

植物藥新藥查驗登記  
審查基準(草案)

中華民國 112 年 月

# 目錄

目錄.....	2
序言.....	3
第一章、總則.....	4
壹、定義及適用範圍.....	4
貳、植物性藥品查驗登記申請案應提供的資料.....	4
參、依處方藥或非處方藥申請查驗登記之途徑.....	5
肆、上市後考量.....	6
第二章、化學、製造與管制.....	7
壹、植物藥藥材.....	7
貳、植物原料藥.....	9
參、植物藥成品.....	12
第三章、非臨床藥毒理.....	16
壹、非臨床藥毒理之一般考量.....	16
貳、植物藥新藥藥品說明與人體經驗證明.....	16
參、非臨床安全性資料之要求.....	17
第四章、藥動學/藥效學.....	22
壹、生體可用率試驗.....	22
貳、不同批次與劑量之間的銜接性試驗.....	22
參、內因性因子藥動試驗.....	23
肆、外因性因子藥動試驗.....	23
第五章、臨床考量.....	26
壹、臨床考量事項.....	26
附錄一：外因性因子藥動試驗決策樹狀圖.....	31
附錄二：植物藥新藥查驗登記應檢附之技術性資料查檢表.....	32
參考文獻.....	39

# 序言

傳統的新藥開發，包括從化學合成與基因工程生物製劑等來源，其開發路程漫長，並多具不確定性，須要龐大的資金方得以支持與發展。具有基礎療效理論，在華人(如中醫方劑)與全世界(如傳統替代療法的生藥製劑等)的醫療體系中佔有一席地位的中草藥與植物藥新藥開發，成為傳統的藥物開發外，一項重要的新藥研發途徑與策略。過去十數年來，我國也將植物藥的新藥開發設定為我國生技製藥科技與產業政策重要的項目之一。

針對植物藥新藥之研發，整體來說具有(1)藥材來源的生物多樣性；(2)藥品組成的複雜多元性；(3)具有傳統人體使用的有效性經驗，與(4)具有傳統人體使用的安全性經驗的特色與挑戰。基於考量植物藥新藥之特性，植物新藥的審查應有異於其他新藥來源的法規要求，與其獨合法規科學策略與審查原則。行政院衛生署曾於民國八十九年所公告「植物抽取新藥臨床試驗基準」，規範已有人類使用經驗之植物藥材，其依傳統或非傳統方法抽取之抽取物所製成之新藥，提供在我國進行臨床試驗所需的技術性資料與審查重點；另隨國際法規與科技之發展，衛生署更在民國九十八年三月公告「植物藥新藥臨床試驗基準」，進一步且完整規定我國植物新藥申請臨床試驗的法規要求與審查原則。延續上開「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念和精神，參考世界衛生組織，與國際上醫藥先進國家，如美國、歐盟與澳洲等之相關規範，制定我國植物藥新藥查驗登記的審查原則及考量重點，並說明植物藥新藥查驗登記的法規科學觀念與策略，擬定「植物藥新藥查驗登記審查基準」法規，期能有助於研發廠商對於了解我國有關此類新藥查驗登記之審查原則與考量，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；並且提供中央衛生主管機關審查人員據以遵循之依據，以建立我國公開透明之新藥查驗登記審查體制。

# 第一章、總則

## 壹、定義及適用範圍

- 一、因應植物藥新藥的獨特性質，本基準參照並延續中央衛生主管機關所公告之「植物藥新藥臨床試驗基準」之概念和精神制定，概述植物藥新藥查驗登記的審查原則及考量重點。
- 二、本基準所稱之植物藥新藥，為符合我國「藥事法」第七條新藥定義之植物藥品，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：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)；藉由酵母、細菌、植物細胞或其他微生物(包含以植物作為反應物質)等發酵所製成，且製造的目標是產生單分子之成分(例如抗生素、胺基酸及維生素等類)；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的全軀或部分(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，或含於植物性藥品內，本基準中所述的許多科學原則也適用於這些藥品。

如果植物性材料來源是傳統養殖或育種技術(例如非基因改造)；或者植物性原料發酵過程是用來製造含有多種活性成分的天然混合物，也適用於本基準。
- 三、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(例如若該藥品含有大豆萃取物及以山藥萃取物合成的雌激素，本基準只適用於大豆萃取物的部分)。
- 四、本基準未詳盡說明之處，請依中央衛生主管機關其他相關規定辦理。

## 貳、植物性藥品查驗登記申請案應提供的資料

- 一、植物性藥品查驗登記申請案檢送資料應以通用技術文件(Common Technical Document，CTD)格式呈現。
- 二、品質(即化學、製造、管制)方面，鼓勵廠商於研發過程確認活性成分。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，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，並建議及早向中央衛生主管機關進行諮詢。

- 三、非臨床藥毒理方面，將會參考植物藥品傳統醫療的知識、先前人體經驗、使用風險及其新穎性，依據風險管理原則，以及科學證據的基礎，將植物藥新藥加以分類，並要求不同程度的非臨床資料。
- 四、藥動學/藥效學方面，鼓勵廠商於研發階段，確立活性成分。若無法確認，原則上需要提供文件說明，無法確認的原因與所採用之評估方法，並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。
- 五、臨床方面，廠商應依宣稱適應症種類選擇適當療效觀察指標，執行設計適當且具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，植物藥新藥亦適用中央衛生主管機關銜接性試驗評估相關規範。針對不同成品批次間之療效一致性(therapeutic consistency)，除了植物藥藥材管制、化學測試及製程管控之品質管制、生物活性分析以外，臨床部分則可提供劑量效應(dose-response)數據及多批次(multiple batch)分析數據以供評估。

### 參、依處方藥或非處方藥申請查驗登記之途徑

依我國「藥事法」第八條之規定，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；依該藥品的適應症與特性，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。惟不論植物性藥品以何種類別核准上市，均須依循中央衛生主管機關現行優良製造規範的規定。

- 一、若植物性藥品為依固有成方(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佈者)調製(劑)成之丸、散、膏、丹，則該藥品可依中央衛生主管機關所公告「成藥及固有成方製劑管理辦法」申請查驗登記。
- 二、若植物性藥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，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)，經中央衛生主管機關審查核准後，得以成藥類別上市。
- 三、若植物性藥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，但宣稱之適應症經中央衛生主管機關認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])，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，經中央衛生主管機關審查核准後，得以醫師藥師藥劑生指示藥品類別上市。

四、若現有證據無法支持其納入中央衛生主管機關所公告「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，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、管制資料。經核准發給藥品許可證後，始得以處方藥上市。

#### 肆、上市後考量

穩定來源的植物藥藥材與製程一致的植物原料藥相當重要，若在核准上市後有任何變更(例如變更產地，或變更栽植、採集、製備方法)，則應審慎評估變更前後的成品批次在藥理活性甚至臨床療效是否相似。中央衛生主管機關將依據變更的項目及幅度，以及混合物中活性或化學成分特徵及結構鑑定的程度，決定是否須執行額外的生物活性分析或其他體內(*in vivo*)橋接試驗。

## 第二章、化學、製造與管制

植物藥新藥應如一般新藥，就品質方面能確保且證明其一致性。但因植物藥新藥其成分相對複雜度高，批次間的差異性在所難免，為確保此差異性乃合理之範圍，建議利用活性成分或體外試驗及臨床試驗均顯示與療效具相關性之指標成分之確認，達成管控及確保一致性的目標。然而，對於未能確認活性成分者，亦即無法利用化學製造管制之管控方式確保一致性，又未能以生物活性分析當作品質管制者，則需要更充分的資料來加以證實，例如在臨床試驗的設計中，藉由多個充分代表變異程度之批次，間接證實變異度為可接受之範圍(Nature Biotechnology 26: 1077-1083 (2008))。廠商可視所研發之植物藥新藥的特性，提供合適的支持性資料。所執行的試驗種類和項目，建議及早和中央衛生主管機關視個案屬性進行評估和研商。

於非臨床試驗、臨床試驗所用的試驗藥品與預定上市的藥品間，應進行植物藥藥材、植物原料藥與植物藥成品的化學、製造、管制的相似性及/或相異性比較。

植物原料藥與植物藥成品的製造、製備與管制，應符合藥事法、藥物工廠設廠標準及藥物優良製造準則。

### 壹、植物藥藥材

#### 一、一般資料

##### (一) 命名

##### 1. 植物藥藥材使用之植物物種的名稱：

- (1) 依據國際二名法(binomial nomenclature)之植物物種的學名，包括屬名、種名及首先命名的植物學家。
- (2) 同義詞，尤其是近期出版與該物種相關的科學研究所使用的同義詞。
- (3) 亞種的等級(亞種、變種、品種)及栽培種(若適用)
- (4) 科名
- (5) 植物、藻類或大型真菌之英文及其他語言(例如：西班牙文)的俗名或常用名稱，尤其是具藥用或其他意義的物種及藥材之地區語言。

