



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2022 年 10 月發表「外用製劑申請學名藥查驗登記 (ANDA) 之物化特性與結構特徵評估」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：張貽婷

發表時間：2022/10/21

內容歸類：Generic Drugs

類別：指引草案

關鍵字：Topical Drug Products; ANDA

資料來源：[Physicochemical and Structural \(Q3\) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs Guidance for Industry-DRAFT GUIDANCE](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案針對外用製劑申請學名藥查驗登記(ANDA)時，提供物化特性與結構特徵(統稱 Q3 屬性)的相關建議，用以作為：(1)鑑別產品劑型；(2)敘述可能會影響產品表現(例支持 BE)的關鍵製劑特性。
 2. 本指引草案闡述外用製劑之特定製劑特性，可用於證明受試藥品與對照藥品在 Q3 屬性是相同的(sameness)、相似的(similarity)或有差異的(difference)。此概念應用於外用半固體(topical semisolid)製劑，特別實用，亦可適用於外用溶液劑(如 pH 值等物化性質比對)。
 3. 具體的 Q3 屬性比對應以對照藥品的製劑特性為主，以下提供 Q3 屬性比對十點方向，(1)~(10)項為完整 Q3 特性描述，其中(1)~(3)項屬基礎 Q3 特性描述，用以敘述產品劑型。
 - (1) 外觀與質地特徵 (characterization of appearance and texture)：描繪製劑之顏色、透明度、質地、香味等。
 - (2) 相態特徵(characterization of phase state)：使用不同放大倍數的高解析度顯微照片，檢視製劑的微觀結構及製劑中未溶解顆粒，確認是屬於單相產品、多相產品(如，乳液劑)、主成分溶解或未溶解。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (3) 製劑物質的結構組成特徵 (characterization of structural organization of matter)：評估粒徑分布 (particle-size distribution)、晶體習性 (crystal habit)、乳液劑小球粒徑分布 (emulsion globule-size distribution) 等特徵。針對乳液劑，應以適當的技術 (例如水溶性染料搭配顯微鏡觀察)，評估受試藥品與對照藥品屬於哪一種乳劑 (例如油水型或水油型)。
- (4) 主成分的多晶型特徵 (characterization of polymorphic form(s) of the active ingredient)：當主成分懸浮在製劑內，建議應描述受試藥品與對照藥品的多晶型特徵。
- (5) 流變學特徵 (characterization of rheological behavior)：使用適當的流變儀觀察液體與半固體製劑的非牛頓流變行為，包含：
 - A. 若可行，以可達到的切變速率 (shear rate) 範圍所觀察之完整流動曲線圖 [剪切應力 (shear stress) 對切變速率，以及黏度 (viscosity) 對切變速率作圖]，通常觀察直到低或高剪切高原期 (low- or high-shear plateaus) 出現。或至少檢附低切變速率、中切變速率、高切變速率的視黏度 (apparent viscosity)。
 - B. 若物質呈現塑性流動行為 (plastic flow behavior)，應提供屈服應力 (yield stress) 數值。
 - C. 檢測並提供線性黏彈性反應 (linear viscoelastic response，儲存與損耗模數對頻率的關係)。
- (6) 水活性與/或乾燥速率特徵 (characterization of water activity and/or drying rate)：建議含有揮發性成分 (包含水) 的製劑應評估此項目。對於含水量小於 50% w/w 之乳液劑，製程差異可能會影響配方內相與相間的交互作用，水活性的評估將可提供很實用的資訊。同樣地，含有酒精的凝膠，預期塗抹後應會快速揮



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

發，乾燥速率可提供很實用資訊。然而，對於石蠟基劑的軟膏製劑，水活性與乾燥速率則較無關聯。

- (7) pH 與其緩衝特徵(characterization of pH and buffering)。
- (8) 油質成分特徵(characterization of oleaginous components)：提供石蠟 (petrolatum) USP 藥典個論的檢測項目，石蠟基劑之軟膏製劑，含有 70% w/w 以上的油質含量者，應提供定量數據而非僅有 pass/fail 結果資訊。
- (9) 比重特徵(characterization of specific gravity)：評估製劑之密度。
- (10) 形變相關的變化特徵(characterization of metamorphosis-related changes)：包括評估產品在不同包裝形式(例如軟管 vs 腳筒)給藥時，對 Q3 屬性的影響；受試藥品與對照藥品在架儲期間的製劑形變資料，例如視黏度、小球粒徑分布、或是粒徑分布等資料的變化。

