

Q5c

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

生物技术企物制品质量:生物
技术/生物制品稳定性试验

ICH 指导委员会在 1995 年 11 月 30 日
ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定，按照 ICH 进程，已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

Q5C 文件历史

第一次汇编	历史	日期	新汇编 2005 年 9 月
-------	----	----	-------------------

Q5C	在第 2 步基础上由指导委员会批准，并向公众征求意见	1995 年 3 月 29 日	Q5C
-----	----------------------------	-----------------	-----

现行第四版

Q5C	在第 4 步基础上由指导委员会批准，并推荐给三方 ICH 管理方采纳	1995 年 9 月 30 日	Q5C
-----	------------------------------------	-----------------	-----

生物技术/生物制品质量:生物 技术/生物制品稳定性试验

1. 引言

由 ICH 三方协调制定的“新药原料及制剂稳定性试验”(1993 年 10 月 27 日)的指导原则总体上适用于生物技术产品及生物制品。然而,生物技术产品及生物制品确有其明显的特点,因此,在设计实验方案,确证在预期的贮藏期内制品的稳定性时,需要考虑这些特点。由于这类制品的活性成分一般是典型的蛋白质和/或多肽,因此,维持其分子构型,从而保持其生物学活性取决于共价键和非共价键的作用力。这些制剂对诸如温度变化、氧化、光照、离子含量及剪切力等环境因素较为敏感,为保持其生物活性和避免降解,必须严格规定其贮藏条件。

稳定性的评价可能需要采用复杂的分析方法。适合的生物活性测定是稳定性研究的关键内容之一。在制品纯度和分子特性允许的情况下,用适当的理化、生化和免疫化学的方法分析分子实体及定量检测降解产物也是稳定性研究的一部分。

基于上述考虑,申请人应提供能支持生物技术产品及生物制品稳定性的数据,同时还应考虑到许多外部条件对制品的效价、纯度和质量的影响。应根据长期、真实时间、真实条件的稳定

性研究的主要数据制定原液和制剂的贮藏期。由此可见，合适的长期稳定性研究是成功开发上市产品的关键。本文件旨在为申请人产品上市申请时提供各类稳定性研究资料的指导，并为市场应用提供相关支持。申请人还应认识到稳定性数据在审评过程中需不断更新。

2. 附件的范围

本附件适用于特征明确的蛋白质、多肽及其衍生物和含有这些衍生物的制剂以及从组织、体液、细胞培养物中分离或是用重组 DNA 技术生产的产品。因此，该文件涵盖了以下品种的稳定性资料的研究和申报：细胞因子类（干扰素、白介素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子）、促红细胞生成素、纤溶酶原激活素、血浆因子、生长激素和生长因子、胰岛素、单克隆抗体和由特征明确的蛋白质和多肽构成的疫苗。

另外，本指导原则的下列章节，在与药品管理机构协商后，还可适用于其他类制品，如传统疫苗；但不包括抗生素、变态原提取物、肝素、维生素、全血或血细胞成分。

3. 术语

一些基本术语可参见 ICH 三方协调指导原则“新药原料和制剂稳定性试验（1993 年 10 月 27 日）”。由于生物技术产品及生物制品的生产厂家有时使用传统术语，故用括号列出这些传统术语以帮助读者理解，另外还列出一些生物技术产品及生物制品生产用术语作为补充。

4. 批的选择

4.1 原液（散装原液）

若生产出的原液需在配方和制成成品之前贮藏，则稳定性研究应至少提供 3 批能代表生产规模的生产和贮藏条件的稳定性数据。当原液贮藏期大于 6 个月时，申报时需至少提供 6 个月的稳定性试验数据。当贮藏期小于 6 个月时，最初申报所需的最低要求的稳定性资料将视情况而定。在向管理机构申报全套资料时，如果稳定性研究数据来源于比上市规模小的试生产规模发酵及纯化工艺所生产的原液时，则申请人应承诺在获得批准后，对最初三批规模化生产的原液进行长期稳定性试验。

用于稳定性试验的原液的质量应能代表用于临床前研究、临床研究以及规模化生产制品的质量。此外，试生产规模生产的原液的生产工艺和贮存条件与规模化生产相比应具有代表性。用于稳定性试验的原液应贮藏在能充分代表其实际规模化生产所使用的容器中，也可将用于稳定性试验的原液置于缩小

