



植物藥在化學、製造與管制之法規科學與考量 — 臺灣與美國法規之比較

施宏興¹

前言

由於植物藥組成複雜且多元，我國衛生福利部（簡稱衛福部；前為衛生署）曾於 2000 年公告「植物抽取新藥臨床試驗基準」。該基準係作為已有人體使用經驗之植物藥材，依傳統或非傳統方法抽取之抽取物所製成之新藥，在我國執行臨床試驗之法規考量。而美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration；以下簡稱 FDA）基於植物性產品之獨特性質，為界定植物藥的涵蓋範圍，及提供申請臨床試驗於法規上的建議，於 2004 年發表「Botanical Drug Products」指引。而我國衛福部為因應國際法規科學新趨勢，鼓勵植物藥新藥研發，加強產官學研合作研究發展，及促進生技新藥產業升級，參考各國植物藥新藥臨床試驗之最新法規及考量我國國情，於 2009 年公告「植物藥新藥臨床試驗基準」取代 2000 年之公告基準。此外，為使研發廠商進一步了解我國植物藥新藥查驗登記之審查原則，於 2013 年公告「植物藥新藥查驗登記審查基準」。

此後，美國 FDA 又在 2015 年 8 月發表「Botanical Drug Development」指引草案^{註1}，係修訂自 2004 年的指引。其內容係以植物藥研發的角度為考量，提供研發團隊於申請臨床試驗、查驗登記及上市後變更法規上的建議。該指引草案除了在植物藥適用範圍及臨床試驗申請的規定上有部分的修訂外，其內容更涵蓋植物藥查驗登記及上市後變更之相關考量。本文將就美國兩次公告的植物藥指引與我國的法規相比對，列出在適用範圍、化學、製造與管制（Chemistry, Manufacturing and Controls；以下簡稱 CMC）等方面的異同之處，以作為衛生主管機關修訂相關基準之參考。

植物藥之定義

一般而言，植物藥係指以植物材料、藻類、大型真菌或前述多項組合所製成之植物性藥品，但不包括高度純化物質及化學修飾物質。臺灣及美國公告之植物藥法規，對於適用範圍的異同之處，如表 1 所示。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組

^{註1} 美國 FDA 發表之 Botanical Drug Development 一文目前仍為指引草案，因應其未來發展將隨時更新。



表 1、臺灣及美國公告之植物藥法規其適用範圍的異同之處

項目	臺灣		美國	
	植物藥新藥臨床試驗基準 (2009)	植物藥新藥查驗登記審查基準 (2013)	Botanical Drug Development (2015, Draft)	Botanical Drug Products (2004)
植物材料、藻類、大型真菌或其複方製成之藥品	適用	適用	適用	適用
動物及/或礦物	本基準不適用，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。	本基準不適用，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。	產品應不含動物或動物之一部分(如：昆蟲及環節動物)及/或礦物，除非上述材料僅屬於傳統植物製劑製造過程使用之次要成分。	本指引不適用，但不論是單獨使用，或含於植物性產品內，本指引中所述的許多科學原則也適用於這些產品。
高度純化物質或化學修飾物	不適用	不適用	不適用	不適用
發酵	適用於經發酵製程取得之混合物	適用於經發酵製程取得之混合物	適用於經發酵製程取得之混合物	不適用
基因轉殖	不適用	個案判定	不適用	不適用

第一、二期臨床試驗

依據我國於 2009 年公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」，其 CMC 技術性資料之要求，與美國 FDA 2004 年的指引大致相同，主要差異在於我國基準中包含發酵產品之相關規定，例如：菌種鑑定、發酵製程描述等。

美國 FDA 在 2015 年發表的指引草案中建議，植物藥之臨床研發採循序漸進的方式，使藥材管制考量、特徵分析數據、及早期研究結果有助於後期的研究。然而，當植物藥藥材之農作及採集條件改變，及/或因製程優化變更製程條件，以致於不同研發階段之植物藥原料藥，其某些特徵(例如：化學組成)可能不同，則可能須要以銜接試驗支持這些差異。廠商應向審查單位申請協助，審查單位可評估植物藥原料藥於研發階段之任何變



更，並提供相關的指導。

表 2 整理 2009 年我國公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」中，針對未上市或已知具安全性疑慮之植物性產品，其藥材、原料藥及成品之 CMC 要求，並與美國 FDA 2015 年的指引草案相比較。

