



植物藥新藥在化學製造管制之法規與考量 — 我國與美國及歐盟法規之比較

林憶珊¹

前言

由於植物藥新藥之特性，在基於藥品品質、安全性、有效性的三大原則之下，國際上許多國家區域的法規單位，對植物藥新藥的審查，莫不訂有特定的法規，尤其在植物藥新藥的品質管制方面，提供製藥產業遵循。關於植物藥新藥之法規，我國已於 2009 年公告「植物藥新藥臨床試驗基準」^[1]及於 2013 年公告「植物藥新藥查驗登記審查基準」^[2]，分別針對植物藥新藥臨床試驗階段及查驗登記階段的開發提供相關基準，以供業界及法規審查人員遵循。

美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration；以下簡稱 FDA)於 2004 年發表「Botanical Drug Products」指引^[3]，適用於植物藥新藥在臨床試驗及查驗登記。接著又於 2016 年公告「Botanical Drug Development」指引^[錯誤！找不到參照來源。]，特別針對植物新藥的後期開發與查驗登記段落，做修正並提供建議。

歐盟歐洲藥物管理局(European Medicines Agency；以下簡稱 EMA)針對植物藥品的品質管制，於 2005 年提出「Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products」指引草案，而後於 2006 年正式公告，並於 2022 年發表最新修訂版 (revision 3)^[5]。針對植物藥品的查驗登記，EMA 則於 2007 年提出「Guideline on the use of the CTD format in the presentation of a registration application for traditional herbal medicinal products」指引草案，而後於 2008 年正式公告，並於 2016 年發表最新修訂版(revision 2)^[6]。

本文將就現行植物藥品品質管制相關法規，進行美國 FDA 及歐盟 EMA 及我國三方

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 藥劑科技組



比較，並就適用範圍、化學製造管制(Chemistry, Manufacturing and Controls；以下簡稱 CMC)等方面的異同處進行探討，期能有助於業界在植物藥新藥的開發，需要時亦可提供衛生主管機關後續修訂相關基準之參考。

植物藥之定義

我國、美國 FDA 及歐盟 EMA 於現行之植物藥品法規，對於植物藥品的定義及適用範圍的異同之處，如表一所示。其中針對含有動物及/或礦物之藥品，我國法規說明基準中所述之科學原則適用，美國 FDA 的法規則說明僅限於當動物及/或礦物之材料屬於傳統植物製劑之次要成分時適用，歐盟 EMA 的法規則未提及。

表一、台灣 FDA、美國 FDA 及歐盟 EMA 依各國植物藥品法規的植物藥品定義及適用範圍

台灣 FDA	美國 FDA	歐盟 EMA
植物材料、藻類、大型真菌或前述的複方組合製成的藥品，但不包括植物性來源的高純度物質或化學修飾物。 基準未包括含有動物全軀或部分及/或礦物之藥品，但不論是單獨使用，或含於植物性產品內，基準中所述的許多科學原則也適用於這些產品。	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： (一) 含有動物的全軀或部分及/或礦物之藥品。除非上述材料僅屬於傳統植物製劑之次要成分。 (二) 由基因轉殖植物而來的材料。 (三) 藉由酵母、細菌、植物細胞或其他微生物等發酵所製成，且製造的目標是產生單分子之成分。 (四) 植物性來源的高純度物質或化學修飾物。	任何含有一種或多種植物藥藥材或一種或多種植物原料藥，或植物藥藥材與植物原料藥組合的藥品。

