

臺灣植物藥新藥與中藥 新藥管理制度比較

撰文/葉嘉新·劉翠玲

人類歷史的早期，偶然發現動物會本能地去攝取天然植物或礦物來治療疾病，而開始有了利用植物來治療疾病的概念，經過長期經驗的累積，也逐漸瞭解到不同植物甚至其不同部位對人體的影響，並加以紀錄。隨著文明的進展，人類開始利用科學方式開發新的藥物以對抗疾病，此時古老典籍的記載內容，成為現今製藥產業重要的參考依據。然而，藥物在治療病灶的同時，對於人體的其他部位也有可能產生危害，即所謂的副作用，如何在保障大眾健康福祉的前提下，進行疾病治療，是新藥開發過程中最重要的概念，故現行對於各國新藥研發的法規管理上，針對臨床試驗申請進行與上市前新藥查驗登記的核准二大流程，有嚴格的規範與審查，以科學實證的資料，證明新藥的品質、安全性與有效性。

臺灣承襲中華文化，除西醫外，普遍接受傳統中醫學的施行，以致形成中醫與西醫並存的二種醫療模式，在藥物的制度管理上，分屬在行政院衛生署下的不同機關，中醫用藥的主管機關為中醫藥委員會，而西醫的用藥則為食品藥物管理局。

隨著中草藥或植物藥在全球各國掀起研究的熱潮，希冀從老祖先的智慧中粹煉出創新產品，以對應新興疾病；2004年美國食品藥物管理局發佈植物藥產品審查準則，無疑提供各界在植物新藥開發的遵循原則，臺灣儘管在現有體系下即有新藥審查機制，然因上述中西醫用藥的管理分屬二個機關，國

內形成「植物藥新藥」與「中藥新藥」二套管理制度，有關植物來源藥品或中藥之管理法規與要求有所不同，是故本文以下針對二制度進行分析比較，提供我國中草藥產業開發過程時之參考。

植物藥新藥

衛生署於2000年公布「植物抽取新藥臨床試驗基準」，作為已有人類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，在臺灣執行臨床試驗時之參考。然為因應國際法規科學趨勢，衛生署參考各國植物藥新藥臨床試驗之最新法規及我國國情，於2009年擬定「植物藥新藥臨床試驗基準」取代先前之「植物抽取新藥臨床試驗基準」，作為廠商申請在我國進行植物藥新藥臨床試驗之重要參考依據。

(一) 定義

依據植物藥新藥臨床試驗基準所定義的植物藥品，包括植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方製成的藥品，但不包括以下情形：

1. 由基因轉殖植物而來的材料（即以DNA重組技術或基因選殖的植物）。
2. 植物性來源的高純度物質（如紫杉醇），或化學修飾物（如以山藥萃取物合成的雌激素）。

故當一藥品含有植物性成分及合成或高度純化的藥品，或生物技術衍生或其他天然物衍生的藥品

時，該基準只適用於該產品的植物性部分。

（二）植物藥品的化學、製造與管制資料

安全 (safety)、療效 (efficacy) 與品質 (quality) 是公認的藥品評價基準，然而天然植物原料容易因物種、種植、採收季節及儲運等因素的差異而影響其品質，且與安全和療效也密切相關，因此植物藥的化學、製造與管制 (chemistry, manufacturing, and control, CMC) 被視為植物藥新藥研發中最關鍵的技術。由於許多植物藥的活性成分及生物活性尚未確認，因此植物藥所需提供的化學、製造與管制資料通常不同於合成或高度純化藥品。一般在合成或高度純化藥品的新藥臨床試驗申請與查驗登記時，希望能鑑定出活性成分；但在植物藥方面，活性成分的鑑定並非絕對必要。

正因為植物來源藥品的複雜性質，及對其活性成分知識的缺乏，故應以一系列的測試與管制，來確保植物藥新藥基原、純度、品質、力價、效價與一致性。這些測試與管制包括：(1) 原料藥與藥品的多種測試（如光譜及 / 或層析指紋圖譜、指標成分的化學分析與生物活性分析）；(2) 藥材與製程管制（如植物藥藥材的嚴格品質控管及適當的製程管控）；(3) 製程確效（尤其是原料藥）。

