

經皮吸收貼劑療效相等性驗證 指引

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 115 年 6 月

目錄

1. 引言與背景	2
2. 適用範圍	2
3. 製劑特性研究	3
3.1. 皮膚穿透性	3
3.2. 結晶析出	3
3.3. 原料藥熱力學安定性	3
3.4. 單位劑量	3
3.5. 藥物殘留	3
3.6. 基質之微觀評估	4
3.7. 體外穿皮試驗 (In Vitro Permeation Testing, IVPT)	4
3.8. 體外藥物釋放/溶離 (In Vitro Drug Release, IVRT/dissolution)	5
3.9. 體外黏附力試驗 (In Vitro Adhesion Testing)	6
3.10. 熱效應評估	7
4. 經皮吸收貼劑之療效相等性驗證	7
4.1. 品質方面	7
4.2. 臨床方面	8
4.2.1 藥物動力學之生體相等性試驗	8
4.2.2 黏著性試驗	9
4.2.3 刺激性/致敏性試驗	10
4.3. 高低單位劑量之生體相等性試驗免除	10
5. 參考文獻	11

摘要

本指引提供經皮吸收貼劑產品有關製劑特性方面研究的指導，並以當前的科學知識基礎，闡述經皮吸收貼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，並建議可先向中央衛生主管機關進行諮詢。

1. 引言與背景

經皮吸收貼劑為多層具伸縮性之貼劑，內含一至多種原料藥（主成分），可透過擴散作用、穿皮促進之劑型設計，使製劑中原料藥穿透皮膚進入全身循環，並可控制原料藥釋放之速率與時間，以達全身性治療效果，不同於局部外用製劑在局部組織產生作用，並依組成結構又可分為基質型與藥池型。

- 基質型：結構包含背膠層（backing membrane）、基質層（drug-in-adhesive matrix）、離型紙（release liner）。原料藥會溶解或部分懸浮於基質層中，基質層包含黏著劑、穿皮促進劑、軟化劑、防腐劑，並通常使用溶媒、水膠、熱熔顆粒製成。
- 藥池型：結構包含背膠層、藥池（drug reservoir）、半透膜（semi-permeable membrane）、黏著層（contact adhesive）、離型紙。藥池通常包含多種成分於液體或半固體中，並被熱封於背膠層及半透膜間。因藥池型結構內隱的失效模式和安全風險，故建議著重於研發基質型經皮吸收貼劑。

2. 適用範圍

本指引適用於經皮吸收後產生全身性作用之皮膚外用貼劑；不適用於局部作用之皮膚外用貼劑。

3. 製劑特性研究

鑒於經皮吸收貼劑之劑型特性，研發階段建議採用下列試驗與評估方法，以充分瞭解製劑之品質特性與性能。申請者可依照研發狀態需求去調整試驗內容。

3.1. 皮膚穿透性

皮膚穿透性受原料藥在製劑中之熱力學活性及飽和程度影響，應評估原料藥於製劑中的溶解度與飽和程度，並了解其對製劑效能之影響。

3.2. 結晶析出

一般而言，應避免原料藥於製劑中發生結晶析出。若出現結晶，應進行適當之試驗，以評估其對製劑體內效能及黏著性之影響。

3.3. 原料藥熱力學安定性

為確定原料藥之熱力學安定性，應評估其於製造或儲藏過程中發生沉澱或形成鹽類的風險。若原料藥於不同鹽類形式間轉換可達成平衡，則應充分了解其達到平衡之動力學。此外，應依據體外藥物釋放、皮膚穿透與/或臨床資料，評估該平衡對經皮吸收貼劑效能的影響。

3.4. 單位劑量

經皮吸收貼劑之單位劑量應以藥物傳遞速率表示（例如：mg/day），藥物傳遞速率可藉由藥物動力學（Pharmacokinetic, PK）資料推算，或透過使用後製劑之殘留藥量分析進行確認。第一種方法係依據藥物之絕對生體可用率（absolute bioavailability）計算清除率（Clearance, CL），CL 乘以穩定狀態之血中濃度（ C_{ss} ），以推算藥物傳遞速率。第二種方法則為量測使用完畢後貼劑之殘留藥量，將初始含量扣除殘留藥量後，再除以使用時間，以計算傳遞速率。

