最大的样品。

696 在暴露期结束时，应采用分析方法（适用于预期目的）检查代表性样品（考虑光暴露的均一
697 性），以确定物理、化学或生物特性、包含含量或效价以及降解物的任何变化。这些变化由
698 特性鉴定研究确定，可能由光化学降解引起。当涉及粉末样品时，取样应确保在单个试验中
699 使用具有代表性的部分。对于固体口服剂型产品（如片剂、胶囊），应在适当数量的单位上
700 进行检测（可采用统计抽样方法）。类似的取样考虑因素，如整个样品的均匀性或溶解性，
701 适用于暴露后可能不均匀的其他材料（如乳膏、软膏、混悬液）。

702 暴露样品的分析应与用作暗对照的任何受保护样品（如果在试验中使用）的分析同时进行。
703 在评价光稳定性研究结果以确定是否可以接受光暴露引起的变化时，重要的是要考虑从其他
704 正式稳定性研究中获得的结果，以确保产品在复检期或有效期内符合拟定的质量标准。根据
705 变化程度或不符合可接受标准的情况，可能需要采取特殊的预防措施来减少光暴露，如剂型
706 变更、重新设计容器密封系统（包括外包装）、缩短原料药或制剂的复检期或有效期（结合
707 长期稳定性数据）或贮藏和使用说明书及标签的变更（参见图3 - 系统光稳定性试验的决策
708 流程图）。

709 8.4 辐射源和光暴露

710 本节描述了可用于支持强制光降解研究和确认光稳定性研究的辐射源和光暴露。对于强制降
711 解研究，可以使用各种暴露条件，具体取决于产品的光敏性和所用光源的强度。确认光稳定
712 性研究应基于生产、贮藏、运输和使用期间可能的光暴露。

713 在光稳定性研究中，重要的是考虑光的光谱特征、累积光暴露和温度，因为这些因素的组合
714 将影响光降解速率和研究设计。

715 下述合适的光源可用于光稳定性试验。如合理，可采用替代光源。除非另有说明，否则申请
716 人应保持适当的温度控制，以尽量减少局部温度变化的影响，或在相同环境中设置暗对照。
717 申请人可根据光源制造商的光谱分布规范选择以下方案：

718 选项 1:

719 对于类似于D65（室外日光）排放标准（目前定义见ISO/CIE 18909:2022）（17）的光暴露，
720 建议使用结合可见光和紫外线（UV）输出的人造日光荧光灯、氙气或金属卤化物灯，包括

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

721 采用适当的滤光器作为辐射光源。

722 选项 2:

723 组合暴露于冷白色荧光灯和近紫外线灯，其能够产生类似于ID65（室内日光）发射标准的光
724 暴露，对于该标准，紫外线灯在320 nm和360 nm之间具有至少25%的UV-A并且至少25%是在
725 360和400nm之间。

726 选项 3:

727 采用环境/温和光照条件（制造、加工和使用过程中的主要光线 $>400\text{ nm}$ ），建议使用荧光灯
728 或LED灯。

729 强制光降解研究的光暴露可能需要更高的光强度，例如将确认研究中使用的光强度水平加倍。
730 然而，根据产品的光敏性，较温和的条件可能更为适宜，以避免过度分解。例如，样品可能
731 暴露在环境/温和的光照条件下，暴露时间为1至7天，通常范围为 $43\text{-}260\times 10^3$ 勒克斯小时
732 ($>400\text{ nm}$)和 $0.3\text{-}3\text{ Wh/m}^2$ ($350\text{-}400\text{ nm}$)。

733 在确认研究中，为了评估在生产、贮藏和使用过程中受控条件下的光照影响，可将样品暴露
734 于总照度不低于120万勒克斯小时且综合近紫外能量不低于 200 Wh/m^2 的光照下。在合理的情
735 况下，根据产品的光敏性、选择的光源、制造条件和包装，也可采用合适的替代方案。可以
736 通过测量光暴露并定义平均光暴露和UV能量（例如，以Luxh和/或 Wh/m^2 为单位）来确定制
737 造过程中的总体光暴露。在确认性研究中，可使用最差情况下的光照暴露时间的平均光照读
738 数来界定光照暴露时间和与光源的距离。

739 9 中间产品加工和贮藏时间的稳定性考虑因素

740 9.1 一般考虑因素

741 药品生产质量管理规范（GMP）和良好分销规范（GDP）要求采取控制措施，以确保在适
742 当的条件下生产和贮藏中间产品（即原料药中间产品和制剂中间产品（包括散装制剂））。
743 根据良好分销规范，贮藏和/或运输安排不应对中间产品的后续加工、稳定性、安全性或质
744 量产生不利影响。

745 加工时间可视为执行一个生产步骤或一系列步骤所需的既定时间段，并应考虑与生产设备的
746 相容性。鉴于贮藏时间可视为物料（例如，分配的原料、原料药中间产品和制剂中间产品）
747 在最终容器密封系统中等待进一步加工或包装并可在特定条件下保存和/或运输的既定时间
748 段。对于此类中间产品，应确定最长贮藏时间，以确保其质量，并确保其可贮藏至下一个加
749 工步骤之前，而不会产生超出既定控制策略的结果。中间产品的使用不应超过规定的贮藏时
750 间。考虑到第3.1节 - 一般原则中描述的原则，应遵循贮藏时间研究的书面方案、规程或计划。

751 用于确定贮藏时间的数据应涵盖中间产品的建议贮藏时间，稳定性研究应在相关温度和湿度
752 条件下进行，以支持原料药或制剂中间产品的预期贮藏条件。如果这些研究中使用的温度和
753 湿度条件与本指导原则第7节“贮藏条件”中描述的贮藏条件不一致，则应证明其他条件的合
754 理性。如果产品对贮藏期间可能发生的光暴露敏感，则应提供数据确认控制措施足以将光暴
755 露限制在可接受水平，如第8节 - 光稳定性中所述。如果涉及多个生产场地，稳定性研究还
756 应考虑中间产品的运输。考虑简化设计时，附录1-简化稳定性方案设计的原则可能适用。累
757 积贮藏时间通常作为工艺验证的一部分进行评估。如果发现稳定性风险，可能需要进行累积
758 贮藏时间研究。

759 对于在生产工艺活动之外包装和贮藏的原料药和制剂中间产品，或以这种方式购买的原料药

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

760 和制剂中间产品，可能适合确定复检期或有效期（如适用），而非贮藏时间。在这些情况下，
761 稳定性研究应遵循本指导原则相应章节中所述的建议，以支持复检期或有效期以及相应的存
762 储说明。

763 关于中间产品的稳定性建议，包括针对化学合成实体和生物制品的特定考虑因素，如下所述。

764 9.2 化学合成实体的考虑因素

765 原料药中间产品的保持时限应考虑GMP原则，并遵循书面规程。但是，如果原料药的中间
766 过程步骤有保持时限规定，而该保持时限可能会影响原料药的质量，则本节中的原则适用。

767 制剂中间产品的加工时间和最长保持时限一经确定，应包含在生产工艺描述中。制剂生产工
768 艺的风险评估和控制策略应包括是否应进行保持时限研究的评估。如适用，应在注册申报资
769 料中纳入支持加工和保持时限的信息。

770 当制剂中间产品的保持时限延长时（例如，在整个生产过程中固体剂型超过 30 天，或非固
771 体剂型或无菌产品超过 24 小时），应根据要求在注册申报资料中纳入保持时限的适用性证
772 据，以及代表上市包装的拟定容器、贮藏期或运输安排。当在生产场地之间运输中间产品时，
773 应在制造工艺描述中以通用术语（例如中间产品容器、贮藏和运输条件）描述运输安排和运
774 输方法。

775 对于通过分批工艺（即，非连续生产工艺）生产的原料药或制剂，预期会生成支持保持时限
776 的数据，并代表整个工艺。如果生产规模批次没有生成支持保持时限的数据，则应在批准后
777 稳定性承诺中确认这些数据，以对生产规模批次进行这些研究。如果使用连续生产工艺，在
778 选择批次以支持保持时限，应遵循ICH Q13指导原则中概述的原则。

779 9.3 生物制品的注意事项

780 在生物制品生产过程中，某些工艺中间产品的质量和控制可能对原液或制剂的生产至关重要。
781 一般而言，生产商应确定工艺中间产品并生成数据，并定义工艺限度和保持时限，以确保其
782 在已开发的生产工艺条件下的稳定性。定期检测样品可能受保持时限影响的产品质量属性。

783 生物制品的保持时限研究通常会考虑两个因素：（a）理化稳定性和（b）微生物控制策略。
784 作为工艺表征的一部分，理化稳定性部分可在代表生产规模的小规模批次中进行，并应通过
785 监测相关CQA（如纯度和杂质）进行评估。应对生产规模批次的生产工艺进行微生物控制验
786 证。应证明使用替代材料以及其他方法的合理性。

787 当理化和微生物保持时限由不同的研究确定时，确定的保持时限应为两者中的较短者。

788 当无法用分析方法来原因确定中间产品的保持时限，可通过评估后期中间产品、原液或制剂的
789 质量来支持保持时限的充分性。

790 9.4 保持时限风险评估考虑因素示例

791 以下是两种不同类型的制剂生产工艺风险评估期间可能考虑的阶段示例。根据剂型的不同，
792 其他阶段和考虑因素也可能相关。

793 非无菌固体口服剂型

794 以下是非无菌固体口服剂型的制剂生产工艺风险评估期间可能考虑的阶段示例，以确定中间
795 产品的潜在加工和保持时限。根据剂型的不同，其他阶段和考虑因素也可能相关。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

796 表 7 非无菌固体口服剂型的生产步骤和相关中间产品

生产步骤	中期
制粒用粘合剂制备	颗粒
湿法制粒至干燥	干燥颗粒
干燥颗粒至润滑/混合	润滑混合物
混合至干混合物	混合
制粒至压片	片芯
包衣溶液/混悬液至制备	包衣液/混悬液
包衣至散装容器包装	散装包衣片

797 灭菌的，注射用溶液

798 以下是灭菌的，注射用溶液生产工艺风险评估期间可能考虑的阶段示例，以确定中间产品的
799 潜在加工和保持时限：

- 800 • 原料药在15-25 °C下分散溶解的工艺时间
- 801 • 工艺中物料的冷冻
- 802 • 室温（如15-25 °C）下从制剂生产开始（如原料药解冻）至灌装结束的工艺时间

803

804

805

806

807 10 短期贮存条件

808 制剂说明书及标签（参见第14节 - 说明书及标签）可规定制剂的短期条件。短期贮存条件是
809 指主容器密封系统未被破坏的情况，且与长期贮存条件和使用期允许时限不同。短期贮存条
810 件无需由患者/医护人员实施，因为短期贮存条件是可选择。根据制剂预期贮藏的区域要
811 求，短期贮存条件旨在方便患者或医护人员。例如，短期贮存条件将使患者能够在室温条件
812 下贮藏冷藏制剂指定持续时间。在这些情况下，应在标签上注明短期贮存条件和持续时间以
813 及长期贮存条件和有效期。短期贮存条件不适用于超过有效期的制剂。短期贮存条件不同于
814 制备给药用药物所需的任何必要操作（如平衡至环境温度）（如按照使用说明书及标签中的
815 相关说明）。如果制剂在经过可接受的短期贮存期后可恢复至长期贮存条件，则应在注册稳
816 定性研究中提供支持短期贮存条件的数据。并非所有产品都需要短期贮存条件。短期贮存条
817 件确定后，无需定期重新评估，除非发生可能影响稳定性的变化。

818 特定的短期贮存条件稳定性研究的设计应遵循适用于长期稳定性研究的一般原则（参见第3
819 章-稳定性方案设计），并应考虑所有相关气候带。一般来说，研究中应至少包括2个批次。
820 批次数量和放置过的样品的考虑因素应基于使用中稳定性研究所述的一般原则（参见第
821 11.2.1节-批次选择）。此外，申请人可以证明替代策略的合理性，如建模（参见附录2-稳定
822 性建模），以支持短期贮存条件。

823 申请人应证明具有建议的短期贮存条件的制剂将保持在有效期质量标准范围内。

824

825 11 使用中稳定性

826 11.1 使用中稳定性试验的目的

827 本节描述了使用中稳定性试验的原则，目的是建立或确认使用期间允许时限和贮存条件，在
828 此期间制剂的质量保持在预定的可接受标准范围内。使用条件定义为模拟制剂在主容器首次
829 开启后的预期用途，并在适用的情况下，按照相关说明进行制备、贮存和给药的条件。本节
830 概述的原则通常适用于在给药前处理或制备和贮存的单剂量制剂，包括稀释、复溶或混合，
831 以及单一容器或药械组合，该药械组合包含预期用于多次给药或多剂量的制剂。包装在一次
832 性容器中可立即使用且不需要制备的制剂，通常不需要使用期间允许时限，也不需要进行使
833 用中稳定性试验。在使用中稳定性试验的背景下，药品与医疗器械组合后立即使用不认为是
834 制剂制备。

835 当制剂在给药期间可能在不同于拟定贮藏条件下与给药装置接触给药（例如，含制剂的植入
836 式输液泵），使用中研究应证明制剂在使用期间保持稳定，且不会对给药装置产生负面影响。

837 需要制备的制剂和多剂量制剂的使用条件可能会对制剂的理化性质和/或微生物污染质量构
838 成风险。这些制剂的监管递交资料应包括使用中稳定性数据，使用期间允许时限和说明应基
839 于这些数据。本节定义了建立或确认使用期限和贮藏条件的核心框架，包括适用于多种制剂
840 类型的批次的选择、研究设计、分析方法和可接受标准。应证明与制剂接触并用于制备和给
841 药的材料与制剂相容。

842 在某些情况下，如果对制剂（例如，剂型、包装容器和密封系统）进行了某些批准后变更和
843 更改，则可能需要重复这些研究。为确定是否需要重复这些研究，应根据第15.2节-支持批准
844 后变更的风险评估和确认研究进行变更评估。

845 11.2 使用中稳定性研究方案设计

846 使用中稳定性研究方案的设计应遵循第3节-稳定性方案设计中概述的一般原则。方案应模拟
847 制剂的预期用途，详见相关说明（例如，对于贮存在西林瓶中的多剂量制剂，使用期间研究
848 应证明包装容器和密封系统能够承受反复插入和提取的条件）。在设计使用期间研究时，应
849 考虑制剂的使用条件，包括制剂在使用过程中暴露于不同环境因素的最长时间。对于需要制
850 备（包括复溶、稀释或混合）的样品，使用期间研究应证明制剂在规定贮存条件下通过制备
851 和处理达到最长贮存期的稳定性。应证明研究持续时间、条件和分析方法的选择以及可接受
852 标准适用于证明制剂质量在整个使用期间保持不变。贮存条件和提取频率应至少反映使用说
853 明，或可考虑最差的情况。

854 适当证明合理时，可考虑方案设计的替代（例如，最差的情况）方法。例如，对于固体口服
855 剂量，申请人可以证明使用开皿研究而不是使用期间研究的合理性。

856 11.2.1 批次选择

857 通常，应提供两批次代表性制剂的使用中稳定性数据。考虑到产品知识和可用注册批稳定性的
858 数据，基于风险评估，在适当证明合理时，可考虑批次选择的替代方案。至少应选择一个
859 有效期即将结束的批次。如果这些结果不适用，则应在提交的稳定性研究的最终时间点对一
860 批次进行检测。如果在申报时没有适用的老化批次数据，应在监管递交资料中提供提交这些
861 数据的承诺书，或基于风险评估提供为何可能不需要这些数据的理由。

862 所有使用中稳定性批次应在拟用于商业用途的对于需要制（例如，多剂量小瓶、药械组合的
863 多剂量组合）或给药装置中。对于具有不同装量、规格或剂型的制剂，可采用有代表性的、

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

864 最差的情况或括号法或矩阵法，并说明理由（参见附录1-简化稳定性方案设计）。

865 11.2.2 分析方法和可接受标准的选择

866 应采用基于风险的方法证明本研究中包含的分析方法及其可接受标准的合理性，该方法应考虑在建议的使用期间最有可能发生变更的CQA（参见第3.3节-稳定性指示关键质量属性）。
867 分析方法应适用于预期目的，并选择用于证明制剂在建议的使用期限内的物理、化学和微生物稳定性。
868
869

870 对于化学药物，选择的物理和化学质量属性应适合单个剂型和处方。例如，测试时应考虑颜色、
871 气味、澄清度、密封完整性、不溶性微粒、粒度、含水量、原料药含量、降解产物水平、
872 溶出度、抗菌防腐剂和抗氧化剂含量、pH值和粘度以及微生物检测等属性，并酌情考虑与
873 剂型相关的风险。

874 对于生物制品，选择的物理和化学质量属性应适合单个剂型（18）。如蛋白质含量、外观、
875 澄清度、颜色、可见异物和高分子量物质等理化质量属性，除非另有说明，在适用的情况下
876 应检测制剂相关变体或杂质和不溶性微粒。在适用的情况下，应包括效价测试或涵盖作用模
877 式的分析方法，并应了解潜在的分析局限性。微生物稳定性应通过生物制品的建议的使用期
878 限进行评估。常见的推荐检测包括防腐剂有效性测试（PET）/或抗菌有效性测试（AET）或
879 微生物计数方法（如生物负荷）。在风险较低的情况下，如果有适当的理由并基于风险评估，
880 可以证明不进行微生物检测是合理的。

881 11.3 使用期间允许时限和贮存条件的标签

882 使用中稳定性数据应用于确定是否需要声明使用期间允许时限和贮存条件。应根据地区法规
883 在标签上注明使用期间允许时限和贮藏条件。

884 在某些情况下，标签中可能不需要确定的使用期间允许时限。例如，如果已证明的使用中稳
885 定性数据支持贮存制剂用于预期用途，则可能不需要在标签上注明制备的口服制剂（贮存于
886 多剂量容器中，有固定供应量，供连续使用（非间歇给药））的使用期间允许时限。

887 12 参比物质、新型辅料和佐剂

888 本节涵盖了参比物质、新型辅料（例如，首次在制剂中使用或通过新给药途径使用的辅料）
889 和佐剂的稳定性考虑。由于新型辅料和佐剂对制剂质量具有显著的潜在影响，因此对其进行
890 了讨论。

891 添加剂（如稳定剂和防腐剂）可能在原料药的复检期或有效期或制剂的有效期内降解。如果
892 有迹象表明这些材料（添加剂）的反应、降解或消耗会对制剂的质量产生不利影响，则应在
893 稳定性计划期间对这些材料（添加剂）进行监测。有关稳定性研究设计的一般注意事项，请
894 参见第3.3节指示稳定性的关键质量属性。

895 12.1 参比物质

896 用于控制贮存的中间产品、原料药或制剂质量属性的参比物质（定义见ICH Q2/Q14）应具有
897 足够的均匀性和稳定性，以确保获得科学有效的结果。如果参比物质的剂型、材料组成、贮
898 存条件和/或包装容器和密封系统与原料药或制剂不同，则可能需要特定的标准物质稳定性
899 计划，并确定反映差异的使用期限。外部来源的、表征良好的参比物质应遵循生产商关于稳
900 定性和贮存的建议，并应在质量管理体系（如药典材料）内进行管理。应提供稳定性数据以
901 支持内部参比物质的使用期限。这些数据通常与生物制品的监管递交资料一起提供，并在化
902 学药物的药品质量体系（PQS）中进行管理。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