（三）植物藥新藥之臨床試驗申請

當現有的資料不足以支持植物藥新藥查驗登記時，廠商即需經研發以取得更多的資料；而當植物性產品以藥用為目的於國內進行人體試驗，即使係學術研究，也需依規定申請臨床試驗。有關臨床試驗申請時應提供之資料包括：臨床試驗計畫書、化學、製造與管制資料、藥理學與毒理學資料，以及先前人體使用經驗等。

有鑑於植物藥新藥的獨特性質，以及國家對於推動植物藥新藥產業發展之支持，植物藥新藥臨床試驗基準亦採用了不同於合成藥品、半合成藥品、或其他高度純化或化學修飾藥品（包括衍生自微生物的抗生素）的法規科學考量，特別是申請者可視

情況減免部分非臨床（臨床前）安全性及化學製造管制文件，支持已於國內及 / 或國外以食品合法上市，且無任何已知安全性疑慮的植物性產品初期臨床試驗申請案。

然而，依據植物性產品過去是否合法上市、有無安全性疑慮等風險程度，在植物新藥的第一期與第二期臨時試驗申請規範上有所不同：

1. 已合法上市且無安全性疑慮之植物性產品的第一期與第二期臨床試驗申請：須提供產品描述與人體使用經驗的文件、化學、製造與管制、現有的藥理學/毒理學的資料（廠商應提供有關臨床配方與配方內各植物性成分的先前人體使用經驗與動物毒性試驗資料，以支持植物藥產品的初期臨床試驗）、生體可用率，以及臨床考量事項等。
2. 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：除提供產品與人體使用經驗描述外，還須完整的文件、化學、製造與管制、非臨床安全性評估、生體可用率，以及臨床考量事項等。

一般而言，未上市植物性產品的初期臨床試驗，因其缺少先前人體使用經驗，在安全性方面存有較多的疑慮。因此，對於在國內執行此類產品的初期臨床試驗，將會要求更多的非臨床安全性試驗資料。

當植物藥新藥進行擴大性臨床試驗（第三期）時，廠商應提供比第一 / 二期臨床試驗更詳細的化學、製造與管制資料，且無論其產品是否已合法上市都應提供進一步的非臨床安全性資料，以支持更廣泛的使用。總括而言，申請一三期臨床試驗之植物藥新藥，須提供產品與人體使用經驗描述、化學、製造與管制資料、非臨床安全性評估、生體可用率與臨床藥理學、臨床考量事項等。

（四）植物藥新藥查驗登記

在 2010 年衛生署公布的植物藥新藥查驗登記審查基準（草案），即概述植物藥新藥查驗登記的審

查原則及考量重點，有關該基準的法規科學策略建議包括：

1. 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。
2. 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，分類要求非臨床安全性資料。
3. 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。
4. 臨床方面，建議廠商可依宣稱適應症種類選擇是當療效觀察指標，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。

此外，依我國「藥事法」規定，製劑可分為醫師處方藥品、醫師藥師藥劑生指示藥品、成藥及固有成方製劑；依該產品的適應症與特性，以及在無醫師處方下使用之安全性，植物藥新藥的查驗登記可尋求以處方藥或非處方藥取得上市許可，惟不論植物性產品以何種類別核准上市，均需依循現行優良製造規範的規定。

1. 若植物性產品為依固有成方（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布者）調製成丸、散、膏、丹；或植物性產品非屬我國固有醫藥使用習慣，在國外為傳統草藥以OTC上市者，但在國內以食品販售多年，若其成分尚未被列入成藥基準表範圍，廠商可提供相關療效安全性資料，經審查核准增列者，則產品皆可依「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記。
2. 若植物性產品目前於國內外上市歷史不足以被認為傳統使用，成分亦未被各國藥典收載，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已建立安

全性與有效性的認定，且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，經衛生署查核准後，得以納入「指示藥品審查基準」內，而以指示藥上市。

3. 若現有證據無法支持其納入「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新藥查驗登記。若植物藥品未被普遍公認為安全且宣稱的療效未確定，則也應視為處方藥。