##### 2. 植物藥藥材使用的植物部位(例如：地上部分、根、根莖、花及/或葉)

##### 3. 植物藥藥材的定義

##### 4. 實驗室代碼

##### (二) 結構：個別活性成分或化學類別(若已知)。若活性成分未知，可提供已鑑定之化學成分。

##### (三) 一般性質

##### 1. 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。
2. 植物、藻類或大型真菌的天然棲地與地理分佈。
  3. 目前製備植物藥新藥所採用之植物、藻類或大型真菌的來源，包括其產地、栽培或野生。
  4. 使用之植物、植物部位、藻類、大型真菌的鑑定報告。
  5. 指出各植物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判定為瀕臨絕種或受到威脅。
    - (2) 依其他法律或國際公約認為需要特殊保護。
    - (3) 主要棲地已判定為瀕臨消失或受到威脅。
  6. 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。若非依固定比例，須提出管控品質一致性之方法及說明。

## 二、製造

(一) 種植者與供應商：植物藥藥材種植者及/或供應商之名稱、地址及權責。

(二) 製備及製備管制之描述

1. 採集地點(例如：全球定位系統(GPS)座標)、栽植條件、採集時的植物生長階段、採集時間/季節。
2. 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。每一批次的植物、植物部位、與其他植物性物質的樣本，應由植物藥藥材製造及/或供應商及植物原料藥製造廠將其儲存於適當條件下，以便日後需要時進行鑑定確認之用。

(三) 製程開發：應提供植物藥藥材製程開發的簡要總結。

## 三、特徵及結構鑑定

(一) 結構解析及其他特徵：使用之植物物種的描述與特徵、變種與栽培種的描述與特徵(若適用)、植物鑑定(外觀與顯微鏡鏡檢)、植物化學特徵及生物活性(若適用)的資訊。

(二) 不純物：應討論植物藥藥材中可能的污染物、微生物污染及可能的摻雜物。也應考慮放射性污染的風險。若有相關，應研究可能產生的降解產物。

## 四、植物藥藥材管制

(一) 規格：植物藥藥材製造及/或供應商採用的品質管制測試、分析方法及擬訂的允收標準，若可行，至少應包括下列項目：

1. 植物鑑定
2. 活性成分(若已知)或化學成分的化學鑑定
3. 活性成分(若已知)或化學成分的定量
4. 當活性成分之化學結構仍是未知或無法定量時，若可行，可使用生物活



性分析。

5. 總灰分

6. 元素不純物

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

(二) 分析方法：詳細說明各項規格項目之分析方法。

(三) 分析方法確效：提供規格項目分析方法確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。

(四) 批次分析及植物藥藥材代表性批次的檢驗成績書。若植物藥藥材有多個生產地點，則每個地點至少應提供一批分析結果。

(五) 規格合理性之依據：詳細說明規格項目之訂定合理性，包括所測試項目之選擇、擬訂的允收標準之依據等，或提供未測試某些項目之理由，例如，當前述之分析項目已列為植物原料藥的例行性分析，則可以適當減免。又若植物藥藥材製造及/或供應商無法執行某些測試，則植物原料藥製造廠在接收到植物藥藥材後應進行該項測試，也應提供說明及相關資料。

五、對照標準品或對照物質：用於植物藥藥材鑑定、指紋圖譜、其他比較性及非比較性測試的留樣藥材(或標準藥材)的照片或圖片。

六、儲存條件與容器封蓋系統：儲存條件的描述，需至少包括容器封蓋系統與溫度。

## 貳、植物原料藥

### 一、一般資料

#### (一) 命名

1. 植物原料藥的定義。

2. 植物原料藥的定性描述，應包括用於製備植物原料藥之任一植物藥藥材的名稱、外觀、活性成分、物化特性、生物活性及任何先前的臨床用途。若其活性成分、生物活性及/或先前的臨床用途尚未確知，則應於檢送之資料中清楚地敘述。若為多種藥材的植物原料藥時，應明確指出是將各種植物藥藥材個別製備成植物原料藥後，再組合而成；或是將各種植物藥藥材混合後再製備而得。

3. 植物原料藥的定量(即濃縮倍數)的描述，應提供相對於植物藥藥材的批次量與製程產率。此外，若活性成分或其他化學成分已知且可測量時，則應定量。對於源自多種藥材的植物原料藥，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(若適用)的相對比例方式表示。

#### 4. 實驗室代碼

(二) 結構：個別活性成分或化學類別(若已知)。若活性成分未知，可提供已鑑定之化學成分。

(三) 一般性質：應提供植物原料藥之感官及物化特性，以及其他相關特性的列表。

## 二、製造

(一) 製造廠：植物原料藥製造廠的名稱、地址及權責。

(二) 製程及製程管制之描述：廠商應詳細說明製程採用之方法與步驟。若適用，至少包括以下說明：

1. 關於植物原料藥製程的描述，應包括每一步驟(例如：研磨、煎煮、壓榨、水草或酒萃)、植物藥藥材量、設備、使用的溶劑；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。
2. 對於利用多種植物藥藥材產出的植物原料藥，每種植物藥藥材的下料量及加入順序、混合、研磨、及/或萃取的順序皆應提供。
3. 若此植物原料藥是組合兩種或多種經個別處理後的植物原料藥而製得，則組合前之個別植物原料藥的製程應分別描述。
4. 若此製備中包括發酵過程時，則須提供詳細之發酵條件與其製程方法。

(三) 物料管制

1. 應列出用於製造植物原料藥的物料(例如：植物藥藥材、溶劑、賦形劑)，並指出各物料於製程中的使用階段。應提供各物料之品質與管制的資訊。
2. 植物藥藥材合適可接受的品質管制規格，應由植物原料藥製造廠制定(含測試項目、分析方法與允收標準)。
3. 植物原料藥製造廠於收到每批植物藥藥材及檢驗成績書後，至少需進行鑑定與含量測試。
4. 除提供代表性批次所使用之植物藥藥材的檢驗成績書外，並須提供所使用之其他物料的資料，如溶劑之來源、規格、分析方法及檢驗成績書。

(四) 關鍵步驟及中間體管制

(五) 製程確效及/或評估

(六) 製程開發：應提供植物原料藥製程開發的簡要總結。

## 三、特徵及結構鑑定

(一) 結構解析及其他特徵：植物化學特徵、物理化學特徵及生物活性(若適用)的資訊。

(二) 不純物：應討論植物原料藥中可能的污染物、元素不純物、外來毒素、微生物污染及可能的摻雜物。也應考慮放射性污染的風險。若有相關，應研

究可能產生的降解產物。應討論可能的殘餘溶劑。

#### 四、植物原料藥管制

(一) 規格：植物原料藥製造廠所訂定植物原料藥之規格(測試項目、分析方法與允收標準)，包括活性成分(若已知)的鑑定與定量、化學成分的鑑定與定量、及/或生物活性分析(當活性化學成分未知或無法定量時)，以管制植物原料藥的品質。活性成分(若已知)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，應證明化學成分與臨床結果間的直接或間接相關性。每批次植物原料藥所執行的品質管制測試、分析方法及擬訂的允收標準，若可行，至少應包括下列項目：

1. 外觀
2. 相對於植物藥藥材的濃縮倍數
3. 活性成分(若已知)或化學成分的化學鑑定
4. 活性成分(若已知)或化學成分的定量。若為多種植物藥藥材混合後製備而得的植物原料藥，且無法對每一個活性成分或化學成分進行定量時，可合併多種活性成分或化學成分進行測定。當活性成分或化學成分為已知時，則應個別定性與定量。
5. 若活性成分未知或無法定量時，應執行生物活性分析。僅以化學測試可能不足以確保品質與治療一致性，則應於放行規格及安定性規格中包含生物活性分析項目，並優先選擇能反映藥品已知或預期作用機制之生物活性分析。
6. 質量平衡
7. 殘餘溶劑
8. 元素不純物
9. 微生物限量
10. 農藥殘留，包括農藥與其主要毒性代謝物。
11. 輻射污染物(若適用)
12. 外來毒素(例如：黃麴毒素)
13. 內因性毒素(例如：pyrrolizidinealkaloids)
14. 與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目

(二) 分析方法：詳細說明各項規格項目之分析方法，並包括安定性指標分析方法。

(三) 分析方法確效：提供規格項目分析方法(包括安定性指標分析方法)確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。其中，指紋圖譜的分析方法除具備專一性，亦應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。其中，以生物活性分析作為植物原料藥特性描述與品質管制，在進行確效時，可允許較高的變異係數，確效項目至少應包含準確度、精密度、專一性、線性及範圍。

(四) 批次分析及植物原料藥代表性批次的檢驗成績書。若植物原料藥有多個/替代製造廠，則須提供各個製造廠的分析結果。依據所有相關批次的植物原料藥檢驗規格測試結果，應能顯示植物原料藥的各批次間具有一致性。檢驗成績書包括植物原料藥製造廠及植物藥成品製造廠出具者，植物藥成品製造廠應制定合適可接受的植物原料藥規格，並於收到每批植物原料藥及檢驗成績書後，需至少進行鑑定與含量測試。