名詞定義

關於植物藥新藥在 CMC 資料上，我國分為植物藥藥材、植物原料藥及植物藥成品



三部分，而美國 FDA 及歐盟 EMA 相對應之詞彙及名詞定義，如表二所示。我國僅做簡單定義，而美國 FDA 及歐盟 EMA 則有較詳細之定義說明。

表二、台灣 FDA、美國 FDA 及歐盟 EMA 之植物藥品的名詞定義

項目	台灣 FDA	美國 FDA	歐盟 EMA
植物藥藥材	植物藥藥材：植物、藻類、大型真菌。	Botanical raw material：單一種類植物或新鮮或加工的藻類或肉眼可見的真菌之新鮮或加工(例如：清潔、冷凍、乾燥或切片)部分。	Herbal substances：植物、藻類、真菌或地衣的全株、部分或碎片的原型或乾燥狀態，以及特定未經處理的植物分泌物。
植物原料藥	植物原料藥是由一種或多種植物藥藥材製備而成。	Botanical drug substance：從一種或多種植物、藻類或肉眼可見的真菌中提取的原料藥。它是由植物原料通過以下一種或多種工藝製備的：粉碎、煎煮、壓榨、水提、乙醇提取或其他類似工藝。它可以以各種物理形態存在，例如：粉末、糊狀物、濃縮液、果汁、口香糖、糖漿或油。植物原料藥可以由一種或多種植物原料製成。植物原料藥不包括源自天然來源的高度純化或化學修飾的物質。	Herbal preparation：對植物藥藥材萃取、蒸餾、壓榨、分餾、純化、濃縮或發酵等處理而獲得。包括被切細或粉碎的植物藥藥材、酏劑、萃取物、精油、榨汁和加工過的滲出液。
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。	Botanical drug product：擬用作藥物的植物產品；由植物原料藥製成的藥品。植物藥成品有多種劑型，例如：溶液(例如：茶)、粉劑、片劑、膠囊、酏劑和外用劑。	Herbal medical product：任何含有一種或多種植物藥藥材或一種或多種植物原料藥，或植物藥藥材與植物原料藥組合的藥品。



植物藥藥材

植物藥藥材的來源管控應符合優良農作與採集規範 (Good agricultural and collection practice, 以下簡稱 GACP)。GACP 對植物藥藥材栽培應有的品質管制項目，包括品質保證、文件紀錄、人員與教育訓練、適當的場地與設備、種子與其他栽植材料、栽植、收成、採集、加工、包裝、儲存與運銷等項目。

比較我國、美國 FDA 與歐盟 EMA 於查驗登記階段，對於植物藥藥材之品質管制要求的異同之處，如表三所示。關於植物藥藥材的鑑定資料，我國、美國 FDA 與歐盟 EMA 皆要求須提供植物鑑定(外觀與顯微鏡鏡檢)以及化學鑑定。關於植物藥藥材規格的檢驗項目，我國、美國 FDA 與歐盟 EMA 皆要求至少應包括重金屬(元素不純物)、微生物限量、農藥殘留、外來毒素、外來物質與摻雜物。關於植物藥藥材中不純物，僅歐盟 EMA 說明應討論生長及製程中可能產生的污染物、微生物污染、可能的摻雜物、放射性污染的風險及相關的降解產物。針對批次分析資料，我國法規要求應提供批次分析及代表性批次的檢驗成績書，歐盟 EMA 則特別強調應提供至少兩批代表性批次的檢驗結果，且說明當植物藥藥材有多個生產地點時，每個地點至少應提供一批分析結果，美國 FDA 的法規則未見有關於批次分析資料的詳細要求。

表三、台灣 FDA、美國 FDA 及歐盟 EMA 於植物藥藥材之品質管制要求比較

項目	台灣 FDA	美國 FDA	歐盟 EMA
一般資料			
命名	應提供	應提供	應提供
結構	應提供	應提供	應提供
一般性質	應提供	應提供	不適用
製造			
種植者與供應商	應提供	應提供	應提供
製備及製備管制之描述	應提供	應提供	應提供
製程開發	視個案而定	—	應提供
鑑定			
特徵及結構鑑定	應提供	應提供	應提供



