

現代中草藥的製造與品質管制

勝昌製藥廠股份有限公司 副總經理 李威著

近年來爲了能尋找對付新興疾病的答案與改善全世界人口老年化的問題，西方主流醫學對於替代醫學（Alternative medicine）的態度逐漸由保守轉爲開放，由於過去近百年來西方醫學的發展可以說是化學藥物主宰了醫藥市場。但化學藥品長期服用後雖可治癒疾病，其對人體所產生的毒副作用，也潛藏著對人體健康危害的隱憂。中草藥由於有其悠久的使用經驗與歷史傳承，只要不要濫用或誤用，的確有毒副作用較小之傳統優勢，中草藥同時也成功治癒了許多西藥無法有效治療疾病的案例；所以西方醫學逐漸接受了中草藥或其他各國傳統草藥，使得中草藥在主流醫藥市場上逐漸嶄露頭角，而全球中草藥市場也正進入蓬勃發展的時期，目前每年正以平均 10~20% 的速度迅速成長。根據國際醫學統計年報、PhytoPharm Consulting 統計在 2003 年，全世界植物藥市場產值已達到 230 億美元；預估至 2006 年，將突破 350 億美元的規模。龐大的商機帶動世界各國在中草藥領域的研發熱潮，而中草藥在台灣的發展更有其特殊的歷史背景，因此行政院於 1997 年便已將中草藥科學化列爲國家重大發展目標之一。經濟部技術處更於 2000 年提出「中草藥產業技術發展五年計畫」，投入近五十億新台幣，結合生醫中心、生技中心、藥技中心與民間的力量共同努力以提升中草藥產業技術研發，並期能成功進軍國際市場。2004 年，衛生署中醫藥委員會有感於中藥用藥安全的重要性，更編列了八億五千萬的經費，提出了中藥用藥安全五年計畫，並獲得立法院的支持。

中草藥目前在國際上如何受到實質重視呢？在 2002 年 5 月，世界衛生組織 WHO 發佈史上第一份『傳統暨替代醫學的全球策略』，根據 WHO 的規劃，

2002 到 2005 年之間，將致力協助各國在傳統醫學上：包括（一）鼓勵各國政府對傳統醫藥及替代醫藥的規範化管理並納入本國的衛生保健系統。（二）促進傳統醫藥及替代醫藥安全性、有效性及品質標準研究。（三）保證民眾對傳統醫藥及替代醫藥的可獲得性及費用可承受性。（四）促進傳統醫藥及替代醫藥的合理使用。這一項策略規劃指出，世界上約有 80% 的人口採用草藥作為某種程度的初級醫療，全球中草藥市場目前約有 600 億美元之規模，而且每年以 10% 之速度穩定成長。近年來由於傳統醫療對養生保健與慢性疾病的療效及用藥理論逐漸受到重視與肯定，並且可補西方醫學之不足，因此在 2002 到 2005 年間將致力協助各國在傳統醫學上，發展出各國之傳統醫學並整合於各國之醫療體系中，並確保適當安全且有效地使用。

有了以上的利基，以中草藥作為研究開發新藥的素材在歐美亦是十分看好。從天然資源中尋找新藥開發成為美國資本家最熱衷的投資專案。一些製藥公司透過各種管道向中國大陸購買單味藥材的提取物，然後進行分離提取及純化工作。以求能在裡面獲得新藥開發的靈感與實績。特別是。1994 年 10 月美國國會通過營養輔助劑健康與訓練法（Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA），明確地將膳食補充品與食品之間的差異加以區分，將食品（Food）、膳食補充品（Dietary Supplement）、藥品（Drug）三大類產品的管理範疇明確釐清。更將為中草藥進入美國創造了一個新的發展時期；1997 年 4 月 16 日 FDA 公佈植物性產品規範草案(Guidance on botanical drug products)規範評價了此類產品生產和品質的基本原則。另一個關於中草藥的產業成長動力，是在 2000 年 8 月 10 日，美國 FDA 公告的「植物性藥品規範草案」。FDA 認為中草藥有悠久的人體使用史，申請臨床試驗時，若有銷售歷史及相關資料的搭配佐證，可視個案放寬、跳過臨床前安全評估及臨床一期階段，直接進入臨床二期試驗。這也是把中藥製劑打進國際市場的一個契機。