(五) 規格合理性之依據：詳細說明規格項目之訂定合理性，包括所測試項目之選擇、擬訂的允收標準之依據等，或提供未測試某些項目之理由。

五、對照標準品或對照物質：各植物原料藥的對照標準品或對照物質應利用已確效之分析方法定量，並提供植物原料藥指紋圖譜等相關資料及檢驗成績書。

六、容器封蓋系統：包裝植物原料藥之容器封蓋系統的描述，及容器標籤的資料。容器封蓋系統的描述，應說明包裝材質及規格。

七、安定性：應建立安定性指標分析方法以監測植物原料藥的安定性。在儲存時形成的降解產物也應被管制，所以植物原料藥的安定性，不應完全基於活性成分的定量、化學成分的定量或生物活性分析。利用植物原料藥在苛酷條件下進行探索性研究，可幫助建立偵測這些降解產物的分析方法(例如：光譜及/或層析的指紋圖譜)。須提供之安定性試驗數據、圖譜及結果之一般規定，可參照「藥品安定性試驗基準」，並綜整安定性試驗結果，註明儲存條件及架儲期。

## 參、植物藥成品

### 一、植物藥成品性狀及配方組成

(一) 植物藥成品的定性描述，包括劑型、給藥途徑、所有成分(例如：植物原料藥、其他原料藥與賦形劑)的名稱與功能及植物原料藥是否混合其他原料藥(例如：高度純化、生物技術衍生或其他天然衍生之原料藥)之聲明。

(二) 植物藥成品的組成或定量描述，以每單位含量或每批次的量表示。

### 二、藥劑開發/起源發現經過

#### (一) 植物藥成品配方組成物

1. 植物原料藥：列出所有植物原料藥，並說明植物原料藥與賦形劑之相容性(若適用)。

2. 賦形劑(若適用)：列出所有賦形劑，並說明賦形劑之選擇(若適用)。

#### (二) 植物藥成品

1. 配方開發

2. 增量：說明增量之理由及依據。
3. 物理化學性質及生物學性質：如可能影響植物藥成品品質之關鍵參數。
- (三) 製程開發：說明製程開發所用條件之選擇原因，面對問題的處理方法，亦可與傳統製備方式作比較。
- (四) 容器封蓋系統：說明容器封蓋系統之選擇，包括容器封蓋系統與植物藥成品之相容性、避光和避免濕氣影響之特性說明、材質之選擇等。
- (五) 微生物學屬性：說明植物藥成品之微生物特性。例如若含有防腐劑，須說明防腐劑之選擇，並提供確認防腐劑有效性之試驗結果(可參照美國藥典及歐洲藥典之相關章節規範)。另外，若為無菌製劑，須說明容器封蓋系統如何防止微生物污染。
- (六) 相容性：如植物藥成品與給藥裝置之相容性(若適用)。
- (七) 治療一致性保證：提供綜合性的評估，針對(1)植物藥藥材管制；(2)化學測試及製程管制的品質管制；(3)生物活性分析與臨床數據進行評估，以證明上市之植物藥成品批次的品質與臨床試驗批次具有一致性。
- (八) 特殊情況下，可允許於植物藥成品增加個別活性成分的含量，以達到在療效上批次間的一致性。一般而言，此方法僅適用於已知植物原料藥的活性成分，且該活性成分之濃度於植物藥藥材具顯著的自然變異(例如：由於無法控制之生長條件隨時間的改變)，並應檢附相關的科學性數據以佐證，於此情況下，可添加限量之純活性成分，以符合植物原料藥之活性成分含量的規格。而添加該活性成分之目標值，不應超過天然含量。

### 三、製造

- (一) 製造廠：植物藥成品製造廠的名稱、地址及權責。
- (二) 批次配方
- (三) 製程及製程管制之描述：應提供流程圖，說明製程步驟以及各物料的加入順序。詳細的製程描述應包括稱重、混合、調和、過篩、製程中管制、包裝及其他製程等。
- (四) 關鍵步驟及半製品管制
- (五) 製程確效及/或評估，如為無菌製劑，應包括滅菌確效之資料。

### 四、賦形劑管制

- (一) 規格
- (二) 分析方法
- (三) 分析方法確效
- (四) 規格合理性之依據
- (五) 人或動物來源的賦形劑
- (六) 新賦形劑(若適用)

### 五、植物藥成品管制

- (一) 規格：植物藥成品規格(測試項目、分析方法與允收標準)應包括活性成分(若已知)的鑑定與定量、化學成分的鑑定與定量、及/或生物活性分析(當活性成分未知或無法定量時)，以管制植物藥成品的品質。活性成分(若已知)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，應證明化學成分與臨床結果間直接或間接相關性。每批次植物藥成品所執行的品質管制測試、分析方法及其擬訂的允收標準，若可行，至少應包括下列項目：
1. 外觀
  2. 活性成分(若已知)或化學成分的化學鑑定
  3. 活性成分(若已知)或化學成分的含量分析。以數種植物藥藥材混合後製備而得的植物原料藥，其多種活性或指標成分為已知時，則應加以定性與定量。
  4. 若活性成分未知或無法定量時，應執行生物活性分析。僅以化學測試可能不足以確保品質與治療一致性，則應於放行規格及安定性規格中包含生物活性分析項目，並優先選擇可反映藥品已知或預期作用機制之生物活性分析。
  5. 植物原料藥的含量
  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(例如：含量均一度、水分含量測定、溶離試驗、粒徑分布等)
- (二) 分析方法：詳細說明各項規格項目之分析方法，並包括安定性指標分析方法。
- (三) 分析方法確效：提供規格項目分析方法(包括安定性指標分析方法)確效之數據、圖譜、結果整理(請參照「分析確效作業指導手冊」)。其中，指紋圖譜的分析方法除具備專一性，亦應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。其中，以生物活性分析作為植物藥成品特性描述與品質管制，在進行確效時，可允許較高的變異係數，確效項目至少應包含準確度、精密度、專一性、線性及範圍。
- (四) 批次製造紀錄、批次分析及植物藥成品代表性批次的檢驗成績書。若植物藥成品有不同/替代製造廠，則須提供每間製造廠的分析結果。依據所有相關批次的植物藥成品檢驗規格測試結果，應能顯示植物藥成品各批次間品質具有一致性。
- (五) 不純物特徵及結構鑑定：如源自容器封蓋系統之不純物、與製造相關之不

純物、降解產物等。

(六) 規格合理性之依據：如由多批次(至少三批次)分析結果或已發表之公開文獻佐證變異程度之合理性，及/或與臨床證實有效之批次進行比對說明。

六、對照標準品或對照物質：植物藥成品的對照標準品或對照物質應利用已確效之分析方法定量，並提供植物藥成品指紋圖譜等相關資料及檢驗成績書。

七、容器封蓋系統：包裝植物藥成品之容器封蓋系統的描述，及容器標籤的資料。容器封蓋系統的描述，應說明包裝材質及規格。

八、安定性：應建立安定性指標分析方法以監測植物藥成品的安定性。由於其複雜性，可能須配合多種分析方法才能達成。在儲存時形成的降解產物也應管制，所以植物藥成品的安定性，不應完全基於活性成分的定量、化學成分的定量或生物活性分析。利用植物藥成品在苛酷條件下進行探索性研究可幫助建立偵測這些降解產物的分析方法(例如：光譜及/或層析的指紋圖譜)。須提供之安定性試驗數據、圖譜及結果之一般規定，可參照「藥品安定性試驗基準」，並綜整安定性試驗結果，註明儲存條件及架儲期。

## 第三章、非臨床藥毒理

植物藥新藥上市後會應用於廣大的使用族群，且若臨床試驗時沒有進行頻率密集的臨床監測，其風險將更加難以控管，故植物藥新藥申請查驗登記時必須提供充足且完整的非臨床藥理學與毒理學資料，以瞭解植物藥新藥療效與安全性之全貌。

非臨床部分需檢送的安全性資料種類及程度，取決於植物新藥之傳統醫療的知識、對人體的風險程度、藥物新穎性及其先前的人體使用經驗（包含國內外進行的各種臨床試驗資料）。然而，所有新藥是否得以獲准上市，均須仰賴具體的科學證據來進行評估，當既有資料不足以支持其臨床使用時，則仍須提供非臨床試驗資料來支持其查驗登記申請所需的療效與安全性。

### 壹、非臨床藥毒理之一般考量

一般而言，植物藥新藥所研發的藥材(或其複方)大部分具有人體使用經驗，譬如可能已以一般食品、保健食品或健康食品的形式銷售，甚至為某些歷史藥典典籍(例如：傳統中藥典籍、Ayurveda 醫療手冊書、Unani、Sida 等)記載的傳統藥方。某種程度上，這些人體使用經驗可能得以作為臨床使用的療效與安全性之佐證，因此對於一個已有傳統長期人體使用經驗之植物藥新藥，其非臨床技術性資料的要求，必然與一個未建立傳統用途的植物藥新藥有所區分。

