植物藥新藥開發之藥材原料的品質管控

莊武璋博士 / 台灣必安研究所副所長

1.前言

安全(Safety)、療效(Efficacy)與品質(Quality)是公認的藥品評價基準，植物藥/中草藥以其悠久的使用歷史、獨特的用藥理論及臨床經驗，近年來備受重視，國內外學術研究機構、製藥業與新興生技公司自 1995 年以來，紛紛投入相當多的人力、物力與經費進行相關研究與新藥開發。

一般藥品的安全性與臨床療效評估模式適用於植物藥新藥，但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，且與安全和療效也連動相關，因此植物藥的化學、製造與管制(CMC; Chemistry, Manufacturing, and Control)被視爲植物藥新藥研發中最關鍵的技術。

個人自 1999 年開始參與植物藥新藥研發，主要負責 CMC 工作，2001 年 5 月協助美國 PhytoCeutica 公司研發之 PHY906 順利通過美國 FDA 植物藥(Botanical drug)新藥臨床試驗申請(IND)審查，對植物藥的生產與研發有進一步的認知。10 年來共負責或參與七件通過美國 FDA 植物藥新藥 IND 之試驗藥品的 CMC 工作，組成原料包含單一藥材、三~四個藥材，也有高達十餘個藥材；另外參與一件通過英國及歐洲動物用植物性新藥上市的 CMC 研發與委託生產；以及三件台灣中藥新藥/植物藥新藥臨床試驗送件申請案(IND)。就個人經驗，植物藥 CMC 主要可分爲(1)藥材原料管控、(2)製造技術開發與量產、及(3)品管技術開發與規格制訂等三部份，其中藥材原料管控的一大部份發生在研發實驗室或 GMP 工廠外，而自然環境變遷與人爲管理爲其重要影響因素，在此就個人一些淺薄的經驗和大家分享，更請同道先進指正。

2.植物藥新藥 CMC 之規劃

2.1 植物藥 CMC 的定義與角色

植物藥的化學、製造與管制(CMC)既然被視爲植物藥新藥研發中的關鍵技

術，就必須先瞭解其在新藥研發中所扮演的角色與定義。國內由於新藥產業化開發的經驗較少，大多爲學術或研究單位所進行的新藥標的物或新功效研究，因此對於 CMC 管控在新藥研發所扮演的角色可能不是很清楚。植物藥新藥研發在臨床前研究階段，可簡要分爲(1)標的選擇與(2)標的確認兩個階段，標的選擇可視爲研究階段(Research)，著重於尋新找新標的物(新成分)或新療效，標的物量少，且可能未經嚴謹的來源管控與品質管制；標的確認可視爲開發階段(Development)，在此階段開始需要較大研發經費，適量生產原料藥或藥品，以進行安全性評估與功效驗證，並確認製程與制訂合理規格，因此原料藥材及處方的選擇就需要被審慎評估，確認其來源、資源現狀與品質差異。雖然現行規範並無嚴格規定生產批數，但一般大多採生產三批以確認製程與規格之合理性，其中一批可作爲一期或二期臨床試驗用藥。國內新藥研發大多在此階段申請政府補助計畫。

新藥研發的 CMC 管控並非像一般藥品查驗登記，提供已制定確認的生產品質規格。在臨床前階段可先依先期研發結果制訂初期規格，完成早期階段臨床試驗後，得依現階段研發結果與量產需求，適當修改製程、劑量、劑型與品質規格，再生產下一階段臨床試驗用藥。簡言之，在申請新藥許可查驗登記(NDA)前，CMC 是可依研發結果作適當調整。

美國 FDA 對藥品的化學、製造與管制(CMC)有明確的定義，係指完整描述藥品及原料藥之組成、製造及規格，其中並包含其物理及化學性之特徵(The chemistry, manufacturing and controls section of an application should fully describe the composition, manufacture, and specifications of the drug product and the drug substance, including its physical and chemical characteristics and stability.)。由於植物藥原料藥或藥品的成分，大多源自植物藥材，鮮少爲衍生的新化合物，因此植物藥 CMC 管控中的化學(Chemistry)可視爲對於藥材及原料藥的物理與化學性特徵作完整描述，包含基源品種鑑定、一般理化性質、指紋圖譜、及指標或活性成分含量等。製造(Manufacturing)包含原料藥與藥品的生產，常用技術包含萃取、濃縮、分離、純化、乾燥、製劑化等。植物藥由於成分複雜多元，管制(Control)較爲複雜與困難，除對藥品之特性需進行適當品管外，還需管控可能的外來污穢物質，包含重金屬、農藥殘留、黃麴毒素、微生物污染等，且藥材原料與原料藥之管控技術也有較大差異。

2.2 藥材及處方選擇

植物藥因其長久的臨床經驗而受重視，完整的使用歷史資料蒐集與彙整，對藥品研發的評估具有重要的意義，除提高研發的成功率外，且可適當免除安全性試驗，快速進入臨床階段，大幅節省研發時間與研發費用，因此原料藥材及處方的選擇就需要審慎評估，確認其來源、資源現狀與品質差異。

