

植物藥新藥臨床試驗基準

民國九十八年三月

目錄

序言	1
第一章 總則	2
第一節 定義	2
第二節 依處方藥或非處方藥新藥查驗登記核准上市	2
第三節 植物藥品的化學、製造與管制資料	3
第四節 支持初期臨床試驗之化學、製造與管制及毒理學資料	3
第二章 植物藥之臨床試驗申請案	4
第一節 各類植物性產品的臨床試驗申請案應提供的資料	4
第二節 臨床試驗申請案的基本格式	4
一、封面	5
二、目錄	5
三、前言與研究計畫之概述	5
四、主持人手冊	5
五、臨床試驗計畫書	5
六、化學、製造與管制	5
七、藥理學與毒理學資料	6
八、先前人體使用經驗	7
第三章 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案	8
第一節 產品描述與人體使用經驗的文件	8
一、使用植物的描述	8
二、使用歷史	8
三、目前市面上的使用情形	8
第二節 化學、製造與管制	8
一、植物藥藥材	8
二、植物原料藥	9
三、植物藥成品	9
四、動物安全性測試	9
五、安慰劑	9
六、標示	9
七、環境影響評估或類別排除的聲明	10
第三節 藥理學/毒理學的資料	10
一、所有已上市的植物性產品	10
二、已在國外上市的植物性產品	10

第四節	生體可用率	10
第五節	臨床考量事項	11
第四章	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案	12
第一節	產品描述與人體使用經驗的文件	12
一、	使用植物的描述	12
二、	使用歷史	12
三、	目前的研究用途	12
第二節	化學、製造與管制	13
一、	植物藥藥材	13
二、	植物原料藥	13
三、	植物藥成品	14
四、	安慰劑	15
五、	標示	15
六、	環境影響評估或類別排除的聲明	15
第三節	非臨床安全性評估	15
一、	傳統製劑	15
二、	其他	16
三、	已知有安全性爭議的產品	16
第四節	生體可用率	16
第五節	臨床考量事項	17
第五章	所有植物性產品的第三期臨床試驗申請案	18
第一節	產品描述與人體使用經驗的文件	18
第二節	化學、製造與管制	18
一、	擴大性臨床試驗	18
二、	第三臨床試驗結束後與新藥查驗登記前的考量	21
第三節	非臨床安全性評估	22
一、	重覆劑量的一般毒性試驗	23
二、	非臨床藥物動力學/毒理動力學試驗	23
三、	生殖毒理	23
四、	基因毒性試驗	23
五、	致癌性試驗	23
六、	特殊的藥理/毒理學試驗	24
七、	法規的考量	24
第四節	生體可用率與臨床藥理學	24
第五節	臨床考量事項	24
附件一		25

附件二.....	28
参考文献.....	30

序言

有關「植物抽取新藥臨床試驗基準」前經本署八十九年三月公告在案，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，在我國執行臨床試驗之參考。

為因應國際最新法規科學趨勢，鼓勵植物藥新藥研發，加強產官學研合作研究發展，促進生技新藥產業升級，本署參酌各國植物藥新藥臨床試驗之最新法規及我國國情，擬訂「植物藥新藥臨床試驗基準」取代八十九年三月公告之「植物抽取新藥臨床試驗基準」，說明本署對植物藥新藥以處方藥或非處方藥提出新藥查驗登記審查之考量，並作為申請者於我國執行植物藥新藥臨床試驗之重要參據。本基準所稱之植物藥品包括目前以食品(包括傳統食品、健康食品及膳食補充品等)在國內、外合法上市的植物產品，改以藥品申請上市者。

有鑑於植物藥新藥的獨特性質，以及本署對於推動植物藥新藥產業發展之支持，本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。

行政院衛生署 藥政處
98 年 3 月

第一章 總則

第一節 定義

- 一、本基準所稱之植物性產品，係指以植物做為成分並標示的終製品，依其標示與預定用途，可以為食品(包括健康食品、膳食補充品等)、藥品(包括生物性藥品)、醫療器材(例如馬來膠)或是化妝品。
 - 二、本基準所稱之植物藥品，包括植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方製成的藥品，但不包括以下各款情形：
 - (一) 由基因轉殖植物而來的材料(亦即以重組去氧核糖核酸技術或基因選殖的植物)。
 - (二) 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或動物的一部分(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。
- 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，本基準只適用於該產品的植物性部分。
- 三、本基準所稱之健康食品係指健康食品管理法第二條規定之健康食品。

第二節 依處方藥或非處方藥新藥查驗登記核准上市

- 一、植物性產品以特定非處方藥(含指示藥與成藥)適應症於國內上市已有相當的歷史與經驗，則可能具有納入指示藥品審查基準或成藥及固有成方製劑管理辦法之資格。對於能納入指示藥品審查基準內的植物性產品，需有已發表資料以建立安全性與有效性的認定，通常應包括適當與良好控制的臨床試驗的結果。現行優良製造規範的規定，適用於所有非處方藥產品。
- 二、植物藥品於國內、外無上市歷史，或者安全性與有效性的現有證據無法納入指示藥品審查基準、成藥及固有成方製劑管理辦法，或擬定的適應症不適合以非處方藥使用，則製造商必須申請處方藥新藥查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得上市。
- 三、若植物藥品未被普遍公認為安全且宣稱的療效未確定，則應視為處方藥。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有效性具體證據、安全性的證據、及充分的化學、製造與管制資料。
- 四、依該產品的適應症與特性，以及在無醫師監督下使用時是否安全之不同，植物藥的新藥查驗登記可尋求以處方藥或非處方藥取得上市許可。

五、如植物藥品現有安全性與有效性的資訊，不足以支持新藥查驗登記申請時，本署建議應進行新的臨床試驗來證明其安全性與有效性。

第三節 植物藥品的化學、製造與管制資料

- 一、提供化學製造與管制資料時，須依相關的法令與基準，並同時考慮植物藥品的獨特特徵。植物藥是衍生自植物物質，且通常製備成複雜的混合物。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(CMC)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需要，即使廠商在查驗登記時可鑑定出活性成分，但在臨床試驗申請階段也不一定要提供。
- 二、因典型植物藥的複雜性質，及對其活性成分知識的缺乏，故應以一系列的測試與管制，來確保其基原、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(例如：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)。

第四節 支持初期臨床試驗之化學、製造與管制及毒理學資料

- 一、許多植物性產品可在國內、外以食品合法取得。鑑於此類產品在臨床試驗之外可廣泛取得，故評估此類產品的有效性是很重要的。為支持初期的臨床試驗，對無已知安全性爭議的合法植物性產品，所提供之非臨床藥理學與毒理學資料，相較於未合法上市及先前無人體經驗的合成或高度純化新藥，可大幅減免。
- 二、在大多數情況下，此類初期臨床試驗無需其他的毒理學及化學、製造與管制的資料。

第二章 植物藥之臨床試驗申請案

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。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。臨床試驗申請案必須包含充分的資料來證明該藥品在人體進行測試是安全的，且對其試驗目標而言，臨床試驗的設計是適當的。

