

中藥藥品安定性試驗基準（草案）

衛生福利部

中華民國 107 年 3 月

目錄

一、 前言	1
二、 目的	2
三、 加速及長期試驗	3
四、 標示	12
五、 分析方法確效	13
六、 查驗登記之一般規定	14
七、 辭彙與附註	15
附件、中藥 <u>藥品</u> 安定性試驗基本項目	20

一、前言

藥品的安定性為其品質評價的重要指標，也是確定中藥有效期或保存期的主要依據，而中藥主要為天然藥物，目前仍存在許多未知的成分及有別於西藥之不安定因素，例如因為藥材本身存在的活性酵素，在適宜的條件下，可能使某些成分發生分解或產生變化；有些藥品可能在一定的條件下，發生成分本身或成分與成分之間的變化，影響藥品品質穩定性或療效。因此，參考我國 105 年 3 月 11 日公告「藥品安定性試驗基準(西藥)」及其他各國有關天然藥物安定性試驗指引，修正訂定適用於中藥之「中藥藥品安定性試驗基準」草案。

本基準乃為安定性試驗之一般規定，若廠商送審資料與本基準有出入時，應提出科學之根據及支持其變更之各項資料，以供審查判定。

二、目的

安定性試驗乃在研究藥品品質受到環境因素如溫度、濕度及光線等之影響隨時間變化之趨勢，據以預估有效期間¹，確保藥品²使用時之有效性與安全性。

三、加速及長期試驗

(一) 試驗設計

安定性試驗的設計應根據不同的研究目的，結合藥品的理化性質、劑型的特點和具體的處方及製程條件進行規劃。

1. 批數：

(1) 一般中藥至少一批，可為先導性規模⁵之批量。中藥新藥須三批，其中二批可為先導性規模，另外一批之批量可較小，以先導性批量的 1/2~1/4 為原則。

(2) 所製造之批次，應使用與實際生產時相同原理之設備與關鍵製造方法，並應能代表將來上市產品的品質。

2. 測試項目及規格⁶

(1) 一般情況下，測試項目可分為物理、化學和生物學等幾個方面。安定性指標應根據藥品所含成分和/或製劑特性、品質要求選擇在儲存期間易於變化，可能會影響到藥品的品質、安全性和有效性的項目，以便客觀、全面地評價藥品的安定性。

(2) 已確知有效成分⁷的製劑，宜考量有關物質（Relevant substance）⁸的變化。另經衛生主管機關公告應制定指標成分⁹定量法及規格之製劑，執行安定性試驗時，應檢測其指標成分含量之變化。

(3) 為了確定藥品的安定性，對同批次不同取樣時間點及不同批次樣品所含成分的一致性進行比較研究，是有意義的。

(4) 中藥各劑型除另有規定外得依「中藥藥品安定性試驗基本項目」進行安定性試驗（如附件）。

3. 儲存條件

(1) 儲存條件應充分考慮到儲存條件之耐受性¹⁰、運輸、及使用之狀況。

(2) 藥品之儲存條件如下：

a. 一般儲存條件

儲存條件**	
長期試驗	廠商可決定在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 、或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 條件下進行試驗
中間試驗*	$30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$
加速試驗	$40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$

*如長期試驗之條件已設定為 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 時，則無中間試驗¹¹。如長期儲存條件在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 情況下進行，加速試驗如有顯著變化¹²產生時，應追加中間試驗，且應對照「顯著變化」的標準加以評估。

**密閉之不透性容器，可免除濕度條件。

**如不適用於一般儲存條件之特殊劑型，如硬膏劑、膠劑、
油膏劑、軟膏劑等，得採用以下之儲存條件。

儲存條件	
長期試驗	$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$ 或 實際上市的儲存條件
加速試驗	$30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$

b. 冷藏儲存條件

儲存條件	
長期試驗	$5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$
加速試驗	$25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}\pm 5\%\text{RH}$

冷藏藥品於加速試驗最初三個月內發生顯著變化者，應使
用藥品一批，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（例如運銷或處理時）所造成
之影響。

c. 冷凍儲存條件

儲存條件	
長期試驗	$-20^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$
加速試驗	$5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$