藥材由於產地不同，形態或俗名不同，常有同名異物，異名同物的現象，容易導致誤用或混用的情形發生。因此在研發初期就應確認藥材的基源品種，並確保具有相當的資源，足以長期支持或發展後續之產業化。除此之外，中藥材常經炮製後使用，因此對於藥材原料，需瞭解其加工過程，及其與原生藥材之品質差異。個人曾協助評估一研發案，在完成安全性與功效性等試驗，且通過新藥臨床試驗申請(IND)後，卻難以生產合格的臨床試驗用藥，主要原因在於找不到符合先前規格的原料藥材。進一步探究原因，發現其指紋圖譜有別於一般同名同種藥材，追溯其來源，原使用藥材購自一般中藥房，產地、加工與儲存條件無法追蹤，也無法購入相同規格之藥材，致使該研發案難以繼續進行，損失非常大。

中藥多使用由幾種藥材組成的複方，其臨床療效雖被肯定，但也加重品質管控的困難度。綜合個人參與的一些研發經驗，歸納藥材及處方選擇的特點如下：(1)藥材或處方出自典籍經典，或爲有依據之民間經驗方。(2)藥材類緣品種少。(3)藥材具有穩定來源與供應量。(4)藥材指標成分控管容易。(5)藥材無需過多炮炙處理。(6)處方療效及藥理活性明確。(7)處方組成宜在四味藥材以下。(8)減方後活性皆低於原處方組合。

2.3 植物藥品質管控規劃

進行新藥研發標的確認或生產臨床試驗用藥時，對試驗藥品生產的品質控管應作整體規劃，考量點如下：(1)藥品 IND 規劃，各地區法規不同，需根據擬申請國家或地區規範設定目標。(2)生產及品管執行單位，以符合需求之 GMP 廠爲優先考量。(3)藥典依據的選擇，此與申請 IND 地區有關，因各地區植物藥收載品項與標準不同，宜優先考量主要申請地區或製造地區之參考標準，常見參考藥典有歐盟藥典(EP)、英國藥典(BP)、中國藥典(CP)、日本藥局方(JP)、美國藥典(USP)、中華中藥典(CHP)等。(4)品管項目的選擇，設定原料、原料藥及藥品的

適當管控項目。(5)分析方法的選擇，根據藥品特性與品管需求，選擇適當的分析儀器與分析方法，常用的有 GC、HPLC、CE、AA、GC-MS、LC-MS、ICP-MS 等。(6)製程管控(In-process control)，設計簡易、快速的方法，有效管控製程之品質。(7)藥品包裝，臨床試驗藥品有別於上市藥品，主要考量符合及方便臨床試驗之進行。(8)安定性試驗，一般依 ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 規範執行。

2.3.1 藥材原料(Herbal raw materials)的品質規劃

藥用植物(Medicinal plant)的特定部位稱之爲藥材(Herb)，採收後經加工符合特定規格的可稱之爲藥材原料(Herbal raw material)。GMP 廠生產製造前，需對藥材原料進行檢驗，確認是否符合規格，因此藥材原料的品質設定是植物藥生產的一道重要關卡。

依目前國際間對植物藥藥材原料的品質要求，可區分爲三部份：(1)藥材來源的描述，包含藥材來源說明、乾燥處理說明、裁切規格、包裝、儲存等。(2)藥材原料特性的描述，包含基源鑑定、一般性理化檢驗(乾減、水抽提、稀醇抽提、總灰份、酸不溶灰份)、化學指紋鑑定(TLC、HPLC)及指標成分含量測定等。(3)污穢物質含量管控，包含重金屬、農藥殘留、黃麴毒素、二氧化硫、微生物污染等。近年來各國及各地區藥典或專論，陸續增加植物藥材收載品項，藥材原料的規格可參考擬申請 IND 地區標準制訂，但需注意品種、藥用部位、檢驗方法等不同所造成的差異。

藥材原料特性及污穢物質的管控可在 GMP 廠內執行，但合格藥材原料的取得與藥材來源的描述則需靠供應商執行與提供，因此供應商的能力評鑑、選擇與稽核，對於植物藥新藥的研發非常重要，PIC/S GMP 查核在最近也要求植物性藥品(Herbal medicinal products)製造廠需對此加強與完善。PIC/S 國際組織於 1970 年由歐盟國家發起，是由各國藥品優良制造規範(GMP)稽查權責機關組成的國際醫藥品稽查協約組織(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)，PIC/S GMP 標準等同於歐盟 GMP 標準，至今 PIC/S 國際組織共有 37 個會員，會員逐年成長並擴及歐洲、美洲、澳洲、亞洲、非洲等世界五大洲。中醫藥委員會近年對藥材安全性議題相當重視，今年 7 月份公佈中藥藥材污穢物質限量標準，自 2010 年開始嚴格管控與實施，這些問題將

在後文詳加補述。

2.3.2 原料藥(Drug substance)的品質規劃

原料藥(Drug substance)是植物藥本身最主要的療效活性物質(Active Pharmaceutical Ingredients)，其形態、成分與療效與藥材明顯不同，因此如何完整描述原料藥的特性是原料藥品質規劃的重點。藥材經萃取、濃縮、分離、純化等步驟生產，其主要療效活性物質(API)濃度提高，原料藥之組成較原藥材簡化；原料藥也可能由多種藥材經共同煎煮或分別萃取後混合組成，其療效活性物質(API)源自各藥材，原料藥之組成較原藥材複雜。

