

植物藥新藥查驗登記審查基準

行政院衛生署

中華民國 102 年 4 月

目錄

序言	
第一章、總則	1
第二章、品質議題	4
第三章、非臨床安全性議題	15
第四章、藥動學/藥效學議題	21
第五章、臨床議題	25
附錄一：藥物交互作用試驗決策樹狀圖	32
附錄二：參考文獻	33
附錄三：植物藥查驗登記應檢附之技術性資料查檢表	35

序言

傳統的新藥開發，包括從化學合成與基因工程生物製劑等來源，其開發路程漫長，並多具不確定性，須要龐大的資金方得以支持與發展。具有基礎療效理論，在華人(如中醫方劑)與全世界(如傳統替代療法的生藥製劑等)的醫療體系中佔有一席地位的中草藥與植物藥新藥開發，成為傳統的藥物開發外，一項重要的新藥研發途徑與策略。過去十數年來，我國也將植物藥的新藥開發設定為我國生技製藥科技與產業政策重要的項目之一。

針對植物藥新藥之研發，整體來說具有(1)藥材來源的生物多樣性；(2)藥品組成的複雜多元性；(3)具有傳統人體使用的有效性經驗，與(4)具有傳統人體使用的安全性經驗的特色與挑戰。基於考量植物藥新藥之特性，植物新藥的審查應有異於其他新藥來源的法規要求，與其獨特法規科學策略與審查原則。行政院衛生署曾於民國八十九年所公告「植物抽取新藥臨床試驗基準」，規範已有人類使用經驗之植物藥材，其依傳統或非傳統方法抽取之抽取物所製成之新藥，提供在我國進行臨床試驗所需的技術性資料與審查重點；另隨國際法規與科技之發展，衛生署更在民國九十八年三月公告「植物藥新藥臨床試驗基準」，進一步且完整規定我國植物新藥申請臨床試驗的法規要求與審查原則。延續上開「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念和精神，參考世界衛生組織，與國際上醫藥先進國家，如美國、歐盟與澳洲等之相關規範，制定我國植物藥新藥查驗登記的審查原則及考量重點，並說明植物藥新藥查驗登記的法規科學觀念與策略，擬定「植物藥新藥查驗登記審查基準」法規，期能有助於研發廠商對於了解我國有關此類新藥查驗登記之審查原則與考量，使得對於此類藥物的研發與投資，具有可預見的法規明確性與其風險性；並且提供中央衛生主管機關審查人員據以遵循之依據，以建立我國公開透明之新藥查驗登記審查體制。

第一章、總則

一、定義及說明

(一)本基準所稱之植物藥新藥，為符合我國「藥事法」第七條新藥定義之植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方組合製成的藥品，但不包括植物性來源的高純度物質(例如紫杉醇)，或化學修飾物(例如以山藥萃取物合成的雌激素)。

雖然本基準未包括含有動物全軀或部分(例如昆蟲、環節動物及鯊魚軟骨)及/或礦物之藥品，但不論是單獨使用，或含於植物性產品內，本基準中所述的許多科學原則也適用於這些產品。

當一藥品含有植物性成分及合成或高度純化的成分，或生物技術衍生或其他天然物衍生的成分時，本基準只適用於該藥品的植物性部分(例如若該藥品含有大豆萃取物及以山藥萃取物合成的雌激素，本基準只適用於大豆萃取物的部分)。若含有基因轉殖植物，中央衛生主管機關將視基因轉殖之目的及特性進行個案判定，建議及早向中央衛生主管機關進行諮詢。

(二)本基準未詳盡說明之處，請依中央衛生主管機關其他相關規定辦理。

二、本基準制定之目的

(一)說明植物藥新藥查驗登記的法規科學觀念與策略。

(二)因應植物藥新藥的獨特性質，本基準參照並延續中央衛生主管機關所公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念和精神制定，概述植物藥新藥處方藥查驗登記的審查原則及考量重點。

三、本基準之法規科學策略建議

(一)品質(即化學、製造、管制)方面，鼓勵廠商於研發過程確認活性成分。如未能確立與療效密切相關的成分組成並加以管控，又未能以生物活

性分析進行品質管制之植物藥新藥，將需要更充分的資料，才得以確保且證明其品質之一致性。建議可考慮開發單一藥材，致力於成分含量之一致性及標準化，鼓勵進行部分純化，提昇活性成分含量，並減少可能之有毒成分，並建議及早向中央衛生主管機關進行諮詢。

- (二) 臨床前藥理與毒理方面，考量過去人體使用經驗，並依風險管理原則，來分類要求非臨床安全性資料。
- (三) 藥物動力學/藥物藥效學方面，鼓勵廠商於研發階段，確立活性成分。若不可行，則應提供其它支持性的數據或試驗，以滿足新藥查驗登記時之要求。
- (四) 臨床方面，建議廠商可依宣稱適應症種類選擇適當療效觀察指標，執行設計適當與良好對照的臨床試驗，並收集足夠療效與安全性資料，以支持植物藥新藥查驗登記之核准。中央衛生主管機關將依照所宣稱適應症族群臨床現況(使用族群廣泛或罕見；病況嚴重程度；是否有其他標準療法等)，與樞紐性試驗之結果(是否達高度統計意義或具突破性療效)，搭配於新藥監視期執行上市後承諾試驗(post-marketing commitment study)或上市後要求試驗(post-marketing requirement study)，收集更多使用經驗與安全性資料，作能採取加速核准上市之綜合考量。此外，植物藥新藥亦適用中央衛生主管機關銜接性試驗評估相關規範。

四、依處方藥或非處方藥申請查驗登記之途徑

依我國「藥事法」第八條之規定，製劑可分為醫師處方藥品、醫師藥師藥劑生指示藥品、成藥及固有成方製劑；依該產品的適應症與特性，以及在無醫師處方下使用之安全性，植物藥新藥的查驗登記可尋求以處方藥或非處方藥取得上市許可，詳細說明如下。惟不論植物性產品以何種類別核准上市，均須依循中央衛生主管機關現行優良製造規範的規定。

- (一) 若植物性產品為依固有成方(係指我國固有醫藥習慣使用，具有療效

之中藥處方，並經中央衛生主管機關選定公佈者)調製(劑)成之丸、散、膏、丹，則該產品可依中央衛生主管機關所公告「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記。

- (二)若植物性產品並非屬我國固有醫藥習慣使用，在國外係屬傳統草藥並以 OTC (over-the-counter)上市者，但在國內以食品(或健康食品)販售多年，廠商可以提供相關療效安全性資料(含國內外上市歷史，各國藥典[或 OTC monograph]收載證明，臨床文獻等)，經中央衛生主管機關審查核准後，得以成藥類別上市。
- (三)若植物性產品目前於國內外上市歷史不足以被認定為傳統使用，成分亦未被各國藥典或 OTC monograph 收載，但宣稱之適應症經中央衛生主管機關認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])，若能提供已發表資料以建立安全性與有效性的認定，且擬定的適應症與給藥劑量及給藥途徑在無醫師處方下使用之安全性可被接受，經中央衛生主管機關審查核准後，得以醫師藥師藥劑生指示藥品類別上市。
- (四)若現有證據無法支持其納入中央衛生主管機關所公告「指示藥品審查基準」、「成藥及固有成方製劑管理辦法」之管理範圍，或擬定的適應症不適合以非處方藥使用，則廠商必須申請處方藥新藥查驗登記，處方藥新藥查驗登記申請案的內容，必須包含出自適當與良好控制的臨床試驗之具體有效性證據、安全性的證據、及充分的化學、製造、管制資料。經核准發給藥品許可證後，始得以處方藥上市。

第二章、品質議題

一、說明

- (一)植物藥新藥應如一般新藥，就品質方面能確保且證明其一致性。但因植物藥新藥其成分相對複雜度高，批次間的差異性在所難免，為確保此差異性乃合理之範圍，建議利用活性成分或體外試驗及臨床試驗均顯示與療效具相關性之指標成分之確認，達成管控及確保一致性的目標。然而，對於未能確認活性成分者，亦即無法利用化學製造管制之管控方式確保一致性，又未能以生物活性分析作品質管制者，則需要更充分的資料來加以證實，例如在臨床試驗的設計中，藉由多個充分代表變異程度之批次，間接證實變異度為可接受之範圍(*Nature Biotechnology* 26:1077-1083 (2008))。廠商可視所研發之植物藥新藥的特性，提供合適的支持性資料。所執行的試驗種類和項目，建議及早和中央衛生主管機關視個案屬性進行評估和研商。
- (二)於非臨床試驗、臨床試驗所用的試驗產品與預定上市的產品間，應進行植物藥藥材、植物原料藥與植物藥成品的化學、製造、管制的相似性及/或相異性比較。
- (三)植物原料藥與植物藥成品的製造、製備與管制，應符合藥事法、藥物工廠設廠標準及藥物優良製造準則。

