

生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）



国家食品药品监督管理总局关于发布生物制品稳定性研究技术指导原则的通告(2015年第10号)

2015年04月15日 发布

国家食品药品监督管理总局

通 告

2015年 第10号

关于发布生物制品稳定性研究技术指导原则的通告

为指导生物制品的稳定性研究工作，国家食品药品监督管理总局组织制定了《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

一、前言

稳定性研究是贯穿于整个药品研发阶段和支持药品上市及上市后研究的重要内容，是产品有效期设定的依据，可以用于对产品生产工艺、制剂处方、包装材料选择合理性的判断，同时也是产品质量标准制订的基础。为规范生物制品稳定性研究，制定本技术指导原则。

本技术指导原则适用于生物制品的原液、成品或中间产物等的稳定性研究设计、结果的分析等。对于一些特殊品种，如基因治疗和细胞治疗类产品等，还应根据产品的特点开展相应的研究。

生物制品稳定性研究与评价应当遵循本指导原则，并应符合国家药品管理相关规定的要求。

二、研究内容

开展稳定性研究之前，需建立稳定性研究的整体计划或方案，包括研究样品、研究条件、研究项目、研究时间、运输研究、研究结果分析等方面。

生物制品稳定性研究一般包括实际贮存条件下的实时稳定性研究（长期稳定性研究）、加速稳定性研究和强制条件试验研究。长期稳定性研究可以作为设定产品保存条件和有效期的主要依据。加速和强制条件试验可以用于了解产品在短期偏离保存条件和极端情况下产品的稳定性情况，为有效期和保存条件的确定提供支持性数据。

稳定性研究过程中采用的检测方法应经过验证，检测过程需合理设计，应尽量避免人员、方法或时间等因素引入的试验误差。长期稳定性研究采用方法应与产品放行检测方法相一致；中间产物或原液及成品加速、强制条件试验检测方法应根据研究目的和样品的特点采用合理、敏感的方法。

稳定性研究设计时还应考虑各个环节样品贮存的累积保存时间对最终产品稳定性的影响。

（一）样品

研究样品通常包括原液、成品及产品自带的稀释液或重悬液，对因不能连续操作而需保存一定时间的中间产物也应进行相应的稳定性研究。

稳定性研究的样品批次数量应至少为三批。各个阶段稳定性研究样品的生产工艺与质量应一致（即具有代表性），批量应至少满足稳定性研究的需要。研究用成品应来自不同批次原液。成品稳定性研究应采用与实际贮存相同的包装容器与密闭系统；原液或中间产物稳定性研究可以采用与实际应用相同的材质或材料的容器和密封系统。

稳定性研究中可以根据检测样品的代表性，合理的设计研究方案，减少对部分样品的检测频度或根据产品特点（如规格）选择部分代表性检测项目。原则上，浓度不一致的多种规格的产品，均应按照要求分别开展稳定性研究。

（二）条件

稳定性研究应根据研究目的和产品自身特性对研究条件进行摸索和优化。稳定性研究条件应充分考虑到今后的贮存、运输及其使用的整个过程。根据对各种影响因素（如温度、湿度、光照、反复冻融、振动、氧化、酸碱等相关条件）的初步研究结果，制定长期、加速和强制条件试验等稳定性研究方案。

1. 温度

长期稳定性研究的温度条件应与实际保存条件相一致；强制条件试验中的温度应达到可以观察到样品发生降解并超出质量标准的目的；加速稳定性研究的温度条件一般介于长期与强制条件试验之间，通常可以反映产品可能短期偏离于实际保存条件的情况。

2. 湿度

如能证明包装容器与密封系统具有良好的密封性能，则不同湿度条件下的稳定性研究可以省略；否则，需要开展相关研究。

3. 反复冻融

对于需冷冻保存的原液、中间产物，应验证其在多次反复冻融条件下产品质量的变化情况。

4. 其他

光照、振动和氧化等条件的研究应根据产品或样品的贮存条件和研究目的进行设计。

另外，液体制剂在稳定性研究中还应考虑到产品的放置方向，如正立、倒立或水平放置等。

模拟实际使用情况的研究应考虑产品使用、存放的方式和条件，如注射器多次插入与抽出的影响等。

对于一些生物制品，如用于多次使用的、单次给药时间较长的（如静脉滴注）、使用前需要配制的、特殊环境中使用的（如高原低压、海洋高盐雾等环境）、以及存在配制或稀释过程的小容量剂型等特殊使用情况的产品，应开展相应的稳定性研究，以评估实际使用情况下产品的稳定性。

（三）项目

考虑到生物制品自身的特点，稳定性研究中应采用多种物理、化学和生物学等试验方法，针对多个研究项目对产品进行全面的分析与检定。检测项目应包括产品敏感的，且有可能反映产品质量、安全性和/或有效性的考查项目，如生物学活性、纯度和含量等。根据产品剂型的特点，应考虑设定相关的考察项目，如注射用无菌粉末应考察其水分含量的变化情况；液体剂型应采用适宜的方法考察其装量变化情况等。对年度检测时间点，产品应尽可能进行检测项目的全面检定。