日本是除了台灣、中國大陸之外使用中藥最頻繁的國家，唐代由日本東渡到中國留學的學問僧把東漢張仲景的珍貴醫療典籍帶回日本，成為日本目前的 210 方漢方製劑，故日本目前也是中藥濃縮製劑最發達的國家之一，日本厚生省批准生產的漢方藥僅限於張仲景的 210 個處方。其中 147 個批准為「醫療用醫藥品」，可以在醫院中使用，其餘的 63 種為「一般用醫藥品」，只能在藥店櫃檯銷售。一般用醫藥品在申報時要提交的資料包括：有關起源

或發現經過及在國外使用情況的資料，理化性質、規格及試驗方法的資料；穩定性試驗的資料；急性、毒性、亞急性毒性、慢性毒性、致畸性及其他毒性材料；藥理作用的資料；吸收、分佈、排泄資料；臨床試驗結果的資料。廠商在生產 210 方範圍內的漢方製劑時，配方設計必須規格化：在一定條件下，將根據原生藥製作的湯劑定為『標準湯劑』，在進行處方設計時，必須保持和這個『標準湯劑』的同等性；作為證明同等性的指標，規定從漢方藥處方中挑選出兩種以上且能表現其特性的成分作為『指標成分』；申請產品生產許可時，必須提出和設計內容有關的資料。為證明生物學同等性，必須進行有關移行率(turnover rate)試驗。

瞭解了中草藥在國外的榮景，再來看看台灣的情況；在台灣，中藥製劑的產業主要有三大類，分別是丸膏丹散的『傳統劑型』、源自日本的『濃縮劑型』及『西藥劑型』的中藥製劑，目前台灣的中藥廠仍以生產濃縮製劑為大宗，約佔總產值 71.5 %、傳統製劑則佔總產值之 28.2 %、西藥劑型產品佔最少，只有總產值之 0.3 %。在藥廠的數目上，台灣的中藥廠最多時曾達 246 家，資本額大都在 2,000 萬元到 5,000 萬元之間，多屬於小型工廠；超過 1 億的廠家如勝昌（3.6 億）、順天堂（2.52 億）、科達（2.2 億）、港香蘭（1.92 億）等。生產的處方依據多以『固有典籍』與衛生署公告的『中藥基準方』為主、劑型則以『濃縮劑型』為主、市場雖以內銷為主，但近年外銷比率已逐漸提高。尤其在日本市場與歐美市場上，由於輸入國的藥事法規有所更改，未來幾年台灣將會成為亞太地區高品質中草藥的主要生產基地。

目前台灣的中藥製劑廠已經實施 GMP 制度，包括中藥濃縮製劑及中藥西藥劑型，再加上部分的濃縮製劑廠在 1970 年以後已經開始外銷日本漢方藥市場，因此在品管及生產技術上早已達世界水準。而目前衛生署已規範在 2005 年 3 月 1 日起台灣的所有中藥製劑廠皆要通過 GMP 的評鑑，目前台灣仍有 128 家傳統藥廠仍未實施 GMP 制度，屆時如果不能通過衛生署 GMP 的評核，將無法再生產中藥製劑；目前台灣已通過 GMP 的中藥廠商包括：勝昌、順天堂、港香蘭、莊松榮、科達……等 76 家，其中 41 家生產中藥濃縮製劑及中藥西藥劑型。

台灣中藥製劑的最主要使用者就是中醫師，而一般消費者則可以透過中藥房、藥局或是藥妝店的通路購得中成藥，中醫師透過望聞問切精確的診斷

後，開立適當的中藥處方給予病患，達到最佳的診治療效，故中藥製劑的品質向來是中醫師與消費大眾所關心與注重的焦點；近年來，民眾也慢慢屏除中藥有病治病無病強身，沒有副作用的傳統觀念，故不管是中醫師還是一般的消費大眾，中藥製劑的安全運用均為普世所認可的醫療價值；有關中藥製劑的使用，藥品的品質還是最主要的訴求，而中藥製劑的製造、品質與管制，與中藥製劑的安全性、有效性、均一性均息息相關，目前濃縮製劑製造時的品質管制，包含下列項目，包括『道地藥材的選擇』、『中草藥產地 GAP 的落實』、『藥材的基原鑑定技術』、『炮製標準』、『生菌數、農藥殘留量及重金屬含量的管控』、『乾燥減重、水抽提物、稀醇抽提物、精油、灰分、酸不溶灰分測定』、『化學指紋圖譜』等足以保障中藥製劑製造安全的規範。

