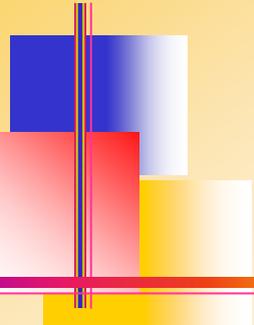


# 中草藥品質與毒性確認

---

衛生署中醫藥委員會

報告人：王鵬豪 博士



# 大綱

---

- 中藥品質之管理現況
  - 非新藥查驗登記
  - 中藥新藥查驗登記
- 中藥品質管理之未來展望
- 中藥新藥臨床試驗申請現況

# 品質

- 內涵
  - 不是檢驗出來的
  - 是製造出來的
  - 是遵循既定作業程序製造出來的
- 藥品品質要求
  - 均一性
  - 再現性
  - 安定性



# 品質與臨床療效的證實

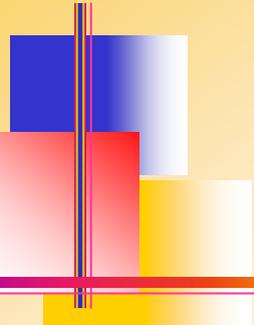
- 「臨床療效的證實」好比一具梯子，「品質」是梯子兩側的長柱，「臨床前之毒理、藥理及臨床等各試驗」是插在兩個長柱之間的橫木。只有長柱沒有橫木，梯子沒有用處。



# 中藥品質管制

- 中藥屬天然物，所含成分極為複雜，且尚無法確認藥效成分與作用，難以如西藥通常僅含一兩種有效成分，可以定性及定量。
- 目前中藥品質管制項目及內容，理論上是與西藥不同





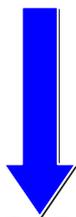
# 中藥之品質管理現況

---

- 非新藥查驗登記
- 中藥新藥查驗登記

# 中藥管理流程

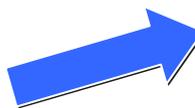
中藥材



藥廠

符合藥品優良  
製造規範  
定期與不定期  
查核

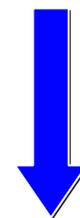
藥品查驗登記



核發藥品  
許可證

中醫藥委員會  
品名、處方、劑型、  
批次試製紀錄（製造  
過程）、外盒、仿  
單、標籤

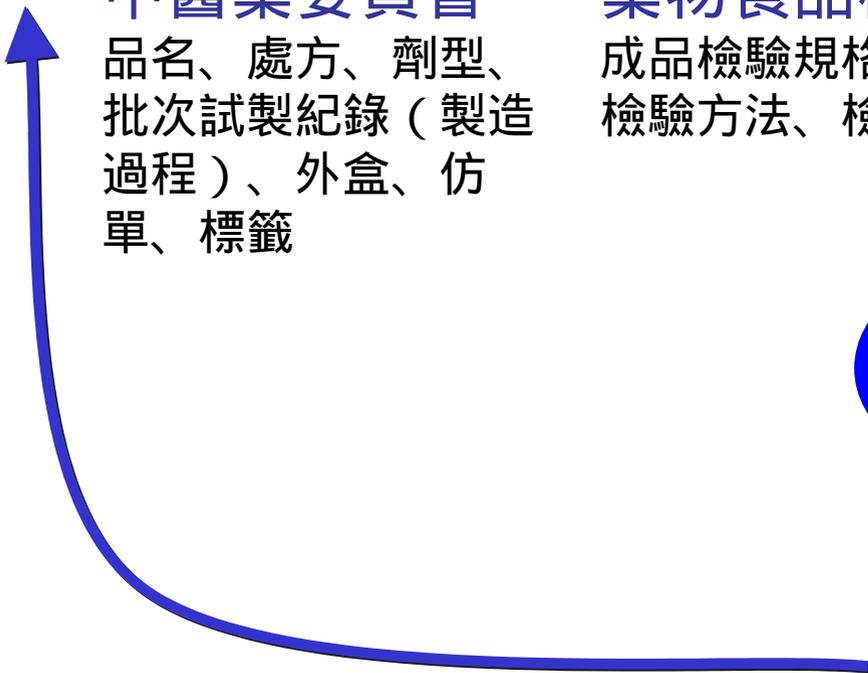
藥物食品檢驗局  
成品檢驗規格、成品  
檢驗方法、檢驗樣品



廣告

市售品  
抽驗

上市後



# 中藥品質管理

- 中藥材管理
  - 中藥材基原鑑定
  - 訂定中藥材檢驗規範 - 「中華中藥典」
- 中藥製造廠之管理
  - 定期與不定期查核
  - 自94年3月1日起，中藥製造廠均需符合藥品優良製造規範
- 中藥製劑
  - 辦理中藥藥品查驗登記
  - 訂定中藥品質管制規範
  - 抽驗市售品



