药学管理与信息

对药品上市后变更稳定性研究常见问题的思考

Consideration on Common Issues in Stability Research of Post-approval Manufacturing Changes

胡 涛，盛 燕，张桢珍，梁锦锋*

（浙江省药品化妆品审评中心，浙江杭州 310012）

HU Tao, SHENG Yan, ZHANG Zhenzhen, LIANG Jinfeng*

(*Zhejiang Center for Drug & Cosmetic Evaluation, Hangzhou 310012*)

摘要：药品上市后变更管理属于药品全生命周期管理的一部分，本文梳理了药品上市许可有关稳定性的要求及相关指导原则，并对药品上市后有关变更事项中的稳定性要求及有效期确定进行分析。重点关注了稳定性研究中的放样条件选择、考察指标制定和结果评价等方面的内容，对药品上市后变更稳定性研究中常见问题，结合审评实践进行了探讨，旨在为上市后变更稳定性研究工作提供更多参考。

关键词：稳定性研究；上市后变更；质量标准；结果评价；溶出曲线

中图分类号：R95 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)02-0249-09

引用：胡 涛，盛 燕，张桢珍，等．对药品上市后变更稳定性研究常见问题的思考［J］．中国医药工业杂志，2025，56(2)：249-257．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.015

原料药或制剂的稳定性是指其保持物理、化学、生物学和微生物学特性的能力[1]。稳定性研究贯穿药品的不同申报阶段（临床试验申请、上市许可申请、上市后变更等），同时作为产品在某一特定包装下的保存条件和有效期（保存期）的依据，是保证药品质量的关键环节。稳定性研究主要包括影响因素试验、加速试验和长期试验，药品的有效期一般根据长期稳定性研究的情况最终确定。

药品的首次注册申报由NMPA药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）负责审评，仿制药需提供6个月的加速试验和长期试验数据。CDE一般依据申请人提供的长期稳定性试验（常见的如12、18、24个月）数据批准有效期。2020年7月实施的《药品注册管理办法》[2]将药品上市后变更分为审批类变更、备案类变更和报告类变更，随后于2021年3月发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》[3]。其中，延长有效期的事项属于中等变更事项，由省级药品监督管理部门负责。因此，药品注册时一般会由CDE批准一个较短的有效期，而后通过到各地省级药监部门备案延长有效期。另外，药品上市后变更事项，大部分均涉及稳定性研究。如何做好延续有效期的“接力”，以及其他相关变更审评、把好质量关，是省级药监部门需思考的问题。本文汇总了变更中涉及稳定性试验的法规、指导原则及相关问题，并开展讨论，以期为药品上市后变更中的稳定性试验研究提供参考。

1 稳定性试验相关的法规及要求

1.1 相关法规及指导原则

NMPA已加入ICH，在药品的研究与评价方面应遵循ICH指导原则。对比ICH和我国颁布的稳定性试验相关指导原则，除地理位置不同导致的温度、湿度设置及标签中的贮存内容表述外，稳定性

收稿日期：2024-06-09

基金项目：浙江省药品监督管理局科技计划项目（项目编号2023001）

作者简介：胡 涛（1988—），男，工程师，从事药品审评、检查工作。

通信作者：梁锦锋（1976—），男，博士，高级工程师，从事药品审评、检查、管理工作。

E-mail：Liangwind@sohu.com

试验相关的内容及要求大同小异。NMPA 及 CDE 发布的稳定性相关指导原则及常用的可能关联指导原则如表 1[1,4—17] 所示（所列均涉及稳定性试验部分，在审评时一般要求提供相关稳定性试验过程中的研究数据）。

1.2 GMP 方面相关要求

我国、EMA 和国际药品认证合作组织（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）的 GMP 中对稳定性考察的描述较为详细，要求基本一致；FDA 和 WHO 的要求相近[18]。我国 GMP 主要包括以下 10 个方面：包装形式、考察方案、考察设备、考察时间（涵盖药品有效期）、考察批次（每种规格、每种内包装形式）和检验频次、需额外增加考察批次的情形、关键人员（质量受权人）、异地考察、超标及重要异常趋势的处理、考察报告等。

