



### 國際醫藥法規新知

- 生物相似性藥品 Biosimilars p.1-5
- 亞洲新藥發展之策略與執行之異同 p.6-8

### 國際醫藥聞新知

- 歐盟 EMA 於 2010 年 11 月公布「Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use」法規準則草案 p.9
- 歐盟 EMA 於 2010 年 11 月公布「Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies」法規準則草案 p.10
- 歐盟 EMA 開始對含有 Somatropin 的生物相似性藥品進行安全性再評估的研究 p.11
- 歐盟 EMA 對 Avastin 用於治療乳癌已完成整體性評估 p.12
- 美國 FDA 將進行免除 Avastin 用於治療乳癌的適應症 p.13
- 美國 FDA 於 2010 年 11 月公布「Antibacterial Drug Products: Use of Non-inferiority Trials to Support Approval」法規指引 p.14
- 美國 FDA 於 2010 年 11 月公布「ANDAs: Impurities in Drug Products」法規指引 p.15

### 國內醫藥法規重要政策

- 衛生署公告「植物藥新藥查驗登記審查基準草案」之導讀 p.16-20

### 台灣藥物法規資訊網法規公告

- [台灣藥物法規資訊網](#)

### 台灣藥品臨床試驗資訊TFDA通過案

- 99 年 11 月查驗登記用 IND 核准執行案件 p.21-22

### 醫藥科技經濟評估

- [2011-1-27 風險分攤學術研討會](#) p.23

### 法規科學研討會

- [2011-1-17 食品藥物管理局藥品藥政業務之回顧與展望說明會](#) p.23

# 生物相似性藥品 Biosimilars

林治華<sup>1,2</sup> 李元鳳<sup>3</sup> 王蓉君<sup>2</sup>

## 前言

生物相似性藥品 (Similar Biological Medicinal Product, SBMP; informally “Biosimilar”) 係指以生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及療效上，與原本作為參考藥品並獲得該國上市許可 (authorised reference product) 之原開發生物藥品相似者。邁入 21 世紀以來，由於生物科技快速的發展，生技醫藥產品佔醫藥市場的比例近年來迅速攀升，多項臨床療效明確且累積足夠使用經驗之生技醫藥品諸如紅血球生成素、人類生長激素的專利陸續到期，因此生物相似性藥品的研製，遂獲得藥廠的重視，成為近年來生技產業發展的趨勢之一。

## 歐盟醫藥品管理局 Biosimilars 法規

歐盟 EMA 於 2004 年至 2007 年間，經由 Biosimilar Working Party 組織以及 Biosimilar Task Force 的運作，主導生物相似性藥品研究的相關規範。傳統上公認生物製劑具有製程專一特性 (process specificity)，亦即當製程改變時，產品也就有所不同；因此生物相似性藥品若欲證實其與原已上市的參考藥品 (authorised reference product) 的品質、安全、療效相似時，則必須對其進行高度的特性鑑定 (characterization)，並證實其具有相似的品質。在歐盟 EMA Guideline on Similar Biological Medicinal Products CHMP/437/04 中指出，依據 Article 10(4) Directive 2001/83/EC，生物相似性藥品必須執行比較性研究 (comparability studies) 來證實

---

財團法人醫藥品查驗中心<sup>1</sup> 資源發展組<sup>2</sup> 執行長室<sup>3</sup> 基礎醫學組

與原參考藥品相似的本質。由於生物相似性藥品查驗登記要求是一種如“減免部份法規科學要求 (abridged)”的生物製劑 (並非學名藥 generic) 概念，因此對於臨床前與臨床資料的要求將依個案適度的減免。目前歐盟 EMA 對於生物相似性藥品的法規指引分三類：(1) the overarching guideline：定義生物相似性藥品的原則；(2) 一般的指引 (general guideline)：對品質、安全、療效的評估原則；(3) 針對產品的特殊指引 (product type specific guidelines)：目前共有六類分別為：重組人類胰島素 (recombinant human insulin)、重組人類生長激素 (somatropin)、重組人類顆粒細胞群落刺激因子 (recombinant granulocyte colony stimulating factors)、重組人類紅血球生成素 (recombinant erythropoietins)、干擾素- $\alpha$  (interferon alpha)、低分子量肝素 (low molecular weight heparin)。