3.5. 藥物殘留

應以充分的科學依據支持經皮吸收貼劑之殘留藥量。為提供完整且可靠的殘留藥物分析，建議採用下列方法進行評估：

1. 應以使用後的製劑實際分析所得之數據推算，而非僅依理論計算。

2. 應評估殘留於皮膚表面的藥物量；對於在儲存或使用過程中，可能轉移至製劑的包裝或其他組件之藥物量，也應加以估算，以嘗試進行質量守恆評估。
3. 使用臨床試驗中的貼劑進行殘留藥物的評估時，貼劑使用過程不得使用膠帶或覆蓋物。
4. 應於整個貼附期間評估製劑之黏著性，以判定其擴散面積於整個試驗期間是否始終與皮膚保持完整接觸。
5. 應執行對照試驗以推估製劑之實際載藥量，而非僅依標示含量進行計算。此對照試驗應包含對臨床試驗中所使用之同一批次產品，分析至少三個未使用的貼劑。
6. 製劑使用前後之樣品儲存條件應進行驗證，並於選擇儲存條件時，考量製劑中原料藥之光安定性與熱安定性。
7. 應使用適當靈敏且已確效之分析方法檢驗藥物殘留量，以計算藥物消耗量與給藥量。於估算製劑之殘留藥物時，應使用藥物萃取率接近 100% 之方法，以降低測量誤差。

3.6. 基質之微觀評估

由於許多經皮吸收貼劑配方的複雜性，基質層通常無法形成真溶液，而呈現分散相。若基質層隨時間發生類分散相系統重組，可能導致黏性下降或改變藥物遞送與釋放。因此，完整了解經皮吸收貼劑的配方案具關鍵重要性，包括原料藥與賦形劑於基質層之分散方式，以及基質層由製劑放行至架儲期間隨時間變化的趨勢。透過高倍率之顯微鏡、元素圖譜 (elemental mapping) 或其他適當工具，評估經皮吸收貼劑於架儲期間的表面與橫截面變化，可獲得重要的資訊。由於並非所有工具均適用於每種經皮吸收貼劑，因此，應提供所使用工具之科學依據。此評估有助於全面了解製劑與製程，以降低品質相關風險，並確保經皮吸收貼劑於有效期限內維持所需之品質屬性。

3.7. 體外穿皮試驗 (In Vitro Permeation Testing, IVPT)

體外穿皮試驗可使用切除之人體皮膚，以評估經皮給藥之速率與程度，應描述試驗計畫書與結果。試驗模型開發時，應考量下列因素：

- 適當擴散裝置與操作環境的選擇，包括攪拌速率、流速及溫度的控制，其中，溫度控制應確保皮膚表面溫度穩定維持在 $32\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。
- 皮膚來源與儲存環境、皮膚種類之選擇（例如：年齡、性別、種族、相同之解剖區域）、皮膚製備技術（例如：全層厚度皮膚、切片皮膚、分離之表皮）。

體外穿皮試驗計畫書應標明皮膚厚度與其範圍、皮膚屏障完整性測試，以及試驗期間貼劑是否覆蓋。

僅以目視觀察不足以評估皮膚屏障完整性，可接受的皮膚屏障完整性試驗包含氫化水穿透、經表皮水分散失或以皮膚電阻/電導測量，皮膚屏障完整性試驗的參數與允收標準，應依據相關文獻或其他佐證資料說明其合理性。

體外穿皮試驗計畫書內容應包含受藥端媒液之組成、系統平衡條件、皮膚固定與貼劑施用程序，以及防止貼劑與皮膚表面分離之固定措施。建議於受藥端媒液中添加抗微生物劑，例如：約 0.1% sodium azide、約 0.01% gentamicin sulfate。

體外穿皮試驗報告內容應包含貼劑施用時間、採樣期間、採樣時間點、檢品濃度、抗微生物成分濃度，以及原料藥於受藥端媒液中的安定性（於相關的溫度下）與溶解度。此外，報告內容應包含進行皮膚試驗之受試者人數（即皮膚捐贈者人數），以及每位捐贈者於各試驗組別之重複樣本數。

於體外穿皮試驗研究中，各試驗組別應使用相同捐贈者之皮膚樣本，並於每位捐贈者中保持相同的重複樣本數。所有試驗組別應使用來自相同解剖部位的皮膚樣本，除非基於研究設計與貼劑評估目的而須調整。試驗報告應包括貼劑施用前之皮膚表面平衡溫度、實驗室環境之溫度與相對濕度，以及樣品分析方法（例如：HPLC）之確效資料。

