

关于体外诊断试剂的稳定性研究

稳定性是体外诊断试剂必须具有的基本属性、是确保产品在使用过程中安全有效的重要指标。稳定性研究是根据产品的理化性质，设计合理的稳定性研究试验项目，以考察不同条件下产品的主要质量指标随时间的变化情况，为产品的保存条件和有效期的确定提供依据。

现参考《化学药品稳定性研究指导原则》、欧盟关于体外诊断试剂(IVD)的法规，介绍体外诊断试剂产品稳定性研究的基本内容及稳定性研究中的常见问题等，以期对研发者有所帮助。

1 研究目的

主要包括：① 确定包括运输稳定性在内的保存期限。② 确定使用过程中的稳定性，如第1次打开主要包装之后、打开真空包装后的测试条等的稳定性。③ 进行可能影响稳定性的变更后，验证产品的稳定性。④ 监测已经上市产品的稳定性。

2 有效期的确定

一般根据长期稳定性研究试验的时间和结果确定。加速稳定性研究试验结果可作为确定有效期的参考，已上市产品的有效期亦可作为参考。

3 稳定性研究的基本内容

3.1 实际贮藏条件下的稳定性研究 包括：① 在长期稳定性研究期间，应按预期的贮藏条件，例如温度、湿度等进行稳定性研究。② 运输条件的模拟应当基于对运输条件的了解(如运输时间、预计温度和湿度)。如果必要，可以进行调查来确定实际的运输条件以作为模拟的基础。③ 为确定使用过程中的稳定性，如打开真空包装后测试条的稳定性和重新配制溶液的稳定性等，应充分考虑到产品在使用过程中可能遇到的各种环境因素，设置稳定性研究的试验条件，考察产品在一定时间内的稳定性。

3.2 加速稳定性研究 是指采用过度的条件来增加产品的化学或物理降解的速度，从而预测其有效期。加速稳定性研究试验的设计应包括升高温度、升高湿度、光照和震动等。

4 稳定性研究项目的设置

根据产品特点、质量研究项目和结果、成品检定项目和限度，选择既能够灵敏地反映产品质量的变化情况，又具有可操作性的项目作为稳定性研究试验项目，如不稳定的物理、生物或化学指标、分析灵敏度、测定准确度等。必要时可增加稳定性研究的试验项目。

5 稳定性试验时间及间隔的设置

5.1 稳定性试验时间 长期稳定性研究考察时间应涵盖所预期的有效期，且应包括足够的安全性余量，如果必要，还应持续到可以确定产品性能出现明显变化的时间。

5.2 稳定性试验时间间隔 根据产品的理化性质，适当选择稳定性研究试验的时间间隔，对于环境因素敏感的产品，应适当增加考察时间点。对于由于仪器和试剂而产生的变异较大的产品，亦应适当增加考察时间点，以便能够从数据的变化趋势评价产品质量的变化情况。

6 稳定性研究用产品的批数要求

《新生物制品审评办法》有关体外诊断试剂申报项目中，要求至少采用连续3批成品进行稳定性研究。欧盟有关体外诊断试剂法规规定包括：① 对于长期稳定性研究，应采用连续3个批次产品。② 对于模拟运输条件下的稳定性研究，可采用1个批次产品。③ 对于使用过程中

的稳定性研究，例如重新组成的或者最初在真空中包装的试剂打开包装后等的稳定性研究，可采用1个批次的产品。④ 对于延长保存期限的稳定性研究，应采用连续3个批次的产品。⑤ 对于可能影响稳定性的变更，可采用1个批次的产品。该法规说明，任何情况下，在产品投放市场时，所有的稳定性要求都应经过足够数据的证明，必要时还应考虑产品的相关风险和关键原材料的潜在影响。

7 稳定性研究中的常见问题

7.1 研究内容不完整 《新生物制品审评办法》有关体外诊断试剂申报项目中，没有要求进行运输模拟和使用过程中的稳定性研究，目前研发者普遍没有进行运输模拟和使用过程中的稳定性研究。

对于“稳定性”是影响产品质量关键因素的诊断试剂，如血型反定型用红细胞，由于稳定性不仅影响红细胞表面抗原的抗原性，而且可能影响其抗原表

型，所以应进行运输模拟和使用过程中的稳定性研究试验，以保证产品使用过程中的安全性和有效性。对于采用真空包装的产品，建议进行使用过程中的稳定性研究，即对打开真空包装后的试剂进行稳定性研究，以便为使用者提供更多的信息。

7.2 研究项目和指标设置不合理 《新生物制品审评办法》有关体外诊断试剂申报项目中，建议按成品检定标准进行稳定性研究。目前研发者普遍将成品检定项目作为稳定性研究的内容，如将对阳性参考品、阴性参考品的检测作为稳定性研究项目。

成品检定的目的是保证不同批次产品间质量的一致，而稳定性研究的目的是考察不同条件下产品的主要质量指标随时间的变化情况，为保存条件和有效期的确定提供依据，即成品检定和稳定性研究的目的不同。如果对于各种类型的产品均采用成品检定项目和指标进行稳定性研究，则不能全面反映产品质量的变化情况。

建议充分考虑产品的特点，选择能够灵敏地反映产品质量变化情况的项目和指标进行稳定性研究。由于稳定性研究需要较长的时间，为避免时间上的浪费，应在试验之初设计研究项目。

7.3 考查时间不足 《新生物制品审评办法》有关体外诊断试剂申报项目中，要求提供至少到有效期后 2 个月的稳定性研究资料。建议对于“稳定性”是影响产品质量关键因素的诊断试剂，研究试验持续到可以确定产品性能出现明显变化的时间点。

7.4 结果描述不明确 如使用“符合成品检定标准规定”、“CV 值小于 15% ”等表示试验结果。建议尽可能提供具体的测定数据，以便能够从数据的变化趋势评价产品质量的变化情况。

摘自：中国新药杂志 2006 年第 15 卷第 22 期 作者：张 丽