

編號：CCMP91-CT-103

# 制定中藥新藥臨床試驗計畫書申請案及 查驗登記申請案申請流程規範之規劃 研究暨臨床試驗查核作業

朱夢麟

財團法人醫藥品查驗中心

## 摘要

為建立健全的中藥新藥 IND 及 NDA 申請審核制度，本年度計畫將在協助中醫藥委員會制定中藥新藥臨床試驗計畫書申請案及查驗登記申請案申請流程規範前，先收集各國相關資訊，進行相關規範之規劃研究，規劃分階段研擬中藥臨床試驗相關法規及規範，期能使業界自中藥新藥研發之始，即將相關規定納入考量，並在申請進行中藥新藥臨床試驗及查驗登記申請時有所依據；同時，為落實教學醫院依據臨床試驗規範進行中藥臨床試驗，本計劃亦將協助中醫藥委員會執行臨床試驗查核作業。

執行結果，查驗中心參考收集之各國相關法規之精神，並考量我國中藥新藥研發現況，協助中醫藥委員會修訂「中藥新藥查驗登記申請須知」，因為原「中藥新藥查驗登記申請須知」內同時規範了中藥新藥臨床試驗及查驗登記審查原則，故查驗中心將原須知區分成「中草藥新藥臨床試驗（IND）申請須知」與「中草藥新藥查驗登記（NDA）申請須知」，並詳細分別訂定其草案初稿。並協助中醫藥委員會進行四件中草藥臨床試驗期中模擬查核作業。

關鍵詞：中藥新藥、查驗登記、臨床試驗、臨床試驗查核作業

Number : CCMP91-CT-103

# **Drawing diagram for the drafting of guidelines on the evaluation of clinical trial protocol and registration of new Chinese medicine, and the inspection of the clinical trials**

Mong-Ling Chu

Center for Drug Evaluation

## **ABSTRACT**

To establish the comprehensive system to evaluate clinical trial protocol and registration of new Chinese medicine, the one-year project is, to be of assistance of CCMP, to collect the information related to herbal medicine from other countries, and to draw diagram for the drafting, step by step, of guidelines on the evaluation of clinical trial protocol of new Chinese medicine and the registration of new Chinese medicine. It is intended to provide the manufactures with the proper guidances for the needs at the beginning of development and registration of new Chinese medicine. It is also to implement the inspection of the clinical trials issued by CCMP in order to inspect the trials being conducted in the teaching hospitals following GCP Guideline. It is expected that the development of Chinese medicine will be in line with the international trend and its quality will meet the international standard via the leading guidelines and the GCP inspection.

In the results, based on the information related to herbal medicine from other countries as well as the current situation of new drug development in Taiwan, Center for Drug Evaluation (CDE) assisted CCMP to make the amendment of "Guidance for Registration of New Traditional Chinese Medicine (TCM)". Owing to the

original guidance covering the regulations related to the clinical trials and registration of new TCM, it was divided into two drafts, i.e. "Guidance for the Application of Clinical Trials of New TCM" and "Guidance for Registration of New TCM" after the amendment. CDE also assisted CCMP to conduct the mock inspection for 4 clinical trials at mid term.

Keywords: traditional Chinese medicine (TCM), new TCM, clinical trial, mock inspection

## 壹、前言

近年來由於西藥長期使用後發現各種副作用，使得世界各國開始對醫藥養生、回歸自然，蔚為風尚。中藥為我國醫藥文化重要資源，歷經數千年而不衰，再加上世界人口老化，對藥性溫和之中藥與天然物的需求更為增加，積極發展中藥已是世界的趨勢。根據藥技中心統計，1997 年全世界中草藥市場已達 169 億美元，預估 2006 年全世界中草藥市場將可達 369 億美元。世界各先進國家莫不積極投入中草藥產業及相關研發工作，預期將對中草藥產業產生重大影響。

