



兩岸植物藥新藥研發技術性資料要求之比較性研究

戴天慈¹、張琳巧²、張櫻馨³、林佳盈²

一、前言

海峽兩岸法規單位於 2013 年對於植物藥新藥研發，分別公布了相應之技術性資料要求，台灣食品藥物管理局(TFDA)於 2013 年 4 月公告:植物藥新藥查驗登記審查基準，主要是根據 2010 年 12 月公告之植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)，參酌國內產官學研之意見，修改後定案公告，其基本精神仍延續 2009 年公告之植物藥新藥臨床試驗基準，將分階段申請臨床試驗之技術性資料要求，彙整成申請查驗登記時所須具備之各項技術性資料。而中國大陸對於植物藥新藥之查驗登記(註冊審批)規定，主要依循 SFDA(現為 CFDA)2007 年藥品註冊管理辦法附件一，對於天然藥物註冊分類及申報資料要求所訂。然該項附件雖為條列式整理須檢附之技術性資料清單，對於實際各項申報資料之技術要求，說明較不具體，因此，中國大陸 SFDA(現為 CFDA)於 2013 年 1 月發布:「天然藥物新藥研究技術要求」，對於原本藥品註冊管理辦法附件一中，對於技術要求未盡說明之處，做了許多原則的闡述。本文主要針對 2013 年兩岸法規單位所公告的植物藥新藥研發技術性資料要求，作一比較性研究，以提供有意於兩岸同步研發植物藥之產學研各界作參考。

二、兩岸法規單位對於植物藥新藥定義之差異比較

台灣植物藥新藥查驗登記審查基準所稱之植物藥新藥，為符合「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。

中國大陸植物藥是包含在天然藥物之範圍，其天然藥物指在現代醫藥理論指導下使用的天然藥用物質及其製劑。其來源包括植物、動物和礦物，一般不包括來自於基因修飾動植物來源物質、經微生物發酵或經化學修飾的物質。

在台灣，中藥的定義除了包括典籍記載之傳統中藥外，也包括了民間使用或其他國家使用之草藥，經傳統或現代抽提方法獲得之藥品，但不包含業經高度純化，或經化學合成或修飾的傳統中藥；而且中藥新藥除了可以宣稱中醫診斷系統之適應症外，亦可以宣稱西醫診斷系統之適應症；此點與中國大陸區分中藥與天然藥物的方式有根本的不同，中國大陸是以依照中國傳統醫藥理論指導下使用(屬中藥)或是依照現代醫藥理論指導下

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導中心

² 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組

³ 財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組



使用(屬天然藥物)來區分；也就是說，在中國大陸，若擬研發一個全新藥材(典籍未記載)採用中國傳統醫藥理論指導下使用，將歸屬於中藥新藥註冊分類二(新發現的藥材及其製劑)；而在台灣，草藥經過傳統或現代抽提方法獲得之藥品，若宣稱治療西醫診斷系統之適應症，廠商可以自行選擇走中藥新藥或是植物藥新藥途徑來申請，此類產品在中國大陸，則只能以天然藥物申請。

讀者在閱讀本份比較性研究之前，應先了解兩岸在植物藥定義上的不同，才不致於對後續之各項技術性資料要求比較時，陷入迷惘。

三、兩岸法規單位對於植物藥新藥特性看法之差異比較

台灣植物藥新藥查驗登記審查基準序言中，闡述對於植物藥新藥研發時，要考量其可能具有以下特性：

- (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
- (4) 具有傳統人體使用的安全性經驗

故台灣法規認為，植物新藥的審查應有別於其他新藥來源的法規要求，建立特有之法規科學策略與審查原則。

中國大陸則認為天然藥物的研發應關注以下幾點：

- (1) 以現代醫藥理論指導臨床試驗方案設計與評價
- (2) 活性成分的確定應有充分的依據
- (3) 應有充分的試驗資料說明處方合理性、非臨床和臨床的有效性以及安全性
- (4) 保證資源的可持續利用。