道地藥材的選擇也是中藥製劑的特色之一，道地藥材是指具有地區特色的優質中藥品種，具有有效成分高，臨床療效顯著的特點，並受到歷代醫家所認同並廣泛使用；道地藥材生長在一個特定的地域，離開了這個特定地域，改變了生長環境，其有效成分含量就會降低，臨床使用上甚至無效。正如南北朝醫藥大家陶弘景所云：「諸藥所生，皆地有境界。」如眾所周知、名聞遐邇的福建澤瀉，寧夏枸杞，甘肅的岷縣當歸，四川石柱縣的黃連，浙江寧波的浙貝母，杭州的菊花、白芷，河南懷慶的地黃、牛膝、山藥，吉林的人參，廣東石牌的廣藿香，陽春的砂仁，安徽亳縣的亳白芍，山東東阿的阿膠，陝西的秦皮，山西的黨參，新疆的紫草、阿魏，山東的北沙參、金銀花，湖北的茯苓、半夏，河北的知母，雲南的三七，貴州的天麻，海南的檳榔等等都屬於道地藥材。這些藥材的性狀特徵明顯，品種優良，品質好，且有效成分含量高，而其它地方產的品種與道地藥材在品質外觀成分上則有顯著差異。目前中草藥製劑的品質管制，道地藥材的選擇便具有火車頭的作用。

道地藥材除了野生種外，大部分則需要 GAP 的基地來長期培植，GAP (Good Agricultural Practice) 為國際要求的優良種植規範，主要目的是要生產優質、道地、無污染的中藥材，主要分三個體系：藥材品質、操作規範及後期加工標準。從種源、土壤開始，到施肥、農藥、栽培、採收、運輸、貯藏等各個環節都需要有標準作業規範。其他關於加工的程序、藥材乾燥，炮

製等標準，也需要有嚴格的管控，以防止藥材在加工程序中被污染。目前中國大陸預計在 2005 年起所有採收的中草藥材均儘量由 GAP 基地中採收。

藥材市場也是影響中藥材原料品質甚鉅的一個因素，中國大陸共有十七專業的藥材市場，包括河北的安國市場、四川成都的荷花池市場、陝西西安的萬壽路藥材市場，甘肅的黃河藥材市場、文峰藥材市場，河南禹州藥材市場，安徽亳州藥材市場，湖南廉橋藥材市場，廣東清平藥材市場、普寧藥材市場，黑龍江三顆樹藥材市場，廣西玉林藥材市場等等，目前在十七個專業藥材市場中，已經不准販售飲片、保育類藥材，或是毒性藥材，但是藥材市場的價格決定仍以傳統的五官鑑別為主，同一批的藥材中仍會參雜不同品種的藥材原植物，如果不經過慎密的採購與判斷，仍有可能買到代用或充偽的藥材，進而影響藥材的品質。

不過，由於台灣 95% 以上的藥材是由大陸進口的乾燥品，其來源多由中藥材大盤商採購，或由中藥廠自行自中國大陸進口，有許多藥材在採集地仍是野生或半野生的狀態，或是由不同地點的產品相互混合而送到藥材市場販售，所以產地、品種追查困難，因此到了台灣，便發展出一套辨識乾燥藥材飲片的生藥學手段，傳統藥材鑒定是以五官鑑別，以眼、耳、鼻、舌和觸覺為主，靠的是長久經驗的累積和傳承，但此法多沿襲於一些不世出的百年中藥店的老師傅或一些前輩宿耆，是屬於經驗的傳承，像道地藥材貴天麻一端稍粗，有紅棕色短芽苞，習稱『鸚哥嘴』；另一端有自母麻脫落後的圓臍形疤痕，習稱『肚臍眼』，這都是老師傅的經驗，不容易科學化，萬一老成凋零，更有失傳之危險。像在台北的迪化街就有很多這種國寶級師傅，他們的經驗都是寶貴的中藥文化資產。

中藥的鑒定多利用生藥學上『組織切片法』或『粉末鏡檢法』以高倍顯微鏡觀察植物解剖和細胞學的形態特徵來區分，可以由植物組織中的導管、篩管、各式結晶、石細胞等特徵來鑑別藥材品種，目前國內組織切片技術最頂尖當屬中國醫藥大學中藥資源學系陳忠川教授的實驗室，該法具有快速、簡便、成本低等優點，近來亦有主張以藥材的 DNA 來判斷藥材品種的技術，但由於藥材飲片已經不是活組織，若以 PCR 為主的 DNA 分子標記技術，如 RAPD (Random amplified polymorphic DNA)；和以 PCR 和 RFLP 結合的 AFLP (Amplified fragment length polymorphism) 技術或 DNA 序列 (DNA

sequencing) 標記。必須用鮮採的藥材方可得窺全貌，況且目前並尚未發展出一套完整的中藥材 DNA 資料庫以供中藥業者比對，再加上 DNA 實驗所需的耗材所費不貲再加上時間長，所以『組織切片技術』在方便性與成本上對中藥飲片真偽的鑑別地位是不可替代的，雖然此法需要很好的切片技巧與生藥學訓練，但目前在教育部顧問室的規劃下，已經在包含台大、中國醫藥大學、高雄醫學大學、台北醫學大學、嘉南藥理大學等定點，開設中草藥產業技術課程，傳授相關的中藥鑑定技術，待學員修足相關的中藥鑑定技術學分，並通過考核後，便足以在產業界負擔這些基礎的中藥鑑別。

