

衛生署公告「植物藥新藥查驗登記審查基準草案」之導讀

葉嘉新^{1*} 張琳巧¹ 張瑋倫¹ 徐立峰¹ 戴天慈² 李逸琦³

行政院衛生署於民國 99 年 12 月 10 日，依據行政程序法第一百五十四條第一項之規定，以署授食字第 0991414899 號文公告「植物藥新藥查驗登記審查基準草案」(以下簡稱本草案)，並期各界對公告內容有任何意見或修正建議者，於公告次日起 60 日內向其食品藥物管理局陳述意見或洽詢。此一草案乃繼衛生署於民國 98 年 3 月公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」後，在我國有關植物藥新藥開發與其藥政管理及審查指引之重要法規，特以本文說明其主要精神與內容概要。

眾所週知，植物藥新藥具有在新藥研發的獨特性質，相關內容可參考筆者「我國中草藥新藥研發的法規策略與挑戰」一文(曾發表於經濟部技術處「2006 年醫藥產業年鑑」，第 383-400 頁，亦收載於「新藥開發與臨床試驗」一書，2008)，總體而言約有下列的特色與挑戰：

1. 藥材來源的生物多樣性：植物藥新藥的藥材來源多來自於自然界。基於生物多樣性的特色，其藥材所含的有效成分及其類似物，可能因藥材的基原、使用部位、栽種或採收的季節、地域、物種、氣候、採收技術與其他外在環境的條件(如重金屬或微生物)等，而有質與量的不同，由此所製得的植物藥新藥，將較難達到如同小分子化合物藥品，在其藥物組成成分種類與組成含量上，不同產品批次具有一致性的審查要求。尤其是新藥核准上市後的產品批次，其品質管制若無法與臨床試驗時的產品批次，具有相當的一致性時，將

財團法人醫藥品查驗中心¹ 基礎醫學組² 臨床組³ 專案組

難以認可其新藥上市後安全與療效。

2. 藥品組成的複雜多元性：植物藥新藥的研發可來自固有方劑的創新，即是多種藥材的組合。若為單一味植物藥的抽取，因其排除高度純化的有效成分，使植物藥新藥的藥品組成仍為複方多成分組成。此種複方多成分組成的產品，除上述藥材來源的多樣性的特性，使不同產品批次的品質一致性更難以達成外；因為缺乏各單方特性的研究，難以明瞭其複方組成中各單方組成，在藥品的有效性與安全性研究中，各自所扮演的角色。並且，因無法確知其主要有效作用成分，與難以進行藥物動力學研究，將無法得知療效成分的暴露量，甚至其組成間的交互作用與影響。
3. 具有傳統人體使用的有效性經驗：植物藥新藥研發的選題，常來自傳統人體使用的有效性經驗，諸如古方典籍、臨床觀察或民間口耳相傳，依藥材的基本效能研發而得。此種特性誠然有助於提高新藥開發的成功率，因其乃立足在傳統人體使用的成功經驗上，可減少不必要的錯誤嘗試；但也因為此特性，可能忽略一般新藥開發的標的作用研究，及其作用機轉探討，造成「知其然，不知其所以然」的窘境。
4. 具有傳統人體使用的安全性經驗：植物藥新藥的研發，若為傳統固有方劑的新適應症，或其產品源自於固有處方合理的加減方，或其使用藥材部位、抽取方法與臨床用法用量並未超過傳統人體使用經驗，則應可視為此新藥具有一定的臨床安全性，進而期待能減少新藥開發上動物安全性試驗的要求，直接進入臨床試驗來驗證其療效。反之，若其研發策略為遠離傳統人體使用的安全性經驗，則喪失此植物藥新藥研發的利基，若要核准其新藥臨床試驗進行，與新藥查驗登記的上市核可，將與一般新藥研發的法規需求無異。

基於考量上述植物藥新藥之特性，使得對於植物新藥，無論是申請臨床試驗，與/或查驗登記的核可，主管機關應該有異於其他新藥來源的法規要求，而有其獨特法規科學策略與審查原則。本草案係參考並延續上開「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念，匯入世界衛生組織，與國際上醫藥先進國家，如美國、歐盟與澳洲等之法規精神，並考量國內製藥產業現況而研擬。本草案提出植物藥新藥在查驗登記審查時的重要法規科學策略，如同本草案在第一章總則所敘述，除及早在新藥研發階段向衛生署相關單位進行諮詢外，並有下列之具體建議：

- 品質(即化學、製造與管制)方面，鼓勵廠商於研發過程即確認活性成分。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，即鼓勵進行部分純化，提昇活性成分含量，並減少可能之有毒成分。
- 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。
- 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。
- 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。本署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)、上市後要求試驗(Post-marketing requirement study) 或上市後風險管理計畫(Risk management plan)，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，植物藥新藥亦適用本署銜接性試驗評估相關規範。

本草案之第二章至第五章內容，即分別就「品質」、「非臨床安全性」、「藥物動力學/藥物藥效學」，以及「臨床」等新藥開發專業領域之議題，就其相關的審查原則及法規科學之考量重點，做詳細的說明與闡述，期能有助於研發廠商了解，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。

除上述之具體法規科學策略建議與指引外，本草案也依植物藥新藥以處方藥或非處方藥型式，申請我國查驗登記之途徑作一明確說明，亦為彰顯我國植物藥之風險管理精神與特色。一如在本草案第一章總則所明文：(1) 若一植物性產品係為依固有成方(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，則該產品可依衛生署所公告「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記；(2) 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，若其成分尚未被衛生署列入成藥基準表範圍，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)，供衛生署審查是否能將其增列入相關之成藥基準表範圍，若其成分經審查核准增列者，該產品可依衛生署所公告「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記；(3) 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，但宣稱之適應症經衛生署認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」，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，經衛生署審查核准後，該產品得以納入「指示藥品審查基準」內，而以指示藥品上市；(4) 若現有證據無法支持其納入衛生署所公告「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，經衛生署核准發給藥品許可證後，始得上市。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、製造與管制等技術性資料。

綜上，植物藥新藥的特性使其研發具有一定的特殊性和靈活性，而自美國 FDA (Food and Drug Administration) 於 2004 年正式公告 botanical drug guidance 至今，在美國已有一例「綠茶萃取物治療生殖器疣」成功上市，我國亦有「壽美降脂一號治療高血脂症」與「懷特血寶 PG2」等，已獲得衛生署植物藥新藥查驗登記的核准，其他亦有多件試驗中新藥進入臨床試驗，顯見植物藥新藥之研發已蓄勢待發，希望透過本草案之法規科學策略與審查指引之公告，能有助於更多植物藥新藥的研究與開發，進而成功上市，以促進產學發展並造福人民健康。

註：本文作者為財團法人醫藥品查驗中心植物藥新藥法規研究工作小組成員，*為主要撰稿人