新藥研發的原料藥大多爲創新或專利物質，無參考標準，同一批藥材，不同批次生產所得的原料藥，其產率與品質差異遠大於化學合成藥，而不同批次、不同年份、不同批量藥材生產的原料藥，差異可能更大，甚至需修改製程，因此如何制訂適切的原料藥規格爲植物藥研發的一個重要關鍵點。一般檢測項目包含外觀性狀、理化檢驗(乾燥減重、水抽提物、稀醇抽提物、總灰份、酸不溶性灰份)外，化學指紋全圖譜的描述及指標成分含量測定尤爲重要。

2.3.3 藥品(Drug product)的品質規劃

藥品(Drug product)的形態與劑型、劑量有關，原料藥添加賦形劑的主要考量有安定性、方便性、溶離率、吸收代謝等因素。藥品品質管制項目除包含原料藥的檢測項目外，還有劑型相關特性的檢測及安全性證明。新藥研發過程中，藥品的形態與品質先以配合臨床試驗進行爲主，在確認臨床療效後，可再來設計上市藥品的最佳形態與品質。

2.3.4 安定性試驗規劃

影響產品安定性的因素包含產品特性、時間、溫度、溼度、光線、空氣、包裝、儲運等條件。試驗藥品的安定性試驗大多依 ICH 規範執行，檢測項目一般著重於藥品的特性，如外觀性狀、理化檢驗、化學指紋圖譜及指標成分含量測定等。除藥品的安定性外，原料藥的安定性，及藥材的安定性也應適當的納入安定性試驗規劃中。

2.4 品管技術與管理

2.4.1 指紋圖譜的建立

植物藥成分複雜多元，因此如何完整描述藥材、原料藥、藥品的特性爲其品

質管制的重點，早期的藥典大多僅定量藥材其中的 1~2 個指標成分，但難以體現藥材之特性，近期之藥典或相關專論大多採指紋圖譜來表現其特徵，常用的分析技術與儀器有 HPLC、GC、CE、ICP 等。

前述提到原料藥是植物藥本身最主要的療效活性物質(API)，指紋圖譜的建立最能代表其特徵，一般多著重於小分子的有機化合物，但完整的指紋圖譜應包含水溶性(高極性)與脂溶性(低極性)成分、有機與無機成分、大分子與小分子、光學異構物等，多種技術的應用更能展現出原料藥的各種面貌與特性，拼湊完整的指紋圖譜。

2.4.2 定量指標成分標準品的品質

指標或活性成分的定量對植物藥的品質管制也是一重要項目，但由於指標成分標準品不易取得、價格昂貴、各批次的純度有差異，因此常常造成檢驗數據差異的困擾，尤其是安定性試驗執行長達 2~3 年，一般可能使用非相同批次的指標成分標準品，當檢驗值呈現高低起伏時，難以判斷是藥品品質的變化或檢驗造成的誤差。因此，選擇明確鑑定、安定、可長期供應、品質穩定的定量指標成分是植物藥新藥研發時的重要考量。

2.4.3 品管標準作業書與人員訓練

執行品管檢驗時，品管標準作業書的建立與操作人員的訓練非常重要，是一切品質管制的基本，定量分析方法必須經過確效(validation)，操作人員的執行能力也必需定期評鑑。

2.4.4 報告及文件管理

新藥研發之品質說明有別於一般品質檢驗，在研發過程中需將各檢驗結果進行彙整說明，並撰寫爲書面報告。如研發初期對於品質規格的設定需進行說明；各批次的品質差異也需進行分析統計；IND 申請時需彙整 CMC 報告；安定性試驗執行時需定期撰寫報告；品質更改時需撰寫管控調整(Change control)報告等。

2.4.5 實驗室管理與稽核

實驗室管理與稽核是另一項影響品質管制的重要因素，前述提到進行植物藥的生產與品管時，宜優先尋找 GMP 藥廠的理由在於 GMP 藥廠的操作人員具有相當的操作能力與經驗，建有標準作業書，熟悉設備和儀器的操作，並定期接受內部與外部稽核，生產與檢驗結果可維持一定的準確度與一致性。然而部份的檢驗項目可能因設備、能力與經驗不足，需自行開發或委外執行時，實驗室的管理

與稽核就非常重要，委託單位需以 GMP 或 GLP 的標準來評估或稽核委託單位的執行結果。

3.藥材安全與源頭管控

3.1 藥材安全性

傳統中藥材多爲野生資源，隨年代與環境的變遷，現約有 40%爲人工種植資源所替代，但也伴隨衍生現代農業常發生的農藥、化肥、菌害、工業污染等問題。傳統藥農多爲特定地區、特定族群的從業人員，對藥材有相當程度的認知與獨到見解。現今中藥在中國大陸則偏屬於農副產品，部份藥農除種植或採集藥材外，也種植蔬果與經濟作物，其專業性及對此行業的堅持性已大不如前。