表 2、申請第一、二期臨床試驗臺灣與美國植物藥法規對於 CMC 部分要求之異同

項目	臺灣 植物藥新藥臨床試驗基準 (2009)	美國 Botanical Drug Development (Draft) (2015)
植物藥藥材		
植物藥藥材之描述	應提供	應提供
使用經驗	應提供	應提供
藥材之鑑定	應提供	應提供
發酵菌種之鑑定	如涉及發酵製程，應提供	—
基原鑑定報告	應提供	應提供
種植者與供應商	應提供	如有資料，應提供
採集地點；栽植條件；採集時之植物生長階段；採集時間；收集、沖洗、乾燥與防腐程序；處理、運送與儲存條件	如有資料，應提供	如有資料，應提供
元素不純物、微生物、農藥殘留、外來毒素、外來物質、摻雜物之檢測	— ^a	如有資料，應提供
植物原料藥		
定性描述	應提供	應提供
定量描述（濃縮倍數）	應提供	應提供
製造商之名稱與地址	應提供	應提供
製程之描述	應提供，如製程涉及發酵過程時，則須提供較詳實之發酵條件與其製程方法	應提供
品質管制項目、分析方法及其測試結果	應提供（項目如下所示，但不限於）	應提供（項目如下所示，但不限於）
外觀、化學鑑別、化學含量分析、生物活性分析（如適用）	應提供	應提供（生物活性分析如適用時，最晚應於第三期臨床試驗開始前完成）
質量平衡	—	應提供（最晚應於第三期臨床試驗開始前完成）
農藥殘留（常規使用者）	— ^a	應提供
元素不純物（重金屬）、微生物	應提供	應提供



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

殘餘溶劑 (如適用)、放射性同位素污染物質 (如適用)	— ^a	應提供
病毒、外來毒素	— ^a	應提供
動物安全性測試 (如適用)、與製程有關之其他檢驗	應提供	—
容器描述、容器標籤	應提供	—
安定性數據	應提供	應提供
植物藥成品		
定性描述	應提供	應提供
組成或定量描述	應提供	應提供
製造商之名稱與地址	應提供	應提供
製程描述	應提供	應提供
品質管制項目、分析方法及其測試結果	應提供 (項目如下所示, 但不限於)	應提供
外觀、化學鑑別、化學含量分析、生物活性分析 (如適用)	應提供	—
原料藥之乾重含量	應提供	—
微生物	應提供	—
與劑型相關之檢驗	應提供	—
動物安全性測試 (如適用)	應提供	應提供
元素不純物	—	應提供
製造商檢驗成績書	— ^b	應提供 (如無法提供時, 申請者應進行成品品質管制測試)
容器描述	應提供	—
安定性數據	應提供	應提供

^a 無論在植物藥藥材及/或植物原料藥中, 依據科學考量, 其農藥殘留、重金屬、外來毒素或殘餘溶劑等均為審查重點。

^b 依據衛福部於 102 年 1 月公告之「藥品臨床試驗申請須知」, 申請臨床試驗時應檢附原料藥及成品檢驗成績書。

美國 FDA 於 2015 年的指引草案中特別強調, 在特殊情況下, 於植物藥成品中可允許提高個別活性成分之含量, 以達到批次間療效的一致性。一般而言, 此方法僅適用於原料藥中已知的活性成分, 且在植物藥藥材中這些活性成分之濃度有實質的自然變異 (如: 於生長條件下隨時間改變而變化, 無法被控制), 於此情況下, 可添加有限量經純化之活性成分, 以符合原料藥規格。而添加該活性成分之目標值, 不應超過天然含量。在特定情況下, 申請者應諮詢主管機關關於活性成分增加量之適當性。

第三期臨床試驗

臺灣及美國的法規均要求, 以植物藥進行第三期臨床試驗時, 申請者應提供比第一、二期臨床試驗更詳細之 CMC 及非臨床安全性資料, 且無論其產品是否已合法上市, 均



應提供進一步之毒理學資料，以支持更廣泛的使用。

我國 2009 年公告的基準中，其 CMC 技術性資料之要求大致與美國 2004 年發表之指引相同，主要差異在於我國公告之基準中包含發酵產品之相關規定；至於美國 2015 年發表之指引草案，與我國 2009 年基準及美國 2004 年指引於藥材要求上的差異整理如下：