的容器中，但缩小容器应与规模化生产所用容器的材料及容器密封系统相同。

4.2 中间产物

生物技术产品/生物制品生产过程中，一些中间产物的质量控制对成品的生产至关重要。通常，生产商应鉴定检测中间产物，得到内控数据和工艺限度，确保其稳定性保持在工艺开发的范围内。当采用中试规模的数据时，生产商应考虑这些数据用于生产规模工艺的适用性。

4.3 制剂（成品）

应提供至少 3 批能代表生产规模情况的成品的稳定性资料。如可能，用于成品稳定性试验的各批次应源于不同批号的原液。当贮藏期大于 6 个月时，申报时需至少提供 6 个月的稳定性试验资料。如贮藏期小于 6 个月时，最初申报所需的最低要求的稳定性资料将依不同的制剂而定。制剂的有效期应根据申报的真实数据而定。由于效期是依据所审查资料中的真实时间和真实温度数据而制定的，因此在审评过程中可持续更新原始稳定性数据。进行稳定性研究的成品质量应能代表用于临床前和临床研究的产品质量。在向管理机构申报全套资料时，如果提供的稳定性数据是来自中试生产工艺制备的制剂，则申报者应承诺在获得批准后对最初三批规模化生产的制剂进行长期稳定性试验。当效期的制定是依据中试生产批次制剂的数据，而生产规模生产的制剂的长期

稳定性试验结果显示其在效期内不符合长期稳定性质量标准或其质量不能代表用于临床前和临床研究的产品质量时，生产商应报告监管机构以便采取适当的措施。

4.4 样品选择

对具有不同装量(如 1ml、2ml 或 10ml)、不同单位(如 10 个单位、20 个单位、或 50 个单位)或不同重量(如 1mg、2mg 或 5mg)的制剂进行稳定性试验时，可采用矩阵法或归一法（括号法）选择样品。

矩阵化设计是稳定性试验的统计学设计方法，据此方法，若可以证明被测样品的稳定性可代表总体样品的稳定性，就可在不同的取样点取出不同的部分样品进行测定。研究中需明确同一制剂中样品的不同之处，如不同的批号、规格（或浓度）、不同大小的同种包装容器，，在某些情况下，可能容器/密封系统也不尽相同。矩阵化设计不适用于其不同之处会影响稳定性的样品，如不同浓度、不同容器/密封件；因为在这些情况下，难以确定产品在贮存条件下的稳定性表现是否具有相似性。

当相同浓度和相同容器/密封系统用于 3 种或 3 种以上的装量时，生产商可仅选取最小和最大的包装规格来进行稳定性试验，即归一法（括号法）。归一法（括号法）的设计是假设在极端条件下样品的稳定性试验结果能代表中间条件下的样品稳定性。有时，需证明在极端条件下收集的数据确能代表所有样品的稳定性情况。

5. 稳定性考察指标

总的来说，没有哪一个单独的稳定性测试方法或参数能反映生物技术产品/生物制品稳定性特征的全貌，生产商应设计一系列稳定性试验指标，以保证能检测出产品成分、纯度及效价的变化。

在提交资料时，用于稳定性检测的方法应已经过验证，并一并提交稳定性指标的方法和稳定性试验的数据供审阅，稳定性指标的确定应以不同的制剂而定。下列各节强调的内容并非稳定性研究的全部指标，而是列出了能指示制剂稳定性的代表性特征。

5.1 方案

上市申请资料中，应包括详细的原液和制剂稳定性评价方案，以支持所拟定的贮藏条件和有效期。方案中应包括所有能证明生物技术产品/生物制品整个有效期的稳定性所必需的资料，如明确的质量标准和检测间隔。所使用的统计方法也应在三方制定的稳定性指导原则中刊载。

5.2 效价

当产品的用途与明确的、可测定的生物活性相关时，效价测定应是稳定性试验的一部分。本指导原则中提到的稳定性研究中的效价是指制剂能达到其预期作用的一种能力，它是根据制剂的某种属性用一个合适的定量方法来测定的。一般来说，当效价用与其相关的合适的参比物质来表示时，不同实验室测

得的生物技术产品/生物制品的效价的比较才有意义。为此，分析试验中应包括经与相关国家或国际参比物质直接或间接标化的参比物质。

在稳定性试验方案中，应规定效价研究的合理间隔期，其结果应以校准的生物活性单位表示，如有可能，生物活性单位应用国家或国际公认的标准品进行标化。如尚未建立相应的国家或国际标准品，测定结果可用经特性鉴定的内部参比物质的单位表示。