台灣使用的中藥材約有 90%來自中國大陸，近年來層出不窮的黑心食品與毒奶事件，令人更加關注中藥材的安全議題。台灣衛生署中醫藥委員會在今年(2009)的九項中醫藥行動要點中，就提出(三)、建購中藥用藥安全環境，健康升級、產業精進；(四)、分三階段實施源頭管理，加強把關中藥材品質等兩項與中藥安全相關的課題。並擬透過兩岸合作，加強源頭管理，以確保中藥材之品質。所謂三階段是指第一階段爲推動中藥材之包裝標示，以確認產品責任之歸屬；第二階段爲針對重金屬、汙穢物質及黃麴毒素等，陸續訂定各種限量標準，以確保其無安全之疑慮；第三階段則將要致力於完備中藥材之源頭管理機制，包括進口產品文書認證及落地追蹤等工作。

關於中藥材之包裝標示，目前已公告 324 項進口及市售中藥材飲片，其標籤或包裝應標示品名、重量、製造日期、有效期間、廠商名稱及地址等事項。屬毒、劇類藥材(如：天南星、川烏、草烏、巴豆等)，應於包裝標示上載明是否經炮製，以資區別。並公告地龍等數十種中藥藥材含污穢物質(重金屬、農藥殘留、微生物、黃麴毒素)之限量標準，自 2010 年 1 月 1 日起生效。

藥材的品質大多以乾燥度、異物、雜質、提取率、指紋圖譜、及指標成分含量等項目來評估，然各國或各地區藥典所收載的品種、檢驗方法與規格可能不同，致使合格品之認定標準不一，這也是現今中藥國際化的困難之一。個人從事中藥品質研究工作約 20 年，近年也累積一些藥材原料採購、產地考察與加工生產實務，綜合一些經驗，發現藥材的安全性問題，除了前述重金屬、農藥殘留、

微生物污染、黃麴毒素外，還有品種(基源)正確性、微量有毒成分(如馬兜鈴酸)、不當加工(如燻蒸硫磺..)、不當添加物(如增重粉..)、不當使用、及添加西藥等問題，將在以下部份舉例說明。

3.1.1 重金屬

藥用植物若生長在受到環境污染的土地或有特殊礦藏的礦區，其產出的藥材常含有較高劑量的重金屬元素，若超過限定值，就可能對人體產生危害。近年來法規除對藥材中的總重金屬含量要求限量外，也對部份藥材(尤其是可爲食材者)的鉛(Pb)、鎘(Cd)、汞(Hg)、砷(As)等有毒金屬訂定限量標準。

傳統以比色法(以鉛計)來檢驗總重金屬含量，砷素試驗來檢驗砷(As)含量。分項重金屬之檢驗較繁雜，需先以消化(Digest)設備進行前處理後，再以原子吸收光譜儀(AA)或離子偶合電漿質譜儀(ICP-MS)進行分析。檢驗方法的不同，可能會影響其檢測數值，而最低可檢測值與設備也有關係，如以 AA 檢測中草藥分項重金屬，其檢測極限約 0.1~1 ppm；而以 ICP-MS 進行檢測則可達 0.01~0.05 ppm，靈敏度相差數十倍。常見重金屬含量偏高藥材有全蠍、地龍、牡礪、龍骨、石膏等動物類和礦物類藥材，以及杜仲、桂皮、川芎、黃連、山藥、紅花、牛膝..等植物類藥材。

很多人誤解或標榜中草藥不含重金屬，重金屬檢測應爲零檢出，這是錯誤的，實際應爲在適量範圍內。藥用植物生長於自然環境中，很多金屬元素參與細胞複雜的生理作用，植物才得以生長與繁衍，因此植物體中含有多種金屬元素，包含適量重金屬，而適量的元素也可補充人體之不足，或參與生理作用之修護。

中藥應用鉛(Pb)及其化合物當作藥用者有鉛、鉛粉、鉛霜、鉛丹、密陀僧、黑錫丹等。鉛的化合物能與蛋白質及其他組織成分化合，形成難溶性的蛋白化合物，其適量對局部的皮膚黏膜的表面組織，能呈收斂作用；多量則會發生腐蝕作用。中醫常用其作爲製造外科用的膏藥原料，對敷貼瘡瘍、癰腫，能促進其生肌長肉，加速瘡面癒合。在臨床應用方面，據本草書上謂其具有鎮心安神、墜痰殺蟲、消腫、解金石毒之效，但長期服用有急性和慢性中毒之危險。鉛中毒可對胃腸道、神經肌肉、中樞神經系統、血液、腎臟等分別發生或數種同時發生，一般而言，中樞神經的症狀通常發生在小孩身上，而胃腸道症狀則常出現在成人身上。

