

## 衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2  
號

聯絡人：陳姿陵

聯絡電話：2787-7457

傳真：2653-2072

電子郵件：jacquelinechen@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國111年6月20日

發文字號：FDA藥字第1111403770A號

速別：普通件

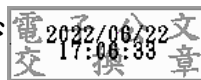
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關預告「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」（草案）一案，請至本署網站（<http://www.fda.gov.tw/>）之「公告資訊」網頁下載。惠請轉知所屬會員及相關單位，對內容如有意見或相關建議者，請自發文日起60日內陳述意見或洽詢承辦窗口。

正本：台灣醫藥品法規學會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、臺灣製藥工業同業公會、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、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研究協會、台北市西藥商業同業公會

副本：財團法人醫藥品查驗中心



# 皮膚外用製劑療效相等性驗證指引 (草案)

衛生福利部食品藥物管理署  
中華民國 111 年○月

# 皮膚外用製劑療效相等性驗證指引 (草案)

## 目錄

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 1. 引言及背景.....                           | 1  |
| 1.1 外用製劑品質.....                         | 1  |
| 1.2 外用製劑相等性.....                        | 2  |
| 2. 適用範圍.....                            | 3  |
| 3. 相關法規.....                            | 3  |
| 4. 外用製劑品質.....                          | 3  |
| 4.1 藥品製劑之描述及組成.....                     | 3  |
| 4.2 藥劑開發.....                           | 4  |
| 4.2.1 治療目標及外用製劑設計.....                  | 4  |
| 4.2.2 主成分(CTD 3.2.P.2.1.1).....         | 4  |
| 4.2.3 賦形劑(CTD 3.2.P.2.1.2).....         | 4  |
| 4.2.4 配方開發.....                         | 5  |
| 4.2.5 製劑特性.....                         | 6  |
| 4.2.6 給藥方式.....                         | 7  |
| 4.2.7 製程開發及製造(CTD 3.2.P.2.3 & P.3)..... | 8  |
| 4.2.8 容器封蓋系統(CTD 3.2.P.2.4).....        | 8  |
| 4.2.9 微生物特性(CTD 3.2.P.2.5).....         | 9  |
| 4.3 管制策略.....                           | 9  |
| 4.3.1 藥品製劑規格(CTD 3.2.P.5).....          | 9  |
| 4.4 安定性計畫(CTD 3.2.P.8).....             | 9  |
| 5. 外用製劑相等性.....                         | 10 |
| 5.1 範圍.....                             | 10 |
| 5.2 品質相等性（延伸藥劑相等性）.....                 | 10 |
| 5.2.1 延伸藥劑相等性允收標準.....                  | 11 |
| 5.3 療效相等性.....                          | 12 |
| 5.3.1 方法.....                           | 12 |
| 5.3.2 一般考量.....                         | 12 |
| 5.3.3 穿透動力學試驗.....                      | 14 |
| 5.3.4 藥效學試驗.....                        | 14 |
| 5.4 安全相等性.....                          | 14 |
| 5.5 特定外用製劑相等性計畫書.....                   | 14 |
| 5.5.1 相等性試驗免除.....                      | 15 |
| 5.5.2 不同劑量之相等性試驗免除.....                 | 15 |

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 6. 上市後變更.....            | 15 |
| 附件 I、體外釋放試驗(IVRT) .....  | 17 |
| 1. 試驗範圍.....             | 17 |
| 2. 基本原理.....             | 17 |
| 3. 試驗設計.....             | 17 |
| 4. 方法確效.....             | 18 |
| 5. 數據呈現.....             | 18 |
| 附件 II、體外穿皮試驗(IVPT) ..... | 19 |
| 1. 試驗範圍及基本原理.....        | 19 |
| 2. 研究設計.....             | 19 |
| 3. 方法確效.....             | 20 |
| 4. 數據呈現.....             | 20 |
| 附件 III、角質層採樣(膠帶撕貼法)..... | 22 |
| 1. 前言.....               | 22 |
| 2. 方法開發及優化.....          | 22 |
| 3. 研究設計.....             | 23 |
| 4. 方法確效.....             | 24 |
| 5. 數據分析及度量.....          | 24 |
| 附件 IV、皮質類固醇的血管收縮試驗 ..... | 26 |

## 摘要

本指引涉及局部給藥及局部作用的皮膚外用製劑，也與其他藥物相關，例如耳用或眼用製劑。

具體指導內容如下：

1. 關於其他指引未涵蓋的外用製劑品質。
2. 關於替代療效相等性臨床試驗的外用製劑相等性試驗。
  - 現有指引指出，對於外用製劑，配方、劑型、給藥方式或製造過程的變更可能會顯著影響療效及/或安全性。臨床療效相等性研究原則上是必要的，但可以使用或開發其他模型。當給藥方式相同且對病患產生不等效的風險最小時，本指引提供了關於其他模型及試驗的指導，這些模型及試驗可用於獨立確定(1)品質、(2)療效及(3)安全性方面的相等性，以共同支持療效相等性聲明。
  - 對預期進行療效相等性臨床試驗的情況提供指導。
  - 描述了此方式的範圍、限制及允收標準。
  - 本指引應用於開發及佐證特定外用製劑相等性計畫書。
3. 皮膚外用製劑之療效相等性試驗方法評估流程圖。

此外，還提供了以下相等性試驗計畫書：

- 體外釋放試驗
- 體外人體穿皮試驗
- 皮質類固醇的體內血管收縮試驗

品質指引適用於新上市的許可申請及上市後變更。

相等性指引適用於某些案例，以證明新的外用藥品製劑與現有者具相等性。

## 1. 引言及背景

由於皮膚的複雜性、待治療的病症範圍與病患及其要求的多樣性，因此外用製劑的多樣性非常廣泛。本指引無法提出解決這種多樣性的單一程序，而是提供了通則的建議。可依此逐案應用於任何的藥品製劑。本指引以當前的科學知識為基礎，詳細闡述了現有的法規指引。

### 1.1 外用製劑品質

本指引中(第4章)針對其他通則品質指引未涵蓋的部分，提供了外用製劑品質方面的指導。

須了解適應症、目標族群及作用部位，以便就藥物劑型、組成及給藥方式上做出知情的選擇。

須了解藥品製劑的主要功能，這可能只是將主成分施用於皮膚表面。在許多情況下，透過在製劑配方中加入能改變主成分熱力學活性的賦形劑來提高生體可用率，例如：透過溶解及過

飽和來改變主成分的擴散，或破壞生理屏障-穿皮促進劑。封閉和基劑本身，例如保濕霜及潤膚劑，可能會影響待治療的病情。

目標製劑的品質概況應考慮病患的接受度、從容器中取藥及施藥的難易程度、整體美感，例如外觀、塗抹性、感覺、微觀結構/物理特性、揮發性賦形劑的蒸發及封閉性，如有需要。須對這些要素進行特性描述，並在必要時將其作為關鍵品質屬性進行控管。

應使用可靠的先備知識、已建立的科學原理及證據來開發製劑配方。最終的藥品品質特性應由即將銷售藥品的多個批次中確定。

須一個穩健的製造過程來確保在營銷生命週期中維持一致的藥品品質。上市藥品應和已經證明過療效及安全性或相等性的批次具有相同的品質。

當批次在放行時及架儲期結束時具有相同的物理、化學及微生物品質特性，以及體外性能(如適當)時，可謂藥品具有良好的安定性。

管制策略應確保藥品符合其預期用途並符合相關藥典標準。不當的藥品開發或品質是無法透過參考臨床試驗來佐證。

## 1.2 外用製劑相等性

在上市許可申請依賴現有藥品製劑文件的背景下，以及在開發中或上市後藥品製劑變更的情況下，可能須證明新的外用藥品製劑與現有者的相等性，因其對藥品製劑安全性、品質或療效有潛在重大的影響。

此外，在申請時依賴文獻佐證藥品安全性及療效的情況下，文獻的相關性須有試驗藥品及文獻所述藥品之間相等性的銜接數據來支持。這是因為無法預測配方、製造及給藥方式導致品質差異的影響。

現有指引指出，對於外用製劑，配方、劑型、給藥方式或製造過程的變更可能會顯著影響療效及/或安全性。臨床療效相等性試驗原則上是必要的，但可以使用或開發其他模型。

本指引提供了更多關於體外及體內模型如何替代臨床數據以建立療效相等性的細節。

品質相等性證明通常不足以預測療效相等性。但對於溶液而言，如皮膚溶液，當給藥方式相同時，僅依品質相等性是可以接受免除療效相等性的數據。

在適當的情況下，可用與對照藥品（即現有藥品）在藥品劑型、定性及定量組成、微觀結構/物理特性、藥品性能及給藥途徑上的比對數據來確定品質相等性。在本指引中即稱之為“延伸藥劑相等性”。

