



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 2023 年 12 月發表之「局部眼用製劑之品質考量」 指引草案

發表單位： FDA

摘要整理： 莊秉澄

發表時間： 2023/12/27

內容歸類： 化學製造與管制

類別： Draft guidance

關鍵字： ophthalmic drug products、
quality、CMC

資料來源：[Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案之目的為提供投與於眼或眼周圍之製劑(例如：凝膠、軟膏、乳膏及液體製劑如溶液劑、懸液劑及乳劑等)的品質考量。
 2. 微生物之考量：
 - 1) 藥品之無菌性建議可參考相關之 cGMP 及無菌製程確效規範。
 - 2) 若多劑量包裝之局部眼用製劑本身不具抗菌活性，則配方中應添加適當之防腐劑。無論多劑量藥品本身是否具抗菌活性，或含有一種或多種之防腐劑，藥品製造廠都應實施嚴格設計的抗微生物效能試驗，試驗期間應涵蓋藥品的架儲期。
 - 3) 不建議在局部眼用製劑中使用硫酸銀或其他含銀化合物作為防腐劑，因直接將含銀藥品塗在眼睛上會產生銀中毒等安全性問題。
 3. 可視微粒物質之考量：
 - 1) 對於使用不透明容器包裝的局部眼用製劑，應使用適當之技術(例如但不限於 X-ray spectroscopy)，或進行破壞性試驗來確保可視微粒物質在可接受的顆粒大小範圍內。無論是否收載於藥典，局部眼用製劑皆須依循 USP<771> 之規範。
 4. 可浸出物(extractables)及可滲出物(leachables)之考量：
 - 1) 局部眼用製劑應評估容器封蓋系統的可浸出物與可滲出物。執行試驗時應考慮一級、二級與三級包裝(直接包裝與間接包裝)，包括標籤的成分。半透性的包裝材質可能隨時間滲出低分子化合物(如：塑化劑、潤滑劑、色素、安定劑、抗氧化劑、黏合劑)。這些



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

化合物可能由容器封蓋系統的成分而來，也可能由標籤成分(如油墨、黏膠、亮光漆)而來。對於使用玻璃材質容器的藥品(如生物製劑)，則較不具上述風險。關於可浸出物與可滲出物的相關試驗，建議可參考 USP<87>/<88>/<660>/<661>/<1663>/<1664>等專章。

2) 建議申請者於查驗登記時應提供以下可滲出物資料：

- 三批安定性試驗數據，且應依 USP<1664>，涵蓋至架儲期。
- 使用的分析方法(如 GC-MS 或 LC-MS)與確效資料。
- 可滲出物概況(leachables profiles)結果與評估。
- 成品規格之允收標準。

3) 由於局部眼用製劑直接投予至眼睛，申請者應針對超過安全閾值之潛在滲出物評估其相容性與安全性。以下閾值以百萬分之一(part per million, ppm)表示：

- 報告(reporting)閾值：1 ppm。
- 鑑別(Identification)閾值：10 ppm。
- 驗證(Qualification)閾值：20 ppm。

5. 不純物及降解產物之考量：

1) 對於化學藥品之局部眼用製劑，其單一非特定降解產物的建議閾值與 ICH Q3B(R2)的建議閾值不同，如下所示。

對局部眼用製劑之單一非特定降解產物的建議閾值*

藥品劑量(% w/v)	建議之鑑別與驗證閾值
> 0.1%至≤ 1%**	0.1%
≤ 0.1%	1%或 1 ppm***

*建議閾值皆適用於 NDA/ANDA/OTC 之眼用製劑

**若劑量大於 1%則視個案而定

***兩者取其高

2) 對於生物藥品之局部眼用製劑，其降解產物或成品不純物可於放行和儲存時透過特定的允收標準進行管控，而該允收標準則依據關鍵(pivotal)臨床試驗的歷史數據範圍制定。然而，一些局部眼用



