

正本

1. Search to TPAWA members
+ put on weekly basis.

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 書函

2. 2/18

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號

傳 真：02-27877498

聯絡人及電話：林煥晴 02-27877490

電子郵件信箱：hclin0934@fda.gov.tw

10668

台北市大安區敦化南路2段128號15樓

受文者：中華民國藥品行銷暨管理協會

中華民國藥品行銷暨管理協會
收文日期：105年3月18日
本文件保留： ☐ 1M, ☐ 3M, ☐ 6M
☐ 1Y, ☐ 3Y, ☐ 5Y
☐ 未定, ☐ 永久

發文日期：中華民國105年3月17日

發文字號：FDA藥字第1051403103號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：檢送本部105年3月11日部授食字第1041408733號公告影本及「藥品安定性試驗基準」修正條文1份(附件)，請查照。

正本：財團法人醫藥品查驗中心、臺灣製藥工業同業公會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國西藥代理商同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國製藥發展協會、中華民國學名藥協會、中華民國藥品行銷暨管理協會、台北市進出口商業同業公會、台北市西藥代理商同業公會、高雄市西藥商業同業公會、社團法人台灣藥物品質協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國生物產業發展協會、台灣藥物臨床研究協會、社團法人台灣臨床藥學會

副本：



衛生福利部食品藥物管理署

副本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 公告

11564

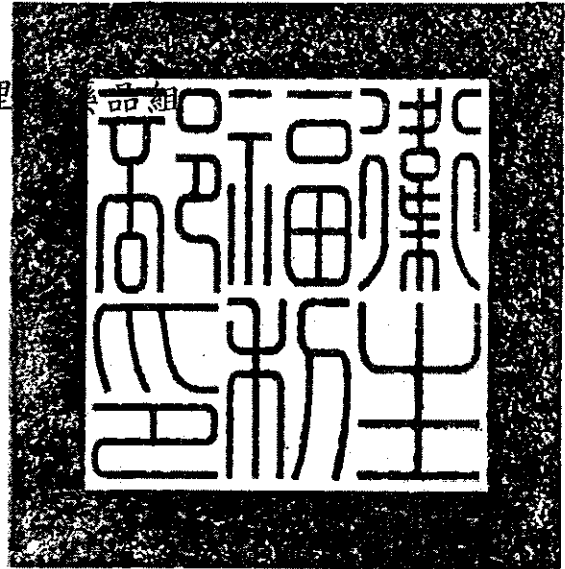
台北市南港區昆陽街161-2號

受文者：衛生福利部食品藥物管理

發文日期：中華民國105年3月11日

發文字號：部授食字第1041408733號

附件：藥品安定性試驗基準1份

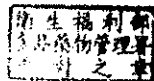


主旨：公告修正「藥品安定性試驗基準」，並自中華民國106年1月1日生效。

公告事項：

- 一、為因應國際法規趨勢潮流，配合本部推動藥品產業國際化政策，修訂本基準以符合最新之國內外相關法規建議，期使國內藥政管理相關之技術性資料規範與國際接軌。另參考國際醫藥先進國家及ICH相關管理規範，修訂「藥品安定性試驗基準」，闡明現階段對於藥品安定性試驗之審查考量，以確保藥品使用之有效性及安全性。
- 二、本基準僅代表本部目前對於藥品安定性試驗之技術文件審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料向本部提出個案討論。另外，本部亦保留額外要求技術性資料之權利。
- 三、公告修訂「藥品安定性試驗基準」，詳如附件。本案另載於本部食品藥物管理署網站（網址：<http://www.fda.gov.tw>）之「公告資訊」網頁。

副本：衛生福利部食品藥物管理署藥品組



部長蔣丙煌

藥品安定性試驗基準

行政院衛生福利部

中華民國 105 年 3 月

目錄

前言

第一章、目的	1
第二章、基本規範	2
第三章、試驗設計	4
第四章、試驗結果評估	10
第五章、標示及分析方法確效	14
第六章、詞彙	15

前言

為確保藥品¹之品質，藥品查驗登記與原料藥主檔案申請文件須執行安定性試驗以推定其再驗期²或有效期間³。此基準參照國際醫藥法規協會(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)之指引，修訂並取代本部 94.4.01 公告之衛署藥字第 0940310335 號「藥品安定性試驗基準」。

第一章、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，獲知藥品降解隨時間變化之關係，據以推定再驗期或有效期間，確保藥品使用時的有效性與安全性。

