
ANDA 所需的透皮递药系统和外用 贴剂黏附力评估 行业指南草案

指南草案

本指南文件仅供征求意见。

关于本草案文件的意见和建议请在《联邦公报》刊登关于指南草案有效性的通知后 60 天内提交。电子意见提交至 <http://www.regulations.gov>。书面意见提交至下述地址：Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852。所有意见应标明《联邦公报》刊登的可用性通知中列出的案卷编号。

如对本草案文件存疑，请联系(CDER) Kris，联系电话：240-402-7959。

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心 (CDER)

2016 年 6 月

仿制药

ANDA 所需的透皮递药系统和外用 贴剂黏附力评估 行业指南

欲索取本文件，请联系：

药品信息部沟通办公室

药品评价与研究中心

食品药品监督管理局

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002

电话：855-543-3784 或 301-796-3400； 传真：301-431-6353

电子邮箱：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心 (CDER)

2016年6月

仿制药

包含不具约束力的建议
草案——非执行版本

目录

I. 引言	1
II. 背景	2
III. 黏附力评分系统.....	3
IV. 黏附研究.....	3
V. 评价黏附力及采用药代动力学终点的生物等效性的研究.....	8
VI. 数据提交格式建议.....	9

ANDA 所需的透皮递药系统和外用贴剂黏附力评估 行业指南草案¹

本指南草案一经定稿即代表食品药品监督管理局（FDA 或 FDA）关于这一主题的最新见解。它不赋予任何人任何权利，对 FDA 或公众亦无约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，你可以使用其他方法。如果你希望就一种替代方法进行讨论，请与标题页列出的负责本指南的 FDA 工作人员联系。

I. 引言

本指南提供了为支持简化新药申请(ANDA) 而提交的评价透皮递送系统 (TDS) 和外用贴剂黏附性能的研究的设计和执行业务建议。本指南中的建议仅仅涉及为支持 ANDA²而提交的 TDS 黏附力研究。就本指南而言，术语“T”（代表受试）将用于表示拟报仿制产品，术语“R”（代表参比）将用于表示参比上市药物 (RLD) 产品。

取决于 TDS 药品开发计划的目标，申请人可以选择在出于评价 TDS 黏附力目的而专门进行的临床研究中或在出于联合目的（例如，随药代动力学 (PK) 终点同时评价黏附力和生物等效性 (BE)）而进行的临床研究中评价 TDS 黏附力。本指南描述了黏附力研究设计的建议方法，因此，将取代本指南出版日期之前出版的各个产品特定指南中给出的与黏附力研究有关的建议。

一旦定稿，本指南旨在提供为支持简化新药申请 (ANDA) 而提交的黏附力研究的设计和执行的更新建议。尽管本指南中的建议适用于外用贴剂和 TDS，但在后文中完全使用单一术语“TDS”来表示 TDS 和外用贴剂。使用术语“TDS”不应被理解为排除外用贴剂。FDA 建议，申请人认为其他研究（如刺激、致敏）对于支持拟报仿制 TDS 药品与其 RLD 的 BE 来说可能是必需的，应结合任何特定于产品的相关指南文件³来参考本指南。

¹ 本指南由食品药品监督管理局药物评价与研究（CDER）仿制药办公室下属研究与标准办公室治疗性能处与 CDER 新药办公室和药物质量办公室合作编写。

² 对新药申请 (NDA) 或补偿 NDA 中表征 TDS 黏附力的研究的期望可能与为支持 ANDA 而提交的那些不同，并可能涉及不同年龄和可能施用于不同解剖部位的 TDS 产品的不同剂量规格的评估。而且，在用于支持 NDA 的研究中，TDS 黏附力的设计、执行和评估本质上是不同的，因为该情况下的 TDS 黏附力评价通常不比对参比产品进行。

³ 关于仿制药开发的 U.S. FDA 产品特定建议，请访问：
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>