对于已上市品种，稳定性研究需重点关注持续稳定性考察。持续稳定性考察的目的是在有效期内监控已上市药品的质量，以发现药品与生产相关的稳定性问题（如杂质含量或溶出度特性的变化），并确定药品能够在标示的贮存条件下，符合质量标准的各项要求。因此，药品获批上市后应持续进行稳定性研究，以监测产品在生命周期内、在标签规定的贮存条件下，仍然符合质量标准的规定。除非有特殊原因，否则每年应对生产的至少 1 批不同规格、不同内包装样品进行稳定性研究。另外，药品首次上市时一般提交了稳定性研究承诺：“上市后稳定性承诺和稳定性方案应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察，如有异常情况应及时通知管理当局。”申请人应当按照承诺开展后续稳定性研究。

2 上市后变更有关稳定性研究的要求

化学药品的上市后变更（如有效期和贮存条件、包装材料和容器、生产场地、生产工艺、处方中辅料、规格、原料供应商、生产批量等）通常会涉及稳定性的研究，具体要求如表 2 所示。

3 上市后变更中的稳定性研究存在的问题与思考

3.1 稳定性样品的代表性

3.1.1 样品生产场地、工艺的代表性

稳定性样品生产设备的操作原理与材质、原辅材料的质控要求、处方工艺及流程等均应与商业化生产一致，且批量至少为商业化生产规模的 1/10。如某片剂申请有效期由 24 个月延长至 36 个月，申

表 1 稳定性相关的指导原则

Tab.1 Guiding Principles Related to Stability

序号	名称
1	《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》[1]
2	ChP 2020 年版四部通则《9001 原料药物和制剂稳定性试验指导原则》
	ICH Q1 稳定性研究指南《Q1A(R2)：新原料和制剂的稳定性试验》[4]
	ICH《Q1B：新原料和制剂的光稳定性试验》[5]
	ICH《Q1C：新剂型的稳定性试验》[6]
3	ICH《Q1D：新原料和制剂稳定性试验括号法和矩阵法设计》[7]
	ICH《Q1E：稳定性数据的评价》[8]
	ICH《Q1F：气候带Ⅲ和Ⅳ注册申请的稳定性数据包》（已于 2006 年废止）[9]
4	《化学药品新注册分类申报资料要求（试行）》[10]
5	《化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）》[11]
6	《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》[12]
7	《化学药品注射剂（特殊注射剂）仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》[12]
8	《化学药品注射剂与塑料包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》[13]
9	《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》[14]
10	《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》[15]
11	《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》[16]
12	《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》[17]
13	其他[1)]

注：[1)] 表示未能在此表格中穷尽的其他可能涉及稳定性试验部分的指导原则。

表 2 已上市化学药品药学变更的稳定性相关要求

Tab.2 Requirements for Stability of Pharmaceutical Changes in Marketed Chemical Drugs

变更事项	微小变更	中等变更	重大变更
变更原料药生产工艺	首批样品，长期稳定性考察，年报中报告（即常规微小变更）	1 批样品加速、长期 3 个月，与变更前对比（即常规中等变更）	3 批样品，加速、长期 3 ～ 6 个月，与变更前对比（即常规重大变更）
变更制剂生产工艺、生产批量、处方中的辅料	同常规微小变更	同常规中等变更	同常规重大变更
变更制剂所用原料供应商	无	一般认为是中等变更，3 批样品，加速、长期 3 ～ 6 个月，与变更前对比	无
变更注册标准	用变更后的质量标准对 3 批样品进行检测，应符合质量标准；稳定性无特殊要求	用变更后的质量标准对 3 批样品进行检测，应符合质量标准；稳定性无特殊要求	用变更后的质量标准对 3 批样品进行检测，应符合质量标准；稳定性无特殊要求
变更包装材料和容器	同常规微小变更	1 批样品加速、长期 3 个月，与变更前对比；酌情进行使用中稳定性考察	3 批样品，加速、长期 3 ～ 6 个月，与变更前对比，酌情进行使用中稳定性考察
变更有效期与贮存条件	无	3 批样品进行长期稳定性考察	3 批样品进行长期稳定性考察，提供 3 ～ 6 个月数据
增加规格	无	无	同常规重大变更
变更制剂的生产场地	同常规微小变更	同常规中等变更	1 ～ 3 批样品，加速、长期 3 ～ 6 个月，与变更前对比

