

局部使用半固體製劑上市後變更指引 (草案)

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 113 年 O 月

目錄

一、 前言	1
二、 背景	1
(一) 關鍵製程參數	1
(二) 安定性考量	2
(三) 體外釋放試驗之用途	2
三、 成分及組成	2
(一) 不屬主次要改變	3
(二) 次要改變	3
(三) 主要改變	4
(四) 防腐劑	4
四、 製造	5
(一) 製程機器	6
(二) 製程	6
五、 批量（放大/縮小）	7
(一) 不屬主次要改變	7
(二) 次要改變	7
六、 製造場所	8
(一) 不屬主次要改變	8
(二) 次要改變	8
(三) 主要改變	8
七、 體外釋放試驗	9
八、 體內相等性試驗	13
九、 詞彙解釋	14
十、 參考文獻	16
附件一、不同改變程度對照表格	17

一、前言

本指引旨在提供申請新藥、學名藥之半固體製劑於上市後，擬申請下列變更之相關建議：

- (1) 成分及組成；
- (2) 製造（製程與製程機器）；
- (3) 製程放大/縮小；
- (4) 製造場所。

本指引範圍涉及局部使用之半固體製劑（如：乳膏、凝膠、洗劑及軟膏等），並對下列事項予以定義及解釋：

- (1) 改變之程度；
- (2) 支持各改變程度之體外釋放試驗或體內相等性試驗建議；
- (3) 支持變更之資料。

本指引以當前的科學知識基礎，載有建議提供予法規單位之檢附資料，用以確保經特定變更之局部給藥半固體製劑，維持相同之產品品質與性能。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。支持變更登記所需資料，視半固體製劑之種類及複雜程度而定。對於本指引未提及之變更，或是於短期內連續申請多項主次要改變之情形者，建議可先向法規單位進行諮詢。

若藥品於查驗登記時，係參考「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」以體外生體相等性試驗資料佐證療效相等性者，後續變更登記所需檢附資料要求，請參考「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」6.上市後變更章節。

二、背景

一般而言，半固體製劑含有複雜結構之複合配方(complex formulations)。通常包括兩相(油相及水相)，其一為連續相（外相），另一為分散相（內相）。活性成分通常溶解於其中一相，然有時藥物於系統中無法完全溶解，而分散於一相或兩相之中，爰形成一個三相系統。該劑型之物理性質取決於多種因素，包括分散粒子之大小、各相之間之界面張力、活性成分於各相之分配係數，及製劑之流變學等。這些因素綜合決定藥物之釋放及其他特性，例如黏性。

(一) 關鍵製程參數

對於一真溶液(true solution)，通常溶質加入溶劑的順序並不重要；然此並不適用於分散製劑(dispersed formulations)，因為分散物質的分布可能會因顆粒物質添加至不同相而有所不同。在典型的製程中，將單相系統分離為兩相系統，以及加入活性成分的時機通常是關鍵製程。由於每種添加成分的溶解度，對於判斷混合物外觀上是否為單一均勻相(homogeneous phase)十分

重要，故此等數據應提供審查，可能需透過光學顯微鏡檢測等方式支持，特別是當溶質添加到配方中之濃度是接近或超過該製劑可能暴露的任何溫度下之溶解度時，此步驟尤為重要。

在上述事件後所發生的製程變更，可能對成品特性之影響至關重要。尤其是任何企圖縮小液滴或粒徑，以增加分散度之製程(如：均質化)。批量製造的成品，在進行包裝前的熟化(aging)步驟亦是關鍵，應特別載明於製程確效試驗中。

(二) 安定性考量

應評估上市後變更對於藥品安定性之影響。進行安定性研究時，可參考「藥品安定性試驗基準」、「藥品查驗登記審查準則」及「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」作為一般性指引。

(三) 體外釋放試驗之用途

證明藥品有效性的關鍵是透過臨床試驗進行驗證；鑑於此類試驗所耗費之相關時間與費用，將其作為常態性品質管控方法恐有失妥當；故通常使用替代性體外試驗來確保產品品質及性能不因時間或變更而變化。常用於半固體製劑及其組成成分（如：活性成分的溶解度、粒徑和結晶；製劑黏度及均質性）之各種物理、化學檢測已能提供產品性能一致的合理證據。體外釋放試驗亦可作為確保活性成分由半固體製劑釋放的一致性。

體外釋放速率可反映多種物理和化學參數的綜合影響，包括活性成分之溶解度、粒徑大小，以及劑型的流變性質等。於大部分情形中，體外釋放速率有助於評估製劑於變更前後之一致性(sameness)；然而，有時會有體外釋放速率不適合用於此評估目的之情況，此時，欲採用其他物理性或化學試驗方法評估製劑一致性之前，應先向法規單位提出並討論。所有試驗皆應考慮用以評估品質屬性一致性的量測指標及統計方法。