有關台灣中藥製劑的定量管控，行政院衛生署爲了提昇中藥濃縮製劑的品質，已於八十九年七月二十四日公告，自九十年一月一日起，凡申請葛根湯等二十種中藥方劑之濃縮製劑，查驗登記新案及藥品許可證有效期間展延時，應制訂指標成分定量方法。這對台灣中藥製劑的管控算是跨出一個里程碑，這是官方對中藥製劑成分量化的一個開始，雖然指標成分不能完全代表活性成分，指標成分的選擇也常有爭議，但畢竟把中藥製劑的管理在正式法規上推上了一個新標準。2004 年 5 月 1 日，台灣的第一部中藥典『中華中藥典』在千呼萬喚下正式出爐，這是一部集合了產官學研各界智慧與經驗精華的藥典，也讓過去在台灣苦無法律地位的中藥材，正式由『農產品』的層次進入到『藥』的層次，由藥房的朱墨雜抄進入到國家的藥典廟堂；雖然目前中藥典還不是盡善盡美，但對中藥材的管理是跨出歷史性的一大步。

中藥新藥的臨床試驗推行則是中藥製劑臨床經驗數據化的開始，台灣第一個多中心的中藥臨床試驗辨識六味地黃丸用於治療糖尿病的臨床試驗，爲了讓試驗藥品達到西方先進國家植物藥的品管水準，衛生署特別制定了中藥新藥的 CMC，以美國爲例，美國藥物食品管理局於 2000 年 8 月所公佈「Guidance for Industry (Draft) Botanical Drug Products」中，提出中草藥新藥研發，需以 CMC 加以管制。藥廠要開發中草藥複方，就必須要有獨立完成複方 CMC 的能力，何謂 CMC 呢？CMC 就是 Chemistry、Manufacturing、Control，就是對中草藥複方產品的化學、管制與製造，是中草藥複方要朝臨床試驗前所需必備的條件，是爲了確保中草藥複方產品的安全性、有效性、均一性與再現性，目前衛生署中醫藥委員會所制訂我國中草藥 CMC 規範，是參考了美國 FDA 及歐洲 EMEA 對植物性規範要求，並符合我國中草藥複方的組方特性，針對我國中草藥複方要進軍國際所規範的一有效武器。台灣

第一個中藥複方 CMC 是由勝昌製藥廠股份有限公司所提出的六味地黃丸 CMC，該公司也因為完成這項艱鉅的任務而獨家獲得台灣第一個多中心中藥臨床試驗的供藥資格，並在隔年獲得衛生署與經濟合辦之第一界藥物科技研究發展獎。

CMC 的 checking list 主要項目包括基原確認（鑑定每一種藥材的來源，確認其學名，正本清源，以免誤用），型態的描述（一般性狀、大小、觸感、表面特徵、色澤、斷面特徵、氣味），乾燥減重（檢查藥材所含的水分比例，乾燥程度），水抽提物（檢查藥材親水性成分的含量），稀醇抽提物（檢查藥材親脂性的成分含量），精油（主成分為揮發性精油之藥材檢驗），灰分（檢查藥材中所含的雜質或夾帶的砂土），酸不溶灰分（檢查藥材中所含的無機元素），TLC（檢查藥材中是否含有有效成分，定性檢查），HPLC（檢查藥材中有效成分的含量，定量檢查），GC（檢查藥材中是否有農藥的殘留），原子吸收光譜儀（檢查藥材中是否有過量的重金屬，可彌補比色法的不足），微生物檢測（檢查藥材中的微生物含量是否超過標準），防腐劑的檢測（檢查是否燻硫，硫化物殘留的檢驗），化學指紋圖譜（可比較藥材的來源，中草藥複方產品每批次的均一性），藥材是否屬於 ERA (Endangered Species Act) 或 CITES 規定瀕臨絕種的動物等等。

