

安定性試驗基準

➤ 名詞解釋

一、目的

二、基本規範

三、試驗規劃-批次、儲存條件、試驗間格

四、試驗結果評估

五、標示及分析方法確效

六、補充資料

名詞解釋：

| 名詞 | 說明 |
|--|---|
| 再驗期(re-test period) | 原物料在標示儲存條件下，符合此規格的期間可用於製造製劑，在此期間後，需檢驗合格後，方可使用。 |
| 有效期間 (expiration dating period，亦即架儲期 shelf-life) | 製劑在標示之儲存條件下，符合其規格的期間。 |
| 加速試驗 (accelerated testing) | <ul style="list-style-type: none">• 使用較嚴苛的儲存條件當作正式安定性試驗的一部份，以加速物品化學性之降解和物理性之變化的一種試驗設計。• 加速試驗之資料，亦可用於評估長期試驗之化學變化。• 且可評估於標示儲存條件之外(如運銷時可能受到短暫偏離標示之儲存條件)對安定性之影響。 |
| 長期試驗 (long-term) | 在建議儲存條件下，欲標示之再驗期或架儲期時，所需進行之安定性試驗。 |
| 量產批次 (production batch)： | 依登記申請案中，所指定的生產設施中之生產設備，所製造之目標批次。 |
| 先導性規模 (pilot scale) | 目標之製程及批量，可充分代表並模擬用於量產批次之規模。 |
| 顯著變化 (significant change) | <ol style="list-style-type: none">1. 原物料：試驗結果不符合規格。2. 製劑：<ul style="list-style-type: none">• 含量比初期值改變5%。• 用生物學或免疫學試驗方法，效價不符合規格。• 任何降解產物超限規格• 外觀、物理性和功能性試驗不符合規格。• 然而在加速條件下，某些物理特性的變化是可預期的，規格或可寬鬆一些。 |

安定性試驗基準

研究藥品受到**環境因素（溫度、濕度及光線等）**之影響，得到藥品隨時間降解的變化關係，以此推算再驗期或有效期間，藥品使用時的有效性與安全性。

參考文獻：

1. 衛生福利部食品藥物管理署 (2016 · 3月11日) · 藥品安定性試驗基準 (部授食字第1041408733號)
2. VETERINARY SERVICES MEMORANDUM NO. 800.300, Stability Testing of New Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products, USA

二、基本規範

| 序號 | 項目 | 說明 |
|----|----------------|--|
| 1 | 安定性試驗內容 | <ul style="list-style-type: none">在儲存期間，易受變化的特性和可能影響品質、安全及療效等性質的試驗。試驗得包括：物理、化學、生物、微生物之屬性、防腐成分的含量和功能性試驗。安定性指標分析方法 (stability-indication method) 應經確校。 |
| 2 | 申請時 | 加速試驗及長期試驗各達6個月之資料 |
| 3 | 核准領證前 | <ul style="list-style-type: none">檢附12個月之長期試驗資料，可暫取得最多兩年之有效期間申請時已包含再驗期或有效期間之長期試驗資料可免除加速試驗 |
| 4 | 申請查驗登記之長期安定性資料 | <ul style="list-style-type: none">若未涵蓋至核准之再驗期或架儲期，或未包括三個量產批次時於核准後，應繼續進行前三個月量產批次至核准的再驗期或有效期間之安定性試驗。 |
| 5 | 欲延長再驗期或有效期間 | 需三批量產產品之長期試驗資料為依據，且留存該備查。 |
| 6 | 核准後歷年安定性試驗 | 依主管機關公告GMP相關規定保留備查 |

三、試驗規範-批次

◆ 所製造之批次

與實際生產時相同原理之設備與關鍵製造方法。

◆ 「代表性批次」如非來自申請查驗登記之製造廠

- 具有相同配方、相同原理之設備與關鍵製造方法
- 且執行安定性試驗之批次品質可代表將來上市之品質

◆ 查驗登記應檢附

- 「代表性批次」安定性試驗結果
- 申請查驗登記製造廠之安定性試驗計畫書
- 該場所製造之產品至少三個月長期與加速安定性試驗結果

◆ 核准後

- 製造廠須持續進行連續三個量產批次之長期安定性試驗

三、試驗規範-儲存條件

- 一般儲存條件：

| | 儲存條件 |
|------|--|
| 長期試驗 | 25°C±2°C/60% RH±5% RH 30°C±2°C/65% RH±5% RH |
| 中間試驗 | 30°C±2°C/65% RH±5% RH |
| 加速試驗 | 40°C±2°C/75% RH±5% RH |

- 長期試驗：

- 如設定30°C之條件，則無需中間試驗。
- 設定25°C時，加速試驗有顯著變化時需加做中間試驗。

- 廠商自行決定要在25°C或30°C條件下測試。
- 加速試驗資料需六個月。
- 中間試驗及長期試驗，最短為十二個月。
- 申請時至少應有前六個月資料，核准領證時，須補足十二個月之資料

- 冷藏儲存條件：

| | 儲存條件 |
|------|-----------------------|
| 中間試驗 | 30°C±2°C/65% RH±5% RH |
| 加速試驗 | 25°C±2°C/60%RH±5% RH |

- 加速試驗前三個月內有顯著變化，應使用一批進行取樣頻率密集之三個月短期加速試驗。
- 以說明儲存條件短時間偏離(如運銷或處理時)所造成之影響。

- 冷凍儲存條件：

| | 儲存條件 |
|------|-----------|
| 長期試驗 | -20°C±5°C |

- 使用一批於5°C±3°C或25°C±2°C，進行適當期程之安定性試驗，以了解短時間儲存條件偏離之影響。

三、試驗規範-試驗間格

長期試驗

- 再驗期或架儲期一年以下
 - 前三個月每月一次
 - 而後每三個月一次
- 再驗期或有效期間一年以上
 - 第一年每三個月
 - 第二年每六個月
 - 而後每年一次