某些生物技术产品/生物制品，其效价取决于其活性成分与另一种物质的偶联或佐剂的，这时，应在真实时间/真实温度(包括装运条件)的条件下，测定活性成分与结合物中的载体或佐剂的解离度。对于这类产品稳定性评价较为困难，因为在某些情况下，体外生物活性的检测方法和物理化学试验方法与实际不符或难以提供准确的结果。这时，需采取适当的措施(如在结合前测定、评估活性成分从结合体中解离的情况以及体内检测等方法)或使用适宜的替代方法，以克服体外试验的不足。

5.3 纯度和分子特性

在产品稳定性试验的指导原则中，纯度是一个相对概念。由于糖基化、脱酰胺或其他异质性的影响，测定生物技术产品/生物制品的绝对纯度极为困难。因此，通常用多种方法综合评估生物技术产品/生物制品的纯度，而且其纯度值取决于所用的

检测方法。在稳定性试验中，纯度检测需关注检测产品的降解情况所用的检测方法。

在稳定性试验中，生物技术产品/生物制品的纯度值、降解产物的单个量和总量均应尽可能成文上报，降解产物的可接受限度应根据临床前和临床研究所用各批原液和制剂分析结果的总体概况而定。

应用物理化学、生物化学和免疫化学相关分析方法可对原液和制剂作全面鉴定(如分子大小、电荷、疏水性)，而且可以准确测定在贮藏过程中由脱酰胺、氧化、磺化氧化、聚集或片段化所造成的降解变化。如可应用的测定方法包括电泳(SDS-PAGE、免疫电泳、免疫印迹、等电聚焦)、高分辨色谱(如反相色谱、凝胶过滤色谱、离子交换色谱、亲和色谱)和肽图。

当在长期稳定性试验、加速试验和/或强制条件试验中检出降解产物有明显的定性或定量变化时，应考虑其潜在的危害性，并需在长期稳定性试验中对降解产物进行定性和定量的分析。根据用于临床前和临床研究样品的实际水平制定降解产物的可接受限度。

对于不能用适宜方法鉴定的物质或不能用常规分析方法检测其纯度的制品，申报者应提出替代试验的方法，并证明其合理性。

5.4 其他项目

以下所列项目，虽然并不特指生物技术产品/生物制品，但仍应对包装于终容器中产品进行监控和报告：

产品外观(溶液/混悬液的颜色和浊度、粉剂的颜色、质地和溶出时间)，溶液、粉末或冻干粉溶解后的可见微粒，pH，粉末剂和冻干制剂的水分。

应至少在拟定有效期的初期和末期进行无菌试验或替代试验(如容器/密封系统的完整性试验)。

添加剂(如稳定剂、防腐剂)或辅料在制剂的效期内也可能发生降解，如初步稳定性试验有迹象表明这些物质的反应或降解对产品质量有不良影响，则有必要在稳定性试验中对这些项目加以监测。

容器/密封系统存在对产品造成不良影响的可能性，应注意评价(见下)。

6. 贮藏条件

6.1 温度

由于大多数生物技术产品及生物制品需明确规定贮藏温度，因此，进行真实时间/真实温度的稳定性研究的条件应与规定的贮藏温度相同。

6.2 湿度

生物技术产品及生物制品通常应密封防湿贮藏。因此，当所使用的容器(及贮藏条件)证明足够防护高湿度和低湿度时，则通常可略去在不同相对湿度下的稳定性试验。如没有使用防湿容器，应提供相应的稳定性数据。

6.3 加速条件和强制条件

如前所述，有效期的制定应基于真实时间/真实温度的数据。然而，强烈建议在加速和强制破坏条件下对药物原液和制剂进行研究，因为加速条件研究可能为制定有效期提供有用的支持性数据，为产品的进一步开发提供稳定性依据(如:对配方、规模放大等生产工艺改变作初步评估)，亦有助于验证稳定性试验方案中的分析方法或提供可能有助于阐明原液或制剂降解的相关信息。强制破坏试验的研究可能有助于确定意外暴露于非规定条件下(如运输过程中)是否会对产品产生不良影响，也有助于评估哪些特定的测试参数可能是产品稳定性的最佳指标。原液或制剂暴

露于极端条件下的稳定性研究可能有助于揭示产品的降解形式，如有降解，则应在建议的贮藏条件下监测这些变化。虽然在三方制定的稳定性试验指导原则中，描述了加速试验和强制破坏试验研究的条件，但是申报者应当注意这些条件并不都适用于生物技术产品及生物制品。申报者应对每一项试验条件根据案例的具体情况进行仔细选择。