903 12.1.1 化学药物参比物质的注意事项

904 化学原料药、中间产品和制剂参比物质的使用期限可通过可接受的稳定性数据并根据PQS下
905 既定的控制策略进行再确认来延长。与原料药和制剂相比，化学药物参比物质可在更保守的
906 贮藏条件下贮存。

907 12.1.2 生物制品参比物质的注意事项

908 生物制品参比物质在用于贮藏相应原液、中间产品或制剂的条件下保存时，其使用期限通常
909 应有长期稳定性数据支持。当使用表征良好的原液或制剂作为内部参比物质，并且贮藏条件
910 与用于贮藏原液或制剂的条件相同时，原液或制剂的稳定性数据可以支持标准物质的使用期
911 限，而不需要额外的标准物质特定稳定性试验。

912 其他贮藏条件可能会延长内部生物制品标准物质的使用期限，使其超过原液、中间产品或制
913 剂的复检期或有效期（例如，在比原液或制剂贮藏条件低得多的温度下稳定贮藏）。其他贮
914 藏条件应通过其自身的长期稳定性数据或允许对数据进行趋势分析的同步稳定性试验策略来
915 证明。根据方案（例如，确认），可通过可接受的稳定性数据延长参比物质的使用期限。

916 在原液或制剂的稳定性指示关键质量属性（如效价）相对于参比物质受到控制的情况下，应
917 考虑对参比物质的稳定性采用基于风险的方法，包括更严格的稳定性可接受标准和趋势分析，
918 以防止原液或制剂的稳定性特征发生漂移。

919 12.2 新型辅料

920 应评价新型辅料对制剂稳定性的影响，并按照本指导原则适用章节中所述的建议（参见第3
921 章-稳定性方案设计、第6章-试验频率和第7章-贮藏条件），将相关信息纳入监管递交资料。
922 如果辅料本身是蛋白质（如白蛋白），并与生物制品原液一起使用，则应提供额外的风险评
923 估以阐明辅料的已知降解产物谱及其对生物制品原液或制剂的影响。对基于蛋白质的辅料，
924 制剂稳定性研究应说明其潜在的蛋白质-辅料相互作用、制剂中完整辅料的数量和对制剂免
925 疫原性的影响，以及掩盖工艺相关杂质的可能性。

926 12.3 疫苗佐剂

927 疫苗的监管递交资料中应提供佐剂稳定性数据。佐剂的稳定性应通过正式稳定性研究进行评
928 估。如果确定佐剂稳定性的替代策略可能适用，申请人应考虑尽早与监管机构联系。

929 稳定性研究将取决于剂型/规格，其中用佐剂配制的疫苗制剂与单独装瓶的疫苗制剂有不同的
930 的考虑因素。对于在生产场地与原液混合以获得含佐剂疫苗制剂的佐剂，需要支持主容器中
931 佐剂疫苗有效期的数据。如果依赖于抗原吸附到佐剂上的佐剂疫苗（如明矾/抗原混合物），
932 则稳定性监测应考虑抗原的吸附/结合程度以及贮藏后抗原与佐剂的解离程度。

933 当佐剂和疫苗抗原（疫苗组分）以单独的容器供应时，应按照适当的预定义方案评估每种组
934 分的稳定性，这些方案反映每种疫苗组分的贮藏期限和贮藏条件。

935 佐剂-抗原混合物的使用中稳定性应在混合液制备后不立即给药的情况下进行评估，并应在
936 预期的使用条件下和期限内进行（参见第11节-使用中稳定性）。制定适当的可接受标准以
937 评估佐剂/疫苗抗原混合物中佐剂的完整性非常重要。使用中稳定性研究生成的数据将支持
938 混合疫苗的使用说明。

939 13 数据评价

940 13.1 一般考虑因素

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

941 在整个产品生命周期中，稳定性数据可用于多种目的。稳定性资料的陈述和评价应采用系统的
942 的方法。本节重点对稳定性数据进行评价，以根据推荐贮藏条件下的长期数据确定原料药的
943 复检期或有效期以及制剂的有效期。递交时的最低稳定性数据见第3节-稳定性方案设计，表
944 1。或者，当在推荐的贮藏条件下长期稳定性数据有限时，可基于以下因素拟定复检期或有
945 效期：

- 946 • 使用增强的稳定性建模方法来预测或外推超过可用实时数据点的稳定性特征（参见
947 附录2第A2-2节-增强的稳定性建模）。
- 948 • 化学合成实体实时数据的有限外推，可以由使用决策树方法的加速条件稳定性数据
949 支持。对于生物制品，由于生物制品内固有的降解机制差异和其他结构功能差异，
950 基于加速条件下属性变化程度的决策树方法不适用。

951 全面的稳定性数据评价应考虑任何贮藏的中间产品、工艺保持时间、长期条件之外的任何短
952 期贮藏，包括偏离贮藏条件的风险和完成患者给药前的制剂操作（使用中稳定性）。

953 为具有至少三个注册稳定性批次稳定性数据且批次为单因素的原料药和制剂，以及具有完整
954 设计的多因素制剂（例如相同原料药不同装量、不同浓度、包装容器和密封系统等）的数据
955 评价提供指导。此外，批次之间的变异程度和其他因素将影响以后的产品批次在整个复检期
956 或有效期中能符合质量标准的可靠程度。简化设计研究的多因素制剂在附录1-简化稳定性方
957 案设计中进行了讨论。

958 当外推和建模原则被认为适用于其他制剂类型（如ATMP或疫苗）时，申请人应尽早与监管
959 机构联系。

960 13.1.1 复检期

961 复检期通常适用于化学合成实体的原料药，作为确定有效期的替代方案。在某些情况下，如
962 果合理，对于具有良好稳定性特征的生物制品原液，也可以提出该方法。生物制品原液可申
963 请复检期的一个例子是，表征良好的IgG治疗性单克隆抗体冷冻贮藏，在贮藏期间制剂质量
964 几乎没有变化。

965 13.1.2 化学合成实体制剂有效期起始

966 有效期的起始日期应为生产日期，即原料药与其他成份混合的第一个生产步骤的日期。

967 根据区域要求，考虑以下方法：

- 968 • 当放行日期距生产日期少于30天时，制剂批次的有效期起始日期可以从该批次的放
969 行日期开始计算。
- 970 • 对于将原料药作为单一成份灌装至最终制剂容器的制剂，将灌装操作的初始日期视
971 为生产日期。

972 对于进一步加工前的制剂中间产品贮存步骤，如果未如上所述定义有效期的起点，则应声明
973 并证明其合理性，并将其纳入代表制剂中间产品累积最大放置时间的批次的制剂稳定性计划
974 中。

975 13.1.3 生物制剂有效期起始

976 生物制剂的有效期从生产日期开始，例如液体制剂的过滤和/或灌装日期。当制剂灌装操作
977 超过一天时，则将灌装操作的初始日期作为生产日期。在合理的情况下，可以使用其他方法

978 定义有效期的起始时间。

979 13.2 确定复检期或有效期的长期条件稳定性特征的统计评价

980 应对注册和支持性稳定性研究的所有稳定性数据进行评价，以确定复检期或有效期。统计学
981 评价应包括所有注册稳定性研究、任何可用的生产规模研究，并在适用时补充稳定性计划中
982 批次的其他支持性数据（参见第4章-批次选择）。对于在推荐的贮藏条件下可能随时间变化的
983 的CQA，应评价其稳定性特征，以确定复检期或有效期。应单独评估每个CQA，并对结果
984 进行总体评估，以确定有效期或复检期。所建立的复检期或有效期不能超过单个质量指标预
985 示的有效期限。

986 应使用适当的统计工具对定量分析程序的数据进行评价；而半定量或定性分析程序的结果可
987 能不适合进行统计分析，因此也应对其进行评价。批次之间的变异程度和数据时间点的数量
988 将影响以后的产品批次在整个确定的复检期或有效期中能符合质量标准的可靠程度（24）。

989 有许多有效的统计方法来评估稳定性数据，以设定各批次原料药、中间产品或制剂的复检期
990 或有效期。应证明所使用的统计方法适用于产品类型、用于分析的数据集（批次、研究设计
991 因素等）和评价目的。以下各节概述了选定的常用方法，但并未涵盖所有情况（26、27）。

992 13.2.1 单一批次的线性回归

993 在长期条件下贮藏的每个注册稳定性批次可单独评价，以确定复检期或有效期。如果不同批
994 次间或其他因素或因素组合间观察到的稳定性差异导致数据无法合并，则建议的复检期或有
995 效期不应超过由批次、其他因子或因子组合中所支持的最短时间（最坏情况）期限。对于在
996 推荐的贮藏条件下遵循线性模式且预计随时间变化的定量指标或遵循线性模式的对数转换数
997 据，可通过线性回归分析评估数据。假设的随时间变化的线性关系和变量正态分布的适当性
998 可以通过评价回归线的残差（拟合度）来支持。

999 某一定量指标分析可以通过确定平均值的95%置信限与建议的认可标准（限度）相交的第一
1000 时间点来定。对于认可标准具有上限和下限的质标，建议使用双侧95%置信限。通常确定平
1001 均值置信限与接受评价的每个单一批次的可接受限值相交的点（如附录2单一批次示例的稳
1002 定性建模所示）。使用这种方法，上限和下限可以分别作为单侧限值根据各自的可接受标准
1003 的上限和下限进行评估。当指标仅有认可标准的上限或下限，如纯度/杂质，推荐使用单侧
1004 95%置信限。

1005 首先采用各个批次的截距、各个斜率和从全部批次计算得平均方差，估算各个批次的复检期
1006 或有效期。如果估算的每批的复检期或有效期比建议的长，一般认为建议的复检期或有效期
1007 是合适的。但是，如果一个或多个估算的复检期或有效期比建议的短，应进行统计检验，以
1008 确定能否合并这些批次以评估一个比较长的复检期或有效期。

1009 13.2.2 合并批次

1010 对于统计评价，将不同代表性批次的数据合并为一个总体估计值可能是有利的。线性回归分
1011 析用于检测定义单个批次属性的线性稳定性特征的参数，以及是否可以合并这些参数来确定。
1012 首先是随时间或斜率的变化，然后是y轴截距。应预先定义并证明适当的统计方法，以评估
1013 合并不同批次数据的能力（22,23）。有关其他统计考虑因素，请参见附录2-稳定性建模。如
1014 可能，可使用模拟研究来证明所选方法的统计性质是合适的（25）。

1015 13.2.3 数据规模转换

1016 当降解动力学复杂且缓慢时（例如，双相降解产物谱的特点是初始速率快，随后为较慢的长

1017 期速率，或者这时的数据可能显示出平台期），当线性回归提供最坏情况下的有效期或复检
1018 期时，可建议进行线性回归分析。定量指标与时间之间的关系决定了这些数据是否需进行转
1019 换以进行线性回归分析。一般这种关系可用算术或对数坐标中的线性或非线性函数来表示。
1020 有时非线性回归能更好反映其真实关系。应该注意的是，在某些情况下，如果线性函数拟合
1021 平台期数据，平台期之外的数据点可能会使回归线向较晚的时间点倾斜。虽然本节描述了线
1022 性回归分析，但也可以使用其他方法（例如非线性回归），但需证明其合理性。当使用规模
1023 转换时，应预先采用统计方法来评价所有批次和组合批次（如适用）与推断降解产物谱的拟
1024 合度。应从科学角度（例如，对属性和/或分析方法的理理解）证明非线性模型转换的合理性。

1025 13.2.4 外推和稳定性建模

1026 外推法是一种根据已知数据来推断未来的数据的方法，也是一种稳定性建模形式，在某些条
1027 件下可能适用于合成药物和生物制品。在监管提交中，可用外推法建立超过长期试验数据覆
1028 盖时间范围的有效期。稳定性数据外推是否适用取决于对产品类型的了解程度、关于稳定性
1029 指示属性和随时间变化的相关知识、任何数学或其他计算模型类型的拟合度，以及是否存在
1030 相关支持性数据，可能包括额外时间点、额外批次或先验知识。相关支持性数据包括来自开
1031 发批次的符合要求的长期数据，这些开发批次：（1）采用与注册稳定性批次具有可比性的
1032 处方，（2）以较小的规模生产，或（3）包装在与注册稳定性批次相似的容器密封系统中。

1033 对于化学药物，一般可假定原料药或制剂的某些可定量的化学指标（如：含量，降解产物，
1034 防腐剂含量）在长期贮藏期间符合零级反应动力学。尽管其他一些可定量指标（如pH值，
1035 溶出度）的动力学尚不明确，如合适，也可用上述的统计分析方法。定性指标和微生物属性
1036 通常不适合这一类的统计分析。对于生物制品，不建议使用决策树方法，因为生物和免疫学
1037 属性通常不适合外推，因为不能假定它们符合零级动力学。对于某些已充分表征的生物制品，
1038 如果随时间推移未发生统计学显著或有意义的变化，则可使用风险评估标准和支持性长期研
1039 发数据进行外推，如第13.2.9节“生物制品外推”所述。

1040 稳定性数据的外推假定相同的变化特征将在现有长期数据覆盖时间段之后继续适用，并应适
1041 用于未来批次。当稳定性数据有限时，所假定的变化特征的正确性是关键考虑因素。任何外
1042 推都应是合理的，并具有可能基于先验知识的科学依据。

1043 本节中概述的方法可用于外推长期稳定性数据。当判断长期数据是否符合直线回归或曲线回
1044 归时，数据本身也可验证所假设的变化模式的正确性，并可用统计方法评估现有数据与推断
1045 直线或曲线的拟合度（或等效的有效统计方法），并提供置信度，即未来批次将位于推断的
1046 稳定性特征范围内（参见附录2第A2-1节-单因素或多因素研究设计的稳定性数据的统计评
1047 估）。尽管推断的趋势可能得到先验知识的支持，在注册稳定性批次长期数据覆盖的时间范
1048 围外，不可能进行这种相互验证。

1049 也可考虑增强的稳定性建模，如附录2（附录2-第A2-2节：增强的稳定性建模）中引用的
1050 建模。

1051 因此，由外推法建议的有效期或复检期，应及时采用后续得到的长期稳定性数据进行验证。

1052 13.2.5 化学合成实体的外推

1053 提供了一种使用决策树的系统方法（图4），作为在长期稳定性数据覆盖时间范围外进行适
1054 当数据外推的工具。决策树适用于在室温或冷藏条件下长期贮藏，且出长期稳定性数据外，
1055 还具有加速条件稳定性数据的化学合成实体。决策树不适用于其他产品或其他长期条件
1056 （例如，生物制品或冷冻贮藏）。决策树为长期稳定性数据的统计分析提供了一种补充方法。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

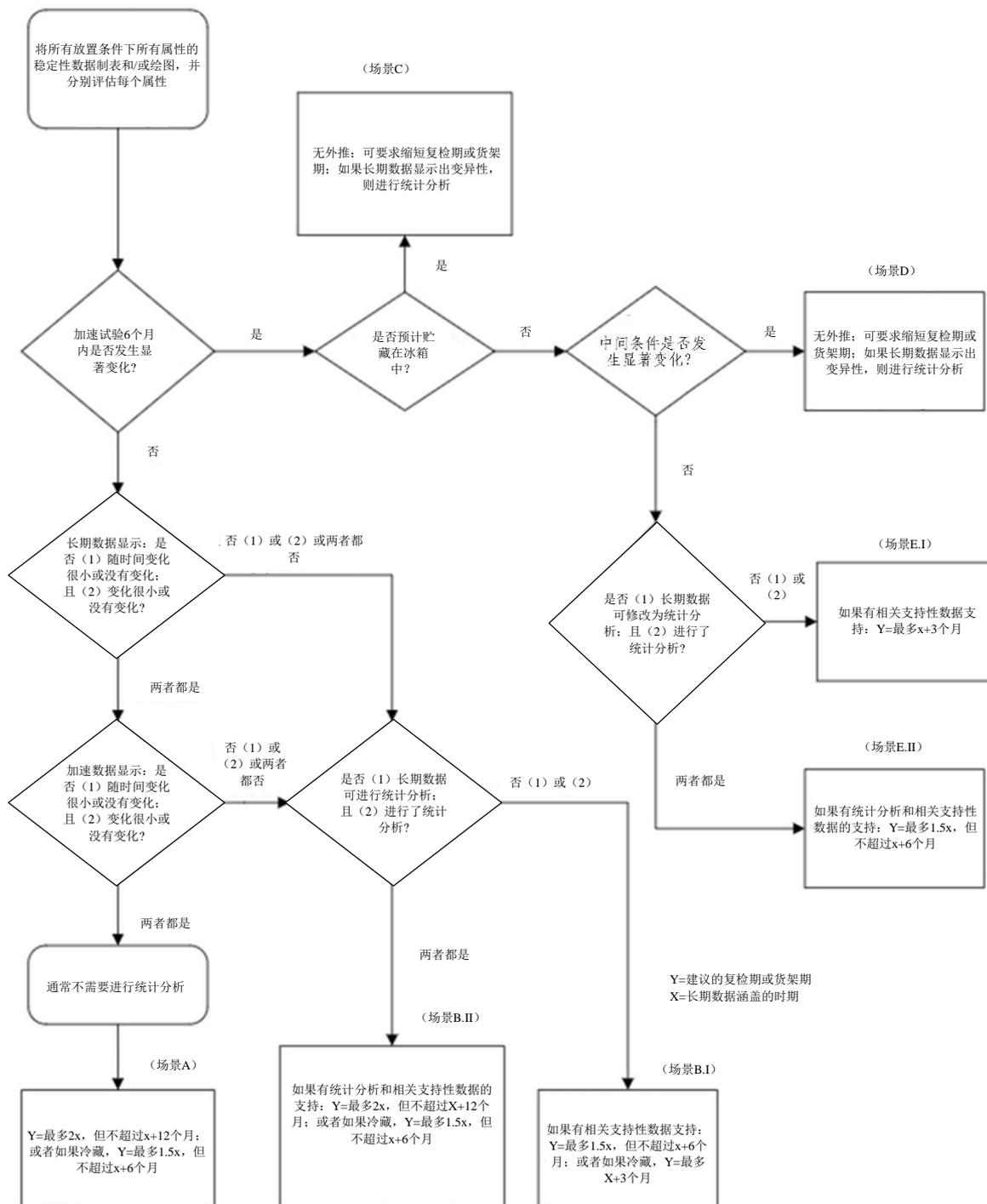
1057 决策树方法可以提供一些有限的外推，不过使用其他建模方法也可能实现超出这些规定限值的更大外推（参见附录2-稳定性建模）。

1059 为了使用决策树，批次间和批次内的变异程度应允许有合理的置信度，即在建议的复检期或有效期内，在推荐的贮藏条件下，稳定性特征符合属性质量标准。术语“室温”指一般环境，不应推断为标签上的贮藏说明（参见第14节-说明书及标签）。