中國大陸和台灣對於植物藥看法，主要不同點是在於中國大陸認為活性成分的確定應有充分的依據，台灣植物藥新藥查驗登記審查基準中，則針對不同植物藥新藥研發可能有活性成分已知或未知之情況，給予不同建議，例如：對於已知活性成分的植物藥新藥，其於化學製造管制部分應對該活性成分進行定性定量之管控，亦鼓勵於藥動學試驗監測活性成分組成之血中濃度，以建立體內有效及安全濃度範圍等；對於未能確認活性成分，或無適當定量方法者，應證明指標成分(組成)與臨床結果間的直接或間接相關性。於管控方面，則建議以生物活性分析進行品質管制。若無法以生物活性分析進行品質管制者，則需要更充分的資料，才得以確保且證明其品質之一致性，例如以多批次產品進行臨床試驗的設計，來間接證實其批次間變異性程度仍在可接受範圍。就此面向之兩岸法規比較，台灣對於植物藥新藥活性成分之技術要求是較有彈性的。



四、兩岸法規單位對於植物藥新藥技術性資料要求之差異重點比較

本段整理兩岸法規單位對植物藥新藥各項技術性資料要求(化學製造管制、藥理毒理、藥物動力學、臨床、複方及進口植物藥新藥銜接性試驗議題)中，有明顯差異之處，整理如下表：

技術性資料項目	台灣植物藥新藥要求	中國大陸天然藥物要求
化學製造管制 (CMC)		
1. 活性成分確認	鼓勵但不強制要求（非絕對需要）；若未確認，須以其他方式進行品質管制。	應進行系統的化學成分研究，並應研究確定活性成分。
2. CMC 資料是否可分階段送審	早期試驗依照其風險屬性(以食品或健康食品合法上市使用經驗及有無安全性疑慮)有不同要求，第三期擴大性試驗則須提供較完備之 CMC 資料。	對於第 I、II、III 期各階段 CMC 須準備的資料有詳細說明；一次性申請全部臨床試驗的，可參照 III 期臨床試驗的要求。
3. 多提取物組成複方製劑	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。(不一定是已上市單方製劑的原料藥)。	各提取物應為已上市單方製劑的原料藥。
藥理毒理 (Pharm/Tox)		
1. 毒理試驗資料要求是否考量人體使用經驗	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	✓ 在申請歸類「中藥」（以依照中國傳統醫藥理論指導下使用)或是「天然藥物」(依照現代醫藥理論指導下使用) ✓ 天然藥物應提供全套的毒理學試驗資料，並無考慮人體使用經驗。
2. 對於申請臨床試驗時之毒理試驗資料要求是否有分階段要求	✓ 有分階段要求，安全藥理學、體外基因毒性應在申請早期臨床試驗時提供。	✓ 有分階段要求，一般情況下，安全藥理學、急性毒性、長期毒性和遺傳毒性



	<ul style="list-style-type: none"> ✓申請早期試驗時，單一毒性試驗與重複毒性試驗另視個案情況(人體使用經驗、製程及有無安全性疑慮)提供。 ✓申請早期試驗時，體內基因毒性可暫不提供。 ✓生殖毒性試驗資料: 若臨床試驗中使用高效率避孕法，可暫不提供。 	<p>試驗資料或文獻資料應在申請臨床試驗時提供。臨床試驗前應採用兩種哺乳動物（其中一種為非啮齒類）進行長期毒性試驗。</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓生殖毒性試驗資料可根據臨床試驗的用藥人群分別在分階段申請臨床或申請生產時提供。
<p>3. 非臨床藥物動力學/毒理動力學</p>	<p>傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥通常可免除，其他兩類(在特定條件下認定是安全之植物藥新藥與未知是否安全之植物藥新藥)則鼓勵廠商提供此項資料。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓有效成分製成的天然藥物應進行非臨床藥代動力學研究。同時，應當充分考慮天然藥物不同於化學藥物的一些藥代動力學特點，對天然藥物體內過程適宜性評價應當充分結合藥物的作用特點，開展活性代謝產物的跟蹤研究。 ✓鼓勵在天然藥物研發的早期進行體內過程的評價研究，為給藥途徑的確定及後續研發提供參考資料。 ✓多成分天然藥物，在盡可能多地瞭解所含成分體內暴露程度的基礎上，鼓勵選擇其中能反映主要藥效的主要活性成份進行非臨床藥代動力學探索性研究。 ✓進行非臨床藥代動力學研究時，應在不同給藥劑量下考察天然藥物主要活性成分機體暴露情況，研究劑量與暴露的相關性，以解釋藥效學和毒理學試驗結果。



