

植物藥新藥研發之法規科學考量

張琳巧¹ 張瑋倫² 徐立峰³ 戴天慈⁴

大綱：

- 壹、化學製造管制之法規科學考量
- 貳、藥毒理之法規科學考量
- 參、藥物動力學之法規科學考量
- 肆、臨床方面之法規科學考量

壹、化學製造管制之法規科學考量

品質為確保新藥安全性及有效性之基礎，而植物藥之組成成分往往因衍生自植物、通常製備為複雜之混合物，因而較一般化學藥物具有較高的變異性，故於化學製造管制方面，須利用一系列的測試與管制，來確保其基原、純度、品質、力價、效價與一致性。本文之內容主要摘錄自民國一百年五月五日之植物藥新藥開發法規科學訓練課程，介紹植物藥新藥臨床試驗研發階段，於化學製造管制方面之法規科學考量重點，以期提昇審查評估之透明度，加速高品質產品之研發。

一、定義

衛生署於民國九十八年三月公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」所稱之植物藥品，包括植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方製成的藥品，但不包括由基因轉殖植物而來的材料，亦不包括植物性來源的高純度物質、或化學修飾物。相較於美國食品藥物管理局於西元 2004 年公布之“Guidance for Industry-Botanical Drug Products”，我國並未排除發酵產品。此外，衛生署於民國九十九年十二月所公告之「植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)」，對於含有基因轉殖植物者，將視基因轉殖之目的及特性進行個案判定，擴大基準之適用範圍。

財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組¹ 化學製造管制小組² 藥物毒理學小組³ 藥效動力學小組
財團法人醫藥品查驗中心⁴ 臨床組

二、源頭管控

西元 1992 年左右，於比利時發生之馬兜鈴酸腎臟病變事件，乃服用以廣防己取代漢防己之減重藥所導致。源頭管控對於植物藥而言，為基本而重要之管控措施。除了須進行基原鑑定之外，種植、採集等對藥材所造成之影響，可能包括植株外貌、重量、代謝物等。因此，有關種植者、供應商、栽植條件(包括使用的農藥)、採集地點、採集時間(包括植物於採集時的生長階段)、處理與運送等環節皆必須進行管制，管控項目可參考世界衛生組織公佈之藥用植物優良種植與採集規範。

三、製程管控

在開發過程中，通常可藉由調整製程條件，提昇活性成分含量，並減少可能之有毒成分。製程過程及管控，如藥材的處理程序、製備原料藥時使用之藥材量、設備、溶劑、混合、研磨、萃取及/或乾燥等的溫度與時間，以及詳細的成品製程描述，於送件審查時皆須提供，目的乃為確保成品之品質一致性。然而，若是以目前已合法上市且沒有安全爭議的植物性產品，進行第一/二期臨床試驗時，則因其已有安全之使用經驗，因此僅須提供簡要之說明。

四、規格

規格包括品質管制測試項目、分析方法及擬訂的接受基準(合格範圍)。其中，項目部分除參照基準訂定之外，建議針對各產品之特性進行檢驗。接受基準之訂定，則建議依據 ICH、十大醫藥先進國之藥典、我國公告及規範，參照現有數據及經驗加以制定。經評估後認為不須測試之項目，則須提出科學證據支持，說明其合理性。

五、指紋圖譜

指紋圖譜乃用於規格測試中化學鑑定、安定性試驗研究、批次間定性定量比較等之重要工具，例如液相層析串聯質譜儀、核磁共振儀等。此外，植物藥於臨床試驗的初期階段，若尚無法確認活性成分或其他生物指標時，通常可以光譜及/或層析指紋圖譜鑑定配合濃縮倍數(以乾重計算)方式替代。

六、安定性

除了一般化學藥品可能面臨之考驗，如活性成分之分解、藥品與容器間產生反應(通常需選擇適當之包裝系統以避免發生)，植物藥新藥所含有之多種成分間，可能較易產生交互作用。此外，藥材本身亦可能受微生物或昆蟲侵襲、受潮等。因此，對於未上市植物性產品與已知有安全性疑慮產品的第一期與第二期臨床試驗申請案、及所有植物性產品的第三期臨床試驗申請案，皆須建立安定性指標分析方法，並累積足夠的原料藥及成品安定性數據，以支持其在臨床試驗期間能安全使用。