療效相等性須與對照藥品比對穿透動力學，及藥效學試驗(可能的話)。合適的穿透動力學方法為體外人體穿皮試驗及藥動學生體相等性。合適的藥效學試驗包含對人類志願者進行皮質類固醇的體內血管收縮試驗及消毒劑的體內微生物去菌落化試驗。如果穿透動力學及藥效學試驗不適用或被認為不能充分預測臨床反應，通常會須臨床療效數據。

可透過主成分的知識及公認賦形劑的選擇中推斷出安全性及局部耐受性的相等性。

對簡單配方僅須證明品質相等性就足夠情況下，穿透動力學或藥效學相等性試驗得以免除。

此通則指引應用於開發證明相等性的特定製劑計劃書，並在必要時透過取得科學建議來改進。

## 2. 適用範圍

本指引適用於局部給藥及局部作用的皮膚外用製劑，也可能與其他藥物相關，例如耳用或眼用製劑。針對其他通則品質指引未涵蓋的部分，本指引提供了關於含有化學主成分之外用製劑的品質指導，以及外用製劑的相等性測試以支持與對照藥品具療效相等性之聲明，進而取代臨床療效相等性試驗。

品質指引適用於新的上市許可申請及上市後變更。

相等性指引適用於某些案例，以證明新的外用藥品製劑與現有者具相等性。

相等性指引不適用於：

- 生物製劑，請參閱相似生物製劑之指引。
- 草藥製劑。
- 當療效相等性已經由療效相等性臨床試驗證明。
- 當受試品與對照品的劑型或定性定量組成不同或不相等時（參見第 5.2.1 節）。

## 3. 相關法規

本指引應與相關法規準則及指引搭配應用，例如：

### 品質指引

- 藥品查驗登記審查準則
- 藥品安定性試驗基準

### 相等性指引

- 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則
- 藥品優良臨床試驗作業指引

對於現有指引未涵蓋的特定問題，廠商也可以諮詢財團法人醫藥品查驗中心(CDE)及本署之科學建議。

## 4. 外用製劑品質

### 4.1 藥品製劑之描述及組成

應詳細描述藥品組成及賦形劑功能。

賦形劑的名稱應具體及清楚。建議使用國際非專利名稱（INN 或改良 INN（INN<sub>M</sub>））若有相關也須附上鹽類，或藥典名稱、其他常用名稱、化學名稱，否則提出的名稱須佐證。

若為求一致的製造能力及藥品品質，名稱應包括等級或品牌名（商品名）。

當賦形劑對藥品設計及用途具多功能型式時，應明確說明，例如：丙二醇作為保濕劑、穿

透促進劑及助溶劑。

根據藥品特性概述(SmPC)之使用說明，應以每單位面積的主成分含量說明使用劑量及每日最大劑量。

應描述初級包裝，如有必要也應描述次級包裝、其他基於安定性或給藥原因所須的材料或組件。

## 4.2 藥劑開發

藥劑開發的資料部分應提供藥品開發的清楚陳述，並包括所有相關數據，以提供局部製劑預期用途充分的科學基礎。

### 4.2.1 治療目標及外用製劑設計

目標產品的品質 (QTPP) 應確定藥品預期的治療目標及目的，並解釋藥品設計如何實現這些目標。

以患者為中心的方法應考量：適應症及皮膚的疾病狀態；年齡適當性、病患接受度、給藥及使用性、給藥部位；療效——包含藥品劑量及劑量學、主成分的溶質狀態、生體可用率及/或穿透之促進；潤膚；安全性——包含成分毒性、不純物、微生物品質；品質——包含物化穩定性、關鍵品質屬性、符合藥典及法規之要求。

應確定局部作用部位：皮膚表面；皮膚內部（角質層、表皮或真皮）；或皮下、鄰近組織（區域）。

應解釋主成分到達局部作用部位的方式及穿透動力學。如適用，此部分應提及給藥、主成分的溶液態、溶離、藥品釋放及擴散通過人體皮膚的方式。

在某些情況下，例如皮膚消毒溶液，僅考慮給藥方式為合適的。但在其他情況下，例如非類固醇抗發炎藥物NSAID乳膏，則應考慮所有部分。

使用賦形劑以提高生體可用率及潤膚作用應予說明及佐證。配方的選擇，例如水性凝膠、乳膏、軟膏，應加以說明及佐證。

如果適用，應討論不同劑量的比例性。

在交叉引用的部分，應適當提供與臨床及非臨床相關的資料。

### 4.2.2 主成分(CTD 3.2.P.2.1.1)

應識別並討論對生體可用率、製劑配方、藥品性能及安定性重要的主成分物化特性。這些特性可能包含分子量、分配係數、熔點（沸點，如果適用）、pKa、對光、空氣或濕氣的敏感度、降解途徑、溶解度及pH值效應。假如主成分是以固態存在於製劑中，也須提及粒徑與多晶型。關鍵品質屬性應在原料藥規格中確認及控管。

### 4.2.3 賦形劑(CTD 3.2.P.2.1.2)

外用製劑中使用的賦形劑通常會有批次及來源差異，例如：烴鏈的同系物組成、不飽和度、分子量、多晶型。反過來說，這部分可能導致藥品流變特性、微觀結構/物理特性，主成分或其他成分的結晶、安定性或生體可用率產生不可預見的變異。

在開發過程中應考慮並解決賦形劑批次及來源差異。

應討論及佐證每種賦形劑的選擇及數量，以及相關的關鍵品質屬性 (CQA)，及其功能（包括潤膚功能，如果適用）的相關性。

若使用其他等級的賦形劑而致主成分的生體可用率、藥品製造能力及/或品質發生改變，應具體說明賦形劑的等級。

賦形劑的關鍵品質屬性應在其規格中進行控管，並佐證說明其限度。

應提供賦形劑可能影響主成分穿透及生體可用率的詳細資訊，例如助溶劑、穿透促進劑，包含賦形劑提供預期用途的能力及其在藥品預期架儲期內發揮作用的能力。

如果賦形劑以混合物的形式出現，則應以定性定量的方式提供詳細的成分組成並進行特性描述，包括流變特性(如果合適的話)。

對於新型賦形劑，應提供製造、特性描述及控管的完整詳細資訊並與支持安全性數據交叉引用。

對於可使用於化粧品的賦形劑，顯示其符合化粧品相關規範的數據可作為支持性資料。

應識別及描述加工助劑。

一些傳統上用於外用製劑的賦形劑可能會引起刺激或過敏反應，因此在開發新藥品時應盡可能避免，若不可避免時應盡量減少使用。可參照化粧品成分之數據資料。

#### 4.2.4 配方開發

應描述藥品開發過程，包含定義目標產品品質(QTPP)、採用合適的試驗以描述特性及控管關鍵品質屬性(CQA)、影響給藥難易度及使用期程的因素、藥品性能，例如：溶離、體外藥物釋放及體外皮膚穿透(如果合適的話)。應提供評估製劑之試驗方法及允收標準的合適性證據（另見附件I及II）。

藥品製劑中主成分的呈現形式，例如作為溶質或於懸浮液中)及飽和度，為關鍵品質屬性，應就藥品療效及安全性方面加以佐證，並輔以製造及儲存過程中如何達到及保持目標狀態的證據。

應對由溫度及儲存的變化引起之沉澱/顆粒生長/晶體習性改變或其他主成分特性改變以致可能影響生體可用率的風險進行評估，並在安定性試驗中包含適當的試驗。

須討論將主成分傳輸之作用機制及劑型設計。溶劑與促進劑可用於幫助運輸通過皮膚的不同分層。軟膏有封閉皮膚的作用，進而促進穿透。藥品製劑及作用部位之間的主成分濃度梯度為傳輸的驅動力，因此在藥品製劑中達到主成分飽和狀態可能為至關重要的。

應考慮病患對藥品的接受度及使用性，例如：給藥難易度、塗抹性，這對於每單位表面積的劑量及感覺（乾燥或油膩）很重要。

在適當的情況下，應確定藥物劑型的類型，例如：疏水軟膏（烴類基劑、吸收基劑）、水乳化軟膏、親水性軟膏。

製劑的微觀結構/物理特性(對於半固態製劑而言可能很複雜)，以及在製程中形成的機制應須瞭解，例如：賦形劑交互作用、批次變化及放大製程，以便可優化製造過程以提供品質一致的藥品。