根據現行可取得的體外-體內關聯性(*in vitro – in vivo correlation*)證據，半固體製劑之體外釋放試驗目前尚不足以替代體內生體相等性試驗，因此，目前體外釋放試驗扮演的角色如下：

1. 在特定的上市後變更情況下，體外釋放試驗可作為評估半固體製劑在特定上市後變更情況下的相同性。
2. 在新藥及學名藥查驗登記案中，原則上不需提供體外釋放試驗方法的開發及確效，或是將體外釋放試驗納入成品檢驗項目中。
3. 體外釋放試驗不能作為體內生體可用率或生體相等性試驗之替代試驗。
4. 體外釋放試驗不能用以比較不同製造商之不同配方產品。

三、成分及組成

本節著重於藥品賦形劑之變更。賦形劑種類的變更，應僅能包括已核准之特定給藥途徑藥品所含之賦形劑；賦形劑含量的變更，不應超過已核准相同給藥途徑藥品之使用量。請提供產品在成分及組成之變更歷程。除下列所述內容外，新增其他種類賦形劑，或刪除已有的賦形劑將被認定為主要改變，這些變更通常須修改仿單。

防腐劑之組成變更應單獨考量，並不列入第三章(一)~(三)節所述之總加成(additive effect)的計算中。

(一) 不屬主次要改變

1. 定義

不屬主次要改變係指對配方品質及療效，幾乎不生影響之變更。

例如：

- 刪除或減少影響藥品色澤、氣味或味道之賦形劑。
- 任一賦形劑的含量變更在已核准配方含量的 $\leq 5\%$ 範圍內，且所有賦形劑變更之加總不得超過 5%。若因組成及含量變更，使製劑中作為稀釋劑的賦形劑（添加至足量的賦形劑）也須隨之調整時，該賦形劑含量變更得不受變更加總 5%限制。計算變更百分率時，除主管機關另有相關規定者*，其餘應以已核准之目標藥品組成(approved target composition)為基準，而非前次變更核准之配方。
- 結構組成賦形劑主要為單一化學組成（純度 $\geq 95\%$ ）時，其來源之變更；其他賦形劑之來源變更或技術等級變更。

*若該藥品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，應以 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記之處方為比對基準（依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。）

2. 檢附資料

無。

(二) 次要改變

1. 定義

次要改變係指該變更可能對製劑品質及效能產生顯著影響。

例如：

- 任一賦形劑之含量變更在已核准配方含量的 $>5\%$ 且 $\leq 10\%$ 範圍內，且所有賦形劑變更之加總不得超過 10%。若因組成及含量變更，使製劑中作為稀釋劑的賦形劑（添加至足量的賦形劑）也須隨之調整時，該賦形劑含量變更得不受變更加總 10%限制。計算變更百分率時，除主管機關另有相關規定者*，其餘應以已核准之目標藥品組成(approved target composition)為基準，而非前次變更核准之配方。
- 未涵蓋於不屬主次要改變中所述之結構組成賦形劑的來源變更。
- 結構組成賦形劑的技術等級變更。
- 若藥品為懸浮狀態時，其藥品主成分粒徑分布之變更。

*若該藥品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，應以 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記之處方為比對基準（依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。）

2. 檢附資料

(1) 體外釋放試驗資料

以近期製造且出廠後存放時間相當之變更前及變更後的批次進行比對，依第七節(體外釋放試驗)所述試驗流程，證明兩配方之體外釋放速率中位數（以各槽之估計斜率推算）落於可接受之範圍內。

(2) 體內相等性試驗資料

無。

(三) 主要改變

1. 定義

主要改變係指該變更極有可能對製劑品質及效能產生顯著影響。

例如：

- 任何賦形劑組成及含量變更超過次要改變之範圍。
- 若藥品為懸浮狀態時，其藥品主成分之晶型變更。

2. 檢附資料

(1) 體外釋放試驗資料

得提供新/變更配方的體外釋放試驗資料作為參考。於此主要改變中，未特別要求體外釋放資料，然仍鼓勵申請者建立此資料，以作為後續變更登記之參考依據。

(2) 體內相等性試驗資料

以最高單位含量執行完整生體相等性試驗，並於較低單位含量執行體外釋放或其他種類之試驗。

(四) 防腐劑

對半固體製劑而言，防腐劑的任何變更皆可能影響藥品之品質，若配方中有任何種類或用量上之變更，應進行額外試驗。防腐劑變更毋須體外釋放資料，或體內相等性資料。

1. 不屬主次要改變

(1) 定義

防腐劑含量變更在已核准配方含量的 $\leq 10\%$ 範圍內。

計算變更百分率時，除主管機關另有相關規定者*，其餘應以已核准之目標藥品組成(approved target composition)為基準，而非前次變更核准之配方。