包含不具约束力的建议

草案——非执行版本

FDA 的指南文件，包括本指南在内，未确立法规强制性责任。相反，指南描述了 FDA 关于某主题的最新见解，应仅被视为建议，除非引用了具体的法规或法令要求。FDA 指导原则中使用的用语“应”表示建议或推荐，而不是要求。

II. 背景

从 TDS 输送进入或透过皮肤的药物的量部分取决于给药表面区域。在产品标签中列入的使用条件下，在整个配戴期间，预计 TDS 的整个接触表面区域应保持牢固和均匀黏附在皮肤上。在配戴期间 TDS 失去其黏附力的情况下，输送给患者的药物的量可能会有所减少。

在产品的标示配戴期内，TDS 会遭遇由解剖学活动引起的扭转应变、如日常暴露于水等（例如，在日常淋浴期间）引起的环境温度或湿度的变化及与服装、床上用品或其他表面接触符合合理预期。在 TDS 的标示配戴期内出现的条件范围下未保持牢固和均匀黏附于皮肤上的 TDS 产品可能会在产品配戴期内不同时间导致不同程度的 TDS 脱离，包括完全脱离。

TDS 的黏附特性不够坚韧的（针对其标记使用条件评价而得），TDS 可能会在与皮肤接触的表面区域方面呈现变异性。在 TDS 部分脱离这种情况下，在由此产生的药物输送特性方面可能存在不确定性，从而从 TDS 的药物吸收的速率和程度方面的不确定性。此外，随着 TDS 完全脱离的可能性增加，非计划受者对药品的意外暴露风险同样增加（例如，可能尚属小孩的家庭成员）。

仿制 TDS 产品系于 RLD 产品开发之后开发，可能能够利用 RLD 开发之时尚不可用的技术。预计提交 TDS 产品的 ANDA（包括与某个已批准仿制 TDS 产品的重构有关的补充 ANDA）的申请人能证明作出了合理努力来优化 TDS 的黏附特性。预计这种优化是黏附性、黏着性和稳定性等性能的平衡，以确保整个配戴期内其整个表面区域与皮肤的牢固和均匀的黏附。

申请人应将黏附力视为质量目标产品特征 (QTPP)⁴ 的一部分，并制定评估 TDS 的黏附属性的综合策略。例如，TDS 的黏附性能表征应证明，用于 R 产品的、与 TDS 黏附力有关的任何标示使用条件在 T 产品上得到证实（例如，证明 TDS 偶然暴露于水是可接受的，如沐浴或淋浴时）。申请人还应确保，TDS 易于从包装中取出并易于剥离防粘衬里。此外，预计 TDS 在配戴时不会引起过度刺激，且在配戴期后 TDS 移除时不会损伤皮肤。

⁴ U.S. FDA 行业指南：Q8 (R2) 药物开发（2009 年 11 月，第 2 版），请访问：
www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073507.pdf

III. 黏附力评分系统

若要在一项研究中评价黏附力，FDA 建议在整个研究期间一系列时间点评估 T 和 R TDS 产品的黏附力，以确定 TDS 的整个表面区域在标示使用条件下配戴期间保持黏附。整个研究期间进行的黏附力测量次数取决于每种 TDS 的标示使用条件的持续时间，并应预先规定在研究方案中。

对于每项评估，申请人应使用 5 点数字量表，其中每项得分对应于规定的 TDS 黏附表面积范围，具体如下：

0=不少于 90% 黏附（基本上未脱离皮肤）

1=不少于 75% 但不到 90% 黏附（仅某些边缘脱离皮肤）

2=不少于 50% 但不到 75% 黏附（不到一半的 TDS 脱离皮肤）

3=不少于 0% 但不到 50% 黏附（未脱离，但一半以上的 TDS 脱离皮肤但未脱落）

4=0% 黏附（TDS 脱离；完全离开皮肤）。

随着每个连续评估，在任何时间点评估出的最高黏附力得分（代表 TDS 脱离的最大程度）应用于后续时间点直到评估出更高的分数。对于完全脱离的 TDS，整个研究期间该 TDS 所计划的所有剩余评估应指定一个 4 的分数。