應使用藥品一批，於 5°C±3°C 或 25°C±2°C 進行適當期程之安定性試驗，以瞭解短時間儲存條件偏離所造成之影響。

- d. 如有科學根據，亦可採用替代儲存條件。較嚴苛之虐待試驗¹³條件，在合理情況下，亦可接受。

4. 試驗間隔

試驗間隔應能充分地掌握製劑之安定性特性。

(1) 長期試驗

- a. 如有效期間為一年以下，試驗間隔原則上應為前三個月每月一次，而後每三個月一次，如 0、1、2、3、6、9 及 12 月。
- b. 如有效期間為一年以上，試驗間隔應原則上為第一年每三個月，第二年每六個月，以後每年一次，如 0、3、6、9、12、18、24、36、48...月。

(2) 加速試驗

在查驗登記要求的試驗期間，包括第 0 個月，應有 3 點以上測試時間點，如規定應有 3 個月者可為 0、1、3 個月；應有 6 個月者可為 0、3、6 個月末取樣檢測。

5. 容器封蓋系統¹⁴/包裝

- (1) 應與上市品相同材質之容器封蓋系統進行試驗。不同材質時，

每種包裝材質均須測試。

- (2) 同一包裝容器材質有不同之充填量及包裝大小時，至少應以最大及最小包裝規格進行安定性試驗。如係申請外銷專用、藥廠及食品製造廠商作為原料使用，其直接包裝容器得僅以同材質最小單位進行安定性試驗。

6. 部分試驗頻率設計

原則上應以所有變因進行試驗設計與檢測。若有適當之科學依據時，亦可採用部分變因設計試驗，如矩陣(matrixing design)¹⁵設計或涵括(bracketing design)¹⁶設計。因僅採用部分變因進行試驗，衛生主管機關可視個案情況，縮短廠商宣稱之架儲期。部分試驗頻率設計適用於大多數之劑型，然對部分劑型，如複雜之藥物傳輸系統 (complex drug delivery systems)，須提供其適用性說明。

矩陣設計與涵括設計可適用於：

- (1) 相同材質之容器封蓋系統，僅大小或充填量差異。
- (2) 製劑配方相同或相近。如①混合粉末組成相同，因充填總量之差異而製備為多含量之膠囊；②造粒製程相同，以不同總量打錠製得多單位含量之錠劑；③多單位含量口服液劑，配方僅於著色劑、矯味劑之差異。

7. 矩陣設計應注意下列事項：

- (1) 須提供科學依據支持試驗設計之合理性。
- (2) 應清楚界定不同的藥品樣本，試驗設計變因包括如：不同批次（製程與設備相同）、包裝大小及/或充填量。
- (3) 所有試驗變因在起始及最後的試驗時間點皆應進行測試，部分變因則在中間點進行檢測。如於核准前無法提供完整長期試驗資料，則應提供所有試驗變因於第 12 個月或最後執行時間點之資料。試驗時間測試點於第一年，應至少有 3 點（含起始點）。
- (4) 以兩種不同單位含量藥品、減少三分之一試驗頻率之矩陣設計為例：

測試時間（月）			<u>0</u>	<u>3</u>	<u>6</u>	<u>9</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>	<u>36</u>
單位 含量	S1 mg	批次 1	<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>
		批次 2	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>
		批次 3	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>
	S2 mg	批次 1	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>
		批次 2	<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>
		批次 3	<u>T</u>	<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>	<u>T</u>		<u>T</u>

T：測試時間點

8. 使用涵括設計時，應有理論或過去經驗作為依據，並注意下列事項：

- (1) 若於材質相同的容器封蓋系統、製劑配方相同或相近之藥品，可就充填量不同，運用涵括設計。但如容器大小及充填量兩變因均改變時，則最大與最小的容器可能無法認定為兩極端

樣本，應評估可能影響藥品安定性之容器封蓋系統的特性，進而選擇極端值，依需要選擇適當的容器封蓋系統特性如器壁厚度、封蓋形狀、表面積與總體積比例、頂空體積與總體積比例、水蒸氣通透速率或氧氣通透速率。

