

# ICH Q1系列稳定性指南

国家药品监督管理局药品审评中心

侯鹏

2020年11月

- 一、概述
  - 1、ICH Q1系列指南
  - 2、ICH Q1国内实施情况
- 二、Q1A和 Q1B介绍
- 三、Q1C、Q1D和Q1E简介
- 四、国内稳定性指南简介
- 五、结语

# 一、概述

## 1、ICH（国际人用药品注册技术要求协调会）Q1系列指南

名称	总指导原则	阶段	发布时间
Q1A (R2) 新原料药和制剂的稳定性试验		Step 5	2003年2月6日
Q1B 稳定性试验：新原料药和制剂的光稳定性试验		Step 5	1996年11月6日
Q1C 新剂型的稳定性试验		Step 5	1996年11月6日
Q1D 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计		Step 5	2002年2月7日
Q1E 稳定性数据的评价		Step 5	2003年2月6日
Q1F 气候带III和IV注册申请的稳定性数据		废止	2006年6月8日废止



## 2、ICH Q1国内实施情况

- ICH Q1和Q7是一级指导原则，也是成为ICH成员的先决条件。ICH官网上声明，中国已于2015年2月5日和2015年12月31日实施这两个系列的ICH指导原则。  
<https://www.ich.org/page/ich-guideline-implementation>
- 原国家食品药品监督管理总局于2017年6月正式加入ICH。2018年6月，国家药品监督管理局进一步成为ICH管理委员会成员。
- 2018年12月18日，CDE发布《关于公开征求24个ICH指导原则中文翻译稿意见的通知》。

### 1. 前言

- 1.1 目的
- 1.2 范围
- 1.3 一般原则

2005年、2015年  
定性指导原则

### 2. 指导原则

#### 2.1 原料药

- 2.1.1 总则
- 2.1.2 强力试验
- 2.1.3 批次的选择
- 2.1.4 容器密封系统
- 2.1.5 质量标准
- 2.1.6 试验频率
- 2.1.7 放置条件
- 2.1.8 稳定性研究承诺
- 2.1.9 评价
- 2.1.10 说明/标签

#### 2.2 制剂

- 2.2.1 总则
- 2.2.2 光稳定性试验
- 2.2.3 批次的选择
- 2.2.4 容器密封系统
- 2.2.5 质量标准
- 2.2.6 试验频率
- 2.2.7 放置条件
- 2.2.8 稳定性研究承诺
- 2.2.9 评价
- 2.2.10 说明/标签

### 3. 术语

### 4. 参考文献

### 前言

#### 目的：

列举新原料药及制剂稳定性试验的主要研究内容，对需基于特定科学考虑和具有特殊性的药物而引起的实际情况的多变性保留了充分的灵活性。当有足够的科学依据时，也可使用其他方法。

#### 范围：

适用于新化学实体药物申报上市及其新剂型的申报。

目前尚不包括简略申请、变更申请及临床试验申请等。

#### 一般原则：

仅对气候带 I 和 II 进行阐述。



### 强力试验 (stress testing)

- 原料药-强力试验:

通常仅需1批原料药，考察温度（高于加速温度10℃）、湿度（RH 75%或更大）、氧化、光照以及原料药在溶液或混悬液状态时，在较宽pH值范围内对水解的敏感程度。

确定可能的降解产物；了解降解途径；论证分析方法能否反映产品稳定性。

光稳定性试验为强力试验的一部分。

原料药及制剂光稳定性试验参照ICH Q1B执行。

### 光稳定性试验

**光源：**光照采用任何输出相似于D65/ID65发射标准的光源，如具有可见-紫外输出的人造日光荧光灯、氙灯或金属卤化物灯

D65是国际上认可的室外日光标准[ISO 10977(1993)]