1062

1063
1064

图4 建立化学合成实体原料药或制剂（除冷冻制剂外）复检期和有效期的数据评价决策树



1065

1066 当决策树用于外推时，应对有效期质量标准的每个属性进行系统评估。评估应从加速条件下
1067 或在中间条件下出现的任何明显变化开始，至整个长期试验结果的变异性趋势。在某些情
1068 况下，可超过长期试验数据所覆盖的时间范围，外推复检期或有效期。如果任何不可量化的
1069 属性在加速条件下表现出显著变化的可能性，则不能使用决策树。

1070 以下小节描述了决策树方法和演示场景。

1071 **13.2.6 在加速条件下无明显变化**

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1072 如果在加速条件下没有发生显著变化，复检期或有效期将取决于长期和加速数据的性质。这
1073 适用于贮藏于室温和冷藏条件下、在加速条件下不发生显著变化的原料药和制剂。

1074 **13.2.6.1 长期和加速数据显示，随时间推移变化很小或没有变化，变异很小或没有变异（场**
1075 **景A）**

1076 当某一指标的长期数据和加速数据随时间变化很小或几乎没有变化，变异性也很小或几乎没
1077 有变异性时，原料药或制剂在建议的复检期或有效期内仍能较好地符合该指标的可接受标准。
1078 在这些情况下，通常认为没有必要做统计分析，但应说明将其省略的具体理由。理由可包括
1079 对变化模式或缺乏变化的讨论、加速数据的相关性、质量平衡和/或其他支持性数据。可以
1080 建议将复检期或有效期外推至长期数据涵盖的时间周期以外。对于在室温下贮藏的产品，建
1081 议的复检期或有效期可长达2倍，但不应超过长期数据涵盖时间后12个月。对于冷藏原料药
1082 或制剂，如果长期和加速数据显示其随时间变化不多、变异性不大，建议的复检期或有效期
1083 可长达1.5倍，但不应超过长期数据涵盖时间后6个月。

1084 **13.2.6.2 长期或加速数据显示随时间变化和/或变异（场景B）**

1085 决策树方法考虑了加速和长期条件下随时间变化的重要性以及方法变异性。对于合成化学原
1086 料药，显著性变化是指在6个月内加速条件下或在预期有效期或复检期内长期条件下，某个
1087 属性超过质量标准。对于制剂，显著变化有适用于合成化学产品的额外考虑因素，包括：

1088 (1) 含量与初始值相比变化5%

1089 (2) 不符合降解产物、物理属性（如：颜色、相分离、再分散性、结块、硬度）以及适
1090 用的功能性测试（如每撤剂量）的质量标准；

1091 对于某些剂型：

1092 (3) pH值不符合质量标准

1093 (4) 不符合溶出度检测质量标准

1094 关于物理属性变化，在加速条件下将预期发生以下情况，如果没有其他显著变化，则不会被
1095 视为需要进行中间试验的显著变化：

1096 • 设计在37℃融化的栓剂的软化情况，如果熔点得到明确显示，

1097 • 不符合明胶胶囊或凝胶包衣片溶出度的可接受标准，如果明确归因于交联。

1098 但是，如果半固体剂型在加速条件下发生相分离，则应进行中间条件试验。在确定无显著变
1099 化时，还应考虑潜在的交互作用（比如其他制剂组分）。

1100 对于拟在室温下贮藏的产品，当在特定的加速条件下观察到或预期会发生显著变化时，应考
1101 虑将中间条件纳入方案和数据评估中。适用于化学合成实体的适当中间条件取决于产品的预
1102 期气候带（见第7节“贮藏条件”）。

1103 如果某一属性的长期或加速试验数据显示随时间的变化和/或在某个因素内或多个因素（如
1104 规格、容器大小和/或装量）之间存在变异性，则对长期数据的统计分析可用于确定复检期
1105 或有效期。如果在批次之间、或者其他因素或因素组合（如规格、容器大小和/或装量）之
1106 间观察到稳定性存在差异而无法合并数据时，建议的复检期或有效期不应超过任何批次、其
1107 他因素或因素组合所支持的最短期限。或者，如果差异容易归因于特定因素（如规格），则
1108 可以将不同的有效期指定给该因素内的不同水平（如不同规格）。应提供相关讨论，以说明

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1109 差异的原因以及此类差异对产品的整体重要性。可以建议外推至长期数据涵盖时间周期之外；
1110 但外推的范围将取决于该属性的长期数据是否适合进行统计分析。

1111 **13.2.6.3 数据不可用于统计分析（场景B.I）**

1112 如果长期数据不适合进行统计分析（比如使用定性或半定量方法的颜色、澄清度），但提供
1113 了随时间的变化和相关支持性数据，建议的复检期或室温贮藏的有效期可长达1.5倍，但不
1114 应超过长期数据涵盖时间后6个月。对于冷藏保存，建议的复检期或有效期最长可达长期数
1115 据涵盖时间后3个月。

1116 **13.2.6.4 数据可用于统计分析（场景B.II）**

1117 如果长期数据可用于统计分析，但未进行分析，其外推程度应与数据不可用于统计分析时相
1118 同。然而，如果进行了统计分析，并且分析结果和相关支持性数据支持该建议，对于室温下
1119 贮藏的产品，建议的复检期或有效期可长达2倍，但不应超过长期数据涵盖时间后12个月。
1120 对于进行统计分析的冷藏化学实体，建议的复检期或有效期可长达1.5倍，但不应超过长期
1121 数据涵盖时间后6个月。

1122 **13.2.7 加速条件下的显著变化**

1123 如果在加速条件下发生显著变化，复检期或有效期将取决于贮藏条件（室温或冷藏）以及中
1124 间条件下的稳定性数据是否可用。

1125 **加速条件下的显著变化（冷藏）（场景C）**

1126 对于冷藏条件，如果在加速条件下发生显著变化，建议的复检期或有效期应基于长期数据，
1127 一般不宜外推。中间条件也不适用于在冷藏条件下贮藏的产品。此外，可以以科学和基于风
1128 险的方式提出短于长期数据涵盖的时间周期的复检期或有效期。如果长期数据显示出变异性，
1129 则可通过统计分析对建议的复检期或有效期进行验证。

1130 **加速条件和中间条件（室温贮藏）下均有显著变化（场景D）**

1131 如果在加速试验和中间条件均发生显著变化，建议的复检期或有效期应基于长期数据，通常
1132 不宜采用外推法。此外，可以以科学和基于风险的方式提出短于长期数据涵盖的时间周期的
1133 复检期或有效期。如果长期数据显示出变异性，则可通过统计分析对建议的复检期或有效期
1134 进行验证。

1135 **加速条件下有显著变化，中间条件（室温贮藏）下无显著变化（场景E）**

1136 如果在加速条件下有显著变化，但在中间条件下无显著变化，可以建议外推至长期数据涵盖
1137 时间周期之外；但外推的范围将取决于该属性的长期数据是否适合进行统计分析。

1138 **数据不可用于统计分析（场景E.I）**

1139 当某一指标的长期数据不适合进行统计分析时，如果有相关支持性数据支持，建议的复检期
1140 或有效期最长为长期数据涵盖时间后3个月。

1141 **数据可用于统计分析（场景E.II）**

1142 当一个指标的长期数据可用于统计分析，但未进行分析时，其外推程度应与数据不可用于统
1143 计分析时相同。但如果进行统计分析，在有统计分析和相关支持性数据支撑的情况下，建议
1144 的复检期或有效期可达1.5倍，但不应超过长期数据涵盖时间后6个月。

1145 **13.2.8 冷冻保存时化学实体的外推**

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1146 当原料药或制剂以冷冻方式保存时，在推荐的贮藏条件下监测的所有质量属性的可用数据随
1147 时间未观察到的变化或无统计学意义的变化，或仅出现微小的变化且仍在可接受标准范围内
1148 时，可以基于适当的先验知识和增强的稳定性建模进行外推（附录2-稳定性建模）。

1149 13.2.9 生物制品外推

1150 对于冷冻保存且质量属性已知的表征良好的生物制品原液，可考虑在现有长期注册稳定性数
1151 据涵盖时间之外进行外推，并评估其相应的关键性和残余风险，以确保患者安全。在合理情
1152 况下，原液有效期的外推应限制在注册稳定性批次可用长期数据的1.5倍至可用长期数据后
1153 的最多12个月。证明应包括基于风险的方法，以充分支持建议的外推，包括具有至建议有效
1154 期结束的长期数据的批次的可用数据，这些数据在分析上与注册稳定性批次具有可比性。理
1155 由还应包括对代表性批次和注册稳定性批次的可用长期数据的统计分析（如使用95%置信限
1156 的线性回归），以显示随时间推移没有或有统计学意义的变化。任何可观察到的趋势也应合
1157 理。此外，风险评估应考虑其他方面，例如了解分子及其降解产物谱、分子降解对制剂的影
1158 响、了解原液的冻融速率对稳定性的影响、容器/密封系统、原液药浓度和剂型，以支持外
1159 推。

1160 可以根据适当的先验知识和增强的稳定性建模（附录2-稳定性建模）提出外推和/或有效期预
1161 测的替代方案，并证明其合理性。

1162 此处概述的原液外推的一般原则可能适用于制剂外推，但由于风险增加，鼓励申请人与监管
1163 机构就外推方案和随附的理由（包括对患者安全性和有效性的潜在影响）达成一致。此外，对
1164 于生物制剂，鼓励申请人考虑附录2-稳定性建模中所述的增强建模技术。

1165 对于生物制品和化学合成实体，当建议的有效期外推至注册稳定性研究中可用的长期数据之
1166 外时，应在批准后继续进行注册稳定性研究，以使用长期数据确认有效期。稳定性数据的持
1167 续监测/趋势分析应由生产商的PQS进行管理。如在ICH Q10中描述的任何外推被引用，PQS
1168 应有能检测和管理在稳定性趋势中已经确认的变化和伴随适当纠正措施和预防措施（CAPA）
1169 的超标结果的能力。

1170 13.3 多因素、完整设计研究的数据评估

1171 在多因素、完整设计研究中，制剂或原料药（如适用）的稳定性在不同因素组合之间可能存
1172 在一定程度的差异，比如在那些具有不同装量/含量以及不同容器尺寸的产品之间。在分析
1173 这些数据时，可以考虑两种方法。

- 1174 • 确定所有因素组合（比如装量和小瓶尺寸等容器尺寸）的数据是否支持每种制剂组
1175 合的建议有效期。
- 1176 • 确定不同因素组合的数据是否可以合并，以总体估计适用于每种呈现方式的单一有
1177 效期。

1178 可构建包括所有适当因素和因素组合的统计模型，并估算每个因素和所有因素组合的有效期，
1179 以支持产品有效期。

1180 如果上述统计模型估计的所有有效期均长于建议的有效期，则认为无需进一步建立模型，建
1181 议的有效期通常适用于所有因素组合。除非有科学理解和统计检验的支持，否则来自不同因
1182 素的稳定性数据不应合并。

1183 13.3.1 用于每个单独组合批次数据的合并测试

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1184 如果单独考虑每个因素组合，则可以对稳定性数据进行统计检验，以合并每个单独组合的批
1185 次数据。每种非批次因素组合的有效期可通过应用单因素、完整设计描述的方法单独估计
1186 （见附录2第A2-1节“单一或多因素研究设计稳定性数据的统计评估”）。例如，对于一种有2
1187 种规格和4种容器尺寸的制剂，可以分析2×4规格尺寸组合的8组数据，并相应地估计8个单独
1188 的有效期。对于适用于不同规格和容器大小的单一有效期，所有因素组合中最短（最坏情况）
1189 的预计有效期应与产品有效期一致。然而，这种方法没有考虑所有因素组合的所有可用数据，
1190 因此通常会导致相较于采用合并所有因素及其组合批次的方法，这种方法的有效期更短。

1191 13.3.2 综合所有因素和因素组合数据的测试

1192 如果稳定性数据测试结果表明，能够将所有因素和因素组合的数据进行结合，则可以提议在
1193 所有组合中采用统一的有效期，并且该有效期可能长于根据单个因素组合估算的有效期。有
1194 效期更长的原因是，当批次、规格、容器尺寸和/或装量等被合并为单一的协方差分析（比
1195 如ANCOVA）时，随着数据量的增加，均值的置信区间会变得更窄。

1196 协方差分析（比如ANCOVA）可用于检验因素和因素组合之间回归线的斜率和截距的差异。
1197 该程序的目的是确定来自多个因素组合的数据是否可以合并，用于估算一个适用于前一个示
1198 例中所有8种呈现方式的统一有效期（见第13.3.1节“用于每个单独组合批次数据的合并测
1199 试”）。

1200 完整统计模型应包括所有主要作用和交互作用的y轴截距和斜率项，以及反映测量随机误差
1201 的项。如果可以证明高阶相互作用非常小，则通常无需在模型中包含这些项。如果初次时间
1202 点的分析结果是从包装前的剂型中获得的，则在每次测量时都要考虑容器的影响，与包装前
1203 分析的初次时间点进行比较。

1204 应规定合并数据的测试，以确定各因素和因素组合之间是否存在统计学上的显著差异。一般
1205 而言，协方差的统计检验应以适当的顺序进行，从而使斜率项在截距项之前检验，交互作用
1206 在主效应之前检验。比如说，检验可以从最高阶相互作用的斜率和截距项开始，然后到简单
1207 主效应的斜率和截距项。当所有剩余项均具有统计学意义时，可使用最简化模型来估计有效
1208 期。

1209 所有检验均应以适当的显著性水平进行（见附录2-稳定性建模）。通常情况下，0.25的显著
1210 性水平可用于批次相关术语，0.05的显著性水平可用于非批次相关术语。如果检验结果表明
1211 不同因素组合的数据可以合并，则可根据单个批次描述的程序（见第13.2.1节“单一批次的线
1212 性回归”），使用合并后的数据估计有效期。

1213 如果检验表明某些因素或因素组合的数据不应合并，则可以根据模型中剩余的所有水平的因
1214 素和因素组合中最短的估计有效期来估算单一的有效期。

1215 模型选择和实施后，应根据附录2-稳定性建模第2.7节“风险管理和模型生命周期考虑因素”考
1216 虑模型生命周期因素。

1217 13.4 数据呈现

1218 申请人应遵循ICH M4Q的数据呈现预期。一般而言，对于稳定性数据，应以适当格式（如表
1219 格、图形、叙述性）对所有属性数据进行呈现，并对这些数据进行评估。在适用的情况下，
1220 所有时间点的定量属性值应报告为测量值和计算值，以支持标签声明。如果进行了统计分析，
1221 应说明并证明所使用的程序和模型的假设。

1222 14 说明书及标签

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1223 原料药和制剂的说明书及标签的贮藏说明指导如下。请注意，在适用的情况下，相同的原则
1224 也应适用于中间产品的贮藏。

1225 应根据原料药和/或制剂拟贮藏、运输或使用的气候带的稳定性数据评估，为标签制定贮藏
1226 说明。在适用的情况下，贮藏说明应反映与使用中允许时限和暂存条件相关的信息。建议在
1227 说明书及标签上注明适当的温度范围。说明书及标签上应避免使用“环境条件”或“室温”等术
1228 语。

1229 在适用的情况下，应在说明书及标签中提供具体说明，特别是对于不能耐受冻融、暴露于光
1230 照或湿度的原料药、中间产品和制剂。对于具有既定短期条件的制剂，说明书及标签上可能
1231 包含其他信息（见第10节“短期条件”）。

1232 说明书及标签贮藏说明和已证明的稳定性之间应该有直接联系。根据稳定性信息制定的失效
1233 日期/复验日期应酌情显示在容器密封系统的标签上。

1234 **14.1 超出说明书及标签要求的偏离**

1235 原料药和制剂的质量属性可能会受到搬运、运输和贮藏过程中环境因素的影响。应评估这些
1236 影响，并在药品说明书及标签上提供具体说明。

1237 如果合理且有稳定性数据支持，则标签贮藏条件之外的瞬时温度偏离或许是可以接受的。在
1238 整个供应链的各个阶段，对超出标签声明的搬运、运输和贮藏偏离的风险和影响的评估需要
1239 对供应链有充分理解，并了解原料药和制剂的稳定性特征。稳定性研究，包括加速稳定性研
1240 究、影响因素试验（见第2节“影响因素和强制降解条件下的开发研究”）或模拟运输研究
1241 （如适用）的数据可用于评估偏离对原料药或制剂的影响。此外，如果对降解途径有足够的
1242 了解并符合适当的模型，则可以利用统计评价或建模来评价贮藏条件偏离的影响。应在相应
1243 的质量管理体系或适当的风险评估中记录和处理每次偏离情况。

1244

1245 15 关于承诺和产品生命周期管理的稳定性考虑因素

1246 与ICH Q8一致，产品生命周期包括原料药和制剂从初始开发到上市直至产品终止的所有阶段。
1247 稳定性背景下的生命周期管理包括初始稳定性试验、复验期和有效期确定、持续（年度）稳
1248 定性试验、和支持产品生命周期内批准后变更或承诺的稳定性研究。其中还包括引入新的剂
1249 型或新规格/浓度。稳定性承诺研究包括对最初建议的用于商业化生产的复验期/有效期的确
1250 认研究。本节还提供了在监管申报中确定初始复验期或有效期后，支持产品生命周期所需的
1251 稳定性研究指导。虽然本节的指导侧重于原料药和制剂的产品生命周期管理，但一般原则也
1252 可适用于需要研究以支持复验期/有效期或保持时限的中间产品。

1253 如果承诺稳定性研究的数据超出可接受标准，经质量调查确认后，则稳定性承诺应包括根据
1254 区域要求向监管部门提出的建议措施。

1255 15.1 稳定性研究承诺

1256 在加速、中间或长期条件下（如适用）进行**稳定性研究承诺**，以建立或确认初始复验期或有
1257 有效期。原料药或制剂的注册稳定性研究未涵盖首次批准时所建议的复验期或有效期时，应承
1258 诺继续进行稳定性研究以确认所建议的复验期或有效期。在适用的情况下，应提供支持生产
1259 规模不影响产品稳定性这一说法的数据，以供监管评估。当注册稳定性研究使用的所有批次
1260 均为生产批次，且稳定性数据涵盖建议的复验期和/或有效期时，则认为无需进行批准后承
1261 诺。否则，应作出下列承诺之一：

- 1262 • 如果注册申报的稳定性研究长期数据少于三个生产批次的复验期/有效期，则应承诺
1263 在建议的复验期/有效期内继续进行这些研究。
- 1264 • 如果注册申报包含少于三个生产批次的稳定性研究数据，则应进行承诺稳定性研究，
1265 以生成总共至少三个生产规模批次的稳定性数据。应开始或继续进行长期条件下的
1266 承诺稳定性研究，直至达到建议的复验期和/或有效期；在适用的情况下，还应进行
1267 加速条件下6个月试验。
- 1268 • 对于化学合成药物，如果注册申报期间不包括生产批次的稳定性数据，则应进行稳
1269 定性承诺研究，并补充至少三个生产规模批次的稳定性数据。应开始并继续进行长
1270 期条件下的稳定性承诺研究，直至达到建议的复验期和/或有效期；在适用的情况下，
1271 还应进行加速条件下6个月试验。