- 用於 Phase III 臨床試驗之植物原料藥，應選擇具代表性之藥材批次（即藥材批次來自三個或以上具代表性之培育廠或農場製造），以確認品質及療效一致性。
- 應依據優良農作與採集原則（GACP），建立三個或以上培育廠或農場之具代表性大型種植區域，這將有助於支持植物藥藥材於上市後變更之核准。
- 如果可能，應提供以 DNA 指紋檢查法之植物藥藥材基原鑑定資料，並以準備新藥查驗登記送件為目標，更新植物藥藥材供應廠之品質管制及分析步驟，以及暫訂之允收標準。

而美國在 2015 年指引草案中，針對植物原料藥及其成品，建議申請者於第三期臨床試驗期間，以不顯著改變植物藥藥材及相關製程為原則，其原料藥及成品之藥劑開發應持續推展，以支持上市申請。例如：應建立及證明一個具耐變性之原料藥及成品製程，以確認臨床試驗的試驗用藥與欲上市產品品質的一致性，如此，則可能不須以銜接試驗支持上市申請。

查驗登記

我國 2013 年公告的基準與美國 FDA 2015 年發表的指引草案均指出，植物藥新藥應如一般新藥，須確保且證明品質的一致性。但因植物藥新藥之組成成分相對較為複雜，批次間之差異性在所難免，為確保此差異性範圍具合理性，建議在臨床試驗設計中，藉由多個充分代表變異程度之批次，證實該差異性為可接受之範圍，以達到植物藥成品品質一致性之目標。

在 2013 年的基準中，CMC 部分已就藥材、原料藥及成品等分別列出於查驗登記時應檢附的資料（主要項目如表 3 所示，詳細內容請參考該基準），且附有技術性資料查檢表，方便申請者更清楚了解應檢附的項目為何。



表 3、臺灣植物藥新藥查驗登記時應檢附之 CMC 技術性資料主要項目

植物藥藥材	一般資料、製造、鑑定、管制、對照標準品或對照物質、儲存條件與容器封蓋系統
植物原料藥	一般資料、製造、物料管制、特徵及結構鑑定、管制、對照標準品或對照物質、容器封蓋系統、安定性
植物藥成品	植物藥成品性狀及配方組成、藥劑開發/起源發現經過、製造、賦形劑管制、植物藥成品管制、對照標準品或對照物質、容器封蓋系統、安定性

而美國「Botanical Drug Development」指引草案係從研發角度出發，提供研發團隊法規上的考量與建議，因此，並未詳細列出應檢附資料為何。該指引草案說明申請植物藥新藥查驗登記之送件要求與其他藥品並無不同；惟因植物藥之獨特性質及相關考量，美國 FDA 建議植物藥之品質管制應始於植物藥藥材，且應考量其整體證據。以下重點摘錄美國 FDA 對於植物藥查驗登記之建議。

一、植物藥藥材

- (一) 應建立植物藥藥材之鑑別資料，例如：以形態學、目視及鏡檢分析、以及化學分析等方式比對藥材之真偽。對於複雜之分類學，以及當植物藥藥材涉及相關鑑定問題時，可能須要進行 DNA 指紋鑑定。
- (二) 應建立植物藥藥材之優良農作與採集規範，包含農作施行（如：生長、收成及儲存條件）、栽植之地理位置、採集及處理方法等，可參考世界衛生組織 (WHO)、歐洲藥物管理局 (EMA) 或其他法規單位所建立之優良農作與採集規範原則。
- (三) 應描述用於減少植物藥材受污染、質變及變異之方法。
- (四) 用於初期臨床試驗之植物藥，藥材採集及加工方法應與後期臨床試驗相同。在臨床開發期間，改變採集與處理的方法可能會改變植物原料藥的化學組成，進而影響植物藥成品，此時可以銜接性試驗來辯明引用之前臨床試驗結果的合理性。

二、植物原料藥及其成品

- (一) 應研發不同原理之試驗方法 (orthogonal)，以提供植物藥中活性或化學成分充分之定性及定量資訊。當活性成分未知，以及植物藥之混合物無法完全鑑定，可選擇一組具特徵之化學成分（當改變藥材品質及/或原料藥或成品製程條件時，該組成可呈現靈敏度）作為鑑別試驗。