(2) 原料藥與賦形劑於配方組成之相對比例改變時，可提供不同含量成品於臨床批次或研發批次之安定性試驗結果比較，以說明其適用性；賦形劑種類隨含量而異之製劑不適用於涵括設計。

(3) 以三種不同單位含量及三種不同容器大小藥品之涵括設計為

例：

<u>單位含量</u>		<u>50 mg</u>			<u>75 mg</u>			<u>100 mg</u>		
<u>批次</u>		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
<u>容 器 大 小</u>	<u>15 mL</u>	<u>I</u>	<u>I</u>	<u>I</u>				<u>I</u>	<u>I</u>	<u>I</u>
	<u>100 mL</u>									
	<u>500 mL</u>	<u>I</u>	<u>I</u>	<u>I</u>				<u>I</u>	<u>I</u>	<u>I</u>

T：測試時間點

(二) 試驗結果之評估

藥品安定性的評價，是對加速試驗及長期試驗的結果進行系統分析和判斷。其相關檢測結果不應有顯著的變化。

1. 儲存條件的確定

應綜合加速試驗及長期試驗的結果，同時結合藥品在流通過程中可能遇到的情況進行綜合分析。選定上市的適當儲存條件。

2. 包裝材料/容器的確定

根據安定性試驗結果，確定採用的包裝材料和容器的合理性。

3. 有效期間的確定

藥品的有效期間應根據加速試驗和長期試驗的結果分析確定。一般情況下，以長期試驗的結果為依據，取長期試驗中與第 0 個月資料（試驗初值）相比無顯著變化的最長時間點為有效期間。

4. 安定性試驗報告

查驗登記所檢附的安定性試驗結果應包括以下內容：

- (1) 試驗藥品的品名、規格、劑型、批號、批量、製造廠、製造日期和試驗開始時間。
- (2) 安定性試驗的條件，如溫度、相對濕度、容器等。應明確包裝/密封系統的性狀，如包材類型、形狀和顏色等。
- (3) 安定性研究中各品質指標的規格和分析方法。
- (4) 在研究起始和試驗中間的各個取樣點獲得的實際分析結果，一般應以表格的方式表示，必要時應檢附相應的圖譜。
- (5) 如已確知有效成分，其檢測結果應該用每個製劑單位含有有效成分的量（或有效成分標示量的百分數）表達，並與其第

0 月(試驗初值)檢測結果比較的變化率。如果在某個時間點進行了多次檢測，應提供所有的檢測結果及其相對標準偏差 (RSD)。

(6) 應對試驗結果進行分析並得出初步的結論。

四、標示

(一) 產品標示之儲存溫度須量化。若有短期溫濕度偏離的安定性試驗支持，產品可適當地標示儲存溫度之範圍。必要時可標明特別之儲存規定。

(二) 依安定性試驗條件標示最終產品之儲存溫度，建議如下表：

<u>安定性試驗條件</u>	<u>最終產品儲存溫度標示</u>
<u>25°C±2°C/60%RH±5%RH (長期)</u>	<u>儲存勿超過 25°C 或</u> <u>儲存於 25°C 以下</u>
<u>25°C±2°C/60%RH±5%RH (長期)</u> <u>加 30°C±2°C/75%RH±5%RH (中間)</u>	<u>儲存勿超過 30°C 或</u> <u>儲存於 30°C 以下</u>
<u>30°C±2°C/75%RH±5%RH (長期)</u>	

五、分析方法確效

(一) 對於以有效成分/指標成分為安定性指標之中藥製劑，在實施安定性試驗以前，須先建立合適之具安定性指標的分析方法 (stability indicating method)¹⁷。

(二) 分析方法確效¹⁸ 須包括以下各項特性：

1. 系統適用性(System suitability)
2. 專一性(Specificity)
3. 準確度(Accuracy)
4. 精密度(Precision)
5. 線性(Linearity)
6. 範圍(Range)