IV. 黏附研究

A. 研究设计

一般情况下，FDA 建议黏附研究设计用于支持 T 和 R TDS 的黏附特性的比较评价。

建议的研究设计是单剂量、随机、双治疗、两阶段交叉研究，所有受试者接受相关剂量规格 T 和 R TDS 给药。如果平行剂量经过适当论证，可以考虑采用对应用部位进行随机化的单阶段、双治疗每受试者设计的研究。TDS 黏附研究的研究人群通常应与产品的 PK BE 研究中入组或建议入组的那些相同，并通常应在普通群体中纳入健康男性和非妊娠期女性，但与 TDS 的选定尺寸和剂量规格的标示使用条件有关的产品特定注意事项另有说明者除外。

受试者应进行随机分配以在某个给定研究阶段内接受 T 或 R TDS 产品，只要可能，在第二个研究阶段内施用的 TDS 应用于身体对侧的同一解剖部位。由于产品设计、活性或非活性成分或生产工艺的变化会影响 TDS 的黏附性能，研究必须利用拟上市的 TDS 产品⁵。生产规模和/或其他工艺变量的批准后变更可

⁵ 见 21 CFR 320.21(b)

包含不具约束力的建议

草案——非执行版本

能需要对与黏附力有关的产品质量属性与已证明可接受的黏附力的 TDS 产品所鉴定的属性保持一致进行确认。

TDS 剂量规格和与评估黏附力特别相关的 TDS 的尺寸的选择，应适当说明在拟定研究人群中使用的理由并在研究方案中预先规定。拟研究的 TDS 的尺寸应基于对黏附的潜在失效模式的考虑而加以选择。只要可能，在研究中应采用最大尺寸的 TDS（通常对应于最高剂量规格），因为更大尺寸的 TDS 可能在由更大的构象或扭转应变引起的脱离方面更为灵敏，这些应变系由潜在增加的解剖曲率或相对更大解剖距离内更大的屈曲幅度所引发。此外，使用较大的 TDS 比使用较小的 TDS 能够作出更准确的黏附力得分评估（见第 III 节）。然而，在某些情况下，最小尺寸（对应于最低剂量规格）的 TDS 对某些皮肤黏附失效模式可能比较大尺寸的该 TDS 更敏感。在仿制药开发计划中选择某一尺寸的 TDS 进行研究是，申请人应提供将在拟定黏附研究中评价的 TDS 尺寸的适当选择依据。

只要可能，建议对 T 和 R 产品设盲。然而，在 T 或 R TDS 的外观会暴露产品本身的情况下，设盲可能不可行。对于设盲而言，使用覆盖物或封盖物是不合理的，因为覆盖物可能会影响产品的性能。

应在 TDS 应用后多个黏附时间点对每种 TDS 的黏附力进行评价，为 T 和 R TDS 产品的黏附特性提供足够的时间分辨率以在整个配戴期内进行适当比较。例如，配戴期为 7 天的 TDS 应至少每日一次并在相同间隔时间点（例如，24 h、48 h、72 h、96 h、120 h、144 h 和 168 h）评估一次黏附；配戴期为 72 小时的 TDS 应至少每 12 小时（例如，12 h、24 h、36 h、48 h、60 h 和 72 h）评估一次黏附；配戴期介于 12 和 24 小时的 TDS 应至少每 4 小时评估一次黏附；配戴期为 9 小时的 TDS 应至少每小时评估一次黏附；

此外，时间点通常应以一致的方式在整个标示配戴期内以相同间隔分布，因为从各个评估计算出的平均黏附力得分旨在代表整个配戴期。对于一些 TDS，配戴前期内黏附可能优于配戴后期。TDS 配戴期内更多数量的早期评估可能通过过度代表最初时期内黏附评估（其时 TDS 黏附可能相对较好）而不成比例地加权重于平均黏附力得分的计算，并可能会以并不代表该 TDS 的整个配戴时间的方式而不适当地降低了平均黏附力得分。