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

不純物	-	-	應提供
管制			
規格	應提供 (檢測項目至少應包括植物鑑定、指紋圖譜的化學鑑定、活性成分或指標成分的化學鑑定、活性成分或指標成分的含量、生物活性分析(若可行)、總灰分、重金屬、微生物限量、農藥殘留、外來毒素、外來物質與摻雜物。)	應提供 (檢測項目至少應包括元素不純物、微生物限量、農藥殘留、外來毒素、外來物質與摻雜物。)	應提供 (檢測項目至少應包括特徵、鑑定、含量、純度、微生物限量、外來毒素、農藥殘留、重金屬、外來物質與摻雜物。放射性污染(若適用)。)
分析方法	應提供	應提供	應提供
分析方法確效	應提供	-	應提供
批次分析及檢驗成績書	應提供 (批次分析及植物藥藥材代表性批次的檢驗成績書。)	-	應提供 (至少兩批代表性批次的檢驗結果及批次描述(批量、生產日期、分析日期)。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。)
規格合理性之依據	應提供	-	應提供
對照標準品或對照物質	應提供	-	應提供
儲存條件與容器封蓋系統	應提供	應提供	應提供

不適用: EMA 法規中原文為 "Not applicable"。

-: 相關法規中未說明。

植物原料藥

比較我國、美國 FDA 與歐盟 EMA 於查驗登記階段，對於植物原料藥之品質管制要求的異同之處，如表四所示。關於原料藥規格的檢驗項目，我國、美國 FDA 與歐盟 EMA 皆要求至少應包括外觀(特徵)、鑑定、含量、純度(不純物)及微生物限量。針對批次分析



資料，我國法規要求應提供批次分析及代表性批次的檢驗成績書，歐盟 EMA 則特別強調應提供至少兩批代表性批次的檢驗結果，且說明當植物原料藥有不同/替代製造廠時，須提供每個製造廠的分析結果。關於安定性試驗部分，我國及美國 FDA 的法規說明須執行苛酷安定性試驗(stress stability studies)，以鑑定植物原料藥中的降解產物，然而歐盟 EMA 的法規則說明，除非依據毒理學評估認為可能產生有毒降解產物，否則通常無須執行苛酷安定性試驗。

表四、台灣 FDA、美國 FDA 及歐盟 EMA 於植物原料藥之品質管制要求比較

項目	台灣 FDA	美國 FDA	歐盟 EMA
一般資料			
命名	應提供	應提供	應提供
結構	應提供	應提供	應提供
一般性質	應提供	應提供	應提供
製造			
製造廠	應提供	應提供	應提供
製程及製程管制之描述	應提供	應提供	應提供
物料管制	應提供	—	應提供
關鍵步驟及中間體管制	視個案而定	—	應提供
製程確效及/或評估	應提供	—	應提供
製程開發	應提供	—	應提供
特徵及結構鑑定			
結構解析及其他特徵	應提供	—	應提供
不純物	視個案而定	—	應提供
管制			
規格	應提供 (檢測項目至少應包括外觀、指紋圖譜的化學鑑定、活性成分或指標成分的化學鑑定、活性成分或指標成分的含量、生物活性分析(若可行)、濃縮倍數(若適用)、	應提供 (檢測項目至少應包括外觀、濃縮倍數、活性成分(若已知)或化學成分的化學鑑定、活性成分(若已知)或化學成分的定量、生物活性分析、質量平衡、農藥殘留、元素	應提供 (檢測項目至少應包括特徵、鑑定、含量、純度、微生物限量。放射性污染(若適用)。)



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

	熾灼殘渣、總灰分、水含量、殘餘溶劑、重金屬、微生物限量、動物安全性(若適用)、農藥殘留、輻射污染物(若適用)、外來毒素、內因性毒素、與植物藥藥材或製程有關的其他檢驗項目。)	不純物、微生物限量、外來毒素。若可行，檢測項目應包括每種已知化學成分的重量和同類成分的總量、每個未知峰的面積百分比、每個未知可量化峰的相對保留時間(RRT)、總脂質和單個脂肪酸的重量、總氨基酸和單個氨基酸的重量、簡單碳水化合物、複合碳水化合物的總重量、總維生素和單個維生素的重量、灰分含量。)	
分析方法	應提供	應提供	應提供
分析方法確效	應提供	應提供	應提供
批次分析及檢驗成績書	應提供 (批次製造紀錄、批次分析及植物原料藥代表性批次的檢驗成績書。)	—	應提供 (至少兩批代表性批次的檢驗結果及批次描述(批量、生產日期、分析日期)。若植物原料藥有不同/替代製造廠，則須提供每個製造廠的分析結果。)
規格合理性之依據	應提供	—	應提供
對照標準品或對照物質	應提供	—	應提供
容器封蓋系統	應提供	—	應提供
安定性	應提供 (應執行苛酷試驗。)	應提供 (應執行苛酷試驗。)	應提供 (不須執行苛酷試驗。)