結語

執行初期之臨床試驗時，化學製造管制方面之考量著重於臨床試驗批次之品質和安全。若試驗結果顯示有開發之潛力，進入擴大性臨床試驗，並作查驗登記之準備時，則須在品質和一致性上有更高度的保證。植物藥新藥研發在化學製造管制方面具高度挑戰性，雖然在臨床試驗初期，不容易確認活性成分，然而隨著研發進展，建議盡可能鑑定活性成分，利用化學製造管制之措施確保且證明其品質之一致性。期待植物藥新藥之蓬勃發展，保障大眾之健康及促進生活品質之提昇。

貳、藥毒理之法規科學考量

植物藥新藥的研發，因其具有植物來源的生物多樣性、植物組成的複雜多元性，與具有人體使用經驗之特性，使得植物新藥的審查，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，今年五月五號舉行的「植物藥新藥開發法規科學訓練課程」，在藥毒理部份，主要說明植物藥新藥開發之臨床前藥毒理法規要求與審查重點，並依各植物藥新藥之特點及背景資料，說明植物藥新藥在臨床試驗與新藥查驗登記時所需的非臨床試驗考量原則，用意在於為國內廠商研發植物藥新藥時，提供非臨床試驗策略之指導與參考，以支持人體使用之安全性，同時避免不必要的重複動物試驗。

一、植物藥新藥之非臨床安全性試驗要求

一般新藥的研發過程中，非臨床藥理學與毒理學的研究，除了用以證明在疾病治療之理論基礎外，該資料對於新藥的安全性建立是特別重要的。然而由於一般植物藥新藥研發的藥材多半具有人體使用經驗，甚而悠久的使用歷史，可能

提供療效與安全評估上一定程度之依據，因此植物藥新藥之非臨床試驗要求會不同於未有人體使用經驗之其他類別新藥，將依藥物的新穎性、藥物已研究的程度，已知或可能的風險，以及研發階段，來進行不同程度的要求。

對於植物藥新藥之早期臨床試驗，由於主要是在少數受試者進行，且試驗期間較短，其風險較低，而基於植物藥可能以為市面上使用，具有相當的人體使用經驗，甚而豐富的動物與臨床研究資料，因此一般在透過廣泛的文獻與資料庫搜尋，現有的安全性資料可能足以支持該早期臨床試驗風險利益評估。現階段在「植物藥新藥臨床試驗基準」中，將早期臨床試驗之非臨床試驗資料要求分為合法上市且無安全性疑慮產品，以及未上市植物性產品與已知有安全性疑慮之產品，一般而言，在藥毒理部分，對於已上市口服植物性產品，可能無須進行標準之非臨床安全性試驗；而對於未經合法上市之植物性產品，也可因其藥材在依據傳統方式製備下，廣為民間使用，而具有相當之人體使用經驗，因此需要較少的非臨床安全性試驗資料；另對於已知具毒性風險之植物藥，所須之非臨床試驗將逐案判定，以解決相關的安全性爭議。廠商在申請臨床試驗時，必須提具充分的資料，以協助審查單位判定該試驗品在初期臨床試驗中使用的安全性。

當藥品進入到擴大性臨床試驗與查驗登記時，基於藥品暴露人數增加，甚而不具有嚴密臨床監控時(如上市後)，其風險相較於早期臨床試驗高，且先前人體經驗可能不足以支持植物藥品擴大性臨床試驗或上市核准的安全性，特別是用於慢性病治療之植物藥品；另對於一些在臨床不可監測性之毒性，特別是生殖毒性與致癌性毒性，都可能需要透過動物試驗來進行相關評估。因此通常植物藥新藥在進入晚期開發階段，依適應症、使用劑量、使用週期及人體安全使用經驗來訂定非臨床藥理與毒理試驗計劃。