# 中藥材基原鑑定

## ■ 鑑定方法

- 外觀形態
- 組織切片
- 粉末鏡檢
- 化學成分

TLC、HPLC比對

懷牛膝  
(台灣市售稱懷牛膝)

川牛膝  
(台灣市售稱杜牛膝)

味牛膝  
(台灣市售稱川牛膝)



# 訂定中藥材檢驗規範

- 農藥殘留限量標準
- 微生物限量標準
- 重金屬限量標準等
  - 公告杜仲、枇杷葉、肉桂、桂枝、桂皮、白及、五加皮等七種中藥材之重金屬限量標準

重金屬	Cd	Pb	Hg
限量標準	2 ppm	30 ppm	2 ppm



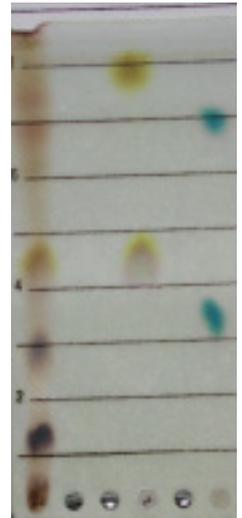
# 中藥材之品質管制項目

- 基原、使用部位
- 性狀：生藥學之評估包括外觀、組織或粉末特徵
- 鑑別：成分鑑別、不純物之鑑別
- 雜質檢查：乾燥減重、總灰分、酸不溶性灰分、重金屬
- 含量測定：水抽提物、稀醇抽提物及（或）精油含量。

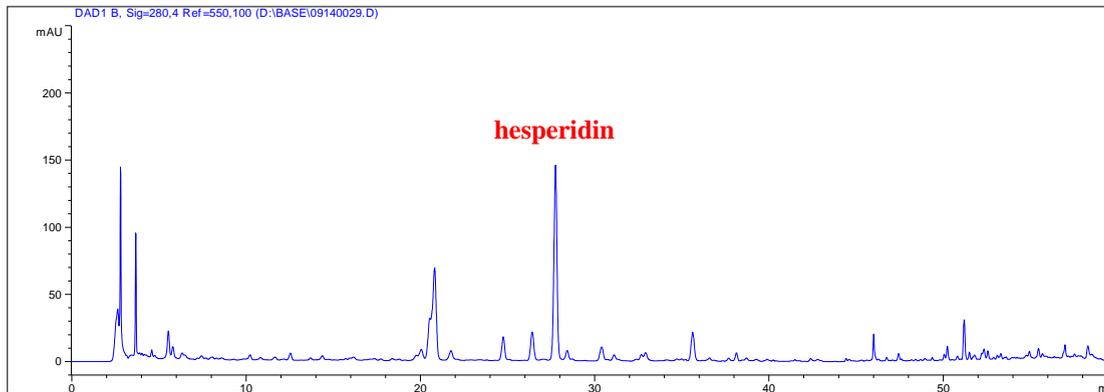


# 中藥製劑之品質現況 - 定性定量

- 中藥製劑組成藥材應制訂薄層層析 (T.L.C.) 鑑別資料



中藥濃縮製劑指標成分HPLC定量：



# 用藥安全資訊

正確藥材



木通



防己

偽品

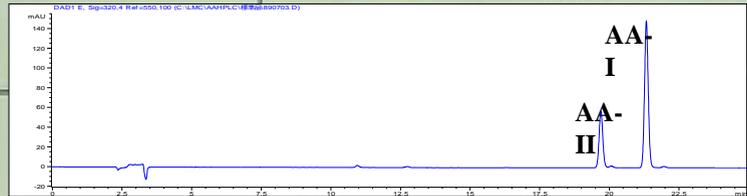
(含馬兜鈴酸)



關木通



廣防己



含馬兜鈴酸

之藥材



馬兜鈴



天仙藤



青木香

# 藥品優良製造規範GMP之發展 (Good Manufacturing Practice)

- 各國制定藥典作為藥品檢驗標準-事後把關。
- 1937年美國某一Sulfonamides產品因溶劑問題，造成一百多例兒童死亡。
- 1938年美國立法要求藥品一定要證實安全性方可上市。
- 1962年美國FDA要求藥品上市前須證明其安全性及有效性。