第二章、基本規範

1. 本基準適用於原料藥及製劑，但不適用於生物藥品。
2. 本基準乃為安定性試驗之一般規定，如送審資料與本基準有出入時，廠商須提出科學之根據及可支持其變更之各項資料；或與主管機關協商之情況下，廠商可採用之替代的試驗方法。

3. 一般規定

- (1) 安定性試驗之內容應包括藥品在儲存期間，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-indicating method)應經確效。
- (2) 申請時應檢附在規定條件下，實施加速試驗⁴及長期試驗⁵各達六個月之資料；在核准領證前，須檢附達十二個月之長期試驗資料，據此推算可暫取得最多兩年之有效期間。申請時如送審資料已包含達再驗期或有效期間之長期試驗資料，可免除加速試驗。
- (3) 如所申請查驗登記之藥品長期安定性資料，未涵蓋至核准之再驗期或架儲期，或未包括三個量產批次⁶時，於核准後，應繼續進行前三個量產批次至核准的再驗期或有效期間之安定性試驗，以明確地建立藥品再驗期或架儲期。所進行之三批量產產品長期試驗資料，應留廠商備查。廠商如欲延長再驗期或有效期間，則需三批量產產品之長期試驗資料為依據，並須留存該資料備查。除非另有科學性之認定，應依原先之安定性試驗計畫書進行。如申請時，已有三個量產批次之安定性試驗資料者，不在此限。
- (4) 核准後歷年安定性試驗之書面作業資料及實驗數據等，應依主管機關公告 GMP 相關規定保留備查。
- (5) 必要時，應檢附主管機關所要求之安定性相關資料。

4. 批數及批量

- (1) 新成分、新療效複方、新使用途徑製劑及原料藥

(A) 需三批：新成分、新療效複方、新使用途徑製劑其中二批可為先導性規模⁷，另外一批之批量可較小，以先導性批量的 1/2~1/4 為原則；原料藥三批均至少為先導性規模。

(B) 口服固體製劑之生產批量小於 100,000 劑型⁸單元者，則以該生產批量為試驗批量。其他特殊情況(如罕見疾病藥品)無法以生產批量進行試驗者，應合理說明，並檢附適當之佐證資料供主管機關審核。

(C) 特殊劑型(如微脂粒等)因製程之困難度，先導性規模安定性試驗資料恐無法代表量產規模，應另作考量。

(2) 新劑型、新使用劑量、新單位含量製劑及學名藥

(A) 原則上使用先導性規模一批。

(B) 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。

(C) 口服固體製劑之生產批量小於 100,000 劑型單元者，則以該生產批量為試驗批量。其他特殊情況(如罕見疾病藥品)無法以生產批量進行試驗者，應合理說明，並檢附適當之佐證資料供主管機關審核。

(D) 特殊劑型(如微脂粒等)因製程之困難度，先導性規模安定性試驗資料恐無法代表量產規模，應另作考量。

第三章、試驗設計

1. 批次

- (1) 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。
- (2) 執行安定性試驗之藥品批次的品質，應能代表將來上市之藥品的品質。
- (3) 「代表性批次」如非來自申請查驗登記之製造廠，其製造須與申請查驗登記之製造廠具相同配方、相同原理之設備與關鍵製造方法，且執行安定性試驗之藥品批次品質可代表將來上市之藥品品質。查驗登記時，除檢附該「代表性批次」安定性試驗結果外，應提供申請查驗登記製造廠之安定性試驗計畫書，及該廠所製造之產品至少三個月長期與加速安定性試驗結果；核准後之製造廠須持續進行連續三個量產批次之長期安定性試驗，相關資料留廠商備查。

2. 測試項目及規格⁹

測試項目應選擇因儲存變化而對品質、安全或療效有影響之項目。

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 ^b	
長期試驗	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH ^c
	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH ^c
中間試驗 ^a	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH
加速試驗	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH

^a 如長期試驗之條件已設定為 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH 時，則無中間試驗¹¹。如長期試驗在 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH 條件下進行，加速試驗如有顯著變化¹²產生時，應追加中間試驗，且應參照「顯著變化」的標準加以評估。

^b 玻璃安瓿等密閉之不透性容器，可於任何控制或環境濕度條件下執行。

^c 廠商可決定在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 條件下進行試驗。

除非另作認定，否則中間試驗仍應依安定性試驗計畫書，執行所有測試項目。加速試驗資料需六個月，安定性試驗之中間試驗及長期試驗，最短涵蓋時間為十二個月。但申請時，至少應有前六個月之資料。在核准領證時，則須補足十二個月之資料。