CMC 的內容中『化學指紋圖譜』是在管控中草藥複方『均一性』與『再現性』的重要手段，目前美國的 FDA、英國草藥典、德國藥用植物學會均接受中草藥的化學指紋圖譜。因此『化學指紋圖譜』也是中草藥國際化的關鍵技術。由於中草藥藥材所含的成份，可能因為藥材的基原、產地、採收部位、採收季節或處理條件等差異，造成產品在功效上的差異，再現性不一致，對於藥效可能發生影響。中藥指紋圖譜的建立，其目的就是要全面反映中藥所含內在天然化學成分の種類與含量，進而確實掌握中藥的品質。同時化學指紋圖譜也為西方國際社會所認可，有利於將中藥製劑與相關產品打進入西方主流醫療市場。中藥指紋圖譜的建立，應以中藥(含複方)的化學成分研究並輔以活性引導追蹤為依託，可以充分反映應體現中藥製劑的再現性、穩定性與均一性。脫離過去只是標榜良心製藥道德製藥的老窠臼。例如中藥柴胡中所含的有效成分多為皂苷類化合物，則其化學指紋圖譜應盡可能多地反映其

中的皂苷成分。另外如牡丹皮的 HPLC 指紋圖譜和 TLC 指紋圖譜，不僅包括已知的芍藥苷、牡丹酚等成分，還包含有許多未知的成分，這些成分之間的具有相對順序、相對比率，並且隨藥材品種不同，透過這些完整的訊息，可以很快判別中藥材的真偽與優劣。最後要能成爲一個具有公信力的中藥化學指紋圖譜，在固定的分析方法與條件下，必須讓不同的操作者和不同的實驗室應能作出相同的結果，其誤差應在允許的範圍內，這樣才可以保證中藥化學指紋圖譜的使用具有普遍性和實用性，也是作爲標準方法所必備的特徵之一，並能真正表述中藥製劑內在的實際品質。

當然目前中藥製劑在國際市場的推廣仍有一些難題尙待克服，在 2003 年 12 月 30 日，美國 FDA 發佈禁令，禁止所有麻黃類減肥產品，此禁令仍將對美國的植物藥市場和中藥對美國的出口產生十分不利的影響。最主要大聯盟巴爾的摩金鶯棒球隊投手史蒂夫在 2003 年 2 月因爲服用麻黃素導致心臟病死亡，麻黃素的安全性便引起注意。這是美國衛生當局首度禁止有麻黃素成分的膳食補充品販售，並爲其他可能致病的膳食補充品採取法律行動創下先例。在台灣，麻黃素是純化學物質、麻黃是中藥材，目前都禁止用於食品。而中藥製劑中的麻黃湯、麻杏甘石湯等都含有麻黃的成分，再加上中藥複方產品多以膳食補充品的名義輸美，故這也是中草藥進軍國際市場的一種警惕與隱憂。又如馬兜鈴酸的問題，也是中草藥進軍國際市場的一大阻礙，由於美國將中草藥及中草藥製品以食品或食品添加物看待，不以藥物管理，亦即包裝上不得標示療效；但美國藥物食品管理局（FDA）查證含馬兜鈴酸製品導致腎病變屬實，故於 2000 年禁止含馬兜鈴酸之草藥及製品輸入美國。儘管衛生署中醫藥委員會於本事件後，對中藥廠提出兩點要求，一、需於藥品外標示「長期服用引起腎病變」等警語；二、將原列入成藥改列爲醫師處方用藥。但在輿論的壓力與民眾健康的考量下，衛生署還是在 2003 年 11 月正式下令禁止含馬兜鈴酸之藥材馬兜鈴、廣防己、關木通、青木香、天仙藤之進口及販賣，並要求中藥廠回收所有含有馬兜鈴酸之製劑產品。

由麻黃素與馬兜鈴酸的例子來看，中草藥相關製劑的所要克服最大的敵人還是自己，唯有讓所有中藥廠商做好製劑品質的自我管控，並能配合世界植物藥趨勢，去蕪存菁，中草藥才可能由美好願景進而站穩國際主流醫療市場的舞台。而目前衛生署中醫藥委員會也適時提出了中藥用藥安全五年計畫，期能對八成以上來自中國大陸的中藥材做好品質管控，這個計畫包括了

中藥材的境外管制中心，境內管制中心與亞太標準品供應中心等等，主要便在於強化中草藥的品質管制，真正把有農藥殘留、重金屬殘留的問題藥材，阻擋於國門之外，確實去保障普羅大眾的用藥安全，並進而真正能把中草藥打進世界的主流醫療市場。