# GMP 之發展(續)

- 1963年美國率先制定了GMP，要求其國內製藥業對藥品生產過程進行管控。
- 1969年WHO建議各成員國採用GMP制度。
- 1972年美國聲明不按GMP生產的藥品不准進入美國。
- 1980年已有63個國家頒佈了GMP。



# GMP 之精神

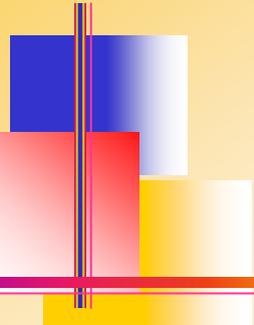
- 藥品的品質是製造出來的，而非單純檢驗出來的。
- 藥品生產要控制生產全程所有影響品質的因素。
  - 將人為錯誤減至最低。
  - 防止藥品受到污染及品質降低。



# 我國實施GMP的簡況

- 1982年衛生署會銜經濟部公告「優良藥品製造標準」，國內開始實施GMP。
- 1987年濃縮中藥或中藥之西藥劑型與西藥廠同時完成GMP。
- 1999年5月衛生署再會銜經濟部共同發布「藥品優良製造規範」
- 2005年3月1日起，國內中藥製造廠將全面實施GMP，以確保藥品品質。





# 中藥新藥查驗登記

---

- 新藥定義及種類
- 「中藥新藥查驗登記須知」內容
- 藥品臨床試驗計畫案應檢附資料

# 何謂新藥 - 藥事法第七條

- 所謂新藥係指經中央衛生主管機關審查認定屬下列分類之藥品：
  - 新成分
  - 新療效複方
  - 新使用途徑製劑



# 新藥的種類 - 中藥新藥查驗登記須知

- 收載於固有典籍之中藥方劑：
  - 新療效：指新適應症：如B型肝炎、骨質疏鬆症
  - 新使用途徑藥品（注射劑另行規定）
- 未收載於固有典籍之中藥方劑：
  - 國外已上市之中藥方劑
  - 新複方製劑
  - 新藥材製劑：如冬蟲夏草之菌絲體
  - 中藥材新藥用部位製劑（杜仲皮，杜仲葉）
- 注射劑（暫不開放）



# 「中藥新藥查驗登記須知」內容

- 新藥的種類
- 執行臨床試驗場所及資格
- 申請臨床試驗所需檢附的資料
- 申請新藥查驗登記所需檢附的資料
- 核准後監視年限



# 藥品臨床試驗計畫案應檢附資料

- 審查費41,000元
- 非技術性資料
  - 藥品臨床試驗申請書
  - 藥品臨床試驗計畫內容摘要表
  - 人體試驗委員會(IRB, EC or JIRB)同意臨床試驗證明書(或平行送審)
  - 臨床試驗可能之傷害賠償及相關文件
  - 藥商執照影本



# 藥品臨床試驗計畫案應檢附(續)

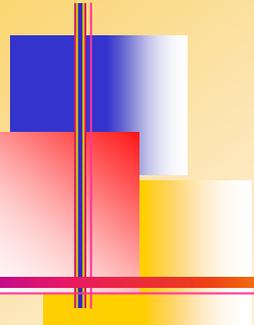
- 臨床試驗相關資料
  - 臨床試驗計畫書（計畫主持人及協同研究人員簽章）
  - 計畫主持人與協同研究人員之資歷及著作
  - 個案報告表(Case Report Form)
  - 藥物不良反應報告表



# 藥品臨床試驗計畫案應檢附(續)

- 藥品特性資料（藥品物化性質、毒藥理作用等非臨床及臨床試驗資料）
  - 新複方中藥製劑：處方組成之根據或理論
  - CMC
    - 新藥材、藥材新藥用部位之製劑：藥材生態環境、生長時性、栽培或培植技術
    - 與該療效有關之成分定量檢驗為原則或至少二種指標成分之定量檢驗
- 主持人手冊(Investigator brochure)





