

檔 號：  
保存年限：

## 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：

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112年1月18日

發文字號：FDA藥字第1121400140號

速別：普通件

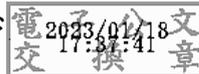
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關公告「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」一案，請  
至本署網站 (<http://www.fda.gov.tw/>) 之「公告資訊」  
下載，請查照並轉知所屬會員。

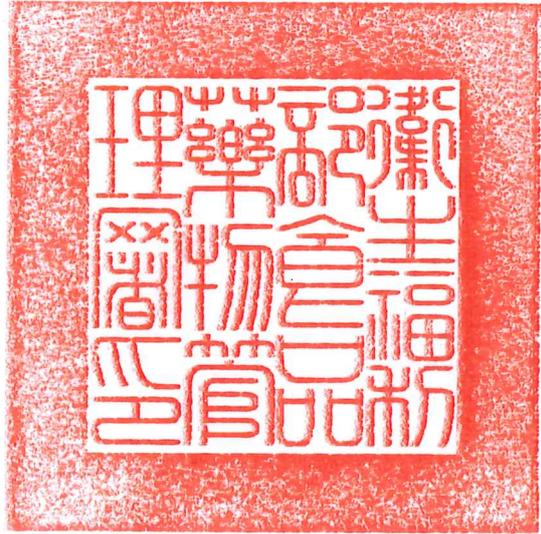
正本：台灣醫藥品法規學會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同  
業公會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華  
民國製藥發展協會、社團法人中華民國學名藥協會、台灣研發型生技新藥發展協  
會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研  
究協會、台灣藥物基因體學會、台北市西藥商業同業公會

副本：財團法人醫藥品查驗中心



## 衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國112年1月18日  
發文字號：FDA藥字第1121400138號  
附件：皮膚外用製劑療效相等性驗證指引



主旨：公告「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」

公告事項：

- 一、為協助業者於藥品研發階段，對於皮膚外用製劑療效相等性驗證有所依循，爰公告「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」如附件。
- 二、本案另載於本署網站(網址：<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」網頁。

署長吳秀梅

# 皮膚外用製劑 療效相等性驗證指引

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 112 年 1 月

# 皮膚外用製劑療效相等性驗證指引

摘要 .....	1
1. 背景 .....	2
1.1 外用製劑品質 .....	2
1.2 外用製劑相等性 .....	3
2. 適用範圍 .....	4
3. 相關法規 .....	4
4. 外用製劑品質 .....	4
4.1 藥品製劑之描述及組成 .....	4
4.2 藥劑開發 .....	5
4.2.1 治療目標及外用製劑設計 .....	5
4.2.2 主成分(CTD 3.2.P.2.1.1).....	5
4.2.3 賦形劑(CTD 3.2.P.2.1.2).....	6
4.2.4 配方開發 .....	7
4.2.5 製劑特性 .....	8
4.2.6 給藥方式 .....	10
4.2.7 製程開發及製造(CTD 3.2.P.2.3 & P.3).....	11
4.2.8 容器封蓋系統(CTD 3.2.P.2.4).....	11
4.2.9 微生物特性(CTD 3.2.P.2.5).....	11

4.3 管制策略 .....	12
4.3.1 藥品製劑規格(CTD 3.2.P.5).....	12
4.4 安定性計畫(CTD 3.2.P.8).....	13
<b>5. 外用製劑相等性 .....</b>	<b>13</b>
5.1 範圍 .....	13
5.2 品質相等性(延伸藥劑相等性) .....	14
5.2.1 延伸藥劑相等性的允收基準 .....	14
5.3 療效相等性 .....	16
5.3.1 方法 .....	16
5.3.2 一般考量 .....	17
5.3.3 穿透動力學試驗 .....	18
5.3.4 藥效學試驗 .....	19
5.4 安全相等性 .....	19
5.5 特定皮膚外用製劑相等性計畫書 .....	20
5.5.1 相等性試驗免除 .....	20
5.5.2 不同單位含量之相等性試驗免除 .....	21
<b>6. 上市後變更 .....</b>	<b>21</b>
附件 I、體外釋放試驗(IVRT).....	23
1. 適用範圍 .....	23

2. 基本原理 .....	23
3. 試驗設計 .....	23
4. 方法確效 .....	24
5. 數據呈現 .....	25
附件 II、體外穿皮試驗(IVPT).....	26
1. 適用範圍及基本原理 .....	26
2. 試驗設計 .....	26
3. 方法確效 .....	27
4. 數據呈現 .....	28
附件 III、角質層採樣(膠帶撕貼法).....	30
1. 前言 .....	30
2. 方法開發及優化 .....	30
3. 試驗設計 .....	32
4. 方法確效 .....	33
5. 數據分析及度量 .....	33
附件 IV、皮質類固醇的血管收縮試驗.....	35