<p>4. 主要藥效學</p>	<p>查驗登記時須提供足夠藥理學資料。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 應重視天然藥物活性成分篩選與確認階段的藥效學研究，為天然藥物立題提供支援依據。 ✓ 應關注天然藥物非臨床有效性研究的劑量探索。藥效學試驗受試物所採用的劑量應在預試驗的基礎上確定。對於主要藥效學試驗的關鍵指標，應進行量效關係的研究。應進行天然藥物作用機制和作用特點的研究。
<p>藥動藥效學(PK/PD)</p>		
<p>1. 是否應進行人體 PK 試驗?</p>	<p>當可行時，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。</p> <p>然而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。對於植物藥而言，在大多數的情況下，藥動學/藥效學試驗資料是可以獲得適度的免除。</p> <p>應執行的試驗項目仍以個案評估為原則。</p>	<p>天然藥物新藥上市前應進行 I、II、III 期臨床試驗。</p> <p>天然藥物應進行體內過程的探索研究，以主要活性成分進行體內吸收、分佈、代謝和排泄研究，瞭解其藥代動力學基本特點。</p>
<p>2. 關於內因性因子藥動試驗要求(Special Population)</p>	<p>若活性成分已知，建議執行在肝、腎功能不全病患之藥動試驗；活性成分未知，則</p>	<p>無明文要求</p>



	儘可能提供其他支持性數據(視個案而定)	
3. 關於外因性因子藥動試驗要求 (Drug-drug interaction)	<p>1.若該植物藥在臨床的治療上可能需要與其他藥物併用，則應執行體內交互作用試驗，藉以評估植物藥對於併用藥品的影響；若該植物藥的有效成分已知，則應進一步評估併用藥品對於有效成分的藥動學影響。再依"目前是否已有臨床上交互作用試驗報告，證實會抑制或誘導體內代謝酵素"，來決定提供文獻或執行對於體內代謝酵素影響的交互作用試驗。</p> <p>2. 若該植物藥在臨床的治療上不需要與其他藥物併用，雖無需執行體內交互作用試驗，仍要依"目前是否已有臨床上交互作用試驗報告，證實會抑制或誘導體內代謝酵素"，來決定提供文獻或執行對於體內代謝酵素影響的交互作用試驗。</p>	若臨床試驗中涉及到天然藥物擬與其他藥物聯合應用的試驗內容，應當對該天然藥物與擬聯合用藥的已上市藥品的相互作用進行研究，包括通過體外和體內藥物代謝研究來評價藥物間可能存在的相互作用。
臨床(Clinical)		
1. 第二期試驗設計建議	已上市之植物性產品的初期臨床試驗，通常須為良好控制的臨床試驗，以證明療效。因為此類產品已上市，所使用的劑量已知是適當且有良好的耐受性，所以無需執行先導試驗(pilot study)或典型的第一期臨床試驗，另外，無對照組控制的試驗結果可能是沒有幫助	II期臨床試驗：治療作用初步評價階段。其目的是初步評價藥物對目標適應症患者的治療作用和安全性。此階段的研究設計應根據具體研究目的，設計多個臨床試驗，採用合理的設計方法進行研究。II期臨床試驗中需進行劑量效應研究，並對適用人群、給藥方案、療程、