建议提交摄影资料。摄影证据可以帮助识别与 TDS 黏附评估有关的定性问题。

评价 TDS 的黏附力的建议主要终点是从该 TDS 在所有等距时间点（除外基线和时间 0）内每个评估时间点取平均值得出的各个黏附力得分得出的平均黏附力得分。

$$\bar{x} = \sum_{i=1}^n x_i/n$$

包含不具约束力的建议

草案——非执行版本

式中， \bar{x} 是 TDS 在基线后 nn 等距时间点内的实测平均黏附力得分， x_i 是第 i 个测量的实测黏附力得分。

如果有非等距时间点的得分可用，加权平均值 \bar{x}_w （权重对应于间隔时长）可如下计算：

$$\bar{x}_w = \sum_{i=1}^n w_i x_i, \text{ 其中, } w_i = \frac{(t_i - t_{i-1})}{T}$$

式中， \bar{x}_w 是 TDS 在基线后 n 等距时间点内的实测加权平均黏附力得分， x_i 是第 i 个测量的实测黏附力得分， w_i 是 x_i 的对应权重， T 表示配戴总时间， t_i 表示第 i 个测量时间， t_{i-1} 表示之前第 $(i-1)$ 个测量时间。例如，对于 24 小时配戴贴剂，若在基线后 2、4、8、12 和 24 小时后测量了黏附力，则配戴总时间为 24 小时，第一个测量 x_1 的权重 (w_1) 为 $(2-0)/24=1/12$ ，而所有五个测量的相应权重是 $1/12$ 、 $1/12$ 、 $1/6$ 、 $1/6$ 和 $1/2$ ，加起来等于 1。

除了主要终点外，建议在黏附力评价时采用下列次要终点（仅描述性统计量）来评估临床上有意义的极端值或事件的潜在治疗组间差异：

1. 在任何时间点黏附力得分大于 2 的受试者的比例（在 T 与 R 之间比较）。
2. T 平均黏附力得分大于相应 R 平均黏附力得分 1 或以上的受试者的比例（与 R 平均黏附力得分大于相应 T 平均黏附力得分 1 或以上的受试者的比例比较）。
3. 到黏附力得分大于 2 的时间（在 T 与 R 之间比较）。如果有足够数量的事件，可以绘制 Kaplan Meier 累积发生率。

此外，申请人应以频率表格式提交描述性黏附力得分数据，列出每个平均时间点和所有时间点内取得每个黏附力评分的 T 和 R TDS 的数量和比例。示例如下所示：

包含不具约束力的建议
草案——非执行版本

表 1: 符合方案人群的黏附力得分的频率（示例）

时 间 点	T评分 (N=100) n (%)						R评分 (N=100) n (%)					
	0	1	2	3	4	均 值	0	1	2	3	4	均 值
1	95 (95)	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.05	82 (82)	16 (16)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.20
2	90 (90)	10 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.10	68 (68)	30 (30)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.34
3	87 (87)	13 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.13	57 (57)	41 (41)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.45
4	86 (86)	14 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.14	46 (46)	51 (51)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.57
5	85 (85)	15 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.15	42 (42)	55 (55)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0.62
合 计	443 (88.6)	57 (11.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.11	295 (59.0)	16 (38.6)	11 (2.2)	1 (0.2)	0 (0)	0.44

B. 研究执行

申请人应注意，T 和 R TDS 均应以 R 产品标签所述方式施用于研究受试者，并应在 R 产品的整个最大标示时间内评估 TDS 黏附力。一般情况下，研究期间，研究受试者的活动不应受到限制；相反，应允许受试者自由进行正常的日常活动并模拟与产品标示使用条件相关的现实世界条件。对于配戴期等于或大于 24 小时的产品，建议允许受试者在研究期间例行进行沐浴和淋浴（若如此做与产品标示使用条件相符），且在这类日常活动过程中不应就直接暴露于水对 TDS 做保护。