第一節 各類植物性產品的臨床試驗申請案應提供的資料

- 一、植物藥品的臨床試驗申請案應檢送的資料，取決於藥物的新穎性、先前已研究的程度、該藥品已知或可能的風險及研發的階段而定。本基準第三與四章中，敘述本署建議廠商應提供的資料，以符合有關植物藥的初期臨床試驗(亦即第一期與第二期)申請案的要求事項。
- 二、已依食品相關法規合法上市的植物性產品，只要無與產品相關的已知安全爭議，且劑量接近於目前或傳統使用及建議者，在開始執行此類試驗時，通常只需非常少量新的化學、製造與管制或毒理學的資料。
- 三、當有證據顯示植物藥會造成嚴重及/或可能危及生命的作用，則該產品即被視為具有已知的安全爭議。此時，非臨床評估可能適合用來鑑定其毒性，相關資料也有可能助於建立安全劑量，及決定對人體可能毒性的較佳監測方式。此類非臨床試驗可能需要在研發初期執行。
- 四、妥善執行初期臨床試驗，包括於第二期實施對照的有效性試驗，將可決定是否有臨床效果而值得繼續推行，並提供一個比先前更有系統性的安全性評估。
- 五、假如植物藥在初期臨床試驗中顯示有效，因其將有更廣泛使用的潛力，故該產品需在品質與一致性上有更高度的保證，並需執行安全性與有效性的擴大性臨床試驗(亦即第三期臨床試驗)。植物藥擴大性臨床試驗申請案所需提供的資料，將於第五章中論述。

廠商申請先前已上市但未在國內販售的植物性產品之臨床試驗，必須提供充分的其他資料，以協助本署判定該產品在初期臨床試驗中使用的安全性(參本基準第三章)。
- 六、從未在任何地方合法上市，或具有已知安全爭議的植物性產品在初期臨床試驗申請案中所需提供的資訊，請參本基準第四章。
- 七、相較於已以某種形式上市的植物性產品，由於尚未以傳統食品、膳食補充品或健康食品等於任何國家上市，及未以藥品對人體進行測試的新植物性產品可取得的安全性資訊相當少。因此，在初期臨床試驗的申請案中應提供特定的其他資訊給本署。
- 八、本署鼓勵要申請植物藥初期臨床試驗的廠商，可事先諮詢本署的意見，以確保能檢送適當的資訊及完善設計的臨床試驗計畫書。

第二節 臨床試驗申請案的基本格式

廠商申請植物藥臨床試驗時，須提供之資料格式與內容如下：

一、封面

二、目錄

三、前言與研究計畫之概述

四、主持人手冊

五、臨床試驗計畫書

- (一) 臨床試驗計畫書須提供與臨床試驗有關之資訊。一般來說，植物藥品臨床安全性與療效的評估標準與合成或高度純化藥品並無明顯不同。為能判讀試驗結果，臨床試驗須有完善的試驗設計並審慎執行。廠商毋需探討植物性產品中每種成分的臨床療效。其他新藥臨床研發資訊，請參考本署已發布與臨床試驗相關之法規、公告及其他特定藥品與疾病之相關基準。
- (二) 可信的試驗結果應是來自隨機、雙盲、及以安慰劑為對照組(或劑量反應)的試驗。當臨床試驗的適應症為嚴重且威脅生命之疾病，且已有有效療法，若使用安慰劑並不符合倫理規範時，可採用活性對照組(active control)設計。但採用此設計之試驗結果在解讀上會有一定的困難，所以只有在無法使用安慰劑，且有良好的理由可預期植物藥治療有效時方可使用。對於已有有效治療方法的嚴重疾病，鼓勵廠商可於初期臨床試驗使用「附加性(add-on)」設計，亦即於標準療法下，比較附加植物性產品與安慰劑的結果。因為利用活性藥物作為對照組的試驗設計，於數據解析時會有困難，因此對於症狀性的疾病，且使用安慰劑無倫理上的問題時，應進行以安慰劑為對照組的試驗。對於某些臨床試驗案例(例如執行精神疾病相關試驗)，除安慰劑對照組外，可加入活性對照組(例如三試驗組設計(three-armed study)，以確認試驗的分析靈敏度。
- (三) 與合成或高度純化藥品一樣，植物性產品的任何治療行為均無法保證絕對安全，因此需對臨床效益做風險評估。如同合成或高度純化藥品，新研發植物藥的最佳安全性資料，應衍生自有對照組的療效試驗，但針對慢性疾病，長期、開放性設計的延伸性臨床試驗也很重要。長期使用的情況下，給藥至少6至12個月通常是適當的。
- (四) 本基準第三章第五節，對已核准上市之植物性產品的初期臨床試驗設計提供建議。第四章第五節與第五章第五節，分別對未上市植物藥品的初期臨床試驗設計與所有植物藥品的擴大性試驗設計提供資訊。
- (五) 任何植物藥新藥臨床試驗均須符合赫爾辛基宣言及「藥品優良臨床試驗準則」之規定，包括將臨床試驗計畫書及受試者同意書等相關文件檢送人體試驗委員會(IRB)審查通過，並取得受試者之書面同意。
- (六) 受試者同意書中應描述使用產品的風險及副作用、效益、損害賠償內容與自由選擇權，並述明任何程序皆為實驗性質。若有哪些化學或毒理學相關特性是不清楚的應於受試者同意書中告知。詳細內容須符合「藥品優良臨床試驗準則」之規定。

六、化學、製造與管制

- (一) 申請臨床試驗所需的化學、製造與管制資料之內容與格式要求，應參考本署相關基準，且應包括原料藥、成品、安慰劑、標示與環境分析的文件。

- (二) 植物藥品製造時所用的植物，通常尚未被完整地確認，或易於污染、變質且其組成與性質多變。相較於合成或高度純化藥品，植物藥很難僅以管控相對應的原料藥與成品來確保品質，故其製造過程需明確界定清楚，並且要有適當的製程中管制。所以廠商除應對終製品進行測試外，也必須對植物藥藥材有適當的品質管制，以確保臨床試驗所使用的植物藥品有良好一致的品質。
- (三) 如本基準第一章第四節所述，以食品合法上市或不具有安全爭議的植物性產品進行初期臨床試驗時，廠商可檢送比後期臨床試驗或未上市產品少的化學、製造與管制資料，其內容參見本基準第三章第二節。用於初期臨床試驗的未上市及已上市具安全爭議的植物性產品(參本基準第四章第二節)，或用於擴大性臨床試驗時的所有植物性產品(參本基準第五章第二節)，廠商需檢送額外的化學、製造與管制資料。
- (四) 植物藥於臨床試驗的初期階段，通常沒有必要確認活性成分或其他生物指標，也不必對特定或指標成分進行化學鑑定及含量分析。以光譜及/或層析指紋圖譜鑑定配合濃縮倍數(以乾重計算)方式表示是可接受的替代方案。雖然批次放行的適當接受基準於第三期臨床試驗後期建立即可，但臨床試驗的過程中仍應決定批次放行檢驗的項目。此外，若可行，於第三期試驗時，應進行活性成分的鑑定。
- (五) 除非不可行，否則於臨床試驗的各個階段應使用同一配方及劑型(即原料藥與成品中的各種成份及組成保持不變)。並建議藉對一系列來源/批次的產品品質進行篩檢，以確保可判讀使用此材料的初期臨床試驗結果，進而指引後期的臨床試驗發展。此外，每批次的植物藥藥材與原料藥應保存足夠量，以作為日後進行化學特徵檢測與藥理學/毒理學測試之用。確認使用材料的真實性於第一/二期試驗時是很重要的(參本基準第四章第二節)，從第一/二期試驗取得的樣本應加以保存，便於與第三期試驗使用的批次比較，以確保其一致性。當多批次成品使用於非臨床與臨床試驗時，亦應保持一致性。當無法避免於不同期試驗間使用不具相同特性的批次時，應執行銜接性試驗。若此臨床試驗採用或參考先前的非臨床及/或臨床數據，應對參考試驗、擬執行試驗及預定上市(如可行)的產品進行比較(包括植物藥藥材、原料藥與配方)。
- (六) 如合成或高度純化的藥品、生物技術或其他非植物性天然衍生的藥品加入植物藥品時，則須對這個加入物的化學、製造與管制資料加以描述或交互參考。當動物部位(例如昆蟲、環節動物、鯊魚軟骨)，或礦物質併入植物性產品形成成品時，因為它們是屬於原料藥的一部份，因此必須另外檢附關於加入物的製造管制資料。