中藥新藥

中醫就主流醫學而言，屬於經驗醫學，且其理論有別於西醫，故西醫百年來在藥理試驗所用到的動物模式，在中醫仍不全然適用，然而中醫與西醫用藥皆是藥，在屬性上一為天然的複雜體，一為化學的純化合物為主，在製造與檢驗技術上有所不同，但中藥之臨床試驗在無成熟的動物或臨床模式之前，僅能比照西醫現有模式來運作，故中藥新藥臨床試驗施行之規範係遵循衛生署公佈之藥品臨床試驗準則，與西藥並無二致。而中藥新藥之審查體制，仍援引西藥而來，但由衛生署中醫藥委員會辦理該新藥之審查。衛生署中醫藥委員會於1998年公告「中藥新藥查驗登記須知」、2006年公布「中藥新藥查驗登記基準」（草案），另於2008年公布「中藥新藥臨床試驗基準」，為現行我國對於中藥新藥之主要管理規範。

（一）定義

依據中藥新藥臨床試驗基準所稱中藥，係指不包含業經高度純化，或經化學合成或修飾之下列各款藥品：(1) 典籍記載之傳統中藥；(2) 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。

而在中藥新藥查驗登記針對中藥新藥之定義為：

1. 收載於固有典籍之中藥方劑：申請藥品之新療效或新使用途徑。
2. 未收載於固有典籍之中藥方劑：(1)限於台灣以外地區之中藥方劑，且收載於該地區之國家藥典，或經其最高衛生主管機關以藥品核准上市，國內廠商擬引進製造之藥品；(2)新藥材、藥材新藥用部位中藥方劑，方劑中不論單方或複方製劑，只要含新藥材、或藥材新藥用部位成分者；(3)新複方中藥方劑。

(二) 中藥新藥的化學、製造與管制資料

依據不同類型中藥新藥申請臨床試驗時，所需提出的化學製造管制資料略有不同，當該中藥新藥為傳統方或已上市之非傳統方，應備具包括 (1) 藥材基原鑑定；(2) 有效、指標或活性成分描述；(3) 藥品之製程、規格及分析方法；(4) 檢驗報告及安定性資料等資料，但若前項傳統方若為藥廠製造，且領有藥品許可證，則可免除化學製程管制之資料。若欲申請之中藥新藥為未超過傳統使用經驗範圍之新複方，除前述四項必要資料外，另應具備藥材來源資料。

(三) 中藥新藥臨床試驗

申請中藥新藥臨床試驗時，如已具備廣泛人體使用經驗，則可直接進行療效探索之臨床試驗，以決定中藥是否具有療效或其他可能之適應症。所謂適當人體使用經驗，包括：(1) 市場經驗；(2) 發表於有審查機制之科學期刊；(3) 固有典籍收載，包括中央衛生主管機關認定之醫宗金鑑、醫方集解、本草綱目、本草拾遺、本草備要、中國醫學大辭典、中國藥學大辭典；(4) 其他傳統古籍記載、臨床觀察報告或中醫專家之經驗相關資料等。

中藥新藥臨床試驗基準明定，已具備廣泛傳統人體使用經驗之中藥新藥，得備具足以支持臨床試驗之安全性資料，得申請暫不提供毒理試驗資料，即進入初期療效探索臨床試驗。在此依據欲申請中

藥新藥之類別，所備具之安全性資料有所差異：

1. 試驗用藥係已有廣泛傳統人體使用經驗之傳統方，得備具每一種植物的基原（鑑別）及部位，與中醫藥或傳統典籍一致、複方每一味藥之劑量，在傳統使用經驗之內、與傳統製備之方法一致等安全性資料。
2. 試驗用藥係於我國或其他國家、地區上市之非傳統方，初期療效探索臨床試驗中之用法、用量及使用期間不超過其上市核准範圍者，得申請暫不提供毒理藥理試驗。
3. 試驗用藥係未超過傳統經驗範圍之新複方，符合下列條件者，得申請暫不提供毒理藥理試驗：(1) 每一種植物之基原（鑑別）及部位，與中醫藥或傳統典籍一致；(2) 複方每一味藥之劑量，在傳統使用經驗之內；(3) 與傳統製備之方法一致；(4) 與傳統使用之投藥途徑、投藥頻率及劑量一致。
4. 試驗用藥係適當萃取或部分純化之傳統方，純化後之劑量不超過傳統經驗，能依學理推測其為安全者，得檢具臨床試驗係在密切監測條件下進行之資料，得申請暫不提供毒理藥理試驗。