## 摘要

本指引涉及局部給藥及局部作用的皮膚外用製劑，也與其他藥品相關，例如：耳用或眼用製劑。內容說明如下：

- 本指引未涵蓋於其他指引中關於外用製劑品質的考量。
- 本指引敘述替代療效相等性臨床試驗的外用製劑相等性試驗。
  - 由於外用製劑之配方、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人產生不等效的風險最小時，本指引提供模型及試驗的指導，針對品質、療效及安全性的相等性，以共同支持療效相等性聲明。
  - 本指引提供預期須執行療效相等性臨床試驗的情況。
  - 本指引敘述此替代模式的適用範圍、方法的限制及允收基準。
  - 本指引應用於開發及佐證特定外用製劑相等性計畫書。
- 本指引提供了以下相等性試驗計畫書：
  - 體外釋放試驗(IVRT)
  - 體外穿皮試驗(IVPT)
  - 角質層採樣(膠帶撕貼法)
  - 皮質類固醇的體內血管收縮試驗
- 品質章節適用於新查驗登記案及上市後變更；相等性章節適用於某些案例，以證明新的外用藥品製劑與現有者具相等性。

## 1. 背景

由於皮膚複雜性、治療病症範圍、病人及其要求的複雜性，因此外用製劑的多樣性非常廣泛。本指引無法提出解決每種多樣性的單一程序，而是提供通則建議。申請者得依此原則應用於其他的藥品製劑。本指引以當前的科學知識基礎，闡述皮膚外用製劑療效相等性驗證的法規科學考量。本指引並非法規、不具強制力，申請者有責任選擇最適合於其產品的研究方法，在符合本指引所提示的考量重點下，可使用其他適當的方法進行研究，並建議可先向法規單位進行諮詢。

### 1.1 外用製劑品質

本指引於第4章提供了外用製劑品質方面的指導。申請者須了解藥品製劑之適應症、目標族群及作用部位，以利選擇適當的藥物劑型、組成及給藥方式。另外，申請者亦須了解藥品製劑的主要功能，在許多情況下，可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。封閉和基劑本身可能會影響治療的情況，例如：保濕霜及潤膚劑。

目標產品的品質概述(quality target product profile, QTPP)應考慮病人的接受度、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，針對這些要素須進行特性描述，必要時將其列為關鍵品質屬性(critical quality attribute, CQA)進行控管。根據健全的專業知識、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能代表上市產品的多個批次中進行確認。

穩定的製程可確保產品在生命週期中，能維持藥品品質的一致性，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

當新的外用製劑查驗登記申請案是建立於已核准上市產品的技術性資料時、當產品研發過程有發生變更、或上市後變更時，皆有影響藥物安全性、品質或療效的可能，應檢附新的外用製劑與現行產品具有相等性之證明。

此外，若查驗登記申請時，是依賴文獻佐證藥品的安全性及療效時，由於無法預測相關品質差異(配方、製造及給藥方式)導致的影響，應有申請產品與文獻所述藥品之間相等性的銜接數據來支持其關聯性。

由於外用製劑之配方、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。

證明品質相等性通常不足以預測療效相等性，但對於溶液而言，例如：皮膚溶液劑，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試驗資料。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)。適當的穿透動力學方法包含：體外人體穿皮試驗、藥動學生體相等性及體內角質層採樣(膠帶撕貼法)。適當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。

證明安全性及局部耐受性的相等性，可透過主成分的知識及公認賦形劑的選擇去推斷。

屬於簡單配方之產品，當證明其品質相等性時得以免除穿透動力學或藥效學相等性試驗。請參考本通則指引來制定特定產品佐證相等性之計畫書，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，也可能與其他藥品相關，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，以及外用製劑與對照藥品可佐證具相等療效之相等性試驗，用以取代臨床療效相等性試驗之指導。

品質章節適用於查驗登記及上市後變更；相等性章節適用於證明新的外用藥品製劑與現有產品具相等性，但相等性指引不適用於：

- 生物製劑，請參閱生物相似性藥品相關指引。
- 植物藥製劑。
- 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賦形劑的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或指引搭配應用，例如：

- 藥品查驗登記審查準則
- 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則
- 藥品安定性試驗基準
- 藥品優良臨床試驗作業指引
- 中華藥典

## 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(INNM))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，名稱應包括技術等級或品牌名(商品名)。當賦形劑對藥品設計及用途具多功能時，應明確說明，例如：丙二醇(propylene

glycol)作為保濕劑、穿透促進劑及助溶劑。

根據藥品仿單說明使用劑量與每日最大劑量，以每單位面積的主成分含量表示之。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

目標產品的品質概述(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。

以病人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、病人接受度、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、主成分的溶解狀態、溶離、藥品釋放及擴散通過人體皮膚的方式。在某些情況下，只須考慮給藥方式是否合適即可，例如：皮膚消毒溶液。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。