# 中藥品質管理之未來展望

---

- 建構中藥用藥安全環境五年計畫
- 毒性物質限量標準  
黃麴毒素、重金屬、微生物、農藥  
殘留

# 建構中藥用藥安全環境五年計畫

## --15個子計畫所執行之基地或中心目標簡示圖

子計畫一：建立中  
藥境外認證暨境內  
管制中心（機制）  
計畫

認證  
實驗室  
驗證

子計畫二：建立亞  
太中藥標準品供應  
中心（機制）計畫

藥材標準  
標準藥材  
指標成分  
鑑別

子計畫三：強化中醫  
藥法律規章適用及執  
行查緝宣導教育計畫

政策推判  
法規研修  
宣導教育

子計畫四：建立中  
醫藥產業科技人才  
培訓中心計畫

證照制度  
種植  
鑑定  
製造  
炮製  
檢驗  
臨床  
稽查  
統計  
設計  
申請  
廣告行銷

子計畫五：建立中  
草藥安全資訊  
中心計畫

專利  
新知  
團體動態

子計畫六：整合原  
草藥  
強化中心計畫

調查/篩檢  
確認毒/藥理  
組織培養  
馴化養殖

子計畫七：建立藥  
菌菇藻類/種  
用菌成中心計畫

確認種原  
基因鑑定  
貯存研究  
萌發芽率  
交換種原

子計畫八：整合強化  
中草藥特有/稀有種  
中心計畫

確認  
種養植/殖  
組織培養  
馴化養  
種殖植

子計畫九：不報制  
中藥應  
強化反中  
良中心（機  
制）計畫

子計畫十：建立器  
中草藥機/儀  
研發、驗證、校  
正基地計畫

研發  
整合  
驗證  
校正

子計畫十一：炮  
製中草藥  
製基地計畫

炮製規範  
炮製

子計畫十二：二草製地  
中/基  
製工程發  
子：藥劑計

子計畫十三：整建基  
中草藥理  
化中/毒  
強中藥理  
立化藥計

技術平台建立  
整合現代機/儀器  
開發先進臨床前  
平台

子計畫十四：四草廠  
中藥  
立中藥  
子：藥計

試驗用藥物製  
確效作業擬定

子計畫十五：中  
藥通  
路中  
子：藥計

包裝設計  
行銷傳播  
市場資訊  
架構通路

# 黃麴毒素各國限量標準 (ppb)

## (包括Aflatoxin B1 , B2 , G1 , G2)

國別	我國			WHO	美國		歐盟	大陸		
種類	花生、 玉米	五穀類	鮮乳	人類生 活消費 食品	人類生 活消費 食品	牛奶	人類生 活消費 食品	花生、 玉米	五穀	牛奶
限量	15↓	10↓	0.5 (M1)	15	15	0.5	0.05	20 (B1)	10-20 (B1)	0.5 (M1)

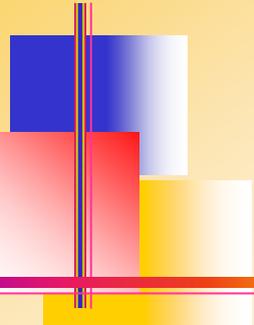


# 各國中成藥(製劑)或藥材重金屬限量標準

重金屬含量(ppm) \ 國家	中成藥製劑											中藥材					
	香港	澳洲	加拿大	新加坡	馬來西亞	日本	韓國	瑞士	WHO*	我國	大陸藥典*	我國	日本		美國		
												杜仲、枇杷葉、肉桂、桂枝、桂皮、白及、五加皮	人參、紅參	石膏、龍骨	人參	甘草	沒藥
總重金屬		50				50	30			100	5~30		15	20	20	30	2
砷Arsenic	1.5		10	5	5		3	2									
鎘Cadmium	3.5		3					0.5	0.3			2	2	5;10			
銅Copper				150													
鉛Lead	0.179		10	20	10			10	10			30					
汞Mercury	0.036		5	0.5	0.5			0.1				2					