*若該藥品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，應以 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記之處方為比對基準（依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。）

(2) 檢附資料

依中華藥典通則「抗微生物效能試驗」，以成品防腐劑標誌含量之規格下限濃度執行防腐效能試驗。

2. 次要改變

(1) 定義

防腐劑含量變更在已核准配方含量的 $>10\%$ 且 $\leq 20\%$ 範圍內。

計算變更百分率時，除主管機關另有相關規定者*，其餘應以已核准之目標藥品組成(approved target composition)為基準，而非前次變更核准之配方。

*若該藥品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，應以 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記之處方為比對基準(依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)

(2) 檢附資料

依中華藥典通則「抗微生物效能試驗」，以成品防腐劑標誌含量之規格下限濃度執行防腐效能試驗。

3. 主要改變

(1) 定義

防腐劑含量變更在已核准配方含量的 $>20\%$ (刪除防腐劑亦適用)，或變更使用不同防腐劑。

計算變更百分率時，除主管機關另有相關規定者*，其餘應以已核准之目標藥品組成(approved target composition)為基準，而非前次變更核准之配方。

*若該藥品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，應以 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記之處方為比對基準(依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)

(2) 檢附資料

a. 依中華藥典通則「抗微生物效能試驗」，以成品防腐劑標誌含量之規格下限濃度執行防腐效能試驗。

b. 新防腐劑之鑑別與含量測定所使用之分析方法。

c. 執行分析方法確效試驗，確認新的防腐劑不會干擾查驗登記核准或藥典規範之方法檢測。

四、製造

製造變更可能涉及改變製造過程中所使用之製程機器與製程。

(一) 製程機器

1. 不屬主次要改變

(1) 定義

用於移轉原料之設備由非自動化，或非機械化變更為自動化或機械化；或變更為相同設計與操作原理之替代設備。

(2) 檢附資料

無。

2. 次要改變

(1) 定義

變更為不同設計及不同操作原理之設備；變更混合設備的類型，如：由高剪切力變更為低剪切力之設備，反之亦然。

(2) 檢附資料

a. 體外釋放資料

以近期製造且出廠後存放時間相當之設備變更前與變更後的批次進行比對，以第七節（體外釋放試驗）所述試驗流程，證明兩批次之體外釋放速率中位數（以各槽之估計斜率推算）落於可接受之範圍內。

b. 體內相等性試驗資料

無。

(二) 製程

1. 不屬主次要改變

(1) 定義

變更製程中的混合速率、混合時間、操作速度（operating speeds），以及等待時間（holding times），但仍在已核准製程之範圍內；將成分（活性成分除外）加入至油相或水相之順序變更。

(2) 檢附資料

無。

2. 次要改變

(1) 定義

變更製程中的混合速率、混合時間、冷卻速率、操作速度，以及等待時間，且超出已核准製程之範圍外；將不同相進行混合之製程變更。

(2) 檢附資料

a. 體外釋放資料

以近期製造且存放時間相當之變更前與變更後的批次進行比對，以第七節（體外釋放試驗）所述試驗流程，證明兩批次之體外釋放速率中位數（以各槽之估計斜率推算）落於可接受之範圍內。

b. 體內相等性試驗資料

無。

五、批量（放大/縮小）

本指引建議：用於新藥申請之樞紐臨床試驗批次(pivotal clinical trial batch)，以及用於學名藥申請之臨床試驗批次(bio-batch)，其批量應不少於 100 公斤或生產批次之 10%，且以二者較大值為準，但生產批量小於 100 公斤時，則得以該生產批量為試驗批量。若遇與上述建議相悖之情形，建議先與法規單位進行諮詢。所有批量變更應經適當製程確效，並予以保存相關確效文件以供主管機關查核。

(一) 不屬主次要改變

1. 定義

批量變更未超過樞紐臨床試驗批次、臨床試驗批次，或查驗登記申請批次之 10 倍**，且試驗批次及完整規模生產批次(full-scale batches)皆應：

- (1) 使用具相同設計與操作原理之設備；
- (2) 嚴格遵守藥品優良製造規範(PIC/S GMP)；
- (3) 使用相同之品質管控及標準作業程序(SOPs)，以及相同之配方與製程。

**若該產品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，以 113 年 1 月 1 日前最後一次核准登記已執行確效之生產批量為比對基準（依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。）

2. 檢附資料

無。

(二) 次要改變

1. 定義

批量變更超過樞紐臨床試驗批次、臨床試驗批次，或查驗登記申請批次之 10 倍，且試驗批次及完整規模生產批次皆應：

- (1) 使用具相同設計與操作原理之設備。
- (2) 嚴格遵守藥品優良製造規範(PIC/S GMP)。
- (3) 使用相同之品質管控及標準作業程序(SOPs)，以及相同之配方與製程。