	<p>的，因此強力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，並且也應於試驗期間一併收集安全性資料。如對試驗產品的最佳劑量有疑慮時，以隨機、平行、固定劑量、劑量-反應的臨床試驗作為初期臨床試驗特別有助益。</p>	<p>藥物相互作用等進行探索性研究，為Ⅲ期臨床試驗的方案設計和給藥劑量方案的確定提供依據，以及為準確撰寫說明書提供資訊。</p>
<p>2. 第三期療效確認試驗要求</p>	<p>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。</p>	
<p>(1) 樞紐性臨床試驗個數</p>	<p>若是對於威脅生命疾病或具突破性療效之植物藥新藥，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。</p>	<p>天然藥物Ⅲ期臨床試驗應為具有足夠樣本量的隨機對照試驗。一般應採用兩個確證性試驗資料來說明其有效性。</p>
<p>(2) 樞紐性臨床試驗樣本數要求</p>	<p>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</p>	<p>天然藥物Ⅲ期臨床試驗應為具有足夠樣本量的隨機對照試驗。 藥品註冊管理辦法附件，提到具體要求： ① 臨床試驗的病例數應當符合統計學要求和最低病例數要求； ② 臨床試驗的最低病例數</p>



	也許可以較少	(試驗組)要求：I 期為 20 ~30 例，II 期為 100 例，III 期為 300 例，IV 期為 2000 例；
(3) 長期給藥安全性資料	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，建議設計時可參考國際法規 ICH E1A	用於長期治療不危及生命疾病的藥物(如連續治療 6 個月或以上，或者間斷治療的累計時間大於 6 個月)，需提供長期給藥的安全性資料，包括暴露 6 個月的受試者 300 至 600 例和暴露至少 1 年的受試者 100 例的數據(也是參照 ICH E1A)。藥物延長的暴露試驗可以從 III 期臨床試驗開始。
植物藥複方-技術資料要求		
(1) 多種植物或植物多部位組成之複方	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	除按照上述非臨床有效性、安全性研究等內容進行研究之外，還應關注立項階段的組方合理性研究，提供充分的試驗資料，以支援其複方立題的合理性。 應明確處方中已上市各提取物的藥理作用特點，說明其在該複方製劑中所起的藥效學作用。應開展配伍有效性研究，證明配伍的科學性、合理性；應進行複方配比研究，證明配伍的最佳配比。天然藥物複方製劑的配伍配比研究，應以探索並確定其藥物特點及臨床優勢為目標，針對其組方



		<p>目的（如增效、減毒等），結合擬申請適應症，選擇合適的主要藥效模型進行研究。必要時，還需提供支援其處方組成的相互作用的藥代動力學研究依據。對於以減毒為目的組成的複方製劑，應提供與含毒性成份的提取物比較的長期毒性試驗資料，探索減毒的可能機制，或選擇其他合適的毒性試驗進行比較研究，為其處方合理性提供支援依據。</p>
<p>(2) 植物藥與合成藥品組成之複方</p>	<p>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。</p>	<p>中藥、天然藥物和化學藥品組成的複方製劑中的藥用物質必需具有法定標準，申報臨床時應當提供中藥、天然藥物和化學藥品間藥效、毒理相互影響（增效、減毒或互補作用）的比較性研究試驗資料及文獻資料，以及中藥、天然藥物對化學藥品生物利用度影響的試驗資料；申報生產時應當通過臨床試驗證明其組方的必要性，並提供中藥、天然藥物對化學藥品人體生物利用度影響的試驗資料。處方中含有的化學藥品（單方或複方）必須被國家藥品標準收載。</p>
<p>(3) 對於進口植物藥是否有銜接性試驗要求</p>	<p>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</p>	<p>進口中藥、天然藥物製劑按註冊分類中的相應要求提供申報資料，並應提供在國內進行的人體藥代動力學研究資料和臨床試驗資料，病例數不少於 100 對；多個主治病證或適應症的，每個主要</p>



	<p>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。</p>	<p>適應症的病例數不少於 60 對。</p>
--	--	-------------------------