中醫藥本來就是我國傳統文化的一部份，無論在臨床實際應用經驗或典籍文獻均累積有豐富的成果，這是其他國家研究中草藥者所不能及的，也是我國發展中草藥產業最大的優勢，也因此中草藥被政府列為生物科技的重點項目之一，期能繼電子產業後成為台灣另一明星產業。

中藥之療效雖有數千年歷史為依據，但缺乏科學性驗證及科學化數據之支持，難以被國際認證體系所認同。因此我國加入 WTO 後，現有中藥產業面對國際市場的開拓及激烈的競爭，將十分不利。有鑑於此，行政院在第四次生物技術策略（SRB）會議結論中，明定中藥開發法規管理、建立中藥材之基原鑑定/炮製規範、及臨床試驗規範之擬定，為未來中藥發展的主要課題。

一如其他的產業，中草藥產業必須要有夠大的市場做為依據，才能存活，進而發展，因此台灣要發展中草藥產業，「國際化」是一個無可替代的選擇，尤其隨著全球經濟一體化進程的加快，及西方藥廠的大規模投入，中草藥市場融入國際醫藥大市場的廣度和深度劇增，因此我們必須正視主流市場的規範體系及市場標準。

自八十八年十月二十日公告修正「中藥新藥查驗登記須知」以來，在衛生署積極推動中藥新藥臨床療效評估之政策努力下，目前已有十三家廠商向衛生署中醫藥委員會提出“中藥新藥臨床試驗計畫書申請案”（簡稱“IND”），其中已有數家通過臨床試驗計畫書審核，預計未來一、二年內應能有數家廠商將完成臨床試驗過程，故修訂中藥新藥 IND 申請相關規定及研擬中藥新藥查驗登記申請審核相關規範，應及早公告或因應建置，並配合中藥在全球市場之快速成長及發展潛力，使未來台灣成為中藥新藥的開發中心。

為使中藥新藥申請查驗登記前，得在倫理和科學的基礎上，在國內進行臨床試驗，並落實「藥品優良臨床試驗規範」，相關主管機關有職責進行查核作業，以確保臨床試驗之執行符合現行準則。

綜上所述，本計劃欲達成以下目的：

- 一、為健全的中藥新藥臨床試驗計畫書及中藥新藥查驗登記申請審核制度，建立國內可行且符合國際潮流的法規基礎。
- 二、落實教學醫院依據藥品優良臨床試驗規範進行中藥臨床試驗。

## 貳、實施方法

### 一、規劃研究並研擬中藥新藥臨床試驗計畫書申請案及查驗登記申請案申請流程規範

本計畫將參考衛生署藥政處之「藥品臨床試驗申請須知」、「新藥查驗登記應檢附資料表」及相關規範、以及美國食品藥物管理局（FDA）之「試驗中新藥申請流程（IND Process）」及「Guidance for Industry on Botanical Drug Products（draft guidance）」之精神，並考量我國中藥新藥研發現況，協助中醫藥委員會修訂「中藥新藥查驗登記申請須知」，並研擬「中藥新藥查驗登記技術性資料查檢表（checking list）」。

進行步驟如下：

- （一）收集各國（如：德、日、英、美、中國大陸、及 ICH 等）中草藥臨床試驗及查驗登記相關法規資訊。
- （二）協助中醫藥委員會修訂「中藥新藥查驗登記申請須知」（初稿）
- （三）協助中醫藥委員會研擬「中藥新藥查驗登記技術性資料查檢表（checking list）」（初稿）
- （四）協助中醫藥委員會召開產官學界專家代表會議：  
徵詢各界對修訂之「中藥新藥查驗登記申請須知」與「中藥新藥查驗登記技術性資料查檢表（checking list）」規範研擬之意見，將協助中醫藥委員會召開產官學界專家代表會議。