含汞(Hg)及其化合物的中藥有硃砂、水銀、輕粉、三仙丹、白降丹、銀朱、靈砂、紅昇丹、粉霜等，除硃砂可用於內服外，其他皆以外用爲主，由於使用者

的疏忽常有汞毒性剝脫性皮炎的病例報告出現。有機汞中毒症的病理變化主要在腦部，無機汞以損害肝、腎爲主，而甲基汞(Methylmercury)則以損傷腎臟爲主。

「鎘(Cd)」在週期表上是介於「鋅(Zn)」與「汞(Hg)」的二價重金屬，也是提煉「鋅」 的附產品，工業上是用鎳鎘電池、染料、塗料色素、合金、電鍍及塑膠穩定劑的重要原料，但由於其具強烈的毒性，近年來，在台灣已發生數起「鎘汙染」意外事件，經查，這些都是由於塑膠製造工廠排放的廢水流到灌溉農田的水源，導致植物的污染，流到河川，造成魚類含有過高的鎘所致。在物理性質上，「鎘」較其他重金屬容易被一般農作物如蔬菜、水果尤其是稻米所吸收，也使得這些農作物含有較高的鎘濃度。最後，這些鎘經由魚類及稻米在食物鏈中扮演的角色，而進入人體。臨床數據顯示，「鎘中毒」會加速在停經期婦女骨骼鈣質的流失，進而合併骨折甚至變形，此時患者全身會感到劇痛，因而稱之爲「痛痛病」。過量鎘會損傷人體腎與肺功能，也會導致「攝護腺癌」及「肺癌」。

砷(As)是一種類金屬。西元 317 年，中國煉丹家葛洪從雄黃、松脂、硝石三物合煉得到砷；1250 年德國的馬格努斯用雌黃與肥皂共熱製得砷，後經拉瓦錫確定是一種元素。砷和許多砷化合物是特別強的毒物。砷的致死方式是阻止新陳代謝重要酵素 lipothiamide pyrophosphatase 運作，使多重器官衰竭導致死亡。口服急性砷中毒早期常見消化道症狀，砷化氫中毒常有溶血現象。在歐洲共同體 67/548/EEC 指引之下，自然砷和砷化合物被列爲毒性和對環境危險。 IARC 認爲砷和砷化合物是第一類致癌物質, 歐洲共同體並且列出三氧化砷、五氧化砷和砷酸鹽爲第一類致癌物質。

3.1.2 不當添加

中草藥材作爲一種商品，摻僞造假的情形屢見不鮮，也令人憂心其對醫療與健康的影響。混雜異物、雜質或非藥用部位是最常見的現象，前幾年有冬蟲夏草中摻雜鉛條、竹籤，或以大豆渣印模混充的事件，最近也發現有以泥沙、泥丸混充菟絲子。而近年來讓人最困擾的問題是藥材中添加增色劑與增重粉，中國大陸藥監單位自 2005 年來，陸續發現中藥材或飲片中有添加滑石粉、硫酸鎂(MgSO4)、硫酸鋇(BaSO4)以增加藥材重量的情形，而在我們的研究中，也證實有此情形，以下舉一些實例作說明。

<u>通草</u>

本研究所近年積極投入中藥材微量元素之研究，離子偶合電漿質譜儀

(ICP-MS)具有分析大量樣品的能力，且可同步檢測 70 種元素，包含鈉(Na)、鎂(Mg)、鋁(Al)、鉀(K)、鈣(Ca)、銅(Cu)、鋇(Ba)，及鉛(Pb)、鎘(Cd)、汞(Hg)、砷(As)等有毒金屬。2008 年自台灣中藥房的取樣樣品中，發現通草藥材的明顯比重異常，而在顯微鏡檢中可見橫切面組織中充斥異常的白色晶體，進一步以 ICP-MS 進行微量元素分析，結果顯示鉛(Pb)、鎘(Cd)、汞(Hg)、砷(As)都在正常範圍，但鋁(Al)卻高於正常值約 13 倍，鋇(Ba)也異常高，顯示該藥材應被不當添加外來物。雖無資料顯示鋁(Al)和鋇(Ba)的安全劑量，但鋁離子一般在腸道吸收少，服用劑量過大時會影響藥物吸收與代謝。

黃耆

自安徽亳州藥市取得黃耆藥材飲片，依傳統鑑別，其外觀、氣味與正常品相似，但橫切面組織較緊實。ICP-MS 分析顯示，鉛(Pb)、鎘(Cd)、汞(Hg)、砷(As)都在正常範圍，但鎂(Mg)卻高於正常值約 14 倍。鎂離子在腸道吸收緩慢，劑量過大時容易導致滲透性腹瀉。

紅花

分別自廣東、河北、成都等藥材市場及新疆藥材商、新疆產地取得紅花藥材檢品，發現幾個紅花藥材的比重明顯不同，部份檢品置於紙上可見紅色油點，可能摻雜異物。以等重浸泡於水中，可見藥材沉於底部，或明顯可見有白色沉澱物，或藥材呈現半沉半浮現象，顏色也略有不同，顯示可能有不同的添加物。ICP-MS 分析顯示，有檢品之鉛(Pb)含量高達 300 ppm，高於規格值 30 倍，推測可能添加鉛丹(Pb3O4)以增添紅色或增重。另部份檢品之總灰分、酸不溶性灰分、鋇(Ba)、鈉(Na)等均高於產地正常品甚多，顯示被添加問題複雜而嚴重。長期的經驗顯示，當藥材價格高漲時，藥材品質就更需要嚴格把關。