前述 4 種，若其初期療效探索臨床試驗期間係六個月以上之長期試驗，應提供至少一個月期間之一般毒性試驗與基因毒性之資料，以確保受試者之安全。此外，也應提具搜尋文獻上有關試驗用藥之資料，並就所蒐集之資料評估其臨床前之安全性與有效性。

然而，對於尚未有人體使用經驗之中藥，申請進行早期臨床試驗，則應備具探討其安全性之試驗資料。執行臨床試驗皆應遵照衛生署 85 年 11 月公告之「藥品優良臨床試驗規範」。

(四) 中藥新藥查驗登記

中藥新藥查驗登記須知載明，申請查驗登記時應檢附申請書、批次試製紀錄影本、實施滿三或六個月以上之安定性加速試驗報告（依中藥新藥種類

不同)，以及國內臨床試驗報告。然而，在核准後監視年限，也依據中藥新藥種類有不同年限：

1. 收載於固有典籍之中藥方劑

- (1) 申請藥品之新療效其新療效核准後監視期間為五年。
- (2) 藥品新使用途徑其新使用途徑核准後監視期間為五年。

上述 2 類藥品在監視期間，若有申請相同處方、投與途徑之其他廠商，除依現行規定檢附資料外，應另檢附與第一家申請廠商相同標準，在國內完成之臨床試驗報告。

2. 未收載於固有典籍之中藥方劑

- (1) 限於台灣以外地區之中藥方劑，且收載於該地區之國家藥典，或經其最高衛生主管機關以藥品核准上市，國內廠商擬引進製造之藥品，其核准後監視期間為五年。
- (2) 新藥材、藥材新藥用部位中藥方劑，方劑中不論單方或複方製劑，只要含新藥材、或藥材新藥用部位成分者，其新藥核准後監視期間為七年。
- (3) 新複方中藥方劑其核准後監視期間為七年。

上述 3 類藥品在監視期間，若有廠商針對新藥材或藥材新藥用部位之中藥方劑申請相同處方、投與途徑，或其它二類藥品有申請相同藥品之廠商，除依現行規定檢附資料外，應另檢附與第一家申請廠商相同標準，在國內完成之臨床試驗報告。

二管理制度之比較與結論

有關臺灣植物藥新藥與中藥新藥管理規範之比較，請參見表一。由前述植物藥新藥和中藥新藥之定義可發現，二者適用範圍有重疊之處，由於中藥可包括是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，故在定義上，某些中藥新藥，也可視為植物新藥。鑒於現行植物藥新藥與中藥新藥，在臨床試驗與查驗登記所需技術性資料要求之不同，故廠商在選擇新藥申請之受理機關時，建議需進一步函詢衛生署之主管機關，或

可諮詢財團法人醫藥品查驗中心。

不同於高度純化或化學合成或修飾的藥品，中草藥新藥（含植物新藥與中藥新藥）若具備國內或國外之人體使用經驗，包括以食品型式合法上市，或收載於固有典籍收載等，其在安全性上相對高，故可免除部分臨床前毒理與藥理試驗資料，縮短研發時程與減少研發費用。

臺灣衛生署陸續於 2005 年批准首張中藥新藥許可證予彥臣生技的「壽美降脂一號」、2010 年批准第一張植物藥新藥藥證予懷特生技新藥公司的「懷特血寶注射劑」、2011 年 12 月批准中天生技的口服癌症輔助治療中藥新成藥「化療漾內服液」之許可證。根據中醫藥委員會表示，近年已未再受理中藥新藥臨床試驗之申請，委員會之管理著重中藥材品質提升與中藥製劑品質管理等，國內中草藥研發成果，集中食品藥物管理局申請，朝向衛生署推動食品藥物管理局為查驗登記單一窗口，各類新藥及臨床試驗由食品藥物管理局一元化審查中心執行透明及有效的藥物審查機制。