1272 除非另有科学依据，否则稳定性承诺研究方案应与注册稳定性研究相同。对于在稳定性承诺
1273 研究中继续或采用新的括号法或矩阵设计，应按照附录1-简化稳定性方案设计中的讨论进行
1274 充分论证。

1275 15.2 持续稳定性研究

1276 每年在长期条件下进行持续稳定性研究，以确保在商业化贮藏条件下，产品生命周期内稳定
1277 性相关质量属性的一致性。这些研究还允许监测稳定性特征并检查稳定性数据的趋势，以确
1278 认与产品相关的适当贮藏条件，并确认复验期或有效期。

1279 根据ICH Q7中的一般原则，每年至少应将一个原料药生产批次和覆盖容器密封系统的每种规
1280 格药品一个生产批次增加到持续稳定性计划中（除非当年未生产）。持续稳定性研究通常在
1281 PQS内进行管理，除非监管机构要求额外提交信息和数据。每个生产场地应根据GMP保持持
1282 续稳定性计划。在合理的情况下，可采用简化设计（如下文和附录1-简化稳定性方案设计中
1283 所述）。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1284 持续稳定性研究不需要与注册稳定性方案保持一致，但试验应持续到复验期或有效期结束。
1285 随着产品知识的获得，申请人可以考虑删除与稳定性无关的属性测试和/或根据第3节“稳定性
1286 方案”中详述的风险评估减少测试时间点。基于稳定性知识和风险评估的简化措施
1287 （包括括号法和/或矩阵设计），应在注册提交中说明其合理性，详见附录1-简化稳定性方案
1288 设计。应遵循原始注册提交文件中应用的简化方案设计，直到配置发生变化（比如规格/浓
1289 度变化）。在修改年度稳定性方案之前，应评估批准后简化设计的任何变更对产品质量的影
1290 响。虽然产品开发过程中列出的试验间隔在批准前阶段可能是合适的，但如果数据证明稳
1291 定性充分且一致，则在批准后可适当简化检测。如果有数据表明产品的稳定性没有受到影响，
1292 鼓励申请人提出并证明一个方案（如适用），支持批准后长期研究中简化或取消专属性检测
1293 （如9个月的试验间隔）或某些属性（如正交测试）。

1294 15.3 产品生命周期稳定性研究

1295 在加速、中期或长期条件下（如适用）进行产品生命周期稳定性研究，通过评估变更是否对
1296 市售原料药或产品在标示的贮藏条件、搬运和使用条件下的任何稳定性相关质量属性产生影
1297 响，以支持产品生命周期变更。应进行风险评估（见第3节“稳定性方案设计”和附录1-简化
1298 稳定性方案设计），可用于证明变更的合理性，并确定在按照区域要求批准后支持变更所需
1299 的研究的需求和范围。根据变更的性质和影响、稳定性数据要求以及复验期/有效期确定可
1300 能发生变化的情况，批准后变更可分为以下几种情况之一：

- 1301 • **场景1:** 稳定性风险评估表明建议的变更不会对稳定性特征产生影响（比如类似分析方
1302 法的变更、外盖颜色的变更）。在这种情况下，不需要稳定性数据，也不会重新建立复
1303 验期或有效期。维持产品稳定性将作为持续稳定性计划的一部分进行确认。
- 1304 • **场景2:** 建议的变更可能会影响稳定性特征（如生产工艺变更、剂型变更）。稳定性研
1305 究、稳定性风险评估或其组合可能适用于支持该变更。风险评估过程可包括精心设计的
1306 研究，以确定是否需要额外的正式稳定性研究或其他支持性稳定性研究。评估应确定是
1307 否可以维持复验期/有效期和贮藏条件，或者是否应该重新设定。
 - 1308 - 根据初步稳定性结果，如果建议的变更具有能够缩短或延长复验期/有效期的影响，
1309 则可能需要根据第3节“稳定性方案设计”至第7节“贮藏条件”中的建议重新确定复验
1310 期/有效期和贮藏条件。
 - 1311 - 如果建议的变更预期影响较小，但根据初步数据和风险评估，需要进行正式稳定性
1312 研究，则应承诺在复验期/有效期内继续进行这些稳定性研究，并且不需要重新建立
1313 复验期或有效期。
 - 1314 - 如果建议的变更通过风险评估和/或精心设计的稳定性研究（包括依据ICH Q5E的生
1315 物制品分析可比性）表明不会影响复验期或有效期，则该评估和/或数据可用于证明
1316 不需要进行正式稳定性研究来保留当前的复验期或有效期（比如药典级辅料供应商
1317 的变更）。
 - 1318 - 如果无法通过风险评估或最初的一组稳定性结果理解对复验期/有效期的影响，则可
1319 能需要根据变更后的稳定性数据重新建立复验期/有效期和贮藏条件。
 - 1320 - 旨在延长复验期或有效期的产品生命周期稳定性研究应符合注册稳定性的原则（比
1321 如设定复验期/有效期的原则）。当建议将有效期缩短作为批准后变更时，应提供相
1322 关依据。且这一依据只能基于科学理由。

1323 在大多数情况下，稳定性评估通常在特定变更的背景下进行，并应包括对原料药、中间产品

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1324 和/或成品制剂影响的评估。ICH Q12第9章（中间产品加工和贮藏时间的稳定性考虑因素）
1325 和批准后变更建议中包含了其他科学的、基于风险的考虑因素和方法，以确定稳定性相关的
1326 质量属性、使用适当的工具来评估预期变更的影响，并制定支持变更后物料稳定性的确证稳
1327 定性研究策略。对于生物制品，在根据ICH Q5E成功证明分析可比性（包括稳定性特征）后，
1328 可将变更前材料的有效期分配给变更后材料。如果未能成功证明分析可比性，则需要进行额
1329 外的稳定性研究。

1330 在某些情况下，稳定性方案可能包括超出建议有效期的额外时间点，以便将来可以延长有效
1331 期（比如避免供应管理问题）。根据至少3个生产或注册稳定性批次的可接受稳定性数据，
1332 可延长批准的有效期以获得更长的有效期。

1333 申请人应采用适当的稳定性策略，证明其建立的复验期/有效期和贮藏条件仍然准确。在这
1334 种情况下，适当的稳定性策略可包括：

- 1335 • 一项有针对性的稳定性研究，重点关注可能受影响的稳定性相关质量属性和复验期/
1336 有效期限限制性属性。
- 1337 • 使用比较加速/影响因素研究和/或预测稳定性研究（比如建模、外推，或生物制品
1338 的稳定性桥接研究）来证明对工艺/产品变更的充分理解。
- 1339 • 风险评估表明，对任何稳定性相关质量属性影响的充分理解可以支持变更后材料的
1340 有限实时数据，同时声称与变更前材料具有相同的复验期/有效期。
- 1341 • 通过长期研究对稳定性相关的质量属性进行全面评价。当变更的影响没有得到很好
1342 的理解或证明时，这一评价可能是必要的。

1343 简化方案设计可应用于具有多种商业表现的制剂，其中稳定性性能通常已得到充分理解。例
1344 如，在具有多种瓶装的产品中，可以采用最坏情况方法，在其中选择具有最高水蒸气透过率
1345 （MVTR）的包装进行评估（见附录1-简化稳定性方案设计）。简化方案设计考虑因素也可
1346 适用于支持变更（如内包装/次级包装或使用期间）的光稳定性或使用期间研究，并应遵循
1347 上述以及第8节“光稳定性”和第11节“使用中稳定性”中讨论的相同考虑因素。

1348 如果持续稳定性方案删除了注册稳定性研究中的特定检测或时间点，则可能需要在支持批准
1349 后变更的稳定性研究中恢复这些检测项目或时间点。

1350 15.4 支持新剂型和新规格/浓度的稳定性研究

1351 本节讨论了关于新剂型或新规格/浓度的稳定性的建议，这些建议应由原注册申报资料的所有
1352 者提交。新剂型或规格/浓度含有与现有已获批制剂相同的原料药。在新剂型的范围内，
1353 具有不同给药途径（如从口服到胃肠外给药、从静脉注射到皮下注射）、新的特定功能/递
1354 送系统（如从常释片剂到缓释片剂、从冻干到液体产品）和相同给药途径的不同剂型（如胶
1355 囊到片剂、从溶液到混悬液、从药瓶到预填充式注射器）。

1356 新剂型或新规格/浓度的稳定性方案通常应遵循注册稳定性研究指导（见表1）。在某些合理
1357 的情况下，基于先验知识和既定的稳定性特征，在提交时基于科学和风险的简化稳定性方案
1358 是可以接受的（比如根据表1，化学药物实体新剂型的6个月加速数据和6个月长期数据）。
1359 如果现有商业数据与新剂型或新规格/浓度的有效期相关，则应提供风险评估，并提供适当
1360 的依据和其他支持信息（比如预测性数据、比较性桥接数据和/或先验知识）。在这些情况
1361 下，根据第15.1节“承诺稳定性研究”中讨论的原则，预期也将进行承诺稳定性研究。

1362

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

1363 16 术语表

- 1364 **加速稳定性研究:** 在规定时间内, 对贮藏条件(旨在提高物理、化学和/或生化变化率(温
1365 度和湿度, 如适用))下的原料药和制剂进行的试验。这些数据可用于获取产品知识, 支持
1366 外推、复验期/有效期的确定, 并评估偏离说明书/标签上的贮藏条件的影响。
- 1367 **AI-ML:** 使用人工智能机器学习
- 1368 **ANCOVA:** 协方差分析
- 1369 **ATMP:** 先进治疗产品 **容器密封系统:** 用于盛装和保护制剂的包装组件的总和。包括内包装组件
1370 和次级包装组件, 如果后者是功能性的(比如药械组合)或旨在为制剂提供额外保护。一个
1371 包装系统视为一个容器密封系统。对于原料药, 容器密封系统是用于贮藏和分销的包装。
- 1372 **稳定性研究承诺:** 在加速、中间条件或长期条件下(如适用)进行的稳定性研究, 用以根据
1373 注册申报中的承诺建立或确认初始复验期或有效期。
- 1374 **CAPA:** 纠正措施和预防措施(ICH Q12)
- 1375 **CM:** 连续制造(ICH Q13)
- 1376 **CQA:** 关键质量属性(ICH Q8)
- 1377 **降解产物:** 由于预期产品或与产品相关物质随时间推移及/或因光照、温度、pH值、水分或
1378 与辅料及/或容器密封系统及/或包装组件的反应作用下产生的化学或生化变化而生成的分子
1379 变体或杂质。这种变化可能是由于生产和/或贮藏(例如, 水解、脱酰胺、氧化、聚集、蛋
1380 白水解)而发生。降解产物可能是产品相关物质或产品相关杂质。
- 1381 **DS:** 原料药(生物制品也称原液)
- 1382 **DP:** 制剂
- 1383 **完整稳定性设计方案:** 在所有时间点纳入并检测至少三批原料药或每种规格/浓度的制剂
1384 (涵盖所有设计因素的每种组合的容器密封系统)的方案。
- 1385 **正式稳定性研究:** 在加速条件、中间条件或长期条件下(如适用)进行的所有注册、承诺、
1386 持续或产品生命周期稳定性研究, 用于建立或确认复验期/有效期。
- 1387 **GMP:** 生产质量管理规范
- 1388 **IgG:** 球蛋白G
- 1389 **非渗透性容器:** 能对气体或溶剂通透设置永久性屏障的容器, 如半固体密封铝管、溶液剂的
1390 密封玻璃安瓶和固体铝/铝泡罩。
- 1391 **杂质:** 原料药或制剂中的任何成分, 不是合成的化学或生物实体(定义为活性成分、辅料或
1392 制剂的其他添加剂)。杂质的来源可能与产品或工艺相关。
- 1393 **中间产品:** 在生产过程中产生的物料, 不是最终原料药或最终制剂。生产商应确定中间产品,
1394 建立并证明控制策略的合理性, 以确保其在生产工艺条件下中间产品的稳定性。散装制剂被
1395 认为是制剂中间产品。
- 1396 **LED:** 发光二极管

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

- 1397 **长期稳定性研究:** 在建议的长期条件下, 针对说明书/标签建议 (或批准) 的复验期或有效
1398 期进行的稳定性研究。在长期放置条件下通过长期稳定性试验获得实时稳定性数据
- 1399 **质量平衡:** 对于化学药物实体, 在充分考虑了分析误差的情况下, 将测定值和降解产物水平
1400 相加, 以考察其是否接近初始值的100%。
- 1401 **平均动力学温度:** 如果在相同特定的时期将原料药或制剂维持在该温度下, 和同时经历较高
1402 和较低温度的情况相比, 该推导温度可以对原料药或制剂提供相同的热挑战。平均动力学温
1403 度比算术平均温度高, 其考虑了Arrhenius方程。
- 1404 在为一个特定的时期估计平均动力学温度时, 可用J.D.Haynes (28) 的公式来计算。
- 1405 **模型确认:** 确保模型按预期实施的过程。比如, 确认最初建议的有效期或复验期的模拟数据
1406 与验证性实验数据具有可比性。
- 1407 **模型验证:** 通过用独立的测试数据对模型进行挑战, 并将结果与预定的性能标准进行比较,
1408 来确定模型适用性的过程。
- 1409 **NMT: 不得过持续稳定性研究 (也称为年度稳定性研究):** 每年在长期条件下进行的稳定性研
1410 究, 以确保在整个产品生命周期内, 批准贮藏条件下的稳定性相关质量属性的一致性。这些
1411 研究还允许监测稳定性特征并检查稳定性数据的趋势, 以确认与产品相关的适当贮藏条件,
1412 并确认复验期或有效期。
- 1413 **敞口平皿研究:** 在没有直接容器保护的情况下进行的研究, 代表受控条件下的最坏情况。
- 1414 **中试规模批次:** 采用完全代表并模拟完整生产规模批次的工艺生产的一批活性药物成分或成
1415 品制剂。例如, 对于固体剂型的化学药物实体, 除非另有充分理由, 否则中试规模通常至少
1416 为商业化生产规模的十分之一或至少生产100,000片或粒的规模, 取较大者。对于生物制品,
1417 除生产规模外, 上游和下游加工的步骤应相同。
- 1418 **PQS: 药品质量体系**
- 1419 **注册稳定性批次:** 用于注册的稳定性研究的原料药或制剂批次。
- 1420 **注册稳定性研究:** 在加速和长期条件 (在适用情况下包括中间条件) 下对注册稳定性批次进
1421 行的稳定性研究, 以建立复验期或有效期。在适当的情况下, 可在非生产规模批次中进行注
1422 册稳定性研究。
- 1423 **先验知识:** 先验知识是指现有的知识, 包括内部知识 (如开发和制造经验)、外部知识 (如
1424 科学技术出版物, 包括供应商的数据、文献以及经过同行评审的出版物), 或对既定科学原
1425 理的应用 (如化学、物理和工程原理)。
- 1426 **生产批次:** 在注册申报中规定的商业化生产场地, 使用生产设备和工艺以生产规模生产的原
1427 料药或制剂批次。
- 1428 **产品生命周期稳定性研究:** 在加速、中间条件或长期条件下 (如适用) 进行的稳定性研究,
1429 通过评估变更是否对市售原料药或产品在标示的贮藏、转运和使用条件下的任何稳定性相关
1430 质量属性产生影响, 以支持产品生命周期变更。
- 1431 **RH: 相对湿度**
- 1432 **复验日期:** 在这一日期之后必须对原料药样品进行检验, 以确保材料仍符合质量标准, 并适
1433 用于生产规定的制剂。

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

- 1434 **复验期:** 在这段时间内, 只要原料药贮藏于规定条件下就被认为其质量符合标准要求, 可用
1435 于生产相应的制剂。此后, 可重新检测一批原料药是否符合其质量标准, 然后立即用于制剂
1436 生产。复验期通常适用于合成原料药, 也可能适用于某些特性良好的生物原料药。
- 1437 **半渗透性容器:** 允许溶剂或气体透过, 同时防止溶质损失的容器。半渗透性容器的示例包括
1438 用于大容量注射剂 (LVP) 的塑料袋和半硬质低密度聚乙烯 (LDPE) 袋, 以及LDPE安瓿瓶、
1439 瓶子和小瓶。
- 1440 **有效期:** 在这段时间内, 只要[原料药或]制剂在标签指定的条件下贮藏, 就能符合经批准的
1441 有效期标准。
- 1442 **化学药物的显著变化:** 化学药物的显著变化定义为不符合其质量标准。一般而言, 制剂的
1443 “显著变化”定义如下: (1) 含量与初始值相比变化5%; 或使用生物或免疫程序 (如抗生素)
1444 时不符合效价的可接受标准; (2) 任何降解产物超过其可接受标准; (3) 不符合外观、物
1445 理属性和功能性测试的接受标准 (如: 颜色、相分离、再悬浮性、结块、硬度、每揆剂量);
1446 然而, 在加速条件下可能会出现一些物理属性的变化 (如栓剂变软、乳膏融化); 视剂型而
1447 定。(4) 未达到pH可接受标准; (5) 溶出度检测不符合质量标准; 或者 (6) 对于贮藏在
1448 半渗透性容器中的产品, 其水分损失为初始值的5%。
- 1449 **贮藏条件公差:** 用于正式稳定性研究的贮藏设施的温度和相对湿度的可接受变化。
- 1450 **影响因素稳定性研究:** 为评估影响因素条件对原料药和/或制剂的影响而进行的研究, 可分
1451 为两类:
- 1452 1) 在比加速条件更严格的影响因素条件下进行的研究, 但不一定旨在故意降解样品, 这可
1453 能有助于获得产品知识和评估偏离标签贮藏条件的影响。
- 1454 2) 在强制降解条件下进行的研究, 旨在故意降解样品 (如: 升高的温度、湿度、pH值、氧
1455 化、搅拌和光照), 可用于: 研究潜在的降解途径; 获得产品知识; 了解原料药的内在稳定
1456 性; 并用于开发和确认指示分析方法性质的稳定性。
- 1457 **支持性数据:** 除了正式稳定性研究资料外, 其他支持分析方法、建议的复验期或有效期以及
1458 标签贮藏说明的数据。这些数据资料包括 (1) 最初合成路线批次的原料药、小规模批次的
1459 材料、非拟上市试验剂型、相关剂型和包装产品 (非拟上市产品) 的稳定性数据; (2) 有
1460 关容器试验结果的信息; (3) 其他科学依据。
- 1461 **支持性稳定性研究:** 为支持产品的实际使用 (包括标签声明) 或复验期/有效期而进行的稳
1462 定性研究 (如适用) (如光稳定性、使用期间、短期研究和支持偏离或建模的研究)。支持
1463 短期条件的数据 (如相关) 可作为注册稳定性研究的一部分提供。
- 1464