3.8. 體外藥物釋放/溶離 (In Vitro Drug Release, IVRT/dissolution)

體外藥物釋放試驗用於評估貼劑中主成分的釋放速率與釋放程度，雖然該試驗可能無法完全模擬體內表現，但其為關鍵品質屬性，應列於製劑放行規格與架儲期規格。

試驗方法應遵循中華藥典或十大醫藥先進國家藥典之經皮吸收貼劑相關規範，即採用溶離試驗或適當的、非速率限制膜的釋放試驗。若可行，亦可採用較具鑑別能力且優於藥典規範的替代方法。

試驗本身及/或前處理過程不應損壞或改變貼劑的性能。任何貼劑前處理的特殊要求，應予以說明。若證明貼劑前處理對藥物釋放或溶離無影響，則可僅測試貼劑的特定區域。若貼劑尺寸過大而無法放入標準溶離測試設備，或整片貼劑無法達到槽式條件（sink conditions），可透過不同尺寸樣品的劑量比例性研究，推論測試樣品的適用性。

應以已證明具有滿意療效的臨床試驗批次，建立主成分的體外藥物釋放/溶離曲線，並據以支持製劑規格之體外藥物釋放/溶離的允收標準，以確保未來生產批次的品質與關鍵臨床批次相當。

應提供品質區辨力的佐證資料，可涵蓋下列方面：

- 關鍵製程變數；
- 賦形劑與原料藥的關鍵品質屬性；
- 該方法的安定性指標能力。

應提供溶離試驗開發的摘要，以說明貼劑於不同條件下（媒液、pH 值、裝置、攪拌等）進行測試的結果，並應選擇品質區辨力最合適的測試條件。對於緩衝能力低的媒液，應於溶離試驗期間控制 pH 值，以避免已溶解的原料藥及/或賦形劑影響試驗條件。

試驗期間應足以達成藥物完全釋放，除非有合理說明。釋放/溶離曲線之取樣時間點應足以形成有意義的曲線，並於變化最劇烈期間增加取樣頻率，以取得更清晰且分辨率更高的曲線。

3.9. 體外黏附力試驗（In Vitro Adhesion Testing）

體外黏附力試驗用於反映經皮吸收貼劑的黏附性/內聚性。儘管該試驗可能無法完全模擬體內黏附力表現，但其為關鍵品質屬性，應列於製劑放行規格與架儲期規格。

用於反映黏附性能的試驗可包括：

- 剝離力試驗：測量將貼劑自離型紙上移除所需之力；
- 黏著強度試驗：測量將貼劑自特定表面移除所需之力；
- 黏性試驗：於低壓下，測量貼劑的黏附層與不鏽鋼探針之間形成的黏合斷裂所需之最大力。

於製劑開發期間，必須證明用於反映貼劑黏附性能試驗方法的適用性與品質區辨力，可涵蓋下列方面：

- 關鍵製程變數；
- 賦形劑與/或原料藥的關鍵品質屬性；
- 該方法的安定性指標能力。

3.10. 熱效應評估

外部熱源（例如：電熱毯）及因運動或發燒導致之體溫升高，可能影響經皮吸收貼劑之藥物釋放速率與經皮吸收。建議應研究製劑/皮膚表面溫度升高時，對經皮貼劑藥物穿透曲線的影響，並將其與貼劑/皮膚表面溫度正常條件下的穿透曲線進行比較。

4. 經皮吸收貼劑之療效相等性驗證

4.1. 品質方面

請就下列品質方面的項目，提供受試藥品與對照藥品之比較：

- 單位劑量：單位時間內平均給藥量，通常以質量/小時表示。
- 製劑中主成分之含量與分布位置。
- 單位面積的體內釋放速率或單位劑量：即以質量/單位面積/單位時間表示。
- 主成分利用率：投藥後實際吸收的藥量佔製劑總藥量的百分比。
- 單位面積活性：主成分利用率/貼劑面積，通常以%/cm²表示，反映貼劑釋放主成分至體內的內在能力，作為熱力學活性的替代指標。受試藥品的單位面積活性應與對照藥品相同或更高為原則。然而，若能提出充分理由從風險與效益的角度說明有其他方面的改善，例如皮膚耐受性，則可接受較大面積的貼劑。計算方式舉例：貼劑之單位劑量為 25 µg/h，使用時間為 72 小時，貼劑尺寸為 15 cm²，貼劑的總藥量為 4.8 mg，因此，理論釋放藥量為 1.8 mg（即 72 h × 25 µg/h），釋放比例為 37.5%（即 1.8 mg / 4.8 mg），貼劑的單位面積活性為 2.5 %/cm²（即 37.5% / 15 cm²）。
- 殘留量：製劑使用後之藥物殘留量（請見第 3.5 章節）。
- 仿單使用說明：包括是否使用任何覆蓋物。