有鑒於此，對於植物藥新藥查驗登記所需提供的非臨床藥毒理試驗，將會參考植物藥品的傳統醫療知識、先前人體經驗、使用風險性及藥物新穎性，依據申請廠商所檢附資料的完整性及科學證據的可靠性，而有不同程度的要求。一般來說，傳統使用的植物藥新藥若具充足且詳盡的人體使用經驗，則可能不需執行額外的非臨床試驗；然而，有些毒性（包括生殖毒性、遺傳毒性和致癌性）是臨床上難以偵測且不易透過人體使用經驗獲得釐清，因此仍須詳加評估植物藥新藥/原料藥/所含成分與這些相關毒性的關聯性。此外，針對已知具有安全性疑慮的植物藥新藥，則應進行非臨床試驗以確認其安全性。有關植物藥新藥查驗登記之非臨床藥毒理要求，可依據現有之人體安全性資料程度大致分為下列幾類：

- 一、傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥
- 二、特定條件下認定是安全之植物藥新藥
- 三、未確知是否安全之植物藥新藥

### 貳、植物藥新藥藥品說明與人體經驗證明

植物藥新藥所使用的原料或成品若已有食品(傳統食品、保健食品及健康食品)、



藥品、醫療器材或化粧品的人體使用經驗與相關證據資料，則在申請植物藥新藥查驗登記時，廠商應提供非臨床及人體經驗的具體文件資料，以支持其所宣稱臨床適應症的療效與安全性。

人體經驗的證明資料必須是來自藥品不良反應通報系統健全的國家，以及必須是記載確實之人體使用證據。此外，應經全面系統性與科學性搜尋及統整，提供包括歷史典籍（如個別文化的醫療藥學手冊）、生藥學教科書、植物藥物專著（如世界衛生組織專著、其他國家專著以及其他有關草藥之官方數據）、科學期刊發表文獻、流行病學研究數據、臨床試驗結果報告及上市後經驗證據（如年銷售量的證明、估算的使用人數及不良反應事件發生率）...等資訊，以瞭解此類藥品的固有風險並進行安全性評估。

另外，申請者在搜尋植物藥新藥的有效性與安全性資訊時，除了須針對特定製備的植物藥品詳加說明外，同時亦應充分的描述與說明該植物藥新藥的原料及已知相關活性成分的藥理作用與毒性副作用；若可行，應盡可能提供該植物不同部位及其他相似物種的資料作為參考。實質審查時將視其資料內容及其可銜接程度，判定是否可引用作為申請此植物藥新藥查驗登記所需的技術性資料。

申請者在查驗登記申請時，應從醫學與毒理學資料庫（例如 Medline、Toxline、TOMES 與 RTEC）取得的整合性摘要以及已執行非臨床試驗結果，依 CTD 格式詳加說明與植物藥新藥有關的下列議題：

- 一、藥理活性與藥效學
- 二、一般毒性
- 三、毒性標靶器官或系統
- 四、內含成分的致畸胎性、致癌性或致突變性
- 五、毒性反應與劑量及給藥期間之關係

## 參、非臨床安全性資料之要求

### 一、傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥

傳統醫學是在現代科學發達之前，在不同文化透過醫療理論、實踐與經驗法則，所傳承下來的整體保健知識、技能與實踐的總和，用於維護健康以及預防、診斷、改善或治療身心疾病。因此，源自於不同文化之傳統植物藥可能具備了相當的知識、技術、文獻記載以及長期實際使用之基礎，而傳統植物藥的這些資訊或許能做為植物藥新藥在人體安全性和有效性之支持性證據。

所謂傳統使用的植物藥新藥，必須是已於我國至少連續使用三十年以上，或在世界其他地區至少具有三十年以上使用經驗且於我國至少連續使用十五年以上，且其製備及使用方式未超出傳統長期使用經驗之範疇，除了長期使用和傳統經驗，此類植物藥的藥理作用或藥效應獲得驗證，且具有一定程度之安全性。因此，若申請

者能提供充分的資料證明該植物藥新藥在處方、適應症、投予途徑、用法用量、使用期程和製備方式與傳統使用相符，通常無需執行額外的非臨床試驗。

由於傳統植物藥之研究資料可能相當複雜，且引用文獻之試驗設計與品質可能不足以支持該植物藥品之安全性評估，為方便判斷所申請的植物藥新藥是否屬於此類別，廠商在進行相關文件蒐集時，應針對植物藥品的劑型、製備方式、用法用量與療程加以整理，而本署依廠商所提具之文件進行整體評估後，若現有之文獻資料不夠充分足以提供適當之風險利益評估時，仍得以要求執行相關之非臨床試驗，以補足其有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性、致癌性與其他毒性的資訊以供評估。

## 二、在特定條件下認定是安全之植物藥新藥

某些植物藥新藥可能具有部分的人體使用經驗，此類植物藥新藥之人體資料雖然不一定能提供完整的安全分析，但仍可提供安全評估上一定程度的依據，因此，此類可被認定為「特定條件下是安全之植物藥新藥」，其範圍包括：(1)該植物藥新藥的植物來源以特定形式(如一般食品、健康食品或食品添加物等)廣泛地使用於人體者；(2)該植物藥新藥係以傳統方式製備，但超過傳統使用經驗範圍，例如傳統製劑之新使用劑量、新使用期程及新複方等。

一般而言，這類植物藥品除了需檢附相關的人體使用經驗外，仍應執行部份非臨床安全性試驗以補充與最終植物產品有關的一般毒性、致畸胎性、致突變性與致癌性的資訊。下列為這類植物藥新藥所需之非臨床安全性試驗考量重點：

(一) 重覆劑量的銜接性毒性試驗：以動物進行重覆劑量銜接性試驗的設計，主要目的是以科學的方法銜接先前人體使用經驗的安全性。

1. 通常以一種哺乳類動物(若採用啮齒類物種建議為大鼠)來進行評估，其中試驗的高劑量組應足以產生毒性效應，或是以最大可行劑量來作為試驗的最高劑量組。
2. 可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。
3. 動物試驗的期程至少要與臨床使用期程相同(通常最短一個月)。
4. 若植物藥新藥臨床得需長期使用(係指連續使用超過六個月)，則以啮齒類動物進行的一般毒性試驗期程最長為六個月，而以非啮齒類動物進行時最長為九個月。

(二) 基因毒性試驗：

支持植物藥新藥的查驗登記許可，通常須提供標準的綜合基因毒性試驗資料，包括(1)微生物基因突變分析(a test for gene mutation in bacteria)；(2)體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法或體外小鼠淋巴瘤 tk 分析法(an *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay)；(3)動物活體基因毒性分析，一般使用啮齒類動物造血細胞的染色體傷害分析法 (an *in vivo* test for

chromosomal damage using rodent hematopoietic cells)。詳細資料請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無須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，則廠商須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。

(三) 致癌性試驗：對於此類別且規劃長期使用之植物新藥，視該藥品特性和已有的人體文獻資料，依風險管理原則，逐案判定是否需要執行致癌性試驗。若該植物藥新藥之先前人體使用經驗和證據可排除其具有致癌性風險，則執行致癌性試驗非為必要。然而若該植物藥新藥的長期使用經驗不足或有致癌性疑慮[例如，該植物藥藥材/原料藥/所含成分顯示具基因毒性，或重覆劑量毒性試驗發現在器官或組織中的前腫瘤性病變(pre-neoplastic lesions finding)的現象]，則仍應執行致癌性試驗。鼓勵申請者及早向本署諮詢，以確認其研發方向。

(四) 生殖與發育毒性試驗：當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，為避免臨床上的嚴重後果與其臨床不可監測性，執行植物藥新藥之第二期胚胎發育毒性試驗是必要的，且通常應在兩個動物物種(其中一種為非啮齒類動物)執行，並依本署所公告「藥品非臨床試驗安全性規範」之相關內容進行，除非該植物藥新藥已明顯具有胚胎毒性或含有致畸胎之成分，此類植物新藥也須標示懷孕或授乳警語。

### 三、未確知是否安全之植物藥新藥

對於缺少人體使用實證之傳統草藥或非屬傳統使用之植物藥新藥，由於缺少人體安全性資料，在毒性方面存有較多的疑慮，該類植物藥的評估應比照新化學成分藥品(例如合成藥品)，遵循國際 ICH 規範和國內法規指引，因此需要以動物進行標準毒理學試驗，支持該植物藥品的安全性。這類植物藥品可能為：植物來源為：(1)新植物藥材、(2)新藥材使用部位者、或(3)非依傳統萃取方法製備之部分純化植物藥新藥。另對於已知具毒性風險之植物藥，即便是屬於傳統使用者，基於須嚴密監測其臨床使用之安全性，仍應提供完整之毒理學資料以供評估。有關這類植物藥品所需之非臨床安全性試驗的詳細資料，請參照本署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」，考量重點如下：

#### (一) 安全性藥理學試驗：

對於全新的植物藥新藥，在安全藥理學評估的建議與新化學成分藥品相同。新藥研發時通常需評估藥品的安全藥理作用(對生理功能的影響，包含中樞神經系統、心血管系統及呼吸系統)。

#### (二) 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。

1. 通常應以兩種哺乳類動物(其中一種是非齧齒類)來進行評估，其中試驗的高劑量足以產生毒性效應，或以最大可行劑量進行試驗。
2. 可行時，試驗藥品應以臨床使用的相同給藥途徑進行測試。
3. 動物試驗的期間通常最短為一個月，依據臨床使用期間而定(參照附錄二表二A)。若植物藥新藥臨床得需長期使用(係指連續使用超過六個月)，則以齧齒類動物進行的一般毒性試驗期程最長為六個月，而以非齧齒類動物進行時最長為九個月。