有關化學、製造與管制資料的查檢表請見附件一。

七、藥理學與毒理學資料

- (一) 非臨床藥理學與毒理學試驗可用來指引初期的臨床試驗，及預測新藥對人體的可能毒性。有關該資料的內容與格式可參考本署相關基準。

- (二) 通常已上市的口服植物性產品，在申請進入臨床試驗前所需的非臨床資料會較合成或高度純化藥品的要求少。對於目前未在國內合法上市的口服植物性產品，且依人類使用經驗的方法來製備、處理及應用，則可能已有足夠的資訊支持初期的臨床試驗，而無需進行標準的非臨床安全性測試。但對非以口服途徑投與的植物藥品，則可能在進行臨床試驗前需提供額外的藥理學/毒理學資料。
- (三) 在初期臨床試驗後，於後期的臨床研發及核准上市前，植物藥通常需進行進一步的藥理學與毒理學試驗。

有關藥理學與毒理學資料的查檢表請見附件二。

八、先前人體使用經驗

廠商在申請新藥臨床試驗時需檢送有關試驗藥物的先前人體使用經驗資料。許多植物性產品為已上市，或曾進行過臨床試驗(通常只包含少數病患)。若已進行此類臨床試驗時，其試驗的資料應納入臨床試驗申請案內，以協助本署對整體安全性的評估。

第三章 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案

本章對已合法上市且不會產生安全性爭議之植物性產品的初期臨床試驗申請案應檢送的資訊提供詳細的指引。本章一併說明已於國外上市，但尚未於國內上市的植物性產品在申請臨床試驗時所需檢附的其他資料。

第一節 產品描述與人體使用經驗的文件

一、使用植物的描述

作為植物藥品成分的每一種植物藥材，應提供下列資料：

- (一) 植物、藻類或大型真菌的俗名或常用名稱。
- (二) 同義詞(例如拉丁文、希臘文、英文、西班牙文與中文)。
- (三) 科、屬、種名與變種名，包括首先命名的植物學家(如已知)。
- (四) 活性成分(具藥理活性或療效的化學成分)；或指標成分(用於鑑定與/或品質管制的化學成分)的化學類別(如已知)。

二、使用歷史

廠商應提供自歷史典籍(例如：傳統中藥典籍、Ayurveda醫療手冊書、Unani、Sida等)及科學文獻上得到的先前人體使用資料，說明植物性產品及其成分用於傳統食品與藥品中的歷史。所有檢送的文獻需以中文或英文的方式呈現(若非中英文，應一併提供原文)。

三、目前市面上的使用情形

廠商應提供目前植物性產品及其成分於食品與藥品的全球使用類別、歷史與經驗，包括國內外上市經驗的證據。而對於國外上市的植物性產品，廠商應提供可證實人體安全性的資料，包括年銷售量的證明、估算的使用人數、及不良反應事件的發生率。

第二節 化學、製造與管制

目前已合法上市且沒有安全爭議的植物性產品進行第一/二期臨床試驗時，其化學、製造與管制資料應檢送如下。當可能時，應提供參考文獻與相關公定書或公告的標準。

一、植物藥藥材

確保試驗中使用的植物藥藥材的正確性，對臨床試驗的安全執行是重要的。對於所有目前已合法上市的產品，應提供第三章第一節內所列的資料。對未上市的植物藥藥材，則應該提供此類材料的植物與植物部位的基原鑑定，如經發酵過程其發酵所使用之菌種亦應鑑定，並且此鑑定需經訓練的專業人員確認藥材的真實性後，

簽名於證明書上以示負責。如可行時，對於已在國內上市的植物藥藥材，也應提供此類資料。

二、植物原料藥

需提供一般製備的方法(例如：研磨、煎煮、壓榨、水草或酒萃)。當文獻已顯示植物原料藥的安全性與製程相關，且植物原料藥有多種製程時，則製備方法的提供特別重要，並且當此製備包括發酵過程時，則更需提供較詳實之發酵條件與其製程方法。

。

三、植物藥成品

植物藥成品是由植物原料藥加入一種或多種賦形劑，經混合、調和、造粒、打錠、封膠、或經其他特定劑型的製造步驟，然後包裝而成。當未進一步處理即包裝時，該植物原料藥可視為成品。

植物藥成品應提供的資料建議如下：

- (一) 終製品的定性描述，包括劑型、給藥途徑、所有成分的名稱(即植物原料藥與賦形劑)、及聲明不攙雜有效的、有毒的與成癮性的植物性產品；合成或高度純化的藥品；生物技術衍生的藥品；或其他天然衍生的藥品。
- (二) 終製品的組成或定量描述(即植物原料藥與賦形劑的量)，以每劑量單位的量表示，並建議廠商以表格方式提供此類資訊。
- (三) 如無臨床試驗產品的檢驗成績書時，廠商須依第四章第二節所列的建議實施該產品的品質測試、重金屬分析與下述的動物安全性測試，其方法與結果應提供於臨床試驗申請的資料中。

四、動物安全性測試

動物安全性測試是一種動物急毒性測試，只適用於注射劑成品。特別是對於原料、製程與終製品無法完全確認與管制時，建議應對天然來源的粗萃物實施此測試。

五、安慰劑

必須描述安慰劑的所有成份。

六、標示

必須提供下列的標示資料：

- (一) 容器標籤與外包裝標籤的影本。
- (二) 提供容器標籤的樣本給執行臨床試驗的研究人員。其內容應包含下列資料：計畫書編號、病患編號、廠商名稱、產品名稱或代碼、力價及/或效價、建議的儲存條件、批號、及「注意：試驗用新藥—限於臨床試驗使用」的聲明。
- (三) 對於使用安慰劑為對照組的臨床試驗，試驗藥品與安慰劑均應適當標示，以確保盲性試驗的完整性。

七、環境影響評估或類別排除的聲明

廠商應聲明如大量採集可能對環境所造成的影響，及該物種是否為依瀕臨絕種動植物法，或瀕臨絕種野生動植物國際貿易公約(華盛頓公約)被判定是瀕臨絕種的或受到威脅的物種。

第三節 藥理學/毒理學的資料

一、所有已上市的植物性產品

(一) 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。如前所述，對已知無安全性疑慮且已在國內以食品上市的植物性產品的初期臨床試驗，通常無需進行進一步的藥理學/毒理學測試，但仍應進行資料庫搜尋以提供下列安全性與有效性的相關資訊：

1. 預定上市的植物藥品最終配方。
2. 個別植物性原料。
3. 植物性原料中的已知化學成分。

(二) 廠商應提供從醫學與毒理學資料庫(例如Medline、Toxline、TOMES與RTEC)取得的整合摘要，並說明與植物藥品有關的下列議題：

1. 一般毒性。
2. 毒性的標的器官或系統。
3. 內含成分的致畸胎性、致癌性或致突變性能力。
4. 毒性反應與劑量及給藥期間的關係。
5. 藥理活性。

二、已在國外上市的植物性產品

(一) 除前述資料外，廠商應提供可證實人體安全性的資料，包括年銷售量的證明、估算的使用人數及不良反應事件的發生率。

(二) 廠商在進行初期臨床試驗前所需提供的非臨床藥理學/毒理學資料，依適應症、使用劑量、試驗期間與規模及人體安全使用經驗的資料逐案判定。

第四節 生體可用率

藥物動力學與藥效學的資料有助於臨床試驗的設計與試驗結果的詮釋。因為植物性產品常含一種以上的化學成分，且活性成分通常未知，以一般的藥物動力學測量方法，難以證明產品在動物或人體的全身性暴露量。然而，當可行時，仍鼓勵廠商監測植物藥品之已知活性成分、指標成分或主要化學成分的血中濃度(參本基準五章第四節)。