2. 檢附資料

a. 體外釋放試驗資料

以近期製造且出廠後存放時間相當之變更前變更後之批次進行比對，以第七節（體外釋放試驗）所述試驗流程，證明兩批次之體外釋放速率中位數（以各槽之估計斜率推算）落於可接受之範圍內。

b. 體內相等性試驗資料

無。

六、製造場所

製造場所變更係指原廠和受託製造商之製造、填充、包裝場所及/或檢驗場所之變更，同時未涉及任何其他主要改變，如：批量、製造（包含製程與設備）以及成分與組成之變更。變更後場所應提供符合當前法規且效期內之藥品優良製造規範之證明文件。

(一) 不屬主次要改變

1. 定義

在同一場所內的生產位置變更，且仍使用相同設備、標準作業程序(SOPs)、環境條件（溫度與濕度）與管控、有熟悉兩邊位置的生產操作之工作人員；除行政與場所位置資訊外，製造管制標準書未受有任何變更。

2. 檢附資料

無。

(二) 次要改變

1. 定義

所變更的製造場所是在相鄰的廠區，或在相鄰街區，且仍使用相似設備、標準作業程序(SOPs)、環境條件（溫度與濕度）與管控、有熟悉兩邊位置的生產操作之工作人員；除行政與場所位置資訊外，製造管制標準書未受有任何變更。

2. 檢附資料

無。

(三) 主要改變

1. 定義

將製造場所換至不同廠區；前述不同廠區係指不在原本相鄰的廠區或相鄰街區的場所。為符合主要改變之要求，新製造場所應使用相似設備、標準作業程序(SOPs)、環境條件與管控。製造管制標準書不應變更，除非符合其他不屬主次要改變的要求，在行政資訊、場所位置及語言翻譯(如有需要)方面則可依需求更新。變更新的委託製造廠亦屬於主要改變。

2. 檢附資料

a. 體外釋放試驗資料

以近期製造且存放時間相當之製造廠所變更前與變更後之批次進行比對，以第七節（體外釋放試驗）所述試驗流程證明兩配方之體外釋放速率中位數（以各擴散槽之估計斜率推算）落於可接受之限制範圍內。

七、體外釋放試驗

體外釋放試驗是描述局部外用製劑（即半固體製劑，如乳膏、凝膠和軟膏）特性表現的標準方法之一。當藥品配方特性或其所含藥物的熱力學特性有重大變更時，藥品釋放特性也應能呈現出差異。當配方控制了釋放過程，且藥品釋放是從後退邊界（receding boundary）開始，理論上釋放量與時間的平方根 (\sqrt{t}) 成正比。

局部外用製劑的體外釋放方法，採用開放式擴散槽系統，如 Franz 擴散槽系統（Franz diffusion cell），此裝置通常會放置合成膜。將測試藥品置於開放式擴散槽的合成膜上方，而媒液則置於合成膜另一側的受藥室。透過測定連續收集的受藥端媒液檢品，即可檢測藥物從局部外用製劑通過合成膜的擴散量。體外釋放方法應經適當確效。

從受藥端取出的檢品，可利用高效液相層析法（HPLC）或其他分析方法測定藥物含量。以主成分藥物釋放量（質量單位/ cm^2 ）對時間平方根作圖可得一直線，該直線斜率則代表釋放速率。此釋放速率為配方之特性，可用於監控製劑品質。依本指引規定，應將臨床試驗批次或現行製造批次之藥物釋放速率，與變更後製備批次之藥物釋放速率進行比對。

申請者可參考「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」，以及本指引所列之參考文獻，以下概述一種可行的體外釋放研究設計。

擴散槽系統：

- 擴散槽系統具有毛玻璃表面之標準開口蓋，孔口直徑為 15 mm，總直徑為 25 mm。

合成膜：

- 材料為惰性且市售可取得之合成膜，如聚砜（polysulfone）、醋酸纖維素/硝酸纖維素混合酯（cellulose acetate/nitrate mixed ester）或聚四氟乙烯（polytetrafluoroethylene）之 70 μm 膜，其尺寸應符合擴散槽直徑（例如上述之 25 mm）。

•

受藥端媒液：

- 適當的受藥端媒液，例如水溶性藥物採用水相緩衝溶液、略溶性藥物則可採用水與酒精混合媒液或其他具適用依據之媒液。

樣品數：

- 用以測定皮膚外用局部製劑的釋放速率（曲線）之重複次數（建議六個樣品）。

試驗藥品給藥程序：

- 將大約 300 mg 的半固體製劑均勻地放置在膜上，並保持封閉狀態以防止溶劑蒸發和組成改變，此步驟須對應到無限劑量條件。

採樣時間：

- 建議在為期約 6 小時的研究期間內，於產生適當釋放曲線的區間內設計多個採樣時間點（不低於 5 個），以測定藥品的釋放速率；採樣時間可根據配方調整。每次採樣後應回補等體積的空白媒液至受藥端，使得膜與受藥端媒液在實驗過程中始終保持接觸。