ID65相当于室内间接日光标准

**照度：**不低于 $1.2 \times 10^6$  Lux hr、近紫外能量不低于 $200 \text{ w hr/m}^2$

**原料药：**可用原料药和/或原料药的简单溶液/混悬液。固体分散在适宜的玻璃或塑料碟中，厚度通常不超过3mm，必要时用透明盖子保护。液体置于化学惰性的透明容器中。



### 光稳定性试验

**制剂：**至少1批注册批样品。

用于正式稳定性研究的批次

首先，制剂应完全暴露进行试验；如有必要，以内包装进行试验；如再有必要，以上市包装进行试验。试验应一直做到其结果显示该制剂可以充分抵御光照为止。

对于内包装完全避光的铝管、铝罐等，一般只需做制剂的直接暴露试验。

输液、乳膏等需要附加试验证明使用时的光稳定性。

应使受试样品受其他因素影响最小化，如易氧化、易挥发样品适当保护。

### 稳定性试验样品

代表关键生产  
步骤

**原料药：**至少应提供三个注册批原料药的正式稳定性研究数据。这三批的批量至少应达到中试规模，其合成路线应与最终生产工艺相同，并应模拟最终生产工艺进行生产。用于正式稳定性研究的各批次的样品质量应能代表规模化生产时的产品的质量。

**制剂：**至少应提供三个批次样品的稳定性资料，注册批次的处方和容器密封系统应与拟上市产品相同，其生产工艺应模拟上市产品的生产工艺，其质量应与拟上市产品相同，符合相同的质量标准。如证明合理，其中两批必须至少在中试规模下生产，另一批可在较小规模下生产。可能的话，生产不同批次的制剂应采用不同批号的原料。

制剂的每一种规格和包装规格都应进行稳定性研究，除非应用了括号法和矩阵化设计。

### 中试规模批次(*Pilot Scale batch*)

按照模拟生产规模所生产的原料药或制剂批次。对固体口服制剂，中试生产规模一般至少是生产规模的十分之一或至少生产100000片或粒的规模，取较大者。

### 注册批次 (**Primary batch**)

用于正式稳定性研究的原料药或制剂批次，其稳定性数据在注册申报时可分别用于建立复检期或货架期。原料药的注册批次至少是中试生产规模批次。对于制剂，三批中至少两批是中试规模批次，第三批规模可小一些，只要它代表了关键生产步骤。然而，一个注册批次也可以是生产规模的批次。

### 生产批次 (**Production batch**)

使用在申报时规定的生产设备和场所，以生产规模生产的原料药或制剂批次。



### 试验设计

加速试验（通常情况，原料药/制剂）		
试验条件	取样频率	申报至少涵盖期限
40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH <sup>【1】</sup>	常规：至少3个点，包括初、末次	6个月
	预计加速试验结果可能会接近显著变化 <sup>【2】</sup> 限度： 末点加样本数或增设第4个时间点	
	结果显著变化：进行中间条件试验	

注【1】湿度：采用半渗透性包材的制剂湿度为不超过（NMT）25%RH。

### 试验设计

注【2】显著变化：

原料药：不符合规定；

制剂：1.含量与初始值相差5%或采用生物或免疫法测定时效价不符合规定；

2.任何降解产物超标；

3.非可预料的外观、物理常数、功能试验不符合标准；如栓剂变软等为可预料；

4. pH值不符合规定；

5. 12个剂量单位溶出度不符合规定；

6.除小容器（ $\leq 1\text{ml}$ ）或单剂量包装容器外（应说明理由），其他半渗透容器中的制剂加速试验期间失水量与原始值差5%。

## 二、Q1A和Q1B介绍

### 试验设计

中间条件试验【1】（通常情况，原料药/制剂）		
试验条件	取样频率	申报至少涵盖期限
$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$	建议进行12个月，包括初、末在内最少4个点	6个月
长期试验（通常情况，原料药/制剂）		
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 【2】	第一年每3个月一次，第二年每6个月一次，以后每年一次，直到建议的复检期。	12个月【3】
<p>注【1】： <math>30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}</math>作为长期试验条件时，无需中间条件试验。</p> <p>注【2】： 采用半渗透性包材的制剂在低湿度下进行分别为 <math>25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}</math> 或 <math>30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}</math>。</p> <p>注【3】： 新剂型（ICH Q1C）在经证明合理的前提下，可接受6个月长期数据。</p>		



### 试验设计

#### 拟冷藏的原料药和制剂

研究	放置条件	申报至少涵盖期限
长期试验	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12个月
加速试验【1】	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$	6个月