加速試驗

- 3次以上之測試
- 接近顯著變化的標準時，則應增加測試點
- 可在最後時間點增加樣本數目或在試驗設計增加第四個測試時間點

使用中的安定性試驗

- 使用前須進行配製之藥品，應檢附模擬實際使用情況之安定性試驗資料
- 試驗期間應達開封後所宣稱之最常使用期間 (in-use period)
- 間格應能充分掌握開封後之安定性特性
- 應評估藥品於接近架儲期時 (或架儲期屆滿時) 之開封後安定性

例如：

- 一年以下：0、1、2、3、6、9及12月
- 一年以上：0、3、6、9、12、18、24、36、48.....月

四、試驗結果評估

- 進行統計分析再驗期或架儲期：

單一批次數據

- 長期試驗結果推算
- 95%信賴區間之下限(或上限)與規格(上限(下限)所相交之時間點

單一變因、完整設計之數據

- 單一含量或容量變因，以三批次安定性試驗數據估算
- 單一批次變因：
 - 確認各批次數據是否支持再驗期或架儲期。
 - 檢測不同批次數據是否可以合併。

多重變因、完整設計之數據

- 確認各變因是否支持所宣稱架儲期
- 檢測各變因之數據，是否可以合併，推算單一的架儲期

- 經評估可依安定性試驗計畫書，執行長期儲存試驗所得知統計分析結果，做有限度的外插，以延長再驗期或架儲期。
- 長期試驗資料結果，顯示**降解及變異程度極小**且充分明顯時，可省略統計分析。

五、標示及分析方法確效

| 序號 | 項目 | 說明 | | | | | | | | |
|---|---------------------|--|---------|------------|--------------------------|---------------------|---|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 標示 | <div><ul style="list-style-type: none">標示之儲存溫度需量化。開封後之保存方式與使用期限應加註仿單依安定性試驗條件標示最終產品之儲存溫度，建議條件：<table><tr><td>安定性試驗條件</td><td>最終產品儲存溫度標示</td></tr><tr><td>25°C±2°C/60% RH±5°C (長期)</td><td>儲存勿超過25°C或儲存於25°C以下</td></tr><tr><td>25°C±2°C/60% RH±5°C (長期) 加30°C±2°C/65% RH±5°C (中間)</td><td rowspan="3">儲存勿超過30°C或儲存於30°C以下</td></tr><tr><td>30°C±2°C/65% RH±5°C (長期)</td></tr><tr><td>30°C±2°C/75% RH±5°C (長期)</td></tr></table></div> | 安定性試驗條件 | 最終產品儲存溫度標示 | 25°C±2°C/60% RH±5°C (長期) | 儲存勿超過25°C或儲存於25°C以下 | 25°C±2°C/60% RH±5°C (長期) 加30°C±2°C/65% RH±5°C (中間) | 儲存勿超過30°C或儲存於30°C以下 | 30°C±2°C/65% RH±5°C (長期) | 30°C±2°C/75% RH±5°C (長期) |
| 安定性試驗條件 | 最終產品儲存溫度標示 | | | | | | | | | |
| 25°C±2°C/60% RH±5°C (長期) | 儲存勿超過25°C或儲存於25°C以下 | | | | | | | | | |
| 25°C±2°C/60% RH±5°C (長期) 加30°C±2°C/65% RH±5°C (中間) | 儲存勿超過30°C或儲存於30°C以下 | | | | | | | | | |
| 30°C±2°C/65% RH±5°C (長期) | | | | | | | | | | |
| 30°C±2°C/75% RH±5°C (長期) | | | | | | | | | | |
| 2 | 安定性試驗指標分析方法及其分析方法確效 | <div><ul style="list-style-type: none">參照「分析確效作業指導手冊」。實施安定性試驗前，須先建立合適之據安定性指標分析方法。確效需包括以下特性：<ul style="list-style-type: none">➤ 系統適用性 (system suitability)➤ 專一性 (specificity)➤ 準確度 (accuracy)➤ 精密度 (precision)➤ 線性 (linearity)➤ 範圍 (range)➤ 不純物及降解物之最低定量極限 (quantitation limit, QL)確效須經合適之統計分析。</div> | | | | | | | | |

六、補充資料

參考文獻：ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)

| 安定性試驗計畫書 | 安定性試驗報告 |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">責任歸屬清楚的IVD試劑定義使用條件<ul style="list-style-type: none">考慮環境因素，包括最糟糕的使用情況評估目的與概念試劑相關資訊：如批號、批量、容器關鍵物質的潛在影響<ul style="list-style-type: none">「關鍵」主要是針對安定性建議試劑樣品的儲存條件模擬運輸過程檢測時間點的區間每個測試區間結束的檢查 (如程序和延長測試)IVD試劑檢測次數，取決於所用測試方法的精度<ul style="list-style-type: none">考慮到可能因設備和 IVD 試劑而遇到的可變性安定性研究計畫書的期間<ul style="list-style-type: none">其中包括超出目標安定區間的額外可信賴區間數據分析敘述須符合的驗收標準數據解釋計畫書需作為與IVD試劑相關的技術文件之一 | <ol style="list-style-type: none">遵循之計畫書試驗批號所有測試結果數據分析結果通過與否的可接受標準與安定性相關的結論報告須作為IVD試劑之技術文件 |