生物相似性藥品最重要的科學技術性資料為品質、安全和療效的比較性研究，比較性研究是以已上市的參考藥品作為對照，對生物相似性藥品於製程當中的差異變化進行評估，以降低製程改變所導致的不確定性 (process uncertainty)；但由於有時候生物相似性藥品製程中極微小的差異變化對臨床預後所造成的影響，必須等到有較多的使用經驗後才能獲知，因此對生物相似性藥品須有完善的上市後安全性監測計畫 (pharmacovigilance)。

生物相似性藥品除了上市前的比較性研究之外，於上市後的重點議題尚包括：風險管理計畫 (risk management plans, RMP)，安全性監測 (pharmacovigilance)，產品名稱 (role of product names)，產品的可互換性 (interchangeability)，以及產品的可替代性 (product substitution)。可互換性是生物相似性藥品得以進入市場機制行銷的基本要件。以生物相似性藥品替代原參考藥品後，須確認對生物相似性藥品可以持續追蹤 (臨床預後) 與進行安全性監測。雖然生物性相似藥品和原參考藥品均用以治療相同的疾病，但兩者並非完全一致，使用時仍宜遵從醫護人員的建議，而非自主性的任意替換，因重覆的替換 (repeated switching) 將會干擾生物性相似藥品的安全性監測。

## 日本醫藥品醫療器材總合機構之 Biosimilars 法規

日本獨立行政法人醫藥品醫療器材總合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）生物相似性藥品的法規指引於 2009 年陸續完成，計有「Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Biosimilar Products」、  
「Revision of marketing approval application」、與「Nonproprietary name and brand name of Biosimilars Products」；主要考量重點與歐盟 EMA 相同，為生物相似性藥品與已上市的參考藥品的品質、安全、療效的比較性研究。其所遵循的原則為：生物相似性藥品應建立獨立完整的製程，其品質應進行特性鑑定，與參考藥品之間品質的高度相似性應加以證實，並以臨床前和臨床試驗進行比較性研究，參考藥品則必須已取得在日本核准上市。

表一：日本醫藥品醫療器材總合機構之生物相似性藥品檢送的 Data Package

		生物相似性藥品	化學新藥	化學學名藥
品質	製程(process)	○	○	△
	特性鑑定(characterization)	○	○	—
	專一特性(specification)	○	○	○
安定性	長期測試(long term test)	○	○	—
	壓力測試(stress test)	△	○	—
	加速測試(accelerated test)	△	○	○
藥效學 (PD)	主要藥效學(primary PD)	○	○	—
	安全性藥效學(safety PD)	—	○	—
	其他(others)	—	△	—
藥動學 (PK)	吸收分布代謝排除(ADME)	△	○	—
	生物相等性(BE)	—	—	○
	其他	△	△	—
毒理學	單一劑量毒性	△	○	—
	重複劑量毒性	○	○	—
	基因毒性	—	○	—
	致癌性	—	△	—
	生殖和發育毒性	—	○	—
	局部耐受性	△	△	—
	其他	△	△	—
臨床	臨床試驗	○	○	—

○：必須； △：視個案而定； —：不需要

表二：歐盟和日本之臨床比較性研究

	歐盟	日本
藥動學研究	比較性藥動學研究為必須的	應執行比較性藥動學研究
藥效學研究	應選擇與臨床療效相關的 PD markers	若可行，選擇與臨床療效相關的 PD markers，並以之作比較性研究
臨床療效研究	通常需要臨床試驗用以證實臨床上的可比較性；有時候，比較性的 PK/PD 研究可能已足以證實臨床的可比較性	應執行臨床試驗進行比較性的研究；若 PK/PD 研究足以確定臨床療效指標，則額外的臨床試驗可以免除
免疫力研究	必須評估免疫力；並於適當間隔期對抗體進行長期監測	在適當的臨床階段，應評估抗體形成以及其他免疫力