#### 拟冷冻的原料药和制剂

研究	放置条件	申报至少涵盖期限
长期试验	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12个月

其它：标签对配制、稀释、贮藏条件和使用期限存在要求时，应在稳定性初始时间点和末期对配制和稀释后的产品进行使用中的稳定性试验，作为正式稳定性试验的一部分。

### 考察指标

- 贮藏期间发生变化、可能影响其质量、安全性和/或有效性的项目。
- 检验项目应包括物理、化学、生物和微生物特性。
- 检验保护剂含量（如抗氧化剂、抑菌剂），在货架期内测定和证实抑菌剂的有效性（除测定抑菌剂含量外）。
- 进行功能性测试（如定量给药系统）。
- 包装在半渗透容器中的制剂考察潜在的失水性。

### 稳定性承诺

- 当注册批次的长期稳定性数据在批准时还无法涵盖所建议的货架期时，应承诺在批准后继续进行稳定性研究，以建立确切的货架期。
- 当申报的三批生产批次长期稳定性数据已涵盖了所建议的货架期，则认为不需进行批准后的承诺。否则，有下列情况之一的也应承诺：
  1. 如果递交资料包含了至少三批生产规模批次的稳定性研究数据但未至货架期，应承诺继续这些研究直到建议的货架期和进行六个月的加速试验。



### 稳定性承诺

- 2. 如果递交的稳定性研究数据资料包含的**生产批次少于三批**，应承诺继续进行这些长期稳定性研究直到建议的货架期和进行六个月的加速试验，**并补充试验的批次到至少三批**，进行直到所建议的货架期的长期稳定性试验和进行六个月的加速试验。
- 3. 如果递交的资料**不包含生产批次稳定性数据**，则应承诺对**生产规模生产的前三批**进行长期稳定性研究直到所建议的货架期和进行六个月的加速试验。

### 评价

- 根据至少三批稳定性样品的测定结果，确定将来所有在相似条件下生产和包装的原料药/制剂的复检期/货架期和标签上的贮藏条件。
- 应采用系统评估方法来评价稳定性资料，包括物理、化学、生物和微生物测定等的结果，以及制剂的特殊性能指标（如：固体口服制剂的溶出度）。
- 有时数据表明降解和变异非常小，以至于从数据上就可以明显看出所申请的复检期/货架期是合理的，这时通常不必进行正式的统计分析，只要提供省略的理由即可。
- 如果合理，在报批阶段，可依据长期贮藏条件下获得的实测数据，有限外推得到超出观察时间范围外的复检期/货架期。

### 说明/标签

- 应按照相应的国家/地区的要求，在原料药/制剂稳定性研究的基础上，在标签上说明贮藏条件。
- 必要时，应有特殊说明，尤其是对不能冷冻的原料药/制剂。
- 应避免使用如“环境条件”或“室温”这一类术语。



#### ICH Q1C:

通则：新原料药和制剂的所有者在申报新剂型所需报送的稳定性资料。 This document is an annex to the ICH parent stability guideline and addresses the recommendations on what should be submitted regarding stability of new dosage forms by the owner of the original application, after the original submission for new drug substances and products.

新剂型是指与已被相关管理机构批准的现有药品具有相同活性物质但剂型不同的药品。

药物制剂类型包括不同给药途径（如口服给药改为肠外给药），具有新的特定功能或释放系统（如速释片改为调节释放片），以及给药途径相同但剂型不同（如胶囊剂改为片剂，溶液剂改为混悬剂）的产品。

### 试验设计中“Q1D 括号法和矩阵法”的应用

稳定性试验通常在所有时间点对全部样品进行测试。括号法和矩阵法是基于不同原理的简化方案。括号法或矩阵法建立的基础是试验点的数据可以代替省略点的数据。

**括号法：**仅对某些设计因素（如规格、包装容器尺寸和/或装量）处于极端水平的样品在所有时间点进行测试。任何中间水平样品的稳定性可以被所选择的极端水平样品的稳定性所代表。

规格		50mg			75mg			100mg		
批次		1	2	3	1	2	3	1	2	3
包装尺寸	15mL	T	T	T				T	T	T
	100mL									
	500mL	T	T	T				T	T	T