报资料中长期稳定性试验 36 个月的考察对象为场地变更前样品，而该场地已经变更不存在，场地变更后样品仅提供了长期试验 6 个月的稳定性数据；因场地变更前后生产工艺、生产设备等有一定区别，无法支持其场地变更后产品拟申请的有效期由 24 个月延长至 36 个月的事项。又如，某注射剂申请有效期由 12 个月延长至 18 个月，该品种在注册审评时工艺有变更（原工艺基础上增加了真空压塞工序，对注射剂瓶进行减压处理，其他生产步骤工艺不变）。备案提交的常压工艺 3 批产品 0 ～ 24 个月的长期稳定性数据中含量发生了显著变化，但提交的获批负压 3 批产品仅有 0 ～ 12 个月的长期稳定性数据，无长期 18 个月的稳定性数据，因此所提供的数据不足以支撑其将延长有效期至 18 个月。

3.1.2 样品生产批量的代表性

稳定性试验的样品应具有代表性。原料药及制剂注册稳定性试验通常应采用至少中试规模批次的样品进行，其合成路线、处方及生产工艺应与商业化生产的产品一致或与商业化生产产品的关键工艺步骤一致，试验样品的质量应与商业化生产产品一致；包装容器应与商业化生产产品相同或相似。如某胶囊增加包装材料与容器，仅包装数百板用于稳定性试验放样，批量不足商业化批量的 1/10 且无合理理由，则代表性不足。

3.1.3 样品包装形式的代表性

通常制剂的每一种规格和包装规格均应进行稳定性研究。如申请人计划将某原料药的有效期由 24 个月变更为 36 个月，内包材为药用低密度聚乙烯袋，包装规格为每听 1 kg（铝听）、每听 5 kg（铝听）和每桶 10 kg（纸版桶）。备案稳定性试验中采用桶装包装形式，仅提供了 1 种包装形式的稳定性试验数据；变更时需结合原料药的特性（如引湿性、热稳定性、光敏感、氧敏感等）及 2 种包装形式的优缺点开展相应研究或评估。

3.2 稳定性样品的放样条件

ChP 2020 年版四部通则 9001 要求：半渗透性包装材料与容器，如用低密度聚乙烯、聚丙烯等材料制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等，加速试验应在（40±2）℃、相对湿度（relative humidity，RH）（25±5）% 的条件下进行，长期试验可选择在（25±2）℃、RH（40±5）%，或（30±2）℃、RH（35±5）% 的条件下进行。对于采用半渗透性容器包装的水溶性制剂，在上述稳定性试验中，除应评估该制剂的物理、化学、生物学和微生物学稳定性外，还应评估其潜在的失水性等相关指标。如某含漱液的直接接触药品的包装材料为口服液体药用高密度聚乙烯瓶，属于半渗透容器，但申请人提供的材料中稳定性条件为（30±2）℃ /RH（65±5）%，与 ChP 2020 年

版要求不一致。

3.3 稳定性样品的考察指标

稳定性试验的考察项目应能反映产品质量的变化情况，即在放置过程中易发生变化的，可能影响其质量、安全性和/或有效性的指标，并应涵盖物理、化学、生物学和微生物学的特性。另外，还应根据高湿或高温/低湿等试验条件，增加吸湿增重或失水等项目。

3.3.1 含量

稳定性试验期间，若含量发生显著变化，应对变化情况进行评价、分析，不仅应考虑活性成分的含量，还应考虑降解产物的水平和其他有关的质量属性。如某化药注射剂仿制药申请有效期由18个月延长至24个月，稳定性末点相较于0个月含量下降超过5%；经与原研制剂稳定性数据进行对比，并结合降解产物进行分析，观察到降解产物的增长与含量的降低形成物料平衡，说明主成分在稳定性试验期间降解杂质全部能检出，且均为已知杂质，含量和杂质均未超出限度，可认为稳定性期间产品有效性仍满足要求。

3.3.2 杂质变化研究

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》[3]指出，当对比研究结果符合以下条件时，则可认为杂质谱一致：①新增杂质未高于《化学药物杂质研究的技术指导原则》[19]及ICH《Q3A：新原料药中的杂质》[20]等规定的鉴定限度；②已有杂质（包含立体异构体）及杂质总量均在质量标准规定的限度内，如标准中无规定，应在原工艺生产的多批产品测定范围内；③新使用的溶剂残留量符合《化学药物残留溶剂研究的技术指导原则》[19]及ICH《Q3C(R8) 杂质：残留溶剂指南》[21]等的有关规定；④新的无机杂质符合《化学药物杂质研究的技术指导原则》[19]及ICH《Q3D：元素杂质指导原则》[22]等的有关要求；⑤应参考ICH《M7(R2)：评估和控制药物中DNA反应性（致突变）杂质以限制潜在致癌风险》[23]的要求，对致突变杂质进行考察，必要时进行控制。某化药片剂变更生产场地，变更后降解杂质的增长趋势与变更前不一致，变更前加速条件下杂质基本无降解，变更后加速条件下降解杂质接近限度。