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

- 1465 **17** 参考文件
- 1466 1. ICH Q2 Validation of Analytical Procedures/ ICH Q14 Analytical Procedure Development
- 1467 2. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in
1468 their Manufacturing Process
- 1469 3. ICH Q6A Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug
1470 Substances and New Drug Products: Chemical Substances)
- 1471 4. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for
1472 Biotechnology/Biological Products
- 1473 5. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
- 1474 6. ICH Q8 Pharmaceutical Development
- 1475 7. ICH Q9 Quality Risk Management
- 1476 8. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
- 1477 9. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and
1478 Biotechnological/Biological Entities
- 1479 10. ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle
1480 Management
- 1481 11. ICH Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
- 1482 12. ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2): Guide for ICH
1483 Q8/Q9/Q10 Implementation
- 1484 13. World Health Organisation. Technical Report Series 953, Annex 2, Appendix 1: Stability
1485 testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products :
1486 Stability conditions for WHO Member States by Region (Updated March 2021).
- 1487 14. WHO TRS 1010 - Annex 10: WHO guidelines on stability testing of active pharmaceutical
1488 ingredients and finished pharmaceutical products (2018).
- 1489 15. Grimm W. Drugs Made in Germany. 1985;28;196-202 and 1986; 29:39-47
- 1490 16. Grimm W. Drug Dev Ind Pharm. 1998;24(4):313-25
- 1491 17. ISO/CIE International Organization for Standardization/International Commission on
1492 Illumination, International Standard 18909:2022,
- 1493 18. Blümel A, et al. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023; 112(9):2332-2346,
- 1494 19. Qiu F, Scrivens G. Accelerated predictive stability (APS) : fundamentals and
1495 pharmaceutical industry practices. London, UK;2018
- 1496 20. Murphy JR, Weisman D. Using random slopes for estimating shelf-life. Proceedings of the
1497 American Statistical Association of the Biopharmaceutical Section. 1990; p. 196-200
- 1498 21. Carstensen JT. Stability and dating of solid dosage forms. In: Pharmaceutics of solids and
1499 solid dosage forms. Wiley-Interscience; 1977. p. 182-185
- 1500 22. Ruberg SJ, Stegeman JW. Pooling data for stability studies: Testing the equality of batch
1501 degradation slopes. Biometrics. 1991;47(4):1059-1069

ICH Q1 原料药和制剂的稳定性研究

- 1502 23. Ruberg SJ, Hsu JC. Multiple comparison procedures for pooling batches in stability studies.
1503 Technometrics. 1992;34(4):465-472
- 1504 24. Shao J, Chow SC. Statistical inference in stability analysis. Biometrics. 1994;50(3):753-763
- 1505 25. Yoshioka S, Aso Y, Kojima S. Assessment of shelf-life equivalence of pharmaceutical
1506 products. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1997;45(8):1482-4
- 1507 26. Chen JJ, Ahn H, Tsong Y. Shelf-life estimation for multifactor stability studies. Drug Inf J.
1508 1997;31(3):573-587
- 1509 27. Fairweather W, Lin TD, Kelly R. Regulatory, design, and analysis aspects of complex
1510 stability studies. J Pharm Sci. 1995;84(11):1322-1326
- 1511 28. J. D. Haynes, J. Pharm. Sci., 60:927-929, (1971)
- 1512

1513 **18 附录**

1514 **附录1-简化稳定性方案设计**

1515 **A1-1 前言**

1516 本附录旨在根据核心指导原则中论述的原则，提出简化稳定性方案设计实施的应用建议。

1517 简化稳定性方案设计是指并非在所有时间点对每个因素组合的样品都进行测试。

1518 以下列出的简化稳定性设计可以应用于任何正式稳定性研究方案中，如注册稳定性、稳定性
1519 承诺、持续（年度）稳定性研究或产品生命周期稳定性研究。一些策略的实施需要对产品稳
1520 定性表现和风险具有深入的理解，可能更适用于生命周期管理或能够应用先验知识的场景。
1521 如果在初始上市许可后引入简化的方案设计，则应根据区域要求遵循变更管理程序（见ICH
1522 Q10）。

1523 本附录为括号法和矩阵法研究设计以及其他基于科学和风险的简化稳定性方案设计策略提供
1524 指导。为可以应用简化稳定性策略的情况，定义了具体的原则。样品设计仅用于说明目的，
1525 但不应被认为是在所有情况下的唯一或最恰当的设计。

1526 **A1-2 简化稳定性设计的一般原则**

1527 与完整设计相比，任何简化设计都应能够满足研究目标，且风险明确且可接受。应考虑与简
1528 化设计相关的潜在风险（比如，由于收集的数据量减少，确定比完整设计更短的复检期或有
1529 效期）。

1530 简化设计可应用于大多数类型制剂的长期稳定性研究，但对于复杂产品（如有许多潜在药物
1531 -器械相互作用的给药系统、某些生物制品）应提供额外的依据。对于原料药的研究，矩阵
1532 法通常效用有限，括号法一般不适用；然而，在很少或没有降解发生的情况下，减少时间点
1533 和/或属性测试可以是合理的。还讨论了其他简化方案设计，当产品和稳定性知识掌握较充
1534 分时，这些设计可能最为相关（例如，支持上市后变更；见第15节“关于稳定性承诺和产品
1535 生命周期管理的稳定性考虑因素”）。

1536 简化设计能否应用取决于多种情况，下文将详细论述。任何简化设计的使用都应是合理的。
1537 在某些情况下，本附录中描述的条件足以证明其使用合理性，而在其他情况下，应提供额外
1538 的理由。在每种情况下，依据的类型和水平将取决于可用的支持性数据和风险评估。

1539 下文讨论的简化设计基于不同的原则。因此，在一项设计中同时使用多个简化设计原则之前，
1540 应仔细考虑并进行科学论证。

1541 如果在简化设计研究期间发现风险，则可以变更为完整试验或简化程度较低的设计，并解释
1542 增加设计的驱动因素。在适用的情况下，应对统计分析进行适当调整，以应对由于变更而导
1543 致的样本量增加（26-27）。一旦设计发生变更，应在稳定性研究的剩余时间点进行全面检
1544 测或简化程度较低的检测。

1545 **A1-3 简化设计方法**

1546 **A1-3.1 括号法**

1547 括号法是一种稳定性方案的设计方式，其特点是仅测试某些设计因素（如规格、包装尺寸）
1548 在极端条件下的样品，如同在完整设计中一样，在所有时间点进行测定。该方案假设，任何
1549 中间水平的稳定性都可以由所测试的极端情况的稳定性来代表。括号法可用于不同容器尺寸

1550 或同一容器密封系统中的不同装量。

1551 如果无法确证被选择受试的规格或容器尺寸和/或装量确实是处于极端情况，则认为使用括
1552 号法设计不合适。

1553 **A1-3.1.1 设计因素**

1554 设计因素是在研究设计中需要评估其对产品稳定性影响的变量（比如规格、容器尺寸和/或
1555 装量）。

1556 • **规格**

1557 括号法可用于具有相同或相似处方的多规格制剂的研究，这些处方的稳定性趋势可以合理地
1558 被认为是相似的。示例包括但不限于（1）由相同粉末混合物的不同填充量制成的不同规格
1559 胶囊；（2）通过压制不同量的相同混合物而生产的不同规格的片剂；（3）不同浓度或装量
1560 的生物制品液体制剂，除非有额外考虑因素能够排除某些复杂生物制品或活疫苗；（4）处
1561 方仅在次要辅料（如着色剂、调味剂）上有所差异的不同规格的口服溶液剂和固体制剂其。

1562 在具备充分理由和支持性数据的情况下，括号法可适用于原辅料比例不同的多规格制剂的研
1563 究。

1564 如果不同规格之间使用了不同的辅料，通常不应采用括号法。

1565 • **容器尺寸和/或装量**

1566 括号法可用于容器尺寸或装量不同，但其他保持不变的同种容器密封系统的研究。但是，
1567 如果采用括号法设计时容器大小和装量均不同，则不应假设最大和最小的容器代表了所有容
1568 器密封系统配置的极端情况。应注意通过比较可能影响产品稳定性的容器密封系统的各种特
1569 性来选择极端值。根据剂型和容器密封系统，以下特性可能是相关的：容器壁厚度、封闭几
1570 何形状、表面积与体积比、顶空与体积比、每单位剂量或单位装量体积的水蒸气渗透率或氧
1571 气渗透率、产品接触涂层、瓶塞或密封系统的配件和涂层等，视具体情况而定。

1572 括号法可用于同种容器不同闭塞物的研究。依据可包括对括号法包装密闭系统的相对渗透率
1573 的讨论。对于贮藏在半渗透性容器中的制剂，可能需要特殊考虑和说明（见第7.2.2节“半渗
1574 透性容器包装产品的贮藏条件”）。

1575 **A1-3.1.2 设计考虑因素和潜在风险**

1576 在采用括号法设计前，应评估其对复检期或有效期的影响。如果极端条件的稳定性不同，则
1577 中间条件样品的稳定性不应超过最不稳定的极端条件（即中间条件样品的有效期不应超过最
1578 不稳定的极端条件的有效期）。

1579 如果在研究工作开始后，其中一种极端情况预计不再上市销售，则可以维持该研究设计以支
1580 持括号法中间条件样品。

1581 **A1-3.1.3 设计示例**

1582 括号法设计示例见表A1-1。本示例基于一种有三种规格和三种容器尺寸的产品。在本示例中，
1583 15 mL和500 mL容器尺寸代表极端情况。同在完整设计中一样，每个选定组合的批次应在每
1584 个时间点进行试验。请注意，下面的例子可以代表多种产品类型（化学药物和生物制品）。

1585 **表A1-1 括号法设计示例**

规格		50 mg			75 mg			100 mg		
批次		1	2	3	1	2	3	1	2	3
容器尺寸	15 mL	T	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

1586 注：T=试验样品

1587 A1-3.2 矩阵设计法

1588 矩阵设计法是稳定性试验的设计方案，以便在指定的时间点对所有因素组合的可能样本总数
 1589 中的选定子集进行测试。在随后的时间点，测试所有因素组合的另一个样本子集。该设计假
 1590 设检测的每个样品子集的稳定性的代表给定时间点所有样品的稳定性。应识别同一制剂样品的
 1591 差异，如涵盖不同批次、不同规格、相同容器密封系统的不同尺寸以及不同的容器密封系统。

1592 当次级容器密封系统影响制剂的稳定性时，可将该容器密封系统归入矩阵设计（例如，包括
 1593 箔外包装）。

1594 每种贮藏条件应在其自身的矩阵设计下单独处理。矩阵设计不应跨试验属性进行。但是，如
 1595 果合理，可以采用不同试验属性的替代矩阵设计。

1596 A1-3.2.1 设计因素

1597 矩阵设计可应用于具有相同或相似处方的不同规格制剂的研究。示例包括但不限于（1）由
 1598 相同粉末混合物的不同填充量制成的不同规格的胶囊，（2）通过压制不同量的相同颗粒而
 1599 制造的不同规格的片剂，（3）处方仅在次要辅料（例如着色剂或调味剂）上有所差异的不
 1600 同规格的口服溶液，（4）不同浓度和填充体积的生物制品，（5）具有不同尺寸容器或预填
 1601 充注射器尺寸的不同浓度的生物制品，（6）辅料的相对量（例如填充物浓度的微小变化）。
 1602 论证通常应有支持性数据。例如，对于两种不同密封系统或容器密封系统的矩阵，可以提供
 1603 显示相对水蒸气透过率或类似的避光保护措施的支持性数据。或者，可以提供表明制剂不受
 1604 氧、水分或光影响的支持性数据。

1605 如果合理，可以考虑其他矩阵设计因素，例如使用相同工艺和设备以及容器尺寸和/或相同
 1606 的容器密封系统进行灌装的不同批次。

1607 A1-3.2.2 设计考虑因素

1608 矩阵设计应尽可能均衡，以便在预期的研究持续时间内和提交前的最后一个时间点对每种因
 1609 素组合进行相同程度的试验。然而，如下所述，由于建议在某些时间点进行完整试验，因此
 1610 在将时间点矩阵化的设计中可能难以实现完全均衡。

1611 在对时间点进行矩阵设计的方案中，所有选定的因素组合应在初始和最终时间点进行试验，
 1612 而在每个中间时间点仅对指定组合中的某些部分进行试验。此外，除非在合理的情况下，否
 1613 则在研究的前12个月，每个选定的组合应至少有三个时间点（包括起始时间点）的数据可用。

1614 对于加速试验条件下的矩阵设计，应注意确保在至少三个时间点（包括初始和结束）对每个
 1615 选定的因子组合进行试验。因此，加速试验的矩阵设计可能应用有限。

1616 当应用设计因素矩阵时，如果一种规格或容器尺寸和/或装量不再上市销售，则可以继续对
 1617 该规格或容器尺寸和/或装量进行稳定性试验，以支持该设计方案中的其他规格或容器尺寸
 1618 和/或装量。根据第15节“关于承诺和产品生命周期管理的稳定性考虑因素”做出的稳定性承

1619 诺应反映建议的商业展示。

1620 **A1-3.2.3 设计示例**

1621 两种规格（50 mg和75 mg）产品时间点的矩阵设计示例见表A1-2和表A1-3。术语“二分之一
1622 简化”和“三分之一简化”是指最初应用于完整研究设计的时间点（不包括初始、12个月和最
1623 终）的减化策略。例如，二分之一的简化最初会从完整研究设计中每两个时间点消除一个，
1624 三分之一的简化最初会每三个时间点消除一个。在表2和表3所示的示例中，由于在某些时间
1625 点纳入了所有因子组合的完整试验，因此简化量小于二分之一和三分之一。

1626 **表A1-2 具有两种规格产品关于时间点的二分之一简化矩阵设计示例**

时间点（月）			0	3	6	9	12	18	24	36
规格	50 mg	第1批	T	T		T	T		T	T
		第2批	T	T		T	T	T		T
		第3批	T		T		T	T		T
	75 mg	第1批	T		T		T		T	T
		第2批	T	T		T	T	T		T
		第3批	T		T		T		T	T

1627 注：T=试验样品

1628 **表A1-3 具有两种规格的产品关于时间点的三分之一简化矩阵设计示例**

时间点（月）			0	3	6	9	12	18	24	36
规格	50 mg	第1批	T	T		T	T		T	T
		第2批	T	T	T		T	T		T
		第3批	T		T	T	T	T	T	T
	75 mg	第1批	T		T	T	T	T	T	T
		第2批	T	T		T	T		T	T
		第3批	T	T	T		T	T		T

1629 注：T=试验样品

1630 具有三种规格（50 mg、75 mg和100 mg）和三种容器尺寸（15 mL、100 mL和500 mL）的产
1631 品的矩阵设计的其他示例见表A1-4和表A1-5。表A1-4显示了仅对时间点进行矩阵设计的方
1632 案，表5描述了对时间点和因素进行矩阵设计的方案。在表A1-4中，对批次、规格和容器大
1633 小的所有组合进行了测试，而在表A1-5中，未对批次、规格和容器大小的某些组合进行测试。

1634 **表A1-4 具有三种规格和三种容器尺寸的产品的时间点矩阵设计示例**

规格	50 mg			75 mg			100 mg		
容器尺寸	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL
第1批	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
第2批	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
第3批	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1

1635 **表A1-5 具有三种规格和三种容器尺寸的产品的时间点和因素的矩阵设计示例**

附录1-简略稳定性方案设计

规格	50 mg			75 mg			100 mg		
容器尺寸	15 mL	100 mL	500 mL	15 mL	100 mL	500 mL	15mL	100 mL	500 mL
第1批	T1	T2		T2		T1		T1	T2
第2批		T3	T1	T3	T1		T1		T3
第3批	T3		T2		T2	T3	T2	T3	

1636 表A1-4和表A1-5的说明:

时间点 (月)	0	3	6	9	12	18	24	36
T1	T		T	T	T	T	T	T
T2	T	T		T	T		T	T
T3	T	T	T		T	T		T

1637 注: T=试验样品

1638 **A1-3.2.4 适用性和简化程度**

1639 考虑矩阵设计时, 应考虑以下因素 (虽然不是详尽的清单):

- 1640 • 对数据变异性的理解
- 1641 • 产品预期稳定性
- 1642 • 支持性数据的有效性, 包括进阶的稳定性知识 (如有)
- 1643 • 产品在一个因素内或因素间的稳定性差异
- 1644 • 研究中的因素组合数量和/或
- 1645 • 稳定性风险评估 (如进行)。

1646 应用矩阵设计时, 应考虑支持性数据显示的数据变异性和产品稳定性。如果支持性数据显示
1647 变异性较大, 则不应采用矩阵设计。

1648 如果认为矩阵设计适用, 则完整设计的简化程度取决于所评价的因素组合的数量。与产品相
1649 关的因素越多, 每个因素的层次越高, 可以考虑的简化程度就越大。然而, 任何简化设计都
1650 应该能够充分预测产品的有效期。

1651 **A1-3.2.5 潜在风险**

1652 由于收集的数据量减少, 对时间点以外的因素进行矩阵设计通常在有效期估计方面准确度较
1653 低, 并且产生的有效期比相应的完整设计方案更短。此外, 这种矩阵设计可能没有足够的能
1654 力来检测某些主要因素或因素间相互作用, 从而导致在有效期评估期间, 不正确地合并来自
1655 不同设计因素的数据。如果所测试的因素组合的数量简化过多, 并且无法合并所测试的因素
1656 组合的数据以建立单一的有效期, 则可能无法估计缺失的因子组合的有效期。可通过使用支
1657 持性稳定性数据来降低风险。

1658 仅使用时间点矩阵的研究设计可用于检测因素之间变化率的差异, 并确定可靠的有效期。该
1659 策略假设所有其他因子组合在初始和最终时间点, 线性相关并进行完整试验。

1660 **A1-3.3 基于知识和风险的方案简化**

1661 也可采用不同于括号法和矩阵法的其他简化稳定性方案设计。使用基于产品知识和风险评估

1662 来证明这些稳定性策略的合理性。如果使用基于知识和风险的简化方案来支持上市后变更，
1663 风险评估还应考虑变更对产品稳定性的潜在影响。如ICH Q12第9章所述，除了长期稳定性研
1664 究之外，还有多种方法可用于评估变更的影响。

1665 A1-3.3.1 设计因素

1666 在合理的情况下，可对属性、时间点、样品和/或贮藏条件进行简化。为了应用这些策略，
1667 申请人应说明哪些属性在复检期/有效期内会发生变化，以及哪些条件可能影响其变化率。
1668 这应提供数据和/或产品知识支持，并用于进行风险评估，以证明提出的简化策略是合理的。

1669 A1-3.3.2 设计考虑因素和潜在风险

1670 在整个产品生命周期中开发稳定性风险评估工具时应参考ICH Q9。用于评估风险的稳定性理
1671 解可能来自多个来源，包括强制降解稳定性试验、加速试验、正式稳定性研究和产品开发的
1672 先验知识，例如关于浸出物和容器密封完整性的先验知识。