第五節 臨床考量事項

- 一、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。
- 二、已合法上市的植物性產品，基於藥物的安全性，通常可接受於臨床試驗中至少短期使用(例如可到數個月)。對於已經在其他國家上市的植物性產品，其安全性的考量應依據化學、製造與管制、藥理學與毒理學資料，並依其臨床試驗的適應症、建議劑量、時間與規模、和有關人體使用經驗的安全性資料來決定。

第四章 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案

本章論述先前未合法上市或已上市但具有已知安全爭議的產品，申請植物性產品初期臨床試驗所需檢送的資料，須依照本署的建議以符合臨床試驗之要求。

第一節 產品描述與人體使用經驗的文件

除了第三章第一節一、二所列的資料外，對未曾合法上市的植物性產品所含的每一種原料，應提供下列資料：

一、使用植物的描述

- (一) 形態學與解剖學的描述(若可能，包括性別)；及使用的植物或植物部位、藻類或大型真菌的照片或圖片。
- (二) 植物、藻類或大型真菌的天然棲地與地理分佈。
- (三) 植物、藻類或大型真菌的目前的來源，包括其地理位置及是栽培的或野生採集的。
- (四) 指出各物種是否屬於下列情況的聲明：
 1. 依瀕臨絕種動植物法，或瀕臨絕種野生動植物國際貿易公約(華盛頓公約)判定是瀕臨絕種的或受到威脅的。
 2. 依其他法律或國際公約認為需要特殊保護的。
 3. 該物種的主要棲地已判定為瀕臨消失的或受到威脅的。

二、使用歷史

如有時，應提供：

- (一) 製備方法、製程與配方。
- (二) 投與途徑與用法用量。
- (三) 醫療宣稱。
- (四) 人體與動物使用時的禁忌與不良事件。
- (五) 傳統使用的地理區域與族群。
- (六) 描述傳統製劑與申請之臨床配方的相似性與相異性。

三、目前的研究用途

如有時，應提供：

- (一) 療效與用法用量(以毫克/公斤/劑量與劑量/天表示)。
- (二) 與宣稱療效相關的所有文獻資料，包括正面與負面的研究結果。

第二節 化學、製造與管制

目前未合法上市，或已知具有安全爭議的植物性產品，進行第一/二期臨床試驗時，建議檢送的化學、製造與管制資料如下：

一、植物藥藥材

植物原料藥可衍生自一種或多種植物藥藥材。下列建議將適用於所使用的任一植物藥藥材。植物藥藥材應依第三章第一節一及第四章第一節一所述的方式描述。

如植物藥藥材無使用經驗，廠商於臨床試驗申請時應說明此點，並提供下列資料：

- (一) 由經訓練的人員，利用五官、外觀與顯微鏡檢的檢查方式，對使用的植物、植物部位、藻類、大型真菌進行鑑定，如經發酵過程，其發酵所使用之菌種亦應鑑定。並以留樣藥材(或標準藥材)作為鑑定的對照。若一物種有多變種被使用時，則每個使用的變種都應加以載明詳述。每一批次的植物、植物部位、或其他植物性物質的樣本，應由藥材供應商及植物原料藥製造商將其貯存於適當條件下，以便日後需要時進行鑑定確認之用。
- (二) 鑑定報告。
- (三) 所有種植者與供應商的清單(包括其姓名與地址)。如可行，並應提供採集地點；栽植條件；採集時的植物生長階段；採集時間；收集、沖洗、乾燥與防腐程序；處理、運送與儲存條件之資料。

二、植物原料藥

無論由一種或多種植物藥藥材製備而成，應提供資料如下：

- (一) 原料藥的定性描述，包括任一植物藥藥材的名稱、外觀、物化特性、活性成分(若已知)、生物活性(若已知)、及臨床適應症(若已知)。若其活性成分、生物活性、及/或臨床適應症尚未確知，則廠商應清楚說明。若為多種草藥的植物原料藥時，廠商應明確指出原料藥是將各種植物藥藥材個別製備成原料藥後，再組合而成；或是將各種植物藥藥材混合後再製備而得。
- (二) 原料藥定量(即濃縮倍數)的描述，並應說明相對於植物藥藥材的批次量與製程產率。此外，若活性成分或其他指標成分已知且可測量時，則應定量。對於源自多種草藥的原料藥，其組成應依適當的方式，以個別處理後的植物原料藥或處理前的植物藥藥材的相對比率方式表示之。
- (三) 原料藥製造商的名稱與地址。
- (四) 植物原料藥製程的描述，應包括植物藥藥材量、使用的溶劑、萃取方法及/或乾燥方式和產率。其中，以植物藥藥材的原始量對應於萃取量的製程產率也

應該表示之。對於利用多種植物藥藥材產出的多種藥草原料藥，每種藥材的量及加入、混合、研磨、及/或萃取的順序皆應提供。若多種藥草原料藥是以組合兩種或多種處理後的植物原料藥而獲得，則製造任一植物原料藥的製程應分別描述之，若此製備中包括發酵過程時，則需提供較詳實之發酵條件與其製程方法。

(五) 每批次原料藥執行的品質管制測試、使用的分析方法及其測試結果，至少應包括下列項目：

1. 外觀。
2. 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定。
3. 活性成分或指標成分的化學含量分析。

以數種植物藥藥材混合後製備而得的原料藥，當其活性或指標成分為已知時，則應加以個別定性與定量。

4. 當活性化學成分未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。
5. 相對於植物藥藥材的濃縮倍數。
6. 重金屬。
7. 微生物限量。
8. 動物安全性測試(若適用)。
9. 必要時，與製程有關之其他檢驗。

(六) 描述植物原料藥儲存及/或運送時使用的容器。

(七) 原料藥安定性的現有數據。廠商應發展安定性指標分析方法，並隨著臨床試驗的進展而執行安定性試驗的研究。

(八) 如前所述，容器標籤的內容應能顯示植物原料藥的定性與定量描述及建議的儲存條件。

三、植物藥成品

應提供下列資料：

- (一) 終製品的定性描述(請參本基準第三章第二節三)。
- (二) 終製品的組成或定量描述(即植物原料藥與賦形劑的量)，以每單位含量或每批次的量表示。
- (三) 終製品的製造商名稱與地址。
- (四) 製程的描述。

若植物原料藥直接充填與包裝成終製品，而未加入賦形劑及進一步處理，則

(二)至(四)將不適用。

(五) 每批次成品所執行品質管制的測試項目、使用的分析方法及其測試結果，至少應包括下列項目：

1. 外觀。
2. 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定。
3. 若有時，活性成分或指標成分的含量分析。
4. 以數種植物藥藥材混合後製備而得的原料藥，當其活性或指標成分為已知時，則應加以個別定性與定量。
5. 當活性化學成分未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。
6. 原料藥的乾重含量。
7. 微生物限量。
8. 與劑型相關的檢驗 (例如：口服劑型的溶離試驗、注射劑型的無菌與無熱原性、適當時，注射劑型的動物安全性測試)。