3.3.3 溶出度试验

某申请人将片剂有效期由24个月延长至36个月，提交了注册申请期间提交至CDE的0个月时间点3批验证批和1批关键临床批次制剂在4种介质（水、0.01 mol/L盐酸、0.1 mol/L盐酸、pH 3.2乙酸盐缓冲液）中的溶出研究资料，其中0.1 mol/L盐酸和0.01 mol/L盐酸中15 min溶出度均>85%，其他2个介质的f_2值均>50，溶出行为一致；但稳定性考察期间未进行其他时间点的溶出曲线研究。建议结合原料药及制剂特性及上市后变更前后有关溶出曲线的问答，酌情在稳定性过程中增加溶出曲线考察的项目。

3.3.4 刻痕

根据《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》[17]，具有功能性刻痕的片剂，应考察分割后部分在实际使用过程中的稳定性，根据产品的贮存条件、包装形式、临床使用情况，参考《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》[1]，拟定合理的稳定性考察条件和时限，考察分割后部分在实际使用过程中的稳定性。

3.3.5 晶型

原料药在稳定性试验过程中应进行晶型稳定性的研究，但一些含量较低的制剂由于检测灵敏度的限制，有时较难实现[24]。晶型研究是口服固体制剂仿制药在有效期内与参比制剂治疗等效以及自制制剂批间一致性的重要保证。为保证药品全生命周期内的安全性、有效性、质量可控性，在原料药和制剂进行的上市后药学变更（如原料药和制剂的生产工艺变更、制剂所用原料药供应商变更中的关联变更等）研究中，同样可能需要进行相关的晶型研究，以保证变更前后产品的一致性。ICH《Q6A新原料药和制剂的检测以及可接受标准：化学物质》[25]认为，制剂中原料药的晶型变化较难从技术上进行评估，可使用间接方法对制剂的性质进行考察。在使用直接测定方法难以获得制剂中的原料药晶型信息时，可考虑比较批间的质量指标，如体外溶出行为等，

以反映制剂中晶型的一致性和稳定性。

3.3.6 抑菌效力

口服溶液剂相对于口服固体制剂受微生物污染的风险更大，尤其是多剂量包装产品或当处方中含有糖类等甜味剂时，加入抑菌剂等有利于防止微生物生长[26]。抑菌剂的抑菌效力在贮存过程中可能因药物成分或包装容器等因素的影响而发生变化，因此，应验证成品的抑菌效力在效期内不因贮存而降低。

3.3.7 包材相容性与给药器具相容性

无菌药品在稳定性研究过程中应当关注药品与包材的相容性风险。通常是通过在加速和/或长期稳定性试验（注意药品应与包装材料充分接触）中增加相应潜在目标浸出物、功能性辅料的含量等检测指标，获得药品中含有的浸出物及包装材料对药物成分的吸附数据；高风险制剂（吸入制剂、注射剂、滴眼剂等）的稳定性试验应考虑与包装材料或容器的相容性试验一并设计[27]。稳定性研究过程中相容性研究的具体内容与试验方法，可参照药品与包装材料或容器相容性研究的技术指导原则。

3.3.8 使用中稳定性研究

药品货架期的拟定主要依据常规稳定性试验。而药物在使用中所处的环境因素（温度、湿度和光照等）、包装形式与长期稳定性试验设置的环境条件均有所不同，使用过程中环境因素的改变和包装完整性的破坏等均增加了药物不稳定的风险。部分药品，如使用时需重新配制的药品或多剂量药物等，每次打开使用都会受到温度、水分、氧气和光照等环境因素的不利影响，以及微生物、细菌内毒素等对药品质量产生的潜在威胁[28]。因此，药品的使用中稳定性关乎使用过程中的安全性和有效性。为保证药物在效期内的质量稳定，应进行使用中稳定性研究。部分高阻隔包装的药物，如铝塑泡罩外加双铝袋的包装形式，其外层高阻隔双铝袋的目的通常为了防潮、避光；在使用过程中，双铝袋被去除，包装的保护作用减弱，也应开展使用过程中稳定性研究。WHO、EMA 和 ICH 等均推荐选用长期稳定性试验货架期末的样品进行使用中稳定性试验。同时，为进行试验数据的对比分析，与 WHO 和 EMA 相比，ICH 还要求在长期稳定性的起始点进行取样[29]。