納入用於提高生體可用率及潤膚作用的賦形劑應予說明及佐證。配方的選擇，例如：水性凝膠、乳膏、軟膏，應加以說明及佐證。

若有不同單位含量產品，應討論不同單位含量間產品設計的比例性。

若有需要提供非臨床與臨床部分資料作為交叉佐證時，檢附相關技術性資料。

### 4.2.2 主成分(CTD 3.2.P.2.1.1)

針對會影響生體可用率、製劑配方、藥品性能及安定性相關之重要主成分的

物化特性應充分討論。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間的差異，例如：烴鏈的同系物組成、不飽和度、分子量、多晶型。反過來說，這部分可能導致產生藥品流變特性、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...等不可預見的變異。產品開發過程應考慮不同批次與來源的賦形劑之影響並予以解決。應討論及佐證每種賦形劑的選擇及用量，以及相關的關鍵品質屬性，及其功能(包括潤膚功能，如果適用)的相關性。

若賦形劑的技術等級改變會影響主成分的生體可用率、藥品製造能力及/或品質，應具體說明該賦形劑的技術等級。賦形劑的關鍵品質屬性應在其規格中進行控管，允收基準的設定應有合理說明(CTD 3.2.P.4)。對於可能影響主成分穿透及生體可用率的賦形劑，例如助溶劑、穿透促進劑，應提供詳細的資訊，包含該賦形劑預期用途以及藥品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(如適用)。

對於新穎賦形劑(novel excipient)，應提供製造、特性描述及控管的完整詳細資訊，交叉引用的支持安全性數據也應提供。

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。

製造過程所添加輔助溶劑或原料應加以鑑別並描述。

部分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概述、採用合適的試驗以描述特性及控管關鍵品質屬性、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(如適用)。應提供評估製劑之試驗方法及允收基準的合適性證據(另見附件I及II)。

主成分於製劑中的狀態，例如：溶質或懸浮粒，及其飽和度為關鍵品質屬性，關鍵品質屬性的設定應就藥品療效及安全性方面加以佐證，同時提供產品製造及儲存過程中如何達到並保持目標狀態的證據。須針對產品儲存過程或溫度變化可能引起沉澱、顆粒生長、晶體習性改變或其他可能導致影響生體可用率相關的主成分特性改變，進行風險評估，並於安定性試驗中納入適當的試驗。

須探討產品將主成分傳送到作用部位的相關機制，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。藥品製劑與作用部位之間的主成分濃度梯度是驅動藥物傳輸的因子，因此主成分於製劑中達到飽和狀態可能為至關重要的。

應考慮病人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/物理特性對半固態製劑而言可能很複雜，製造過程形成目標狀態的機制應須瞭解，例如：賦形劑交互作用、批次變化及放大製程，以利於優化製程並達到生產出品質一致的藥品。

為達到藥品有效傳輸到作用部位目的時所需的轉化作用，特別是揮發溶劑與賦形劑的蒸發或其他現象，應作討論。

須提供臨床試驗的配方及用於比對試驗中的試驗批次資訊。樞紐性臨床試驗批次與上市藥品之間的配方及製程，若有任何差異都應有資料佐證，檢附延伸藥劑相等性試驗、體外試驗或體內試驗的結果。

當配方組成確定後，將開始放大生產製程，應識別關鍵製程參數並加以控管。在此階段，可預期須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。

應提供局部外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。

產品的目標品質概況、關鍵品質屬性與成品規格之間的關係應充分討論。

當藥品基劑中含有易燃揮發性溶劑時，例如異丙醇(isopropyl alcohol)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。故應評估病人風險，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。藥品特性的數據應從具有代表性的批次數量中得出，分散系統相對於簡單溶液製劑可能更具有變異性，為利於統計評估，應有足夠的批次數量與樣本數量，但受試藥品與對照藥品不得少於三個批次，每一試驗項目每批次需至少12個單位。批次之間的差異(例如：批量大小、製造日期及架儲期造成之差異)也應考慮在內。

#### 藥物劑型

局部外用製劑類型具有多樣性，應就主成分溶解狀態、分散相、不互溶相以及劑型類型，提供藥物劑型特性描述的證據，舉例如下：

主成分於單相溶液中，例如：皮膚溶液劑、單相凝膠或軟膏。

主成分於單相懸液劑中，例如：皮膚懸液劑。

主成分溶於雙相媒介中，例如 水包油(o/w) 乳膏、主成分溶於油相中。

主成分懸浮於雙相媒介中，例如 水包油(o/w) 乳膏、主成分不溶於任一相，以懸浮粒存在。

對於懸液劑，須額外描述主成分的粒徑分佈、多晶型等特性，包含顯微照片。

對於不互溶相的配方，須額外描述小球(globule)粒徑分布及外觀等特性，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

針對會影響生體可用率、使用性、會反映製程變異及藥物安定性之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，溶液及懸液劑：pH、緩衝能力、黏度、密度、表面張力、滲透壓。