隨著化學藥物使用的限制性逐漸提升，各國轉而尋求替代補充療法或傳統醫學來輔助疾病的治療，在此趨勢之下，中草藥研發備受國際市場關注，而國內廠商亦積極投入相關新藥的研發工作。隨著我國衛生署於 2006 年公布「中藥新藥查驗登記基準」（草案）、2008 年公布「中藥新藥臨床試驗基準」、2009 年公布「植物藥新藥臨床試驗基準」，與 2010 年公告「植物新藥查驗登記審查基準」（草案）等規範，為我國中草藥新藥開發逐漸建立完整的管理機制，促進整體產業發展。

AgBIO

葉嘉新 財團法人醫藥品查驗中心 基礎醫學組 組長
劉翠玲 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 專案經理

表一 臺灣植物藥新藥與中藥新藥管理規範比較

	植物藥新藥	中藥新藥
主管機關	食品藥物管理局	中醫藥委員會
相關管理規範	2009年植物藥新藥臨床試驗基準 2010年植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)	1998中藥新藥查驗登記須知2006 中藥新藥查驗登記基準(草案) 2008中藥新藥臨床試驗基準
定義	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,但不包括植物性來源的高純度物質或化學修飾物。	指不包含業經高度純化,或經化學合成或修飾之下列各款藥品:(1)典籍記載之傳統中藥;(2)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。
化學、製造與管制資料	臨床試驗申請時應提供。	臨床試驗申請時應提供。
初期臨床試驗之試驗減免	申請者可視情況(已於國內及/或國外以食品合法上市,且無任何已知安全性疑慮的植物性產品)減免部分非 床(臨床前)文件。	已具備廣泛傳統人體使用經驗之中藥新藥,得備具足以支持臨床試驗之安全性資料,得申請暫不提供毒理藥理試驗,即進入初期療效探索臨床試驗。
臨床試驗申請之技術性資料要求	依據是否合法上市、有無安全性疑慮之植物產品類型,在第一期與二期臨床試驗,有不同的檢附資料要求;第三期臨床試驗則無產品差異。	依據新藥材、新藥用部位,及超過或未超過傳統使用經驗範圍之部分純化中藥、新複方、固有方劑之新療效或新使用途徑,有不同的檢附資料要求。已通過中藥新藥查驗登記之新使用途徑、新療效或新劑型,應有相當程度完備之試驗資料。
查驗登記核准上市	依產品的適應症與特性,可尋求以處方藥或非處方藥取得上市許可。	不同中藥新藥種類其核准後監視年限不同。
迄今(2012)已審核通過新藥查驗登記案件	1. 2010年,懷特生技的「懷特血寶注射劑」植物新藥。	1. 2005年,彥臣生技的「壽美降脂一號」中藥新藥。 2. 2011年,中天生技的「化療療內服液」中藥新成藥。

資料來源：行政院衛生署；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

參考文獻

1. 行政院衛生署(2009)植物藥新藥臨床試驗基準。
2. 行政院衛生署(2010)植物藥新藥查驗登記審查基準(草案)。
3. 行政院衛生署(1998)中藥新藥查驗登記須知。
4. 行政院衛生署(2008)中藥新藥臨床試驗基準。
5. 林宜信(2008)臺灣中草藥臨床試驗環境及法規建置。農業生技產業季刊, 14:30-37。
6. 莊武璋(2010)植物藥新藥開發之藥材原料的品質管控, From http://b2b.sunten.com.tw/backend/download/N_PIC/20101229002.pdf。
7. 葉嘉新等(2011)衛生署公告「植物藥新藥查驗登記審查基準草案」之導讀,當代醫藥法規月刊第003期。
8. 葉嘉新(2012)我國中草藥新藥研發之法規管理簡介。中藥草產業現況與展望專題報告,頁105-115。
9. 經濟部工業局(2011)2011年生技白皮書。經濟部工業局,臺北。
10. 經濟部技術處(2006)中草藥產業技術發展五年計畫總成果報告。經濟部技術處,臺北。
11. 蘇淑茵、賴宗賢、何士慶、鍾玉山、劉祖惠(2008)中草藥新藥開發關鍵問題與分析。農業生技產業季刊, 14:56-61。