1673 稳定性试验中被视为低风险的质量属性是指那些在稳定性期间不太可能发生变化且对产品的
1674 安全性和有效性不重要的质量属性。例如结晶来源的合成原料药中的残留溶剂含量，在放行
1675 时评估了残留溶剂含量，其不会随时间增加，也不会影响其他CQAs。在有适当依据的情况
1676 下，可从稳定性方案中删除这些属性。

1677 当某些质量属性有可能发生变化，但已证明不会随时间而变化，或者通过其他质量属性进行
1678 监测，并且确定该变化在整个复检期或有效期内不会对质量、安全性和有效性产生显著影响
1679 时，可以删除这些质量属性。但是，为了支持未来的变更，应评估这些质量属性对稳定性的
1680 影响，并在必要时重新引入。

1681 A1-3.3.3 设计策略和示例

1682 下面提供了方案简化策略的描述和可以应用简化方案方法的实例示例，并附有理由。在合理
1683 论证的情况下，这些策略也可应用于其他情况。

1684 **稳定性承诺注册稳定性方案的简化：**基于总体产品知识、开发数据和/或正在进行或已完成的
1685 的注册稳定性研究的结果，申请人可提议删除新方案的属性、贮藏条件和/或时间点。如果
1686 申请人能够：

1687 • 证明该属性在稳定性上保持不变，无临床意义，与复检期或有效期的评估无关，并且无
1688 需监测放行后和预期生命周期内制剂的质量、安全性和有效性。证明不同的贮藏条件如
1689 何影响稳定性，并选择与原料药或制剂相关的最差贮藏条件进行评估。

1690 • 证明特定时间点对趋势评估无意义。

1691 **示例1 - 从注册稳定性研究简化为确认合成固体口服片剂有效期的承诺研究。**

1692 将注册方案简化为承诺方案以确认有效期的理由（见第15节“关于承诺和产品生命周期管理
1693 的稳定性考虑因素”）如下，可能包括历史数据和积累的知识支持：

1694 • 水分活度和微生物属性无变化；

1695 • 证明趋势不显著，证明删除9个月和18个月时间点是合理的

1696 • 了解产品在30℃/75%RH条件下贮藏是稳定的，并且该数据可用于表示该产品可在较不
1697 苛刻的室温条件下贮藏

1698 **Table A1- 6 注册稳定性研究的方案设计示例**

贮藏条件	时间点 (月)							
	初始	3	6	9	12	18	24	36
25 °C/60% RH	A	B	B	B	C	B	C	C
30 °C/75% RH		B	B	B	C	B	C	C
40 °C/75%RH		B	B					

1699 A: 放行检测

1700 B: 外观、含量、降解产物、溶出度、水分

1701 C: 外观、含量、降解产物、溶出度、水分、微生物检测

1702 **Table A1- 7 承诺稳定性研究确认有效期的方案设计示例**

贮藏条件	时间点 (月)					
	初始	3	6	12	24	36
30 °C/75% RH	A	B	B	B	B	B
40 °C/75%RH		B	B			

1703 A: 放行检测

1704 B: 外观、含量、降解产物、溶出度

1705 **目标稳定性设计:**

1706 **最差情况分析策略:** 当充分了解产品的稳定性特征, 并且最差情况可预测时, 申请人可设计
 1707 一种稳定性策略, 评估最差情况下的表现, 并得出结论, 其他展示将证明具有同等或更好的
 1708 稳定性性能。

1709 **示例2 - 不同制剂浓度。** 如果充分理解并可预测原料药和辅料的相对量如何影响多种浓度的
 1710 稳定性特征, 则可以提出一种最差情况方法来支持减少样品。如果评估了对稳定性产生最坏
 1711 影响的浓度, 则该方法可能是合理的。根据产品知识可以推断, 如果在最坏情况的浓度下证
 1712 明了适当的稳定性, 则其他浓度下的稳定性将相似或有所提高。

1713 **示例3 - 多种容器密封系统配置和/或装量。** 如果充分了解不同容器尺寸和/或不同装量的产品
 1714 特性, 并且其对稳定性相关质量属性的影响是可预测的, 则可以提出一种最差情况方法来支
 1715 持样品减少。在本示例中, 选择呈现产品稳定性“最差情况”的配置进行稳定性研究。根据产
 1716 品知识可以推断, 如果证明最差情况下的配置具有适当的稳定性, 则其他配置的稳定性将相
 1717 似或有所提高。

1718 **A1-4 简化研究设计的数据评估**

1719 第13节 - 数据评估中描述的统计方法可应用于任何简化研究设计获得的稳定性数据的分析。

1720 如果采用括号法设计, 则假设中等规格或尺寸/装量的稳定性由极限情况下的稳定性表示。
 1721 如果统计分析表明极限规格或尺寸/装量的稳定性不同, 则应认为中等规格或尺寸/装量并不
 1722 比最不稳定的极限更稳定。适用于多因素、完整设计研究的统计方法可应用于矩阵设计研究
 1723 获得的稳定性数据的分析。统计分析应清楚地确定所使用的程序和假设。使用矩阵设计可能
 1724 导致估计的有效期短于完整设计的有效期。

1725 当括号法和矩阵设计结合在一个设计中或使用替代简化方案时, 可采用相同的统计原理。

1726 附录2 稳定性建模

1727 关于批次选择和提交时的最低稳定性数据要求以及稳定性数据全面评估的步骤，请分别
1728 参见第3章《稳定性方案设计》表1和第13章《数据评估》。当可用的实时数据有限时，可
1729 参考第13.1节《一般考量》，了解如何通过使用合成药物决策树确定原料药或制剂初始复检
1730 期或有效期。虽然生物制品的有效期通常根据长期稳定性数据确定，但对于某些具有良好稳
1731 定性特征的生物制品原液，可考虑采用本附录第2节中的原则对生物原料药和制剂进行增强
1732 稳定性建模或外推原则（参见第13.2.9节 - 生物制品的外推）。本附录进一步提供了支持外
1733 推法和增强建模的统计工具与模型的具体建议。

1734 本附录分为两部分，第一部分提供了常用的统计工具和模型示例，适用于单因素及多因素
1735 完整设计研究，评估批次之间的数据变异性，以确定复检期或有效期。第二部分为增强稳定
1736 性模型，针对特性明确的分子，可基于稳定性数据与动力学函数的经验拟合，或将先验知识
1737 整合至数据评估。

1738 作为一般原则，建议使用复杂度最低且能充分描述数据的统计模型。根据模型及其使用
1739 背景，应成为任何前瞻性稳定性建模策略一部分的核心研究设计要素包括：（1）定义模型
1740 的目的；（2）对模型、建模类型（如机械性或经验性）及其组成部分的描述，包括明确所
1741 估计、测试或预测的内容；（3）识别变量和适当的统计工具，以实现规定的研究目标；（4）
1742 样本量规划；（5）模型开发和拟合，包括输入数据适当性的论证；（6）产品特定先验知识
1743 和先验知识来源的说明、相关性和使用理由；（7）模型评价，包括输出数据、局限性和评
1744 估模型稳健性；（8）任何估计或预测中的不确定性的量化和影响，为得出的任何结论提供
1745 充分的统计保证（例如，置信度、公差或预测区间）；（9）使用实时数据进行模型验证和
1746 确认；（10）根据需要制定持续模型监测和生命周期考虑计划；（11）制定风险管理策略
1747 （如果根据验证数据观察到预测有效期和实际有效期之间存在差异）。模型的使用会受到建
1748 模方法、输入或输出数据、评估条件等的限制。在没有基于相关先验知识的机械理解或可靠
1749 科学论证的情况下，不应应用于模型验证范围之外的条件，包括不同的分子。有关模型开发、
1750 验证和确认的其他一般原则，通用原则可参考ICH Q8-Q10中关于模型开发、验证和确认的
1751 要求。在该模型成功验证和确认后，应通过药品质量体系（PQS）管理模型进行管理。

1752 **A2-1 单因素或多因素研究设计的稳定性数据的统计评估**

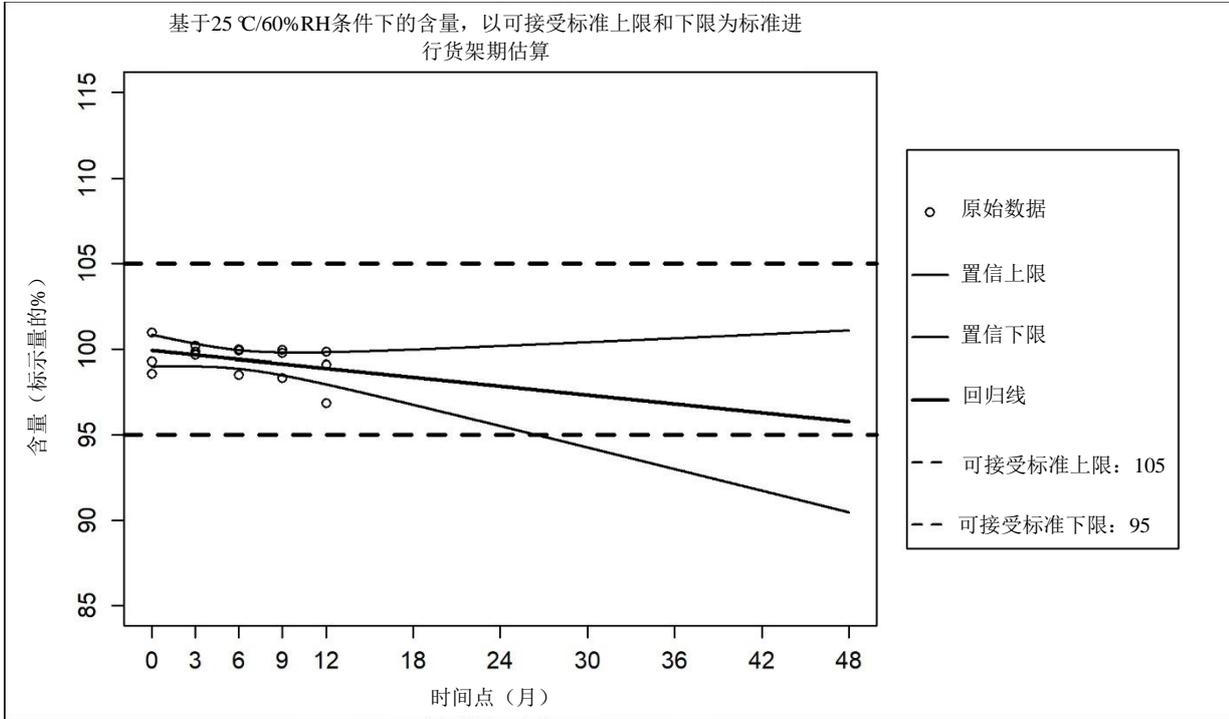
1753 在附录的这一节中，讨论了（A）单因素和（B）多因素、完整设计研究的数据评估；其中
1754 单因素可以适用于单一产品的批次，多因素包括不同的装量、浓度、容器尺寸等，以便在稳
1755 定性方案未通过括号法或矩阵设计减少时设置复检期或有效期（21）。当使用非注册稳定性
1756 批次的的数据时，需要在拟定的建模策略背景下证明工艺、容器密封系统和分析方法的代表性，
1757 包括任何差异的影响。注册稳定性批次的的数据需符合第3节 - 稳定性方案设计和本指导原则
1758 其他章节中概述的标准。本指导原则中论证的统计方法的有用参考文献见第17节 - 参考文献
1759 （19、25-27）。简化研究设计的数据评估见附录1（简化稳定性方案设计）和第13节（数据
1760 评估）。

1761 **A2-1.1 使用线性回归模型评估单因素、完整设计研究中稳定性数据的变异性**

1762 一般而言，推断某些原料药或制剂定量质量属性与时间之间的数学关系在相关范围内呈线性，
1763 为合理的近似值。本指导原则（参见第13节 - 数据评估）描述了如何使用决策树方法外推化
1764 学合成实体的可用长期稳定性数据，以确定有效期。正式稳定性方案中的每个注册稳定性批
1765 次、生产批次和代表性开发批次，如果在长期条件下贮藏，可单独进行评估，并将最坏情况
1766 下的批次用于确定复检期或有效期。附录2第A2-1.2节 - 用于评估稳定性特征的线性模型和第
1767 13.2.2节 - 合并批次中讨论了多个批次的合并。

附录2-稳定性建模

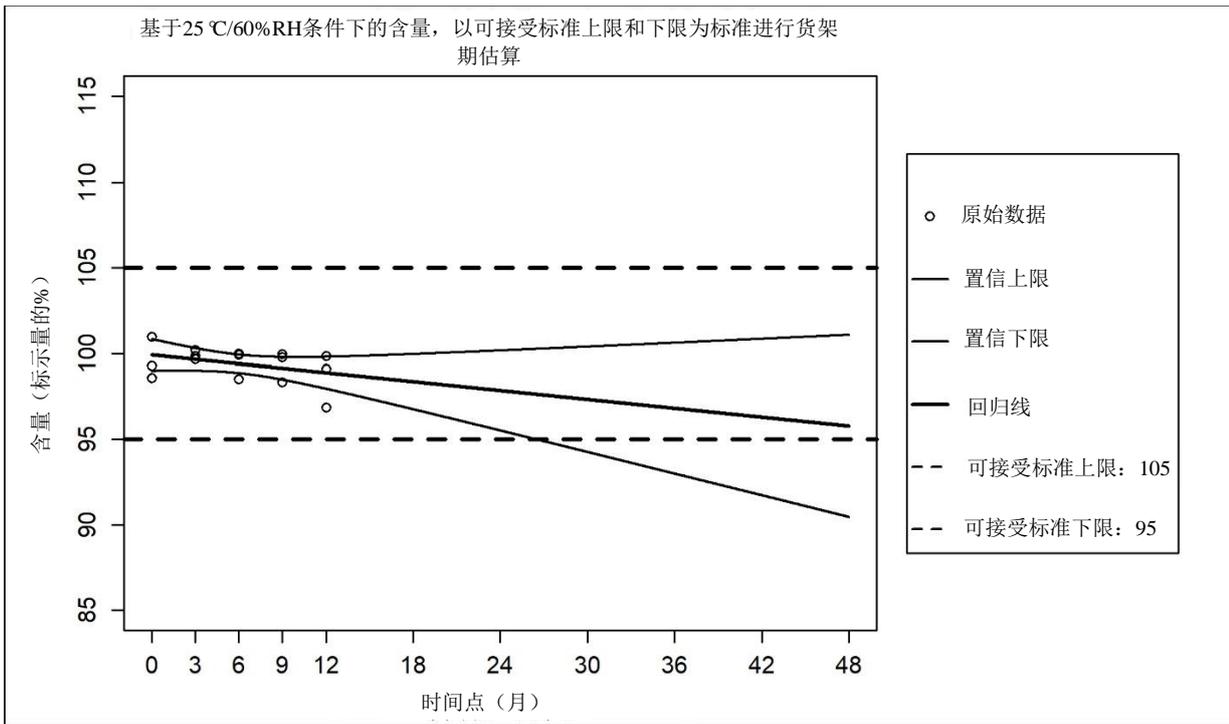
1768 图A2-1显示了合成化学药品含量的单批次（单因素）回归线，其可接受标准上限和下限分别
1769 为含量标示量的105%和95%。根据12个月的长期稳定性数据，如果加速和/或中期稳定性数
1770 据无显著趋势，则可通过外推法拟定有效期为24个月。在本例中，计算平均值的双侧95%置
1771 信限。置信下限在30个月时与可接受标准下限相交，而置信上限在之后才与可接受标准上限
1772 相交。因此，该试验的统计分析可支持拟定的有效期为24个月。对于随时间推移而增加且单
1773 侧95%置信上限与属性质量标准相交并支持目标有效期（如杂质），可使用类似方法进行评
1774 估。



1775 (根据图A2-2的上、下限可接受标准下的有效期估算)。当使用上述方法时，定量属性（例
1776 如含量、降解产物）的平均值在95%的置信度水平下预计在复检期或有效期结束前保持在可
1777 接受标准范围内。
1778

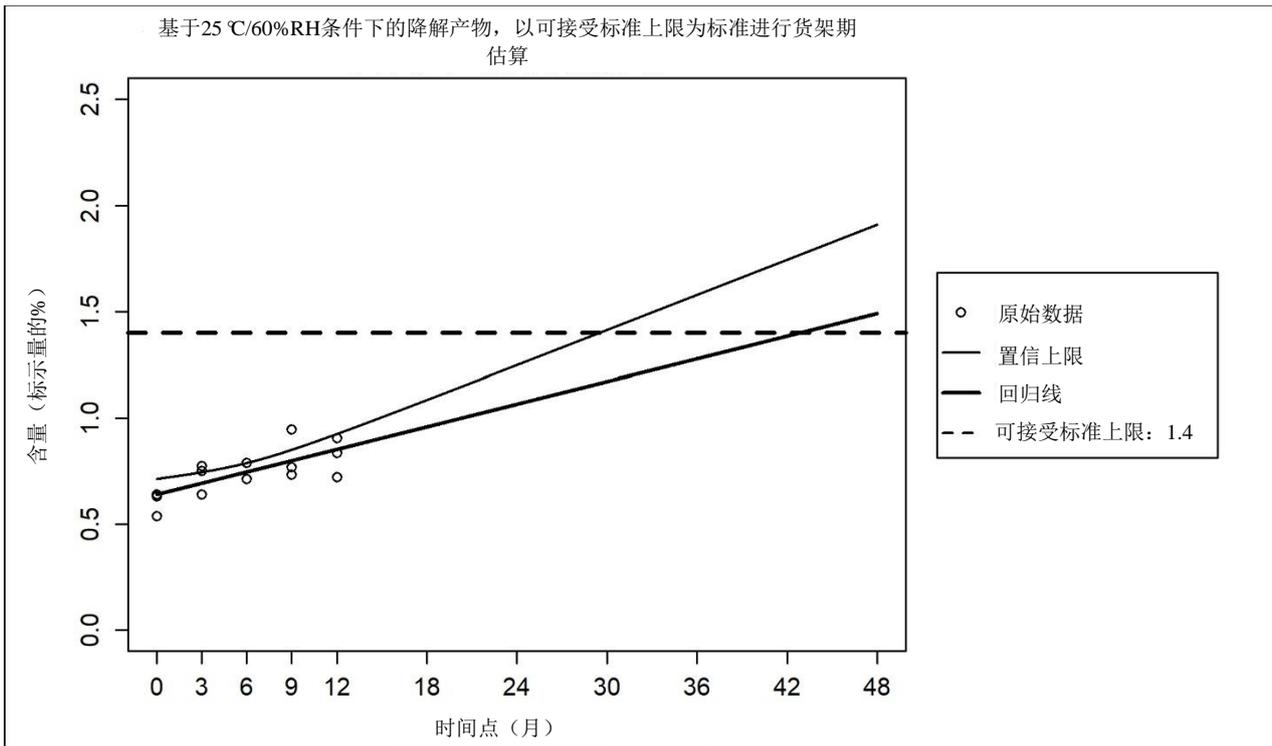
1779 图A2-1 上、下限可接受标准下的有效期估算

附录2-稳定性建模



1780

1781 图A2-2 上限可接受标准下的有效期估算



1782

1783 A2-1.2 使用多个批次评估稳定性特征的线性模型

1784 当多个批次的稳定性数据可用时，可使用线性模型进行数据评估，以评估规定贮藏条件下属
 1785 性的稳定性曲线，并建立或支持复检期或有效期。线性模型（协方差分析（ANCOVA）、
 1786 固定效应或混合效应模型）可应用于稳定性数据，其目的是生成置信限（或混合效应模型的
 1787 容许区间），并建立可能声称的最大复检期或有效期。分析的准确度和精密度由适用于分析的
 1788 的批次数量、数据均匀性的置信度以及每个时程研究中的数据点数量决定。申请人应注意，
 1789 根据所用批次的数量，生产批次的稳定性特征存在不准确表示的固有风险，并且批号应是研
 1790 究设计的考虑因素。指导原则中讨论了最小数据集（参见第3节 - 稳定性方案设计）。当有