3.4 特殊制剂的稳定性研究

在常规药品稳定性研究要求的基础上，一些特殊制剂（如特殊注射剂）应确定影响制剂特性的关键质量属性，结合原料药与制剂特点建立符合要求的评价指标。例如，微球注射剂应关注药物粒径变化、药物装载量、密度、药物分布和无菌等性能[30]；无菌考察需包含微球外部和微球内部，微球外部无菌检查应考虑微球混悬状态对结果判断的影响，微球内部无菌检查需考虑溶剂的影响[31]。以具体品种为例，氟维司群注射液应考察油性溶剂降解情况，考察指标包括酸值、皂化值、过氧化值、碘值等；由于人血白蛋白中单体、二聚体、寡聚体和多聚体等与紫杉醇的结合属性不同，稳定性研究中也应对注射用紫杉醇（白蛋白结合型）中白蛋白的低聚物状态进行表征[32—33]。

3.5 稳定性期间的检测标准

3.5.1 标准变更

稳定性试验期间如检测方法发生变更，应评估是否需要采用变更前后的 2 种方法进行检测，以进行数据的“桥接”，增加数据的可比性，直至稳定性试验结束。例如，某片剂申请有效期延长，稳定性试验期间（第 9 个月）“某杂质”的计算方法由“主成分自身对照法”变为“对照品外标法”，申请人在 9 ～ 36 个月的稳定性研究中采用 2 种计算方法共同对“反式维生素 D_3”进行考察与质量对比，结果均符合要求。

3.5.2 标准不完善

《已上市中药药学变更技术指导原则（试行）》[34]指出“如果药品标准不能较好地反映药品质量，对于药品质量的可控性低，仅依据药品标准进行变更前后药品质量对比研究难以评估变更影响的，应开展质量及药品标准研究工作。”例如，申请人计划将某中药制剂的有效期由 24 个月变更为 36 个月，稳定性期间仅考察性状、重量差异、崩解时限和微生物限度等常规检查项（质量标准中无鉴别、含量

等检测项），不符合《已上市中药药学变更技术指导原则（试行）》[34] 中相关要求。又如，某片剂（国内特有品种）申请延长有效期，但其执行标准于 2002 年获批，且质量标准中无“有关物质”考察项目；建议申请人参照相关指导原则开展质量及药品标准研究工作，确保执行标准能较好地反映药品质量，产品在有效期内符合标准要求。有关物质检查是药品质量研究和稳定性研究的关键内容之一，原则上应考察有关物质。对于物质基础特别简单（如无机盐类药品）或确实无法建立有关物质检查方法的品种，在提供充足的理论和研究依据基础上也可不考察有关物质。

3.5.3 申报不及时

某品种于 2014 年获批后未进行生产，为长期未生产品种，现申请将有效期由 12 个月延长至 18 个月。其备案提交的稳定性检测依据（参照 ChP 2010 年版），与现行执行标准（ChP 2020 年版）方法不一致（无菌检测项），因此需评估研究 2 种检测方法的差异及由此可能引入的风险情况。

4 讨论

4.1 关于稳定性过程中发生显著变化的情形

在稳定性试验过程中，原料药如超出了质量标准的规定，即为质量发生了“显著变化”；而制剂的“显著变化”表现为：①制剂含量与初始值相差 5%，或用生物或免疫法测定时效价不符合规定；②任何降解产物超出有效期标准规定的限度；③外观、物理常数、功能试验（如颜色、相分离、再分散性、黏结、硬度、每揿剂量）等不符合标准要求；④ pH 值不符合规定；⑤ 12 个制剂单位的溶出度不符合标准的规定。当发生显著性变化时，应当及时进行检验结果偏差（out of specification，OOS）或超趋势结果（out of trend，OOT）调查，确认是样品的原因，还是取样、检测等其他原因。例如，某片剂的含量限度为 95.0%～ 105.0%，放行检测含量为 103.5%；放样 4 个月后进行稳定性研究，重新检测的含量为 98.2%，超出了申请人确定的显著差异的判定标准。申请人在稳定性试验规程 / 方案中，未明确稳定性 0 d 的放样时间、样品的暂存条件和 0 d 数据的检验依据，在重新检测后，也未对 2 次检测结果的差异进行调查分析，直接以第 2 次的含量检测结果作为稳定性 0 d 数据 [18]。