(三) 非臨床藥動學/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動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。若可行，應針對植物藥新藥中具有藥理或毒性作用之成分，執行藥動學/毒理動力學試驗。若無法執行，原則上需要提供合理說明，無法執行試驗的原因與所採用之評估方法。

(四) 基因毒性試驗：

支持植物藥新藥的查驗登記許可，通常應提供標準的綜合基因毒性試驗資料，包括(1)微生物基因突變分析(a test for gene mutation in bacteria)；(2)體外哺乳類細胞的染色體傷害分析法或體外小鼠淋巴瘤 tk 分析法(an in vitro test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an in vitro mouse lymphoma tk assay)；(3)動物活體基因毒性分析(an in vivo test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells)。詳細資料請參照中央衛生主管機關所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。如選擇的整套標準測試顯示藥品不具基因毒性時，則無須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，則廠商應進行其他的基因毒性測試以符合規定，此部分可向中央衛生主管機關進行諮詢。

(五) 致癌性試驗：

廠商應視其治療期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗資料，以支持植物藥新藥查驗登記的核准。詳細資料請參照本署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(六) 生殖與發育毒性試驗：

動物生殖毒理學試驗，例如動物的生育/生殖功能、致畸胎性、週產期前/後的幼胎發育之測試，可提供植物藥於生殖與發育各階段產生毒性的有用資訊。當缺少人體或動物的生殖毒性資料時，除非有其他因素考量，通常應提供生殖與發育毒性之第一、二與三期，用以支持植物藥新藥查驗登記的核准。詳細資料請參照本署所公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。

(七) 局部耐受性試驗：

局部耐受性試驗主要是評估藥品對皮膚或眼睛的影響。若植物藥品以局部投予，建議以臨床預期給藥劑型和投予途徑方式進行局部耐受性評估，通常可納入一般毒性試驗一併評估。

(八) 特殊的藥理/毒理學試驗：

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，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。

(九) 法規的考量：

作為支持其安全性的非臨床試驗，為植物藥新藥研發的重要環節，應依照「優良實驗室操作規範」(GLP) 進行試驗。此外，原料藥與成品均應具批次間的一致性。原料藥或成品如在研發階段有變更時，需實施銜接性毒性試驗。

## 第四章、藥動學/藥效學

多數植物藥中的活性成分組成並不十分明確，或其活性成分組成不僅包含一個單一化合物而是由若干成分所組成，在此情況下，藥動學的研究確實存在較多困難。有鑒於植物藥的特殊性和複雜性，一般藥物在新藥查驗登記時所需檢送的藥動學/藥效學資料，可能無法直接適用於植物藥。對於植物藥而言，在大多數的情況之下，藥動學/藥效學試驗資料是可以獲得適度的免除。

本章節的藥動學/藥效學試驗項目乃是一個原則性的建議，而非一個強制性的要求，所應執行的試驗項目仍以個案評估為原則。

### 壹、生體可用率試驗

一、植物藥生體可用率的執行，可依據下列幾點來考量：活性成分的資訊(若已知)、植物原料藥的複雜性、及分析方法的可行性。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動學方法進行研究(例如：測量全血、血漿、血清、或其他體液中活性成分組成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)。若無法執行，原則上須要提供文件說明，無法執行試驗的原因與所採用之評估方法。若主要活性成分已知，申請者應以靈敏的分析方法量測活性成分在體內的血中濃度，以期達到以下臨床藥理學研究目的：

- (一) 評估藥品吸收、分佈、代謝、排泄。
- (二) 評估劑量-效應或暴露量-效應關聯性(dose-response or exposure-response relationships)。
- (三) 評估特殊族群的藥動資料 (老年人、肝或腎功能不全患者)。
- (四) 執行體外試驗 (in vitro studies)，探討可能的藥物交互作用，以及潛在延長QTc的可能性。

除了應測定主要活性成分外，當可行時，仍鼓勵申請者監測植物藥品主要化學成分的血中濃度。

二、在某些情況下，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動學的研究。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。

### 貳、不同批次與劑量之間的銜接性試驗

一、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的品質管制、批

次比較、與不同劑量間的銜接是非常重要的。這些銜接性試驗會依植物藥品的適應症與配方的不同而有差異，其相關試驗包括：生體相等性試驗(若活性成分已知)、體外溶離試驗、原位(*in situ*)藥品吸收試驗、體外-體內相關性試驗、體外經皮吸收/穿透性試驗。

- 二、臨床試驗的各個階段及預定上市的藥品，應使用同一配方及劑型(即植物原料藥與植物藥成品中的各種成分及配方組成物保持不變)。當無法避免於不同試驗期間使用不具相同特性的批次時，例如：在藥品的配方當中加入新的賦形劑成分、移除原先配方中既有的賦形劑成分、或由膠囊劑型變更為錠劑劑型等情況，則建議應執行上述的銜接性試驗，且應在試驗執行前明確界定可接受的範圍為何，並須說明其合理性。

### 參、內因性因子藥動試驗

- 一、當植物藥中的活性成分已知時，建議應執行植物藥在肝、腎功能不全病患的藥動學研究。對於肝、腎功能不全病患之試驗設計及相關結果之判讀，可參考國內中央衛生主管機關所公佈之「肝功能不全病患的藥動學試驗基準」及「腎功能不全病患的藥動學試驗基準」。
- 二、倘若活性成分未知時，應儘可能提供其它支持性的數據，來探討植物藥使用在肝、腎功能不全病患時，對於療效及安全性的影響。例如：以已知主成分的藥動學資料來判斷因清除率降低時所產生的影響；由劑量-反應的相關資料，評估當排泄受損時可能產生的疑慮；從第二、三期臨床試驗的數據進行次族群分析(subgroup analysis)。

### 肆、外因性因子藥動試驗

- 一、若該植物藥在臨床的治療上可能需要與其他藥物併用，應執行交互作用試驗，藉以評估植物藥對於併用藥品的影響為何。例如：若所申請的植物藥其適應症為治療高血脂症，且在臨床的治療上必須與其它-statin 類藥品併用，則應評估植物藥對於-statin 類藥品的藥動學影響為何。若該植物藥的活性成分已知，則應進一步評估-statin 類藥品對於活性成分的藥動學影響為何。若植物藥的活性成分未知，亦應評估併用藥物對於植物藥的影響。此外，植物藥對代謝酵素與轉運蛋白 (transporters)的影響亦為評估的重點之一。有關外因性因子藥動試驗決策請見附錄一。
- 二、在執行體外(*in vitro*)試驗對於代謝酵素/轉運蛋白的交互作用評估時，建議應考慮下列事項：
  - (一) 由於植物藥大多屬於混合物，不同成分之間對於代謝酵素/轉運蛋白可能有

不同程度的抑制或誘導效應，最後在體內所觀察到對於代謝酵素/轉運蛋白的影響，主要是來自於不同成分之間的淨效應。因此，若以其中的活性成分或主要化學成分去評估體外的藥品交互作用，可能無法瞭解整體的效應為何，數值結果可能亦不具代表性。

- (二) 不同於一般合成或高度純化的藥品，因為植物藥常含一種以上的化學成分，且活性成分通常未知，以一般的藥動學測量方法，難以證明藥品在人體的全身性暴露量。在此情況下，體外篩選試驗所選用的濃度是否為臨床上相關的濃度範圍，則不得而知。由此所得的體外試驗結果，也就無法正確反映或預測體內交互作用的可能性。然而，目前仍鼓勵廠商執行體外的交互作用試驗，但在沒有充分且合理的科學性評估下，不應將體外試驗所得到的陰性結果(亦即不會對代謝酵素/轉運蛋白產生抑制或誘導作用)視為免除體內試驗的唯一依據。

三、在執行臨床試驗對於代謝酵素/轉運蛋白的交互作用評估時，建議應考慮下列事項：

- (一) 若所執行的體外試驗結果，無法正確反映或預測人體是否會有交互作用的可能性，則必須要執行臨床上的交互作用試驗。由於目前估計約有 70% 的藥物在體內都是經由 cytochrome P450 (CYP450) 所代謝，而其中 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等七種為主要的代謝酵素。基於病患用藥安全性的考量，所檢附的體內試驗資料至少須包含對於上述七種不同代謝酵素的評估。
- (二) 若所申請的植物藥，在臨床的文獻報告上已發現會抑制或誘導體內代謝酵素，且已被廣泛的研究及證實，例如：金絲桃草(St. John's wort) 目前即被認為會誘導體內 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 代謝酵素的活性。在此情況下，臨床交互作用的試驗則不需執行，但仍修在仿單上加註相關的試驗數據及結果。反之，若沒有相關的文獻報導，臨床交互作用的試驗則應執行。
- (三) 若在文獻報告上發現“不”會抑制或誘導體內代謝酵素/轉運蛋白，仍建議執行臨床交互作用試驗以進一步確認及瞭解，原因在於：由於植物藥的組成複雜，要去鑑別當中究竟何種成分會對代謝酵素/轉運蛋白產生影響，有其困難性。除此之外，不同的藥材來源、萃取、純化等製備過程，都有可能造成不同藥品之間成分含量的變異，這當中也必然會牽涉到會對代謝酵素/轉運蛋白產生影響的成分。因此在文獻上所得到的結果，不一定會等同於實際的試驗結果。
- (四) 若所申請的植物藥為局部外用製劑，且能夠提供足夠的資料證明該品沒有明顯的全身性吸收，則可免除藥物交互作用試驗。