附录2-稳定性建模

1791 效期内的长期数据可用时，可采用基于置信区间的方法来评估有效期（20）。

1792 下面概述了两种模型类型，用于稳定性数据的线性回归评估，以确定复检期或有效期、固定
1793 效应模型和混合效应模型。根据批次是被视为固定变量（参见附录2 - 稳定性建模中第1.2.1
1794 节 - 固定效应模型）还是随机变量（参见附录2第1.2.2节 - 混合效应模型）以及变量是固定变
1795 量还是随机变量，对模型进行转换。模型的选择通常取决于用于评估的批次数量。

1796 • 固定效应模型

1797 当可用批次数量有限时，例如三个注册稳定性批次，可以选择固定效应模型。ANCOVA固
1798 定效应模型将每个时间点和每个批次的属性值表示为平均y截距和平均斜率及其各自在批次
1799 间的变异性的函数。批次之间截距和斜率相似性的显著性水平应与分析中使用的批次数量成
1800 比例，批次数量越多，显著性水平越低。当只有3个批次代表生产批次时，模型可以将批次
1801 视为固定效应而非随机变量，截距和斜率的选定显著性水平（ p 值）为0.25。根据回归线，
1802 属性的95%置信区间可能是单侧或双侧，这取决于其可接受标准，以及属性是否已知是增加
1803 或减少，例如，纯度属性通常具有单侧可接受标准，而生物制品原液或制剂的效价通常具有
1804 双侧可接受标准。增加单侧置信区间的显著性水平可能是合适的。

1805 依次评估批次间斜率变异性和截距变异性的显著性后，可能的模型如图3所示。无不同斜率、
1806 共同截距的选项，因为从实际角度来看，在时间（ t ）=0时使所有批次从相同的初始值开始，
1807 但随后具有不同的斜率并不现实。当放行时（零时间点）的属性存在分布时，由于批间和测
1808 定变异性，模型允许批次之间的不同截距。

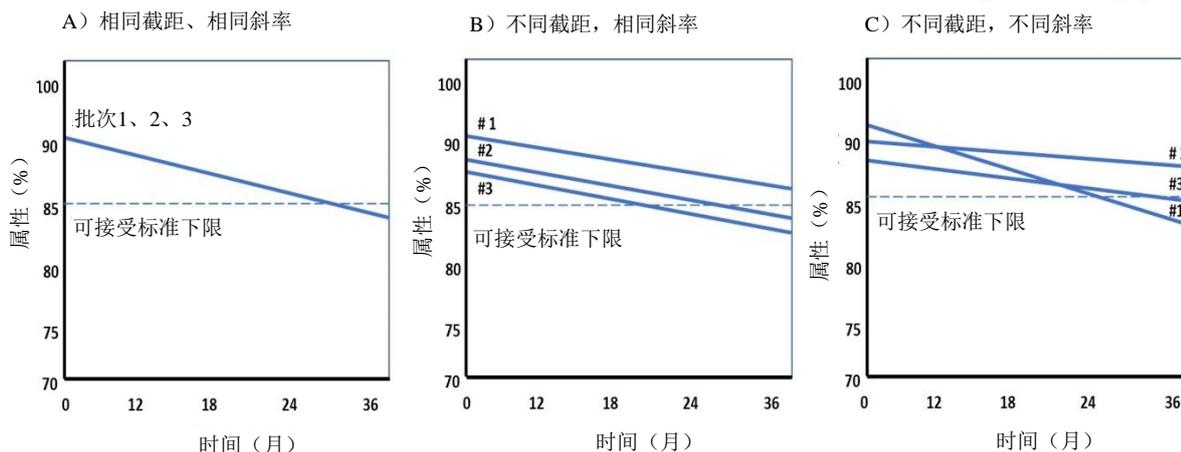
1809 场景A：当统计分析显示斜率之间无统计学显著性差异，y截距之间无统计学显著性差异（ p
1810 值 > 0.25 ）时，将批次项从模型中删除，并将共同斜率/共同截距模型拟合至数据。在本例中，
1811 这可被视为一种简单的线性回归模型，基于在拟定有效期或之后超过有效期质量标准可接受
1812 标准的置信限，最终确认有效期为24个月。

1813 场景B：对于斜率之间的差异无统计学意义（ p 值 >0.25 ），但y截距之间的差异有统计学意义
1814 （ p 值 <0.25 ）的属性，使用共同斜率/不同截距模型作为最终模型。最坏情况批次如图3所示
1815 （批次#3）。如果最坏情况批次的置信限在拟定的有效期或之后（例如，18个月后）超过有
1816 效期质量标准可接受标准，则符合有效期要求。

1817 场景C：对于斜率之间的差异具有统计学意义（ p 值 <0.25 ）的属性，使用不同斜率/不同截距
1818 模型作为最终模型。最差情况批次是指其置信限与有效期质量标准可接受标准最早相交的批
1819 次（批次#1）。如果最坏情况批次的95%置信区间在拟定的有效期或之后（例如，24个月后）
1820 超过有效期质量标准可接受标准，则声明该有效期。

1821 图A2-3 评估斜率和截距后的潜在最终模型

附录2-稳定性建模



1822

1823 然后, 每个属性的最终模型可用于预测平均属性值和95%置信限, 以确定复检期或有效期不
1824 超过相应置信上限或下限与属性质量标准的交点。

1825 • 混合效应模型

1826 当有五个或更多批次可用于统计评估时, 可以选择混合效应模型, 以便将批次视为随机变量。
1827 通过分析可比性, 认为除定义为注册稳定性批次的批次外, 其他批次也足以代表主要批次和
1828 未来生产批次, 得出结论: 差异不会影响原料药或制剂的稳定性特征。当存在批次均匀性风
1829 险(即批次间变异性的风险较大)时, 建议使用混合效应模型。如果随机斜率和截距项的方
1830 差分量估计为零或接近于零(0), 则应用固定效应模型可能更合适。

1831 混合效应模型反映了在初始水平和随时间变化的趋势(即线性模型的截距和斜率)方面对批
1832 次间随机变化的预期, 因此每个批次的真实有效期是唯一的。批次数量越多, 越能确保推断
1833 的稳定性特征对未来采用相同工艺生产的批次具有代表性。使用线性混合效应模型的基于容
1834 许区间的方法可用于确定超出长期试验数据覆盖期限的延长有效期。例如, 产品的有效期确
1835 定为CQA第5百分位数(或95%/90%容许区间的下限-第一个百分比是指覆盖的群体, 第二个
1836 置信水平)的(95%)置信下限高于可接受标准的(最晚)时间点。相应的基于容许区间的
1837 方法可用于推断超出线性混合效应模型长期试验数据覆盖期限的延长有效期。

1838 A2-2 增强稳定性建模

1839 本节提供了产品生命周期内增强稳定性模型开发、确认和维护的科学和监管考虑因素, 以支
1840 持复检期或有效期。为稳定性模型提供了指导, 这些模型可应用于已广泛表征的已知原料药
1841 或制剂, 包括确定其相关降解途径。当使用增强稳定性建模时, 鼓励申请人咨询监管机构,
1842 以了解提交预期。

1843 重点是强化稳定性模型的设计和评估, 该模型可以评估和外推线性和非线性质量属性随
1844 时间的变化, 并包括使用先验知识。核心指导原则(参见第13节 - 数据评估)和本附录第1
1845 节(参见第A2-1节单因素或多因素研究设计的稳定性数据的统计评估)讨论了用于外推稳定
1846 性数据的线性回归和使用不同批次的稳定性数据。

1847 A2-2.1 增强稳定性建模的一般原则

1848 ICH Q8/Q9/Q10实施指导原则中描述的原则适用于外推复检期或有效期的稳定性模型。这些
1849 概念在本附录的后续章节中进行了扩展。根据模型验证、确认和记录中考虑的要素, 用于设
1850 定商业复检期或有效期的稳定性模型将被视为高影响模型, 并且与开发研究中使用的模型相
1851 比, 风险更高。

附录2-稳定性建模

1852 有许多类型的稳定性模型可用或目前正在开发中，相应地，还有评估此类稳定性模型数据的
1853 工具。本附录涵盖了目前已知的动力学、热动力学和机械模型的一般原理，以及模拟已知属
1854 性稳定性特征的计算机模拟或全新计算方法。本附录不试图全面描述所有可能的稳定性模型
1855 或合理时可接受的模型数据评估方法。稳定性模型本质上可以是经验性的，通过将可用的稳
1856 定性数据和已知变量拟合到推导的数学关系中，这些数学关系描述了质量属性稳定性特征如
1857 何随时间变化，并在规定的条件下进行测量。虽然增强稳定性模型可用于预测提交时的稳定
1858 性特征，但这些模型应被视为全面的综合稳定性研究计划的一部分，并不旨在取代长期稳定
1859 性研究。

1860 加强对正在开发的原料药或制剂（ICH Q8）的理解，包括来自原料药或制剂开发研究的先验
1861 知识以及结构和功能相关分子（称为“类似分子”）的信息，可以使用稳定性模型。有关先验
1862 知识的注意事项，请参见第2节（强力条件和强制降解条件下的开发研究）和第3节（稳定性
1863 方案设计）。包括确认数据在内的现有的稳定性数据的知识总和，可以支持定量预测模型的
1864 建立。

1865 稳定性模型可能适用于多种情况，包括：设定复检期或有效期以及评估贮藏条件偏离或生产
1866 变更的影响。稳定性模型可用于原料药或制剂开发、初始监管提交或批准后的生命周期管理
1867 活动。应明确说明模型的目的及其使用的具体背景。

1868 A2-2.2 模型开发

1869 A2-2.2.1 模型类型的选择

1870 某些类型的稳定性模型是使用在升高的温度和/或湿度条件下获得的数据建立的。实验加速
1871 条件可以是一组选定的定义参数，这些参数可能与第7节“贮藏条件”中描述的正式加速和强
1872 制降解贮藏条件重叠，也可能不重叠。

1873 根据拟议稳定性建模方法的基本原则、所考虑的产品类型和模型的具体目的，某些模型类型
1874 可能比其他模型更合适。模型的选择取决于：

- 1875 • 模型的预期使用环境，
- 1876 • 推荐贮藏条件下的稳定性数据与动力学公式的拟合程度，
- 1877 • 用Arrhenius方程或其导数拟合加速温度下稳定性数据的热动力学反应，
- 1878 • 获取相关先验知识，
- 1879 • 有效期限限制属性的性质、其关键性等级、对稳定性特征的影响
- 1880 • 以及与分子结构或功能的已知相关性。

1881 应简要描述所选模型对其预期用途的适用性，并在其拟议用途的具体背景下证明其合理性。
1882 应充分详细地描述该模型，以了解其开发方式以及如何使用该模型准确预测或推断质量属性
1883 稳定性特征。

1884 生物制品原液或制剂可能不太适合使用加速条件数据的湿度修正Arrhenius方程进行建模，而
1885 固体合成化学原料药或制剂的温度/湿度依赖性动力学可能遵循有效期限限制属性的湿度修正
1886 Arrhenius方程。此外，在特定情况下，某些模型可能不适合用于物理属性变化的建模。

1887 增强稳定性模型可分为两大类：（1）仅使用产品特定的代表性批次稳定性数据（长期和/或
1888 加速）的模型，以及（2）额外利用类似分子先验知识与产品特定信息的模型。可以通过不
1889 同的方式将先验知识纳入稳定性模型评估中，例如，建立属性稳定性特征的可接受范围，或
1890 者通过使用贝叶斯统计。

附录2-稳定性建模

1891 未来也可能会出现新的模型类型（例如，使用人工智能机器学习，AI-ML）。本附录中概述
1892 的原则在开发新的稳定性模型时应普遍适用，尽管有关数据要求的其他考虑因素也可能适用。
1893 在这种情况下，建议尽早与监管机构沟通。

1894 2.2.1 稳定性建模的关键质量属性的选择

1895 应根据模型的目的是和可用的稳定性知识来选择用于建模的属性。应证明未选定用于建模的属
1896 性的合理性。选择用于建模的CQA遵循方案设计核心指南中描述的共同原则，并适应稳定性
1897 模型开发的目的。应证明从定义稳定性特征的CQA中选择模型中使用的稳定性指示CQA
1898 （参见第3节 - 稳定性方案设计）的合理性，并将属性（非模型的一部分）意外变化的影响
1899 视为风险管理的一部分（参见附录2 - 稳定性建模，第2.5节 - 风险管理和模型生命周期考虑
1900 因素）。

1901 为了确定复检期或有效期，将选择已确定为最有可能影响产品有效期的CQA进行稳定性建模，
1902 即认为在贮藏期间最有可能接近属性质量标准上限或下限的属性（ICH Q6A和6B），并且是
1903 “有效期限限制性”属性。应证明所选质量属性的合理性，并将其作为开发稳定性模型的重点。

1904 A2-2.2.2 构建稳定性模型的数据和参数选择

1905 用于建立稳定性模型的数据通常基于长期注册和生产稳定性批次或在加速条件下（例如，升
1906 高的温度和/或湿度）的结果。当对开发和生产分子之间的可比性有足够的了解时，也可以
1907 纳入早期开发研究的数据。

1908 当正式稳定性方案的数据有限时，可以考虑将先验知识用于评估和模型构建。非产品类似分
1909 子的先验知识可以补充产品特定的稳定性数据。使用其他相关产品的信息开发的模型需要获
1910 得足够的先验知识，以证明其可转移到原料药或制剂中。可以通过对先验知识分子与原料药
1911 或制剂之间差异的相关特征进行评估，来证明归为一个族或类的先验知识分子的合理性。这
1912 些特征可能包括结构模式、稳定性影响属性、生产工艺、制剂、容器密封系统、贮藏条件、
1913 分析方法和可用的稳定性数据，包括降解产物谱。先验知识可以与注册和生产批次数据一起
1914 使用，以生成稳定性模型。应描述分子或类似分子的任何先验知识数据，并证明结构-功能
1915 差异对稳定性特征的影响。此外，应使用类似的分析程序来处理这些属性，以便可以适当地
1916 转移数据，并纳入在生成稳定性模型中。

1917 当在稳定性模型中使用来自类似分子的先验知识时，重要的是识别和解决可能导致模型过拟
1918 合或欠拟合的潜在偏差，从而降低模型准确度。应描述所用数据集模型中的偏差管理。

1919 应选择用于建立稳定性模型参数（如反应速率、反应顺序），以最大限度地提高推断的稳
1920 定性特征的准确性，同时避免过度拟合。当先验知识可用时，可以使用未包含在已知的稳定
1921 性特征的模型设计中的相关数据集来评估模型准确度。稳定性模型的开发可能会经过多次迭
1922 代，同时优化参数，以获得最终的最简单的模型，该模型提供最佳预测精度（预测值和实际
1923 实验值之间的最小差异）。

1924 A2-2.3 稳定性建模数据评估

1925 应明确描述和证明所使用的统计方法和相关统计参数。基于可能是线性或非线性的实验数据，
1926 稳定性模型定义了随时间变化的质量属性的趋势。核心指导原则第13节 - 数据评估和本附录
1927 第1节概述了使用线性回归评估分子特定的稳定性数据的统计方法以及原料药或制剂合并批
1928 次的统计方法。本附录中的以下章节提供了使用增强稳定性模型时的其他选项，以便在推荐
1929 的贮藏条件下外推超过可用数据的稳定性特征。通常使用合理的统计区间来表征随时间变化
1930 的数据分布，以确保规定比例的数据位于该区间内或未来数据将位于该区间内，视所选择的
1931 模型和统计区间而定。

附录2-稳定性建模

1932 目前大多数增强稳定性模型始于经验方法，将实验稳定性数据与时间的数学或动力学函数进
1933 行比较。当使用经验模型并将可用的稳定性数据与模型进行比较时，应使用适当的统计工具
1934 证明拟合优度，以避免当模型包含变异性时动力学函数过度拟合于数据，从而降低预测的准
1935 确性。

1936 重要的是，使用适当的统计工具（19-27）证明模型推断或预测超过可用数据的最后一个时
1937 间点的稳定性特征的准确性。例如，通过将模型应用于已知的完整稳定性数据集（其中未包
1938 括最后一个时间点的结果），可以预测该最后一个时间点的值。然后可以将预测值与已知的
1939 实验推导值进行比较，作为准确性的度量。对于变异性较高的质量属性，应考虑采用其他统
1940 计方法进行模型验证，因为仅证明任何单个时间点的模型准确性可能是不够的。

1941 先验知识数据可以使用贝叶斯统计作为传统频率统计量的替代方案进行评估，并且可以预测
1942 超过可用长期条件数据的原料药或制剂稳定性数据随时间的变化。贝叶斯方法通过将观测数
1943 据的似然分布与先验知识相结合，推导出相关参数的后验分布。申请人应证明先验分布的推
1944 导方法的合理性。本附录中概述的稳定性模型的一般原则将适用于使用贝叶斯方法的模型，
1945 包括验证和确认，以证明所使用的模型和数据符合预期目的。

1946 虽然增强建模策略目前与有效期和复检期预测的上限无关，但申请人应使用增强方法为拟定
1947 有效期或复检期提供基于风险且科学合理的持续时间。当使用增强稳定性模型来支持有效期
1948 或复检期时，预测范围应基于科学理解、风险评估（包括所有可用的长期数据和支持性数
1949 据）、先验知识（如达到拟定有效期的代表性批次）、对第13节 - 数据评估中讨论的限度的
1950 考虑、容器密封的局限性、模型生命周期考虑因素的反馈（如新出现的确认数据）和统计设
1951 计。

1952 **A2-2.4 模型验证和确认**

1953 应证明稳定性模型适合其预期用途。这可以通过验证和确认程序来证明，具体方法取决于模
1954 型的目的和类型。模型验证和确认的综合方法应包括与专家就分析和统计方法的讨论。如果
1955 可比性已得到证明，并且批次被认为是商业批的代表，则可以使用早期开发研究的数据来验
1956 证模型预测（参见第4节 - 批次选择）。当模型使用加速条件数据且降解动力学符合修正的
1957 Arrhenius方程时，可认为该模型在不同贮藏条件下通过拟合修正的Arrhenius方程得到了验证。