- 使用時間。

請提供受試藥品與對照藥品之體外試驗比對：

1. 體外藥物釋放/溶離（請見第 3.8 章節）。
2. 若可行，體外穿皮試驗及熱效應評估（請見第 3.7 與第 3.10 章節）。

4.2. 臨床方面

受試藥品的單位劑量應與對照藥品相同，需注意此處所指的「單位劑量」是指每單位時間傳遞的劑量，而非貼劑內含的主成分總量，單位劑量的資訊，可藉由藥物動力學試驗的數據或藉由分析使用過後的貼劑之殘留藥量推算而得（請見第 3.5 章節）。

經皮吸收貼劑之療效相等性驗證，應包含下列三項臨床方面比較：

1. 藥物動力學之生體相等性試驗（請見第 4.2.1 章節）
2. 黏著性比較試驗（請見第 4.2.2 章節）
3. 皮膚刺激性、致敏性比較試驗（請見第 4.2.3 章節）

4.2.1 藥物動力學之生體相等性試驗

經皮吸收貼劑之生體相等性試驗，其對照藥品選擇、試驗設計之一般性考量、分析方法確效、試驗檢品分析及生體相等性統計...等要求，原則上與口服製劑相同，應符合我國藥品生體可用率與生體相等性試驗作業準則及 ICH M10 指引等相關規範。針對經皮吸收貼劑特性，生體相等性試驗設計的考量如下：

1. 請依據對照藥品核准仿單所建議的使用部位與投與時間，設計受試者在試驗中貼劑給藥的身體部位與投與時間。為減少變異性，建議受試者在接受受試藥品或對照藥品時，選擇相同身體部位區域，但避免重複使用先前貼過的皮膚位置；若採用交叉給藥設計，第二期給藥時應貼於對側相同部位（例如：第一期給藥貼於左手臂，第二期給藥則貼於右手臂）。
2. 經皮吸收貼劑與皮膚保持接觸對其體內表現至關重要，若貼劑脫落，將影響藥物動力學表現。試驗計畫書中應明確規定，在整個試驗期間，不得有任何刻意撕除貼劑、將脫落貼劑重新黏回、施加壓力於貼劑，或使用覆蓋膜等方式加強貼附的行為，並且應於試驗過程中持續監測並記錄每片貼劑的黏著

情況。若於單一試驗中規劃同時評估黏著性試驗時，其試驗設計考量請參考第 4.2.2 章節。另，試驗結束後可收集貼劑並進行藥物殘留分析（請見第 3.5 章節）。

3. 試驗計畫書應事先定義納入 BE 統計分析的標準，並依規定進行主要的 BE 統計分析。然而，無論貼劑的黏著性分數如何、或是否符合 BE 統計分析的納入標準，仍建議收集所有受試者在所有採樣時間點的檢品，並分析其藥物濃度，此舉可進一步了解當貼劑黏著性出現問題時，黏著性對藥物動力學的影響。
4. 對於具有特殊安全性考量的經皮吸收貼劑，試驗過程中應特別留意安全監測並採取適當的安全性措施，例如鴉片類藥物。其試驗設計的注意事項，可參考美國或歐盟發布的 Product-Specific BE Recommendation [1][2]。

4.2.2 黏著性試驗

經皮吸收貼劑能傳遞的藥物劑量與貼劑和皮膚接觸的表面積有關。在對照藥品核准仿單所建議的投予期間，合理預期貼劑會因身體動作而扭轉、受到環境溫度或濕度變化（例如日常淋浴時接觸水）、與衣物、寢具或其他表面接觸…等因素而影響黏著性，導致在投予期間可能會經歷不同程度的脫落，甚至是完全脫落。當經皮吸收貼劑的黏著性不穩固時，可能導致與皮膚接觸的表面積產生變異，例如：部分脫落將增加藥物釋放的不確定性，影響藥物吸收的速率和程度，進而影響受試藥品與對照藥品的生體相等性評估。當經皮吸收貼劑完全脫落的可能性增加，也會提高藥品意外暴露於非預期使用者（例如家中的兒童）的風險。