應討論外用製劑在給藥時的轉化作用。特別在於將藥物有效傳輸至作用部位時，揮發性溶劑及賦形劑必要的蒸發或其他現象的情形。

應詳細描述臨床試驗配方及比對試驗中使用的批次。樞紐臨床批次與上市藥品之間配方及製程的任何差異都應有佐證。應提供比對性延伸藥劑相等性試驗、體外試驗或體內試驗的結果。

確定配方組成後，將開始擴大生產製程，並應識別及控管關鍵製程參數。

在此期間，可以合理預期將進行必要的調整以達到並優化全面的生產。這些調整可能為成分、製造過程、裝置或製造地點的變更。在某些情況下，應評估這些調整對藥品功能例如生體可用率及使用性的潛在影響。

應提供局部施用製劑符合藥典要求的證據。但依據之藥典，以中華藥典、十大醫藥先進國家出版之藥典、或其他經中央衛生主管機關採用之藥典為限。

應充分討論目標產品的品質、關鍵品質屬性及其藥品規格之間的關係。

當藥品媒液含有易燃揮發性溶劑時，例如異丙醇及乙醇，閃燃點應根據相關的ISO標準來確定，並在藥品資訊中包含適當的警語（另見第 4.2.6 節）。

含有石蠟基劑的藥品本身不易燃，但當衣服、寢具及布料浸漬於此類藥品下，在點燃時，前述材料會如同燈芯，石蠟則如同助燃劑。故應評估病患風險，並在藥品資訊中包含適當的警語（另見第 4.2.6 節）。

#### 4.2.5 製劑特性

應開發詳細的藥品特性描述以促進生命週期管理，並在適用情形之下支持與原始藥品或對照藥品相等性之聲明。

藥品特性的數據應從具有代表性的批次中得出，並考慮到分散系統與簡單溶液相比可能出現的變異，且不應少於三個批次。

為了進行統計評估，樣本數量應具有代表性，每實驗每批次至少須 12 個單位。批次之間的差異(例如起因於批量大小、製造日期及儲存期)也應考慮在內，。

##### 藥物劑型

多樣的局部施用製劑包括皮膚溶液、泡沫劑、噴液劑、洗髮劑、軟膏（烴基型、吸收性、水洗性、水溶性基質）、乳膏（水包油或油包水）、凝膠、糊劑、泥敷劑、藥布及皮膚貼片。

應就主成分溶液態、分散相、不混溶相以及劑型類型，提供藥物劑型特性描述的證據。

例如：

主成分於單相溶液中：例如皮膚溶液、單相凝膠或軟膏。

主成分於單相懸液劑中：例如皮膚懸液劑。

主成分於雙相溶液中：例如 水包油(o/w) 乳膏、主成分於油相溶液中。

主成分於雙相懸液劑中：例如 水包油(o/w) 乳膏、主成分不溶於懸浮劑中任一相。

對於懸液劑，須額外描述主成分粒徑分佈、多晶型等特性，包含顯微照片。

對於不混溶相的配方，須額外描述液滴尺寸分布及外觀等特性，包含顯微照片。

若可行，則應採用多種方法進行粒徑分析，例如雷射光繞射、拉曼化學成像、顯微鏡。

## 外觀

應透過視覺及顯微攝影以描述特性——特別是對於分散系統。

## 微觀結構/物理特性

應就影響生體可用率、使用性、製程變異性及製劑不穩定性等物理性關鍵品質屬性，提供微觀結構/物理特性描述的證據。

例如，對於溶液及懸液劑——pH、緩衝能力、黏度、密度、表面張力、滲透壓。

例如，對於半固體配方——pH、密度、流變行為。

非牛頓流變行為應使用適當的絕對流變儀以進行特性描述，包括：

- 剪切應力（或黏度）對切變速率的完整流動曲線，包含在增加及減少切變速率範圍內的多個數據點，以便清楚地識別上升曲線或下降曲線的任何線性部分。所得曲線應透過與（修改的）冪次律方程式適配以進行特性描述，進而產生數值資料。
- 屈服應力及潛變試驗
- 線性黏彈性反應（儲存與損耗模量 vs 頻率）

應提供流變圖，並根據剪切與時間效應對製劑的流變行為進行分類，例如假塑性、膨脹性、搖變性，並使用適當的指標進行特性描述。例如：流變圖上特定剪切速率下的黏度（例如： $\eta_{100}$ ）；塑性流動屈服應力值；搖變相對面積（SR）；黏彈性儲存及損耗模量（ $G'$  及  $G''$ ）、視黏度、損耗正切（ $\tan\delta$ ）。

適當的流變特性描述可幫助識別或設計更簡單的成品規格試驗。

## 製劑性能

應開發適當的試驗以進行製劑性能描述，例如：懸液劑的溶離及體外藥物釋放（附件 I），並證明其在儲存期間是穩定的。

體外皮膚穿透（附件II）試驗也可能有參考價值。

### 4.2.6 給藥方式

藥品特性概述(SmPC)及藥品資訊應包含使用說明及任何安全使用藥品的必要警告。若有相關時，應描述給藥時藥品的轉化作用。

應考慮以下幾點：

給藥部位；

避開受損或未受損皮膚的必要性；

對皮膚預處理的要求；

暴露於高溫、寒冷、陽光等極端環境中的影響；

正常人類行為的影響，例如 清洗、淋浴、使用防曬乳及保濕劑；

任何必要的限制，例如避免密封；

任何特殊儲存條件的實際適用性；

避免兒童無意中使用；

對於含有易燃揮發性溶劑的藥品，應有適當的易燃性安全警告。例如：

危險：易燃。

遠離熱源、熱表面、火花、明火及其他火源。

禁止抽菸。避免陽光照射。

不要暴露在超過 50°C 以上的溫度

不要噴在火焰或其他火源上。

應建議接受大量 (> 100克) 任何石蠟製劑調劑或治療的病患定期更換浸漬有該藥品的衣服、寢具或布料，並遠離明火。例如：

當這種基於石蠟的製劑被布料或衣服覆蓋時，吸菸或使用明火可能導致您的衣服或布料著火。

當這些製劑與您的衣服、布料或繃帶接觸時，請勿吸菸、使用明火（或靠近吸菸、使用明火者）或靠近任何其他可能引起火災的地方。

確保您的衣服及寢具定期（最好每天）更換，因為石蠟會滲入織物中，進而可能會引起火災。您還應注意確保石蠟不會滲入椅子、座位或其他家具。

將您的治療情況告訴您的親屬或照顧者，並向他們展示本單張。

若您經常吸煙，請告訴您的醫師、護理師或藥師，他們將能夠為您提供建議與戒菸協助。

#### 4.2.7製程開發及製造(CTD 3.2.P.2.3 & P.3)

對於分散型的藥品製劑，例如兩相乳劑，配方或製程變更可能會影響製劑療效及/或安全性，因此評估及控制很重要。將不同成分添加到配方中的順序及製程參數例如溫度及均質條件（例如速度及期程）可能很重要。

在典型的製程中，關鍵點通常為從單相系統形成雙相或多相系統及添加主成分的時機點。

由於藥品製劑的藥物釋放速率、微觀結構/物理特性及流變性質可能容易受到製程放大的影響，因此在量產規模中驗證這些特性尤為重要。

通用技術文件模組3.2.P.3.3及3.2.P.3.4應足夠詳細，並包含關鍵與非關鍵製程參數，且參考所進行的製程開發進行佐證。

應說明及佐證不同溶液與半成品的保存時間及儲存條件，並以適當的安定性試驗及其他相關數據支持。

許多成批外用製劑在製造後的幾天內會出現剪切增稠的情形，因此可能須優化製劑製造及組裝之間的時間。

還應討論半成品、成批儲存及運輸（裝運）包裝的合適性。

#### 4.2.8容器封蓋系統(CTD 3.2.P.2.4)

應討論及佐證容器密閉系統（描述於CTD 3.2.P.7中）的合適性。這應包含材料的選擇、防潮、隔氧、阻光（若適用）、藥品製劑相容性、劑量、使用性、安全性。

具有無菌要求的藥品應包裝在單次使用的容器中。

若有任何裝置被共同包裝以方便藥品的量測或應用，則該裝置應帶有合格驗證標誌 (如 CE 標誌)。應顯示裝置與藥品之間的相容性，若為量測裝置，則應證明所用製劑劑量之準確性。