檢送 ANDA 時，應該在電子通用技術文件(eCTD)的 3.2.P.2 章節提供適當的 Q3 屬性比對資料，以及與上述十項相關的資訊；此外，影響 Q3 屬性的因素與其資料皆須提供在 3.2.P.2 章節。外用製劑的 Q3 屬性比對資料，應至少有三批受試產品與三批對照產品進行比對。

4. Q3 屬性比對結果與對生體相等性的影響

相關 Q3 屬性的詳細概況描述了特定製劑配方中的物質排列。比對受試藥品與對照藥品之間的 Q3 屬性即是揭露二製劑之間相關 Q3 屬性的詳細表現是否相同(sameness)、相似(similarity)與不同(difference)的概念，同時本指引草案亦討論每項與支持外用製劑申請 ANDA 時證明 BE 的潛在相關性。

(1) 符合下列二項要求可考慮為 Q3 相同：

- A. 多批次受試藥品的每項相關 Q3 屬性，落在多批次對照藥



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

品相關 Q3 屬性的範圍內；或是，經法規單位計算落在對照藥品之可接受變異性(acceptable variability)範圍內。

- B. 受試藥品與對照藥品，會影響全身或局部可用率的產品組成無論在定性組成 (component) 或是定量組成 (composition) 上皆無差異(no difference)。註解 20 中，特別提到可允許有差異的舉例：如調整製劑 pH 的賦形劑用量不一定完全相同，部分賦形劑的技術等級不同可能可以接受。

宣稱 Q3 相同的二個外用製劑可大幅降低二者 BE 失敗的疑慮。就 Q3 相同之皮膚外用溶液劑，即能豁免 BE 試驗；至於 Q3 相同的外用半固體製劑(topical semisolid product)，只須提供額外的證據(如體外、電腦模擬、與/或體內)就可支持 BE：一般而言，尚須搭配體外釋放試驗(in vitro release test，IVRT)；若製劑屬於乳液製劑(emulsion)，美國 FDA 通常會額外要求二者之體外穿皮試驗(in vitro permeation test，IVPT)數據無明顯差異之結果。

(2) 符合下列二項要求可考慮為 Q3 相似：

- A. 多批次受試藥品的每項相關 Q3 屬性，落在多批次對照藥品相關 Q3 屬性的範圍內；或是，經法規單位計算落在對照藥品之可接受變異性範圍內。
- B. 受試藥品與對照藥品會影響全身或局部可用率的產品組成，在定性組成或是定量組成有差異。

以 Q3 相似的皮膚溶液劑而言，一般不能要求豁免 BE 試驗；Q3 相似之外用半固體製劑，如欲證明 BE，應提供賦形劑組成或含量差異可能導致 BE 失敗的模式，且證明可減輕前述 BE 失敗風險的證據。



(3) Q3 有差異：

- A. 多批次受試藥品的一項或多項相關 Q3 屬性，未落在多批次對照藥品相關 Q3 屬性之範圍內；且未被法規單位認定落在對照藥品可接受變異性的範圍內。
- B. 受試藥品與對照藥品會影響全身或局部可用率的產品組成，在組成或是定量上可能有差異或無差異。

造成二製劑之 Q3 有差異的因素有無數可能，已超出本指引草案範疇，將不提供可宣稱 BE 的建議。

- 5. 想要開發外用製劑之申請者，可以與美國 FDA 提出 pre-ANDA 會議請求。美國 FDA 建議申請者至少提供對照藥品之基本 Q3 屬性，亦會與申請者討論製劑的相關特徵、複雜性、識別 BE 潛在失敗模式等因素。儘管在 pre-ANDA 會議，美國 FDA 不會傳達是否與對照品相同（或相似）的訊息，但傾向與申請者溝通特定建議（不論是申請者提出，或在特定產品指引中推薦），是否適合證明 BE。