(六) 成品包裝容器的描述。

(七) 成品安定性的現有數據。廠商應發展安定性指標分析方法(可行時使用指標成分)，並隨著臨床試驗的進展而執行安定性試驗的研究。

四、安慰劑

參本基準第三章第二節五。

五、標示

參本基準第三章第二節六外，尚應提供每劑量單位中原料藥的定量描述。

六、環境影響評估或類別排除的聲明

廠商應聲明如大量採集可能對環境所造成的影響，及該物種是否為依瀕臨絕種動植物法，或瀕臨絕種野生動植物國際貿易公約(華盛頓公約)被判定是瀕臨絕種的或受到威脅的物種。

第三節 非臨床安全性評估

一、傳統製劑

非臨床藥理學與毒理學的研究，對目前無上市經驗的新植物藥的安全性建立是

特別重要的。此資料可用來評估植物藥的風險與利益、指引初期臨床試驗及預測潛在的毒性。

在沒有標準的非臨床試驗下，因傳統草藥廣泛地用於人體，可能仍有足夠的資料來支持初期臨床試驗的執行。所以，此類藥品可能會比很少人體經驗的合成或高度純化藥品，需要較少的非臨床安全性試驗資料。

可能已隨時間演進的傳統草藥製劑，通常具有下列特性：

- (一) 藥材的植物基原與使用部位符合官方藥典或其他已發布的標準。
- (二) 當含有多種植物藥材時，其配方與傳統相同，每種植物藥材的用量落在傳統範圍內。
- (三) 製程與傳統方法相同。
- (四) 其適應症、投與途徑及用法用量與傳統方式相同

對於目前尚未合法上市，但依已建立的方法製備、製造及使用的植物藥品，在沒有標準的非臨床試驗下，仍可能有足夠的資料來支持初期臨床試驗的執行。一般而言，第三章第三節所列的考量事項可適用於上述產品。當此類藥品的初期臨床試驗顯示有效，且預期執行進一步的臨床研發，則在進行後期的臨床試驗前，可能需要進行藥理學與毒理學試驗，來支持風險利益評估，及找出在臨床試驗中無法立即測出的潛在毒性(請本基準第五章第三節)。

二、其他

對未依傳統方法製備的植物性產品，應詳細描述其與傳統配方、製備或製程的差異。進行初期臨床試驗前(本基準第三章第三節除外)所需提供的非臨床藥理學/毒理學資料，依適應症、使用劑量、試驗期間與規模、人體安全使用經驗的資料及關於新配方、製備或製程的安全性疑慮逐案判定。

三、已知有安全性爭議的產品

對已知有安全爭議的植物藥，所需提供的非臨床藥理學和毒理學的資料將逐案判定(參本基準第二章第一節)，以解決相關的安全性爭議。

第四節 生體可用率

- 一、藥物動力學與藥效學的資訊，有助於臨床試驗的設計與試驗結果的詮釋。如本基準第三章第四節所述，植物性產品的活性成分可能未知，且植物性產品的組成很複雜，可能無法以一般的藥物動力學測量方法，證明產品在動物或人體的全身性暴露量。然而，當可行時，仍鼓勵廠商監測植物藥品的已知活性成分、指標成分或主要化學成分的血中濃度。相較於已合法上市的植物性產品，未合法上市的植物性產品具有較少的人體使用經驗，因此在臨床試驗中，當未合法上市植物性產品同時併用其他藥物時(參本基準第五章第四節)，廠商應評估可能的藥物交互作用。
- 二、依傳統方法製備的植物性產品，其所需的臨床藥理學資料應依適應症、人體使用經驗、標的病患族群、及計畫的臨床使用期間逐案判定。

第五節 臨床考量事項

一般而言，未上市植物性產品的初期臨床試驗，應與已上市產品的試驗類似(參本基準第三章第五節)。但因其缺少上市經驗，在毒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，將要求更多的安全性確認。其確認可藉由額外的化學分析及/或更多的毒理學資料來提供相關資訊。另外，參考文獻與藥典也有助於提供該產品先前人體使用的安全資料。

第五章 所有植物性產品的第三期臨床試驗申請案

當植物藥品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、製造與管制及非臨床安全性資料，且無論其產品是否已合法上市都應提供進一步的毒理學資料，以支持更廣泛的使用。植物性產品的第三期臨床試驗，應提供下列資料如下：

第一節 產品描述與人體使用經驗的文件

參本基準第三章第一節與第四章第一節中，有關如何描述植物性產品及其人體使用經驗的規定。

第二節 化學、製造與管制

除非申請第三期臨床試驗的植物性產品，其化學、製造與管制資料已於第一、二期臨床試驗申請案時完整提供，否則不論該產品是否已上市，應檢送如下的化學、製造與管制資料：

一、擴大性臨床試驗

(一)植物藥藥材

1. 植物藥藥材的描述依第三章第一節一與第四章第一節一所述。
2. 如植物藥藥材並無使用經驗，廠商於臨床試驗申請時應說明此點。並應提供下列資料：
 - (1) 由經訓練的人員，利用五官、外觀與顯微鏡檢的檢查方式，對使用的植物、植物部位、藻類、大型真菌進行適當地鑑定。並以留樣藥材(或標準藥材)作為鑑定的對照。
 - (2) 若一物種有多變種或多來源時，則應依固定比例混合以確保一致性。
3. 每一批次的植物、植物部位、與其他植物性物質的樣本，應由原料供應商及植物原料藥製造商將其貯存於適當條件下，以便日後鑑定確認相同之用。此外，基原鑑定及有關種植者、供應商、栽植條件(包括使用的農藥)、採集地點、採集時間(包括植物於採集時的生長階段)、處理與運送的資料皆應提供，如經發酵過程，其發酵所使用之菌種亦應鑑定。
4. 每種植物藥藥材的光譜及/或層析的指紋圖譜，及植物藥藥材中活性成分或指標成分的化學鑑定。
5. 植物藥藥材製造商的名稱與地址。

6. 描述植物藥藥材的製備，包括收集、清洗、乾燥、保存及/或去毒與防腐程序，並應敘明使用的設備與藥材量、處理的溫度與時間、製程中管制與產率。
7. 植物藥藥材供應商採用的品質管制測試與分析方法，及擬訂的接受基準，至少應包括下列項目：
 - (1) 植物鑑定。
 - (2) 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定。
 - (3) 活性成分或當活性成分未知時其指標成分的化學鑑定。
 - (4) 活性成分或當活性成分未知時其指標成分的含量。
 - (5) 當活性化學成分未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。
 - (6) 重金屬。
 - (7) 微生物限量。
 - (8) 農藥殘留，包括農藥與其主要毒性代謝物。
 - (9) 外來毒素(例如黃麴毒素)。
 - (10) 外來物質與摻雜物。
8. 當前述 7. 的分析項目已成為植物原料藥的例行性分析，則可以適當地減免。若藥材供應商無法執行某些測試，則植物原料藥製造商在接收到植物藥藥材後應進行該項測試。
9. 用於植物藥藥材鑑定、指紋圖譜、其他比較性及與前面同步驟非比較性測試的留樣藥材(或標準藥材)的照片或圖片。
10. 植物藥藥材代表性批次的檢驗成績書。
11. 儲存條件的描述，需包括容器/封裝系統與溫度。