#### 4.2.9 微生物特性(CTD 3.2.P.2.5)

關於微生物方面，應以如同其他給藥途徑同樣的方式來考量，牢記皮膚製劑有時須施用於受損皮膚。應參考相關藥典通則，例如中華藥典“非無菌產品微生物檢驗”。

如果要用於大片開放性、深層傷口或嚴重受傷的皮膚，以及在侵入性操作 (例如術前皮膚消毒劑) 與準備灌洗之前使用該藥品，則藥品須為無菌製劑。

對於多次使用之非無菌藥品，如須加入抗菌防腐劑應說明並佐證。使用的濃度應處於最低可行的標準。應參考相關藥典通則，例如中華藥典“抗微生物效能試驗”。對於多相配方，須考慮防腐劑在不同相的溶解度。

#### 4.3 管制策略

關於建立與佐證藥品管制策略的一般法規指引已於其他相關指引 (包括 ICH Q8、Q9 及 Q10) 中說明。然而，仍應注意管制藥物釋放所須的關鍵品質屬性，即體外藥物釋放/溶離、以及體外皮膚穿透(如果合適)。

如果可能，藥物開發應在製劑性能品質屬性與臨床療效之間建立關聯。

##### 4.3.1 藥品製劑規格(CTD 3.2.P.5)

ICH Q6A、Q3B、Q3C及Q3D中提出了藥品規格的通則指引，且相關藥典中列有劑型專論。

藥品規格應包含對物理、化學、微生物品質及製劑性能 (即控管既定製劑特性 (見4.2.5)) 的試驗。

晶體形成為一種品質缺陷，可能會對療效產生負面影響。脫水收縮為另一種品質缺陷，即從半固體中提取或排出液體。應考慮容器中成品的均勻性，以偵測沉降現象。

對於外用製劑而言，計算藥品每日最大劑量以設定降解產物限量，並不如固體口服製劑或注射劑那麼容易。治療的期程及所須的量通常更多變化。皮膚製劑的暴露程度通常被認為遠低於全身暴露途徑。應從安全性的觀點佐證與標準計算結果的偏差。

計算不純物的允收限量時尤須注意施用於受損皮膚之皮膚製劑或含有穿透促進劑之製劑。

若在規格中包含性能測試(即溶離度、使用合成膜之藥物釋放、皮膚穿透試驗(如果合適))之限值，則應參照療效及安全性已經驗證可接受之臨床批次來佐證明其合理性。此限值在藥品放行及架儲期者應相同，除非經臨床數據佐證與認定。

#### 4.4 安定性計畫(CTD 3.2.P.8)

為了確保儲存過程中製劑品質及安定的特性，架儲期的設定須基於物理、化學、微生物安定性，以及體外釋放或其他性能試驗。

應評估影響製劑安定性的風險因素，例如：沉澱、顆粒生長、晶體習性改變或可能影響熱力學活性的其他主成分特性、乳劑特性改變。除了製劑規格中所列者外，還應在藥品安定性試驗品質規格中包括適當的試驗。

剪切增稠及製劑微觀結構改變也是應考慮的風險因素。

安定性計畫應包括虐待試驗，以評估嚴重條件對藥品製劑的影響，例如：乳膏與乳劑的溫度循環。

安定性試驗品質規格應包括監測容器封蓋系統合適性的試驗。

應解決特殊儲存條件的要求，例如：不要冷藏。

應執行使用中安定性試驗計畫。考量到給藥方案及包裝大小，這些試驗具有合理的期程是重要的，不應提出不必要的浪費或太短的使用中架儲期計畫。

## 5. 外用製劑相等性

### 5.1 範圍

本節討論外用製劑的相等性試驗，以支持與對照藥品具療效相等性之聲明，進而替代臨床療效相等性試驗。將就品質、療效及安全性相關的方面進行討論。

對於簡單配方（例如單相溶液、凝膠、軟膏）而言，證明品質相等性（即延伸藥劑相等性）可能就足夠。

對於較複雜的配方，或含有可能直接影響主成分生體可用率或製劑性能之賦形劑，通常須進行額外的穿透動力學試驗，如果可能，還須進行藥效相等性試驗。

藥品製劑的配方與劑量必須使相等性試驗及相關分析方法有足夠靈敏、辨別、準確及精確，以量測可量化之穿透動力學或藥效學變化。

若藥品具有以下之情況，則上述方式不適用，原則上必須執行臨床療效相等性試驗：

- 療效範圍狹窄。
- 具劑量相關之全身性毒性，除非全身性暴露量之相等性已經藥動學試驗證明。
- 主成分到達局部作用部位的方式無法以溶離、釋放、擴散及穿透動力學試驗建立或理解。
- 給藥方式不同的情況。
- 因配方複雜或方法限制而無法完整描述其品質屬性者。
- 當無法測得可量化之穿透動力學或藥效學結果時，例如由於擴散有限或試驗不靈敏。
- 當體外及體內穿透動力學與藥效學試驗不適用或被認為不能充分預測臨床反應的情況，例如：用於治療開放性傷口與潰瘍的藥品。

### 5.2 品質相等性（延伸藥劑相等性）

相等性須與相關對照藥品比對品質數據。應該對藥品進行特性描述（參見第 4.2.5 及 5.5 節）。

應比對藥品劑型、定性定量組成、微觀結構/物理特性、製劑性能例如溶離度、體外釋放試驗及給藥方式。對於揮發溶劑型外用製劑，還應比對給藥時的製劑轉化作用。

製劑品質相等性應針對代表上市藥品及製程之批次進行——即處於或接近量產規模的批

次。或者，如果製程及裝置沒有改變，並且有證據顯示放大製程不影響製劑品質，則實驗室規模的批次(至少1/10量產規模)，可用於進行特性描述及比對用途。

眾所周知，在提交時可能只有有限數量的代表性批次，但應針對受試品與對照品至少三個不同批次進行比對。為了進行統計評估，每個實驗的每批樣品數量應至少12個單位。

另外還須數據來證明製劑特性在整個指定架儲期內保持一致及等效。

### 5.2.1 延伸藥劑相等性允收標準

受試藥品及對照藥品之間的延伸藥劑相等性允收標準如下：

#### 劑型

- 藥品製劑應為相同的劑型，且主成分在同樣的不混溶相中具有相同的溶液狀態。

#### 定性與定量組成

- 主成分含量及其鹽類型態應相同。
- 賦形劑的定性組成(包括等級(如有必要))及定量組成通常應相同，但允許有一些例外。特別是，賦形劑功能會影響主成分溶解度、熱力學活性或生體可用率及製劑性能者在定性上應相同。

標稱的賦形劑定量組成應相同或相差不大於  $\pm 5\%$ 。例如，在對照藥品中含量為2%w/w的賦形劑，於受試品的允許範圍為1.9- 2.1% w/w。

- 對於定性上不同的賦形劑，可允許的例外情形如下：
  - 賦形劑主要功能與製劑性能或給藥方式無關，即抗氧化劑、抗菌防腐劑、色素，且不具有任何其他影響主成分溶解度、熱力學活性或生體可用率及製劑性能的功能或效果。應使用公認之賦形劑常用量，並應考量與討論影響藥物生體可用率及/或溶解度特性的可能交互作用。
  - 對於功能與基劑或潤膚劑相關，且不影響主成分的溶解度、熱力學活性或生體可用率及製劑性能之石蠟同系物賦形劑可能是可接受的。

不同的賦形劑不應影響局部耐受性或安全性。應證明賦形劑不具有影響主成分溶解度、熱力學活性或生體可用率及製劑性能的任何其他功能或作用。若有這些情況，相等性試驗之免除（第5.5.1 節）為不合理且不允許的。

- 對於定量上差異不大於  $\pm 10\%$ 者，可允許的例外情形如下：
  - 對於功能僅與基劑或潤膚劑相關的賦形劑。
  - 對於功能與製劑性能或給藥方式無關的賦形劑，亦即抗氧化劑、抗菌防腐劑、色素。應證明賦形劑不具有影響主成分溶解度、熱力學活性或生體可用率及製劑性能的任何其他功能或作用。

### 允收標準

- 對於定量品質特性——在假設數據呈常態分佈下，受試品與對照品之平均值數差異的90% 信賴區間應包含在對照品平均值 $\pm 10\%$ 的允收標準內。
- 定性品質特性——基本上應相同。