1．生物学活性

生物学活性检测是生物制品稳定性研究中的重点研究项目。一般情况下，生物学活性用效价来表示，是通过与参考品的比较而获得的活性单位。研究中使用的参考品应该是经过标准化的物质。另外，还需要关注应用参考品的一致性和其自身的稳定性。同时，可依据产品自身的特点考虑体内生物学活性、体外生物学活性或其他替代方法的研究。

2．纯度

应采用多种原理的纯度检测方法进行综合的评估。降解产物的限度应根据临床前研究和临床研究所用各批样品分析结果的总体情况来制定。长期稳定性研究中，发现有新的降解产物出现或者是含量变化超出限度时，建议对其进行鉴定，同时开展安全性与有效性的评估。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纯度的样品，应提出替代试验方法，并证明其合理性。

3. 其他

其他一些检测项目也是生物制品稳定性研究中较为重要的方面，需在稳定性研究中加以关注。如，含量、外观(颜色和澄清度，注射用无菌粉末的颜色、质地和复溶时间)、可见异物、不溶性微粒、pH值、注射用无菌粉末的水分含量、无菌检查等。添加剂(如稳定剂、防腐剂)或赋形剂在制剂的效期内也可能降解，如果初步稳定性试验有迹象表明这些物质的反应或降解对药品质量有不良影响时，应在稳定性研究中加以监测。稳定性研究中还应考虑到包装容器和密封系统可能对样品具有潜在的不良影响，在研究设计过程中应关注此方面。

(四) 时间

长期稳定性研究时间点设定的一般原则是，第一年内每隔三个月检测一次，第二年内每隔六个月检测一次，第三年开始可以每年检测一次。如果有效期(保存期)为一年或一年以内，则长期稳定性研究应为前三个月每月检测一次，以后每三个月一次。在某些特殊情况下，可灵活调整检测时间，比如，基于初步稳定性研究结果，可有针对性的对产品变化剧烈的时间段进行更密集的检测。原则上，长期稳定性研究应尽可能做到产品不合格为止。产品有效期的制定应根据长期稳定性研究结果设定。强制和加速稳定性研究应观察到产品不合格。

申报临床试验阶段的稳定性研究，应可以说明产品的初步稳定性情况。申报生产上市时，稳定性研究应为贮存条件和有效期（保存期）的制定提供有效依据。

（五）运输稳定性研究

生物制品通常要求冷链保存和运输，对产品（包括原液和成品）的运输过程应进行相应的稳定性模拟验证研究。稳定性研究中需充分考虑运输路线、交通工具、距离、时间、条件（温度、湿度、振动情况等）、产品包装情况（外包装、内包装等）、产品放置情况和监控器情况（温度监控器的数量、位置等）等。稳定性研究设计时，应模拟运输时的最差条件，如运输距离、振动频率和幅度及脱冷链等。通过验证研究，应确认产品在运输过程中处于拟定的保存条件下可以保持产品的稳定性，并评估产品在短暂的脱离拟定保存条件下对产品质量的影响。对于需要冷链运输的产品，应对产品脱离冷链的温度、次数、总时间等制定相应的要求。

（六）结果的分析

稳定性研究中应建立合理的结果评判方法和可接受的验收标准。研究中不同检测指标应分别进行分析；同时，还应对产品进行稳定性的综合评估。

同时开展研究的不同批次的稳定性研究结果应该具有较好的一致性，建议采用统计学的方法对批间的一致性进行判断。同一批产品，在不同时间点收集的稳定性数据应进行趋势分析，用以判断降解情况。验收标准的制定应在考虑到方法学变异的前提下，参考临床用研究样品的检测值对其进行制定或修正，该标准不能低于产品的质量要求。

通过稳定性研究结果的综合分析和评估，明确产品的敏感条件、降解途径、降解速率等信息，制定产品的保存条件和有效期（保存期）。

三、标示

根据稳定性研究结果，需在产品说明书或标签中明确产品的贮存条件和有效期。不能冷冻的产品需另行说明。若产品要求避光、防湿或避免冻融等，建议在各类容器包装的标签中和说明书中注明。对于多剂量规格的产品，应标明开启后最长使用期限和放置条件。对于冻干制品，应明确冻干制品溶解后的稳定性，其中应包括溶解后的贮存条件和最长贮存期。

四、名词解释

降解产物：产品在贮存过程中随时间发生变化而产生的物质。这种变化可能发生在产品生产过程中或贮存过程中，如脱酰胺、氧化、聚合、蛋白质水解等。

中间产物：生产过程中形成的、为下一步工艺所用的物质，不包括原液。

有效期：产品可供临床正常使用的最大有效期限（天数、月数或年数）。该有效期是根据在产品开发过程中进行稳定性研究获得的贮存寿命而确定。

保存期：原液和中间产物等在适宜的贮存条件下可存放的时间。

长期稳定性研究：实际贮存条件下开展的稳定性研究，用于制定产品的有效期和原液的保存期。

加速稳定性研究：高于实际贮存温度条件下的稳定性研究。通常是指 37°C 或室温。

强制条件试验：影响较为剧烈的条件下进行的稳定性研究，如高温、光照、振动、反复冻融、氧化等。