四、相較於藥動學的交互作用試驗研究，植物藥在藥效學的交互作用研究，目前大多屬於案例報告，缺乏較具規模之研究，例如：當金絲桃草與選擇性血清素回



收抑制劑併用時，即有個案發生血清素症候群(serotonin syndrome)；銀杏(*Ginkgo biloba*)與 warfarin 併用時，有可能導致延長血液凝集時間和延長國際標準凝血時間比(International Normalized Ratio； INR)。因此在新藥查驗登記階段時，應儘可能提供植物藥在藥效學交互作用之相關文獻，並在仿單上進行加註。

## 第五章、臨床考量

植物藥在臨床部分的審查原則和一般藥品相同，植物藥新藥若申請處方藥之查驗登記，通常需要提供「適當且具良好對照(adequate and well-controlled)之樞紐性臨床試驗(pivotal trial)」的結果來支持其所宣稱適應症之療效與安全性，而要完成「適當且具良好控制之樞紐性臨床試驗」，必須滿足下列七項條件：(1)明確敘述試驗之目的(clear statement of objectives)；(2)試驗設計採取有效之比較[即選擇適當之對照組] (Study design permits valid comparison [appropriate control])；(3)針對該適應症之治療應選擇患有該疾病之患者，而針對該適應症之預防應選擇可能患該疾病之高風險族群(Select patients with disease [treatment] or at risk of disease [prevention])；(4)組間基準期資料具可比較性[適當之隨機分配](baseline comparability [randomization])；(5)儘量減低試驗偏差 (如：採取盲性等設計方式)(minimize bias [blinding, etc.])；(6)採取適當觀察指標評估試驗結果(appropriate methods of assessment of outcome)；(7)採取適當統計分析方法(appropriate methods of analysis)。

植物藥新藥若以非處方藥申請查驗登記，中央衛生主管機關將視廠商所提供療效與安全性資料之證據力、所宣稱適應症及該植物藥新藥之風險評估，作綜合審查考量；若屬總則所列「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」，但宣稱之適應症經中央衛生主管機關認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])之植物藥新藥，廠商欲設計執行證實療效與安全性之樞紐性臨床試驗前，宜先諮詢中央衛生主管機關，以利後續循「指示藥品」途徑申請查驗登記。

### 壹、臨床考量事項

- 一、樞紐性臨床試驗的要求：支持植物藥新藥查驗登記之樞紐性臨床試驗的要求，主要取決於所宣稱治療的適應症，審查原則和一般藥品相同，對於未來使用範圍較大適應症族群之植物藥新藥，上市前的臨床試驗所需收納之人數可能較多，以取得足夠之療效與安全性資料，支持其廣泛使用；而對於未來使用範圍較限縮適應症族群之植物藥新藥，則上市前的臨床試驗所需收納族群也許可以較少。若是對於威脅生命疾病或具突破性療效之植物藥新藥，中央衛生主管機關也可能考慮以試驗結論具高度統計及臨床意義療效之單一樞紐性試驗先核准其上市，再視個案情形要求執行額外上市後研究，以收集更多療效及/或安全性資料。
- 二、植物藥新藥宣稱之適應症種類：審查原則和一般藥品相同，仿單所列適應症之描述，可以下列四種適應症類型作療效宣稱：

- (一) 宣稱可以治療、預防、或診斷某種已被確認之疾病或狀況(例如：Penicillin 可用於治療懷疑是由pneumococci所引起之肺炎)。
- (二) 宣稱可以治療、預防、或診斷某種已被確認之疾病或狀況的重要臨床表現(例如：Chlorothiazide可用於治療鬱血性心衰竭患者之水腫)。
- (三) 宣稱可以緩解由疾病或症候群所引起之症狀(例如：Chlorpheniramine可用於緩解由vasomotor rhinitis引起之鼻塞症狀)。
- (四) 宣稱特別作為與其他療法(如：膳食、手術或其他藥物)合併之用，即所謂輔助療法(adjunct to the mode of therapy)。

註：上述第三類適應症若經中央衛生主管機關認定屬於「非嚴重疾病或狀態之症狀緩解」(claims for the symptomatic relief of conditions [other than serious disease, disorders, or conditions])，且廠商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，經中央衛生主管機關審查核准後，得以指示藥品上市。

### 三、療效確認性樞紐臨床試驗之設計考量：

- (一) 植物藥新藥最佳劑量選取原則：某些植物藥新藥因為萃取濃縮製程技術之極限，使劑量選擇考量會受到單位藥品大小與每次服用合理顆數之限制，而致劑量調升試驗(dose escalation study)時無法測試到最大耐受劑量(Maximal Tolerated Dose； MTD)，而樞紐性試驗之最佳劑量選取則和合成藥品一樣，建議先以小規模短期劑量反應試驗(dose response study)評估分析有利與不利的反應，此劑量反應試驗可採替代性觀察指標(surrogate endpoint)或藥效學指標(pharmacodynamic endpoint)作探索，再進一步選擇最佳劑量進入療效確認性樞紐臨床試驗；若是已合法上市之植物性藥品，且採用目前合法上市之劑量，中央衛生主管機關鼓勵廠商在研發初期進行較具決定性的試驗，以確定該植物性藥品是否對一或多種宣稱的適應症具有療效。
- (二) 對照藥品選取原則：和一般藥品相同，採用隨機、雙盲、安慰劑對照組設計所得的結果最為可信，只有在使用安慰劑對照組被認為不合乎倫理(例如：在嚴重危及生命疾病且存在已知有效療法之情況下採取安慰劑對照組)時，可以選擇活性對照組(active comparator group)，但由於某些情況採用活性對照組所得試驗結果很難去判讀，故建議只有在安慰劑對照組無法使用，且有很好的理由預期使用該植物藥新藥可能有效時，才能使用活性對照組。即使前述在嚴重危及生命疾病且存在已知有效療法之情況下，中央衛生主管機關仍建議該適應症之初始試驗(initial studies)採add-on設計，探究該植物藥新藥添加於標準療法是否能優於安慰劑添加於標準療法。因為利用活性藥品作為對照組的試驗設計，於數據解析時會有困難，因此對於改善症狀之適應症(symptomatic treatment)，若配合適當之試驗期間與合理退出試

驗機制，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。另有些情況(如：精神科疾病)，可採用三臂(3 arms)試驗，收納試驗組、安慰劑對照組、與活性對照組以確保試驗之敏感度(assay sensitivities)。關於樞紐試驗對照組之選取攸關試驗結論是否能支持植物藥新藥之查驗登記，建議廠商設計時可參考國際法規ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials，並儘早向中央衛生主管機關諮詢。

- (三) 試驗期間長短：樞紐性試驗期長短選擇，應依照其所宣稱之適應症特性與安慰劑對照組適當之暴露時間做綜合考量。對於宣稱慢性使用適應症之植物藥新藥，可能需要長期之開放性試驗，來收集更多長期使用之安全性資料。對於大多數慢性使用之適應症，一般需要至少六個月到十二個月之安全資料才足夠。建議廠商設計時可參考國際法規ICH E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety： For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions。
- (四) 明確定義試驗目的，並採取適當觀察指標評估試驗結果：樞紐試驗必須明確定義試驗目的，例如：本試驗目的「將探討本植物藥新藥Drug X對於患有疾病A且具有特性B之受試者族群，與安慰劑P(或活性對照藥C)相比，其療效優於安慰劑P(或不劣於活性對照藥C)」，而評估試驗結果須採取適當觀察指標，例如：評估試驗結果將採用經確效(validated)的量表問卷Q，並以「第12週與基準期量表Q分數變化」(change from baseline Q scores at Week 12)作為主要療效觀察指標。
- (五) 試驗盲性之維持：某些植物藥新藥因其本身藥材特性，其最終產品(final drug product)仍帶有特殊氣味，故臨床試驗進行中如何維持其盲性，成為執行植物藥新藥臨床試驗之特殊挑戰，安慰劑藥品如何做到外觀氣味與試驗藥品無法分辨，建議廠商研發時儘早向中央衛生主管機關諮詢。
- (六) 在本基準第二章化學、製造與管制有提及，若植物藥新藥因活性成分不明，又未能以生物活性分析作品質管制者，可採用多批次(multiple batches)臨床試驗設計，來間接證明批次間變異度為可接受之範圍。而此種多批次試驗設計，可在Phase III study同時使用好幾個批次，若試驗組有兩種以上劑量，每種劑量組也應包含各種批次。各批次的規格不可太相近，最好各批次能涵蓋製程變異之範圍(但須在合格範圍)，於試驗執行完成後，再以統計方法比較各批次間療效是否有顯著差異(treatment difference by batch)。若某批次與其他批次有顯著差異時，則需進行該批次差異之分析，甚至須考量規格制定之合理性。一般來說，按照這樣的試驗規劃，各批次的樣本數不用很大，也不會增加試驗整體樣本數；至少有3個不同批次成品較具意義，於申請新藥臨床試驗審查時也需要先提供各批次的化學製造管制資料，而非試驗進行中任意更換批次。原則上，植物藥品質管控仍建議優先以活性成分