Q1D 2.3.1.2

应证明15ml和500ml瓶代表极端水平。中间水平样品货架期不应超过最不稳定的极端样品货架期。

### 三、 ICH Q1C、 Q1D和Q1E

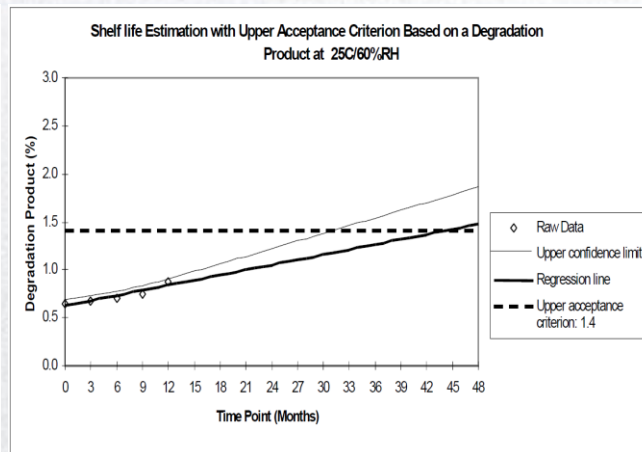
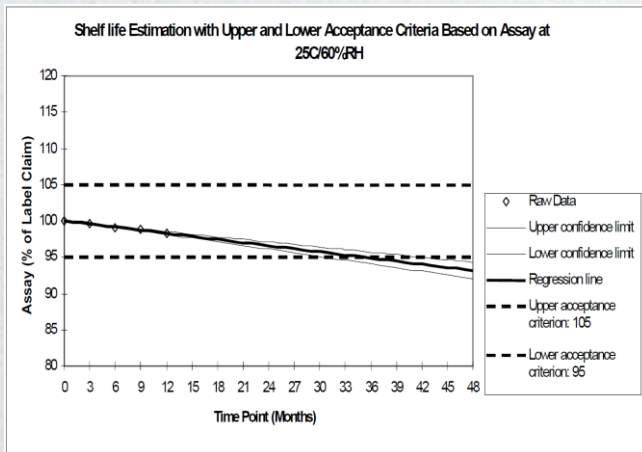
**矩阵法：** 在指定的某些时间点对全部因素组合的总样品中的一个选定子集进行试验。在后续的时间点，对另一个具有全部因素组合的样品子集进行试验。应该在起始和结束的时间点对所有选定的因素组合进行测定。

时间点（月）		0	3	6	9	12	18	24	36	
规格	S1	批次1	T	T		T	T		T	T
		批次2	T	T		T	T	T		T
		批次3	T		T		T	T		T
	S2	批次1	T		T		T		T	T
		批次2	T	T		T	T	T		T
		批次3	T		T		T		T	T

时间点（月）		0	3	6	9	12	18	24	36	
规格	S1	批次1	T	T		T	T		T	T
		批次2	T	T	T		T	T		T
		批次3	T		T	T	T	T	T	T
	S2	批次1	T		T	T	T	T	T	T
		批次2	T	T		T	T		T	T
		批次3	T	T	T		T	T		T



# 三、 ICH Q1C、 Q1D和Q1E



## Q1E 数据评价

外推法的应用是建立在确信“在观察范围外也存在着相同的降解关系”的基础上的。

1. 将平均曲线的95%单侧置信限与认可标准的相交点所对应的时间点作为货架期。
2. 如结果表明批次间变异较小，可合并进行分析。
3. 如结果表明批次间变异较大，则不能合并；有效期依据其中最短批次的时间确定。

### 国内指导原则

- 化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订），2015年国家局发布。
- 适用于新原料药、新制剂及仿制原料药、仿制制剂的上市申请。
- 稳定性试验样品、放置条件、考察时间及时间点，试验结果的分析评估，与ICH Q1基本一致。
- 不同之处在于明确了仿制药的要求。增加了原料药和制剂的稳定性考察项目。开启稳定性，包材相容性。对易发生相分离、黏度减小、沉淀或聚集的制剂，还应考虑进行低温或冻融试验。

### 关注点

- ICH Q1适用于新化学实体药物申报上市及其新剂型的申报。
- 光稳定性试验采用至少1批注册批制剂样品。应完全暴露进行光稳定性试验；必要时，可以直接包装进行试验；如再有必要，可以上市包装进行试验；一直做到结果证明制剂及其包装能足以抵御光照为止。
- 制剂稳定性样品应为中试规模，如一批样品在较小规模下生产，需代表关键生产步骤。
- 生产不同批次的制剂应采用不同批号的原料药。
- 关注稳定性承诺对生产批次稳定性数据的要求。



**谢谢！**

---