六、查驗登記之一般規定

(一) 中藥新藥¹⁹

依「中藥新藥查驗登記須知」之規定辦理。有關執行安定性試驗之方法，適用本基準之相關規定。

(二) 一般中藥²⁰

1. 申請時應檢附 6 個月加速及 12 個月長期試驗的至少前 3 個月資料，據此可獲得最多兩年之暫定有效期間的核准。在核准領證時，需補足 6 個月之安定性試驗資料，繼續完成的 12 個月之長期試驗資料，得留廠備查。若申請時，送審資料已包含達保存期限之長期試驗資料，可免除加速試驗。
2. 加速試驗若有顯著變化產生時，應追加中間試驗。申請查驗登記時應檢附中間試驗至少前 3 個月之資料。在核准領證時，則需補足中間試驗 12 個月之資料。

(三) 核准上市後之前三批量產產品，必須依照查驗登記核准時，相同之安定性試驗計畫書進行長期試驗。若廠商欲延長有效期間，則需有第三批實際量產後之長期試驗數據資料為依據，並需留存該資料備查。

(四) 核准後，歷年安定性試驗之書面作業資料及實驗數據等應依 GMP 之規定保留備查。

七、辭彙與附註

1. 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。若依有效期間與製劑製造日期推算後以日期標示，則為有效日期(expiration date)，過期則不得使用。
2. 藥品(drugs)：包括原料藥及供上市置於直接包裝之最終製劑產品 (drug product)。另基於中藥與西藥於原料藥本質上之差異，中藥原料藥所應執行之安定性試驗，準用製劑之相關規定。
3. 加速試驗 (accelerated testing)：藉著使用較嚴苛的儲存條件當作正式安定性試驗的一部分，以加速藥品化學性之降解和物理性之變化的一種試驗設計。加速試驗的資料，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：運銷時可能遭到短暫脫離標示之儲存條件)對安定性之影響。加速試驗的物理變化之研究結果，或僅作為安定性之部分參考。
4. 長期試驗(long-term testing)：在建議儲存條件下，欲標示藥品的架儲期時，所須進行之安定性試驗。
5. 先導性規模(pilot scale)：藥品之製程及批量，可充分代表和模擬用於量產批次之規模。如口服固體製劑，以最低不得少於 100,000 劑型單位為原則，但仍不得低於量產批量之 1/10。量產批量小於

100,000 劑型單位時，則得以該量產批量為試驗批量。

6. 規格(specification)：綜合物理，化學，生物，微生物試驗及允收標準，以決定藥品的放行(放行規格)或製劑架儲期的適當性(架儲期規格)。放行規格與架儲期規格可有不同。
7. 有效成分：中藥製劑經臨床試驗證實具有治療效果，且確認其與該療效具有直接或間接關係之成分。
8. 有關物質(relevant substance)：已確知有效成分之製劑在發生變化時可能產生之分解產物或衍生物質。
9. 指標成分：為確保中藥濃縮製劑半製品、成品與標準湯劑具有同等性而作為定量指標之成分。指標成分之選擇以具有生理活性成分為原則，若其生理活性成分無法測定者，可另設定其他定量之成分。
10. 儲存條件之耐受性 (storage condition tolerances)：正式安定性試驗中，儲存設備之溫度和相對濕度的可接受變動範圍。此儲存設備應監測其實際的溫度和濕度。打開儲存設備所造成的短期溫濕度變動是可接受的。因設備因素造成之偏離，若會影響到安定性結果，則應詳述之。超出原定耐受性二十四小時以上的偏離 (excursions)，應詳述且評估其影響。
11. 中間試驗(intermediate testing)：在 30°C/75%RH 之試驗條件下，

對於將長期儲存在 25°C 下之藥品，適當的增加其化學性降解和物理性變化的速率。

12. 顯著變化(significant change)：

- (1) 有效成分的效價與初期值之差異超過 20%；或用生物活性試驗方法，效價不符合其規格；
- (2) 外觀、物理性和功能試驗(如：顏色、相分離、再懸浮性、結塊性、硬度、每次驅動釋放之劑量)不符合其規格。然而，在加速條件下，某些物理特性的變化(如散劑或顆粒劑的顏色變深、軟膏的融化等)是可預期的，規格或可寬鬆一些；
- (3) 層析分析結果不符合其規格；
- (4) 酸鹼度不符合其規格或；
- (5) 微生物限量試驗結果不符合其規格。