## 美國食品與藥物管理局 Biosimilars 法規

美國 FDA 對於生物相似性藥品早已進行多年的評估審核與核可上市，但一直到 2010 年 3 月 23 日，才有生物相似性藥品相關的法源依據 PHS Act 351(K)，PPAC Act Title VII (Patient Protection and Affordable Care Act)。相較於歐盟或日本，FDA 對於生物相似性藥品採取兩個步驟進行階段式評估：(1)為取得核准 (approvability)，生物相似性藥品需要分析檢測其品質具有高度的相似性 “highly similar”，並進行臨床前和臨床（含免疫力）的研究，但任何一者可經由 FDA 減免 (waived)；(2)評估是否為可交換性 (interchangeability) 時，生物相似性藥品需執行 switching studies。如同其他的生物製劑，FDA 要求生物相似性藥品須具備有藥品風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS)。

由於比較性研究具有科學的基礎，因此美國 FDA 也是遵循 ICH Q5E 對於比較性研究的要求，執行項目包括含安定性試驗在內的分析測試、生物效價分析、動物 PK/PD 研究、人體 PK/PD 研究、動物毒理試驗、以及人體安全性和療效性試驗等。至於何時需要執行品質分析測試，何時需要進行動物或人體試驗以做為比較性研究的評估，FDA 目前還沒有制定特定的流程。

## 結語

美國 FDA 和歐盟 EMA 於 2006 年先後分別核准通過其第一個生物相似性藥品—重組人類生長激素 Omintrope。我國衛生署則於 2008 年 11 月公告「藥品查驗登記審查準則—生物相似性藥品之查驗登記」，並於 2010 年 4 月 30 日發布其核准的第一張生物相似性藥品許可證，主成分為人類生長激素（somatropin）。由於原開發藥物專利的陸續到期，可預期未來生物相似性藥品將會成為生技醫藥發展的新趨勢之一。

參考資料：[DIA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, June 18, 2010, Washington DC, USA](#)  
(2010-12-21)

延伸閱讀：

1. [生物相似性藥品規範定版.pdf](#)
2. [生物相似性藥品查驗登記技術性資料審查重點表.pdf](#) (2010-12-22 公告)
3. [ICH Topic Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products, 2005; CPMP/ICH/5721/03](#)
4. [Guideline on Similar Biological Medicinal Products CHMP/437/04](#)
5. [Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/BWP/49348/05](#)
6. [Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues CHMP/BMWP/42832/05](#)

# 亞洲新藥發展之策略與執行之異同

## --亞洲新藥發展 2010 年東京會議心得

李芝瑩<sup>1</sup>

「Annual Conference in Japan for Asian New Drug Development」為 DIA (Drug Information Association) 集結亞洲各國藥商與法規單位對亞洲新藥發展議題進行深入探討之研討會，自 2007 年起已於日本東京舉辦過三屆，今年第四屆於 2010 年 4 月 12-16 日亦在日本東京舉行。本年度會議講員涵蓋日本、韓國、台灣及中國等四國，主要討論的議題為亞洲腫瘤臨床試驗之發展策略與執行、以東亞觀點談全球同步新藥發展、及東亞之種族相似度與差異 (medical practice, PK, etc.)。