### 給藥方式

- 給藥方法與給藥裝置應相似，並在施用時有相同的劑量。
- 如果適用，當製劑在給藥後發生轉化作用時，測試與對照藥物之殘留物應在延伸藥劑相等性方面具品質相等性。

## 5.3 療效相等性

### 5.3.1 方法

以下方法被認為適用於相等性試驗，進而取代臨床治療性試驗：

#### 穿透動力學試驗

- 體外穿皮試驗
- 角質層取樣（膠帶撕貼）
- 藥動學生體相等性試驗

對於施用於完整皮膚之藥品製劑，這些試驗提供了一種測量藥品主成分穿透動力學相等性的方法。當主成分具有可量化之全身性生體可用率時，人體生體相等性試驗是合適的。當主成分擴散通過皮膚得以在受藥槽中進行定量時，體外穿皮試驗是合適的。當有足夠可量化藥物擴散進入和穿透角質層，則適用角質層取樣（膠帶撕貼）。其他如微透析及共聚焦拉曼光譜等技術，雖然尚未充分被認定可提供關鍵的相等性數據，但可能具支持性的效果。

#### 藥效學試驗

- 皮質類固醇的血管收縮試驗。
- 抗菌與抗感染試驗。

對於施用於完整皮膚之藥品製劑，這些試驗提供了一種測量藥品主成分藥效學相等性的方法。其他藥物的藥效學試驗尚未充分被認定可提供關鍵的相等性數據，但可能具支持性的效果。該等模型應適當地有效，且必須證明其與治療情形的關係。

### 5.3.2 一般考量

#### 變異性管理

測試條件應標準化，以盡量減少除了被測試製劑之外的所有相關因素之變異性。建議進行先導試驗以開發及優化程序。

因為這些研究為單一劑量，因此製劑施用為變異的一個重要來源。劑量施用程序應實際可行且須根據對照品的藥品特性概述(SmPC)仔細描述，並嚴格控管，例如：使用給藥參考範本或由一位或有限數量受過培訓的人員給予協助。該程序應能夠確定實際施用的劑量，並且須經過

確效。

試驗的期程應長至足以定量觀察藥品的擴散情形，但應適當短至將可能發生的測試條件之改變降至最低，因為這些改變會使得動力學曲線產生偏差，例如脫皮、喪失皮膚完整性、反向擴散、施用劑量意外損失或轉移。

這些方法涉及多個複雜的步驟，因此試驗應由經驗豐富、訓練有素的工作人員按照嚴格的計畫進行，以確保品質保證。

體外皮膚穿透試驗應包括與受試品及對照品不具相等性的陰性對照組。

應通過交叉試驗設計將受試者間或捐贈者間的皮膚變異性降至最低。

體外皮膚穿透試驗應在同一組志願者或捐贈者皮膚上分別測試試驗配方、對照配方、陰性對照配方。

對於低劑量與擴散有限的藥品製劑，預期樣品中的極低主成分濃度可能是變異的重要來源。應使用靈敏的分析方法，例如偶合層析-質譜系統。

分析方法應符合生體含量分析方法確效相關指引。

## 劑量

劑量應根據對照品藥品特性概述的使用說明，就 (a) 主成分的量、(b) 施用區域及 (c) 所用藥品製劑的量或體積，進行具體說明。

施用區域應至少足以達到可量化之結果。如有必要且在沒有安全疑慮下，該區域可以大於一般指示的區域。

應佐證說明用於體內試驗的皮膚部位。

## 樣本量

人類志願受試者的數量應基於適當的樣本量計算，且不得少於 12 人。

若有正當理由，體外穿皮試驗之捐贈者人數可少於 12 人。

體外穿皮試驗須採用重複設計。每個受試品、對照品及控制品的最少實驗次數不得少於 24。

每個受試者或每個重複的採樣時間點之數量及頻率應足以描述主成分動力學曲線及決定相等性參數。

## 允收標準

相等性參數的允收標準為受試品與對照品均值比的90%信賴區間應包含在 80.00-125.00% 的接受範圍內，除非有正當理由。

在使用低劑量及擴散有限的藥品製劑時，觀察到受試者內或捐贈者內變異性高的情況下，如有臨床佐證，則90%信賴區間可能可以放寬最大至 69.84 - 143.19。有關“高變異之藥品或藥品製劑”應遵循「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」相關規定。

## 認證

應確保執行之實驗室有資格進行試驗，並具有效率的品質管理系統。這應包含：

- 符合適當品質體系之聲明。
- 執行實驗室的技術能力及所用方法的有效性應定期進行內部評估，並提供最新的評估結果；

- 由國家主管部門進行外部稽查。

### 5.3.3 穿透動力學試驗

可參考以下的指引：

- 體外穿皮試驗（本指引附件II）
- 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則

### 5.3.4 藥效學試驗

#### 皮質類固醇

皮質類固醇的血管收縮試驗可用於相等性試驗。試驗應符合附件III中描述的方法。

#### 皮膚消毒劑

皮膚消毒劑應符合中華藥典或相關法規之規定。

如果給藥方法定義不明確或為新的給藥方式，則應進行體內志願者測試。在這些試驗中，志願者的原生菌群會在皮膚消毒之前及之後恢復，依微生物恢復對數減少量的合理標準。

對於在侵入性手術之前使用的皮膚消毒劑，符合美國測試及材料協會「ATSM E1173-15 評估手術前、導管插入前或注射前之皮膚製劑的標準測試方法」的試驗是可接受的。

#### 用於治療皮膚感染之抗菌藥品

體外皮膚感染及去菌落移生之相等性試驗，如果經適當確效，可以與其他相等性研究一起提供療效相等性的保證。

## 5.4 安全相等性

通常安全性與局部耐受性可透過主成分及公認常用之賦形劑的資訊以取得保證。

當顯示具品質相等性時，即提供了安全性與局部耐受性的保證。

此外，在穿透動力學相等性試驗具相等性顯示預期到達作用部位及/或體循環的主成分的量是與對照藥品相同。

對於主成分具有全身生體可用率而作用在區域性部位之局部製劑，生體相等性試驗提供了療效及安全性的證據。

如第5.1 節所述，具有劑量相關性、全身性毒性的藥物已超出此範圍，須局部耐受性及臨床安全性試驗。然而，如果全身性暴露是可測量的，則顯示具有相似全身性藥動學曲線的生體相等性試驗就足以得出受試品的全身性暴露不高於對照品的結論。

## 5.5 特定外用製劑相等性計畫書

局部製劑特定相等性計畫書的開發與相等性試驗的選擇應考慮以下關鍵因素：藥物劑型、製劑配方、藥品溶離與釋放、藥品在皮膚及作用部位的擴散。

應提供並佐證說明正式的局部製劑特定相等性計畫書與測試方法及其允收標準。該計畫書應在開始相等性試驗之前準備好。並應提供所有可取得之正面及負面數據。

如果結果符合事先設定的計畫標準，則可以得出相等性結論。

一般來說，製劑特定的相等性計畫書應包括：

- 缺乏臨床療效相等性試驗的理由、藥品是否在本指引的適用範圍內（第 5.1 節）。
- 缺乏安全性試驗的理由（第 5.4 節）。
- 延伸藥劑相等性試驗及給藥方法相等性（第 5.2 節）。
- 適當的穿透動力學相等性試驗(若擴散通過皮膚與療效相關)（第 5.3.3 節），並說明選擇試驗的理由。或者如果適用，說明缺乏動力學相等性試驗的理由。
- 如果可能且相關，還應進行藥效學試驗。鼓勵新試驗之開發、驗證及執行（第 5.3.4 節）。

### 5.5.1 相等性試驗免除

原則上可以免除穿透動力學或藥效學相等性試驗的情形如下：

- 單相簡單製劑，其中主成分溶於溶液或懸液劑中，例如皮膚溶液、單相凝膠及軟膏、皮膚懸液劑。
- 若藥品的目標與用途只是將主成分施用於皮膚表面（見第4.2.1 節），則延伸藥劑相等性(包括凝膠、軟膏及混懸劑之體外藥物釋放)，以及給藥方式相等性通常便已足夠

當配方中有下列情形者，必須有關於療效的相等性試驗：

- 含有影響主成分生體可用率、製劑性能或增強藥物穿透之賦形劑；
- 含有複雜的賦形劑，其不同供應商或等級可能會影響體內主成分的性能或安定性；
- 賦形劑成分組成與對照品在性質上不同（參見第 5.2.1 節，定性及定量組成）。