仅整个且完整的 T 和 R TDS 应用于比较黏附力评估，因为改变 TDS 的尺寸或形状可能会改变其黏附特性。

应在研究方案中列入规定以确保在整个研究期间避免再次应用 TDS 的脱离区域、再次按压 TDS 或对 TDS 与皮肤的黏附进行任何加固（例如，覆盖物）等干预。研究方案应包含规定以确保 TDS 脱离未被不适当地阻止（例如，在椅背上对 TDS 施加恒定压力），并应包含适当规定以防止将部分或完全脱离的 TDS 再次黏附于皮肤。

受试者不应在 TDS 将敷贴的皮肤区域使用化妆品、面霜、乳液、粉或其他外用产品，因为这可能会影响黏附性能。在 TDS 应用之前，应剪去（不是剃去）应用部位处毛发。

应在方案中阐述随机化方法，并以.xpt 格式作为 SAS 传输数据集提供随机计划表。FDA 建议在整个研究执行期间由独立第三方生成并持有随机代码，以

包含不具约束力的建议

草案——非执行版本

便尽量减少偏倚。若不参与研究药物的包装和贴签，申报方可以生成随机代码。随机化方案的密封副本应保留在研究场所，在现场检查时应随时可供 FDA 调查员查阅，以便对每名受试者身上每个应用部位进行治疗鉴认验证。

C. 统计分析的注意事项

对于每名受试者每种 TDS，应预先指定和定义用于黏附分析的符合方案 (PP) 人群。用于黏附分析的 PP 人群应包括所有 TDS，但有目的的早期移除的那些（例如，由于不可接受的刺激）或在标示配戴期结束之前因黏附力以外的原因中止的受试者身上的那些（例如，由于方案违反）除外。描述被排除在 PP 人群之外的受试者及其排除原因的个例报告应包含在研究报告中。

应对 T 和 R 产品的每治疗组平均黏附力得分的均值（上文所述主要终点）进行比较。对于平均黏附力得分的计算而言，每个时间点的最高黏附力得分应转入后续时间点直到评估出更高的分数。若要证明足够的产品黏附力，根据 T 和 R 总体平均得分的评价，T 产品与 R 产品相比应呈统计学非劣效性（非劣效性 (NI) 边际：0.15 ($\delta=0.15$)）。0.15 的 NI 边际系用于基于上文所述 5 点黏附力量表的 T 和 R 产品之间的平均黏附力得分差异，不用于基于其他黏附力量表（例如，100 点黏附力量表）的平均黏附力评分的差异或非基于位置的数据变换（例如对数变换），也不用于 T 和 R 之间中位黏附力得分的差异。

应在 0.05 显著性水平对下列假设进行检验：

$$H_0: \mu_T - \mu_R > \delta$$

$$H_1: \mu_T - \mu_R \leq \delta$$

其中， μ_T 和 μ_R 分别为 T 和 R 的平均黏附力得分的群体均值，备择假设 H_1 标示 T 黏附力相对于 R 黏附力的 RI。

若要证明 T 产品的可接受的黏附力，申请人应设计和执行上文所述黏附研究，并入组足够数量的受试者以使研究达到 0.80 或以上水平的功效。由于黏附力量表的离散性质，建议采用比通常（根据标准假设）计算出的值更大的样本量，以确保任何大样本高斯假设的有效性。

应尽快（当然是在数据揭盲之前）向 FDA 提交统计分析计划 (SAP)，详细说明所计划的分析。

不完整的数据和不依从数据可能会严重影响 NI 研究的有效性。建议实施良好的临床研究设计和执行，以防止患者脱落和不依从。一旦发生，应详细记录脱落和不依从原因。虽然常常建议将 PP 人群作为 NI 研究的主要分析群体，但也存在对参考性脱落和不依从的可能性的担忧。需要在方案中预先规定插补方法（如果适用）。