二、植物藥藥材

(一)一般資料

1. 植物、藻類或大型真菌的俗名或常用名稱。
2. 同義詞(例如拉丁文、希臘文、英文、西班牙文與中文)。
3. 科、屬、種名與變種名，包括首先命名的植物學家(如已知)。
4. 活性成分(單一或多種具藥理活性或療效的化學成分)；或指標成分〔單一或多種(視需要)用於鑑定與/或品質管制的化學成分〕的化學類別(如已知)。

5. 形態學與解剖學的描述(若可能，包括性別)；及使用的植物或植物部位、藻類或大型真菌的照片或圖片。
6. 植物、藻類或大型真菌的天然棲地與地理分佈。
7. 目前製備植物藥新藥所採用之植物、藻類或大型真菌的來源，包括其產地、栽培或野生。
8. 指出各物種是否屬於下列情況的聲明：
 - (1) 依瀕臨絕種動植物法或瀕臨絕種野生動植物國際貿易公約(華盛頓公約)判定是瀕臨絕種的或受到威脅的。
 - (2) 依其他法律或國際公約認為需要特殊保護者。
 - (3) 該物種的主要棲地已判定為瀕臨消失的或受到威脅者。
9. 利用五官觀察與顯微鏡檢的檢查方式，對使用的植物、植物部位、藻類、大型真菌進行適當地鑑定，並以留樣藥材(或標準藥材)作為鑑定的對照。
10. 若一物種有多變種或多來源時，則應依固定比例混合以確保一致性。若非依固定比例，須提出管控品質一致性之方法及說明。

(二)製造

1. 植物藥藥材製造/供應商之名稱及廠址。
2. 製程及製程管制之描述：描述植物藥藥材的製備，包括收集、清洗、乾燥、保存及/或去毒與防腐程序，並應敘明使用的設備與藥材量、處理的溫度與時間、製程中管制與產率。每一批次的植物、植物部位、與其他植物性物質的樣本，應由植物藥藥材製造/供應商及植物原料藥製造廠將其儲存於適當條件下，以便日後鑑定確認之用。此外，基於植物性產品的特殊性，有必要提昇源頭管控，基原鑑定及有關製造/供應商、栽植條件(包括使用的農藥)、採集地點(如註明產地經緯度數據)及採集時間(包括採集時的植物生長階段)、處理與運送的資料，皆應提供。如經發酵過程，其所使用的菌種亦應鑑定。
3. 製程開發(若適用)：說明製程開發所用條件之選擇原因，面對問題的

處理方法，亦可與傳統使用部位及製備方式作比較。

(三)鑑定:每種植物藥藥材/成分的光譜及/或層析的指紋圖譜，及植物藥藥材中活性成分(組成)或指標成分(組成)的化學鑑定。

(四)管制

1. 規格：植物藥藥材製造/供應商採用的品質管制測試、分析方法及擬訂的允收標準，若可行，至少應包括下列項目：

(1)植物鑑定

(2)光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定；必要時，並檢視整體圖譜各波峰積分面積之相對比值。

(3)活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的化學鑑定。

(4)活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的含量。

(5)當活性成分之化學結構仍是未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。

(6)總灰分

(7)重金屬

(8)微生物限量

(9)農藥殘留，包括農藥與其主要毒性代謝物。

(10)外來毒素(例如黃麴毒素)

(11)外來物質與摻雜物

2. 分析方法:詳細說明各項規格項目之分析方法。

3. 分析方法確效:提供規格項目分析方法確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。

4. 批次分析及植物藥藥材代表性批次的檢驗成績書。

5. 規格合理性之依據:詳細說明規格項目之訂定合理性，包括所測試項目之選擇、擬訂的允收標準之依據等，或提供未測試某些項目之理由，例如，當前述之分析項目已列為植物原料藥的例行性分析，則

可以適當減免。又若植物藥藥材製造/供應商無法執行某些測試，則植物原料藥製造廠在接收到植物藥藥材後應進行該項測試，也應提供說明及相關資料。

(五)對照標準品或對照物質:用於植物藥藥材鑑定、指紋圖譜、其他比較性及非比較性測試的留樣藥材(或標準藥材)的照片或圖片。

(六)儲存條件與容器封蓋系統:儲存條件的描述，需至少包括容器封蓋系統與溫度。

三、植物原料藥

(一)一般資料

- 1.植物原料藥的定性描述，包括個別植物藥藥材的名稱、外觀、物化特性、活性成分(組成)、生物活性及臨床適應症。
- 2.若其活性成分、生物活性或臨床適應症尚未確知，則廠商應清楚說明。
- 3.若為多種植物藥藥材組成的植物原料藥時，廠商應明確指出植物原料藥是將各種植物藥藥材個別製備成植物原料藥後，再組合而成，或是將各種植物藥藥材混合後再製備而得。
- 4.植物原料藥的定量(即濃縮倍數)的描述，應說明相對於植物藥藥材的批次量與製程產率。
- 5.若活性成分(組成)或其他指標成分(組成)已知且可測量時，則應定量。
- 6.對於源自多種植物藥藥材的植物原料藥，其組成應依適當的方式，以個別處理後的植物原料藥，或處理前的植物藥藥材的相對比率方式表示之。

(二)製造

1. 製造廠:至少包括製造廠名稱及廠址。
2. 製程及製程管制之描述:廠商應詳細說明製程採用之方法與步驟。若適用，至少包括以下說明：
 - (1)關於植物原料藥製程的描述，應包括植物藥藥材量、設備、溶劑；

- 混合、研磨、萃取及/或乾燥等的溫度與時間；產率及製程中管制。
- (2)對於利用多種植物藥藥材生產的植物原料藥，每種植物藥藥材的量及加入、混合、研磨及/或萃取的順序皆應提供。
 - (3)若植物原料藥是以組合兩種或多種處理後的植物原料藥而獲得，則製造任一植物原料藥的製程應分別描述之。
 - (4)若此製備包括發酵過程時，則需提供詳實之發酵條件與其製程方法。

3. 物料管制

- (1)植物藥藥材合適可接受的品質管制規格，應由植物原料藥製造廠制定(含測試項目、測試方法與允收標準)。
 - (2)製造廠於收到每批植物藥藥材及檢驗成績書後，至少需進行鑑定與含量測試。
 - (3)除提供代表性批次所使用之植物藥藥材的檢驗成績書外，並須提供所使用之其他物料的資料，如溶劑之來源、規格、分析方法及檢驗成績書。
4. 關鍵步驟及中間體管制(若適用)
 5. 製程確效及/或評估
 6. 製程開發：說明製程開發所用條件之選擇原因，面對問題的處理方法，亦可與傳統製備方式作比較。

(三)特徵及結構鑑定

1. 結構解析及其他特徵:如可能，植物原料藥中活性成分(組成)或指標成分(組成)的化學鑑定。若無法進行化學鑑定，可能得以代表性光譜及/或層析的指紋圖譜代替。
2. 不純物的資料及結構鑑定(若適用)

(四)管制

1. 規格:植物原料藥製造廠所訂定植物原料藥之規格(測試項目、分析方法與允收標準)，包括活性成分的鑑定與定量、指標成分的鑑定與

定量、及/或生物活性分析(當活性化學成分未知或無法定量時)，以管制植物原料藥的品質。活性成分(組成)與生物活性應具臨床相關性。若活性成分未知或無適當的定量方法，應證明指標成分(組成)與臨床結果間的直接或間接相關性。每批次植物原料藥所執行的品質管制測試、分析方法及擬訂的允收標準，若可行，至少應包括下列項目：

- (1)外觀
- (2)光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定。
- (3)活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的化學鑑定。
- (4)活性成分(組成)或當活性成分未知時，所用指標成分(組成)的化學含量。以數種植物藥材混合後製備而得的植物原料藥，其活性或指標成分為已知時，則應加以個別定性與定量。
- (5)當活性成分之化學結構未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。
- (6)濃縮倍數(若適用)
- (7)熾灼殘渣
- (8)總灰分
- (9)水含量
- (10)殘餘溶劑
- (11)重金屬
- (12)微生物限量
- (13)動物安全性測試(若適用)
- (14)農藥殘留，包括農藥與其主要毒性代謝物。
- (15)輻射污染物(若適用)