檢品分析：

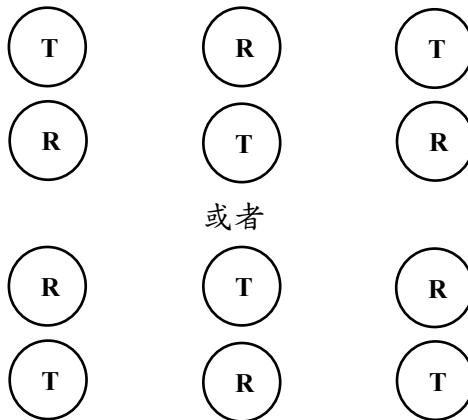
- 應採用經適當確效之專一且靈敏的分析方法來分析檢品，以測定藥物濃度和藥物釋放量。

體外釋放速率：

- 主成分藥物釋放量（質量單位/cm²）與時間平方根的關係圖應成一直線。透過回歸方式所得直線斜率代表藥物釋放速率。伴隨些許低於一小時的 X 軸截距是此類曲線之正常特性。

釋放速率（曲線）比對試驗之設計

- 典型的體外釋放測試裝置有六個擴散槽。每次執行時，應將兩種欲比對之藥品分配至六個擴散槽，如下所示：



其中 T 代表變更後批次（受試藥品），R 代表變更前批次（對照藥品）。當裝置於每次執行間存在系統性差異時，每次執行同時包含受試藥品及對照藥品的作法，將有助於確保比對行為不產生偏差。

- 將藥品分配至擴散槽的選擇（將變更前或是變更後批次分配至裝置“左上角擴散槽”）可採系統性（即每次執行輪流使用不同模式）或隨機性的方式進行（即投擲硬幣或使用

其他隨機機制)。

- 若使用非六個擴散槽的非標準化裝置，仍應遵循在同次執行中同時納入變更前及變更後批次的原則。若裝置僅有一個擴散槽，則應將變更前及變更後之批次交錯執行，而非在收取完一藥品之所有觀測值後，再收取另一者的全部觀測值。

體外釋放比對試驗內容：

- 體外釋放之比對，應分兩階段試驗進行。

在第一階段，體外釋放裝置（六個擴散槽）應執行兩次，變更前批次（R）和變更後批次（T）將各有六個斜率（體外釋放速率的估計）。計算變更後批次的體外釋放速率中位數（總體的）與變更前批次的體外釋放速率中位數（總體的）之比值的 90%信賴區間（如下列計算），以百分比表示。若在第一階段，該 90%信賴區間即落在 75.00%-133.33%的限制範圍內，則不需要進一步的體外試驗。

若第一階段試驗未通過，則體外釋放裝置（六個擴散槽）應額外執行 4 次，變更前和變更後批次將再各增加 12 個斜率，總計 18 個斜率（包括第一階段結果）。以各藥品的所有 18 個斜率（包括第一階段的測試結果）計算 90%信賴區間（見下文）。在此第二階段，此 90%信賴區間應落在 75.00%-133.33%的範圍內。

計算信賴區間—範例：

- 由於此試驗有時會出現極端值（例如，由於藥品樣品和膜之間存在氣泡），所以建議使用較不受極端值影響的無母數統計方法。
以下範例說明計算過程。

假設第一階段得到的線性斜率數據如下：

變更後批次 (T)	變更前批次 (R)
1.3390	1.1331
1.3496	1.1842
1.4946	1.0824
1.4668	1.3049
1.1911	1.0410
1.2210	1.2419

計算信賴區間的第一步是產生 36 個 ($= 6 \times 6$) T/R 比值。下表對此進行了說明，其中變更前批次的斜率 (R) 由左至右列在表格上方，變更後批次的斜率 (T) 由上而下列在表格左側，表格的主體部分為個別 T/R 比值的資料：

	1.1331	1.1842	1.0824	1.3049	1.0410	1.2419
1.3390	1.1817	1.1307	1.2371	1.0261	1.2863	1.0782

1.3496	1.1911	1.1397	1.2469	1.0343	1.2964	1.0867
1.4946	1.3190	1.2621	1.3808	1.1454	1.4357	1.2035
1.4668	1.2945	1.2386	1.3551	1.1241	1.4090	1.1811
1.1911	1.0512	1.0058	1.1004	0.9128	1.1442	0.9591
1.2210	1.0776	1.0311	1.1280	0.9357	1.1729	0.9832

計算信賴區間的第二步是將上述 36 個 T/R 比值從低至高進行排序：
 0.9128、0.9357、0.9591、0.9832、1.0058、1.0261、1.0311、1.0343…
 1.2863、1.2945、1.2964、1.3190、1.3551、1.3808、1.4090、1.4357。