會中，日本獨立行政法人醫藥品醫療器材總合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 表示，為減少 “Drug Lag” 及 “Device Lag” 等問題，近期積極改善其諮詢與審查機制，除新增聘 200 多位審查員，對審查員提供訓練課程及舉辦案件討論，另鼓勵廠商提出諮詢要求，並提升審查員諮詢服務能力與品質，以達縮短 IND 與 NDA 審查時間之目的。PMDA 期許日本多參與跨國臨床試驗，以期將種族差異之議題提前納入臨床試驗中考量。近年日本參與跨國 phase II 臨床試驗之比率有逐漸上升之趨勢，但仍以參與 phase III 之試驗為大宗。PMDA 亦強調加強東亞各國合作及 harmonization 之重要性。

針對銜接性試驗評估 (Bridging Study Evaluation, BSE)，日本 PMDA 納入統計審查員，此點與台灣不同，但其面臨之問題，如：一個區域的樣本數過小、多少資訊足以顯示具族群相似性/差異、比較各區域間之 dose-response 反應有困難等等，仍無法藉由統計觀點解決，主要仍仰賴日本人或亞洲人的 PK/PD

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心臨床組

(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) 資料及臨床資訊判斷。與會各國對於銜接性試驗或跨國臨床試驗需納入多少亞洲人仍無定論，認為須視個案狀況與各法規單位進行溝通討論而定。

目前日本、韓國及中國對於判斷是否具種族差異多要求需有本國人之 PK 資料，而台灣目前不侷限於一定要有台灣人之 PK 數據，亞洲人的 PK 資料是可以被接受的，此點於東亞各國中最具彈性。

查驗中心臨床組陳紀勳醫師於會中演講台灣評估銜接性試驗之經驗，並提出對族群 (ethnic group) 之 working definition，亦即  $D \times I = C$ ，其中 D 為 Drug characteristics，I 為 Epidemiology of Indication，C 為 Clinical impact based on risk-benefit approach (Ref 1)。另查驗中心陳恆德執行長於會上說明台灣 TFDA 於今年年初正式成立，CDE 亦持續提供藥物審查人力與資源協助，日後藥物審查朝向一元化內審機制，預期可縮短藥物審查及新藥上市時程；並重申東亞各國法規單位合作的重要性，提出 APEC LSIF 中，台灣主導 Good Review Practice workshop 及 APEC PER Scheme，以及提議由日本來扮演 ICH E5 第三次 Q&A 制定之領導的角色。此外，陳執行長說明 CDE 審查報告皆用英文撰寫，與其他三國皆用各自語言撰寫不同，故未來各國審查經驗與報告交流，台灣將不會面臨語言問題。

中國方面因市場廣大，發展迅速，且收費低廉收案快速，於全球藥物發展已漸漸從 follower 轉為 driver。為鼓勵藥商於中國進行早期臨床試驗，越早將中國納入跨國臨床試驗可縮短該藥物於中國申請核准上市的時間。但由於中國藥物審查人員短缺及工作負荷過重，目前審查時程仍然很長。

基於種族差異，亞洲各國盛行之癌症類別和臨床治療與西方國家有差異，中國、台灣及日本專家分別於會中分享其在肝癌、胰臟癌及胃癌等研究及參與之臨床試驗，韓國亦表示其於 phase I/II 即開始參與或主導區域甚至跨國腫瘤臨床試



驗。各國皆表示由亞洲區域發起或合作早期腫瘤臨床試驗能促進改善區域性盛行之癌症治療。

東亞各國無論在參與或發起跨國臨床試驗的經驗及機會已越趨豐富與成熟，而各國法規單位的合作與交流已勢在必行。台灣相較於其他國家雖具有較純熟的藥物審查經驗與能力，但由於市場過小及政治等因素，被排除於 Tripartite 會議（中國、韓國及日本）之外。基於國人用藥安全與健康，台灣應更積極參與亞洲各國藥物發展相關會議，尋求合作機會並分享台灣經驗，跟上國際腳步，避免被排除於東亞合作國名單之外。

Ref 1: Herng-Der Chern, et. al. Drug Information Journal, 2009.