例如，半固體配方：pH、密度、流變行為。

應使用適當的流變儀描述液體與半固體製劑的非牛頓流變行為，包括：

- 剪切應力(shear stress)或黏度(viscosity)對切變速率(shear rate)的完整曲線，在增加及減少切變速率範圍內包含多個數據點，以便清楚地識別上升曲線或下降曲線的線性部分，所得曲線以(修改的)幂次定律方程式(power law equations)擬合，以得到數值資料。
- 屈服應力(yield stress)及潛變試驗(creep testing)
- 線性黏彈性反應(儲存模數(storage modulus,  $G'$ )與損耗模數(loss modulus,  $G''$ ) 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：流變圖上特定剪變速率下的黏度(例如： $\eta_{100}$ )；塑性流動屈服應力值；搖變相對面積(thixotropic relative area,  $S_R$ )；黏彈性儲存模數及損耗模數( $G'$ 及 $G''$ )、視黏度(apparent viscosity)、損耗正切( $\tan \delta$ )。相關方法請參考中華藥典「流變測定」。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安定的。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

藥品仿單資訊應包含使用說明及任何安全使用藥品的必要警告。若製劑在給藥前還需要其他轉化步驟，仿單應清楚標示。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：避免覆蓋；
- 任何特殊儲存條件的實際適用性；
- 避免兒童無意間使用；
- 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。*

當病人會接受大量(>100克)任何石蠟製劑產品時，應建議病人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：當這種石蠟基劑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、使用明火的人)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。若您經常抽菸，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(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。

許多外用製劑在製造成大量散裝(bulk)的幾天內會出現剪切稠化(shear thickening)的情形，此時從製劑製造到完成組裝之間的時間可能須要進一步優化。半成品、散裝(bulk)儲存及運輸(裝運)過程的包裝合適性也應探討。

#### **4.2.8容器封蓋系統(CTD 3.2.P.2.4)**

應討論及佐證容器封蓋系統(描述於CTD 3.2.P.7中)的合適性，包含材質、防潮、隔氧、阻光(若適用)、藥品製劑相容性、劑量、使用性、安全性。給藥時藥品本身若須為無菌狀態，應採單劑量包裝，開封使用後丟棄。若有任何裝置被共同包裝以方便藥品的量測或投藥，應顯示裝置與藥品之間的相容性，若為量測裝置，則應證明所給製劑劑量之準確性。

#### **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，例如：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(即製劑特性(見第4.2.5章節))的試驗。

晶體形成會視為一種品質缺陷，此現象可能會對療效產生負面影響。半固體製劑出現脫水收縮、排出液體的現象也會視為另一種品質缺陷。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。計算不純物的允收基準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。

若在規格中納入性能測試(即溶離度、使用合成膜之藥物釋放、皮膚穿透試驗(如合適)，應參照療效及安全性已經驗證可接受之臨床批次佐證允收基準設定的合理性，藥品放行及架儲期設定之允收基準應相同，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、晶體特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。剪切稠化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，以評估嚴苛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。應釐清特殊儲存條件的要求，例如：不要冷藏。應評估使用中安定性試驗，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，避免提出非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，但全身性暴露量已透過藥動學試驗證明相等性者除外。
- 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。

- 給藥方式與對照藥品不同。
- 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)

須與相關對照藥品的品質數據比對以評估相等性。產品的特性描述請參見第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。含有揮發溶劑型之外用製劑，須比對給藥時的製劑轉化作用。

製劑品質相等性應採用代表上市藥品及製程之批次執行比對，意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時，亦可以至少1/10量產規模的先導批次進行比對。

可以理解產品在查驗登記階段，受試藥品的批次數量可能有限，應提供受試藥品與對照藥品至少各三批次的比對結果。受試藥品除了代表性批次外，其他批次可考慮納入製程確效批次或至少1/10量產規模的先導批次；對照藥品則依其批次間變異程度選擇適當的批次數量(不得少於三批)，每一試驗項目每批次需至少12 個單位。另需有數據支持製劑特性在整個指定架儲期內保持一致及相等性。

### 5.2.1 延伸藥劑相等性的允收基準

受試藥品及對照藥品間的延伸藥劑相等性之允收基準如下：

#### ➤ 劑型

藥品製劑應為相同的劑型，且主成分在不互溶相中的溶解狀態是相同的。

#### ➤ 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(如有必要，應包括技術等級)及定量組成通常應相同，但允許有一些例外。若賦形劑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者，該賦形劑的定性應相同。宣稱的賦形劑定量組成應相同或相差不大於±5%，例如，在對照藥品中含量為2%w/w的賦形劑，於受試藥品的允許範圍為1.9- 2.1% w/w。
- 對於賦形劑允許定性不同的可能情況如下：
  - 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的功能或效果。應使用公認之賦形劑常見用量，須探討對藥品生體可用率及/或溶解度特性之可能交互作用影響。
  - 石蠟用於基劑或潤膚劑，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的前提下，使用石蠟的同系物(homologues)可能是可接受的。