- (二) 新藥查驗登記時，應說明所有化學鑑定之分析方法，進行之相關化學試驗以定性及定量活性或化學成分，並應提供數據以評估質量平衡。
- (三) 應提供欲上市之原料藥及成品製造廠、製程、製程管制相關資訊。該製造廠應與用於第三期臨床試驗者相同，應避免製造廠變更，尤其是後期臨床試驗階段。
- (四) 如單獨以化學試驗無法確認品質及療效之一致性時，應將生物活性分析列入植物原料藥及成品之放行規格及安定性試驗計畫書。生物活性分析最好可以反映藥物已知或預期之機轉，並應建立其系統適用性標準、品質管制及確效，以確認該分析方法可呈現再現性及可預測性。當植物藥成品用於多個適應症時，申請者可諮詢審查單位是否應對每一個適應症開發一個生物活性分析方法。
- (五) 應依據植物藥研發期間累積之經驗及數據，建立與臨床療效相關之檢驗規格，其分析步驟應適當地確效。當使用多個不同原理之試驗方法，不同類別化學物質之分析數據應能證明測試樣品之質量平衡。如生物活性分析用於品質管制，分析數據應結合生物活性分析評估質量平衡。
- (六) 應開發、確效及使用可呈現植物藥安定性之分析方法，及/或生物活性分析，以監測植物原料藥及植物藥成品之安定性，並建立原料藥之再驗期及植物藥成品之有效期間；此外，應於嚴苛條件下執行安定性研究，以辨識原料藥及成品中之降解產物，評估其潛在毒性，以及提供該降解產物適當之管制。
- (七) 由於植物藥活性組成之異質性及不確定性，對於植物原料藥的製造，其植物藥藥材之管制（包含儲存條件及處理方法）特別重要。申請者應提供所申請產品起始物品質之充分資訊，且不應僅依賴最終產品之品質管制。植物原料藥之生產應符合現行優良製造規範，為涵蓋植物藥藥材生長、採集、處理及儲存，在某些情況下，同時符合優良農作與採集規範及現行優良製造規範可能是必要的。
- (八) 如果新藥查驗登記案申請的產品，其藥材係採集自野外，則應檢附環境影響評估相關資料。

上市後變更

目前臺灣法規尚未將植物藥之上市後變更納入公告基準，而美國 FDA 則僅於 2015 年指引草案中建議申請者，植物藥上市後所進行之任何變更（如：變更農作地點、農作及採集規範、及/或製程方法）應仔細地評估，以確保變更前、後藥品批次可充分地維持其相似性（藥理學上及/或療效上）。同時，美國 FDA 考量許多因素，包括變更之本質及



程度，以及對於活性或化學組成特性研究之程度，將依個案決定資料要求之深度。

結語

由於植物組成複雜且多元，相同品種的植物，在不同的種植地點、不同的生長環境、不同的採收季節或不同的生長階段，皆可能含有不同之組成成分；甚至，經過不同的加工處理或不同的萃取方式，其萃取物亦可能含有不同的組成成分或組成比例。CMC 之目的在於使植物藥藥材、植物原料藥及植物藥成品可於各研發階段，乃至取得上市許可後，其品質均可保持一致性，及/或可追溯性。

臺灣及美國之植物藥法規、指引均指出，植物藥品質管制應從植物藥藥材開始，在「Botanical Drug Development」指引草案中，美國 FDA 更建議植物藥藥材應建立優良農作與採集規範。

科學是與時俱進的，法規單位訂定的規範基準都是當下的考量，並提供申請者建議及思考方向。由於每個植物藥有其獨特考量，臺灣及美國法規單位均鼓勵有意發展植物藥之研發團隊於申請臨床試驗、查驗登記、及/或上市後變更前，皆可尋求審查單位提供建議及/或提供協助。

參考文獻

1. USFDA, Guidance for Industry, Botanical Drug Products, 2004.
2. 行政院衛生福利部，植物藥新藥臨床試驗基準，2009。
3. 行政院衛生福利部，藥品臨床試驗申請須知，2013。
4. 行政院衛生福利部，植物藥新藥查驗登記審查基準，2013。
5. USFDA Draft Guidance, Botanical Drug Development, Guidance for Industry, 2015.