如果製劑具有區域性的作用部位，其中主成分具有可量化之全身性生體可用率，則通常應提供生體相等性試驗。

### 5.5.2 不同劑量之相等性試驗免除

若受試品申請多種劑量，則僅針對偵測製劑之間潛在差異最為敏感的單一種劑量上建立相等性可能就已足夠。

若要求免除額外的劑量產品之相等性試驗，則必須滿足以下全部要求：

- a) 不同劑量的受試品都採用相同的製程。
- b) 不同劑量的受試品具有相同的定性組成。
- c) 不同劑量的受試品之定性定量組成與不同劑量對照品者相當。
- d) 在所有劑量的受試品與對照品之間證明具延伸藥劑相等性（第 5.2 節）。

## 6. 上市後變更

對於任何提出的變更，應進行風險評估以確定其對製劑品質、安全性、療效的影響。

還應考慮由原始藥品製劑累積變更引起的風險。

以下變更被認為對藥品的安全性、品質、療效有潛在的重大影響：

- 主成分物理化學狀態及/或熱力學活性的變更；
- 影響藥品製劑的溶離、體外釋放、體外穿透動力學特性的變更。
- 製造過程變更，例如：關鍵製程參數的變更。

用於相等性研究的對照品通常是根據當前註冊的配方、製造過程、包裝等獲得上市許可的藥品。

如果提出的變更符合藥物劑型以及定性暨定量組成的延伸藥劑相等性允收標準（第5.2.1節），則應根據本指引使用含合理的測試方法及允收標準之製劑特定相等性計畫書來證明相等性（第5.5節）。

如果提出的變更不符合藥物劑型或定性暨定量組成的延伸藥劑相等性允收標準（第5.2.1節），則應使用適當的臨床研究證明相等性。

在所有情況下，變更都應須有變更前原始及所提變更之適當且有代表性批次之所有關鍵品質屬性數據的支持。

## 附件I、體外釋放試驗(IVRT)

### 1. 試驗範圍

本附錄提供了半固體藥品製劑(例如乳膏、凝膠或軟膏)及液體懸液劑的體外釋放試驗 (IVRT) 資訊。簡單液體溶液、外用粉劑及其他非標準外用製劑(如泡沫劑)不在此 IVRT 的範圍內，但其他體外試驗可能適用。

### 2. 基本原理

使用擴散槽以模擬無限劑量的IVRT來評估所提配方中主成分的釋放速率及程度。

應確定以下參數：

- 藥物釋放速率 (R)：在主成分累積釋放量對時間平方根的關係圖中，藥物釋放曲線中線性部分的斜率。如果由藥物釋放曲線無法獲得線性的部分，則此IVRT為無效。
- 釋放曲線中線性部分的最後一次採樣時間之累積釋放藥量 (A)，通常以單位表面積的質量來表示。
- 延遲時間(如果有)

雖然本試驗並未模擬體內性能，但釋放速率 (R) 是在成品放行及架儲期規格中指定的關鍵品質屬性(CQA)，除非另有說明。

體外釋放界限應透過參考已證實具可接受之有效性或相等性的臨床批次之體外釋放來進行佐證。

藥品放行及架儲期界限通常應相同，除非不同的原因可依據品質進行充分解釋，並透過參考臨床批次佐證，且在放行時設定了更嚴格的界限，以確保製劑能保持在架儲期內的規格。

經過確效的體外釋放試驗才得以支持延伸藥劑相等性。

### 3. 試驗設計

建議進行先導IVRT試驗比較受試品與對照品，以確認所選膜的合適性並驗證實驗條件。

實驗條件應就以下觀點進行佐證：

#### a. 膜的選擇：

- i. 膜應確保製劑與受藥端媒液保持分離狀態，以確保測試配方在整個測試期間保持不變。膜不得為主成分釋放的速率限制步驟。
- ii. 膜應與藥品配方相容，且不與主成分結合。

#### b. 受藥端媒液的選擇：

- i. 應確認水槽條件(sink conditions)。可接受的條件是在實驗過程中受藥端媒液中主成分最大濃度不得超過其在受藥端媒液中最大溶解度的 30%。水槽條件通常發生在媒液體積至少是 3-10 倍飽和體積時。
- ii. 應盡量減少受藥端媒液的反向擴散，以避免施用之藥品製劑發生轉化作用。在整個釋放測試的過程中，受藥端媒液的 pH 值應保持恆定。

- c. 應界定採樣時間（至少每小時）及實驗條件（如儀器、溫度、混合速度）。IVRT的採樣時間應足以描述釋放曲線，理想情況下至少 70% 的主成分被釋放。  
在藥物釋放曲線的線性部分應至少取得 6 個採樣點，包括藥物擴散到達穩定態後隨即所取的第一個樣本。
- d. 應描述製劑施用的量及方法，應保持一致（樣品之間的 $\pm 5\%$ ）並進行確效，以確保配方在膜上均勻的分布與模擬無限劑量的條件。應盡量減少配方蒸發的影響。
- e. 分析方法應足夠靈敏並經確效，以便定量在不同時間點受藥端媒液中的藥物。

#### 4. 方法確效

上市許可申請應包含證明 IVRT 已經過確效並適用於藥品品質控制的書面證據。應提供IVRT開發摘要。應選擇能提供最合適辨別力的測試條件。

- a. 對於以下兩種品質修正，應提供可接受的鑑別證據：
  - i. 應研究釋放速率與製劑中藥物濃度（至少三種劑量）的關係。當藥物完全溶解時，應確認配方濃度與藥物釋放速率 (R) 的線性相關性 ( $r^2 > 0.90$ )。對於懸液劑，還須了解並討論藥物濃度與藥物釋放速率(R)之間的關係。
  - ii. 所提出方法的鑑別力應透過關鍵品質屬性（例如主成分粒徑分布或藥品流變性質）、關鍵製程變項或賦形劑定量組成的變更以改變製劑配方來證明；改變的製劑配方若完全省略一種或多種特定的賦形劑是不可接受。
- b. 同一批次的方法中間精密度應由不同操作者在不同天數（CV<10%）研究。
- c. 應研究方法在混合速率、所用施藥量、受藥端媒液及溫度方面變化的穩健性。

#### 5. 數據呈現

每批至少應使用 12 個樣品進行初始方法確效或證明相等性。對於例行放行，至少須 6 個樣品。

體外藥物釋放曲線數據應以表格及圖形的形式提供。

對於藥物釋放曲線，應報告給定時間內每單位面積釋放的主成分藥量。

對於延伸藥劑相等性測試：

- 主成分的累積釋放量對時間平方根的關係圖應呈線性關係。
- 參數R應該顯著異於零。
- 受試品與對照品的參數 (R)、(A)均值比之 90% 信賴區間應包含在 90-111% 的允收區間內。
- 如有延遲時間應相同（即在  $\pm 10\%$  以內）。

## 附件 II、體外穿皮試驗(IVPT)

### 1. 試驗範圍及基本原理

使用有鑑別性之體外穿皮試驗 (IVPT) 建立藥品的特徵穿透曲線對於藥品製劑生命週期的控管是很重要的，且為可被接受用於證明相等性的一個穿透動力學試驗。

對於相等性試驗，以受試品及對照品以及陰性對照品（例如具有 50% 受試品強度的配方）進行比較。

### 2. 研究設計

為將偏差風險降至最低，試驗計畫書應具體說明符合 ICH E8 要求的盲性及隨機分派方法。建議進行比較受試品與對照品的先導試驗，以確認主成分穿透通過皮膚，並驗證實驗條件（如儀器、施藥量、採樣時間點、攪拌速率等），並且可能提供估算樞紐性試驗所須樣本量的參考。

實驗條件應就下列各項進行佐證：

#### a. 皮膚膜的選擇：

- i. 建議使用離體成人皮膚。試驗計畫書應具體說明皮膚切片的納入/排除標準、解剖區域、皮膚儲存的條件及期間。應排除有紋身的皮膚、任何皮膚病學異常的跡象或有顯著密度的粗(永久)毛。
- ii. 可以使用不同的皮膚製備技術。應提供證據證明皮膚製備技術及儲存條件不會引起假象，也不會改變皮膚屏障功能。使用全層厚度皮膚可能會因而延遲藥物穿透，除非另有佐證，否則應避免使用。應說明皮膚厚度及皮膚分離技術。
- iii. 每次實驗前後應檢查皮膚完整性。應說明皮膚完整性試驗的選擇原因及其允收標準。針對實驗前後可能提出不同的允收標準，而這些標準應須佐證且在所有平行實驗中都一致。
- iv. 應選擇來自各種不同捐贈者的皮膚。同組的受試品、對照品及陰性對照組應使用相同捐贈者的皮膚進行測試，最好來自相鄰部位。
- v. 皮膚捐贈者人數不得少於 12 人，每個捐贈者提供至少 2 組。
- vi. 應確保儀器在整個實驗過程中有一致性的溫度控制。皮膚表面溫度應穩定維持在  $32 \pm 1^\circ\text{C}$