賦形劑若有不同，不應影響局部耐受性或安全性，並證明賦形劑不影響主成分溶解度、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)是不合理且不允許的。

- 對於賦形劑允許定量上差異不大於±10%的可能情況如下：
  - 僅作為基劑或潤膚劑相關功能的賦形劑。
  - 與製劑性能或給藥方式無關的賦形劑，意即抗氧化劑、抗菌防腐劑、色素。

上述差異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。

#### ➤ 允收基準

- 對於定量品質特性，在假設數據呈常態分佈下，受試藥品與對照藥品之平均值數差異的 90% 信賴區間應包含在對照藥品平均值± 10%的允收基準內。在有科學(或文獻)資料佐證的前提下，並事先定義評估

方法與允收基準者，採用其他相似性評估標準可能被接受。

- 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，達到施用時有相同的劑量。
- 若製劑在給藥後會發生轉化，受試藥品與對照藥品之殘留物按照延伸藥劑相等性，在品質方面應相等。

### 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。人體生體相等性試驗適用於可定量主成分的全身性生體可用率時。體外穿皮試驗適用於當主成分可擴散通過皮膚並於受藥槽中定量時。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。

這些試驗能評估藥品用於完整皮膚之藥效學相等性的方法。其他藥品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

模型應適當地確效，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，除了測試製劑之外的所有相關因素之變異性應盡量降低。建議先執行預試驗，以利於開發及優化程序。由於這些試驗為單一劑量，給藥程序是一個重要的變異來源，藥品給藥程序(以及膠帶撕貼法中的藥品移除程序)應實際可行且須根據對照藥品的仿單仔細描述，並嚴格控管，例如：使用給藥參考範本或由一位或少數受過培訓的人員給予協助，給藥程序應能確定實際施用的劑量，且須經過確效。

試驗期間應足以定量觀察藥品的擴散情形，同時能在試驗條件可能發生自然改變的最小狀況內完成，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，以確保試驗品質。

體外穿皮試驗與角質層取樣(膠帶撕貼)試驗應納入與受試藥品及對照藥品不具相等性的陰性對照組。採交叉試驗設計能將受試者間或捐贈者間的皮膚變異性降至最低。體外穿皮試驗與角質層取樣(膠帶撕貼)試驗，應在同一位受試者或捐贈者的皮膚上分別測試受試藥品、對照藥品以及陰性對照品。

對於低劑量與擴散有限的藥品製劑，預期檢品中的主成分濃度極低，這可能是變異的重要來源，應使用靈敏的定量方法分析，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

劑量應根據對照藥品的仿單使用說明，就主成分的量、給藥面積及所用藥品製劑的量或體積，進行具體說明。施用面積應至少足以達到可量化之結果，必要時，在沒有安全疑慮下，給藥面積可大於一般仿單的指示。執行體內試驗時，採用的皮膚部位應有合理說明。

## 樣本量

人類志願受試者的數量應有適當的樣本量計算，且不得少於12人。

體外穿皮試驗若有適當的理由，捐贈者人數可少於12人。

體外穿皮試驗與角質層取樣(膠帶撕貼)試驗須採用重複給藥設計，受試藥品、對照藥品及陰性對照品各別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。

## 允收基準

除非有正當理由，相等性參數的允收基準原則上為，受試藥品與對照藥品的均值比之90%信賴區間應包含在80.00-125.00%範圍內。採重複試驗設計(replicated study design)且於受試者或捐贈者個體內觀察到對照藥品具高變異性的情況下，如有臨床佐證，可採 reference-scaled average bioequivalence 的統計方式評估相等性。有關高變異性藥品請參考「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」或相關國際法規之規定。

## 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。包含：

- 符合適當品質管理系統之聲明。
- 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)
- 角質層取樣(膠帶撕貼) (本指引附件III)
- 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IV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，例如中華藥典「殺菌藥品(殺細菌、殺真菌及殺酵母菌)之活性測定」。

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

皮膚外用製劑的安全性與局部耐受性通常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、全身性毒性的藥品已超出此範圍，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，生體相等性試驗結果顯示具有相似全身性藥動學曲線，足以得出受試藥品的全身性暴露量不高於對照藥品的結論。

## 5.5 特定皮膚外用製劑相等性計畫書

開發特定皮膚外用製劑的相等性計畫書，試驗項目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、藥品在皮膚的擴散及作用部位。應提供正式的特定皮膚外用製劑的相等性計畫書，說明測試方法與允收基準，相關設定應有合理說明。計畫書應在相等性試驗執行之前準備好，所有獲得的數據(無論是正面或負面)皆應完整提供。如果結果符合計畫書事先設定的標準，則可以得出相等性結論。