五、兩岸植物藥新藥法規比較重點整理

由前述兩岸植物藥新藥法規技術資料要求比較研究，可以總結出下列幾個重點：

- (1) 兩岸植物藥新藥法規對於植物藥定義有差異，與中藥新藥區分的定義也有不同。
- (2) 雖兩岸植物藥新藥法規皆認為植物藥與一般化學合成藥品有根本差異，但台灣對於植物藥新藥審查較有彈性，既考慮某些植物藥已有人體使用經驗，而對某些毒理資料有減免；對於活性成分不明的植物藥，也有相應可接受其間接品質控制的彈性做法，中國大陸則要求必須確認活性成分，對於某些植物藥已有之人體使用經驗，也未提及有資料減免之空間。
- (3) 台灣植物藥新藥法規對於人體藥動學試驗多數可以減免，且已合法上市無安全疑慮之植物藥甚至不必被要求由第一期試驗做起；中國大陸則要求植物藥研發要按部就班由第一期試驗做起，而第一期試驗就必須研究人體藥動學資料；台灣法規對於內因性因子與外因性因子的藥動學資料要求較明確；中國大陸法規對於內因性因子藥動學資料要求無明文規定，對於外因性因子藥動學資料要求通過體外和體內藥物代謝研究來評價藥物間可能存在的相互作用。
- (4) 台灣植物藥新藥法規對於臨床部分資料要求，療效確認性樞紐試驗個數與試驗規模須取決於其宣稱治療之適應症；中國大陸則要求原則上要有兩個療效確認性樞紐試驗，且其樣本數須符合統計與最低病例數要求(Phase III: 試驗組 300 例)，台灣對長期安全性資料要求，係參照 ICH E1A 規範；中國大陸也是參照 ICH E1A，直接明文要求包括暴露 6 個月的受試者 300 至 600 例和暴露至少 1 年的受試者 100 例的數據。
- (5) 依台灣植物藥新藥法規對於植物藥新複方技術資料的要求，若未添加合成藥品，則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與安全性；中國大陸



則強調必須先證明該新複方之組方合理性，並開展配伍有效性研究，證明配伍的科學性、合理性，另應進行複方配比研究，證明配伍的最佳配比。台灣植物藥新藥法規對於植物藥新複方若添加合成藥品，則要求證明個別單方(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或安全性，並且須證明新複方療效或安全性優於個別單方。中國大陸對於中藥、天然藥物和化學藥品組成的複方製劑，要求其中藥用物質必需具有法定標準，申報臨床時應當提供中藥、天然藥物和化學藥品間藥效、毒理相互影響(增效、減毒或互補作用) 的比較性研究試驗資料及文獻資料，以及中藥、天然藥物對化學藥品生物利用度影響的試驗資料；申報生產時應當通過臨床試驗證明其組方的必要性，並提供中藥、天然藥物對化學藥品人體生物利用度影響的試驗資料。處方中含有的化學藥品(單方或複方) 必須被國家藥品標準收載。

- (6) 台灣對於進口植物藥是否須執行銜接性試驗議題，和合成藥品一樣，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。中國大陸則明文要求要有中國大陸的臨床資料：進口中藥、天然藥物製劑按註冊分類中的相應要求提供申報資料，並應提供在國內進行的人體藥代動力學研究資料和臨床試驗資料，病例數不少於 100 對；多個主治病證或適應症的，每個主要適應症的病例數不少於 60 對。

六、結語

綜上所述，我們可以知道兩岸法規單位在植物藥新藥研發的管理系統、技術性資料要求與審查重點有許多不同處，中國大陸法規相較於台灣法規，與歐美地區植物藥法規差異更大，因此，國內有志於植物藥新藥研發推向國際市場之產學研單位，應確實審視自身產品的現況(活性成分是否已知、是否有相當人體使用經驗等)，研擬一套可行的研發計畫，若有意同步於兩岸申請共同執行植物藥新藥臨床試驗的廠商，建議儘早向本中心諮詢相關兩岸法規問題，以利準備符合兩岸法規的申請資料，以加速獲得核准。

七、參考資料:

1. 植物藥新藥臨床試驗基準(台灣: 民國 98 年 3 月)
2. 植物藥新藥查驗登記審查基準 (台灣: 民國 102 年 4 月)
3. 藥品註冊管理辦法(中國大陸: 2007 年版)
4. 天然藥物新藥研究技術要求(中國大陸: 2013 年 1 月)