ChP 2020 年版四部通则《9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则》中明确：如原料药 / 制剂在 (25±2) ℃ /RH (60±5) %条件进行长期试验，当加速试验 6 个月中任何时间点的质量发生了显著变化，则应进行中间条件试验，中间条件试验的条件为 (30±2) ℃ /RH (65±5) %。

4.2 关于稳定性过程中的放样温度

NMPA 2015 年发布的《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》[1] 要求长期试验的放置条件通常为 (25±2) ℃ /RH (60±5) % 或 (30±2) ℃ / RH (65±5) %，与 ChP 2020 四部通则 9001 有关长期稳定性要求相同。而《化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）》[11] 中则建议长期试验同时采用 (30±2) ℃ /RH (65±5) % 的条件进行。CDE 于 2023 年发布的《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》[35] 中对说明书及标签中贮存温度所对应的稳定性试验条件进行了规定，具体如表 3 所示。鉴于此，建议申请人依据药品贮存条件选择稳定性放样温度。

不能简单地以参比制剂的“常温条件”为依据

表 3　贮存温度与药品稳定性试验条件的关联

Tab.3　Correlation between Storage Temperatures and Drug Stability Test Conditions

药品稳定性试验条件	标签注明的贮存条件
(30±2) ℃ /RH (65±5) %（长期）、(40±2) ℃ /RH (75±5) %（加速）	不超过 30 ℃保存
(25±2) ℃ /RH (60±5) %（长期）、(40±2) ℃ / RH (75±5) %（加速），或 (25±2) ℃ /RH (60±5) %（长期）、(30±2) ℃ /RH (65±5) %（中间条件，加速条件失败），或 (25±2) ℃ /RH (60±5) %（长期）	不超过 25 ℃保存
(20±2) ℃（长期）	阴凉（不超过 20 ℃）保存
(5±3) ℃（长期）	(2 ～ 8) ℃保存
(－20±5) ℃（长期）	(－25 ～ －15) ℃保存

判定自研制剂也为“常温条件”。境外已上市药品在国内上市销售时，应特别注意依据稳定性数据确定贮存条件，不能简单翻译境外获批的贮存条件。例如，将在室温保存或无特殊温度要求的境外已上市药品进口到中国时，不能简单地确定贮存条件为“常温保存”[36]，因为欧美药典中规定的室温（不超过 25 ℃）并不等同于 ChP 2020 年版中规定的常温（室温 10 ～ 30 ℃），此时应根据稳定性试验结果合理制定贮存条件。

ChP 2020 年版收载的药品贮存温度包括冷处（2 ～ 10 ℃）、阴凉处（不高于 20 ℃）和常温（10 ～ 30 ℃），与 ICH 推荐的稳定性试验条件不完全匹配，如置于阴凉条件下贮存的药品无对应的 ICH 推荐的长期稳定性试验条件[37]。如有药品确需在阴凉条件下贮藏时，建议在符合 GMP 要求的条件下开展稳定性研究，并对稳定性试验条件的温湿度进行实时监测和记录，以便做好管理和溯源。

4.3 关于稳定性过程中的溶出曲线研究

《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》[1] 及 ChP 2020 年版四部通则 9001 中规定：注册申报时应系统陈述并评估制剂的稳定性信息，包括物理、化学、生物学和微生物学等的试验结果，以及制剂的特殊质量属性（如固体口服制剂的溶出度等）。其中仅对溶出度做出要求，未涉及溶出曲线稳定性研究。

《化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）》[11] 规定：对有文献报道或者研究资料表明在光照、高湿、高温、氧化等条件下不稳定的品种，建议考察参比制剂的溶出曲线稳定性，为实验室复核结果的重复性提供支持。申报资料要求提交至少 3 个月加速试验和 3 个月长期试验的溶出曲线数据以及结论，以表格形式整理，但并未对后续稳定性研究过程中的溶出曲线有明确规定。鉴于溶出曲线是多个取样点溶出度拟合成的曲线，更能灵敏且直观地反映药品在稳定性研究过程由环境变化带来的内在质量的变化。申请人应在药品全生命周期不断增强对药品自身特性的了解，结合原料药、处方、制备工艺、药品包装等方面开展风险评估，依据风险大小开展相关研究。