(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	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$

應使用藥品一批，於 $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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。

(E) 包裝在半透性容器¹⁴ 之含水製劑，其安定性評估應包括潛在的水散失可能性。此項水散失評估可於低相對濕度下(如下表)，進行長期試驗或中間試驗12個月，加速試驗6個月，以證明此含水製劑置於半透性容器，能耐受低相對濕度的環境。製劑中其他非水溶劑於半透性容器之溶劑散失問題，

應以類似概念，另設計實驗評估之。

儲存條件	
長期試驗	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}^{\text{b}}$
	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}^{\text{b}}$
中間試驗 ^a	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$
加速試驗	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{不超過 } 25\% \text{ RH}$

^a如長期試驗的條件為 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 時，則無中間試驗。

^b廠商可決定在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 或 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 條件下進行試驗。

以半透性包材包裝之含水製劑，如長期試驗條件為 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ ，加速試驗除水分散失外，亦發生其他顯著變化，則須進行中間試驗；如僅「水分散失」發生顯著變化，則無須進行中間試驗。一般而言，加速試驗($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{不超過 } 25\% \text{ RH}$)三個月後水分散失速率達 5% 以上，可視為顯著變化；但於小包裝之製劑(如：體積不大於 1 mL 或單位劑量包裝)，水分散失速率之允收標準上限可能大於 5%，須提出適當的合理性說明。以半透性包材包裝之冷藏製劑，須提供水分散失速率允收標準之訂定依據。

如有相關數據顯示替代相對濕度與水分散失具線性關係，相對水分散失速率之計算如下表：

低相對濕度	替代相對濕度	水分散失速率比值	計算
$25^{\circ}\text{C}/40\% \text{ RH}$	$25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$	1.5	$(100-40)/(100-60)$
$30^{\circ}\text{C}/35\% \text{ RH}$	$30^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH}$	1.9	$(100-35)/(100-65)$
$40^{\circ}\text{C}/\text{不超過 } 25\% \text{ RH}$	$40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$	3.0	$(100-25)/(100-75)$

例如：置於半透性容器之含水製劑， $40^{\circ}\text{C}/25\% \text{ RH}$ 下其水分散失速率是 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 的三倍。

4. 試驗間隔

(1) 試驗間隔應能充分地掌握藥品之安定性特性。

(2) 長期試驗

(A) 如再驗期或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) 如再驗期或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，而後每年一次，如 0、3、6、9、12、18、24、36、48…月。

(3) 加速試驗

為瞭解藥品降解情形，應有 3 次以上之測試，例如取時間點，第 0、3、6 個月。

基於研發之經驗，預期加速試驗之結果，很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。

5. 容器封蓋系統/包裝

應與上市品相同材質之容器封蓋系統¹⁵進行試驗。不同材質時，每種包裝材質均須測試。

6. 使用中安定性試驗

對於使用前須進行調製或非單一劑量包裝之藥品，例如：無菌製劑、液體製劑等，應檢附模擬實際使用情況之安定性試驗資料，所測試項目應選擇因配製、稀釋、多次使用及儲存對於品質、安全或療效有影響之項目(例如物理、化學、微生物屬性、防腐成分含量等)；試驗期間應達藥品調製或開封後所宣稱之最長使用期間(in-use period)；測試間隔應能充分掌握製劑調製或開封後之安定性特性；試驗設計應評估藥品於接近架儲期時(或架儲期屆滿時)之調製或開封後安定性。模擬實際使用情況之安定性試驗資料，作為訂定藥品調製或開封後使用期間之支持性資料。

7. 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。如有適當之科學依據時，可採用部分試驗頻率設計，如矩陣設計(matrixing design)¹⁶或涵括設計(bracketing design)¹⁷。如僅採

用部分試驗頻率進行試驗，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) 製劑配方相同或接近。如①混合粉末組成相同，因充填總量之差異而製備為多單位含量(strength)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。

8. 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)			0	3	6	9	12	18	24	36
單位 含量	S1 mg	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 mg	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

T: 測試時間點

9. 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) 如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，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，進而選取極端值，極端值之參數包括器壁厚度、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。