3.1.3 不當加工

藥材因使用的方便性、保存及藥性改變等因素而需進行加工，但隨中藥材由純醫療用途朝向商業化的發展，商品的外觀逐漸受到重視，但也可能被誇大或扭曲，一些非關藥性、使用、保存的過度加工逐漸出現。以藥用硫磺燻蒸殺蟲，利於藥材保存爲傳統藥材加工工藝，藥材在半密閉狀態下燻蒸後，會再進行晾曬或烘乾，根據研究，二氧化硫在 10~14 天左右會逐漸衰減至安全劑量。但現今很多不當的硫磺燻蒸方法是以高純度及高濃度的硫磺在密閉系統下進行，除殺蟲之目的外，也進行氧化還原作用以漂白或增艷，其安全性需被重視，常見的大多爲食

用藥材，如白芍、山藥、當歸、百合、白果、芡實、知母、枸杞、菊花等。而二氧化硫若殘餘過量，長期服用恐傷肝腎。

枸杞

台灣早期市售枸杞多見紡垂形的甘杞、寧夏枸杞，然近年來多爲圓形的新疆枸杞，其味較甜。另根據國內外一些報導，枸杞子也發現有農藥殘留、過量燻蒸硫磺、不當加工等安全性問題。爲了對枸杞有較深入的瞭解，個人於去年 8 月(2008)特別前往寧夏進行考察，該地區爲傳統與現代的寧夏枸杞 *Lycium barbarum* L.主產地。

新鮮枸杞子中含水分達 80%~90%，由於含有豐富的類蘿蔔素，枸杞子汁接近胡蘿蔔汁、番茄汁的綜合口味。寧夏枸杞的栽培需要充足的陽光(280 天以上)與適量的水，產地大多引黃河水進行灌溉。枸杞果實表面有一層天然臘質，可防止日照水分逸失，因此在進行乾燥時不易直接日曬爲乾果，一般多採先浸洗食用鹼(小蘇打 $NaHCO_3$，弱鹼)脫蠟後日曬，再直接日曬至乾(約 4~7 天)，或日曬 3~5 天接近乾燥後，以熱風或蒸汽進行烘乾，即爲乾果。

乾果收成後以風選機除去果柄，再進行粒選，當地公定標準分級以 50 g 中所含果粒數爲基準，特優爲 280 粒、特級爲 370 粒、甲級爲 580 粒、乙級爲 900 粒，一般市售規格還有 250 粒、330 粒、380 粒、420 粒、550 粒、600 粒等。有些商品還會以色選機再進行篩選，除去黃粒(未完全成熟)、油果(過熟成黑)或顏色異常者。

實地現場走訪種植基地與當地加工後，發現一般農戶的栽培面積小，植株間距小，隔鄰農地種植蔬果，容易招致病蟲害，施灑化肥、農藥或被農藥污染的情形不少。而有適當管理的大規模栽培基地，植株間距大，採半機械化耕作和除草，使用有機肥，不施用農藥或採用生物農藥，安全性較高。

前述枸杞果實乾燥不易，需要花費較多時間。考察時發現有些加工爲浸泡或直接施灑工業鹼(氫氧化鈉 NaOH、氫氧化鉀 KOH，強鹼)或燻蒸硫磺，以縮短乾燥時間，另黃粒、油果或顏色異常者，經燻蒸硫磺後會變得較爲鮮紅，不易分辨，這些非正常的加工，安全性較爲堪慮。在寧夏中寧縣的專業枸杞市場中，可見外地來的枸杞或枸杞舊貨，任意在馬路上曝曬，或燻蒸硫磺使色澤由黑紅轉鮮紅，經硫磺燻蒸的枸杞，其簡單區別點爲色澤較紅或偏橘，味偏酸、澀、苦，泡冷水即容易浸出橘黃色，過量的硫化物殘留，對人體健康有害。

3.1.4 農藥殘留

中藥的農藥殘留，是另一項令人頭痛的問題。依目前台灣最新規定，人參、番瀉葉、山茱萸、紫蘇葉、大棗、陳皮、枇杷葉、牡丹皮、遠志、細辛、肉桂、桂皮、桂枝等 10 餘種藥材均需進行 BHC's 、DDT's 等農藥殘留檢測。根據大陸非官方統計，約一半大陸人參含有機氯農藥，長期服用有致癌危險。爲取得符合國際品質規格的安全藥材，我們嚴選自然林場的人參基地，每年在產新時期均需到產地實地考察，確認採收、加工的各道程式，並抽樣檢驗，以確認產品之品質。

3.1.5 微量有毒成分

自從 1994 年在歐洲發現馬兜鈴酸(Aristolochic acid)會導致嚴重腎病變後，中草藥中微量有毒成分的含量問題成爲大家關注的焦點。個人與順天堂藥廠於 2003 年曾「以 LC/UV 及 LC/MS 檢測中草藥中馬兜鈴酸之分析方法」發表於國際學術期刊，並獲當年度行政院衛生署藥政處藥物科技發展獎。近年也將此技術應用於細辛藥材之管控，根據藥典選擇最佳品種、產地與地下部，降低馬兜鈴酸含量，保存解表的精油成分。