—: 相關法規中未說明。

植物藥成品

比較我國、美國 FDA 與歐盟 EMA 於查驗登記階段，對於植物藥成品之品質管制要



求的異同之處，如表五所示。歐盟 EMA 對於植物藥成品規格檢測項目含量的允收標準特別說明，若活性成分已知時，則以活性成分的含量設定允收標準範圍為聲明值 $\pm 5\%$ ，若活性成分未知時，則以指標成分的含量設定允收標準範圍為聲明值 $\pm 5\%$ ，若可提出合理性依據，可接受允收標準之範圍訂為聲明值 $\pm 10\%$ 。針對批次分析資料，我國法規要求應提供批次分析及代表性批次的檢驗成績書，歐盟 EMA 則特別強調應提供至少三批代表性批次的檢驗結果，且說明當植物藥成品有不同/替代製造廠時，須提供每個製造廠的分析結果。

表五、台灣 FDA、美國 FDA 及歐盟 EMA 於植物藥成品之品質管制要求

項目	台灣 FDA	美國 FDA	歐盟 EMA
植物藥成品性狀及配方組成	應提供	應提供	應提供
藥劑開發/起源發現經過	應提供	—	應提供
製造			
製造廠	應提供	應提供	應提供
批次配方	應提供		應提供
製程及製程管制之描述	應提供	應提供	應提供
關鍵步驟及半製品管制	視個案而定	應提供	應提供
製程確效及/或評估	應提供	應提供	應提供
賦形劑管制	視個案而定	—	應提供
管制			
規格	應提供 (檢測項目至少應包括外觀、指紋圖譜的化學鑑定、活性成分或指標成分的含量分析、生物活性分析(若可行)、植物原料藥的含量、殘餘溶劑、微生物限量、外來毒素、與劑型相關的檢驗。)	—	應提供 (檢測項目至少應包括外觀、鑑定、含量、不純物、微生物限量。)
分析方法	應提供	—	應提供
分析方法確效	應提供	—	應提供



批次分析及檢驗成績書	應提供 (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。)	-	應提供 (至少三批的檢驗結果及批次描述(批量、生產日期、分析日期)。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。)
不純物特徵及結構鑑定	應提供	-	應提供
規格合理性之依據	應提供	-	應提供
對照標準品或對照物質	應提供	-	若未於 3.2.S.5 中提供，則應提供有關用於植物藥成品之對照標準品或對照物質的資訊。
容器封蓋系統	應提供	-	應提供
安定性	應提供 (應執行苛酷試驗。)	應提供 (應執行苛酷試驗。)	應提供

-: 相關法規中未說明。

結語

由於植物藥品的成分複雜，其活性成分可能具不確定性，如何確保藥品在開發階段批次間的品質，以及確保上市藥品在療效上能達到批次間的一致性，即為 CMC 資料開發與審查考量的重點及目的。

我國分別於 2009 年及 2013 年公告「植物藥新藥臨床試驗基準」及「植物藥新藥查驗登記審查基準」之後，美國 FDA 與歐盟 EMA 也陸續針對植物藥品發表相關之指引，鑒於法規科學的與時俱進，美國 FDA 與歐盟 EMA 近年發表的植物藥品相關指引，可作為我國未來修訂植物藥新藥基準之參考，也有助於業界在植物藥新藥的開發上，可與國際接軌。



參考文獻

1. 行政院衛生福利部，植物藥新藥臨床試驗基準，2009。
2. 行政院衛生福利部，植物藥新藥查驗登記審查基準，2013。
3. USFDA, Guidance for Industry, Botanical Drug Products, 2004.
4. USFDA, Botanical Drug Development, Guidance for Industry, 2016.
5. EU EMA, Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, 2022.
6. EU EMA, Guideline on the use of the CTD format in the presentation of a registration application for traditional herbal medicinal products, 2016.