在第三步中，上文中排序第 8 位和第 29 位比值，分別是 T 與 R 體外釋放速率中位數比值 90%信賴區間的下限與上限。在此範例中，90%信賴區間為 1.0343 至 1.2863，或用百分比表示為 103.43% ~ 128.63%。

由於 90%信賴區間落在 75.00% ~ 133.33% 的範圍內，因此本藥品通過第一階段的測試。若未通過第一階段的測試，則應額外執行 4 次，每批將額外產生 12 個斜率，總計 18 個（包括第一階段的結果）。

將獲得全部 324 個 (= 18 x 18) T/R 比值，並從低至高進行排序。即便是第一階段，手動計算顯然也很繁瑣，因此手動計算第二階段的數據不可行，應使用電腦輔助計算。在第二階段中，排序第 110 位和第 215 位的比值，分別是 T 與 R 體外釋放速率中位數比值 90%信賴區間的下限與上限。若 90%信賴區間落在 75.00% ~ 133.33% 範圍內，即表示藥品通過第二階段的測試。

體外釋放比對試驗的進一步說明：

- 上文描述的統計檢定是參考自 Wilcoxon Rank Sum/ M Mann-Whitney rank test 中的信賴區間之標準計算步驟，其係以斜率之對數值做計算。

此信賴區間計算步驟的參考文獻包括：

Conover, W.J., Practical Nonparametric Statistics (Second Edition), John Wiley & Sons, page 223ff, 1980.

Hollander, M. and D.A. Wolfe, Nonparametric Statistical Methods, John Wiley & Sons, page 78ff, 1973.

然而，如本指引範例演示，進行上述檢定時不須使用對數值。

- 範例說明了數據完整的情況，即第一階段中每批次有 6 個斜率，且若必須進入第二階段，則每批次有 18 個斜率。若有缺少斜率的情形發生，則需調整計算方法。舉例來說，若第一階段中某一批次缺少 1 個斜率（無論是變更前或變更後批次），則將只有 30 個 (= 5 x 6) 個別的 T/R 比值，並且 90%信賴區間的範圍，不再是第 8 位和第 29 位的 T/R 比值，而是第 6 位和第 25 位；因此，若試驗任一階段缺少數據，應參考統計文獻或先

向法規單位進行諮詢，以確定正確之計算方法。

- 上述的統計方法並未考慮該測試之區集結構(block structure)（即一次運行為獲得六個斜率數據，而非一次性獲得全部資料），此部分的合理性說明如下：
 1. 未有證據顯示不同次執行間存在重大影響。
 2. 以目前建議每次同時納入兩種藥品的實驗設計，即使不同次執行間存在差異，亦能確保結果無偏性。

八、體內相等性試驗

半固體劑型的體內相等性試驗設計，取決於藥物的藥理活性和劑型，詳細之試驗設計與適用情形應參考相應之指引，如「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」。

以下為此類試驗的簡要一般性討論：

目的

變更後製造之藥品與變更前藥品或與原開發廠產品進行比對，以證明其具相等性。

設計

試驗設計取決於藥物主成分的特性。相等性試驗可以是用於類固醇藥物之皮膚蒼白反應比較性試驗，或者是用於皮膚外用製劑的比較性臨床試驗，或其他經適當確效之生體相等性研究（如，皮膚藥動試驗）。

分析方法

應能確保分析方法之專一性、準確度、異日間及同日內精密度、標準曲線之線性關係、足夠的靈敏度與回收率，以及檢品在貯存期間與分析方法處理條件下的安定性。

九、詞彙解釋

核准之目標藥品組成(Approved Target Composition)：在已核准的樞紐性臨床試驗，或生體相等性試驗中所使用之藥品賦形劑組成及含量。

批次(Batch)：在同一製造週期內，依照單一製造順序生產特定數量的藥物或其他材料，預期在特定範圍內具有均一的特性和品質。

相鄰廠區(Contiguous Campus)：在臨近街區中相鄰、相連接的場所或一區建築物。

乳膏/洗劑(Creams/Lotions)：包含藥品主成分全溶或懸浮狀態之藥品主成分的外用半固體乳劑。洗劑通常黏度較低。

稀釋劑(Diluent)：藥品配方中通常用於增加體積或增加重量的基劑（如，水、石蠟基劑）。

藥品(Drug Product)：藥品指的是上市包裝中的成品劑型（如，乳膏、凝膠或軟膏），也可以是含有一種藥品主成分的成品劑型（如，錠劑、膠囊或溶液），通常但並非必須包含一種或多種其他成分。

藥物釋放(Drug Release)：藥物從配方中解離，進而分布至皮膚或吸收至體內，使藥物發揮藥效。

藥品主成分(Drug Substance)：預期能提供診斷、治癒、減緩、治療或預防疾病等藥理學活性或其他直接作用、影響人體結構或功能的活性成分，但不包括用於合成此類活性成分的中間產物。