## 二、執行臨床試驗查核作業

將以業者申請臨床試驗計畫審查通過，且現正執行之四件臨床試驗案件為查核範圍。進行步驟如下：

(一) 臨床試驗查核作業之教育訓練：

將邀請具臨床試驗查核經驗之專家（如：執行衛生署藥政處「臨床試驗查核計畫」之查核小組成員）蒞臨本中心分享經驗，並／或給予實際個案指導。

(二) 累積臨床試驗查核作業實際經驗：

為確保試驗委託者、監測者、與受託研究機構執行臨床試驗符合衛生署公告之「藥品優良臨床試驗規範」，將參與衛生署藥政處之臨床試驗查核作業，學習並累積查核經驗。

(三) 協助中醫藥委員會研擬臨床試驗查核作業查檢表（check list）（初稿）

(四) 制定臨床試驗查核作業之標準作業流程（SOP）（初稿）

(五) 協助中醫藥委員會執行臨床試驗模擬查核作業：

將組成查核小組執行臨床試驗模擬查核作業，小組成員包括臨床醫師、統計專家、及中醫藥委員會代表各至少一名，視需要可增加專案經理參與查核，負責案件相關之行政作業。

查核過程包括：試驗主持人簡報及訪談、查核試驗相關資料、及查核結果簡報等。

(六) 召開「臨床試驗查核作業研討會」：

將於年度結束前召開「臨床試驗查核作業研討會」，以將查核經驗與相關各界分享，及／或接受各界檢討建議。

## 參、結果

### 一、規劃研究並研擬中藥新藥臨床試驗計畫書申請案及查驗登記申請案申請流程規範

查驗中心參考衛生署藥政處之「藥品臨床試驗申請須知」、「新藥查驗登記應檢附資料表」及相關規範、美國食品藥物管理局 (FDA) 之「試驗中新藥申請流程 (IND Process)」及「Guidance for Industry on Botanical Drug Products (draft guidance)」之精神，並考量我國中藥新藥研發現況，協助中醫藥委員會修訂「中藥新藥查驗登記申請須知」，因為原「中藥新藥查驗登記申請須知」內同時規範了中藥新藥臨床試驗及查驗登記審查原則，且其內容僅規範中藥新藥，故查驗中心將原須知區分成「中草藥新藥臨床試驗 (IND) 申請須知」與「中草藥新藥查驗登記 (NDA) 申請須知」，並詳細分別訂定其草案。

在查驗中心所修訂之草案中，做了下列變革：

1. 明訂了「中草藥新藥」之適用範圍
2. 解釋「人體使用經驗」涵義及建議資料種類
3. 加入「先導性試驗」概念，定義及適用範圍
4. 更新舊有之查驗登記及臨床試驗申請表格及附件
5. 建立及修訂查驗登記及臨床試驗「中草藥新藥非臨床毒藥理技術性資料查檢表」及「中草藥新藥化學製程管制技術性資料查檢表」。

茲將本計劃之成果明列如下：

- (一) 收集各國 (如：德、日、英、美、中國大陸、及 ICH 等) 中草藥臨床試驗及查驗登記相關法規資訊。

目前已收集歐盟 EMEA (含德)、美、中國大陸及我國相關規範可供參考。收集之相關資料如下：

EMEA:

1. Compilation of general quality questions addressed by the HMPWP.
2. Note for guidance on quality of herbal medicinal products.
3. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products

#### 4. Herbal medicinal products in the European Union (AESGP)

美 (FDA) :

Guidance for industry: Botanical drug products (draft)

中國大陸 :