(16)外來毒素(例如黃麴毒素)

(17)內因性毒素(例如 pyrrolizidine alkaloids)

(18)與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目。

2. 分析方法: 詳細說明各項規格項目之分析方法，並包括安定性指標分析方法。

3. 分析方法確效: 提供規格項目分析方法(包括安定性指標分析方法)確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。其中，當作指紋圖譜的分析方法除具備專一性，並具有能偵測多種化學類別(例如蛋白質、碳水化合物、脂肪酸及小分子有機化合物)及個別化學分子的可能性。此外，當使用多個指紋圖譜時，併用的分析方法應儘可能顯示測試樣本中不同化學分子間的質量平衡關係。其中，以生物活性分析作為植物原料藥特性描述與品質管制，在進行確效時，可允許較高的變異係數。

4. 批次製造紀錄、批次分析及植物原料藥代表性批次的檢驗成績書。依據所有相關批次的植物原料藥檢驗規格測試結果，能顯示植物原料藥的各批次間具有一致性。檢驗成績書包括植物原料藥製造廠及植物藥成品製造廠出具者，植物藥成品製造廠應制定合適可接受的植物原料藥規格，並於收到每批植物原料藥及檢驗成績書後，需至少進行鑑定與含量測試。

5. 規格合理性之依據: 詳細說明規格項目之訂定合理性，包括所測試項目之選擇、擬訂的允收標準之依據等，或提供未測試某些項目之理由。

(五)對照標準品或對照物質: 各植物原料藥的對照標準品或對照物質應利用已確效之分析方法定量，並提供植物原料藥指紋圖譜等相關資料及檢驗成績書。

(六)容器封蓋系統: 包裝植物原料藥之容器封蓋系統的描述，及容器標籤的資料。

(七)安定性:應建立安定性指標分析方法以監測植物原料藥的安定性。在儲存時形成的分解物也應被管制，所以植物原料藥的安定性，不應完全基於活性成分的定量、指標成分的定量或生物活性分析。利用植物原料藥在苛刻條件下進行探索性研究，可幫助建立偵測這些分解物的分析方法(如光譜及/或層析的指紋圖譜)。須提供之安定性試驗數據、圖譜及結果之一般規定，可參照「藥品安定性試驗基準」，並綜整安定性試驗結果，註明儲存條件及架儲期。

四、植物藥成品

(一)植物藥成品性狀及配方組成:即劑型的定性描述與配方組成。

(二)藥劑開發/起源發現經過

1. 植物藥成品配方組成物

(1)植物原料藥:列出所有植物原料藥，並說明植物原料藥與賦形劑之相容性(若適用)。

(2)賦形劑(若適用):列出所有賦形劑，並說明賦形劑之選擇(若適用)。

2. 植物藥成品

(1) 配方開發

(2) 增量:說明增量之理由及依據

(3) 物理化學性質及生物學性質:如可能影響植物藥成品品質之關鍵參數。

3. 製程開發:說明製程開發所用條件之選擇原因，面對問題的處理方法，亦可與傳統製備方式作比較。

4. 容器封蓋系統:說明容器封蓋系統之選擇，包括容器封蓋系統與植物藥成品之相容性、避光和避免濕氣影響之特性說明、材質之選擇等。

5. 微生物學屬性:說明植物藥成品之微生物特性。例如若含有防腐劑，須說明防腐劑之選擇，並提供確認防腐劑有效性之試驗結果(可參照美國藥典及歐洲藥典之相關章節規範)。另外，若為無菌製劑，須說

明容器封蓋系統如何防止微生物污染。

6. 相容性:如植物藥成品與給藥裝置之相容性(若適用)。

(三)製造

1. 製造廠:至少包括製造廠名稱及廠址，若有分段製造，應分別敘述其責任劃分。
2. 批次配方
3. 製程及製程管制之描述:詳細的製程描述應包括稱重、混合、調和、過篩、製程中管制、包裝及其他製程等。
4. 關鍵步驟及半製品管制(若適用)
5. 製程確效及/或評估，如為無菌製劑，應包括滅菌確效之資料。

(四)賦形劑管制(若適用)

1. 規格
2. 分析方法
3. 分析方法確效
4. 規格合理性之依據
5. 人或動物來源的賦形劑
6. 新賦形劑(若適用)

(五)植物藥成品管制

1. 規格:植物藥成品規格(測試項目、分析方法與允收標準)應包括活性成分(組成)的鑑定與定量、指標成分(組成)的鑑定與定量、及/或生物活性分析(當活性成分之化學結構未知或無法定量時)，以管制植物藥成品的品質。活性成分(組成)與生物活性應具臨床相關性。若活性成分未知或無適當的定量方法，應證明指標成分(組成)與臨床結果間的直接或間接相關性。每批次植物藥成品所執行的品質管制測試、分析方法及其擬訂的允收標準，若可行，至少應包括下列項目：

(1)外觀

(2)光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定；必要時，並檢視整

體圖譜各波峰積分面積之相對比值。

- (3) 活性成分(組成)或指標成分(組成)的含量分析。以數種植物藥藥材混合後製備而得的植物原料藥，其多種活性或指標成分為已知時，則應加以定性與定量。
 - (4) 當活性成分之化學結構未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。
 - (5) 植物原料藥的含量
 - (6) 殘餘溶劑
 - (7) 微生物限量
 - (8) 外來毒素
 - (9) 與劑型相關的檢驗(如含量均一度、水分含量測定、溶離試驗、粒徑分布等)
2. 分析方法: 詳細說明各項規格項目之分析方法，並包括安定性指標分析方法。
 3. 分析方法確效: 提供規格項目分析方法(包括安定性指標分析方法)確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。其中，當作指紋圖譜的分析方法除具備專一性，並具有能偵測多種化學類別(例如蛋白質、碳水化合物、脂肪酸及小分子有機化合物)及個別化學分子的可能性。此外，當使用多個指紋圖譜時，併用的分析方法應儘可能顯示測試樣本中不同化學分子間的質量平衡關係。其中，以生物活性分析作為植物藥成品特性描述與品質管制，在進行確效時，可允許較高的變異係數。
 4. 批次製造紀錄、批次分析及植物藥成品代表性批次的檢驗成績書。依據所有相關批次的植物藥成品檢驗規格測試結果，能顯示植物藥成品各批次間品質具有一致性。

5. 不純物之說明:如源自容器封蓋系統之不純物、與製造相關之不純物、分解物等。
 6. 規格合理性之依據:如由多批次(至少三批次)分析結果或已發表之公開文獻佐證變異程度之合理性，及/或與臨床證實有效之批次進行比對說明。
- (六)對照標準品或對照物質:植物藥成品的對照標準品或對照物質應利用已確效之分析方法定量，並提供植物藥成品指紋圖譜等相關資料及檢驗成績書。
- (七)容器封蓋系統:包裝植物藥成品之容器封蓋系統的描述，及容器標籤的資料。
- (八)安定性:應建立安定性指標分析方法以監測植物藥成品的安定性。由於複雜性，可能需配合多種分析方法才能達成。在儲存時形成的分解物也應被管制，所以植物藥成品的安定性，不應完全基於活性成分的定量、指標成分的定量或生物活性分析。利用植物藥成品在苛刻條件下進行探索性研究可幫助建立偵測這些分解物的分析方法(如光譜及/或層析的指紋圖譜)。須提供之安定性試驗數據、圖譜及結果之一般規定，可參照「藥品安定性試驗基準」，並綜整安定性試驗結果，註明儲存條件及架儲期。

第三章、非臨床安全性議題

一、說明

- (一)一般藥品基於上市後有較大的使用族群，且通常在較少的臨床監測下使用，其風險較臨床試驗時的風險高，故需要更多的資料來支持植物藥新藥查驗登記，而非臨床藥理學與毒理學研究對植物藥新藥的安全性建立是非常重要的。
- (二)在決定是否須進行非臨床試驗時，會考量植物藥之施用途徑與劑型、施用於人體的風險程度、及其先前的人體使用經驗或是曾在國內外進行的臨床試驗安全性資料，然任何植物藥的評估都必須在具體的證據下進行，當現有資料不足以支持其臨床使用時，仍須以動物進行標準毒理學試驗的毒性資料來支持其上市後的安全性。