## 歐盟 EMA 於 2010 年 11 月公布「Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use」法規準則草案

在使用治療性的生物性藥品時，不需要的免疫反應可能造成重大的臨床問題，包括降低臨床治療效果、或產生罕見的嚴重副作用等。歐盟 EMA 於 2010 年 11 月 26 日公布「Draft Guideline on Immunogenicity Assessment of Monoclonal Antibodies Intended for In Vivo Clinical Use」法規準則草案，陳述對於預期使用於臨床病患之單株抗體（monoclonal antibodies, mAbs），其所衍生出之不需要的免疫反應（unwanted immunogenicity）之相關議題，並用以協助產品在最後研發階段的相關評估。單株抗體、新的單株抗體衍生物（novel mAbs derivatives, eg. Fab fragments, scfv, nanobodies, minibodies）、或生物相似性單株抗體（biosimilar mAbs）均涵蓋於其中。（RegMed 2011 Vol. 3:9）

資料來源：[歐盟EMA Draft guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use \(2010-11-26\)](#)

## 歐盟 EMA 於 2010 年 11 月公布「Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies」法規準則草案

歐盟 EMA 於 2010 年 11 月 26 日公布「Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies」，此份法規草案乃是對於和已上市的參考藥品相比較，具有生物相似性的單株抗體（biosimilar mAbs）其於臨床前（non-clinical）和臨床部分所需提出的試驗計畫。臨床前試驗包括藥理及毒理部分，以風險考量為基礎並視個案而定的方式（case-by-case），對於生物相似性的單株抗體進行評估；於臨床部分則包括詳細的藥動學、藥效學、安全性和療效的試驗，以及上市後的監測計畫等。（RegMed 2011 Vol. 3:10）

資料來源：歐盟EMA [Draft guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies \(2010-11-26\)](#)

## 歐盟 EMA 開始對含有 Somatropin 的生物相似性藥品進行安全 全性再評估的研究

Somatropin 為重組人類生長激素之生物相似性藥品，用以治療因生長激素缺乏導致的身材矮小、透納氏症（Turner syndrome）、或慢性腎功能不全導致的發育遲緩等疾病。

歐盟 EMA 執行此項研究起因於法國醫藥評審局（French medicines agency）始於 2007 年 10 月開始的一項長期流行病學研究 “Santé Adulte GH Enfant”（SAGhE）之報告結果。該報告顯示，經由國家級強制性登錄（France-Hypophyse register）所追蹤到的 10,000 位曾經在 1985-1996 年間使用重組人類生長激素的青年，其中 7,000 位的可用資料進行分析結果顯示，使用 Somatropin 治療後具有較一般人為高的死亡風險性。

歐盟地區已核准含 Somatropin 重組人類生長激素之生物相似性藥品有 NutropinAq、Omnitrope、Valtropin、Genotropin、Humatrope、Norditropin、Saizen、及 Zomacton。目前 EMA 該研究仍在進行中，在正式研究報告之前，歐盟 EMA 認為其並沒有立即的危險性，但嚴格限制使用者應遵守仿單適應症及建議劑量上限不超過 50  $\mu$ g/kg/day。（RegMed 2011 Vol. 3:11）

資料來源：[歐盟EMA Update on somatropin-containing medicines \(2010-12-16\) & European Medicines Agency to review the safety of somatropin-containing medicines \(2010-12-10\)](#)

## 歐盟 EMA 對 Avastin 用於治療乳癌已完成整體性評估

歐盟 EMA 於 2010 年 12 月 16 日發布新聞，建議 Avastin 與 paclitaxel 合併使用仍為治療乳癌的選項之一，但與其他抗癌藥物合併使用則否。