5 结语

在进行上市后药品变更的稳定性研究中，应树立药品全生命周期管理的理念，结合变更风险情况，充分考虑研究工作和研究结果能否充分反映变更后药品的稳定性变化情况，必要时需要增加研究项目、研究批次或者延长研究时间。而对于部分变更，在充分评估的基础上，可能不需要针对变更进行稳定性研究。在按照变更指导原则提供稳定性研究资料的同时，应按照稳定性研究方案及承诺，持续推进稳定性研究工作。文中列举了药品稳定性试验期间应关注的考察指标并探讨了出现的一些问题，主要目的是提醒药品持有人 / 登记企业应基于风险的考虑，合理选择稳定性放置条件和考察指标，基于品种特性评估稳定性研究中的产品质量。

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理总局．国家食品药品监督管理总局关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则的通告（2015 年 第 3 号）[EB/OL]．(2015-02-05)[2024-12-27]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150205120001100．html．

[2] 国家市场监督管理总局．药品注册管理办法 [EB/OL]．(2020-03-30)[2024-12-31]．https://www．samr．gov．cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257．html．

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局药审中心关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告（2021 年第 15 号）[EB/OL]．(2021-02-10)[2024-02-26]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113．

[4] ICH．Specifications: stability testing of new drug substance and products Q1A(R2)[EB/OL]．(2003-02-06)[2024-12-31]．https://database．ich．org/sites/default/files/Q1A ％ 28R2 ％ 29％ 20Guideline．pdf．

[5] ICH．Specifications: stability testing: photostability testing of new drug substance and products Q1B [EB/OL]．(1996-11-06)[2024-12-31]．https://database．ich．org/sites/default/files/Q1B％ 20Guideline．pdf．

[6] ICH．Specifications: stability testing of new dosage forms

Q1C [EB/OL]. (1996-11-06) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q1C%20Guideline.pdf.

[7] ICH. Specifications: bracketing and matrixing designs for new drug substance and products Q1D [EB/OL]. (2002-02-07) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q1D_Guideline.pdf.

[8] ICH. Specifications: evaluation of stability data Q1E [EB/OL]. (2003-02-06) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E_Guideline.pdf.

[9] 陈　震, 杨建红, 韩　鹏, 等. 我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, **33**(4): 981-988.

[10] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告 (2016 年 第 80 号) [EB/OL]. (2015-05-04) [2024-12-27]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160504175301774.html.

[11] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求（试行）的通告 (2016 年第 120 号) [EB/OL]. (2016-08-17) [2024-12-27]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160817223701893.html.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等 3 个文件的通告 (2020 年第 2 号) [EB/OL]. (2020-05-14) [2024-12-27]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11.

[13] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）的通知 [EB/OL]. (2012-09-07) [2024-12-27]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278.html.

[14] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于发布化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则试行）的通告 (2015 年第 40 号) [EB/OL]. (2015-07-28) [2024-12-27]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150728120001551.html.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则》的通告 (2023 年第 8 号) [EB/OL]. (2023-02-06) [2024-12-27]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4a37370c92e2711fa80a3689700d7991.

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）》的通告 (2021 年第 61 号) [EB/OL]. (2022-01-04) [2024-12-27]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0865981f43397249e373ee6d6e5bd66b.

[17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则（试行）》的通告 (2020 年第 35 号) [EB/OL]. (2020-10-21) [2024-12-27]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a6374288f6427e1cb389c42c52eca0ad.

[18] 周萌萌, 江　凡, 黄　莺. 药品稳定性研究相关要求及常见缺陷分析 [J]. 中国药事, 2023, **37**(11): 1282-1289.

[19] 国家食品药品监督管理局. 关于发布化学药物稳定性研究等 16 个技术指导原则的通知 [EB/OL]. (2005-03-18) [2024-12-31]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20050318010101201.html.

[20] ICH. Specifications: stability testing: impurities in new drug substance Q3A (R2) [EB/OL]. (2006-10-25) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A_R2__Guideline.pdf.

[21] ICH. Specifications: guideline for residual solvents Q3C (R8) [EB/OL]. (2021-04-22) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf.

[22] ICH. Specifications: guideline for elemental impurities Q3D (R2) [EB/OL]. (2022-04-26) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Step2_Extracts_Appendix-2-3-5_2020_0925.pdf.

[23] ICH. Specifications: assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7 (R2) [EB/OL]. (2023-04-03) [2024-12-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/M7-R2_Step2_Presentation_2021_1006_0.pdf.