二、非臨床安全性之一般考量

一般而言，植物藥新藥所研發的藥材或複方多半具有人體使用經驗，甚至於悠久的使用歷史，而一些傳統方可能具有相當記載，在某種程度上能提供人體使用的有效性與安全性經驗，甚至可能已被國家認可的專業所採用，因此對於一個詳細記載且具長期使用經驗之植物藥新藥的非臨床研究方法，應與一個未建立傳統用途的植物藥新藥有所區分。鑒於此，對於植物藥新藥之非臨床一般考量，將會尊重傳統醫療的知識及經驗，依據申請廠商所檢附資料的完整性，對於需進行的安全性試驗作不同程度的要求。

非臨床藥毒理試驗之設計與執行需求，通常會依據現有之人體安全性資料而定，可分為下列幾類：

- (一)傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥
- (二)在特定條件下認定是安全之植物藥新藥
- (三)未確知是否安全之植物藥新藥

三、非臨床安全性資料之要求

(一)傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥

傳統醫學是現代科學發達之前，各文化透過實踐理論與經驗法則所傳承的一種知識技能的總和，用於維護健康以及預防、診斷、改善或治療身心疾病，因此源自於不同文化之傳統植物藥可能具備了相當的知識、技術、文獻記載以及長期實際使用之基礎，而提供在安全性和有效性的證明。已在我國至少連續使用 30 年以上，或在世界其他地區至少具有三十年以上使用經驗且在我國至少連續使用十五年以上，且所使用的藥品組成被視為傳統藥品之植物藥，通常無需執行額外的非臨床安全性試驗。但必須該植物藥在處方、劑量、使用期程和處置方法與傳統上使用相符，並提供資料佐證之。

當申請查驗登記之植物藥新藥是依據傳統醫療之原理及技術時，廠商應提供具體之文件資料以支持其所宣稱臨床使用的安全性與有效性，該資料必須是來自藥物不良反應通報系統健全的國家，以及記載確實之人體使用證據，透過系統性之文獻搜尋方式進行，包括歷史典籍如個別文化的醫療手冊、現代植物醫療手冊、植物化學手冊和藥學手冊，科學期刊與專著之發表文章如世界衛生組織專著、其他國家專著以及其他有關草藥之官方數據，若可行，應進行相關線上或非線上之資料庫搜尋，如世界衛生組織之不良反應資料庫以及國家醫學藏書網；這些查詢應不僅止於針對特定製備下的植物藥品資料，同時儘可能說明該植物在不同部位與相似種的相關資料，並對於該植物的相關成分的毒性資料亦應充分的描述與說明。

由於傳統植物藥之研究資料可能相當複雜，且引用文獻之試驗設計與品質可能不足以支持該植物藥品之安全性評估，因此廠商在進行相關文件蒐集時，應將此因素納入考量，而中央衛生主管機關在依廠商所提具之文件進行整體評估後，若現有引用之文獻資料無法提供適當之風險利益評估時，中央主管衛生機關仍保有要求執行相關之非臨床試

驗之權利，以補足其有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性與致癌性的資訊以資評估。

(二)在特定條件下認定是安全之植物藥新藥

某些植物藥新藥可能具有部分的人體使用經驗，此類植物藥新藥之人體資料雖然不一定具有完整的安全分析，但仍可提供安全評估上一定程度的依據，因此可被認定為在特定條件下是安全之植物藥新藥，其範圍包括：(1)該植物藥的植物來源以特定形式如一般食品、健康食品或食品添加物等廣泛地用於人體者；(2)以傳統方式製備，但超過傳統使用經驗範圍之植物藥，如傳統製劑之新使用劑量、新使用期程及新複方等。

一般而言，這類植物藥新藥除檢附相關之人體使用經驗外，仍應執行部份非臨床安全性試驗以補充與最終植物產品有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性與致癌性的資訊。下列為這類植物藥新藥所需之非臨床安全性試驗考量重點：

1.重覆劑量的銜接性毒性試驗

以動物進行重覆劑量銜接性試驗的設計，主要目的是以科學的方法銜接先前人體使用經驗的安全性。

- (1)通常以一種哺乳類動物來進行評估，並以足以產生毒性效應的高劑量，或以最大可行劑量進行試驗。
- (2)可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。
- (3)動物試驗的期間至少要與臨床使用期程相同(通常最短一個月)。
- (4)一般動物毒性試驗以齧齒類動物進行時最長為六個月，而以非齧齒類動物進行時最長為九個月。

2.生殖與發育毒性試驗

當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，為避免臨床上的嚴重後果與其臨床不可監測性，執行植物藥新藥之第二期胚胎發育毒性試驗是必要的，且通常應在兩個動物物種(其中一種為非齧齒類動物)執行，並

依中央衛生主管機關所公告「藥品非臨床試驗安全性規範」之相關內容進行，除非該植物藥已明顯具有胚胎毒性或含有致畸胎之成分，此類植物藥也會標示懷孕或授乳警語。

3. 基因毒性試驗

(1) 支持植物藥新藥的查驗登記許可，通常需提供標準的綜合基因毒性試驗資料，包括(1)微生物基因突變分析(a test for gene mutation in bacteria)；(2)體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法或體外小鼠淋巴瘤 tk 分析法(an *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay)；(3)動物活體基因毒性分析(an *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells)。詳細資料請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(2) 如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無需進行其他的基因毒性試驗。如有一或多項測試結果呈現陽性，則廠商需進行其他的基因毒性測試以符合規定，此部分可向中央衛生主管機關進行諮詢。

4. 致癌性試驗

對於長期使用之植物藥，若先前人體使用經驗並未有致癌性疑慮，可於藥品上市後執行致癌性試驗，除非該植物藥顯示具基因毒性，或重覆劑量毒性試驗發現在新的器官或組織有明顯增加腫瘤新生(pre-neoplastic lesion)的現象。

(三) 未確知是否安全之植物藥新藥

對於缺少人體使用實證之傳統草藥或非屬傳統使用之植物藥，由於缺少人體安全性資料，在毒性方面存有較多的疑慮，因此需要以動物進行標準毒理學試驗，證明植物藥品的安全性。這類植物藥品可能為：植物來源為新植物藥材、新藥材使用部位者或非依傳統萃取方法製備之部分純化植物藥。另對於已知具毒性風險之植物藥，即便是屬於傳

統使用者，基於須嚴密監測其臨床使用之安全性，亦應提供完整之毒理學資料以供評估。這類植物藥所需之非臨床安全性試驗考量重點如下：

1. 重覆劑量的一般毒性試驗

以動物進行長期、重覆劑量毒性試驗的主要目的是找出藥品毒性標的器官與系統，以及產生毒性效應的閾值劑量。

- (1) 通常應以兩種哺乳類動物(其中一種是非齶齒類)來進行評估，並足以產生毒性效應的高劑量，或以最大可行劑量進行試驗。
- (2) 可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。
- (3) 動物試驗的期間至少要與臨床使用期程相同(通常最短為一個月)。
- (4) 動物一般毒性試驗以齶齒類動物進行時最長為六個月，而以非齶齒類動物進行時最長為九個月。

有關動物一般毒性試驗的詳細資料，請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

2. 非臨床藥物動力學/毒理動力學試驗

因為植物藥通常是由多種化學成分組成，技術上可能難以用一般藥物動力學測量方法來證實植物藥品的動物全身性暴露量，但仍鼓勵廠商提供此項資料。

3. 生殖與發育毒性試驗

動物生殖毒理學試驗，例如動物的生育/生殖功能、致畸胎性、週產期前/後的幼胎發育之測試，可提供植物藥於生殖與發育各階段產生毒性的有用資訊。當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，除非有其他因素考量，通常應提供生殖與發育毒性之第一、二與三期，用以支持植物藥新藥查驗登記的核准。

有關動物生殖與發育毒性試驗的詳細資料，請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

4. 基因毒性試驗

- (1) 支持植物藥新藥的查驗登記許可，通常需提供標準的綜合基因毒性試驗資料，包括(1)微生物基因突變分析(a test for gene mutation in bacteria)；(2)體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法或體外小鼠淋巴瘤 tk 分析法(an *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay)；(3)動物活體基因毒性分析(an *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells)。詳細資料請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。
- (2) 如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無需進行其他的基因毒性試驗。如有一或多項測試結果呈現陽性，則廠商需進行其他的基因毒性測試以符合規定，此部分可向中央衛生主管機關進行諮詢。