Avastin 為一種具活性成份 bevacizumab 的抗癌藥物，常常和其他抗癌藥物合併使用，用來治療肺癌、大腸直腸癌、腎臟癌、乳癌等。歐盟 EMA 人用醫藥品審議委員會（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）此次僅對於 Avastin 合併其他抗癌藥物用於治療轉移性乳癌做評估。依據目前更新資料，歐盟 EMA 認為 Avastin 與 paclitaxel 合併使用治療轉移性乳癌，其臨床效益仍大於風險性，不僅可以延長患者 progression-free 的存活率，同時對於整體存活率（overall survival）並無負面影響。

依據更新資料顯示 Avastin 合併 docetaxel 治療轉移性乳癌，對於患者的整體存活率和 progression-free 存活率無明顯療效，其療效評估並未大於風險性；而 Avastin 合併 capecitabine 治療轉移性乳癌，雖然顯示患者的 progression-free 存活率有適度的增加，但並無明顯臨床效益，同時毒性太大，因此歐盟 EMA 不建議使用。（RegMed 2011 Vol. 3:12）

資料來源：歐盟 EMA [European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer \(2010-12-16\)](#)

## 美國 FDA 將進行免除 Avastin 用於治療乳癌的適應症

美國 FDA 於 2008 年依據臨床試驗“E2100”的資料，經由 accelerated approval program 核准 Avastin 合併 paclitaxel 用於乳癌的治療。但最近的更新資料顯示，Avastin 對於乳癌患者並未延長其整體存活率（overall survival），對於 progression-free survival 的療效亦有限，且具有嚴重副作用風險。經由獨立的四個研究資料的審慎評估，FDA 於 2010 年 12 月 16 日發布新聞，建議免除 Avastin 用於治療乳癌的適應症；但此舉並不影響 Avastin 用於其他癌症如肺癌、腦癌、腎臟癌和大腸癌等的治療。（RegMed 2011 Vol. 3:13）

資料來源：[美國 FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label \(2010-12-16\)](#)

## 美國 FDA 於 2010 年 11 月公布「Antibacterial Drug Products: Use of Non-inferiority Trials to Support Approval」法規指引

FDA 於 2010 年 11 月 26 日公布此份「Antibacterial Drug Products: Use of Non-inferiority Trials to Support Approval」法規指引，討論在現行的法規科學考量（current thinking）之下，對於以有效藥物作為對照組（active-controlled）用以證實抗微生物試驗藥品的不劣性（noninferiority, NI）之臨床試驗，以及其適當的不劣性臨界值（NI margins）的選擇。執行不劣性臨床試驗，只有在對照組的效果大小被適當評估過，採用不劣性試驗設計才是恰當的，因為唯有如此才能支持不劣性臨界值之選取；而要執行一個有意義的不劣性試驗，適當說明不劣性臨界值選取之依據是很重要的。（RegMed 2011 Vol. 3:14）

資料來源：美國 FDA Antibacterial Drug Products: Use of Noninferiority Trials to Support Approval (2010-11-26)

## 美國 FDA 於 2010 年 11 月公布「ANDAs: Impurities in Drug Products」法規指引

FDA 於 2010 年 11 月 26 日公布此份「ANDAs: Impurities in Drug Products」法規指引，取代原先於 1998 年 12 月公布以及於 2005 年 8 月 29 日修正的「ANDAs: Impurities in Drug Products」法規草案。此指引中更新有關於學名藥物之 listing on degradation products、setting acceptance criteria、qualifying degradation products (thresholds and procedures) 以及相關流程等資訊，並使其與 ICH Q3B(R) 對於新藥製程中的不純物 (impurities) 的建議相符合。(RegMed 2011 Vol. 3:15)

資料來源：美國 FDA [Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products](#)  
(2010-11-26)



## 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<sup>1\*</sup> 張琳巧<sup>1</sup> 張瑋倫<sup>1</sup> 徐立峰<sup>1</sup> 戴天慈<sup>2</sup> 李逸琦<sup>3</sup>

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<sup>1</sup> 基礎醫學組<sup>2</sup> 臨床組<sup>3</sup> 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