3.1.6 基原

中藥材的品種(基源)正確性與鑑別，是中醫藥發展重要的課題，中醫師多根據傳統典籍記載之品名與藥性來對證下藥，開立處方，但若藥材之鑑別有誤，藥性則可能偏頗，甚至有害。近年來已有多位學者指出和宣導常見誤用的藥材，如黃耆、王不留行、五味子、五加皮、板藍根、白前、白薇..等藥材，在此我不再贅言，而僅提出近來研究的幾個藥材和大家分享經驗。

<u>桑寄生</u>

中藥藥典收載的正品桑寄生爲桑寄生科植物桑寄生 *Taxillus chinensis* 的乾燥帶葉莖枝。而台灣與中國大陸的市售藥材則多以槲寄生 *Viscum coloratum*、大葉桑寄生 *Taxillus liquidambaricolus*、或紅花寄生 *Scurrula parasitica* 爲誤用品。紅花寄生之外觀性狀及組織切片與桑寄生極爲相似，無法以傳統基源鑑定技術分辨。然因桑寄生爲鈍果寄生屬(Taxillus species)植物，紅花寄生爲梨果寄生屬(Scurrula species)植物，兩者之花型與果形不同，因此特別商請供應商在結果期取樣送我方鑑定，並與瑞士合作以分子 DNA 技術確認鑑定結果。由台灣市售獨活寄生湯的 HPLC 指紋圖譜來看，部份廠家的桑寄生可能有誤用或混用的情形發生。

骨碎補

藥典收載的正品骨碎補爲水龍骨科植物槲蕨 *Drynaria fortunei* 的乾燥根莖，而台灣與中國大陸的市售藥材則多以中華槲蕨 *Drynaria chinensis* 、大葉骨碎補 *Davallia divaricata*、光葉槲蕨 *Drynaria propinqua* 爲誤用品。以組織顯微鏡檢及 HPLC 指紋圖譜可有效進行鑑別。

貝母

近年來由於貝母之需求數量直線上升，市場供不應求，供求缺口較大，因此除價格持續上漲外，誤用品、代用品也常常充斥其中，以低價的“平貝母”(約 NT 300~500)替代高價(約 NT 7000~9000)的“川貝母”是最見到的情形。

貝母始載於《神農本草經》(西元 100~200 年)，列爲中品。貝母屬藥用植物的分類始見於明代《本草正》(西元 1624 年)及清代《本草綱目拾遺》(西元 1765 年)，書中按功效將貝母分爲“川貝母”與“浙貝母”二大類，“川貝母”主要用於止咳化痰與潤肺，而“浙貝母”之瀉火功效強於川貝母，擅長清火散結。《中國藥典》2005 年版收載有(1)川貝母、(2)平貝母 *Fritillaria ussuriensis*、(3)伊貝母 *Fritillaria walujewii*、(4)浙貝母 *Fritillaria thunbergii* 以及(5)湖北貝母 *Fritillaria hupehensis* 等 5 個貝母品項。“川貝母”爲百合科貝母屬植物川貝母 *Fritillaria cirrhosa*、暗紫貝母 *Fritillaria unibracteata*、甘肅貝母 *Fritillaria przewalskii*、梭砂貝母 *Fritillaria delavayi* 的乾燥鱗莖。前三者按性狀不同分別習稱“松貝”和“青貝”，後者習稱“爐貝”。而其中“松貝”和“青貝”的明顯區別在於“松貝”的兩個鱗瓣大小懸殊，而“青貝”的大小相近。

2008 年自台灣中藥房的取樣樣品中，發現部份市售爐貝(川貝)，經鑑定後爲平貝、東貝或其他雜貝加工品，全無爐貝(川貝)或其他品種川貝。由於市售貝母多研成粉末銷售，無法以外觀性狀鑑別基源，因此本所自行研發 HPLC 指紋鑑別方式，可以寡糖爲指標成分來區辨最常見的川貝母、平貝母及浙貝母等三種貝母。另由「甘露消毒丹」的市售品分析結果來看，各家所使用的貝母爲不同品種或規格，使用原料成本不同，產品售價也大不相同。

3.2 藥材資源與產銷

中藥材的資源與產銷是複雜多元的管道，依個人十餘年實務經驗的瞭解，藥材來源主要有野生/半野生採集、栽培藥材農戶、藥材規範化栽培基地、GAP 認

證栽培基地等四類，野生及半野生的資源與價格波動大，大量栽培的資源多而價格較低，而 GAP 認證的資源少且價格較高。

產地藥材採收曬乾成原形藥材後，大多由當地縣級藥材商進行收購，此時藥材品種及來源單純。部份藥材運至藥材集散市場販售，或賣給省級藥材商，此時之藥材可能來自多個縣級產地，藥材品種多，也容易產生混雜。藥材貿易商及飲片加工廠多向藥材市場或地區藥材商購買藥材，因此其藥材來源更加複雜，可能來自多個省份，經加工裁切後混合在一起，當品質有疑慮時，往往無法往上追溯，瞭解原因。特定原料加工廠因有特殊需求，大多直接向產地農民或縣級藥材商進行採購，品質若有問題，可追蹤源頭，有效改善品質。另大藥廠衍設的藥材種植公司，自行管控種植與加工的各個環節，可有效追蹤，但生產品種較少。