5. 致癌性試驗

- (1) 廠商應視其治療期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗資料，以支持植物藥新藥查驗登記的核准。
- (2) 有關動物致癌性試驗的詳細資料，請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

6. 特殊的藥理/毒理學試驗

於新藥研發時通常需整體評估藥品的藥理作用對生理功能的影響(例如中樞神經系統、心血管系統與呼吸系統)。此評估可使用一系列具有特異性的體內外實驗來篩檢植物藥的作用機轉與作用點。當對特定器官及/或系統有明顯及獨特的毒性，廠商應執行額外的體內外試驗，來對其作用機轉作進一步的解釋。

第四章、藥動學/藥效學議題

一、說明

- (一)多數植物藥中的有效成分組成並不十分明確，或其有效成分組成不僅包含一個單一化合物而是由若干成分所組成，在此情況下，藥動學的研究確實存在較多困難。有鑒於植物藥的特殊性和複雜性，一般藥物在新藥查驗登記時所需檢送的藥動學/藥效學資料，可能無法直接適用於植物藥。對於植物藥而言，在大多數的情況之下，藥動學/藥效學試驗資料是可以獲得適度的免除。
- (二)本章節的藥動學/藥效學試驗項目乃是一個原則性的建議，而非一個強制性的要求，所應執行的試驗項目仍以個案評估為原則。

二、生體可用率試驗

- (一)植物藥生體可用率的執行，可依據下列幾點來考量：活性成分的資訊(若已知)、植物原料藥的複雜性及分析方法的可行性。因為植物藥中可能含有一種以上的活性成分，或活性成分未被確認，所以可能很困難或無法以一般的體內生體可用率及藥物動力學方法進行研究(例如：測量全血、血漿、血清、或其他體液中活性成分組成或活性代謝物的濃度經時變化情形，或測量活性成分或活性代謝物在尿中的排除)。然而，當可行時，仍鼓勵廠商監測植物藥中已知之活性成分組成、毒性成分組成、指標成分組成或主要化學成分的血中濃度，並建立藥物在體內的有效以及安全濃度範圍。
- (二)在某些情況下，可利用合適的生物活性分析方法測量急性藥理作用經時變化情形，來取代生體可用率及藥物動力學的研究。如仍不可行時，植物藥的生體可用率可從良好控制的臨床試驗中觀察其臨床效應來決定。

三、不同批次與劑量之間的銜接性試驗

- (一)如同合成與高度純化藥品，藥劑學與生物藥劑學試驗對植物藥的品質管制、批次比較、與不同劑量間的銜接是非常重要的。這些銜接性試驗會依植物藥品的適應症與配方的不同而有差異，其相關試驗包括：生體相等性試驗(若活性成分已知)、體外溶離試驗、原位(*in situ*)藥品吸收試驗、體外-體內相關性試驗、體外經皮吸收/穿透性試驗。
- (二)臨床試驗的各個階段及預定上市的產品，應使用同一配方及劑型(即植物原料藥與植物藥成品中的各種成分及配方組成物保持不變)。當無法避免於不同試驗期間使用不具相同特性的批次時，例如：在產品的配方當中加入新的賦形劑成分、移除原先配方中既有的賦形劑成分、或由膠囊劑型變更為錠劑劑型等情況，則建議應執行上述的銜接性試驗，且應在試驗執行前明確界定可接受的範圍為何，並須說明其合理性。

四、內因性因子藥動試驗

- (一)當植物藥中的活性成分已知時，建議應執行植物藥在肝、腎功能不全病患的藥動學研究。對於肝、腎功能不全病患之試驗設計及相關結果之判讀，可參考國內中央衛生主管機關所公佈之「肝功能不全病患的藥動學試驗基準」及「腎功能不全病患的藥動學試驗基準」。
- (二)倘若活性成分未知時，應儘可能提供其它支持性的數據，來探討植物藥使用在肝、腎功能不全病患時，對於療效及安全性的影響。例如：以已知主成分的藥動學資料來判斷因清除率降低時所產生的影響；由劑量-反應的相關資料，評估當排泄受損時可能產生的疑慮；從第二、三期臨床試驗的數據進行次族群分析(subgroup analysis)。

五、外因性因子藥動試驗

- (一)若該植物藥在臨床的治療上可能需要與其他藥物併用，應執行交互作用試驗，藉以評估植物藥對於併用藥品的影響為何。例如：若所申請的植物藥其適應症為治療高血脂症，且在臨床的治療上必須與其它-statin

類藥品併用，則應評估植物藥對於-statin 類藥品的藥動學影響為何。若該植物藥的有效成分已知，則應進一步評估-statin 類藥品對於有效成分的藥動學影響為何。若植物藥的有效成分未知，亦應評估併用藥物對於植物藥的影響。此外，植物藥對代謝酵素與代謝途徑的影響亦為評估的重點之一。有關外因性因子藥動試驗決策請見附錄一。

(二)在執行體外(*in vitro*)試驗對於代謝酵素的交互作用評估時，建議應考慮下列事項：

1. 由於植物藥大多屬於混合物，不同成分之間對於代謝酵素可能有程度不同的抑制或誘導效應，最後在體內所觀察到對於代謝酵素的影響，主要是來自於不同成分之間的淨效應。因此，若以其中的活性成分或指標成分去評估體外的藥品交互作用，可能無法瞭解整體的效應為何，數值結果可能亦不具代表性。
2. 不同於一般合成或高度純化的藥品，因為植物藥常含一種以上的化學成分，且活性成分通常未知，以一般的藥動學測量方法，難以證明產品在人體的全身性暴露量。在此情況下，體外篩選試驗所選用的濃度是否為臨床上相關的濃度範圍，則不得而知。由此所得的體外試驗結果，也就無法正確反映或預測體內交互作用的可能性。然而，目前仍鼓勵廠商執行體外的交互作用試驗，但在沒有充分且合理的科學性評估下，不應將體外試驗所得到的陰性結果(亦即不會對代謝酵素產生抑制或誘導作用)視為免除體內試驗的唯一依據。

(三)在執行臨床試驗對於代謝酵素的交互作用評估時，建議應考慮下列事項：

1. 若所執行的體外試驗結果，無法正確反映或預測人體是否會有交互作用的可能性，則必須要執行臨床上的交互作用試驗。由於目前估計約有 70%的藥物在體內都是經由 cytochrome P450 (CYP450)所代謝，而其中 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等五種為主要的代謝酵素。基於病患用藥安全性的考量，所檢附的體

內試驗資料至少須包含對於上述五種不同代謝酵素的評估。

2. 若所申請的植物藥，在臨床的文獻報告上已發現會抑制或誘導體內代謝酵素，且已被廣泛的研究及證實，例如：金絲桃草(St. John's wort)目前即被認為會誘導體內 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 代謝酵素的活性。在此情況下，臨床交互作用的試驗則不需執行，但仍需在仿單上加註相關的試驗數據及結果。反之，若沒有相關的文獻報導，臨床交互作用的試驗則應執行。
3. 若在文獻報告上發現”不”會抑制或誘導體內代謝酵素，仍建議執行臨床交互作用試驗以進一步確認及瞭解，原因在於：由於植物藥的組成複雜，要去鑑別當中究竟何種成分會對代謝酵素產生影響，有其困難性。除此之外，不同的藥材來源、萃取、純化等製備過程，都有可能造成不同產品之間成分含量的變異，這當中也必然會牽涉到會對代謝酵素產生影響的成分。因此在文獻上所得到的結果，不一定會等同於實際的試驗結果。
4. 若所申請的植物藥為局部外用製劑，且能夠提供足夠的資料證明該品沒有明顯的全身性吸收，則可免除藥物交互作用試驗。

(四)相較於藥動學的交互作用試驗研究，植物藥在藥效學的交互作用研究，目前大多屬於案例報告，缺乏較具規模之研究，例如：當金絲桃草與選擇性血清素回收抑制劑併用時，即有個案發生血清素症候群 (serotonin syndrome)；銀杏(*Ginkgo biloba*)與 warfarin 併用時，有可能導致延長血液凝集時間和延長國際標準凝血時間比(International Normalized Ratio; INR)。因此在新藥查驗登記階段時，應儘可能提供植物藥在藥效學交互作用之相關文獻，並在仿單上進行加註。