#### b. 受藥端媒液的選擇：

- i. 水槽條件(Sink conditions)應依附錄 I-IVRT 所述確認。
- ii. 除非另有佐證說明，受藥端媒液應為水性緩衝液。應提供證據說明所選的受藥端媒液在測試過程中不會損害皮膚屏障的完整性。
- iii. 可以在受藥端媒液中加入抗微生物劑以減少皮膚膜可能被細菌分解的潛在風險，但不應影響皮膚原本特性及干擾分析。

- c. 採樣時間點的數量應該足以獲得有意義的關係曲線，例如：取得最大吸收速率及其後吸收速率下降的資訊，應在最大變化期間更頻繁地採樣。試驗期程應為 24 小時。如果超過 24 小時，則應證明有充分維持皮膚屏障功能及完整性。
- d. 建議施藥量應基於藥品特性概述(SmPC)劑量學在 2-15 mg/cm<sup>2</sup> 範圍內，除非另有佐證。劑量施用應經驗證以確保再現性 (±5%) 及製劑在皮膚膜上的均勻分布。除非 SmPC 中另有規定，否則施藥端不須封閉。
- e. 為了識別潛在的污染及/或干擾，建議從每個擴散槽中收集給藥前樣品及進行平行空白對照實驗。
- f. 研究計畫書及最終報告書中應提供對盲性程序的詳細說明。受試品、對照品及陰性對照組的包裝在外觀上應該相似，以確保足夠的盲性。隨機分配方法應在計畫書及隨機計畫表中描述。
- g. 對於低劑量藥品，分析方法應足夠靈敏，以定量不同時間點受藥端媒液中的藥物，且方法應進行適當確效。
- h. 應確認主成分在試驗期程於受藥端媒液以及在樣品分析前儲存的安定性。

### 3. 方法確效

上市許可申請應包括書面證據以證明 IVPT 經確效且適用於製劑比對。

應使用具有不同品質屬性(陰性對照組)的批次來證明試驗條件的合適性，例如用具有 50% 測試品劑量之配方，證明與對照品具統計上顯著差異且不具相等性。

為達此目的，應製造與成品相比具有意義變更的批次。此類變更可能是在配方定量組成、關鍵品質屬性及/或使用略微修改的製程參數。當選擇要變更品質屬性時，必須考慮當前對主成分及成品配方特性的了解。從配方中完全省略一種或多種特定賦形劑(例如穿透促進劑、防腐劑)是不可接受。

### 4. 數據呈現

IVPT 數據應以表格及圖形格式呈現。應按配方將所有個別的數據及參數與統計摘要一起列出。應提供單位面積穿透累積量(質量單位/cm<sup>2</sup>)及吸收率(質量單位/cm<sup>2</sup>/hr)其個別的經時關係圖來描述其釋放特性。

應量測並比較相關的穿透參數，例如最大吸收速率(J<sub>max</sub>)及實驗終點的總穿透量(A<sub>total</sub>)。在重複設計研究，由同一捐贈者的皮膚中獲得的實驗結果應先平均(幾何平均值)再進一步分析。

相等性參數(J<sub>max</sub> 及 A<sub>total</sub>)的允收標準為：

- 受試品及對照品均值比的 90% 信賴區間若無其他佐證，應介在 80.00-125.00% 之間。
- 若在低劑量及擴散有限的藥品觀察到高變異性時，如有臨床佐證，可放寬的 90% 信賴區間範圍，最多至 69.84 到 143.19。有關“高變異性的藥品或藥品製劑”應遵循「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」規定。

此外，為使該試驗屬於有效，相等性參數 ( $J_{\max}$  及  $A_{\text{total}}$ ) 的允收標準：

- 受試品及陰性對照組均值比的 90% 信賴區間完全落在 80.00-125.00% 之外。
- 對照品及陰性對照組均值比的 90% 信賴區間完全落在 80.00-125.00% 之外。

其他穿透參數，例如到達最大吸收速率的時間 ( $t_{\max}$ ) 及延遲時間也應記錄。測試品及對照品之間的延遲應相同(在  $\pm 10\%$  以內)。穿透參數的任何差異都應就相等性進行適當討論。應確認質量平衡。應呈現穿透到受藥端媒液中的主成分累積量 ( $A_{\text{total}}$ )、皮膚樣品中置留的主成分總量 ( $S_{\text{total}}$ ) 及清洗或實驗裝置上置留的主成分量 ( $R_{\text{total}}$ )。主成分總回收率的可接受範圍介在 90-110% 間，更大的變異性應充分佐證與說明。

可各別分析不同皮膚層（如角質層及表皮）中置留的主成分含量，以了解主成分在人體皮膚中的分布。

## 附件 III、角質層採樣(膠帶撕貼法)

### 1. 前言

本附件提供半固體製劑體內角質層採樣(膠帶撕貼法)試驗的作法，為一種穿透動力學方法來證明相等性以替代療效相等性試驗。

角質層採樣是一種極小侵入性的做法，於施用含藥物製劑後使用膠帶連續地去除最外層皮膚層(即角質層)。角質層藥物含量取決於三個主要過程：藥物從製劑配方中分配到角質層、在角質層中擴散以及藥物從角質層分配到活組織中。膠帶撕貼法的一個主要優點是該實驗是在活體進行，具有功能齊全的皮膚微循環，皮膚中藥物清除過程不受阻礙。

膠帶撕貼法的數據提供作用於角質層上或角質層內的半固體藥品(例如抗真菌藥品)之局部生體可用率的直接量測與資訊。若目標作用部位不在角質層，膠帶剝離法的數據也可以做為描述藥物吸收到下層組織的速率和程度的一個替代參考。

體內膠帶撕貼法研究僅適用於藥物會擴散進入和穿透角質層的製劑。因此，膠帶撕貼法不應用來試驗用於嚴重受損皮膚(例如開放性傷口、燒傷)或早產兒皮膚的藥品。此外，任何含有揮發性藥物或主要針對皮膚附屬器官(例如毛囊、皮脂腺)的製劑也不適合。

### 2. 方法開發及優化

膠帶撕貼法研究不是一個自動化的過程，因此仔細考量試驗設計非常重要。樞紐性試驗的實驗條件應針對相關藥品單獨評估，並應通過進行先導試驗來確定。應提供膠帶撕貼法的開發和優化之摘要。

在先導研究期間應建立和驗證以下實驗條件：

- 膠帶撕貼法應在具有足夠皮膚屏障功能的健康、正常的前臂(掌側)皮膚區域進行。應定義皮膚狀況的納入/排除標準。應排除有紋身、任何皮膚異常跡象或有大量永久毛者。應建立實驗前的製備和清洗程序，並確保試驗部位不會因這些過程損壞。
- 應在實驗前後確定皮膚完整性。雖然其他技術也可適用，但通常是透過測量經皮水分散失(TEWL)確定皮膚完整性。允收標準應經過充分討論和佐證。
- 由於個體間的差異性，比對的製劑應施用於同一受試者。此外，還應包括與對照品不相等的陰性對照組，以證明該方法的鑑別力。為減少實驗偏差的風險，建議對負責施用配方和膠帶撕貼法的研究人員進行盲性管理。
- 應根據藥品特性概述(SmPC)決定劑量。在先導試驗中，應驗證劑量和施用面積，以確認角質層中有可定量的主成分。應建立施藥技術、盲性和隨機分配程序。
- 應遵循單劑量方法，亦即在單次施用測試品和對照品後進行試驗。
- 需要對每個受試者在兩個時間點(攝取、清除)進行製劑比較。最佳時間點取決於藥物和製劑的特性，且應在先導研究中確定。理想情況下，攝取時間點採樣應該足夠長至藥物達到擴散的穩定狀態。這可透過在多個時間點測試從角質層中回收藥物量維持穩定的時間點來確定。清除時間點應足夠長至有可量測藥量從角質層轉移到皮膚(或之外)，但不應超過48 小