查驗登記用 IND 核准執行案件 (99 年 11 月)

廠商名稱	DOH 發文	藥品名稱	試驗計畫名稱
財團法人國家衛生研究院委託華鼎生技顧問股份有限公司	2010/10/26	EV71vac	一項隨機、開放性之第一期臨床試驗，評估於健康受試者接種腸病毒 71 型疫苗(EV71)搭配含鋁鹽(AIPO4)佐劑之安全性與免疫生成性。
台灣拜耳股份有限公司	2010/10/26	BAY 81-8973	一項第二/三期、隨機分配、交叉治療、開放標記的試驗，旨在證實使用不含血漿蛋白質的基因重組型第八凝血因子加蔗糖配方(BAY 81-8973)作為先前接受過治療的嚴重 A 型血友病病患的預防性治療時，其成效優於需求性療法。
賽基有限公司委託保瑞爾生技股份有限公司	2010/11/18	Vidaza for Injectable suspension 100mg/Vial	比較 Azacitidine (Vidaza®)與傳統常規療法治療新診斷的急性骨髓性白血病老年患者的第三期、多中心、隨機分配、開放性臨床試驗。
Celgene Corporation 委託香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	2010/11/3	Apremilast (CC-10004)	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy and Safety Study of Two Doses of Apremilast (CC-10004) in Subjects with Active Psoriatic Arthritis。
台灣禮來股份有限公司	2010/11/3	Ramucirumab	比較 Docetaxel 併用 Ramucirumab 與 Docetaxel 併用安慰劑用於治療接受過一次含鉑化療後疾病惡化的第四期非小細胞肺癌之隨機、雙盲、第三期臨床試驗。
台灣禮來股份有限公司	2010/11/19	Ramucirumab	一項隨機分配、雙盲、多機構合作的第 3 期試驗，針對第一線含 Bevacizumab、Oxaliplatin 及 Fluoropyrimidine 之合併療法治療期間或之後疾病惡化的轉移性大腸直腸癌患者，研究 Irinotecan、Folinic Acid 及 5-Fluorouracil (FOLFIRI)加上 Ramucirumab 或安慰劑的治療。
Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.委託科文斯諮詢服務股份有限公司	2010/11/15	Aripiprazole/ Escitalopram	評估口服 aripiprazole/escitalopram 合併療法對於重鬱症患者的療效、安全性和耐受性的一項多中心、為期 52 週、且開放性研究。

杏國生技股份有限公司委託杏輝藥品工業股份有限公司	2010/11/19	SCB01A	A PHASE I DOSE ESCALATION STUDY OF SCB01A IN SUBJECTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS WHO HAVE FAILED STANDARD THERAPY
台灣必治妥施貴寶股份有限公司	2010/11/2	BMS-914143	針對未使用過干擾素且其 B 型肝炎 e 抗原呈陽性的慢性 B 型肝炎病毒感染病患，評估接受聚乙二醇化干擾素 Lambda (BMS-914143) 單一藥物治療之安全性、療效和藥物動力學的劑量範圍試驗。
輝瑞大藥廠股份有限公司	2010/11/11	Inotuzumab ozogamicin	一項開放性、隨機分配、第 3 期試驗，針對患有惡化或難治型 CD22 陽性侵襲性非何杰金氏淋巴瘤、且不適合密集性高劑量化療病患為受試者，來比較 INOTUZUMAB OZOGAMICIN 併用 RITUXIMAB 與試驗主持人選定之規定治療。
安成生物科技股份有限公司	2010/11/12	AC-201	AC-201 用於第二型糖尿病患者之隨機、雙盲、安慰劑對照、多劑量二期臨床試驗。

資料來源：[台灣藥品臨床試驗資訊網](#)

2011-1-27 風險分攤學術研討會

2011-1-17 食品藥物管理局藥品藥政業務之回顧與展望說明會