第五章、臨床議題

一、說明

- (一)植物藥在臨床部分的審查原則和一般藥品相同，植物藥新藥若申請處方藥之查驗登記，通常需要提供“適當且具良好對照(adequate and well-controlled)之樞紐性臨床試驗”的結果來支持其所宣稱適應症之療效與安全性，而要完成“適當且具良好控制之樞紐性臨床試驗”，必須滿足下列七項條件：1.明確敘述之試驗目的(clear statement of objectives)；2.試驗設計採取有效之比較[即選擇適當之對照組](Study design permits valid comparison [appropriate control])；3.針對該適應症之治療應選擇患有該疾病之患者，而針對該適應症之預防應選擇可能患該疾病之高風險族群(Select patients with disease [treatment] or at risk of disease [prevention])；4.組間基準期資料具可比較性[適當之隨機分配](baseline comparability [randomization])；5.儘量減低試驗偏差(如：採取盲法等設計方式)(minimize bias [blinding, etc.])；6.採取適當觀察指標評估試驗結果(appropriate methods of assessment of outcome)；7.採取適當統計分析方法(appropriate methods of analysis)。
- (二)植物藥新藥若以非處方藥申請查驗登記，中央衛生主管機關將視廠商所提供療效與安全性資料之證據力、所宣稱適應症及該植物藥新藥之風險評估，作綜合審查考量；若屬總則所列「目前於國內外上市歷史不足以被認定為傳統使用，成分亦未被各國藥典或OTC monograph收載」，但宣稱之適應症經中央衛生主管機關認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])之植物藥新藥，廠商欲設計執行證實療效與安全性之樞紐性臨床試驗前，宜先諮詢中央衛生主管機關，以利後續循「指示藥品」途徑申請查驗登記。

二、臨床考量

(一)樞紐性臨床試驗(pivotal trial)的要求：支持植物藥新藥查驗登記之樞紐性臨床試驗的要求，主要取決於所宣稱治療的適應症，審查原則和一般藥品相同，對於未來使用範圍較大適應症族群之植物藥新藥，上市前的臨床試驗所需收納之人數可能較多，以取得足夠之療效與安全性資料，支持其廣泛使用，而對於未來使用範圍較限縮適應症族群之植物藥新藥，則上市前的臨床試驗所需收納族群也許可以較少，若是對於威脅生命疾病或具突破性療效之植物藥新藥，中央衛生主管機關也可能考慮以試驗結論具高度統計意義療效之單一樞紐性試驗，來加速核准其上市，再搭配於新藥監視期執行上市後承諾試驗(post-marketing commitment study)或上市後要求試驗(post-marketing requirement study)，以收集更多使用經驗與安全性資料。

(二)植物藥新藥宣稱之適應症種類：審查原則和一般藥品相同，仿單所列適應症之描述，可以下列四種適應症類型作療效宣稱：

1. 宣稱可以治療、預防、或診斷某種已被確認之疾病或狀況(例如:Penicillin 可用於治療懷疑是由 pneumococci 所引起之肺炎)。
2. 宣稱可以治療、預防、或診斷某種已被確認之疾病或狀況的重要臨床表現(例如：Chlorothiazide 可用於治療因鬱血性心衰竭患者之水腫)。
3. 宣稱可以緩解由疾病或症候群所引起之症狀(例如：Chlorpheniramine 可用於緩解由 vasomotor rhinitis 引起之鼻塞症狀)。
4. 宣稱特別作為與其他療法(如：膳食、手術或其他藥物)合併之用，即所謂輔助療法(adjunct to the mode of therapy)。

註:上述第三類適應症若經中央衛生主管機關認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])，且廠商能提供已發表資料以建立安全性與有效性的認定，且擬定的適應症與給藥劑量及給藥途徑在無醫師處方下使用之安全性可被接受，經中央衛生主管機關審查核准後，得以指示藥品上市。

(三)療效確認性樞紐臨床試驗之設計考量：

1. 植物藥新藥最佳劑量選取原則：某些植物藥新藥因為萃取濃縮製程技術之極限，使劑量選擇考量會受到單位藥品大小與每次服用合理顆數之限制，而致劑量調升試驗(dose escalation study)時無法測試到最大耐受劑量(Maximal Tolerated Dose; MTD)，而樞紐性試驗之最佳劑量選取則和合成藥品一樣，建議先以小規模短期劑量反應試驗(dose response study)評估分析有利與不利的反應，此劑量反應試驗可採替代性觀察指標(surrogate endpoint)或藥效學指標(pharmacodynamic endpoint)作探索，再進一步選擇最佳劑量進入療效確認性樞紐臨床試驗；若是已合法上市之植物性產品，且採用目前合法上市之劑量，中央衛生主管機關鼓勵廠商在研發初期進行較具決定性的試驗，以確定該植物性產品是否對一或多種宣稱的適應症具有療效。
2. 對照藥品選取原則：和一般藥品相同，採用隨機雙盲安慰劑對照組設計所得的結果最為可信，只有在使用安慰劑對照組被認為不合乎倫理(例如：在嚴重危及生命疾病且存在已知有效療法之情況下採取安慰劑對照組)時，可以選擇活性對照組(active comparator group)，但由於某些情況採用活性對照組所得試驗結果很難去判讀，故建議只有在安慰劑對照組無法使用，且有很好的理由預期使用該植物藥新藥可能有效時，才能使用活性對照組，即使前述在嚴重危及生命疾病且存在已知有效療法之情況下，中央衛生主管機關仍建議該適應症之初始試驗(initial studies)採 Add-on 設計，探究該植物藥新藥添加於標準療法是否能優於安慰劑添加於標準療法；因為利用活性藥品作為對照組的試驗設計，於數據解析時會有困難，因此對於改善症狀之適應症(symptomatic treatment)，若配合適當之試驗期間與合理退出試驗機制，使用安慰劑無倫理上的問題時，應進行以安慰劑為對照組的試驗；另有些情況(如：精神科疾病)，可採用三臂(3 arms)試驗，收納試驗組、安慰劑對照組、與活性對照組以確保試驗

之敏感度(assay sensitivities)，關於樞紐試驗對照組之選取攸關試驗結論是否能支持植物藥新藥之查驗登記，建議廠商設計時可參考國際法規 ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials，並儘早向中央衛生主管機關諮詢。

3. 試驗期間長短：植物藥新藥與一般藥品都和世界上所有介入性療法一樣，不可能保證絕對安全，故中央衛生主管機關將評估其潛在風險有無高過其利益，而最佳的安全性資料收集時機，就是在執行具對照組樞紐性試驗之同時，而樞紐性試驗期長短選擇，應依照其所宣稱之適應症特性與安慰劑對照組適當之曝露時間做綜合考量；但對於宣稱慢性使用適應症之植物藥新藥，可能需要長期之開放性試驗，來收集更多長期使用之安全性資料。對於大多數慢性使用之適應症，一般需要至少六個月到十二個月之安全資料才足夠，建議廠商設計時可參考國際法規 ICH E1A The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions。
4. 明確定義試驗目的，並採取適當觀察指標評估試驗結果：樞紐試驗必須明確定義試驗目的，例如：本試驗目的「將探討本植物藥新藥 Drug X 對於患有疾病 A 且具有特性 B 之受試者族群，與安慰劑 P(或活性對照藥 C)相比，其療效優於安慰劑 P(或不劣於活性對照藥 C)」，而評估試驗結果須採取適當觀察指標，例如：評估試驗結果將採用經確效(validated)的量表問卷 Q，並以「第 12 週與基準期量表 Q 分數變化」(change from baseline Q scores at Week 12)作為主要療效觀察指標。
5. 試驗盲性之維持：某些植物藥新藥因其本身藥材特性，其最終產品(final drug product)仍帶有特殊氣味，故臨床試驗進行中如何維持其盲性，成為執行植物藥新藥臨床試驗之特殊挑戰，安慰劑產品如何做到外觀氣味與試驗藥品無法分辨，建議廠商研發時儘早向中央衛