時以避免任何皮膚脫屑反應。清除時間應使從角質層回收的

- 藥量相對於攝取階段者減少至少25%。在所有情況下，都應仔細考量和佐證採樣時間點。
- 應在規定的攝取時間後將藥品從皮膚表面去除。應建立清洗程序以確保在膠帶撕離前有效地從試驗部位去除殘留的藥品製劑。
- 所選用的膠帶應滿足以下要求： a) 使用和摩擦皮膚表面時不會失去質量； b) 儲存期間有最小的重量增減； c) 藥物很容易從貼在膠帶上的角質層中萃取出來； d) 膠帶的黏合劑或其他成分不干擾藥物的定量分析； e) 黏合力應足以使用夠少的膠帶（例如不超過30 個膠帶）去除大部分角質層。
- 所用的膠帶撕貼法程序必須確保對每個試驗部位的大部分角質層( $\geq 75\%$ ) 進行採樣。應根據 TEWL（或其他相關）標準確定最小和最大膠帶數量，例如基線值的八倍，安全停止值。
- 通常藥物首先從膠帶中萃取，然後在萃取溶劑中定量。若經佐證，也可使用其他萃取/定量方法。應證明所用的萃取方法具有可接受的回收率。

### 3. 研究設計

膠帶撕貼法試驗的執行應訂有詳細的標準操作程序，以確保精確控制劑量、清洗、撕貼、萃取、定量和其他試驗變數或實驗偏差的潛在來源。納入/排除標準在計畫書中明確說明並事先定義。建議將以下研究設計用於膠帶撕貼法試驗。每個特定案例所制定的最終計畫書都需佐證。

- 受試者- 膠帶撕貼法應在健康志願者中進行。應根據生體相等性試驗的原則篩選受試者的適用性。
- 區域- 前臂掌側區域的健康皮膚且足以容納每個前臂至少六個試驗部位。應驗證皮膚完整性，例如通過TEWL 測量。每個前臂應分配相同數量的試驗部位；
- 受試者數量- 人數的選擇應根據先導試驗所估計的變異性來佐證，並證明具有統計相關。至少應有12位受試者以證明相等性；
- 重複樣本數- 每個製劑（受試品、對照品和陰性對照組）在每隻前臂至少有兩個試驗部位。一隻前臂用於試驗藥品攝取，另一隻前臂用於試驗藥品清除；
- 製劑應按預定劑量 ( $\pm 5\%$ ) 試驗，並均勻塗抹在整個劃定的試驗部位。應從相鄰區域收集空白樣品，以驗證不存在有可干擾角質層中藥物定量的背景值藥物或其他化合物；
- 施藥部位應隨機分配以避免偏差。施藥時間應錯開，以便有時間進行角質層採樣；
- 不進行封閉，除非藥品資訊建議須封閉，或佐證封閉是合理的，例如防止無意中去除藥品配方；
- 在攝取階段結束時，應從所有試驗部位（攝取和清除）去除製劑。應盡量減少清洗時間，以避免由於進一步的藥物擴散而造成任何假象。膠帶撕離前應檢查試驗區域的皮膚完整性；
- “攝取”部位應在去除製劑後立即用膠帶撕離。“清除”部位應在預先定義的清除時間進行膠帶撕離；
- 所需膠帶的確切數量應根據試驗區域的TEWL 測量值和先導試驗所確定的停止標準來決定；
- 每條膠帶去除的角質層量應使用重量法透過稱量撕離前後膠帶重量來確定。如有適當描述和佐證，可以使用替代方法量測角質層的量；
- 應分析從每個試驗部位收集的所有膠帶。前兩個膠帶應與其餘分開分析，以便評估它們對藥

物回收總量的貢獻。為了提高分析檢測能力，後續的膠帶可以合併成組（例如，每組包含所需的最低角質層含量）進行萃取。角質層中的總藥量應以從所有膠帶樣品中萃取的總和來計算。應確定每個試驗部位的質量平衡，包括經由清洗從表面去除的藥物含量。90-110% 的總回收率是可以接受的；若有較大的變異應予以充分說明。

#### 4. 方法確效

在膠帶撕離之前清洗皮膚表面很重要，必須能夠有效去除多餘的製劑（即未吸收的藥物），而不會無意中驅使藥物進入屏障。清洗程序通常包括用乾/濕紙巾、棉棒和/或新鮮酒精濕巾快速輕柔地擦拭皮膚。使用的清潔成分不應影響藥物擴散進入和通過角質層。在樞紐性試驗之前，應仔細評估和驗證皮膚清洗程序的有效性，例如藉由從皮膚表面去除的藥物製劑的高度回收率(>90%)以及由施藥後立即清洗過的皮膚所撕離角質層中所回收的微量藥物(<10%)來展示。若經佐證，也可以使用其他確效方式。

用於膠帶撕貼法中定量藥物的分析方法須經確效。在樞紐性試驗之前，應確定萃取程序（包括萃取膠帶組）的效率並證明其穩定。

應證明膠帶撕貼法對不同品質屬性（陰性對照組）的批次有鑑別能力，例如所提藥品劑量 $\pm 50\%$ 的藥物配方在統計上顯示不等同於受試品和對照品。用於膠帶撕貼法中角質層藥物含量的分析方法應根據生體含量分析方法確效相關規定。

#### 5. 數據分析及度量

應報告所有受試者的數據，並討論結果的有效性和變異性。所有受試者和試驗部位都應包含在統計分析中。允許的排除理由必須在計畫書中預先規定，不得僅出於統計分析或動力學原因而將數據排除。

對於每個藥品，應報告去除的角質層厚度、使用的膠帶數量以及在吸收和清除時間點量測到的最終TEWL 值。應就相等性討論受試品和對照品之間這些參數的任何差異。

應為每個試驗部位提供角質層中的藥物含量分佈圖，例如每個膠帶條（單個或分組）的藥物含量與角質層深度的關係。

每個受試者中每個藥品的重複測量值應先平均（族群幾何平均值）後再分析。

對於製劑的比較，應根據生體相等性試驗相關準則對從攝取和清除時間點回收的藥量Muptake和Mclearance兩個參數進行統計比較。

相等性參數（Muptake和Mclearance）的允收標準為：

- 受試品和對照品均值比的90% 信賴區間若無其他佐證，應介在80.00-125.00% 之間。
- 若在低劑量和擴散有限的藥品觀察到高變異性時，如有臨床佐證，可放寬的90% 信賴區間範圍，最多至69.84到143.19。有關“高變異性的藥品或藥品製劑”應遵循生體相等性試驗相關

準則規定。

此外，為使該試驗屬於有效，相等性參數(Muptake和Mclearance) 的允收標準：

- 受試品和陰性對照組均值比的 90% 信賴區間完全落在80.00-125.00% 之外。
- 對照品和陰性對照組均值比的 90% 信賴區間完全落在80.00-125.00%之外。
- 受試品Mclearance和與對照品Muptake均值比的90% 信賴區間應完全低於1.0。
- 對照品Mclearance和與對照品Muptake均值比的90% 信賴區間應完全低於1.0。

應提供試驗的總體結論，內含對於膠帶撕貼法數據合理的科學討論和解釋。

## 附件 IV、皮質類固醇的血管收縮試驗

應提供測定方法計畫之說明。

應遵循以下試驗原則：

應進行體內劑量經時-藥效反應的先導試驗以確定在樞紐性試驗中用來決定相等性參數的規定。

受試者之納入及排除標準應加以界定且在先導及樞紐性試驗中都應遵守。

必須納入對局部皮質類固醇有適當血管收縮作用的健康受試者。

受試品、載體、對照品及未經處理的控制組應隨機分配到前臂腹側的試驗部位。

試驗應有適當的盲性。

樞紐性試驗應至少包括 12 名受試者。

血管收縮反應應在基線（施藥前）、藥物製劑取出時以及取出後不同時間點（例如 2、4、6、19、24 小時）進行確認。

應持續追蹤藥物反應的時間進程直到返回基線以確保觀察到最大的藥效學反應。

應對測定方法進行優化以確保藥品是在蒼白曲線的線性部分進行比較。在預試驗中應先行測試多個時間點。且應確定靈敏度下限。

應在多個時間點量測血管收縮反應，且計算 AUC 數據。不接受用單一時間點來估算血管收縮反應。

血管收縮反應的量測應使用色差儀，或是其他靈敏度高於視覺估計的方法，且應由另一獨立觀察者進行臨床評估。