乳劑(Emulsion)：乳劑為兩相系統，其中不互溶的液相（分散相）以小液滴的形式分散在另一種液相中（連續相或外相）。若油相為分散相，水相為連續相，則該系統被命名為水包油乳劑；相反地，若水或水溶液為分散相，油或油脂性材料為連續相，則該系統被命名為油包水乳劑。乳劑透過乳化劑保持穩定，可預防小液滴聚集及合併為大液滴，而最終變為單一分離相。乳化劑（表面活性劑）會聚集在液滴和外相之間的界面，並在粒子周圍提供避免融合的物理屏障以保持乳劑的穩定。表面活性劑還可以降低各相間的界面張力，進而在混合時更易於乳化。乳化劑基本上可預防乳化液滴融合或延緩其融合所需的時間。乳化是形成乳劑的過程，可以包括一種液體融入另一種液體而形成乳劑，或一種氣體融入一種液體以形成泡沫。

配方(Formulation)：藥品製劑組成成分及含量的列表。

凝膠(Gel)：一種液相被侷限在三維、交聯基質內的半固體系統。藥品主成分可溶解或懸浮於液相內。

均質化(Homogenization)：一種霧化方法，藉由精磨之閥門和閥座進行加壓（可高達 5000 psi）而將一液相乳化於另一種液相中。

內相(Internal phase)：乳劑中的一種液體分散於另一種液體中，其分散之液體名為內相或分散

相(dispersed phase)存於乳劑中的液滴。

體外釋放速率(In Vitro Release Rate)：活性藥物從其配方中釋放的速率，通常用含量/單位面積/時間平方根表示。

軟膏(Ointment)：局部外用的油質半固體製劑。典型的軟膏基質為礦物脂，軟膏中所含的水分不足以使之在室溫下分離為兩相。水溶性軟膏可由聚乙二醇配製而成。

防腐劑(Preservative)：加入配方中預防或抑制微生物生長的化學物質。

製程(Process)：用於製造藥品的一系列操作、動作和品質控管。

放大製程(Scale-up)：增加批量的過程。

縮小製程(Scale-down)：降低批量的過程。

剪切力(Shear)：因施加的力，而引起或易於引起物體平行其接觸面相對滑動之應變(strain)。在乳化和懸浮過程中，系統通過均質機或其他研磨設備時產生的應變。

- 低剪切力：透過混合或乳化剪切時產生適度應變的處理過程。
- 高剪切力：混合或乳化時，會在製劑上造成較大應變的強力處理過程。均質化就其本質而言，為一高剪切力過程，可產生小且相對均勻的乳化微滴。根據其操作方式，研磨和攪拌器可被歸類為高剪切力或低剪切力設備。

結構組成賦形劑(Structure forming excipient)：一種參與形成結構基質的賦形劑，賦予軟膏、乳膏或凝膠等半固體劑型的特性。包含形成凝膠的聚合物、礦物脂、特定膠狀無機固體(如皂土)、蠟狀固體(如，鯨蠟醇、硬脂酸)和乳膏中所用的乳化劑。

單位含量(Strength)：單位含量為藥品主成分之濃度(例如，重量/重量、重量/體積、或單位劑量/體積)和/或效價強度，即透過適當的實驗室測試或充分開發及控管之臨床資料所顯示的藥品治療活性(例如，對照標準品以表示單位)。半固體劑型的單位含量常用重量/重量(w/w)或重量/體積(w/v)百分比表示。

助懸劑(Suspending agent)：加入懸浮劑中用於控制活性成分沉降速率的賦形劑。

技術等級(Technical grade)：賦形劑的技術等級會因規格和使用目的而有所差異。技術等級之差異在於：(1) 規格和/或功能性；(2) 不純物；以及(3) 不純物管控資料。

製程確效(Process validation)：建立書面證據之程序，以高度確保特定製程或測試將一致地生產出符合預設規格和品質屬性之製劑或測試結果。經確效之製程或測試是指已被證實符合其聲稱或描述的過程進行。製程確效應透過數據的收集和評估證實，最好從製程開發階段開始，並貫徹至整個生產階段。製程確效必須包括製程認證(材料、設備、系統、建築物、人員認證合格)，同時還應包括重複批次之完整製程運行的控管。