生主管機關諮詢。

6. 在本基準第二章品質議題有提及，若植物藥新藥因活性成分不明，又未能以生物活性分析作品質管制者，可採用多批次(multiple batches)臨床試驗設計，來間接證明批次間變異度為可接受之範圍，而此種多批次試驗設計，可在 Phase III study 要同時使用好幾個批次，若試驗組有兩種以上劑量，每種劑量組也應包含各種批次，各批次的規格不可太相近，最好各批次能涵蓋製程變異之範圍(但須在合格範圍)，於試驗執行完成後，再以統計方法比較各批次間療效是否有顯著差異(treatment difference by batch)，若某批次與其他批次有顯著差異時，則需進行該批次差異之分析，甚至須考量規格制定之合理性。一般來說，按照這樣的試驗規劃，各批次的樣本數不用很大，也不會增加試驗整體樣本數；至少有 3 個不同批次產品較具意義，於申請新藥臨床試驗審查時也需要先提供各批次的化學製造管制資料，而非試驗進行中任意更換批次，原則上，植物藥品質管控仍建議優先以活性成分或生物活性分析來作，執行上實在有困難時，才要考慮以間接方式證明其批次間變異度可接受，若廠商研發時有考慮以此種特殊試驗設計來間接證明批次間變異度為可接受之範圍，請儘早向中央衛生主管機關諮詢。
7. 若於樞紐試驗時，兩種相近劑量組(如 10%與 15%)所得療效數據相近，亦可間接證明植物藥新藥在此劑量範圍內之相似度，可作為證明植物藥新藥批次間變異度為可接受範圍之間接方式之一。
8. 其他試驗設計、統計分析方法與資料分析處理：請參考國際法規 ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports 或中央衛生主管機關公告之「藥品臨床試驗報告之格式及內容基準」。
9. 執行植物藥新藥臨床試驗亦和一般新藥相同，須遵照中央衛生主管機關公告之「藥品優良臨床試驗準則」。

(四)植物藥新藥查驗登記之安全性資料：審查原則和一般新藥相同，廠商所

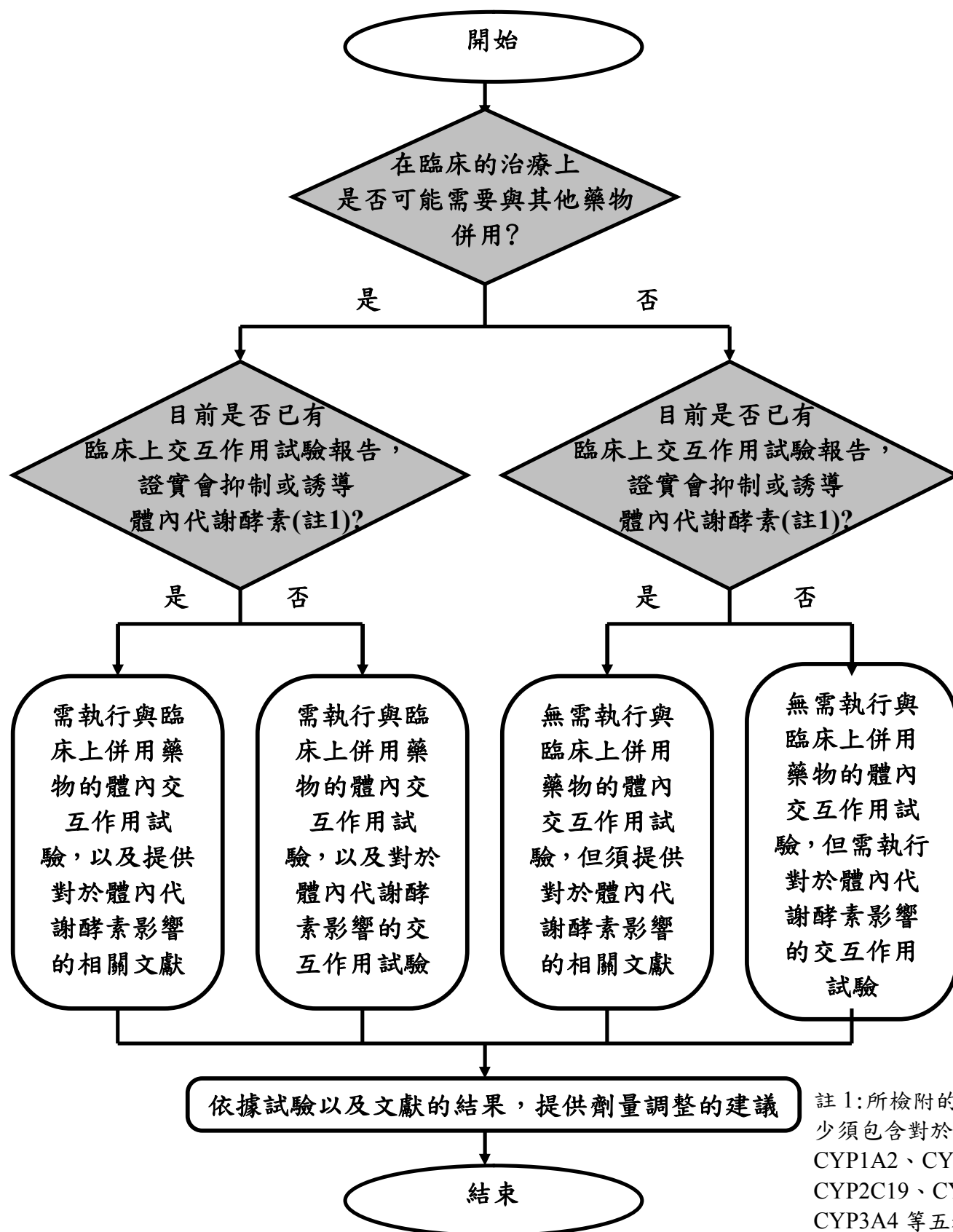
提供之臨床試驗報告，應依照國際法規ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports或中央衛生主管機關公告之「藥品臨床試驗報告之格式及內容基準」所列項目，將臨床試驗中所觀察到之死亡事件、嚴重不良事件、所有不良事件、因不良事件而退出試驗之案例整理並列表分析，對於死亡事件與嚴重不良事件或其他重要不良事件另外做個案摘要分析，以供中央衛生主管機關審查；研發中多個臨床試驗所累積的藥品使用族群，可以在CCDP (Complete Clinical Data Package)之Clinical Summary中作整合性安全資料分析，由多個含對照組之臨床試驗所累積的藥品使用族群亦可以和對照組作整合性安全資料分析比較；廠商所提供之整合分析資料須對於植物藥新藥進行整體風險評估，至少應分析該藥品之安全性(短期和長期)、耐受性、及其他特殊安全考量，和一般新藥相同，必要時可能須提出風險管理計畫(REMS/RMP)。

(五)植物藥新藥申請銜接性試驗評估之審查考量：與合成藥品一樣，若植物藥新藥查驗登記引用國外臨床數據且為中央衛生主管機關所公告「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一公告所列應申請銜接性試驗評估之藥品，則應檢送相關資料申請銜接性試驗評估，以確認國外臨床數據能外推至本國相關族群。如經評估認定不得免除銜接性試驗者，廠商應依評估結果，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，廠商應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。相關銜接性試驗評估審查原則請參考中央衛生主管機關公告之「銜接性試驗基準」。

(六)植物藥新藥有關新複方審查原則之適用考量：植物藥新藥來源可能為某單一植物之單一部分(如：根、莖、葉、種子)或是某單一植物之多個部分、亦或是多種植物之不同部位等，和一般新藥之新複方審查原則不同，廠商可以不必提供每種成分在複方中對於宣稱適應症所貢獻之療效，僅須證明該植物藥新藥(final drug product)對於宣稱適應症之臨床療效；但若是由合成藥品與植物藥新藥組合而成之新複方新藥，則廠商仍須提供個

別單方(合成藥品與植物藥新藥)在複方中對於宣稱適應症所貢獻之療效，並且須證明新複方療效或安全性優於個別單方。

附錄一：外因性因子藥動試驗決策樹狀圖



註 1: 所檢附的資料至少須包含對於 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等五種不同的代謝酵素的評估。

附錄二:參考文獻

1. 藥品非臨床試驗安全性規範(2000)
2. 成藥及固有成方製劑管理辦法(2010)
3. 分析確效作業指導手冊(2000)
4. 肝功能不全病患的藥動學試驗基準(2001)
5. 腎功能不全病患的藥動學試驗基準(2002)
6. 指示藥品審查基準－胃腸製劑(2011)
7. 藥品臨床試驗報告之格式及內容基準(2003)
8. 藥品優良臨床試驗準則(2010)
9. 藥品安定性試驗基準(2005)
10. 藥事法(2012)
11. 健康食品管理法(2006)
12. 中藥新藥臨床試驗基準(2008)
13. 植物藥新藥臨床試驗基準(2009)
14. 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則(2009)
15. 藥品查驗登記審查準則第二十二條之一(2009)
16. 銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量(2009)
17. EMA: Points to Consider on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin (2002)
18. EMA: Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2011)
19. EMA: Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2011)
20. EMA: Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products/ Traditional Herbal Medicinal Products (2008)
21. ICH E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions (1994)
22. ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports (1995)
23. ICH E6(R1) Guideline for Good Clinical Practice (1996)
24. ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (2000)
25. ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (2009)
26. *Nature Biotechnology* **26**:1077-1083 (2008)
27. TGA (Australia): Guidelines for Levels and Kinds of Evidence to Support Indications and Claims: For Non-Registerable Medicines, including Complementary Medicines, and