\*規範品項如下二張投影片



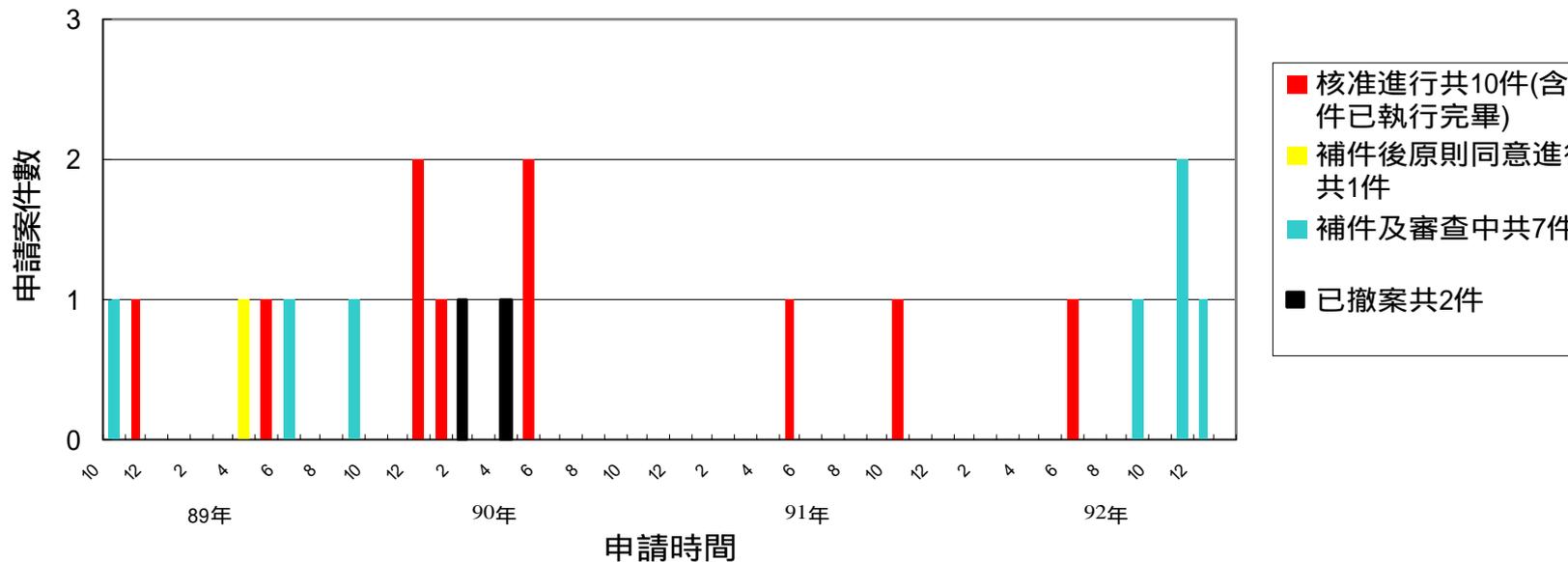


# 中藥新藥臨床試驗申請案

---

# 中藥新藥臨床試驗申請件數

## 中藥臨床試驗申請案件數及進度

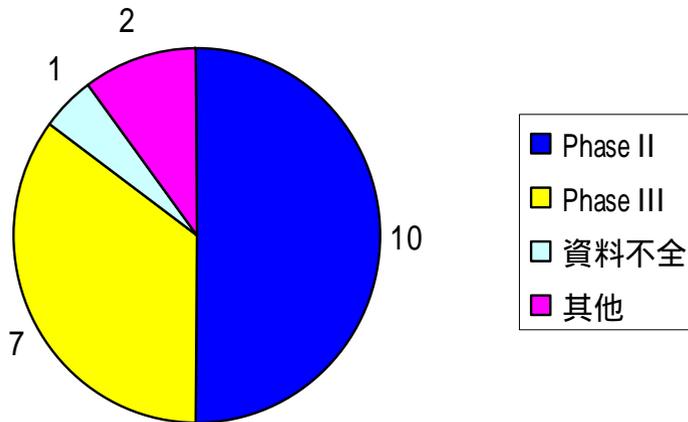


申請案之適應症包括：

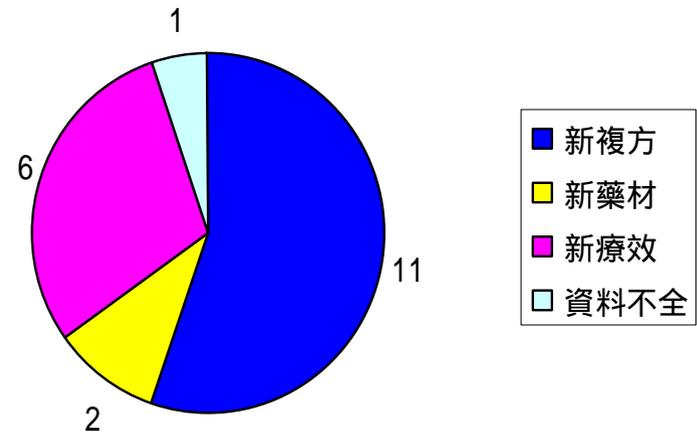
慢性B型肝炎、骨質疏鬆症、高血脂症、戒毒、早洩症、愛滋病、缺血性中風病人、化療病人之發燒症、脂肪瘤、疼痛、攝護腺肥大、憂鬱症、痛經、胃炎、高血壓、乳癌

# 中藥新藥臨床試驗申請分類

中藥臨床試驗申請案之試驗階段



中藥臨床試驗申請案之屬性分類



# Thanks

## 總結

- 衛生署中醫藥委員會對中藥之品質管理向極重視，對維護民眾健康不遺餘力。為確保國人用藥安全與有效，積極研訂管理措施，以加強藥品管理。