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

生物製劑含有具生物活性的產物相關活性成分，對這些成分個別地進行定量，在技術上並非完全可行。因此局部眼用生物製劑之不純物考量應包括產物相關活性成分、降解產物與產物相關不純物，規格應針對可反映產物相關活性成分，與產物相關不純物之混合物的屬性(如電荷變異概況圖譜(charge variant profile))建立管控項目。

6. 體外藥物釋放/溶離試驗之考量：

- 1) 局部眼用製劑的藥物釋放速率或程度，是反映配方與製程變異與確保品質一致性的重要品管標準。對於某些劑型(懸液劑、乳劑、半固體劑型)，申請者可考慮以體外藥物溶離與釋放試驗作為品管策略的一部份。其他方式，例如對配方與製程變異敏感的一種或多種關鍵品質屬性(CQA)進行管控等，亦可接受。

7. 容器封蓋系統及藥物遞送/調劑之考量：

- 1) 容器封蓋系統設計：在設計此類製劑之容器封蓋系統時，應考量包括防竄改包裝(tamper-evident packaging)、尖嘴處(tips)、扭力規格(torque specifications)，及瓶蓋顏色代碼(color coding)等層面。
- 2) 遞送與調劑特性：
 - 單一劑量容器：建議眼用溶液劑、乳劑和懸液劑的單一劑量(不含防腐劑)容器，最大填充體積不超過 0.5 mL。對於眼用軟膏劑或凝膠劑，最大填充量不超過 1 克。單一劑量容器於拆封後應無法重複蓋上。
 - 多劑量容器：
 - 液滴大小：建議所有局部眼用藥品的液滴大小應在 20 至 70 μL 之間。申請學名藥查驗登記時，申請者應進行一次性液滴體積/液滴重量之研究。學名藥的液滴大小應在對照藥品的 $\pm 10\%$ 內。對於與對照藥品的任何偏差，申請者應提供兩者遞送劑量仍相似的合理性說明。
 - 懸液劑之劑量均一度：依據 USP<771>，眼用懸液劑應進行再懸浮性/再分散性試驗(resuspendability/



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

redispersibility test)。對於多劑量容器，申請者應提供至少三個先導批或代表性批次的劑量均一度資料(包括容器頂部、中間、底部)以證明原料藥均勻分散，且於架儲期內確保遞送之劑量皆能維持一致。

8. 安定性之考量：

1) 儲存期間之擺放位向(orientation during storage)：

- 新藥查驗登記申請者應進行早期開發試驗，對直立與倒立(或水平)擺放位向之儲存條件進行評估，這些數據可用以確定最差(worst-case)之擺放位向為何，並應以此最差擺放位向執行代表性批次之安定性試驗。
- 學名藥查驗登記申請者應將初期安定性批次，以直立與倒立(或水平)位向擺放，並將兩種擺放位向的數據檢附於技術文件中。透過比較而得到之最差擺放位向，可做為支持藥品於核准後之常規安定性試驗擺放位向的合理性說明。
- 對於生物藥品申請者，若無法避免液體生物製劑之配方與容器封蓋系統間的交互作用(密封安瓿瓶除外)，應將安定性試驗樣品以上述位向擺放(直立與倒立(或水平)位向)，以確認所有與藥品接觸的容器封蓋系統組件，對藥品品質造成之影響。

2) 水分流失：申請者應執行水分流失試驗以評估半透性容器封蓋系統的濕透 (moisture transmission)特性，與間接包裝的保護性能。

3) 乳劑與懸液劑之冷凍/解凍研究(freeze/thaw study)：建議研究由三個循環所組成，在冷凍溫度(-20°C 至 0°C)及常溫(25°C 至 35°C)間循環，至少累計三天。在整個研究過程中須定期檢測，預訂之所有循環結束時亦應檢測。分析樣品的所有品質屬性均應進行分析，並與控制組進行比較。

4) 使用中(in-use)安定性：可用於確定藥品之有效期限，以及支持仿單宣稱之開封後的儲存條件。