1958 稳定性模型并不旨在取代在拟定复检期或有效期内的长期数据，这些数据应当与模型一同进
1959 行收集。应不断获取和评估数据，作为确认或持续验证，以评估模型预测是否仍然可靠。使
1960 用加速条件数据建立的模型可能包括可用的长期稳定性数据，作为模型验证的一部分。

1961 **A2-2.5 风险管理和模型生命周期考虑因素**

1962 任何推断或预测超出现有原料药或制剂数据的稳定性特征的稳定性模型都存在固有风险。应
1963 在提交的监管文件中提供风险管理的说明，介绍用于设定复检期或有效期的增强稳定性模型。
1964 应使用风险管理方法（ICH Q9）识别使用稳定性模型的风险，并在适用时，制定适当的缓解
1965 策略，以通过验证和确认活动降低这些风险。使用稳定性模型产生的风险应尽可能低。稳定
1966 性模型适用于已充分了解的原料药和制剂，其质量属性已知，并评估了其相应的关键性和剩
1967 余风险，以确保患者安全。也选择稳定性指示属性，并定义稳定性特征。在讨论任何使用
1968 “类似分子”所带来的风险时，应特别注意可能影响其稳定性特征的分子之间的差异，以及可
1969 转移知识用于稳定性模型的程度。

1970 根据模型类型和预期用途，稳定性模型可能需要在原料药和制剂生命周期内进行更新。更新
1971 模型的必要性应作为风险管理的一部分进行评估。在稳定性模型使用期间获得新数据时，还
1972 应审查风险评估结果（如ICH Q9所述的正式或非正式风险管理）。一般而言，当一个模型被
1973 使用一次来确定复检期或有效期时，只要获得新的长期稳定性数据支持已确定的属性趋势，

附录2-稳定性建模

1974 就没有必要在生命周期管理期间持续更新该模型。新原料药或制剂稳定性数据的批准后和持
1975 续监测/趋势分析应由生产商的 PQS（药品质量体系）管理。PQS应能够检测和管理稳定性趋
1976 势的任何非预期变化和超标结果，并采取ICH Q10中所述的与用于确定复检期或有效期的稳
1977 定性模型相关的适当纠正措施和预防措施（CAPA）。如果确认趋势发生非预期变化，且该
1978 属性有可能超出可接受标准并影响复检期或有效期，则应重新评估该模型及其使用。

1979

1980 **附录3 先进治疗药品（ATMP）的稳定性**

1981 **A3-1 前言**

1982 先进治疗药品（ATMP）是一类多元化的创新和复杂生物制品，包括体细胞疗法、基因疗法
1983 和组织工程产品。ATMP有某些独特的特征，应在稳定性计划的设计和和执行中得到体现。在
1984 某些情况下，其作用机制可能很复杂，有多个靶点和潜在的多种作用方式，因此关键质量属
1985 性并不总是得到充分理解。由于其复杂的降解特性，加速稳定性试验条件可能无法预测贮藏
1986 期间的实际降解产物谱。但是，如果可以利用加速研究来支持对降解产物谱和/或稳定性特
1987 征的了解，则可以提供数据和理由。一些患者特异性ATMP的小批量生产会严重限制稳定性
1988 试验材料的可用性。设计用于小患者人群的ATMP可能以小批量或单个批次生产，甚至足以
1989 满足整个临床研究，这给使用多个生产批次进行稳定性研究带来了挑战。ATMP是一类治疗
1990 药物，其可用于支持基于模型的稳定性评估方法的先验知识可能有限。一般而言，原液、中
1991 间产品和/或制剂的有效期应基于实时稳定性研究。

1992 本附录提供了设计ATMP稳定性研究的建议。当某一议题未包含在附录中时，读者可参考通
1993 常与ATMP相关的稳定性原则的核心指南。第3节 - 稳定性方案设计至第14节 - 标签中详述信
1994 息的基本要素，应作为设计ATMP稳定性计划的基础。例如，在保证使用期间允许时限的情
1995 况下，申请人应参考第11节 - 使用中稳定性，以获取有关原则的一般信息，但注意，这些章
1996 节中并非所有信息都可能与ATMP直接相关。

1997 **A3-2 范围**

1998 本附录中的建议适用于评估原液、中间产品和ATMP制剂的稳定性考虑因素，具体取决于产
1999 品和生产工艺。本附录还阐述了起始物料（如病毒库/病毒种子库）的稳定性考虑因素。
2000 ATMP评估中使用的参比物质的稳定性考虑因素与其他生物参比物质的稳定性考虑因素一致，
2001 并在核心指南第12.1.2节“生物参比物质的考虑”中进行了讨论。本文件涵盖了含有生物活性
2002 物质产品的稳定性数据的生成和提交，这些产品包括基于自体 and 异体细胞的产品（如间充质
2003 基质细胞（MSC）、胰岛细胞、T细胞、NK细胞）、异种移植产品（如动物源性细胞产
2004 品）、直接用于人类的基因治疗产品（如转基因细胞、重组核酸、病毒和转基因细菌载体）、
2005 溶瘤产品、基因组编辑产品和组织工程产品。

2006 本附录适用于作为制剂直接给药或离体修饰细胞的载体（如逆转录病毒、腺相关病毒和其他
2007 核酸载体）以及用于制造病毒和细菌载体的病毒库。

2008 由于ATMP产品的多样性，稳定性计划应基于工艺和产品知识。本附录中的建议将强调产品
2009 类型的具体差异，但任何稳定性计划都应考虑ATMP产品的类型及其生产工艺。例如，用于
2010 治疗较大患者群体的基于载体的基因治疗的注册稳定性方案可能与针对特定患者的基于细胞
2011 的疗法（即个性化细胞治疗）有所不同。

2012 **A3-3 稳定性研究设计**

2013 如核心指导原则所述，应基于对产品CQA的理解进行稳定性研究。ATMP稳定性研究设计应
2014 基于特定产品类型和生产工艺的工艺和产品知识。稳定性试验频率应遵循第6节 - 试验频率
2015 中详述的推荐试验频率。当贮藏了患者特异性ATMP或可用产品批次数量有限时，建议采用
2016 基于风险的检测频率方法，并应根据现有的开发数据和先验知识证明其合理性。当有数据证
2017 明替代包装容器和密封系统的适用性时，则可使用不同于商用包装容器和密封系统进行
2018 ATMP的稳定性研究。ATMP的运输稳定性研究通常应遵循核心指导原则中描述的原则。基
2019 于细胞的ATMP的运输稳定性研究还应包括评估运输过程中施加的物理力影响的试验。

2020 鼓励申请人使用基于风险的方法来设计稳定性研究。如果采用基于风险的方法，应提供风险
2021 评估和支持理由。

2022 **A3-3.1 分析方法和可接受标准的选择**

2023 分析方法和可接受标准的选择详见核心指导原则（参见第3.4节 - 质量标准）。可通过进行正
2024 交试验来缓解由于测定变异性高而导致的稳定性CQA的不确定性，其中对于给定的CQA，
2025 正交试验可为随时间变化的稳定性趋势提供更大的置信度。效价是测定ATMP稳定性的关键
2026 质量属性。然而，由于对产品作用机制的了解不全面，缺乏合适的分析方法来准确预测产品
2027 功能，患者特异性产品的固有变异性，以及ATMP产生给定结果的作用模式复杂，因此评估
2028 某些ATMP的效价可能具有挑战性和复杂性。因此，应通过对预期生物效应的适当确认来确
2029 定贮藏期间的效价变化。应证明所选效价测定法检测效价减弱或降解产物的能力，并评估降
2030 解产物谱及其对效价的影响。当仅凭一种测定法无法充分评估所有不同的产品功能时，可以
2031 使用多种测定法来评估效价。对于基于细胞的产品，可通过检测进行评估，如细胞活力测定、
2032 细胞表面标志物的免疫化学和免疫测定以及功能（效价）评估试验。对于基因治疗产品，这
2033 可以通过转导、感染性、基因表达和/或表达产品活性的测试进行评估。

2034 应评估ATMP的纯度，以确保贮藏时限和条件不会导致杂质水平增加超过已证明的可接受范
2035 围。ATMP中的杂质来源于生产工艺或与产品相关，后者可能包括以下杂质：死细胞、空病
2036 毒颗粒或降解产物。虽然在生产工艺中控制了工艺相关杂质，但贮藏条件和贮藏时间可能导
2037 致产品相关杂质增加。因此，应评估ATMP中产品相关杂质水平的定量计数，并证明可接受
2038 的稳定性限度是合理的。与产品杂质相关的稳定性属性应基于不同生产和贮藏步骤（如冻融
2039 步骤）的风险评估。基于风险，检测降解/产品来源材料的代表性特征并结合产品其他CQA
2040 检测可能足以评估稳定性。

2041 除了评估ATMP稳定性的一般考虑因素外，以下是产品特异的稳定性考虑因素的示例，应作
2042 为稳定性评估的一部分进行评估（可能还需要其他产品特异参数来评估稳定性）：

- 2043 • 对于冷冻贮藏的基于活细胞的产品，评估解冻后细胞的活性是稳定性研究的重要部
2044 分。应考虑细胞活性和细胞浓度变化对后续加工（中间产品）或给药（最终产品）
2045 的影响。
- 2046 • 对于病毒类产品，稳定性研究应包括产品CQAs，如总颗粒数、基因组拷贝数、感
2047 染性颗粒数和病毒基因组滴度的变化。
- 2048 • 对于用于进一步体外修饰细胞的病毒载体，载体完整性、效价和强度是稳定性指示
2049 性CQAs，通常应包括在稳定性研究中。
- 2050 • 对于细菌类产品，应考虑活性、细菌计数、质粒拷贝数（如适用）。
- 2051 • 对于基于DNA或RNA的产品，除了其他纯度评估外，稳定性测定还可能包括结构完
2052 整性和数量评估。
- 2053 • 对于组织工程产品，应将理化和功能关键质量属性作为稳定性研究的一部分进行评估。
2054 可通过尺寸和形状测量、结构完整性评估来评估产品的结构稳定性。对于使用载体或支
2055 撑材料配制的产品，应研究与原液形成的复合物的稳定性。

2056 考虑到临床前和临床研究中使用的材料数据，可接受标准应合理明确。对于无法正确表征的
2057 物质或无法通过常规分析方法确定稳定性指示性CQAs精确分析的产品，申请人应提出并证
2058 明替代检测方法的合理性。批放行检验的属性可能不完全适用于某些ATMP的稳定性测定

2059 （例如，基于CD80、CD86、CD83和MHC II等标志物的表面表达来定义成熟和未成熟的树
2060 突状细胞；离体修饰细胞产品中转导产品的百分比（%）；病毒表型和病毒的遗传特性）。
2061 杂质的可接受标准应来源于临床前和临床研究中使用的原液和制剂批分析图谱，应使用对安
2062 全性或效价没有不利影响的批次来设定杂质的可接受标准。在合理的情况下，有效期质量标
2063 准原则上可能与放行质量标准不同。

2064 A3-3.2 研究条件的选择

2065 核心指导原则中概述了关于研究条件的选择的建议（参见第3节 - 稳定性方案设计至第7节 -
2066 贮藏条件）。预计ATMP的稳定性研究包括实时贮藏和使用条件。一般而言，加速或强制降
2067 解试验可能无法提供支持有效期的直接信息，但建议在加速和强制降解条件下对ATMP进行
2068 检测。加速研究可用于获取稳定性特征的知识。在这些条件下进行试验有助于确定产品可容
2069 忍的温度偏差范围，而更严苛的强制降解条件则可以提供关于产品降解产物谱的信息。加速
2070 或强制降解研究也可用于证明稳定性指示分析的性质及其相应的灵敏度水平。核心指导原则
2071 第7节“贮藏条件”中定义的加速条件可能不直接适用于ATMP，应根据风险评估和与ATMP处
2072 理及贮藏相关的最坏情况谨慎选择加速和强制降解条件。

2073 A3-3.3 批次选择

2074 核心指导原则中概述了关于批次选择的建议。一般来说，建议使用3个注册稳定性批次的稳
2075 定性数据来支持ATMP的建议有效期，但是根据风险评估，可以证明稳定性批次的替代数量
2076 是合理的。准确确定ATMP的预测有效期的风险将取决于各种因素，包括方法学限度及起始
2077 物料质量的变异性。通常应根据建议有效期内的长期稳定性数据证明ATMP保质期的合理性。
2078 在某些情况下，基于类似产品的先验知识的稳定性特征（见附录2-稳定性建模）可提供额外
2079 的支持性稳定性数据。如核心指导原则第4.1节“注册稳定性批次选择的考虑因素”所述，
2080 ATMP注册稳定性批次的生产规模可能与生产批次不同，除非规模变化对稳定性构成重大风
2081 险。注册稳定性批次可以是非生产规模的临床批次，前提是已证明与生产批次具有适当的可
2082 比性。当注册稳定性批次不是生产规模批次时，可能需要批准后承诺来确认稳定性。

2083 患者特异性细胞ATMP的稳定性应从患者来源的材料中获得。然而，由于可及性有限（比如
2084 自体CAR-T细胞），该方法可能并不总是可行的，且在合理的情况下，可接受来自健康供体
2085 来源的代表性材料的稳定性数据以及基于患者来源的材料稳定性数据。根据稳定性方案进
2086 行推荐的稳定性研究时当患者来源材料有限，括号法原则（见附录1-简化稳定性方案设计）
2087 可适用于ATMP。用于确定稳定性的稳定性指示性CQA将取决于制剂，并应证明其合理性。
2088 冻存细胞（用于ATMP生产的细胞基质）的稳定性可以采用基于先验知识（如：细胞类型、
2089 剂型、容器、细胞密度）的建模原理，以在提交时设定超过长期数据的初始有效期。

2090 ATMP与标准生产工艺流程有所不同，它们可能没有具体的原液批次，而是在一个不间断的
2091 流程中生产，并且没有明确的原液贮藏步骤。在这种情况下，不需要评估原液的贮藏期。此
2092 类生产的例子包括许多基于细胞的产品，这些产品作为最终即用型制剂会经过连续培养、纯
2093 化、配制和贮藏（或新鲜给药）。

2094 对于具有不同原液阶段的ATMP，原液的生产日期和制剂的生产日期可能是两个不同的日期，
2095 原液在加工成最终制剂之前的保持时限可能会影响制剂的贮藏期。如果是这种情况，应进行
2096 风险评估以确定稳定性评估是否还应将原液和制剂的累积贮藏期纳入考虑。

2097 当生产工艺包含较短的保持时限，应评估并证明风险评估以确定保持时间稳定性研究的必
2098 要性和范围。一些ATMP生产工艺可能包括冷冻步骤（比如在进一步处理之前短期贮藏细
2099 胞）。在这种情况下，应在解冻后评估贮藏中间产品的稳定性。

2100 **A3-4 起始物料和稳定性**

2101 稳定性方案应考虑到ATMP的稳定性可能受到起始物料和病毒载体质量的影响，稳定性评估
2102 应考虑细胞治疗产品的起始物料（如异体细胞、自体细胞）、运输、生产工艺中的贮藏步骤
2103 及其短期或长期贮藏条件（如短期细胞贮藏与长期冻存）的影响。应评估细胞起始物料（如
2104 供体细胞）在贮藏和运输期间的稳定性。一般来说，细胞起始物料在贮藏和运输过程中的稳
2105 定性评估应遵循本指导原则中关于基于细胞的ATMP的详细建议，并应遵循基于风险的方法
2106 来确定其稳定性。还应控制用于生产基因治疗载体的起始物料（如质粒、用于制造载体的病
2107 毒库）的稳定性。

2108 用于ATMP生产的进一步体外修饰细胞的病毒载体（如逆转录病毒、慢病毒）通常以批量生
2109 产，经纯化并调节至所需浓度后，被冷冻贮藏直至启用。应评估贮藏的病毒载体的稳定性相
2110 关CQA，包括载体完整性、强度（如：感染性滴度、转导滴度、基因组滴度和病毒颗粒计
2111 数）、产品相关杂质谱、空粒子与完整粒子的比率（如适用）、活性（如基因表达）和无菌
2112 性（或容器密封完整性检测）。当病毒载体在不同浓度下贮藏时，除非能够证明使用括号法
2113 是合理的，应评估每个浓度下病毒载体的稳定性（见附录1-简化稳定性方案设计）。

2114 **A3-4.1 细胞库和病毒库**

2115 应根据ICH Q5D中概述的建议，评估细胞库在规定贮藏条件下的稳定性，以验证解冻后的细
2116 胞在贮藏过程中存活并保留了其CQA。应在申报资料中提供用于监测入库细胞的稳定性方案。
2117 应证明为确定稳定性而评估的稳定性指示性CQA的合理性。

2118 应评估病毒库的稳定性，这些病毒库可用于生产直接给药的病毒制剂或用于生产体外修饰细
2119 胞的病毒载体。

2120 应充分确定病毒库的质量，其中通常包括对其稳定性指示性CQA的评估。在建立病毒库的稳
2121 定期时，在某些情况下，可以通过评估由贮藏材料在病毒库有效期结束时生产的原液的质量
2122 属性，来证明病毒的稳定性。应根据稳定性方案定期评估已建立的主病毒库（在某些地区也
2123 称为病毒种子库）和工作病毒库的稳定性。稳定性方案应描述并证明基于其预期用途的试验
2124 参数和稳定性可接受标准。根据病毒库的预期用途（比如当用于生产病毒制剂时），效价也
2125 可能是稳定性指示性CQA。根据病毒库的预期用途（比如当用于生产病毒制剂时），感染性
2126 滴度也可能是稳定性指示CQA，应该被纳为病毒库稳定性评估的一部分。

2127 **A3-5 有效期的建立**

2128 根据加速稳定性研究，可能无法准确预测ATMP的有效期，因为其特性可能会根据贮藏介质
2129 的温度和相关变化而发生很大变化。当加速稳定性研究提供的信息有限时，由于降解产物谱
2130 上的差异，应在预期贮藏条件下进行旨在支持产品稳定性的实时稳定性研究。当生产批次中
2131 没有足够的实时稳定性数据可用于ATMP时，开发批次的稳定性数据和类似产品的先验知识
2132 可用作支持性数据，以证明设定初始稳定期的合理性，并在稳定性试验方案中建立同步试验
2133 策略。使用先验知识来支持ATMP有效期的确定，并应酌情与监管机构讨论。

2134 申报时应包括至少6个月的稳定性数据。当获得额外的稳定性数据时，有效期可延长至超过
2135 最初的6个月。对于有效期少于6个月的制剂，首次注册申报的最低限度稳定性数据应涵盖预
2136 期的有效期。

2137 对于在原液阶段和制剂阶段有贮藏期的ATMP，应根据核心指导原则第3节“稳定性方案设计”
2138 中详述的稳定性方案对其进行稳定性评估。当贮藏用于细胞产品和病毒载体生产的中间产品
2139 时，还应在预先规定的稳定性计划下评估其稳定性，并根据实时稳定性信息确定有效期。