或生物活性分析來作，執行上實在有困難時，才要考慮以間接方式證明其批次間變異度可接受，若廠商研發時有考慮以此種特殊試驗設計來間接證明批次間變異度為可接受之範圍，請儘早向中央衛生主管機關諮詢。

(七) 若於樞紐試驗時，兩種相近劑量組(如10%與15%)所得療效數據相近，亦可間接證明植物藥新藥在此劑量範圍內之相似度，可作為證明植物藥新藥批次間變異度為可接受範圍之間接方式之一。

(八) 其他試驗設計、統計分析方法與資料分析處理：請參考國際法規ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports 或中央衛生主管機關公告之「藥品臨床試驗報告之格式及內容基準」。

(九) 執行植物藥新藥臨床試驗亦和一般新藥相同，須遵照中央衛生主管機關公告之「藥品優良臨床試驗作業準則」。

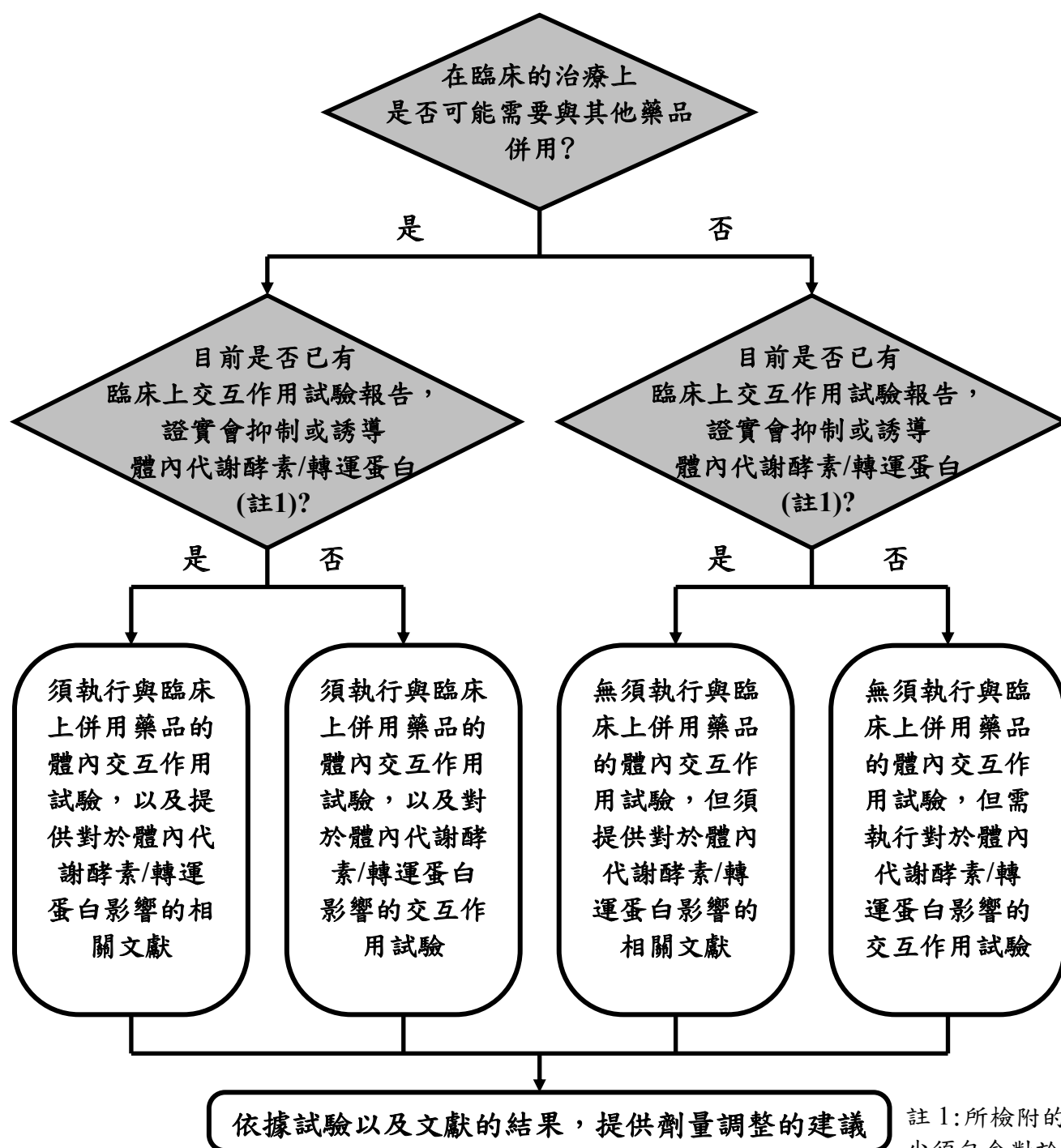
四、植物藥新藥查驗登記之安全性資料：審查原則和一般新藥相同，廠商所提供之臨床試驗報告，應依照國際法規ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports或中央衛生主管機關公告之「藥品臨床試驗報告之格式及內容基準」所列項目，將臨床試驗中所觀察到之死亡事件、嚴重不良事件、所有不良事件、因不良事件而退出試驗之案例整理並列表分析，對於死亡事件與嚴重不良事件或其他重要不良事件另外做個案摘要分析(narratives)，以供中央衛生主管機關審查；研發中多個臨床試驗所累積的藥品使用族群，可以在CCDP (Complete Clinical Data Package)之Clinical Summary中作整合性安全資料分析，由多個含對照組之臨床試驗所累積的藥品使用族群亦可以和對照組作整合性安全資料分析比較；廠商所提供之整合分析資料須對於植物藥新藥進行整體風險評估(overall risk assessment)，至少應分析該藥品之安全性(短期和長期)、耐受性、及其他特殊安全考量，和一般新藥相同，必要時可能須提出風險管理計畫(REMS/RMP)。

五、植物藥新藥申請銜接性試驗評估之審查考量：與合成藥品一樣，若植物藥新藥查驗登記引用國外臨床數據且為中央衛生主管機關所公告「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一公告所列應申請銜接性試驗評估之藥品，則應檢送相關資料申請銜接性試驗評估，以確認國外臨床數據能外推至本國相關族群。如經評估認定不得免除銜接性試驗者，廠商應依評估結果，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，廠商應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。相關銜接性試驗評估審查原則請參考中央衛生主管機關公告之「銜接性試驗基準」。

六、植物藥新藥有關新複方審查原則之適用考量：植物藥新藥來源可能為某單一植物之單一部分(如：根、莖、葉、種子)或是某單一植物之多個部分、亦或是多種植物之不同部位等，和一般新藥之新複方審查原則不同，廠商可以不必提供每種成分在複方中對於宣稱適應症所貢獻之療效，僅須證明該植物藥新藥(final

drug product)對於宣稱適應症之臨床療效；但若是由合成藥品與植物藥新藥組合而成之新複方新藥，則廠商仍須提供個別單方(合成藥品與植物藥新藥)在複方中對於宣稱適應症所貢獻之療效，並且須證明新複方療效或安全性優於個別單方。

附錄一：外因性因子藥動試驗決策樹狀圖



註 1: 所檢附的資料至少須包含對於 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等七種不同的代謝酵素的評估。

附錄二：植物藥新藥查驗登記應檢附之技術性資料查檢表

表一、植物藥新藥查驗登記化學、製造與管制技術性資料查檢表

項目	查驗登記
<b>3.2.S 植物藥藥材</b>	
3.2.S.1 一般資料	
3.2.S.1.1 命名	○
3.2.S.1.2 結構	○
3.2.S.1.3 一般性質	○
3.2.S.2 製造	
3.2.S.2.1 種植者與供應商	○
3.2.S.2.2 製備及製備管制之描述	○
3.2.S.2.6 製程開發	○
3.2.S.3 特徵及結構鑑定	
3.2.S.3.1 結構解析及其他特徵	○
3.2.S.3.2 不純物	○
3.2.S.4 植物藥藥材管制	
3.2.S.4.1 規格	○
3.2.S.4.2 分析方法	○
3.2.S.4.3 分析方法確效	○
3.2.S.4.4 批次分析及檢驗成績書	○
3.2.S.4.5 規格合理性之依據	○
3.2.S.5 對照標準品或對照物質	○
3.2.S.6 容器封蓋系統	○
3.2.S.7 儲存條件的描述	○



表一、植物藥新藥查驗登記化學、製造與管制技術性資料查檢表(續)