13. 虐待試驗(stress testing)：用以評估製劑在嚴苛條件下反應的研究。

此試驗包括光的安定性試驗和某些特定劑型的試驗(如：計量吸入劑(metered dose inhalers)、乳膏劑、乳劑、需冷藏之水性液劑產品)。

14. 容器封蓋系統(container closure system)：連同封裝和保護劑型的包裝組件之總稱。包括直接包裝組成(primary packaging component)與擬對藥品提供更進一步保護的間接包裝組件。「包

裝系統」與「容器封蓋系統」同義。

15. 矩陣(matrixing)：安定性試驗之設計，於特定時間點的試驗，選擇變因中一部分組合之樣本，而在下一個時間點，則選擇變因中的另一部分組合之樣本。如此設計，可在全部樣本組合下，測試所有變因。此實驗設計係假設每一受測的部分組合樣本之安定性，可代表所有樣本在一既定時間點之安定性。
16. 涵括(bracketing)：安定性試驗之設計，於全部時程中，僅測試某些變因之兩極端(extreme)的樣本(如：含量高低、包裝大小及/或充填量)。此實驗設計係假設兩極端值的樣本之安定性試驗可代表位於該變因之中間樣本的安定性試驗。
17. 安定性指標方法/安定性指示方法(stability indicating methods)：為經過確效之分析程序，可以檢測有效成分/指標成分或最終藥物產品/藥品中的化學、物理或微生物學上之性質隨時間的變化，並且是專一性的，因此，可以在沒有干擾下準確地分析有效成分/指標成分、降解產物及其它相關組成物的含量。
18. 安定性試驗指標之分析方法及其方法的確效，得參考衛生主管機關公告之「分析確效作業指導手冊」。
19. 中藥新藥：指符合衛生主管機關公告之「中藥新藥查驗登記須知」及「中藥新藥臨床試驗基準」之中藥新藥。

20. 一般中藥：指符合「藥品查驗登記審查準則」之中藥製劑。

附件、中藥藥品安定性試驗基本項目

劑型	試驗基本項目
<p>濃縮丸劑¹、濃縮錠劑¹、濃縮膜衣錠劑、濃縮糖衣錠劑、濃縮膠囊劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、崩散度、含量²、微生物³</p>
<p>濃縮散劑、濃縮顆粒/細粒劑、濃縮粉劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、乾燥減重、含量²、微生物³</p>
<p>浸膏劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、乾燥減重、含量²、微生物</p>
<p>流浸膏劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、乾燥減重、含醇量、含量²、微生物</p>
<p>丸劑¹、錠劑¹、膜衣錠劑、糖衣錠劑、膠囊劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、崩散度、含量²、微生物³</p>
<p>散劑、顆粒劑、粉劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、乾燥減重、含量²、微生物³</p>
<p>碎片劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、乾燥減重、含量²、微生物</p>
<p>膠劑</p>	<p>外觀性狀、鑑別、乾燥減重、含量²、微生物</p>

膏滋劑	外觀性狀、鑑別、含量 ² 、微生物
中藥酒劑	外觀性狀、鑑別、含醇量、成分含量 ³ 、 微生物 ³
內服液劑、外用液劑	外觀性狀、鑑別、pH 值、含量 ² 、微 生物 ³
外用氣化噴霧劑	外觀性狀、鑑別、噴射效能
藥膠布劑	外觀性狀、鑑別、黏附力或拉力
油膏劑、硬膏劑	外觀性狀（酸敗、異臭、變色分層）、 鑑別、含量 ²
<u>軟膏劑（w/o 及 o/w）</u>	<u>外觀性狀（酸敗、異臭、變色分層）、</u> <u>鑑別、含量²、微生物³</u>

註：微生物試驗一般可於第 0 個月、第 3 個月和試驗終止時進行，共三次試驗。另經衛生主管機關公告訂有微生物限量標準之製劑，其安定性試驗基本項目，應包含微生物。

¹ 咀嚼錠（丸）得省略崩散度試驗。

² 「含量」一般係指抽提物含量，特定品項依產品之實際需求為之。

另經衛生主管機關公告訂有指標成分含量標準之製劑，其安定性試驗基本項目，應包含指標成分之含量。

³ 必要時檢驗。