二、 植物藥新藥之非臨床安全性試驗設計

當植物藥新藥須執行非臨床藥理與毒理試驗時，應依「藥品非臨床試驗安全性規範」進行，而依據植物藥新藥之特性，各試驗之考量如下：

1. 藥理試驗

植物藥新藥之研發通常基於具先前人體使用經驗，而直接進入在病人執行之 phase I/II 臨床試驗，然基於倫理之考量，該試驗應提供充足資料以證明其疾病治療之理論基礎，尤其對於可能危及生命之重大疾病時，當缺乏人體有效性資料時，可透過藥理試驗結果，作為早期臨床試驗有效劑量之選擇依據。另藥理試驗也可有助於 CMC 活性成分分析。

2. 一般毒性試驗

一般毒性試驗之最大測試劑量通常是最大耐受劑量 (maximum tolerance dose, MTD)，然植物藥新藥通常因其藥理與毒性活性之特性，很難於毒理試驗觀察到毒性反應，並測試到 MTD，因此通常會以最大限制劑量 1g/kg 或 2g/kg (當臨床劑量大於 1g/day) 進行，但仍應評估是否涵蓋臨床使用劑量範圍，以建立藥物的安全範圍。

3. 非臨床藥動學/毒理藥動學試驗

一般藥物動力學有助於毒理試驗的設計與詮釋，然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。而當 CMC 品質相關之指標成分 (markers) 已知，監測此類指標成分，可提供有關全身性暴露量的寶貴資料。

4. 生殖毒性

為避免臨床上的嚴重後果與其臨床不可監測性，除非已有確實人體使用經驗或可信的動物試驗資料，否則執行植物藥之生殖與發育毒性試驗是必要的。一般試驗內容包含生育/生殖功能 (segment I)、致畸胎性 (segment II)、週產期前/後的幼胎發育 (segment III) 之測試。然也可視臨床植物藥品之適應症與暴露族群而修正該試驗要求。例如用於治療攝護腺肥大之植物藥新藥，可能可以不須執行致畸胎試驗。

5. 基因毒性試驗

依據「藥品非臨床試驗安全性試驗規範」所執行之標準基因毒性試驗通常可滿足並提供足夠的基因毒性評估。不過由於植物藥可能因其特定微量成分或溶解度之影響，經常在基因毒性具有陽性反應，因此當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，並評估該陽性反應之生物相關性。

6. 致癌性試驗

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，且一般應於查驗登記時提供，不過在特定情況下，可於上市後補進行之，相關內容可參酌

植物藥新藥查驗登記審查準則 (草案)。

另一般針對臨床給藥人群的預期生存期較短之藥品，如用於晚期抗癌藥物通常可以免除致癌性試驗，但不包含輔助性治療藥品 (adjuvant therapy)，而通常植物藥新藥之研發，因其在藥理活性上與其他類型藥品的差異，所以其主要研發為用於改善化療不適或改善生活品質等，該適應症將不適用於抗癌藥品之非臨床試驗規範 (ICH S9)。

7. 其他考量

由於植物藥的組成複雜，很難如小分子一樣以藥動資料連結非臨床動物試驗與未來臨床試驗結果，故一般動物試驗與臨床試驗應儘可能使用同樣方式製備與製造。並建議每階段試驗之批次留樣，以供在未來有新的發現或新的疑慮時能夠進行追溯與分析。當原料藥或產品如在研發階段有變更時，需實施銜接性毒性試驗。

而對於作為支持其安全性的非臨床毒性試驗，為植物藥研發的一部分，需依「優良實驗室規範」(GLP)進行試驗。

結語

一般而言，通常在大型臨床試驗甚至查驗登記時，需依據法規單位與 ICH 相關指導原則來進行植物藥新藥之非臨床安全性試驗。然而，在一些情況下，當過去人體使用經驗或動物相關毒性資料充足時，可考量減免相關非臨床毒理學試驗，或考慮以執行銜接性試驗方式進行。建議於 end of Phase II 時，與法規單位提出諮詢。