特定皮膚外用製劑的相等性計畫書，一般應包括：

- 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，例如皮膚溶液劑、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、軟膏及懸液劑之體外藥物釋放，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，必須檢附療效相等性試驗(見第5.3節)：

- 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，其不同供應商或技術等級可能會影響藥品的體內表現或

藥品安定性；

- 賦形劑成分組成與對照藥品在定性不同(參見第5.2.1節，定性及定量組成)。  
如果製劑的作用部位是在局部，當藥品之全身性生體可用率是可以被定量時，則通常應提供生體相等性試驗。

### 5.5.2 不同單位含量之相等性試驗免除

若受試藥品申請多種劑量，於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) 不同劑量的受試藥品都採用相同的製程。
- b) 不同劑量的受試藥品具有相同的定性組成。
- c) 不同劑量的受試藥品之定性定量組成與不同劑量的對照藥品相當。
- d) 所有劑量的受試藥品與對照藥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。還應考慮由原始查驗登記產品經過歷次變更所累積的整體風險。

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；
- 會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藥品通常是現行核准上市的藥品。如果提出的變更符合延伸藥劑相等性(第5.2.1節)關於劑型、定性與定量組成的允收基準，請根據本指引第5.5節所述，制定特定皮膚外用製劑的相等性計畫書，測試方法與允收基準應有合理性說明，依此完成相等性比對。如果提出的變更不符合延伸藥劑相等性(第5.2.1節)關於劑型、定性與定量組成所述的允收基準，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. 適用範圍

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)不在此附錄的適用範圍內，可採用其他體外試驗。

### 2. 基本原理

IVRT是使用擴散槽採擬無限劑量(pseudo-infinite dose)的方式評估所配方中主成分的釋放速率及程度，下列參數應確立：

- 藥物釋放速率(R):在主成分藥物釋放量(質量單位/cm<sup>2</sup>)與時間平方根( $\sqrt{t}$ )的藥物釋放曲線中，線性部分的斜率代表藥物釋放速率。如果藥物釋放曲線無法獲得線性部分，此IVRT視為無效。
- 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)，通常以單位面積的質量來表示。
- 延遲時間(如有)

本試驗雖無法模擬體內表現，考量其釋放速率(R)作為一種關鍵品質屬性，仍建議評估將此項目列在成品放行及架儲期規格中，其規格設定須由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試驗結果決定。成品放行及架儲期規格通常應相同，除非有品質的因素並透過臨床試驗批次佐證，可在成品放行規格設定較嚴格的標準，以確保在架儲期間仍可符合架儲期規格。

作為支持延伸藥劑相等性試驗目的之IVRT，將要求IVRT方法須經過確效。

### 3. 試驗設計

建議執行比較受試藥品與對照藥品之IVRT預試驗，以確認膜與受藥端媒液的選擇合適性，並針對所選實驗條件進行驗證，應就下列進行佐證：

#### a. 膜的選擇：

- i. 根據製劑特性選用適當的材質與孔徑，確保製劑與受藥端媒液保持分離狀

態，製劑在整個測試期間保持不變。此外，膜不得為主成分釋放的速率限制步驟。

ii. 膜應與藥品配方及受藥端媒液相容，且不與主成分結合。為評估此項目，請將膜置於含藥媒液( $32^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ )中培養，培養時間不低於IVRT試驗期間，培養完畢後取出膜並分析媒液中的含藥量，與不含膜的對照組比對，所得回收率在 $100\%\pm 5\%$ 範圍內可顯示膜不會與主成分結合(執行至少3次重複試驗)。

b. 受藥端媒液的選擇：

i. 應確認有符合水槽條件(sink conditions)。水槽條件通常發生在媒液體積至少是3-10倍飽和體積時。可加入適當的有機溶媒來增加主成分溶解度。當實驗過程在受藥端所觀察的最高濃度，未超過主成分於媒液中最大溶解度的30%時，可確認達到水槽條件，請檢附主成分於所選受藥端媒液之溶解度( $32^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ )數據。

ii. 應證明主成分於所選的受藥端媒液( $32^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ )在試驗期間是安定的，請檢附安定性試驗數據。

iii. 應盡量減少受藥端媒液的反向擴散，以避免改變藥品製劑特性。受藥端媒液的pH值在整個試驗過程應保持恆定。

c. 應明確說明採樣時間(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完整釋放曲線，根據所得藥物釋放曲線，從藥物擴散達到穩定狀態的第一個時間點起，在線性段落設計5~6個採樣點。

d. 應明確說明製劑的給藥方法以及給藥劑量，給藥方法應經過驗證確保製劑能均勻分布於膜上，給藥劑量差異在 $\pm 5\%$ 範圍內(參考第5.3.2章節)。給藥劑量應符合擬無限劑量(pseudo-infinite dose)。試驗過程應盡量減少配方蒸發的影響。