3.3 供應商評鑑與稽核

前述提到藥材原料來源的管控與描述需由藥材供應商提供，供應商的能力評鑑、選擇與稽核，對於植物藥新藥的研發非常重要，國際性的 PIC/S GMP 查核對此也非常重視。個人今年 7 月剛剛協助順天堂藥廠完成澳洲 TGA 之 PIC/S GMP 查廠的原料供應商評鑑，其內容主要參考 Site master file 制訂，重點如下：

(1) 一般資料：公司簡介；受檢地名稱、位址、聯絡方式；製造商或代理商？簡述受檢地；從事於品質保證、生產、品質管制、倉儲及銷售的員工數量；關於製造和分析上的廠外運用與協助；簡述公司對產品品質之管理系統。

(2) 人員：列出品保組織圖，包含生產與品管；重要人員的資格、經歷及職責；概要說明人員之基礎與在職訓練及記錄如何保持；從事生產人員之健康要求；人員之衛生要求，包含衣著。

(3) 廠房及設備：簡述製造區的大小，並提供簡單的平面圖；建築物的類別與完成；簡述安全管制區；簡述流通空氣系統；簡述水系統；維修(描述已訂定之定期維修保養計劃及其記錄系統)；簡述主要的生產設備及品管實驗室設備；原物料之存放環境及製造區域的溫濕度控制。

(4) 文件：製造文件之制定、修訂和發行；其他與品質相關文件。

(5) 生產：以流程圖簡述生產操作；起始原料、包裝材料、散裝及最終產品之安排處理，包含取樣、待驗、放行和儲存；再製或重工之機制；原料和產品不合格的退貨機制。

(6) 品質管制：描述品質管制系統及說明品質管制部門中對最終成品放行的活動。

(7) 委託製造與檢驗：是否有委託/受託製造與檢驗？描述合約的接受者對 GMP 的承諾進行評定的方式。

(8) 配銷、怨訴和產品回收：配銷的安排與記錄系統；怨訴處理與產品回收。

(9) 自主檢查：簡述自主檢查系統。

3.4 產地與資源考察

自藥材原料供應商向上延伸，目的在於取得正確的藥材產地資訊，提供研發時品質的追蹤與改善，及確保研發後期與藥品上市時，原料的供應無虞，因此應儘可能請原料供應商提供產地相關資訊，依據國際植物藥 GMP 查核及新藥審查，歸納需取得資料如下：

(1) 藥材名稱及部位：當地名稱、採集部位。

(2) 產地：省份及具體地點。

(3) 種植者資訊：姓名、住址、種植開始日期、收成日期、產新日期。

(4) 種子及繁殖材料：來源、形態、供應商。

(5) 耕種：植栽方式、耕種開始日期、耕種面積、輪種作物、土質、土壤肥沃度、土壤水含度、排水、地勢、灌溉方式、灌溉水源、水中塩分含量、鄰近種植之植物、鄰近植物上昆蟲、其他說明。

(6) 農用化學品：栽種前使用之肥料、栽種前使用之除草劑、栽種後使用之除草劑、農藥。

(7) 收成：收成日期、收成方式、產量。

(8) 非正常狀態說明。

(9) 加工步驟：說明、乾燥條件、乾燥地點、加工步驟、包裝方式、貯存地點、貯存條件。

4.結語

「問渠哪得清如許，唯有源頭活水來」，藥品的品質管控技術、規範與管理隨時間不斷的進步，掌握的重點在於可追溯性，與植物藥相關的品管技術有種

植、藥材加工、檢驗分析等，適用規範包含 GAP、GMP 與 ISO 等，管理文件則包含操作標準書、記錄與報告。植物藥新藥的研發以選擇潛力標的爲基本要件，委託符合國際級的藥廠生產可縮短研發與上市時程，而藥材原料的資源取得與管控是產業化的重要指標。

西藥的研發與藥品審批，爲單一成分的思考方式，然而臨床應用時，鮮少以單一藥品進行臨床治療。中藥成分複雜多元，雖不易管控其品質，但無損於其經長久臨床實證累積的經驗與價值。高血壓、糖尿病等慢性疾病非單一病因，因此臨床治療常需幾種藥物相互配合，或適時更換不同類型藥物，以避免產生藥物耐受性。而中草藥單複方同時含有多種類型化合物，對慢性病之治療與照護常有較佳效果，兩者似有異曲同工之妙。

現今的藥物研發，常追求更強效或更上游的抑制功效，然近年新上市的藥物，卻因其衍生的副作用匆忙下市。這有如三峽大壩，雖可調節長江上下游水量，但也影響上下游各省的氣候變化及相互調節功能。在中藥的成分藥效研究中，往往很難發現單一強效的化合物，但一系列的類緣物或特定成分的組合，卻有其特殊的功效，此與治水患時，引水分支並設置多重攔砂壩的方法類似。不管中藥或西藥，安全且具療效的藥物，均是照護人類健康的好藥。