新藥審批辦法

中藥材生產品質管制規範

中藥新藥研究的技術要求

藥品註冊管理辦法

藥品註冊管理辦法、中藥、天然藥物分類及申報資料要求

我國

**CCMP:**

1. 中藥新藥查驗登記申請須知

2. 我國現階段植物性藥品規範與中藥新藥查驗登記須知

**DOH:**

植物抽取新藥臨床試驗基準

藥品優良臨床試驗規範

藥品非臨床試驗安全性規範

藥品臨床試驗申請須知

**NLFD:**

中藥品質管理的相關事項

(二) 中草藥新藥臨床試驗 (IND) 申請須知草案

(三) 中草藥新藥查驗登記 (NDA) 申請須知草案

(四) 協助中醫藥委員會召開產官學界專家代表會議

查驗中心已於十二月二日召開「中草藥新藥法規研擬產官學界專家代表會議」，邀請中醫藥委員會代表、學界專家及廠商與會，徵納各方意見，俾使草案內容更加完備。會中查驗中心先對「須知」的背景及內容作詳細說明之後官學界專家代表提出意見做溝通；查驗中心已依據各界意見酌修「須知」內容。會議記錄參見附件四。



## 二、執行臨床試驗查核作業

此次主要目的，係為輔導並確保中草藥臨床試驗執行的品質及保護受試者權利、安全與福祉，俾以提昇國內中草藥中草藥臨床試驗的水準。

為能俾利期中查核作業的執行，查驗中心研擬「中草藥臨床試驗期中模擬查核作業標準作業程序」草案，及制定中草藥臨床試驗期中模擬查核所需之查核紀錄表，如「中草藥臨床試驗期中模擬查核試驗主持人及醫療機構紀錄表-空白表格」及「查核表格說明範例(自行查核部分)」以確保每次期中模擬查核均能維持一定的品質與程序。

## 肆、討論

- 一、查驗中心接受修訂「中藥新藥查驗登記申請須知」時，查驗中心另將提供 Q&A 型式之補充說明，討論說明修訂之依據與原因。
- 二、查驗中心原擬於期中模擬查核作業結束後召開「臨床試驗查核作業研討會」，以將查核經驗與相關各界分享，及／或接受各界檢討建議；惟接受期中模擬查核之廠商反應，因目前期中模擬查核案件有限，將查核經驗與各界分享的同時，恐易引起對各項缺失與廠商間的不當聯想，甚而洩漏商業機密，希望能暫緩研討會的舉辦。

## 伍、結論與建議

- 一、為使中草藥開發與審查能有更切合實際又符合科學精神具國際認同的法規基準，查驗中心認為應更廣納各界意見，繼續修訂草案內容，俾使其更加完備。
- 二、在樣本數有限確會影響廠商權益的考量下，查驗中心建議，將本年度計畫查核部分之「臨床試驗查核作業研討會」併入九十二年度計畫擴大舉辦。

## 誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP91-CT-103 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

## 陸、參考文獻

1. Maintenance of the ICH guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (ICH amended on 2000.11.9)
2. Compilation of general quality questions addressed by the HMPWP. (EMEA 2001.6.18)
3. Note for Guidance on quality of herbal medicinal products. (EMEA adopted in 2001.7)
4. Note or Guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products (EMEA adopted in 2001.7)
5. Herbal medicinal products in the European Union (AESGP) (EMEA)
6. Guidance for industry: Botanical drug products (draft 2000.8) (FDA)
7. 中藥新藥查驗登記申請須知（行政院衛生署中醫藥委員會 87.6.29）
8. 申請中藥藥品查驗登記申請須知（行政院衛生署中醫藥委員會）
9. 我國現階段植物性藥品規範與中藥新藥查驗登記須知（行政院衛生署中醫藥委員會）
10. 植物抽取新藥臨床試驗基準（行政院衛生署）
11. 藥品優良臨床試驗規範（行政院衛生署 91.8）
12. 藥品非臨床試驗安全性規範（行政院衛生署 89.6.8）
13. 藥品臨床試驗申請須知（行政院衛生署 91.6）
14. 新藥審批辦法（中國大陸）
15. 中藥材生產品質管制規範（中國大陸）
16. 中藥新藥研究的技術要求（中國大陸）
17. 藥品註冊管理辦法（中國大陸）
18. 藥品註冊管理辦法附件一、中藥、天然藥物分類及申報資料要求（中國大陸）