參、藥物動力學之法規科學考量

本文之內容主要摘錄自民國一百年五月五日之植物藥新藥開發法規科學訓練課程。課程中主要是介紹藥物動力學在植物藥新藥開發過程中所扮演的角色及其相關應用，並進一步闡述藥物動力學方面在臨床試驗階段(IND)，以及新藥查驗登記階段(NDA)之審查評估重點。

一、臨床試驗階段的審查考量重點

藥物動力學部份對於臨床試驗案的審查考量，主要乃著重在試驗設計之合理

性，以及受試者在臨床試驗期間的安全性考量，而此一原則基本是適用於所有藥品的審查，包括植物藥新藥或是其他的小分子藥物。相關之審查重點，茲分述如下：

1. 試驗階段及目的

試驗計劃書中應明確說明試驗之目的。例如：評估藥物在體內的生體可用率、線性藥動學特性、食物-藥物交互作用等。

2. 試驗設計

藥物動力學試驗設計主要可分為交叉試驗設計(cross-over design)與平行試驗設計(parallel design)。若為交叉試驗設計，兩次投藥期間應至少間隔該藥品排除半衰期的五倍以上，藉以避免可能的殘留效應(carryover effect)；若為平行試驗設計，其各組人數則應有適當的設定，藉以確保試驗結果具有一定的統計檢定力(statistical power)。

3. 用法用量

試驗申請人應就臨床前的藥毒理試驗資料，結合目前已有的人體使用經驗和臨床試驗數據，來說明臨床試驗中藥物給予劑量、頻率及給藥時間長短之合理性。

4. 受試者納入及排除條件

若恆量試驗結果顯示，藥物主要經過肝臟代謝後排除，為避免在臨床試驗階段，受試者產生不可預期的毒性及副作用，對於肝功能不全的病患是否得以納入本試驗，則應進行適當之評估。

5. 併用藥品之限制

體外試驗結果顯示有交互作用之可能性。例如：該藥物主要經由 CYP3A4 代謝，則應在試驗計劃書中說明，在臨床試驗階段是否得以與 CYP3A4 抑制劑合併使用。原則上，受試者於參加試驗前，應禁服任何藥品兩週以上。

6. 樣本數

查驗登記用之藥物動力學試驗樣本數，原則上可評估人數至少需 10 或 12 名以上。

7. 檢品採集

藥物動力學試驗的採樣應以血液及尿液為主。採血時間至少應持續至到達最高血中濃度後三倍以上之藥物排除半衰期(取尿時間則為排除半衰期之七倍以上)，採樣次數應以足可說明藥物在體內之吸收、分佈及排除相為標準。

8. 分析物與分析方法

原則上所檢測之分析物應以活性成分為主。試驗計劃書中應載明所欲採用之分析方法，且已完成分析方法確效(validation)。

9. 檢品處理、運送及保存

試驗計劃書中應載明檢品處理步驟、運送及保存。

10. 藥動學分析參數與數據解析方法

試驗計劃書中宜說明所欲分析的藥動學參數，例如：曲線下面積(AUC)、最高血液濃度(C_{max})、達到最高血液濃度的時間(T_{max})、清除率(CL)、分佈體積(Vd)、半衰期($t_{1/2}$)等。參數計算是以房室模型(compartmentmodel)、非房室模型(non-compartmentmodel)或是非線性混合效應模型(non-linear mixed effects model)方法進行數據解析，也應清楚說明。

11. 受試者同意書

為了確保受試者的權益，應於受試者同意書明確告知，試驗之目的、血液檢體採集時間點、每次的試驗採血量及總採血量。

二、新藥查驗登記階段的審查考量重點

以下將就衛生署於 2010 年 12 月所公告之「植物藥查驗登記審查基準(草案)」中，藥物動力學部份進行說明。

1. 生體可用率試驗

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，所以通常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新藥中已知之活性成分組成、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。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，植物藥新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。

2. 不同批次與劑量之間的銜接性試驗

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新藥的品質管制、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新藥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*)藥物吸收試驗、體外-體內相關性試驗、體外經皮吸收/穿透性試驗。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(即原料藥與成品中的各種成分及組成保持不變)。當無法避免於不同期試驗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。