黏著性試驗應於人體試驗執行，此試驗目的在說明受試藥品的黏著性不劣於對照藥品。黏著性試驗設計建議參考美國[3]或歐盟[4]法規的指引，亦可與中央衛生主管機關進行討論。申請者可選擇於單一試驗中同時規劃評估生體相等性與黏著性，或分別進行兩個獨立的試驗。無論採用何種方式，生體相等性與黏著性之評估均應各自具備足夠的統計檢定力，以確保能分別支持兩項評估結果的可靠性。

4.2.3 刺激性/致敏性試驗

經皮吸收貼劑的組成和成分，包括藥物性質，產品對水蒸氣從皮膚蒸散可能的阻礙，伴隨環境濕度及皮膚狀況等因子，可能造成皮膚刺激或過敏反應。這些反應可能對患者造成不適、影響患者的用藥依從性、皮膚滲透性、貼劑的黏著性。進而影響經皮吸收貼劑藥物的釋放與吸收。在適當情況下，應於人體進行設計良好的皮膚刺激性/致敏性試驗，以進行受試藥品與對照藥品的比較性研究。皮膚刺激性/致敏性試驗的試驗目的在說明受試藥品引起皮膚刺激/過敏的可能性不劣於對照藥品。試驗設計建議參考美國[5]或歐盟[4]法規的指引，亦可與中央衛生主管機關進行討論。

在某些情況下，於人體進行致敏性試驗可能不是必要或是不符倫理的(例如當貼劑的主成分已知有致敏性時)。是否符合這些狀況應與中央衛生主管機關進行個案討論。

4.3. 高低單位劑量之生體相等性試驗免除

若產品具有多個單位劑量，應以最具敏感度之單位劑量執行 BE 試驗；當該單位劑量之 BE 試驗結果可接受，且其他單位劑量產品同時符合下列兩項條件時，得申請免除其餘單位劑量產品之生體相等性試驗：

1. 不同單位劑量產品具有配方賦形劑相似。

配方賦形劑相似的定義為：

- i. 不同單位劑量產品之間，每單位面積所含的組成(包含主成分與賦形劑)及含量皆與執行 BE 試驗的單位劑量相同。
- ii. 受試藥品各劑量之有效貼附面積，相較於其用於 BE 試驗受試藥品面積的比例，應與對照藥品各劑量相較於其用於 BE 試驗對照藥品面積的比例相同。

舉例如下：受試藥品與對照藥品在 9 mg/24hr 的有效貼附面積不相同，且已完成生體相等性試驗。對照藥品 4 mg/24hr (5 cm²) 與 9 mg/24hr (10 cm²) 的有效貼附面積之比例為 1:2；受試藥品 4 mg/24hr (4 cm²) 與 9 mg/24hr (8 cm²) 的有效貼附面積比例為 1:2。

單位劑量	4 mg/24hr	9 mg/24hr (執行 BE 試驗)	13 mg/24hr
對照藥品	5 cm ²	10 cm ²	15 cm ²
受試藥品	4 cm ²	8 cm ²	12 cm ²

2. 各單位劑量產品之體外藥物釋放/溶離試驗結果相似。

請以具有品質區辨力之試驗條件進行比對（請見第 3.8 章節），試驗檢品數量與溶離相似性的評估應符合藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則之規定。受試藥品與對照藥品所有單位劑量產品（包括用於 BE 試驗的臨床批次）之體外藥物釋放/溶離試驗數據應完整檢附，檢附資料要求請參考「溶離率曲線比對報告申請表」。

5. 參考文獻

- [1] 美國 Product Specific BE recommendation 網站
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>
- [2] 歐盟 Product Specific BE Guideline 網站
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>
- [3] Assessment of Adhesion for Topical and Transdermal Systems Submitted in New Drug Applications, Draft 2021, US FDA
- [4] Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms, 2014, EMA
- [5] Assessing the Irritation and Sensitization Potential of Transdermal and Topical Delivery Systems for ANDAs, Draft 2023, US FDA