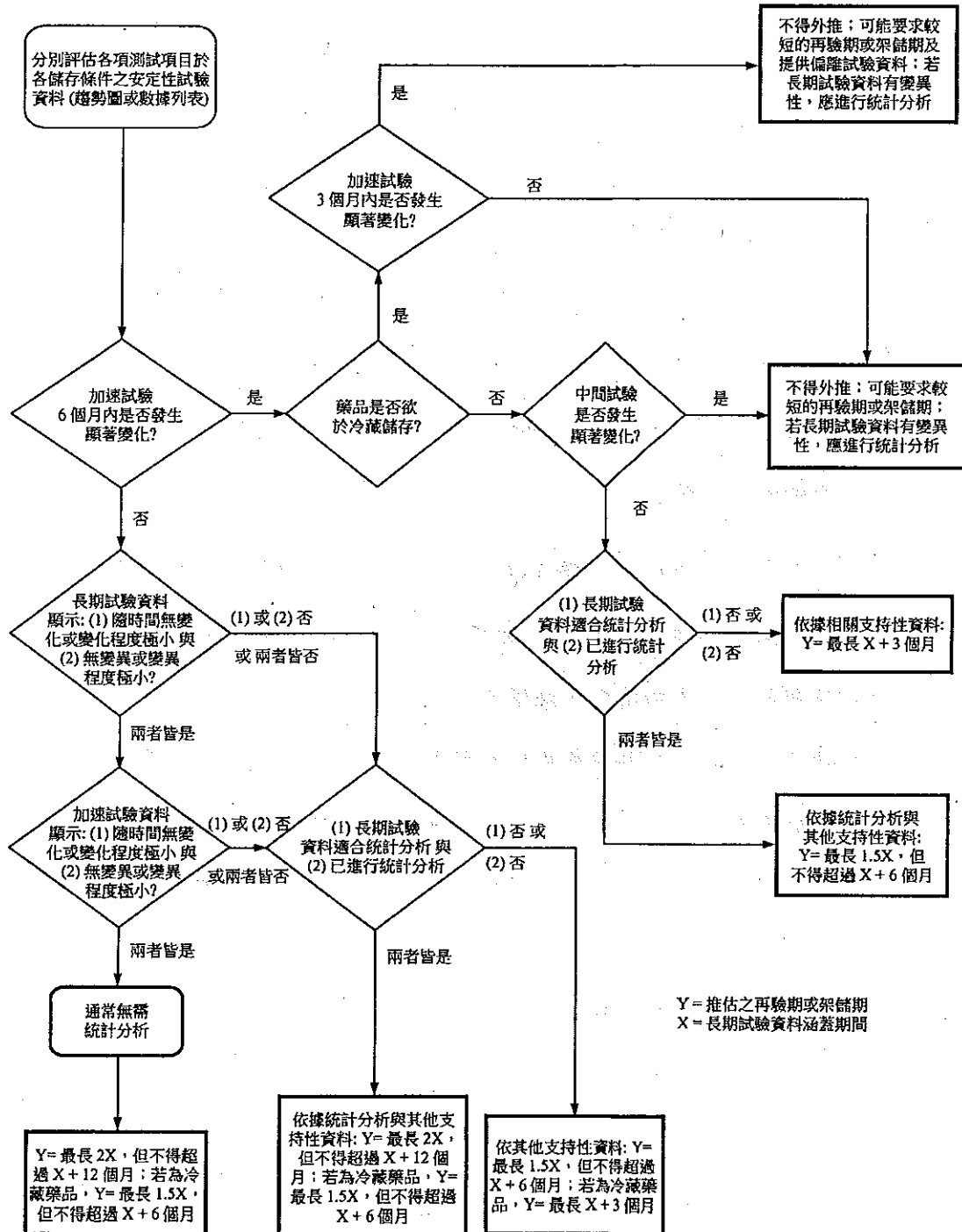
- (3) 以三種不同單位含量及三種不同容器大小藥品之涵括設計為例：

單位含量		50 mg			75 mg			100 mg		
批次		1	2	3	1	2	3	1	2	3
容器大小	15 mL	T	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

T: 測試時間點

第四章、試驗結果評估

1. 以外插法暫定之再驗期或架儲期，應依安定性試驗資料之適當性而推定，除冷凍藥品以外，原料藥或製劑之再驗期或架儲期資料評估如下圖。



2. 進行統計分析外插再驗期或架儲期，應注意以下事項：

(1) 單一批次之數據分析

有效期間乃根據長期試驗結果來推定，對於隨時間遞減(或遞增)之量化特性，有效期間乃為 95%信賴區間之下限(或上限)與規格下限(或上限)所相交之時間點。

(2) 單一變因、完整設計試驗之數據分析

原料藥或單一含量之製劑，置於單一容量的容器(與/或指單一充填量的容器)，再驗期或架儲期原則上至少以三個批次之安定性試驗數據估算。僅有單一變因(即指批次)，執行完整設計試驗，安定性數據可由以下兩種統計分析方法進行：