3. 特殊族群試驗

當植物藥新藥中的活性成分已知時，建議應執行植物藥新藥在肝、腎功能不全病患的藥物動力學研究。對於肝、腎功能不全病患之試驗設計及相關結果之判讀，可參考國內衛生署所公佈之「肝功能不全病患的藥動學試驗草案」及「腎功能不全病患的藥動學試驗草案」。倘若活性成分未知時，應儘可能提供其它支持性的數據，來探討植物藥新藥使用在肝、腎功能不全病患時，對於療效及安全性的影響。例如：以已知主成分的藥物動力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)。

4. 植物藥新藥-藥物交互作用試驗

植物藥新藥-藥物交互作用試驗評估，主要是分為以下兩大類別：

- (1) 臨床治療上必須合併使用的藥物：若該植物藥新藥在臨床的治療上可能需要與其他藥物併用，交互作用的試驗則應執行，藉以評估植物藥新藥對於併用藥物的影響為何。例如：若所申請的植物藥新藥其適應症為治療高血脂症，且在臨床的治療上必須與其他-statin 類藥物併用，則應評估植物藥新藥對於-statin 類藥物的藥物動力學影響為何。若該植物藥新藥的有效成分已知，則應進一步評估-statin 類藥物對於有效成分的藥物動力學影響為何。若植物藥新藥的有效成分已知，亦應評估併用藥物對於植物藥新藥的影響。
- (2) CYP450 代謝酶的評估：至少須在臨床試驗中，評估植物藥新藥 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 等五種不同代謝酶的影響。若為局部外用製劑，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

結語

多數植物藥新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，藥物動力學的研究確實存在較多困難。有鑒於植物藥新藥的特殊性和複雜性，一個小分子藥物在新藥查驗登記時所需檢送的藥物動力學/藥物藥效學資料，可能無法直接適用於植物藥新藥。對於植物藥新藥而言，在大多數的情況之下，試驗資料是可以獲得適度的免除。

肆、臨床方面之法規科學考量

本文內容主要介紹植物藥新藥開發過程中，於臨床方面之法規科學考量，演講大綱包括：1. 美國 FDA 與台灣 TFDA 對於非處方藥之管理比較；2. 簡介歐盟 EMA 與澳洲 TGA 植物藥管理系統；3. 簡介申請我國植物藥新藥上市之不同途徑及所需臨床資料；4. 植物藥新藥臨床試驗設計考量；5. 植物藥新藥研發之策略與挑戰。

一、美國 FDA 與台灣 TFDA 對於非處方藥之管理系統

美國與台灣對於非處方藥之管理系統之比較，兩國主要差別在於美國之非處方藥只有 OTC(over-the-counter)一級；台灣則有兩級(成藥與指示藥)，成藥即等同美國之 OTC，而指示藥則須依醫師或藥劑師(生)指示服用，屬 BTC(behind the counter)概念，美國近年也有輿論希望設立；而美國 OTC 可以走 monograph 方式申請(不須查驗登記)，亦可以用 NDA 方式申請，後者須繳交審查費，也可能須提供臨床資料，惟其將可擁有藥證所有權及可能獲取市場獨占權 (market exclusivity)；於我國申請非處方藥，可依照本署已公告之成藥及固有成方製劑管理辦法或指示藥品審查基準(分十類型)申請查驗登記，若未被列於上述基準或管理辦法，亦可以自行提供相關資料送審申請。