(二)植物原料藥

1. 原料藥的定性與定量描述，以及製造商的名稱與地址。(參本基準第四章第二節)。
2. 如可能，原料藥中活性成分或指標成分的化學鑑定。若無法化學鑑定，則代表性光譜及/或層析的指紋圖譜可能是足夠的。
3. 類似於第五章第二節一的品質管制規格項目，應由植物原料藥製造商制定合適可接受的植物藥藥材規格(測試、測試方法與接受基準)。製造商於收到每批藥材及檢驗成績書後，至少需進行鑑定與含量測試。
4. 植物原料藥製程的描述。此描述應包括植物藥藥材量、設備、溶劑；混合、研磨、萃取及/或乾燥等的溫度與時間；產率及製程中管制。對於利用多種植物藥藥材生產的多種草藥原料藥，每種藥材的量及加入、混合、研磨、及/或萃取的順序皆應提供。若多種草藥原料藥是以組合兩種或多種處理後的植物原料藥而獲得，則製造任一植物原料藥的製程應分別描述之，若此製備

包括發酵過程時，則需提供較詳實之發酵條件與其製程方法。

5. 每批次原料藥所執行的品質管制測試、使用的分析方法及擬訂的接受基準，至少應包括下列項目：

- (1) 外觀。
- (2) 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定。
- (3) 活性成分或當活性成分未知時其指標成分的化學鑑定。
- (4) 活性成分或當活性成分未知時其指標成分的化學含量。

以數種植物藥藥材混合後製備而得的原料藥，其活性或指標成分為已知時，則應加以個別定性與定量。

- (5) 當活性化學成分未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。
- (6) 濃縮倍數。
- (7) 熾灼殘渣。
- (8) 水含量。
- (9) 殘餘溶劑。
- (10) 重金屬。
- (11) 微生物限量。
- (12) 動物安全性測試(若適用)。
- (13) 農藥殘留。
- (14) 輻射污染物(若適用)。
- (15) 外來毒素(例如黃麴毒素)。
- (16) 內因性毒素(例如 pyrrolizidine alkaloids)。
- (17) 與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目。

6. 所有分析方法的確效報告(已完成時)。
7. 植物原料藥作為指紋圖譜及其他比較性測試的對照標準品時，應描述之。
8. 批次分析(即代表性批次的測試結果)。
9. 包裝植物原料藥之容器的描述。
10. 安定性指標分析方法及足夠的原料藥安定性數據，以支持其在臨床試驗期間能安全使用。
11. 容器標籤的資料。

(三)植物藥成品

1. 劑型的定性描述與配方組成，以及製造商的名稱與地址。
2. 品質管制規格項目，由植物藥成品製造商制定合適可接受的植物原料藥規格。製造商於收到每批原料藥及檢驗成績書後，至少需進行鑑定與含量測試。
3. 若未提供批次記錄時，需有詳細的製程描述。此描述應包括稱重、混合、調和、過篩、製程中管制及其他製程等。
4. 每批次成品所執行的品質管制測試、使用的分析方法及其擬訂的接受基準，至少應包括下列項目：

(1) 外觀。

(2) 光譜及/或層析的指紋圖譜所進行的化學鑑定。

(3) 若有時，活性成分或指標成分的含量分析。

以數種植物藥藥材混合後製備而得的原料藥，其多種活性或指標成分為已知時，則應加以定性與定量。

(4) 當活性化學成分未知或無法定量時，若可行，可使用生物活性分析。若植物原料藥被視為強效(亦即高度活性)、具毒性、具成癮性或濫用的可能(如麻黃或大麻)，應對活性成分進行化學含量及/或生物活性的測試。

(5) 植物原料藥的乾重含量。

(6) 殘餘溶劑。

(7) 微生物限量。

(8) 外來毒素。

(9) 與劑型相關的檢驗。

5. 所有分析方法的確效報告(已完成時)。

6. 批次分析。

7. 包裝終製品的容器描述。

8. 應建立安定性指標分析方法及足夠的成品安定性數據，以支持其在臨床試驗期間能安全使用。

(四)安慰劑(參本基準第三章第二節五)

(五)標示(參本基準第三章第二節六與第四章第二節五)

(六)環境影響評估或類別排除的聲明

廠商應聲明如大量採集可能對環境所造成的影響，及該物種是否為依瀕臨絕種動植物法，或瀕臨絕種野生動植物國際貿易公約(華盛頓公約)被判定是瀕臨絕種的或受到威脅的物種。

二、第三臨床試驗結束後與新藥查驗登記前的考量

廠商在整個臨床研發計畫中，應持續探討原料藥與成品定性定量的特性，於第三期臨床試驗結束時，若廠商準備檢送新藥查驗登記，應達成下列目標：

- (一) 建立對植物藥藥材充分的管制。
- (二) 原料藥與成品的終製程應確認並經確效，同時建立製程中管制，並有批次記錄。
- (三) 依據所有相關批次的化學、物性及生物性測試結果，能顯示植物原料藥與成品的各批次間具有一致性。此時，利用不同分析原理與測試方法所得的多重指紋圖譜結果，有助於達成此目標。利用光譜法及/或層析法所得的指紋圖譜偵測出的所有化學成分，應進行各批次間的定性與定量比較。
- (四) 應建立合適的規格(測試、分析方法與接受基準)，包括活性成分的鑑定與定量、指標成分的鑑定與定量、及/或生物活性分析(當活性化學成分未知或無法定量時)，以管制原料藥與成品的品質。活性成分與生物活性應具臨床相關性。若活性成分未知或無適當的定量方法，應證明指標成分與臨床結果間的直接或間接相關性。
- (五) 分析方法應適當的確效。其中，當作指紋圖譜的分析方法應確認其專一性，並具有能偵測多種化學類別(例如蛋白質、碳水化合物、脂肪酸及小分子有機化合物)及個別化學分子的可能性。此外，當使用多個指紋圖譜時，併用的分析方法應儘可能顯示測試樣本中不同化學分子間的質量平衡關係。
- (六) 建立各植物藥藥材的留樣藥材及原料藥與成品的對照標準品。
- (七) 應建立安定性指標分析方法以監測原料藥與成品的安定性。因為在儲存時從其他化學成分形成的分解物也應被管制，所以植物原料藥或成品的安定性，不應完全基於活性成分的定量、指標成分的定量或生物活性分析。利用原料藥或成品在苛酷條件下進行探索性研究可幫助建立偵測這些分解物的分析方法(如光譜及/或層析的指紋圖譜)。
- (八) 以生物活性分析作為原料藥與成品的特性描述與品質管制時，則需要正確地執行確效。由於生物活性分析的變異性較化學定量，所以較高的變異係數通常是合理的。
- (九) 於非臨床、臨床與預定上市的产品間，應進行藥材、原料藥與成品的化學、製造與管制的相似性及/或相異性比較。
- (十) 植物原料藥與植物藥品的製造、製備與管制應遵守現行優良製造規範，合格的稽查結果是新藥查驗登記核准的必要條件。

第三節 非臨床安全性評估

為支持擴大性臨床試驗的安全性或植物藥品的上市核准，可能需要以動物進行標準毒理學試驗的毒性資料。在決定是否需進行非臨床試驗時，會考量曾在國外進行的臨床試驗安全性資料。而特別是用於慢性病治療時，先前的人體使用經驗可能不足以證明植物藥品的安全性，需進行全面性毒理學評估，以補充與最終植物藥品有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性與致癌性的有效知識。上述非臨床動物試驗執行的時機、項目及期間，依臨床適應症(例如：標的病患族群、欲治療的疾病)、給藥途徑、建議的藥品暴露期間、臨床試驗期程及其他要求而定。

一般來說，動物試驗與臨床試驗應儘可能使用同樣方式製備與製造的原料藥。

下列是針對植物藥品用於大規模人體試驗，或支持新藥查驗登記申請時，所需的非臨床藥理學/毒理學研發計畫應考量的重點。如在植物藥臨床研發的任何階段遇到問題，鼓勵廠商向本署進行諮詢。