- 方法一：確認各批次分析數據是否支持宣稱之再驗期或架儲期。
- 方法二：檢測不同批次數據是否可以合併分析，用合併之數據推定單一的再驗期或架儲期。

合併不同批次之數據前，須先進行統計分析(如：ANCOVA)，將時間視為共變數(covariate)並確認不同批次之迴歸線是否有共同的斜率與 Y 軸截距。由於安定性試驗數據之樣本數有限，顯著水準採用 0.25。

如經檢定各批次間之斜率與截距無顯著差異(p 值大於 0.25)，則可合併不同批次之數據進行統計分析，推定單一的架儲期或再驗期。由於合併各批次數據後，所求得平均值的信賴區間範圍會較窄，因此合併各批次數據推定之再驗期或架儲期，一般而言會較單一批次推定之再驗期或架儲期為長。

(3) 多重變因、完整設計試驗之數據分析

製劑之安定性試驗數據可能涵蓋不同變因，在多變因且執行完整設計試驗，安定性數據可由以下兩種統計分析方法進行：

- 方法一：確認各變因分析數據是否支持宣稱之架儲期。
- 方法二：檢測不同變因之數據是否可以合併分析，用以整體推定單一的架儲期。

除非有統計分析之結果支持，不同變因之安定性數據不應合併分析。

(A) 僅合併批次變因

在分別考慮各變因之前提下，可僅考慮不同批次之數據是否可以合併統計，批次變因以外之其他變因可參照「單一變因、完整設計試驗之數據」統計分析方法個別推定架儲期。例如：某藥品有 2 種單位含量及 4 種大小的容器，安定性試驗數據以 8 (2×4) 組分別推算架儲期。如欲訂定單一共同架儲期，則以 8 個架儲期之最短者為共同架儲期。以此方式推定之架儲期通常較合併所有變因分析之架儲期為短。

(B) 合併所有變因

如安定性數據經檢定所有變因及變因合併後，可合併所有數據推估單一共同架儲期。由於合併各批次數據後，所求得平均值的信賴區間範圍會較窄，此共同架儲期通常較合併單一變因估算之架儲期為長。

批次變異建議以 0.25 之顯著水準檢定之；非批次變異以 0.05 之顯著水準檢定之。如經檢定後，具不同變因之數據可合併分析，可參照單一批次之統計分析方法估算架儲期。

如經檢定後，某些變因或組合變因的數據無法合併計算，以下兩種方法皆可推估架儲期：

(a) 各變因之分析結果分別推定架儲期。

(b) 以各變因分析結果最小者，推定單一共同架儲期。

(4) 如經評估，可依安定性試驗計畫書，執行長期儲存試驗所得之統計分析結果，作有限度的外插，以延長藥品再驗期或架儲期。外插法乃假定相同的降解關係將持續適用於觀察資料以外的情況。此評估應依所知的降解機轉、加速試驗之結果、任何數學模式之適合性、批次量及安定性的支持性資料¹⁸等而定。

(5) 藥品降解關係式如經線性、二次或三次函數轉化，應以統計方法作適合度檢定 (goodness of fit)，檢視其合適性。原則上，可量化評估之化學性質 (如：主成分含量、降解產物含量、防腐劑含量等)，於長期儲存時可先假設其遵循零級動力學變化。酸鹼值、溶離率之動力學雖然較不明確，也可適用此統計分析；定性及

微生物性質則不適用此統計分析。

- (6) 降解之函數關係，須詳加研討以判斷數值轉換之必要性和可行性(如對數轉換)。
- (7) 含量為主要分析之項目，其他項目應依據劑型之特徵，檢送相關資料。
- (8) 任一評估除含量測定外，應包括降解產物的量及其他適當的特性，且應注意質量平衡¹⁹及不同的安定性與降解情形之變化。降解反應機轉、安定性檢測項目選用之分析方法可否反映降解情形、分析步驟所隱藏之變異性等可能導致無法呈現質量平衡之因素，應予以考量。
- (9) 如長期試驗資料結果，顯示出藥品降解及變異程度極小且充分明顯時，可省略統計分析。

第五章、標示及分析方法確效

1. 標示

- (1) 標示之儲存溫度須量化。如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。
- (2) 藥品調製或開封後之保存方式與使用期限應加註於仿單。
- (3) 依安定性試驗條件標示最終產品之儲存溫度，建議如下表：