二、 歐盟 EMA 與澳洲 TGA 對於植物藥之管理系統

歐盟 EMA 與澳洲 TGA 對於植物藥之管理差異，在於歐盟自 2004 年 4 月公布其植物藥新法後，所有欲在歐盟販售之植物藥產品皆須向 EMA 申請核准，對於已經在歐盟境內販售之植物藥產品，給予七年過渡緩衝期，至 2011 年 4 月 30 日止，廠商可選擇兩種途徑申請核准：well-established use or traditional use，前者須提供足夠之療效與安全性資料，後者則可以僅提供足夠之安全性資料與 plausible efficacy data；然而欲走傳統使用途徑，須滿足該法規 16a 所列之五點條件，其中歐盟使用經驗須超過 15 年，僅這一條，就使傳統中草藥申請歐盟上市困難重重；七年緩衝期過後，中國大陸與台灣沒有一家成功依上述傳統使用途徑獲歐盟核准。而澳洲 TGA 管理植物藥較為具有彈性，屬於 complementary medicine 分類之一，中草藥與印度草藥及其他傳統草藥皆歸類為 traditional medicine，而 TGA 對於非處方藥管理分為 OTC 成藥與上述之 complementary medicine，再依照其風險等級分為較高風險需要申請查驗登記之 registered medicine 與風險較低被列在 ARTG 中，僅須以低價電子化申請與確效過程即可上市之 Listed medicine；雖然歸屬於 registered medicine 的藥物大多需提供具對照之臨床試驗結果支持其療效與安全性；但有時 TGA 會接受一些已被廣泛接受之教科書或標準指引所列活性成分之相關資料來佐證。

三、 我國植物藥新藥上市之不同途徑及所需臨床資料

本署於民國 99 年 12 月 10 日最新公告新藥查驗登記審查準則- 植物藥新藥查驗登記(草案)，廠商可依產品的適應症與特性，以及在無醫師處方下使用之安全性，循下列途徑申請植物藥新藥之查驗登記：成藥或固有成方製劑、指示藥品、與處方藥；其中較特殊的是，新增指示藥品適應症申請認定途徑：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，但宣稱之適應症經本署認定屬於「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，則可能在審查獲核准後，以指示藥品查驗登記上市。

四、植物藥新藥臨床試驗設計考量

植物藥新藥研發設計臨床試驗時之法規科學考量，若是欲申請註藥新藥以處方藥途徑上市，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，試驗設計前應先考量欲申請之適應症，選擇合適具代表性之受試族群，本演講並解說草案中“適當且具良好對照之樞紐性臨床試驗”之七項要件，並提示於某些特殊情況下，對於樣本數或療效確認試驗個數之法規要求，可能有些彈性考量；並對於植物藥新藥臨床試驗特有之試驗設計議題(如擬真安慰劑對照藥製作、多批次試驗等)作說明。

五、植物藥新藥研發之策略與挑戰

對於植物藥新藥研發策略與方向，講者提出個人法規科學研究心得，包括選擇申請上市途徑、與已上市健康食品區隔、中西醫師使用習慣、及科學證據與健保核價問題等，亦對於國內植物藥廠商未來出口至國外之途徑做分析與建議，最重要希望申請者能了解健康食品與藥物法規之差異，若是申請者欲申請目前並未在中央衛生主管機關公告「健康食品保健功效評估方法」中之保健功效，則須依照“健康食品管理法第 3 條中央主管機關未定之保健功效評估方法，得由學術研究單位提出，並經中央主管機關審查認可。”，先取得該項保健功效評估方法之認可後，再執行相關動物或人體保健功效評估試驗，以利後續申請健康食品；若欲走「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」，則須向本署 TFDA 申請認定該適應症，並諮詢應提供何種資料以認定其安全性與有效性。

參考資料

1. 行政院衛生署，藥品非臨床試驗安全性規範 89 年 (三版)
2. 行政院衛生署，植物藥新藥臨床試驗基準 (2009)
3. 行政院衛生署，植物藥查驗登記審查基準(草案) (2010)
4. EMA: Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2006)

5. US FDA: Guidance for Industry-Botanical Drug Products (2004)
6. WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants (2003)
7. Regulatory Toxicology Perspectives on the Development of Botanical Drug Products in the United States American Journal of Therapeutics. (2004)
8. EMA: Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorization and in Applications for Simplified registration. (2006)
9. 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 (2001)
10. TGA: Australian regulatory guidelines for OTC medicines (ARGOM 2003)

註：本文為醫藥品查驗中心 100 年生技醫藥法規科學研究與服務計畫成果