十、参考文献

1. Shah, V. P., J. Elkins, J. Hanus, C. Noorizadeh, and J. P. Skelly, "In Vitro Release of Hydrocortisone from Topical Preparations and Automated Procedure," *Pharmaceutical Research*, 8:55-59, 1991.
2. Shah, V. P., J. S. Elkins, and R. L. Williams, "In Vitro Drug Release Measurement of Topical Glucocorticoid Creams," *Pharmacopeial Forum*, 19, 5048-5059, 1993.
3. Corbo, M., T. W. Schultz, G. K. Wong, and G. A. Van Buskirk, "Development and Validation of In Vitro Release Testing Methods for Semisolid Formulations," *Pharmaceutical Technology* 17(9):112-128, 1993.
4. Li, J. B. and P. C. Rahn, "Automated Dissolution Testing of Topical Drug Formulations Using Franz Cells and HPLC Analysis," *Pharmaceutical Technology* 17(7):44-52, 1993.
5. Shah, V. P. and J. S. Elkins, "In Vitro Release from Corticosteroid Ointments," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84:1139-1140, 1995.
6. Zatz, J.L., "Drug Release from Semisolids: Effect of Membrane Permeability on Sensitivity to Product Parameters," *Pharmaceutical Research* 2:787-789, 1995.

附件一、局部使用半固體製劑不同改變程度對照表格

項目 \ 改變程度	不屬主次要改變	次要改變	主要改變
應檢附資料 ^{*1}	-	體外釋放試驗	體內相等性試驗
• 成分及組成變更^{*2}			
任一賦形劑 (防腐劑除外)	$\leq 5\%$	$>5\% \text{ 且 } \leq 10\%$	$>10\%$
變更百分率總和	$\leq 5\%$	$>5\% \text{ 且 } \leq 10\%$	$>10\%$
結構組成賦形劑 (Structure Forming Excipient)	單一化學組成純度 $\geq 95\%$ 之來源變更	1. 不在不屬主次要 改變範圍中之所 有來源變更 2. 技術等級變更	-
其他	1. 來源或技術等級 變更 2. 刪除或減少影響 藥品色澤、氣味或 味道之成分	懸浮狀態之藥品， 其主成分粒徑分布 之變更	懸浮狀態之藥品，其 主成分晶型之變更
• 製造變更			
製程機器 (Manufacturing Equipment)	1. 移轉原料之設備 由非自動化或非 機械化變更為自 動化或機械化 2. 變更為相同設計 與操作原理之替 代設備	1. 不同混合方法之 設備變更 2. 變更為不同設計 及不同操作原理 之設備	-
製程 (Manufacturing Process)	1. 已核准製程範圍 內之製程變更 2. 成分添加之順序 (活性成分除外)	1. 已核准製程範圍 外之製程變更 2. 不同相混合之流 程變更	-
• 批量(Batch Size)變更 ^{*3}	≤ 10 倍	>10 倍	-

項目 改變程度	不屬主次要改變	次要改變	主要改變
應檢附資料	-	-	體外釋放試驗
• 製造場所變更			
製造場所 (Manufacturing Site)	同一設施內之地點變更	相鄰廠區或接壤街區設施之地點變更	1. 新增/變更製造廠 2. 受託製造商變更
• 防腐劑變更 ^{*4}			
應檢附資料	防腐效果試驗	防腐效果試驗	防腐效果試驗 防腐劑確效研究
防腐劑含量變更	$\leq 10\%$	$>10\% \text{ 且 } \leq 20\%$	1. $>20\%$ 2. 使用不同防腐劑

註：

- 若藥品於查驗登記時，係參考「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」以體外生體相等性試驗資料佐證療效相等性者，後續變更登記所需檢附資料要求，請參考「皮膚外用製劑療效相等性驗證指引」。
- 變更百分率(%)計算注意事項：
 - 變更百分率(%)係指該成分變更前後差之絕對值於變更前該成分含量的百分率。如：該成分於變更前產品含量為 2% w/w，變更後產品含量為 1.9% w/w，則該成分的變更百分率(%)計算方式為 $|1.9-2| \div 2 \times 100\% = 5\%$ 。
 - 若因組成及含量變更，使製劑中作為稀釋劑的賦形劑(添加至足量的賦形劑)也須隨之調整時，該賦形劑含量變更得不受變更百分率總和的限制。
 - 變更前處方係指已核准之目標藥品組成(approved target composition)，亦即，於樞紐性臨床試驗(pivotal bio-study)，或生體相等性試驗中使用的藥品配方。若該產品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，則變更前處方係指 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記之配方。

(依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)
- 批量變更係指相較於執行樞紐臨床試驗(pivotal bio-study)批次、臨床試驗批次、查驗登記申請批次之批量的改變程度。若該產品於查驗登記時，未曾檢附療效相等性驗證資料，且無法確認查驗登記送審批次製造紀錄之批量者，以 113 年 1 月 1 日前最後一次申請並取得核准登記，且已執行確效之生產批量為比對基準。
- (依據 112 年 4 月 27 日衛授食字第 1121401757 號令，修正發布之第 46 條、第 56 條、第 62 條、第 64 條、第 70 條，自 113 年 1 月 1 日施行。)
- 防腐劑之變更百分率計算方法與註 2 相同，不列入賦形劑變更百分率總和計算中。