包含不具约束力的建议

草案——非执行版本

建议采用敏感性分析，通过放松主要分析的假定缺失数据机制检验意向治疗人群中主要分析结果的稳健性。需要对主要和敏感性分析之间结论的差异进行仔细检查。

V. 评价黏附力及采用药代动力学终点的生物等效性的研究

申请人可以决定进行一项研究，在单个研究中评价 T 和 R 产品的黏附性能和 PK BE。若想这样做，这种研究应在具有足够样本量的群体中进行以适当达到黏附力比较评价的功效，并纳入一个具有足够样本量的受试者子群体以适当达到采用适当选定 PK 终点的 BE 评价的功效。PK BE 评价的参与者应根据方案中预先规定的随机化方案选取。

上文所述研究设计和执行建议（针对为评价 TDS 黏附力而专门进行的研究）也适用于评价黏附力及采用 PK 终点的 BE 的联合研究。在进行这种联合研究时，应基于 BE (PK) 评价（仅针对 TDS 的某一适当剂量规格可能在产品特定建议中阐明的）以及对不同剂量规格间黏附力失效模式中潜在差异进行考虑后给出理由。

当这样做是安全和有理由时（例如，存在提高药物递送以弥补不足的分析灵敏度来测量 PK 样品中的有关分析物的潜在需要），在 TDS 黏附和 PK BE 联合研究中对一名受试者同时应用多个 T TDS 或多个 R TDS 是可接受的。

应预先规定 PK 终点统计分析的入选标准。主要 PK 分析应对 PP 人群进行，该人群包含符合 PK 研究中统计分析的入选标准的所有受试者。对于主要 PK 参数而言，应计算 T/R 治疗的几何平均比和双侧 90% 置信区间 (CI)。

应从 PK 子人群中所有受试者采集和分析 PK 样品（无论他们的黏附力得分如何），并应报告 PK 研究中所有受试者的所有时间点的样品浓度以及 PK 结果。在黏附力研究结束（或期间脱离）时取下的所有 TDS 单位应予以保留，以进行残留药物含量分析（见行业指南：透皮或相关药物递送系统中残留药物⁶）。

关于研究药物样品保留和 BE 测试记录保存的建议，申请人应参阅行业指南“BA 和 BE 测试样品的处理和保留”⁷。

⁶ US FDA 行业指南：透皮和相关药物递送系统中残留药物（2011 年 8 月），请访问：
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM220796.pdf>

⁷ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072869.pdf>

VI. 数据提交格式建议

研究数据应以标准化格式提交。请参阅 www.FDA.gov 网站发布的研究数据标准⁸。

对于黏附研究分析，如果适用，应使用下列类目为每一个受试物（即 T TDS、R TDS、T 覆盖剂、R 覆盖剂，等等）每受试者、每黏附力评估时间点（若存在数据）提供单独的行列表。

1. 受试者鉴认
2. 研究中心（如果适用）
3. 年龄
4. 性别
5. 人种
6. 治疗：受试物（即 T TDS、R TDS、T 覆盖剂、R 覆盖剂，等等）
7. 时段（即 TDS 是在时段 1 或时段 2 内应用），如果适用
8. 应用序列号：特定受试物应用的变化（1=第一次，2=第二次）
9. 给药位置：单个受试物应用部位
10. 应用日期/时间
11. TDS 应用以来天/小时数
12. 黏附力评估/评分日期/时间
13. 黏附力评价者的姓名缩写
14. TDS 完全脱离（是或否）
15. 完全脱离的日期和时间
16. 治疗中止（是或否）
17. 治疗中止的日期和时间
18. 治疗中止原因
19. 治疗持续时间：自单个受试物应用到移除或完全脱离的时间（小时）
20. PP 人群纳入黏附力分析（是/否）

⁸ 向 CDER 提交的研究数据标准，请访问：

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm248635.htm>

包含不具约束力的建议

草案——非执行版本

21. PP 人群被排除在黏附力分析之外的理由

应使用规定文件提供.xpt 格式的 SAS 传输数据集。应用了插补的，应提供插补后分析数据。还应提交用于主要分析和敏感性分析的所有计算机程序。