項目	查驗登記
<b>3.2.S 植物原料藥</b>	
3.2.S.1 一般資料	
3.2.S.1.1 命名	○
3.2.S.1.2 結構	○
3.2.S.1.3 一般性質	○
3.2.S.2 製造	
3.2.S.2.1 製造廠	○
3.2.S.2.2 製程及製程管制之描述	○
3.2.S.2.3 物料管制	○
3.2.S.2.4 關鍵步驟及中間體管制	○
3.2.S.2.5 製程確效及/或評估	○
3.2.S.2.6 製程開發	○
3.2.S.3 特徵及結構鑑定	
3.2.S.3.1 結構解析及其他特徵	○
3.2.S.3.2 不純物	○
3.2.S.4 植物原料藥管制	
3.2.S.4.1 規格	○
3.2.S.4.2 分析方法	○
3.2.S.4.3 分析方法確效	○
3.2.S.4.4 批次分析及檢驗成績書	○
3.2.S.4.5 規格合理性之依據	○
3.2.S.5 對照標準品或對照物質	○
3.2.S.6 容器封蓋系統	○
3.2.S.7 安定性	
3.2.S.7.1 安定性概要及結論	○
3.2.S.7.2 安定性試驗計畫書及承諾	○
3.2.S.7.3 安定性試驗數據	○

表一、植物藥新藥查驗登記化學、製造與管制技術性資料查檢表(續)

項目	查驗登記
<b>3.2.P 植物藥成品</b>	
3.2.P.1 植物藥成品性狀及配方組成	○
3.2.P.2 藥劑開發/起源發現經過	○
3.2.P.3 製造	
3.2.P.3.1 製造廠	○
3.2.P.3.2 批次配方	○
3.2.P.3.3 製程及製程管制之描述	○
3.2.P.3.4 關鍵步驟及半製品管制	○
3.2.P.3.5 製程確效及/或評估	○
3.2.P.4 賦形劑管制	○
3.2.P.5 植物藥成品管制	
3.2.P.5.1 規格	○
3.2.P.5.2 分析方法	○
3.2.P.5.3 分析方法確效	○
3.2.P.5.4 批次分析及檢驗成績書	○
3.2.P.5.5 不純物特徵及結構鑑定	○
3.2.P.5.6 規格合理性之依據	○
3.2.P.6 對照標準品或對照物質	○
3.2.P.7 容器封蓋系統	○
3.2.P.8 安定性	
3.2.P.8.1 安定性概要及結論	○
3.2.P.8.2 安定性試驗計畫書及承諾	○
3.2.P.8.3 安定性試驗數據	○

註：○：表示須檢附該項目之資料；△：表示由法規單位視個案而定。

表二、植物藥新藥查驗登記藥毒理技術性資料查檢表

試驗種類	第一類 傳統使用且無安全疑慮之植物藥新藥	第二類 在特定條件下認定是安全之植物藥新藥	第三類(與一般新藥相同) 未確知是否安全之植物藥新藥
<b>4.2.1 藥理學</b>			
4.2.1.1 主要藥效學	足夠且完整的藥理學資料。	足夠且完整的藥理學資料。	足夠且完整的藥理學資料。
4.2.1.2 次要藥效學	無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。
4.2.1.3 安全藥理學	無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。	應執行。
4.2.1.4 藥效之藥品交互作用	無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。
<b>4.2.3 毒理學</b>			
4.2.3.1&2 一般毒性試驗	通常無須執行，但應透過系統性文獻搜尋，提供具體文件資料以支持該植物藥品之安全性評估。	應執行銜接性毒性試驗(可執行1種哺乳類動物)，試驗期間不得短於臨床使用週期*。	應執行2種哺乳類動物(其一為非齧齒類)毒性試驗，試驗期間請參考下表A。
4.2.3.3 基因毒性試驗		應執行標準綜合試驗。	應執行標準綜合試驗。
4.2.3.4 致癌性試驗		視治療期間長短或任何特殊疑慮，評估是否進行致癌性試驗。	視治療期間長短或任何特殊疑慮，進行致癌性試驗。
4.2.3.5 生殖與發育毒性		應執行2種哺乳類動物(其一為非齧齒類)生殖毒性第二期試驗，除非該植物藥新藥已明顯具有胚胎毒性或含有致畸胎之成份。	應執行生殖毒性第一、二與三期試驗。
4.2.3.6 局部耐受性		無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。
4.2.3.7 其他毒性試驗		無特殊考量，可不執行。	無特殊考量，可不執行。
※非臨床藥動學/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。

\*動物毒性試驗期間應等於或超過人體臨床使用週期，最長至重覆劑量試驗最大推薦週期(齧齒類6個月；非齧齒類9個月)。

表二 A、建議足以支持植物藥新藥上市所須執行重覆劑量毒性試驗期程

臨床使用期程	重覆劑量試驗 最低投藥期間	
	齧齒類動物	非齧齒類動物
最多 2 週	1 個月	1 個月
2 週至 1 個月	3 個月	3 個月
1 個月至 3 個月	6 個月	6 個月
6 個月以上	6 個月	9 個月

表三、植物藥新藥查驗登記藥動/藥效技術性資料查檢表

類別		查驗登記
吸收	5.3.1.2 相對生體可用率或/及生體相等性試驗(包括:不同批次與劑量之間的銜接性試驗)	△
	4.2.2.2/5.3.3.1/5.3.3.2 劑量之線性關係	△
	5.3.1.1 食物之影響	△
分佈	4.2.2.3/5.3.2.1 血漿蛋白質結合率	△
	4.2.2.3/5.3.2.1 紅血球分佈情形	△
	4.2.2.3/5.3.2.1 分佈體積	△
	4.2.2.3 胎盤穿透及乳汁分泌	△
	4.2.2.3 其他(例如:血腦障壁之穿透(Blood-brain barrier (BBB) transfer study))	△
代謝	4.2.2.4/5.3.2.2 藥物代謝之半衰期,途徑及代謝物之構造及活性確認	△
	4.2.2.4/5.3.2.2 活性代謝物之藥動資料	△
	4.2.2.4/5.3.2.2 代謝酵素之確定	△
	4.2.2.6/5.3.2.2 藥物對酵素之誘發或抑制	△
	4.2.2.7/5.3.2.3 轉運蛋白之確定	△
	4.2.2.7/5.3.2.3 藥物對轉運蛋白之誘發或抑制	△
排泄	4.2.2.5/5.3.3.1 恆量試驗	△
交互作用	5.3.3.4 外因性因子藥動試驗	△
特殊族群	5.3.3.3 內因性因子藥動試驗	△

註:○:表示須檢附該項目之資料;△:表示由法規單位視個案而定;×:表示不需要提供。

表四、植物藥新藥查驗登記臨床技術性資料查檢表

項目	查驗登記	說明
1.6 仿單	○	內容及格式依藥品查驗登記審查準則第二十條規定。
1.13 銜接性試驗評估	○	依據查驗登記審查準則第二十二之一條規定辦理。
1.19 風險管理計畫書(REMS)	△	必要時須提供。
2.5 臨床總論	○	
2.7.3 臨床療效概要	○	
2.7.4 臨床安全性概要	○	
5.3.5 療效與安全性之試驗報告	○	
5.3.6 上市後使用經驗報告	△	如已在國外上市，須提供藥品銷售情形與使用該品的副作用通報與相關文獻資料。

註：○：表示須檢附該項目之資料；△：表示由法規單位視個案而定

## 參考文獻

1. 藥品非臨床試驗安全性規範(2014)
2. 成藥及固有成方製劑管理辦法(2010)
3. 分析確效作業指導手冊(2000)
4. 肝功能不全病患的藥動學試驗基準(2001)
5. 腎功能不全病患的藥動學試驗基準(2002)
6. 指示藥品審查基準(2019)
7. 藥品臨床試驗報告之格式及內容基準(2003)
8. 藥品優良臨床試驗作業準則(2020)
9. 藥品安定性試驗基準(2016)
10. 藥事法(2017)
11. 健康食品管理法(2020)
12. 中藥新藥臨床試驗基準(2013)
13. 植物藥新藥臨床試驗審查基準(2009)
14. 藥品生體可用率及生體相等性試驗作業準則(2020)
15. 藥品查驗登記審查準則(2021)
16. 銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量(2009)
17. EMA : Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin (2006)
18. EMA : Guideline on Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2011)
19. EMA : Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2018)
20. EMA : Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products (2008)
21. ICH E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions (1994)
22. ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports (1995)
23. ICH E6(R1) Guideline for Good Clinical Practice (1996)
24. ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (2000)
25. ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (2009)
26. *Nature Biotechnology* **26** : 1077-1083 (2008)
27. TGA (Australia) : Guidelines for Levels and Kinds of Evidence to Support Indications and Claims : For Non-Registerable Medicines, including Complementary Medicines, and other Listable Medicines (2011)
28. US : 21 CFR 201.57(c)(1)

29. US : 21 CFR 201.80(c)(2)
30. US : 21 CFR 314.126
31. USFDA : Guidance for Industry-Botanical Drug Development (2016)
32. USFDA : Guidance for Industry-Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (2012)
33. WHO Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines (1993)
34. WHO Guidelines for the Regulation of Herbal Medicines in the South-East Asia Region (2004)
35. WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants (2003)
36. WHO Monograph on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for *Artemisia annua* L. (2006)
37. WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues (2007)