e. 試驗檢品的分析方法應足夠靈敏並有適當的確效。

#### 4. 方法確效

查驗登記申請時，請檢附IVRT方法開發報告以及方法確效報告。應選擇能提供最合適辨別力的測試條件。

- a. 採下列兩種品質修飾方法進行驗證，可提供方法具鑑別證據：
- i. 研究釋放速率與製劑中藥物濃度(至少三種劑量，一般為50%、100%、150%)的關係。藥物釋放速率(R)隨藥物濃度提高而增加；藥物濃度與其藥物釋放速率(R)平均值的線性相關性( $r^2 \geq 0.90$ )；不同劑量與所宣稱劑量(即100%劑量)之藥物釋放速率(R)，經統計驗證不具相等性。
  - ii. 透過改變產品之關鍵品質屬性(例如主成分粒徑分布或藥品流變性質)、關鍵製程參數或賦形劑定量組成之成品來驗證，改變的成品與所宣稱配方之藥物釋放速率(R)，經統計驗證不具相等性；完全省略一種或多種特定的賦形劑，用以作為改變的成品是不可接受。
- b. 同批次成品由不同操作者在不同天執行IVRT研究，所得的批次內(intra-run)與批次間(inter-run)的精密度 $CV \leq 15\%$ 。
- c. 應研究當攪拌速率、給藥量、受藥端媒液及溫度方面改變時，IVRT方法的穩健性(robustness)。

## 5. 數據呈現

每批應使用至少6個檢品進行方法確效或證明相等性，有關檢品數量以及統計方法，請參考中華藥典「半固體藥品—性能測試」。

體外藥物釋放曲線數據應以表格及圖形的形式提供，應提供每個時間點的單位面積藥物釋放量數據。

對於延伸藥劑相等性測試：

- 個別檢品之主成分的藥物釋放量與時間平方根的關係圖應呈線性關係( $r^2 \geq 0.97$ )。
- 藥物釋放速率(R)應該顯著大於零。
- 計算個別受試藥品與對照藥品的藥物釋放速率(R)之比值，以Mann-Whitney U test方法統計，其90%信賴區間應在75.00~133.00%範圍內。

## 附件 II、體外穿皮試驗(IVPT)

### 1. 適用範圍及基本原理

使用具鑑別性之體外穿皮試驗(IVPT)建立藥品的皮膚穿透特性，將有助於藥品生命週期的管理，採用可接受的穿透動力學試驗亦能證明相等性。相等性試驗，除了受試藥品及對照藥品外，同時納入陰性對照組。

### 2. 試驗設計

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，將偏差風險降至最低。建議進行預試驗，確認主成分穿透通過皮膚，並驗證試驗條件(如裝置、給藥量、採樣時間點、攪拌速率...等)，同時有助於估算樞紐性試驗所須樣本數。試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。若欲以其他皮膚模式取代，得事先檢具所選動物皮膚模式與人皮相似的科學依據，向法規單位諮詢。
- ii. 可採用不同的皮膚製備技術，須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. 每次試驗前後應檢查皮膚完整性，應說明檢測皮膚完整性的方法與允收基準為何。若試驗前後採用的允收基準不同，這些允收基準應須佐證且在所有平行試驗中都一致。
- iv. 應使用不同捐贈者的皮膚。同位捐贈者的皮膚須同時用於受試藥品、對照藥品及陰性對照組，理想上採用相鄰部位的皮膚。
- v. 預試驗採用的皮膚捐贈者人數約 4~6 人，每位捐贈者每種藥品建議執行至少 4 重複(replicates)試驗，根據預試驗的結果，應用適當檢定力計算評估樞紐性試驗所需捐贈者人數。預試驗所使用的捐贈者皮膚，可用於樞紐性試驗，但不得將預試驗數據合併於樞紐性試驗之統計計算中。

- vi. 實驗期間儀器溫度控制應確保皮膚表面溫度穩定維持在  $32\pm 1^{\circ}\text{C}$
- 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，並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. 除非另有佐證，根據仿單建議設計給藥劑量在  $2\text{-}15\text{ mg/cm}^2$  範圍。給藥方法應經過驗證確保製劑能均勻分布於皮膚上，給藥劑量差異在  $\pm 5\%$  範圍內(參考第 5.3.2 章節)。除非仿單有特別指示，施藥端原則上不須覆蓋。
- e. 為釐清潛在的污染及/或干擾，應收集每個擴散槽在給藥前的檢品，建議試驗過程同時納入空白對照實驗(non-dose blank control)作為平行對照。
- f. 試驗計畫書及報告書中應提供對盲性程序的詳細說明。受試藥品、對照藥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品，且方法應進行適當確效。
- h. 應確認主成分於受藥端媒液中，在試驗期間到檢品儲存並完成分析之間的安定性。