一、重覆劑量的一般毒性試驗

以動物進行長期、重覆劑量毒性試驗的主要目的是找出藥品毒性標的器官與系統，以及產生毒性效應的閾值劑量。

- (一)通常應以兩種哺乳類動物(其中一種是非嚙齒類)來進行評估，並以足以產生毒性效應的高劑量，或以最大可行劑量進行試驗。
- (二)可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。
- (三)動物試驗的期間至少要與臨床試驗相同(通常最短兩週)。
- (四)一般動物毒性試驗以嚙齒類動物進行時最長為六個月，而以非嚙齒類動物進行時最長為九個月。

有關動物毒性試驗給藥期間的其他資料，請參「藥品非臨床試驗安全性規範」。

二、非臨床藥物動力學/毒理動力學試驗

因為植物藥通常是由多種化學成分組成，技術上可能難以用一般藥物動力學測量方法來證實植物藥品的動物全身性暴露量，但仍鼓勵廠商提供此項資料。

三、生殖毒理

生殖毒理學試驗，例如動物的生育/生殖功能、致畸胎性、週產期前/後的幼胎發育，可提供植物藥於生殖與發育各階段產生毒性能力的資料。當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，應在擴大性臨床試驗前完成此類測試。

有關生殖毒理學的詳細資料，請參「藥品非臨床試驗安全性規範」。

四、基因毒性試驗

- (一) 植物藥的體外基因毒性試驗資料應在人體臨床試驗開始前便取得，完整的基因毒性評估可能需在進行擴大性臨床試驗前完成，請參照「藥品非臨床試驗安全性規範」。
- (二) 如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無需進行其他的基因毒性試驗。如有一或多項測試結果呈現陽性，則廠商需進行其他的基因毒性測試以符合規定，此部分可向本署進行諮詢。

五、致癌性試驗

- (一) 視其治療期間長短或任何特殊疑慮，需進行致癌性試驗，以支持植物藥的上市核准。
- (二) 植物藥的毒性特性、臨床適應症與使用期間，將影響是否需實施致癌性試驗及其執行時機，請參「藥品非臨床試驗安全性規範」。

六、特殊的藥理/毒理學試驗

於新藥研發時通常需整體評估藥品的藥理作用對生理功能的影響(例如中樞神經系統、心血管系統)。此評估可使用一系列具有特異性的體內外實驗來篩檢植物藥的作用機轉與作用點。當對特定器官及/或系統有明顯及獨特的毒性，必要時，廠商應執行額外的體內外試驗，來對其作用機轉作進一步的解釋。

七、法規的考量

作為支持其安全性的非臨床毒性試驗，為植物藥研發的一部分，需依「優良實驗室規範」(GLP)進行試驗。原料藥與成品均應具批次間的一致性。原料藥或產品如在研發階段有變更時，需實施銜接性毒性試驗。

第四節 生體可用率與臨床藥理學

- 一、新藥查驗登記時的生體可用率要求事項，可適用於植物藥品。植物藥品生體可用率的執行方式，可依據下列幾點來考量：(1)活性成分的資訊(若已知)、(2)原料藥的複雜性、及(3)分析方法的可行性。因為植物藥中可能含有一種以上的活性成分，或活性成分未被確認，所以可能很困難或無法以一般的體內生體可用率及藥物動力學方法進行研究(例如：測量全血、血漿、血清、或其他體液中活性成分或活性代謝物的濃度經時變化情形，或測量活性成分或活性代謝物在尿中的排除)。在一些情況下，可利用合適的生物活性分析方法測量急性藥理作用經時變化情形，來取代生體可用率及藥物動力學的研究。如仍不可行時，植物藥的生體可用率可從良好控制的臨床試驗中觀察其臨床效應來決定。
- 二、在新藥查驗登記時，免除生體可用率資料之標準，適用於植物藥品。只要與保護大眾健康的宗旨相符，本署可免除或減少對生體可用率試驗的要求事項。
- 三、應評估植物性產品與其他常用藥品、健康食品或膳食補充品的交互作用，其內容包括植物藥對代謝酵素與代謝途徑的影響(請參本基準第四章第四節)。
- 四、若可能，應探討清除率降低時(肝臟或腎臟)對藥品藥物動力學的影響。當活性成分已知時，此研究是容易執行的；但如未知活性成分時，應儘可能以已知主成分的藥物動力學資料來判斷清除率降低時所產生的影響。另外，由劑量-反應的相關資料，可反應當排泄受損時可能產生的疑慮。
- 五、如同合成與高度純化藥品，藥劑學與生物藥劑學試驗對植物藥品的品質管制、批次比較、與不同劑量間的連結是非常重要的。這些試驗會依植物性產品適應症與配方的不同而有差異，其相關試驗包括：體外溶離試驗、原位(*in situ*)藥物吸收試驗、體外-體內相關性試驗、體外經皮吸收/穿透性試驗。

第五節 臨床考量事項

植物性產品的擴大性試驗與合成藥品的試驗目的相同。這些試驗包括利用進一步評估劑量-反應關係分析有利與不利的反應，以及對長期的安全性與療效、不同族群、不同病程/疾病的嚴重度、和藥品間的交互作用做進一步評估。

附件一

植物藥新藥臨床試驗化學、製造與管制資料查檢表

試驗種類		已合法上市且無安全性爭議 (Phase I/II)	未上市或有安全性爭議 (Phase I/II)	擴大性臨床試驗 (Phase III)
植物藥藥材	一般項目	植物藥藥材的描述	應提供。	應提供。
		使用經驗	應說明。	應說明。
		藥材鑑定	視情況。(未上市藥材則必須)	由經訓練的人員進行鑑定。
		基原鑑定及發酵菌種鑑定	視情況。(未上市藥材則必須)	應提供。
		藥材之栽植、採集、處理、運送與儲存之資料	應提供。	應提供。
		種植者與供應商	應提供。	應提供。
		描述植物藥藥材的製備		應提供。
	測試項目	規格與分析方法		應提供。
		植物鑑定		應提供。
		指紋圖譜所進行的化學鑑定		應提供。
		若可行，活性成分或指標成分的化學鑑定		應提供。
		若可行，活性成分或指標成分的含量		應提供。
		若可行，可使用生物活性分析		應提供。
		重金屬		應提供。
		微生物限量		應提供。
		農藥殘留		應提供。
		外來毒素		應提供。
		外來物質與摻雜物		應提供。
	相關項目	CoA 及批次分析		應提供。
		標準品之說明		應提供。
		儲存條件的描述		應提供。
		容器/封裝系統		應提供。

植物藥新藥臨床試驗化學、製造與管制資料查檢表 (續)

試驗種類			已合法上市且無安全性爭議 (Phase I/II)	未上市或有安全性爭議 (Phase I/II)	擴大性臨床試驗 (Phase III)
植物 原料藥	一般 項目	定性描述		應提供。	應提供。
		定量描述		應提供。	應提供。
		製造商的名稱與地址		應提供。	應提供。
		製程的描述	應提供。	應提供。	應提供。
	測 試 項 目	規格與分析方法		應提供。	應提供。
		外觀		應提供。	應提供。
		指紋圖譜的化學鑑定		應提供。	應提供。
		若可行，活性成分或指標成分的化學鑑定			應提供。
		若可行，活性成分或指標成分的含量		應提供。	應提供。
		若可行，可使用生物活性分析		應提供。	應提供。
		濃縮倍數		應提供。	應提供。
		熾灼殘渣			應提供。
		水含量			應提供。
		殘餘溶劑			應提供。
		重金屬		應提供。	應提供。
		微生物限量		應提供。	應提供。
		動物安全性測試(若適用)		應提供。	應提供。
		農藥殘留			應提供。
		輻射污染物(若適用)			應提供。
		外來毒素			應提供。
		內因性毒素			應提供。
		與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目		視情況。	應提供。
	相 關 項 目	分析方法的確效報告			應提供。
		標準品之說明			應提供。
		CoA 及批次分析		應提供。	應提供。
		容器的描述		應提供。	應提供。
		容器標籤的資料		應提供。	應提供。
		安定性指標分析方法		視情況。	應提供。
		安定性數據		應提供。	應提供。