[24] 杨文智, 宁黎丽, 许真玉. 晶型研究在口服固体制剂仿制药药学研发中的几点关注 [J]. 中国药学杂志, 2022, **57**(15): 1302-1304.

[25] ICH. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A [EB/OL]. (1999-10-06) [2024-02-26]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A_Guideline.pdf.

[26] 姜喜凤, 张新房, 龚　青, 等. 化学仿制药口服溶液剂的药学研究关注点 [J]. 药物评价研究, 2023, **46**(11): 2295-2300.

[27] 那馨竹, 章俊麟, 胡玉玺. 化学仿制药微球注射剂药学研究的一般考虑 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(8): 1265-

1268.

[28] WATERMAN K C, CHEN L L, WATERMAN P, *et al*. Modeling of in-use stability for tablets and powders in bottles [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(10): 1571-1578.

[29] 赵 娜. 药物使用中稳定性研究的技术要求及方法探讨 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2021, **37**(15): 2108-2112.

[30] ZHANG C Q, YANG L, WAN F, *et al*. Quality by design thinking in the development of long-acting injectable PLGA/PLA-based microspheres for peptide and protein drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, **585**: 119441.

[31] 冯 震 , 肖珊珊 , 陈 辉 , 等. 注射用微球内部无菌检查法探讨 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(12): 1761-1768.

[32] 章俊麟 , 石勇平 , 那馨竹 , 等. 化学药品特殊注射剂仿制药药学研究技术要求 [J]. 中国新药杂志 , 2023, **32**(2): 163-167.

[33] FDA. Draft guidance on paclitaxel [EB/OL]. (2021-08-02) [2024-02-26]. https://www. accessdata. fda. gov /drugsatfda_docs/psg /PSG_021660.

[34] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市中药药学变更技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-04-02) [2024-12-31]. https://www. cde. org. cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=4a660e62fb19037bc5d932c3d0315097&rddt=1.

[35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则 (试行)》的通告 (2023 年第 20 号) [EB/OL]. (2023-03-21) [2024-02-26]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/defca6a1f3ba33d0bad6f309e5a0b816.

[36] 王莹琪 , 牛方欣 , 何晓静 , 等. 药物储存条件的影响因素及国内外部分药品储存条件的差别 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2019, **35**(15): 1712-1715.

[37] 陈 淼 , 任连杰. 浅析化学药品贮藏条件的制定 [J]. 中国新药杂志 , 2023, **32**(2): 174-180.

(上接第 248 页)

residues and contaminants [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2008, **390**(10): 23.

[12] DAI B, JIN H Y, TIAN J G, *et al*. Progress achieved in determination method of extrinsic harmful residues in traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2008, **28**(6): 1014.

[13] LU H Q, SHOU L F, HUANG L, *et al*. Determination of 13 organic chliorine and pyre-throid pesticide multi-residues in *Fritillaria thunbergii Miq*. by ASE/SPE/GC-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2010, **30**(3): 491.

[14] 黄梓为 , 林晓娟 , 谢新艺. 塑料输液包装材料中抗氧剂使用现状分析及建议 [J]. 塑料包装 , 2016, **26**(1): 17-18.

[15] 张 磊. 0.9%氯化钠注射液中两种酯类阻氧剂的测定 [J]. 安徽医药 , 2011, **15**(12): 1514-1516.

[16] 张 磊 , 黄葆华. 5%葡萄糖注射液中外源性抗氧剂的测定 [J]. 安徽医药 , 2010, **14**(12): 1400-1402.

[17] 谢新艺 , 方 旻 , 黄梓为. 液相色谱法测定一次性使用聚烯烃输液器中抗氧剂在紫杉醇注射液中的溶出 [J]. 中国医疗器械信息 , 2015, **21**(3): 56-58.

[18] 林黄静 , 吴 莹 , 张毅兰. 三层共挤膜输液袋中抗氧剂 168 降解产物 DBP 的提取和测定 [J]. 中国医药工业杂志 , 2015, **45**(7): 677-680.

[19] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2012-09-07) [2024-03-01]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278. html.

[20] 谢兰桂 , 孙会敏 , 杨会英 , 等. 塑料类药包材抗氧剂的检测分析策略 [J]. 中国药事 , 2022, **36**(9): 1002-1009.

[21] 朱碧君 , 李婷婷 , 孙会敏 , 等. HPLC 法同时测定药用卤化丁基胶塞中 5 种抗氧剂和游离硫的含量 [J]. 中国药房 , 2018, **29**(18): 2475-2479.