### 3. 方法確效

查驗登記申請時，請檢附 IVPT 方法已經確效且適用於製劑比對的文件資料。可透過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，例如含有 50%劑量之配方，且證明與對照藥品有統計意義上的不平等性，為達此目

的，應製造與成品相比具有意義的變更批次，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，根據當前對主成分及成品配方特性的了解，選擇要更改的關鍵品質屬性，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)分別與時間之關係圖來描述其釋放特性。

應量測並比較相關的穿透動力學參數，例如最大吸收速率( $J_{max}$ )及實驗終點的總穿透量( $A_{total}$ )。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。

穿透動力學參數( $J_{max}$  及  $A_{total}$ )的相等性允收基準：

- 受試藥品及對照藥品均值比的 90%信賴區間介在 80.00-125.00%之間。
- 採重複試驗設計(replicated study design)且於受試者或捐贈者個體內觀察到對照藥品具高變異性的情況下，如有臨床佐證，可採 reference-scaled average bioequivalence 的統計方式評估相等性。有關高變異性藥品請參考「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」或相關國際法規之規定。

此外，為確認試驗的適用性，試驗組與陰性對照組之穿透動力學參數( $J_{max}$  及  $A_{total}$ )比對結果：

- 受試藥品及陰性對照組均值比的 90%信賴區間落在 80.00-125.00%之外。
- 對照藥品及陰性對照組均值比的 90%信賴區間落在 80.00-125.00%之外。

其他穿透動力學參數，例如到達最大吸收速率的時間( $t_{max}$ )、延遲時間及試驗的質量平衡也應紀錄。試驗的質量平衡請提供穿透到受藥端媒液中的主成分累積量( $A_{total}$ )、製劑於皮膚上殘留主成分總量( $S_{total}$ )及置留於清洗或實驗裝置上的主成分總量( $R_{total}$ )相關數據。

分析主成分分布於不同皮膚層(如角質層及表皮)之含量，可有助於了解主成分在人體皮膚中的分布情形。

## 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、藥物在角質層中擴散，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，膠帶撕貼法的數據或許可作為描述藥品吸收到下層組織的速率和程度的一個支持性證據。

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，任何含有揮發性藥品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

膠帶撕貼法試驗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，並應通過進行預試驗來確定。應提供膠帶撕貼法的開發和優化之摘要。

在預試驗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。允收基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，還應包括與對照藥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，建議對負責給藥和膠帶撕貼的研究人員進行盲性管理。
- 應根據藥品仿單決定劑量。在預試驗中，應驗證劑量和給藥面積，以確認角質層中有可定量的主成分。應建立給藥技術、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藥品和對照藥品後進行試驗。
- 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品和製劑的特性，且應在預試驗中確定。理想情況下，攝取時間點採樣應該足夠長至藥品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品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) 藥品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品的定量分析； 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。
- 通常藥品首先從膠帶中萃取，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. 試驗設計

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：人數的選擇應根據預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(受試藥品、對照藥品和陰性對照組)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品或其他化合物；
- 給藥部位應隨機分配以避免偏差。給藥時間應錯開，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測量值和預試驗所確定的停止

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，以便評估它們對藥品回收總量的貢獻。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(即未吸收的藥品)，而不會無意中驅使藥品進入屏障。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%)以及由給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品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 $\pm 50\%$ 藥物配方在統計上顯示不等同於受試藥品和對照藥品。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攝取和清除時間點量測到的最終TEWL值。應就相等性討論受試藥品和對照藥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布圖，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 $M_{\text{uptake}}$ 和 $M_{\text{clearance}}$ 兩個參數進行統計比較。

相等性參數( $M_{\text{uptake}}$ 和 $M_{\text{clearance}}$ )的允收基準為：

- 受試藥品和對照藥品均值比的90%信賴區間，應介在80.00-125.00%之間。
- 採重複試驗設計(replicated study design)且於受試者個體內觀察到對照藥品具高變異性的情況下，如有臨床佐證，可採reference-scaled average bioequivalence的統計方式評估相等性。有關高變異性藥品請參考「藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則」或相關國際法規之規定。

此外，為使該試驗屬於有效，相等性參數( $M_{\text{uptake}}$ 和 $M_{\text{clearance}}$ )的允收基準：

- 受試藥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。
- 對照藥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。
- 受試藥品 $M_{\text{clearance}}$ 和與對照藥品 $M_{\text{uptake}}$ 均值比的90%信賴區間應完全低於1.0。
- 對照藥品 $M_{\text{clearance}}$ 和與對照藥品 $M_{\text{uptake}}$ 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。
- 受試藥品、基劑、對照藥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。
- 應持續追蹤藥品反應的時間進程直到返回基線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。

### 參考文獻

1. FDA Guidance for Industry: Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence, 2022 Oct.
2. “Quantification of corticosteroid-induced skin vasoconstriction”, *Dermatology*, (2002), 205, 3-10.
3. “The skin-blanching assay”, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* (2012), 26, 1197-1202.