植物藥新藥臨床試驗化學、製造與管制資料查檢表 (續)

試驗種類			已合法上市且無安全性爭議 (Phase I/II)	未上市或有安全性爭議 (Phase I/II)	擴大性臨床試驗 (Phase III)
植物藥成品	一般項目	劑型的定性描述	應提供。	應提供。	應提供。
		組成或定量描述	應提供。	應提供。	應提供。
		製造商的名稱與地址	應提供。	應提供。	應提供。
		製程描述	應提供。	應提供。	應提供。
	測試項目	規格項目	應提供。	應提供。	應提供。
		外觀	應提供。	應提供。	應提供。
		若可行，指紋圖譜的化學鑑定	應提供。	應提供。	應提供。
		若可行，活性成分或指標成分的含量	應提供。	應提供。	應提供。
		若可行，可使用生物活性分析	應提供。	應提供。	應提供。
		原料藥的乾重含量	應提供。	應提供。	應提供。
		殘餘溶劑			應提供。
		微生物限量	應提供。	應提供。	應提供。
		與劑型相關的檢驗	應提供。	應提供。	應提供。
		外來毒素			應提供。
		重金屬	視情況。		
		動物安全性測試(若適用)	視情況。		
	相關項目	分析方法的確效報告			應提供。
		CoA 及批次分析	應提供。	應提供。	應提供。
		包裝終製品的容器描述		應提供。	應提供。
		安定性指標分析方法		視情況。	應提供。
		安定性數據		應提供。	應提供。
其他	安慰劑		應提供。	應提供。	應提供。
	參考資料		應提供。	應提供。	應提供。
	標示		應提供。	應提供。	應提供。

註：本查檢表空白處，原則上並不需要提供，但將因申請案之特殊性而另有請求時，則不受本查檢表限制；測試項目為至少應檢驗之項目，將因申請案之特殊性可能有所增加。

附件二

植物藥新藥臨床試驗藥/毒理技術性資料查檢表

試驗種類	第一或第二階段 (Phase I/II)	第三階段 (Phase III)
主藥效學試驗	應提供。	應提供。
安全性藥理	應提供。	應提供。
單一劑量毒性	視個案情況 (人體使用經驗、製程及有無安全性疑慮) 做提供。	應提供 2 種哺乳類動物 (啮齒類或非啮齒類) 試驗資料。
重覆劑量毒性	視個案情況 (人體使用經驗、製程及有無安全性疑慮) 做提供，若需提供重覆劑量毒性試驗，其時間原則上不得短於臨床試驗期間 (參考表 A)。	通常應提供 2 種哺乳類動物 (其中一種是非啮齒類) 試驗資料，且試驗期間不得短於臨床試驗進行時間 (參考表 B)。
體外基因毒性	應提供。	應提供。
體內基因毒性	可暫不提供。	應提供。
生殖毒性第一期 (生育/生殖功能)	若臨床試驗中使用高效率避孕法，可暫不提供。	若臨床試驗中使用高效率避孕法，且重覆劑量毒性試驗結果顯示藥品對於生殖系統無毒性作用者，可暫不提供。
生殖毒性第二期 (致畸胎性)	若臨床試驗中使用高效率避孕法，可暫不提供。	應提供兩種哺乳類動物 (啮齒類與非啮齒類各一) 之試驗資料。
生殖毒性第三期 (週產期前/後的幼胎發育)	若臨床試驗中使用高效率避孕法，可暫不提供。	若臨床試驗中使用高效率避孕法，可暫不提供。
致癌性	可不暫提供。	除有特殊致癌性疑慮外，可暫不提供。
局部耐受性	視個案情況做判別。	應提供，惟已有相同投予途徑之人體使用經驗者，可不提供。
抗原性	若無特殊考量，可暫不提供。	若無特殊考量，可暫不提供。
非臨床藥物動力學/毒理動力學試驗	鼓勵廠商提供此項資料。	鼓勵廠商提供此項資料。

表 A 第一/二期臨床試驗必須提供重覆劑量毒性試驗之最短給藥期間

藥品臨床 使用期間	重覆劑量試驗 最低投藥期間	
	啮齒類動物	非啮齒類 動物
單一劑量	2 星期	2 星期
2 星期(含)	2 星期	2 星期
1 個月(含)	1 個月	1 個月
3 個月(含)	3 個月	3 個月
6 個月(含)	6 個月	6 個月
6 個月以上	6 個月	9 個月

表 B 第三期臨床試驗時必須提供之重覆劑量毒性試驗之最短給藥期間

藥品臨床 使用期間	重覆劑量試驗 最低投藥期間	
	啮齒類動物	非啮齒類 動物
2 星期(含) 以下	1 個月	1 個月
1 個月(含)	3 個月	3 個月
3 個月(含)	6 個月	6 個月
3 個月以上	6 個月	9 個月

參考文獻

一、我國法規

1. 行政院衛生署藥品臨床試驗申請須知(1997)。
2. 行政院衛生署藥品查驗登記審查準則(1999)。
3. 行政院衛生署藥品臨床試驗一般準則(1999)。
4. 行政院衛生署心血管治療藥品臨床試驗基準(1999)。
5. 行政院衛生署感染症治療藥品臨床試驗基準(1999)。
6. 行政院衛生署內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗基準(1999)。
7. 行政院衛生署癌症治療藥品臨床試驗基準(1999)。
8. 行政院衛生署植物抽取新藥臨床試驗基準(2000)。
9. 行政院衛生署藥品非臨床試驗安全性規範(2000)。
10. 行政院衛生署臨床試驗報告之格式及內容基準(2003)。
11. 行政院衛生署藥品臨床試驗計劃書主要審查事項(2004)。
12. 行政院衛生署藥品優良臨床試驗準則(2005)。
13. 行政院衛生署藥品非臨床試驗優良操作規範(2006)。
14. 行政院衛生署藥品臨床試驗受試者同意書範本(2007)。
15. 行政院衛生署藥品臨床試驗申請須知(2007)。

二、外國法規

1. Guidance for Industry, Botanical Drug Products. FDA, USA, 2004.
2. Guidance for Industry, Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro. FDA, USA, 1997.
3. Guidance for Industry, In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies-Design, Data

- Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling. FDA, USA, 1999.
4. ICH E1A: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non- Life-Threatening Conditions, 1995.
 5. ICH E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, 2000.
 6. ICH M3: Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals, 2000.
 7. ICH Q1A: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.
 8. ICH Q2: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 2005.
 9. ICH Q6: Specifications for New Drug Substances and Products, 2000.
 10. ICH S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals, 1997.
 11. ICH S1C: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, 1994.
 12. ICH S1C(R): Addendum to "Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals" Addition of a Limit Dose and Related Notes, 1997.
 13. ICH S2A: Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals, 1995.
 14. ICH S2B: Genotoxicity : A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals, 1997.
 15. ICH S3A: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies, 1995
 16. ICH S5A: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products, 1993.
 17. ICH S5B: Toxicity to Male Fertility An Addendum to the ICH Tripartite Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products, 2000.