6.4 光照

申报者应根据具体情况咨询药物管理机构，以制定试验指南。

6.5 容器/密闭系统

由于生物技术产品/生物制品制剂与容器/密封系统的相互作用，制剂的质量可能会发生变化。如不能排除液体制剂与容器或闭塞物无相互作用(除密封安瓿这种包装形式外)时，应将样品以倒立放置、水平放置(即与容器密封系统接触)和正立放置情况下进行稳定性研究，以确定容器密封系统对产品质量的影响。应该为将要上市的所有不同容器或密封系统组合提供稳定性数据。

除了传统单剂量西林瓶包装必须提供标准的数据外，申报者应提供数据证明多剂量西林瓶包装产品在容器、包装和说明书上指定的最长使用期限内，容器密封系统能耐受多次重复的插入与抽出，而产品的效价、纯度及其质量依然不变。这种标签应符合当地有关国家/地区的规定。

6.6 冻干制品溶解后的稳定性

在容器、包装和/或使用说明书上应注明冻干制品溶解后的稳定性，其中应包括溶解后的贮藏条件和最长贮藏期，这些标签均应符合当地有关国家/地区规定。

7. 测试频度

由于生物技术产品及生物制品的效期可从几天到几年不等，因此，难以制定统一的适用于各类生物技术产品及生物制品的稳定性试验期限和测试频度。然而，除少数品种外，大多数已上市和即将上市的产品，其有效期一般在半年到5年之间。因此，该指导原则基于上述有效期范围内。另外，还应考虑到在较长贮藏期内的不同时段，生物技术产品/生物制品的降解可能受不同因素的影响。如预定有效期在1年或1年以内，真实时间稳定性研究应为前3个月每月进行一次，以后每3个月一次。

如预定有效期在1年以上，稳定性试验应在贮藏期的第一年每3个月进行一次，第二年每6个月进行一次，以后每年进行一次。

以上所规定的测试频度适用于批准前产品的稳定性试验，如在该产品批准后，提供的数据说明产品仍是足够稳定的，则可减少稳定性试验频度。当有数据说明产品的稳定性不受影响时，申报者可递交一份方案，说明在批准后的产品长期稳定性试验中可删去某些特定时段(如9个月试验)

8. 规范

虽然生物技术产品/生物制品在贮藏期内易于发生明显的活性降低、物理化学变化或降解，但国际和国家法规很少有指导原则提供放行标准和有效期末质量标准的区别。目前，对生物技术产品/生物制品在有效期限内的活性降低、理化变化或降解产物，尚未分门别类地提出最大可接受降低值或变化范围的建议，应随不同制品的情况而定。制品在整个有效期内应符合其安全性、纯度和效价的质量标准，这些标准和限度应根据所有现有资料使用适当统计方法而制定。正如在三方协调指导原则稳定性研究中讨论的，如在出厂时和有效期内采用不同的质量标准，则应有足够数据证明，不同的规范对临床效果不受影响。

9. 标签

对于大多数生物技术产品/生物制品，建议标明明确的贮藏温度。对不能冷冻的原液或制剂应另行说明。上述条件以及产品要求避光和/或防潮时，建议在各类容器包装和说明书中标明。标签应符合当地国家和地区的有关规定。

10. 术语

结合物 结合物是指一个活性成分(如多肽、碳水化合物等)通过共价键或非共价键与载体(如蛋白质、多肽、无机盐等)连接,以增强制品的效力或稳定性。

降解产物 原液(收获物)随时间发生变化而产生的分子。如本指导原则在稳定性研究目的中所述,这种变化可能发生在产品生产过程中或储藏过程中(如脱酰胺、氧化、聚合、蛋白质水解)。对于生物技术产品/生物制品而言,有些降解产物可能具有活性。

杂质 指既不是原液(收获物)本身成分,也不是赋形剂或制剂(储存于容器中的终产品)的添加剂成分,却存在于原液和制剂中的任何其他的成分。

中间产物 对生物技术产品及生物制品来讲,中间产物是生产过程中生产的、对进一步成功生产原液和制剂极为关键的物质,它不是原液也不是成品。中间产物一般是可以定量的,并且可通过建立的质量标准判断在进行下一步生产工艺之前该生产步骤是否合格。中间产物包括需进一步进行分子修饰的产品或在进行下一步工艺前需保存一定时间的产品。

生产规模的产品 通常指在能够提供上市销售的生产规模下生产出的产品。

试生产规模、中试规模 一种能代表和模拟生产规模生产原液和制剂的规模。除生产规模外，细胞扩增、收获和产品纯化的方法均应与生产规模中应用的一致。