安定性試驗條件	最終產品儲存溫度標示
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ (長期)	儲存勿超過 25°C 或 儲存於 25°C 以下
$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ (長期) 加 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ (中間)	儲存勿超過 30°C 或 儲存於 30°C 以下
$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ (長期)	或 儲存於 30°C 以下
$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ (長期)	

2. 安定性試驗指標分析方法及其分析方法確效：

- (1) 參照「分析確效作業指導手冊」辦理。
- (2) 在實施安定性試驗以前，須先建立合適之具安定性指標分析方法。
- (3) 確效須包括以下各項特性：
 - (A) 系統適用性(system suitability)
 - (B) 專一性(specificity)
 - (C) 準確度(accuracy)
 - (D) 精密度(precision)
 - (E) 線性(linearity)
 - (F) 範圍(range)
 - (G) 不純物及降解物之最低定量極限(quantitation limit, QL)
- (4) 確效須經合適之統計分析。

第六章、詞彙

1. 藥品(drugs): 包括原料藥(drug substance)及供上市置於直接包裝之最終製劑產品(drug product)。
2. 再驗期(re-test period): 原料藥在標示之儲存條件下, 符合其規格的期間。在此期間原料藥可用於製造藥品製劑。在此期間後, 原料藥欲用於製造藥品製劑, 須檢驗符合規格後, 始可並應立即使用。原料藥可經多次再驗, 符合規格後使用, 但一些抗生素不適用。
3. 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。如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。
4. 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偏離標示之儲存條件)對安定性之影響。加速試驗的物理變化之研究結果, 或僅作為安定性之參考。
5. 長期試驗(long-term testing): 在建議儲存條件下, 欲標示藥品的再驗期或架儲期時, 所須進行之安定性試驗。
6. 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, 所製造的藥品批次。
7. 先導性規模 (pilot scale): 藥品之製程及批量, 可充分代表並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 劑型單元為原則, 但仍不得低於生產批量之 1/10。生產批量小於 100,000 劑型單位時, 則得以該生產批量為試驗批量。
8. 劑型(dosage form): 製劑產品之形式(如: 錠劑、膠囊劑、溶液劑、乳劑), 通常含原料藥(drug substance), 但不一定要有賦形劑。原料藥(drug substance)為未經配方的藥品, 可經與賦形劑配方後製造出一劑型。賦形劑(excipient)為任何劑型中, 除原料藥(活性成分)以外的其他物質。

9. 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)，及原料藥再驗期或製劑架儲期的適當性(再驗期規格或架儲期規格)。放行規格與架儲期規格可有所不同。
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，如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/65% 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)：原料藥之顯著變化係指試驗結果不符合規格；製劑之顯著變化係指：
- (1) 含量比初期值改變 5%；或用生物學或免疫學試驗方法，效價不符合規格；
 - (2) 任何降解產物超限規格；
 - (3) 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)不符合規格。然而，在加速條件下，某些物理特性的變化(如栓劑的軟化、乳膏的融化等)是可預期的，規格或可寬鬆一些；
 - (4) 酸鹼度不符合規格或；
 - (5) 12 個劑型單元之溶離試驗結果不符合規格。
13. 虐待試驗(stress testing)：用以評估原料藥本身之安定性及製劑在嚴苛條件下反應的研究。原料藥之試驗條件較加速試驗條件嚴苛；製劑之試驗包括光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、須冷藏之水性液劑產品)。
14. 半透性容器(semi-permeable containers)：可讓溶劑(水)通過，但不使溶質流失的容器。包括塑膠袋及低密度聚乙烯(low-density polyethylene, LDPE)容器，用於大型輸注液(large volume parenterals)之軟袋、瓶，LDPE 安瓿、瓶、小瓶等。而不透性容器

(Impermeable containers) 為可提供對氣體或溶劑永久屏障的容器。

15. 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。包括直接包裝組件(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。
16. 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。
17. 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。
18. 支持性資料(supporting data)：可支持分析步驟、再驗期或架儲期和儲存標示的非正式安定性資料。包括：
 - (1) 早期研究藥品合成途徑之批次、使用小批量之材料、非用於上市的配方資料。
 - (2) 非用於上市的容器封蓋研究之資料。
 - (3) 其他科學性的理論說明。
19. 質量平衡(mass balance)：將分析後之藥物含量值和其降解產物含量值的總和，可看出其和初始值的 100%和分析誤差的極限(margin of analytical error)之接近程度。