- other Listable Medicines (2011)
28. US: 21 CFR 201.57(c)(1)
 29. US: 21 CFR 201.80(c)(2)
 30. US: 21 CFR 314.126
 31. USFDA: Guidance for Industry-Botanical Drug Products (2004)
 32. USFDA: Guidance for Industry-Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (2012)
 33. WHO Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines (1993)
 34. WHO Guidelines for the Regulation of Herbal Medicines in the South-East Asia Region (2004)
 35. WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants (2003)
 36. WHO Monograph on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for *Artemisia annua* L. (2006)
 37. WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues (2007)

附錄三:植物藥查驗登記應檢附之技術性資料查檢表

植物藥新藥查驗登記化學、製造與管制技術性資料查檢表

類別		查驗登記	
植物藥藥材	一般項目	一般資料	○
		製造/供應商	○
		描述植物藥藥材的製備	○
		基原鑑定及發酵菌種鑑定	○
		植物藥藥材之栽植、採集、處理、運送與儲存之資料	○
		製程開發	△
		鑑定	○
	測試項目	規格(參見下列項目)	○
		植物鑑定	○
		指紋圖譜所進行的化學鑑定	○
		活性成分的化學鑑定	△
		指標成分的化學鑑定	○
		活性成分的含量	△
		指標成分的含量	○
		生物活性分析	△
		總灰分	○
		重金屬	○
		微生物限量	○
		農藥殘留	○
		外來毒素	○
	外來物質與摻雜物	○	
	相關項目	分析方法及分析方法確效	○
		批次分析及檢驗成績書	○
		規格合理性之依據	○
		對照標準品或對照物質	○
		儲存條件及容器封蓋系統	○

植物藥新藥查驗登記化學、製造與管制技術性資料查檢表(續)

類別		查驗登記	
植物 原料藥	一般 項目	一般資料	○
		製造廠	○
		製程及製程管制之描述	○
		物料管制	○
		關鍵步驟及中間體管制	△
		製程確效及/或評估	○
		製程開發	○
		特徵及結構鑑定	△
	測試 項目	規格(參見下列項目)	○
		外觀	○
		指紋圖譜的化學鑑定	○
		活性成分的化學鑑定	△
		指標成分的化學鑑定	○
		活性成分的含量	△
		指標成分的含量	○
		生物活性分析	△
		濃縮倍數	△
		熾灼殘渣	○
		總灰分	○
		水含量	○
		殘餘溶劑	○
		重金屬	○
		微生物限量	○
		動物安全性測試	△
		農藥殘留	○
		輻射污染物	△
		外來毒素	○
		內因性毒素	○
	與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目	○	
	相關 項目	分析方法及分析方法確效	○
		批次製造紀錄、批次分析及檢驗成績書	○
		規格合理性之依據	○
		對照標準品或對照物質	○
容器封蓋系統		○	
	安定性	○	

植物藥新藥查驗登記化學、製造與管制技術性資料查檢表(續)

類別		查驗登記	
植物藥成品	一般項目	植物藥成品性狀及配方組成	○
		藥劑開發/起源發現經過	○
		製造廠	○
		批次配方	○
		製程及製程管制之描述	○
		關鍵步驟及半製品管制	△
		製程確效及/或評估	○
		賦形劑管制	△
	測試項目	規格(參見下列項目)	○
		外觀	○
		指紋圖譜的化學鑑定	○
		活性成分的化學鑑定	△
		指標成分的化學鑑定	○
		活性成分的含量	△
		指標成分的含量	○
		生物活性分析	△
		植物原料藥的含量	○
		殘餘溶劑	○
		微生物限量	○
		外來毒素	○
		與劑型相關的檢驗	○
	相關項目	分析方法及分析方法確效	○
		批次製造紀錄、批次分析及檢驗成績書	○
		不純物之說明	△
		規格合理性之依據	○
		對照標準品或對照物質	○
		容器封蓋系統	○
	安定性	○	

註：○：表示須檢附該項目之資料；△：表示視個案判定。測試項目為至少應檢驗之項目，但仍可能因申請案之特殊性而有所增減。

植物藥新藥查驗登記藥/毒理技術性資料查檢表

試驗種類	第一類 傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥	第二類 在特定條件下認定是安全之植物藥新藥	第三類(與一般新藥相同) 未確知是否安全之植物藥新藥
主要藥效學	足夠的藥理學資料。	足夠的藥理學資料。	足夠的藥理學資料。
安全藥理學	通常無需執行非臨床安全性試驗,但應透過系統性文獻搜尋,提供具體文件資料以支持該植物藥品之安全性評估。	無特殊考量,可不執行。	應執行。
一般毒性試驗		應執行銜接性毒性試驗(可執行1種哺乳類動物),試驗期間不得短於臨床使用週期*。	應執行2種哺乳類動物(其一為非齧齒類)毒性試驗,試驗期間不得短於臨床使用週期*。
生殖與發育毒性		應執行2種哺乳類動物(其一為非齧齒類)生殖毒性第二期試驗,除非該植物藥已明顯具有胚胎毒性或含有致畸胎之成份。	應執行生殖毒性第一、二與三期試驗。
基因毒性試驗		應執行標準綜合試驗。	應執行標準綜合試驗。
致癌性試驗		視治療期間長短或任何特殊疑慮,進行致癌性試驗**。	視治療期間長短或任何特殊疑慮,進行致癌性試驗。
局部耐受性		無特殊考量,可不執行。	無特殊考量,可不執行。
抗原性		無特殊考量,可不執行。	無特殊考量,可不執行。
依賴性		無特殊考量,可不執行。	無特殊考量,可不執行。
非臨床藥物動力學/毒理動力學試驗		鼓勵廠商提供此項資料。	鼓勵廠商提供此項資料。

*動物毒性試驗期間應等於或超過人體臨床使用週期,最長至重覆劑量試驗最大推薦週期(齧齒類6個月;非齧齒類9個月)。

**對於長期使用之植物藥,若先前人體使用經驗未有致癌性疑慮,且該植物藥顯示不具基因毒性,或在重覆劑量毒性試驗未有器官或組織蓄積或腫瘤新生現象,則其致癌性試驗結果可於藥品上市後提供。

植物藥新藥查驗登記藥動/藥效技術性資料查檢表

類別		查驗登記
吸收	相對生體可用率或/及生體相等性試驗(包括:不同批次與劑量之間的銜接性試驗)	△
	劑量之線性關係	×
	食物之影響	×
分佈	血漿蛋白質結合率	×
	紅血球分佈情形	×
	分佈體積	×
	胎盤穿透及乳汁分泌	×
	其他(例如:血腦障壁之穿透(Blood-brain barrier (BBB) transfer study))	×
代謝	藥物代謝之半衰期,途徑及代謝物之構造及活性確認	×
	活性代謝物之藥動資料	×
	代謝酵素之確定	×
	藥物對酵素之誘發或抑制	△
排泄	恆量試驗	×
交互作用	外因性因子藥動試驗	△
特殊族群	內因性因子藥動試驗	△

註：○：表示須檢附該項目之資料；△：表示視個案而定；×：表示不需要提供。

植物藥新藥查驗登記臨床技術性資料查檢表

類別	查驗登記	說明
仿單	○	應至少包含執行該品之重要試驗研究資料，用法用量及適應症
療效與安全性之試驗報告	○	
臨床療效概要	○	
臨床安全性概要	○	
上市後使用經驗報告	○	如在國外上市藥品的銷售情形與使用該品的副作用通報與相關文獻資料。
銜接性試驗評估	○	依據查驗登記審查準則二十二之一條之規定辦理
風險管理計畫書(REMS)	△	必要時，需提供

註：○：表示須檢附該項目之資料；△：表示視個案而定